

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2012-511323

(P2012-511323A)

(43) 公表日 平成24年5月24日 (2012.5.24)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 1 2 Q 1/68 (2006.01)	C 1 2 Q 1/68 A	2 G O 4 5
C 4 O B 40/06 (2006.01)	C 4 O B 40/06 Z C C	4 B O 2 4
C 1 2 N 15/09 (2006.01)	C 1 2 N 15/00 Z N A A	4 B O 6 3
G O 1 N 33/53 (2006.01)	C 1 2 N 15/00 A	
G O 1 N 33/574 (2006.01)	G O 1 N 33/53 D	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 70 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2011-540309 (P2011-540309)
 (86) (22) 出願日 平成21年12月9日 (2009.12.9)
 (85) 翻訳文提出日 平成23年8月3日 (2011.8.3)
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2009/055625
 (87) 国際公開番号 W02010/067316
 (87) 国際公開日 平成22年6月17日 (2010.6.17)
 (31) 優先権主張番号 61/121, 218
 (32) 優先日 平成20年12月10日 (2008.12.10)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 61/140, 110
 (32) 優先日 平成20年12月23日 (2008.12.23)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 510179179
 イブソゲン
 フランス国 マルセイユ アヴェニュー ド
 ルミニエー 1 6 3
 (71) 出願人 507042442
 インサーム (インスティテュート ナシ
 ヨナル デ ラ サンテ エ デ ラ ル
 シェルシェ メディカル)
 フランス国 パリ セデックス 1 3 リ
 ユ デ トルビアック 1 0 1
 (71) 出願人 510178493
 インスティテュート パオリーカルメテス
 フランス国 マルセイユ ブルバード サ
 ント-マルグリット 2 3 2

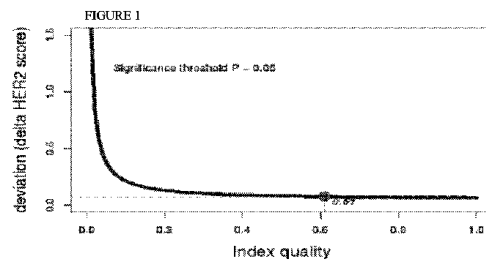
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 腫瘍中の E R B B 2 の変化を特定するための方法

(57) 【要約】

本発明は、E R B B 2 のいずれかの側から 1 メガベース未満以内に位置する E R B B 2 の増幅産物の少なくとも 3 の遺伝子、ひいては、Affymetrix プロブセット 2 3 4 0 4 6 _a t (配列番号 3 1) に対応する遺伝子の発現の分析に基づく、腫瘍 (特に癌) 中の E R B B 2 (HER2 とも命名される) の変化の特定のための方法に関する。本発明は、さらに、上記遺伝子を検出するためのポリヌクレオチド配列を含む癌の分子キャラクター化において有用なポリヌクレオチドライブラリー、および上記ライブラリーを含むキットに関する。

【選択図】 図 1



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

組織試料中の遺伝子の過剰発現または過小発現の分析に基づく腫瘍（特に癌）中の E R B B 2 の変化を特定するための方法であって、前記分析は下記の工程を含む方法：

- E R B B 2 の増幅産物の少なくとも 3、または少なくとも 4、または少なくとも 5、または少なくとも 6、または少なくとも 7、または少なくとも 8 の遺伝子（これらの遺伝子は E R B B 2 のいずれかの側から 1 メガベース未満以内に位置する）を含む、またはそれらからなる遺伝子群の発現の検出、あるいは

- E R B B 2 の増幅産物の少なくとも 3、または少なくとも 4、または少なくとも 5、または少なくとも 6、または少なくとも 7、または少なくとも 8 の遺伝子（これらの遺伝子は E R B B 2 のいずれかの側から 1 メガベース未満以内に位置する）および配列番号 3 1 に対応する遺伝子を含む、またはそれらからなる遺伝子群の発現の検出。

10

【請求項 2】

前記遺伝子群は、下記の遺伝子：E R B B 2、C 1 7 o r f 3 7、G R B 7、P E R L D 1、S T A R D 3、C R K R S、F G F R 2、Z R A N B 1 から選択される少なくとも 3、または少なくとも 4、または少なくとも 5、または少なくとも 6、または少なくとも 7、または少なくとも 8 の遺伝子を含む、またはそれらからなる請求項 1 記載の方法。

【請求項 3】

前記遺伝子群は、E R B B 2、C 1 7 o r f 3 7、G R B 7 および P E R L D 1 を含む、またはそれらからなる請求項 2 記載の方法。

20

【請求項 4】

前記遺伝子群は、E R B B 2、C 1 7 o r f 3 7、G R B 7、P E R L D 1 および S T A R D 3 を含む、またはそれらからなる請求項 2 記載の方法。

【請求項 5】

前記遺伝子群は、E R B B 2、C 1 7 o r f 3 7、G R B 7、P E R L D 1、S T A R D 3 および C R K R S を含む、またはそれらからなる請求項 2 記載の方法。

【請求項 6】

前記遺伝子群は、E R B B 2、C 1 7 o r f 3 7、G R B 7、P E R L D 1、S T A R D 3、C R K R S および配列番号 3 1 に対応する遺伝子を含む、またはそれらからなる請求項 2 記載の方法。

30

【請求項 7】

前記検出は、前記遺伝子の c D N A 全配列もしくは c D N A サブシーケンス、または下記のポリヌクレオチド配列：配列番号 1 7、配列番号 1 8、配列番号 1 9、配列番号 2 0、配列番号 2 1、配列番号 2 2、配列番号 2 3、配列番号 2 4、配列番号 2 5、配列番号 2 6、配列番号 2 7、配列番号 2 8、配列番号 2 9、配列番号 3 0、配列番号 3 1、配列番号 3 2 を有する組織試料由来のポリヌクレオチド配列のハイブリダイゼーションによって実現される請求項 1 ~ 6 いずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 8】

前記検出は、配列番号 1 7、配列番号 1 8、配列番号 1 9、配列番号 2 0、配列番号 2 1、配列番号 2 2、配列番号 2 3、配列番号 2 4、配列番号 2 5、配列番号 2 6、配列番号 2 8、配列番号 3 0、配列番号 3 1、配列番号 3 2 を含む、またはこれらからなるポリヌクレオチド配列群を有する組織試料由来のポリヌクレオチド配列のハイブリダイゼーションによって実現される請求項 1 ~ 7 いずれか 1 項に記載の方法。

40

【請求項 9】

a) 核酸試料と請求項 7 または 8 記載のポリヌクレオチド配列とを反応させる工程、および

b) 工程 (a) の反応生成物を検出する工程

を含む請求項 1 ~ 8 いずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 0】

前記核酸試料は、反応工程 (a) の前に標識されている請求項 9 記載の方法。

50

【請求項 1 1】

前記ポリヌクレオチド試料の標識は、放射性標識、比色法標識、酵素標識、分子増幅標識、生物発光標識または蛍光標識からなる群から選択される請求項 1 0 記載の方法。

【請求項 1 2】

前記標識は酵素標識、例えば、ビオチン標識である請求項 1 0 記載の方法。

【請求項 1 3】

前記組織は、固定され、パラフィン封入され、または新鮮であり、または凍結されている請求項 1 ~ 1 2 いずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 4】

前記発現は、リアルタイムポリメラーゼ連鎖反応 (R T - P C R) によって R N A 転写物 (単数または複数) の発現レベルを測定することによって特定される請求項 1 ~ 1 3 いずれか 1 項に記載の方法。

10

【請求項 1 5】

対照ポリヌクレオチド試料を入手する工程、前記対照試料と前記ポリヌクレオチド配列とを反応させる工程、対照試料反応生成物を検出する工程、および前記ポリヌクレオチド試料反応生成物の量と前記対照試料反応生成物の量とを比較する工程をさらに含む請求項 9 ~ 1 4 いずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 6】

前記組織試料はヒト試料である請求項 1 ~ 1 5 いずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 7】

前記癌は、乳癌、肺癌、結直腸癌、膵臓癌、前立腺癌、卵嚢癌、頭頸部癌、食道癌、多形神経膠芽腫、肝細胞癌、胃癌、子宮頸癌、肝癌、膀胱癌、尿路の癌、甲状腺癌、腎癌、細胞癌、黒色腫、および脳癌からなる群から選択される請求項 1 ~ 1 6 いずれか 1 項に記載の方法。

20

【請求項 1 8】

組織試料は乳癌試料である請求項 1 7 記載の方法。

【請求項 1 9】

細胞膜レベルでの前記 E R B B 2 タンパク質の発現を特定するための請求項 1 ~ 1 8 いずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 0】

癌患者、例えば、乳癌患者における E R B B 2 の免疫組織化学的 (I H C) 状態を特定するための請求項 1 ~ 1 9 いずれか 1 項に記載の方法。

30

【請求項 2 1】

請求項 1 ~ 2 0 いずれか 1 項に記載の方法の使用であって、前記方法は、癌の検出、診断、病期分類、モニタリングまたは癌のステージもしくは悪性度の追跡のために使用される使用。

【請求項 2 2】

患者の癌組織、例えば乳癌の組織試料由来の核酸に対する請求項 1 ~ 7 いずれか 1 項に記載の方法の実行を含む、乳癌、肺癌、結直腸癌、膵臓癌、前立腺癌、卵嚢癌、頭頸部癌、食道癌、多形神経膠芽腫、肝細胞癌、胃癌、子宮頸癌、肝癌、膀胱癌、尿路の癌、甲状腺癌、腎癌、細胞癌、黒色腫、および脳癌からなる群から選択される癌、例えば、乳癌を有する患者の治療をモニタリングするための請求項 2 1 記載の使用。

40

【請求項 2 3】

乳癌における E R B B 2 の過剰発現の特定のための免疫組織化学的 (I H C) アッセイで、以前に状態が評価された患者 (例えば、 H e r c e p T e s t (商標) (D a k o , D e n m a r k , A S) において 2 + のスコアである患者) における E R B B 2 遺伝子の発現状態の評価のための請求項 2 1 または 2 2 に記載の使用。

【請求項 2 4】

前記モニタリングは、例えば H e r c e p t i n (商標) (トラスツズマブ) 治療による抗 E R B B 2 治療の臨床的な有効性に関する請求項 2 1 または 2 2 に記載の使用。

50

【請求項 25】

前記方法によって得られた遺伝子発現差異プロファイルの分析に基づく、癌（例えば乳癌）を有する患者または動物のための治療を決定するための請求項 1～20 いずれか 1 項に記載の方法の使用。

【請求項 26】

請求項 1～6 のいずれか 1 項で定義された遺伝子を検出するためのポリヌクレオチド配列群からなる、癌、例えば乳癌の分子キャラクタリゼーションにおいて有用なポリヌクレオチドライブラリー。

【請求項 27】

前記遺伝子の cDNA 全配列または cDNA サブシーケンスからなる請求項 26 記載のポリヌクレオチドライブラリー。

10

【請求項 28】

下記の配列からなる請求項 26 記載のポリヌクレオチドライブラリー：配列番号 17、配列番号 18、配列番号 19、配列番号 20、配列番号 21、配列番号 22、配列番号 23、配列番号 24、配列番号 25、配列番号 26、配列番号 28、配列番号 30、配列番号 31、配列番号 32。

【請求項 29】

下記の配列からなる請求項 26 記載のポリヌクレオチドライブラリー：配列番号 17、配列番号 18、配列番号 19、配列番号 20、配列番号 21、配列番号 22、配列番号 23、配列番号 24、配列番号 25、配列番号 26、配列番号 27、配列番号 28、配列番号 29、配列番号 30、配列番号 31、配列番号 32。

20

【請求項 30】

固形担体上に固定化された、請求項 26～29 いずれか 1 項に記載のポリヌクレオチドライブラリー。

【請求項 31】

前記担体は、ナイロン（登録商標）膜、ニトロセルロース膜、ガラススライド、ガラスビーズ、ガラス担体上の膜またはシリコンチップを含む群から選択される請求項 26～30 いずれか 1 項に記載のポリヌクレオチドライブラリー。

【請求項 32】

請求項 26～31 いずれか 1 項に記載のポリヌクレオチドライブラリーを含むキット。

30

【請求項 33】

染色体 17q12 - 17q21.1 上の ERBB2 遺伝子座位の増幅を特定するための方法であって、前記被験者から入手した癌細胞を含む生物学的試料中の 1 以上の RNA 転写物またはその発現産物の発現レベルを特定する工程を含み、前記 RNA 転写物は、染色体 17q12 - 17q21.1 上の ERBB2 のいずれかの側から 1 メガベース未満以内に位置する遺伝子群から選択される遺伝子の少なくとも 1、少なくとも 2、少なくとも 3、または少なくとも 4、または少なくとも 5、または少なくとも 6、または少なくとも 7、または少なくとも 8、またはより大きな遺伝子群のものである方法。

【請求項 34】

前記遺伝子（単数または複数）は、請求項 6 記載のものである請求項 33 記載の方法。

40

【請求項 35】

ERBB2 阻害剤による治療に対して ERBB2 陽性の癌と診断された被験者の反応を予測するための方法であって、前記被験者から入手した癌細胞を含む生物学的試料中の 1 以上の RNA 転写物またはその発現産物の発現レベルを特定する工程を含み、前記 RNA 転写物は、ERBB2 および染色体 17q12 - 17q21.1 上の ERBB2 の近くに位置する遺伝子からなる群から選択される 1 以上の遺伝子のものである方法。

【請求項 36】

前記 1 以上の遺伝子は、表 1 の遺伝子から選択される 1、2、3、4、5、6、7 または 8 の遺伝子の群である請求項 35 記載の方法。

【請求項 37】

50

配列番号 31 の発現を検出する工程をさらに含む請求項 36 記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、組織試料中のポリヌクレオチド配列の過剰発現または過小発現の分析に基づき、腫瘍（特に癌）中の E R B B 2 の変化を特定するための方法に関する。

【背景技術】

【0002】

染色体 17 の E R B B 2 領域の増幅は、E R B B 2（「HER2」とも命名される）癌遺伝子タンパク質の構成的過剰発現をもたらし、乳腺腫瘍のうちおよそ 15～30% における制御できない腫瘍増殖を刺激する。現在、E R B B 2 は、原発性および転移性の腫瘍の両方において、E R B B 2 タンパク質に対するモノクローナル抗体であるトラスツズマブ、または Herceptin（登録商標）についての臨床的有用性に対する予測マーカーであると考えられている。しかし、現在の試験方法は、20% もの症例において不正確であり、これによって、一部の患者において Herceptin（登録商標）治療の有用性を逃してしまう可能性があり、または、一方で、別の患者においては不必要な治療を処方してしまう可能性がある。

10

【0003】

現在、腫瘍は、下記の 2 つの主要な相補的な技術を用いて、E R B B 2 について試験される：腫瘍細胞中に発現した E R B B 2 タンパク質を特定する免疫組織化学（IHC）、および、細胞染色体中の E R B B 2 DNA のコピー数を定量化する *in situ* ハイブリダイゼーション（ISH）。E R B B 2 mRNA の量を定量化するいくつかの RT-PCR アッセイもまた、近年開発されてきている。

20

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

頑強性、特異性および感受性の観点から、より高い性能を示す、腫瘍（特に癌）中の E R B B 2 の変化を特定するための癌のシグネチャーに対するニーズが存在する。

【0005】

出願人は、今回、E R B B 2 の状態を予測する新規なシグネチャーを特定した。

30

【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明者らは、今回、全く予想外なことに、細胞膜レベルで HER2 タンパク質の発現と相関する、E R B B 2 の状態を予測するシグネチャーを発見した。試験を、一連の 152 の腫瘍について行い、152 の腫瘍を総計した 3 つの別個のデータセットにおいて検証した。当該試験は、症例のうち 96% において IHC 法と相関し、あいまいな IHC 症例のうち 95% を解決した。

【0007】

驚いたことに、発明者らは、いくつかの遺伝子が、E R B B 2 IHC と強力に相関することを見出した。

40

【0008】

これらの遺伝子によって、IHC 法を行った後に FISH スコアを行うことを要求する方法等の従来の 2 段階の方法と比較して改善され、網羅的な性能（感受性、特異性、頑強性等）を有する、1 段階での、E R B B 2 の状態を予測するシグネチャーを得ることができる。

【0009】

さらに、これらの遺伝子は、患者のエストロゲン受容体（ER）の状態と無関係である。そのため、本発明の遺伝子について試験を行う前に、ER 試験を行う必要がない。

【0010】

最終的に、発明者らは、これらの遺伝子が E R B B 2 の増幅産物中に位置し、DNA 増

50

幅についての情報をとらえることを見出した。

【0011】

本発明の方法はまた、タンパク質レベル、RNAレベルおよびDNAレベルの情報を調整する。換言すると、本発明の方法の使用によって得られる情報は、ゲノムレベル、トランスクリプトームレベル、およびプロテオミクスレベルでの状況を反映する。

【0012】

そのため、本発明は、組織試料中の遺伝子の過剰発現または過小発現の分析に基づく腫瘍（特に癌）中のERBB2の変化を特定するための方法に関し、上記分析は下記の工程を含む：

- ERBB2の増幅産物の少なくとも3、または少なくとも4、または少なくとも5、または少なくとも6、または少なくとも7、または少なくとも8の遺伝子（これらの遺伝子はERBB2のいずれかの側から1メガベース未満以内に位置する）を含む遺伝子群の発現の検出、あるいは 10
- ERBB2の増幅産物の少なくとも3、または少なくとも4、または少なくとも5、または少なくとも6、または少なくとも7、または少なくとも8の遺伝子（これらの遺伝子はERBB2のいずれかの側から1メガベース未満以内に位置する）および配列番号31に対応する遺伝子を含む遺伝子群の発現の検出、あるいは
- ERBB2の増幅産物の少なくとも3、または少なくとも4、または少なくとも5、または少なくとも6、または少なくとも7、または少なくとも8の遺伝子（これらの遺伝子はERBB2のいずれかの側から1メガベース未満以内に位置する）からなる遺伝子群の発現の検出、あるいは 20
- ERBB2の増幅産物の少なくとも3、または少なくとも4、または少なくとも5、または少なくとも6、または少なくとも7、または少なくとも8の遺伝子（これらの遺伝子はERBB2のいずれかの側から1メガベース未満以内に位置する）および配列番号31に対応する遺伝子からなる遺伝子群の発現の検出。

【0013】

本発明の特定の態様では、遺伝子群の発現の検出方法は、下記の遺伝子：ERBB2、C17orf37、GRB7、PERLD1、STAR3、CRKRS、FGFR2、ZRANB1から選択される少なくとも3、または少なくとも4、または少なくとも5、または少なくとも6、または少なくとも7、または少なくとも8の遺伝子を含んでもよく、またはこれらからなってもよい。 30

【0014】

本発明の別の特定の態様では、遺伝子群の発現の検出方法は、下記の遺伝子：ERBB2、C17orf37、GRB7、PERLD1、STAR3、CRKRS、FGFR2、ZRANB1および配列番号31に対応する遺伝子から選択される少なくとも3、または少なくとも4、または少なくとも5、または少なくとも6、または少なくとも7、または少なくとも8の遺伝子を含んでもよく、またはこれらからなってもよい。

【0015】

本発明の特定の実施態様では、当該遺伝子群は、ERBB2、C17orf37およびGRB7を含んでもよく、またはこれらからなってもよい。 40

【0016】

別の本発明の特定の実施態様では、当該遺伝子群は、ERBB2、C17orf37、GRB7および配列番号31に対応する遺伝子を含んでもよく、またはこれらからなってもよい。

【0017】

本発明の別の特定の態様では、当該遺伝子群は、ERBB2、C17orf37、GRB7およびPERLD1を含んでもよく、またはこれらからなってもよい。

【0018】

本発明の別の特定の態様では、当該遺伝子群は、ERBB2、C17orf37、GRB7およびPERLD1および配列番号31に対応する遺伝子を含んでもよく、また 50

はこれらからなってもよい。

【0019】

本発明の別の特定の態様では、当該遺伝子群は、ERBB2、C17orf37、GRB7、PERLD1およびSTARD3を含んでもよく、またはこれらからなってもよい。

【0020】

本発明の別の特定の態様では、当該遺伝子群は、ERBB2、C17orf37、GRB7、PERLD1およびSTARD3および配列番号31に対応する遺伝子を含んでもよく、またはこれらからなってもよい。

【0021】

本発明の別の態様では、当該遺伝子群は、ERBB2、C17orf37、GRB7、PERLD1、STARD3およびCRKRSを含んでもよく、またはこれらからなってもよい。

【0022】

本発明の別の態様では、当該遺伝子群は、ERBB2、C17orf37、GRB7、PERLD1、STARD3およびCRKRSおよび配列番号31に対応する遺伝子を含んでもよく、またはこれらからなってもよい。

【0023】

上記の遺伝子を検出できる配列は、いずれかの種類の核酸のものであってよく、当業者であれば組織試料中の特定の遺伝子を検出する方法を確実に知っている。

【0024】

本発明の特定の実施態様では、この検出は、上記遺伝子のcDNA全配列もしくはcDNAサブシーケンス、またはプライマー、または下記のポリヌクレオチド配列：配列番号17、配列番号18、配列番号19、配列番号20、配列番号21、配列番号22、配列番号23、配列番号24、配列番号25、配列番号26、配列番号27、配列番号28、配列番号29、配列番号30、配列番号31、配列番号32と、組織試料由来のポリヌクレオチド配列とのハイブリダイゼーションによって実現されてもよい。

【0025】

別の本発明の特定の実施態様では、この検出は、下記の配列：配列番号17、配列番号18、配列番号19、配列番号20、配列番号21、配列番号22、配列番号23、配列番号24、配列番号25、配列番号26、配列番号27、配列番号30、配列番号31、配列番号32のうちの少なくとも1、または少なくとも2、または少なくとも3、または少なくとも4、または少なくとも5、または少なくとも6、または少なくとも7を含み、これらからなるポリヌクレオチド配列の群と、組織試料由来のポリヌクレオチド配列とのハイブリダイゼーションによって実現されてもよい。

【0026】

配列番号17～配列番号32のポリヌクレオチド配列は、表1中に示される遺伝子の核酸試料と反応できるポリヌクレオチド配列（「プローブセット」とも呼ばれる）である。

【0027】

10

20

30

【表 1 - 1】

表 1:

プローブセット (Affymetrix) HG-U133 plus 2.0	プローブセット の配列番号	遺伝子	遺伝子の 配列番号
216836_s_at	配列番号 17	ERBB2	配列番号 1 および 配列番号 2
55616_at	配列番号 18	PERLD1	配列番号 3
224447_s_at	配列番号 19	C17orf37	配列番号 4
210761_s_at	配列番号 20	GRB7	配列番号 5 および 配列番号 6
221811_at	配列番号 21	PERLD1	配列番号 3
202991_at	配列番号 22	STARD3	配列番号 7
234254_x_at	配列番号 23	ERBB2	配列番号 1 および 配列番号 2
210930_s_at	配列番号 24	ERBB2	配列番号 1 および 配列番号 2

10

20

30

【 0 0 2 8 】

【表 1 - 2】

225691_at	配列番号 25	CRKRS	配列番号 8および9	
219226_at	配列番号 26	CRKRS	配列番号 8および9	
240913_at	配列番号 27	FGFR2	配列番号 10 および 配列番号 11	10
225690_at	配列番号 28	CRKRS	配列番号 8および9	
225130_at	配列番号 29	ZRANB1	配列番号 12	
225694_at	配列番号 30	CRKRS	配列番号 8および9	
234046_at	配列番号 31	N/A (または、この プローブセット 配列によって 検出され得る 遺伝子の名前)	対応する遺伝子 の配列番号	20
213557_at	配列番号 32	CRKRS	配列番号 8および9	

30

【 0 0 2 9 】

上記の配列は、下記のものである。

【 0 0 3 0 】

【表 2 - 1】

配列番号 1:

GTTCCCGGATTTTTGTGGGCGCCTGCCCGCCCCTCGTCCCCCTGCT
 GTGTCCATATATCGAGGCGATAGGGTTAAGGGAAGGCGGACGCCTGA
 TGGGTTAATGAGCAAACCTGAAGTGTTTTCCATGATCTTTTTTGAGTCG
 CAATTGAAGTACCACCTCCCGAGGGTGATTGCTTCCCCATGCGGGGT
 AGAACCTTTGCTGTCCTGTTCACTCTACCTCCAGCACAGAATTTG
 GCTTATGCCTACTCAATGTGAAGATGATGAGGATGAAAACCTTTGTGA

40

【 0 0 3 1 】

【表 2 - 2】

TGATCCACTTCCACTTAATGAATGGTGGCAAAGCAAAGCTATATTCAA
 GACCACATGCAAAGCTACTCCCTGAGCAAAGAGTCACAGATAAAACG
 GGGGCACCAGTAGAATGGCCAGGACAAACGCAGTGCAGCACAGAGA
 CTCAGACCCTGGCAGCCATGCCTGCCGAGGCAGTGATGAGAGTGAC
 ATGTACTGTTGTGGACATGCACAAAAGTGAGTGTGCACCCGGCACAGA
 CATGAAGCTGCGGCTCCCTGCCAGTCCCGAGACCCACCTGGACATG
 CTCCGCCACCTCTACCAGGGCTGCCAGGTGGTGCAGGGAAACCTGG
 AACTCACCTACCTGCCCACCAATGCCAGCCTGTCCTTCCTGCAGGAT
 ATCCAGGAGGTGCAGGGCTACGTGCTCATCGCTCACAACCAAGTGAG
 GCAGGTCCCCTGCAGAGGCTGCGGATTGTGCGAGGCACCCAGCTC
 TTTGAGGACAACCTATGCCCTGGCCGTGCTAGACAATGGAGACCCGCT
 GAACAATACCACCCCTGTCACAGGGGCTCCCGAGGAGGCCTGCGG
 GAGCTGCAGCTTCGAAGCCTCACAGAGATCTTGAAAGGAGGGGTCTT
 GATCCAGCGGAACCCCGAGCTCTGCTACCAGGACACGATTTTGTGGA
 AGGACATCTTCCACAAGAACAACCAGCTGGCTCTCACACTGATAGACA
 CCAACCGCTCTCGGGCCTGCCACCCCTGTTCTCCGATGTGTAAGGGC
 TCCCGCTGCTGGGGAGAGAGTTCTGAGGATTGTCAGAGCCTGACGC
 GCACTGTCTGTGCCGGTGGCTGTGCCCGCTGCAAGGGGCCACTGCC
 CACTGACTGCTGCCATGAGCAGTGTGCTGCCGGCTGCACGGGCCCC
 AAGCACTCTGACTGCCTGGCCTGCCTCCACTTCAACCACAGTGGCAT
 CTGTGAGCTGCACTGCCCAGCCCTGGTCACCTACAACACAGACACGT
 TTGAGTCCATGCCCAATCCCGAGGGCCGGTATACATTCCGGCGCCAGC
 TGTGTGACTGCCTGTCCCTACAACCTACCTTTCTACGGACGTGGGATCC
 TGCACCCTCGTCTGCCCCCTGCACAACCAAGAGGTGACAGCAGAGGA
 TGGAACACAGCGGTGTGAGAAGTGACAGCAAGCCCTGTGCCCGAGTG
 TGCTATGGTCTGGGCATGGAGCACTTGCGAGAGGTGAGGGCAGTTAC
 CAGTGCCAATATCCAGGAGTTTGGCTGGCTGCAAGAAGATCTTTGGGA
 GCCTGGCATTCTGCCGGAGAGCTTTGATGGGGACCCAGCCTCCAAC
 ACTGCCCCGCTCCAGCCAGAGCAGCTCCAAGTGTTTGGAGACTCTGGA
 AGAGATCACAGGTTACCTATACATCTCAGCATGGCCGGACAGCCTGC
 CTGACCTCAGCGTCTTCCAGAACCTGCAAGTAATCCGGGGACGAATT

10

20

30

40

【 0 0 3 2 】

【表 2 - 3】

CTGCACAATGGCGCCTACTCGCTGACCCTGCAAGGGCTGGGCATCA
 GCTGGCTGGGGCTGCGCTCACTGAGGGAACTGGGCAGTGGACTGGC
 CCTCATCCACCATAACACCCACCTCTGCTTCGTGCACACGGTGCCCT
 GGGACCAGCTCTTTGGAACCCGCACCAAGCTCTGCTCCACACTGCC
 AACCGGCCAGAGGACGAGTGTGTGGGCGAGGGCCTGGCCTGCCACC
 AGCTGTGCGCCCGAGGGCACTGCTGGGGTCCAGGGCCCACCCAGTG
 TGTCAACTGCAGCCAGTTCCTTCGGGGCCAGGAGTGCGTGGAGGAAT 10
 GCCGAGTACTGCAGGGGCTCCCCAGGGAGTATGTGAATGCCAGGCA
 CTGTTTGCCGTGCCACCCTGAGTGTGAGCCCCAGAATGGCTCAGTGA
 CCTGTTTTGGACCGGAGGCTGACCAGTGTGTGGCCTGTGCCCACTAT
 AAGGACCCTCCCTTCTGCGTGGCCCGCTGCCCCAGCGGTGTGAAAC
 CTGACCTCTCCTACATGCCCATCTGGAAGTTTCCAGATGAGGAGGGC
 GCATGCCAGCCTTGCCCCATCAACTGCACCCACTCCTGTGTGGACCT
 GGATGACAAGGGCTGCCCCGCCGAGCAGAGAGCCAGCCCTCTGACG
 TCCATCATCTCTGCGGTGGTTGGCATTCTGCTGGTCGTGGTCTTGGG 20
 GGTGGTCTTTGGGATCCTCATCAAGCGACGGCAGCAGAAGATCCGGA
 AGTACACGATGCGGAGACTGCTGCAGGAAACGGAGCTGGTGGAGCC
 GCTGACACCTAGCGGAGCGATGCCCAACCAGGCGCAGATGCGGATC
 CTGAAAGAGACGGAGCTGAGGAAGGTGAAGGTGCTTGGATCTGGCG
 CTTTTGGCACAGTCTACAAGGGCATCTGGATCCCTGATGGGGAGAAT
 GTGAAAATTCCAGTGGCCATCAAAGTGTTGAGGGAAAACACATCCCC
 CAAAGCCAACAAAGAAATCTTAGACGAAGCATAACGTGATGGCTGGTG
 TGGGCTCCCCATATGTCTCCCGCCTTCTGGGCATCTGCCTGACATCC 30
 ACGGTGCAGCTGGTGACACAGCTTATGCCCTATGGCTGCCTCTTAGA
 CCATGTCCGGGAAAACCGCGGACGCCTGGGCTCCCAGGACCTGCTG
 AACTGGTGTATGCAGATTGCCAAGGGGATGAGCTACCTGGAGGATGT
 GCGGCTCGTACACAGGGACTTGGCCGCTCGGAACGTGCTGGTCAAG
 AGTCCCAACCATGTCAAATTACAGACTTCGGGCTGGCTCGGCTGCT
 GGACATTGACGAGACAGAGTACCATGCAGATGGGGGCAAGGTGCC
 ATCAAGTGGATGGCGCTGGAGTCCATTCTCCGCCGGCGTTACCCCA 40
 CCAGAGTGATGTGTGGAGTTATGGTGTGACTGTGTGGGAGCTGATGA

【 0 0 3 3 】

【表 2 - 4】

CTTTTGGGGCCAAACCTTACGATGGGATCCCAGCCCCGGGAGATCCCT
 GACCTGCTGGAAAAGGGGAGCGGCTGCCCCAGCCCCCATCTGCA
 CCATTGATGTCTACATGATCATGGTCAAATGTTGGATGATTGACTCTG
 AATGTCGGCCAAGATTCCGGGAGTTGGTGTCTGAATTCTCCCGCATG
 GCCAGGGACCCCCAGCGCTTTGTGGTCATCCAGAATGAGGACTTGG
 GCCCAGCCAGTCCCTTGGACAGCACCTTCTACCGCTCACTGCTGGAG
 GACGATGACATGGGGGACCTGGTGGATGCTGAGGAGTATCTGGTAC
 CCCAGCAGGGCTTCTTCTGTCCAGACCCTGCCCCGGGCGCTGGGGG
 CATGGTCCACCACAGGCACCCGCAGCTCATCTACCAGGAGTGGCGGT
 GGGGACCTGACACTAGGGCTGGAGCCCTCTGAAGAGGAGGCCCCCA
 GGTCTCCACTGGCACCCCTCCGAAGGGGCTGGCTCCGATGTATTTGAT
 GGTGACCTGGGAATGGGGGCAGCCAAGGGGCTGCAAAGCCTCCCCA
 CACATGACCCCAGCCCTCTACAGCGGTACAGTGAGGACCCCACAGTA
 CCCCTGCCCTCTGAGACTGATGGCTACGTTGCCCCCTGACCTGCAG
 CCCCCAGCCTGAATATGTGAACCAGCCAGATGTTCCGGCCCCAGCCCC
 CTTCCGCCCCGAGAGGGCCCTCTGCCTGCTGCCCGACCTGCTGGTGC
 CACTCTGGAAAGGCCCAAGACTCTCTCCCCAGGGAAGAATGGGGTCCG
 TCAAAGACGTTTTTGCCTTTGGGGGTGCCGTGGAGAACCCCGAGTAC
 TTGACACCCCAGGGAGGAGCTGCCCTCAGCCCCACCCTCCTCCTG
 CCTTCAGCCCAGCCTTCGACAACCTCTATTACTGGGACCAGGACCCA
 CCAGAGCGGGGGGCTCCACCCAGCACCTTCAAAGGGACACCTACGG
 CAGAGAACCAGAGTACCTGGGTCTGGACGTGCCAGTGTGAACCAGA
 AGGCCAAGTCCGCAGAAGCCCTGATGTGTCCTCAGGGAGCAGGGAA
 GGCTGACTTCTGCTGGCATCAAGAGGTGGGAGGGCCCTCCGACCA
 CTTCCAGGGGAACCTGCCATGCCAGGAACCTGTCCTAAGGAACCTTC
 CTTCTGCTTGAGTTCCAGATGGCTGGAAGGGGTCCAGCCTCGTTG
 GAAGAGGAACAGCACTGGGGAGTCTTTGTGGATTCTGAGGCCCTGCC
 CAATGAGACTCTAGGGTCCAGTGGATGCCACAGCCCAGCTTGGCCCT
 TTCCTTCCAGATCCTGGGTACTGAAAGCCTTAGGGAAGCTGGCCTGA
 GAGGGGAAGCGGCCCTAAGGGAGTGTCTAAGAACAAAAGCGACCCA
 TTCAGAGACTGTCCCTGAAACCTAGTACTGCCCCCATGAGGA

10

20

30

40

【 0 0 3 4 】

【表 2 - 5】

AGGAACAGCAATGGTGTTCAGTATCCAGGCTTTGTACAGAGTGCTTTTC
TGTTTAGTTTTTACTTTTTTTGTTTTGTTTTTTAAAGATGAAATAAAGAC
CCAGGGGGAGAATGGGTGTTGTATGGGGAGGCAAGTGTGGGGGGTC
CTTCTCCACACCCACTTTGTCCATTTGCAAATATATTTTGAAAACAGC
TA

【 0 0 3 5】

10

【表 3 - 1】

配列番号 2:

GGAGGAGGTGGAGGAGGAGGGCTGCTTGAGGAAGTATAAGAATGAA
GTTGTGAAGCTGAGATTCCCCTCCATTGGGACCGGAGAAACCAGGGG
AGCCCCCGGGCAGCCGCGCGCCCCTTCCCACGGGGCCCTTTACTG
CGCCGCGCGCCCGGCCCCACCCCTCGCAGCACCCGCGCCCCGC
GCCCTCCCAGCCGGGTCCAGCCGGAGCCATGGGGCCGGAGCCGCA
GTGAGCACCATGGAGCTGGCGGCCTTGTGCCGCTGGGGGCTCCTCC
TCGCCCTCTTGCCCCCGGAGCCGCGAGCACCCAAGTGTGCACCGG
CACAGACATGAAGCTGCGGCTCCCTGCCAGTCCCAGACCCACCTG
GACATGCTCCGCCACCTCTACCAGGGCTGCCAGGTGGTGCAGGGAA
ACCTGGAACTCACCTACCTGCCCACCAATGCCAGCCTGTCCTTCCTG
CAGGATATCCAGGAGGTGCAGGGCTACGTGCTCATCGCTCACAACCA
AGTGAGGCAGGTCCCACTGCAGAGGCTGCGGATTGTGCGAGGCACC
CAGCTCTTTGAGGACAACCTATGCCCTGGCCGTGCTAGACAATGGAGA
CCCGCTGAACAATACCACCCCTGTCACAGGGGCCTCCCCAGGAGGC
CTGCGGGAGCTGCAGCTTCGAAGCCTCACAGAGATCTTGAAAGGAGG
GGTCTTGATCCAGCGGAACCCCAAGCTCTGCTACCAGGACACGATTT
TGTGGAAGGACATCTTCCACAAGAACAACCAGCTGGCTCTCACACTG
ATAGACACCAACCGCTCTCGGGCCTGCCACCCCTGTTCTCCGATGTG
TAAGGGCTCCCGCTGCTGGGGAGAGAGTTCTGAGGATTGTCAGAGC
CTGACGCGCACTGTCTGTGCCGGTGGCTGTGCCCGCTGCAAGGGGC
CACTGCCCACTGACTGCTGCCATGAGCAGTGTGCTGCCGGCTGCAC
GGGCCCAAGCACTCTGACTGCCTGGCCTGCCTCCACTTCAACCACA
GTGGCATCTGTGAGCTGCACTGCCAGCCCTGGTCACCTACAACACA
GACACGTTTGAGTCCATGCCCAATCCCAGGGCCGGTATACATTCGG

20

30

40

【 0 0 3 6】

【表 3 - 2】

CGCCAGCTGTGTGACTGCCTGTCCCTACAACCTTTCTACGGACG
TGGGATCCTGCACCCTCGTCTGCCCCCTGCACAACCAAGAGGTGACA
GCAGAGGATGGAACACAGCGGTGTGAGAAGTGCAGCAAGCCCTGTG
CCCGAGTGTGCTATGGTCTGGGCATGGAGCACTTGCGAGAGGTGAG
GGCAGTTACCAGTGCCAATATCCAGGAGTTTGCTGGCTGCAAGAAGA
TCTTTGGGAGCCTGGCATTCTGCCGGAGAGCTTTGATGGGGACCCA
GCCTCCAACACTGCCCCGCTCCAGCCAGAGCAGCTCCAAGTGTGTTGA
GACTCTGGAAGAGATCACAGGTTACCTATACATCTCAGCATGGCCGG
ACAGCCTGCCTGACCTCAGCGTCTTCCAGAACCTGCAAGTAATCCGG
GGACGAATTCTGCACAATGGCGCCTACTCGCTGACCCTGCAAGGGCT
GGGCATCAGCTGGCTGGGGCTGCGCTCACTGAGGGAACCTGGGCAGT
GGACTGGCCCTCATCCACCATAACACCCACCTCTGCTTCGTGCACAC
GGTGCCCTGGGACCAGCTCTTTCGGAACCCGCACCAAGCTCTGCTCC
ACACTGCCAACCCGGCCAGAGGACGAGTGTGTGGGCGAGGGCCTGGC
CTGCCACCAGCTGTGCGCCCGAGGGCACTGCTGGGGTCCAGGGCCC
ACCCAGTGTGTCAACTGCAGCCAGTTCCTTCGGGGCCAGGAGTGCGT
GGAGGAATGCCGAGTACTGCAGGGGCTCCCCAGGGAGTATGTGAAT
GCCAGGCACTGTTTGCCGTGCCACCCTGAGTGTGAGCCCCAGAATGG
CTCAGTGACCTGTTTTGGACCGGAGGCTGACCAGTGTGTGGCCTGTG
CCCCTATAAGGACCCTCCCTTCTGCGTGGCCCGCTGCCCCAGCGGT
GTGAAACCTGACCTCTCCTACATGCCCATCTGGAAGTTTCCAGATGAG
GAGGGCGCATGCCAGCCTTGCCCCATCAACTGCACCCACTCCTGTGT
GGACCTGGATGACAAGGGCTGCCCCGCCGAGCAGAGAGCCAGCCCT
CTGACGTCCATCATCTCTGCGGTGGTTGGCATTCTGCTGGTTCGTGGT
CTTGGGGGTGGTCTTTGGGATCCTCATCAAGCGACGGCAGCAGAAGA
TCCGGAAGTACACGATGCGGAGACTGCTGCAGGAAACGGAGCTGGT
GGAGCCGCTGACACCTAGCGGAGCGATGCCCAACCAGGCGCAGATG
CGGATCCTGAAAGAGACGGAGCTGAGGAAGGTGAAGGTGCTTGGAT
CTGGCGCTTTTGGCACAGTCTACAAGGGCATCTGGATCCCTGATGGG
GAGAATGTGAAAATTCCAGTGGCCATCAAAGTGTTGAGGGAAAACAC
ATCCCCAAAGCCAACAAAGAAATCTTAGACGAAGCATACGTGATGG

10

20

30

40

【 0 0 3 7 】

【表 3 - 3】

CTGGTGTGGGCTCCCCATATGTCTCCCGCCTTCTGGGCATCTGCCTG
 ACATCCACGGTGCAGCTGGTGACACAGCTTATGCCCTATGGCTGCCT
 CTTAGACCATGTCCGGGAAAACCGCGGACGCCTGGGCTCCCAGGAC
 CTGCTGAACTGGTGTATGCAGATTGCCAAGGGGATGAGCTACCTGGA
 GGATGTGCGGCTCGTACACAGGGACTTGGCCGCTCGGAACGTGCTG
 GTCAAGAGTCCCAACCATGTCAAATTACAGACTTCGGGCTGGCTCG
 GCTGCTGGACATTGACGAGACAGAGTACCATGCAGATGGGGGCAAG
 GTGCCCATCAAGTGGATGGCGCTGGAGTCCATTCTCCGCCGGCGGT
 CACCCACCAGAGTGATGTGTGGAGTTATGGTGTGACTGTGTGGGAGC
 TGATGACTTTTGGGGCCAAACCTTACGATGGGATCCCAGCCCCGGGAG
 ATCCCTGACCTGCTGGAAAAGGGGGAGCGGCTGCCCCAGCCCCCA
 TCTGCACCATTGATGTCTACATGATCATGGTCAAATGTTGGATGATTG
 ACTCTGAATGTCCGGCCAAGATTCCGGGAGTTGGTGTCTGAATTCTCC
 CGCATGGCCAGGGACCCCCAGCGCTTTGTGGTCATCCAGAATGAGG
 ACTTGGGCCCAGCCAGTCCCTTGGACAGCACCTTCTACCGCTCACTG
 CTGGAGGACGATGACATGGGGGACCTGGTGGATGCTGAGGAGTATC
 TGGTACCCCAGCAGGGCTTCTTCTGTCCAGACCCTGCCCCGGGCGCT
 GGGGGCATGGTCCACCACAGGCACCGCAGCTCATCTACCAGGAGTG
 GCGGTGGGGACCTGACACTAGGGCTGGAGCCCTCTGAAGAGGAGGC
 CCCCAGGTCTCCACTGGCACCCCTCCGAAGGGGCTGGCTCCGATGTAT
 TTGATGGTGACCTGGGAATGGGGGCAGCCAAGGGGCTGCAAAGCCT
 CCCCACACATGACCCCAGCCCTCTACAGCGGTACAGTGAGGACCCCA
 CAGTACCCCTGCCCTCTGAGACTGATGGCTACGTTGCCCCCTGACC
 TGCAGCCCCCAGCCTGAATATGTGAACCAGCCAGATGTTCCGGCCCCA
 GCCCCCTTCGCCCCGAGAGGGCCCTCTGCCTGCTGCCCCGACCTGCT
 GGTGCCACTCTGGAAAGGCCCAAGACTCTCTCCCCAGGGAAGAATGG
 GGTGCTCAAAGACGTTTTTTGCCTTTGGGGGTGCCGTGGAGAACCCCG
 AGTACTTGACACCCCAGGGAGGAGCTGCCCTCAGCCCCACCCTCCT
 CCTGCCTTCAGCCCAGCCTTCGACAACCTCTATTACTGGGACCAGGA
 CCCACCAGAGCGGGGGGCTCCACCCAGCACCTTCAAAGGGACACCT
 ACGGCAGAGAACCAGAGTACCTGGGTCTGGACGTGCCAGTGTGAA

10

20

30

40

【 0 0 3 8 】

【表 3 - 4】

CCAGAAGGCCAAGTCCGCAGAAGCCCTGATGTGTCCTCAGGGAGCA
GGGAAGGCCTGACTTCTGCTGGCATCAAGAGGTGGGAGGGCCCTCC
GACCACTTCCAGGGGAACCTGCCATGCCAGGAACCTGTCCTAAGGAA
CCTTCCTTCTGCTTGAGTTCCCAGATGGCTGGAAGGGGTCCAGCCT
CGTTGGAAGAGGAACAGCACTGGGGAGTCTTTGTGGATTCTGAGGCC
CTGCCAATGAGACTCTAGGGTCCAGTGGATGCCACAGCCCAGCTTG
GCCCTTTCCTTCCAGATCCTGGGTAAGCCTTAGGGAAGCTGG
CCTGAGAGGGGAAGCGGCCCTAAGGGAGTGTCTAAGAACAAAAGCG
ACCCATTCAGAGACTGTCCCTGAAACCTAGTACTGCCCCCATGAGG
AAGGAACAGCAATGGTGTGATCCAGGCTTTGTACAGAGTGCTTTT
CTGTTTAGTTTTACTTTTTTTGTTTTGTTTTTTAAAGATGAAATAAGA
CCCAGGGGGAGAATGGGTGTTGTATGGGGAGGCAAGTGTGGGGGGT
CCTTCTCCACACCCACTTTGTCCATTTGCAAATATATTTTGGAAAACA
GCTA

10

20

【 0 0 3 9 】

【表 4 - 1】

配列番号 3:

ATACTCCTAAGCTCCTCCCCGGCGGCGAGCCAGGGAGAAAGGATG
GCCGGCCTGGCGGCGCGGTTGGTCCTGCTAGCTGGGGCAGCGGCG
CTGGCGAGCGGCTCCCAGGGCGACCGTGAGCCGGTGTACCGCGACT
GCGTACTGCAGTGCGAAGAGCAGAACTGCTCTGGGGGCGCTCTGAA
TCACTTCCGCTCCCGCCAGCCAATCTACATGAGTCTAGCAGGCTGGA
CCTGTCCGGACGACTGTAAGTATGAGTGTATGTGGGTCACCGTTGGG
CTCTACCTCCAGGAAGGTCACAAAGTGCCTCAGTTCCATGGCAAGTG
GCCCTTCTCCCGGTTCTGTTCTTTCAAGAGCCGGCATCGGCCGTGG
CCTCGTTTCTCAATGGCCTGGCCAGCCTGGTGTGCTCTGCCGCTAC
CGCACCTTCGTGCCAGCCTCCTCCCCATGTACCACACCTGTGTGGC
CTTCGCCTGGGTGTCCCTCAATGCATGGTTCTGGTCCACAGTTTTCCA
CACCAGGGACACTGACCTCACAGAGAAAATGGACTACTTCTGTGCCT
CCTACTGTCATCCTACTCAATCTACCTGTGCTGCGTCAGGACCGTG
GGGCTGCAGCACCCAGCTGTGGTCAAGTGCCTTCCGGGCTCTCCTGC
TGCTCATGCTGACCGTGCAGTCTCCTACCTGAGCCTCATCCGCTTC

30

40

【 0 0 4 0 】

【表 4 - 2】

GACTATGGCTACAACCTGGTGGCCAACGTGGCTATTGGCCTGGTCAA
 CGTGGTGTGGTGGCTGGCCTGGTGCCTGTGGAACCAGCGGGCGGCTG
 CCTCACGTGCGCAAGTGCCTGGTGGTGGTCTTGCTGCTGCAGGGGC
 TGTCCCTGCTCGAGCTGCTTGACTTCCCACCGCTCTTCTGGGTCTG
 GATGCCCATGCCATCTGGCACATCAGCACCATCCCTGTCCACGTCCT
 CTTTTTCAGCTTTCTGGAAGATGACAGCCTGTACCTGCTGAAGGAATC
 AGAGGACAAGTTCAAGCTGGACTGAAGACCTTGGAGCGAGTCTGCC
 CAGTGGGGATCCTGCCCCCGCCCTGCTGGCCTCCCTTCTCCCCTCAA
 CCCTTGAGATGATTTTCTCTTTTCAACTTCTTGA ACTTGGACATGAAGG
 ATGTGGGCCCAGAATCATGTGGCCAGCCCACCCCTGTTGGCCCTCA
 CCAGCCTTGGAGTCTGTTCTAGGGAAGGCCTCCCAGCATCTGGGACT
 CGAGAGTGGGCAGCCCCTCTACCTCCTGGAGCTGAACTGGGGTGG
 ACTGAGTGTGCTCTTAGCTCTACCGGGAGGACAGCTGCCTGTTTCCT
 CCCCATCAGCCTCCTCCCCACATCCCAGCTGCCTGGCTGGGTCTG
 AAGCCCTCTGTCTACCTGGGAGACCAGGGACCACAGGCCTTAGGGAT
 ACAGGGGGTCCCCTTCTGTTACCACCCCCACCCTCCTCCAGGACAC
 CACTAGGTGGTGTGGATGCTTGTTCTTTGGCCAGCCAAGGTTACG
 GCGATTCTCCCCATGGGATCTTGAGGGACCAAGCTGCTGGGATTGGG
 AAGGAGTTTCACCCTGACCATTGCCCTAGCCAGGTTCCCAGGAGGCC
 TCACCATACTCCCTTTCAGGGCCAGGGCTCCAGCAAGCCCAGGGCAA
 GGATCCTGTGCTGCTGTCTGGTTGAGAGCCTGCCACCGTGTGTGGG
 AGTGTGGGCCAGGCTGAGTGCATAGGTGACAGGGCCGTGAGCATGG
 GCCTGGGTGTGTGTGAGCTCAGGCCTAGGTGCGCAGTGTGGAGACG
 GGTGTTGTGGGGGAAGAGGTGTGGCTTCAAAGTGTGTGTGTGCAGG
 GGGTGGGTGTGTTAGCGTGGGTTAGGGGAACGTGTGTGCGCGTGCT
 GGTGGGCATGTGAGATGAGTGA CTGCCGGTGAATGTGTCCACAGTTG
 AGAGGTTGGAGCAGGATGAGGGAATCCTGTCACCATCAATAATCACT
 TGTGGAGCGCCAGCTCTGCCAAGGGCGCCACCTGGGCGGACAGCCA
 GGAGCTCTCCATGGCCAGGCTGCCTGTGTGCATGTTCCCTGTCTGGT
 GCCCCTTTGCCCGCCTCCTGCAAACCTCACAGGGTCCCCACACAACA
 GTGCCCTCCAGAAGCAGCCCCTCGGAGGCAGAGGAAGGAAAATGGG

10

20

30

40

【 0 0 4 1 】

【表 4 - 3】

GATGGCTGGGGCTCTCTCCATCCTCCTTTTCTCCTTGCCTTCGCATGG
 CTGGCCTTCCCCTCCAAAACCTCCATTCCCCTGCTGCCAGCCCCTTT
 GCCATAGCCTGATTTTGGGGAGGAGGAAGGGGCGATTTGAGGGAGA
 AGGGGAGAAAGCTTATGGCTGGGTCTGGTTTCTTCCCTTCCCAGAGG
 GTCTTACTGTTCCAGGGTGGCCCCAGGGCAGGCAGGGGCCACACTA
 TGCCTGCGCCCTGGTAAAGGTGACCCCTGCCATTTACCAGCAGCCCT
 GGCATGTTCCCTGCCCCACAGGAATAGAATGGAGGGAGCTCCAGAAAC
 TTTCCATCCCAAAGGCAGTCTCCGTGGTTGAAGCAGACTGGATTTTGT
 CTCTGCCCTGACCCCTTGTCCCTCTTTGAGGGAGGGGAGCTATGCT
 AGGACTCCAACCTCAGGGACTCGGGTGGCCTGCGCTAGCTTCTTTTG
 ATACTGAAAACTTTTAAGGTGGGAGGGTGGCAAGGGATGTGCTTAATA
 AATCAATTCCAAGCCTCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

10

【 0 0 4 2】

【表 5】

配列番号 4:

GTCACACCCGGAAGCAGGGGCCCGAGCGGAGCCGGCCGCGATGAG
 CGGGGAGCCGGGGCAGACGTCCGTAGCGCCCCCTCCCGAGGAGGT
 CGAGCCGGGCAGTGGGGTCCGCATCGTGGTGGAGTACTGTGAACCC
 TGCGGCTTCGAGGCGACCTACCTGGAGCTGGCCAGTGCTGTGAAGG
 AGCAGTATCCGGGCATCGAGATCGAGTCGCGCCTCGGGGGCACAGG
 TGCCTTTGAGATAGAGATAAATGGACAGCTGGTGTCTCCAAGCTGGA
 GAATGGGGGCTTTCCCTATGAGAAAGATCTCATTGAGGCCATCCGAA
 GAGCCAGTAATGGAGAAACCCTAGAAAAGATCACCAACAGCCGTCT
 CCCTGCGTCATCCTGTGACTGCACAGGACTCTGGGTTCCCTGCTCTGT
 TCTGGGGTCCAAACCTTGGTCTCCCTTTGGTCCCTGCTGGGAGCTCCC
 CCTGCCTCTTTCCCCTACTTAGCTCCTTAGCAAAGAGACCCTGGCCTC
 CACTTTGCCCTTTGGGTACAAAGAAGGAATAGAAGATTCCGTGGCCTT
 GGGGGCAGGAGAGAGACACTCTCCATGAACACTTCTCCAGCCACCTC
 ATACCCCTTCCCAGGGTAAGTGCCACGAAAGCCCAGTCCACTCTT
 CGCCTCGGTAATACCTGTCTGATGCCACAGATTTTATTTATTCTCCCCT
 AACCCAGGGCAATGTCAGCTATTGGCAGTAAAGTGGCGCTACAAACA
 CTAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

20

30

40

【 0 0 4 3】

【表 6 - 1】

配列番号 5:

CGTCTCCCTCCCTGAAGACGTGGTCCCAGCCGGGTGTCCTGACGCTC
GGGGTTCAGGACAAGGGCACACAACCTGGTTCCGTTAAGCCCCCTCTCT
TGCTCAGACGCCATGGAGCTGGATCTGTCTCCACCTCATCTTAGCAG
CTCTCCGGAAGACCTTTGCCAGCCCCTGGGACCCCTCCTGGGACTC
CCCGGCCCCCTGATACCCTCTGCCTGAGGAGGTAAAGAGGTCCCA
GCCTCTCCTCATCCCAACCACCGGCAGGAACTTCGAGAGGAGGAGA
GGCGTGCCACCTCCCTCCCCTCTATCCCCAACCCCTTCCCTGAGCTC
TGCAGTCCCTCCCTCACAGAGCCCAATTCTCGGGGGCCCCCTCCAGTGC
AAGGGGGCTGCTCCCCGCGATGCCAGCCGCCCCCATGTAGTAAAG
GTGTACAGTGAGGATGGGGCCTGCAGGTCTGTGGAGGTGGCAGCAG
GTGCCACAGCTCGCCACGTGTGTGAAATGCTGGTGCAGCGAGCTCAC
GCCTTGAGCGACGAGACCTGGGGGCTGGTGGAGTGCCACCCCCACC
TAGCACTGGAGCGGGGTTTGGAGGACCACGAGTCCGTGGTGGAGT
GCAGGCTGCCTGGCCCGTGGGCGGAGATAGCCGCTTCGTCTTCCGG
AAAACTTCGCCAAGTACGAACTGTTCAAGAGCTCCCCACACTCCCTG
TTCCCAGAAAAAATGGTCTCCAGCTGTCTCGATGCACACACTGGTATA
TCCCATGAAGACCTCATCCAGAACTTCCTGAATGCTGGCAGCTTTCCT
GAGATCCAGGGCTTTCTGCAGCTGCGGGGTTTCAGGACGGAAGCTTTG
GAAACGCTTTTTCTGCTTCTTGCGCCGATCTGGCCTCTATTACTCCAC
CAAGGGCACCTCTAAGGATCCGAGGCACCTGCAGTACGTGGCAGAT
GTGAACGAGTCCAACGTGTACGTGGTGCAGCAGGGCCGCAAGCTCT
ACGGGATGCCCACTGACTTCGGTTTCTGTGTCAAGCCCAACAAGCTT
CGAAATGGCCACAAGGGGCTTCGGATCTTCTGCAGTGAAGATGAGCA
GAGCCGCACCTGCTGGCTGGCTGCCTTCCGCCTTCAAGTACGGG
GTGCAGCTGTACAAGAATTACCAGCAGGCACAGTCTCGCCATCTGCA
TCCATCTTGTTTGGGCTCCCCACCTTGAGAAGTGCCTCAGATAATAC
CCTGGTGGCCATGGACTTCTCTGGCCATGCTGGGCGTGTCATTGAGA
ACCCCCGGGAGGCTCTGAGTGTGGCCCTGGAGGAGGCCAGGCCTG
GAGGAAGAAGACAAACCACCGCCTCAGCCTGCCCATGCCAGCCTCC

10

20

30

40

【 0 0 4 4 】

【表 6 - 2】

GGCACGAGCCTCAGTGCAGCCATCCACCGCACCCAACCTCTGGTTCCA
 CGGGCGCATTTCCTGTGAGGAGAGCCAGCGGCTTATTGGACAGCAG
 GGCTTGGTAGACGGCCTGTTCTGGTCCGGGAGAGTCAGCGGAACC
 CCCAGGGCTTTGTCTCTCTTTGTGCCACCTGCAGAAAGTGAAGCATT
 ATCTCATCCTGCCGAGCGAGGAGGGCCGCCTGTACTTCAGCATG
 GATGATGGCCAGACCCGCTTCACTGACCTGCTGCAGCTCGTGGAGTT
 CCACCAGCTGAACCGCGGCATCCTGCCGTGCTTGCTGCGCCATTGCT
 GCACGCGGGTGGCCCTCTGACCAGGCCGTGGACTGGCTCATGCCTC
 AGCCCGCCTTCAGGCTGCCCGCCGCCCTCCACCCATCCAGTGGAC
 TCTGGGGCGCGGCCACAGGGGACGGGATGAGGAGCGGGAGGGTTC
 CGCCACTCCAGTTTTCTCCTCTGCTTCTTTGCCTCCCTCAGATAGAAA
 ACAGCCCCACTCCAGTCCACTCCTGACCCCTCTCCTCAAGGGAAGG
 CCTTGGGTGGCCCCCTCTCCTTCTCCTAGCTCTGGAGGTGCTGCTCT
 AGGGCAGGGAATTATGGGAGAAGTGGGGGCAGCCAGGCGGTTTTCA
 CGCCCCACACTTTGTACAGACCGAGAGGCCAGTTGATCTGCTCTGTT
 TTATACTAGTGACAATAAAGATTATTTTTTGGATACAAAAAAAAAAAAA
 AAAAAAAAAA

10

20

【 0 0 4 5 】

【表 7 - 1】

配列番号 6:

TTTTAGTTTCCTTGGGCCTGGAATCTGGACACACAGGGCTCCCCCCC
 GCCTCTGACTTCTCTGTCCGAAGTCCGGACACCCTCCTACCACCTGT
 AGAGAAGCGGGAGTGGATCTGAAATAAAATCCAGGAATCTGGGGGTT
 CCTAGACGGAGCCAGACTTCGGAACGGGTGTCCTGCTACTCCTGCTG
 GGGCTCCTCCAGGACAAGGGCACACAACCTGGTTCCGTTAAGCCCCTC
 TCTTGCTCAGACGCCATGGAGCTGGATCTGTCTCCACCTCATCTTAGC
 AGCTCTCCGGAAGACCTTTGCCAGCCCCTGGGACCCCTCCTGGGA
 CTCCCCGGCCCCCTGATACCCCTCTGCCTGAGGAGGTAAAGAGGTCC
 CAGCCTCTCCTCATCCCAACCACCGGCAGGAACTTCGAGAGGAGGA
 GAGGCGTGCCACCTCCCTCCCCTCTATCCCCAACCCTTCCCTGAGC
 TCTGCAGTCCCTCACAGAGCCCAATTCTCGGGGGCCCCTCCAGT
 GCAAGGGGGCTGCTCCCCCGCGATGCCAGCCGCCCCCATGTAGTAA

30

40

【 0 0 4 6 】

【表 7 - 2】

AGGTGTACAGTGAGGATGGGGCCTGCAGGTCTGTGGAGGTGGCAGC
 AGGTGCCACAGCTCGCCACGTGTGTGAAATGCTGGTGCAGCGAGCT
 CACGCCTTGAGCGACGAGACCTGGGGGCTGGTGGAGTGCCACCCCC
 ACCTAGCACTGGAGCGGGGTTTGGAGGACCACGAGTCCGTGGTGGGA
 AGTGCAGGCTGCCTGGCCCGTGGGCGGAGATAGCCGCTTCGTCTTC
 CGGAAAACTTCGCCAAGTACGAACTGTTCAAGAGCTCCCCACACTC
 CCTGTTCCCAGAAAAATGGTCTCCAGCTGTCTCGATGCACACACTG
 GTATATCCCATGAAGACCTCATCCAGAACTTCCTGAATGCTGGCAGCT
 TTCTGAGATCCAGGGCTTTCTGCAGCTGCGGGGTTTCAGGACGGAAG
 CTTTGGAAACGCTTTTTCTGCTTCTTGCGCCGATCTGGCCTCTATTAC
 TCCACCAAGGGCACCTCTAAGGATCCGAGGCACCTGCAGTACGTGGC
 AGATGTGAACGAGTCCAACGTGTACGTGGTGACGCAGGGCCGCAAG
 CTCTACGGGATGCCCACTGACTTCGGTTTCTGTGTCAAGCCCAACAA
 GCTTCGAAATGGCCACAAGGGGCTTCGGATCTTCTGCAGTGAAGATG
 AGCAGAGCCGCACCTGCTGGCTGGCTGCCTTCGCCTCTTCAAGTAC
 GGGGTGCAGCTGTACAAGAATTACCAGCAGGCACAGTCTCGCCATCT
 GCATCCATCTTGTGGGCTCCCCACCCTTGAGAAGTGCCTCAGATAA
 TACCCTGGTGGCCATGGACTTCTCTGGCCATGCTGGGCGTGTGATTG
 AGAACCCCGGGAGGCTCTGAGTGTGGCCCTGGAGGAGGCCAGGC
 CTGGAGGAAGAAGACAAACCACCGCCTCAGCCTGCCCATGCCAGCCT
 CCGGCACGAGCCTCAGTGCAGCCATCCACCGCACCCAACTCTGGTTC
 CACGGGCGCATTTCCCGTGAGGAGAGCCAGCGGCTTATTGGACAGC
 AGGGCTTGGTAGACGGCCTGTTCCCTGGTCCGGGAGAGTCAGCGGAA
 CCCCCAGGGCTTTGTCTCTCTTTGTGCCACCTGCAGAAAGTGAAGC
 ATTATCTCATCCTGCCGAGCGAGGAGGAGGGCCGCCTGTACTTCAGC
 ATGGATGATGGCCAGACCCGCTTCACTGACCTGCTGCAGCTCGTGGA
 GTTCCACCAGCTGAACCGCGGCATCCTGCCGTGCTTGCTGCGCCATT
 GCTGCACGCGGGTGGCCCTCTGACCAGGCCGTGGACTGGCTCATGC
 CTCAGCCCGCCTTCAGGCTGCCCGCCGCCCTCCACCCATCCAGTG
 GACTCTGGGGCGCGGCCACAGGGGACGGGATGAGGAGCGGGAGGG
 TTCGCCACTCCAGTTTTCTCCTCTGCTTCTTTGCCTCCCTCAGATAG

10

20

30

40

【 0 0 4 7 】

【表 7 - 3】

AAAACAGCCCCACTCCAGTCCACTCCTGACCCCTCTCCTCAAGGGA
 AGGCCTTGGGTGGCCCCCTCCTTCTCCTAGCTCTGGAGGTGCTGC
 TCTAGGGCAGGGAATTATGGGAGAAGTGGGGGCAGCCAGGCGGTT
 TCACGCCCCACACTTTGTACAGACCGAGAGGCCAGTTGATCTGCTCT
 GTTTTATACTAGTGACAATAAAGATTATTTTTTGATACAAAAAAAAAAAA
 AAAAAAAAAAAAA

10

【 0 0 4 8 】

【表 8 - 1】

配列番号 7:

GGCGCTACTGAGGCCGCGGAGCCGACTGCGGTTGGGGCGGGAAG
 AGCCGGGGCCGTGGCTGACATGGAGCAGCCCTGCTGCTGAGGCCGC
 GCCCTCCCCGCCCTGAGGTGGGGGCCACCAGGATGAGCAAGCTGC
 CCAGGGAGCTGACCCGAGACTTGGAGCGCAGCCTGCCTGCCGTGGC
 CTCCTGGGCTCCTCACTGTCCCACAGCCAGAGCCTCTCCTCGCACC
 TCCTTCCGCCGCTGAGAAGCGAAGGGCCATCTCTGATGTCCGCCGC
 ACCTTCTGTCTCTTCGTCACCTTCGACCTGCTCTTCATCTCCCTGCTC
 TGGATCATCGAACTGAATACCAACACAGGCATCCGTAAGAACTTGGA
 GCAGGAGATCATCCAGTACAACCTTTAAACTTCCTTCTTCGACATCTTT
 GTCTGGCCTTCTCCGCTTCTCTGGACTGCTCCTAGGCTATGCCGT
 GCTGCGGCTCCGGCACTGGTGGGTGATTGCGGTCACGACGCTGGTG
 TCCAGTGCATTCTCATTGTCAAGGTCATCCTCTCTGAGCTGCTCAGC
 AAAGGGGCATTTGGCTACCTGCTCCCCATCGTCTCTTTTGTCTCGCC
 TGGTTGGAGACCTGGTTCCTTGACTTCAAAGTCCTACCCAGGAAGC
 TGAAGAGGAGCGATGGTATCTTGCCGCCAGGTTGCTGTTGCCCGTG
 GACCCCTGCTGTTCTCCGGTGCTCTGTCCGAGGGACAGTTCTATTCA
 CCCCCAGAATCCTTTGCAGCGTCTGACAATGAATCAGATGAAGAAGTT
 GCTGGGAAGAAAAGTTTCTCTGCTCAGGAGCGGGAGTACATCCGCCA
 GGGGAAGGAGGCCACGGCAGTGGTGGACCAGATCTTGGCCCAGGAA
 GAGAACTGGAAGTTTGAGAAGAATAATGAATATGGGGACACCGTGTA
 CACCATTGAAGTTCCCTTTCACGGCAAGACGTTTATCCTGAAGACCTT
 CCTGCCCTGTCTGCGGAGCTCGTGTACCAGGAGGTGATCCTGCAG
 CCCGAGAGGATGGTGCTGTGGAACAAGACAGTGACTGCCTGCCAGAT

20

30

40

【 0 0 4 9 】

【表 8 - 2】

CCTGCAGCGAGTGGAAGACAACACCCTCATCTCCTATGACGTGTCTG
 CAGGGGCTGCGGGCGGCGTGGTCTCCCAAGGGACTTCGTGAATGT
 CCGGCGCATTGAGCGGCGCAGGGACCGATACTTGTTCATCAGGGATC
 GCCACCTCACACAGTGCCAAGCCCCGACGCACAAATATGTCCGGG
 GAGAGAATGGCCCTGGGGGCTTCATCGTGCTCAAGTCGGCCAGTAAC
 CCCC GTGTTTGCACCTTTGTCTGGATTCTTAATACAGATCTCAAGGGC
 CGCCTGCCCGGTACCTCATCCACCAGAGCCTCGCGGCCACCATGTT
 TGAATTTGCCTTTCACCTGCGACAGCGCATCAGCGAGCTGGGGGCC
 GGGCGTGACTGTGCCCCCTCCACCCTGCGGGCCAGGGTCTGTGCG
 CCACCACTTCCAGAGCCAGAAAGGGTGCCAGTTGGGCTCGCACTGC
 CCACATGGGACCTGGCCCCAGGCTGTCACCCTCCACCGAGCCACGC
 AGTGCCTGGAGTTGACTGACTGAGCAGGCTGTGGGGTGGAGCACTG
 GACTCCGGGGCCCCACTGGCTGGAGGAAGTGGGGTCTGGCCTGTTG
 ATGTTTACATGGCGCCCTGCCTCCTGGAGGACCAGATTGCTCTGCC
 CACCTTGCCAGGGCAGGGTCTGGGCTGGGCACCTGACTTGGCTGGG
 GAGGACCAGGGCCCTGGGCAGGGCAGGGCAGCCTGTCACCCGTGT
 GAAGATGAAGGGGCTCTTCATCTGCCTGCGCTCTCGTCGGTTTTTTTA
 GGATTATTGAAAGAGTCTGGGACCCTTGTTGGGGAGTGGGTGGCAGG
 TGGGGGTGGGCTGCTGGCCATGAATCTCTGCCTCTCCAGGCTGTCC
 CCCTCCTCCAGGGCCTCCTGGGGGACCTTTGTATTAAGCCAATTAA
 AAACATGAATTTAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
 AAAAAAAAAAAAA

10

20

30

【 0 0 5 0 】

【表 9 - 1】

配列番号 8:

AAGTGCCGTTTTCGGTTTAATCTAGTGTGTGACTGGGTCTGTGTGAGG
 GAGAGAGTGTGTGTGGTGTGGAGGTGAAACGGAGGCAAGAAAGGGG
 GCTACCTCAGGAGCGAGGGACAAAGGGGGCGTGAGGCACCTAGGCC
 GCGGCACCCCGGCGACAGGAAGCCGTCCTGAACCGGGCTACCGGGT
 AGGGGAAGGGCCCGCGTAGTCCTCGCAGGGCCCCAGAGCTGGAGTC
 GGCTCCACAGCCCCGGGCCGTCGGCTTCTCACTTCTGGACCTCCC
 CGGCGCCCGGGCCTGAGGACTGGCTCGGCGGAGGGAGAAGAGGAA

40

【 0 0 5 1 】

【表 9 - 2】

ACAGACTTGAGCAGCTCCCCGTTGTCTCGCAACTCCACTGCCGAGGA
 ACTCTCATTCTTCCCTCGCTCCTTCACCCCCACCTCATGTAGAAGG
 GTGCTGAGGCGTTCGGGAGGGAGGAGCCTGGGCTACCGTCCCT
 GCCCTCCCCACCCCCTTCCCGGGGCGCTTTGGTGGGCGTGGAGTTG
 GGGTTGGGGGGGTGGGTGGGGGTTGCTTTTTGGAGTGCTGGGGAAC
 TTTTTCCCTTCTTCAGGTCAGGGGAAAGGGAATGCCCAATTCAGAGA
 GACATGGGGGCAAGAAGGACGGGAGTGGAGGAGCTTCTGGAACCTT
 GCAGCCGTCATCGGGAGGCGGCAGCTCTAACAGCAGAGAGCGTCAC
 CGCTTGGTATCGAAGCACAAGCGGCATAAGTCCAAACTCCAAAGA
 CATGGGGTTGGTGACCCCGAAGCAGCATCCCTGGGCACAGTTATCA
 AACCTTTGGTGGAGTATGATGATATCAGCTCTGATTCCGACACCTTCT
 CCGATGACATGGCCTTCAAAGTAGACCGAAGGGAGAACGACGAACGT
 CGTGGATCAGATCGGAGCGACCGCCTGCACAAACATCGTCACCACCA
 GCACAGGCGTTCCCGGGACTTACTAAAAGCTAAACAGACCGAAAAAG
 AAAAAAGCCAAGAAGTCTCCAGCAAGTCGGGATCGATGAAGGACCGG
 ATATCGGGAAGTTCAAAGCGTTCGAATGAGGAGACTGATGACTATGG
 GAAGGCGCAGGTAGCCAAAAGCAGCAGCAAGGAATCCAGGTCATCC
 AAGCTCCACAAGGAGAAGACCAGGAAAGAACGGGAGCTGAAGTCTG
 GGCACAAAGACCGGAGTAAAAGTCATCGAAAAAGGGAAACACCCAAA
 AGTTACAAAACAGTGGACAGCCCAAACGGAGATCCAGGAGCCCCCA
 CAGGAAGTGGTCTGACAGCTCCAAACAAGATGATAGCCCCTCGGGAG
 CTTCTTATGGCCAAGATTATGACCTTAGTCCCTCACGATCTCATACCT
 CGAGCAATTATGACTCCTACAAGAAAAGTCCTGGAAGTACCTCGAGAA
 GGCAGTCGGTCAGTCCCCCTTACAAGGAGCCTTCGGCCTACCAGTCC
 AGCACCCGGTCACCGAGCCCCTACAGTAGGCGACAGAGATCTGTCA
 GTCCCTATAGCAGGAGACGGTCGTCCAGCTACGAAAGAAGTGGCTCT
 TACAGCGGGCGATCGCCCAGTCCCTATGGTTCGAAGGCGGTCCAGCA
 GCCCTTCTGAGCAAGCGGTCTCTGAGTCGGAGTCCACTCCCCAGT
 AGGAAATCCATGAAGTCCAGAAGTAGAAGTCCTGCATATTCAAGACAT
 TCATCTTCTCATAGTAAAAAGAAGAGATCCAGTTCACGCAGTCGTCAT
 TCCAGTATCTCACCTGTCAGGCTTCCACTTAATTCCAGTCTGGGAGCT

10

20

30

40

【 0 0 5 2 】

【表 9 - 3】

GAACTCAGTAGGAAAAAGAAGGAAAGAGCAGCTGCTGCTGCTGCAGC
 AAAGATGGATGGAAAGGAGTCCAAGGGTTACCTGTATTTTTGCCTAG
 AAAAGAGAACAGTTCAGTAGAGGCTAAGGATTCAGGTTTGGAGTCTAA
 AAAGTTACCCAGAAGTGTAATAATTGGAAAAATCTGCCCCAGATACTGA
 ACTGGTGAATGTAACACATCTAAACACAGAGGTAAAAAATTCTTCAGA
 TACAGGGAAAGTAAAGTTGGATGAGAACTCCGAGAAGCATCTTGTTAA
 AGATTTGAAAGCACAGGGAACAAGAGACTCTAAACCCATAGCACTGAA
 AGAGGAGATTGTTACTCCAAAGGAGACAGAAACATCAGAAAAGGAGA
 CCCCTCCACCTCTTCCCACAATTGCTTCTCCCCACCCCCTCTACCAA
 CTACTACCCCTCCACCTCAGACACCCCCTTTGCCACCTTTGCCTCCAA
 TACCAGCTCTTCCACAGCAACCACCTCTGCCTCCTTCTCAGCCAGCAT
 TTAGTCAGGTTCTGCTTCCAGTACTTCAACTTTGCCCCCTTCTACTCA
 CTCAAAGACATCTGCTGTGTCTCTCAGGCAAATTCTCAGCCCCCTGT
 ACAGGTTTCTGTGAAGACTCAAGTATCTGTAACAGCTGCTATTCCACA
 CCTGAAAACCTTCAACGTTGCCTCCTTTGCCCTCCCACCCTTATTACC
 TGGAGATGATGACATGGATAGTCCAAAAGAACTCTTCTTCAAACC
 TGTGAAGAAAGAGAAGGAACAGAGGACACGTCACTTACTCACAGACC
 TTCCTCTCCCTCCAGAGCTCCCTGGTGGAGATCTGTCTCCCCAGAC
 TCTCCAGAACCAAAGGCAATCACACCACCTCAGCAACCATATAAAAAG
 AGACCAAAAATTTGTTGTCTCGTTATGGAGAAAGAAGACAAACAGAA
 AGCGACTGGGGGAAACGCTGTGTGGACAAGTTTGACATTATTGGGAT
 TATTGGAGAAGGAACCTATGGCCAAGTATATAAAGCCAAGGACAAAGA
 CACAGGAGAACTAGTGGCTCTGAAGAAGGTGAGACTAGACAATGAGA
 AAGAGGGCTTCCAATCACAGCCATTCGTGAAATCAAATCCTTCGTC
 AGTTAATCCACCGAAGTGTTGTTAACATGAAGGAAATTGTACAGATA
 AACAAGATGCACTGGATTTCAAGAAGGACAAAGGTGCCTTTTACCTTG
 TATTTGAGTATATGGACCATGACTTAATGGGACTGCTAGAATCTGGTT
 TGGTGCACCTTTTCTGAGGACCATATCAAGTCGTTTCATGAAACAGCTAA
 TGGAAGGATTGGAATACTGTCACAAAAAGAATTTCTGCATCGGGATA
 TTAAGTGTCTAACATTTTGTCTGAATAACAGTGGGCAAATCAAACCTAGC
 AGATTTTGGACTTGCTCGGCTCTATAACTCTGAAGAGAGTCGCCCTTA

10

20

30

40

【 0 0 5 3 】

【表 9 - 4】

CACAAACAAAGTCATTACTTTGTGGTACCGACCTCCAGAACTACTGCT
AGGAGAGGAACGTTACACACCAGCCATAGATGTTTGGAGCTGTGGAT
GTATTCTTGGGGAACATTCACAAAGAAGCCTATTTTTCAAGCCAATCT
GGAACTGGCTCAGCTAGAACTGATCAGCCGACTTTGTGGTAGCCCTT
GTCCAGCTGTGTGGCCTGATGTTATCAAACCTGCCCTACTTCAACACCA
TGAAACCGAAGAAGCAATATCGAAGGCGTCTACGAGAAGAATTCTCTT
TCATTCTTCTGCAGCACTTGATTTATTGGACCACATGCTGACACTAG
ATCCTAGTAAGCGGTGCACAGCTGAACAGACCCTACAGAGCGACTTC
CTTAAAGATGTCGAACTCAGCAAATGGCTCCTCCAGACCTCCCCAC
TGGCAGGATTGCCATGAGTTGTGGAGTAAGAAACGGCGACGTCAGCG
ACAAAGTGGTGTGTAGTCGAAGAGCCACCTCCATCCAAAACCTTCTCG
AAAAGAACTACCTCAGGGACAAGTACTGAGCCTGTGAAGAACAGCA
GCCAGCACCACTCAGCCTGCTCCTGGCAAGGTGGAGTCTGGGGC
TGGGGATGCAATAGGCCTTGCTGACATCACACAACAGCTGAATCAA
GTGAATTGGCAGTGTTATTAACCTGCTGCAGAGCCAAACCGACCTG
AGCATCCCTCAAATGGCACAGCTGCTTAACATCCACTCCAACCCAGA
GATGCAGCAGCAGCTGGAAGCCCTGAACCAATCCATCAGTGCCCTGA
CGGAAGCTACTTCCCAGCAGCAGGACTCAGAGACCATGGCCCCAGA
GGAGTCTTTGAAGGAAGCACCTCTGCCCCAGTGATCCTGCCTTCAG
CAGAACAGACGACCCTTGAAGCTTCAAGCACACCAGCTGACATGCAG
AATATATTGGCAGTTCTCTTGAGTCAGCTGATGAAAACCCAAGAGCCA
GCAGGCAGTCTGGAGGAAAACAACAGTGACAAGAACAGTGGGCCAC
AGGGGCCCCGAAGAACTCCCACAATGCCACAGGAGGAGGCAGCAGA
GAAGAGGCCCCCTGAGCCCCCGGACCTCCACCGCCGCCACCTCCA
CCCCCTCTGGTTGAAGGCGATCTTTCCAGCGCCCCCAGGAGTTGAA
CCCAGCCGTGACAGCCGCCTTGCTGCAACTTTTATCCCAGCCTGAAG
CAGAGCCTCCTGGCCACCTGCCACATGAGCACCAAGGCCTTGAGACCA
ATGGAGTACTCCACCCGACCCCGTCCAAACAGGACTTATGGAAACAC
TGATGGGCCTGAAACAGGGTTCAGTGCCATTGACACTGATGAACGAA
ACTCTGGTCCAGCCTTGACAGAATCCTTGGTCCAGACCCTGGTGAAG
AACAGGACCTTCTCAGGCTCTCTGAGCCACCTTGGGGAGTCCAGCAG

10

20

30

40

【 0 0 5 4 】

【表 9 - 5】

TTACCAGGGCACAGGGTCAGTGCAGTTTCCAGGGGACCAGGACCTC
CGTTTTGCCAGGGTCCCCTTAGCGTTACACCCGGTGGTCGGGCAACC
ATTCCTGAAGGCTGAGGGAAGCAGCAATTCTGTGGTACATGCAGAGA
CCAAATTGCAAACTATGGGGAGCTGGGGCCAGGAACCACTGGGGC
CAGCAGCTCAGGAGCAGGCCTTCACTGGGGGGGCCCAACTCAGTCT
TCTGCTTATGGAAACTCTATCGGGGGCCTACAAGAGTCCCACCAAG
AGGGGGAAGAGGGAGAGGAGTTCCTTACTAACCCAGAGACTTCAGTG
TCCTGAAAGATTCCTTTCCTATCCATCCTTCCATCCAGTTCTCTGAATC
TTTAATGAAATCATTGGCCAGAGCGAGGTAATCATCTGCATTTGGCTA
CTGCAAAGCTGTCCGTTGTATTCCCTTGCTCACTTGCTACTAGCAGGCG
ACTTACGAAATAATGATGTTGGCACCAGTTCCCCCTGGATGGGCTATA
GCCAGAACATTTACTTCAACTCTACCTTAGTAGATAACAAGTAGAGAATA
TGGAGAGGATCATTACATTGAAAAGTAAATGTTTTATTAGTTCATTGCC
TGCCTTACTGATCGGAAGAGAGAAAGAACAGTTTCAGTATTGAGATG
GCTCAGGAGAGGCTCTTTGATTTTTAAAGTTTTGGGGTGGGGGATTGT
GTGTGGTTTCTTTCTTTTGAATTTAATTTAGGTGTTTTGGGTTTTTTTC
CTTTAAAGAGAATAGTGTTCAAAAATTTGAGCTGCTCTTTGGCTTTTG
CTATAAGGGAAACAGAGTGGCCTGGCTGATTTGAATAAATGTTTCTTT
CCTCTCCACCATCTCACATTTTGCTTTTAAGTGAACACTTTTTCCCCAT
TGAGCATCTTGAACATACTTTTTTTCCAAATAAATTAATCATCCTTAAAG
TTTACTCCACTTTGACAAAAGATACGCCCTTCTCCCTGCACATAAAGC
AGGTTGTAGAACGTGGCATTCTTGGGCAAGTAGGTAGACTTTACCCA
GTCTCTTTCCTTTTTTGCTGATGTGTGCTCTCTCTCTCTCTCTCTCT
CT
TCTCGCTGTTTCTCTCTCTTTGAGGCATTTGTTTGGAAAAATCGTTGA
GATGCCCAAGAACCTGGGATAATTCTTTACTTTTTTTGAAATAAAGGAA
AGGAAATTCAGACTCTTACATTGTTCTCTGTAACCTTCAATTCTAAAA
TGTTTTGTTTTTAAACCATGTTCTGATGGGGAAGTTGATTTGTAAGTG
TGGACAGCTTGGACATTGCTGCTGAGCTGTGGTTAGAGATGATGCCT
CCATTCTAGAGGGCTAATAACAGCATTTAGCATATTGTTTACACATAT
ATTTTTATGTCAAAAAAAAAACAAAACCTTTCAAACAGAGCATTGTGA

10

20

30

40

【 0 0 5 5 】

【表 9 - 6】

TATTGTCAAAGAGAAAAACAAATCCTGAAGATACATGGAAATGTAACC
 TAGTTTAGGGTGGGTATTTTTCTGAAGATACATCAATACCTGACCTTTT
 TAAAAAAATAATTTTAAACAGCATACTGTGAGGAAGAACAGTATTGA
 CATACCACATCCCAGCATGTGTACCCTGCCAGTTCTTTTAGGGATT
 TTCCTCAAAGAGATTTGGATTTGGTTTTGGTAAAAGGGGTTAAATTGT
 GCTTCCAGGCAAGAACTTTGCCTTATCATAAACAGGAAATGAAAAAGG
 GAAGGGCTGTCAGGATGGGATAATTTGGGAGGCTTCTCATTCTGGCT
 TCTATTTCTATGTGAGTACCAGCATATAGAGTGTTTTAAAAACAGATAC
 ATGTCATATAATTTATCTGCACAGACTTAGACCTTCAGGAAACATAGGT
 TAAGCCCCCTTTACAAAGAAAAAGTAAACATACTTCAGCATCTTGGA
 GGGTAGTTTTCAAACTCAAGTTTCATGTTTCAATGCCAAGTTCTTATT
 TAAAAAAATAAAATCTACTTATAAGAGAAAGGTGCATTACTTAAAAAAA
 AAAAATTTAAAGAAATGAAAGAAGAACCCTCTTCAGATACTTACTTGA
 AGACTGTTTTCCCTGTTAATGAGATATAGCTAGATATCGGTGTGTGT
 ATTTCTTTATTATTCTCTGGTTTTTGTCTGGCCTTGCCTCCAGGGCCA
 AACACTGATTTAGAAAGAGAGCCTTCTAGCTATTTTGGCATTGATGGC
 TTTTATACCAGTGTGTCCAGTTAGATTTACTAGGCTTACTGACATGCT
 ATTGGTAAATCGCATTAAAGTTCATCTGAACCTTCTGTCTGTTGACTTC
 TTAGTCCTCAGACATGGGCCTTTGTGTTTTAGAATATTTGAATTTGAGT
 TATTGGGCCCCACTCCCTGTTTTTTATTAAGAACGTGAGCCTGGGAT
 ACTTTCAGAAGTATCTGTTCAATGAAAAAAAGTTGGTTTCCCATCAAAT
 ATGAATAAAATTCTCTATATATTTTATTGTTTTGGTTATCAGCAGTCA
 TCAATAATGTTTTTCCCTCCCCTCTCCCACCTCTTATTTTTAATTATGCC
 AAATATCCTAAATAATACTTAAGCCTCCATTCCCTCATCCCTACTAG
 GGAAGGGGGTGTGATGTGTGAGTGTATGTGTATGTATGATCCCA
 TCTACCCCCACCCCCATTTTGGGAGTCTTTTAAAATGAAAACAAAGT
 TTGGTAGTTTTGACTATTTCTAAAAGCAGAGGAGAAAAAAAACCTTATT
 TAAATATCCTGGAATCTGTATGGAGGAAGAAAAGGTATTTGTTAATTTT
 TCAGTTACGTTATCTATAAACATGATGGAAGTAAAGTTTTGGCAGAATT
 TCACCTTGACTATTTGAAAATTACAGACCCAATTAATTCCATTCAAAG
 TGGTTTTCGTTTTGTTTTAATTATTGTACAATGAGAGATATTGTCTATTA

10

20

30

40

【 0 0 5 6 】

【表 9 - 7】

AATACATTATTTTGAACAGATGAGAAATCTGATTCTGTTTCATGAGTGGG
 AGGCAAACTGGTTTGACCGTGATCATTTTTGTGGTTTTGAAAACAAAT
 AACTTGACCCAGTTTCCTTAGTTTTTTCTTCAACTGTCCATAGGAACG
 ATAAGTATTTGAAAGCAACATCAAATCTATACGTTTAAAGCAGGGCAG
 TTAGCACAAATTTGCAAGTAGAACTTCTATTAGCTTATGCCATAGACAT
 CACCCAACCACTTGTATGTGTGTGTGTATATATAATATGCATATATAGT
 TACCGTGCTAAAATGGTTACCAGCAGGTTTTGAGAGAGAATGCTGCAT
 CAGAAAAGTGTCAGTTGCCACCTCATTCTCCCTGATTTAGGTTCCCTGA
 CACTGATTCCTTTCTCTCTCGTTTTTTGACCCCCATTGGGTGTATCTTGT
 CTATGTACAGATATTTTGTAAATATATTAATTTTTTTCTTTCAGTTTATAA
 AATGGAAAGTGGAGATTGAAAATTAATATTTCTGTTACTATACCA
 AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

10

【 0 0 5 7 】

【表 1 0 - 1】

20

配列番号 9:

AAGTGCCGTTTCGGTTTAATCTAGTGTGTGACTGGGTCTGTGTGAGG
 GAGAGAGTGTGTGTGGTGTGGAGGTGAAACGGAGGCAAGAAAGGGG
 GCTACCTCAGGAGCGAGGGACAAAGGGGGCGTGAGGCACCTAGGCC
 GCGGCACCCCGGCGACAGGAAGCCGTCCTGAACCGGGCTACCGGGT
 AGGGGAAGGGCCCGCGTAGTCCTCGCAGGGCCCCAGAGCTGGAGTC
 GGCTCCACAGCCCCGGGCCGTCGGCTTCTCACTTCCCTGGACCTCCC
 CGGCGCCCCGGGCCTGAGGACTGGCTCGGCGGAGGGAGAAGAGGAA
 ACAGACTTGAGCAGCTCCCCGTTGTCTCGCAACTCCACTGCCGAGGA
 ACTCTCATTTCTTCCCTCGCTCCTTACCCCCCACCTCATGTAGAAGG
 GTGCTGAGGCGTCGGGAGGGAGGAGGAGCCTGGGCTACCGTCCCT
 GCCCTCCCCACCCCTTCCCGGGGCGCTTTGGTGGGCGTGGAGTTG
 GGGTTGGGGGGGTGGGTGGGGGTTGCTTTTTGGAGTGCTGGGGAAC
 TTTTTCCCTTCTTCAGGTCAGGGGAAAGGGAATGCCCAATTCAGAGA
 GACATGGGGGCAAGAAGGACGGGAGTGGAGGAGCTTCTGGAACTTT
 GCAGCCGTCATCGGGAGGCGGCAGCTCTAACAGCAGAGAGCGTCAC
 CGCTTGGTATCGAAGCACAAGCGGCATAAGTCCAAACACTCCAAAGA
 CATGGGGTTGGTGACCCCGAAGCAGCATCCCTGGGCACAGTTATCA

30

40

【 0 0 5 8 】

【表 1 0 - 2】

AACCTTTGGTGGAGTATGATGATATCAGCTCTGATTCCGACACCTTCT
CCGATGACATGGCCTTCAAAGTAGACCGAAGGGAGAACGACGAACGT
CGTGGATCAGATCGGAGCGACCGCCTGCACAAACATCGTCACCACCA
GCACAGGCGTTCCCGGGACTTACTAAAAGCTAAACAGACCGAAAAAG
AAAAAGCCAAGAAGTCTCCAGCAAGTCGGGATCGATGAAGGACCGG
ATATCGGGAAGTTCAAAGCGTTCGAATGAGGAGACTGATGACTATGG
GAAGGCGCAGGTAGCCAAAAGCAGCAGCAAGGAATCCAGGTCATCC
AAGCTCCACAAGGAGAAGACCAGGAAAGAACGGGAGCTGAAGTCTG
GGCACAAGACCGGAGTAAAAGTCATCGAAAAAGGGAAACACCCAAA
AGTTACAAAACAGTGGACAGCCAAAACGGAGATCCAGGAGCCCCCA
CAGGAAGTGGTCTGACAGCTCCAAACAAGATGATAGCCCCTCGGGAG
CTTCTTATGGCCAAGATTATGACCTTAGTCCCTCACGATCTCATACT
CGAGCAATTATGACTCCTACAAGAAAAGTCCTGGAAGTACCTCGAGAA
GGCAGTCGGTCAGTCCCCCTTACAAGGAGCCTTCGGCCTACCAGTCC
AGCACCCGGTCACCGAGCCCCTACAGTAGGCGACAGAGATCTGTCA
GTCCCTATAGCAGGAGACGGTCGTCCAGCTACGAAAGAAGTGGCTCT
TACAGCGGGCGATCGCCCAGTCCCTATGGTCGAAGGCGGTCCAGCA
GCCCTTTCCTGAGCAAGCGGTCTCTGAGTCGGAGTCCACTCCCCAGT
AGGAAATCCATGAAGTCCAGAAGTAGAAGTCCTGCATATTCAAGACAT
TCATCTTCTCATAGTAAAAGAAGAGATCCAGTTCACGCAGTCGTCAT
TCCAGTATCTCACCTGTCAGGCTTCCACTTAATTCCAGTCTGGGAGCT
GAACTCAGTAGGAAAAAGAAGGAAAGAGCAGCTGCTGCTGCTGCAGC
AAAGATGGATGGAAAGGAGTCCAAGGGTTCACCTGTATTTTTGCCTAG
AAAAGAGAACAGTTCAGTAGAGGCTAAGGATTCAGGTTTGGAGTCTAA
AAAGTTACCCAGAAGTGTAATAATTGGAAAAATCTGCCCCAGATACTGA
ACTGGTGAATGTAACACATCTAAACACAGAGGTAAAAAATTCTTCAGA
TACAGGGAAAGTAAAGTTGGATGAGAACTCCGAGAAGCATCTTGTTAA
AGATTTGAAAGCACAGGGAACAAGAGACTCTAAACCCATAGCACTGAA
AGAGGAGATTGTTACTCCAAAGGAGACAGAAACATCAGAAAAGGAGA
CCCCTCCACCTCTTCCCACAATTGCTTCTCCCCACCCCCTCTACCAA
CTACTACCCCTCCACCTCAGACACCCCCTTTGCCACCTTTGCCTCCAA

10

20

30

40

【 0 0 5 9 】

【表 1 0 - 3】

TACCAGCTCTTCCACAGCAACCACCTCTGCCTCCTTCTCAGCCAGCAT
 TTAGTCAGGTTCCCTGCTTCCAGTACTTCAACTTTGCCCCCTTCTACTCA
 CTCAAAGACATCTGCTGTGTCTCTCAGGCAAATTCTCAGCCCCCTGT
 ACAGGTTTCTGTGAAGACTCAAGTATCTGTAACAGCTGCTATTCCACA
 CCTGAAACTTCAACGTTGCCTCCTTTGCCCTCCCACCCTTATTACC
 TGGAGATGATGACATGGATAGTCCAAAAGAACTCTTCCTTCAAACC
 TGTGAAGAAAGAGAAGGAACAGAGGACACGTCACTTACTCACAGACC 10
 TTCTCTCCCTCCAGAGCTCCCTGGTGGAGATCTGTCTCCCCCAGAC
 TCTCCAGAACCAAAGGCAATCACACCACCTCAGCAACCATATAAAAAG
 AGACCAAAAATTTGTTGTCTCGTTATGGAGAAAGAAGACAAACAGAA
 AGCGACTGGGGGAAACGCTGTGTGGACAAGTTTGACATTATTGGGAT
 TATTGGAGAAGGAACCTATGGCCAAGTATATAAAGCCAAGGACAAAGA
 CACAGGAGAAGTGTGGCTCTGAAGAAGGTGAGACTAGACAATGAGA
 AAGAGGGCTTCCAATCACAGCCATTCGTGAAATCAAATCCTTCGTC
 AGTTAATCCACCGAAGTGTTGTTAACATGAAGGAAATTGTCACAGATA 20
 AACAAAGATGCACTGGATTTCAAGAAGGACAAAGGTGCCTTTTACCTTG
 TATTTGAGTATATGGACCATGACTTAATGGGACTGCTAGAATCTGGTT
 TGGTGCACTTTTCTGAGGACCATATCAAGTCGTTTCATGAAACAGCTAA
 TGAAGGATTGGAATACTGTCACAAAAGAATTTCTGCATCGGGATA
 TTAAGTGTTCTAACATTTTGCTGAATAACAGTGGGCAAATCAAAGTACG
 AGATTTTGGACTTGCTCGGCTCTATAACTCTGAAGAGAGTCGCCCTTA
 CACAAACAAAGTCATTACTTTGTGGTACCGACCTCCAGAAGTACTGCT
 AGGAGAGGAACGTTACACACCAGCCATAGATGTTTGGAGCTGTGGAT 30
 GTATTCTTGGGGAAGTATTCACAAAGAAGCCTATTTTTCAAGCCAATCT
 GGAAGTGGCTCAGCTAGAACTGATCAGCCGACTTTGTGGTAGCCCTT
 GTCCAGCTGTGTGGCCTGATGTTATCAAAGTGCCTACTTCAACACCA
 TGAAACCGAAGAAGCAATATCGAAGGCGTCTACGAGAAGAATTCTCTT
 TCATTCTTCTGCAGCACTTGATTTATTGGACCACATGCTGACACTAG
 ATCCTAGTAAGCGGTGCACAGCTGAACAGACCCTACAGAGCGACTTC
 CTTAAAGATGTCGAACTCAGCAAAATGGCTCCTCCAGACCTCCCCAC 40
 TGGCAGGATTGCCATGAGTTGTGGAGTAAGAAACGGCGACGTCAGCG

【 0 0 6 0 】

【表 10 - 4】

ACAAAGTGGTGTGTAGTCTGAAGAGCCACCTCCATCCAAAACCTTCTCG
 AAAAGAACTACCTCAGGGACAAGTACTGAGCCTGTGAAGAACAGCA
 GCCCAGCACCACTCAGCCTGCTCCTGGCAAGGTGGAGTCTGGGGC
 TGGGGATGCAATAGGCCCTTGCTGACATCACACAACAGCTGAATCAA
 GTGAATTGGCAGTGTTATTAACCTGCTGCAGAGCCAAACCGACCTG
 AGCATCCCTCAAATGGCACAGCTGCTTAACATCCACTCCAACCCAGA
 GATGCAGCAGCAGCTGGAAGCCCTGAACCAATCCATCAGTGCCCTGA
 CGGAAGCTACTTCCCAGCAGCAGGACTCAGAGACCATGGCCCCAGA
 GGAGTCTTTGAAGGAAGCACCCCTCTGCCCCAGTGATCCTGCCTTCAG
 CAGAACAGACGACCCTTGAAGCTTCAAGCACACCAGCTGACATGCAG
 AATATATTGGCAGTTCTCTTGAGTCAGCTGATGAAAACCCAAGAGCCA
 GCAGGCAGTCTGGAGGAAAACAACAGTGACAAGAACAGTGGGCCAC
 AGGGGCCCCGAAGAACTCCCACAATGCCACAGGAGGAGGCAGCAGC
 ATGTCCTCCTCACATTCTTCCACCAGAGAAGAGGCCCCCTGAGCCCC
 CCGGACCTCCACCGCCGCCACCTCCACCCCTCTGGTTGAAGGCGA
 TCTTTCCAGCGCCCCCAGGAGTTGAACCCAGCCGTGACAGCCGCCT
 TGCTGCAACTTTTATCCCAGCCTGAAGCAGAGCCTCCTGGCCACCTG
 CCACATGAGCACCAAGCCTTGAGACCAATGGAGTACTCCACCCGACC
 CCGTCCAAACAGGACTTATGGAAACACTGATGGGCCTGAAACAGGGT
 TCAGTGCCATTGACACTGATGAACGAACTCTGGTCCAGCCTTGACA
 GAATCCTTGGTCCAGACCCTGGTGAAGAACAGGACCTTCTCAGGCTC
 TCTGAGCCACCTTGGGGAGTCCAGCAGTTACCAGGGCACAGGGTCA
 GTGCAGTTTCCAGGGGACCAGGACCTCCGTTTTTGCCAGGGTCCCCTT
 AGCGTTACACCCGGTGGTCCGGCAACCATTCTGAAGGCTGAGGGA
 AGCAGCAATTCTGTGGTACATGCAGAGACCAAATTGCAAACTATGGG
 GAGCTGGGGCCAGGAACCACTGGGGCCAGCAGCTCAGGAGCAGGC
 CTTCACTGGGGGGGCCCAACTCAGTCTTCTGCTTATGGAAAACCTCTAT
 CGGGGGCCTACAAGAGTCCCACCAAGAGGGGGGAAGAGGGAGAGGA
 GTTCCTTACTAACCCAGAGACTTCAGTGTCTGAAAGATTCTTTCTT
 ATCCATCCTTCCATCCAGTTCTCTGAATCTTTAATGAAATCATTGCCA
 GAGCGAGGTAATCATCTGCATTTGGCTACTGCAAAGCTGTCCGTTGTA

10

20

30

40

【 0 0 6 1 】

【表 10 - 5】

TTCCTTGCTCACTTGCTACTAGCAGGCGACTTACGAAATAATGATGTT
 GGCACCAGTTCCCCCTGGATGGGCTATAGCCAGAACATTTACTTCAA
 CTCTACCTTAGTAGATACAAGTAGAGAATATGGAGAGGATCATTACAT
 TGAAAAGTAAATGTTTTATTAGTTCATTGCCTGCACTTACTGATCGGAA
 GAGAGAAAGAACAGTTTTCAGTATTGAGATGGCTCAGGAGAGGCTCTT
 TGATTTTTAAAGTTTTGGGGTGGGGGATTGTGTGTGGTTTCTTTCTTTT
 GAATTTTAATTTAGGTGTTTTGGGTTTTTTTCCTTTAAAGAGAATAGTGT
 TCACAAAATTTGAGCTGCTCTTTGGCTTTTGCTATAAGGGAAACAGAG
 TGGCCTGGCTGATTTGAATAAATGTTTCTTTCCCTCTCCACCATCTCACA
 TTTTGCTTTTAAGTGAACACTTTTTCCCCATTGAGCATCTTGAACATAC
 TTTTTTCCAATAAATTACTCATCCTTAAAGTTTACTCCACTTTGACAA
 AAGATACGCCCTTCTCCCTGCACATAAAGCAGGTTGTAGAACGTGGC
 ATTCTTGGGCAAGTAGGTAGACTTTACCCAGTCTCTTTCTTTTTTGTCT
 GATGTGTGCTCTCTCTCTCTCTTTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTC
 TCTCTCTCTCTCTGTCTCGCTTGCTCGCTCTCGCTGTTTCTCTCTCT
 TTGAGGCATTTGTTTGGAAAAATCGTTGAGATGCCCAAGAACCTGGG
 ATAATTCTTTACTTTTTTTGAAATAAAGGAAAGGAAATTCAGACTCTTAC
 ATTGTTCTCTGTAACTCTTCAATTCTAAAATGTTTTGTTTTTAAACCAT
 GTTCTGATGGGGAAGTTGATTTGTAAGTGTGGACAGCTTGGACATTGC
 TGCTGAGCTGTGGTTAGAGATGATGCCTCCATTCCCTAGAGGGCTAATA
 ACAGCATTTAGCATATTGTTTACACATATATTTTTATGTCAAAAAAAAAA
 CAAAAACCTTTCAAACAGAGCATTGTGATATTGTCAAAGAGAAAAACA
 AATCCTGAAGATACATGGAAATGTAACCTAGTTTAGGGTGGGTATTTT
 TCTGAAGATACATCAATACCTGACCTTTTTTAAAAAATAATTTTAAAC
 AGCATACTGTGAGGAAGAACAGTATTGACATACCCACATCCCAGCATG
 TGTAACCCTGCCAGTTCTTTTAGGGATTTTTCCCTCCAAAGAGATTTGGAT
 TTGGTTTTGGTAAAAGGGGTTAAATTGTGCTTCCAGGCAAGAACTTTG
 CTTATCATAAACAGGAAATGAAAAAGGGAAGGGCTGTCAGGATGGG
 ATAATTTGGGAGGCTTCTCATTCTGGCTTCTATTTCTATGTGAGTACCA
 GCATATAGAGTGTTTTAAAAACAGATACATGTCATATAATTTATCTGCA
 CAGACTTAGACCTTCAGGAAACATAGGTAAAGCCCCCTTTTACAAAGA

10

20

30

40

【 0 0 6 2 】

【表 1 0 - 6】

AAAAGTAAACATACTTCAGCATCTTGGAGGGTAGTTTTCAAACACTCAA
 GTTTCATGTTTCAATGCCAAGTTCTTATTTTTAAAAATAAAATCTACTTA
 TAAGAGAAAGGTGCATTACTTAAAAAAAAAACTTTAAAGAAATGAAA
 GAAGAACCCTCTTCAGATACTTACTTGAAGACTGTTTTCCCCTGTTAAT
 GAGATATAGCTAGATATCGGTGTGTGTATTTCTTTATTATTCTCTGGTT
 TTTGATCTGGCCTTGCCTCCAGGGCCAAACACTGATTTAGAAAGAGAG
 CCTTCTAGCTATTTTGGCATTGATGGCTTTTTATACCAGTGTGTCCAGT
 TAGATTTACTAGGCTTACTGACATGCTATTGGTAAATCGCATTAAAGTT
 CATCTGAACCTTCTGTCTGTTGACTTCTTAGTCCTCAGACATGGGCCT
 TTGTGTTTTAGAATATTTGAATTTGAGTTATTGGGCCCCACTCCCTGTT
 TTTTATTAAGAACGTGAGCCTGGGATACTTTCAGAAGTATCTGTTCAA
 TGAAAAAAAGTTGGTTTCCCATCAAATATGAATAAAATTCTCTATATATT
 TCATTGTATTTTGGTTATCAGCAGTCATCAATAATGTTTTTCCCTCCCC
 TCTCCCACCTCTTATTTTTAATTATGCCAAATATCCTAAATAATACTT
 AAGCCTCCATTCCCTCATCCCTACTAGGGAAGGGGGTGAGTGTATGT
 GTGAGTGTATGTGTATGTATGATCCCATCTCACCCCCACCCCCATTTT
 GGGAGTCTTTTAAAATGAAAACAAAGTTTGGTAGTTTTGACTATTTCTA
 AAAGCAGAGGAGAAAAAAAACCTTATTTAAATATCCTGGAATCTGTATG
 GAGGAAGAAAAGGTATTTGTTAATTTTTTCAGTTACGTTATCTATAAACA
 TGATGGAAGTAAAGGTTTGGCAGAATTTACCTTGACTATTTGAAAATT
 ACAGACCCAATTAATTCCATTCAAAGTGGTTTTCGTTTTGTTTTAATTA
 TTGTACAATGAGAGATATTGTCTATTAATACATTATTTTGAACAGATG
 AGAAATCTGATTCTGTTCATGAGTGGGAGGCAAAACTGGTTTGACCGT
 GATCATTTTTGTGGTTTTGAAAACAAATATACTTGACCCAGTTTCCTTA
 GTTTTTCTTCAACTGTCCATAGGAACGATAAGTATTTGAAAGCAACAT
 CAAATCTATACGTTTAAAGCAGGGCAGTTAGCACAAATTTGCAAGTAG
 AACTTCTATTAGCTTATGCCATAGACATCACCCAACCACTTGTATGTGT
 GTGTGTATATATAATATGCATATATAGTTACCGTGCTAAAATGGTTACC
 AGCAGGTTTTGAGAGAGAATGCTGCATCAGAAAAGTGTGAGTTGCCA
 CCTCATTCTCCCTGATTTAGGTTCCCTGACACTGATTCCTTTCTCTCTCG
 TTTTTGACCCCCATTGGGTGTATCTTGTCTATGTACAGATATTTTGTA

10

20

30

40

【 0 0 6 3】

【表 1 0 - 7】

TATATTAATTTTTTTCTTTCAGTTTATAAAAATGGAAAGTGGAGATTGG
 AAAATTAATATTTTCTGTTACTATACCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

【 0 0 6 4】

【表 1 1 - 1】

配列番号 10:

GGCGGCGGCTGGAGGAGAGCGCGGTGGAGAGCCGAGCGGGCGGG
 CGGCGGGTGCGGAGCGGGCGAGGGAGCGCGCGGGCCGCCACAAA
 GCTCGGGCGCCGCGGGGCTGCATGCGGCGTACCTGGCCCCGGCGCG
 GCGACTGCTCTCCGGGCTGGCGGGGGCCGGCCGCGAGCCCCGGGG
 GCCCCGAGGCCGAGCTTGCCTGCGCGCTCTGAGCCTTCGCAACTC
 GCGAGCAAAGTTTGGTGGAGGCAACGCCAAGCCTGAGTCCTTTCTTC
 CTCTCGTTCCCCAAATCCGAGGGCAGCCCGCGGGCGTCATGCCCGC
 GCTCCTCCGCAGCCTGGGGTACGCGTGAAGCCCGGGAGGCTTGGCG
 CCGGCGAAGACCCAAGGACCACTCTTCTGCGTTTGGAGTTGCTCCCC
 GCAACCCCGGGCTCGTCGCTTTCTCCATCCCGACCCACGCGGGGCG
 CGGGGACAACACAGGTCGCGGAGGAGCGTTGCCATTCAAGTACTG
 CAGCAGCAGCGGCAGCGCCTCGGTTCCCTGAGCCCACCGCAGGCTGA
 AGGCATTGCGCGTAGTCCATGCCCGTAGAGGAAGTGTGCAGATGGG
 ATTAACGTCCACATGGAGATATGGAAGAGGACCGGGGATTGGTACCG
 TAACCATGGTCAGCTGGGGTCGTTTCATCTGCCTGGTCGTGGTCACC
 ATGGCAACCTTGTCCCTGGCCCCGGCCCTCCTTCAGTTTAGTTGAGGA
 TACCACATTAGAGCCAGAAGAGCCACCAACCAAAATACCAAATCTCTCA
 ACCAGAAGTGTACGTGGCTGCGCCAGGGGAGTCGCTAGAGGTGCGC
 TGCCTGTTGAAAGATGCCGCGTGATCAGTTGGACTAAGGATGGGGT
 GCACTTGGGGCCCAACAATAGGACAGTGCTTATTGGGGAGTACTTGC
 AGATAAAGGGCGCCACGCCTAGAGACTCCGGCCTCTATGCTTGTACT
 GCCAGTAGGACTGTAGACAGTGAACTTGGTACTTCATGGTGAATGTC
 ACAGATGCCATCTCATCCGGAGATGATGAGGATGACACCGATGGTGC
 GGAAGATTTTGTGAGTGAAGACAGTAACAACAAGAGAGCACCATACTG
 GACCAACACAGAAAAGATGGAAAAGCGGCTCCATGCTGTGCCTGCGG
 CCAACACTGTCAAGTTTCGCTGCCAGCCGGGGGGAACCCAATGCCA
 ACCATGCGGTGGCTGAAAAACGGGAAGGAGTTTAAGCAGGAGCATCG

10

20

30

【 0 0 6 5 】

【表 1 1 - 2】

CATTGGAGGCTACAAGGTACGAAACCAGCACTGGAGCCTCATTATGG
 AAAGTGTGGTCCCATCTGACAAGGGAAATTATACCTGTGTAGTGGAGA
 ATGAATACGGGTCCATCAATCACACGTACCACCTGGATGTTGTGGAG
 CGATCGCCTCACCGGCCCATCCTCCAAGCCGGACTGCCGGCAAATG
 CCTCCACAGTGGTCGGAGGAGACGTAGAGTTTGTCTGCAAGGTTTAC
 AGTGATGCCCAGCCCCACATCCAGTGGATCAAGCACGTGGAAAAGAA
 CGGCAGTAAATACGGGGCCCGACGGGGCTGCCCTACCTCAAGGTTCTCA
 AGGCCGCCGGTGTAAACACCACGGACAAAGAGATTGAGGTTCTCTAT
 ATTCGGAATGTAACTTTTGAGGACGCTGGGGAATATACGTGCTTGGC
 GGGTAATTCTATTGGGATATCCTTTCACTCTGCATGGTTGACAGTTCT
 GCCAGCGCCTGGAAGAGAAAAGGAGATTACAGCTTCCCCAGACTACC
 TGGAGATAGCCATTTACTGCATAGGGGTCTTCTTAATCGCCTGTATGG
 TGGTAACAGTCATCCTGTGCCGAATGAAGAACACGACCAAGAAGCCA
 GACTTCAGCAGCCAGCCGGCTGTGCACAAGCTGACCAAACGTATCCC
 CCTGCGGAGACAGGTAACAGTTTCGGCTGAGTCCAGCTCCTCCATGA
 ACTCCAACACCCCGCTGGTGAGGATAACAACACGCCTCTCTTCAACG
 GCAGACACCCCATGCTGGCAGGGGTCTCCGAGTATGAACTTCCAGA
 GGACCCAAAATGGGAGTTTCCAAGAGATAAGCTGACACTGGGCAAGC
 CCCTGGGAGAAGGTTGCTTTGGGCAAGTGGTCATGGCGGAAGCAGT
 GGGAATTGACAAAGACAAGCCCAAGGAGGCGGTCACCGTGGCCGTG
 AAGATGTTGAAAGATGATGCCACAGAGAAAGACCTTTCTGATCTGGTG
 TCAGAGATGGAGATGATGAAGATGATTGGGAAACACAAGAATATCATA
 AATCTTCTTGGAGCCTGCACACAGGATGGGCCTCTCTATGTCATAGTT
 GAGTATGCCTCTAAAGGCAACCTCCGAGAATACCTCCGAGCCCGGAG
 GCCACCCGGGATGGAGTACTCCTATGACATTAACCGTGTTCTGAGG
 AGCAGATGACCTTCAAGGACTTGGTGTGATGCACCTACCAGCTGGCC
 AGAGGCATGGAGTACTTGGCTTCCCAAAAATGTATTCATCGAGATTTA
 GCAGCCAGAAATGTTTTGGTAACAGAAAACAATGTGATGAAAATAGCA
 GACTTTGACTCGCCAGAGATATCAACAATATAGACTATTACAAAAG
 ACCACCAATGGGCGGCTTCCAGTCAAGTGGATGGCTCCAGAAGCCCT
 GTTTGATAGAGTATACTCATCAGAGTGATGTCTGGTCCTTCGGGGT

10

20

30

40

【 0 0 6 6 】

【表 1 1 - 3】

GTTAATGTGGGAGATCTTCACTTTAGGGGGCTCGCCCTACCCAGGGA
 TTCCCGTGGAGGAACTTTTTAAGCTGCTGAAGGAAGGACACAGAATG
 GATAAGCCAGCCAACTGCACCAACGAACTGTACATGATGATGAGGGA
 CTGTTGGCATGCAGTGCCCTCCCAGAGACCAACGTTCAAGCAGTTGG
 TAGAAGACTTGGATCGAATTCTCACTCTCACAACCAATGAGGAATACT
 TGGACCTCAGCCAACCTCTCGAACAGTATTCACCTAGTTACCCTGACA
 CAAGAAGTTCTTGTCTTCAGGAGATGATTCTGTTTTTCTCCAGACCC
 CATGCCTTACGAACCATGCCTTCCTCAGTATCCACACATAAACGGCAG
 TGTTAAAACATGAATGACTGTGTCTGCCTGTCCCAAACAGGACAGCA
 CTGGGAACCTAGCTACACTGAGCAGGGAGACCATGCCTCCCAGAGCT
 TGTTGTCTCCACTTGTATATATGGATCAGAGGAGTAAATAATTGGAAAA
 GTAATCAGCATATGTGTAAAGATTTATACAGTTGAAACTTGTAATCTT
 CCCAGGAGGAGAAGAAGGTTTCTGGAGCAGTGGACTGCCACAAGC
 CACCATGTAACCCCTCTCACCTGCCGTGCGTACTGGCTGTGGACCAG
 TAGGACTCAAGGTGGACGTGCGTTCTGCCTTCCTTGTTAATTTGTAA
 TAATTGGAGAAGATTTATGTCAGCACACACTTACAGAGCACAAATGCA
 GTATATAGGTGCTGGATGTATGTAAATATATTCAAATTATGTATAAATA
 TATATTATATATTTACAAGGAGTTATTTTTGTATTGATTTAAATGGAT
 GTCCCAATGCACCTAGAAAATTGGTCTCTCTTTTTTAATAGCTATTTG
 CTAATGCTGTTCTTACACATAATTTCTTAATTTTCACCGAGCAGAGGT
 GGAAAATACTTTTGCTTTCAGGGAAAATGGTATAACGTTAATTTATTA
 ATAAATTGGTAATATACAAAACAATTAATCATTATAGTTTTTTTTGTAA
 TTTAAGTGGCATTCTATGCAGGCAGCACAGCAGACTAGTTAATCTAT
 TGCTTGGACTTAACTAGTTATCAGATCCTTTGAAAAGAGAATATTTACA
 ATATATGACTAATTTGGGGAAAATGAAGTTTTGATTTATTTGTGTTAAA
 TGCTGCTGTCAGACGATTGTTCTTAGACCTCCTAAATGCCCCATATTA
 AAAGAACTCATTATAGGAAGGTGTTTCATTTTGGTGTGCAACCCTGT
 CATTACGTCAACGCAACGTCTAACTGGACTTCCCAAGATAAATGGTAC
 CAGCGTCCTCTTAAAAGATGCCTTAATCCATTCCTTGAGGACAGACCT
 TAGTTGAAATGATAGCAGAATGTGCTTCTCTCTGGCAGCTGGCCTTCT
 GCTTCTGAGTTGCACATTAATCAGATTAGCCTGTATTCTCTTCAGTGAA

【 0 0 6 7 】

【表 1 1 - 4】

TTTTGATAATGGCTTCCAGACTCTTTGGCGTTGGAGACGCCTGTTAGG
 ATCTTCAAGTCCCATCATAGAAAATTGAAACACAGAGTTGTTCTGCTG
 ATAGTTTTGGGGATACGTCCATCTTTTTAAGGGATTGCTTTCATCTAAT
 TCTGGCAGGACCTCACCAAAGATCCAGCCTCATACTACATCAGACA
 AAATATCGCCGTTGTTCTTCTGTACTAAAGTATTGTGTTTTGCTTTGG
 AAACACCCACTCACTTTGCAATAGCCGTGCAAGATGAATGCAGATTAC
 ACTGATCTTATGTGTTACAAAATTGGAGAAAGTATTTAATAAAACCTGT
 TAATTTTTATACTGACAATAAAAATGTTTCTACAGATATTAATGTTAACA
 AGACAAAATAAATGTCACGCAACTTATTTTTTAATAAAAAAAAAAAAAA
 A

10

【 0 0 6 8】

【表 1 2 - 1】

配列番号 11:

GGCGGCGGCTGGAGGAGAGCGCGGTGGAGAGCCGAGCGGGCGGG
 CGGCGGGTGCAGGAGCGGGCGAGGGAGCGCGCGCGGCCGCCACAAA
 GCTCGGGCGCCGCGGGGCTGCATGCGGCGTACCTGGCCCGGCGCG
 GCGACTGCTCTCCGGGCTGGCGGGGGCCGGCCGCGAGCCCCGGGG
 GCCCGAGGCCGCGAGCTTGCCTGCGCGCTCTGAGCCTTCGCAACTC
 GCGAGCAAAGTTTGGTGGAGGCAACGCCAAGCCTGAGTCCTTTCTTC
 CTCTCGTTCCCAAATCCGAGGGCAGCCCGCGGGCGTCATGCCCGC
 GCTCCTCCGCGAGCCTGGGGTACGCGTGAAGCCCGGGAGGCTTGGCG
 CCGGCGAAGACCCAAGGACCACTCTTCTGCGTTTGGAGTTGCTCCCC
 GCAACCCCGGGCTCGTCGCTTTCTCCATCCCGACCCACGCGGGGCG
 CGGGGACAACACAGGTCGCGGAGGAGCGTTGCCATTCAAGTACTG
 CAGCAGCAGCGGCAGCGCCTCGGTTCTGAGCCCACCGCAGGCTGA
 AGGCATTGCGCGTAGTCCATGCCCGTAGAGGAAGTGTGCAGATGGG
 ATTAACGTCCACATGGAGATATGGAAGAGGACCGGGGATTGGTACCG
 TAACCATGGTCAGCTGGGGTCGTTTCATCTGCCTGGTCGTGGTCACC
 ATGGCAACCTTGTCCTGGCCCCGGCCCTCCTTCAGTTTAGTTGAGGA
 TACCACATTAGAGCCAGAAGAGCCACCAACCAAATACCAAATCTCTCA
 ACCAGAAGTGTACGTGGCTGCGCCAGGGGAGTCGCTAGAGGTGCGC
 TGCCTGTTGAAAGATGCCGCCGTGATCAGTTGGACTAAGGATGGGGT

20

30

40

【 0 0 6 9】

【表 1 2 - 2】

GCACTTGGGGCCCAACAATAGGACAGTGCTTATTGGGGAGTACTTGC
AGATAAAGGGCGCCACGCCTAGAGACTCCGGCCTCTATGCTTGTACT
GCCAGTAGGACTGTAGACAGTGAACTTGGTACTTCATGGTGAATGTC
ACAGATGCCATCTCATCCGGAGATGATGAGGATGACACCGATGGTGC
GGAAGATTTTGTCAAGTGTGAGAACAGTAACAACAAGAGAGCACCATACTG
GACCAACACAGAAAAGATGGAAAAGCGGCTCCATGCTGTGCCTGCGG
CCAACACTGTCAAGTTTCGCTGCCAGCCGGGGGAACCCAATGCCA
ACCATGCGGTGGCTGAAAAACGGGAAGGAGTTTAAGCAGGAGCATCG
CATTGGAGGCTACAAGGTACGAAACCAGCACTGGAGCCTCATTATGG
AAAGTGTGGTCCCATCTGACAAGGGAAATTATACCTGTGTAGTGGAGA
ATGAATACGGGTCCATCAATCACACGTACCACCTGGATGTTGTGGAG
CGATCGCCTCACCGGCCCATCCTCCAAGCCGGACTGCCGGCAAATG
CCTCCACAGTGGTTCGGAGGAGACGTAGAGTTTGTCTGCAAGGTTTAC
AGTGATGCCAGCCCCACATCCAGTGGATCAAGCACGTGGAAAAGAA
CGGCAGTAAATACGGGCCCGACGGGCTGCCCTACCTCAAGGTTCTCA
AGCACTCGGGGATAAATAGTTCCAATGCAGAAGTGTGGCTCTGTTT
AATGTGACCGAGGCGGATGCTGGGGAATATATATGTAAGGTCTCCAA
TTATATAGGGCAGGCCAACCAGTCTGCCTGGCTCACTGTCCTGCCAA
AACAGCAAGCGCCTGGAAGAGAAAAGGAGATTACAGCTTCCCCAGAC
TACCTGGAGATAGCCATTTACTGCATAGGGGTCTTCTTAATCGCCTGT
ATGGTGGTAACAGTCATCCTGTGCCGAATGAAGAACACGACCAAGAA
GCCAGACTTCAGCAGCCAGCCGGCTGTGCACAAGCTGACCAAACGTA
TCCCCCTGCGGAGACAGGTAACAGTTTCGGCTGAGTCCAGCTCCTCC
ATGAACTCCAACACCCCGCTGGTGTGAGGATAACAACACGCCTCTCTTC
AACGGCAGACACCCCATGCTGGCAGGGGTCTCCGAGTATGAACTTC
CAGAGGACCCAAAATGGGAGTTTCCAAGAGATAAGCTGACACTGGGC
AAGCCCCTGGGAGAAGGTTGCTTTGGGCAAGTGGTCATGGCGGAAG
CAGTGGGAATTGACAAAGACAAGCCCAAGGAGGCGGTCACCGTGGC
CGTGAAGATGTTGAAAGATGATGCCACAGAGAAAGACCTTTCTGATCT
GGTGTGAGAGATGGAGATGATGAAGATGATTGGGAAACACAAGAATA
TCATAAATCTTCTTGGAGCCTGCACACAGGATGGGCCTCTCTATGTCA

10

20

30

40

【 0 0 7 0 】

【表 1 2 - 3】

TAGTTGAGTATGCCTCTAAAGGCAACCTCCGAGAATACCTCCGAGCC
 CGGAGGCCACCCGGGATGGAGTACTCCTATGACATTAACCGTGTTCC
 TGAGGAGCAGATGACCTTCAAGGACTTGGTGTGCATGCACCTACCAGC
 TGGCCAGAGGCATGGAGTACTTGGCTTCCCAAAAATGTATTCATCGA
 GATTTAGCAGCCAGAAATGTTTTGGTAACAGAAAACAATGTGATGAAA
 ATAGCAGACTTTGGACTCGCCAGAGATATCAACAATATAGACTATTAC
 AAAAAGACCACCAATGGGCGGCTTCCAGTCAAGTGGATGGCTCCAGA
 AGCCCTGTTTGATAGAGTATACACTCATCAGAGTGATGTCTGGTCCTT
 CGGGGTGTTAATGTGGGAGATCTTCACTTTAGGGGGCTCGCCCTACC
 CAGGGATTCCCGTGGAGGAACTTTTTAAGCTGCTGAAGGAAGGACAC
 AGAATGGATAAGCCAGCCAACCTGCACCAACGAACTGTACATGATGAT
 GAGGGACTGTTGGCATGCAGTGCCCTCCCAGAGACCAACGTTCAAGC
 AGTTGGTAGAAGACTTGGATCGAATTCTCACTCTCACAACCAATGAGG
 AATACTTGGACCTCAGCCAACCTCTCGAACAGTATTCACCTAGTTACC
 CTGACACAAGAAGTTCTTGTTCTTCAGGAGATGATTCTGTTTTTCTCC
 AGACCCCATGCCTTACGAACCATGCCTTCCCTCAGTATCCACACATAAA
 CGGCAGTGTTAAAACATGAATGACTGTGTCTGCCTGTCCCCAACAG
 GACAGCACTGGGAACCTAGCTACACTGAGCAGGGAGACCATGCCTCC
 CAGAGCTTGTTGTCTCCACTTGTATATATGGATCAGAGGAGTAAATAA
 TTGGAAAAGTAATCAGCATATGTGTAAAGATTTATACAGTTGAAAACCT
 GTAATCTTCCCCAGGAGGAGAAGAAGTTTCTGGAGCAGTGGACTGC
 CACAAGCCACCATGTAACCCCTCTCACCTGCCGTGCGTACTGGCTGT
 GGACCAGTAGGACTCAAGGTGGACGTGCGTTCTGCCTTCCCTTGTTAA
 TTTTGTAATAATTGGAGAAGATTTATGTCAGCACACACTTACAGAGCAC
 AAATGCAGTATATAGGTGCTGGATGTATGTAAATATATTCAAATTATGT
 ATAAATATATATTATATATTTACAAGGAGTATTTTTTGTATTGATTTTAA
 ATGGATGTCCAATGCACCTAGAAAATTGGTCTCTCTTTTTTTAATAGC
 TATTTGCTAAATGCTGTTCTTACACATAATTTCTTAATTTTCACCGAGCA
 GAGGTGGAAAAATACTTTTGCTTTCAGGGAAAATGGTATAACGTTAAT
 TTATTAATAAATTGGTAATATACAAAACAATTAATCATTTATAGTTTTTTT
 TGTAATTTAAGTGGCATTCTATGCAGGCAGCACAGCAGACTAGTTAA

10

20

30

40

【 0 0 7 1 】

【表 1 2 - 4】

TCTATTGCTTGGACTTAACTAGTTATCAGATCCTTTGAAAAGAGAATAT
 TTACAATATATGACTAATTTGGGGAAAATGAAGTTTTGATTTATTTGTG
 TTTAAATGCTGCTGTCAGACGATTGTTCTTAGACCTCCTAAATGCCCC
 ATATTAAGAAGAACTCATTTCATAGGAAGGTGTTTCATTTTGGTGTGCAAC
 CCTGTCATTACGTCAACGCAACGTCTAACTGGACTTCCCAAGATAAAT
 GGTACCAGCGTCCTCTTAAAAGATGCCTTAATCCATTCCTTGAGGACA
 GACCTTAGTTGAAATGATAGCAGAATGTGCTTCTCTCTGGCAGCTGGC
 CTTCTGCTTCTGAGTTGCACATTAATCAGATTAGCCTGTATTCTCTTCA
 GTGAATTTTGATAATGGCTTCCAGACTCTTTGGCGTTGGAGACGCCTG
 TTAGGATCTTCAAGTCCCATCATAGAAAATTGAAACACAGAGTTGTTCT
 GCTGATAGTTTTGGGGATACGTCCATCTTTTTAAGGGATTGCTTTCAT
 CTAATTCTGGCAGGACCTCACAAAAGATCCAGCCTCATACTACATC
 AGACAAAATATCGCCGTTGTTCTTCTGTACTAAAGTATTGTGTTTTGC
 TTTGGAAACACCCACTCACTTTGCAATAGCCGTGCAAGATGAATGCAG
 ATTACACTGATCTTATGTGTTACAAAATTGGAGAAAGTATTTAATAAAA
 CCTGTTAATTTTTATACTGACAATAAAAATGTTTCTACAGATATTAATGT
 TAACAAGACAAAATAAATGTCACGCAACTTATTTTTTTAATAAAAAAAAA
 AAAAAA

10

20

【 0 0 7 2 】

【表 1 3 - 1】

配列番号 12:

GTGATGGCCTCCCTGAAATTAACATTTCTATTAGTGGCTTCCCGTTA
 ATCTCATCCTTCTTAGATCAAACCTCGTTATATCTCCTGCCTATCTCTT
 TTGCATTCAAAGTTCAGTTTTATTAATCCCAGGGTCTAAGATTTTTT
 CTTTGAGAATTTATCTCCAGTGTTTCTATGGAAATTAAGAAAGAAATT
 AGGATAATTCAATGTCGAAATGTTGCATGCATCTTTTGAGAAATTTATA
 TTTTGTAGGTTGAAGGACTTGCTTTTTGGGCAGCGTATTTTTGGAGGT
 GGAATGTAGTTATTTAATAACCATGTCCTAATTATTTATAGCTTCCTG
 CCTGACACAGCTCACTTCAAGAAGTGCACAATGTCAGAACGTGGAATT
 AAGTGGGCTTGTGAATATTGTACGTATGAAAAGTGGCCATCTGCAATC
 AAGTGTACTATGTGTCGTGCCAAAGACCTAGTGGAACAATTATTACA
 GAAGATCCATTTAAAAGTGGTTCAAGTGATGTTGGTAGAGATTGGGAT

30

40

【 0 0 7 3 】

【表 1 3 - 2】

CCTTCCAGCACCCGAAGGAGGAAGTAGTCCTTTGATATGTCCAGACTCT
 AGTGCAAGACCAAGGGTGAAATCTTCGTATAGCATGGAAAATGCAAAT
 AAGTGGTCATGCCACATGTGTACATATTTGAACTGGCCAAGAGCAATC
 AGATGTACCCAGTGCTTATCCCAACGTAGGACCAGGAGTCCTACAGA
 ATCTCCTCAGTCCTCAGGATCTGGCTCAAGACCAGTTGCTTTTTCTGT
 TGATCCTTGTGAGGAATACAATGATAGAAATAAACTGAACACTAGGAC
 ACAGCACTGGACTTGCTCTGTTTGCACATATGAAAACCTGGGCCAAGG
 CTAAAAGATGTGTTGTTTGTGATCATCCCAGACCTAATAACATTGAAG
 CAATAGAATTGGCAGAGACTGAAGAGGCTTCTTCAATAATAAATGAGC
 AAGACAGAGCTCGATGGAGGGGAAGTTGCAGTAGTGGTAATAGCCAA
 AGGAGATCACCTCCTGCTACGAAGCGGGACTCTGAAGTGAAAATGGA
 TTTTCAGAGGATTGAATTGGCTGGTGTGTGGGAAGCAAGGAGGAAAC
 TTGAAGTAGACTTTAAAAAACTAAAGCAAATTA AAAACAGGATGAAAAA
 GACTGATTGGCTCTTCTCAATGCTTGTGTGGGGGTTGTAGAAGGTG
 ATTTAGCTGCCATAGAAGCATAACAAGTCATCAGGAGGAGACATTGCAC
 GTCAGCTCACCGCAGATGAAGTACGCTTGCTGAATCGTCCTTCTGCC
 TTTGATGTTGGCTATACTCTTGTACACTTGGCTATACGTTTTTCAGAGGC
 AGGATATGCTAGCAATATTGCTTACAGAGGTGTCTCAACAAGCAGCAA
 AGTGTATTCCAGCAATGGTGTGTCCTGAACTGACAGAACAAATCCGGA
 GAGAGATAGCTGCCTCTCTTCATCAGAGAAAGGGGGATTTTGCTTGCT
 ATTTTCTGACTGACCTTGTAACATTTACATTGCCAGCAGATATTGAAGA
 TTTGCCCCCAACAGTCCAAGAAAAATTATTTGATGAGGTGCTTGATAG
 AGACGTTCAAAAAGAATTAGAAGAAGAATCTCCAATTATTA ACTGGTC
 CTTGGAATTGGCTACACGTTTGGACAGTCGACTGTATGCACTTTGGAA
 CCGGACTGCAGGAGACTGCCTACTTGATTGATTCTACAAGCTACCT
 GGGGCATCTATGACAAGGACTCAGTGCTTCGGAAAGCCCTGCATGAC
 AGCCTGCATGACTGTTCCACATTGGTTTTACACACGCTGGAAAGATTGG
 GAATCATGGTATTCTCAGAGCTTTGGTTTACATTTTTCCTTGAGAGAAG
 AACAGTGGCAAGAAGACTGGGCATTTATACTCTCTCTTGCTAGTCAGC
 CTGGAGCAAGCTTGGAGCAGACGCACATTTTGTACTGGCACATATTC
 TTAGACGACCAATTATAGTTTATGGAGTAAAATATTACAAGAGTTTCCG

10

20

30

40

【 0 0 7 4 】

【表 1 3 - 3】

GGGAGAACTTTAGGATATACTCGGTTTCAAGGTGTTTATCTGCCTTT
 GTTGTGGGAACAGAGTTTTTGTGGAAAAGTCCGATTGCTCTGGGTTA
 TACGAGGGGCCACTTCTCTGCTTTGGTTGCCATGGAAAATGATGGCT
 ATGGCAACCGAGGTGCTGGTGCTAATCTCAATACCGATGATGATGTC
 ACCATCACATTTTTGCCTCTGGTTGACAGTGAAAGGAAGCTACTCCAT
 GTGCACTTCCTTTCTGCTCAGGAGCTAGGTAATGAGGAACAGCAAGA
 AAAACTGCTCAGGGAGTGGCTGGACTGCTGTGTGACGGAGGGGGGA
 GTTCTGGTTGCCATGCAGAAGAGTTCTCGGCGGCGAAATCACCCCCT
 GGTCACTCAGATGGTAGAAAAATGGCTTGACCGCTACCGACAGATCC
 GGCCGTGTACATCCCTGTCTGATGGAGAGGAAGATGAGGATGATGAA
 GATGAATGAAAAAAAAAATCAAACAGCAGAAGACCAAGGCATCAGATC
 TGTAATGACCCTAAAGTTAGTGTGGTGCTCCAAGCAGAGTCGACATCA
 TGGAATGAACCAAATCTGGCAGGATCTGCTCGGGGAAGTGTTTTCT
 GGACCACACACACCTTATGGAGATAATGCCTCTGCTGCGTGAGGAGA
 CAGAGAACTTTAGTTGGACTACAGTTTGTAAAAAACTAATTTTATTA
 AGACAGAACTTTTTTTCCTTCCAAATTGTAAATCTGTCTATAAATGTAA
 CGCATGTGGTTGTGTAAGACATTGTTTAATAGGAAAAGTTGTACCAGC
 ATCTTCATATTATTGAGAAAATTTTTCCAGCATGGGCACTTAGAAAA
 GCACATGGCAAATGGCTCTTTGTTCTTTCAGATATTATTTAGTAGAA
 CCTGGCATTCTACTTTACCTTAAAGATCCATCTAAGTCTCAGATCTG
 GAAACGTTTTGTACCGATTATCCACAGCAAAACAAAAATAAGCTTTTAT
 TTTATTAATAATTTGTTTCTTGTGCCCAATCAAATCTTTTAGGAACA
 AACTGCAAGAAAAGCTAAGAATGTTTTAGAGTGAACATAAATACAGACA
 TTGCTTACTTGTTTTGAAGAGGGTTTTGGTTTTGGTTATTGTGTCTTTA
 AGTTTTCTGATATGCCCCCTTCAATATTTAGATATTTATTTGTTGGGA
 AGAATACCTTAAAATGAGGGTTCTTATTCCAGATTCTGGGCAGTGGTC
 TGTGAGTAGTTTTTTTCTGGATGAAAAGGGAGCAAGCCCACTTGTC
 CTAAATGAATTGTGTGAAATGTGCTCACTTGGACTCCATCAACAATGT
 GCTGCTCCCAGATTGCCATGCCAGAGGGTCTTCGGATTCTTCTTCTA
 TCACCTCTGCTCTAAGCAAATCTTGTTAGAAGGGCATGCCTTTGCTTA
 GGCAGATTGGGAATACCAATTCCTACAGAATAAAGATTTTAAAAATG

10

20

30

40

【 0 0 7 5 】

【表 1 3 - 4】

CAATAAGGTGGCAAATGCATTGTATGAAGAATTTCTCAGTGTTTAGTCT
 GAGAATTTTTGCATGTTGGTTAATTGTGGCCATTCTTTAATTTAAAGTT
 AAAACTATAATCTTAGGTAGAAAACTTTTTTATAAGAAGTATTATTTGA
 CCACTTCAGGTATACATTCAATACTGGGTAAAAATTTTCAGACCTATCTC
 AGGAACACAGAAATATTTGGTGTCTGATAAGCACTTTCTAGACTATT
 GATGTGGCCAGGAATTTGGAAAGACGACACACGCACGCGCGCGCGC
 GCACACACACACACACACACACACACACAGTTTTTTCCTTCCCT
 GTGATGAAAAAGGCTGTGAAAACCTTAAAGTATTTGCTTGCTTCTTGTT
 TTGTTTAGTTGATAATGAAATGTGTACAACCTCAAATTTGCTGCCAGAA
 TACTAAAATAGAAAAATACCCACAAAACCTGTCATGTCTTTAGTTCTTT
 CCCCCGAAAACCTCAGTAAAAAGGTGTTCCCAGGATGAAAAGATCATT
 TTTTGCTGCATGCTAAATCTTGACAGGAAAAATGATTTTTTAGTACGATT
 CTGTAGAAATGAATCTTTGATATAATGTAAATGCTGCTGTTTGTTCAA
 GTGGTGAATGTGTTGTTAAAAATTGGCTGTTTGCTTTCATTTTGGCCAA
 TAAGTAATCAAGTTTGTAGAAAATGTTAGCATTCTGACTACTTAGCATC
 TGTAGTAATTTCTCTATGTATAGGGATAATTTTTTAGTGGGCAGAGATC
 CTGTTCTAGTTGCCTGTTAAGCAAATCTGCCCTCCCAATTGAAAAAG
 CCAAAGAGAATTGTTAGAGGGAAAAGCATGTAGCCATTGCAGTCTGC
 ATTGCAGCCAGCGTTGTCCAGAGTACACGCTCAGCACTTAGCTTCTAC
 TGTGTGTTGTTGGTCTGGTGAAGTGTGTTTCCCCTGAGCGCTCTATTAT
 TTATTTATTTATTATCAATCAGTGACCCTGACCACATAGTGTGATAGGT
 GCAGCATTCTTCCCTGTGGGAAAGAATTAAGATGGTTCCATTTCCCTA
 GGCTACAGACAGGAATGGGGCTCTAAATGGTTTTTCATAGACTGGCTG
 TTAAAGGCCAAAAATTTTGGTAAATCAATGCTATATTATGCTCTTGAAC
 TATTAACACAGCCATAATTATTGTCCCAAGATAGAATATAGTCCTTTTT
 CAAAGATGATTATACGTGGCTAGGTGACAGACATTAATGACTGACTCT
 GGAGAGTAAGTCATACCTGCACTCTGTGGACTTGATGGTTCTTTTTCT
 AGAGCAAACAGAGCGTGGCATTGTTTTGTTTTGACTTGTTCTTCCCTGGGG
 TCAAATTTATATATATATATAAATTTTTGTTTGGGCGACCAAGATCTA
 ATAATTAACCCAGGTGGACCATGGATTCA

10

20

30

40

【 0 0 7 6 】

【表 1 4】

配列番号 17:

GCACCTTCAAAGGGACACCTACGGCAGAGAACCCAGAGTACCTGGGT
 CTGGACGTGCCAGTGTGAACCAGAAGGCCAAGTCCGCAGAAGCCCT
 GATGTGTCCTCAGGGAGCAGGGAAGGCCTGACTTCTGCTGGCATCAA
 GAGGTGGGAGGGCCCTCCGACCACTTCCAGGGGAACCTGCCATGCC
 AGGAACCTGTCTAAGGAACCTTCCTTCCTGCTTGAGTTCCCAGATGG
 CTGGAAGGGGTCCAGCCTCGTTGGAAGAGGAACAGCACTGGGGAGT
 CTTTGTGGATTCTGAGGCCCTGCCAATGAGACTCTAGGGTCCAGTG
 GATGCCACAGCCCAGCTTGGCCCTTTCCTTCCAGATCCTGGGTACTG
 AAAGCCTTAGGGAAGCTGGCCTGAGAGGGGAAGCGGCCCTAAGGGA
 GTGTCTAAGAACAAAAGCGACCCATTCAGAGACTGTCCCTGAAACCTA
 GTACTGCCCCCATGAGGAAGGAACAGCAATGGTGTGTCAGTATCCAGG
 CTTTGTACA

10

【 0 0 7 7】

20

【表 1 5】

配列番号 18:

CCCTCGGAGGCAGAGGAAGGAAAATGGGGATGGCTGGGGCTCTCTC
 CATCCTCCTTTTCTCCTTGCCNTTCGCATGGCTGGCCTTCCCCTCCAA
 AACCTCCATTCCCCTGCTGCCAGCCCCTTTGCCATAGCCTGATTTTGG
 GGAGGAGGAAGGGGCGATTTGAGGGAGAAGGGGAGAAAGCTTATGG
 CTGGGTCTGGTTTCTTNCCTTCCCAGAGGGTCTTACTGTTCCAGGGT
 GGCCCCAGGGCAGGCAGGGGCCACACTATNNCCTGNGCCCTNGTAA
 AGGTGACCCCTNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNGCATGTTCCCTGCC
 CCACAGGAATAGAATGGAGGGAGCTCCAGAACTTTCCATCCCAAAG
 GCAGTCTCCGTGGTTGAAGCAGACTGGATTTTTGCTCTGCCCTGAC
 CCCTTGTCCTCTTTGAGGGAGGGGAGCTATGCTAGGACTCCAACT
 CAGGGACTCGGGTGGCCTGCGCTAGCTTCTTTTGATACTGAAAA

30

【 0 0 7 8】

【表 1 6】

配列番号 19:

AGCAGTATCCGGGCATCGAGATCGAGTCGCGCCTCGGGGGCACAGG
 TGCCTTTGAGATAGAGATAAATGGACAGCTGGTGTCTCCAAGCTGGA
 GAATGGGGGCTTTCCCTATGAGAAAGATCTCATTGAGGCCATCCGAA
 GAGCCAGTAATGGAGAAACCCTAGAAAAGATCACCAACAGCCGTCCT
 CCCTGCGTCATCCTGTGACTGCACAGGACTCTGGGTTCCCTGCTCTGT
 TCTGGGGTCCAAACCTTGGTCTCCCTTTGGTCCTGCTGGGAGCTCCC
 CCTGCCTCTTTCCCCTACTTAGCTCCTTAGCAAAGAGACCCTGGCCTC
 CACTTTGCCCTTTGGGTACAAAGAAGGAATAGAAGATTCCGTGGCCTT
 GGGGGCAGGAGAGAGACACTCTCCATGAACACTTCTCCAGCCACCTC
 ATACCCCTTCCCAGGGTAAGTGCCACGAAAGCCCAGTCCACTCTT
 CGCCTCGGTAATACCTGTCTGATGCCACAGATTTTATTTATTCTCCCCT
 AACCCAGGGCAATGTCA

10

【 0 0 7 9】

20

【表 1 7】

配列番号 20:

AGAATTACCAGCAGGCACAGTCTCGCCATCTGCATCCATCTTGTTTGG
 GCTCCCCACCCTTGAGAAGTGCCTCAGATAATACCCTGGTGGCCATG
 GACTTCTCTGGCCATGCTGGGCGTGTGATTGAGAACCCCCGGGAGG
 CTCTGAGTGTGGCCCTGGAGGAGGCCAGGCCTGGAGGAAGAAGAC
 AAACCACCGCCTCAGCCTGCCATGCCAGCCTCCGGCAGGAGCCTC
 AGTGCAGCCTGTTCCCTGGTCCGGGAGAGTCAGCGGAACCCCCAGGG
 CTTTGTCTCTCTTTGTGCCACCTGCAGAAAGTGAAGCATTATCTCAT
 CCTGCCGAGCGAGGAGGAGGGTCGCCTGTACTTCAGCATGGATGA

30

【 0 0 8 0】

【表 1 8】

配列番号 21:

GCAGCCCCTCGGAGGCAGAGGAAGGAAAATGGGGATGGCTGGGGCT
 CTCTCCATCCTCCTTTTCTCCTTGCCTTCGCATGGNCTGGCCTTCCCC
 TCCAAAACCTCCATTCCCCTGCTGCCAGCCCCTTTGCCATAGCCTGAT
 TTTGGGGAGGAGGAAGGGGCGATTTGAGGGAGAAGGGGAGAAAGCT
 TATGGCTGGGTCTGGTTTCTTCCCTTCCCAGAGGGTCTTACTGTTCCA
 GGGTGGCCCCAGGGCAGGCAGGGGCCACACTATGCCTGCGCCCTG
 GTAAAGGTGACCCCTGCCATTTACCAGCAGCCCTGGCATGTTCTGC
 CCCACAGGAATAGAATGGAGGGAGCTCCAGAACTTTCCATCCCAA
 GGCAGTCTCCGTGGTTGAAGCAGACTGGATTTTTGCTCTGCCCTGA
 CCCCTTGTCCCTCTTTGAGGGAGGGGAGCTATGCTAGGACTCCAACC
 TCAGGGACTCGGGTGGCCTGCGCTAGCTTCTTTTGATACTGA

10

【0 0 8 1】

【表 1 9】

配列番号 22:

GACAGCGCATCAGCGAGCTGGGGGCCCGGGCGTGACTGTGCCCCCT
 CCCACCCTGCGGGCCAGGGTCTGTGCGCCACCACTTCCAGAGCCAG
 AAAGGGTGCCAGTTGGGCTCGCACTGCCACATGGGACCTGGCCCC
 AGGCTGTCACCCTCCACCGAGCCACGCAGTGCCTGGAGTTGACTGAC
 TGAGCAGGCTGTGGGGTGGAGCACTGGACTCCGGGGCCCCACTGGC
 TGGAGGAAGTGGGGTCTGGCCTGTTGATGTTTACATGGCGCCCTGCC
 TCCTGGAGGACCAGATTGCTCTGCCCCACCTTGCCAGGGCAGGGTCT
 GGGCTGGGCACCTGACTTGGCTGGGGAGGACCAGGGCCCTGGGCA
 GGGCAGGGCAGCCTGTCACCCGTGTGAAGATGAAGGGGCTCTTCAT
 CTGCCTGCGCTCTCGTGGTTTTTTTAGGATTATTGAAAGAGTCTGGG
 ACCCTTGTTGGGGAGT

30

【0 0 8 2】

【表 2 0】

配列番号 23:

CACTCGTGAGTCCAACGGTCTTTTCTGCAGAAAGGAGGACTTTCCTTT
 CAGGGGTCTTTCTGGGGCTTACTATAAAAGGGGACCAACTCTCCC
 TTTGTCATATCTTGTTTCTGATGACAAAA

40

【0 0 8 3】

【表 2 1】

配列番号 24:

CCTGGTCACCTACAACACAGACACGTTTGGAGTCCATGCCCAATCCCG
 AGGGCCGGTATACATTGCGCGCCAGCTGTGTCACTGCCTGTCCCTAC
 AACTACCTTTCTACGGACGTGGGATCCTGCACCCTCGTCTGCCCCCT
 GCACAACCAAGAGGTGACAGCAGAGGATGGAACACAGCGGTGTGAG
 AAGTGCAGCAAGCCCTGTGCC

10

【0084】

【表 2 2】

配列番号 25:

ATAATATACTTAAGCCTCCATTCCCTCATCCCTACTAGGGAAGGGGGT
 GAGTGTATGTGTGAGTGTATGTGTATGTATGATCCCATCTCACCCCCA
 CCCCCATTTTGGGAGTCTTTTAAAATGAAAACAAAGTTTGGTAGTTTTG
 ACTATTTCTAAAAGCAGAGGAGAAAAAAACTTATTTAAATATCCTGG
 AATCTGTATGGAGGAAGAAAAGGTATTTGTTAATTTTTTCAGTTACGTTA
 TCTATAACATGATGGAAGTAAAGGTTTGGCAGAATTTCACCTTGACT
 ATTTGAAAATTACAGACCCAATTAATTCCATTCAAAGTGTTTTTCG

20

【0085】

【表 2 3】

配列番号 26:

GTGTTCACAAAATTTGAGCTGCTCTTTGGCTTTTGCTATAAGGGAAAC
 AGAGTGGCCTGGCTGATTTGAATAAATGTTTCTTTCTCTCCACCATC
 TCACATTTTGCTTTTAAGTGAACACTTTTTCCCCATTGAGCATCTTGAA
 CATACTTTTTTCCAAATAAATTACTCATCCTTAAAGTTTACTCCACTTT
 GACAAAAGATACGCCCTTCTCCCTGCACATAAAGCAGGTTGTAGAAC
 GTGGCATTCTTGGGCAAGTAGGTAGACTTTACCCAGTCTCTTTCTTTT
 TTTGCTGATGTGTGCTCTCTCTCTCTTTCTCTCTCTCTCTCTCTC
 TCTCTCTCTGTCTGTCTCGCTTGCTCGCTCTCGCTGTTTCTCTCTCT
 TTGAGGCATTTGTTTGGAAAAATCGTTGAGATGCCCAAGAACCT

30

40

【0086】

【表 2 4】

配列番号 27:

GAAATCTGGTACTGCATGGACTGGAGGGCAGAGGAGTTAGATTCCAG
 TGGTTTTCTAATTTGGTTTCTGACTTCTGCCAGCCCCCAACCCATTCT
 TTCTAAGATTCGATACTCTGGCTGGGCTCTGGCTGACTTCCAGCCTTC
 TCAGATGGAGCCAGGATTACATCTGTGTCTTTGCATTTTGTATCCAGG
 TTTGGGCTGAGTCCAGCTCCTCCATGAACTCCAACACCCCGCTGGTG
 AGGATAACAACACGCCTCTCTTCAACGGCAGACACCCCATGCTGGC
 AGGGGTCTCCGAGTATGAACTTCCAGAGGACCCAAAATGGGAGTTTC
 CAAGAGATAAGTGAGTACTTCTCTTGGCCATGTCCCAGGATGGAGAC
 TCAGCTATAAATGGGGATATTGGATTAACATTTTCTTTTTATGACCCTT
 AGCCACAAAGTCTTGGTGTGATGATGTCAGCAG

10

【 0 0 8 7】

【表 2 5】

配列番号 28:

GGGAGGCCAAAAGTGGTTTGACCGTGATCATTTTTGTGGTTTTGAAAAC
 AAATATACTTGACCCAGTTTCCTTAGTTTTTCTTCAACTGTCCATAGG
 AACGATAAGTATTTGAAAGCAACATCAAATCTATACGTTTAAAGCAGG
 GCAGTTAGCACAAATTTGCAAGTAGAACTTCTATTAGCTTATGCCATA
 GACATCACCCAACCACTTGTATGTGTGTGTATATATAATATGCATAT
 ATAGTTACCGTGCTAAAATGGTTACCAGCAGGTTTTGAGAGAGAATGC
 TGCATCAGAAAAGTGTGAGTTGCCACCTCATTCTCCCTGATTTAGGTT
 CCTGACACTGATTCCTTTCTCTCGTTTTTGACCCCATTTGGGTGTAT
 CTTGTCTA

20

30

【 0 0 8 8】

【表 2 6】

配列番号 29:

AGCATGTAGCCATTGCAGTCTGCATTGCAGCCAGCGTTGTCCAGAGA
 GTACACGCTCAGCACTTAGCTTCTACTGTGTGTTGTGGTCTGGTGAGT
 GTTGTTTCCCCTGAGCGCTCTATTNATTTATTTATTTATTATCAATCAGT
 GACCCTGACCACATAGTGTGATAGGTGCAGCATTCTCCCTGTGGGA
 AAGAATTAAGATGGTTCCATTTCTAGGCTACAGACAGGAATGGGGC
 TCTAAATGGTTTTCATAGACTGGCTGTAAAGGCCAAAAATTTGGTAA
 ATCAATGCTATATTATGCTCTTGAACATTTAAACAGCCATAATTATTGT
 CCAAGATAGANNNNATATAGTCCTTTTTCAAAGATGATTATACGTGG
 CTAGGTGACAGACATTAATGACTGACTCTGGAGAGTAAGTCATACCTG
 CACTCTGTGGACTTGATGGTTCTTTTTCTAGAGCAAACAGAGCGTGGC
 ATTTTGTGTTTACT

40

50

【 0 0 8 9 】

【 表 2 7 】

配列番号 30:

TGTTTTCCCCTGTTAATGAGATATAGCTAGATATCGGTGTGTGTATTTCC
 TTTATTATTCTCTGGTTTTTGATCTGGCCTTGCCTCCAGGGCCAAACA
 CTGATTTAGAAAGAGAGCCTTCTAGCTATTTTGGCATTGATGGCTTTTT
 ATACCAGTGTGTCCAGTTAGATTTACTAGGCTTACTGACATGCTATTG
 GTAAATCGCATTAAAGTTCATCTGAACCTTCTGTCTGTTGACTTCTTAG
 TCCTCAGACATGGGCCTTTGTGTTTTAGAATATTTGAATTTGAGTTATT
 GGGCCCCACTCCCTGTTTTTTATTAAGAACGTGAGCCTGGGATACTT
 TCA

10

【 0 0 9 0 】

【 表 2 8 】

配列番号 31:

GACAGAAGATTAGCCACTCCTTGTGTAGGAAGTCAGGAACAGCTCCA
 TTCCCCCAGCTCTCCCGGGCAGTATCAGAAGCCCCAGGTTGCCTGCT
 GGGAGATGCATAATAAAGCTCAGTCCTGAACTAAACCAACACATCACC
 TGGCCCTGGGTATAGAAGTAGTATTGTGAGGGGGATCTTGGGTCTTC
 CAGGCCAGGTGTAAGCAAATGTAGGGAGTTCAGCCCCAGGAGAGATA
 AAAGAATCATGCCATGGCCAGGTGCAGTGACTTATGCCTATAATCCCA
 GCACTTTGGGAGGCCGAGATGGGTGGATCGCTTGAGCTTAGGAGTTC
 GAGACCAGCCTGGGAAACATAGTGAAACCTCATCTCTACACACACAC
 ACACACACACACACACACACACACACACACACAAAGCCAGGTGTG
 ATGGCATAACATCTCTAGTCCC

20

30

【 0 0 9 1 】

【 表 2 9 】

配列番号 32:

CAGAGGAGGCTAAGCCCGGGCAGCTACTTTGTTCCAGAAATCTAAGG
 TCCCTGGAGNGAGGCTCTGCTTTNGGGAGGGGGAAGGGAGCTAACA
 TTGCNGAGCACNAACTGTGAACCAGGTACAANTGGCAGAGCCTTTCC
 ATACCTGTACTCACAACCTAGCGGGTGAGGAGTCAAGGCAAATAGGTG
 TCTCATAGCTCCCATATCTCGGCAGTCGACCACCTCCTCCTTTGATT
 CTCTGATGTCACTGCCAGTTCTCCTCCTATTGCTCTGACCTGTCTTTCT
 CTGTGTCCTTTGCAAACCTCATTCTCAACTCCTTAGACTCAGTCAAGTC
 CCCCAGTTACACACTTCCATGGTACTATATATCATTCCCTTCAGAGCACT
 TAACACAGTTATTTCTATGTATTTGTCCAGTCATTTGAATAATGATCC
 TAGTTTCATTGGATGGAAAGTTCACAAGGTCAGTGACCATTTCTATC
 TGTGTTACCAATGTGTTCCAGTGCCCAGAAACAATGCCTAG

40

50

【0092】

これらのプローブセットは、AFFYMETRIX (HG-U133__PLUS__2) プローブである (http://www.affymetrix.com/products_services/arrays/specific/hgu133plus.affx)。

【0093】

配列番号1および2は、ERBB2遺伝子の2つのアイソフォームを示す。これらの2つのアイソフォームは、プローブセット配列番号17と対応する。

【0094】

配列番号5および6は、GRB7遺伝子の2つのアイソフォームを示す。これらの2つのアイソフォームは、プローブセット配列番号20と対応する。

【0095】

配列番号8および9は、CRKRS遺伝子の2つのアイソフォームを示す。これらの2つのアイソフォームは、プローブセット配列番号25と対応する。

【0096】

配列番号10および11は、FGFR2遺伝子の2つのアイソフォームを示す。これらの2つのアイソフォームは、プローブセット配列番号27と対応する。

【0097】

本発明の特定の実施態様によれば、本発明の方法は、配列番号17、配列番号18、配列番号19および配列番号20を含む、またはそれらからなるポリヌクレオチド配列群のハイブリダイゼーションによって実現されてもよい。

【0098】

本発明の別の特定の実施態様によれば、本発明の方法は、配列番号17、配列番号18、配列番号19および配列番号20および配列番号31を含む、またはそれらからなるポリヌクレオチド配列群のハイブリダイゼーションによって実現されてもよい。

【0099】

本発明の別の特定の実施態様によれば、本発明の方法は、配列番号17、配列番号18、配列番号19、配列番号20、配列番号21、および配列番号22を含む、またはそれらからなるポリヌクレオチド配列群のハイブリダイゼーションによって実現されてもよい。

【0100】

本発明の別の特定の実施態様によれば、本発明の方法は、配列番号17、配列番号18、配列番号19、配列番号20、配列番号21、配列番号22および配列番号31を含む、またはそれらからなるポリヌクレオチド配列群のハイブリダイゼーションによって実現されてもよい。

【0101】

本発明の別の特定の実施態様によれば、本発明の方法は、配列番号17、配列番号18、配列番号19、配列番号20、配列番号21、配列番号22、配列番号23および配列番号24を含む、またはそれらからなるポリヌクレオチド配列群のハイブリダイゼーションによって実現されてもよい。

【0102】

本発明の別の特定の実施態様によれば、本発明の方法は、配列番号17、配列番号18、配列番号19、配列番号20、配列番号21、配列番号22、配列番号23、配列番号24および配列番号31を含む、またはそれらからなるポリヌクレオチド配列群のハイブリダイゼーションによって実現されてもよい。

【0103】

本発明の別の特定の実施態様によれば、本発明の方法は、配列番号17、配列番号18、配列番号19、配列番号20、配列番号21、配列番号22、配列番号23、配列番号24、配列番号25、配列番号26、配列番号28、配列番号30、配列番号31、配列番号32を含む、またはそれらからなるポリヌクレオチド配列群のハイブリダイゼーション

10

20

30

40

50

ンによって実現されてもよい。

【0104】

本発明の別の特定の実施態様によれば、本発明の方法は、配列番号17、配列番号18、配列番号19、配列番号20、配列番号21、配列番号22、配列番号23、配列番号24、配列番号25、配列番号26、配列番号27、配列番号28、配列番号29、配列番号30、配列番号31、配列番号32を含む、またはそれらからなるポリヌクレオチド配列群のハイブリダイゼーションによって実現されてもよい。

【0105】

有利には、本発明の方法は、下記の工程を含む：

- a) 核酸試料と上記のポリヌクレオチド配列群とを反応させる工程、および
- b) 工程(a)の反応生成物を検出する工程。

10

【0106】

有利には、当該核酸試料は、反応工程(a)の前に標識されていてもよい。

【0107】

有利には、当該ポリヌクレオチド試料の標識は、放射性標識、比色法標識、酵素標識(例えばピオチン標識)、分子増幅標識、生物発光標識または蛍光標識からなる群から選択されてもよい。

【0108】

有利には、当該組織は、固定され、パラフィン封入され、または新鮮であってもよく、または凍結されていてもよい。

20

【0109】

本発明の特定の態様の全てについて、組織試料中のポリヌクレオチド配列の発現は、リアルタイムポリメラーゼ連鎖反応(RT-PCR)によってRNA転写物(単数または複数)の発現レベルを測定することによって特定されてもよい。

【0110】

本発明の特定の態様の全てについて、当該方法は、対照ポリヌクレオチド試料を入手する工程、上記対照試料と上記ポリヌクレオチド配列とを反応させる工程、対照試料反応生成物を検出する工程および上記ポリヌクレオチド試料反応生成物の量と上記対照試料反応生成物の量とを比較する工程をさらに含んでいてもよい。

【0111】

有利には、当該方法における組織試料はヒト試料であってもよい。

30

【0112】

有利には、本発明の方法は、乳癌、肺癌、結直腸癌、膵臓癌、前立腺癌、卵嚢癌、頭頸部癌、食道癌、多形神経膠芽腫、肝細胞癌、胃癌、子宮頸癌、肝癌、膀胱癌、尿路の癌、甲状腺癌、腎癌、細胞癌、黒色腫、および脳癌からなる群から選択される癌を検出できる。

【0113】

有利には、当該組織試料は乳癌試料でもよい。

【0114】

有利には、本発明の方法は、細胞膜レベルで上記ERBB2タンパク質の発現を特定できる。

40

【0115】

有利には、本発明の方法は、癌患者、例えば、乳癌患者におけるERBB2の免疫組織化学的(IHC)状態を特定できる。

【0116】

本発明の別の対象は、癌の検出、診断、病期分類、モニタリングまたは癌のステージもしくは悪性度の追跡のための本発明の方法の使用である。

【0117】

上記のポリヌクレオチド配列群のいずれも、本発明の使用のために使用してもよい。

【0118】

50

有利には、この使用は、乳癌、肺癌、結直腸癌、膵臓癌、前立腺癌、卵嚢癌、頭頸部癌、食道癌、多形神経膠芽腫、肝細胞癌、胃癌、子宮頸癌、肝癌、膀胱癌、尿路の癌、甲状腺癌、腎癌、細胞癌、黒色腫、および脳癌からなる群から選択される癌、例えば、乳癌を有する患者の治療のモニタリングを可能にし、患者の癌組織、例えば乳癌の組織試料由来の核酸に対する、いずれかの態様における当該方法の実行を含む。

【0119】

有利には、本発明の方法の使用によって、乳癌におけるERBB2の過剰発現の特定のための免疫組織化学的(IHC)アッセイで、以前に明確に評価できなかった状態の患者、(例えば、Herceptest(商標)(Dako, Denmark, AS)において2+のスコアである患者)におけるERBB2遺伝子の発現状態の評価が可能である。

10

【0120】

換言すると、この方法の使用は、IHCアッセイについてあいまいな結果を示す患者のERBB2遺伝子の発現状態の評価を可能にする。

【0121】

実際、Herceptest(商標)から得られる2+のスコアによっては、ERBB2の状態を特定することはできない。

【0122】

有利には、当該モニタリングは、例えばHerceptin(商標)(トラスツズマブ)治療による抗ERBB2治療の臨床的な有効性に関する。

20

【0123】

有利には、当該方法の使用により、上記方法によって得られた遺伝子発現差異プロファイルの分析に基づき、癌(例えば乳癌)を有する患者または動物のための治療の特定が可能になる。

【0124】

本発明の別の対象は、上記で定義された遺伝子の検出のためのポリヌクレオチド配列を含んでいてもよく、またはこれらからなってもよい、癌、例えば乳癌の分子キャラクタリゼーションにおいて有用なポリヌクレオチドライブラリーである。

【0125】

有利には、当該ポリヌクレオチドライブラリーは、上記遺伝子のcDNA全配列またはcDNAサブシーケンスを含んでいてもよく、またはこれらからなってもよい。

30

【0126】

有利には、当該ポリヌクレオチドライブラリーは、上記の遺伝子を検出できるプライマーを含んでいてもよく、またはこれらからなってもよい。

【0127】

有利には、当該ポリヌクレオチドライブラリーは、上記のプロブセット群のうちのいずれかを含んでいてもよく、またはこれらからなってもよい。

【0128】

有利には、当該ポリヌクレオチドライブラリーは、配列番号17、配列番号18、配列番号19、配列番号20、配列番号21、配列番号22、配列番号23、配列番号24、配列番号25、配列番号26、配列番号28、配列番号30、配列番号31、配列番号32を含んでいてもよく、またはこれらからなってもよい。

40

【0129】

これらの実現の方法の全てにおいて、当該ポリヌクレオチドライブラリーは、固形担体上に固定化されていてもよい。

【0130】

この場合、当該担体は、ナイロン(登録商標)膜、ニトロセルロース膜、ガラススライド、ガラスピース、ガラス担体上の膜またはシリコンチップを含む群から選択されてもよい。

【0131】

本発明の別の対象は、上記で定義された本発明の遺伝子(単数または複数)および/ま

50

たは配列（単数または複数）の発現を検出できるポリヌクレオチド配列、例えば、プライマーおよびプローブを含むキットである。

【0132】

本発明の特定の実施態様では、当該キットは、上記のポリヌクレオチドライブラリーを含む。

【0133】

上記のポリヌクレオチド配列群のいずれかを本発明のキットにおいて使用してもよい。

【0134】

当該キットは、本発明の方法を実施するために適した（１）核酸抽出バッファー／試薬および手順；（２）逆転写バッファー／試薬および手順；および（３）qPCRバッファー／試薬および手順のうち１以上を含んでいてもよい。

10

【0135】

当該キットはまた、１）データ検索および／または分析ソフトウェアを含んでいてもよい。

【0136】

当該キットは、研究室において、または医師が使用してもよく、高い再現性の試料処理を保証するため、試料の試験（例えば、Affymetrix GeneChip（登録商標）Systems 3000Dx2（GCS3000Dx2）上で、DNAVISION SA（ベルギー、Gosselies）のISO-17025 MapQuant Dx（商標）Lab Services）のために研究室に送付してもよい。

20

【0137】

本発明の別の態様は、被験者から得られた癌細胞中のRNA転写物またはその発現産物の基準化された発現レベルの概要を含む報告に関し、上記RNA転写物は、上記の群のうちの一つから選択される遺伝子セットのRNAである。

【0138】

本発明の別の態様は、被験者から得られた癌細胞中のRNA転写物またはその発現産物の基準化された発現レベルの特定であって、上記RNA転写物は、上記の遺伝子群のRNA転写物である特定に基づき、抗ERBB2治療（例えばERBB2抗体）による治療に対する被験者の反応の予測を含む報告に関する。

【0139】

本発明の別の対象は、上記被験者から入手した癌細胞を含む生物学的試料中の１以上のRNA転写物またはその発現産物の発現レベルを特定する工程であって、上記RNA転写物は、染色体17q12-17q21.1上のERBB2遺伝子のいずれかの側から1メガベース未満以内に位置する遺伝子群から選択される少なくとも１、少なくとも２、少なくとも３、または少なくとも４、または少なくとも５、または少なくとも６、または少なくとも７、または少なくとも８またはより大きな遺伝子群のものである工程を含む、染色体17q12-17q21.1上のERBB2遺伝子座位の増幅を定量するための方法である。

30

【0140】

当該方法において、当該遺伝子（単数または複数）は、ERBB2、C17orf37、GRB7、PERLD1、STARD3およびCRKRSから選択される。有利には、当該方法は、配列番号31のポリヌクレオチド配列と組織試料とのハイブリダイゼーションをさらに含む。

40

【0141】

本発明の別の対象は、上記被験者から入手した癌細胞を含む生物学的試料中の１以上のRNA転写物またはその発現産物の発現レベルを特定する工程であって、上記RNA転写物は、ERBB2および染色体17q12-17q21.1上のERBB2の近くに位置する遺伝子、特に上記の遺伝子群、とりわけ表1の遺伝子からなる群から選択される１以上の遺伝子のものである工程を含む、ERBB2阻害剤による治療に対してERBB2陽性の癌と診断された被験者の反応を予測するための方法である。

50

【 0 1 4 2 】

この方法は、配列番号 3 1 の発現を検出する工程をさらに含んでもよい。

【 0 1 4 3 】

特段の記載がない限り、技術用語は、従来の用法に従って使用される。

【 0 1 4 4 】

本発明の様々な実施態様の概説を容易にするために、特定の用語についての下記の説明が与えられる。

【 0 1 4 5 】

「ポリヌクレオチド配列の過剰発現」とは、特定のポリヌクレオチド配列の発現レベルが参照ポリヌクレオチド配列の発現レベルよりも高いことを意味する。

10

【 0 1 4 6 】

「ポリヌクレオチド配列の過小発現」とは、特定のポリヌクレオチド配列の発現レベルが参照ポリヌクレオチド配列の発現レベルよりも低いことを意味する。

【 0 1 4 7 】

核酸配列についての定量的または相対的なデータを収集する方法は数多く存在し、分析的方法論は、乳癌を患っているメスの哺乳類の臨床成績についての評価における核酸配列の発現の有用性に影響しない。生物学的試料中の核酸の発現量を定量するための方法は、当業者に周知である。このような方法の例として、ノーザンプロット法、cDNAアレイ、オリゴアレイ、定量的逆転写PCR、例えばリアルタイムポリメラーゼ連鎖反応(RT-PCR)を挙げることができる。

20

【 0 1 4 8 】

本発明において、用語「ポリヌクレオチド」は、一本鎖または二本鎖であり、任意に、合成の、非天然の、または変化したヌクレオチド塩基を含むRNAまたはDNAのポリマーを指す。DNAのポリマーの形態であるポリヌクレオチドは、cDNA、ゲノムDNAまたは合成DNAの1以上の断片で構成されていてもよい。

【 0 1 4 9 】

検出は、好ましくは、各核酸配列についての相対的な発現(転写)レベルの算出/定量化を含む。

【 0 1 5 0 】

「ERBB2の増幅産物」は、本発明の意味において、染色体17q12-17q21.1上の広い領域の増幅を意味し、これは、乳腺腫瘍中で頻繁に増幅される多くの遺伝子を含む。この増幅産物は、特にERBB2遺伝子を含む。

30

【 0 1 5 1 】

「遺伝子」は、本発明の意味において、ポリヌクレオチド配列、例えば、単離されたポリヌクレオチド配列(デオキシリボ核酸(DNA))および、適切な場合には、リボ核酸(RNA)等を意味する。この配列は、遺伝子の全配列、または当該全遺伝子配列と少なくとも90%、少なくとも95%同一であってもよい遺伝子のサブシーケンスであってもよく、本発明の分析の方法を行うのに適したものであってもよい。当業者は、日常的な実験にあてはめることによって遺伝子の位置および長さを選択してもよい。当該用語はまた、等価物として、ヌクレオチド類似体由来のRNAまたはDNAの類似体、ならびに、記載された実施態様で適用可能であるように、一本鎖(センスまたはアンチセンス)および二本鎖のポリヌクレオチドを含むように理解されなければならない。EST、染色体、cDNA、mRNAおよびrRNAは、核酸と呼ばれ得る分子の代表的な例である。DNAは、上記核酸試料から得てもよく、RNAは上記DNAの転写によって得てもよい。さらに、mRNAは、上記核酸試料から単離されてもよく、cDNAは上記mRNAの逆転写によって得てもよい。

40

【 0 1 5 2 】

「からなるポリヌクレオチド配列群」は、本発明の意味において、上記ポリヌクレオチド配列を正確に含み、かつ、ポリヌクレオチド配列が全く付加されておらず、また、ポリヌクレオチド配列群のポリヌクレオチド配列が欠けてもいないポリヌクレオチド配列群を

50

意味する。

【0153】

「遺伝子のcDNA全配列」は、本発明の意味において、当該遺伝子をコードするDNA配列の転写から得られるcDNA配列を意味する。

【0154】

「遺伝子のcDNAサブシーケンス」は、本発明の意味において、ストリンジェントな条件下で特異的なハイブリダイゼーションが可能となる遺伝子のcDNA全配列の核酸の配列（例として、10ヌクレオチド超、好ましくは15ヌクレオチド超、最も好ましくは25ヌクレオチド超、例として、50ヌクレオチド超または100ヌクレオチド超）を意味する。

10

【0155】

被験者から単離され、工程(a)で入手されるポリヌクレオチド試料は、RNA、好ましくはmRNAであってもよい。患者から単離された上記ポリヌクレオチド試料はまた、mRNAの逆転写によって得られたcDNAまたはmRNAもしくはcDNAに対して特異的なプローブの特異的なハイブリダイゼーション後のライゲーションの生成物に対応しているともよい。

【0156】

配列番号17～配列番号32の配列は、Affymetrix配列（以下、「プローブセット配列」とも呼ばれる）である。

【0157】

「核酸試料とポリヌクレオチド配列との反応」は、本発明の意味において、遺伝子のcDNA全配列またはcDNAサブシーケンスまたは遺伝子のプライマーまたはプローブセット配列と、対応する遺伝子のポリヌクレオチド配列と、のハイブリダイゼーションが可能で、核酸試料と、ポリヌクレオチド配列と、を接触させることを意味する。

20

【0158】

動物は、ヒト、マウス、ラット、モルモット、サル、ネコ、イヌ、ブタ、ウマ、またはウシ等の動物、好ましくはヒト、最も好ましくは女性に対応する。

【0159】

生物学的試料は、細胞、組織試料、または乳癌からの生検等の全ての生物学的物質を意味する。

30

【0160】

本願明細書で使用される「対照」は、細胞、組織試料または乳房からの生検由来の1以上の生物学的試料に対応する。上記対照は、試験されるメスの哺乳類または被験者と同一であってもよく、または異なってもよい、試験されるものと同一のメスの哺乳類、または別のメス、好ましくは同一の種、またはメスの哺乳類、好ましくは同一の種の集団から得られていてもよい。上記対照は、細胞、細胞株、組織試料または乳房由来の生検からの生物学的試料に対応しているともよい。

【0161】

DNAアレイまたはRNAアレイは、固形担体または基材（ナイロン（登録商標）膜、ガラススライド、ガラスビーズまたはシリコンチップ等）上に規則正しい順序でスポットされた多数の各DNA分子またはRNA分子からなる。アレイ上の各DNAまたはRNAのスポットの大きさに応じて、DNAアレイまたはRNAアレイは、マイクロアレイ（各DNAまたはRNAのスポットは、250ミクロン未満の直径を有する）およびマクロアレイ（スポットの直径は300ミクロン超である）として分類できる。使用される固形基材の大きさが小さい場合、アレイは、DNAチップまたはRNAチップとも呼ばれる。使用されるスポット技術に応じて、ガラスマイクロアレイ上のスポットの数は何百から何千に及ぶ可能性がある。

40

【0162】

典型的に、DNAアレイまたはRNAアレイによる遺伝子発現のモニタリングの方法は下記の工程を含む：

50

- a) 被験者からポリヌクレオチド試料を得る工程、および
- b) 工程 (a) において得られたポリヌクレオチド試料と、固形担体上に固定化されたプローブとを反応させる工程であって、上記プローブは、前述の核酸配列を有するポリヌクレオチドからなる工程、
- c) 工程 (b) の反応生成物を検出する工程。

【 0 1 6 3 】

本発明において、用語「担体上に固定化された」は、共有結合、水素結合、イオン相互作用、疎水性相互作用等による付着等の、直接的または間接的な担体への結合を意味する。

【 0 1 6 4 】

好ましくは、工程 (a) で得られたポリヌクレオチド試料は、工程 (b) での、固形担体上に固定化されたプローブとのその反応の前に標識される。このような標識は、当業者に周知であり、放射性標識、比色法標識、酵素標識、例えばビオチン標識、分子増幅標識、生物発光標識、電気化学的標識または蛍光標識が挙げられるが、これらに制限されない。

10

【 0 1 6 5 】

有利には、工程 (c) の反応生成物は、対照試料に対する上記反応生成物のさらなる比較によって定量化される。

【 0 1 6 6 】

検出は、好ましくは、各核酸配列についての相対的な発現 (転写) レベルの算出 / 定量化を含む。

20

【 0 1 6 7 】

次いで、前述の各核酸配列の相対的な発現レベルの特定により、癌 (例えば乳癌) を患っている被験者 (すなわちメスの哺乳類) の臨床成績を、本発明の方法によって評価することができる。

【 0 1 6 8 】

癌を患っている患者の臨床成績の評価方法は、さらに、生物学的試料、好ましくは乳癌の組織または細胞を、患者から採取する工程を含んでもよい。サンプリングのこのような方法は、当業者に周知であり、例として、手術を挙げることができる。

【 0 1 6 9 】

提供される方法はまた、*in vitro*の方法に対応していてもよく、これはこのようなサンプリングの工程を含まない。

30

【 0 1 7 0 】

「発現差異プロファイル」は、本発明の意味において、対照組織、すなわち癌のない乳房組織中の遺伝子の発現レベルと、分析された試料中の同一の遺伝子の発現レベルとの差異を意味する。

【 0 1 7 1 】

「癌の悪性度」は、本発明の意味において、例えば、癌の増殖率または転移する可能性を意味する。いわゆる「高悪性度の癌」は、迅速に増殖もしくは転移し、または、全体の健康状態および生活の質に顕著に影響する。

40

【 0 1 7 2 】

「特異性」は、本発明の意味において、方法、特に診断方法についての、疾病 (または健康問題) が実際に存在しない場合に、これを除外する能力を意味する。当該特異性は、方法または試験の結果が陰性である健康な人の割合であり、下記のように算出される：真陰性 / (真陰性 + 偽陽性) 。

【 0 1 7 3 】

「感受性」は、本発明の意味において、方法、特に診断方法についての、疾病 (または健康問題) が実際に存在する場合に、これを検出する能力を意味する。当該感受性は、方法についての結果が陽性である全ての病人の割合であり、下記のように算出される：真陽性 / (真陽性 + 偽陰性) 。

50

【0174】

「頑強性」は、本発明の意味において、手順または環境における変化に耐えられる質を意味する。これは、操作環境において、変化（予測できない変化である場合もある）について、良好に対処できる方法、または遺伝子群を定める。

【0175】

当該方法、および特に本発明のポリヌクレオチド配列群は、交差検定によって構築されたため、「頑強」である。これは、さらに、病理学者の主観的解釈とは無関係である。

【0176】

ERBB2 + または ERBB2 - の観点での患者の分類のために、当業者は、本発明の遺伝子の発現の測定を可能にする全ての方法を使用できる。例えば、当業者は、Vapnikら (Vapnik, 1998, Statistical Learning Theory, V.N. Vapnik, Wiley Interscience) が記載した SVM 法を使用することができる。この文献の内容は参照により本願明細書に組み入れられる。

10

【0177】

出願人によって行われた研究に関連して実施された実験研究についての記載（これは、本質的に制限するものとして解釈してはならない）を読むことで、本発明はより明確に理解されるだろう。

【図面の簡単な説明】

【0178】

【図1】「結果：HER2 -」は、HER2 スコアに応じた HER2 の状態の可能性を示す。当該試験は、予測スコア（x 軸）の関数として、HER2 - または HER2 + の腫瘍を有するオッズ（y 軸）を回帰する。オッズ曲線は、15% の HER2 + を有する 326 腫瘍の対照セットを使用して校正した。3 : 1 のオッズ比の閾値（灰色の領域の外側）を使用し、95% の 2 + IHC の腫瘍を明確に分類できた。

20

【図2】「品質：OK」は、HER2 スコアの偏差を示す。品質管理は、品質指数（x 軸）の関数として、HER2 予測スコアの最大の予測される偏差（y 軸）を回帰する。関数は、様々な条件にさらされた 42 の異なる乳腺腫瘍試料とハイブリダイスした 138 のマイクロアレイを使用して校正した。品質指数（p 値）は、HER2 予測モデルを構成する特に 6 の mRNA についてのチップ内の再現性を検定する。

30

【実施例】

【0179】

（実施例 1）

（物質および方法）

当該試験は、Institut Paoli Calmettes (IPC) cancer Center から得た 152 の腫瘍試料について行った：126 IHC 0、26 IHC 3+。これらの腫瘍を、Affymetrix platform、HG-U133 plus 2.0 GeneChip（登録商標）で特性付けた。

【0180】

HER2 のシグネチャーは、RFE-SVM (Recursive Feature Elimination-Support Vector Machine) 分類法 (Guyon ら、2002; Machine Learning, 46, 389-422) によって、試験 (learning) セットとして所定のセットを使用することによって得た。

40

【0181】

R Magpie implementation package (Ambroise, McLachlan) を使用した。選択の頑強性を保証するため、交差検定の手順を使用した。最初に、非存在のプロープセット（全腫瘍セット上で発現レベルが 5.5 未満）および不変量（0.5 未満の標準偏差）を選別した。これらの 2 つのプロープセットの分類は実際に分類にノイズをもたらす傾向があった。

50

【 0 1 8 2 】

(結果)

R F E - S V M アルゴリズムは、16 のプローブセット (表 1 の配列番号 1 7、配列番号 1 8、配列番号 1 9 および配列番号 2 0、配列番号 2 1、配列番号 2 2、配列番号 2 3、配列番号 2 4、配列番号 2 5、配列番号 2 6、配列番号 2 7、配列番号 2 8、配列番号 2 9、配列番号 3 0、配列番号 3 1、配列番号 3 2) について最適なシグネチャーを与えた。

【 0 1 8 3 】

ともに座位 1 0 q 2 6 上にある Z R A N B 1 および F G F R 2 以外は、この 1 6 のプローブセットは、1 7 q 1 2 - 1 7 q 2 1 . 1 座位上に位置する。

【 0 1 8 4 】

16 のプローブセット (表 1 の配列番号 1 7、配列番号 1 8、配列番号 1 9 および配列番号 2 0、配列番号 2 1、配列番号 2 2、配列番号 2 3、配列番号 2 4、配列番号 2 5、配列番号 2 6、配列番号 2 8、配列番号 3 0、配列番号 3 1、配列番号 3 2) のうち、下記の 1 4 のプローブセットを選択した。

【 0 1 8 5 】

最初に、性能を、腫瘍の 3 つの別個のセットについて、下記の臨床的基準に従って評価した。

【 0 1 8 6 】

【表 3 0】

基準		IPC:	セット 1	セット 2
年齢	平均	54	51	-
	範囲	24-82	31-65	-
グレード	I	7%	20%	13%
	II	17%	41%	50%
	III	52%	28%	37%
	ND	24%	11%	
ステージ	1	7%	38%	
	2a	12%	} 55%	
	2b	7%		
	3a	2%	} 3%	
	3b	1%		
	4a		1%	
	ノード	ND	72%	3%
0		12%	0%	77%
1-3		10%	59%	10%
4+		7%	41%	
閉経状態	ND	72%		13%
	あり	13%	41%	
	なし	15%	58%	
ER	ND	ND	1%	
	ER-	40%	17%	17%
	ER+	36%	74%	80%
PR	ND	24%	9%	3%
	PR-	47%	27%	20%
	PR+	29%	64%	77%
HER2	ND	24%	9%	3%
	0	52%	76%	53.5%
	1+	5%	0%	27%
	2+	1%	3%	13.5%
	3+	11%	12%	3%
	ND	31%	9%	3%

10

20

30

【0187】

16のプロープセットを使用して、性能はすでに非常に良好である(表2)。

【0188】

40

【表 3 1】

表 2:

	IPC:		セット 1		セット 2	
	Se (感受性)	Sp (特異性)	Se	Sp	Se	Sp
16 プロープセット	93%	99%	93%	92%	100%	100%

50

【 0 1 8 9 】

Z R A N B 1 および F G F R 2 の役割を理解するために、増幅産物の 1 4 のプローブセットを試験することを選択した。その際に、性能を包括的に改善し、1 4 のプローブセットの群のシグネチャーを検証した。

【 0 1 9 0 】

【 表 3 2 】

表 3:

	IPC:		セット 1		セット 2	
	Se	Sp	Se	Sp	Se	Sp
14プローブセット	93 %	99 %	93 %	94 %	100 %	100 %

10

【 0 1 9 1 】

この遺伝子の収集物は、C R K R S から G R B 7 の E R B B 2 の増幅産物を網羅しているため、特に関連がある。

【 0 1 9 2 】

1 4 のプローブセットのシグネチャーと、先行技術のシグネチャーまたは 1 つだけの A R N m とを比較した場合、感受性、特異性および頑強性の観点で改善されていることが認められた。

20

【 0 1 9 3 】

【 表 3 3 】

表 4:

	IPC:		セット 1		セット 2	
	Se	Sp	Se	Sp	Se	Sp
14 プローブセット	93 %	99 %	93 %	94 %	100 %	100 %
Bertucci ら (Oncogene. 2004 Dec 16;23(58):93 81-91)	85 %	99 %	73 %	92 %	79 %	100 %
ERBB2	93 %	93 %	93 %	90 %	100 %	99 %

30

【 0 1 9 4 】

(結 論)

本発明の方法は、1 7 q 1 2 座位の 6 の遺伝子および、1 7 q 座位の配列の 1 つの未知の配列に対応する 1 4 のプローブセットの発現に基づく、S V M モデルである。

【 0 1 9 5 】

当該試験は、1 5 2 の腫瘍について行い、1 5 2 の腫瘍の 3 つの別個のセットについて検証した。当該試験は、9 6 % の症例において I H C 法と相関し、9 5 % の症例においてあいまいな症例 (I H C 2 +) を解決した。9 1 % 超の症例における F I S H との一致も認められたが、限られた数の腫瘍 (n = 1 1) におけるものだった。

40

【 0 1 9 6 】

50

(実施例2)

(物質および方法)

下記の臨床的基準に従い、腫瘍の5の別個のセットについて、14のプローブセットのシグネチャーを検証した。

【0197】

【表34】

基準		IPC:	セット1	セット2	セット3	セット4
年齢	平均	54	51	-	-	-
	範囲	24-82	31-65	-	-	-
グレード	I	7%	20%	13%	0%	20%
	II	17%	41%	50%	21%	25%
	III	52%	28%	37%	79%	55%
	ND	24%	11%		0%	
ステージ	1	7%	38%		-	-
	2a	12%	} 55%		-	-
	2b	7%			-	-
	3a	2%	} 3%		-	-
	3b	1%			-	-
	4a		1%		-	-
	ND	72%	3%		-	
	ノード	0	12%	0%	77%	16%
1-3		10%	59%	10%	42%	51%
4+		7%	41%		42%	
ND		72%		13%		-
閉経状態	あり	13%	41%		-	-
	なし	15%	58%		-	
	ND	ND	1%		-	42%
ER	ER-	40%	17%	17%	26%	58%
	ER+	36%	74%	80%	74%	
	ND	24%	9%	3%		-
PR	PR-	47%	27%	20%	47%	-
	PR+	29%	64%	77%	53%	
	ND	24%	9%	3%		
HER2	0	52%	76%	53.5%	48%	} 65%
	1+	5%	0%	27%	5%	
	2+	1%	3%	13.5%	21%	6%
	3+	11%	12%	3%	21%	27%
	ND	31%	9%	3%	5%	2%

10

20

30

40

【0198】

これらの5の別個のセットから、282の腫瘍を、Affymetrix (GeneChip (登録商標) Expression Analysis Technical Manual、2004)によって定められ、当該技術分野において一般的に利用されている基準(平均的バックグラウンド、平均的ノイズ、尺度因子、存在する割合、gapdh、-アクチンおよびRNAの分解の勾配)に従い、高品質なゲノムの特性に基づいて選択した。閾値として、2つの標準偏差(分布が正規である場合、5%のをもたらず)を、各基準について選択した。

50

【0199】

これらの腫瘍の全てについて、詳細なIHC情報を得た：189 IHC 0、22 IHC 1+、20 IHC 2+、51 IHC 3+。

【0200】

さらに、IHC 2+について、陽性または陰性として表現されたFISHスコアを得た。

【0201】

【表35】

表 6

		認められた HER2 IHC			
		0	1+	2+	3+
予測される HER2 Mapquant	陰性	180	22	12	10
	陽性	4	0	7	36
	ND	5	0	1	5

10

【0202】

14のプローブセットのシグネチャーと、先行技術のシグネチャー、または1つのみのARNmとを比較した場合、282の選択された腫瘍を代表する5の別個のセットについて、良好な全体相関だけでなく、感受性および特異性の点でも良好であることを認めた。

20

【0203】

【表36】

表 7:

	IPC:		セット 1		セット 2		セット 3		セット 4	
	Se	Sp	Se	Sp	Se	Sp	Se	Sp	Se	Sp
	(in %)									
14 プローブセット	-	100	92	95	100	100	100	100	69	100
Bertucciら (Oncogene. 2004 Dec 16;23(58):9381- 91)	-	100	79	92	100	100	100	91	47	100
ERBB2	-	93	93	91	100	99	100	100	78	91

30

40

【0204】

(結論)

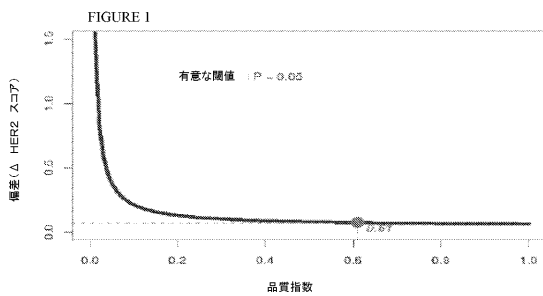
152の腫瘍について以前に行った試験で、282の選択された腫瘍を代表する5の別個のセットについて検証した。当該試験は、広範囲な感受性および特異性(それぞれ78%および98%)で、94%の症例において、IHC法と相関した。当該試験は、282中271の腫瘍(96%)の分類に役立った。当該試験はまた、95%の症例(19/20)において、あいまいな症例(IHC 2+)を解決するのにも役立った。95%の症例(n=19)において、FISHと一致することも見出した。

【0205】

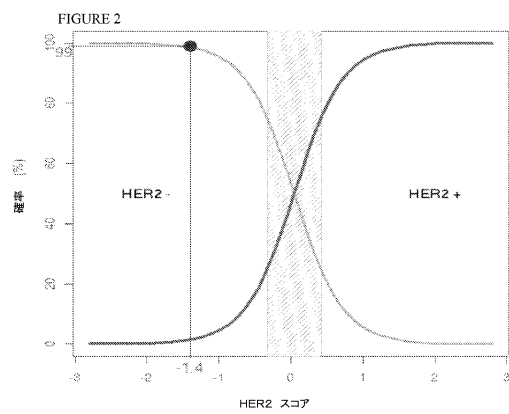
50

従って、IHC法を行った後にFISHスコアを実施することが要求される等の従来の2段階の試験と比較して、性能(感受性、特異性)を包括的に改善する14のプローブセットのシグネチャーを使用する1段階の試験に成功した。

【図1】



【図2】



【配列表】

2012511323000001.app

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2009/055625

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C12Q1/68 G01N33/574		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C12Q G01N		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ANONYMOUS: "GeneChip Human Genome Arrays" INTERNET CITATION 12 June 2006 (2006-06-12), XP002384937 [retrieved on 2006-06-12] the whole document ----- -/-	26-27, 30-32
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
* Special categories of cited documents :		
<p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search 23 March 2010		Date of mailing of the international search report 06/04/2010
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2540, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Pinta, Violaine

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/IB2009/055625

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/021788 A1 (IPSOGEN [FR]; INST NAT SANTE RECH MED [FR]; INST PAOLI CALMETTES [FR];) 10 March 2005 (2005-03-10)	1,13, 15-21, 26-27, 30-34
Y	the whole document page 4, line 10 - line 17 page 18, line 3 - line 6 page 30 - page 34 page 36, line 12 - line 28 page 40, line 5 - line 14 page 41, line 1 page 45, line 26 - page 46, line 24; figure 1 page 50, line 19 - line 23	2-5, 7-12,14, 22-25, 35-37
X	BERTUCCI F ET AL: "IDENTIFICATION AND VALIDATION OF AN ERBB2 GENE EXPRESSION SIGNATURE IN BREAST CANCERS" ONCOGENE, NATURE PUBLISHING GROUP, GB, vol. 23, no. 14, 1 April 2004 (2004-04-01), pages 2564-2575, XP008042086 ISSN: 0950-9232	1,13, 15-18, 26-27, 30-34
Y	the whole document page 2565, right-hand column; figure 1 page 2567 - page 2568 page 2569, left-hand column page 2571, left-hand column; figure 1 page 2572, left-hand column	2-5, 7-12,14
Y	KAURANIEMI P ET AL: "Activation of multiple cancer-associated genes at the ERBB2 amplicon in breast cancer" ENDOCRINE-RELATED CANCER, vol. 13, no. 1, March 2006 (2006-03), pages 39-49, XP002573829 ISSN: 1351-0088 the whole document page 39, right-hand column - page 40, left-hand column	22-25, 35-37
X	KAURANIEMI P ET AL: "New amplified and highly expressed genes discovered in the ERBB2 amplicon in breast cancer by cDNA microarrays" CANCER RESEARCH, AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, BALTIMORE, MD., US, vol. 61, no. 22, 15 November 2001 (2001-11-15), pages 8235-8240, XP002264781 ISSN: 0008-5472 the whole document page 8235, right-hand column	26-27, 30-32
	-/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2009/055625

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>DRESSMAN M A ET AL: "Gene expression profiling detects gene amplification and differentiates tumor types in breast cancer" CANCER RESEARCH, AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, BALTIMORE, MD., US, vol. 63, no. 9, 1 May 2003 (2003-05-01), pages 2194-2199, XP002317347 ISSN: 0008-5472 the whole document</p>	1-35
A	<p>MANO ET AL: "The 17q12-q21 amplicon: Her2 and topoisomerase-IIalpha and their importance to the biology of solid tumours" CANCER TREATMENT REVIEWS, SAUNDERS, US, vol. 33, no. 1, 26 January 2007 (2007-01-26), pages 64-77, XP005853739 ISSN: 0305-7372 the whole document</p>	1-35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/IB2009/055625

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005021788 A1	10-03-2005	AT 403755 T	15-08-2008
		EP 1668152 A1	14-06-2006
		EP 1980629 A2	15-10-2008
		ES 2311852 T3	16-02-2009
		US 2009092983 A1	09-04-2009
		US 2005089899 A1	28-04-2005

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード(参考)
G 0 1 N 33/48	(2006.01)	G 0 1 N 33/574		D
		G 0 1 N 33/574		Z
		G 0 1 N 33/53		Y
		G 0 1 N 33/48		P

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(74)代理人 100106002

弁理士 正林 真之

(74)代理人 100120891

弁理士 林 一好

(72)発明者 ベルトウッチ フランソワ

フランス国 エフ - 1 3 4 7 0 カルヌー - アン - プロバンス アベニュー ジョルジュ ピゼ
2 5

(72)発明者 タジェット レベッカ

フランス国 エフ - 1 3 0 0 9 マルセイユ バルモン ラ ラガーデ 3 アベニュー デ ラ
トレ デ タシグニー スパール 4 3 0

(72)発明者 カルペンティエル サブリナ

フランス国 エフ - 1 3 0 0 9 マルセイユ アリー デス パン 6 0

F ターム(参考) 2G045 AA24 AA26 BB22 BB24 CB01 CB02 CB26 DA14 DA36 FB01

FB02 FB03 FB08 FB12 FB13 FB15 JA05

4B024 AA01 AA11 CA01 CA04 CA09 CA11 CA20 HA11

4B063 QA01 QA13 QA18 QA19 QQ08 QQ42 QQ52 QR32 QR35 QR55

QR62 QS25 QS32 QX01

专利名称(译)	鉴定肿瘤中ERBB2变化的方法		
公开(公告)号	JP2012511323A	公开(公告)日	2012-05-24
申请号	JP2011540309	申请日	2009-12-09
[标]申请(专利权)人(译)	IPSOGEN 法国国家健康医学研究院 PA研究所笼木卫十一苔丝		
申请(专利权)人(译)	Ipusogen Insamu (研究所国家德拉桑特等德拉Rusherushe医疗) 保利研究所 - Karumetesu		
[标]发明人	ベルトウッチフランソワ タジェットレベッカ カルペンティエルサブリナ		
发明人	ベルトウッチ フランソワ タジェット レベッカ カルペンティエル サブリナ		
IPC分类号	C12Q1/68 C40B40/06 C12N15/09 G01N33/53 G01N33/574 G01N33/48		
CPC分类号	G01N33/574 C12Q1/6886 C12Q2600/106 C12Q2600/112 C12Q2600/158 G01N33/57415 G01N2333/71		
FI分类号	C12Q1/68.A C40B40/06.ZCC C12N15/00.ZNA.A C12N15/00.A G01N33/53.D G01N33/574.D G01N33/574.Z G01N33/53.Y G01N33/48.P		
F-TERM分类号	2G045/AA24 2G045/AA26 2G045/BB22 2G045/BB24 2G045/CB01 2G045/CB02 2G045/CB26 2G045/DA14 2G045/DA36 2G045/FB01 2G045/FB02 2G045/FB03 2G045/FB08 2G045/FB12 2G045/FB13 2G045/FB15 2G045/JA05 4B024/AA01 4B024/AA11 4B024/CA01 4B024/CA04 4B024/CA09 4B024/CA11 4B024/CA20 4B024/HA11 4B063/QA01 4B063/QA13 4B063/QA18 4B063/QA19 4B063/QQ08 4B063/QQ42 4B063/QQ52 4B063/QR32 4B063/QR35 4B063/QR55 4B063/QR62 4B063/QS25 4B063/QS32 4B063/QX01		
代理人(译)	Seihayashi正幸 和义林		
优先权	61/121218 2008-12-10 US 61/140110 2008-12-23 US		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

本发明基于对ERBB2扩增产物的至少3个基因的基因表达的分析，所述基因位于距ERBB2任一侧小于1兆碱基的范围内，因此Affymetrix探针组234046_at (SEQ ID NO : 31)。与鉴定肿瘤 (特别是癌症) 中ERBB2 (也称为HER2) 的变化的方法有关。本发明进一步涉及可用于癌症分子表征的多核苷酸文库，其包含用于检测所述基因的多核苷酸序列，以及包含所述文库的试剂盒。 点域1

FIGURE 1

