

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5971769号
(P5971769)

(45) 発行日 平成28年8月17日(2016.8.17)

(24) 登録日 平成28年7月22日(2016.7.22)

(51) Int.Cl. F I
C 1 2 Q 1/68 (2006.01) C 1 2 Q 1/68 Z N A A
G O 1 N 33/53 (2006.01) G O 1 N 33/53 Y

請求項の数 25 (全 87 頁)

(21) 出願番号	特願2013-558177 (P2013-558177)	(73) 特許権者	501378929
(86) (22) 出願日	平成24年3月15日 (2012.3.15)		ザ ユニバーシティー オブ ノースカロ
(65) 公表番号	特表2014-514278 (P2014-514278A)		ライナ アット チャペル ヒル
(43) 公表日	平成26年6月19日 (2014.6.19)		アメリカ合衆国, ノースカロライナ 27
(86) 国際出願番号	PCT/US2012/029226		599-4105, チャペル ヒル, バイ
(87) 国際公開番号	W02012/125828		ナム ホール 308, キャンパス ボッ
(87) 国際公開日	平成24年9月20日 (2012.9.20)		クス ナンバー 4105
審査請求日	平成27年1月30日 (2015.1.30)	(73) 特許権者	597025806
(31) 優先権主張番号	61/453,035		ワシントン・ユニバーシティ
(32) 優先日	平成23年3月15日 (2011.3.15)		Washington Universi
(33) 優先権主張国	米国 (US)		ty
			アメリカ合衆国63130ミズーリ州セン
			ト・ルイス、ワン・ブルッキングズ・ドラ
			イブ

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アントラサイクリン療法を用いて乳癌を処置する方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

Her2+サブタイプおよびHer-2-Eサブタイプの存在を、乳癌の処置を必要とする被験体におけるアントラサイクリンを含む乳癌処置の指標として使用するための方法であって、

(a) 前記被験体由来の生物学的サンプルをアッセイして、前記生物学的サンプルがHer2+サブタイプとして分類されるか否かを検出するステップと、

(b) 前記生物学的サンプルをアッセイして、前記生物学的サンプルがHer-2-Eサブタイプとして分類されるか否かを検出するステップと、を含み、

前記生物学的サンプルが、Her2+サブタイプおよびHer-2-Eサブタイプの両方として分類される場合は、アントラサイクリンを含む乳癌処置が前記被験体に施され、前記生物学的サンプルが、Her2+サブタイプおよびHer-2-Eサブタイプの両方ではない場合は、アントラサイクリンを含まない乳癌処置が前記被験体に施され、これにより前記被験体の乳癌が処置される、方法。

【請求項2】

前記生物学的サンプルをアッセイして、前記生物学的サンプルがHer2+サブタイプとして分類されるか否かを検出する前記ステップが、蛍光in situハイブリダイゼーション(FISH)または免疫組織化学(IHC)を用いて行われる、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

10

20

前記生物学的サンプルをアッセイして、前記生物学的サンプルがH e r - 2 - Eサブタイプとして分類されるか否かを検出する前記ステップが、表1に列記されている固有遺伝子を検出することによって行われる、請求項1に記載の方法。

【請求項4】

前記アントラサイクリンが、ダウノルピシン、ドキシソルピシン、エピルピシン、イダルピシン、バルルピシン、およびミトキサントロンからなる群から選択される、請求項1に記載の方法。

【請求項5】

前記アントラサイクリンがエピルピシンである、請求項4に記載の方法。

【請求項6】

アントラサイクリンを含む前記乳癌処置が、シクロホスファミド、フルオロウラシル（または5 - フルオロウラシルまたは5 - F U）、メトトレキセート、チオテパ、カルボプラチン、シスプラチン、タキサン、パクリタキセル、タンパク結合パクリタキセル、ドセタキセル、ピノレルピン、タモキシフェン、ラロキシフェン、トレミフェン、フルベストラント、ゲムシタピン、イリノテカン、イキサベピロン、テモゾロミド、トポテカン、ピンクリスチン、ピンブラスチン、エリブリン、ムタマイシン、カペシタピン、カペシタピン、アナストロゾール、エキセメスタン、レトロゾール、ロイプロリド、アバレリクス、ブセレリン、ゴセレリン、酢酸メゲストロール、リセドロネート、パミドロネート、イバンドロネート、アレンドロネート、デノスマブ、ゾレドロネート、トラスツズマブ、タイケルブ、またはベバシズマブ、またはこれらの組み合わせからなる群から選択される1つ以上の抗癌剤をさらに含む、請求項1に記載の方法。

【請求項7】

アントラサイクリンを含む前記乳癌処置が、シクロホスファミドおよび5 - フルオロウラシルからなる群から選択される1つ以上の抗癌剤をさらに含む、請求項1に記載の方法。

【請求項8】

アントラサイクリンを含まない前記乳癌処置が、シクロホスファミド、フルオロウラシル（または5 - フルオロウラシルまたは5 - F U）、メトトレキセート、チオテパ、カルボプラチン、シスプラチン、タキサン、パクリタキセル、タンパク結合パクリタキセル、ドセタキセル、ピノレルピン、タモキシフェン、ラロキシフェン、トレミフェン、フルベストラント、ゲムシタピン、イリノテカン、イキサベピロン、テモゾロミド、トポテカン、ピンクリスチン、ピンブラスチン、エリブリン、ムタマイシン、カペシタピン、カペシタピン、アナストロゾール、エキセメスタン、レトロゾール、ロイプロリド、アバレリクス、ブセレリン、ゴセレリン、酢酸メゲストロール、リセドロネート、パミドロネート、イバンドロネート、アレンドロネート、デノスマブ、ゾレドロネート、トラスツズマブ、タイケルブ、またはベバシズマブ、またはこれらの組み合わせからなる群から選択される1つ以上の抗癌剤をさらに含む、請求項1に記載の方法。

【請求項9】

アントラサイクリンを含まない前記乳癌処置が、シクロホスファミド、5 - フルオロウラシル、およびメトトレキセートからなる群の1つ以上の抗癌剤を含む、請求項1に記載の方法。

【請求項10】

前記生物学的サンプルが、細胞、組織、および体液からなる群から選択される、請求項1に記載の方法。

【請求項11】

前記組織が生検から得られる、請求項10に記載の方法。

【請求項12】

前記体液が、血液、リンパ液、尿、唾液、および乳頭吸引液からなる群から選択される、請求項10に記載の方法。

【請求項13】

10

20

30

40

50

Her2+サブタイプおよびHer-2-Eサブタイプの存在を、乳癌の処置を必要とする被験体において、アントラサイクリンを含む乳癌処置が有効である可能性の指標として使用するのための方法であって、

(a) 前記被験体由来の生物学的サンプルをアッセイして、前記生物学的サンプルがHer2+サブタイプとして分類されるか否かを検出するステップと、

(b) 前記生物学的サンプルをアッセイして、前記生物学的サンプルがHer-2-Eサブタイプとして分類されるか否かを検出するステップと、を含み、

前記生物学的サンプルが、Her2+サブタイプおよびHer-2-Eサブタイプの両方として分類される場合は、アントラサイクリンを含む前記乳癌処置が、前記被験体に有効である可能性が高い、方法。

10

【請求項14】

前記生物学的サンプルをアッセイして、前記生物学的サンプルがHer2+サブタイプとして分類されるか否かを検出する前記ステップが、蛍光in situハイブリダイゼーション(FISH)または免疫組織化学(IHC)を用いて行われる、請求項13に記載の方法。

【請求項15】

前記生物学的サンプルをアッセイして、前記生物学的サンプルがHer-2-Eサブタイプとして分類されるか否かを検出する前記ステップが、表1に列記されている固有遺伝子を検出することによって行われる、請求項13に記載の方法。

【請求項16】

前記アントラサイクリンが、ダウノルピシン、ドキシソルピシン、エピルピシン、イダルピシン、バルルピシン、およびミトキサントロンからなる群から選択される、請求項13に記載の方法。

20

【請求項17】

前記アントラサイクリンがエピルピシンである、請求項16に記載の方法。

【請求項18】

アントラサイクリンを含む前記乳癌処置が、シクロホスファミド、フルオロウラシル(または5-フルオロウラシルまたは5-FU)、メトトレキサート、チオテパ、カルボプラチン、シスプラチン、タキサン、パクリタキセル、タンパク結合パクリタキセル、ドセタキセル、ピノレルピン、タモキシフェン、ラロキシフェン、トレミフェン、フルベストラント、ゲムシタピン、イリノテカン、イキサベピロン、テモゾロミド、トポテカン、ビンクリスチン、ピンブラスチン、エリブリン、ムタマイシン、カペシタピン、カペシタピン、アナストロゾール、エキセメスタン、レトロゾール、ロイプロリド、アバレリクス、ブセレリン、ゴセレリン、酢酸メゲストロール、リセドロネート、パミドロネート、イバンドロネート、アレンドロネート、デノスマブ、ゾレドロネート、トラスツズマブ、タイケルブ、またはベバシズマブ、またはこれらの組み合わせからなる群から選択される1つ以上の抗癌剤をさらに含む、請求項13に記載の方法。

30

【請求項19】

アントラサイクリンを含む前記乳癌処置が、シクロホスファミドおよび5-フルオロウラシルからなる群の1つ以上の抗癌剤をさらに含む、請求項13に記載の方法。

40

【請求項20】

前記生物学的サンプルが、細胞、組織、および体液からなる群から選択される、請求項13に記載の方法。

【請求項21】

前記組織が生検から得られる、請求項20に記載の方法。

【請求項22】

前記体液が、血液、リンパ液、尿、唾液、および乳頭吸引液からなる群から選択される、請求項20に記載の方法。

【請求項23】

表1に列記されている固有遺伝子の検出に十分な試薬およびHer2の発現量の検出に

50

十分な試薬を含む、アントラサイクリンを含む乳癌処置が有効である可能性についてスクリーニングするためのキット。

【請求項 2 4】

表 1 に列記されている固有遺伝子の検出に十分な前記試薬がマイクロアレイを含む、請求項 2 3 に記載のキット。

【請求項 2 5】

Her 2 の発現量の検出に十分な前記試薬が Her 2 抗体を含む、請求項 2 3 に記載のキット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

【0001】

(関連出願への相互参照)

この出願は、2011年3月15日に出願された米国仮出願第61/453,035号(この内容は、その全体が参考として本明細書に援用される)の利益を主張する。

【0002】

(発明の分野)

本開示は、一般的には癌生物学の分野に関し、詳細には、特定の癌細胞表現型の検出および同定、ならびに適切な療法との相関の分野に関する。

【背景技術】

【0003】

20

(発明の背景)

アントラサイクリン療法は、多くの種類の腫瘍に対して効果的であることが証明されている。しかしながら、心毒性、二次性白血病、および嘔吐を含むアントラサイクリン療法に関連した副作用は深刻である。副作用がそれほど深刻ではない代替療法も知られている。したがって、アントラサイクリンをベースとする療法に対して最適に応答する癌の種類、およびアントラサイクリンに基づかない療法で治療する方が良い癌の種類を決定する必要性が当分野に存在する。本発明はこれらの必要性に対応する。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0004】

30

本発明は、乳癌処置を必要とする被験体において乳癌を処置する方法を提供する。この方法は、被験体由来の生物学的サンプルを提供するステップ；この生物学的サンプルをアッセイして、この生物学的サンプルがHer 2 + サブタイプとして分類されるか否かを決定するステップ；この生物学的サンプルをアッセイして、この生物学的サンプルがHer - 2 - E サブタイプとして分類されるか否かを決定するステップ；および被験体に乳癌治療を施すステップを含む。生物学的サンプルが、Her 2 + サブタイプおよびHer - 2 - E サブタイプの両方として分類される場合は、アントラサイクリンを含む乳癌処置が被験体に施される。生物学的サンプルが、Her 2 + サブタイプおよびHer - 2 - E サブタイプの両方ではない場合は、アントラサイクリンを含まない乳癌処置が被験体に施される。

40

【0005】

生物学的サンプルがHer 2 + サブタイプとして分類されるか否かを決定する生物学的サンプルのアッセイは、蛍光in situハイブリダイゼーション(FISH)または免疫組織化学(IHC)を用いて行われる。生物学的サンプルがHer - 2 - E サブタイプとして分類されるか否かを決定する生物学的サンプルのアッセイは、表 1 に列記されている固有遺伝子の少なくとも10、少なくとも15、少なくとも20、少なくとも25、または50すべてを検出することによって行われる。好ましくは、検出は、表 1 に列記されている固有遺伝子の50すべての検出である。表 1 の固有遺伝子リストのメンバーの発現を、ナノレポーターコードシステム(nCounter(登録商標)分析システム)を用いて決定することができる。

50

【0006】

アントラサイクリンは、ダウノルピシン、ドキシソルピシン、エピルピシン、イダルピシン、バルルピシン、およびミトキサントロンからなる群から選択される。好ましくは、アントラサイクリンはエピルピシンである。

【0007】

アントラサイクリンを含む乳癌処置はまた、シクロホスファミド、フルオロウラシル（または5 - フルオロウラシルまたは5 - FU）、メトトレキセート、チオテパ、カルボプラチン、シスプラチン、タキサン、パクリタキセル、タンパク結合パクリタキセル、ドセタキセル、ピノレルピン、タモキシフェン、ラロキシフェン、トレミフェン、フルベストラント、ゲムシタピン、イリノテカン、イキサベピロン、テモゾロミド（temozolomide）、トポテカン、ピンクリスチン、ピンブラスチン、エリブリン、ムタマイシン、カペシタピン、カペシタピン、アナストロゾール、エキセメスタン、レトロゾール、ロイプロリド、アバレリクス、ブセレリン（buserlin）、ゴセレリン、酢酸メゲストロール、リセドロネート（risedronate）、パミドロネート（pamidronate）、イバンドロネート（ibandronate）、アレンドロネート（alendronate）、デノスマブ（denosumab）、ゾレドロネート（zoledronate）、トラスツズマブ、タイケルブ（tykerb）、またはベバシズマブ、またはこれらの組み合わせも含み得る。好ましくは、アントラサイクリンを含む処置は、シクロホスファミドおよび/または5 - フルオロウラシルからなる群の1つ以上の抗癌剤も含む。アントラサイクリンを含まない乳癌処置は、シクロホスファミド、フルオロウラシル（または5 - フルオロウラシルまたは5 - FU）、メトトレキセート、チオテパ、カルボプラチン、シスプラチン、タキサン、パクリタキセル、タンパク結合パクリタキセル、ドセタキセル、ピノレルピン、タモキシフェン、ラロキシフェン、トレミフェン、フルベストラント、ゲムシタピン、イリノテカン、イキサベピロン、テモゾロミド、トポテカン、ピンクリスチン、ピンブラスチン、エリブリン、ムタマイシン、カペシタピン、カペシタピン、アナストロゾール、エキセメスタン、レトロゾール、ロイプロリド、アバレリクス、ブセレリン、ゴセレリン、酢酸メゲストロール、リセドロネート、パミドロネート、イバンドロネート、アレンドロネート、デノスマブ、ゾレドロネート、トラスツズマブ、タイケルブ、またはベバシズマブ、またはこれらの組み合わせも含む。好ましくは、アントラサイクリンを含まない処置は、シクロホスファミド、5 - フルオロウラシル、及びメトトレキセートからなる群の1つ以上の抗癌剤を含む。

【0008】

生物学的サンプルは、細胞、組織、または体液とすることができる。組織は、生検または塗抹標本から得ることができる。サンプルは、体液の抽出見本とすることもできる。これらの体液は、血液、リンパ液、尿、唾液、乳頭吸引液、および婦人科液体（gynecological fluid）を含み得る。

【0009】

本発明はまた、乳癌処置を必要とする被験体において、アントラサイクリンを含む乳癌処置が有効である可能性についてスクリーニングする方法も提供する。この方法は、被験体由来の生物学的サンプルを提供するステップ；この生物学的サンプルをアッセイして、この生物学的サンプルがHer2+サブタイプとして分類されるか否かを決定するステップ；およびこの生物学的サンプルをアッセイして、この生物学的サンプルがHer-2-Eサブタイプとして分類されるか否かを決定するステップを含む。生物学的サンプルが、Her2+サブタイプおよびHer-2-Eサブタイプの両方として分類される場合は、アントラサイクリンを含む乳癌処置が、この被験体に有効である可能性が高い。

【0010】

生物学的サンプルがHer2+サブタイプとして分類されるか否かを決定する生物学的サンプルのアッセイは、蛍光in situハイブリダイゼーション（FISH）または免疫組織化学（IHC）を用いて行われる。生物学的サンプルがHer-2-Eサブタイプとして分類されるか否かを決定する生物学的サンプルのアッセイは、表1に列記されて

10

20

30

40

50

いる固有遺伝子の少なくとも10、少なくとも15、少なくとも20、少なくとも25、または50すべてを検出することによって行われる。好ましくは、検出は、表1に列記されている固有遺伝子の50すべての検出である。表1の固有遺伝子リストのメンバーの発現を、ナノレポーターコードシステム(nCounter(登録商標)分析システム)を用いて決定することができる。

【0011】

アントラサイクリンは、ダウノルピシン、ドキソルピシン、エビルピシン、イダルピシン、バルルピシン、およびミトキサントロンからなる群から選択される。好ましくは、アントラサイクリンはエビルピシンである。

【0012】

アントラサイクリンを含む乳癌処置はまた、シクロホスファミド、フルオロウラシル(または5-フルオロウラシルまたは5-FU)、メトトレキサート、チオテパ、カルボプラチン、シスプラチン、タキサン、パクリタキセル、タンパク結合パクリタキセル、ドセタキセル、ピノレルピン、タモキシフェン、ラロキシフェン、トレミフェン、フルベストラント、ゲムシタピン、イリノテカン、エキサベピロン、テモゾロミド、トポテカン、ビンクリスチン、ピンブラスチン、エリブリン、ムタマイシン、カペシタピン、カペシタピン、アナストロゾール、エキセメスタン、レトロゾール、ロイプロリド、アバレリクス、ブセレリン、ゴセレリン、酢酸メゲストロール、リセドロネート、パミドロネート、イバンドロネート、アレンドロネート、デノスマブ、ゾレドロネート、トラスツズマブ、タイケルブ、またはベバシズマブ、またはこれらの組み合わせも含み得る。好ましくは、アントラサイクリンを含む処置は、シクロホスファミドおよび/または5-フルオロウラシルからなる群の1つ以上の抗癌剤も含む。

【0013】

生物学的サンプルは、細胞、組織、または体液とすることができる。組織は、腫瘍生検または外科標本から得ることができる。サンプルは、体液の抽出見本とすることもできる。これらの体液は、血液、リンパ液、尿、唾液、および乳頭吸引液を含み得る。

【0014】

本発明はまた、固有遺伝子の少なくとも10、少なくとも15、少なくとも20、少なくとも25、または50すべての検出に十分な試薬およびHer2の発現量の検出に十分な試薬を含む乳癌処置が有効である可能性についてスクリーニングするキットも提供する。好ましくは、このキットは、表1に列記されている固有遺伝子の50すべての検出に十分な試薬を含む。表1に列記されている固有遺伝子の少なくとも10、少なくとも15、少なくとも20、少なくとも25、または50すべての検出に十分な試薬は、マイクロアレイを含み得る。Her2の発現量の検出に十分な試薬は、Her2抗体とすることができる。

【0015】

別段の記載がなければ、本明細書で使用されるすべての科学技術用語は、本発明が属する分野の一般的な技術者によって一般的に理解されている意味と同じ意味を有する。本明細書では、単数形は、明確な別段の記載がなければ、複数形も含む。本明細書で説明される方法および材料と同様または等価の方法および材料は、本発明の実施または検査に使用することができるが、適切な方法および材料を以下に説明する。本明細書で言及されるすべての刊行物、特許出願、特許、および他の参考文献は、参照により本明細書に組み入れられるものとする。本明細書で引用される参考文献は、請求される発明の先行技術として認められるものではない。対立する場合は、定義を含む本明細書が優先する。加えて、材料、方法、および例は、単なる例示であり、限定を意図するものではない。本発明の他の特徴および利点は、以下の詳細な説明および特許請求の範囲より明らかになるであろう。

例えば、本発明は、以下の項目を提供する：

(項目1)

乳癌の処置を必要とする被験体の乳癌を処置する方法であって、

(a) 上記被験体由来の生物学的サンプルを提供するステップと、

10

20

30

40

50

(b) 上記生物学的サンプルをアッセイして、上記生物学的サンプルがHer2 + サブタイプとして分類されるか否かを決定するステップと、

(c) 上記生物学的サンプルをアッセイして、上記生物学的サンプルがHer - 2 - E サブタイプとして分類されるか否かを決定するステップと、

(d) 上記被験体に乳癌処置を施すステップと、を含み、

上記生物学的サンプルが、Her2 + サブタイプおよびHer - 2 - E サブタイプの両方として分類される場合は、アントラサイクリンを含む乳癌処置を上記被験体に施し、上記生物学的サンプルが、Her2 + サブタイプおよびHer - 2 - E サブタイプの両方ではない場合は、アントラサイクリンを含まない乳癌処置を上記被験体に施し、これにより上記被験体の乳癌を処置する、方法。

10

(項目2)

上記生物学的サンプルをアッセイして、上記生物学的サンプルがHer2 + サブタイプとして分類されるか否かを決定する上記ステップが、蛍光in situハイブリダイゼーション(FISH)または免疫組織化学(IHC)を用いて行われる、項目1に記載の方法。

(項目3)

上記生物学的サンプルをアッセイして、上記生物学的サンプルがHer - 2 - E サブタイプとして分類されるか否かを決定する上記ステップが、表1に列記されている固有遺伝子を検出することによって行われる、項目1に記載の方法。

(項目4)

上記アントラサイクリンが、ダウノルピシン、ドキシソルピシン、エピルピシン、イダルピシン、バルルピシン、およびミトキサントロンからなる群から選択される、項目1に記載の方法。

20

(項目5)

上記アントラサイクリンがエピルピシンである、項目4に記載の方法。

(項目6)

アントラサイクリンを含む上記乳癌処置が、シクロホスファミド、フルオロウラシル(または5 - フルオロウラシルまたは5 - FU)、メトトレキセート、チオテパ、カルボプラチン、シスプラチン、タキサン、パクリタキセル、タンパク結合パクリタキセル、ドセタキセル、ピノレルピン、タモキシフェン、ラロキシフェン、トレミフェン、フルベストラント、ゲムシタピン、イリノテカン、イキサベピロン、テモゾロミド、トポテカン、ピンクリスチン、ピンブラスチン、エリブリン、ムタマイシン、カペシタピン、カペシタピン、アナストロゾール、エキセメスタン、レトロゾール、ロイプロリド、アバレリクス、ブセレリン、ゴセレリン、酢酸メゲストロール、リセドロネート、パミドロネート、イバンドロネート、アレンドロネート、デノスマブ、ゾレドロネート、トラスツズマブ、タイケルブ、またはベバシズマブ、またはこれらの組み合わせからなる群から選択される1つ以上の抗癌剤をさらに含む、項目1に記載の方法。

30

(項目7)

アントラサイクリンを含む上記乳癌処置が、シクロホスファミドおよび5 - フルオロウラシルからなる群から選択される1つ以上の抗癌剤をさらに含む、項目1に記載の方法。

40

(項目8)

アントラサイクリンを含まない上記乳癌処置が、シクロホスファミド、フルオロウラシル(または5 - フルオロウラシルまたは5 - FU)、メトトレキセート、チオテパ、カルボプラチン、シスプラチン、タキサン、パクリタキセル、タンパク結合パクリタキセル、ドセタキセル、ピノレルピン、タモキシフェン、ラロキシフェン、トレミフェン、フルベストラント、ゲムシタピン、イリノテカン、イキサベピロン、テモゾロミド、トポテカン、ピンクリスチン、ピンブラスチン、エリブリン、ムタマイシン、カペシタピン、カペシタピン、アナストロゾール、エキセメスタン、レトロゾール、ロイプロリド、アバレリクス、ブセレリン、ゴセレリン、酢酸メゲストロール、リセドロネート、パミドロネート、イバンドロネート、アレンドロネート、デノスマブ、ゾレドロネート、トラスツズマブ、

50

タイケルブ、またはベバシズマブ、またはこれらの組み合わせからなる群から選択される1つ以上の抗癌剤をさらに含む、項目1に記載の方法。

(項目9)

アントラサイクリンを含まない上記乳癌処置が、シクロホスファミド、5-フルオロウラシル、およびメトトレキサートからなる群の1つ以上の抗癌剤を含む、項目1に記載の方法。

(項目10)

上記生物学的サンプルが、細胞、組織、および体液からなる群から選択される、項目1に記載の方法。

(項目11)

上記組織が生検から得られる、項目10に記載の方法。

(項目12)

上記体液が、血液、リンパ液、尿、唾液、および乳頭吸引液からなる群から選択される、項目10に記載の方法。

(項目13)

乳癌の処置を必要とする被験体において、アントラサイクリンを含む乳癌処置が有効である可能性についてスクリーニングする方法であって、

(a) 上記被験体由来の生物学的サンプルを提供するステップと、

(b) 上記生物学的サンプルをアッセイして、上記生物学的サンプルがHer2+サブタイプとして分類されるか否かを決定するステップと、

(c) 上記生物学的サンプルをアッセイして、上記生物学的サンプルがHer-2-Eサブタイプとして分類されるか否かを決定するステップと、を含み、

上記生物学的サンプルが、Her2+サブタイプおよびHer-2-Eサブタイプの両方として分類される場合は、アントラサイクリンを含む上記乳癌処置が、上記被験体に有効である可能性が高い、方法。

(項目14)

上記生物学的サンプルをアッセイして、上記生物学的サンプルがHer2+サブタイプとして分類されるか否かを決定する上記ステップが、蛍光in situハイブリダイゼーション(FISH)または免疫組織化学(IHC)を用いて行われる、項目13に記載の方法。

(項目15)

上記生物学的サンプルをアッセイして、上記生物学的サンプルがHer-2-Eサブタイプとして分類されるか否かを決定する上記ステップが、表1に列記されている固有遺伝子を検出することによって行われる、項目13に記載の方法。

(項目16)

上記アントラサイクリンが、ダウノルビシン、ドキソルビシン、エピルビシン、イダルビシン、バルルビシン、およびミトキサントロンからなる群から選択される、項目13に記載の方法。

(項目17)

上記アントラサイクリンがエピルビシンである、項目16に記載の方法。

(項目18)

アントラサイクリンを含む上記乳癌処置が、シクロホスファミド、フルオロウラシル(または5-フルオロウラシルまたは5-FU)、メトトレキサート、チオテパ、カルボプラチン、シスプラチン、タキサン、パクリタキセル、タンパク結合パクリタキセル、ドセタキセル、ピノレルピン、タモキシフェン、ラロキシフェン、トレミフェン、フルベストラント、ゲムシタピン、イリノテカン、エキサベピロン、テモゾロミド、トポテカン、ビンクリスチン、ピンブラスチン、エリブリン、ムタマイシン、カベシタピン、カベシタピン、アナストロゾール、エキセメスタン、レトロゾール、ロイプロリド、アバレリクス、ブセレリン、ゴセレリン、酢酸メゲストロール、リセドロネート、パミドロネート、イバンドロネート、アレンドロネート、デノスマブ、ゾレドロネート、トラスツズマブ、タイ

10

20

30

40

50

ケルブ、またはベバシズマブ、またはこれらの組み合わせからなる群から選択される1つ以上の抗癌剤をさらに含む、項目13に記載の方法。

(項目19)

アントラサイクリンを含む上記乳癌処置が、シクロホスファミドおよび5-フルオロウラシルからなる群の1つ以上の抗癌剤をさらに含む、項目13に記載の方法。

(項目20)

上記生物学的サンプルが、細胞、組織、および体液からなる群から選択される、項目13に記載の方法。

(項目21)

上記組織が生検から得られる、項目20に記載の方法。

10

(項目22)

上記体液が、血液、リンパ液、尿、唾液、および乳頭吸引液からなる群から選択される、項目20に記載の方法。

(項目23)

表1に列記されている固有遺伝子の検出に十分な試薬およびHer2の発現量の検出に十分な試薬を含む、アントラサイクリンを含む乳癌処置が有効である可能性についてスクリーニングするためのキット。

(項目24)

表1に列記されている固有遺伝子の検出に十分な上記試薬がマイクロアレイを含む、項目23に記載のキット。

20

(項目25)

Her2の発現量の検出に十分な上記試薬がHer2抗体を含む、項目23に記載のキット。

(項目26)

乳癌の処置を必要とする被験体において、アントラサイクリンを含む乳癌処置が有効である可能性についてスクリーニングする方法であって、

(a) 上記被験体由来の生物学的サンプルを提供するステップと、

(b) 上記生物学的サンプルをアッセイして、上記生物学的サンプルが基底様サブタイプとして分類されるか否かを決定するステップと、を含み、

上記生物学的サンプルが、基底様サブタイプとして分類される場合は、アントラサイクリンを含む上記乳癌処置が、上記被験体に有害である可能性が高い、方法。

30

【図面の簡単な説明】

【0016】

【図1】 図1は、試験デザインの解説図 (REMARK Diagram) を示す略図である。

【図2A】 図2Aは、シクロホスファミド、メトトレキセート、および5-フルオロウラシル (CMF) 処置計画を受けた患者における、PAM50固有遺伝子を用いて決定されたリスククラシファイア再発リスクスコア (ROR-S) の無再発生存率のカプラン-マイヤー (K-M) 曲線を示す線グラフである。

【図2B】 図2Bは、CMF処置計画を受けた患者における、PAM50固有遺伝子を用いて決定されたリスククラシファイアROR-Sの全生存率のK-M曲線を示す線グラフである。

40

【図2C】 図2Cは、シクロホスファミド、エビルピシン、および5-フルオロウラシル (CEF) 処置計画を受けた患者における、PAM50固有遺伝子を用いて決定されたリスククラシファイアROR-Sの無再発生存率のK-M曲線を示す線グラフである。

【図2D】 図2Dは、CEF処置計画を受けた患者における、PAM50固有遺伝子を用いて決定されたリスククラシファイアROR-Sの全生存率のK-M曲線を示す線グラフである。

【図3A】 図3Aは、臨床病理学的変数で補正された、PAM50固有サブタイプによる多変量コックス回帰分析修正無再発生存率 (RFS) ハザード比のプロットを示している

50

。【図3B】図3Bは、臨床病理学的変数で補正された、PAM50固有サブタイプによる多変量コックス回帰分析修正全生存率(OS)ハザード比のプロットを示している。

【図4-1】図4Aは、HER2-Eサブタイプにおける処置群CEFとCMFの無再発生存率のK-M曲線を示す線グラフである。図4Bは、基底様サブタイプにおける処置群CEFとCMFの無再発生存率のK-M曲線を示す線グラフである。図4Cは、LumBサブタイプにおける処置群CEFとCMFの無再発生存率のK-M曲線を示す線グラフである。図4Dは、LumAサブタイプにおける処置群CEFとCMFの無再発生存率のK-M曲線を示す線グラフである。図4Eは、HER2-Eサブタイプにおける処置群CEFとCMFの全生存率のK-M曲線を示す線グラフである。図4Fは、基底様サブタイプにおける処置群CEFとCMFの全生存率のK-M曲線を示す線グラフである。図4Gは、LumBサブタイプにおける処置群CEFとCMFの全生存率のK-M曲線を示す線グラフである。図4Hは、LumAサブタイプにおける処置群CEFとCMFの全生存率のK-M曲線を示す線グラフである。

10

【図4-2】図4Aは、HER2-Eサブタイプにおける処置群CEFとCMFの無再発生存率のK-M曲線を示す線グラフである。図4Bは、基底様サブタイプにおける処置群CEFとCMFの無再発生存率のK-M曲線を示す線グラフである。図4Cは、LumBサブタイプにおける処置群CEFとCMFの無再発生存率のK-M曲線を示す線グラフである。図4Dは、LumAサブタイプにおける処置群CEFとCMFの無再発生存率のK-M曲線を示す線グラフである。図4Eは、HER2-Eサブタイプにおける処置群CEFとCMFの全生存率のK-M曲線を示す線グラフである。図4Fは、基底様サブタイプにおける処置群CEFとCMFの全生存率のK-M曲線を示す線グラフである。図4Gは、LumBサブタイプにおける処置群CEFとCMFの全生存率のK-M曲線を示す線グラフである。図4Hは、LumAサブタイプにおける処置群CEFとCMFの全生存率のK-M曲線を示す線グラフである。

20

【図4-3】図4Aは、HER2-Eサブタイプにおける処置群CEFとCMFの無再発生存率のK-M曲線を示す線グラフである。図4Bは、基底様サブタイプにおける処置群CEFとCMFの無再発生存率のK-M曲線を示す線グラフである。図4Cは、LumBサブタイプにおける処置群CEFとCMFの無再発生存率のK-M曲線を示す線グラフである。図4Dは、LumAサブタイプにおける処置群CEFとCMFの無再発生存率のK-M曲線を示す線グラフである。図4Eは、HER2-Eサブタイプにおける処置群CEFとCMFの全生存率のK-M曲線を示す線グラフである。図4Fは、基底様サブタイプにおける処置群CEFとCMFの全生存率のK-M曲線を示す線グラフである。図4Gは、LumBサブタイプにおける処置群CEFとCMFの全生存率のK-M曲線を示す線グラフである。図4Hは、LumAサブタイプにおける処置群CEFとCMFの全生存率のK-M曲線を示す線グラフである。

30

【図4-4】図4Aは、HER2-Eサブタイプにおける処置群CEFとCMFの無再発生存率のK-M曲線を示す線グラフである。図4Bは、基底様サブタイプにおける処置群CEFとCMFの無再発生存率のK-M曲線を示す線グラフである。図4Cは、LumBサブタイプにおける処置群CEFとCMFの無再発生存率のK-M曲線を示す線グラフである。図4Dは、LumAサブタイプにおける処置群CEFとCMFの無再発生存率のK-M曲線を示す線グラフである。図4Eは、HER2-Eサブタイプにおける処置群CEFとCMFの全生存率のK-M曲線を示す線グラフである。図4Fは、基底様サブタイプにおける処置群CEFとCMFの全生存率のK-M曲線を示す線グラフである。図4Gは、LumBサブタイプにおける処置群CEFとCMFの全生存率のK-M曲線を示す線グラフである。図4Hは、LumAサブタイプにおける処置群CEFとCMFの全生存率のK-M曲線を示す線グラフである。

40

【図5】図5Aは、アジュバントCEF処置およびアジュバントCMF処置によって階層化されたHER2-Eサブタイプセントロイド(centroid)に対する相関の連続関数として無再発生存率の予測値を示す線グラフである。図5Bは、アジュバントCEF

50

処置およびアジュバントCMF処置によって階層化されたHER2-Eサブタイプセントロイドに対する相関の連続関数として全生存率の予測値を示す線グラフである。連続関数は、標準的な臨床病理学的変数およびHER2-Eセントロイドを含む多変量コックスモデルから作成した。X軸は、腫瘍のHER2-Eセントロイドに対する相関を示している；すなわち、正の相関値が高ければ高いほど、そのサンプル内のHER2-Eサブタイプ成分が多い。Y軸は、個々の患者の5年における予測無再発生存率および予測全生存率を示している。

【発明を実施するための形態】

【0017】

本発明は、アントラサイクリンを含む乳癌処置が、乳癌に罹患している患者に投与するのに最適であるか否かを決定する方法を提供する。乳癌患者が、アントラサイクリンを含む処置を受けるべきであるか否かの決定は、固有遺伝子発現セットを用いた乳癌のサブタイプの決定、および蛍光in situハイブリダイゼーション(FISH)または免疫組織化学(IHC)を用いることによる乳癌のHer2状態の決定を含む。本開示はまた、乳癌患者が、アントラサイクリンを含む処置を受けるべきであるか否かを決定し、そしてこの決定に基づいて患者に最適な乳癌処置を施すことによって乳癌を治療する方法を提供する。

10

【0018】

Perouら、(2000) Nature 406:747-752で説明されている固有遺伝子は、同一個体からの生物学的サンプル複製物間での発現の変動が小さく、かつ異なる個体からのサンプル全体での発現の変動が大きいものが統計学的に選択される。したがって、固有遺伝子は、乳癌の分類のためのクラシファイア遺伝子として使用される。臨床情報は、乳癌固有サブタイプを導き出すためには使用されなかったが、この分類は、予後に重要であることを証明している。固有遺伝子スクリーニングを使用して、乳癌を様々なサブタイプに分類することができる。乳癌の主要な固有サブタイプは、管腔A(LumA)、管腔B(LumB)、HER2富化(Her-2-E)、基底様(Basal-like)、および正常様(Normal-like)と呼ばれる(Perouら、Nature, 406(6797):747-52(2000); Sorlieら、PNAS, 98(19):10869-74(2001))。

20

【0019】

PAM50遺伝子発現アッセイ(それぞれ参照により本明細書に組み入れられる、Parkerら、J Clin Oncol., 27(8):1160-7(2009)および米国特許出願公開第2011/0145176号)は、標準的なホルマリン固定パラフィン包埋腫瘍組織から固有サブタイプを同定することができる。この方法は、教師付きアルゴリズム(supervised algorithm)を使用して乳癌固有サブタイプに従って被験体サンプルを分類する。このアルゴリズムは、本明細書ではPAM50分類モデルと呼ばれ、乳癌固有サブタイプの分類に優れているとして本明細書で同定された、固有遺伝子の指定サブセットの遺伝子発現プロフィールに基づいている。この遺伝子のサブセットおよびそれらの検出専用のプライマーが表1に示されている。

30

【0020】

40

【表 1 - 1】

表1. PAM50固有遺伝子リスト

遺伝子	代表的なGENBANK アクセッション番号	順方向プライマー	配列 番号	逆方向プライマー	配列 番号
ACTR3B	NM_020445 NM_001040135	AAAGATTCCTGGG ACCTGA	1	TGGGGCAGTTCTGTA TACTTC	51
ANLN	NM_018685	ACAGCCACTTTCA GAAGCAAG	2	CGATGGTTTTGTACA AGATTTC	52
BAG1	NM_004323	CTGGAAGAGTTGA ATAAAGAGC	3	GCAAATCCTTGGGCA GA	53
BCL2	NM_000633	TACCTGAACCGGC ACCTG	4	GCCGTACAGTTCCAC AAAGG	54
BIRC5	NM_001012271	GCACAAAGCCATT CTAAGTC	5	GACGCTTCCTATCAC TCTATTC	55
BLVRA	BX647539	GCTGGCTGAGCAG AAAG	6	TTCCTCCATCAAGAG TTCAACA	56
CCNB1	NM_031966	CTTTCGCCTGAGCC TATTT	7	GGGCACATCCAGAT GTTT	57
CCNE1	BC035498	GGCCAAAATCGAC AGGAC	8	GGGTCTGCACAGACT GCAT	58
CDC20	BG256659	CTGTCTGAGTGCC GTGGAT	9	TCCTTGTAATGGGGA GACCA	59

10

20

【 0 0 2 1 】

【表 1 - 2】

CDC6	NM_001254	GTAAATCACCTTCT GAGCCT	10	ACTTGGGATATGTGA ATAAGACC	60
CDCA1	NM_031423	GGAGGCGGAAGAA ACCAG	11	GGGGAAAGACAAAG TTTCCA	61
CDH3	BC041846	GACAAGGAGAATC AAAAGATCAGC	12	ACTGTCTGGGTCCAT GGCTA	62
CENPF	NM_016343	GTGGCAGCAGATC ACAA	13	GGATTTTCGTGGTGGG TTC	63
CEP55	AB091343	CCTCACGAATTGCT GAACTT	14	CCACAGTCTGTGATA AACGG	64
CXXC5	BC006428	CATGAAATAGTGC ATAGTTTGCC	15	CCATCAACATTCTCT TTATGAACG	65
EGFR	NM_005228	ACACAGAATCTAT ACCCACCAGAGT	16	ATCAACTCCCAAACG GTCAC	66
ERBB2	NM_001005862	GCTGGCTCTCACA CTGATAG	17	GCCCTTACACATCGG AGAAC	67
ESR1	NM_001122742	GCAGGGAGAGGAG TTTGT	18	GACTTCAGGGTGCTG GAC	68
EXO1	NM_130398	CCCATCCATGTGA GGAAGTATAA	19	TGTGAAGCCAGCAA TATGTATC	69
FGFR4	AB209631	CTTCTTGGACCTTG GCG	20	TATTGGGAGGCAGG AGGTTTA	70
FOXA1	NM_004496	GCTACTACGCAGA CACG	21	CTGAGTTCATGTTGC TGACC	71
FOXC1	NM_001453	GATGTTCGAGTCA CAGAGG	22	GACAGCTACTATTCC CGTT	72
GPR160	AJ249248	TTCGGCTGGAAGG AACC	23	TATGTGAGTAAGCTC GGAGAC	73
GRB7	NM_005310	CGTGGCAGATGTG AACGA	24	AGTGGGCATCCCGTA GA	74
HSPC150 (UBE2T)	NM_014176	GGAGATCCGTCAA CTCCAAA	25	AGTGGACATGCGAG TGGAG	75
KIF2C	NM_006845	TGGGTCGTGTCAG GAAAC	26	CACCGCTGGAAACT GAAC	76
KNTC2	NM_006101	CGCAGTCATCCAG AGATGTG	27	CGTGACATCCATGA CCTT	77
KRT14	BC042437	ACTCAGTACAAGA AAGAACCG	28	GAGGAGATGACCTT GCC	78

10

20

30

40

【 0 0 2 2 】

【表 1 - 3】

KRT17	AK095281	GTTGGACCAGTCA ACATCTCTG	29	GCCATAGCCACTGCC ACT	79
KRT5	M21389	TGTGGCTCATTAG GCAAC	30	CTTCGACTGGACTCT GT	80
MAPT	NM_001123066	GACTCCAAGCGCG AAAAC	31	CAGACATGTTGGTAT TGCACATT	81
MDM2	M92424	CCAACAAAATATT CATGGTTCTTG	32	AGGCGATCCTGGGA AATTAT	82
MELK	NM_014791	CCAGTAGCATTGT CCGAG	33	CCCATTTGTCTGTCT TCAC	83
MIA	BG765502	GTCTCTGGTAATGC ACACT	34	CTGATGGTTGAGGCT GTT	84
MKI67	NM_002417	GTGGAATGCCTGC TGACC	35	CGCACTCCAGCACCT AGAC	85
MLPH	NM_024101	AGGGGTGCCCTCT GAGAT	36	TCACAGGGTCAAAC TCCAGT	86
MMP11	NM_005940	CGAGATCGCCAAG ATGTT	37	GATGGTAGAGTTCCA GTGATT	87
MYBL2	BX647151	AGGCGAACACACA ACGTC	38	TCTGGTCACGCAGGG CAA	88
MYC	NM_002467	AGCCTCGAACAAT TGAAGA	39	ACACAGATGATGGA GATGTC	89
NAT1	BC013732	ATCGACTGTGTAA ACAAC TAGAGAAG A	40	AGTAGCTACATCTCC AGGTTCTCTG	90
ORC6L	NM_014321	TTTAAGAGGGCAA TGGAAGG	41	CGGATTTTATCAACG ATGCAG	91
PGR	NM_000926	TGCCGCAGAACTC ACTTG	42	CATTTGCCGTCCTTC ATCG	92
PHGDH	AK093306	CCTCAGATGATGC CTATCCA	43	GCAGGTCAAAACTCT CAAAG	93
PTTG1	BE904476	CAGCAAGCGATGG CATAGT	44	AGCGGGCTTCTGTAA TCTGA	94
RRM2	AK123010	AATGCCACCGAAG CCTC	45	GCCTCAGATTTCAAC TCGT	95
SFRP1	BC036503	TCGAACTGAAGGC TATTTACGAG	46	CTGCTGAGAATCAA AGTGGGA	96
SLC39A6	NM_012319	GTCGAAGCCGCAA TTAGG	47	GGAACAAACTGCTCT GCCA	97

10

20

30

40

【 0 0 2 3 】

【表 1 - 4】

TMEM45 B	AK098106	CAAACGTGTGTTCT GGAAGG	48	ACAGCTCTTTAGCAT TTGTGGA	98
TYMS	BQ056428	TGCCCTGTATGATG TCAGGA	49	GGGACTATCAATGTT GGGTTCTC	99
UBE2C	BC032677	GTGAGGGGTGTCA GCTCAGT	50	CACACAGTTCACTGC TCCACA	100

表 2 は、表 1 の P A M 5 0 遺伝子の選択配列を示す

10

【 0 0 2 4】

【表 2 - 1】

表 2

GENBANK アクセッション 番号	配列	配列 番号 :
NM_020445	CAGCGGCGCTGCGGGCGCTCGCGGGAGACGCTGCGCGCGGGGCTAGCGGGCGGGGAGCGGACGGCGCAGG GGGCGCTCTCGGGCTGCGGGCGGGGCGGAGCGCGCGCGCTCCCGAGCATGCGCAGGCTCCCTGCCTCCCTG CGTGGTGGACTGTGGCACC GGGTATACCAAGCTTGGCTACGCAGGCAACACTGAGCCCCAGTTCATTATT CCTTCATGTATTGCCATCAGAGAGTCAGCAAAGGTAGTTGACCAAGCTCAAAGGAGAGTGTGGAGGGAG TTGATGACCTTGACTTTTTCATAGGAGATGAAGCCATCGATAAACCTACATATGCTACAAAAGTGCCGAT ACGACATGGAATCATTGAAGACTGGGATCTTATGAAAAGGTTTATGAGCAAGTGGTITTTAAATATCTT CGAGCTGAACCTGAGGACCATTATTTTTAAATGACAGAACCCTCCACTCAATACACCAGAAAAACAGAGAGT ATCTTGCGAAAATTATGTTTGAATCATTTAACGTACCAGGACTCTACATTCAGTTCAGGCAGTGTGGC CTTGGCGGCATCTTGGACATCTCGACAAGTGGGTGAACGTACGTTAACGGGGATAGTTCATTGACAGCGGA GATGGAGTCACCCATGTTATCCAGTGGCAGAAGGTTATGTAATGGAAAGCTGCATCAAACACATCCCGA TTGCAGGTAGAGATATACGTATTTTCATTCAACAGCTGCTAAGGGAGAGGGAGTGGGAATCCCTCCCTGA CGAGCATCTGCGGCCACAACCCCGCTTTGGAGTCATGCTTAGTGTCTGCGTGAACGGCTCGTTCGATG TTGCCAAGTATGATGTGGATCCCGGAAGTGGATCAAACAGTACACGGGTATCAATGCGATCAACCAGA AGAAGTTGTTATAGACGTTGGTTACGAAAGATTCTCGGGACCTGAAAATATCTTCCACCCGGAGTTTGC CAACCCAGACTTTATGGAGTCCATCTCAGATGTTGTTGATGAAGTAATACAGAACTGCCCATCGATGTG CGGCGCCCGCTGTATAAGAAATGTGCTACTCTCAGGAGGCTCCACCATGTTCAAGGATTTCCGGACCGGAC TGCAGAGGGATTGAAAGAGAGTGGTGGATGCTTAGGCTGAGGCTCAGCGAGGAGCTCAGCGCGGGAGGAT CAAGCCGAAGCTGTGGAGGTCAGGTGGTCACGCATCAGATGACGCGCTACGCCGTGTTGGTTCGGAGGC TCCATGCTGGCCTCGACTCCCGAGTCTTTCAGGCTGCGCACCAAGAAGACTATGAAGAGTACGGGC CCAGCATCTGCGGCCACAACCCCGCTTTGGAGTCATGCTTAGTGTCTGCGTGAACGGCTCGTTCGATG GTGTCACGTTGGGGAACAAGTGTCTTTCAGAACCCAGAGAAGGCCCGCTTCTGTAATAGCGACGTCGG TGTGCTGCCAGCAGCGTGTCTTGCATTGCGGTTGCATGAGGGCGGGCGCGGGCCCTTCAGTAAAAGCCA TTTATCCGTGTGCGGACCGCTGTCTGCGAGCCTCCTCTTCTCCCGCCCTCCTCACCCTCGCTCTCCCTC CTCCCTCCTCCCGAGCTGTAGCTGACAAATACAATTCTGAAGGAATCCAAATGTGACTTTGAAAATTG TTAGAGAAAACAACATTAGAAAATGGCGCAAAATCGTTAGGTCCAGGAGAGAAATGTGGGGCGCAAACC CTTTCCCTCCAGCCATTTTTGTAATAAAATGTTTAAACTTGAAATACAAATCGATGTTTATATTCC TATCATTTTGIATTTTATGGTATTTGGTACAACCTGGCTGATAC TAAGCACGAATAGATATTGATGTTATG GAGTGTGTAATCCAAAGTTTTTAAATGTGAGGCATGTTCTGATATGTTTATAGGCAACAAATAAAACA GCAAACTTTTTGCCACATGTTTGTAGAAAATGATTTACTTTTATGGAGTGACATGAAGTTTGAACAC TAAACAGTAATGTATGAGAATTACTACAGATACATGATCTTTTAGTTTTTTGTTTGAACCTTCTGGA GCTGTTTTATAGAAGATGATGGTTTTGTTGCGGTGAGTGTGGATGAAATACCTCCTTGCACCATTGTAA TAAAAGCTGTTAGAATATTTGTAATAATC	101
NM_00104013 5	CAGCGGCGCTGCGGGCGCTCGCGGGAGACGCTGCGCGCGGGGCTAGCGGGCGGGGAGCGGACGGCGCAGG GGGCGCTCTCGGGCTGCGGGCGGGGCGGAGCGCGCGCGCTCCCGAGCATGCGCAGGCTCCCTGCCTCCCTG CGTGGTGGACTGTGGCACC GGGTATACCAAGCTTGGCTACGCAGGCAACACTGAGCCCCAGTTCATTATT CCTTCATGTATTGCCATCAGAGAGTCAGCAAAGGTAGTTGACCAAGCTCAAAGGAGAGTGTGGAGGGAG TTGATGACCTTGACTTTTTCATAGGAGATGAAGCCATCGATAAACCTACATATGCTACAAAAGTGCCGAT ACGACATGGAATCATTGAAGACTGGGATCTTATGAAAAGGTTTATGAGCAAGTGGTITTTAAATATCTT CGAGCTGAACCTGAGGACCATTATTTTTAAATGACAGAACCCTCCACTCAATACACCAGAAAAACAGAGAGT ATCTTGCGAAAATTATGTTTGAATCATTTAACGTACCAGGACTCTACATTCAGTTCAGGCAGTGTGGC CTTGGCGGCATCTTGGACATCTCGACAAGTGGGTGAACGTACGTTAACGGGGATAGTTCATTGACAGCGGA	102

20

30

40

【 0 0 2 5】

【表 2 - 2】

	<p>GATGGAGTCACCCATGTTATCCAGTGGCAGAAGGTTATGTAATTGGAAGCTGCATCAAACACATCCCGA TTGCAGGTAGAGATATTACGTATTTTCATTCAACAGCTGCTAAGGGAGAGGGAGGTGGGAATCCCTCCTGA GCAGTCACTGGAGACCAGCAAAAGCCATTAAAGGAGAAATACGTACATTTGCCCGATATAGTCAAAGGAA TTTGCCAAAGTATGATGTGGATCCCGGAAGTGGATCAAACAGTACACGGGTATCAATGCGATCAACCAGA AGAAGTTTGTATAGACGTTGGTTACGAAAGATTCCGGGACCTGAAATATTTCTTCACCCGGAGTTTCG CAACCCAGACTTTATGGAGTCCATCTCAGATGTTGTTGATGAAGTAATACAGAACTGCCCATCGATGTG CGGCGCCCGCTGTATAAGCCCGAGTTCTTTTCAGGTCTGCCACACCAAGAAGGACTATGAAGAGTACGGGC CCAGCATCTGCCGCCACAACCCCGCTTTTGGAGTCAATGCTTAGTGTCTGCCTGAACCGGCTCGTTCGATG GTGTACAGTTGGGGAACAAGTGTCTTCAGAACCCAGAGAAGGCCGCCGTTCTGTAAATAGCGACGTCGG IGTTGCTGCCAGCAGCGTGTGCTTGCATTGCCGGTGCATGAGGGCGGGCGGGCCCTTCAGTAAAAGCCA TTTATCCGTGTGCCGACCCGTGTCTGCCAGCCTCCTCCTTCTCCCGCCCTCCTCACCCTCGCTCCTCCTC CTCCCTCCTCCTCCGAGCTGTAGCTGACAAATACAATTTCTGAAGGAATCCAAATGFGACTTTGAAAATG TTAGAGAAAACAACATTAGAAAATGGCGCAAAATCGTTAGGTCCAGGAGAGAATGTGGGGGCGCAACCC CTTTCCCTCCAGCCTATTTTGTAAATAAAATGTTTAACTTGAATACAAATCGATGTTTATATTTCC TATCATTTTGTATTTATGTTATTTGGTACAACGGCTGATACTAAGCACAAATAGATATGATGTTATG GAGTGCATGTAATCCAAAGTTTAAATGTTGAGGATGTTCTGATATGTTATAGGCAACAAATAAAACA GCAAACTTTTTGCCACATGTTTGTAGAAAATGATATACTTTATGGAGTGACATGAAGTTTGAACAC TAAACAGTAATGATGAGAATTACTACAGATACATGATATCTTTTAGTTTTTTTGTGTTGAACTTTCGGGA GCTGTTTTATAGAAGATGATGTTTGTGTCGGTGTGTTGGATGAAATACCTCCTTGCACCATTGTAA TAAAGCTGTTAGAATATTTGTAATATC</p>	
<p>NM_018685</p>	<p>CTCGGCGCTGAAATTCAAATTTGAACGGCTGCAGAGCCGAGTCCGTCCTGGAAGCCGAGAGGAGAGGA CAGCTGGTTGTGGGAGAGTTCCCCCGCTCAGACTCCTGGTTTTTCCAGGAGACACACTGACTGAGAC TCACTTTTCTCTTCGTAATTTGAACCCCGTTCCATCGTCTCGTAGTCCGACGCTGGGGCGATGGAT CCGTTTACGGAGAAACGCTGGAGCGAACCCGTGCCAGCGGAGAGAATCTCAGAGAAAATGGCTGAGA GGCCCCACAGCAGCTCCAAGGCTATGACTCATGCTAAGCGAGCTAGACAGCCACTTTCAGAAGCAAGTAA CCAGCAGCCCTCTCTGGTGGTGAAGAGAAATCTGTACAAAACCATCGCCATCAAAAACAGCCTGTCT GACAACACTGAAGTAGAAGTTCTAACTTGGAAAATAAACACCCAGTTGAGTCGACATCTGCAAAATCTT GTCTCCAAGTCTGTGTCTCCAGGTGACGCCACAAGCAGCAGATACCATCAGTGATCTGTGTGCTGT CCCGGCATCACTGCTGGGCATGAGGAGAGGGCTGAACTCAAGATTTGAAGCAACTGCAGCCTCCTCAGTT AAAACACGTTATGCAAAAACCTGCAGAGCAACGCCCGCTGGGATAATGATGATATGACAGATGACATTC CTGAAAGCTCACTCTTCTCACCAATGCCATCAGAGGAAAAGGCTGCTTCCCTCCAGACCTCTGCTTTC AAATGCTCGGCAACTCCAGTTGGCAGAAAGGGCCGCTTGGCCAACTTCTGCTGCAACTATTTGCTCCTG GAAGATGATGTAATCACTCATTTGCAAAAACAAACAGTGTACAAGAACAGCCTGGTACCCTGTGTTAT CCAAATTTTCTCTGCAAGTGGAGCATCTGCTAGGATCAATAGCAGCAGTGTTAAGCAGGAAGCTGAT CTGTTCCAAAGGGATGGCGATGCCTCTTTGAATAAAGCCCTATCCTCAAGTGTGATGATGGCTCTTTG GTAAATGCTCAATTTCCAGCTCTGTGAAAGCTACTTCCAGTGAAATCTACTACATCTATCACTGATG CTAAAAGTTGTGAGGACAAAATCCTGAGTACTTCCAAAACCTTATTAGTCTCTGAAAACGGGGT ATCGAAAACCAATGTGAAGTCAACTTTATCCAGACAGTTCCATCCAAGGGAGAATTAAGTAGAGAAAT TGCTGCAATCTCAATCTAAAGACAAATCTACGACACCAGGAGGAACAGGAATTAAGCCTTTCTGGAAC GCTTTGGAGAGCGTTGTCAAGAACATAGCAAAAGAAAGTCCAGCTCGTAGCACACCCACAGAACCCCAT TATTACTCCAATAACAAGGCCATCCAAGAAAGATTATCAAGCAAGACACATCTCACTACTACCCGAT TTAGCACACAGCTCAAGCAGGAACGTCAAAAAGAACTAGCATGCTTTCGTGGCCGATTTGACAAGGGCA ATATATGGAGTGCAGAAAAAGGGGAAACTCAAAAAGCAAACTAGAAAACAAACAGGAAACTCACTG TCAGAGCACTCCCTCAAAAACACCAAGGTGTTTCAAAAACCTCAGTCACTTCCAGTAAACAGAAAAGGTG ACCGAAAACAGATACCAGCCAAAATTTCTAGTACAGAACCTAAAGGTTTCACTGAATGCCAAATGACGA AATCTAGCCCTTTGAAAATAACATTTGTTTTAGAAAGAGGACAAATCCTTAAAGTAACATCAGACCCAAA GGTTGAGCAGAAAATTTGAAGTGATACGTGAAATTTGAGATGAGTGTGGATGATGATGATCAATAGTTCG AAAGTAATTAATGACCTTTCAGTGTCTTAGAGGAAGGTGAACATGATATGGAGAAGAGCCAAGAGG AGATGGATCAAGCATTAGCAGAAAAGCAGCGAAGAACAGGAAGATGCACGAAATATCTCCTCAATGTCTT ACTTGCACCATTTGCCACAAACAGTTGGTGTGGTAAAGTCCAGAGAGTTTAGTGTCCACACCTAGACTGGAA TTGAAAGACACCAGCAGAAAGTGTGAAAGTCCAAAACAGGAAAATTCAAAAGAACTCGTGTCCCTCGAG CTGAATCTGGTGATAGCCTTTGGTTCTGAAGATCGTGTATCTTTTACAGCATTGATGCATATAGATCTCA AAGATTCAAAAGAAAACAGAACGTCATCAATAAAGCAGGTGATTGTTCCGGAAGGAAGATGTTACTTCAAAA CTGGATGAAAAAATAATGCCTTTCTTGTCAAGTTAATATCAAAACAGAAAATGCAGGAACTCAATAACG AAATAAATATGCAACAGACAGTGTATCAAGCTAGCCAGGCTCTTAACTGCTGTGTGATGAAGAACA TGGAAAAGGGTCCCTAGAAGAAGCTGAAGCAGAAAGACTTCTTTCTAATTTGCAACTGGGAAGAGAACACTT TTGATTGATGAATTAATAAATTAAGAACGAAGGACCTCAGAGGAAGAATAAGGCTAGTCCCAAGTG AATTTATGCCATCCAAGGATCAGTTACTTTGTGAGAAATCCGCTTGCCTCTAAAAGCAGATTTTGTCTG CAGTACGGTTCAGAAAACAGATGCAGCAAAATTAATTAATTAATACTAAAAGCAGGAGCTGAAAAAT ATGGTAGCCACACCATTAGCAAGTACTTCAAACTCTCTTAAACGGTGTGATGCTCTGACATTCACACTAGCAT TTACTCTGCAAGATGATCCAATGACTTTGAAATAAATATGAAGTTTACAGCTTTGGTGCAAAAAGAAAGA TCCCTCAGGCCTTGATAAGAAGAAAAAACAATCCAAGTCCAAGGCTATTAATCCAAGGACCTCTCACA TCTATAACCACAAAAGCAACATTCTTCTCAGTATGGCCAGTCCAGGAGGCTTAGTGTGTGCGAA</p>	<p>103</p> <p>20</p> <p>30</p> <p>40</p>

【表 2 - 3】

	<p>CCAGCAACTTCGCCCTTGTGGATCTTACACATTATCATTTGCTTCAGTAGGAAATACIAAGTTTGTCT GGACAAGGTCCTTTTATCTTCTTTGGAAGGTCATATTTATTTAAAAATAAAATGTCAAGTGAATTC AGTGTGGAAGAAAGAGGTTTTCTAACCAATATTTGAAGATGTTAGTGGTTTTGGTGCCCTGGCATCGAAGAT GGTGTGTTCTTTCTGGAACGTATATCTTATTGGACTTATCCAGATGATGAGAAACGCAAGATCCCAT AGGAAGGATAAATCTGGCTAATTGTACCAGTCTGCAGATAGAACCAGCCAACAGAGAAATTTTGTGCAAGA CGCAACACTTTTGAATTAATTACTGTCCGACCACAAAGAGAAGATGACCCGAGAGACTCTTGTGAGCCAT GCAGGGACACACTCTGTGTTACCAAGAACTGGCTGTCTGCAGATACTAAAGAAGAGCGGGATCTCTGGAT GCAAAAACCAATCAAGTTCTTGTGATATTCGCCCTCTGGCAACCTGATGCTTGTCTACAAACCTATTGGA AAGCCTTAAACCGGGAAATTTCCATGCTATCTAGAGGTTTTTGTATGTCATCTTAAAGAAACACTTAAAGA GCATCAGATTTACTGATTGCATTTTATGCTTTAAGTACGAAAGGGTTTTGTGCCAATATTCACCTACGTATT ATGCAGTATTTATACTTTTGTATGTAAAACCTTAACTGATTTCTGTCTATCAATGAGTAGAAGTAA ATACATTATAGTTGATTTTGTCTAAATCTTAAATTTAAAAGCCTCATTTTCTTAGAAATCTAATATTTCAGT TATTCATGACAAATTTTTTAAAAGTAAGAAATCTGAGTTGTCTTCTGGAGCTGAGGTTCTGAAAGC AGCAACGCTTTTCAGGGTTGGAGACGAAACCCATTCTCCAACTCAGTAGTTTTTTCGAAAGGCTGTG ATCATTATTGATCGTGATATGACTTGTACTAGGGTACTGAAAAAAATGCTCTAAGGCCCTTACAGAAAC ATTTTTAGTAATGAGGATGAGAACTTTTCAAATAGCAAAATATATATTGGCTTAAAGCATGAGGCTGTCT TCAGAAAAGTGATGTGGACATAGGAGGCAATGTGTGAGACTTGGGGTTCAATATTTTATATAGAAGAT TAATAAGCACATGGTTTACATTTACTCAGCTACATATATGACAGTGTGGTGCACATTTTCACAGAAITCT GGCTTCATTAAGATCATTATTTTTGCTGCCGTAGCTTACAGACTTAGCATATTAGTTTTTCTACTCTTAC AAGTGTAAATGAAAAATCTTTATATATAAAAAGTAAACTGTTATGAAGCTGCTATGCTAATAAATACT TTGCTTGCCAAAGTGTITGGGTTTTGTTGTTGTTGTTGTTGTTGTTGTTTTGGTTCATGAACAACAGT GTCTAGAAAACCCATTTGAAAAGTGAAAAATTTAAGTCACTTACCTTTAAACCGCTTTTTTAAAAA TTATAAAATATTGTAAGCAGGGTCTCAACTTTTAAATACACTTTGAACCTCTCTGAAATATTAAAG TTCTTTATGACCTCATTTATAAACACTAAATCTGTCACTTCTGTGCTATTTATTTTTTATTATTCAA TGTATTTTTCTGTGCATATTATAAAAATATATTTATGAGCTCTTACTCAAATAAATACCTGTAATG TCTAAAAGGAAAAAATAAAAAAAAAA</p>	
NM_004323	<p>AGGCCGGGGCGGGCTGGGAAGTAGTCGGGGCGGGTTTTGTGAGACGCCGCTCAGCTTCCATCGCTGGGC GGTCAACAAGTGCGGGCTGGCTCAGCGCGGGGGGGCGCGGAGACCGCGAGGGGACCGGGAGCGGCTGGG TTCCCGGCTGCGCGCCCTTCGGCCAGGCGGGAGCCGCGCCAGTCGGAGCCCCGGCCAGCGTGGICCG CCTCCCTCTCGCGCTCCACCCTGCCCGGAGTACTGCCAGCGGGCATGACCGACCCACCAGGGCGCCGCG CCGGCGCTCGCAGGCGCGGATGAAGAAGAAAACCCGGCGCCGCTCGACCCGGAGCGAGGAGTTGACCCG GAGCGAGGAGTTGACCTGAGTGAGGAAGCGACCTGGAGTGAAGAGGCCACCCAGAGTGAGGAGGCGAC CAGGGCGAAGAGATGAATCGGAGCCAGGAGTGACCCGGGAGGAGTCGACCCGGAGCGAGGAGTTGA CCAGGGAGGAAATGGCGGCAGCTGGGCTCACCGTACTGTCAACCCACAGCAATGAGAAGCAGCACTTCA TGTTACCTCCAGCAGGGCAGCAGTGAACAGTTGTCCAGACCTGGCCAGGTTGTTGAAGAGGTCATA GGGTTCCACAGCTTTTCAGAACTCATATTTAAGGGAAAACTCTGAAAGGAAATGGAACACCCGTTGT CAGCATTGGAATACAAGATGGTTGCCGGTCTATGTTAATTTGGGAAAAGAACAGTCCACAGGAAGAGGT TGAACATAAAGAAAGTTGAAACATTTGGAGAAGTCTGTGGAGAAGATAGCTGACACAGTGGAAAGTTGAAT AAAGAGCTTACTGGAAATCCAGCAGGGTTTTCTGCCCAAGGATTTGCAAGCTGAAGCTCTCTGCAAACTG ATAGGAGAGTAAAAGCCACAATAGAGCAGTTTATGAAGATCTTGGAGGAGATTGACACACTGATCTTGCC AGAAAATTTCAAAGACAGTAGATTGAAAAGGAAAGGCTTGGTAAAAGGTTTCAAGCATCTCCAGCCGAG TGTGACACAGTGGAGCAGAACATCTGCCAGGAGACTGAGCGGCTGCAGTCTACAAAATTTGCCCTGGCCG AGTGAGGTGTAGCAGAAAAAGGCTGTGCTGCCCTGAAGAAATGGCGCCACCAGCTCTGCCGCTCTTGGAGC GGAATTTACCTGATTTCTTCAGGGCTGCTGGGGCAACTGGCCATTTGCCAATTTTCTACTCTCACACT GGTTCTCAATGAAAAATAGTGTCTTTGTGATTTTGTGATTTTGTGATTTTGTGATTTTGTGATTTTGTG GTGGTTGTACTGTCCAGCAATCCACCTTTTCTGGAGAGGGCCACCTCTGCCAAATTTTCCAGCTGTTTT GGACCTCTGGGTGCTTTCTTTGGGCTGGTGGAGGCTCTAATTTGCCCTGGGCCAGTTTCAGGTTTATAGG CCCCCTCAGCTCTCAGATACATGAGGGCTTCTTTGCTCTTGTGATCGTGTAGTCCCATAGCTGTAAAACC AGAAATCACCAGGAGGTTGCACCTAGTCAGGAATATTTGGGAATGGCCTAGAACAAGGTTTGGCACATAA GTAGACCCTTATCCCTCATTGTGACCTAATCCAGAGCATCTGGCTGGGTTGTTGGGTTCTAGACTTTG TCCTCACCCTCCAGTGACCTGACTAGCCACAGGCCATGAGATACCAGGGGGCGGTTCTCTGATGGAGC CTGTGGTTGATGCAAGGCTTCTTTGTCCCAAGCAAGTCTTCAGAAGTTAGAACCAGTGTGACTGAG TCTGTGCTTGAACCAGGCCAGAGCCATGGATTAGGAAGGGCAAGAGAAAGGCCACAGAAATGAGTAAAGC AGGCAGGTTGGTGAAGCCAACCATAAACTTCTCAGGAGTGACATGTGCTTCTTCAAAGGCATTTTGTFTA ACCATATCTTCTGAGTTCTATGTTTCTTTCACAGCTGTCTATCCATTTTGTGGACTGTCCCCACCCC CACCCATCATTTGTTTTTAAAAAATTAAGCCCTGGCGCAGCAGCTCATGCCTATAAATCCGACACTTTGG GAGGCTGAGGCGGGGGATCACTTTGAGCCAGGAGTTTGGAGCCAGCCAGGCAACATAGCAAAACCCCA TTCTGTCTTAAAAAATAAAAAAAAAAATTAGCTTGGCGTAGTGGCATGTGCCATAAATCCAGCTACT GGGGAGGCTGAGGCACAAGAAATCATTTGAACCTGGGAGGTAGAGGTTGCTGTGAGCCGAGATTACGCCCC TGCACCTCCAGCTGGGTACACAGAGTGAGACTCCATCTCAGAAAAAATAAATTTGAGTCAAGGTGACGTAG CTCCTTCTGTAGTCCAGCTACTTTGGGAGGCTGAGGCAGAGGATCACTTGAAGCCAGGAGTTTGTGTC TAGTCTGGGCAACATAGCAAGACCCCATCTCTAAAATTTAAGTAAAGTAAAGTAGATAAATAAAGAAAA AAAAACTGTTTATGTGCTCATATAAAGTAGAAGAGTGGTTTGTCTTTTTTTTTTTTTTTGGATTAAATG</p>	104

10

20

30

40

【表 2 - 4】

	<p>AGGAAATCAATCTGTGGCTCTAGTCATAATTTATGCTTAATAACATGGATAGTAGCCCTTTCGCGTATAA CTCTACCTAAAGACTCACATCATTGGCAGAGAGAGAGTCGTTGAAGTCCCAGGAATTCAGGACTGGGCA GGTTAAGACCTCAGACAAGGTAGTAGAGGTAGACTTGTGGACAAGGCTCGGGTCCCAGGCCACCGCACCC CAACTTTAATCAGAGTGGTTCACIATATGATCTATTTTGTGTGATAGCTGTGTGGCGTGGGCCACAACAT TTAATGAGAAGTACTGTGCACCAACTGCCGAACACCATCTCTAACTATTCATATATATATAGTCATTTA ATCTTTACATAACTTGAGAGGTAGACAGATATCCTTATTTTAGAGATGAGGAAACCAAGAGAAGTCTAGGT CATTAGCGCAAGGTTGTAGAGTAAGCGGCAAGCAAGACACAAGCTGGGTGGTTTTGGTTTTAGAGCCA GTGCTTTTCCCTCTACTGTACTGCTCTCAACCAACACAGGGTGCACAGGCCCATTTCTGTATTTTTT TCCTCTTGTCTCTGCTCTCCCTCTAGCTCCCACTTCCTCTGTCTCTAGTTCATTTCTTTAGAGCAG CCCGAGTGATCATGAAGTGCAATCTTGGCATGTGAGTCCCCTGCTTGAACCCCTCCAATGGCTCATT CTCTTTAGGCAAAAAGTCTTTACCCCATGCTCTTCCCATCTCATCTCAACCCCTCATTTGTGGCTGTCT TGCTGTGAGCCACTCTCTTTAGGTCTCAGATGCACGACCCCTCTCTGCTGGGGTCTTTGCTCC TGCTACTACCTCTGTCTGAAACAGCTCCTCACCCTTCTCTCCAAACCCACCCTTGTATAGGTGACTTT GTTCACTCCTTACAGAAATCAACTCACATGCTCTTGCATGGAGAACCCTCACCTACTGTGTGAGACCTTT TCCAGCCCCCAGGTGGGATCCTCTCTCGACTTCCCATACATTTCTTTACAGCATTACATAGTCCATGA TAGTTTTACTTGTGGGATTATTTGGTTAATCTTTGCCTTTAACACCAGGGTTCCTTGGGTGAAGGAGCTTC TTATCTTGGTAAACAGCATTATTTCAAGCATAACTTGTAAATAAGTTATATTACATATATAACATATATA TATAATAACATAACATATATAACATATATAACAAGCATAACTTGTATATAGTCTTGTATATAGTAAGACC TCAATAAATATTTGGAGAACAAAAA</p>	
NM_000633	<p>TTCTGTGAAGCAGAAGTCFGGGAATCGATCTGGAAATCCTCCTAATTTTACFCCCTCTCCCGCGACT CCTGATTCAATGGGAAGTTTCAATCAGCTATAACTGGAGAGTGTGAAGATTGATGGGATCGTTGCCTT ATGCATTTGTTTTGGTTTTTACAAAAGGAAACTTGACAGAGGATCATGCTGTACTTAAAAATAACAACAT CACAGAGGAAGTAGACTGATATTAACAATACTTACTAATAATAACGTCCTCATGAAATAAAGATCCGAA AGGAATTTGGAATAAAAATTTCCGTGATCTCATGCCAAGGGGAAACACAGAAATCAAGTGTTCGCGTGA TTGAAGACACCCCTCGTCCAAGAATGCAAGACATCCAATAAAAATAGCTGGATTATAACTCCTCTCTCT TCTCTGGGGCGCGTGGGGTGGGAGCTGGGCGGAGAGGTGCGCTTGGCCCCGTTGCTTTCCCTCTGGGA AGGATGGCGCACGCTGGGAGAACAGGGTACGATAACCGGGAGATAGTGTGAAGTACATCCATTATAAGC TGTCCGAGAGGGGCTACGAGTGGGATGCGGGAGATGTGGGCGCGCGCCCCGGGGGCGCCCCCGCACC GGGCATCTTCTCCAGCCCGGGCACACGCCCATCCAGCCGCAATCCCGGACCCGGTCCGACAGGACC TCGCCCCGTCAGACCCCGCGTCCCCCG TCCACCTGACCCTCCGCCAGCGCGGCGAGACTTCTCCCGCGCTACC CGCGGACTTCGCCGAGATGTC CAGCCAGCTGCACCTGACCGCTTCCACCGCGCGGGAGCTTTGCCACGGTGTGGAGGAGCTCTTCAGG GACGGGTGAACTGGGGAGGATTTGTCCTTTTGGTTCGGTGGGTGATGTGTGTGGAGAGCTCA ACCGGGAGATGTCCGCCCTGGTGGACAACATCGCCCTGTGGATGAGTACCTGAAACCGGACCTGCA CACCCTGGATCCAGGATAACGGAGGTGGGATGCTTTTGGGAAGTGTAGCGCCCGAGCATGCGGCTCTG TTTGAATTTCTCTGGCTGTCTCTGAAGACTCTGCTCAGTTTGGCCCTGGTGGGAGCTTGCATCACCCTGG GTGCCCTATCTGGGCCACAAGTGAAGTCAACATGCCTGCCCAAACAAATATGCAAAAGGTTCTACTAAAGC AGTAGAAATAATATGCATTGTCTAGTGTATGACCATGAAACAAAGCTGCAGGCTGTTTTAAGAAAAATAAC ACACATATAAACATCACACACACAGACAGACACACACACACAACAATAACAGTCTTCAGGCAAAAACG TCGAATCAGCTATTTACTGCCAAAGGGAATATCATTTATTTTTACATTATTAAGAAAAAAGATTTAT TTATTTAAGACAGTCCCATCAAACTCCGTCTTTGGAAAATCCGACCACTAATGCCAAAGCAGCTTCG TGTGGCTCCACCTGGATGTTCTGTGCTGTAAACATAGATTGCTTTCCATGTTGTGGCCGGATCACCA TCTGAAGAGCAGACGGATGGAAAAAGGACCTGATCATTGGGGAAGCTGGCTTTCTGGCTGCTGGAGGCTG GGGAGAAGGTGTTCAATCACTTGCATTTCTTTGCCCTGGGGGCTGTGATATAACAGAGGGAGGGTTCCT GTGGGGGAAGTCCATGCCTCCCTGCCCTGAAGAAGAGACTCTTTGCATATGACTCACATGATGCATACC TGGTGGGAGGAAAAGAGTTGGGAAGTTCAGATGGACCTAGTACCCTAGATTTCCACGCCGAAGGACA GCGATGGGAAAAATGCCCTTAAATCATAGGAAAGTATTTTAAAGCTACCAATTTGTCGGAGAAAAGCA TTTTAGCAATTTATAACAATATCATCCAGTACCTTAAGCCCTGATTTGTTATATTTCATATATTTTGGATAC GCACCCCAACTCCCAATCTGGCTCTGTCTGAGTAAAGAAACAGAATCCCTGGAACCTGAGGAAGTGA ACATTTCCGGTACTTCCGCATCAGGAAGGCTAGAGTTACCCAGAGCATCAGGCCGCCACAAGTGCCTGCT TTTAGGAGACCGAAGTCCCGAGAAGCTGCTGTGTCAGCTTGGAGGCTTGTCTGGAACCTGAGCCCGG GGCCCTCACTGGCCCTCCAGGGATGATCAACAGGGCAGTGTGGTCTCCGAATGCTGGAAGCTGATGG AGCTCAGAATTCCTACTGTCAAGAAAGAGCAGTAGAGGGGTGTGGCTGGGCCCTGCACCTGGGGCCCTCC AGGTAGGCCGTTTTTACGTGGAGCATGGGAGCCACGACCTTCTTAAGACATGTATCAGTGTAGAGGGA AGGAACAGAGGCCCTGGGCCCTTCTATCAGAAGGACATGGTGAAGGC TGGGAACGTTGAGGAGGCAAT GGCCAGGCCATTTTGGCTGTAGCACATGGCAGCTTGGCTGTGTGGCTTGGCCACTGTGATGTTTTAA AGCAAGGCTTTAAATGACTTTGGAGAGGGTCAAAAATCCTAAAAGAAGCATTGAAGTGAAGTGTATGGA TTAATTTGACCCTGTCTATGGAATTACATGTAAACATTAATCTGTCTAGTGTAGTTTGGTTTTATTGAA AACTGACAAAAAAGTTCCAGGTGTGGAATATGGGGTTATCTGTACATCTGGGGCATAAAAA AAATCAATGGTGGGAACATAAAAGAAGTAAACAAAAGAAGTGACATCTCAGCAAAATAAATAGGAAAT TTTTTTCTCCAGTTTGAATCAGCCTTGAACATTTGATGGAATAACCTGTGGCATTTATTGCATTATA TACCATTTATCTGTATTAACTTGGAATGTACTCTGTTCAATGTTAATGCTGTGGTTGATATTTCGAAA GCTGCTTAAAAAATACATGCATCTCAGCGTTTTTTTGTTTTTAATTTGATTTAGTTATGGCCATACA</p>	105

10

20

30

40

【表 2 - 6】

	<p>AGTGAATGTGTCGGACCTCATGTTGTTGAGGCTGTCACAGTCCCTGAGTGTGGACTTGGCAGGTGCCTGT TGAATCTGAGCTGCAGGTTCCCTTATCTGTGCACACCTGTGCCCTCCAGAGGACAGTTTTTTTGTTGTTGT GTTTTTTGTTTTTTTTTTTTTTGGTAGATGCATGACTTTGTGTGTGATGAGAGAATGGAGACAGATCCCT GGCTCCTCTACTGTTTAAACAACATGGCTTTCTTATTTTTGTTGAATGTTAATTCACAGAATAGCACAAA CTACAATTAATAACTAAGCACAAAAGCCATTCTAAGTCATTGGGGAAACGGGGTGAACCTCAGGTGGATGAG GAGACAGAATAGAGTGATAGGAAGCGTCTGGCAGATACCTTTTTGCCACTGCTGTGTGATTAGACAGGC CCAGTGAGCCCGGGGCACATGCTGGCCGCTCCTCCCTCAGAAAAAGGCAGTGGCCATAATCCTTTTTTAA ATGACTTGGCTCGATGCTGTGGGGACTGGCTGGGCTGCTGCAGGCCGTGTGTCTGCAGCCCAACCTTC ACATCTGTACAGTTCTCCACACGGGGGAGAGACCGAGTCCGCCAGGTCCCCGCTTCTTTTGAGGGCAGC AGCTCCCGCAGGGCTGAAGTCTGGCGTAAGATGATGGAATTTGATTCGCCCTCCTCCCTGTCAATAGAGCTG CAGGGTGGATTGTTACAGCTTCGCTGGAACCTCTGGAGGTCATCTCGCTGTTCTCGAGAAAATAAAAAG CCTGTCAATTTCAAACACTGCTGTGGACCCTACTGGGTTTTTAAAAATATGTCAGTTTTTCATCGTCTGCC CTAGCCTGCCAAACAGCCATCTGCCAGACAGCCGAGTGGAGATGAGCGTCTGGCAGAGACCCAGTGT TCTGTGGGCTTGGCAGAGCCAGAACCCGAGACCTGTTTGTATGATCCGGGGCTCCTTCGGGCTATG AACTGAAAATGCATTCAGACCCACTTATTTCTGCCACATCTGAGTCCGCCCTGAGATAGACTTTTTCCCTC TAAACTGGGAGAATATCACAGTGGTTTTTGTAGCAGAAAATGCACTCCAGCCCTCTGTACTCATCTAAGC TGCTTATTTTTGATATTTGTGTGAGTCTGTAATGGATACCTTCACTTTAATAACTGTTGCTTAGTAATG GCTTTGTGAGAAGCTGGAAAAAATGTTTTGCTTCAACTCCTTTGATGAGCAGCGGCTGATGTTGAT CTCGGCTTCTGTGAGCCTGTGCTGTGGGCAGGGCTGAGCTGGAGCCGCCCTCTCAGCCCGCTGCCAGG GCCTTTCTTAAAGGCCATCCTTAAACCAGACCTCATGGCTACCAGCACCTGAAAGCTTCCTCGACAT CTGTTAATAAAGCCGTAGGCCCTTGTCTAAGTGAACCCGCTAGACTTCTTTTCAGATACATGTCCACAT GTCCATTTTTTCAGGTTCTCTAAGTTGGAGTGGAGTCTGGAAAGGGTGTGAAATGAGGCTTCTGGGCTATG GGTGAGGTTTCCATGGCAGGTTAGAGCCCTCGGGCCAAC TGCCATCC TGGAAAGTAGAGACAGCAGTGC CCGCTGCCAGAAGAGACCAGCAAGCCAAACTGGAGCCCCATTGCAGGCTGTGCCTATGTGAAAGAGT AACTCACAATTGCCAAATAAGTCTCATGTGGTTTTATCTAAAAAATAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA</p>	
BX647539	<p>AATGAGGGTATTTATAAACTACTTAAATTAATAAAGAATGAGACATCAGACTTACAGTTTTTGGATAC TA ATTTTTTTCACTTAACGTTTCAATATGATGATAGGAGTTTTCCATCCTATATAACCGCTGTGGATCTGATC TTGGGCACGTTAACCAACCTCTTGTGTCCCTCGATTTTCTCACCTGTAAAAGTGGGGTAAATCATATGCT TACTTAGTAGGATAGCCCTGAAGAATAAGTGACTTAGCGAACATAAATAGCTTACAATAGGGTTTTTCAGC ATGGGAAGGATTTCAGTAAATGTTAGCTGTCTCATCATCACCCACTACAAAAGGAAGCAATCTGTGGCTG TTTTTCCATCATTAAATGTAATTTCTATAGTACGATTTCCCAAGAAGATATTAATAATGAAATAAAGGT ATTGGTATATTCCTAATATTTCTTAAAAGATTGTATTGATAAATAATGCTATCCTTCCCTTAAACGGGAT GCATTCAGAAAACAAGTCAAATGTTAGACAAAGTATCAGAAGGAAATCTGTAGCCAGACAGCTAAA AATTACAATAGGGTCTCTAATTTACTTCAACTTTTTTAGGAATAAATCTCAGTGTGTTTTCCACATTT CATATGTAATTTTTTTTTTTTTTTTTTTGAGACAGAGCCTCGCCCTGTACCAGGCTGGAGTACAGTG GGCGATCTCGGCTCACTGCAACTTCCACCTGCTGGGTTCAAGCAATTTCTTGCACCTCAGGTGATCCAC CGCCTCGGCCCTCCCAAAGTGGCTGACAGGGAATCCCACTGTGCAGGAGC TGCGGCATTTTCATTCTGAT TCTCTTTGGGCTATCCAGGACTCTGATGACATGATCATATATTTATCAGTAGTAACAGGTTGGGCCATTT GTTTTTTGTGGTAAATCATATATTTAAGATT TTAGAAAATAGGTTGATAGCCATGTATTTGGAAATTTGAA AAAGACATTGCATTACTCAGCTTCAAATTAAGCTTTAATCAAAATAGTGAACCTTTCCATTAATGGACAGT GTATACTTTTTGTGTATTTAAAAAATAAATACTGAAATATAGTGCCTTTGTGACAGGGGAGCTTGGTTC CTGACAAATGCTCTTGTAGCCTTTTTTTTTTTTTTGAGATGGAGTCTCACTGTGTACCCAGGCTGGAGT GCAGTGGCCCATCTTGGCTCACTGCAACCTCCGCCCTCGGGTTCAAGTGATTCCTATCTCCAGCTTC CTAAGTAGCTGGGATTACAGGCACGCACCACCATGACCAGCTAATTTTTTACTTTTTAGTAGAGACAGGG TTTTGCCATGTTGGCTAGGTTGGTCTCGAACCTCTGACCTCAAGTAATCCACCACCATGGCCTCCCAA AGTGTGGGATTACAGGCGTGGCCATTTCAACCCGGCCCTCTCTCCGCTTTGAGCTGTGAGGAAATAGC TACATTACATGAGCTGCTAGATCTGCCTTATGTCAGAAATGAAGTTGAACCTTCAGGAACAGTGACAT ATATACACACTGATATTTCCAAAGTACAAATGCCCAAATTGATCCCAAAGGAATTAAGGTCATTTGCCAA CAAAATCACAGAATAGTAACAAAATAAATAAGAATAAATATGGCCAGGATGCTGCAAAC TGATATAC TG CCAAGTTTATCAGTTGGGAATCCCAACAGTGAAGCAATAAATAAATAAAGGAATTTAAGGAGACTTTTT ATAGAAGATGGGAAGGATTGGAGGAGCCAACTGATGGTGGGACACAGGGAAGAGCTTCAGTGGG CACCATCCCTCTCTGTTTTGAAGGGGTAGGGAGGGGACAGAGCTGGGAGGGGGGCTGGAATACTGC TGGAGGAGCCACTCCCTTCCAGACCTGCTGTGGCCATCACAGAATGCAGCCACTGCCAGAGCAGCAGCCC GAGGAACAGGAGGGGAGCACAAGTACCTAGCCTCTCTCTCTGTTCTTGTGCTTGTGCTGCGCATCTCCTC CACTGGCTAAACCCAGCTGGATGCTAAGAGTACAGTCAAGCTGCTGCTGCTGAGGAGGGACCCAGGGACC ACCATCAGCAAGGGATCCAATGCTTTCTGCTCTGCAAGATGAAGGTTGGGGCGCGGGGGGCTCTAC TCTTAGGGATATTGTGGAAATAAAGGAAAATAGGCAAAAAATGTTTTGAAAAACAAAGCACATAC TGC GCACCCGTTGGCCACTACTGCTTTTGACCCCTGGCTCTGTTTCATGAAGTAATGCTGTGCTATCTCTTT TTAGGTGCTACAGGATTTCTTTAGGTTGTTTTCTGTCCACCATATTTCAACTCATGTGTGCTGTTTTGTT</p>	107

10

20

30

40

【表 2 - 7】

	<p>GTGCTAAAACAAATATTGCTGATGCCTGAGTGAATAGTTGAATATTTATATAAGTCAAATTTATACGT AATGATTTTTCTTGTAACTTAGCCGTTTCCTTTTACAACTCAGAAAACTCAGACTTTGAAAAGCCCT TGAAGTTCCCTCACCCTGAAATCTGAGAAGCTTGGAGCGCCTTAAAAAATC TAAAGGAAAAACAAAACAGTGAA AGAACATGATATAGTCAGTGTAGAGAATAAAATTTTTATGTAATTAATTTGAGGATGCAGATAACACA TTGTGAAATCTTGCTTGTAATAAAATCTCGATCTGCTGAAAGAAAGATGTTCTCTCTAGAGATCTTTGAAA CATAATTTATTGAGCTTTTAAAAATGTTAGAAAACAAAAGTTAGACCACACATATTTCTGGCGTGTGGAAGAT TTGCATTCCTTCCCCTGCCCCCCCCGCCACACTTGTGAGTTGTGCCTGTGTACGCACTTCTGTAGC ACTCGGCTGGGCAGAAATCATCTTTAGCAGCTAAGGGAACATAGTTATGATCTGGACCTTCTGGGAGTGG TCAGTGCCCAAGAACAGGTATGGGACTCCAGAAAGTTCTGCTCTCAACCTATTTTGAATAGAGTTACA CATTGTTCTACAATTTATTGAGTTAATAAGCAGCTCTTTTCAAACGTGATTATGCCCTTCCAAGTTTAAA TACACTAGACTTTAGTGAAGTAATTGACCTCATCTCATTCTCTCTCTGTATATTAAGATCACTTTTCAG TAAAAGGTAGAAGCTTTTGAAGTGGTGGAGGAGGAGTGGAGGAGGACATAGAGCAGATAGGGGCTGGAA AGTGGGGTGGAGGAGAGAGTGGCTTCTCTTTGGCAGAGTACCAAGGAAAAGCCCTATCTGTACAGAACT TTGTGCTGGGAACCTTGATGGCTGCAACCTGAGCCTCAACCTAGTTTGGTTGGCGGAGCCAGAAGGAAAGC TAAAAACCTTCAGTTAACCAGCCAGACACCAAGAAAAGTTAAACCGAAAGAGAACCCCCACCCCGCA AAAAAAGAAGTAAAGTGGGTAAAGTGATATCATGTTAGCACAGAAAAGAGAACATAAGGGTTCATCTAAG TTCATCTGCCCTCTTCTATTTCAAGGTGCAGAACTAAGGCACAAGGGACCCCGTGTCTGCTCTTGA TCACATAGCTAGTGGGTGCCAAGCCAGGCTAGAACTCTGTTCTCTGGGGTACAGGCCTGGCTTCTATC CCTCTAGAGAGATAGCTCATCTGTGTGCACCTGAGCCCGTTGTGTTTCGGAGTCAAAGCAAATAAAGGCT CAAACCTCAAGACTGTTTTGCAGACCCGGCTGCAGTAGATATGGGGGAGGAGAACCTGCTTTAAATGTC TTCAAGCAAGTTGTTTTCTGCAAAGGTGTTGACTTTTTCTTCAACTTCTTAGTGAGTCACTGCAGCCTG AGCTGTTATTTGTCTAATGCAATAATTCAGAACTAACTCAAAGTTCCTTTTTTAAATTTATTGTTA TTTAGAGACAGAGTCTTGCCTGTTGCCCAGGCTGGAGTGCAGTGGTGTGATCTGGCTCACGTCAGCCT CTGCCCTCTGGGTTCAAGCAATCTCATGTCACAGCCTCCGAAATAGCTGGTATGCAAGGCTCGTGCAC CACCCCTGCTAATTTTTGTAATTTTAGTGGAGACACGGTTTCGCCATGTTGGCCGGGCTCGCTTGAGC TCTTGGCCTCAGGTGATCCGCCCCCTCGCCCTCCCAAGTGCCTGGGATTCAGCCCTGAGCCCTCCACAC CCGGCCTATTTATTTATTTTAAATTTGGCTGCTCTTAGAAAAGGCATACCATGTTTCTGGATGGGAAGGCT TATTAATTCACCCCTAATTTAATGTATAAATTTGATGCAATCATAGTCACAGTCCCAGTGGAAATTTTTAA CTGGTAAAGATGTTCTAAAATTAATGAGAGAAC TTGAATTACCAGGTATTTGAAACACTGTAAAGCCACAA TCATGTAAACAGTATGTTATAACCATGGGAATAGAGGCTGTGTATACAGCAGAAAAAAGTGAAAAAAGA ATAACTGTATTCATAAAAAATTTAAATGTGGAGTCACTGGGGGAAAGGATTAATAATTCGATAATGTAGAA ACAACCTCAACTATTTGGAGAAATGTAATTTAGAGCCTTATCTCATGCCATATACAAAATACTATTTAG ATTTGATTAATAAATAAAAAAATAAAAAA</p>	<p>10</p> <p>20</p> <p>30</p> <p>40</p>
<p>NM_031966</p>	<p>CGAACGCCCTTCGCGCATCGCCCTGGAAACGCATTCTCTGCGACCGGCAGCCGCAATGGGAAGGGAGTG AGTGCCACGAACAGGCCAATAAGGAGGGAGCAGTGGGGGTTTTAAATCTGAGGCTAGGCTGGCTCTTCTC GGCGTCTCCGGCGGAACCGCTGTTGGTTTCTGCTGGGTGTAGGTCCTTGGCTGGTCCGGCTCCCGTGT TCTGCTTCTCCCGCTGAGCTGCTGCTGGTGAAGAGGAAGCCATGGCCCTCCGAGTACCAGGAACCTCG AAAAATTAATGCTGAAAATAAGGCGAAGATCAACATGGCAGGCGCAAAGCGCTTCTACGGCCCTGCTG CAACCTCCAAGCCCGGACTGAGGCCAAGAACAGCTCTTGGGGACATGGTAAACAAGTCAAGTGAACAAC CGAGGCCAAAAATGCCTATGAAGAAGGAAGCAAAACCTTCAGCTACTGGAAAAGTCAATGATAAAAAAC TCAAAAACCTCTTGAAGAGTACCTATGCTGGTGGCAGTGCAGTGTCTGAGCCAGTGCAGAGCCAGAAC CTGAGCCAGAACCTGAGCCTGTTAAAGAAGAAAAACTTTCGCCCTGAGCCTATTTGGTTGATACTGCCTC TCCAAGCCCAATGGAACATCTGGATGTGCCCTGCAGAGAAGACCTGTGTGAGGCTTTCTCTGATGTA ATCTTGCAGTAAATGATGTGGATGCAGAAGATGGAGCTGATCCAAACCTTTGTAGTGAATATGTGAAG ATATTTATGCTTATCTGAGACAACCTTGAAGAGAGCAAGCAGTCAAGCCAAAATACCTACTGGGTGGGA AGTCACTGGAAACATGAGAGCCATCTAATGACTGGCTAGTACAGGTTCAAAATGAAAATTCAGGTTGTTG CAGGAGACCATGTACATGACTGTCTCCATTTATTGATCGGTTCATGCAGAAATAATTTGTGTGCCAAGA TGCTGCAGCTGGTTGGTGTCACTGCCATGTTTATTGCAAGCAAAATGAAGAATGTACCCTCCAGAAAT TGGTGACTTTGCTTTTGTGACTGACAACACTTATACTAAGCACCAAAATCAGACAGATGGAAATGAAGAT CTAAGAGCTTTAAACTTTGGTCTGGGTCGGCCTTACCITTCGACTTCTCTCGGAGAGCATCAAGATTG GAGAGGTTGATGTGAGCAACATACTTTGGCCAAATACCTGATGGAAC TAACATGTTGGACTATGACAT GGTGCACTTTCTCTCTCTCAAAATGTCAGCAGGAGCTTTTGTCTTAGCACTGAAAATTTCTGGATAATGGT GAATGGACACCAACTTACAACATTAACCTGTATATACTGAAGAATCTCTTCTCCAGTTATGCAGCAC TGGCTAAGAAATGATGATGTAATCAAGGACTTACAAAGCAGTACTGTCAAGAACAGTATGCCAC ATCGAAGCATGCTAAGATCAGCACTCTACCAAGCTGAATCTGCACACTAGTTCAAGATTTAGCCAAGGCT GTGGCAAGGGTGAACCTTGTAAACTTGGAGTTGGAGTACTATTTTACAATAAAATTTGGCACCATGTGCC ATCTGTACATACTACTGTTGCATTTACTTTTAAATAAAGCTTGTGGCCCTTTTACTTTTTTATAGCTTAA CTAATTTGAATGTGGTTACTTCTACTGTAGGGTAGCGGAAAAGTTGTCTTAAAGGATGTTGGGGATA TTTTTAAAACTCCTTTTGGTTTACCTGGGGATCCAATGATGTATATGTTTATATACCTGGGTTCTTGT TTATATACCTGGCTTTTACTTTTATTAATATGAGTTACIGAAAGGTGATGGAGTATTTGAAAAATTTACTT CCATAGGACATACTGCATGTAAGCCAAGTCATGGAGAATCTGCTGCATAGCTCTATTTTAAAGTAAAAGT CTACCACCGAATCCCTAGTCCCTCTGTTTCTGTTTCTTCTTGGATTGCTGCCATAATTTCTAAGTTATT TACTTTTACCCTATTTAAGTTATCAACTTTAGCTAGTATCTTCAAACCTTCTACTTTGAAAAATGAGAA</p>	<p>108</p> <p>30</p> <p>40</p>

【表 2 - 8】

	TTATAITCTAAGCCAGTTTTTCATTTTGGTTTTTGTGTTTTGGTTAAIAAAACAATACTCAAATACAAAA AAAAAA	
BC035498	GCGGCCGCCAGCGCGGTGTAGGGGCGAGGCGCGGATCCCGCCACCGCCGCGCGCTCGGCCCGCCGACTCC CGGGCCGCCCGCCGACTGCCGTGCGCCGCCCGCCTGCCGGACTGGAGCGCGCGTCCGCCCGGGAC AAGACCCTGGCCTCAGGCCGAGCAGCCCATCATGCCGAGGGAGCGCAGGGAGCGGGATGCCAAGGAGC GGGACACCATGAAGGAGGACCGCGGCGCGGAGTTCTCGGCTCGCTCCAGGAAGGAAAGGCAAACGTTGAC CGTTTTTTTGCAGGATCCAGATGAAGAAATGGCCAAAAATCGACAGGACGGCGAGGGACCAAGTGGGAGC CAGCCTTGGGACAATAATGCAGCTGTGTCAGACCCCTGCTCCCTGATCCCCACACCTGACAAAGAAGATG ATGACCGGGTTTACCCAAACCTCAACGTGCAAGCCTCGGATATTGACCCATCCAGAGGCTCCCGCGTGC TGTACTGAGCTGGGCAAATAGAGAGGAAGTCTGGAAAAATCATGTTAAACAAGGAAAAGACATACTTAAGG GATCAGCACITTTCTTGAGCAACACCTCTTCTGACGCCAAAAATGCGAGCAATTTCTTGGATTGGTTAA TGGAGGTGTGTGAAGTCTATAAACCTCACAGGGAGACCTTTTACTTGGCACAAGATTTCTTTGACCGGTA TATGGCGACACAAGAAAAATGTTGTA AAAA ACTCTTTTACAGCTTATTGGGATTTTCATCTTTATTATTGCA GCCAACTTGAGGAAAATCTATCCTCCAAGTTGCACCAAGTTTGGGTATGTGACAGATGGAGCTTGTTCAG GAGATGAAATTCACCAATGGAATTAATGATTATGAAGGCCCTTAAAGTGGCGTTAAAGTCCCTGACTAT TGTGTCCTGGCTGAATGTATACATGCAGGTTGCATATCTAAATGACTTACATGAAGTGTCTGCGCGAG TATCCCAACCAAACTTTATACAGATGCGAGGCTGTTGGATCTCTGTGCTCGGATGTTGACTGCCTTG AATTCCTTATGGTATACTTGTGCTTCCGCTTGTATCATTTCTCGTCACTGAAATTGATGCAAAAGGT TTCAGGGTATCAGTGGTGCACATAGAGAAGTGTGCAAGTGGATGGTTCCATTGCCATGGTTATAAGG GAGACGGGGAGCTCAAACGAAAGCACTTCAGGGGCGTCTGATGAAGATGCACACAACATACAGACCC ACAGAGACAGCTTGGATTGCTGGACAAAGCCCGAGCAAAGAAAGCCATGTTGCTGAAACAAAAATAGGGC TCTCCTCTCCCGAGTGGGCTCCTCACCCGCGCACAGAGCGGTAAGAAGCAGAGCAGCGGGCCGGAATG GCGTGACCACCCCACTCTTCCACCAAGACAGTTGCGCGCCTGCTCCACGTTCTCTTCTGCTGTGTTGC AGCGGAGGCGTGCCTTTGCTTTTACAGATATCTGAATGGAAGAGTGTTCCTCCACAACAGAAAGTATTC TGTGGATGGCATCAAACAGGGCAAAGTGTTTTTTATTGAATGCTTATAGGTTTTTTTTAAATAAGTGGGT CAAGTACACCAGCCACTCCAGACACCAAGTGCCTGCTCCCGATGCTGATGGAAGGTGC TACTTGAACCT AAGGGACTCCCAACAACAAGAGCTGAAGCTGTGGAGGGCCACGGTGGCGTGGCTCTCTCGCAGGTG TCTGCGCTCCGTTGTACCAAGTGGAGCAGGTGTTGCGGGCAAGCGTGTGTCAGAGCCATAGCCAGCT GGGCAGGGGGCTGCCCTCTCCACATATCAGTTGACAGTGTACAATGCCCTTGTGTAAGTGTTTGTAAG TGCTGCTATATCTATCCATTTTTTAAATAAAGATAATACTGTTTTTGAIAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AA	110
BG256659	GAGGGCAGGGCTCCGTAGGCACCAACTGCAAGGACCCCTCCCCCTGCGGGCGCTCCCATGGCACAGTTC CGCTTCGAGAGTGACTGCACTCGCTGCTTCAGCTGGATGCACCCATCCCAATGCACCCCTGCGCGCT GCGAGCGCAAAGCCAAAGGAAGCCGAGGGCCCGCCCTCCACCATGCGGGCCGCAACCCATCCACAG CGCCGGCAGGACTCCGGGCCAACTCCTGGCAATCCAGTTCCAAGGTTCAGACCACTCCTAGCAAACCT GGCGGTGACCGCTATATCCCCATCGCAGTGTCTGCCAGATGGAGGTGGCCAGCTTCTCTCTGAGCAAG AGAACAGCCTGAAAACAGCCAGACGCCCCACCAAGAAGGAACATCAGAAAGCCTGGGCTTTGAACCTGAA CGGTTTTGATGTAGAGGAAGCCAAAGATCCTTCGGCTCAGTGGAAAAACCAAAAAATCGCCAGAGGTT ATCAGGAACAGACTGAAAGTACTCTACAGCCAAAAGGCCACTCTTGGCTCCAGCCGGAAGACCTGCGGTT TACATTCCTTCCCTGCCAAGACCGTATCCTGGATGCGCCTGAAATCGAATGACTATTAACGTAACCTGTG GACATGGCAGTCCGGGAAATGTCGGGGCCGGCCACGGCCACAGGTTTCCGFTGTGAGTGAAGTGG GACACACCGTCCGCTTGTGCACAGGGCCACGGGGGAAAATAATCCCGGGCCGCGCAAAGCGGCACTGGC GAGAGCGCACGGGCCGCTGCTGGGGGTGGTACAAAGGCCAAAACAACACAAAGGCCAACAGACATA CGCGCGCTGCACACCGGTGCAAAGCGCTCAGACGAGTAGTAACCGGCCTGTGGTTGCTGCTCCTCCAC CTCTCCCGCTCTCAGCGTAAGATAAAAGAAAAGAGAGCAAAAAGCAAAGAAAGACGAGACGAGACAC ACAGGAACGAACAGTAAAGCAAGCTAAAGCAAACGCAAGACCAGACAACAGAAATAGAAAGAACCAACAG AGAGGAGACAGAACAGGACGCCAGCAACATAGCAACAAACGAAACAGAAAGAGAGCACTAAACAAAAGCAGC AGCAAGACGAGACAGGAGAGAAGGAGGAAGGAGGGCCGAGCGAGCAGGGAGCGGAGCAGCGAGGCGAAG CAGCAGACAAGGGCAGGGCAAGGGCAACGAGAGGAGGCCACCAACAAAAAGGAGAGGGGACAGGAGAAGC AGCGAGAGAAGCGGAGGAGCAACAAGAGGAAGAAAAGGAGAGGGAGAGGAGGGAGAGCGGAAAGGAGGA AGAAACAGCACGAGCCGACGAAGGGGGAGACCGGGGGCAGGAAAAGACACAGGAAGCGAGCGCGGAGG AGGAGAAGGGGAAAGCAGGAAGGAGACGGAAAGGAGAAGGGAGAGGACAGCGCAAGAGAGCGCGCGGGC GACAGCGAGGGACGGAGCGAGAGAGAGAAACGGAAAGCGAGAGGGAAGAGGAGAGGCAACCGCAGCGAAC CAACCGAAAACAGCAGAAAGAGAGGAGAAGGACCGCAAAAGAGGCAAGCGCAAGACGACAGGAAACGAAG CGAGAGACGAGAAGCCGTTGACGAGCAGGAGAAAGGGAAAGCGAGGACAGGACAGGGCGGAAGAGAGACA CGCGAGACGCAAAGAGTGTGACAGAACGAAGCGAAGACCAACGCACGAGAGAAACGAC	111
NM_001254	GAGCGCGGCTGGAGTTTGTGCTGCGCTGTGCAGTTTTTTTTCAGGGCTTGTGTTGGTGGTCCGAGAGG CTGCGTGTGAGAGACGTGAGAAGGATCCTGCCTGAGGAGGTGAAAAGAGAGGATTGCTCGAGGAGGCC TGGGGTCTGTGAGGACGGAGCTGGGTGAAGGCTGCGGGTTCCGGCGAGGCTTGCAGTGTGCTGTGCTG ATGCTCAAACCCGATCCAGGCACAGGCTACAAATCAGTTTTTCCAAAAAGGAAGCTGTCTCGGGCATTGA ACAAAGCTAAAACTCCAGTGATGCCAAAC TAGAACCAACAAATGTCCAAACCGTAACCTGTTCTCCTCG TGTAAGAGCCCTGCTCTCAGCCCGAGAAACGCTGTGGCGATGACAACCTATGCAACACTCCCATTTA CCTCCTTGTCTCCACCAAAGCAAGGCAAGAAAGAGAAATGGTCCCTCACTCACATACACTTAAGGGAC	112

10

20

30

40

【表 2 - 10】

BC041846	<p>ATATATTTTTTCTGTACTATC</p> <p>GGCTAGCGCGGGAGGTGGAGAAAAGAGGCTTGGGCGGCCCGCTGTAGCCGCTGTGGGAGGACGCACGGG CCTGCTTCAAAGCTTTGGGATAACAGCGCCCTCCGGGGGATAAATGAATGCGGAGCCTCCGTTTTTCAGTCA CTTCAGATGTGTCTCCACTTTTTTCCGCTGTAGCCGCAAGGCAAGGAAACATTTCTCTTCCCGTACTGAG GAGGCTGAGGAGTGCCTGGGTGTTCTTTCTCCTCTAACCCAGAAGCTCCGAGACAGAGGCTGAGTCCCT GTAAAGAACAGCTCCAGAAAAGCCAGGAGAGCCAGGAGGGCATCCGGGAGGCCAGGAGGGTTCCGTGG GGCCTCAACCGCACCCACATCGGTCCACCTGCGAGGGGGCGGACCTCGTGGCGCTGGACCAATCAGCA CCCACCTGGCTCACCTGGCTCCTCCCGCTGGCTCCCGGGGGCTGCGGTGCTCAAAGGGCAAGAGCTG AGCGGAACACCGGCCCGCGCTCGCGGCAGCTGCTCACCCCTCTCTCTGACGCCATGGGGCTCCCTCGTG GACCTCTCCGCTCTCTCCTCTTCCAGTTTGGCTGGTGCAGTGGCGGCCCTCCGAGCCGTGCCGGGG GGTCTTCAGGAGGCTGAAGTGACCTTGGAGGGGGAGGCGCGGAGCAGGAGCCCGGCCAGGCTGGGG AAAGIATTCATGGGCTGCCCTGGGCAAGAGCCAGCTCTGTTTAGCACTGATAATGATGACTTCACTGTGC GGAATGGCGAGACAGTCCAGGAAAAGAGGTCAGTGAAGGAAAAGGAATCCATTGAAGATCTTCCCATCCAA ACGTAICTTAGGAAGACACAAGAGAGATGGGTGGTTGCTCCAATATCTGTCCCTGAAAAIGGCAAGGGT CCCTTCCCCAGAGACTGAATCAGTCAAGTCTAATAAAGATAGAGACACCAAGATTTTCACAGCATCA CGGGGGCGGGGGCAGACAGCCCCCTGAGGGTGTCTTCGCTGTAGAGAAGGAGACAGGCTGGTTGTTGTT GAATAAGCCACTGGACCGGGAGGAGATTGCCAAGTATGAGCTCTTTGGCCACCGTGTGTGACAGAAATGGT TGGCTCAGTGGAGACCCCATGAACATCTCCATCATAGTGACCCGACAGAAATGACCACAAGCCCAAGTTTA CCCAGGACACCTTCCGAGGGAGTGTCTTAGAGGGAGTCCACCAGGTACTTCTGTGATGCAGATGACAGC CACAGATGAGGATGATGCCATCTACACCTACAATGGGGTGGTTGCTTACTCCATCCATAGCCAAAGAACA AAGGACCCACACGACCTCATGTTTCAAAATCACCGGAGCACAGGCACCATCAGCGTCACTTCCAGTGGCC TGGACCGGGAAAAAGTCCCTGAGTACACACTGACCATCCAGCCACAGACATGGATGGGACAGGCTCCAC CACCACGGCAGTGGCAGTAGTGGAGATCCTTGATGCCAATGACAATGCTCCCATGTTTGGACCCAGAAAG TACGAGGCCCATGTGCTGAGAAATGCAGTGGGCCATGAGGTGCAGAGGCTGACGGTCACTGATCTGGACG CCCCAACTCACAGCGTGGCGTGGCCACTACCTTATCATGGCGGTGACGACGGGGACCATTTTACCAT CACCACCCACCTGAGAGCAACCAGGGCATCCTGACAACCAGGAAGGTTTGATTTTGAGGCCAAAAAC CAGCACACCCGTGACGTTGAAGTGACCAACGAGGCCCTTTTGTGTGAAGTCCCAACCTCCACAGCCA CCATAGTGGTCCACGTTGGAGGATGTGAATGAGGCACCTGTGTTTGTCCACCCCTCCAAGTCCGTTGAGGT CCAGGAGGGCATCCCCACTGGGGAGCCTGTGTGTCTACACTGCAGAAGACCTGCACAAGGAGAATCAA AAGATCAGCTACCCGATCCTGAGAGACCCAGCAGGGTGGCTAGCCATGGACCCAGACAGTGGCGAGGTCA CAGCTGTGGGCACCCCTCGACCGTGGAGATGAGCAGTTTGTGAGGAACAACATCTATGAAGTCATGGTCTT GGCCATGGACAAATGGAAGCCCTCCACCAGTGGCACGGGAACCCCTTCTGCTAACACTGATGATGTCAAC GACCATGGCCAGTCCCTGAGCCCCGTGAGTACCATCTGCAACCAAGCCCTGTGCGCCAGGTGCTGA ACATCAGGACAAGGACCTGTCTCCCCACACCTCCCTTTCCAGGCCAGCTCACAGATGACTCAGACAT CTACTGGACCGCAGAGGTCACAGGAAAGTGCACACAGTGGTCTGTCCCTGAAGAAGTTCCTGAAGCAG GATACATATGACGTGCACCTTTCTCTGTCTGACCATGGCAACAAGAGCAGCTGACCGTGTACAGGGCCA CTGTGTGGCAGTGGCATGGCCATGTGAAACCTGCCCTGGACCCCTGGAAGGAGGTTTTATCCTCCCTGT GCTGGGGGCTGTCCGGCTGTCTGTCTCCTGCTGGTGTGCTTTTGTGGTGAAGAAAGCGGAAG ATCAAGGAGCCCTCCCTACTCCAGAAGATGACACCCGTCACACGTCCTTACTATGGCGAAGAGGGGG GTGGCGAAGAGGACAGGACTATGACATCACCAGCTCCACCGAGGCTGAGGAGCCAGGCGGAGGTGGT TCTCCGCAATGACGTGGCACAACCATCATCCCGACACCCATGACCGTCCTAGGCCAGCCAAACCCAGAT GAAATCGGCAACTTTATAATTGAGAACCTGAAGGCGGCTAACACAGACCCACAGCCCGCCCTACGACA CCCTCTTGGTGTTCGACTATGAGGGCAGCGGCTCCGACGCCGCTCCCTGAGCTCCCTCACCTCCTCCGC CTCCGACCAAGACCAAGATTACGATTATCTGAACGAGTGGGGCAGCCGCTTCAAGAAGTGGCAGACATG TACGGTGGCGGGAGGACGACTAGGCGGCCCTGCCGTCAGGGCTGGGGACCAACGTCAGGCCACAGAGCA TCTCCAAGGGGTCTCAGTTCCTCCCTCAGCTGAGGACTTCGGAGCTGTGACGGAAGTGGCCGTAGCAACT TGGCGGAGACAGGCTATGAGTCTGACGTTAGAGTGGTTGCTTCCCTAGCCCTTTCAGGATGGAGGAATGTG GGCAGTTTACTTACGACTGAAAACCTTCCACCTGGGCCAGGGTTCCTCAGAGGCCAAGTTTCCAGA AGCCTCTTACCTGCCGTAATAATGCTCAACCTGTGTCTTGGGCTGGGCTGCTGTGACTGACCTACAGT GGACTTTCTCTGGAATGGAACCTTCTTAGGCCTCCTGGTGCACCTTAATTTTTTTTTTAATGCTATC TTCAAACCTTAGAGAAAGTCTTCAAAGTGCAGCCAGAGCTGTGCGCCACTGGCCGCTCCTGCATT TCTGTTTTCCAGACCCCAATGCCCTCCCATTCGGATGGATCTCTGCGTTTTTATACTGAGTGTGCTAGGT TGCCCTTATTTTTTATTTTCCCTGTGGCTTGCATATAGATGAAGGGTGGAGCAATCGTGTATATGTAC TAGAACTTTTTATTAAGAAACTTTCCCAAAAAAAAAAAAAAAAAA</p>	114
NM_016343	<p>GAGACCAGAAGCGGGCGAATTGGGCACCGGTGGCGGCTGCGGGCAGTTGAATTAGACTCTGGGCTCCAG CCCGCCAAGCCGCGCCAGAACTGTACTCTCCGAGAGGTCGTTTTCCCGTCCCAGAGCAAGTTTATTT ACAAATGTTGGAGTAAATAAAGAAAGCAGAACAAAATGAGCTGGGCTTTGGAAGAATGAAAAGAAAGGGCTG CCTACAAGAGCTCTTCAGAAAATCAAGAGCTTGAAGGACAGCTTGACAACTGAAGAAGAAAAGCAGC AAAGGCAGTTTTCAGCTTGACAGTCTCGAGGCTGCGCTGCAGAAAGCAAAAACGAAGGTGAAAATGAAA AACCAGGGTACAAAACCTGAAAAGGGAGAAATCAAAGATGATGGAATAATGTGAAAGTGTGGAGAAACT AAGCAGAAGATTTTCATGAACCTCAAGTCAAGGAGTCAAGTGAATTTCCAGGAAGGACAACCTGAATT CAGGCAAAAACAAATAGAAAACCTGGAACAGGAACTTAAAGGTGTAATCTGAGCTTGAAGAAGGCCA ACAAGCTGCGCAGTCTGCAGATGTCTCTGAAATCCATGCAATACACCAAAAAAATTTTACAACCTCCA</p>	115

10

20

30

40

【表 2 - 1 1】

	<p>CTAACCCAAGTCAATATTATAGTGGTTCCAAGTATGAAGATCTAAAAGAAAAATAATAAAGAGGTTG AAGAACGAAAAAGATTAGAGGCAGAGGTTAAAGCCTTGCAGGCTAAAAAAGCAAGCCAGACTCTCCACA AGCCACCATGAATCACCGCGACATTGCCCGGCATCAGGCTTCATCATCTGTGTTCTCATGGCAGCAAGAG AAGACCCCAAGTCATCTTTTCATCTAATTTCAAAGAAC TCCAATTAGGAGAGATTTCTCTGCATCTTACT TTTCTGGGGAACAAGAGGTGACTCCAAGTCGATCAACTTTGCAATAGGGAAAAAGAGATGCTAATAGCAG TTCTTTGACAATTTAGCAGTCCATCTTTTGGATCAATTTAAAGGCCAGAAATCAAGAGCTAAGA AAC AAGATTAATGAGTTGGAAC TACCCCTGCAAGGACATGAAAAAGAAATGAAAAGGCCAAGTGAATAAGTTT AAGAATCCAAC TCCAAC TGGAGAAAAGCAAAAGTGAATTAATGAAAAAGAGAAAGTTTGAACAAAATG TAGGGATGAAC TAGTGAACAACAGCACAAATACGCCAGGCGTCAACCAAGTATAC TGCATTGGAACAA AACTGAAAAAATGACCGGAAGATTTGAGTTGT CAGCGACAAAATG CAGAAAATG CCGAGATGTTCTCTGG AACGAAAAATTAAGGAAAAAGAAAAGGAGTTTCAAGAGGAGCTCTCCCGTCAACAGGCTTTCTTTCCAAAC ACTGGACCAGGAGTGCATCCAGATGAAGGCCAGACTCACCCAGGAGTTACAGCAAGCCAAAGAAATATGCAC AACGCTCTGCAGGCTGAAC TGGATAAAC TCACATCAGTAAAGCAACAGCTAGAAAAACAATTTGGAAGAGT TTAAGCAAAAATGTCGAGAGCTGAACAGGCGTTCCAGGCGAGTCAGATCAAGGAGAA TFGAGCTGAGGAG AAGCATGGAGGAAA TGAAGAAGGAAAAACCTCCTTAAGAGTCACTCTGAGCAAAAAGGCCAGAGAACTC TGCCACCTGGAGGCAGAACTCAAGAACATCAAACAGTGT TAAATCAGAGCCAGAAATTTG CAGAAAGAAA TGAAAGCGAAGAA TACCTCTCAGGAAACCATGTTAAGAGATCTTCAAGAAAAATAAATCAGCAAGAAAA CTCC TTGACTTTAGAAAACTGAAGCTTGTCTGTGGCTGATCTGGAAAAGCAGCGAGATTTGTTCTCAAGAC CTTTTGAAGAAAAGAGAACTACAT TGAACAAC TTAATGATAAGT TAAGCAAGACAGAGAAAAGAGTCCA AAGCCTTGCTGAGTGTCTTTAGAGTTAAAAAGAAAAGAAATATGAAGAAT TGAAGAAGAGAAAACTCTGTT TTCTTGTGGAAAAGTGA AAAACGAAAAAATTTAACTCAGATGGAA TCGAAAAAGGAAAACTTGCAGAGT AAAAATTAATCACTTTGAAACTTGTCTGAAGACACAGCAAA TAAAAAGTCA TGAATACACAGATGGATGGG GAACGCTGGAGATGGACAGAGAAAACCTAAGTGT CAGATCAGAAAAC TCCACAACGTGT TAGACAGTAA GTCAGTGGAGGTAGAGACCAGAAAAC TAGCTTATATGGAGCTACAGCAGAAAAGCTGAGTTCTCAGATCAG AAACATCAGAAGGAAA TAGAAAATATGTGTTGAAGACTTCTCAGCTTACTGGGCAAGTTGAAGATCTAG AACACAAGCTTCAGTTACTTCAAA TGAATAATGGACAAAAGACCGGTTTACCAAGACTTGCATGGCGA ATATGAGAGCCTCAGGATCTGCTAAAATCCAAGATGCTTCTCTGGTGACAAATGAAGATCATCAGAGA AGTCTTTTGGCTTTTGATCAGCAGCTTGCCATGCATCATCTCTTTGCAAAATAAATTTGGAGAAACAGGAA GCATGCCTTCAGAGAGGAGTGAATGTCTTTAGAAAGCAGACCAAAGTCCGAAAAATTTGCCATCTTACA AAATAGAGTTGATCACTTGAATTTTCAATTAGAGTCTCAAAAACAGATGAAC TCGAGACTTGCATGGCAG TGTGAAGAGTTGGTGCAAATCAAAGGAGAAAATAGAAGAAAATCTCATGAAAGCAGAACAGATGCATCAA GTTTGTGGCTGAAAACAAGTCAGCGCATTAGTAAGTTACAGGAAGACACTCTTGCTCACCAGAAATGTTGT TGCTGAAACCTTAAGTGCCCTTGAGAACAAGGAAAAGAGCTGCAACTTTTAAATGATAAGGTAGAACT GAGCAGGCAGAGAT TCAAGAAT TAAAAAGAGCAACCACTACTTGAAGACTCTCTAAAGGAGCTACAAC TTTTATCCGAAACCC TAAGCTTGGAGAAGAAAGAAATGAGTTCCATCATTTCTCTAAA TAAAAGGGAAAT TGAAGAGCTGACCCAGAGAAATGGGACTCTTAAGGAAAATTAATGCATCTTAAATCAAGAGAAAGATGAAC TTAAATCCAGAAAAGTGAGAGTTTTCGAAACTATA TAGATGAAAAGGGAGAAAAGCAATTT CAGAGTTATCTG ATCAGTACAAGCAAGAAAAACTTATTTTACTACAAGATG TGAAGAAAACCGGAAATGCATATGAGGATCT TAGTCAAAAATACAAGCAGCACAGGAAAAGAAATCTAAAATTAGAAATGCTTGCTAAAATGAATGCAC TAGT CTTTGTGAAAAATAGGAAAAATGAGTTGGAACAGCTAAAGGAAGCATTTGCAAAAGAACCAAGAATTTCT TAACAAAATTAGCATTTGCTGAAGAAAAGAAATCAGAATCTGATGTAGAGTTGGAGACAGTGCAGCAAGC TCTGAGATCTGAGATGACAGATAACCAAAACAATCTTAAGAGCGAGGCTGGTGGTTTAAAGCAAGAAAATC ATGACTTTAAAGGAAGAACAAAACAAAATGCAAAAGGAAGTTAATGACTTATTACAAGAGAAATGAACAGC TGATGAAGGTAATGAAGACTAAACATGAATGTCAAATCTAGAA TCAAGAACCAATTAGGAACCTGTGTGAA AGAAAAGAGAGAGTGAGAGAAATCAATGTAATTTTAAACCTCAGATGGATCTTGAAGTTAAAGAAATTTCT CTAGATAGTTATAATGCCAGTTGGTGCAATTAGAAGCTATGCTAAGAAAATAAGGAAT TAAAAC TCCAGG AAAGTGAGAAGGAGAGGAGTGCCTGCAGCATGAAT TACAGACAAT TAGAGGAGATCTTGAAC CAGCAA TTTGAAGACATGCAGTCAACAAGAAATTAGTGGCTTAAAGACTGTGAAA TAGATGCGGAAGAAAAGTAT ATTTAGGGCCTCATGAGTTGTCAACAAGTCAAACGACAATGCACACCTTCAGTGTCTCTGCAAAACAA CAATGAACAAGCTGAATGAGCTAGAGAAAATATGTGAAATAC TGCAGGCTGAAAAGTATGAAC TCGTAAC TGAGCTGAATGATTC AAGGTCAGAAATGTATCACAGCAACTAGGAAAATGGCAGAAAGGTTAGGGAAACTA CTAAATGAAGTTAAAA TATTAATGATGACAGTGGTCTTCTCCA TGGTGAATTAGTGGAAAGACATACCAG GAGGTGAATTTGGTGAACAACCAAAATGAACAGCACCCCTGTGTCTTTGGCTCCA TGGACGAGAGTAATTC CTACGAGCACTTGACATTTGTGAGACAAAAGAGTTCAAATGCAC TTTGCCGAATTTGCAAGAGAAATCTTA TCTTTTCAAAGTGAACACAAAATTTTACATGATCAGCACTGT CAGATGAGCTCTAAAATGTCAGAGCTGC AGACCTATGTTGACTCATTAAGGCCGAAAATTTGGTCTTGTCAACGAATCTGAGAACTTTTCAAGGTGA CTTGGTGAAGGAGATGCAGCTGGGCTTGGAGGAGGGGCTCGTTCCATCCCTGTCAITCCCTTTGTGTGCC GACAGCTCTAGTCTTAGCAGTTTGGGAGACTCCTCCTTTTACAGAGCTCTTTTGAACAGACAGGAGATA TGTC TCTTTT GAGTAAATTTAGAAGGGGCTGTTT CAGCAAAC CAGTGCAGTGTAGATGAAGTATTTTGCAG CAGTCTGCAGGAGGAGAACTGACCAGGAAAAGAAACCCCTTCGGCCCCAGCGAAGGGTGTGAAGAGCTT GAGTCCCTCTGTGAGGTGTACCGGCAGTCCCTCGAGAAGCTAGAAGAGAAAATGAAAAGTCAAGGGATTA TGAAAAATAAGGAAAT TCAAGAGCTCGAGCAGTTATTAAGTTCTGAAAAGGCAAGAGCTTGACTGCCCTTAG GAAGCAGTATTTGTGAGAAAATGAACAGTGGCAACAGAACTGACAAGCGTACTCTGGAGATGGAGTCC</p>	<p>10</p> <p>20</p> <p>30</p> <p>40</p>
--	--	---

【表 2 - 1 2】

	<p>AAGTTGGCGGCAGAAAAGAAACAGACGGAACAACGTCACTTGAGCTGGAAGTAGCACGACTCCAGCTAC AAGGCTCGGACTTAAGTTCTCGGTCTTTGCTTGGCATCGACACAGAAGATGCTATTCAAGGCCGAAATGA GAGCTGTGACATATCAAAAAGAACATCTTCAGAAACTACAGAAAAGAACACCAAAGCATGATGTTCAICAG ATTTGTGATAAAGATGCTCAGCAGGACCTCAATCTAGACATTGAGAAAATAACTGAGACTGGTGCAGTGA AACCCACAGGAGAGTGCTCTGGGGAACAGTCCCCAGATACCAATATGAGACCTCCAGGGGAAGATAAAAC CCAGGGCTCTTCAGAAATGCATTTCGAATTGTCATTTCTGGTCTAAATGCTTTGGTACCTATGGATTTC CTGGGGAAATCAGGAAGATATCCATAATCTTCAAC TGCGGGTAAAAGAGACATCAAAATGACAATTGAGAT TACTTCATGTGATAGAGGACCGTGACAGAAAAGTTGAAAGTTTGTCTAAATGAAATGAAAGAATTAGACTC AAAACCTCCATTTCAGGAGGTACAACATAAGACAAAATTTGAAGCATGCATAGAATTGGAAAAAATAGTT GGGAACTTAAAGAAAGAAAACTCAGATTTAAGTGA AAAATTTGGAATATTTTCTTGTGATCACCAGGAGT TACTCCAGAGAGTAGAAAACCTCTGAAAGGCCCAATTCTGATTTAGAAAATGCATGCAGATAAAATCATCAG TGAAGATATTTGGAGATAATGTGGCCAAAGGTGAATGACAGCTGGAAGGAGAGATTCTTGTGATGTGAAAAAT GAGCTGAGTAGGATCAGATCGGAGAAAGCTAGCATTTGAGCATGAAGCCCTCTACCTGGAGGCTGACTTAG AGGTAGTTCAAACAGAGAAGCTATGTTAGAAAAGACAAATGAAAATAAGCAGAAGGTTATTTCTGTGCT TGAAGAAAGAACTCTCAGTGGTCCAAAGTGAGAGAAAACCCAGCTTCGTGGGAGAAATAGATACATGTCAAAA AAAACCCAGGGCACTGGATCAGTTGTCTGAAAAAATGAAGGAGAAAACACAAGAGCTTGAGCTTCATCAAA GTGAGTGTCTCCATTGCATTCAGGTGGCAGAGGCGAGGTTGAAGGAAAAGACGGAACTCCTTCAGACTTT GTCCCTGATGAGTGTGAGTGGAGCTGTTAAAAGACAAAACCTCATCTCCAGGAAAAGCTGCAGAGTTTGGAAAAG GACTCACAGGCACTGTCTTTGACAAAATGTGAGCTGGA AAAACCAAATTCACAACTGAATAAAGAGAAAAG AATTGCTTGTCAAGGAATCTGAAAAGCCTGCAGGCCAGAGCTGAGTGAATCAGATTATGAAAAGCTGAAATGT CTCCAAGGCCCTTGAGGGCCGCACTGGTGGAGAAAAGGTGAGTTGCGATTGAGGCTGAGCTCAACACAGGAG GAAGTGCATCAGCTGAGAAGAGGCACTGCAGAAAACCTGAGAGTTGCGAATTGAGGCCGATGAAAAGAAAGCAGC TGCACATCGCAGAGAAAACGAAAAGAACCGGAGCGGGAGAAATGATTCAC TTAAGGATAAAAGTTGAGAACCT TGAAAAGGGAATTCAGATGTCAGAAAAGAACCCAGGAGCTAGTGATTCTTGATGCCGAGAAATCCAAAAGCA GAAGTAGAGACTCTAAAACACAATAAGAGAGATGGCCAGAAGCC TGAAGTTTGTGAATTAGACCTTG TCACGTTAAGGTCTGAAAAAGAAAATCTGACAAAACAAAATACAAGAAAACAAGGTCAGTTGTCAGAACT AGACAAGTTACTCTCTCATTAAAAGTCTGTTAGAAGAAAAGGAGCAAGCAGAGATACAGATCAAAAGAA GAATCTAAAACCTGCAGTGGAGATGCTTCAGAATCAGTTAAAGGAGCTAAAATGAGGCAGTAGCAGCCTTGT GTGGTGACCAAGAAATATGAAGGCCACAGAACAGAGTCTAGACCCCAATAGAGGAAGAGCATCAGCT GAGAAAATGCCATTGAAAAGCTGAGAGCCCCCTAGAAGCTGATGAAAAGAAAGCAGCTCTGTGCTTACAA CAACTGAAGGAAAGTGAAGCATCATGCAGATTTACTTAAAGGTAGAGTGGAGAACCTTGAAGAGAGCTAG AGATAGCCAGGACAACCAAGAGCATGCAGCTCTTGAGGCAGAGAAATCCAAAAGGAGAGGTAGAGCCCT AAAAGCAAAAATAGAAGGATGACCCAAGTCTGAGAGGCTGGAATTAGATGTTTACTATAAGGTCAG GAAAAAGAAAATCTGACAAAATGAATTAACAAAAGAGCAAGAGCGAAATATCTGAAATAGAAAATAATAAAT CATCATTTGAAAATATTTTGCAAGAAAAGAGCAAGAGAAAGTACAGATGAAAAGAAAATCAAGCACTGC CATGGAGATGCTTCAAAACCAATTTAAAAGAGCTCAATGAGAGAGTGGCAGCCCTGCATAATGACCAAGAA GCCGTGAAGGCCAAAGAGCAGAAATCTTAGTAGTCAAGTAGAGTGTCTTGAAC TTGAGAGGCTCAGTTGTC TACAAGGCCCTTGATGAGGCCAAAAATAATATATGTTTGTGCAATCTTCAGTGAATGGCCCTCATTCAGA AGTAGAAGATGGCAAGCAGAAACTGGAGAGAAGGATGAAGAAATCAGTAGACTGAAAATCAAAATTCAA GACCAAGAGCAGCTTGTCTCTAAACTGTCCAGGTGGAAGGAGAGCACCACAACTTTGGAAGGAGCAAACT TAGAACTGAGAAAATCTGACAGTGGAAATTTGAGCAGAGAAGATCCAAGTGC TACAATCCAAAATGCCCTCTT GCAGGACACATTAGAAGTGTGCAGAGTCTTACAAGAACTTAGAGAAATGAGCTTGAATGACAAAAATG GACAAAATGCTCTTTGTTGAAAAGTAAACAAAATGACTGCAAAAGGAAACTGAGCTGCAGAGGGAAATGTC ATGAGATGGCAGAAAACAGCAGAGCTGCAAGAAGAACTCAGTGGAGAGAAAATAGGCTAGCTGGAGA AAGCTGGAGATAGACCTTTTAAAGTCTAGTAAAGAAAGACTCAATAATTCATTGAAAAGCTACTACTCAGA GAATGAAGAAGAGCCTAGATTGCATGCACAAAGACCAGGTGGAAGGAAAGGAAAGTGAGAGAGGAAA TAGCTGAATATCAGCTACGGCTTCATGAAGCTGAAAAGAAACACCAGGCTTTGCTTTTGACACAAAACAA ACAGTATGAAGTAGAAATCCAGACATACCGAGAGAAATTGACTTCTAAAGAAAGATGTCTCAGTTACAG AAGCTGGAGATAGACCTTTTAAAGTCTAGTAAAGAAAGACTCAATAATTCATTGAAAAGCTACTACTCAGA TTTTGGAAGAAATGAAAGAAAACCAAGATGGACAATCTAAAATAATGTAATCAGTTGAAGAAGCAAAATGA ACGTGCCAGGGGAAAATGAAGTTGTGATCAAACTCTGTAACAGCTGGAAGAGGAAAAGGAGATGCT CAGAAAAGAACTCTCTCAACTTCAAGCTGCACAGGAGAGCAGAAAACAGGTACTGTTATGGATACCAAGG TCGATGAATTAACAAC TGAGATCAAAGAACTGAAAGAACTCTTGAAGAAAACCAAAGGAGGAGATGA ATACTTTGGATAAGTACTGTTCTTGTGTTATAAGCCATGAAAAGTTAGAGAAAAGCTAAAGAGATGTTAGAG ACACAAGTGGCCATCTGTGTTACAGCAATCTAAACAAGATTTCCGAGGGTCTCCTTTGCTAGGTCCAG TTGTTCCAGGACCAATCCCAATCCCTTCTGTTACTGAAAAGAGGTTATCATCTGGCCAAAATAAAGCTTC AGGCAAGAGGCAAGAATCCAGTGGAAATATGGGAGAAATGGTAGAGGACCAACCTTGCTACCCAGAGAGC TTTTCTAAAAGAAAGCAAGAAAGCAGTCAITGAGTGGTATTCACCTGTCAGAAAGCACGGAAGGTACTGAGT TTGAGCCAGAGGGACTTCCAGAAGTTGTAAGAAAAGGGTTTGCTGACATCCCGACAGGAAAAGACTAGCCC ATATATCCTGCGAAGAAACAACCATGGCAACTCGGACCAGCCCCCGCTGGCTGCACAGAAAGTTAGCGCTA TCCCCACTGAGTCTCGGCAAGAAAATCTTTGCAGAGTCTCCAAACCAACAGCTGGTGGCAGCAGATCAC AAAAGTCAAAGTTGCTCAGCGGAGCCAGTAGATT CAGGCACCATCC TCCGAGAACCCACCAGAAATC CGTCCAGTCAATAATCTTCTGAGAGAAGTCCGACTGCACGCCACAGAGGGCTGAGGGTCAAGCGA</p>	<p>10</p> <p>20</p> <p>30</p> <p>40</p>
--	--	---

【 0 0 3 6】

【表 2 - 1 3】

	<p>GGCCGACTTGTCCCCAGCCCCAAAGCTGGACTGGAGTCCAACGGCAGTGAGAACTGTAAGGTCAGTGAA GGCCTTTGTGTGTGTCAGTACCCCTGGGAGGTGCCAGTCAATGAAATAGATAAAGGCTGTGCCTACAGGACTT CTCTTTAGTCAGGGCATGCTTTATTTAGTGAGGAGAAAAACAATTCCCTAGAAGTCTTAAATATATTTGACT CTTTAGATCTCCCATGTGTAGGTATTGAAAAAGTTTGGAAAGCACTGATCACCTGTTAGCATTGCCATTCC TCTACTGCAATGTAATAAGTATAAAGCTATGTATATAAAGCTTTTGGTAATATGTTACAATATAAATGA CAAGCACTATATCACAACTCTCTGTTTGTATGTGGGTTTTACACTAAAAAAATGCAAAACACATTTTATTC TTCTAATTAACAGCTCCTAGGAAAAATGTAGACTTTTGCCTTATGATATTCTATCTGTAGTATGAGGCATG GAATAGTTTTGTATCGGGAATTTCTCAGAGCTGAGTAAAAATGAAGGAAAAGCATGTTATGTGTTTTTAAAG GAAAAATGTCCACACATATACATGTAGGAGTGTATTCTTCTCTTACAATCTGTTTTAGACATCTTTGCT TATGAAACCTGTACATATGTGTGTGTGGGTATGTGTTTTATTTCCAGTGAGGGCTGCAGGCTTCCCTAGAGG TGTGCTATAACCATGCGCTGTGCTGTGCTTTTTTCTGTTTTTAGACCAATTTTTTACAGTTCTTTGGTA AGCATTGTGCTATCTGGTGATGGATTAACATATAGCCCTTTGTTTTCTAATAAATAGTGCCTTCGTTTT CTGTAATAAAAAAAAAAAAAAAAAA</p>		10
AB091343	<p>GGCAGGAGGGGGCCGACGCGAGCCCGCTTCGCTTCAGCTGCTAGCTGGCCCAAGGGAGGCGACCGCGG AGGGTGGCGAGGGGGCGCCAGGACCCGAGCCCGCGCCCGGGCCGGCCGGTCCGGACCCGAGGGAGGGCAGG TCAGTGGGCAGATCGCGCTCCGCGGATTCATCTCTGCGCGCTCTGATAACAGTCCCTTTCCCTGGCGCT CACTTCGTECCCTGGCACCCTGGCTGGGCGCTCAAGACCGTGTCTCTTCGATCGCTTCTTTGGACTTGGC GACTTTCAGAGATGCTTCCAGAAGTACCAAGATTTAATTAAGTAAGTGGGGAATCGAAGCCTAGT AACTCCAAATCCGAACTACATAGAAAAATTAAGGGAGAAATGCACACTTAAAGACATCAGTGGATG AAATACAAGTGGGAAAGGAAAGCTGACTGATAAAGAGAGACACAGACTTTGGAGAAAATTCGAGTCCCT TGAGGCTGAGAAGGAGAAGATGCTTATCAACTCACAGAGAAGGACAAGAAAATACAGCGACTGAGAGAC CAACTGAAGGCCAGATATAGTACTACCGCATTTGCTTGAACAGCTGGAAGAGACAACGAGAGAAGGAGAAA GGAGGGAGCAGGTGTTGAAAGCCTTATCTGAAGAGAAAAGACGTTTGAACAACAGTTGTCTGCTGCAAC CTCACCAGTTGCTGAACTTGAAGCAAAACCAATACACCTCGTTTATCACAGACTGTGGCTCCAAACTGCT TTCAACTCATCAATAAATAATTTTATGAAATGGAAATACAGCTGAAAGATGCTCTGGAGAAAAATCAGC AGTGGCTCGTGTATGATCAGCAGCGGGAAGTCTATGTAAGAGGACTTTAGCAAAAGATCTTTGAGTTGGA AAAGAAAACGGAACAGCTGCTCATTCACTCCACAGCAGACAAAAAGCCTGAATCAGAAGTTATCTT CAAGAAAGAGAAGCAGAAAATGTACACGATCTCTTGGCAAGTGAAGAAAAGATCTTGAGGTTGAACGAC AAACCAATACTCAGCTGAGTTTGAAGTGAATTTGAAAGAAAATGAAGAAACCCAAAAGAAAGT TCACAAATTTAAATCAGCTGTGTATTTCACAAAAGAAAGGGCAGATGTGCAACATCTGGAAGATGATAGGCAT AAAACAGAGAAGATACAAAACCTCAGGGAAGAGAATGATATTGCTAGGGGAAAACCTGAAGAAGAGAAGA AGAGATCCGAAGAGCTCTTATCTCAGGTCCAGTTTCTTTACACATCTCTGCTAAAGCAGCAAGAAGACA AACAAAGGTAGCTCTGTTGGAACAACAGATGCAGGCATGTACTTTAGACTTTGAAAATGAAAACCTCGAC CGTCAACATGTGCAGCATCAATGTCATGTAATTTTAAGGAGTCCGAAAAGCAAGAAAATCAATAACAC AGTTGGAATCCTTGAACAGCTTCTATGAGTTTGCATCACAGAGCCATAGTCACTTTCCAAGGAGAGAC TGAAAACAGAGAAAAGTTGCCCGCTCACAAAAGTCCCACTGCTGCCTCAATGAAAGCCTGGTGGAA TGTCCCAAGTGCATAATACAGTATCCAGCCACTGAGCATCGCGATCTGCTTGTCCATGTGGAATCTGTT CAAAGTAGCAAAAATAGTATTTGTTTTGATATTAAGATTCATACTGTATTTCTGTTAGCTGTGGG CATTTTGAATATATATTTTACATTTTGCATAAAACTGCCATCTACCCTTGCACCTCCAGCATGCTAGT GAATCATGTATCTTTTAGGCTGCTGTGCAITTTCTCTTGGCAGTGATACCTCCCTGACATGGTTTATCATC AGGCTGCAATGACAGAATGTGGTGAGCAGCGCTACTGAGACTACTAACAATTTGCACTGTCAAAAATCT TGGTGAGGAAAAGATAGCTCAGGTATTGCTAATGGGTAAATGCACCAGCAAGCAAAAATATTTTATGTTT TGGGGGTTTGA AAAATCAAAGATAATTAACCAAGGATCTAACCTGCTGCTGCTTTTATCCAAGCACT TAGAAAACCTACAATCCTAATTTTGTATGCTCATTGTTAAGAGGTGGTGATAGATACTATTTTTTTTTTCA TATTGTATAGCGGTTATTAGAAAAGTTGGGGATTTCTTGATCTTATGCTGCTTACCATTGAAACTTA ACCCAGCTGTGTTCCCAACTCTGTTCTGCGCACGAAACAGTATCTGTTGAGGCATAATCTTAAGTGGC CACACACAATGTTTTCTCTTATGTTATCTGGCAGTAACGTAACTTGAATTACATTAGCACATTTCTGCTT AGCTAAAATTTGTAATAAACTTTAATAAAACCATGTAGCCCTCTCATTTGATTGACAGTATTTTATGTT ATTTTGGCATTTCTAAAGCTGGGCAATGTAATGATCAGATCTTTGTTGCTGAAACAGGATTTTTATA CATGCTTTTTGTAACCAAAAACCTTTAAATTTCTCAGTTTTTCTAACATGCTTACCCTGGGCTACTG TAAATGAGAAAAGATAAATAATTTAATGTTTTAAAAA</p>	116	20
BC006428	<p>GGCGGCTGAGCCTGAGCGGGGATGTAGAGGGCGGGCAGCAGAGGGCGGCACTGGCGGCAAGAGCAGACGC CCGAGCCGAGCGAGAAGAGCGGCAGAGCCTTATCCCTGAAGCCGGGCCCCCGCTCCAGCCCTGCCAG CCCGCGCCAGCCATGCGCGCCGCTGCTGAGTCCGGGCGCCGACGCTGAGCCCTCCGCCCGGAGCCG CGCTCAGCTCGGGGGTGAATTAGTTGCTTTTTGTTGTTTTTAAATTTGGCCCGGGGAGGGGAGGAGGG GCAGGTGCTGAGGCTCCCCCCCCCTCCCGCCTCGGGCCAGCCGCGCGCGGCGGACTCGGGCTCCGGAC CGGGCACTGCTGCGGCTGAGCGGAGCGCACCCGCGCGGTGTTGCCAGAGCGGAGCGCAGCTCCCTGC CCCGCCCTCCCTCGGCTCGCGGCGAGCGCGCGGTGGCGGCTTGGACACTCGGAGAGCCGAGTGA AGACATTTCCACCTGGACACTGACCATGTGCTGCCCAGAGCAGCGAGGCCACCAGGCATCTCTGTG TGGCAGCAGGGCCAGGTCTGTTCTGTGGACCTCGGCAGTTGGCAGCTTGGCAGGCTCCCTCTGCAAGTGGGCTG GGCTCGGCCCCACCATGTGAGCCTCGGCGGTGCTCCAGGATCCCGCGGCGGAGTGCAGCAGCAGCA CCAATGCGAGCGGTGGCAGTGGCAGCAGTGGCCAAAGCAGGAGCAGCAGACAAGAGTGCAGTGGTGGC TGCCGCGCACACAGCTCAGTGGCAGATGACACACCACCCCGAGCGTGGAAACAAGAGCGGTATCATC</p>	117	30
			40

【表 2 - 1 4】

	<p>AGTGAGCCCTCAACAAGAGCCTGCGCCGCTCCC GCCCGCTCTCCAC TACTCTTCTTTGGCAGCAGTG GTGGTAGTGGCGGTGGCAGCATGATGGCGGAGAGTCTGCTGACAAGGCCACTGCGGCTGCAGCCGCTGC CTCCCTGTTGGCCATGGGCATGACCTGGCGCGGCCATGGCGGTGGACAAAAGCAACCC TACCTCAAG CACAAAAGTGGTGTCTGTTGGCCAGCCTGCTGAGCAAGGCAGAGCGGGCCACGGAGCTGGCAGCCGAGGGAC AGCTGACGCTGCAGCAGTTTGGCGCAGTCCACAGAGATGCTGAAGCGCGTGGTGCAGGAGCATCTCCCGCT GATGAGCGAGGCGGGTGTGGCCCTGCCTGACATGGAGGCTGTGGCAGGTGCCGAAGCCCTCAATGGCCAG TCCGACTTCCCTTACCTGGGCGCTTCCCCATCAACCCAGGCCCTTTCATTATGACCCCGCAGGTGTGT TCTTGGCCGAGAGCGCGCTGCACATGGCGGGCTGGCTGAGTACCCCATGCAGGGAGAGCTGGCCCTCTGC CATCAGCTCCGGCAAGAAGAAGCGGAAACCGCTGCGGCATGTGCGCCCTGCCGGCGCGCATCAACTGC GAGCAGTGCAGCAGTTGTAGGAATCGAAAGACTGGCCATCAGATTTGCAAATTCAGAAAATGTGAGGAAC TCAAAAAGAAGCCCTCCGCTGCTTGGAGAAGGTGATGCTTCCGACGGGAGCCGCTTCCGGTGGTTTCA GTGACGGCGGGGAAACCCAAAGCTGCCCTCTCCGTGCAATGTCACTGCTCGTGTGGTCTCCAGCAAGGGA TTCCGGCGAAGACAACCGGATGCACCCGCTTTTGAACCAAAAATATTTCTCTCACAGATTTCAATCTCTGT TTTTATATATATAATTTTTTGTGTGCTTTTAACTCTCCAGTCCCTAGCATAAAAAGAAAAGAAAAA ATTTAAACTGCTTTTCCGGAAGAACAACAACAAAAGAGGTAAGACGAATCTATAAAGTACCGAGACT TCCCTGGCAAAGAAATGGACAATCAGTTCCCTTCCGTGTGATGTCGATGTTGTCTGTGCAGGAGATGCA GTTTTGTGTAGAGAAATGTAATTTTTCTGTAACCTTTTGAATCTAGTTACTAATAAGCACTACTGTAAT TTAGCACAGTTTAACTCCACCCTCATTTAAACTTCCCTTTGATTCTTCCGACCATGAAATAGTGCAATAGT TTGCCCTGGAGAATCCACTCACGTTTATAAGAGAATGTTGATGGCGCGGTGTAGAAGCCGCTCTGTATCC ATCCACGCGTGCAGAGCTGCCAGCAGGGAGCTCACAGAAGGGGAGGAGCACCAGGCCAGCTGAGCTGCA CCCACAGTCCCGAGACTGGGATCCCCACCCCAACAGTGATTTTGGAAAAAAAATGAAAGTTCTGTTCCG TTTATCCATTGCGATCTGGGGAGCCCATCTCGATATTTCCTTCCGTGCTACTTTTCTTAGAGAAAAATA AGTCTTTTTTTCTGGCCTTGCTAATGGCAACAGAAGAAAGGGCTTCTTTGCGTGGTCCCCTGCTGGTGG GGGTGGTCCCGAGGGGCCCTTGGCGCTGGGCCCTTCCACAGGCCAGCTTCCGTGATGAAACA TGCTGTTGTATTGTTTAGGAAACCAGGCTGTTTGTGAATAAAAACGAATGCATGTTGTGTCACGAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA</p>		10
NM_005228	<p>CCCCGGCGCAGCGCGCCGAGCAGCCTCCGCCCCCGCACGGTGTGAGCGCCGACCGCGCCGAGGGCGG CCGGAGTCCCGAGCTAGCCCCGGCGCGCCGCCAGACCGGACGACAGGCCACCCTCGTCCGCGTCC GCCCGAGTCCCGCCTCGCCGCCAACGCCACAACCACCGCGCACGGCCCTTACTCCGTCCAGTATTGA TCGGGAGAGCGCGGAGCGAGCTCTTCCGGGAGCAGCGATGCCACCTCCGGGACGGCCGGCGAGCCCTCC TGGCGCTGCTGGTGCCTCTGCCCGGCGAGTCCGGCTCTGGAGGAAAAAGTGTGCAAGGCACGAG TAACAAGCTCACGCAAGTTGGGCATTTTGAAGATCATTCTCAGCCTCCAGAGGATGTTCAATAACTGT GAGGTGGTCTTGGAAATTTGAAATTACCTATGTGCAGAGGAATATGATCTTCCCTCTTAAAGACCA TCCAGGATGGCTGTTATGTCTCATTGCCCTCAACACAGTGGAGCGAATTCCTTTGAAAAACCTGCA GATCATCAGAGGAAATATGTACTAGCAAAATTCCTATGCCTTAGCAGTCTTATCTAACATGATGCAAAAT AAAACCGGACTGAAGGAGCTGCCCATGAGAAATTTACAGGAAATCCCTGCATGGCGCGCTGCGGTTACGCA ACAACCTGCCCTGIGCAACTGGAGAGCATCCAGTGGCGGGACATAGTCAGCAGTACTTTCTCAGCAA CATGTGCGTGGACTTCCAGAACCCCTGGGCAGCTGCCAAAAGTGTGATCCAAGCTGTCCCAATGGGAGC TGCTGGGGTGCAAGGAGGAGAATGCCAGAAATGACCAAAATCATCTGTGCCAGAGTGTCTCCGGGC GCTGCCGTGGCAAGTCCCCAGTACTGTGTCACAACCCAGTGTGCTGCAGGCTGCACAGGCCCCCGGGA GAGCGACTGCCCTGGTCTGCCGCAAAATCCGAGACGAAGCCACGTGCAAGGACACCTGCCCCCACTCATG CTCTACAACCCACCACGTACCAGATGGATGTGAACCCCGAGGGCAAAATACAGCTTTGGTGGCCACTGCG TGAAGAAGTGTCCCGTAATATATGGTGCAGATCACGGCTCGTGGCTCCGAGCCTGTGGGGCCGACAG CTATGAGATGGAGGAAGACGGCGTCCGCAAGTGAAGAAGTGGCAAGGGCCCTTCCCGCAAAGTGTGTAAC GGAAATAGGATTTGGTGAATTTAAAGACTCACTCTCCATAAATGCTACGAAATTTAAACACTTTCAAAA GCACCTCCATCAGTGGCGATCTCCACATCTGCCGGTGGCATTAGGGGTGACTCCTTACACATATCTCC TCCCTGGATCCACAGGAACTGGATATCTGAAAACCGTAAAGGAAATCACAGGGTTTTTGTGATTTCAG GCTTGGCCTGAAAACAGGACGGACCTCCATGCTTTGAGAACC TAGAAATCATACGGCCAGGACCAAGC AACATGGTCAGTTTTCTCTTGCAGTGTGACCTGAACATAAATCCTTGGGATACGCTCCCTCAAGGA GATAAGTATGGAGATGTGATAATTTAGGAAACAAAATTTGTGCTATGCAAAATACATAAATGGGAAA AAACTGTTTGGGACCTCCCGTCAGAAAACCAAAATATAAGCAACAGAGGTGAAAACAGCTGCAAGGCCA CAGGCCAGGCTGCCATGCTTGTGCTCCCGAGGGCTGTGGGCCCGGAGCCAGGGACTGCGTCTC TTGCCGGAATGTGAGCCGAGCAGGGAATGCGTGGACAAGTGAACCTTCTGGAGGGTGAAGCAAGGGAG TTTGTGGAGAACTCTGAGTGCATACAGTGCACCCAGAGTGCCTGCTCAGGCCATGAACATCACCTGCA CAGGACGGGGACAGCAACTGTATCCAGTGTGCCACTTACATTTGACGGCCCCACTGCTCAAGACTG CCCGGAGAGTCAITGGGAGAAAACAACCCCTGGTCTGGAAGTACGACAGCCCGCCATGTGTGCCAC CTGTGCCATCCAAACTGCACCTACGGATGCACCTGGGCCAGGTCTTGAAGGCTGTCCAAACGAATGGGCC AGATCCCGTCCATCGCCACTGGGATGGTGGGGCCCTCTCTTGTGCTGCTGGTGGTGGCCCTGGGGATCGG CCTCTTCATGCGAAGCGCCACATCGTTCCGAAAGCGCAGCTGCCGAGGCTGTGTCAGGAGAGGGAGCTT GTGGAGCCTTTACACCCAGTGGAGAAGCTCCCAACCAAGCTCTCTGAGGATCTTGAAGAACTGAAAT TCAAAAAGATCAAAGTGTGGGCTCCGGTCCGTTCCGGCACGGTGTATAAAGGACTCTGGATCCAGAAAG TGAGAAAAGTTAAAATTCCTGCTGCTATCAAGGAATTAAGAGAAGCAACATCTCCGAAAGCCAACAAGGAA ATCTTCGATGAAGCCTACGTGATGGCCAGCGTGGACAACCCCAAGTGTGCCGCTGCTGGGCATCTGCC</p>	118	20
			30
			40

【表 2 - 15】

	<p>TCACCTCCACCGTGCAGCTCATCACGCAGCTCATGCCCTTCGGCTGCC TCCTGGACTATGTCGGGGAACA CAAAGACAATATTGGCTCCCAGTACCTGCTCAACTGGGTGTGTGCAGATCGCAAAGGGGCATGAAC TACTTG GAGGACCGTCCGCTTGGTGACCCGGGACCTGGCAGCCAGGAACGCTACTGGTGAAAACACCCGACGATGTCA AGATCACAGATTTTGGGCTGGCCAAACTGCTGGGTGCGGAAGAGAAAAGAAATACCATGCAGAAGGAGGCAA AGTGCCATATCAAGTGGATGGCATTGGAAATCAATTTACACAGAAATC IATACCCACCAGAGTGAATGTC TGG AGCTACGGGGTGACCGTTTGGGAGTTGATGACCTTTGGATCCAAGCCATATGACGGAAATCCC TGCCAGCG AGATCTCCTCCATCCTGGAGAAAAGGAGAACGCCTCCCTCAGCCACCCATATGTACCATCGATGCTACAT GATCATGGTCAAGTGTGGATGATAGACGCAGATAGTCGCCCAAAGTTCGGTGAGTTGATCATCGAATTC TCCAAAATGGCCCGAGACCCCCAGCGCTACCTTGTCAATTCAGGGGGATGAAAGAATGCATTTGCCAAGTC CTACAGACTCCAACITCTACCGTGCCCTGATGGATGAAGAAGACATGGACGAGTGGTGGATGCCGACGCA GTACCTCATCCCACAGCAGGGCTTCTTCAGCAGCCCTCCACGTCACGGACTCCCCTCCTGAGCTCTCTG AGTGCAACCAGCAACAATTCACCGTGGCTTGCATTGATAGAAA TGGGCTGCAAAGCTGTCCATCAAGG AAGCAGCTTCTTGACGCGATACAGCTCAGACCCACAGGGCCCTTGACTGAGGACAGCATAGACGACAC CTTCCTCCAGTGCCTGAATACATAAACCCAGTCCGTTCCCAAAGGCCGCTGGCTCTGTGCAGAACTCT GTCTATCACAATCAGCCTCTGAACCCCGCCAGCAGACACCCACAC TACCAGGACCCCCACAGCAGCTG CAGTGGGCAACCCCGAGTATCTCAACAC TGTCCAGCCACCTGTGTCAACAGCACATTCGACAGCCCTGTC CCACTGGGCCCCAGAAAGGCAGCCACCAAATTAGCCTGGACAACCTGACTACCAGCAGGACTTCTTTCCC AAGCAAGCCAAAGCCAAATGGCATCTTTAAGGGCTCCACAGCTGAAAATGCAGAATACC TAAGGGTCGCGC CACAAAGCAGTGAATTTATTGGAGCATGACCACGGAGGATAGTATGAGCCCTAAAAATCCAGACTCTTTTC GATACCCAGGACCAAGCCACAGCAGGTCCCTCCATCCCAACAGCCATGCCCGCATTAGCTCTTTAGACCCAC AGACTGGTTTTGCAACGTTTACACCGACTAGCCAGGAAGTACTTCCACCTCGGGCACATTTTGGGAAGTT CTTCCATTCCTTGTCTTCAAACCTGTGAAGCATTTACAGAAAACGCATCCAGCAAGAAATATTGTCCTTTGAGC AGAAATTTATCTTTCAAAGAGGTATATTTGAAAAAAGTATATG TGAGGATTTTATTGATTTGG GGATCTTGGAGTTTTCAATGTTCGCTATTGATTTTACTTCAATGGGC TCTTCCAACAGGAAGAAGCTT GCTGGTAGCACTTGTACCCCTGAGTTTCAATCCAGGCCAACTGTGAGCAAGGAGCACAAGCCACAAGCTT CCAGACGGATGCTTGATTCACGTGGTTCTGGTTCAAGGCTTCCACTGCAAAAACACTAAAGATCCAAAGAGG CCTTTCATGGCCCCAGCAGGCCGATCGGTACTGTATCAAGTCAATGGCAGGTACAGTAGGATAAGCCACTC TGTCCCTTCC TGGGCAAAGAAAGAAACGGAGGGGATGGAATCTTCC TTAGACTTACTTTTGTAAAAATGT CCCCACGGTACTTACTCCCCTGATGGACCAGTGGTTTCCAGTCAATGAGCGTTAGACTGACTTGTTTGT CTTCCATTCCTTGTCTTGAACCTCAGTATGCTGCCCCGTCTTGC TGCATGAAATCAGCAAGAGAGGA TGACACATCAAATAAATAACTCGGATTCAGCCACATTTGGATTTCATCAGCATTTGGACCAATAGCCACA GCTGAGAATGTGGAATACCTAAGGATAGCACCCCTTTTGTCTCGCAAAAACGTATCTCC TAATTTGAGG CTCAGATGAAAATGCATCAGGTCCTTTGGGGCATAGATCAGAAGACTACAAAAATGAAAGCTGCTTGAAT CTCCTTTAGCCATCACCCCAACCCCAAAATTAGT TTTGTTACTTA TGGAAGATAGTTTTCTCCTTTT ACTTCACTTCAAAGCTTTTTACTCAAAGATATATGTTCCCTCCAGGTCAGCTGCCCCCAAACCCCTC CTTACCTTTGTACACAAAAAGTGTCTCTGCTTGGAGTCACTATTC AAGCACTTACAGCTCTGGCCAC AACAGGGCATTTTACAGGTGCGAATGACAGTAGCATATGAGTAGTGTGGAATTCAGGTAGTAAATATGA AACTAGGGTTTGAATTTGATAATGCTTTCACAACATTTGCAGATGTTT TAGAAGGAAAAAAGTTCTTCC TAAAATTAATTTCTCTACAATTTGGAAGATTTGGAAGATTCAGCTAGTTAGGAGCCACCTTTTTTCC TAATC TGTGTGTGCCCTGTAACTGACTGGTTAACAGCAGTCCCTTGTAAAACAGTGTTTTAAACTCTCTAGTCA ATATCCACCCCATCCAATTTATCAAGGAAGAAAATGGTTT CAGAAAATATTTTACGCCCTACAGTTATGTCA GTCACACACACATACAAAATGTTCCCTTTTGTCTTTAAAGTAATTTT TACTCCAGATCAGTCAGAGCCC CTACAGCATTGTTAAGAAAATATTGATTTTGTCTCAATGAAAATAAAACTATATTCAATTTCCACTCTA AAAAA</p>	<p>10</p> <p>20</p> <p>30</p> <p>40</p>
<p>NM_00100586 2</p>	<p>GTTCCCGGATTTTGTGGGCGCCTGCCCGCCCCCTCGTCCCCCTGCTGTGTCCATATA TCAGGGCGATAG GGTTAAGGGAAGGGCGGACCCCTGATGGGTTAATGAGCAAAC TGAAGTGTTTTCCATGATCTTTTGTGAGT CGCAATTGAAGTACCACCTCCCGAGGGTGAATGCTTCCCCATGCGGGGTAGAACC TTTGCTGTCCGTGTTCC ACCCTCTACCTCCAGCACAGAATTTGGCTTATGCC TACTCAAATGTAAGATGATGAGGATGAAAACCTT TGTGATGATCCACTTCCACTTAATGAATGGTGGCAAAGCAAAGCTA TATTCAAGACCACATGCAAAGCTA CTCCCTGAGCAAAGAGTACACAGATAAAAACGGGGGCACCAGTAGAATGGCCAGGACAAAACGAGTGCAGCA CAGAGACTCAGACCCCTGGCAGCCATGCCCTGCGCAGGGCAGT GATGAGAGTGACATGTACTGTTGTGGACAT GCACAAAAGTGAAGTGTGCACCCGGCACAGACATGAAGCTGCGGCTCCCTGCCAGTCCCAGACCCACCTGG ACATGCTCCGCCACCTTACCAGGGCTGCCAGGTGGTGCAGGGAAACC TGAACCTACCTACCTGCCAC CAATGCCAGCTGTCTTCCCTGCAGGATATCCAGGAGGTGCAGGGCTACGTGCTCATCGCTCACAACCAA GTGAGGCAGGTCCCAC TGCAGAGGCTGCGGATTTGTCGAGGCCACCCAGCTCTTTGAGGACAAC TATGCC TGGCCGTGCTAGACAAATGGAGACCCGCTGAACAATACCACCCCTGTGCAGAGGGGCTCCCCAGGAGGCT GCGGGAGCTGCAGCTTCGAAAGCCTCACAGAGATCTTGAAGGAGGGGTCTTGATCCAGCGGAACCCCCAG CTCTGCTACCAGGACAGGATTTTGTGGAAGGACATCTTCCACAAGAACAAC CAGCTGGCTCTCACACTGA TAGACACCAACCCGCTCTCGGCCCTGCCACCCCTGTTCTCCGATGTTGTAAGGGCTCCCGCTGCTGGGGAGA GAGTCTGTAGGATTTGTAGAGCCCTGACGCGCACIGTCTGTGCGGTTGGCTGTGCCCCGTGCAAGGGGCCA CTGCCACTGACTGCTGCCATGAGCAGTGTGCTGCCGGCTGCACGGGCCCAAGCACTCTGACTGCC TGG CCTGCCCTCCACTTCAACCACAGTGGCATCTGTGAGCTGCACTGCCAGCCCTGGTCACTACAACACAGA CACGTTTGTAGTCCATGCCAATCCCGAGGGCCGATATACATTCGGCGCCAGCTGTGTGACTGCTGTCC</p>	<p>119</p> <p>30</p> <p>40</p>

【表 2 - 16】

	<p>TACAAC TACCTT TCTACGGACGTGGGATCCTGCACCCTCGTCTGCCCTGCACAACCAAGAGGTGACAG CAGAGGATGGAACACAGCGGTGTGAGAAGTGCAGCAAGCCCTGTGCCGAGTGTGCTATGGTCTGGGCAT GGAGCACTTGGAGAGGTGAGGGCAGTTACCAAGTGCCTAATATCCAGGAGTTTGTGGCTGCAAGAAGATC TTTGGGAGCCTGGCATTTCTCCGGAGAGCTTTGATGGGACCAGCC TCCAACACTGCCCCGTCCAGC CAGAGCAGCTCCAAGTGTGAGACTCTGGAAGAGATCAGAGTTACCTATACATCTCAGCATGGCCGGA CAGCCTGCCTGACCTCAGCGTCTTCCAGAACCCTGCAAGTAATCCGGGGACCAATCTGCACAATGGCCCT TACTCGCTGACCC TGC AAGGCTGGGCATCAGCTGGCTGGGGCTGCGCTCACTGAGGGAAC TGGGCAGT GACTGGCCCTCATCCACCATAACACCACCTCTGCTTCGTGCACACGGTGCCTGGGACCAGCTCTTTG GAACCCGACCAAGCTCTGCTCCACACTGCCAACCGGCCAGAGGACAGTGTGTGGGGAGGGCCCTGGCC TGCCACCAGCTGTGCGCCGAGGGCACTGCTGGGGTCCAGGGCCACCAGTGTGCTCAACTGCACGCCAGT TCC T TCGGGGCCAGGAGTTCGTGGAGGAATGCCGAGTACTGCAGGGGC TCCCAGGGAGTATGTGAATGC CAGGCCTGTTTGGCGTGCACCCTGAGTGTGACCCCAAGATGGCTCAGTGACCTGTTTTGGACGGGAG GCTGACCACTGTGTGGCTGTGCCCACTATAAGGACCC TCCCTTCTGCTGGCCCGTGCCTCCAGCGCTG TGAAACCTGACCTCTCTACATGCCCATCTGGAAGTTTCCAGATGAGGAGGGCCATGCCAGCTTGGCC CATCAACTGCACCAC TCTGTGTGGACCTGGATGACAAGGGCTGCCCCGCGAGCAGAGCCAGCCCT CTGACGTCCATCATCTCTGCGGTGGTTGGCATTC TGTGCTGGTCTGGTCTGGGGGTGGTCTTTGGGATCC TCATCAAGCGACGGCAGCAGAAGATCCGGAAGTACACGATGCGGAGACTGTCTCAGGAAACGGAGCTGGT GGAGCCGCTGACACCTAGCGGAGCGATGCCAACCCAGGCGCAGATGCGGATCTGAAAGAGACGGAGCTG AGGAAGGTGAAGGTGCTTGGATCTGGCGCTTTTGGCACAGTCTACAAGGGCATCTGGATCCCTGATGGGG AGAATGTAAAATTTCCAGTGGCCATCAAAGTGTGAGGGAAAACACATCCCCAAAGCCAACAAAGAAT CTTAGACGAAGCATACGTGATGGCTGGTGTGGCTCCCATATGCTCTCCCGCTTCTGGGCATCTGCCTG ACATCCACCGTGCAGCTGGCTGACACAGCTTATGCCCTATGGCTGCCCTTAGACCATGTCCGGGAAAAC GCGGACGCTGGGCTCCCAGGACCTGCTGAACTGGTGTATGCAGATGCCAAGGGGATGAGCTACCTGGA GGATGTGCGGCTCGTACACAGGACTTGGCCGCTCGGAACGTGCTGGTCAAGAGTCCCAACCATGTCAA ATTACAGACTCGGGCTGGCTCGGCTGCTGGACATGACGAGACAGATACCATGCAGATGGGGGCAAGG TGCCCATCAAAGTGGATGGCGCTGGAGTCCATTCTCCGCGCGGTTTCAACCACAGAGTGTATGTGGAG TTATGGTGTGACTGTGTGGAGCTGATGACTTTTGGGGCAAACCTTACGATGGGATCCCAGCCCGGGAG ATCCCTGACCTGCTGGAAGGGGGAGCGGCTGCCCCAGCCCCCATCTGCACCATGTATGTCTACATGA TCATGGTCAAATGTGGATGATTGACTCTGAATGTGGCCAAGATCCGGGAGTGGTGTCTGAATCTCTC CCGATGCGCCAGGGACCCCAAGCGCTTTGTGGTCTCCAGAAATGAGGACTTGGGCCACAGCTCCCTTG GACAGCACCTTCTACCGCTCACTGCTGGAGGACGATGACATGGGGACCTGGTGGATGCTGAGGAGTATC TGGTACCCAGCAGGGCTTCTTCTGTCCAGACCTGCCCCGGGCGCTGGGGGATGGTCCACCACAGGCA CCGCACTCATCTACCAGGAGTGGCGGTGGGACCTGACACTAGGCTGGAGCCCTCTGAAAGAGGGCC CCCAGTCTCCACTGGCACCTCCGAAGGGGCTGGCTCCGATGTATTTGATGGTGAAC TGGGAATGGGG CAGCCAAAGGGGCTGCAAAGCTCCCCACACATGACCCAGCCCTCTACAGCGGTACAGTGGAGACCCAC AGTACCCCTGCCCTCTGAGACTGATGGCTACGTTGCCCCCTGACCTGCAGCCCCAGCC TGAATATGTG AACCAGCCAGATGTTGGGCCAGCCCTTCCGCCGAGAGGGCCCTCTGCCCTGCTGCCCGACCTGTG GTGCCACTCTGAAAGGCCAAGACTCTCTCCCAAGGAAGATGGGGTCTCAAAGACGTTTTTGGCTT TGGGGGTGCGGTGGAGAACCCTGAGTACTTGACACCCAGGGAGGAGCTGCCCTCAGCCCCACCCTCT CCTGCCCTCAGCCAGCCCTCGACAACCTCTATTACTGGGACCAGGACCCACCAGAGCGGGGGGCTCCAC CCAGCACCTTCAAAGGGACACTACGGCAGAGAACCAGAGTACCTGGGTCTGGACGTGCCAGTGTGAAC CAGAAGGCCAAGTCCGCAGAAGCCCTGATGTGTCTCAGGGAGCAGGGAAGCCCTGACTTCTGCTGGCAT CAAGAGGTGGGAGGGCCCTCCGACCACTTCCAGGGGAACCTGCCATGCCAGGAACCTGTCTAAGGAAC TTCTTTCTGCTTGAGTTCCAGATGGCTGGAAGGGGTCAGCCCTCGTGGAAAGGGAACAGCACTGGGG AGTCTTTGTGGATCTGAGGCCCTGCCCAATGAGACTCTAGGGTCCAGTGGATGCCACAGCCAGCTTGG CCCTTTCTTCCAGATCTGGGTACTGAAAGCCCTTAGGGAAGCTGGCC TGAGAGGGGAAGCGGCCCTAAG GGAGTGTCTAAGAAACAAAAGCGACCCATTGAGAGACTGTCCCTGAAACCTAGTACTGCCCCCATGAGGA AGGAACAGCAATGGTGTGAGTATCCAGGCTTTGTACAGAGTGTCTTTCTGTTTTAGTTTTTACTTTTTTG TTTTTTTTTTAAAGATGAAATAAAGACCCAGGGGGAAGATGGGTGTGTATGGGGAGGCAAGTGTGGG GGGTCTTCTCCACACCCACTTTGTCATTTGCAATAATTTTTGGAAAACAGCTA</p>	<p>10</p> <p>20</p> <p>30</p>
<p>NM_00112274 2</p>	<p>ATGGTCAATAACAGCC TCTGTCTACCGACTCAGAACGGATTTTACAAAAC TGAATAATGCAGGCTCCATG CTCAGAAGCCTTTAACAGGCTCGAAAGTCCATGCTCTTCTCTCC TGCCATTCTATAGCATAAGAAGA CAGTCTCTGAGTGATAATCTTCTCTTCAAAGAAGAAGAAAAC TAGGAAGGAGTAAGCACAAGATCTCTC ACATTTCCGGGACTGCGGTACCAAAATCAGCACAGCACTTCTTGAAAAGGATGTAGATTTTAACTG AACTTTGAACCATCACTGAGGTGGCCCGCGGTTTCTGAGCTTCTGCCCTGCGGGGACAGCTCTGCAC CCTGCCCGGGCCACGGACCTGACCATGACCTCCACACCAAAGCATCTGGATGGCCCTACTGCAATCA GATCCAAGGGAAACGAGCTGGAGCCCTGAACCGTCCGACGCTCAAGATCCCCCTGGAGCGGCCCTGGGC GAGGTGTACCTGGACAGCAGCAAGCCGCGGTGTACAATACCCGAGGGCGCGCCCTACGAGTTCAAAG CCGCGCGCCGCGCAACCGCCAGGTCTACGCTCAGACCGCC TCCCCTACGGCCCCGGGTCTGAGGCTGC GGCGTTGCGCTCCAACGGCC TGGGGGTTTTCCCCAC TCAACAGCGTGTCTCOGAGCCCGTGTAGCTA CTGCACCCGCGCGCAGCTGTGCGCTTTCTGACAGCCCAAGCCAGCAGGTGCCCTACTACCTGGAGA ACGAGCCAGCGGCTACACGCTGCGGAGGCCGCGCCGCGGCACTTCTACAGGCCAAATTCAGATAATCG ACGCCAGGGTGGCAGAGAAAGATTGGCCAGTACCAATGACAAGGGAAGTATGGCTATGGAATCTGCCAAG</p>	<p>120</p> <p>40</p>

【表 2 - 17】

	<p>GAGACTCGCTACTGTGCAGTGTGCAATGACTATGCTTCAGGCTACCATATGGAGTCTGGCTCTGTGAGG GCTGCAAGGCCCTTCTTCAAGAGAAGTATTCAAGGACATAACGACTATAATGTGTCAGCCACCAACCAGTG CACCATTGATAAAAAACAGGAGGAAGAGCTGCCAGGCCTGCCGGCTCCCGCAAATGCTACGAAAGTGGGAATG ATGAAAGGTGGGATACGAAAAGACCGAAGAGGAGGGAGAAATGTTGAAACACAAGCCGACAGAGATGATG GGGAGGGCAGGGGTGAAGTGGGGTCTGCTGGAGACATGAGAGCTGCCAACCTTTGGCCAAGCCCGCTCAT GATCAAACGCCTAAGAAGAACAGCCTGGCCTTGTCCTGACGGCCGACCAGATGGTCAGTGCCTTGTGTG GATGCTGAGCCCCCATACTCTATTCCGAGTATGATCCTACCAGACCCTTCAGTGAAGCTTCGATGATGG GCTTACTGACCAACCTGGCAGACAGGGAGCTGGTTCACATGATCAACTGGGCGAAGAGGGTGGCCAGGCTT TGTGGATTTGACCTCCATGATCAGGTCCACCTTCTAGAAATGTGCCGGCTAGAGATCCTGATGATTTGGT CTCGCTGGCCCTCCATGGAGCACCCAGGGAAGCTACTGTTCCTTAACCTTGTCTTGGACAGGAACC AGGGAATAATGTGTAGAGGGCATGGTGGAGATCTTCGACATGCTGCTGGCTACATCATCTCGGTTCCGCAT GATGAATCTGCAGGGAGAGGAGTTTGTGTGCTCAAATCTATTATTTTGCCTTAATTCGGAGTGTACACA TTCTGTGCCAGCACCTGAAAGTCTCTGGAAGAGAAGGACCATATCCACCGAGTCCGGACAAGATCACAG ACACTTTGATCCACCTGATGGCCAAAGCCAGGCCTGACCCTGCAGCAGCAGCACAGCCGCGCTGCCAGCT CCTCCTCATCCTCTCCACATCAGGCACATGAGTAACAAAGGCATGGAGCATCTGTACAGCATGAAAGTGC AAGAAGCTGGTGGCCCTCTATGACCTGCTGCTGGAGATGCTGGAGCCACCAGGCTACATGCCCCACTA GCCGTGGAGGGGCAATCCGTGGAGGAGACGGACCAAAGCCACTTGGCCACTGCCGGCTCTACTTCATCGCA TTCCCTTGCAAAAGTATACATCACGGGGGAGGCAGAGGGTTCCCTGCCACGGTCTGAGAGCTCCCGTGGC TCCCACACGGTTAGATAATCCCTGCTGCATTTTACCCTCATCATGCACCACCTTAGCCAAATTTCTGTCT CCTGCATACACTCCGGCATGCATCCAACACCAATGGCTTTCTAGATGAGTGGCCATTTCATTTGCTTGTCT AGTTCTTAGTGGCACATCTTCTGTCTTCTGTTGGGAACAGCCAAAGGGATTCCAAGGCTAAATCTTTGTA ACAGCTCTCTTTCCCCCTTGTCTAGTTACTAAGCGTGAAGGATTCCCGTAGCTCTTCACAGCTCTGCTGATCAG TCTAIGGGTTGGGGCTCAGATAACTCTGTGCATTTAAGCTACTTGTAGAGACCAGGCTGGAGAGTAGA CATTTTGCCTCTGATAAGCACTTTTAAATGGCTCTAAGAATAAGCCACAGCAAAGAATTTAAAGTGGCT CCTTTAATTTGGTGACTTGGAGAAAGCTAGGTCAAGGGTTTATATATAGCACCCCTCTTGTATTCCTATGGCA ATGCATCCCTTTATGAAAGTGGTACACCTTAAAGCTTTTATATGACTGTAGCAGAGTACTGCTGATTTGT CAATTCATTTCCCTATAGGAATACAAGGGGCACACAGGGAAGGCAGATCCCTAGTTGGCAAGACTATT TTAACTTGATACACTGCAGATTGAGATGCTGAAAGCTCTGCCTCTGGCTTTCCCGGTATGGTTCCAG TTAATTCATGCCCTCCCATGGACCTATGGAGAGCAGCAAGTTGATCTTAGTAAAGTCTCCCTATATAGGGG ATAAGTTCCTGATTTTGTCTTTATTTTGTGTTACAAAAGAAAGCCCTCCCTCCCTGAACCTTGCAGTAA GGTCAGCTTCAGGACCTGTTCCAGTGGGCACTGTACTTGGATCTTCCCGGCTGTGTGTGCCCTACACAG GGGTGAACCTGTTACTGTGGTGTATGATGATGAGGGTAAATGGTAGTTGAAAGGAGCAGGGGCCCTGGTG ITGCCATTTAGCCCTGGGGCATGGAGCTGAACAGTACTTGTGCAGGATTGTTGGCTACTAGAGAACAAAG AGGGAAGTAGGGCAGAAACTGGATACAGTTCTGAGGCACAGCCAGACTTGTCTAGGGTGGCCCTGCCAC AGGCTGCAGCTACCTAGGAACATTCCCTGAGACCCCGCATTTGCCCTTTGGGGGTGCCCTGGGATCCCTG GGGTAGTCCAGCTCTTCTTCAATTTCCAGCGTGGCCCTGGTTGGAAGAAGCAGCTGTACAGCTGCTGTGA GACAGCTGTGTTCCFACAATTTGGCCAGCACCCCTGGGGCAGGGGAGGAGGGTGGGGACCGTTGCTGTGAC TACTCAGGCTGACTGGGGCTGGTGCAGATTACGTATGCCCTTGGTGGTTAGAGATAATCCAAAATCAGG GTTTGGTTTGGGGAAGAAAATCCCTCCCTTCCCTCCCGCCCGCTTCCCTACCGCCCTCCACTCCCTGCCA GCTCATTTCCCTCAATTTCCCTTTGACCTATAGGCTAAAAAAGAAAGGCATTTCCAGCCACAGGGCAGCC TTCCCTGGCCCTTTGCTTCTCTAGCACAAATTTAGGGTTACTTCCCTTTTCTTAAACAAAAGAAATGTTG ATTTCCCTGGGTGACCTTATTGTCTGTAATGAAACCTTATTGAGAGGTGATGCTGTGTTAGCCAATG ACCCAGGTGAGCTGCTCGGGCTTCTCTTGGTATGCTTGTGTTGAAAAGTGGATTTCAATTCATTTCTGAT TGTCCAGTTAAGTGTACCCAAAGGACTGAGAATCTGGGAGGGCAAAAAAAAAAAAAAGTTTTATGTG CACTTAAATTTGGGGACAATTTTATGATCTGTGTTAAGGATATGTTAAGAACATAATCTTTTGTGTC TGTTTGTTAAGAAGCACCTTAGTTTGTTTAAGAAGCACCTTATATAGTATAATATATATTTTTTTGAAA TTACATTGCTTGTTTATCAGACAATTTGAATGTAGTAATCTGTTCTGGATTTAATTTGACTGGGTTAAAC TGCAAAAACCAAGGAAAAATTTAGTTTTTTTTTTTTTTTTTTTGTATACTTTTCAAGCTACCTTGTGATG TATACAGTCATTTATGCCCTAAAGCCCTGGTATTTTCAATTTAAATGAAGATCACATTTCAATCAACTTT TGTATCCACAGTAGACAAAATAGCACTAATCCAGATGCCTATTGTTGGATACTGAATGACAGACAATCTT ATGTAGCAAAGATTATGCCCTGAAAAGGAAAATTTTACAGGGCAGCTAATTTTGCCTTTTACAAAATATCA GTAGTAATATTTTGGACAGTAGCTAATGGGTCAGTGGGTTCTTTTTAATGTTTATACTTAGATTTCTCT TTAAAAAATTAATAAAAAAATAAAAAAATTTCTAGGACTAGACGATGTAATACCAGCTAAAGCCAAAC AATATACAGTGAAGGTTTTACATTTATCCATCCAATGTGTTTCTATTATGTTAAGTACTACTACATTT TGAAGTGGGCAGAGAACATCAGATGATGAAATGTTCCGCCAGGGGTCGCCAGCACTTTGGAAATCTCT TTGATTTTTTACTTGAAGTGGCCTAATGGACAGCAGATATTTTCTGGCTGATGTTGTTATTTGGGTGAG GAACATGATTTAAAAAAAACCTTGCCTCTGCTTTCCCCACTCTGAGGCAAGTAAAAATGAAAAGAT GTGATTTATCTGGGGGGCTCAGGTATGGTGGGAAGTGGATTCAGGAATCTGGGGAATGGCAAAATATTT AAGAAGAGTATTGAAAGTATTTGGAGGAAAATGGTTAATTTCTGGGTGTCCACCAGGGTTCAGTAGAGTCC ACTTCTGCCCTGGAGACCACAAATCAACTAGCTCCATTTACAGCCATTTCTAAAATGGCAGCTTCAGTTCT TAGAGAAGAAAGAACAACATCAGCAGTAAAGTCCATGGAATAGCTAGTGGTCTGTGTTCTTTTCCGCAT TGCCTAGCTTGCCGTAATGATTTCTATAATGCCATCATGCAGCAATTTAGAGAGGCTAGGTCATCCAAAGA GAAGACCCATCAATGTAGGTTGCAAAATCTAACCCCTAAGGAAGTGCAGTCTTTGATTTGATTTCCCTA</p>	<p>10</p> <p>20</p> <p>30</p> <p>40</p>
--	--	---

【表 2 - 1 8】

	<p>GTAACCTTGCAGATATGTTTAAACCAAGCCATAGCCCATGCCTTTTGAGGGCTGAACAAAATAAGGGACTTACTGATAAATTTACTTTTGTATCACATTAAGGTGTTCTCACCTTGAAATCTTATACACTGAAATGGCCATTGATTTAGGCCACTGGCTTAGAGTACTCCTTCCCTGCATGACACTGATTAACAAATACTTTCCATTTCACTACTTTCCAATTATGAGATGGACTGTGGTACTGGGAGTGATCACTAACACCATAGTAATGTCTAATATTTCCACAGGCAGATCTGCTTGGGGAAGCTAGTTATGTGAAAGGCCAAATAGAGTCATACAGTAGCTCAAAAGGCCAACATAAATCTCTTTGGTGCAGGCTTTGGGAGCGTGATCTAGATTACACTGCACCATTCCCAAGTTAATCCCCTGAAAACCTTACTCTCAACTGGAGCAAATGAACCTTGGTCCCAAATATCCATCTTTTCAGTAGCGTTAATATGCTCTGTTTCCAACCTGCATTTCCCTTTCCAATTGAATFAAAGTGTGGCCTCGTTTTTAGTCATTTAAAAATGTTTTCTAAGTAATGTGCTCCTATTATGGCACTTCAATTTTGCACCTGCTTTTGAGATTCAAGAAA AATTTCTATTCTTTTTTTTGCATCCAATTGTGCCTGAACTTTTAAAAATATGTAATGCTGCCATGTTCCAAGCCCATCGTCAGTGTGTGTTTTAGAGCTGTGCACCCTAGAAAACAACATATTGTCCCATGAGCAGGTGCTGAGACACAGACCCCTTTGCATTACAGAGAGGTCATTGGTTATAGAGACTTGAATTAATAAGTGACATATAGCCAGTTTCTGTTCTCTCACAGGTGATAAACAATGCTTTTTGTGCACACATACCTTTCAGTGTAGAGCTCTTGTTTTTATGGGAAAAGGCTCAAATGGCCAAATTTGTTTTGATGGATTAAATAGCCCTTTTGCCGATGCATATTTACTGTATGTACTCGGTTTTGTCCGAGCTTTGCTTTGTTTTAATGAAACACACTGTAAACC TCTTTTGCACCTTGAAAAGAAATCCAGCGGGATGCTCGAGCACCTGTAAACAATTTTCTCAACCTATTGTATGTTCAAATAAAGAAATTAACATAAA</p>	10
NM_130398	<p>AAATTGAAAGGTGAGCCTTTTCGCGCGCTGTGTAGGCAAGTTACCCGTGTTCTGCGTTGCGCGCGTGGGTGCTCTGGCCACAGTGTAGTTAGGGGCGTCGGAGCGGGTTTCTCCAACCGCAATCGGCTCCGCTCAAGGGGAGGAGGAGAGTCCCTTCTCGGAAGGCCAAGGAAACGTGTGCTCTGGAATGGGCTTGGGGGCCACGCCCTGCACATCTCCCGCAGACAGAGGGATAAAGTGAAGATGGTGTGTTATTGTTACCTCGAGTGCCACATGCGACCTCTGAGATAATGTACACAGTCTTCTTACTATCGCACTCAGCCATTCTTACTACGCTAAAGAAGAAATAATTTCCGAGGATATTTGCCTGGCCAGAGAAGAACTTATGTAATTTCAATGAACATTTATATCCGTTTTTCC TCGGAGTGAGAGAAAACCTCTTTTTAGATATCATCTGAGAGAAC TAGTGAATCCAGTCACTGAGTGGAGTGTAGAGTCTAAGAACCCTGAAAATTTGAGAAGTCTGGACCAGAGCCTTTAGAGCTCTGATAAGGTGTCAACAGGTAGTTAATTTGGCACCATTTGGGATACAGGGATGTCTACAATTTATCAAGAAGACTTCCAGAACCC ATCCATGTGAGGAAGTATAAAGGGCAGGTAGTAGCTGTGGATACATATTTGCTGGCTTCACAAAAGGAGCTA TTGCTTGTGCTGAAAACCTAGCCAAAGGTGAACCTACTGATAGGTATGTAGGATTTTGTATGAAATTTGT AAAATATGTTACTATCTCATGGGATCAAGCCTATTCTCGTATTGATGGATGTACTTTACCTTTCTAAAAAG GAAGTAGAGAGATCTAGAAGAGAAAAGACCAAGCCAACTTCTTCTTAAAGGAAAAGCAACTTCTCTCGTAGGG GAAAGTCTCGGAAGCTCGAGAGTGTTCACCCGGTCTATCAATATCACACATGCCATGGCCACAAAAGT AATTAAGCTGCCCGTCTCAGGGGGTAGATTGCCTCGTGGCTCCCATGAAGCTGATGCGCAGTTGGCC TATCTTAAACAAGCGGAATTGTGCAAGCCATAATTACAGAGGACTCGGATCTCCTAGCTTTTGGCTGTA AAAAGGTAATTTTAAAGATGGACCAAGTTTGGAAATGGACTTGAATTTGATCAAGCTCGGCTAGGAAATGTG CAGACAGCTTGGGATGTATTACCGAAGAGAAGTTTCGTTACATGTGTATTCTTTTCAGGTTGTGACTAC CTGTCTACTGCGTGGGATTGGATTAGCAAAGGCATGCAAAGTCCTAAGACTAGCCAAATAATCCAGATA TAGTAAAGGTTATCAAGAAAATTGGACATTATCTCAAGATGAATATCAGGTTACCAGAGGATTACATCAA CGGGTTTTATTTCGGGCCAACATACTTCTCTATCAGCTAGTTTTTGTATCCCATCAAAGGAAAACCTTATT CCTCTCAACGCCATGAAGATGATGTGATCCTGAAACACTAAGCTACGCTGGGCAATATGTTGATGATT CCATAGCTCTTCAAATAGCACTTGGAAAATAAAGATATAAAATCTTTTGAACAGATCGATGACTACAATCC AGACACTGCTATGCTCGCCATTCAAGAAGTCAATAGTTGGGATGACAAAACATGTCAAAGTCAAGTAAAT GTTAGCAGCATTGGCATAGGAATTAATCTCCCAGACCAGAGTCGGGTACTGTTTCAGATGCCCCACAAT TGAAGGAAAATCCAAGTACTGTGGGAGTGGAAACGAGTGATTAGTACTAAAGGGTAAAATCTCCCAAGGAA ATCATCCATTGTGAAAAGACCAAGAAGTGCAGAGCTGTGAGAAGATGACCTGTTGAGTCAAGTATCTCTT TCATTTACGAAGAAGACCAAGAAAATAGCTCTGAAGGCAATAAATCATTGAGCTTTTTCTGAAGTGTGTG TGCCTGACCTGGTAAATGGACCTACTAACAAAAAGAGTGAAGCAGTCCACCTAGGACGAGAAAATAAAT TGAACATTTTTTACAAAGGAAAATGAAGAAAGTGGTGCAGTTGTGGTTCCAGGGACCAGAAGCAGGTT TTTTGCAGTTTCAAGTCTACTGACGTGTATCAAAACAAGTGTAGCATCCAGCCTCTGGATGAAACTGCTG TCACAGATAAAGAGAACAACTGCAATGAATCAGAGTATGGAGACCAAGAAGGCAAGAGACTGGTTGACAC AGATGTAGCACGTAATCAAGTGTGACATTCGAATAATCATATTCAGGTGATCATATCCAGACAAG GCAACAGTCTTTACAGATGAAGAGTCTTACTCTTTTGTAGAGCAGCAAAATTTACAAGGACCAATTTACCAC CCACCTTGGGAACACTAAGAAGTGTGTTTTAGTTGGTCTGGAGGCTTGGAGATTTTTCAAGAACCAGGAG CCCCCTCCAAGCACAGCATTGCAGCAGTTCCGAAGAAAGAGCGATCCCCCACCCTTTGCTCGAGAAT AATATGCTGTATGTGTCAGTTAAAGAGCGAGGAGTCCAGTGACGATGAGTCTCATCCCTTACGAGAAG AGGCATGTTCTTACAGTCCAGGAAAGTGGAGAATTCACACTGCAGAGTCAAATGATCAAAGCTTTCT CAGTGCTCTAGTAAGGACTCTGATTCAGAGGAACTGTGATGCAATTAAGTTACTTGACAGTCAAAGT GACCAGACCTCCAAGCTACGTTTATCTCATTTCTCAAAAAAGACACACCTTAAGGAACAAGGTTCTGTG GGCTATATAAGTCCAGTTCTGACAGCTCTCTTTCTACAACCAAGATCAAACCTTAGGACCTGCCAGAGC CAGTGGCTGAGCAAGAAGCCGGCAAGCATCCAGAAGAGAAAAGCATCAATATGCCGAGAAAACAAGCCGGG TTACAGATCAAACCTCAATGAGCTCTGAAAAAATTTGGATTTAAAAAAGATTCTGAAAAGCTTCTCCTT GTAAGAAAACCCCTGTCCCAAGTCAAGATAAACAATCAACTCCAGAAGCGGAAGAGGATATATTTAA CAAACCTGAATGTGGCCGTGTTCAAAGAGCAATATCCAGTAAATGCAGACTGCTGCAAAGCTTTTGCTT GCAAGAGAATCTGATCAATTTGAAGTCCCTGTTTGGAAATGAGGCACTTATCAGCATGAAGAATTTTTTC</p>	121

10

20

30

40

【表 2 - 2 0】

	<p>GCCATGCAGTATCTGGAGTCCCAGGAGTGTATCCACCGGACCTGGCTGCCCGCAATGTGCTGGTGACTG AGGACAAATGTGATGAAGATTGCTGACTTTGGGCTGGCCCGGGCGTCCACCACATTGACTACTATAAGAA AACCCAGCAACGGCCCGCTGCTGTGAAGTGGATGGCGCCCGAGGCCCTTTTGGACCGGGTGTACACACAC CAGAGTGACGTGTGGTCTTTTGGGATCCTGCTATGGGAGATCTTCACCCCTCGGGGGCTCCCCGTATCCTG GCATCCCGGTGGAGGAGCTGTTCTCGCTGCTGCGGGAGGACATCGGATGGACCGACCCCCACACTGCCCC CCCAGAGCTGTACGGGCTGATGCGTGTAGTGTGGCAGCAGCGCCCTCCAGAGGCCCTACCTCAAGCAG CTGGTGGAGGCGCTGGACAAGGTCCCTGCTGGCCGCTCTCTGAGGAGTACCTCGACCTCCGCCCTGACCTTCG GACCCATTCCCCCTCTGGTGGGGACGCCAGCAGCACCCTGCTCCTCCAGCGATTCTGTCTTCAGCCACGA CCCCCTGCCATTGGGATCCAGCTCCCTCCCCCTTCGGGTCTGGGTGTCAGACATGAGCAAGGCTCAAGGCT GTGCAGGCACATAGGCTGGTGGCCCTGGGCTTGGGCTCAGCCACAGCTGACACAGTGTCTGGACCTTG ATAGCATGGGGCCCTGGCCAGAGTGTCTGTGCGGTGTCCAAGGCGCTGCCCTTGGCCCTGGAGCTGC CGTGCCCTGTGCTGTATGGCCAAATGTGAGGCTTCTGTCTGGCTTCTTGGACCTTGGCGCTTAGTCCCC ATCCCAGGTTTGGCTGAGCCTGGCTGGAGAGCTGTATGCTAAACCCTCCTGCCCTCCCAATACCAGCAGGA GGTCTGGGGCTCTGAACCCCTTTCCACACACCCTCCCCCTGCTGCTGCTGCCCGAGGCTCTTGACGGGA GCATTGGCCCTGAGCCAGAGAAGCTGGAAGCCTGCCGAAAACAGGAGCAAAATGGCGTTTTATAAAITTA TTTTTTGAAT</p>		10
NM_004496	<p>TAAGATCCACATCAGCTCAACTGCCTTGCCTCGCAGAGGCAGCCCGCTCACTTCCCGCGGAGGCGCTCC CCGCGCGCGCTCCGCGGACAGCCGCTGCCCGGGCGCTGCCCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCG GCGCACGCCCGCGCCCGCAGCTCTGGGCTTCCTCTTCGCCCCGGTGGCGTGGGCGCGCGCGCGCGCTCG GGTGACTGCAGCTGCTCAGCTCCCTCCCGCGCCCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCTCGCTCG TGGATGGTGTATTGGGCAGGCTGGCTCCAGGATGTAGGAAGTGTGAAGATGGAAGGGCATGAAACCAG CGACTGGAACAGCTACTACGCAGACACGAGGAGGCTACTCCCTCCCGTCCCGGTCAGCAACATGAACCTA GGCTGGGCTCCATGAAGTCCATGAACACCTACATGACCATGAACACCATGACTACGAGCGGCAACATGA CCCCAGCGCTCTCAACATGCTCTATGCCAACCCGGGCTAGGGGCGCGCTGAGTCCCGCGCGCAGTAGC CGGATGCGCGGGGGCTCGGGCGGGCCATGAACAGCATGACTGCGCGCGCGGTGACGGCCATGGGTACG CGCTGAGCCCGAGCGCATGGGCGCCATGGGTGCGCAGCAGGCGGCCCTCCATGAATGGCTCGGGCCCT ACGCGGCGCCATGAACCCGTGCATGAGCCCATGGCGTACGCGCGCTCCAACCTGGGCGCGAGCCGCGC GGGCGCGCGCGCGCGAGCCAGACGCTCAAGCGCAGCTACCCGACCGCAAGCGCGCCCTACTCGTACATC TCGCTCATCACCATGGCCATCCAGCAGGCGCCAGCAAGATGCTCAGCTGAGCGAGATCTACCAGTGGGA TCATGAGACCTTCCCTATTACCGGCAGAACAGCAGCGCTGGCAGAACTCCATCCGCGACTCGGCTGTC CTCAATGACTGCTTCGTCAAGGTGGCAGCTCCCGGACAAGCGGGCAAGGGCTCCTACTGGACGCTG CACCCGACTCCGGCAACATGTTGAGAACGGCTGCTACTTGGCGCGCAGAAAGCGCTCAAGTGGCAGAG AGCAGCCGGGGCGCGCGCGGGGGCGGAGCGGAGCGGGGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCG CCGCAAGGACCCCTCTGGCGCTCTAACCCAGCGCGACTCGCCCTCCATCGGGGTGTGCACGGGAAG ACCGGCCAGCTAGAGGGCGCGCGCGCCCGGGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCG CGACCGCGACAGGGGGCGCGCTCGGAGTTGAAGACTCCAGCCCTCCTCAACTGCCCGCCCATAGGCTCCGG GCGCGGGCGCTGGCTCTGTGCGCGCTCACCAGCGCACAGGCTGGCACCCAGGCTGGCACCCAGGATCCGAGT CACCTGAAAGGGGACCCCTACTCCTCAACCACCGCTTCTCCATCAACAACCTCATGCTCCTCCTCGG AGCAGGAGCATAAGCTGGACTTCAAGGCATACGAACAGGCACTGCAATACTCGCTTAGGGCTCTAGGTT GCCCGCGAGCTGCTCTAGGCAGCGCTCGGTGACCACCAGGAGCCCATCGAGCCCTCAGCCCTGGAG CCGGGCTACTACCAAGGTGTGTATTCCAGACCCGCTCAAAACCTTCCTAGTCCCGGACTGGGGGTT TGTCTGGCATAGCCATGCTGGTAGCAAGAGAGAAAAATCAACAGCAAAACAAAACACAAAACAAAAC GTCAACAGCATAATAAAATCCCAACACTATTTTATTTCATTTTCATGCAACCTTTCCCGCAGTGC AAAAGACTGTTACTTTATTATTGTATCAAAATTCATTGTATATTACTACAAAGACAACCCCAACCA ATTTTTTCCCTGCGAAGTTAATGATCCACAAGTGTATATAGAAATTCCTCCTTCTTGGCCCCCTC TCTTCTTCCCTCTTCCCTCCAGACATCTAGTTTGTGGAGGTTATTTAAAAAACAAAAGGAAG ATGGTCAAGTTTGTAAATATTTGTTTGTGCTTTTTCCCGCTCCTTACCTGACCCCTACGAGTTTACAG GTCTGTGGCAATCTCTAACCATAAAGAAATGAAATGGTGAAGAAACAAGTATACACTAGAGGCTCTTAA AAGTATGAAAGACAATACTGCTGTATATAGCAAGACATAAACAGATATAAACATCAGAGCCATTGTC TTCTCAGTTTACATTTCTGATACATGCAGATAGCAGATGCTTTAAATGAAATACATGTATATTGTGTAT GGACTTAATATGCACATGCTCAGATGTGTAGACATCCTCCGTATATTACATAACATATAGAGGTAATA GATAGGTGATATACATGATACATTCTCAAGATTTGCTTGACCGAAAGTTACAAGGACCCCAACCCCTTG TCCTCTTACCCACAGATGGCCCTGGGAATCAATTCCTCAGGAATTGCCCTCAAGAACCTGCTCTTTC TTTGCAGAGTGCCATGGTCAATGCTATTCGAGGTACATAACACATAAAATTAGTTTCATGAGTGTATA CCATTTAAAGAAATTTTTTTTTCAGTAAAGGGAATATTACAATGTTGGAGGAGAGATAAGTTATAGGGAG CTGGATTTCAAACGTTGGTCCAAGATTCAAAAATCCTATTGATAGTGGCCATTTAATCATTTCCCTCGT GTGCTTGTTCATCCAGTGTATGCACTTTCCACAGTTGGACATGGTGTAGTATAGCCAGACGGGTTTC ATTAATTTCTCTTTGCTTCTCAATGTTAATTTATGATGGTTTATTCTTTTCTTTACAGCTGAAA TTGCTTTAAATGATGGTTAAAATTAACAATTAATTTGTTAATTTTATCAATGTGATTTAAATTA ATTTGATTTAAATAACAAAATAATACCAGATTTTAAGCCGTGGAATAATTTTATGATCATTTGCGAGTT AAGGACTTTAAATAAATCAAAATGTTAACAAAAA</p>	123	20
NM_001453	<p>ATGCAGGCGCGCTACTCCGTGTCCAGCCCAACCTCCCTGGGAGTGGTGCCTACCTCGCGCGGAGCAGA GCTACTACCG</p>	124	40

【 0 0 4 4】

【表 2 - 2 1】

	<p>CTCGCACCCCTGCGCACGCCGAGCAGTACCCGGCGGGCATGGCCCGCGCTACGGGCCITACACGCCGCGAG CCGACGCCAAGGACATGGTGAAGCCGCCCTATAGTACATCGCGCTCATCACCATGGCCATCCAGAAGC CCCCGGACAAGAAGATCACCTGAACGGCATCTACCAGTTCATCATGGACCGCTTCCCTTCTACCGGGA CAACAAGCAGGGCTGGCAGAACAGCATCCGCCACAACCTCTCGTCAACGAGTGTCTCGTCAAGGTGCCG CGCGACGACAAGAAGCCGGCAAGGGCAGCTACTGGACGCTGGACCCGACTCCACACATGTTCGAGA ACGGCAGCTTCTGCGCGGGCGGGCGCTTCAAGAAGAAGGACGGGTGAAGGACAAGGAGAGAAGGA CAGGCTGCACCTCAAGGAGCCGCCCGCCCGCCAGCCCGCCCGCGCGCGGGTGCACAGTCCGAC GGCAACGCCCGGCTCGCGACCCCGCCCGCTGGGCATCCAGGACATCAAGACCGAGAACGGTACGTGCC CCTCGCGCCCGAGCCCTGTCCCGGGCCCGCCCTGGGCAGCGGCAGCCCGCGCGGGTGCACAGAT CGAGAGCCCCGACAGCAGCAGCAGCAGCTGTCCAGCGGGAGCAGCCCGCGCGAGCTGCCGTGGCG CGGCCGCTCAGCCTGGACGGTGGGATTCGCGCGCCCGCCCGCCCGCCCTCGCCCGCGCGCAC ATAGCCAGGGCTTACGGTGGACAACATCATGACGTGCTGGGGGGTGGCGCAGAGCGCGCCCGCGGA GCTCAGCTCCGGCTTCTGGCTCGCGCGCCCGCTCTCGCGCGGGGATCGCACCCCGCTGGCGCTC GGCGCTACTCGCGCGGGCGGGCGGGGGCCCGGGGGCGCGGGGGGACCTACCCTGCAACCT CGGGCGCGGGCGGGCGGG GCAAGCCATGAGCTGTACCGCGGGCGGAGCGCGGGGGCCACTTGCAGGGCGCGCGGGGGGGGGGGGG GGCTCGGGCGTGGACGACCCCTGCCCCACTACTCTCTGCTCCGGTACCAGCAGCAGCTCGTCTGCC TGAGTACAGCGCGGGCGGGCGGGCGGG AGGCCCGCTCACCTCGTGGTACCTGAACAGGGCGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGG GCGGGCGCGGGCGGAGCTACCCGGGCCAGCAGCAGAACTTCCACTCGGTGGGGGAGATGTTGAGTAC AGAGGATCGGCTTGAACAACCTCCAGTGAACGGGAATAGTAGCTGTCAAATGGCTTCCCTTCCAGCCA GTCTCTGTACCGCACGTCGGGAGCTTCTGTACGACTGTAGCAAGTTTGAACACACCTCAAAGGCGAA CTAAATCGAACCCCAAAGCAGGAAAAGCTAAAGGAACCCATCAAGGCAAAATCGAAATAAAAA ATCCAATAAAAAACCCTGAGAAATATCACCACACAGCGAACAGAAATCCCTCAAAAATTCAGC TCACCAGCAGCAGCAGGAAAACCTCTATTTCTTAACCGATTAATTCAGAGCCACTCCACTTTGGCT TGCTAAATAAACAACCCCGTAAACTGTTTATACAGAGACAGCAAAATCTTGGTTTATTAAGGACAGT GTTACTCCAGATAACCGTAAGTTTCTTCTGCTTTTCAGAGACCTGCTTCCCTCTCCCGTCTCCCC TCTCTTGGCTTCTTCTTGGCTCTCAGCTGAAGATATATTTTATCCATGTTGAAGGGAGGGGGAAAG TCCCGTTTATGAAGTCGCTTCTTTTATTCTGACTGTTTTAAATGTAAATGCAACATAGTAA TTATTTTAAATTTGTAGTTGGATGCTGTGACCAAAACCGCAGAAAGTTTCCCAAAACC TGACTTAA TTGCTGAAACTTTAAATTTGCTTTTTTTCTCATTATAAAAAGGAAACTGTATTAATCTTATTCTATC CTTTTTCTTTCTTTTGTGAACATATTCATTGTTTGTATTAATAAATACCATTTCAGTTTGAATGA GACTATATGCTGGATCTTAAATAGAGCTTAAATATTACGAAAAAGATTTCAGAGATAAACACTA GAAGTTACCTATCTCCACCTAAATCTCTGAAAAATGGAGAAACCCCTGACTAGTCCATGTCAAATTT ACTAAAAGTCTTTTGTAGATTTATTTTCTGAGCATCTTCTGCAAAATGTACTATAATAGTCAGTT GCTTTGAGGCTAGTAAAAAGATATTTTCTAAACAGATTGGAGTTGGCATATAAACAAATACGTTTTCTC ACTAATGACAGTCCATGATTCGGAAATTTAAGCCCATGAATCAGCCCGGGTCTTACCAGGTGATGGCT GTGTGCCGAGAGATGGGACTGTGCGGCCAGATATGCACAGATAAATATTTGGCTGTGTATTCCATATA AATGGCAGTGATATATACATCCCTGTGAGCCAGATGCTGAATAGATATTTTCTATTTATTCAGTCT TTATAAAAGGAAAAATAAACAGTTTAAATGTATGTATATAATCTCCCCATTTACAATCTTTCATG TATTACATAGAAGGATGCTTTTTTAAAAATATACTGCGGGTTGGAAAGGATATTTAATCTTTGAGAAA CTATTTTAGAAAATATGTTTGTAGAACAAATATTTTGAAAAAGATTTAAAGCAATAACAAGAAGGAGG CGAGAGGAGCAGAACATTTGGTCTAGGGTGGTTCTTTTTAAACCATTTTTCTTGTAAATTTACAGTT AAACCTAGGGGACAATCCGGATTGGCCCTCCCTTTTTGTAATAACCCAGGAAATGTAATAAATTCATT ATCTIAGGGTGTCTGCCCTGCCAATCAGACTTTGGGGAGATGGCGATTTGATTACAGACCTTCGGGGGG GTGGGGGGCTTGCAGTTGTTTTGGAGATAATACAGTTTCTGCTATCTGCCGCTCTATCTAGAGGCAA CACTTAAAGCAGTAATGCTGTGCTTGTGTCAAAATTTGATCATTGTTAAAGGATTGCTGCAAAATAAT ACACTTAAATTCAGTCAAAA</p>	<p>10</p> <p>20</p> <p>30</p> <p>40</p>
AJ249248	<p>GTGGCTCGAGGTGGTGGCAGGGCCGCCCTGCGAGTCCGGAGACGAACGCACGGACCGGGCTCCGGAG GCAGGTTCCGCTGGAAGGAACCGCTCTCGCTCGTCTACACTTGGCCAAATGCTCCGAGCTTACTCAC ATAGCATATTGGTATATCAAAATGAAATGCAAGGAACCAAAATAACATAAATGAAGGCAGTAAAAGTGA AATTAATAGGAAGATCATCAGTCAAGGAAGACCACCTGGAGAGGACAGAAAATGAAGCAGTGTTTATC ATGTGATTTTCAGCAGGTCTTTGAAATTTAACTAAAAATAAGCTCTCTCTTCAGAGAACTGCTC TTTTTCAGTACCAGTTACGTCAACAAACCAGCCCTAGACGTTAACTATCTGCTATTTGATCATACTT GGGAAAATATTTAAATATCCTTACACTAGGAATGAGAAAGAAAAACACCTGTCAAAATTTTATGGAA ATTTTTGCATTTCACTAGCATTCTGTTGATCTTTTACTTTTTGTAACATTTCCATTATATTTGATTTG GGATTTTGTACTTTAAGCATTAGGTTTACATAAATACCACATCTGCCATTTACTCAAATTTTCTTT ACTTATGGCTTTTGCATTTACAGTTTCTGACAGCTTGTATAGATTATGGCTGAATTTCTTAAAA CAACCAAGCTTTCAATTAAGTGTCAAAAATATTTTATTTCTTTACAGTAATTTAATTTGGATTTTCA CTTGTCTATGTTTTGGGAGACCCAGCCATCTACCAAGCCTGAAGGCACAGAAATGCTTATTTCTCGT TGTCTTTCTATGTCAGCATTTCAGAGTACTGGCTGCTATTTTTCAATGGTGTATTTTATTTGTAGCTT TCATAACCTGTTGGGAAGAAGTTACTACTTTGGTACAGGCTATCAGGATAACTTCCATATGAATGAAC TATCTTATATTTTCTTTTTTCATCCACTCCAGTTATACTGTGAGATCTAAAAAATAATCTTATCCAAG</p>	<p>125</p>

【表 2 - 2 2】

	CTCATTGICTGTTTTCTCAGTACCTGGTTACCATTGTACTACTTCAGGTAATCATTGTTTTACTTAAAG TTCAGATTCCAGCATATATTGAGATGAATATTCCTGGTTATACTTTGTCATAGTTTTCTCATTGCTAC AGTGTATTGGTTTAAATGTCACAAGCTTAAATTTAAAAGACATTGGATTACCTTTGGATCCATTGTCAC TGGAAGTGCTGCTTCCACTTACAATTCCTAATCTTGAGCAAATGAAAAGCCTATATCAATAATGA TTTGTTAATATTAATAATAAAGTTACAGCTGTCAATAAGATCATAATTTATGAAACAGAAAAGAACTCAG GACATATTAATAAATAAAGTGAACAAAACAACCTTTGCCCCCTGACTGATAGCATTTCCAGAAATGCTCT TTTGAAGGGCTATACCAGTTATTAATAAGTGTTTTTATTTAAAAACAAAATAATCCAAGAAGTTTTTAT AGTTATTCAGGGACACTATATTACAAATATTACTTTGTTATTAACACAAAAAGTGATAAGAGTTAACATT TGGCTATACTGATGTTTGTGTACTCAAAAAAACTACTGGATGCAAACTGTTATGTAATCTGAGATTTC ACTGACAACITTAAGATATCAACCTAAACATTTTTATTAATGTTCAAATGTAAGCAAGAAAAA	
NM_005310	ACCCGCCCCATCTGCCAAGATAATTTTAGTTTTCCCTGGGCCCTGGAATCTGGACACACAGGGCTCCCC CCGCTCTGACTTCTCTGTCCGAAGTCGGACACCCCTCTACCACCTGTAGAGAAGCGGGAGTGGATCTG AAATAAAATCCAGGAATCTGGGGGTTCCTAGACGGAGCCAGACTTCGGAACGGGTGCTCTGCTACTCCTG CTGGGCTCCTCCAGGACAAGGGCACACAACCTGGTTCGGTTAAGCCCCCTCTCTCGCTCAGACGCCATGGA GCTGGATCTGTCTCCACCTCATCTTAGCAGCTCTCCGGAAGACCTTTGCCAGCCCCCTGCGACCTCCT GGGACTCCCCGGCCCCCTGATACCCTCTGCCTGAGGAGGTAAGAGGTCACAGCCTCTCTCATCCCAA CCACCGGCAGGAACTTCGACAGGAGGAGAGGGCTGCCACCTCCCTCCCTCTATCCCCAACCCCTTCCC TGAGCTGTGCAGTCCCTGCCCTCACAGACCCAAATTCGCGGGCCCCCTCCAGTGAAGGGGCTGCTCCCC CGCGATGCCAGCCGCCCATGTAGTAAAGGTGTACAGTGGAGTGGGGCTGCAGGTCTGTGGAGTGG CAGCAGGTGCCACAGCTCGCCACGTGTGTGAAATGCTGGTGCAGCGAGCTCAGCCTTGAGCGACGAGAG CTGGGGGCTGGTGGAGTGCCACCCCACTAGCAGTGGAGCGGGTGGAGGAGACCAGAGTCCGTGGT GAAGTGCAGGTGCCCTGGCCGTGGGGGAGATAGCCGCTTCGCTCTCCGGAATAACTTCGCCAAGTACG AACTGTTCAAGAGCTCCCCACACTCCCTGTTCCAGAAAAAATGGTCTCCAGCTGTCTCGATGCACACAC TGGTATATCCCATGAAGACCTCATCCAGAACTTCTGAAATGCTGGCAGCTTCTGAGATCCAGGGCTTT CTGCAGCTCGGGGTTCAGGACGGAAGCTTTGAAAACGCTTTTTCTGCTTCTTGCGCGATCTGGCCCT ATTACTCCACCAAGGGCACCTCTAAGGATCCGAGGCACCTGCAGTACGTGCGAGATGTGAACAGTCCAA CGTGTACGTGGTGCAGCAGGGCCGCAAGCTCTACGGGATGCCACTGACTTCGGTTCTGTGTCAAGCCC AACAACTTCGAAATGGCCACAAGGGGCTTCGGATCTTCTGCAGTGAAGATGAGCAGAGCCGACCTGCT GGCTGGCTGCCCTCCGCTCTCAAGTACGGGGTGCAGCTGTACAAGAATACCAGCAGGCACAGTCTCG CCATCTGCATCCATCTTGTGTGGGCTCCCCACCTTGAGAAGTCCCTCAGATAATACCCTGGTGGCCATG GACTTCTCTGGCCATGCTGGCGGTGTCAATTGAGAACCCCGGGAGGCTCTGAGTGTGGCCCTGGAGGAGG CCCAGGCTTGAGGAGAAAGACAAACCACCGCTCAGCCTGCCATGCCAGCCTCCGGCAGGAGCCTCAG TGCAGCCATCCACCGCACCACTCTGGTTCACGGGGGCTATTCCTGAGGAGAGCCAGCCGCTTATT GGACAGCAGGGCTTGGTAGACGGCTTGTCTGTGTCGGGAGAGTCAAGCGAAACCCAGGGCTTGTCTC TCTTTGTGCCACCTGCAGAAAGTGAAGCATTATCTATCTGCCAGCGAGGAGGAGGGCGCCTGTA CTTACAGATGGATGATGGCCAGACCCGCTTCACTGACCTGCTGCAGCTCGTGGAGTTCACCAGCTGAAC CGCGGATCCCTGCGGTGCTTGTGCGCCATTGCTGCACGGGGTGGCCCTCTGACCAGGCGGTGACTGG CTCATGCTCAGCCCGCTTCAGGCTGCCCGCCGCCCTCCACCCATCCAGTGGACTCTGGGGCGGGCC ACAGGGGACGGGATGAGGAGCGGGAGGGTTCGCGCACTCCAGTTTTCTCTCTGCTTCTTGGCTCCCTC AGATAGAAAACAGCCCCACTCCAGTCCACTCTGACCCCTCTCTCAAGGGGAGGGCTTGGGTGGCCCC CTCTCCTTCTCCTAGCTCTGGAGGTGCTGCTCTAGGGCAGGGAATATGGGAGAAGTGGGGGAGCCAG GCGGTTTACGCCCCACACTTTGTACAGACCGAGAGGCCAGTTGATCTGCTCTGTTTTATACAGTGTGACA ATAAAGATTATTTTTGATACAAAAA	126
		10
		20
NM_014176	AGTCAGAGGTCCGCGAGGCGCTGGTACCCTGGTCCGCGCTTGTGCGTTGTGAGGGGTGTGAGCTC AGTGCAATCCAGGCAGCTCTTAGTGTGGAGCAGTGAACGTGTGTGGTTCCTTCTACTTGGGGATCATGC AGAGAGCTTACGCTCTGAAGAGAGAGCTGCACATGTTAGCCACAGAGCCACCCCGAGGCATCACATGTTG GCAAGATAAAGACCAATGGATGACCTGCGAGCTCAAATATTAGGTGGAGCCAAACACCTTATGAGAAA GGTGTTTTTAAGCTAGAAGTTATCATCTCTGAGAGGTACCCATTTGAACCTCCTCAGATCCGATTTCTCA CTCCAATTTATCATCCAAACATGATTTCTGCTGGAAGGATTTGCTGGATGTTCTCAAATGGCCACAAA AGGTGCTTGGAGACCATCCCTCAACATCGCAACTGTGTGACCTCTATTACGCTGCTCATGTCAGAACC AACCTGATGACCCGCTCATGGCTGACATATCTCAGAAATTAATAATAAGCCAGCCTTCTCTCAAGA ATGCCAGACAGTGGACAGAGAAGCATGCAAGACAGAAAACAAAAGGCTGATGAGGAAGAGATGCTTGATAA TCTACCAGAGGCTGGTGAATCCAGAGTACACAACCAACACAGAAAAGGAAGGCCAGTCAAGCTAGTAGGC ATAGAAAAGAAATTTATCTGATGTTAGGGGACTTGTCTGGTTCACTTTAGTTAATGTTCTTTG CAAGGTGATCTAAGTTGCTACCTTGAATTTTTTTTTAAATATATTGATGACATAATTTTTGTGTAGTT TATTTATCTTGTACATATGATTTTTGAAATCTTTAAACCTGAAAAATAAATAGTCAATTTAATGTTGAAA AAAAA	127
		30
NM_006845	ACGCTTGGCGCGGGATTTAAACTGCGGCGTTTACGCGCGTTAAGACTTCGTAGGGTTAGCGAAATG AGGTTTCTTGGTATTGCGCGTTTCTCTTCTTCTGACTCTCCGAATGGCCATGGACTCGTCTGCTTCAAG CCCGCTGTTTCCCGTCTCGCTAICAAGTCCAACGCAGTAAIGGTTAATTCACAGTCCCAATGTAAG GACTGTGAACCTGGAGAAATCCTGTGTTTCAGTGGAAATGGGCAGAAAGGAGTCCACAAAAGGGCAAAGAG ATTGATTTTGTATGATGTTGGCTGCAATAAACCCAGAACTTTACAGCTTCTTCCCTTACATCCGAAGGACA ATCTGGCTTTCAGGAAAAATGTAACAATCCAGAAACAAAACGGAGATCCGTCACCTCCAAATCTCTGC	128
		40

【表 2 - 2 4】

	CCACGACTGAAGAAAGACGAAAAGTGGGAAATAACTTGCAACGCTCTGTAGAGATGGTIGCTACACATGT TGGGTCCTGTAGAGAAACATCTTGAGGAGCAGATTGCTAAAGTTGATAGAGAATATGAAGAATGCATGTCA GAAGATCTCTCGGAAAATATTAAGAGATAGAGATAAGTATGAGAAGAAAGCTACTCTAATTAAGTCTT CTGAAGAATGAAGATAAATGTTGATCATGTATATATATCCATAGTGAATAAAATTTGCTCTAGTAAAGTG TAAA	
BC042437	CTCCCTCCTCTGCACCATGACTACCTGCAGCCCGCAGTTTCCCTCCTCCAGCTCCATGAAGGGCTCCTGC GGCATCGGGGGCGGCATCGGGGGCGGCTCCAGCCGCATCTCCTCCGTCCTGGCCGGAGGGTCTCGCCGCG CCCCAGCACCTACGGGGGCGGCCGTCTGTCTCATCCCTCCCGCTTCTCCTCTGGGGGAGCCATGCGGTT GGGGGGCGGCTATGGCGGTGGCTTTCAGCAGCAGCAGCAGCAGCTTTGGTAGTGGCTTTGGGGGAGGATAT GGTGGTGGCCTTGGTGCTGGCTTGGGTGGTGGCTTTGGTGGTGGCTTTGCTGGTGGTGGTGGCTTCTGG TGGGCAGTGAAGAGGTGACCATGCAGAACCCTAACGACCCTGGCCCTCTACCTGGACAAGTGGCTGTC CTGGAGGAGGCCAACGCCGACCTGGAAGTGAAGATCCGTGACTGGTACCAGAGGCAGCGCCCTGCTGAG ATCAAAGACTACAGTCCCTACTTCAAGACCATTGAGGACCTGAGGAACAAGATTCTCACAGCCACAGTGG ACAATGCCAAITGCTCTTCTGCAGATTGACAATGCCCGTCTGGCCGGGATGACTTCCGCACCAAGTATGA GACAGATTGAACTGCGCATGAGTGGAGGCCGACATCAATGGCCCTGCGCAGGGTCTGGACGAATG ACCTTGGCCAGAGCTGACCTGGAGATGCAGATTGAGAGCCTGAAGGAGGAGCTGGCCCTACCTGAAGAAGA ACCACGAGCAGGAGATGAATGCCCTGAGAGGCCAGGTGGGTGGAGATGCAATGTGGAGATGACAGCTGC ACCTGGCGTGGACCTGAGCCGCATTTGAAAGAGATGCGTGGACAGATGAGGAAGATGGCAGGAGAAAC CGCAAGGATGCCGAGGAATGGTTCTTCCACCAAGACAGAGGAGCTGAACCGCAGGGTGGCCACCAACAGCG AGCTGGTGCAGAGCGCAAGAGCGAGATCTGGAGCTCCGGCGCACCATGCAGAACCCTGGAGATTGAGCT GCAGTCCAGCTCAGCATGAAAGCATCCCTGGAGAACAGCCTGGAGGAGACCAAGGTCGCTACTGCATG CAGCTGGCCAGATCCAGGAGATGATGGCAGCGTGGAGGAGCAGCTGGCCAGCTCCGCTGGGAGATGG AGCAGCAGAACCAGGAGTACAAGATCCTGCTGGACGTGAAGACGCGGCCTGGAGCAGGAGATGCCACCTA CCGCCCTGCTGGAGGGCCAGGACGCCACCTCTCCTCCTCCAGTCTCCTCTGGATCGCAGTCACTCC AGAGATGTGACCTCCTCCAGCCGCAAAATCCGCACCAAGGTCATGGATGTGCAGATGGCAAGGTGGTGT CCACCCAGCAGCAGGTCTCTCGCACCAAGAACTGAGGCTGCCAGCCCGCTCAGGCTTAGGAGGCCCTCC CGTGTGGACACAGATCCACTGGAAGATCCCTCTCCTGCCAAGCACCTCACAGCTGGACCCTGCTTCA CCCTCACCCCTCCTGGCAATCAATACAGCTTCAATATCTGAGTGCATAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AA AA	130
AK095281	CTCTTTTGCAGGGGCGCTTCTCGGGGCAAGACGCTGGCTCCTGCACAGATCCTGCTCCTCTGTGGCCTT CCTGGGCTGCCCTCCCTCCTCCGGGACTGCTCTGGACTGCACATGCTCAGGTTCCGATTCCCTCAAAGA CTTTGGGAGACAAGACTTGGTCCCTTTTACAACAAGGGAACGGAGGCTCTAGAATGACTTCTCTGAA AGGCTTGGATCCAAAGCTCCCTCAGTTTCCAGCGCCACGCTCTATTCCCTCAGACACAGGGATCCTTGAAC CTGTGGGCTGTATCTCCCGCGGACTTGGAGAATCCCAAGAGAGTGGGGCTCCACAGGCTGGAGTGCA ATGGTGTGATCTCGGCTCACTGCAACCTCCACCCTCCAGGTTCAAGCTATTCTCCTGCTCAGCCTCTCT AGTAGCTGGGATTACAGATCCTGGTGGCTGTGGTCGGTAATCCAGCTTCGCTGGCTGGCTCAGGTTGGATG ATGCCACCTGGCTGCCATGACCTCTGCACCAAGTGAAGCTGGGCTCTGAGAGCTGCCACGGGCTGG ACAAGCTGACCTGGCCGGGCGCAACCTGGAGATGCAGATTGAGAACCCTAAGGAGGAGCTGTCTACCT GAAGAAGAACCACAAGCAGGAAATGAACGCTCTTTGAGGTCAGGTGGATGAGGATGTCAGTGTGAAGATG GACACTGTGCCCTGGAGTGAACCTGAGCTGCAATCCTGAAATGAGATGCGCTGACCAGGACAAGACATTTGGTGG AGAAGAGCTGCAAGGATGCCAGGGCTGGTTCTTCCAGCATGGTGGGTGGCCGTGGCTAAGCAGGTGTGTA CACGTGTGGGCACATGTGCTGCATGCTGGTGCAGCTGGAGCAGTGGCAGATCCACAGGCTGTCCAGTTG GAAGGACTTTTGGAAACAGTTGGACCAGCCCCATATGTTTAGATGTAAAACGTGAGGCTCAGAGAGGA CTCAAAGCTCACACAGCCCTTCACTGTGGCTGCAAAAATAGATCCAGGCTCTTACAAGTCTGGTCTTGGGT TTCCACCACAGCTGTTTACAGGATGTGCGTATTTGAATACATATGTATACCCTTGGCAAGCACAGGCTGA GTATCTCCGGTATCCTAGGGACAGCAACAGGCGCAAAAGAAATAACACCAGTGCCTGTCTTTGAGGTGCT GCAGTTTCACTAGGAAAAAGAAATGCAAAATGACCCGAGAGCAGGCTGAAATTCCTCAAGTTCCAAATGTGGG TGCAGAGGCTCTCTGTGTGCAGAAAAGAGGGGCTGAACTGCGAGGTGGCCACCAACACAGAGGCCCTGCAG AGTGGCTGGATAGAGATATGGAGCTCTACGTCTCTGTGCAGAACCTGAGCCGCTCCAGCTCAGCAAGAAA GCATCGCTGGAGGGCAGCCTGGTGGAGATGGAGTGTGTACAGGACCCTGCCGGCCAGCTGCAGGGGC TTAACAGAAGCATGGAGCAGCAGCTGTGCGAGCTCTGCTGCGACACGGAGCACCAGGACCACAAGCACAG GTCTTCTGGACGTGAAGACGTGGCTGGAGCAGGAGATCGCCACCTACCGCCCTTGGTGGAGGTTGAGG ACGCCACAGAGGTGATACTGACGATGCAGGCTGGAGTCTGGCTGAGGAGCCTTGAATGCCAAGTTAAAGCG TCTGGACTAGATCAGTAGGCAATGGGGAGCCAATGGAGGGATTGGAGCAGGAGAGTGAATGAACATCA AGAGATTTTGAACATTTACTCTGGCTGCAGAGGAGAAATGGATCAGAGGGGTCAGGGCGGGGCCAGAG AGATGTGTAGGGGGCTGGAGCAGGAGTCTGGCCAGAGAAATCCCGTCCGCTGGTGGGTAGTGGGGCAG GGGAAGGAAGGTGTGCACCGAGAAGAGAGGTTATAGCTCAAAAACAGCGGGACTGGATGCCCTGGATCTCG GGGTAAGCATGGCTCACAGTCAGGACTCAGTAAGTGTGGGAGAACACATGAAGGAGCAGGCAATGATGG CCCTGGGTTTCTGGTTCTGTATGACTGTGAGTGGTGAAGAGCAAGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGG TGGGAAGGTTGATCAGGCCCTCAGCTGAGAGTGTCCCGGAGTCTCCATGCTTAGTGCACAGCTTGCAGCTT TTGCTCCCGGAAATGGTGAAGTCCATCTATAGTCTAACACAGTCTCTCCTGCTTTAATTTGGGCTTAT TTGTGGGCCCCCTGGGTTATGGAAAACCACTTGTCTCAGCTTCTCCTTGTAAATTCCTGGTGGATAGCC	131

10

20

30

40

【表 2 - 2 5】

	<p>ACAGAGTGCCGCCAGACCTACTGCTGTGCTGTTCTTTTCTTCTTCC TGCTGTGCTGAACCCCTGCCCT TTCATCTTGGGCCTGCGCTAATTTCTGTGCATTCCCAACCTGTGATTTTTCACCAATTTAGGGGAACCTC CTCTGCCAGGGCCTACTTCTCCCCAGCAGTGTCTTGCAGGTGCC TGGGC TGCTGGCATCCCTGGGCTGAT GGGTGCTTCTCTCCCTGCAGGCTGGCCACTCAGTACTCCTTGTCCCTGGCCTCGCAGCCACCCGGGAAG CCACAGTGACCAGCCACCAGGTGTGCCATCGTGGAGGAAGTCCAGGTTGGAGAGGTGGTCTTCTTCTGTG AGCAGGTCCACTTCTCCACCCACTGAGACCCCTTTCTGTCTGCGACAGCCCCACTCGAGGGCCACGGCA CAGCCATCAGCTCCAGCTCCAGCATGCTACTGCCACGCCCGAGTGTCCGTCTGGGGCCCGGTGCTG CCTGTGTCTTTCTGTATCTACTTTCTGCAGCCCTCACTGAGGAGGCTCCTGGGTTTGTCCAGTGCCT ACTATTAAGCTTTGCTCCAAGTTC</p>	
M21389	<p>GCATCTTTTTGGGCTGCTCACAGCCCCAGCCTCTATGGTGAAGACATACTTCTAGCAGCGTCCACAA CTTGTGCTGCCAAGAGATCAGTGTGCAAGGCAAGGTTATTTCTAACTGAGCAGAGCCTGCCAGGAAGAAAG CGTTTGCACCCACACCCTGTGCAGGTGTGACCGGTGAGCTCACAGCTGCCCCAGGCGATGCCAGCC CACTTAATCATTCACAGCTCGACAGCTCTCTCGCCAGCCAGTTC TGAAGGGATAAAAAGGGGGCATC ACCGTTCTGGGTAACAGAGCCACCTTCTGCGTCTGCTGAGCTCTGTCTCTCCAGCACCTCCCAACCC ACTAGTGCCTGGTTCTTCTGTCTCCACAGGAACAAGCCACCATGTCTGCCAGTCAAGTGTCTTCTCCG GAGCGGGGGCAGTCTGAGCTTCAGCACCCGCTCTGCCATCACCCCGTCTGTCTCCCGCACAGCTTCAAC TCCGTGTCCCGGTCGGGGGTGGCGGTGGTGGCTTCGCGAGGGTCAAGCCTTGGGGGTGCTTGTGGAG TGGTTCCTCAACCTGCAAAATCGACCCAGCATCCAGAGGGTGAAGACCGAGGAGCGGAGCGAGATCAAG AGGCAGCTTACGAAACCGGTTTGGTGTGGTGTGAGGCGGCTATGGCTTGGAGGTGGTGGCGTAGT GGATTTGGTTTGGCGGTGGAGCTGGTGGTGGCTTGGGCTCGGTGGCGGAGCTGGCTTGGAGGTGGCT TCGGTGGCCCTGGCTTCTGTCTGCCCTCTGGAGGTATCAAGAGGTCACTGTCAACCAGAGTCTCCT GACTCCCTCAACCTGCAAAATCGACCCAGCATCCAGAGGGTGAAGACCGAGGAGCGGAGCGGAGATCAAG ACCCCAACAATAAGTTTGGCTCTTTCATCGACAAGGTGCGGTTCTTGGAGCAGCAGAAACAGGTTCTGG ACACCAAGTGGACCTGTCTGCAGGAGCAGGGCACCAAGACTGTGAGGCAGAACTGGAGCCGTTGTTCGA GCAGTACATCAACAACCTCAGGAGGACAGTGGACAGCATCTGGGGGAACGGGGCCGCTGGACTCAGAG CTGAGAAACATGCAGGACCTGGTGGAGACTTCAAGAAACAAGTATGAGGATGAAATCAACAAGCGTACCA CTGTGAGAAATGAGTTTGTGATGTGAAGAAGGATGTAGATGTCTGCCTACATGAACAAGGTGGAGCTGGA GGCCAAAGTTGATGCACTGATGGATGAGATTAACCTCATGAAGATGTTCTTGTATGGGAGCTGTCCAG ATGCAGACGCATGTCTGTACACCCTAGTGGTCTCTCCATGGACAACAACCGCAACC TGGACCTGGATA GCATCATCGCTGAGGTCAAGGCCAGTATGAGGAGATTGCCAACCGCAGCCGACAGAAAGCGAGCTG GTATCAGACCAAGTATGAGGAGCTGCAGCAGACAGCTGGCCGGCATGGCGATGACCTCCGCAACACCAAG CATGAGATCACAGAGATGAACCGGATGATCCAGAGGCTGAGAGCCGAGATTGACAATGTCAAGAAACAGT CGCCCAATCTGCAGAACCCATTGCGGATGCCGAGCAGCTGGGGAGCTGGCCCTCAAGGATGCCAGGAA CAAGCTGGCCGAGCTGGAGGAGGCCCTGCAGAAAGCCAAAGCAGGACATGGCCCGGCTGCTGCTGATAC CAGGAGCTCATGAACACCAAGCTGGCCCTGGACGTGGAGATCGCCACTTACCGCAAGCTGTGGAGGGCG AGGAATGCAGACTCAGTGGAGAAGGAGTGGACCAGTCAACATCTCTGTGTGTACAAGCAGTGTTCCTC TGGATATGGCAGTGGCAGTGGCTATGGCGGTGGCTCGGTGGAGTCTTGGCGGGGGCTCGTGGAGGT CTTGGCGGAGGTAGCAGTGGAAAGCTACTACTCCAGCAGCAGTGGGGGTGTGGCCTAGGTGGTGGGCTCA GTGTGGGGGGCTCTGGCTTCAAGTGAAGCAGTGGCCGAGGGCTGGGGGTGGGCTTGGCAGTGGCGGGG TAGCAGCTCCAGCGTCAAAATTTGTCTCCACCACCTCCTCTCCCGAAGAGCTTCAAGAGCTAAGAACCT GCTGCAAGTCACTGCTTCCCAAGTGCAGCAACCCAGCCATGGAGATTGCCCTCTTCTAGGCAGTGTCTCA AGCCATGTTTTATCTTTTCTGGAGAGTAGTCTAGACCAAGCCAATGCAGAACACATCTTTGGTTC CAGGAGAGCCCATTCACAGCCCTTGGTCTCCCGTGGCGAGTCTATATTTCTGCTTCAAAATCAGCCCTC AGGTTTCCACAGCATGGCCCTGCTGACACGAGAACCACAAAGTTTCCCAAAATCTAAATCATCAAAACA GAATCCCCACCCCAATCCCAAAATTTGTTTTGGTCTTAACCTACC TCCAGAATGTGTCAAAATAAATGCTT TTATAATAT</p>	132
NM_00112306 6	<p>GGACGGCCGAGCGGCAGGGCGCTCGCGCGGCCACTAGTGGCCGGAGGAGAAGGCTCCCGCGGAGGCCG CGCTGCCCGCCCCCTCCCTGGGGAGGCTCGCGTTCCTGCTGTCTGGCCCTGCGCCCGCCCGCGGCTCA GGAACCGCGCCCTCTTTCGCGCGCGCGCGCCCTCGCAGTACCCGCCACCCACAGCTCCGGCACCAACAGCA GCGCGCTGCCACCGCCACCTTCTGCGCGGCCACACAGCCACCTTCTCTCTCCGCTGTCTCTCTCC CGTCTCTGCTCTGTGCACTATCAGGTGAACCTTTGAACCAGGATGGCTGAGCCCGCCAGGAGTTCGAAG TGATGGAAGATCACGCTGGGACGTACGGGTTGGGGGACAGGAAGATCAGGGGGGCTACACCATGCACCA AGACCAAGAGGGTGCACCGGACGCTGGCCGAAAGAATCTCCCTGCAGACCCCACTGAGGACGGATCT GAGGAACCGGGCTCTGAAACCTCTGATGCTAAGAGCAC TCCAACAGCGGAAGATGTGACAGCACCCTTAG TGGATGAGGGAGCTCCCGGCAAGCAGGCTGCCCGCAGCCCCACACGGAGATCCAGAAAGAACACAGC TGAAGAAGCAGGCATTGGAGACACCCCAAGCCTGGAAGACGAAGCTGCTGGTCACTGACCCAAAGAGCT GAAAAGTGGTAAGGTGTTCCAGGAAGGCTTCTCCGAGAGCCAGGCCCCCAAGGCTGAGCCACCAAGCTCA TGTCCGGCATGCTGGGGCTCCCTTCTGCTGAGGGCCCGAGAGGGCCACAGCCAACTTCGGGGAC AGGACCTGAGGACACAGAGGGCGCGCCACGCCCCTGAGCTGCTCAAGCACCAGCTTCTAGGAGAGCTG CACCAGGAGGGCGCGCTGAAGGGGGCAGGGGGCAAGAGAGGGCCGGGAGCAAGGAGGAGGTGGATG AAGACCGCGACGTCGATGAGTCTCCCCCAAGACTCCCTTCCCTCCAAGGCCCTCCCGAGCCCAAGATGG GCGGCTCCCGAGACAGCCCGCAGAGAAGCCACAGCATCCAGGCTTCCAGCGGAGGGTGGCATCCCG CTCCCTGTGGATTCTCTCCAAGTTTCCACAGAGATCCAGCCTCAGAGCCCGACGGGCCAGTGTAG</p>	133

10

20

30

40

【表 2 - 2 6】

	<p>GGCGGGCCAAAGGGCAGGATGCCCCCTGGAGTTCACGTTTCACGTGGAAATCACACCCAACGTGCAGAA GGAGCAGGGCCACTCGGAGGAGCATTGGGAAGGGCTGCATTTCCAGGGGGCCCTGGAGAGGGGCCAGAG GCCCGGGGCCCTCTTTGGGAGAGGACACAAAAGAGGCTGACCTTCCAGAGCCCTCTGAAAAGCAGCCTG CTGTGTGCTCCGCGGGGAAGCCCTCAGCCGGTCCCTCAACTCAAAGCTCGCATGGTCAGTAAAAGCAA AGACGGGACTGGAAGCGATGACAAAAAGCCAAGACATCCACACGTTCCTCTGCTAAAACCTTGAAAAAT AGGCCTTGCCTTAGCCCAAAACCCCACTCCTGGTAGCTCAGACCCTCTGATCCAACCTCCAGCCCTG CTGTGTGCCCCAGAGCCACCTTCCCTCTCTAAATACGTCTCTTCTGTCACTTCCCGAACGGCAGTTCTGG AGCAAAGGAGATGAAACTCAAGGGGGCTGATGGTAAAACGAAGATCGCCACACCGCGGGGAGCAGCCCT CCAGGCCAGAAGGGCCAGGCCAACGCCACCAGGATTCAGCAAAAACCCCGCCCGCTCCAAAGACACCAC CCAGCTCTGCGACTAAGCAAGTCCAGAGAAGACCACCCCTTGCAGGGCCAGATCTGAGAGAGGTGAACC TCCAAAATCAGGGGATCGCAGCGGCTACAGCAGCCCGGCTCCCCAGGCACTCCCGGAGCCCTCCCGC AGCCCGTCCCTTCCAAACCCACCCACCCGGGAGCCCAAGAAGGTGGCAGTGGTCCGTACTCCACCCAAGT CGCCGTCTTCCGCCAAGAGCCGCTGCAGACAGCCCGCTGCCATGCCAGACCTGAAGAATGTAAGTC CAAGATCGGCTCCACTGAGAACCTGAAGCACCAGCCGGAGGGGAGGTCAGATAATTAATAAGAAAG CTGGATCTTAGCAACCTCAGTCCAAAGTGTGGCTCAAAGGATAATATCAAACACGTCCCGGAGGGGCA GTGTGCAAATAGTCTACAAACAGTGTACCTGAGCAAGTGCCTCCAAAGTGTGGCTCATTAGGCAACAT CCATCATAAACAGGAGGTGGCCAGGTGGAAGTAAAATCTGAGAAGCTTGACTTCAAGGACAGAGTCCAG TCGAAGATGGGTCCCTGGACAATACACCCACGTCCCTGGCGGAGGAAATAAAAGATTAAGAACCCACA AGCTGACCTTCCGCGAGAACCACAAAGCCAAAGACAGACCACGGGGGGAGATCGTGTACAAGTCGCCAGT GGTGTCTGGGGACACGTCTCCACGCATCTCAGCAATGTCTCCACCGCCAGCATCGACATGGTAGAC TCGCCCCAGCTCGCCACGCTAGCTGACGAGGTGTCTGCCTCCCTGGCCAAGCAGGGTGTGTATCAGGCC CCTGGGGCCGTCAAATAATTTGGAGAGGAGAAATGAGAGAGTGTGGAATAAAAGAAATAATGAAAGCCGG CCCCGCCCTCTGCCCCAGCTGCTCCTCGCAGTTCGGTTAATTTGGTTAATCATTAACTGCTTTTGTGTC ACTCGGCTTTGGCTCGGGACTTCAAATCAGTGTGGGAGTAAGAGCAAATTTTCATCTTTCCAAATGAT GGTGGGCTAGTAATAAATATTTAAAAAAAACATTCAAAACATGGCCACATCCAACATTTCTCAGG CAATTCCTTTGATTCCTTTTCTTCCCTCCATGTAGAAGAGGGAGAAAGGAGAGGCTCTGAAAGCTGC TTCTGGGGATTTCAAGGGACTGGGGGTGCCAACACCCTCTGGCCCTGTGTGGGGGTGTACAGAGGCA GTGGCAGCAACAAAGGATTTGAAACTTGGTGTGTCTGTGGAGCCACAGGCAGACGATGCAACCTTGTGT GAGTGTGACGGGGTGGGGTGGGGCGGGAGGCCACGGGGAGGCCAGGCAGGGGCTGGCCAGAGGGGA GAGGAAGCACAAAGTGGGAGTGGGAGAGGAAAGCCACGTGCTGGAGAGTACATCCTCCCTCTTCCCGC CTGGGAGGCCAAGGCCTATGCCACCTGCAGCGTCTGAGCGCCGCTGTCTTGGTGGCCGGGGTGGG GGCCTCTGTGGGTGAGTGTGCCACCCTCTGCAGGGCAGCCTTGGGAGAAGGGACAGCGGGTAAAAGA GAAGGCAGCTGGCAGGAGGTGGCACTCTGTGGATGACCTCCCTAGAAAAGACTGACCTTGTATGTCITG AGAGCCTTGGCCTCTTCCCTCCCTCCCTGCAAGGTAAGGGGCTGAGTTGAGGGGCTTCCCTCTGTCTCCAC AGAAACCTGTTTTATGAGTCTGAAGGTGGAACTGTGCCATGATTTGGCCACTTGCAGACCTGG GACTTTAGGGCTAACCACTCTCTTTGTAAGGACTTGTGCTCTTGGGAGACGTCACCCCTTTTCAAGC CTGGGGCAGTGGCACTCTGGAGTGTGTGGGGTCTGGGAGGCAGGTCAGGAGCCCTGCTCTCCAC GGCCACTGCAGTACCCCTCTGCGCCGCTGTGTGTTGTCTGCCGTGAGAGCCCAATCACTGCCTATAC CCCTCATCACACGTCACAATGTCCCGAATTCCCAGCCCTCACCACCCCTTCTCAGTAATGACCTGGTGG TTGCAGGAGGTACTACTCCATACAGGGGTGAAATTAAGGGAAGGCAAGTCCAGGCACAAGAGTGGGA CCCCAGCCTCTCACCTCAGTTCACCTCATCCAACCTGGGACCCCTCACCACGAATCTCATGATCTGATTCG GTCTCCCTGTCTCCTCCTCCCGTACAGATGTGAGCCAGGGCACTGTCTCAGCTGTGACCTTAGGTGTTCT GCCCTGTTGACATGGAGAGAGCCCTTCCCTGAGAAGGCTGGCCCTTCCCTGTGTGAGGCCACAGCA CGAGGCTGGGTGTCTTGGTTGTGAGTGGTGGCACCAGGATGGAAGGGCAAGGCACCCAGGGCAGGCCAC AGTCCCGCTGTCCCCCACTTGCACCTAGCTTGTAGCTGCCAACCTCCAGACAGCCAGCCCGCTGCTC AGCTCCACATGCATAGTATCAGCCCTCCACACCCGACAAAAGGGGAACACACCCCTTGGAAATGGTTCIT TTCCCCAGTCCCAGCTGGAAGCCATGCTGTCTGTCTGTCTGGAGCAGCTGAACATATACATAGATGTG CCCTGCCCTCCCACTGCACCCCTGTGAGTTGTAGTTGGATTTGTCTGTTTATGCTTGGATTCACCAGA GTGACTATGATAGTGAAGAAAAAAGAAAAAAGGACGATGATCTTGAATGCTTGTAAAGAG GTTTCTAACCCACCCTCAGAGGTGTCTCTCACCACCACTGGGACTCGTGTGGCCTGTGTGGTGGCCAC CCTGTGTGGGGCTCCCAAGTTTGAAGGCTTTCCTCAGCACCTGGGACCCAAACAGAGACCAGCTTCTAG CAGTAAAGGAGCCGTTCACTGTGACGAAAGCCCTGAAGCACAGGATTAGGACTGAAGCGATGATGTCCC CTTCCCTACTTCCCTTGGGGCTCCCTGTGTGAGGGCACAGACTAGGTCTTGTGGCTGGTCTGGCTGGC GGCGGAGGATGGTTCTCTGGTCAATAGCCGAAGTCTCATGGCAGTCCAAAGGAGGCTTACAACCTCT GCATCACAAGAAAAAGGAAGCCATGCCAGCTGGGGGATCTGCAGCTCCCAAGAGCTCCCTGAGCCTCA GCCACCCCTCAGACGGGTTCCCTTCCAAAGCTCGCCCTCTGGAGGGGCAGCGCAGCCTCCCAACCAAGGC CCTGCGACCACAGCAGGATTTGGGATGAATGCTGTCTGGATCTGCTCTAGAGGCCCAAGCTGCTGTC CTGAGGAAGGATGACTTGACAAGTCAAGGAGACACTGTTCCAAAGCCTTGACAGAGACCTCAGCCCGC TGACCTTGCAAACTCCATCTGTGCCATGAGAAAAGGGAAGCCGCTTTGCAAAAACATGCTGCTCA AGAAAATCAGCAGCCCTCAGGCCAATCTGCCACTTCTGGTTTGGGTACAGTTAAAGGCAACCCCTAGGG ACTTGGCAGTAGAAATCCAGGGCTCCCTGGGGCTGGCAGCTTCTGTGTGAGCTTAGAGCTTTACTGAA AGGAAGTCTCTGGGCCAGAACTCTCCACCAAGAGCCTCCCTGCCGTTCTGTGAGTCCAGCAATTCCT TAAGTTGAAGGATCTGAGAAGGAGAAGAAATGTTGGGTGAGATTTGTGTGGTTAGAGATATGCCCC</p>	<p>10</p> <p>20</p> <p>30</p> <p>40</p>
--	--	---

【表 2 - 27】

	<p>CTCACTACTGCCAACAGTTTCGGCTGCATTTCTTCACGCACCTCGGTTCCCTCTTCCTGAAGTCTTGTGTC CCTGCTCTTCAGCACCATGGGCTTCTTATACGGAAGGCTCTGGGATC TCCCCCTTGTGGGGCAGGCTCT TGGGGCCAGCCTAAGATCATGGTTTAGGGTGATCAGTGTGGCAGATAAATTTGAAAAGGCACCCCTGGCTT GTGATCTTAAATGAGGACAATCCCCCAGGGCTGGGCACTCTCCCTCCCTCACTTCTCCCACCTGCA GAGCCAGTGTCTTGGGTGGGCTAGATAGGATATACTGTATGCCGGCTCCTTCAAGCTGCTGACTCAGTT TATCAATAGTTCATTTAAATGACTTCAGTGGTGAGACTGTATCCCTGTTGCTATTCCTTGTGTTGCTA TGGGGGAGGGGGGAGGAATGTGTAAGATAGTTAACATGGGCAAAGGGAGATCTTGGGGTCCAGCATA AACTGCCTCGTAACCCTTTTTCATGATTTCAACCACATTTGCTAGAGGGAGGAGCAGCCACGGAGTTAGA GGCCCTTGGGTTTCTTTTTCCACTGACAGGCTTTCCAGGCAGCTGGCTAGTTTCATTCCTCCCCAGC CAGGTCAGGGCTAGGAATATGGACATCTGGTTGCTTTGGCCTGCTGCCCTCTTTCAGGGTCCCTAAGCC CACAAATCATGGCTCCCTAAGACCTTGGCATCCCTCCCTCTAAGCCGTTGGCACCCTCTGTGCCACCTCA CACTGGCTCCAGACACACAGCCTGTGCTTTTGGAGCTGAGATCACTCGCTTCCACCTCCTCATCTTTGTT CTCCAAGTAAAAGCCAGAGGTCTGGGGCAGGGCAGAGGTGATCACC TGCCTGTCCCATCTACAGACC TGC AGCTTCAATAAACTTCGTATTTCTCTTCAGCTTTGAAAAGGGTTACCC TGGGCATGGCC TAGAGCC TCA CCTCCTAATAGACTTAGCCCCATGAGTTTGCCATGTGAGCAGGACTATTTCTGGCAGTTGCAAGTCCCA TGATTTCTTCGGTAATCTGAGGGTGGGGGAGGACATGAAATCATCTTAGCTTAGCTTTCCTGTCTGTG AATGCTATATAGTGTATTGTGTGTTTAAACAAATGATTTACACTGACTGTGCTGTAAGTGAATTTG GAAAATAAGTTATTACTCTGATTAATA</p>		10
M92424	<p>GCACCGCGGAGCTTGGCTGCTTCTGGGGCC TGTGTGGCCCTGTGTGTCGAAAAGATGGAGCAAGAAGCC GAGCCCGAGGGGGCGCCGCGACCCCTCTGACCGAGATCCTGCTGCTTTTCGACGCGCAGGAGCACCCTCCCT CCCCGATTAGTGCCTACGAGCCGCCAGTGCCTTGGCCCGGAGAGTGGAAATGATCCCCGAGGGCCAGGGC GTCGTGCTTCCGACGTAGTATGATGAGAGGAAAC TGGGGAGTCTTGGAGGACCCCGACTTCAAGC GCGAAAACCCCGGATGGTGAGGAGCAGGCAAAATGTGCAATACCAACATGCTGTGACTACTGATGGTGT GTAACCACCTCACAGATTCAGCTTCGGAAACAAGAGACCCTGGTTAGACCAAAGCCATTCCTTTTGAAGT TATTAAGTCTGTTGGTGCACAAAAGACACTTATACTATGAAAGAGGTTCTTTTTTATCTTGGCCAGTA TATTAATGACTAAACGATTATATGATGAGAAGCAACAACATATTGTATATTTGTTCAAATGATCTTCAAGG GATTTGTTGGCGTGCCAAGCTTCTCTGTGAAAGAGCACAGGAAAAATATAACCATGATCTACAGGAAC TGGTAGTAGTCAATCAGCAGGAATCATCGGACTCAGGTACATCTGTGAGTGAGAACAGGTGTCACCTTGA AGGTGGGAGTGATCAAAGGACCTTGTACAAGAGCTTCAGGAAGAGAAACCTTCATCTTCACATTTGGTT TCTAGACCATCTACCTCATCTAGAAAGGAGAGCAATTAGTGAGACAGAAAGAAAATTCAGATGAATTTCTG GTGAACGACAAAAGAAAACGCCACAAATCTGATAGTATTTCCCTTTCCCTTTGATGAAAGCC TGGCTCTGTG TGTAAATAAGGGAGATATGTTGTGAAAGAACAGTAGCAGTGAATCTACAGGGAGCCATCGAATCCGGAT CTTGATGCTGGTGTAAAGTGAACATTCAGGTGATTGGTTGGATCAGGATTCAGTTTCAGATCAGTTTGTG TAGAATTTGAAGTTGAATCTCGACTCAGAAGATTATAGCCTTAGTGAAGAAGGACAAAAGATCTCAGAG TGAAGATGATGAGGTATATCAAGTTACTGTGTATCAGGCAGGGGAGAGTGATACAGATTCATTTGAAGAA GATCCTGAAATTTCCCTTAGCTGACTATTGAAAATGCAC TFCATGCAATGAAATGAAATCCCCCTTCCAT CACATTCACAACAGATGTTGGGCCCTTCGTGAGAAATTTGGCTTCTGAGATAAAGGGAAAGATAAAGGGGA AATCTCTGAGAAAAGCCAAACTGAAAAC TCAACACAAGCTGAAGAGGGCTTTGATGTTCC TGAATGTAAA AAAACATAGTGAATGATTCCAGAGAGTCAATGTTGTGAGAAAATGATGATAAAATTCACACAAGCTTCAC AATCACAAGAAAAGTGAAGACTATTCTCAGCCATCAACTCTTAGTAGCATTATTTATAGCAGCCAAAGAAGA TGTGAAAGAGTTTGAAGGGGAAGAAAACCAAGACAAGAAAGAGAGTGTGGAATCTAGTTTGGCCCTTAAT GCCATTTGAACCTTGTGTGATTGTCAAGTTCGACCTAAAATGTTGCAATGTCATGCGAAAACAGGAC ATCTTATGGCCCTGCTTACATGTGCAAAAGAGCTAAAGAAAAGGAAATAAGCCCTGCCCAGTATGTAGACA ACCAATTTCAAATGATTGTGCTAACTTATTTCCCTTAGTTGACCTGTCTATAAGAGAATATATATTTCTA ACTATAATAACCCTAGGAATTTAGACAACCTGAAATTTATTACATAATATCAAAGTGAGAAAATGCTCAA TTACATAGATTTCTCTCTTTAGTATAATTGACCTACTTTGGTAGTGAATAGTGAATACTTACTATAAA TTTGACTTGAATATGTAGCTCATCTTTACACCAACTCCTAATTTAAATAATTTCTACTCTGCTTTAAA TGAGAAGTACTTGGTTTTTTTTTTCTTAAATATGTATATGACATTTAAATGTAACTTATATTTTTTTT AGACCGAGTCTTGTCTGTTACCCAGGCTGGAGTGCAGTGGGTGATCTTGGCTCACTGCAAGCTCTGCCC TCCCCGGGTTTCGACCATTTCTCTGCTCAGCCTCCCAATTAGCTTGGCCTACAGTCACTGCCCACCACA CCTGGCTAATTTTTGTACTTTTAGTAGACACAGGGTTTCCACCTGTTAGCCAGGATGGTCTCGATCTCC TGACCTCGTGATCCGCCACCTCGGCCTCCCAAAGTGC TGGGATACAGGCATGAGCCACCG</p>	134	20
NM_014791	<p>GAGATTTGATTCCTTGGCCGGCCGGAAGCGCCACAACCCGGCGATCGAAAAGATTCTTAGGAACGCGGT ACCAGCCGGCTCTCAGGACAGCAGGCCCTGTCTTCTGTGCGGGCGCCGCTCAGCCGTGCCCTCCGCC CCTCAGGTTCTTTTTCTAATTCCAAATAAACTTGCAAGAGGACTATGAAAGATTATGATGAACCTTCTCAA ATATATGAATTACATGAACTATTTGGACAGGTGGCTTTGCAAAGGTCAAACCTGCTGCCATATCCTT ACTGGAGAGATGGTAGCTATAAAAAATCATGATAAAAAACACACTAGGGAGTGATTTGCCCCGATCAAAA CGGAGATTGAGGCTTGAAGAACC TGAGACATCAGCATAATATGCAAC TCTACCATGTGCTAGAGACAGC CAACAAAATATTCATGGTCTTTGAGTACTGCCCTGGAGGAGAGCTGTTGACTATATAATTTCCAGGAT GCCTGTGAGAAAGAGGAGACCCGGTGTCTTCCGTGAGATAGTATCTGCTGTGCTTATGTGACAGCC AGGGCTATGCTCACAGGGACCTCAAGCCAGAAAATTTGCTGTTGATGAAATATCATAAATTAAGCTGAT TGACTTTGGTCTCTGTGCAAAACCAAGGGTAACAAGGAT TACCATCTACAGACATGCTGTGGGAGTCTG GCTTATGCAGCACCTGAGTTAATAACAGGCAATCATATCTTGGATCAGAGGCAGATGTTTGGAGCATGG</p>	135	30
			40

【表 2 - 2 8】

	<p>GCATACTGTTATATGTTCTTATGTGTGGATTTCACCATTGATGATGATAATGTAATGGCTTTATAACAA GAAGATTATGAGAGGAAAAATGATGTTCCCAAGTGGCTCTCTCCCAGTAGCATTCTGCTTCTCAACAA ATGCTGCAGGTGGACCCAAAAGAAACGGATTTCATGAAAAATCTATGAAACCATCCCCTGGATCATGCAAG ATTACAACATCTCTGTGAGTGGCAAAGCAAGAATCCTTTATTACCCTCGATGATGATTGCGTAACAGA ACTTTCGTACATCACAGAAACAACAGGCAACAATGGAGGATTAAATTCACGTGTCGACGATGATGATCAC CTCACGGCTACCTATCTTCTGCTTCTAGCCAAGAAGGCCTGGGGAAAACCAGTTCGTTAAGGCTTCTTT CTTTCTCTGTGGACAAGCCAGTGTCTACCCATTACAGACATCAAGTCAAAATAATGGAGTCTGGAAAGA TGTGACCGCAAGTGATAAAAAATTATGTGGCGGGATTAATAGACTATGATTGGTGTGAAGATGATTTATCA ACAGGTGCTGTACTCCCCGAACATCACAGTTTACCAAGTACTGGACAGAATCAAAATGGGGTGGAAATCTA AATCATTAACTCCAGCCTTATGCAGAACCTGCAAAATAAATTAAGAACAAGAAAAATGATATACTTCC TAAGTCTGCTGTAAGAATGAAGAGTACTTTATGTTTCTGAGCCAAAGACTCCAGTTAATAAGAACCAG CATAAGAGAGAAATACTACTACGCCAAATCGTTACACTACACCCTCAAAGCTAGAAAACCAGTGCCTGA AAGAACTCCAATTAATAACCAGTAAATTCACAGGAACAGACAAGTTAATGACAGGTGCTATTAGCCC TGAGAGCGGTGCCCCGTCAGTGGAAATGGATCTCAACCAAGCACATATGGAGGAGACTCCAAAAAGAAAG GGAGCCAAAGTGTGTTGGGAGCCTTGAAGGGGGTGGATAAGGTTATCACTGTGCTCACCAGGACAAAA GGAAGGTTCTGCCCAGAGACGGGCCAGAAAGACTAAAGTTCACATAAAGCTGACTACAACCTAGATTAGT GAATCCAGATCAACTGTTGAATGAAATAATGCTATCTTCCAAAGAAGCATGTTGACTTTGTACAAAAAG AGTTTATACACGAAGTGTCAAAACACAGTCAAGTTTGGGAAAGTGACAATGCAATTTGAATTAGAAGTGT GCCAGCTTCAAAAACCCGATGTGGTGGTATCAGGAGGCAGCGGCTTAAGGGCGATGCCTGGGTTTACAA AAGATTAGTGAAGACATCCATCTAGCTGCAAGGTATAAATGATGGATTCTTCCATCTGCCGGATGAG TGTGGGTGTGATACAGCTTACATAAAGACTGTTATGATCGCTTTGATTTAAAGTTCATTTGAACTACCA ACTTGTTCCTAAAGACTATCTTAAGACCAATCTCTTTGTTTTAAACAAAAGATAATATTGTTGTA TGAAICTAAATCAAGCCCATCTGTCAATTATGTTACTGTCTTTTTAATCATGTGGTTTTGTATATTAATA ATTGTTGACTTCTTAGATTCACTTCCATATGTAATGTAAGCTCTTAACTATGTCTCTTTGTAATGTGT AATTTCTTCTGAAATAAAACCATTTGTGAATATAG</p>	10
BG765502	<p>GCAGCGGAGGAGCCAGTCCACGATGGCCCGGTCCCTGGTGTGCCTTGGTGTCAATCATCTGCTGTCTGC CTTCTCCGGACCTGGTGTGTCAGGGGTGGTCTATGCCAAGCTGGCTGACCGGAAGCTGTGTGCGGACCAG GAGTGCAGCCACCCTATCTCCATGGCTGTGGCCCTCAGGACTACATGGCCCCGACTGCCGATTCCGTA CCATTCACCGGGGCCAAGTGGTGTATGCTTCTCCAAGCTGAAGGGCCGTGGGCGGCTCTTCTGGGGAGG CAGCGTTCAGGGAGATTACTATGGAATCTGGCTGCTCGCTGGGCTATTTCGCCAGTAGCATTTCGCGA GAGGACCAGACCTGAAACCTGGCAAAGTCGATGTGAAGACAGACAAAATGGGATTTCTACTGCCAGTGAG CTCAGCTTACCCTGGCCCTGCCGTTTCCCTCCTTGGGTTTATGCAATACAAATCAGCCAGTGCAAAA AAAAAAAACAAAAAACAACCTCCGGAAGAGATAGCAACAAAAGGCGCTTGTGTGAAGGGCCAAAA GTTTTCCGCCAAGAGACCTTCGGCTCCTCCAGGGCGCGCAAGGGCCCTTGTTTTGACAACCTCTG GACAACCGGAGGGCTTACCGCCCGGAGACCCCTGTGGTGGACCCCGGGCAACCCGGTGTGACAGGGTA CTCACCACCGGCTTGTGCGGGGTCCCAACAAAGGCCCAAGAGGGCTCTTCAAGGCATATTCCCTT GTTGTAGACCTTGTGTGTCACAGCGCCAAAGAAACCTTCGGGGGC TAACAACCGACGCTTGGCA GCTCCGAGAAGGCTCTCTCCACCAGGGGTGGACGCAACAGGGGAATGGCCATCATATTGTGCCCC CGGTGGGCACCAACTCTTTTCCCCATAGAGAGGCTTAGCACACTATGTGGGGCAGGTTATTGCCGC CTAGAGAAACCGAGCGCCAGAAAATTCGAAGGGGGGGCGCTTCTCATCATTTTGGCAAAAACCCCTT GTGGGAGTATGCCCGGAACCTCTCGAACAACACAAGCGACACTTGGCGGGGCTGCAAAAACCTCTCT GTTGGGAAGCCGGCTTACAN</p>	20
NM_002417	<p>TACCGGGCGGAGGTGAGCGGGCCGGCTCCTCCTGCGCGGACTTTGGGTGCGACTTGACGAGCGGTG GTTGCAACAGTGGCTTTCGGGGCCGGATCGTCCAGTGGAAAGATTGTAATTTGCTTCTGGCTTCCCC TACGGATTATACCTGGCTTCCCCTACGGATTATAC TCAACTACTGTTTAGAAAATGTTGGCCACGAGA CGCTGGTTACTATCAAAAGGAGCGGGTTCGACGGTCCCACCTTCCCCTGAGCCTCAGCACCTGCTTGT TTGGAAGGGGTATTGAATGTGACATCCGTATCCAGCTTCTGTTGTGTCAAAAACAATGCAAAAATGA AATCCATGAGCAGGAGGCAATATTACATAATTTCACTTCCACAAATCCAACAAGTAAATGGGCTGTT ATTGATGAGCCTGTACGGCTAAAACATGGAGATGTAATAACTATATTGATCGTTCTTCAGGTATGAAA ATGAAAGTCTTCAGATGGAAGGAAGTCAACTGAATTTCCAAGAAAAATACGTGAACAGGAGCCAGCAG TCGTGTCTCAAGATCTAGCTTCTCTTCTGACCCTGATGAGAAAGCTCAAGATTTCCAAGGCTATTCAAAA ATCACTGAAGGAAAAGTTTCAGGAAAATCCAGGTACATATCAAGAATGTCAAAAGAGACAGTACCGCAG ATGACTCAAAAGACAGTGTGCTCAGGGAACAAC TAATGTTCATTCTCAGAACATGCTGGACGTAATGG CAGAAATGCAGCTGATCCCATTTCTGGGGATTTTAAAGAAATTTCCAGCGTTAAATTAGTGACCGTAT GGAGAAATTGAAGTCTGTTCCCACTACACAATGCTTGACAATAGCAAAAATAATGAAATCTCCCTTTTGG AGCTTTATGAGTCAAGTGAAGAAAGTGGATGTAAAAICAAAAAAGAAAATGTCTTACAGTATTGTAG AAAACTGGATTACAAACTGATTACGCAACAGAGAAAAGAAAGTGTGATGTTTACAGGGGGAGACCCAA CTGTGGTCTCGCGTAAGTCAAGACCAAAAATCTGGTGGGAGCGGCCACGCTGTGGCAGAGCTGCTTAC CTGAACAAGAGCTTGACCAGAACAAGGGGAAGGGAAGAGACGTGGAGCTGTTTCCAGACTCCAGCAAGG TGTGGCGCCAGCTTCTCTCTATGAGCCGGCTAAAAAAGAAGACCCCTGTACAATATTCACAGCAACAA AATTTCTCCACAAAAACATAAACAAGACCTGTATACTACTGGTAGAAGAGAAATCTGTGAATCTGGGTA AAAGTGAAGGCTTCAAGGCTGGTATAAACTCTTACTCCAGGAAGCTTCAACTAGAAAATCGAACACC AGCTAAAGTTGAAGATGCAGCTGACTCTGCCACTAAGCCAGAAAATCTCTTCCAAAACAGAGGAAGT</p>	137

【表 2 - 2 9】

	<p>ATTCTACAGATGTGGAAGTTCTGCCTACGGAACTGAAATTCACAATGAGCCATTTTAACTCTGTGGC TCACCTCAAGTTGAGAGGAAGATCCAAAAGGATCCCTCAGCAAGCCCTGAGAAATGGGCACTACAGCTGG ACAGATGTGCTCTGGTACCTGGTCTTAGTTCCAGTTGATATCAACAACCTTTGGTGATTCATTAAITGAG AGTGAGGGAATACCTTTGAAAAGAAGGCGTGTGTCTTTGGTGGGCACCTAAGACCTGAACTATTTGATG AAAACCTGCTCTAAATACGCTCTCAAAAAGGGGAGAAGCCCCAACCAAAAGAAAGTCTCTGTTAATGCA CACTCCACCTGTCTGAAGAAAATCATCAAGGAACAGCCTCAACCATCAGGAAAACAAGAGTCAAGTTCA GAAATCCATGTGGAAGTGAAGGCACAAAAGCTTGGTTATAAGCCCTCCAGCTCCTAGTCTTAGGAAAATC CAGTTGCCAGTGATCAACGCCGTAGTCTGCAAAACAGCCCCCTGCTTCCAGCAGCAAAATCTCAGACAGA GGTTCTTAAGAGAGGAGGGAGAAAGAGTGGCAACCTGCCTTCAAGAGAGTGTCTATCAGCCGAAGTCAA CATGATATTTTACAGATGATATGTTCCAAAAGAAGAAGTGGTGTTCGGAAGCAAATCTGATTGTTGCAA AATCATGGGCGAGATGTAGTAAAACCTTGGTCAAAAACAAACACAAAACATAAAGTCAATAAAACATGGTCC AAGGTCATGAACAAAAGGCAAGAAGACCTGTACTCCAAAGAAGCCGTGGGCGAAGTTCACAGTCAA TTTAGTACAGGCCACGCAAACTCTCCTTGTACCAATAATAATAGGAAAAGCTCATACTGAAAAAGTAGATG TGCCFGCTCGACCCCTACAGAGTGGTCAACAACCTTCAATTTCCAACCAAAAATGGACTTTAAGGAAGTCT TTCAGGAATAGCTGAAATGTTCAAGACCCAGTGAAGGACCAACCCAGTTGACAAGCACATGTCAACATC GCTATTTCAAATTCAGAGAATTTGCTTGGAAAACAGTTTCAAGGAACCTGATTAGGAGAAGAACCCTCTGC TCCCCACCTCAGAGAGTTTGGAGGAAATGTGTTCTTCAGTGCACAGAATGCAGCAAAAACAGCCATCTGA TAAATGCTCTGCAAGCCCTCCCTTAAAGAGCCAGTGTATAGAGAAAATGAAACCTAGCAAAAACGCCC AGGAACACCTACAAAATGACTTCTCTGGAGACAAAACCTCAGATACTGAGACAGAGCCTTCAAAAACAG TATCCACTGCAAACAGGTCAGGAAGGCTACAGAGTTCAGGAATATACAGAAGCTACCTGTGAAAAGTAA GAGTGAAGAAACAATAACAGAAATGTTGAGTGCATCTAAAAGAGGTCAGAAAGGCAACACTACTACAA CAAAGGAGAGAAAGGAGAGATGAAGGAAAATAGAAAAGACCTTTTGGAGACATAAAGGAAAATATGAAAT AAGAAAACGATGAAAAGATGAAAGCAATGAAGAGATCAAGAACCTGGGGGCAGAAATGTGCACCAATGTC TGACCTGACAGACCTCAAGAGCTTGCCTGATACAGAACCTATGAAAGACACGGCACCTGGCCAGAATCTC CTCCAAACCAAGATCATGCCAAGGCACCAAGAGTGAAGAAAGGCAAAAATCACTAAAATGCCCTGCCAGT CATTAGAACCCAGAACCAATAAACACCCCAACACACACAAAACAACAGTTGAAGGCATCCTTGGGGAAGT AGGTGTGAAACAAGAGCTCTAGCAGTCCGCAAGTTCACACGGACCTCAGGGGAGACCACGCACACGCAC AGAGAGCCAGCAGGAGATGGCAAGAGCATCAGAAAGTCTTAAGGAGTCTCCAAAGCAGATCCTGGACCCAG CAGCCCGTGTAACTGGAATGAAGAAGTGGCCAAGAAGCCCTAAGGAAGAGGCCAGTCACTAGAAGACCT GGCTGGCTTCAAAGAGCTCTTCCAGACACCAAGGTCCTCTGAGGAATCAATGACTGATGAGAAAATFACC AAAATAGCCTGCAAAATCTCCACCACCAAGATCAGTGGACACTCCAACAAGCACAAAGCAATGGCCTAAGA GAAGTCTCAGGAAAGCAGATGTAGAGGAAGAATTTAGCAGTACAGGAACTAACACCATCAGCAGGGAA AGCCATGCTTAGCCCAACCCAGCAGGAGTGTAGAGAAGACATTAAGCATTATATGGGAACTCAGTG CAGAAAATGGACCTGGCAGGAACTTTACCTGGCAGCAAAAAGACAGCTACAGACTCCTAAGGAAAAGGCC AGGCTCTAGAAGACCTGGCTGGCTTTAAAGAGCTCTTCCAGACTCCTGGTCAACCCAGGAATTAGTGGC TGCTGGTAAAACCACTAAAATACCCCTGCGACTCTCCACAGTTCAGACCCAGTGGACACCCCAACAAGCACA AAGCAAGCACCAGAGAGATATCAGGAAAGCAGATGTAGAGGGAGAATCTTAGCGTGCAGGAATCTAA TGCCATCAGCAGGCAAAAGCCATGCACACGCCATAAACATCAGTAGGTGAAGAGAAAGACATCATATAT TGTGGGAACCTCAGTGCAGAACTGGACCTGACAGAGAATTAACCCGGCAGCAAGAGACGGCCACAAACT CCTAAGGAAGAGGCCAGGCTCTGGAAGACCTGACTGGCTTTAAAGAGCTCTTCCAGACCCCTGGTCAATA AAGTGGCCTGAAAAGAAGAGCTCCTAGCAGTTGGCAAAACTACTAAAATGCCCTGCGAATCTTCTCCACCA GAACTCAGCAGA CACCCCAACAAGCACAGAAGGCAGCCCAAGACACCTTTGGAGAAAAGGGACGTACAGAAGGAGCTCTCA GCCCTGAAGAAGCTCACACAGACATCAGGGGAAACCCACACACAGATAAAGTACCAGGAGGTGAGGATA AAAGCATCAACCGCTTTAGGGAACCTGCAAAAACAGAACTGGACCCAGCAGCAAGTGTAACTGGTAGCAA GAGGCCCCAAAAACTAAGGAAAAGGCCCAACCCCTAGAAGACCTGGCTGGCTTGAAAAGAGCTCTTCCAG ACACCAGTATGCATGACAAGCCACGACTCACGAGAAAACCTACCAAAATAGCCTGCAGATCACAACCAG ACCCAGTGGACACACCAACAGCTCCAAGCCACAGTCCAAGAGAAAGTCTCAGGAAAAGTGGACGTAGAAGA AGAATCTTCCGACTCAGGAAACGAACACCATCAGCAGGCAAAAGCCATGCACACACCCAAACAGCAGTA AGTGGTGAGAAAAACATCTACGCATTTATGGGAACTCCAGTGCAGAAACTGGACCTGCAGAGAATCTAA CTGGCAGCAAGAGACGGCTACAAACTCCTAAGGAAAAGGCCAGGCTCTAGAAGACCTGGCTGGCTTTAA AGAGCTCTTCCAGACACGAGTCACTAGGAAATCAATGACTAACGATAAAACTGCCAAAGTAGCCTGCA AACTCTCACAAACAGACCCAGCAAAAACCCAGCAAGCTCCAAGCGACGGCTCAAGACATCCTGGGGGA AAGTGGCCCTGAAAAGAAGAGCTCCTAGCAGTTGGCAAGCTCACACAGACATCAGGAGAGACTACACACAC ACACACAGAGCCAACAGGAGATGGTAAGAGCATGAAAGCATTTATGGAGTCTCCAAAGCAGATCTTAGAC TCAGCAGCAAGTCTAACTGGCAGCAAGAGGCAGCTGAGAAGCTCCTAAGGAAAAGTCTGAAAGTCCCTGAA AGCTGGCCGGCTTCATCGAGCTCTTCCAGACACCAAGTACACATAAGGAATCAATGACTAACGAAAAAAC TACCAAAAGTATCCTACAGAGCTTCCAGCCAGACCTAGTGGACACCCCAACAAGCTCCAAGCCACAGCCC AAGAGAAGTCTCAGGAAAGCAGACACTGAAGAAGAAATTTTAGCATTTAGGAAAACAAACGCCATCAGCAG GCAAGCCATGCACACACCCAAACAGCAGTAGGTGAAGAGAAAAGACATCAACACGTTTTTGGGAACCTC AGTGCAGAAAACCTGGACCGCCAGGAAATTTACCTGGCAGCAATAGACGGCTACAAAACCTGTAAGGAAAAG GCCAGGCTCTAGAAGAACTGACTGGCTTCAGAGAGCTTTTCCAGACACCATGCAGTATAACCCACGGA CTGATGAGAAAACCTACCAAAAAATACTCTGCAATCTCCGCAATCAGACCCAGCGGACCCCAACAAA CACAAAGCAACGGCCCAAGAGAAGCTCAAGAAAGCAGACGTAGAGGAAGAATTTTAGCATTCAGGAAA</p>	<p>10</p> <p>20</p> <p>30</p> <p>40</p>
--	--	---

【表 2 - 3 0】

	<p>CTAACCCATCAGCAGGCAAAGCCATGCACACGCCATAAAGCAGCAGTAGGTGAAGAGAAAGACATCAACA CATTGTGGGGACTCCAGTGGAGAAACTGGACCTGCTAGGAAATTTACCTGGCAGCAAGAGACGGCCACA AACTCCATAAAGAAAAGGCCAAGGCTCTAGAAATCTGGCTGGCTTCAAAGAGCTCTCCAGACACCCAGGT CACACTGAGGAATCAATGACCGATGACAAAATCACAGAATATCTCTGCAAAATCTCCACAACCAGACCCAG TCAAAAACCCCAACAAGCTCCAAGCAACGACTCAAGATATCTCTGGGGAAAGTAGGTGTGAAAGAAGAGGT CTTACCAGTCGGCAAGCTCACACAGACGTCAGGGAAAGACCACACAGACACACAGAGAGACAGCAGGAGAT GGAAAAGCATCAAAGCGTTTAAGGAATCTGCAAAGCAGATGCTGGACCCAGCAAACTATGGAACTGGGA TGGAGAGGTGGCCAAAGACACCTAAGGAAGAGGCCCAATCACTAGAAGACCTGGCCGGCTTCAAAGAGCT CTTCCAGACACCAGACCCACTGAGGAATCAACAACCTGATGACAAAAC TACCAAAATAGCCTGCAAAATCT CCACCACCGAATCAA TGGACACTCCAACAAGCACAAGGAGGGGGCCCAAAACACCTTTGGGAAAAGGG ATATAGTGGAAAGAGCTCTCAGCCCTGAAGCAGCTCACACAGACCACACACAGACAAAAGTACCAGGAGA TGAGGATAAAGGCATCAACGTGTTT CAGGGAAACTGCAAAAACAGAAACTGGACCCAGCAGCAAGTGTAACT GGTAGCAAGAGGCAGCCAAGAACTCTAAGGGAAAAGGCCAACCCCTAGAAAGCTTGGCTGGCTTGAAG AGCTCTTCCAGACACCAATATGCACTGACAAGCCACGACTCATGAGAAAAC TACCAAAATAGCCTGGCAG ATCTCCACAACCAGACCCAGTGGGTACCCCAACAATCTTCAAGCCACAGTCCAAGAGAAAGTCTCAGGAAA GCAGAGCTAGAGGAAGAAATCTTAGCAC T CAGGAAACGAACACCCATCAGTAGGGAAAGCTATGGACACAC CCAAACCAGCAGGAGGTGATGAGAAAAGACATGAAAGCATTATGGGAACTCCAGTGCAGAAATTTGGACCT GCCAGGAAATTTACCTGGCAGCAAAAAGATGGCCACAAAACCTCTAAGGAAAAGGCCAGGCCTTAGAAGAC CTGGCTGGCTTCAAAGAGCTCTTCCAGACACCAGGCCTGACAAGCCACGACTGATGAGAAAAC TACCA AAATAGCCTGCAAAATCTCCACAACCAGACCCAGTGGACACCCCAAGCAAGCAAGCAAGCAAGCAAGCAAG AAACCTCAGGAAAAGCAGACGTAGAGGAAGAAATTTTAGCACTCAGGAAAACGAACACCATCAGCAGGCAAA GCCATGGACACACCAAAACCAGCAGTAAGTGATGAGAAAATA TCAACACATTTGTGGAAC TCCAGCTGC AGAAACTGGACCTGCTAGGAAATTTACCTGGCAGCAAGAGACAGCCACAGACTCTTAAAGAAAAGGCTGA GGCTCTAGAGGACCTGGTTGGCTTCAAAGAACTCTTCCAGACACCAGGTCACACTGAGGAATCAATGACT GATGACAAAATCACAGAAGTATCTGTAAATCTCCACAGCCAGAGTCA T TCAAAACCTCAAGAAGCTCCA AGCAAAAGGCTCAAGATACCCCTGGTGAAGTGGACATGAAAGAAGGCCCTTAGCAGTCAGCAAGCTCAC ACGGACATCAGGGGAGACTACGCAAAACACACACAGCCAAACAGGAGATAGTAAGAGCATCAAAGCGTTT AAGGAGTCTCAAAGCAGATCTTGGACCCAGCAGCAAGTGTAACTGGTAGCAGGAGGAGCTGAGAATC GTAAGGAAAAGGCCGTGCTCTAGAAGACCTGGTTGACTTCAAAGAGCTCTTCTCAGCACCAGGTCACAC TGAAGAGTCAATGACTATTGACAAAACACAAAATTTCCCTGCAAAATCTCCCCACCAAGCAATACAGAC ACTGCCACGAGCACAAAGAGATGCCCAAGACACCTCCAGGAAAGAAGTAAAAGAGGAGCTCTCAGCAG TTGAGAGGCTCAGCAAAACATCAGGGCAAGCACACACACACAAAAGAACAGCAAGCGGTGATGAGGG CATCAAAGTATTGAAGCAAGTGC AAAGAAAGAAACCAACCCAGTAGAAGAGGAAACCCAGCAGGAAAGG CCAAGAGCACCTAAGGAAAAGGCCAACCCCTGGAAAGACTGGCCGGCTTCAAGAGAGCTCTCTGAAACAT CAGGTACACTCAGGAATCACTGACTGCTGGCAAAGCCACTAAAATACCTGCGAATCTCCCCCACTAGA AGTGGTAGACACCACAGCAAGCACAAAGAGGCATCTCAGGACACGTGTGCGAAGGTACAAGTAAAAGAA GAGCCTTCAGCAGTCAAGTTTCAACAAAACATCAGGGGAAACCAGGATGCAGACAAAAGAACCCAGCAGGTG AAGATAAAGGCATCAAAGCATTGAAGGAATCTGCAAAAACAGACACCCGGCTCCAGCAGCAAGTGTAACTGG CAGCAGGAGAGCGCCAAAGAGCACCCAGGGAAAGTGCCTAAGCCATAGAAGACCTAGCTGGCTCAAAGAC CCAGCAGCAGGTACACTGAAGAATCAATGACTGATGACAAAACCACTAAAATACCTGCAAAATCATCAC CAGAAC TAGAAGACACCCGCAACAAGCTCAAAGAGACGGCCAGGACACGTGCCAGAAAAGTAGAAGTGA GGAGGAGCTGTAGCAGTTGGCAAGCTCACACAAAACCTCAGGGGAGACCACGCACACCGACAAAAGAGCCG GTAGGTGAGGGCAAAGGCACGAAAGCATTTAAGCAACCTGCAAAGCGGAAGCTGGACGCAGAAGATGTAA TTGGCAGCAGGAGACGCCAAGAGCACCTAAGGAAAAGGCCAACCCCTGGAAGATCTGGCCAGCTTCCA AGAGCTCTCTCAAACACCAGGCCACACTGAGGAACTGGCAAAATGGTGTCTGATAGCTTTACAAGCGCT CCAAAGCAAACACCTGACAGTGGAAAACCTCTAAAATATCCAGAAGAGTTCTTCGGGCCCTTAAAGTAG AACCCCTGGGAGACGTGGTAAAGCACCCAGAGACCCGTGAAAATCACAAAGCAAAGCAACACTTCCCTGCC CCCCTGCCCTTCAAAGGGGAGGTGGCAAAGATGGAAGCGTCAAGGAAACCAAGAGGCTGCCCTGCATG CCAGCACCCAGAGGAAATTTGGAGGAGCTGCCAGCCAGCAAGAAGCAGAGGGTTGCTCCAGGGCAAGAG GCAAAATCATCCGAACCCGTGCTCATCATGAAGAGAAGTTTGGAGACTTCTGCAAAAAGAATTGAACCTGC GGAAAGAGCTGAACAGCAACGACATGAAAACCAACAAGAGGAAACACAAATTACAAGAC TCGGTCCCTGAA AATAAGGGAAATATCCCTGCCCTCCAGACGCCAAAATAAGACTGAGGCAGAACAGCAATAACTGAGGTCT TTGTATTACAGAAAAGAAATAGAAAATAAACAGAAAATGAAAAGAAAGCCATGAAGACCTCCCCAGAGATGGA CATTAGAAATCCAGATGATGGAGCCGGAAACCCATACCTAGAGACAAAGTCACTGAGAACAAAAGGTGC TTGAGGTCTGCTAGACAGAATGAGAGCTCCAGCCTAAGGTGGCAGAGGAGAGCGGAGGGCAGAAGAGTG CGAAGGTTCTCATGCAGAATCAGAAAAGGAAAGGAGAAGCAGGAAATTCAGACTCCATGTGCCCTGAGATC AAGAAAAGACAAAAGCCAGCCTGCAGCAAGCACTTTGGAGAGCAAAATCTGTGCAGAGAGTAACGGGAGT GTCAAGAGGTGTGCAGAAAATCAAAGAAGGCTGAGGACAATGTGTGTCAAGAAAATAAGAACCAGAA GTCA TAGGGACAGTGAAGATATTTGACAGAAAAATCGAAGCTGGGAAAAATATAATAAAGTTAGTTTTGTG ATAAGTTCTAGTGCAGTTTTTGTCTATAAATTACAAGTGAATTCGTAAAGTAAAGGCTGTCAGTCTGCTTAA GGGAAGAAAAC TTTGGATTTGCTGGGTCTGAATCGGCTTCATAAAC TCCACTGGGAGCACTGCTGGGCTC CTGGACTGAGAAATAGTTGAACACCCGGGGCTTTGTGAAGGAGTCTGGGCCAAGGTTTGCCTCAGCTTTG CAGAATGAAGCCTTGAGGTCTGTCCACCCACAGCCACCCCTACAGCAGCCTTAACTGTGACTTTGCCA</p>	<p>10</p> <p>20</p> <p>30</p> <p>40</p>
--	---	---

【表 2 - 3 1】

	<p>CACTGTGTCGTCGTTTGTTCCTATGTCCTCCAGGGCACGGTGGCAGGAACAATATCCTCGTCTGTCC CAACTGAGCAGGCACTCGGTAAACACGAATGAATGGATGAGCGCACGGATGAATGGAGCTTACAAGAT CTGCTTTCCAAATGGCCGGGGGCATTTGGTCCCAAAATTAAGGCTATTGGACATCTGCACAGGACAGTCC TATTTTTGATGTCCCTTCCTTTCTGAAAAATAAGTTTTTGTGCTTTGGAGAATGACTCGTGAGCACATCTT TAGGGACCAAGAGTACTTTCTGTAAGGAGTGACTCGTGGCTTGGCTTGGCTCTCTGGGAATACTTTTCT AACTAGGGTTGCTCTCACCTGAGACATTTCCACCCCGGAATCTCAGGGTCCCAGGCTGTGGGCCATCA CGACCTCAAACCTGGCTCCTAATCTCCAGCTTCCCTGTCATTTGAAAGCTTCGGGAAGTTTACTGGCTCTGCT CCCGCTGTTTTCTTTCTGACTCTATCTGGCAGCCCGATGCCACCCAGTACAGGAAGTGACACCAGTACT CTGTAAGCATCATATCCTTGGAGAGACTGAGCACTCAGCACCTTCAGCCACGATTTCCAGGATCGCTTC CTTGTGAGCCGCTGCCCTCCGAAATCTCCTTTGAAGCCAGACAICTTTTCCAGCTTCAGACTGTAGAT ATAACTCGTTCATCTTCATTTACTTTCCACTTTGGCCCTGTCTCTCTGTGTTCACCAATCAGAGAAT AGCCCGCCATCCCCAGGTCACCTGTCTGGATTCTCCCATTCACCCACCTTGGCCAGGTGCAGGTGAGG ATGGTGCACACAGCAGGGTAGCTGTCCCAAAATGTGCCCTGTGGCGGACAGTCCCTGTCTCCACGTTT GTTTCCCAAGTGTCTGGCGGGAGCCAGGTGACATCATAAATACTTGC TGAATGAATGCAGAAATCAGCG GTACTGACTTTGACTATATTGGCTGCCATGATAGGGTTCTCACAGCGTCTATCCATGATCGTAAGGGAGAA TGACATTTCTGCTTGGGGAGGGAATAGAAAGGGGCAGGGAGGGGACATCTGAGGGCTTCACAGGGCTGCA AAGGGTACAGGGATTGCACCAGGGCAGAACAGGGGAGGGTGTTCAGGAAGAGTGGCTCTTAGCAGAGGC ACTTTGGGAAGGTGTGAGGCATAAATGCTTCTTCTACGTAGGCCAACCAAACTTTCAGTAGGAATGT TGCTATGATCAAGTTGTTCTAACACTTTAGACTTAGTAGTAATTAAGAACTCACATAGAAAAATTTTCAT CCAGCCATATGCTGTGGAGTGGAAATTTCTGTTTAGTAGAAAAATCC TTAGAGTTTACAGCTTAACCCAG AAATCTTGCTGAAGTATGTCAGCACCTTTTCTCACCTGGTAAGTACAGTATTTCAAGAGCACGCTAAGG GTGCTTTTCATTTTACAGGGCTGTGTGATGATGGGTTAAAAATGTCATTTAAGGGCTACCCCTGTGCTTA ATAGATGAACACCCTCTACACAACCCCTCCTTGGTACTGGGGGAGGGAGAGATCTGACAAATACTGCC ATTCCCCTAGGCTGACTGGATTGAGAACAAATACCCACCCATTTCCACCATGGTATGGTAACCTCTCTG AGCTCAGTTTCCAAGTGAATTTCCATGTAATAGGACATTTCCATTAATAACAAGCTGTTTTACTTTTT CGCTCCCAAGGGCTGTGGGCTGTGGTCCCGCCAGCCCTCTCTGGGCTTCTTACACTAACCTCAGCTA CCATCTCCTGCCTCCCTTAGGCAGGCACCTCCAACCACCACACTCCCTGCTGTTTTCCCTGCCTGGAA CTTTCCCTCCTGCCCCACCAAGATCATTTTCATCCAGTCTCTGAGCTCAGCTTAAGGGGAGGCTTCTTGGCTG TGGGTTCCCTCACCCCATGCCTGTCTCCAGGCTGGGGCAGGTTCTTAGTTTGGCTTGAATTTGTTCTGT ACCTTTTTTAGCACGTAAGTGTGTTGGAACTAAGCCACTAATGAGTTTCTGGCTCCCTCCTGGGTT GTAAGTTTTGTTCAITTCATGAGGGCCGACTGCATTTCC TGGTTACTCTATCCAGTGACCAGCCACAGGA GATGTCCAATAAAGTATGTGATGAAATGGTCTTAAAAA</p>	<p>10</p> <p>20</p>
<p>NM_024101</p>	<p>GCGCCGGGAGCTGGCCAGTTGCCCGCTGCCCGGAGAGCCAGCCGCTAACCCAGCCGCTCTGGCCCGCC GCCCTGCTTGGCCCAATATCCAGCTTGGCCCGGCGCCCTGACCTGACGCGCCCTGGCTTGACGCGCTGCT TGGTGGCTCCTTTCTCTCCAGGTGCTGGACCAGGGACTGAGCGTCCCGGAGAGGGTCCGGTGTGAC CCCCAAGAAGCAGAAATGGGGAAGAACTGGATCTTTCCAAGCTCAGTGTGAAGAGGCCAGCATGT CTTGGAGTTGTTCAACGAGATTTTGACCTCCGAGGAAGAAGAGGACGGCTAGAGGCTTGAAGGGC AAGATTAAGAAGGAAAGCTCCAAGAGGGAGCTGCTTTCCGACACTGCCCATCTGAACAGAGCCCACTGCG CCCGCTGCTTGCAGCCCTACAGCTGCTTGTGAATAGCAAAAGGAGTGCCTGGAAATGTGGCTCTTCAC CTGCAAAAGCTGTGGCCGCTCCACCCGGAGGAGCAGGGCTGGATCTGTGACCCCTGCCATCTGGCCAGA GTCTGAAAGATCGGCTCAGCTGGAGTGGTACTATGAGCATGTGAAAGCCGCTTCAAGAGGTTCCGAAAGTG CCAAGGTATCCGGTCCCTCCACGGGCGGCTGCAGGGTGGAGCTGGGCTGAACTGATATCTGAAGAGAG AAGTGGAGACAGCAGCAGACAGATGAGGATGGAGAACCCTGGCTCAGAGGCCAGGCCAGGCCAGGCC TTGGCAGCAAAAAAGCCCTCCTCTCCGTCACGACTTCGACTTCGAGGGAGACTCAGATGACTCCA CTCAGCCTCAAGGTCACTCCTGCACCTGTCTCAGTCCCTGAGGCCAGGGACAGCCACAGTCCCTCAC AGATGAGTCTGCTCAGAGAAGGCAGCCCTCACAAAGGCTGAGGGCTGGAGGAGGCTGATACTGGGGCC TCTGGGTGCCACTCCCATCCGGAAGAGCAGCCGACCCAGCATCTCACCTTCCAGACAGGCCGCGCTGGCTG AGCTCTGCCCGCTGGAGGCTCCACAGGATGGCCCTGGGGAC TGTGCTGACTCGGGTCCGAATGTCAT CAGGAAATGAGCAGCTGCCCCTGCACTTGGCCGATGTGGACACCTCTGATGAGGAAAGCATCCGGGCT CACGTGATGGCTCCACCATTTCCAAGCGGAGAGGCCGGGCTCTTCTGAGAGTCAGATCTTTGAGCTGA ATAAGCATATTTACGCTGTGAAATGCCTGCTGACCTACCTGGAGAACACAETTTGTGCC TCCCTTGGCCAA GGGCTAGGTGCTGGAGTGGCACGGAGCCGATGTAGAGGAGGAGGCCCTGAGGAGGAAGCTGGAGGAG CTGACAGCAACGTCAGTGACCAGGAGACCTCGTCCGAGGAGGAGGAAGCCAAAGGACGAAAAGGCAGAGC CCAACAGGGACAAATCAGTTGGGCTCTCCCGCAGGCGGACCCGGAGGTGGGCACGGCTGCCATCAAAC CAACAGACAGGAAAAAGCCCGCAGGACCTTGGGACCCCGTCCAGTACAACAGGACCAGATGAGGAG CTGTCTAGACTGGAGGACAGAGTGGCAGTGCAGGCTCAGAAGTCCAGCAGGCAGAGGACAGGTTTTCAG ACATTTGAATCCAGGATTTGACGCCCTGAGGCCCGCAGGGCTCACGGTGAAGCCCTCGGGAAAAGCCCGGAG GAAGTCAAACCTCCGATATTTCTCCCTCGAGTGGCTGGGAACTTGGCAAGAGACCAGAGGACCCAAAT GCAGACCCCTCAAGTGAAGGCAAGGCAATGGCTGTGCCCTATCTCTGAGAAGAAAGTTTCAGTAATTCCT TGAAAAGTCAAGGTAAGATGATGATCTTTTGTATCGGAAATCAGTGTACCCAGGGCTCGCTGACACAGAG AAACCCCAACGCGAGGAAAGGAAATGGCCAGCCACACCTTCGCGAAAACC TGTGGTGGCCACCAGTCTTAA CGGGACAGGACAGAGACAGAGCAGCCCTGCACITGTTTTCCCTCCACACAGCCATCTGTCCCTCATT GGCTCTGTGCTTTCCACTATACACAGTACCGTCCCAATGAGAAACAAGAAGGAGCACCTCCACATGGA</p>	<p>138</p> <p>30</p> <p>40</p>

【表 2 - 3 3】

	<p>TTCGTTCCTCCAGCCCTGACTTGGACCTGCAGGGTGGGGAGAGGATGGGACGAGAACCCTGTGCTG GGGCCAAAGGTCGCAC TGGGGGAAGGTGGAGCCAGGGCAGCAGAGTGCCTGGCGTCGGCCCCATCCTGT CACTAGTTCCCGCGTCTGGCCCTGGCAGGTTTGTAAACCCAGATCAGAAGTACTCCATGGACAACACT CCCCACACGCCAACCCCGTTCAAGAACCCCTGGAGAAGTACGGACCCCTGAAGCCCTTGGTACGTGGTG TGGTCACTGCCCGTGGATCTCTGCACAGTGGGATCCCTTCGGTTCATCCAACCATGTTTTCAGTCCACAGGAC CCTTCCCTCTGAGGTCATTTGATTCTTTCTCTGAGAAGATGCAGAGATCCTGATAATAATAAATGGGG AAGCTGAGGCTGCTCTTTGTCACCTCCCTCCGACTGCTCCTGAGCACCTGAGTTTGAAGCACCCGCCCGC TGGTGTAGAGACATGGTGGTATCCCGTGACACTCAGCCTCAGGATGGGGGAGACTGATGTGAATAACAA ATAACTTAAACACTTTCAGGCAAGATAAGCACTGGGCCCTAGTTCAGAGAAGTGGCAAAATGCTACTCTG GCCTGTCTGACCAACTCCAGTTCTCTACAGAGCACGGGAAAGCCCTCGGGGACGTCCTTCCCTGACG TGTGCAGGCTGCCCTTCTCCCTGCTCTTCCAGTTGATGGGATGGTTGTGTTTCTCTATGAAAAAAGG AGTTGGCACCTTGGGCTTCTGAAACACACAGGTGTTTGTAGAAATCAGTGGAGGGTGGAGAAAGGCATG GTTGTGGAGGCACTGGACTGTGAACAAGGTCTGCAGCGGGTCCCTTCTCTCTCTACTGCATGGA GCCTCCATGAAAGCCCAAGTGGCTGGGGCTGAGGCTCCCTTGGGCC TGCCATGGAAGTACTTGGAGT CAAGCAGACTTTCACGGACCATGCTACATGAGCCGAGGTGAGGCACACTAGTTAGTGTCTCTTCCCTGTG CAGTGGAGATTGGCTCCTCTGTACTAAAATATCTGCATGCTCTCCAACACAGGTGTGAGGGCAAAATACA TGACCTTGGCAGCTGTAATTAAGTGTGTTGGGGCTTTTCGGATGACTTATGAGGAGTGGCTGTGATTCG CAGCTTTCACCTTATGAGACTCGCCCTCCCTTCTCTGTTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTG CCCCGAGGCC TGAGAAAGGGAAATGGGT TTGAGAGCCCCAT TAGTGTGAACAAAGGGT TTAGTGTAGCC TGGGCTTTGAGCTGTGCGGGTCTTAATTCACGAGCTGTGTGACTGTGTGCCAGGCTGTGTGATCTCTGAGC TTCTGTTTCTACCTGCTTAAATGACGGTTACTGCACAGGGCTGTGTGAGGGTTACAGTGCCTCTCTGGG GTATCCCAAGCCATGCGAGGCCCTTGGGAATCAAGGTCACTCAGCTGCTGTGTCCAAGGACGCTGTGATGG TTGTGAATGGTGGCTGTGAGATCTGCATCTTGGCGTCAGGCCCTCTCTCTGCTTACCAGGACAGCCCA GTGTGAGCTGGGTTGGTCCCACAGTCCCACACACACAGCCCGAGTGTGGTGCCTCAGCTGGGCTGCC CGTGCTTACCACAGCCACAGACCCCGCACCTGGAGGAGGACTTGAAGGAGGTGCTGCTGCTCTGAGGCTG GCATCCCAACTCATCTCAGGACGACATCAGGCCCGAGAAGCAGAAGAGGAAAGCCCTGGGCTGCGCCGAG CCCCATCAAGAAAGTCCGGAAGTCTCTGGCTCTTGACATTTGGATGAGGATGTGAAGCTGATGATGTCC ACACTGCCAAGTCTCTATCTTGGCGACAACCTGCCCTTCAAACCTCTTCCAGCCTCACCCTGTGAGGTA TCAAAGAAGACAACAGCTTGTCAACAGGGCTTCTTGCAGGCCAAGCCCGAGAAGGCAGCAGTGGCCCA GAAGCCCGAAGCCACTTTCACGACACCTGCCCTATGTCCAGTGCCTGGAAGACGGTGGCTGCGGGGGG ACCAGGGACAGCTTTTCATGCAAGGAGAAAGCCCGGACGCTCTGGGCCGCTGAAGCCAGCCACACAT CTCGGACCCTCATCTTGTCTGAGGTGTTGAGGGTGTACGAGCCCATTCACATGTTTACAGGGGTGTG GGGGCAGAGGGGCTGTGAAATCTGAGAGTCAATCAGGTGACCTTCTGAGGGAGCCTTCTGAGGGAGCCTT CCCTCCCCAGACTCTCAGGTGGAGCAACAGGGCCATGTGCTGCCCTGTTGCCGAGCCAGCTGTGGGCG GCTCCTGGTGTAAACAACAAGTTCCACTTCCAGGTCTGCTGTTCCCGCCCAAGGCCACAGGGAGCT CCGTACGCTTCTCCAAGCCACGTCAGGCTGGCTCATCTCAGACCCCTGCTTAGGATGGGGGATGTGG CCAGGGGTGCTCCTGTGCTCACCCTCTCTTGGTGCATTTTTTTGGAAGAAATAAAATTGCCCTCTCTTTG AAAAAAAAAAAAAAAAA</p>	<p>10</p> <p>20</p> <p>30</p> <p>40</p>
<p>NM_002467</p>	<p>GACCCCGAGCTGTGCTGCTGCGCGCCGCCACCGCGGGCCCGGCCGCTCCCTGGCTCCCTCCTGCCTC GAGAAGGGCAGGGCTTCTCAGAGGCTTGGCGGAAAAAAGAACCGAGGGAGGGATCGCGCTGAGTATAAAA GCCGGTTTTCCGGGCTTATCTAACTCGCTGTAGTAATTCACGCGAGAGCCAGAGGGAGCCGCGGGCGG CCGGCTAGGGTGGAAAGAGCCGGGCGAGCAGAGCTGCGCTGCGGGCGTCTGGGAAGGGAGATCCGGAGCG AATAGGGGGCTTCGCCCTGCGCCAGCCCTCCCGCTGATCCCCAGCCAGCGGTCCGCAACCCCTTGCCTC ATCCACGAAACTTTGCCATAGCAGCGGGCGGGCCTTTGCACTGGAAC TACAACACCCGAGCAAGGAC GCGACTCTCCCGAGCGGGGAGGCTATTCTGCCATTTGGGGACACTTCCCGCCGCTGCCAGGACCCGC TTCTCTGAAAGGCTCTCCTTGCAGCTGCTTAGACGCTGGATTTTTTTCCGGTAGTGGAAAACAGCAGCC TCCCGCGAGCATGCCCTCAACGTTAGCTTACCACACAGGAAC TATGACCTCGACTACGACTCGGTGCGA CCGTATTTCTACTGCGACGAGGAGGAGAACTTCTACCAGCAGCAGCAGCAGAGCGAGCTGCAGCCCCCG CGCCAGCGAGGATATCTGGAAGAAATTCGAGCTGCTGCCACCCCGCCCTGCTCCCTAGCCGCGCTC CGGGCTCTGCTCGCCCTCCTACGTTGCGGTCACACCCTTCTCCCTTCCGGGAGACAACGACGCGGTTGGC GGGAGCTTCTCCAGCCGACAGCTGGAGATGGTGACCGAGCTGCTGGGAGGAGACATGTTGAACCAAGA GTTTCTATCTGCGACCCGACGACGAGACTTCAATCAAAAACATCATCTCCAGGACTGTATGTGGAGCGG CTTCTCGGGCCCGCAAGCTCGCTCTCAGAGAAGCTGGCTTCTTACCAGGCTGCGCGCAAAAGACAGCGGC AGCCCGAACCCCGCCCGGGCCACAGCTGCTGCCACCTCCAGCTTGTACCTGCAGGATCTGAGCGCCG CCGCTCAGAGTGCATCGACCCCTCGGTGCTTCCCTTACCCTCTCAACGACAGCAGCTCGCCAAAGTCT CTGCGCTCGCAAGACTCCAGCGCTTCTCTCCGTCCTGGATTGCTCTGCTCTCTCTGACGGAGTCTCC CCGAGGGCAGCCCGAGCCCTGGTGTCCATGAGGAGACACCGCCACCACCAGCAGCAGCTCTGAGG AGGAACAAGAAGATGAGGAAGAAATCGATGTTGTTTCTGTGGAAAAGAGGCAGGCTCTTGGCAAAAGGTC AGAGTCTGGATCACCTTCTGCTGGAGGCCACAGCAAACCTCTCACAGCCACTGGTCTCAAGAGGTGTC CAGTCTCCACACATCAGCACAACTACGCAAGCGCTCCCTCCACTCGGAAGGACTATCTGCTGCCAAGA GGGTCAAGTTGGACAGTGTGAGGCTCTGAGACAGATCAGCAACAACGAAATGCAACAGCCCGAGGTC CTCGGACCCGAGGAGAAATGCAAGAGGGCAACACACAACGCTCTTGGAGCGCCAGAGGAGGAACGAGCTA AAACGGAGCTTTTTGCCCTGCGTGACAGATCCCGAGTGGAAAACAATGAAAAGGCCCCCAAGGTAG</p>	<p>141</p> <p>30</p> <p>40</p>

【表 2 - 3 4】

	TTATCCTIAAAAAAGCCACAGCATACATCCTGTCCGTCCAAGCAGAGGAGCAAAGCTCATTTCGAAGA GGACTTGTTCGGAAACGACGAGAACAGTTGAAACACAACTTGAACAGCTACGGAACTCTTGTGCGTAA GGAAAAGTAAAGGAAAACGATTCCTTCTAACAGAAATGTCTTGAGCAATCACCTATGAACCTTGTTCAAAT GCATGATCAAAATGCAACCTCACACCTTTGGCTGAGTCTTGAGACTGAAAGATTTAGCCATAATGTAAACT GCCTCAAAATGGACTTTGGGCATAAAAAGAACTTTTTTATGCTTACCATCTTTTTTTTTCTTTAACAGAT TTGTATTTAAGAAATGTTTTTAAAAAATTTAAGATTTACACAATGTTTTCTCTGTAAATATTGCCATFAA ATGTAAATAACTTTAATAAAAACGTTTATAGCAGTTACACAGAATTTCAATCCTAGTATATAGTACTAGT ATTATAGGTACTATAAACCCTAATTTTTTTTTATTAAAGTACATTTTGTCTTTTAAAGTTGATTTTTTTCT ATTGTTTTTAGAAAAATAAAAATAACTGGCAATATATCATTGAGCCAAATCTTAAAAAATAAAAAA	
BC013732	GTGGGAGGATTGCATTTCAGTCTAGTTCCCTGGTTGCCGGCTGAAATAACCTGCCTCCAAAATGTCCACAA AAGTGACTTAAGTCAGGTTCCCCCAAACAGACACCAAGACAAGAATCCATGTGTGTGAC TGAAGGAA GTGCTGGGAGAGCCCCAGCTGCAGCTGGATGTGAACCTGCAAC TCCAAAGTGTGTCCAGACTCAAGGCAA GGGCAC TAGGCTTTCCAGACCTCTACTAAGTCAATGATCCAGCACTGCCCTGCCAGGACATAAATCCCT GGCACCTCTTGCCTCTGCAAAGGAGGGCAAAGCAGCTTCAGGAGCCCTTGGGAGTCTCCAAAGAGAGT CTAGGGTACAGGTCGAAAGTGAAGAACAACAGAAGGCCAGGCCAGGGGCACTGTGAGATGGTAAAAAGAGA TCTGAAGGGATCCAGAATTCAGCCAGGAAGAAGCAGCAATCTGTCTTCTGGATTAAGATGAAGATCAA CCTACTTTCAACTTAC TAAGAAAAGGGATTCATGGACATTCGAAGCATATCTTGAAGAATTTGGCTATAAGA AGTCTAGCAAGCAAAATGGACTTGGAAACATTAAC TGTATATCTTCAACACAGATCCGAGCTGTCCCTT TGAGAACCTTAACATCCATTGTGGGGATGCCATGGACTTAGGCTTAGAGGCCATTTTTGATCAAGTTGTG AGAAGAAATCGGGGAGGATGGTGTCTCCAGGTCAATCACTTCTGTAC TGGGCTGTGACCACATTGGTT TTGAGACCACGATGTTGGGAGGGTATGTTTACAGCACTCCAGCCAAAAAATACAGCACTGGCATGATTCA CCTTCTCGCTGCAGGTGACCATTTGATGGCAGGAAC TACATTTGTCGATGCTGGGTTGGAGCTCATACCAG ATGTGGCAGCCTCTGGAGTTAATTTCTGGGAAGGATCAGCCTCAGGTGCCTTGTGTCTTCCGTTTGACGG AAGAGAAATGGATTCTGGTATCTAGACCAATCAGAAGGGAACAGTACATTCCAAATGAAGAAATTTCTCA TTCTGATCTCTAGAAGACAGCAAAATACCGAAAAATCTACTCTTTACTCTTAAAGCCTCGAACAAATGAA GATTTTGTCTATGAATACATACCTGCAGACATCTCCATCATCTGTGTTTACTAGTAAATCAATTTGTT CCTTGCAGACCCAGATGGGGTTCAC TGTGTTGGTGGGCTTCCCTCACCCATAGGAGATTCATTTATAA GGACAATACAGATCAATAGAGTTCAAGACTCTGAGTGAAGGAAGAAATGAAAAAAGTCTGAAAAATATA TTAATATTTCTTGCAGAGAAAGCTTGTGCCAAACA TGGTGTATAGATTTTTTACTATTTAGAATAAGG AGTAAAAACAATCTTGTCTATTTGTCTCCAGCTCACCAGTTATCAACTGACGACCTATCATGTTCTCT GTACCTTACCTTATTTGAAGAAAATCTTAGACATCAAATCATTTCCCTATAAAAAATGTCATCATATA TAATTAACAGCTTTTAAAGAAACATAACCACAACCTTTTCAAAATAATAATAATAATAATAATAA ATGCTTTTTAAAGATGGCCTGTGGTTATCTTGGAAATTTGGTGAATTTATGCTAGAAAGCTTTAATGTTGG TTTTATTGTAATCTTAGAAAAAGTTTTATGGGTAGATGAGTAAATAAAAAATTTGTAAAAAAATTTATG TCTATAAGTATATTAACATTTGTTGGCTAATA TAAAAAATAAAAAA	142
NM_014321	GCGCGCGGGTTTCGTTGACCCGCGCGCTTCCAGGAAATGTTTCGCTTTTAGTGCCGGCGCCATGGGGTCCG AGCTGATCGGGCGCTTAGCCCCGCGCTGGGCCCTCGCCGAGCCCGACATGCTGAGGAAAGCAGAGGAGTA CTTGGCCCTGTCCCGGGTGAAGTGTGTCCGCCCTTCCCGCAGCCACCGGAGCCAGCAGTGCAGTCA TGCCCTGGACCTTGCAGCTTCCCTGGATGAAGTGCCTTTGGACAGGGCTTATTTAATTAACCTTCTGTT TGAACAAGGAGACATATCAGAGCTGTCTTAAATCTTTGAGTGTTTACTGGGCC TGAATTCAAAATTTGG AATAAGAGACTTACGTGTACAGTTTAGCTGTATAGAAGCAGTGAACATGGCTTCAAAGATAC TAAAAAGC TATGAGTCCAGTCTTCCCCACACACAGCAAGTGGATCTTGACTTATCCAGGCCACTTTTCACTTCTGCTG CACTGCTTTCAGCATGCAAGATTTCAAAGCTGAAAGTGGATAAAAAACAAAATGGTAGCCACATCCGGTGT AAAAAAGCTATATTTGATCGACTGTGTAACAAC TAGAGAAGATTGGACAGCAGGTCGACAGAGAACCT GGAGATGTAGCTACTCCACCACGGAAAGAGAAAGATAGTGGTTGAAGCCCCAGCAAAGGAAATGGAGA AGGTAGAGGAGATGCCACATAAACCCACAGAAAGATGAAGATCTGACACAGGATTATGAAGAATGGAAAAG AAAAATTTGGAAAATGCTGCCAGTGTCTCAAAGGCTACAGCAGAGTGAATTCAGCTTCCAAACTGGTAT ACATTCCAAATGATAGTACATTTGCCATCTCCAGGAAGACTTGACGGCTTTGGGATTTGTTTTAACTTT TATAATAAGGATCCTAAGACTGTTGCCCTTAAATAGCAAAGCAGCC TACC TGGAGGCTAAGTCTGGCAG TGGGCTGGCCCTGGTGTGAGCATTAGACCAGCCACAGTGCCTGATTGGTATAGCCTTATGTCTTTCT ACAAAAATGAAATGGAGGCCGGGCGCAGTGGCTCACGCCTGTAATCCAGCACTTTGGGAGGCCAAGGTG GGTGGATCACCTGAGGTGAGGAGCTGAGACAGCC TGGCCAACATGGTGAACCCCATCTCTACTAAAA ATACAAAAATTAGCCAGGTGTGATGGTGCATGCC TGTAAATCCAGCTCCTCAGTAGGCTGAGACAGGAGC ATCACTTGAACGTGGGAGGCAGAGGTGCACTGAGCCGAGATTGCACCACCGCACTCCAGCTGGGIGAC AGAGCGAGACTTATCTCATAAAATAAATAGATAGATACTCCAGCTGGGTGACAGAGCGAGACTTATAGAT AGATAGATAGATAGATGGATAGATAGATAGATAGATAGATAAACC GGAATTTGAGCCATTTTGT CTTTAAGTGAATGGCAGTCCCTTGTCTTATTCAGAATAAAAAATTCAGCTGTAATGGCATCTTACAGATT TTACTTCAATTTTGTGTACGGTATTTTTATTGACTAAATCAATATATTGTACAGCCTAAGTTAATAA ATGTTATTTATATATGCAAAAAAATAAAAAA	143
NM_000926	AGTCCACAGCTGTCACTAAATCGGGGTAAGCCTTGTGTTTGTGCGTGTGGGTGGCATTCTCAATGAGA ACTAGCTTCACTTGTCAATTTGAGTGAATCTACAACCCGAGCGGCTAGTGTCTCCCGCACTACTGGGATC TGAGATCTTCGGAGATGACTGCGCCCGCAGTACGGAGCCAGCAGAAGTCCGACCTTCTTGGGAATGGG CTGTACCGAGAGGTCGACTAGCCCCAGGTTTTTAGTGAAGGGGCACTGGAACCTCAGCGAGGACTGAGA	144

10

20

30

40

【表 2 - 3 5】

	<p>GCTTCACAGCATGCACGAGTTTGATGCCAGAGAAAAAGTCGGGAGATAAAGGAGCCGCGTGTCACTAAAT TGCCGTCGCAGCCGCAGCCACTCAAGTGCAGGACTTGTGAGTACTCTGCGTCTCCAGTCCCGGACAGAA GTGGAGAACTCTCTTGGAGAACTCCCGAGTTAGGAGACGAGATCTCCTAACAATTACTACTTTTTCTT GCGTCCCCACTTGCCGCTCGCTGGGACAAACGACAGCCACAGTTCCTCTGACGACAGGATGGAGGCCAA GGGCAGGAGCTGACACAGCCGCGCCCTCCCGCCGCCCCGACCCAGGAGGTGGAGATCCCFCGCGTCCAGCC ACATTAACACCCACTTTCTCTCCCTCTGCCCCATATTTCCGAAAACCCCTCTCCCTTTCCCTTTTCC CTCTCCGAGACGGGGGAGGAGAAAAAGGGGAGTCCAGTCTCATGAC TGAGCTGAAGGCAAAGGGTCCC CGGGCTCCCCAGTGGCGGGGGCCGCGCCCTCCCGGAGGTCGGATCCCACTGCTGTGTGCGCCAGCCG CAGGTCCTTCCCGGGGAGCCAGACCTCGGACACCTTGCTGAAGTTTCGCGCCATACCTATCTCCCTGGA CGGGCTACTCTFCCTCGGCCCTGCCAGGGACAGGACCCCTCCGACGAAAAGACGCGAGGACGAGTCCG CTGTCCGACGTGGAGGGCCATATTCAGAGCTGAAGCTACAAGGGGTGCTGGAGGACAGTCTAGTC CCCCAGAAAAGGACAGCGGACTGCTGGACAGTGTCTTGGACACTCTGTGGCGCCCTCAGGTCGCGGCA GAGCCAAACCCAGCCCTCCCGCCTGCGAGGTCACAGCTCTTGGTGCCTGTTGGCCCCGAACCTCCCGAA GATCCGCGGTGCCCCCGCCAGCCAGCGGTTGTGTCGCCGCTCATGAGCCGGTCCGGCTGCAAGTTG GAGACAGCTCCGGGACGGCAGCTGCCATAAAGTGTGCCCCGGGGCCGTGACACAGCCCGGAGTGTCT GCTCCCGGCCCTCTGAGAGCCCTCACTGGTCCGGGGCCCGAGTGAAGCCGCTCTCCGACGGCCGCTGCGGTG GAGGTTGAGGAGGAGGATGGCTCTGAGTCCGAGGAGTCTGCGGGTCCGCTCTGAAGGGCAAACCTCGGG CTCTGGGTGGCGGGCGGCTGGAGGAGGAGCCCGGGCTGTCCCGCCGCTCATGAGCCGGTCCGGCTGCGC CCTGGTCCCCAAGGAAGATTTCCCGCTTCTCAGCGCCAGGGTCCGCCCTGGTGGAGCAGGACGCGCCGATG GCGCCCGGGGCTCCCGCTGGCCACCACGGTGTGATTTTCAATCCAGTGCCTATCTGCTTCCCTCAATC ACGCTTATTGGCAGCCCGCACTCGGCAGCTGTGGAAGACGAAAGTTACGACGGCGGGGGCCGGGGCTGC CAGCCGCTTTGCCCCCGGGGAGTTCAACCTGTGCTTCCACCCCGGTCGCTGTGAGTCTGCTGCTGCTGCT GACTGCGCTTACCCGCCCCGACGCGGAGCCCAAGGACGACGCGTACCCTCTCTATAGCGACTTCCAGCCGC CCGCTCTAAAGATAAAGGAGGAGGAGGAAGCGCGGAGGCTCCGCGCGCTCCCGCGCTTCCCTACCTTGT GGCCGGTGCCAACCCCGCAGCCTTCCCGGATTTCCCGTGGGGCCACCCGCCCCGCTGCGCCCGGAGCG ACCCCAATCCAGACCCCGGGGAAGCGGGGTGACGGCCGACCCGCGCAGTGCCTCAGTCTGCTGCGCTCT CCTCGGGTCCAGCCCTGGAGTGCATCTGTACAAAAGCGGAGGGCGCGCCCGCCAGCAGGCCCCGTTCCG GCCCGCGCCCTGCAAGGGCGCGGGCGGAGCGGCTGCTGCTCCCGGGGACGGCCCTGCCCTCCACCTCC GCTCTGCGCGCCGCGCGGGGGGGCCCGCGCTTACCCTGCACTCGGCTCAACGGGCTCCCGCAGC TCGGCTACCGCCCGCGCTGCTCAAGGAGGGCTTCCCGCAGGCTACCCCGCTATCTCAACTTCCAGT GCCGGATTGAAAGCCAGCCAGAGCCACAATACAGCTTCGAGTCAATTACCTCAGAAGATTTGTTTAAATC TGTGGGATGAAGCATCAGGCTGTATTATGGTGTCTTACCTGTGGGAGCTGTAAGTCTTCTTTAAGA GGCAATGGAAGGGCAGCACAACCTACTTATGTGCTGGAAGAAATGACTGCATGTTGATAAAATCCGAG AAAAACTGCCAGCATGTCCCTTAGAAAAGTGTGTCAGGCTGGCATGGTCTTGGAGGTCGAAAAATTT AAAAAGTTCAATAAAGTCAGAGTTGTGAGAGCACTGGATGCTGTGCTCTCCACAGCCAGTGGCGTTC CAAAATGAAAGCCAGCCCTAAGCCAGAGATTCACCTTTTCCAGGTCGAAACATACAGTTGATTCACC ACTGATCAACCTGTTAATGAGCAITGAACCAGATGTGATCTATGACAGGACATGACAACAAAACTGAC ACCTCCAGTTCTTTGCTGACAAGTCTTAATCAACTAGGCGAGAGGCAACTCTTTTCCAGTAGTCAAGTGGT CTAAATCATTGCCAGGTTTTGCAAACTTACATATGATGACAGATAACTCTCATTCAGTATCTTGGAT GAGCTTAATGGTGTTTGGTCTAGGATGGAGATCTTACAAACACGTCAGTGGGCAGATGCTGTATTTGCA CTGATCTAACTAACTAAATGAACAGCGGATGAAAAGAATCATCTCTATTCATTATGCCITACCATGTGGC AGATCCACAGGAGTTTGTCAAGCTTCAAGTTAGCCAAGAAGAGTTCCTCTGTATGAAAGTATTGTTACT TCTTAAATACAATTCCTTTGGAAGGGCTACGAAAGTCAAACCCAGTTTGGAGAGATGAGGTCAAGCTACATT AGAGAGCTCAACAAGCAATTTGGTTGAGGCAAAAAGGAGTTGTGTCGAGCTCACAGCGTTCATCAAC TTACAAAACCTTCTTGATAACTTGCATGATCTTGTCAAACAACCTTCACTGTACTGCTTGAATACATTAT CCAGTCCCGGGCACTGAGTGTGAATTTCCAGAAATGATGCTGAAAGTATTGCTGCACAATTACCCAAG ATATTGGCAGGGATGGTGAACCCCTTCTCTTTTCAATAAAAAGTGAATGTCATCTTTTCTTTTAAAGAA TAAATTTTGGTATGCTTTTTGTTTGGTTCAGGATTTAGGCTTTGAGTTTTTATAATGTTCTTCTG AAAGCTTACATTTATAACATCATAGTGTGTAATTTAAAAGAAAAATGTGAGGTTCTAATTTTTCT TTTATAAAGTATAATTAGAATGTTTAACTGTTTTGTTTACCATATTTTCTTGAAGAAATTTACAAGATG AAAAAGTACTAAAAATGTTAAAGTAACTATCTTATCCATATTTTCAATACCATGTAGGTGAGGATTT TAACTTTTGCACTAACAAATCATCGACTTAAGAGAAAAATCTTACATGTAATAACACAAAAGCTATTAT ATGTTATTTCTAGGTAACCTCCTTTGTGCAATTATATTTCCAAAAATGAACCTTTAAAAATGTTATGCAA AATTTTGTCTATATATTTGTGTGAGGAGGAAATTCATAACTTCCCTCAGATTTTCAAAGTATTTTFA ATGCAAAAAATGTAGAAAGAGTTTAAAACCACTAAAATAGATGATGTTCTTCAAACCTAGGCAAAAACAC TCATATGTTAAGACCAATTTCCAGATGGAAACACAAAATCTCTTAGGAAGTTAATAAGTAGATTTCATATC ATATGCAAAATAGTATGTGGGTTTTGTAGGTTTTTAAAAATAACCTTTTTTGGGGAGAGAATGTCCCT AATGAGGATTTGCGAGTGGACATAAGAAATCAGAAGATTAAGGCTAAGTACTCCTTACCACCTGTGG CATGCTGAAAGTTAGTCACTCTTACTGATTTCTCAATCTCTCACCTTTGAAAGTAGTAAAATATCTTTCC TGCCAAATGCTCCTTTGGGTCAGAGCTTATTAACATCTTTCAAATCAAAGGAAAGAAAGGGGAGAGG AGGAGGAGGGAGGTATCAATTCACATACCTTTCTCCTCTTTATCCTCCACTATCATGAATTCATATTATG TTTCAGCCATGCAAAATCTTTTACCATGAAATTTCTCCAGAAATTTCCCGCTTTGACACAAAATTCATG CATGTTTCAACCTTCGAGACTCAGCCAAATGTCAATTTCTGTAATAATCTTCCCTGAGTCTTCAAGCAGTA</p>	<p>10</p> <p>20</p> <p>30</p> <p>40</p>
--	---	---

【表 2 - 3 6】

	<p>ATTTGCCCTTCTCCTAGAGTTACCTGCCATTTTGTGCACATTTGAGTTACAGTAGCATGTATTTTACAA TFGTGACTCTCCTGGGAGTCTGGGAGCCATATAAAGTGGTCAATAGTGTGTTGCTGACTGAGAGTTGAATG ACATTTTCTCTCTGTC TTGGTATTACTGTAGATTTTCGATCATTCTTTGGTTACATTTCTGCATTTTCTG TACCCATGACTTTATCACTTTCTTCTCCCATGCTTTATCTCCATCAATATCTTCACTACTTTTAAATTT TCCACCTTTTGCCTCCTACTTTGTGAGATCTCTCCCTTTACTGACTAIAACATAGAAGAAATAGAAGTGTAT TTTATGTGCTTAAAGGACAATACTTTAGATTCCTTGTCTAAGTTTTTAACTGAATGAATGGAATATTA TTTCTCCTCCCTAAGCAAAATTCACAAAACAATTTTCTTATGTTTATGTAGCCTTAAATTTTGTGTA CTGTAAACCTCAGCATAAAAACTTTCTTCAATTTCTAATTTTCAATCAACAAAATATGATTGAATACCTGGT ATTAGCACAAGAAAAATGTCTAATAAGCCTTATGAGAATTTGGAGCTGAAGAAAAGCATATAACTCAGG AAAGTTACAGTCCAGTAGTAGGTATAAAATTACAGTGCCTGATAAAATAGGCATTTTAAATTTTGTACACTC AACGTTACTAGGTAGGTGCAAAAACATTTACATAATAATTTTACTGATACCCATGCAGCACAAGGTACTA ACTTTAAATATTAATAACACCTTTTATGTGTCAGTAATTCATTTGCATTAATCTTATGAAAAGGCTTT CAATATATTTTCCCAACAAATGTCATCCTCAAGAAAAAGTATTTTAAACATCTCCCAATATAATAGTTA CAGGAAATCTACCTCTGTGAGAGTGACACTCTCAGAAATGAACGTGACACAAAGAAAATGAATGTGAGG TCTATCCAAAAAACCCTCAAGAAACAAAAACAATATTATAGCCCTTTATGCTTAAAGTGTGAGCTCAG GGAACAGTTGATGTGTGATCATTITATTCTGATTCITGTTACTTTGAAATAAACCAATATTTGATG ATATAAATCATTTCACCAGCATATATTAAATTTCCATAATAACTTTAAATTTTCTAATTTCACTCAAC TATGAGGGAAATGAATGTGGTGGCCACAGTTTGGCTTTTGTAAATGTTTGAATATCTCGATGTGAT CTCTGTCTGCAATGTAGATGCTTAAACACTAGGATTTAAATTTTAAAGGCTAAGCTTTAAAAATAAAGTAC CTTTTAAAGAAATATGGCTTCACCAAAATGGAAAATACCTAATTTCTAAATCTTTTCTCTACAAAAGTC CTATCTACTAATGTCTCCATTACTATTTAGTTCATCATAACCATTATCTTCAATTTTACATGCTGCTGTTCT TCTGGTAGCTCAAAAATGACACTAAATCATAAAGAACAGGTTACAATCAGGAAATATCTGAAGGTGAC TGAAATAGATCTTGGAGTTAATGAAAATATTTCTGTAAAAAGGTTTGAAGGCCATTTGAGTCTAAAGC ATATACTCCATTATCAGTAGTTATGTGCAATGTGTGTGTTTAAATGTTTAAAGATGTGGCAGCTTT TTAATAAGGCAATGCTATGCTATTTTCCCATTTAACATTAAGATAATTTATGCTATACAGATGATAT GGAAATATGTAACAATATTTTTCCTCAAAACTATGCTTTGTAAGTAGCCATGGAAATGTAACCTGT AACTTAAATATCCACAGATAGTCATGTGTTTGTATGATGGGCACTGTGGAGATAACTGACATAGGACTGT GCCCCCTTCTCTGCCACTTACTAGCTGGATGAGATTAAGCAAGTCATTTAACTGCTCTGATTAACCTG CCTTTCCCAAGTCTTTGTAATGAATAGAAATGGAAACCAAAAAACGTATACAGGCCCTCCAGAAATAG TAATGCTACTATTTGTTTTTCATTAAGCCATAGTTCTGGCTATAAATTTATCAAACCTCAGCTATAT TCTACAGTGAAGCAGGATTTAGAAAGTCTCACTGTTTTATTTATGTCAACATGTGCTATGATATATTT GGTTGAATTCATTTGAAATAGGGCTGGAAGTATCAAGTAATTTCTTCTGCTGAAAAAATACAGTGT TGAGTTTAGGCCCTGTTTTATCAAGTTCTAAAGAGCCATCAGCTTTCCATTGTAGACATTTTAAATA ATGACACTGATTTTAAACATTTTAAAGTGTCTTTTAGAACAGAGAGCCGACTAGAACACAGCCCCCTCCA AAAACCATGCTCAAATATTTTACTATGGCAGCAATTCACAAAAGGGAACAATGGGTTTAGAAATTA CAATGAAGTCAATCAACCAAAAAACATCCCTATCCCTAAGAAGGTTATGATATAAAATGCCCCACAAGAAA TCTAATGCTGCTTTAACTGTCTTTTATTTGCTTTGGAAGGATGGCTATACATTTTAAAGTTTTGCTGTG AATACCTGAGCAGTTTCTCTCATCCATACTTATCTTCCACACATCAGAAGTCAGGATAGAATATGAATCA TTTTAAAAACTTTTACAACCTCAGAGCCATGTGCATAAGAAGCATTCAAACCTTGCCAAAACATACATTT TTTTCAAATTTAAGATACTCTATTTTGTATTCAATAGCTCAACAACCTGTGGTCCCCACTGATAAAGT GAAGTGGACAAGGAGACAAGTAATGGCATAAGTTTGTTTTCCCAAAGTATGCTGTTCAATAGCCATG GATGTGGGAAATTTCTACATCTCTTAAATTTTACAGAAAATACATAGCCAGATAGTCTAGCAAAAGTTC ACCAAGTCCATAAATGCTTATCTTACTTCACTAAGTCATGAAATCATTTTAAATGAAAAGAACATCACCT AGGTTTTGTGGTTTTCTTTTTCTTATTCATGGCTGAGTGAACAACAACATCTCTGTTTCTCCCTAGCAT CTGTGGACTATTTAATGTACCATTATCCACACTCTATGGTCTTACTAAATACAAAATGAACAAAAG CAGTAAAACAACCTGACTCTTACCCATATATAAAAATAAATCCAAGCCAGATTAGTCAACATCCATAAG ATGAATCCAAGCTGAACTGGGCCCTAGATTATTGAGTTCAGGTTGGATCAGATCCCTATTTAATAAACA TTAGGAAAGAAGGCCCTTACAGACCATCAGTTAGCTGGAGCTAATAGAACCACACTTCTAAAGTTCGGCC TAGAATCAATGTGGCCTTAAAGCTGAAAAGAAGCAGGAAAGAACAGTTTTCTTCAATAAATTTGTCCACC CTGTCACTGGAGAAAATTAAGAATTTGGGGTGTGGTAGTAAGTTAAACACAGCAGCTGTTTCAATGGCA GAAATATTCATAATACATCTTCTCTGAATATCTTATAACCAAGCAAGAAAAACCAAGGGGTTTTGT TCTCTCTCTGGAGTTGACCTCAITCCAAGGCAGAGCTCAGGTCACAGGCACAGGGGCTGCCCCAAGCT TGTCCGACCCCTATGACAGCTGTGGAGTCTGGAAGACTGTGACAGGACTGCTGGCCCTAGTCCCGAATGT CAGCCCTATTTTCGATTTACTGGCTCTTGTGTGTATGTCATGCTGACCTTATGTTAAACACAGGTTT GTTTGTCTTTTCCACTCATGGAGACATGGGAGAGGCATATTTTAAAGCTGGTTGAAGCTTTAAACCG ATAAAGCATTTTAGAGAAATGTGAATCAGGCAGCTAAGAAAGCATACCTGTGCTAATCCGGTAAAGAAA ATGCACAGATTAATACTCTGAGTGTGGCATTAGTGTCTTGGTCAATATTCGGATAGATATGAATAAAA TATTTAAATGGTATGTAAATAGTTTTTCAGGACATATGCTATAGCTTATTTTATATCTTTTGAAATGT CTCTTAATACATCAAACTCTGATGTATTCAATTTATCAGATAAAAATTTCTAAATGAAGCCAGTTAA ATGTTTTGTCTGTGICAGTTATATGTAAAGTTTCTGATCTCTTTGTCTATGACGTTTACTAACTGCAAT TTTACTGTTATGAATATTTTAGACAGCAGTGGTTTTCAAGCTTTTGGCACTAAAAATACCTTTTATTTT CTCCTCCCCAGAAAAGTCTATACCTTGAAGTATCTATCCACAAACTGACTTCTATTAAGAAATAGTT ATGTGTTTTCTTAAATGTTTTGTTATTCAAAAGACATATCAATGAAAGCTGCTGAGCAGCATGAATAACAA</p>	<p>10</p> <p>20</p> <p>30</p> <p>40</p>
--	--	---

【 0 0 6 0 】

【表 2 - 3 9】

	<p>TAAGAAGGCAGAGGCTTCCTTTGGACCGCCGAGGAGGTGGACCTCTCCAAGGACATTGAGCACTGGGAA TCCCTGAAACCCGAGGAGAGATATTTATATCCCATGTTCTGGCTTTCTTTGCGCAAGCGATGGCATAG TAAATGAAAACCTGGTGGAGCGATTAGCCAAAGATTGAGATTACAGAAGCCCGCTGTTCTATGGCTT CCAATGCCATGGAAAACATACATTCTGAAATGTATAGTCTTCTTATGACACTTACATAAAAGATCCC AAAGAAAGGGAAATTTCTTCAATGCCATGAAACGATGCCTTGTGTCAGAAGAAGGCAGACTGGGCCCT TGGCGTGGATTGGGGACAAAGAGGCTACCTATGGTGAACGTTGTTGAGCCTTTGCTGCGAGTGAAGGCAT TTCTTTTCCGGTTCTTTTGGCTCGATATTCTGGCTCAAGAAACGAGGACTGATGCCTGCACATTT TCTAATGAACTTATTAGCAGAGATGAGGGTTTACACTGTGATTTGCTTGCCTGATGTTCAAAACACCTGG TACACAAACCATCGGAGGAGAGAGTAAGAGAAAATAATTCAATGCTGTTCCGATAGAACAGGAGTTCCT CACTGAGGCCCTGCTGTGAAGCTCATTGGGATGAATTGCACCTTAATGAAGCAATACATTGAGTTTGTG GCAGACAGACTTATGCTGGAACGGTTTTAGCAAGGTTTTAGAGTAGAGAACCATTGACTTTATGG AGAATATTTCACTGGAAGGAAAGACTAACTTCTTTGAGAAGAGAGTAGCCGAGTATCAGAGGATGGGAGT GATGTCAGCTCCAACAGAGAAATCTTTTACCTTGGATGCTGACTTCTAAATGAATCAAGATGTGCCCTT ACTTGGCTGATTTTTTTTTTCCATCTATAAGAAAAATCAGCTGAGGTTAGCAACACAGGATGTTAAATATA AACCTGGCATTACAAAACAAATAAACATTGTTTGTACTCACAAGGGGATAATAGCTTGATTTATTTGGT TTCTACACCAATACATTCTCTGACCACAAATGGGAGCCAATTCACAAATTCACAAAGTACAAAAGTAA GTAAACTTGTGTAGACTAAGCATGTAATTTTTAAGTTTTATTTAATGAATAAAAATTTGTTAACCA AGTTTAAAGTCAGTCCGTGTATACCTAGTATTTAGTCAAGTTGCTGAGATAGAAGACAGGTTGTGTTT TTATCTGTGGCTTGTGTAGTGTCTGGGATTCTCTGCCCTCTGAGTAGAGTGTGTGGGATAAAGGA ATCTCTCAGGGCAAGGAGCTTCTTAAAGTTAAATCACTAGAAATTTAGGGGTGATCTGGGCCCTCATATGT GTGAGAAGCCGTTTCAATTTTCTCACCTGTATTTCTCAACGCTCTGGTTGATGAGAAAAATTTCTG AAGAGTTTTTCATATGTGGGAGCTAAGGTAGTATTTGTAATAATTTCAAGTCATCTTAAACAAAATGATCCA CCTAAGATCTTGGCCCTGTTAAGTGGTGAATCAACTAGAGGTGGTCTCTACAAGTTGTTCTTACTGTT TGTTTGGTGTAAAGTAGGTTGTGTGAGTTAATTCATTTATATTTACTATGCTGTAAATCAGAAATTT TTATATCTAGTTCTCTAGATTTTACCTGTAGTTCACTTCACTCAGTCCAGTGTCTTATCTGGCAT TGCTTAAATCTGAGCATTGCTAGGGGATCTTAAACTTTAGTAGAAACCATGAGGCTTAAATCAGTT TCCATTCAAATATTAATTTAGAAATGAACATAATTTTTTTTTTTTTTTTGGAGTGGAGTCTCGCTCT GTTGCCAGGCTGGAGTGCAGTGGCGCATTTTGGCTCACTGTAACTCCATCTCTCGGTTCAAGCAAT TCTCCTGTCTCAGCCCTCCCTAGTAGCTGGGACTGCAGGTATGTGTCTACACACCTGGCTAATTTTGTAT TTTTAGTAGAGATGGAGTTTACCATATTTGCTCAGGCTGGTCTTGAACCTCTGACCTCAGGTGATCCACC CACCTGGCCCTCCCAAAGTGTGGGATTGAGGCGGTGATAAACAAATATCTTAAATAGGGCTACTTTGAA TTAATCTGCCCTTATGTTTGGGAGAGAAAGCTGAGACATTCATGAAAGATGATGAGAGATAAATGTTG ATCTTTTGGCCCAATTTGTTAATTTGATTTAGTATTTGAACGTCTGCTGTTTATTTGTAGTTTTCTCA TCATTTATTTGATAGACAATTTTTAAATCTCTGTAATATGATACATTTTCTATCTTTTAAAGTTATGTT ACCTAAAGTTAATCCAGATTATATGGTCTTATATGTGTACAACATTAATAAGAAAGCTTTGCTTTGCA TTGTGAGGTACAGGCGGAAGTTGGAATCAGGTTTTAGGATCTGTCTCTCATTAGCTGAATAATGTGAGG ATTAACCTCTGCCAGCTCAGACCATTTCCAAATCAGTTGAAAGGGAAACAAAGTATTTAGTCTCAAAAT GAATAATGCACAAGTCTTAAAGTATTAAATAAACTGTTCTTATGTCAGTTT</p>	<p>10</p> <p>20</p>
BC036503	<p>AGCGGGGGCACTCCAGCCCTGCAGCCTCCGGAGTCAAGTCCGCGCGCCCGCCGCCCCGCGCTTCCTGCT CGCCGACCTCCGGGAGCCGGGGCCACCCAGCCCGCAGCGCCGCTCCCCGCCCCGCGCCCTCCGACC GCAGGCCGAGGGCCGCACTGGCCGGGGGACCGGGCAGCAGCTTCCGCGCCGGGAGCCGGCAACGCTG GGGACTGCGCCTTTTGTCCCGGAGGTCCCTGGAAGTTTGGCGCAGGACCGCGCGGGGAGCGCGGAG GCAGCCCCGACGTCGCGGAGAACAGGGCGCAGAGCCGGCATGGGCATCGGCGCCAGCGAGGGGGCCG CGGGGGCAGCCCTGGGCGTGTGCTGGCGCTGGGCGCGCGCTTCTGGCCGTGGGCTCGGCCAGCGAGTA CGACTACGTGAGCTTCCAGTCCGACATCGGCCCGTACCAGAGCGGGCGCTCTACACCAAGCCACCTCAG TGCGTGGACATCCCGCGGACCTGCGGCTGTGCCACAACGTTGGCTACAAGAAGATGGTGTGCCAACCC TGCTGGAGCACGAGACCATGCGGGAGGTGAAGCAGCAGGCCAGCAGCTGGTGGCCCTGCTCAACAAGAA CTGCCAGCCCGCACCCAGGTCTTCTCTGCTGCTCTTCCGCCCCGCTGCTGGACCGGCCCATCTAC CCGTGTGCTGCTGCTGCGAGGCCGTGCGGACTCGTGCAGGCGGTCATGCAATTTCTGGCTTCTACT GGCCCGAGATGCTTAAAGTGTGACAAGTTCCCGAGGGGACGCTGTGCACTGCCATGACCGCCCAATGC CACCGAAGCCCTCAAGCCCAAGGCACAACGGTGTGCTCTCCCTGTGACAACGAGTTGAAATCTGAGGCC ATCATTGAACAATCTCTGTGCCAGCGAGTTTGCACCTGAGGATGAAAATAAAAGAAAGTGAAGAAAGAAATG GCGACAAGAAGATTGTCCCAAGAAGAAGGCCCTGAAAGTTGGGGCCCATCAAGAAGAAGACCTGAA GAAGCTTGTGCTGTACCTGAAGAATGGGGCTGACTGTCTCCGACCAGCTGGACAACCTCAGCCACCAC TTCTCATCATGGGCCGCAAGGTGAAGAGCCAGTACTTGTGACGGCCATCCACAAGTGGGACAAGAAAA ACAAGGAGTTCAAAAACCTTCAATGAAGAAAAATGAAAACCAATGAGTGGCCACCTTTTCAAGTCCGTTTAA GTGATCTCCCGGGGGCAGGGTGGGGAGGGAGCCCTGGGTGGGGTGGGAGGGGGGGACAGTGCCCGG GAACCCGGTGGGTACACACACGCCTGCGCCTGTGAGTGGACATTTAATCCAGTCCGCTGTTCTT GCAGCATTCGGCTCCCTTCCCTCCATAGCCAGCTCCAACCCAGGGTAGCCATGGCCGGTAAAGCA</p>	<p>148</p> <p>30</p> <p>40</p>

【表 2 - 4 0】

	<p>AGGGCCATTAGATTAGGAAGGTTTTAAGATCCGCAATGTGGAGCAGCAGCCACTGCACAGGAGGAGGT GACAAACCATTCCAACAGCAACACAGCCACTAAAAACAAAAAGGGGATTGGCGGAAAGTGAGAGCC AGCAGCAAAAACACATTTTGCACCTTGTGGTGTGGATCTATTGGCTGATCTATGCCTTTCAACTAGAA AATTCTAATGATTGGCAAGTCACGTTGTTTTCAGGTCCAGAGTAGTTCCTTCTGTCTGCTTTAAATGGA AACAGACTCATACCACACTTACAATTAAGGTCAAGCCAGAAAGTGATAAGTGCAGGGAGGAAAAAGTGCA AGTCCATTATGTAATAGTGACAGCAAAGGACCAGGGGAGAGGCATTGCCTTCTCTGCCACAGTCTTTC CGTGTGATTTGCTTTTGAATCTGAATCAGCCAGTCTCAGATGCCCAAAAGTTTCGGTTCCATGAGCCCGG GGCATGATCTGATCCCAAGACATGTGGAGGGGCAGCCGTGCCTGCCTTTGTGTGCAAAAAAGGAAACC ACAGTGAGCCTGAGAGAGACGGCGATTTTCGGCTGAGAAAGGCAGTAGTTTCAAACACATAGTTAAAA AAGAAACAAAAGAAAAAATTTAGAACAGTCCAGCAAATTCCTAGTCAGGGTGAATTTGTAATTTGGGT GAAGAGCTTACGATCTAATCTCATGTTTTTCCCTTTTCCATTTTAAAAAGAACATGACAAACACCCA CTTATTTTTCAAGGTTTTAAAACAGTCTACATTGAGCAITTTGAAAGGTGTGCTAGAACAAGGTCTCCTGA TCCGTCGAGGCTGCTTCCAGAGGAGCAGCTCTCCCAAGGCATTTGCCAAGGGAGGGGATTTCCTGG TAGTGTAGCTGTGGCTTTCCCTTCCGTAAGAGTCCGTGGTTGCCCTAGAACCCTAACACCCCTAGCAAA ACTCACAGAGCTTTCCGTTTTTTCTTTCCGTAAAGAAACATTTCCCTTGAACCTTGATTTGCCATGAT CAAAGAAATTCAGAACAGCCGTGCCGTGCCCGGCACTTTTACATATATTTGTTTCAITTTCTGCAGATG GAAAGTTGACATGGGTGGGGTGTCCCAATCCAGCCAGAGAGTTTAAAAAGCAAAACATCTCTGCAGTTT TCCCAAGTGCCTGAGATACCTCCCAAGCCCTTATGTTTAAATCAGCGATGATATAAGCCAGTTCACCT AGACAACCTTACCCTTCTGTCCAATGTACAGGAAGTAGTCTAAAAAAAATGCATATTAATTTCTTCCC CCAAAGCCGGATTCTTAATCTCTGCAACACTTTGAGGACATTTATGATTTGCCCTCTGGCCCAATGCTT ATACCCAGTGAGGATGCTGCAGTGAGGCTGTAAAGTGGCCCTTGGCCCTAGCCTGACCCGGAGGAAA GGATGATAGATTTCTGTAACTCTTGAAGACTCCAGTATGAAAAATCAGCATGCCCGCCTAGTAACTACC GAGAGTTATCTGATAAAATTAACCTCTCACAGTTAGTGATCTGTCTTTAACACCTTTTGTGGGGT TCTCTCTGACCTTTTCAATCGTAAAGTGTGGGGACCTTAAAGTATTTGCCGTGTAATTTGGATGATTA AATGTGTATATATATTAGCTAATTAGAAATATCTACTCTCTGTGTCAAACGAAATTCAGAGCAAGT TCCGTAGTCCGTGGATCTGGGTCTTAGTCTGTGGTTGATTCACGAAAGTTCAGTGCTCATACGTAICTG CTCATTTTGACAAAGTGCCTCATGCAACCCGGCCCTCTCTCTGCCGAGAGTCTTAGTGGAGGGGTTA CCTGGAACATTAGTAGTTACACAGAAATACGGAAGAGCAGGTGACTGTGCTGTGCAGCTCTTAAATGGG AATCTCAGGTAGGAAGCAACAGCTTCAGAAAGAGCTCAAAATAAATGGAAATGTGAATCGCAGCTGTG GGTTTTACCACCGTCTGTCTCAGAGTCCCAAGACCTTGAGTGTCAITTAGTTACTTTATGAAAGTTTAG ACCCATAGCAGCTTTGTCTGTGCATCAGCAATTTGAGAACCAAAAGGAGGCTCTCTGTAGGCACAG AGCTGCATATCAGCAGCCTTTGTTTTTCCCAAAAGTATCTAACAAACCAATGTGCAGACTGATTTGG CCTGGTCATTGGTCTCCGAGAGAGGAGTTTGCCTGTGATTTCCTAATTTACCGTAGGGCCAGGGTGGGA TTTGTAAAGCTTTACAATAATCAATCTGGATAGAGTCTGGGAGGTCTTGGCAGAACCTCAGTTAAATCT TTGAAGAAATTTGTAGTTATCTTAGAAGATAGCATGGGAGGTGAGGATTCAAAAACATTTTATTTTAA AAATATCCGTGTGAACACTTGGCTCTTGGTACCTGTGGGTIAGCATCAAGTTCTCCCGAGGGTAGAATTC AATCAGAGCTCCAGTTGCATTTGGATGTGTAATTTACAGTAAATCCCATTTCCCAAACTAAAACTGTGT TTCTCATCAGACTCTGAGTAACTGGTTGCTGTGTACATAACTTCATAGATGCAGGAGGCTCAGGTGATCT GTTTGGCAGAGCACCCCTAGCAGCCTGCAGGGAATAACATACTGGCCGTTCTGACCTGTGGCAGCAGA TACACAGGACATGGATGAAATTTCCCGTTTCCCTCTAGTTCTTCCCTGTAGTACTCCTCTTTAGATCTTAA GTCCTTTACAAAAGCTTTGAATACGTGAAAATGTTTACATTCATTTCAATTTGTGTTGTTTTTTAAC TGCAITTTACCAGATGTTTGTATGTTATCGCTTATGTTAAATAGTAAATCCCCTACGTGTTCATTTTAT TCAATGCTTTTTCAGCCATGATCAATATTCACCTTGACTAAAATCACTCAATTAATCAAAAAA AA</p>	
NM_012319	<p>AGTCTTGGCGAAGGGGGCGGTGTTTCCCGCGCGCTGCGCGCGCGGTAATTAGTGATGTCTTCCAG CTTCCGGAAGGCTAGGGGGCGGGCTGCCGGTGGCTGCGCGCGCTGCCCGGACCGAGGGGCAGCCAA CCCAATGAAACCACCGCGTGTCCGCGCTGGTAGAGATTTCTCGAAGACACCAGTGGGCCCGTTCGAGC CCTCTGGACCGCCCGTGTGGAACCAACCTGCGCGCGTGGCCGGGCGTGGGACAACGAGCCCGGGAGA CGAAGGCGCAATGGCGAGGAAGTTATCTGTAATCTTGATCTGACCTTTGCCCTCTGTGCACAAATCCC CTTCATGAACATAAAGCAGCTGCTTTCCCGCAGACCAC TGAGAAAAATAGTCCGAATTTGGGAATCTGGCA TTAATGTTGACTTGGCAATTTCCACACGGCAATATCATCTACAACAGCTTTTCTACCCTATCGAGAAAA TAATCTTTGTGAGTTGAGGGTTTCAGAAAATTAATTTCAAAAATATAGGCATAGATAAGATTTAAAGAAATC CATAATACCCATGACCACGCCATCACTCAGACCACGAGCATCACTCAGACCATGAGCGTCACTCAGACC ATGAGCATCACTCAGACCACGAGCATCACTCTGACCATGATCACTCTCACCATAATCATGCTGCTTC TGGTAAAAATAAGCGAAAAGCTCTTTGCCAGACCATGACTCAGATAGTTCCAGTAAAGATCTTAGAAAC AGCCAGGGGAAAGGAGCTCACCCACCAAGCATGCCAGTGGTGAAGGAATGTCAAGGACAGTGTGTAGTG CTAGTGAAGTGAACCTCACTGTGTACAACACTGTCTCTGAAGGAACCTACTTTCTAGAGACAATAGAGAC TCCAAGACCTGGAAAATCTTCCCAAGATGTAAGCAGCTCCACTCCACCCAGTGTACATCAAAGAGC CGGGTGAAGCGGCTGGCTGGTAGGAAAACAAATGAATCTGTGAGTGAGCCCCGAAAAGGCTTTATGTAAT CCAGAAAACAAAATGAAAATCCTCAGGAGTGTTCATATGATCAAAAGCTACTGACATCTCATGGCATGGG CATCCAGGTTCCGCTGAATGCAACAGAGTTCAACTATCTCTGTCCAGCCATCAATCAACCAAAATGATGCT AGATCTTGTCTGATTCATACAAGTGAAGAAAGGCTGAAAATCCCTCCAAAGACCTATTCATTACAAATAG CCTGGGTTGGTGGTTTTATAGCCATTTCCATCATCAGTTTCTGTCTCTGCTGGGGTTATCTTAGTGCC</p>	149

10

20

30

40

【表 2 - 4 2】

	GACTCCTGAGATATGTGCCAGCAAGGAGTTTACAGTCAAACAGGAGAGACATGCCTGTAGTTACATCCA GTGTGATGGGTGCTGAGAGGCAAGTACAAACCACGATG	
BQ056428	TCCC GCCGCGCCACTTCGCCTGCCCTCCGTCCCCGCCGCCGCGCCATGCCTGTGGCCGGCTCGGAGCTG CCGCGCGGCCCTTCCCCCGCCGCACAGGAGCGGGACGCCGAGCCGCTCCGCCGCACGGGGAGCTGC AGTACCTGGGGCAGATCCAACACATCCTCCGCTGCGCGCTCAGGAAGGACGCCCGCCGGCCACCGGTAC CCTGCCGGTATTCGGCATGACGGCGCGCTACAGCCTGAGAGATGAATTCCTCTGCTGACAACCAACGTT GTGTTCTGGAACGGTGCCTTCGGAGGAGCTGCTGTGGCTTATCAAGGGATCCACAAACGCTATAGACCTGT CTTCCCCGGCAGCGAAAATCTCGGGATGCCACTGGATCCCGACACTCTCTGGACACCCCTGGGATTCTCCA CCAGAGAAGAAGCGGACTTGGGCCGAGTTTGTGGCTCTCAGCGGAGGCCTCCTGTGGCAGAATACATACA TTTCCAATCAGATCACTTCCCGGACACGGACCNTGACCAGCTGCCAAAAAGTGGATTTCCTCCACCCC AGAACCANCCCTGACGCACAGAAAACCAACCCATTCGTTGTTGCCGCTTGGGAACCCCAACCAGAAATC TCTCCCCCTGGCCGGCGCCCTGCCGTGCCAATGCCCTATGGCGGCTCTTGGCCCGCACCTTCCAA TTGGTGCCTGCGCAACAGCGAGAAAACACTGGCCGCCCGTCTCCCGCCGCTCCGCCCTACCCCACT TAATGCCCTCCGTGGCATGACGCACGCGTTTGGTGTCCGCGCGCTCCTATGTCGGCGCGGTGTGGACC CCCTTTCTCTCGCGGCACATCCCCCTATTCCCTTGCCTTTTGGGGGCACCCCTCTAGACCAGCGCT TCTTCTCTGCTCCGGTGGGGACATTGGTTTGCCTGCCGCGCGGGGGGCGNTAAAAATAAAAAACAGCTG TTAGCCCGCCAGTACCCCGCCCGGGGGCCCTTNCGTTTGCATTTATACCCCAACCCATAAAG CCGCGCCCTTTAGCNCNTAATTTTGTGGTGTGECCTCCCGCTTTTCCGGGGAGCAGCAACGGAC ATCTGTACATAAATGCTGGCCCGACTTTCCCAAAAACCCCGCCGCTGTCCCGTATAAAATTTGGTGC CAANCTGACNGTTCCTCCCGCCCTCGCCCGTGGCGCGCGTTTAAAGCCCGCCGGTGGTGGCG CGCCCAACGAGTCCACCTATAGTTAANTCCACCAACACCCCGCCCTTTCTCCCGCGCGCATCTTCCCC ACGTACCCCTTTTGTGGGAGATGGCCACTCCCCCGCTGTTGTTTAAACAACGAGAATGGTGGT GCCAACCTGGTCTTTTCCCCCGGACCGCGACCGCCAGGGGAATACGTACCATAAGCCCCCGCGCC CNCCTTTTCCCCCGTCCCGCCCAATCAAGATCCCGCGTCCATAGACGTATTATTTTCCCGCGATAC ACGAAAAAACAGGGCCCGCCATTATAACTAAATTCCTGTCGCCCGCGCGGATATGTTTCCAAAAATA CCAGCCCGCCCGCCCAATTTCTTGGCCCACTCTCTGCGCACCGGGTGTTCACCGAGCTCGGCGCGC	151
BC032677	GGACGCGTGGGTGCGACCCACGCGTCCGGACCCACGCGTCCGGTCCGTGTTCTCCGAGTCCIGTCTCTCTG CCAACGCCCGCGGATGGCTTCCCAAAAACCGCGACCCAGCCGCCACTAGCGTCCGCCCGCCCGTAAAGG AGCTGAGCCGAGCGGGGGCGCCCGCGGGGTCCGGTGGGCAAAAGGCTACAGCAGGAGCTGATGACCCCT ATGGTGAAGTAAAGTGGCCAGAACCCAGCCTTCCATCCAAATTTTCAGTAGCCTCTCTTTTTCGGTCA GCTTTTGTGATAGACATAGGGTAATGTAATTTGCTCCCTCTGGGAAAGAAGTTCATACACCCACCTA CACCATTCTTCCAGCAGTCCCTCCTCCCAATTCATCCCGCCACAGCAAGTTATCTCGAACACTTCCCT GAAGTCATACAAGACCCCTCCCTATCCAGTGTGTCCCTACTTCTAGCCCAACCAAGCTTTACCCACACC CAACTCCCCCGCCCTTCTGGTATTTCTAGCCTATGAATTTGGTTGCTTTATTTGGATCAGAGTGAAG ATTAAGGGGAGGCTGGGCGCGGTAGCTCACACCTATAATCCCAAAGTCTGGGATTACAGGCGTGAGCC ACCGCGCCCGGCCAGCAACTAATATCTAATTAAGTAAAGCACAGGATGCCAATTTACAATCCTTAGAC CAAAGAGTCACTGATGTCACCACAGATAAGAGGAAAGCATCAGGCTAGGCATAGTGGCTCACACCTGTA ATCTCAGCAGTITGGGAGGCTGAGGCAGATCACATGAGCCAGGAGTTTGAGACTGGCTTGGCCAA CATGGTGAACCCCTGTCTCTAAAATAAACTAACTAAAAAACTTTTAAAAAGGCAGTGGGGAGCAT CAGAACCAGCTCAACAGTTTGTCTACTGTCCGGTCCAGAGAACTCAAGATTCTAGCAAGCCCTTGTG TGGGCTTGGGTTGGGACATGAGGCTGCTGCTGGAGCTTACTCTGCAACTGTTTCTCCAAATGCCAGGTA TATGAAGACCTGAGGTATAAGCTCTCGCTAGAGTTCCCAGTGGCTACCCTTACAATGCCGCCACAGTGA AGTTCTCACGCCCTGCTATCACCACACGTTGGACACCCAGGTAACATATGCCTGGACATCTGAAGGA AAAGTGGTCTGCCCTGTATGATGTCAGGACCATCTGCTCTCCATCCAGAGCCTTCTAGGAGAACCAAC ATTGATAGTCCCTTGAACACACATGCTGCCGAGCTCTGGAAAAACCCACAGCTTTAAGAAGTACCTGC AAGAAAACCTACTCAAAGCAGGTACCAGCCAGGACCCCTGACCCAGGCTGCCCGAGCTGCTTGTGTCG TCTTTTAAATTTTCTTAGATGGTCTGCTTTTGTGATTTCTGTATAGGACTCTTTATCTGTAGCTG TGGTATTTTGTTTTGTCTTTTAAATTAAGCCTCGGTTGAGCCCTTGTATATTAATAAATGCA TTTTTGTCTTTTAAAAAATAAAAAAATAAAAAAATAAAAAAATAAAAAAATAAAAAAATAAAAAA A	152

10

20

30

乳癌を分類するために、患者からのサンプルに対してFISH分析またはIHCを行った。Her 2に対して2.0を超える増幅比を示したサンプルをHer 2+と分類した。広範囲の固定剤および処理技術を用いた多数の標本源が存在するため、「減算スコアリング(subtraction scoring)」を使用した(Yazijiら、JAMA 291(16):1972-1977 (Apr. 2004)を参照)。この方法を使用して、非腫瘍性乳房上皮のすべての可視シグナルを陰性としてカウントし、腫瘍細胞のスコアを良性細胞のスコアから減算する。減算スコアが2+の場合は、細胞をHer 2+として分類した。

40

【0066】

固有遺伝子解析によって分類されたHer-2-Eサブタイプに適合する乳癌腫瘍の被験体は、驚くべきことに、アントラサイクリンを含む乳癌処置で処置された場合、平均して良好な予後を有することが分かった。他のサブタイプは、アントラサイクリンを含む乳癌処置とアントラサイクリンを含まない乳癌処置との間で予後に有意な差異を示さなかった。FISH分析またはIHCを用いてHer 2+であることが示された被験体も、驚くべきことに、アントラサイクリンを含む乳癌処置で処置された場合、平均して良好な予後を有していた。

【0067】

50

また、Her-2-Eとして分類された腫瘍のすべてがHer2+でもあるとは限らないことも分かった。Her-2-E発現サブタイプであるが臨床的Her2-である患者からのサンプルの中では、被験体がアントラサイクリンで処置された場合、平均して予後の有意な改善が見られなかった。しかしながら、Her-2-EおよびHer2+の両方である腫瘍を有していた被験体の中では、アントラサイクリンでの処置は、平均して良好な予後を示した。アントラサイクリンを含む乳癌処置が施されたHer-2-E/Her2-癌の乳癌患者の臨床転帰とHer-2-E/Her2+癌の乳癌患者の臨床転帰とを区別することにより、この乳癌処置が治療効果を改善せず、悪い副作用を伴い得る場合に、何千人もの患者の臨床転帰および生活の質が改善される。

【0068】

定義

本開示において、「乳癌」は、例えば、生検または組織学によって悪性病変として分類される状態を含む。乳癌診断の臨床的描写は医学の分野で周知である。当業者であれば、乳癌が、例えば、癌腫および肉腫を含む乳房組織のあらゆる悪性腫瘍を指すことを理解されよう。乳癌の特定の具体例は、非浸潤性腺管癌(ductal carcinoma in situ)(DCIS)、上皮内小葉癌(LCIS)、または粘液性癌腫を含む。乳癌はまた、浸潤性乳管癌(IDC)、小葉新生物、または浸潤性小葉癌(ILC)も指す。本開示の殆ど実施形態では、目的の被験体は、乳癌の疑いのあるヒト患者、または実際に乳癌と診断されたヒト患者である。

【0069】

乳癌は、すべての形態の乳房の癌を含む。乳癌は、原発性上皮乳癌(primary epithelial breast cancer)を含み得る。乳癌は、乳房が他の腫瘍、例えば、リンパ腫、肉腫、または黒色腫に侵された癌を含み得る。乳癌は、乳房の癌、乳房の腺管癌、乳房の小葉癌、乳房の未分化癌、乳房の葉状嚢肉腫、乳房の血管肉腫、および乳房の原発性リンパ腫を含み得る。乳癌は、ステージI、ステージII、ステージIIIA、ステージIIB、ステージIIC、およびステージIVの乳癌を含み得る。乳房の腺管癌は、浸潤性癌、乳管内癌細胞が優勢な浸潤性癌(invasive carcinoma in situ with predominant intraductal component)、炎症性乳癌、ならびに組織型が面皰、粘液性(膠様)、髓様、リンパ球浸潤(lymphocytic infiltrate)を伴う髓様、乳頭、硬性、および管状からなる群から選択される乳房の腺管癌を含み得る。乳房の小葉癌は、上皮内成分が優勢な浸潤性小葉癌(invasive lobular carcinoma with predominant in situ component)、および炎症性小葉癌を含み得る。乳癌は、パジェット病、腺管内癌を伴うパジェット病、および浸潤性腺管癌を伴うパジェット病を含み得る。乳癌は、組織学的および超微細構造的不均質性(例えば、混合細胞型)を有する乳房新生物を含み得る。

【0070】

処置されるべき乳癌は、家族性乳癌を含み得る。処置されるべき乳癌は、散発性乳癌を含み得る。処置されるべき乳癌は、男性被験体で発症し得る。処置されるべき乳癌は、女性被験体で発症し得る。処置されるべき乳癌は、閉経前の女性被験体または閉経後の女性被験体で発症し得る。

【0071】

処置されるべき乳癌は、乳房の局所腫瘍を含み得る。処置されるべき乳癌は、陰性センチネルリンパ節(SLN)生検に関連した乳房の腫瘍を含み得る。治療されるべき乳癌は、陽性センチネルリンパ節(SLN)生検に関連した乳房の腫瘍を含み得る。処置されるべき乳癌は、1つ以上の陽性腋窩リンパ節に関連した乳房の腫瘍を含み得、この腋窩リンパ節は、任意の適用可能な方法によって病期分類される。処置されるべき乳癌は、結節陰性状態(例えば、結節-陰性)または結節陽性状態(例えば、結節-陽性)を有するとして分類された乳房の腫瘍を含み得る。処置されるべき乳癌は、体の他の部位に転移した乳房の腫瘍を含み得る。治療されるべき乳癌は、骨、肺、肝臓、または脳からなる群から選

10

20

30

40

50

扱われる部位に転移しているとして分類することができる。治療されるべき乳癌は、転移性、限局性、局所性、限局 - 局所性、限局進行性、遠隔性、多中心性、両側性、同側性、反対側性、新たに診断された、再発性、および手術不能からなる群から選択される特徴に従って分類することができる。

【 0 0 7 2 】

本開示において、「アントラサイクリン」は、*Streptomyces* 細菌に由来する、癌化学療法に使用される薬物のクラスである。これらの薬物は、乳癌を含む多様な癌を処置するために使用される。しかしながら、このクラスの薬物は、極めて毒性が強く、心臓障害および嘔吐を含む著しく有害な副作用をもたらす。アントラサイクリンは、ダウノルピシン、ドキシソルピシン、エピルピシン、イダルピシン、バルルピシン、およびミトキサントロンを含む。

10

【 0 0 7 3 】

本開示において、「アントラサイクリンを含む乳癌処置」は、アントラサイクリンを含む乳癌の処置である。これらの処置は、他の抗癌剤または化学療法剤も含み得る。

【 0 0 7 4 】

本開示において、「アントラサイクリンを含まない乳癌処置」は、アントラサイクリンを一切含まない乳癌の処置である。これらの処置は、他の抗癌剤または化学療法剤を含む。

【 0 0 7 5 】

抗癌剤または化学療法剤のクラスは、アルキル化剤、プラチナ剤、タキサン、ビンカ剤、抗エストロゲン剤、アロマターゼ阻害剤、卵巣抑制剤、内分泌/ホルモン剤、ビスホスホネート (bisphosphonate) 治療薬、および標的生物学的治疗薬を含み得る。

20

【 0 0 7 6 】

特定の抗癌剤または化学療法剤は、シクロホスファミド、フルオロウラシル (または 5 - フルオロウラシルまたは 5 - FU)、メトトレキサート、チオテパ、カルボプラチン、シスプラチン、タキサン、パクリタキセル、タンパク結合パクリタキセル、ドセタキセル、ピノレルピン、タモキシフェン、ラロキシフェン、トレミフェン、フルベストラント、ゲムシタピン、イリノテカン、エキサベピロン、テモゾロマイド、トポテカン、ピンクリスチン、ピンブラスチン、エリブリン、ムタマイシン、カペシタピン、カペシタピン、アナストロゾール、エキセメスタン、レトロゾール、ロイプロリド、アバレリクス、プセレリン、ゴセレリン、酢酸メゲストロール、リセドロネート、パミドロネート、イバンドロネート、アレンドロネート、デノスマブ、ゾレドロネート、トラスツズマブ、タイケルブ、またはベバシズマブ、またはこれらの組み合わせも含み得る。

30

【 0 0 7 7 】

併用抗癌療法または化学療法は、AT: Adriamycin (登録商標) (Doxorubicin) および Taxotere (登録商標) (ドセタキセル); AC: Adriamycin (登録商標)、Cytosan (登録商標) (シクロホスファミド); AC+Taxol (登録商標); AC+Taxotere (登録商標); CMF: Cytosan (登録商標)、メトトレキサート、5 - フルオロウラシル; CEF: Cytosan (登録商標)、Ellence (登録商標) (エピルピシン)、およびフルオロウラシル; EC: Ellence (登録商標)、Cytosan (登録商標); FAC: 5 - フルオロウラシル、Adriamycin (登録商標)、および Cytosan (登録商標); GET: Gemzar (登録商標) (ゲムシタピン)、Ellence (登録商標)、および Taxol (登録商標); TC: Taxotere (登録商標)、Cytosan (登録商標); TC: Taxotere (登録商標)、Paraplatin (登録商標) (カルボプラチン); TAC: Taxotere (登録商標)、Adriamycin (登録商標)、Cytosan (登録商標) または TCH: Taxotere (登録商標)、Herceptin (登録商標) (トラスツズマブ)、および Paraplatin (登録商標) を含み得る。転移性乳癌のさらなる併用化学療法は、Taxol (登録商

40

50

標)およびXeloda(登録商標)(カペシタピン);Taxotere(登録商標)およびXeloda(登録商標);Taxotere(登録商標)およびParaplatin(登録商標);Taxol(登録商標)およびParaplatin(登録商標);Taxol(登録商標)およびGemzar(登録商標);Abraxane(登録商標)(タンパク結合パクリタキセル)およびXeloda(登録商標);Abraxane(登録商標)およびParaplatin(登録商標);Campthor(登録商標)(イリノテカン)およびTemodar(登録商標)(テモゾロミド);Gemzar(登録商標)およびParaplatin(登録商標)またはIxempra(登録商標)(イキサベピロン)およびXeloda(登録商標)を含み得る。

【0078】

10

好ましくは、抗癌剤または化学療法剤は、シクロホスファミドおよび5-フルオロウラシルを含むか、またはメトトレキセート、シクロホスファミド、および5-フルオロウラシルを含む。

【0079】

1つ以上のアントラサイクリンは、本明細書に開示される乳癌処置で投与することができる。好ましくは、アントラサイクリンは、静脈内投与されるが、当分野で公知の任意の方法によって投与することもできる。アントラサイクリンは、1週間に $10\text{ mg/m}^2 \sim 300\text{ mg/m}^2$ の用量で投与することができる。アントラサイクリンは、1週間に $20\text{ mg/m}^2 \sim 200\text{ mg/m}^2$ 、 $30\text{ mg/m}^2 \sim 100\text{ mg/m}^2$ 、または $35\text{ mg/m}^2 \sim 75\text{ mg/m}^2$ の用量で投与することができる。好ましくは、アントラサイクリンは、1週間に約 60 mg/m^2 で投与される。

20

【0080】

好ましくは、メトトレキセートは、静脈内投与されるが、当分野で公知の任意の方法によって投与することもできる。メトトレキセートは、 $1\text{ mg/m}^2 \sim 500\text{ mg/m}^2$ で投与することができる。メトトレキセートは、1週間に $10\text{ mg/m}^2 \sim 200\text{ mg/m}^2$ 、 $20\text{ mg/m}^2 \sim 100\text{ mg/m}^2$ 、または $30\text{ mg/m}^2 \sim 60\text{ mg/m}^2$ で投与することができる。好ましくは、メトトレキセートは、1週間に約 40 mg/m^2 で投与される。

【0081】

好ましくは、5-フルオロウラシルは、静脈内投与されるが、当分野で公知の任意の方法によって投与することもできる。5-フルオロウラシルは、1週間に $25\text{ mg/m}^2 \sim 1000\text{ mg/m}^2$ の用量で投与することができる。5-フルオロウラシルは、1週間に $50\text{ mg/m}^2 \sim 900\text{ mg/m}^2$ 、 $100\text{ mg/m}^2 \sim 800\text{ mg/m}^2$ 、 $300\text{ mg/m}^2 \sim 700\text{ mg/m}^2$ 、または $450\text{ mg/m}^2 \sim 650\text{ mg/m}^2$ で投与することができる。好ましくは、5-フルオロウラシルは、1週間に約 500 mg/m^2 で投与される。

30

【0082】

好ましくは、シクロホスファミドは、経口投与されるが、当分野で公知の任意の方法によって投与することもできる。シクロホスファミドは、1日に $10\text{ mg/m}^2 \sim 300\text{ mg/m}^2$ の用量で投与することができる。シクロホスファミドは、1日に $20\text{ mg/m}^2 \sim 200\text{ mg/m}^2$ 、 $30\text{ mg/m}^2 \sim 100\text{ mg/m}^2$ 、または $40\text{ mg/m}^2 \sim 80\text{ mg/m}^2$ で投与することができる。好ましくは、シクロホスファミドは、1日に約 75 mg/m^2 で投与される。

40

【0083】

冠詞「ある(a)」および「ある(an)」は、1つまたは複数(すなわち、少なくとも1つ)のその冠詞の文法上の目的語を指すために本明細書で使用される。一例として、「ある要素」は、1つ以上の要素を意味する。

【0084】

本明細書を通して、語「含む(comprising)」または語尾変化、例えば、「含む(comprises)」または「含む(comprising)」は、述べられた

50

要素、整数、またはステップ、あるいは一群の要素、複数の整数、または複数のステップを含むが、他の要素、整数、またはステップ、あるいは他の一群の要素、複数の整数、または複数のステップを除外することを意味するのではないことを理解されたい。

【0085】

臨床的変数

本明細書で説明されるPAM50分類モデルは、臨床的変数に関する情報とさらに組み合わせ、持続的な再発リスク(ROR)予測因子を作成することができる。本明細書に説明されているように、多数の臨床乳癌因子および予後乳癌因子は、当分野で公知であり、治療結果および疾患の再発の可能性を予測するために使用される。このような因子は、例えば、リンパ節転移、腫瘍サイズ、組織学的悪性度、エストロゲンおよびプロゲステロンホルモン受容体の状態、HER-2レベル、および腫瘍倍数性を含む。一実施形態では、再発のリスク(ROR)スコアは、乳癌と診断された被験体または乳癌の疑いがある被験体に対して付与される。このスコアは、リンパ節の状態(N)および腫瘍サイズ(T)の臨床因子と組み合わせ、PAM50分類モデルを使用する。臨床的変数の評価は、乳癌の病期分類用の対癌米国合同委員会(AJCC)標準システムに基づいている。このシステムでは、原発腫瘍サイズは、0~4の等級(T0:原発腫瘍の証拠がない; T1:<2cm; T2:>2cm-<5cm; T3:>5cm; T4:胸壁または皮膚に直接転移したあらゆるサイズの腫瘍)に分類される。リンパ節の状態は、N0~N3(N0:局所リンパ節が転移していない; N1:移動可能な同側腋窩リンパ節(複数可)への転移; N2:互いにまたは他の構造に固定された同側リンパ節(複数可)への転移; N3:胸骨下の同側リンパ節への転移)として分類される。乳癌患者の識別方法および疾患の病期分類方法は、周知であり、指診、生検、患者の病歴および/または家族歴の精査、およびイメージング技術、例えば、マンモグラフィー、磁気共鳴画像法(MRI)、およびポジトロン放射型断層撮影法(PET)を含み得る。

【0086】

サンプル源

本開示の一実施形態では、乳癌サブタイプは、1つ以上の被験体サンプルにおける表1に列記されている固有遺伝子の発現パターンまたは発現プロファイルの評価、および/または癌のHer-2状態を確認するために行われるFISH分析またはIHCによって評価される。考察において、用語、被験体または被験体サンプルは、健常および/または疾患状態を問わない個体を指す。被験体は、被験体、試験参加者、コントロール被験体、スクリーニング被験体、またはサンプルが採取されて本開示の文脈で評価される他のクラスの個体とすることができる。したがって、被験体は、乳癌と診断され得る、乳癌の1つ以上の症状または素因、例えば、家族歴(遺伝的)因子もしくは病歴(医学的)因子を示し得る、乳癌の処置または療法を受け得る、または同様のものであり得る。したがって、被験体は、乳癌の処置または乳癌の検出を必要とする被験体である。あるいは、被験体は、いずれかの上記の因子または基準に対して健常であり得る。本明細書で使用される用語「健常」は、あらゆる絶対評価または状態に一致するように定義できないため、用語「健常」は乳癌の状態に対して相対的であることを理解されたい。したがって、あらゆる指定の疾患または疾患基準に対して健常として定義される個体は、実際に他の1つ以上の疾患と診断されても良いし、または乳癌以外の1つ以上の癌を含め、他の1つ以上の疾患基準を示しても良い。しかしながら、健常コントロールは、好ましくは、他の癌に罹患していない。

【0087】

本明細書で使用される「それを必要とする被験体」は、乳癌に罹患している被験体、または乳癌の1つ以上の症状を示す被験体、あるいは全人口に対して乳癌を発症するリスクが高い被験体である。好ましくは、それを必要とする被験体は、乳癌に罹患している。「被験体」は、哺乳動物を含む。哺乳動物は、例えば、任意の哺乳動物、例えば、ヒト、霊長類、トリ、マウス、ラット、ニワトリ、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ヤギ、ラクダ、ヒツジ、またはブタであり得る。好ましくは、哺乳動物はヒトである。

【 0 0 8 8 】

特定の実施形態では、乳癌固有サブタイプまたはHer-2状態を予測する方法は、癌細胞または組織を含む生物学的サンプル、例えば、乳房組織サンプルまたは原発性乳房腫瘍組織サンプルを採取することを含む。「生物学的サンプル」とは、固有遺伝子の発現を検出できる細胞、組織、または体液の任意の抽出見本のことである。このような生物学的サンプルの例は、限定されるものではないが、生検または塗抹標本である。本開示に有用な体液は、血液、リンパ液、尿、唾液、乳頭吸引液、婦人科液体、または他の分泌液、またはそれらの派生物を含み得る。血液は、全血、血漿、血清、または血液の任意の派生物を含み得る。一部の実施形態では、生物学的サンプルは、乳房細胞、特に生検による乳房組織、例えば、乳房腫瘍組織サンプルを含む。生物学的サンプルは、例えば、ある部位の擦り取りもしくは拭き取り、針を使用した細胞もしくは体液の吸引、または組織サンプルの除去（すなわち、生検）を含む様々な技術によって被験体から得ることができる。様々な生物学的サンプルを採取する方法は、当分野で周知である。一部の実施形態では、乳房組織サンプルは、例えば、微細針吸引生検、針生検、または切除生検によって得られる。標本の保存および検査を容易にするために、細胞または組織を固定液および染色液に浸漬する。生物学的サンプル、特に乳房組織サンプルは、顕微鏡下で観察するためにスライドガラスに移すことができる。一実施形態では、生物学的サンプルは、ホルマリン固定されたパラフィン包埋乳房組織サンプル、特に原発性乳房腫瘍サンプルである。様々な実施形態では、組織サンプルは、病理医によってガイドされた組織コアサンプルから得られる。

10

【 0 0 8 9 】

発現プロファイリング

様々な実施形態では、本開示は、被験体の乳癌を分類する方法、予後を判定する方法、または監視する方法を提供する。この実施形態では、固有遺伝子の発現の分析から得られるデータを、1つ以上のパターン認識アルゴリズムを用いて評価する。このような分析方法を使用して、予測モデルを形成することができ、この予測モデルを用いて試験データを分類することができる。例えば、特に有効な1つの便利な分類方法は、多変量統計解析モデリングを利用し、先ず既知のサブタイプのサンプル（例えば、特定の乳癌固有サブタイプ：LumA、LumB、基底様、HER2富化、または正常様を有する既知の被験体由来する）からデータ（「モデリングデータ」）を用いてモデル（「予測数学モデル」）を作成し、次いでサブタイプに従って未知のサンプル（例えば、「試験サンプル」）を分類する。パターン認識方法は、例えば、言語学、フィンガープリンティング、化学、および心理学に及ぶ多くの異なる種類の問題を特徴付けるために広く使用されている。本明細書で説明される方法の文脈では、パターン認識は、パラメトリックおよびノンパラメトリックの両方の多変量統計学を使用してデータを解析し、これによりサンプルを分類し、そして一連の観察された測定値に基づいて一部の従属変数の値を予測する。2つの主な手法がある。1組の方法は、「教師なし」と呼ばれ、これらは、データの複雑さを合理的な方法で単純に緩和すると共に、人間の眼で解釈できる表示プロットを作成する。しかしながら、このタイプの手法は、予測アルゴリズムの訓練に使用される初期のサンプル集団とは独立した被験体由来するサンプルを分類するために使用することができる臨床アッセイの開発には適していないであろう。

20

30

40

【 0 0 9 0 】

もう1つの手法は、「教師付き」と呼ばれ、クラスまたは結果が既知であるサンプルの訓練セットを使用して数学モデルを作成し、次いで独立バリデーションデータセットを用いて評価する。ここで、固有遺伝子発現データの「訓練セット」を用いて、各サンプルの「サブタイプ」を正確に予測する統計モデルを構築する。次いで、この訓練セットを独立データ（試験セットまたはバリデーションセットと呼ぶ）で試験してコンピュータベースのモデルの頑強性を決定する。これらのモデルは、時には「エキスパートシステム」と呼ばれることもあるが、一連の異なる数学的手順に基づいても良い。教師付き方法は、次元が下げられたデータセット（例えば、最初の2、3の主成分）を使用することができるが、典型的には、次元が下げられていない全次元のデータを使用する。どの場合でも、この

50

方法は、固有遺伝子発現プロフィールに関して各サブタイプを特徴付けて区別する多変量境界の定量的記述を可能にする。また、任意の予測、例えば、適合度に当てはめられる確率のレベルに対する信頼限界を得ることも可能である。予測モデルの頑強性はまた、選択されたサンプルを分析から除外することによって、クロス確認を用いてチェックすることもできる。

【0091】

本明細書で説明されるPAM50分類モデルは、表1に列記されている固有遺伝子を用いた、複数の被験体サンプルの遺伝子発現プロフィールに基づいている。複数のサンプルは、各サブタイプクラスに属する被験体に由来する十分な数のサンプルを含む。この文脈における「十分なサンプル」または「代表的な数」とは、各サブタイプをその群の他のサブタイプから確実に区別できる分類モデルを構築するのに十分である、各サブタイプに由来するサンプルの数のことである。教師付き予測アルゴリズムは、このアルゴリズムを「訓練する」ための客観的に選択されたプロトタイプサンプルのプロフィールに基づいて開発されている。サンプルは、参照によりその全容が本明細書に組み入れられる米国特許出願公開第2009/0299640号に開示されている方法に従って拡大固有遺伝子セットを用いて選択され、サブタイプに分類される。あるいは、サンプルは、乳癌のサブタイプを分類するための任意の既知のアッセイに従ってサブタイプに分類することができる。サブタイプに従って訓練サンプルを階層化した後、セントロイドをベースとする予測アルゴリズムを用いて、表1に記載されている固有遺伝子の発現プロフィールに基づいてセントロイドを作成する。

【0092】

一実施形態では、予測アルゴリズムは、参照によりその全容が本明細書に組み入れられるNarashimanおよびChu、(2002) PNAS 99:6567-6572に記載されているものに関連した最短セントロイド法である。本開示では、この方法は、各サブタイプについての標準セントロイドを計算する。このセントロイドは、各サブタイプ(または「クラス」)における各遺伝子の平均遺伝子発現をその遺伝子のクラス内の標準偏差で除算した値である。最短セントロイド分類は、新たなサンプルの遺伝子発現プロフィールを取り出して、このプロフィールをこれらのクラスの各セントロイドと比較する。サブタイプ予測は、5つのセントロイドに対して各テストケースのスペアマンの順位相関を計算し、次いで最短セントロイドに基づいてサンプルをサブタイプに割り当てることによって行われる。

【0093】

固有遺伝子発現の検出

表1に列記されている固有遺伝子の発現を検出するための、当分野で利用可能なすべての方法が本明細書に含まれる。「発現の検出」とは、固有遺伝子のRNA転写物またはその発現産物の量または存在を決定することである。本開示の固有遺伝子の発現を検出する方法、すなわち遺伝子発現プロファイリングは、ポリヌクレオチドのハイブリダイゼーション分析をベースとする方法、ポリヌクレオチドの配列決定をベースとする方法、免疫組織化学法、およびプロテオミクスをベースとする方法を含む。これらの方法は、一般に、表1に列記されている固有遺伝子の発現産物(例えば、mRNA)を検出する。好ましい実施形態では、PCRをベースとする方法、例えば、逆転写PCR(RT-PCR)(Weisら、TIG 8:263-64, 1992)、およびアレイをベースとする方法、例えば、マイクロアレイ(Schenaら、Science 270:467-70, 1995)が使用される。「マイクロアレイ」とは、ハイブリダイズ可能なアレイ要素、例えば、ポリヌクレオチドプローブなどが基板上に規則的に配置されたもののことである。用語「プローブ」は、特に意図する標的分子、例えば、固有遺伝子によってコードされるか、または固有遺伝子に対応するヌクレオチド転写物またはタンパク質に選択的に結合できるあらゆる分子を指す。プローブは、当業者が合成することもできるし、または適切な生物学的標本から得ることもできる。プローブは、標識するように特別に設計することができる。プローブとして利用できる分子の例には、限定されるものではないが、RN

A、DNA、タンパク質、抗体、および有機分子が含まれる。

【0094】

多くの発現検出法は、単離RNAを使用する。開始材料は、典型的には、生物学的サンプル、例えば、腫瘍または腫瘍細胞株及び対応する正常組織または細胞株から単離された全RNAである。RNA源が、原発性腫瘍である場合は、RNA（例えば、mRNA）は、例えば、凍結または保管されたパラフィン包埋されて固定（例えば、ホルマリン固定）された組織サンプル（例えば、病理医によってガイドされた組織コアサンプル）から抽出することができる。

【0095】

RNA抽出の一般的な方法は、当分野で周知であり、Ausubelら編集、Current Protocols, Molecular Biology, John Wiley & Sons, New York 1987-1999を含む分子生物学の標準的な教科書に記載されている。パラフィン包埋組織からのRNA抽出の方法は、例えば、RuppおよびLocker、Lab Invest. 56: A67, (1987); およびDe Andresら、Biotechniques 18: 42-44, (1995)に開示されている。特に、RNAの単離は、商業製造業者、例えば、Qiagen (Valencia, CA)社の精製キット、緩衝液セット、およびプロテアーゼを用いて、商業製造業者の説明書に従って行うことができる。例えば、培養細胞由来の全RNAを、Qiagen社のRNeasyミニカラムを用いて単離することができる。他の市販のRNA単離キットには、MASTER PURE (商標) DNAおよびRNA完全精製キット (Epicentre, Madison, Wis.) およびパラフィンブロックRNA単離キット (Ambion, Austin, TX)が含まれる。組織サンプル由来の全RNAは、例えば、RNA Stat-60 (Tel-Test, Friendswood, TX)を用いて単離することができる。腫瘍から調製したRNAは、例えば、塩化セシウム密度勾配遠心法によって単離することができる。加えて、多数の組織サンプルを、当業者に周知の技術、例えば、Chomczynskiの単一ステップRNA単離プロセス (米国特許第4,843,155号)などを用いて容易に処理することができる。単離RNAは、限定されるものではないが、PCR分析およびプローブアレイを含むハイブリダイゼーションまたは増幅アッセイに用いることができる。RNAレベルを検出する1つの方法では、検出され多遺伝子によってコードされるmRNAにハイブリダイズできる核酸分子 (プローブ)に単離RNAを接触させる。核酸分子プローブは、例えば、完全長cDNA、または本開示の固有遺伝子または任意のDNAもしくはRNA誘導体にストリンジェントな条件下で特異的にハイブリダイズするのに十分である完全長cDNAの一部、例えば、少なくとも7、15、30、60、100、250、もしくは500のヌクレオチド長のオリゴヌクレオチドとすることができる。mRNAのプローブとのハイブリダイゼーションは、目的の固有遺伝子が発現されていることを示す。一実施形態では、mRNAを固体表面に固定し、例えば、単離mRNAをアガロースゲルに流してこのmRNAをゲルから膜、例えば、ニトロセルロースに移してプローブに接触させる。代替の実施形態では、プローブを固体表面に固定し、mRNAを、例えば、Agilent遺伝子チップアレイのプローブに接触させる。熟練技術者であれば、既知のmRNA検出法を本開示の固有遺伝子の発現レベルの検出に用いるために容易に適応させることができる。

【0096】

サンプルにおける固有遺伝子発現産物のレベルを決定する代替の方法では、例えば、RT-PCR (米国特許第4,683,202号)、リガーゼ連鎖反応 (Barany, PNAS USA 88: 189-93 (1991))、自己持続配列複製法 (self-sustained sequence replication) (Guatelliら、Proc. Natl. Acad. Sci USA 87: 1874-78, (1990))、転写増幅システム (Kwohら、Proc. Natl. Acad. Sci USA 86: 1173-77, (1989))、Qベータレプリカーゼ法 (Lizardiら、Bio/Technology 6: 1197, (1988))、ローリングサーク

10

20

30

40

50

ル複製法（米国特許第5,854,033号）、または任意の他の核酸増幅法による核酸増幅プロセスが行われ、続いて当業者に周知の技術を用いた増幅分子の検出が行われる。これらの検出スキームは、このような分子が非常に少ない数量で存在する場合には、核酸分子の検出に特に有用である。

【0097】

本開示の特定の態様では、固有遺伝子発現は、定量RT-PCRによって評価される。多種多様なPCRまたはQPCRプロトコルが当分野で公知であり、このようなプロトコルは、以下に例示され、表1に列記されている固有遺伝子の検出および/または定量に直接使用することもできるし、またはここで説明される組成物を用いて使用するよう適応させることもできる。一般に、PCRでは、標的ポリヌクレオチド配列は、少なくとも1つのオリゴヌクレオチドプライマーまたは一对のオリゴヌクレオチドプライマーとの反応によって増幅される。プライマー（複数可）は、標的核酸の相補領域にハイブリダイズし、そしてDNAポリメラーゼが、プライマー（複数可）を伸長させて標的配列を増幅させる。ポリメラーゼをベースとする核酸増幅産物を提供するのに十分な条件下で、1つのサイズの核酸断片が、反応産物（増幅産物である標的ポリヌクレオチド配列）の大部分を占める。増幅サイクルを繰り返して、1つの標的ポリヌクレオチド配列の濃度を上昇させる。この反応は、PCRに一般的に使用される任意のサーモサイクラーで行うことができる。しかしながら、好ましくは、リアルタイム蛍光測定性能を有するサイクラー、例えば、SMARTCYCLER（登録商標）（Cepheid, Sunnyvale CA）、ABI PRISM 7700（登録商標）（Applied Biosystems, Foster City, Calif.）、ROTOR-GENE（商標）（Corbett Research, Sydney, Australia）、LIGHTCYCLER（登録商標）（Roche Diagnostics Corp, Indianapolis, Ind.）、ICYCLER（登録商標）（Biorad Laboratories, Hercules, Calif.）、およびMX4000（登録商標）（Stratagene, La Jolla, Calif.）である。

【0098】

本開示の別の実施形態では、マイクロアレイが発現プロファイリングに使用される。マイクロアレイは、様々な実験間での再現性から、特にこの目的に適している。DNAマイクロアレイは、多数の遺伝子の発現レベルを同時測定する1つの方法を提供する。各アレイは、固体支持体に取り付けられた捕捉プローブの再現可能なパターンからなる。標識RNAまたはDNAが、アレイ上の相補プローブにハイブリダイズし、次いでレーザー走査によって検出される。アレイ上の各プローブのハイブリダイゼーション強度が決定され、相対遺伝子発現レベルを表す定量値に変換される。例えば、米国特許第6,040,138号、同第5,800,992号、および同第6,020,135号、同第6,033,860号、および同第6,344,316号を参照されたい。サンプルにおける多数のRNAの遺伝子発現プロファイルの決定には、高密度オリゴヌクレオチドアレイが特に有用である。

【0099】

好ましい実施形態では、nCounter（登録商標）分析システムを用いて固有遺伝子発現を検出する。nCounter（登録商標）分析システムの原理は、アッセイされる各核酸標的に割り当てられた一意のコードである（それぞれ参照によりそれらの全容が本明細書に組み入れられる、米国特許出願公開第2010/0112710号、およびGeissら、Nature Biotechnology, 2008, 26(3): 317-325）。このコードは、アッセイされる各標的の一意のバーコードを作成する整列した一連の着色蛍光スポットから構成される。一对のプローブが、各DNAまたはRNA標的用に設計され、ピオチン化捕捉プローブおよびレポータープローブが、蛍光バーコードを備えている。このシステムは、本明細書では、ナノレポーターコードシステムとも呼ばれる。

【0100】

特定のレポーターおよび捕捉プローブを、各標的について合成する。簡単に述べると、配列特異的DNAオリゴヌクレオチドプローブは、コード特異的レポーター分子に付着する。捕捉プローブは、各標的に対する第2の配列特異的DNAオリゴヌクレオチドをビオチンを含むユニバーサルオリゴヌクレオチド(universal oligonucleotide)に結合することによって形成される。レポータープローブおよび捕捉プローブはすべて、1つのハイブリダイゼーション混合物、すなわち「プローブライブラリー」に集められる。

【0101】

各標的の相対的存在量を、1回の多重ハイブリダイゼーション反応で測定する。サンプルをプローブライブラリーと組み合わせて、溶液中でハイブリダイゼーションさせる。ハイブリダイゼーション後、3部分ハイブリダイズ複合体を、捕捉プローブおよびレポータープローブに存在するユニバーサル配列に相補的なオリゴヌクレオチドに連結された磁気ビーズを用いて2段階処置で精製する。この二重精製プロセスにより、標的特異的プローブが過剰に存在する状態でハイブリダイゼーション反応が完了するが、これらのプローブは最終的に除去され、従ってサンプルの結合およびイメージングは妨げられない。ハイブリダイゼーション後のステップはすべて、カスタム液体処理ロボット(Prep Station, NanoString Technologies)でロボット制御で行われる。

【0102】

精製反応物を、Prep Stationによってサンプルカートリッジの個々のフローセル内に入れ、捕捉プローブを介してストレプトアビジン被覆表面に結合させ、電気泳動させてレポータープローブを伸ばし、そして固定する。処理後、サンプルカートリッジを、完全に自動化されたイメージング/データ収集装置(Digital Analyzer, NanoString Technologies)に移す。標的の発現レベルを、各サンプルをイメージングしてその標的のコードが検出された回数をカウントすることによって測定する。各サンプルに対して、典型的には、600視野(FOV)がイメージングされ(1376×1024ピクセル)、約10m²の結合表面を表す。典型的なイメージング密度では、多重化、入力サンプルの量、および標的全体の存在度によって、1視野当たり100~1200のレポーターがカウントされる。データは、各サンプルについて各標的当たりのカウント数を列記する単純な表計算形式で出力される。

【0103】

このシステムは、ナノレポーターと共に使用することができる。ナノレポーターに関するさらなる開示は、それぞれ参照によりそれらの全容が本明細書に組み入れられる、米国特許出願公開第2010/0015607号および同第2010/0261026号で確認することができる。さらに、用語、核酸プローブおよびナノレポーターは、参照によりその全容が本明細書に組み入れられる米国特許出願公開第2010/0047924号に開示されている合理的に設計されたもの(例えば、合成配列)を含み得る。

【0104】

データ処理

多くの場合、例えば、欠測データのアドレス指定、変換、スケーリング、正規化、重み付けなどによって遺伝子発現データを前処理することが有用である。多変量投影法、例えば、主成分分析(PCA)および部分最小二乗法(PLS)は、いわゆるスケーリング高感度法(scaling sensitive method)と呼ばれる。試験データの種類についての従来の知識および経験を使用することにより、多変量モデリングの前のデータの質を、スケーリングおよび/または重み付けによって向上させることができる。十分なスケーリングおよび/または重み付けにより、データ内に隠れている重要で興味深い変動を明らかにすることができ、従って後続の多変量モデリングをより効率的にすることができる。スケーリングおよび重み付けを使用して、試験したシステムの知識および経験に基づいてデータを正しい測定基準(correct metric)にし、これによりデータに元々存在するパターンを明らかにする。

【0105】

可能であれば、欠測データ、例えば、列の値における空白を回避するべきである。しかしながら、必要に応じて、このような欠測データを、例えば、列の平均値（「平均値充当」）；乱数値（「乱数値充当」）；または主成分分析に基づいた値（「主成分値充当」）で置き換えるまたは「充当する」ことができる。

【0106】

記述子座標軸の「変換」が有用であり得る。このような変換の例には、正規化および平均センタリングが含まれる。「正規化」を使用してサンプル間のばらつきを排除することができる。マイクロアレイデータの場合、正規化プロセスは、2つの標識色素の蛍光強度を釣り合わせることによってシステムエラーを排除することを目的とする。色素の偏りは、色素標識効率の差異、熱感度および光感受性、ならびに2つのチャンネルを走査するためのスキャナ設定を含む様々な源から生じ得る。正規化因子を計算するために一般的に使用されている一部の方法は、(i)アレイ上のすべての遺伝子を使用する全正規化；(ii)常に発現されるハウスキーピング/不変遺伝子を使用するハウスキーピング遺伝子の正規化；および(iii)ハイブリダイゼーション中に添加される既知量の外来制御遺伝子を使用する内部コントロール正規化を含む(Quackenbush Nat. Genet. 32 (Suppl.), 496-501 (2002))。一実施形態では、本明細書に開示される固有遺伝子を正規化してハウスキーピング遺伝子を制御することができる。例えば、参照によりその全容が本明細書に組み入れられる米国特許出願公開第2008/0032293号に記載されているハウスキーピング遺伝子を正規化に使用することができる。例示的なハウスキーピング遺伝子には、MRPL19、PSMC4、SF3A1、PUM1、ACTB、GAPD、GUSB、RPLPO、およびTFRCが含まれる。当業者であれば、本明細書に開示される方法が、特定のハウスキーピング遺伝子に対する正規化に縛られるものではなく、当分野で公知の任意の適切なハウスキーピング遺伝子（複数可）を使用できることを理解されよう。

【0107】

多数の正規化手法が可能であり、このよう正規化手法は、分析における任意のいくつかの点で適用できる場合が多い。一実施形態では、マイクロアレイデータは、LOWESS法を用いて正規化され、このLOWESS法は、全局所的重み付け散布図平滑正規化関数(global locally weighted scatterplot smoothing normalization function)である。別の実施形態では、qPCRデータは、複数のハウスキーピング遺伝子のセットの幾何平均に対して正規化される。

【0108】

解釈を簡単にするために、「平均センタリング」を使用することもできる。通常、各記述子に対して、すべてのサンプルの記述子の平均値が減算される。この方法では、記述子の平均値が、原点に一致し、すべての記述子が、0に「中心」が合わされている。「単位分散スケールリング(unit variance scaling)」では、データを、同等の分散にスケールリングすることができる。通常、各記述子の値は、 $1 / \text{StDev}$ によってスケールリングされ、 StDev は、すべてのサンプルに対する記述子の標準偏差である。「パレートスケールリング」は、ある意味で、平均センタリングと単位分散スケールリングとの間の中間である。パレートスケールリングでは、各記述子の値は、 $1 / \sqrt{\text{StDev}}$ によってスケールリングされ、 StDev は、すべてのサンプルに対する記述子の標準偏差である。この方法では、各記述子は、その最初の標準偏差に数値的に等しい分散を有する。パレートスケールリングは、例えば、生データまたは平均センタリングデータに対して行うことができる。

【0109】

データが正のスキューを有する場合および/またはデータが広範囲、例えば、数桁に跨る場合に解釈を容易にするために「対数スケールリング」を使用することができる。通常、各記述子に対して、値は、その値の対数に置き換えられる。「同等範囲スケールリング」で

10

20

30

40

50

は、各記述子は、すべてのサンプルの記述子の範囲によって除算される。この方法では、すべての記述子は、同じ範囲、すなわち1を有する。しかしながら、この方法は、外れ点の存在に影響される。「自動スケールリング」では、各データベクトルは、平均センタリングされ、単位分散スケールリングされる。この技術は、各記述子が等しく重み付けされ、大きい値と小さい値が等しい重要性で扱われるため、非常に有用である。これは、非常に低いが検出可能なレベルで発現される遺伝子にとって重要となることがある。

【0110】

一実施形態では、1つ以上の試験サンプルに関するデータが収集され、これらのデータが、本明細書で説明されるPAM50分類モデルを用いて分類される。複数の分析からのデータを比較する(例えば、1つ以上の試験サンプルの発現プロフィールを、独立した試験で収集されて分析されたサンプルから構築されたセントロイドと比較する)場合、これらのデータセット全体に亘ってデータを正規化する必要がある。一部の実施形態では、これらのデータセットを一緒にするために距離重み付け区別(DWD)が使用される(参照によりその全容が本明細書に組み入れられるBenitola、(2004) *Bioinformatics* 20(1):105-114)。DWDは、別々のデータセットに存在する系統的偏りを特定して、全体的に調整してこれらの偏りを補正することができる多変量解析ツールであり;本質的には、各別々のデータセットは、データポイントの多次元クラウド(multi-dimensional cloud)であり、DWDは、2つのポイントクラウドをとり、一方が他方により最適に重なるようにシフトさせる。

【0111】

本明細書で説明される方法は、この方法を実施することができ、かつ/または結果を記録することができる任意の装置を用いて実施することができ、かつ/または結果を記録することができる。使用できる装置の例には、限定されるものではないが、あらゆるタイプのコンピュータを含む電子計算装置が含まれ得る。本明細書で説明される方法が、コンピュータで実施され、かつ/または記録される場合は、この方法のステップを実施するためのコンピュータを構成するために使用できるコンピュータプログラムを、このコンピュータプログラムを保存できる任意のコンピュータ可読媒体に保存することができる。使用できるコンピュータ可読媒体の例には、限定されるものではないが、ディスク、CD-ROM、DVD、ROM、RAM、ならびに他のメモリおよびコンピュータ記憶装置が含まれる。この方法のステップを実施でき、かつ/または結果を記録するためのコンピュータを構成するために使用できるコンピュータプログラムは、電子ネットワーク、例えば、インターネット、イントラネット、または他のネットワークを介して提供することもできる。

【0112】

再発リスクの計算

固有サブタイプの文脈内での乳癌の転帰、および任意選択の他の臨床的変数を予測する方法が本明細書で提供される。転帰とは、全生存率または疾患特異的生存率、イベントフリー生存率、または特定の処置もしくは療法に応じた転帰のことである。特に、この方法は、長期に亘る無疾患生存確率を予測するために使用することができる。「乳癌患者の生存確率の予測」とは、原因となる乳癌の結果として患者が死亡するリスクを評価することである。「長期に亘る無疾患生存率」とは、最初の診断または処置から少なくとも5年、少なくとも10年またはより長い年数の期間内に原因となる乳癌で患者が死亡しないし、患者が乳癌を再発もしないことを意味する。

【0113】

一実施形態では、転帰は、サブタイプに従った被験体の分類に基づいて予測される。この分類は、表1に列記されている固有遺伝子のリストを用いた発現プロファイリングに基づいている。サブタイプ割り当てを行うのに加えて、PAM50バイオインフォマティクスモデルは、試験サンプルの4つすべてのサブタイプに対する類似性の測定値を提供し、この測定値は、疾患状態および処置選択肢にかかわらず、あらゆる患者集団にも使用できる再発リスク(ROR)スコアに変換される。固有サブタイプおよびRORはまた、例え

ば、ネオアジュバントのタキサンおよびアントラサイクリン化学療法（参照によりその全容が本明細書に組み入れられる Rouzierら、J Clin Oncol 23: 8331-9 (2005)）で処置された女性における病理学的完全奏効の予測の値も提供する。したがって、本開示の様々な実施形態では、再発リスク（ROR）モデルを使用して転帰を予測する。これらのリスクモデルを使用することにより、被験体を、低リスク、中リスク、および高リスク再発群に階層化することができる。RORの計算は、処置の決定を導き、かつ/または療法に対する応答を監視するために予後情報を提供することができる。

【0114】

本明細書で説明される一部の実施形態では、PAM50によって決定された固有サブタイプおよび/または他の臨床パラメータの予後成績を、コックス比例ハザードモデル解析を利用して評価され、この解析は、ハザード比およびその信頼区間の推定を提供する生存データの回帰法である。このコックスモデルは、患者の生存と特定の変数との間の関係を利用する周知の統計技術である。この統計方法は、個体の予後変数（例えば、本明細書で説明される追加の臨床因子を有する、または有しない固有遺伝子発現プロファイル）が与えられた個体のハザード（すなわち、リスク）の推定を可能にする。「ハザード比」とは、特定の予後変数を示す患者のいずれかの時点での死のリスクのことである。一般的には、Spruanceら、Antimicrob. Agents & Chemo. 48: 2787-92 (2004)を参照されたい。

【0115】

本明細書で説明されるPAM50分類モデルは、サブタイプ距離（または相関）のみを用いて、または上記説明された臨床的変数と共にサブタイプ距離を用いて再発のリスクについて訓練することができる。一実施形態では、試験サンプルのリスクスコアを、以下の式を用いて固有サブタイプ距離のみで計算することができる。

【0116】

$$ROR = 0.05 * \text{基底} + 0.11 * \text{Her2} + -0.25 * \text{LumA} + 0.07 * \text{LumB} + -0.11 * \text{正常}$$
 式中、変数「基底」、「Her2」、「LumA」、「LumB」、および「正常」は、試験サンプルからの発現プロファイルが、アクセッション番号GSE2845としてGene Expression Omnibus (GEO)に預けられた遺伝子発現データを用いて作成されたセントロイドに対して比較されたときのそれぞれのクラシファイアのセントロイドに対する距離である。

【0117】

リスクスコアは、同様に、以下の式を用いて、乳癌サブタイプと臨床的変数である腫瘍サイズ（T）とリンパ節状態（N）の組み合わせを用いて計算することができる。

$$ROR(\text{完全}) = 0.05 * \text{基底} + 0.1 * \text{Her2} + -0.19 * \text{LumA} + 0.05 * \text{LumB} + -0.09 * \text{正常} + 0.16 * T + 0.08 * N$$

同様に、試験発現プロファイルが、アクセッション番号GSE2845としてGEOに預けられた遺伝子発現データを用いて作成されたセントロイドに対して比較されたときのものである。

【0118】

なお別の実施形態では、試験サンプルのリスクスコアは、以下の式を用いて固有サブタイプ距離のみで計算される。

【0119】

$$ROR - S = 0.05 * \text{基底} + 0.12 * \text{Her2} + -0.34 * \text{LumA} + 0.023 * \text{LumB}$$

式中、変数「基底」、「Her2」、「LumA」、および「LumB」は、上記説明の通りであり、試験発現プロファイルが、アクセッション番号GSE2845としてGEOに預けられた遺伝子発現データを用いて作成されたセントロイドに対して比較される。なお別の実施形態では、リスクスコアは、以下の式（変数は上記説明のとおりである）を用

10

20

30

40

50

いて、乳癌サブタイプと臨床的変数である腫瘍サイズ (T) との組み合わせを用いて計算することもできる。

$$ROR - C = 0.05 * \text{基底} + 0.11 * \text{Her}2 + -0.23 * \text{LumA} + 0.09 * \text{LumB} + 0.17 * T$$

Her 2 + サブタイプの検出

エストロゲン (ER)、プロゲステロン (Pg R)、HER 2、および Ki 6 7 の免疫組織化学を、色原体として 3 , 3 ' - ジアミノベンジジンを用いる標準的なストレプトアビジン - ビオチン複合体法で連続切片に対して同時に行った。ER、Pg R、および HER 2 の解釈のための染色を、既に説明したように行うことができるが (Cheang ら、Clin Cancer Res . 2008 ; 14 (5) : 1368-1376)、当分野で公知の任意の方法を使用することもできる。

10

【 0 1 2 0 】

例えば、Ki 6 7 抗体 (クローン SP 6 ; Thermo Scientific , Fremont , CA) を 1 : 200 の希釈となるように添加して 32 分間インキュベートし、次いで Ventana Benchmark 自動免疫染色装置 (Ventana , Tucson AZ) の標準的な Cell Conditioner 1 (商品名 CC 1 の緩衝液) プロトコルに従って 98 で 30 分間インキュベートした。ER 抗体 (クローン SP 1 ; ThermoFisher Scientific , Fremont CA) を、1 : 250 の希釈で使用し、10 分間インキュベートし、8 分間のマイクロウエーブ後、抗原を 10 mM のクエン酸ナトリウム (pH 6 . 0) で回収することができる。すぐに使用できる PR 抗体 (クローン 1 E 2 ; Ventana) を、上記のように CC 1 プロトコルに従って使用することができる。HER 2 染色を、スチーマで 30 分間、95 で加熱して 0 . 05 M のトリス緩衝液 (pH 10 . 0) で抗原を回収した後に、1 : 100 に希釈した SP 3 抗体 (ThermoFisher Scientific) で行うことができる。HER 2 蛍光 in situ ハイブリダイゼーション (FISH) アッセイでは、製造業者の取扱説明書に従うが、既に説明したように前処置およびハイブリダイゼーションに変更を加えて、PathVysion HER - 2 DNA プロブキット (Abbott Molecular , Abbott Park , IL) を使用することにより、スライドを、プローブを用いて LSI (領域特異的プローブ (locus - specific identifier)) HER 2 / neu および動原体 17 にハイブリダイズさせることができる (Brown LA , Irving J , Parker R ら、高悪性度卵巣表面上皮癌における EMSY、11q13 上の新規な癌遺伝子の増幅 (Amplification of EMSY , a novel oncogene on 11q13 , in high grade ovarian surface epithelial carcinomas .) 」 Gynecol Oncol . 2006 ; 100 (2) : 264-270)。次いで、スライドを 4 ' , 6 - ジアミジノ - 2 - フェニルインドールで対比染色することができ、染色された物質を、Zeiss AxioPlan 落射蛍光顕微鏡で可視化し、そして Metafer 画像収集システム (Metasystems , Altlussheim , Germany) でシグナルを分析した。次いで、免疫組織化学アッセイによるバイオマーカーの発現に 2 人の病理学者がスコアを付けることができ、これらの病理学者は、臨床病理学的特性および転帰について盲検化され、他の乳癌のコホートに対して開発されたバイオマーカー発現レベルについての、既に確立されて公表された基準を使用した。

20

30

40

【 0 1 2 1 】

既に説明したように、腫瘍核の 1 % を超えて免疫染色が観察された場合、腫瘍は、ER または PR に対して陽性であると見なされた。免疫染色が、Hercept Test 基準に従って 3 + のスコアが付けられた場合は、腫瘍は、HER 2 に対して陽性であると見なされ、蛍光 in situ ハイブリダイゼーションの増幅比 2 . 0 以上が、免疫組織化学的に曖昧な腫瘍 (2 + のスコア) を分離するために使用されるカットポイントである (Yaziji ら、JAMA , 291 (16) : 1972-1977 (2004))。Ki 6

50

7には、2人の病理学者によって、陽性免疫染色が背景レベルよりも高い腫瘍細胞核の割合について視覚的にスコアが付けられた。

【0122】

他の方法を用いても、Her2+サブタイプを検出することができる。これらの技術には、ELISA、ウエスタンブロット、ノーザンブロット、またはFACS分析が含まれる。

【0123】

キット

本開示は、乳癌固有サブタイプの分類および/またはアントラサイクリンにより応答する乳癌を識別する予後情報の提供に有用なキットについて述べる。このようなキットは、細胞をHer2+として分類するために、表1に列記されている固有遺伝子に特異的な捕捉プローブおよび/またはプライマーのセット、ならびにHer2の検出および/または定量を容易にするのに十分な試薬を含む。好ましくは、キットは、表1に列記されている少なくとも10、少なくとも15、少なくとも20、少なくとも25の固有遺伝子、もしくは50すべての固有遺伝子に特異的な捕捉プローブおよび/またはプライマーのセットを含む。キットは、コンピュータ可読媒体をさらに含み得る。

【0124】

本開示の一実施形態では、捕捉プローブは、アレイ上に固定される。「アレイ」とは、ペプチドまたは核酸プローブが取り付けられた固体支持体または基板のことである。アレイは、典型的には、異なる既知の位置にある基板表面に結合された複数の異なる捕捉プローブを備えている。本開示のアレイは、固有遺伝子発現産物に特異的に結合できる複数の捕捉プローブを有する基板を含む。基板上の捕捉プローブの数は、アレイの意図する目的によって異なる。アレイは、低密度アレイであっても高密度アレイであっても良く、4以上、8以上、12以上、16以上、または32以上のアドレスを備えることができるが、最小限でも、表1に列記されている少なくとも10、少なくとも15、少なくとも20、少なくとも25の固有遺伝子、もしくは50すべての固有遺伝子に対する捕捉プローブを備える。

【0125】

機械合成法を用いるこのようなアレイの合成技術は、例えば、参照によりその全容が本明細書に組み入れられる米国特許第5,384,261号に記載されている。アレイは、実質的にあらゆる形状の表面、または複数の表面にさえも形成することができる。アレイは、ビーズ、ゲル、ポリマー表面、ファイバー、例えば、光ファイバー、ガラス、または任意の他の適切な基板上のプローブ(例えば、核酸結合プローブ)とすることができ、参照によりそれらの全容が本明細書に組み入れられる、米国特許第5,770,358号、同第5,789,162号、同第5,708,153号、同第6,040,193号、および同第5,800,992号を参照されたい。アレイは、デバイス上で診断または他の操作ができるようにパッケージングすることができる。例えば、参照により本明細書に組み入れられる、米国特許第5,856,174号および同第5,922,591号を参照されたい。

【0126】

別の実施形態では、キットは、表1に列記されている固有遺伝子のそれぞれの検出および/または定量に十分なオリゴヌクレオチドプライマーのセットを含む。好ましくは、キットは、表1に列記されている少なくとも10、少なくとも15、少なくとも20、少なくとも25の固有遺伝子、もしくは50すべての固有遺伝子の検出および/または定量に十分なオリゴヌクレオチドプライマーのセットを含む。オリゴヌクレオチドプライマーは、凍結乾燥形態または水で戻す形態で提供しても良いし、あるいはヌクレオチド配列のセットとして提供しても良い。一実施形態では、プライマーは、マイクロプレート形式で提供され、各プライマーのセットが、マイクロプレートの1つのウェル(または、複製の場合には複数のウェル)を占有する。マイクロプレートは、以下に説明される1つ以上のハウスキーピング遺伝子の検出に十分なプライマーをさらに含み得る。キットは、表1に列

10

20

30

40

50

記されている遺伝子の発現産物の増幅に十分な試薬および取扱説明書をさらに含み得る。

【0127】

例えば、比較、精査、回収、および/または変更のために容易なアクセスを促進するために、分子シグネチャ/発現プロファイルが、典型的には、データベースに記録される。最も典型的には、データベースは、計算機によってアクセス可能なリレーショナルデータベースであるが、他の形式、例えば、写真、アナログまたはデジタル画像読み出し情報などのような手でアクセス可能な発現プロファイルのインデックスファイルも使用することができる。最初に記録される発現パターンの性質がアナログまたはデジタルであるかにかかわらず、発現パターン、発現プロファイル(集合的発現パターン)、および分子シグネチャ(関連した発現パターン)が、デジタルで記録され、データベースを介してアクセスされる。典型的には、データベースは、中心施設でコンパイルされて維持され、構内および/または遠隔からアクセス可能である。

10

【0128】

一定の実施形態では、キットは、Her-2の発現レベルを見出すために使用される物質も含む。この物質は、抗体または核酸プローブとすることができる。このような物質は、FISH、IHC、ELISA、ウエスタンブロット、ノーザンブロット、またはFACS分析を用いてHer-2を検出するために使用することができる。任意選択で、キットは、サンプルにおいて、Her-2発現の検出物質の検出およびHer-2発現の定量を可能にする試薬も含む。

20

【実施例】

【0129】

実施例1. PAM50および免疫組織化学(IHC)および蛍光in situハイブリダイゼーション(FISH)を用いた腫瘍の分類

この試験では、PAM50遺伝子セットを、NCIC-CTG MA.5試験からの476の遡及的に収集された腫瘍標本に添加した。この試験は、閉経前の節陽性乳癌の女性を無作為に選択してCMFアジュバント化学療法とCEFアジュバント化学療法を比較する前向き臨床試験である。

【0130】

材料と方法

患者および処置計画

MA.5第III相試験は、716人の閉経前の節陽性乳癌の女性に対する無作為対照試験とした(Levineら、J Clin Oncol., 16(8):2651-8(1998); Levineら、J Clin Oncol., 23(22):5166-70(2005)。簡単に述べると、1989年~1993年の間に発症した患者を無作為に選択して、CEFまたはCMF処置計画を実施した。アジュバントCEF処置計画は、第1日目と第8日目に共に静脈内投与されるエピルピシン 60 mg/m² および5-フルオロウラシル(5-FU) 500 mg/m²、ならびに第1日目~第14日目まで毎日経口投与されるシクロホスファミド 75 mg/m²の6回のサイクルを含んでいた。アジュバントCMF投薬計画は、第1日目と第8日目に共に静脈内投与されるメトトレキセート 40 mg/m² および5-FU 600 mg/m²、ならびに第1日目~第14日目まで毎日経口投与されるシクロホスファミド 100 mg/m²の6回のサイクルを含んでいた。

30

40

【0131】

免疫組織化学、蛍光in situハイブリダイゼーション(FISH)、および組織マイクロアレイ(TMA)

549の保存標本(77%)を、組織マイクロアレイの構築のために入手した。TMAコホートとMA.5試験患者との間には臨床病理学的特性の有意差は存在しなかった。免疫組織化学染色法、ならびにER、PgR、Her2、Ki-67、EGFR、およびCK5/6の解釈は、予め明示され、公表された方法を用いて行った(Cheangら、J Natl Cancer Inst., 101(10):736-50(2009)

50

）およびCheangら、Clin Cancer Res., 14(5):1368-76 (2008)。Her2/NeuおよびTOP2Aの増幅を、既に説明したように蛍光in-situハイブリダイゼーション(FISH)によって測定した(Pritchardら、N Engl J Med., 354(20):2103-11 (2006)；O'Malleyら、J Natl Cancer Inst., 101(9):644-50 (2009)。この試験においてHer2状態を決定するために、FISHデータ(増幅比 2.0)を使用して免疫組織化学的に曖昧な(2+)結果を分離した。欠測バイオマーカーデータにより、38のケースにおけるサブタイプ割り当てを除外した。バイオマーカー発現は、臨床転帰に対して盲検化された認定病理学者が解釈した。

10

【0132】

RNA調製、qRT-PCR、および固有サブタイプの割り当て

qRT-PCRをベースとするPAM50遺伝子発現試験のために476の腫瘍(67%)を入手した。qRT-PCRコホートとMA.5試験患者との間には臨床病理学的特性の有意差は存在しなかった(表3)。図1は、ReMARKガイドライン(McShaneら、Journal of the National Cancer Institute, 2005;97:1180-4)に従った試験デザインの要約である。患者の特徴を、qRT-PCR PAM50アッセイにより、固有サブタイプによって階層化した。

【0133】

20

【表 3 - 1】

表 3

	無作為化され たすべて	PAM50 を有 する患者	基底様	Her2-E	LumA	LumB	正常
すべて	716	476	94 (20%)	105 (22%)	146 (31%)	110 (23%)	21 (4%)
ER (DCC)							
陽性 (>=10 fmol/mg)	428 (68%)	283 (66%)	8 (10%)	47 (50%)	114 (88%)	100 (96%)	14 (78%)
陰性 (<10 fmol/mg)	201 (32%)	144 (34%)	73 (90%)	47 (50%)	16 (12%)	4 (4%)	4 (22%)
未知	87	49	13	11	16	6	3
P 値	0.6		3.2 × 10 ⁻⁴¹				
ER (IHC)							
陽性 (>= 1%)		300 (64%)	8 (9%)	46 (44%)	129 (90%)	103 (95%)	14 (67%)
陰性		168 (36%)	83 (91%)	58 (56%)	15 (10%)	5 (5%)	7 (33%)
未知		8	3	1	2	2	0
P 値	NA		9.2 × 10 ⁻⁵⁵				
結節状態							
1-3 結節	436 (61%)	287 (60%)	61 (65%)	64 (61%)	91 (32%)	58 (20%)	13 (5%)
4+結節	280 (39%)	189 (40%)	33 (35%)	41 (39%)	55 (29%)	52 (28%)	8 (4%)
P 値	0.88		0.44				
年齢							
<50	599 (84%)	396 (83%)	87 (93%)	82 (78%)	118 (81%)	91 (83%)	18 (86%)
>=50	117 (16%)	80 (17%)	7 (7%)	23 (22%)	28 (19%)	19 (17%)	3 (14%)
P 値	0.89		0.05				
外科手術							
腫瘍摘除術	351 (49%)	238 (50%)	51 (54%)	46 (44%)	77 (53%)	58 (53%)	6 (29%)
乳房切除術	365 (51%)	238 (50%)	43 (46%)	59 (56%)	69 (47%)	52 (47%)	15 (71%)
P 値	0.79		0.14				
T 期							
T1	279 (41%)	180 (41%)	24 (27%)	35 (38%)	68 (50%)	41 (39%)	12 (60%)
T2	352 (53%)	240 (54%)	59 (67%)	53 (57%)	64 (47%)	57 (54%)	7 (35%)
T3	36 (5%)	23 (5%)	5 (6%)	5 (5%)	5 (4%)	7 (7%)	1 (5%)
未知	49	33	6	12	9	5	1
P 値	0.9		0.038				
悪性度							
1	77 (12%)	50 (11%)	0	2 (2%)	41 (29%)	3 (3%)	4 (21%)
2	205 (33%)	140 (30%)	5 (5%)	19 (19%)	79 (55%)	33 (31%)	4 (21%)
3	344 (55%)	273 (59%)	88 (95%)	80 (79%)	23 (16%)	71 (66%)	11 (58%)
未知	90	13	1	4	3	3	2
P 値	0.4		3.2 × 10 ^{-37*}				

【 0 1 3 4 】

10

20

30

40

【表 3 - 2】

	無作為化されたすべて	PAM50を有する患者	基底様	Her2-E	LumA	LumB	正常
処置							
CEF	356 (50%)	232 (49%)	45 (48%)	49 (47%)	68 (47%)	59 (54%)	11 (52%)
CMF	360 (51%)	244 (51%)	49 (52%)	56 (53%)	78 (53%)	51 (46%)	10 (48%)
P 値	0.79			0.80			

*悪性度1と2のケースをまとめた

各ブロックからのH & E切片を病理学者(T.O.N.)が精査した。代表的な浸潤性乳癌を含む領域を選択し、ソースブロックを円で囲んだ。1.0mmパンチ針を用いて、少なくとも2つの腫瘍コアを円で囲んだ領域から抽出した。パラフィンコアからのRNA調製の詳細、PAM50パネルおよび基準遺伝子についてのqRT-PCRアッセイ、ならびに腫瘍サンプルを、上記説明されたように管腔A、管腔B、HER2富化、基底様、および正常サブタイプに分類した(Nielsenら、Clin Cancer Res., 16(21):5222-32(2010); Parkerら、J. Clin Oncol., 27(8):1160-7(2009))。また、ROR-S(サブタイプに基づいたROR)リスクスコア割り当てを、既に説明されたように各腫瘍について計算した。

$$ROR-S = (0.05) * \text{基底} + (0.12) * \text{HER2-E} + (-0.34) * \text{LumA} + (0.23) * \text{LumB}$$

予め指定されたカットポイントにより、患者を、ROR-Sスコアが23未満の場合には低リスク、ROR-Sスコアが23~53の場合には中リスク、そしてROR-Sが53以上の場合には高リスクと分類した。すべての遺伝子発現の試験およびクラシファイアを、臨床転帰の情報なしで、すべての腫瘍標本に対して行った。

【0135】

固有サブタイプとリスククラシファイアの臨床的相関

固有サブタイプ、リスククラシファイア、およびバイオマーカーのデータを、予め定められた仮説の独立した分析のためにNCIC臨床試験群統計センターに送った。MA.5の主要転帰は、無再発生存率(RFS)および全生存率(OS)であった。RFSは、無作為割り当てから、限局胸壁再発、局所再発、または遠隔再発を含むあらゆる再発までの時間と定義した。OSは、あらゆる原因によるすべての死と定義した。固有サブタイプの生存予測およびリスククラシファイアを、カプラン-マイヤー曲線を用いてプロットし、ログランク検定とウイルクソン検定の両方によって比較した。単変量コックス比例ハザード回帰モデルを使用して、単一共変量のハザード比(HR)および関連する95%信頼区間(CI)を得た。多変量コックス回帰分析を、共変量として処置、固有サブタイプ、およびそれらの相互作用と共に使用して、処置と固有サブタイプとの間の相互作用の有意性を決定した。これらの多変量コックスモデルを、年齢(50歳と<50歳)、陽性リンパ節の数(<4と4)、エストロゲン受容体レベル(10fmol/mgと<10fmol/mg)、外科手術の種類(全乳房切除術と乳房部分切除術)、および腫瘍サイズ(T1、T2、またはT3)について調整した。臨床的変数のサブタイプとの関連性を、カイ二乗検定またはフィッシャーの直接確率検定を用いて調べた。

【0136】

C-インデックス(コンコーダンスインデックス)(Harrellら、Stat Med., 15(4):361-87(1996))は、無作為対のメンバーに対するリスク割り当てが、それらの予後に従って正確にランク付けられる確率として定義した。一致対(障害の等級(order of failure)とリスク割り当てが一致)の数、不一致対(障害の等級とリスク割り当てが不一致)の数、および情報に価値のない対の数を表にして基準を算出した。固有サブタイプ、ROR-S、Her2状態、およびTOP2AのC-インデックスを、各処置群によって階層化された患者の転帰におけるそれらの

予測について比較した。固有サブタイプと標準的な臨床病理学的特性およびバイオマーカー発現との関連性を、カイ二乗検定またはフィッシャーの直接確率検定を用いて決定した。

【 0 1 3 7 】

結果

q R T - P C R をベースとする P A M 5 0 遺伝子発現試験を用いて、476の腫瘍の31%をLumAサブタイプ、23%をLumBサブタイプ、22%をHer2-Eサブタイプ、20%を基底様サブタイプ、そして4%を正常様サブタイプとして分類した。臨床ER状態は、当初は、デキストラン被覆チャコール(DCC)アッセイを用いて発生時に決定した。予想通り、LumA腫瘍の88%およびLumB腫瘍の96%がER陽性であり、Her2-Eの50%および基底様の90%がER陰性であった(表3)。IHCによって評価されたER状態によると、LumAの90%、LumBの95%、HER2-Eの44%、および基底様の9%が、1%カットオフを陽性に用いるとER陽性であった。RT-qPCRによって測定されるESR1遺伝子発現レベルとDCCによるERとが正に相関していた($r = 0.71$ 、 $p < 0.0001$)。LumBサブタイプ、Her2-Eサブタイプ、および基底様サブタイプは、高悪性度腫瘍に関連していた。サブタイプと陽性リンパ節の数、外科手術の種類、およびアジュバント化学療法計画のそれぞれとに有意な関連性が存在しなかった。

10

【 0 1 3 8 】

実施例2. q R T - P C R P A M 5 0 による固有サブタイプと生存率およびサブセット分析との関連性

20

全コホートに対して分析すると、固有サブタイプは、異なる無再発生存率および全生存率の推定値と有意に関連していた(表4)。

【 0 1 3 9 】

【表4】

表4. すべての患者におけるPAM50による固有サブタイプ別の生存率

サブタイプ	患者数	5年RFS (95% CI)	RFS P 値	5年OS (95% CI)	OS P 値
基底様	94	57.2% (47.1% - 67.2%)	ログランク 0.0005 ウイルコクソン <0.0001	58.5% (48.5% - 68.4%)	ログランク <0.0001 ウイルコクソン <0.0001
Her2-E	105	44.2% (34.7% - 53.8%)		52.9% (43.3% - 62.5%)	
LumA	146	70.5% (63.2% - 77.9%)		91.8% (87.3% - 96.2%)	
LumB	110	56.8% (47.5% - 66.1%)		75.8% (67.7% - 83.9%)	
ROR-S	患者数	5年RFS (95% CI)	RFS P 値	5年OS (95% CI)	OS P 値
高	174	50.6% (43.2% - 58.1%)	ログランク 0.008 ウイルコクソン 0.0002	53.4% (45.9% - 60.9%)	ログランク <0.0001 ウイルコクソン <0.0001
中	202	58.7% (51.9% - 65.5%)		79.6% (74.0% - 85.2%)	
低	79	74.7% (65.1% - 84.3%)		93.7% (88.3% - 99.0%)	

30

40

これらの結果により、投薬計画の種類にかかわらず、アジュバント化学療法で処置された患者のサブタイプの予後値が確認された。この試験では、ROR-S低リスク群(n=79)のすべてを、LumAとして分類した。ROR-S中リスク群(n=202)では、33%をLumA、39%をLumB、21%をHER2-E、そして7%を基底様と分類した。ROR-S高リスク群(n=174)では、36%をHER2-Eとして、46%を基底様として、そして18%をLumBとして分類した。ROR-Sリスククラシファイアは、明確な生存率の差異に有意に関連していた(ログランク $p < 0.0001$)：低リスク群(5年でRFSが75%およびOSが94%)は、中リスク群(5年でR

50

F S が 5 9 % および O S が 8 0 %) および高リスク群 (5 年 で R F S が 5 1 % および O S が 5 3 %) のそれぞれと比較して最も好ましい臨床転帰を示した (表 4) 。

【 0 1 4 0 】

C M F 処置コホート内では、固有サブタイプは、有意で明確な R F S および O S に関連していた (ログランク $p < 0 . 0 0 0 1$ 、表 5)。H E R 2 - E 腫瘍を有する患者は、最も悪い臨床転帰であり、他の各サブタイプよりも有意に悪かった (表 5)。H E R 2 - E 腫瘍を有する患者は、基底様群と比較して有意に悪い転帰をさらに有し、再発するハザード比が 2 . 0 8、死に至るハザード比が 1 . 6 9 であった (表 6)。対照的に、基底様サブタイプは、この非アントラサイクリン、C M F 処置群における L u m A または L u m B 腫瘍の患者と比較して、無再発生存率において統計学的に有意な差異がなかった。2 つの E R 陽性サブタイプを比較すると、L u m B 腫瘍は、L u m A よりも悪い予後を有し、再発するハザード比が 2 . 0、死に至るハザード比が 2 . 4 4 であった (表 6)。予め指定された R O R - S リスククラシファイアによって定義された 3 つの生存リスク群は、明確な R F S および O S 推定値に有意に関連していた (図 2 a - 図 2 b)。低リスク群 ($n = 4 1$) は、中リスク群 ($n = 1 0 1$) と比較すると 5 年 R F S で絶対的に 1 2 % 高く、5 年 O S で 1 6 % 高く、高リスク群 ($n = 9 2$) と比較すると 5 年 R F S で 2 9 % 高く、5 年 O S で 4 3 % 高かった。

10

【 0 1 4 1 】

C E F 処置群では、固有サブタイプは、両方のエンドポイントについてそれほど明確でない差異を示した (ログランクは、R F S に対して $p = 0 . 6 4$ 、O S に対して $p = 0 . 0 9$ 、表 5)。H E R 2 - E サブタイプ、基底様サブタイプ、および L u m B サブタイプの患者は、臨床転帰が同等に不良であり、L u m A サブタイプの患者は、予後が最良であった (表 5)。ログランク検定により、基底様サブタイプのみが、L u m A よりも統計的に有意に不良の予後であり、O S エンドポイントで明らかであった (表 6)。この C E F 群では、R O R - S で定義されたリスク群は、有意に異なる生存率を有していた (図 2 c - 図 2 d)。低リスク群 ($n = 3 8$) は、中リスク群 ($n = 1 0 1$) と比較すると 5 年 R F S で絶対的に 2 0 % 高く、5 年 O S で 1 3 % 高く、高リスク群 ($n = 8 2$) と比較すると 5 年 R F S で 1 8 % 高く、5 年 O S で 3 8 % 高かった。5 年以内に発生した高リスク群における殆どすべての事象、および中リスク群と高リスク群との間の差異は、統計的に有意に達しなかった。

20

【 0 1 4 2 】

30

【表 5】

表 5. アジュバント処置アーム：CMFおよびCEFのそれぞれによって階層化された、PAM50によって決定された固有サブタイプ別の生存率

CMF					
サブタイプ	患者数	5年 RFS (95% CI)	RFS P 値	5年 OS (95% CI)	OS P 値
HER2-E	56	34.5% (22.0% , 47.1%)	ログラン ク <0.0001 ウイルコ クソン <0.0001	43.6% (30.5% , 56.7%)	ログラン ク <0.0001 ウイルコ クソン <0.0001
基底様	49	59.1% (45.3% , 72.9%)		63.3% (49.8% , 76.8%)	
LumB	51	52.2% (38.4% , 66.1%)		71.5% (58.8% , 84.1%)	
LumA	78	73.1% (63.2% , 82.9%)		89.7% (83.0% , 96.5%)	
CEF					
サブタイプ	患者数	5年 RFS (95% CI)	RFS P 値	5年 OS (95% CI)	OS P 値
HER2-E	49	55.1% (41.2% , 69.0%)	ログラン ク 0.64 ウイルコ クソン 0.25	63.3% (49.8% , 76.8%)	ログラン ク 0.09 ウイルコ クソン 0.005
基底様	45	<55.1% (40.8%, 69.8%)		53.1% (38.5% , 67.8%)	
LumB	59	60.6% (48.0% , 73.2%)		79.4% (69.1% , 89.8%)	
LumA	68	67.6% (56.5% , 78.8%)		94.1% (88.5% , 99.7%)	

10

20

【 0 1 4 3 】

【表 6】

表 6. アジュバント処置アーム: CMF および CEF のそれぞれによって階層化された、PAM50 によって決定された固有サブタイプ別の生存率の対比較

CMF		RFS			OS		
		未補正ハザード比	P 値		未補正ハザード比	P 値	
			ログランク	ウイルクソン		ログランク	ウイルクソン
サブタイプ	全体	---	<0.0001	<0.0001	---	<0.0001	<0.0001
	Her2-E vs. 基底様	2.08	0.006	0.03	1.69	0.06	0.14
	Her2-E vs. LumB	1.48	0.09	0.02	1.93	0.01	0.006
	Her2-E vs. LumA	2.87	<0.0001	<0.0001	4.61	<0.0001	<0.0001
	基底様 vs. LumB	0.64	0.11	0.53	1.04	0.09	0.57
	基底様 vs. LumA	1.13	0.67	0.14	2.32	0.009	0.006
	LumB vs. LumA	2.00	0.005	0.001	2.44	0.005	0.005
CEF		RFS			OS		
		未補正ハザード比	P 値		未補正ハザード比	P 値	
			ログランク	ウイルクソン		ログランク	ウイルクソン
サブタイプ	全体	---	0.64	0.25	---	0.09	0.005
	Her2-E vs. 基底様	1.05	0.85	0.86	0.85	0.59	0.41
	Her2-E vs. LumB	1.01	0.97	0.4	1.35	0.32	0.12
	Her2-E vs. LumA	1.35	0.27	0.12	1.65	0.09	0.02
	基底様 vs. LumB	0.98	0.93	0.29	1.66	0.09	0.01
	基底様 vs. LumA	1.27	0.41	0.1	1.94	0.02	0.002
	LumB vs. LumA	1.35	0.22	0.32	1.33	0.33	0.19

実施例 3 . 固有サブタイプ全体に亘る選択的な処置の恩恵

MA . 5 試験に利用可能なパラフィンブロックに包埋された MA . 5 試験サブセットでは、アントラサイクリンを含まない投薬計画よりもアントラサイクリンを含む投薬計画で生存率が改善される傾向であり、メトトレキセートを含むコントロール群 (図 3 A および図 3 B) は、全体として臨床試験について既に報告された生存率と同等であった。HER2 - E 腫瘍では、CEF が CMF よりも大きな恩恵をもたらすことを示し (図 3 A および図 3 B)、5 年 RFS で 21% 高く、5 年 OS で 20% 高いことが観察された (図 4 A および図 4 E)。HER2 - E サブタイプとアントラサイクリン感受性との間の相互作用は、両方のエンドポイントにおいて有意であった (図 3 A および図 3 B、 $p = 0.03$)。対照的に、基底様腫瘍では、CEF が CMF に対して生存率で優位ではなく、CMF 群の方が 5 年 OS で 10% 高いことが観察され、逆の傾向であった (図 4 f)。増幅遺伝子の発現で著しく異なる 2 つの管腔サブタイプ間の処置効果の差異も比較した。多変量コックス回帰分析の結果は、LumB 腫瘍の患者が、CEF で処置された時により良い生存率の傾向であり、LumA 腫瘍の患者が、CMF で処置された時により良い生存率である傾向を示唆した (図 3 A および図 3 B、ならびに図 4 C - 図 4 D および図 4 g - 図 4 h)。しかしながら、LumA および LumB サブタイプによる処置についての相互作用試験は有意でなかった (RFS $p = 0.25$; OS $p = 0.11$)。

【 0 1 4 4 】

したがって、CE FのCM Fに対する比較に関連した、観察された相対的な無再発生存率および全生存率のリスクの低下は、HER 2 - Eでは、それぞれ44%および38%であり、Lum Bでは、それぞれ24%および17%であった。他方、CM FのCE Fに対する比較（すなわち、逆のパターンの薬物感受性、CM Fが有利）に関連した、観察された相対的な無再発生存率および全生存率のリスクの低減は、基底様では、それぞれ11%および24%であり、Lum Aでは、それぞれ12%および42%であった。HER 2 - E群だけで、差異が統計的に有意に達した。

【0145】

実施例4．アントラサイクリン感受性の予測におけるHer 2 - Eサブタイプの臨床Her 2状態に対する比較

PAM50によるHER 2 - Eサブタイプは、臨床Her 2陽性に有意に関連していた（ $p < 0.001$ ）。HER 2 - Eサブタイプ腫瘍の68%（71/105）が、IHC/FISH分析によって臨床的にHer 2陽性であった。他のサブタイプでは、Lum Aの6%（9/145）、Lum Bの7%（8/110）、および基底様の2%（2/94）が、IHC/FISHによってHer 2陽性であった。

【0146】

臨床Her 2状態は、MA . 5においてCM FよりもCE Fで改善された生存率であることの有意な予測因子であることを既に示し（Pritchardら、N Engl J Med . 2006 ; 354 : 2103 - 11）、結果は、この試験のサブセットでも観察された（表7）。

【0147】

【表7】

表7. PAM50アッセイを受けた患者の中でのRFSおよびOSエンドポイントを用いた臨床Her 2状態の予測分析

臨床 HER2 状態および処置		患者数 (事象数)	5年 RFS (95% CI)	P 値	ハザード比 (95% CI)	HER2 処置 相互作用 P 値
HER2 の過剰な発現/ 増幅	CEF	44 (20)	56.7% (42.1%-71.4%)	ログランク 0.0010 ウイルコクソン 0.0028	0.406 (0.234-0.706)	0.0008
	CMF	47 (36)	24.8% (12.2%-37.5%)			
Her2 陰性/弱い	CEF	177 (89)	61.3% (54.1%-68.5%)	ログランク 0.5988 ウイルコクソン 0.6083	1.082 (0.807-1.452)	
	CMF	186 (89)	64.5% (57.6%-71.4%)			
		患者数 (事象数)	5年 OS (95% CI)	P 値	ハザード比 (95% CI)	HER2 処置 相互作用 P 値
HER2 の過剰な発現/ 増幅	CEF	44 (19)	63.6% (49.4%-77.9%)	ログランク 0.0045 ウイルコクソン 0.0139	0.447 (0.253-0.790)	0.0009
	CMF	47 (33)	33.5% (19.7%-47.3%)			
Her2 陰性/弱い	CEF	177 (71)	77.9% (71.8%-84.0%)	ログランク 0.1348 ウイルコクソン 0.2466	1.300 (0.921-1.834)	
	CMF	186 (60)	77.8% (71.9%-83.8%)			

したがって、PAM50をベースとするHER 2 - Eサブタイプおよび臨床Her 2状態の精度および有意性をバイオマーカーとして比較して患者の転帰を予測した。多変量コックス回帰分析を用いると、HER 2 - Eサブタイプで観察された処置相互作用が、臨床Her 2状態で補正したときに有意に独立したままであった（表8）。臨床Her 2状態における処置相互作用も、HER 2 - Eサブタイプ状態で補正したときに独立したままであった。これらの結果は、臨床Her 2状態および遺伝子発現HER 2 - Eサブタイプが、相関しているが同等ではないことを示唆し、さらに、遺伝子発現によって患者をHER 2 - Eサブタイプとすることにより、Her 2試験単独で得られるものを超えた潜在的臨床的価値の独立情報が得られることを示唆している。

10

20

30

40

50

【 0 1 4 8 】

【 表 8 】

表 8. 多変量コックス回帰分析により臨床Her2状態およびHer2-Eサブタイプを分析して、RFSおよびOSエンドポイントに基づいてアントラサイクリン感受性を予測する。すべてのMVAモデルは、標準的な臨床病理学的変数を含んでいた。

	相互作用	P 値	以下で補正
RFS	PAM50 による Her2-E × 処置	0.016	臨床 Her2 状態
	臨床 Her2 × 処置	0.0007	PAM50 による Her2-E
OS	PAM50 による Her2E × 処置	0.012	臨床 Her2 状態
	臨床 Her2 × 処置	0.0008	PAM50 による Her2-E

10

アントラサイクリンの恩恵が、PAM50によりHER2-Eとしても割り当てられたHer2+ 腫瘍の殆どに与えられるという事後仮説をたてた。この仮説に一致して、CEFで処置されたHer2+ HER2-E腫瘍サブセットは、CMFに対して無作為化されたものと比較したときに、無再発生存率（5年RFSで絶対的に40%高い）および全生存率（5年OSで絶対的に35%高い）において特に大きな恩恵を受けた（表9）。臨床Her2陰性/弱い腫瘍の中で、PAM50によるHER2-E腫瘍の患者は、CEFからCMFに勝る恩恵を受けないようであった（表9）。試験数は少ないが、これらのデータは、HER2-E PAM50サブタイプにも割り当てられた陽性臨床Her2は、

メトトレキサートの代替であるアントラサイクリンの生存率の恩恵についての最良の予測因子であろう。各試験群における腫瘍のHER2-Eサブタイプに対する相関と生存率との間に線形の関係が存在するか否かをさらに調べるために予備分析を行った。図5Aおよび図5Bは、CEFのCMFに勝る恩恵と、連続予測因子としてのプロトタイプHER2-Eセントロイドに対する腫瘍の関連性との間の関係を例示している。予測された5年無再発生存率および全生存率は、腫瘍のHER2-E成分を含むコックスモデルから推定した（すなわち、腫瘍中に存在するHER2-E含量が多ければ多いほど、HER2-Eセントロイド値が大きくなる）。この分析は、腫瘍がHER2-Eセントロイドに反相関する場合は、CMFの恩恵がCEFの恩恵に僅かに勝ることを実証し、腫瘍がHER2-Eセントロイドと正に相関する場合は、CEFの恩恵がCMFの恩恵に著しく勝ることを実証している。腫瘍中のHER2-Eの含量が多ければ多いほど、CMFで処置された場合の5年RFS率およびOS率が低くなる。

20

30

【 0 1 4 9 】

【表9】

表9. 臨床Her2陽性腫瘍（過剰発現／増幅）およびHer2陰性腫瘍のHer2－Eの予測値に対する予備分析

臨床 Her2 陽性					
		患者数 (事象数)	5年 RFS (95% CI)	P 値	Her2-PAM50/処置相 相互作用試験
PAM50 による HER2-E	CEF	34 (13)	61.8% (45.4% , 78.1%)	ログランク: 0.0006 ウイルクソン: 0.003	0.09
	CMF	38 (30)	21.6% (8.36% , 34.9%)		
PAM50 による非 HER2-E	CEF	10 (7)	37.5% (6.03% , 69.0%)	ログランク: 0.88 ウイルクソン: 0.86	
	CMF	9 (6)	38.1% (4.34% , 71.8%)		
		患者数 (事象数)	5年 OS (95% CI)	P 値	Her2-PAM50/処置相 相互作用試験
PAM50 による HER2-E	CEF	34 (13)	64.7% (48.6% , 80.8%)	ログランク: 0.005 ウイルクソン: 0.01	0.27
	CMF	38 (27)	29.7% (15.0% , 44.5%)		
PAM50 による非 HER2-E	CEF	10 (6)	60.0% (29.6% , 90.4%)	ログランク: 0.59 ウイルクソン: 0.86	
	CMF	9 (6)	50.8% (16.2% , 85.4%)		
臨床 Her2 陰性					
		患者数 (事象数)	5年 RFS (95% CI)	P 値	Her2-PAM50/処置相 相互作用試験
PAM50 による HER2-E	CEF	15 (12)	40.0% (15.2% , 64.8%)	ログランク: 0.23 ウイルクソン: 0.35	0.28
	CMF	18 (10)	61.1% (38.6% , 83.6%)		
PAM50 による非 HER2-E	CEF	162 (77)	63.3% (55.9% , 70.8%)	ログランク: 0.85 ウイルクソン: 0.81	
	CMF	168 (79)	64.8% (57.6% , 72.1%)		
		患者数 (事象数)	5年 OS (95% CI)	P 値	Her2-PAM50/処置相 相互作用試験
PAM50 による HER2-E	CEF	15 (9)	60.0% 35.2% , 84.8%)	ログランク: 0.27 ウイルクソン: 0.20	0.59
	CMF	18 (8)	72.2% (51.5% , 92.9%)		
PAM50 による非 HER2-E	CEF	162 (62)	79.5% (73.3% , 85.8%)	ログランク: 0.19 ウイルクソン: 0.35	
	CEF	162 (62)	79.5% (73.3% , 85.8%)		

考察

この試験では、アントラサイクリン化学療法と非アントラサイクリン化学療法に無作為に選択された患者のコホートにおいて固有サブタイプの予測値を試験した。PAM50アッセイを用いて識別された固有サブタイプ、特にHer2-Eサブタイプは、アジュバントアントラサイクリンをベースとする化学療法から最も恩恵を受け得る患者を選択するためのさらなる重要な予測値を提供することが分かった。ER陽性腫瘍は、管腔Aおよび管腔Bを含む、それらを構成する固有サブタイプに分類され、CEFで処置した場合は、これらのサブ群において統計的に有意な生存率の上昇を検出することができなかった。

【0150】

アントラサイクリンをベースとする化学療法は、恐らく、長期に亘る心毒性との有意な関連にもかかわらず、早期乳癌の最も一般的な通常のアジュバント療法である(Doyl eら、J Clin Oncol , 23 (34) : 8597 - 605 (2005))。臨床業務における処置のこの好ましい選択は、その殆どが、アントラサイクリンをベースとする化学療法が、非アントラサイクリンをベースとする療法よりも全生存率および無疾患生存率で4%高いことを示す無作為試験からのデータのメタ分析によって支持されている(EBCTCG , Lancet , 365 (9472) : 1687 - 717 (2005))

5))。これまで、非アントラサイクリンをベースとする療法よりもアントラサイクリンをベースとする化学療法において、固有サブタイプ全体に対する選択的な処置の恩恵もたらされるか否かについての報告は存在しない。

【0151】

ここで、MA . 5 試験の分析により、スピアマンのHER2 - Eセントロイドに対する相関(すなわち、典型的なHER2 - E腫瘍の平均発現プロフィールに類似した定量測定)が、アジュバントCMFまたはCEFに対する腫瘍の感受性を推定する有用なツールであることが示された。データは、アントラサイクリンの相対的感受性が、HER2 - Eサブタイプセントロイド類似性の範囲全体に亘ってほぼ一定に維持されたことが実証した。他方、アジュバントCMFの恩恵とHER2 - Eサブタイプセントロイドとの間に負の相関関係が存在するようであった。したがって、データは、標準的な臨床アッセイ、例えば、Her2状態に加えて、アントラサイクリン感受性腫瘍を識別するための、定量測定としてHER2 - Eサブタイプセントロイドの推定値を示している。

10

【0152】

基底様乳癌は、ホルモン受容体およびHer2陰性の両方であり、従って既存の標的療法に対して非感受性であるため、特定の臨床課題を提示する。乳癌におけるネオアジュバント化学療法の試験により、臨床的および病理学的応答率が、基底様癌では高い傾向であることが実証され(Rouzierら、Clin Cancer Res. 2005; 11:5678-85、Careyら、Clin Cancer Res. 2007; 13:2329-34、Liedtkeら、J Clin Oncol. 2008; 26:1275-81)、これらの腫瘍の通常の化学療法に対する感受性を裏付けている。本明細書に記載される結果は、アントラサイクリンが、基底様乳癌の処置に対する必須の化学療法成分ではない可能性があることを示した。CEFで処置されたこれらの腫瘍を有する患者は、CMFで処置された患者に比べて死亡率が相対的に32%高い。ハザード比に対する95%信頼区間は、0.7~2.5の範囲である。データは、CMFが、これらの腫瘍に対してCEFと同等またはCEFよりも良好である可能性があるが、CEFが、基底様腫瘍ではCMFに対して30%良好から50%不良までの範囲である可能性があることを示している。

20

【0153】

管腔B乳癌は、対応するER陽性/管腔A腫瘍よりも有意に予後の悪い高増殖性ER陽性腫瘍である(Cheangら、Journal of the National Cancer Institute. 2009; 101:736-50)。これらの管腔B腫瘍は、化学的感受性があり、一般に細胞毒性薬に応答する。Paikらにより、Oncotype Dx(登録商標)高リスク群が、追加アジュバントCMFの大きな恩恵を受け、NSABP - B20試験におけるタモキシフェン単独の群と比較した場合に遠位再発リスクが絶対的に28%低下することが報告された(Paikら、Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2006; 24:3726-34)。本明細書に記載されるデータは、管腔B腫瘍において、CEFで生存率が良好である傾向があるが、アントラサイクリンを含むアジュバント化学療法とアントラサイクリンを含まないアジュバント化学療法との間に大きな生存率の差異が存在しないことを示している。この試験における患者の31%である管腔A腫瘍は、アントラサイクリンをベースとする処置を行うことができる患者の別の大きなサブセットを構成するようである。

30

40

【0154】

本発明はまた、アジュバントCMF投薬計画およびアジュバントCEF投薬計画のそれぞれのROR - Sリスククラシファイアの予後値の評価も提供する。ROR - Sクラシファイアは、節陰性未処置患者の独立コホートを用いて固有サブタイプの生物学に基づいて既に作成され定義されていた(Parkerら、Journal of clinical oncology: official journal of the Ameri

50

can Society of Clinical Oncology . 2009 ; 27 : 1160 - 7)) 。 データは、3つの予め定義されたりスク群が、両方の処置群の生存率の差異に有意に関連し、5年以内で最も顕著であることを立証した。ROR - S リスク群は、固有サブタイプクラシファイアに大いに関連しているが、データは、ROR - S が、アジュバントCMFおよびCEFに対する患者の生存率を推定するための予後情報を臨床医に提供できることも示した。

【 0 1 5 5 】

本発明は、固有サブタイプが、臨床Her2状態を超えて、アントラサイクリン化学療法と非アントラサイクリン化学療法とを対比する独立した推定値を提供することを実証した。データは、HER2 - E 遺伝子発現パターンおよびHer2 + IHC / FISH状態の患者に対して、CEFがCMFよりも恩恵をもたらすことを示している。化学療法感受性基底様腫瘍は、CEFとCMFとのさらなる恩恵の比較を示さず、非アントラサイクリン投薬計画がこのサブタイプに十分であることを示唆している。

10

【 図 1 】

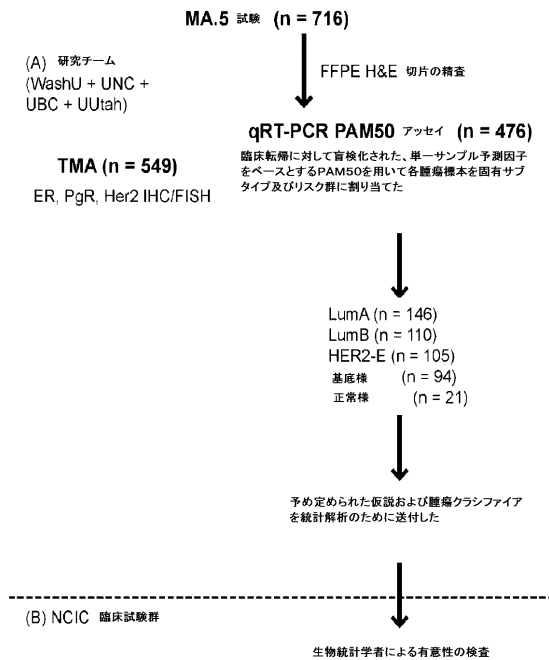


FIG. 1

【 図 2 A 】

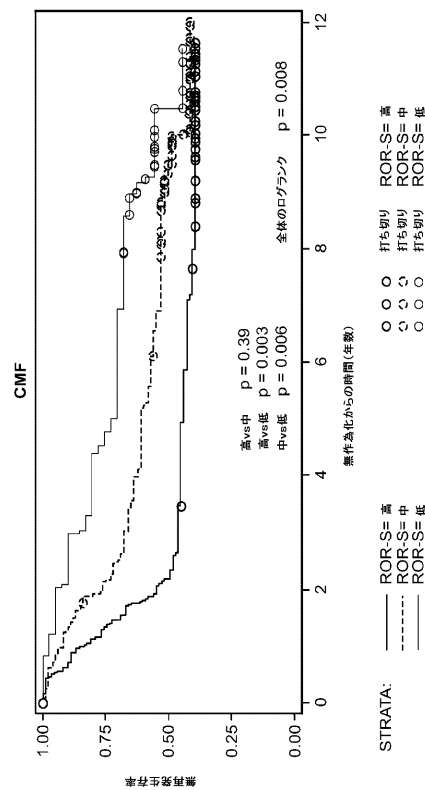


FIG. 2A

【 2 B 】

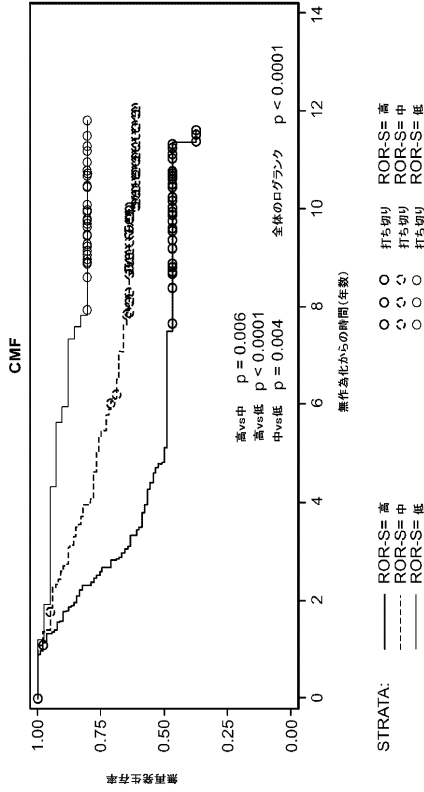


FIG. 2B

【 2 C 】

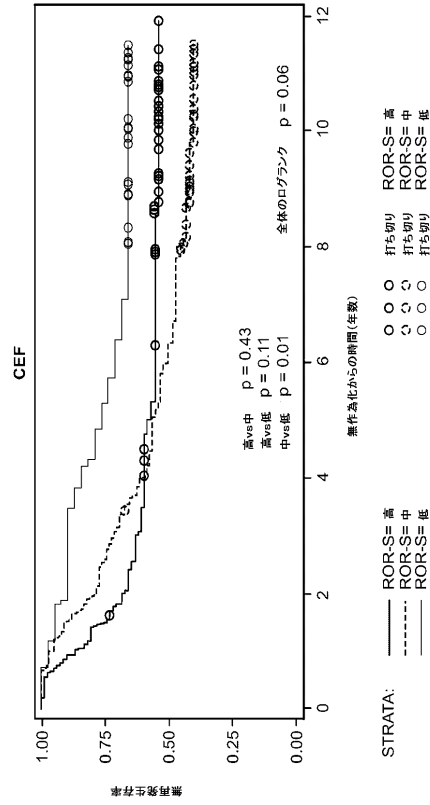


FIG. 2C

【 2 D 】

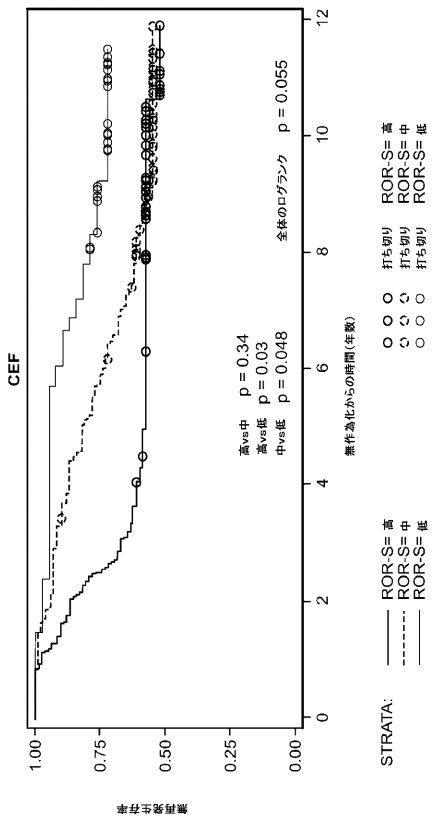


FIG. 2D

【 3 A 】

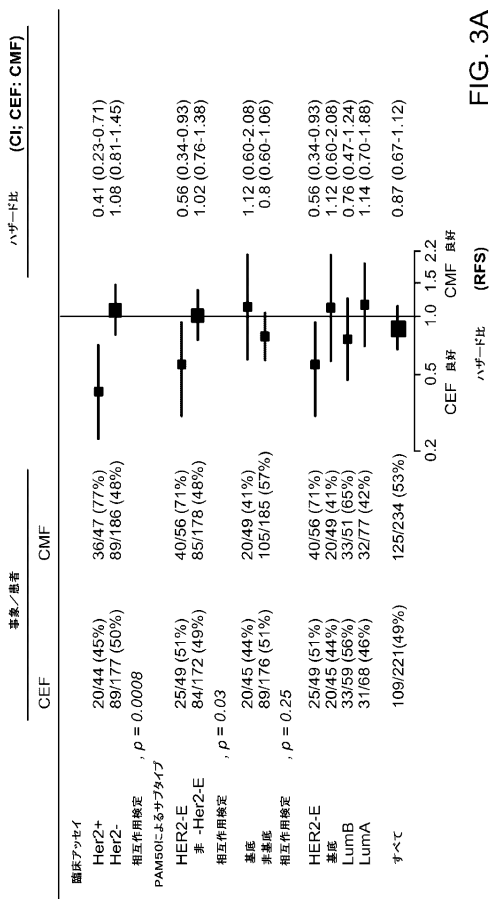


FIG. 3A

【 図 3 B 】

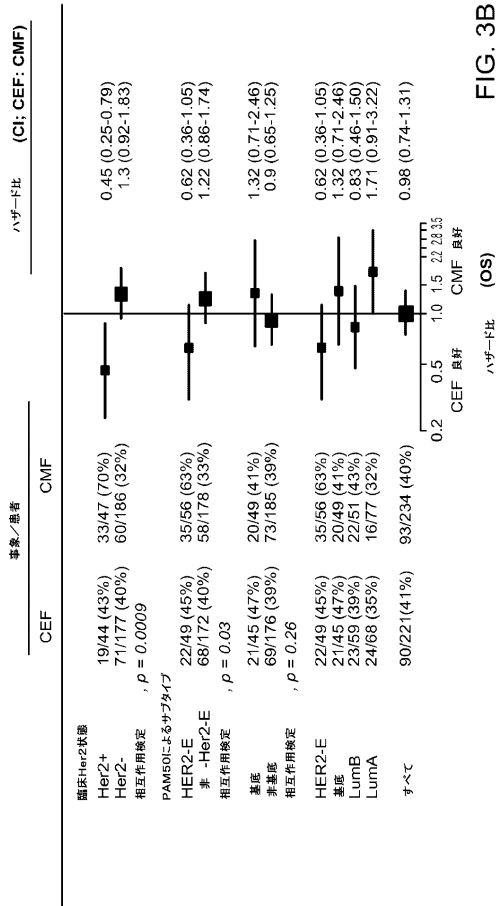


FIG. 3B

【 図 4 - 1 】

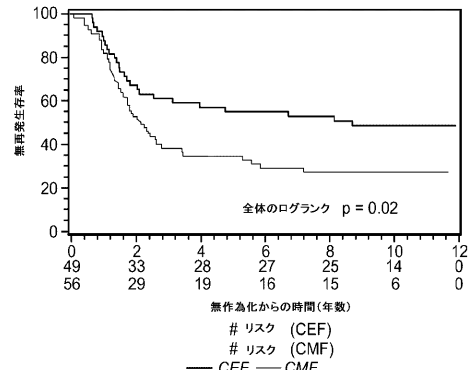


FIG. 4A

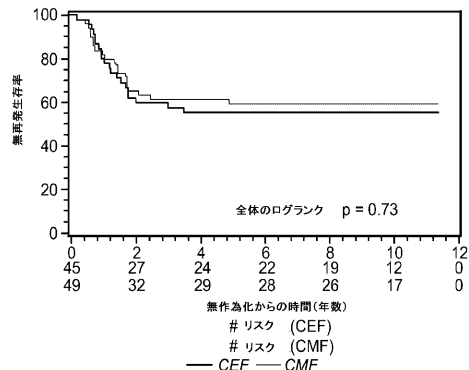


FIG. 4B

【 図 4 - 2 】

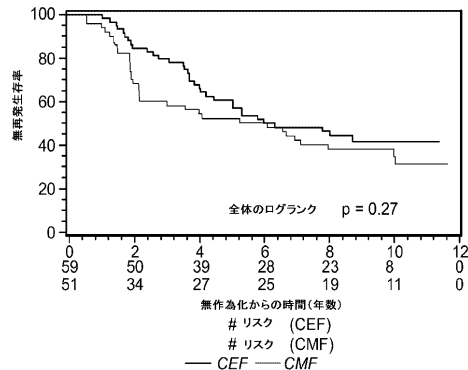


FIG. 4C

【 図 4 - 3 】

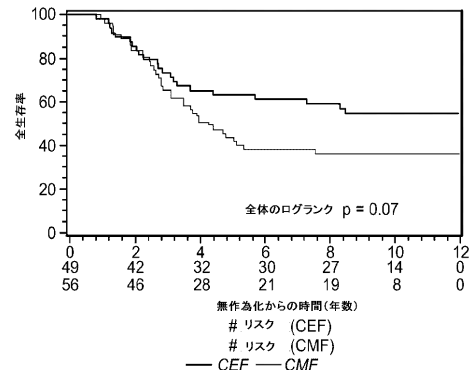


FIG. 4E

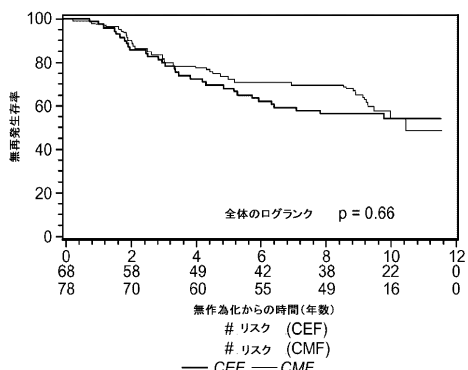


FIG. 4D

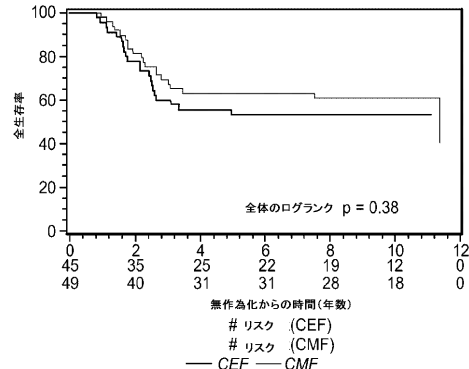


FIG. 4F

【 図 4 - 4 】

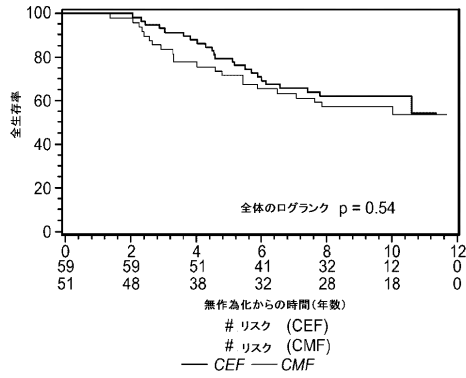


FIG. 4G

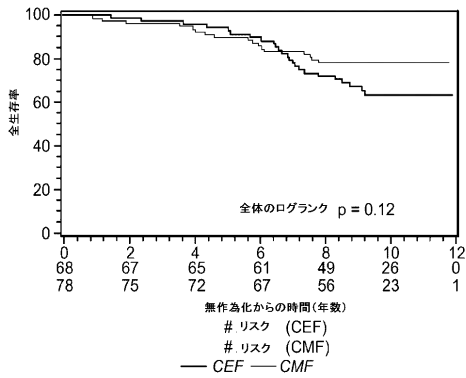


FIG. 4H

【 図 5 】

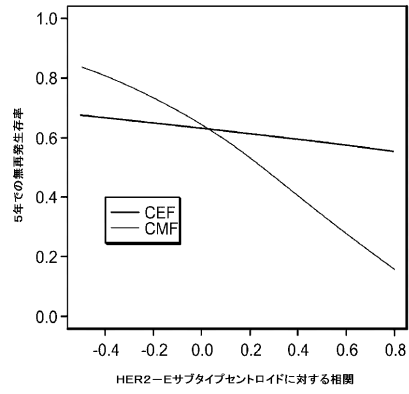


FIG. 5A

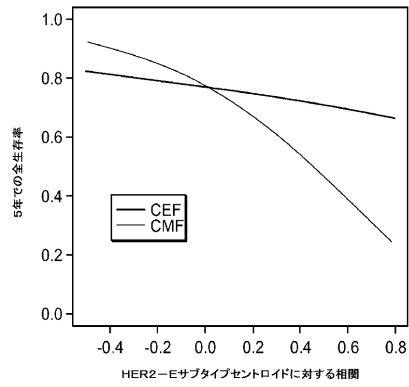


FIG. 5B

【 配列表 】

0005971769000001.app

フロントページの続き

(73)特許権者 504260058

ユニバーシティ・オブ・ユタ・リサーチ・ファウンデーション
アメリカ合衆国ユタ州84108, ソルト・レイク・シティ, アラビーン・ドライブ 615, ス
イト 310

(73)特許権者 500489613

ブリティッシュ コロンビア キャンサー エージェンシー ブランチ
カナダ国 ブイ5ゼット 4イー6 ブリティッシュ コロンビア, バンクーバー, ウェスト
10ティーエイチ アベニュー 600

(74)代理人 100078282

弁理士 山本 秀策

(74)代理人 100113413

弁理士 森下 夏樹

(72)発明者 ペロウ, チャールズ エム.

アメリカ合衆国 ノースカロライナ 27510, カーポロー, オーク スプリング コート
103

(72)発明者 エリス, マシュー ジェイ.

アメリカ合衆国 ミズーリ 63119, セントルイス, スペンサー ロード 226

(72)発明者 バーナード, フィリップ エス.

アメリカ合衆国 ユタ 84105, ソルト レイク シティ, イースト ブライアン アベ
ニュー 1375

(72)発明者 ニールセン, トルステン オー.

カナダ国 ブイ7アール 3エヌ6 ブリティッシュ コロンビア, ノース バンクーバー,
カンタベリー クレセント 4360

審査官 磯部 洋一郎

(56)参考文献 国際公開第2009/158143(WO, A1)

Cancer Research, 2009, Vol.69(24) Supplement 3, Abstract
Journal of Clinical Oncology, 2009, Vol.27, p.1160-1167
Zhongguo Zhongliu Linchuang, 2009, Vol.36(4), p.199-202
乳癌の臨床, 2009, Vol.24(2), p.189-192

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C12Q 1/68

G01N 33/53

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)

CAplus/REGISTRY(STN)

专利名称(译)	使用蒽环类药物治疗乳腺癌的方法		
公开(公告)号	JP5971769B2	公开(公告)日	2016-08-17
申请号	JP2013558177	申请日	2012-03-15
[标]申请(专利权)人(译)	北卡罗来纳大学教堂山分校 华盛顿大学 圣路易斯华盛顿大学 犹他大学研究基金会 不列颠哥伦比亚癌症局分支機構		
申请(专利权)人(译)	北卡罗来纳大学教堂山分校 华盛顿大学 犹他州研究基金会大学 不列颠哥伦比亚癌症分社		
当前申请(专利权)人(译)	北卡罗来纳大学教堂山分校 华盛顿大学 犹他州研究基金会大学 不列颠哥伦比亚癌症分社		
[标]发明人	ペロウチャールズエム エリスマシュージェイ バーナードフィリップエス ニールセントルステンオー		
发明人	ペロウ, チャールズ エム. エリス, マシュー ジェイ. バーナード, フィリップ エス. ニールセン, トルステン オー.		
IPC分类号	C12Q1/68 G01N33/53		
CPC分类号	A61K31/513 A61K31/675 A61K31/704 A61K31/7042 A61K45/06 A61P15/08 C12Q1/6886 C12Q2600/106 A61K2300/00 C12Q2600/158 G01N33/57415 G01N2333/82 G01N2800/52		
FI分类号	C12Q1/68.ZNA.A G01N33/53.Y		
代理人(译)	夏木森下		
优先权	61/453035 2011-03-15 US		
其他公开文献	JP2014514278A JP2014514278A5		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

该申请描述了用于筛选患有乳腺癌的受试者的方法，以确定乳腺癌是否将对包括蒽环霉素的乳腺癌疗法起反应。该申请还描述了用于治疗患有乳腺癌的受试者的方法，通过筛选它们用包括蒽环霉素的疗法治疗癌症的有效性的可能性以及当发现蒽环霉素可能有效时在受试者中施用该疗法。

遺伝子	代表的なGENBANK アクセッション番号	順方向プライマー	配列 番号	逆方向プライマー	配列 番号
ACTR3B	NM_020445 NM_001040135	AAAGATTCCTGGG ACCTGA	1	TGGGGCAGTTCTGTA TFACTTC	51
ANLN	NM_018685	ACAGCCACTTCA GAAGCAAG	2	CGATGGTTTTGTACA AGATTTCTC	52
BAG1	NM_004323	CTGGAAAGATTGA ATAAAGAGC	3	GCAAATCCTGGGCA GA	53
BCL2	NM_000633	TACCTGAACCGGC ACCTG	4	GCCGTACAGTTCCAC AAAGG	54
BIRC5	NM_001012271	GCACAAAGCCATT CTAAGTC	5	GACGCTTCCTATCAC TCTATTTC	55
BLVRA	BX647539	GCTGGCTGAGCAG AAAG	6	TTCCTCCATCAAGAG TTCAACA	56
CCNB1	NM_031966	CTTTCGCCTGAGCC TATTI	7	GGGCACATCCAGAT GTTI	57
CCNE1	BC035498	GGCCAAAATCGAC AGGAC	8	GGGTCTGCACAGACT GCAT	58
CDC20	BG256659	CTGTCTGAGTGCC GTGGAT	9	TCCTTGTAATGGGGA GACCA	59