明　細　書

発明の名称 ： アンチセンスオリゴマーの組み合わせ

技術分野

[0001] 本発明は、筋ジストロフィー治療用の医薬組成物又は組み合わせ医薬、筋ジストロフィーの治療方法などに関する。

背景技術

[0002] 近年、疾患を引き起こす変異を有する遺伝子のエクソンをスキッピングさせることにより部分的に機能を有するタンパク質を生じさせ、これにより疾患を治療するエクソンスキッピング療法が注目されている。このようなエクソンスキッピング療法によって治療可能な疾患の例としてデュシェンヌ型筋ジストロフィー（ＤＭＤ）が挙げられる。

[0003] ＤＭＤは出生男子約３，５００人に１人が発症する最も頻度の高い遺伝性進行性筋疾患である。ＤＭＤ患者は乳幼児期には健常者とほぼ変わらない運動機能を示すが、４～５歳頃から筋力低下がみられる。その後、ＤＭＤ患者の筋力低下は年齢とともに進行し１２歳頃までに歩行不能になり、２０歳代で心不全又は呼吸不全により死に至る。このため、有効な治療薬の開発が強く求められている。

[0004] ＤＭＤの原因はジストロフィン遺伝子の変異であることが知られている。ジストロフィン遺伝子はＸ染色体に存在し、２２０万塩基のＤＮＡから成る巨大な遺伝子である。ＤＮＡからｐｒｅ－ｍＲＮＡに転写され、さらにスプライシングによりイントロンが除かれ７９個のエクソンが結合したｍＲＮＡは１３，９９３塩基になる。このｍＲＮＡから３，６８５個のアミノ酸に翻訳され、ジストロフィンタンパク質が生成される。ジストロフィンタンパク質は筋細胞の膜安定性の維持に関与しており、筋細胞を壊れにくくするために必要である。ＤＭＤ患者はジストロフィン遺伝子に変異を有するため、患者の筋細胞においては、機能するジストロフィンタンパク質がほぼ発現しない。そのため、ＤＭＤ患者体内では、筋収縮時に筋細胞の構造を維持できな

くなり、多量のカルシウムイオンが筋細胞内に流れ込む。その結果、筋細胞壊死と線維化が進み、次第に筋細胞が再生されにくくなる。

[0005] ベッカー型筋ジストロフィー（ＢＭＤ）もジストロフィン遺伝子の変異が原因であるが、その症状は筋力低下を呈するものの一般にＤＭＤと比較して軽く、筋力低下の進行も遅く、多くの場合、成人期に発症する。ＤＭＤとＢＭＤとの臨床症状の違いは、変異によりジストロフィンのｍＲＮＡがジストロフィンタンパク質へと翻訳される際のアミノ酸読み取り枠が破壊されるか、あるいは維持されるかによるものと考えられている（非特許文献１）。つまり、ＤＭＤでは、アミノ酸読み取り枠がずれる変異を有することにより、機能的なジストロフィンタンパク質がほぼ発現しないが、ＢＭＤでは変異によりエクソンの一部は欠失しているが、アミノ酸読み取り枠は維持されているために不完全ながらも機能し得るジストロフィンタンパク質が産生される。

[0006] ＤＭＤの治療法として、エクソンスキッピング法が期待されている。この方法は、スプライシングを改変することでジストロフィンのｍＲＮＡのアミノ酸読み取り枠を修復し、部分的に機能を回復したジストロフィンタンパク質の発現を誘導する方法である（非特許文献２）。エクソンスキッピングの対象となるエクソンから翻訳されるアミノ酸配列部分は失われることになる。そのためこの治療で発現されるジストロフィンタンパク質は正常のものより短くなるが、アミノ酸読み取り枠が維持されるために筋細胞を安定化する機能が部分的に保持される。したがって、エクソンスキッピングにより、ＤＭＤは、より軽症のＢＭＤと同じような症状を呈するようになると期待されている。エクソンスキッピング法は、マウスやイヌによる動物実験を経て、ヒトＤＭＤ患者に対する臨床試験が行われている。

[0007] エクソンスキッピングは、５’又は３’スプライス部位周辺のいずれか若しくは両方、又はエクソンの内部を標的とするアンチセンス核酸の結合により誘導することができる。エクソンは両方のスプライス部位がスプライソソーム複合体によって認識された場合のみｍＲＮＡに包含される。したがって

、スプライス部位周辺をアンチセンス核酸でターゲッティングすることにより、エクソンスキッピングを誘導することができる。また、エクソンがスプライシングの機構に認識されるためにはエクソンスプライシングエンハンサー（ＥＳＥ）へのセリンとアルギニンに富むＳＲタンパク質の結合が必要であると考えられており、ＥＳＥをターゲッティングすることでもエクソンのスキッピングを誘導することができる。

[0008] ジストロフィン遺伝子の変異はＤＭＤ患者によって異なるため、遺伝子変異の場所や種類に応じたアンチセンス核酸が必要になる。ジストロフィン遺伝子の単一エクソンに対して、一つの連続する塩基配列を標的としてエクソンスキッピングを誘導するアンチセンス核酸について複数の報告がある（特許文献１～６並びに非特許文献１及び２）。また、ジストロフィン遺伝子の同一エクソンを標的とする二種類のアンチセンス核酸を混合して作用させると（二重標的化）、各アンチセンス核酸を単独で用いた場合よりスキッピング活性が増強される場合があることが報告されている（特許文献７）。

[0009] また、上記のように１つのエクソンをスキップさせるのではなく、複数のエクソン（エクソン群）をスキップするマルチエクソンスキッピングという方法が注目されている。当該方法によれば、ジストロフィン遺伝子の広範囲の変異をエクソンスキッピングによる治療の対象とすることが可能となる。例えば、ジストロフィン遺伝子において、エクソン４５～５５は遺伝子変異のホットスポットとして知られており、これら１１個のエクソンをスキップすることで、欠失変異を有するＤＭＤ患者の約６０％を治療対象とすることができることが報告されている（非特許文献３）。また、エクソン４５～５５を先天的に欠失しているとＢＭＤを発症するが、そのほとんどの患者は無症状又は軽症であることが知られている（非特許文献４）。これらのことから、エクソン４５～５５スキッピングを誘導しうる薬剤は、ＤＭＤ治療薬として有望であると期待されている。

[0010] マルチエクソンスキッピングを誘導する方法としては、例えば、エクソンスキッピングの対象となる領域の全てのエクソンをそれぞれ標的とするアン

チセンス核酸を用いる方法（非特許文献５、７、８、及び１０）、エクソンスキッピングさせる対象となる領域の３’側及び５’側の２つの異なるエクソンをそれぞれ標的とするアンチセンス核酸を用いる方法（非特許文献６及び９並びに特許文献８、９、１１）、エクソンスキッピングさせる対象となる領域の５’側のエクソンのみを標的とするアンチセンス核酸を用いる方法（特許文献１０）が報告されている。

先行技術文献

特許文献

[0011] 特許文献1：国際公開公報第2004/048570号

特許文献2：国際公開公報第2009/139630号

特許文献3：国際公開公報第2010/048586号

特許文献4：米国特許公開公報第2010/0168212号

特許文献5：国際公開公報第2011/057350号

特許文献6：国際公開公報第2006/000057号

特許文献7：国際公開公報第2007/135105号

特許文献8：国際公開公報第2004/083446号

特許文献9：国際公開公報第2014/007620号

特許文献10：国際公開公報第2019/200185号

特許文献11：国際公開公報第2020/219820号

非特許文献

[0012] 非特許文献1：Annemieke Aartsma-Rus et al., (2002) Neuromuscular Disorders 12: S71-S77

非特許文献2：Wilton S. D., e t al., Molecular Therapy 2007: 15: p. 1288-96

非特許文献3：Christophe Beroud et al., Human Mutation, 28(2), 2007, 196-202

非特許文献4：Yusuke Echigoya et al., Molecular Therapy－Nucleic Acids, 4(2), 2015, e225

非特許文献5：Yoshitsugu Aoki et al., PNAS, 109(34), 2012, 13763-13768
非特許文献6：Laura van Vliet et al., BMC Medical Genetics, 9, 105, 2008
非特許文献7：Joshua Lee et al., PLoS ONE, 13(5), e0197084, 2018
非特許文献8：Joshua Lee et al., Methods in Molecular Biology, 1828, 141-150, 2018
非特許文献9：Annemieke Aartsma-Rus et al, Am. J. Hum. Genet. 74(1), 83-92, 2004
非特許文献10：Yusuke Echigoya et al., Molecular Therapy, 27(11), 1-13, 2019

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0013] 目的ｐｒｅ－ｍＲＮＡの複数のエクソン（エクソン群）を同時にスキッピングさせる薬剤は、その効果が必ずしも十分といえるものではなかった。上記のような状況において、目的ｐｒｅ－ｍＲＮＡの複数のエクソン（エクソン群）を同時にスキッピングさせることにより種々の変異を有する患者を治療するための医薬が求められていた。

課題を解決するための手段

[0014] 本発明は、以下のアンチセンスオリゴマー若しくはその医薬的に許容可能な塩又はそれらの水和物の組み合わせ、医薬組成物、組み合わせ医薬、筋ジストロフィーの治療方法などを提供する。

（１）ヒトジストロフィンｐｒｅ－ｍＲＮＡにおける第４５番目のエクソンから第５５番目のエクソンからなる群より選択されるいずれか２つ以上の番号順に連続するエクソンを同時にスキッピングさせるアンチセンスオリゴマー若しくはその医薬的に許容可能な塩又はそれらの水和物の組み合わせであって、

（ｉ）前記ヒトジストロフィンｐｒｅ－ｍＲＮＡの第４４番目のイントロンの３’末端から５’末端方向に１１塩基の塩基配列及び第４５番目のエク

ソンの５’末端から３’末端方向に６９塩基の塩基配列からなる塩基配列又はその一部の塩基配列に相補的な塩基配列を含む第１のユニットオリゴマー、及び

前記ヒトジストロフィンｐｒｅ－ｍＲＮＡの第４４番目のイントロンの３’末端から５’末端方向に５２番目の塩基から７５番目の塩基までの塩基配列又はその一部の塩基配列に相補的な塩基配列を含む第２のユニットオリゴマー

を含む、第１のアンチセンスオリゴマー若しくはその医薬的に許容可能な塩又はそれらの水和物、

及び

（ｉｉ）前記ヒトジストロフィンｐｒｅ－ｍＲＮＡの第５４番目のイントロンの３’末端から５’末端方向に３３塩基の塩基配列及び第５５番目のエクソンの５’末端から３’末端方向に５３塩基の塩基配列からなる塩基配列又はその一部の塩基配列に相補的な塩基配列を含む第２のアンチセンスオリゴマー若しくはその医薬的に許容可能な塩又はそれらの水和物、

を含む、組み合わせ。

（２）前記第１のユニットオリゴマーが、前記ヒトジストロフィンｐｒｅ－ｍＲＮＡの第４４番目のイントロンの３’末端から５’末端方向に１１塩基の塩基配列及び第４５番目のエクソンの５’末端から３’末端方向に６９塩基の塩基配列からなる塩基配列の連続する１５～３０塩基に相補的な塩基配列を含み、

前記第２のユニットオリゴマーが、前記ヒトジストロフィンｐｒｅ－ｍＲＮＡの第４４番目のイントロンの３’末端から５’末端方向に５２番目の塩基から７５番目の塩基までの塩基配列の連続する１～１０塩基に相補的な塩基配列を含み、

前第２のアンチセンスオリゴマーが、前記ヒトジストロフィンｐｒｅ－ｍＲＮＡの第５４番目のイントロンの３’末端から５’末端方向に３３塩基の塩基配列及び第５５番目のエクソンの５’末端から３’末端方向に５３塩基

の塩基配列からなる塩基配列の連続する１５～３０塩基に相補的な塩基配列を含む、（１）に記載の組み合わせ。

（３）前記第１のユニットオリゴマーが、

（ａ）配列番号２１１～９０６からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列、

（ｂ）配列番号２１１～９０６からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列に相補的な塩基配列とストリンジェントな条件下でハイブリダイズする塩基配列、

（ｃ）配列番号２１１～９０６からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と８５％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±１５％以内の長さを有する塩基配列、又は

（ｄ）前記（ａ）、（ｂ）、及び（ｃ）からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列の一部の塩基配列

に相補的な塩基配列を含み、及び／又は

前記第２のユニットオリゴマーが、

（ａ）配列番号１～１０５からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列、

（ｂ）配列番号１～１０５からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列に相補的な塩基配列とストリンジェントな条件下でハイブリダイズする塩基配列、

（ｃ）配列番号１～１０５からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と８５％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±１５％以内の長さを有する塩基配列、又は

（ｄ）前記（ａ）、（ｂ）、及び（ｃ）からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列の一部の塩基配列

に相補的な塩基配列を含む、

（１）又は（２）に記載の組み合わせ。

（４）前記第２のアンチセンスオリゴマーが、

（ａ）配列番号３５０７～４２９８からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列、

（ｂ）配列番号３５０７～４２９８からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列に相補的な塩基配列とストリンジェントな条件下でハイブリダイズする塩基配列、

（ｃ）配列番号３５０７～４２９８からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と８５％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±１５％以内の長さを有する塩基配列、又は

（ｄ）前記（ａ）、（ｂ）、及び（ｃ）からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列の一部の塩基配列

に相補的な塩基配列を含む、

（１）～（３）のいずれかに記載の組み合わせ。

（５）前記第１のアンチセンスオリゴマーが第１のユニットオリゴマー及び前記第２のユニットオリゴマーを５’末端からこの順で含み、前記第１のユニットオリゴマーが配列番号９０７～１６０２のいずれかの塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが配列番号１０６～２１０のいずれかの塩基配列を含み、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４２９９～５０９０のいずれかの塩基配列を含む、（１）～（４）のいずれかに記載の組み合わせ。

（６）前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１１８０、１１９０、１２０１、１２１２、１２２２、１２２４、及び１２３９からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列を含む、（１）～（５）のいずれかに記載の組み合わせ。

（７）前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１１４、１２４、１５１、２０１、２０３、及び２０５からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列を含む、（１）～（６）のいずれかに記載の組み合わせ。

（８）前記第１のアンチセンスオリゴマーが第１のユニットオリゴマー及び前記第２のユニットオリゴマーを５’末端からこの順で含み、かつ、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２０１の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含むか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２０１の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号２０１の塩基配列を含むか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２０１の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号２０３の塩基配列を含むか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２０１の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号２０５の塩基配列を含むか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２３９の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１１４の塩基配列を含むか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２２４の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１２４の塩基配列を含むか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１１８０の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含むか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１１９０の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含むか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２１２の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含むか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２２２の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含む、

（６）又は（７）に記載の組み合わせ。

（９）前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４６９８、４７０２、４７５２、４９２３、４９２６、４９３６、及び４９７７からなる群より選択される塩基配列を含む、（１）～（８）のいずれかに記載の組み合わせ。

（１０）前記第１のアンチセンスオリゴマーが第１のユニットオリゴマー及び前記第２のユニットオリゴマーを５’末端からこの順で含み、かつ、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２０１の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含み、前記

第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９５０の塩基配列を含むか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２０１の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号２０１の塩基配列を含み、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９５０の塩基配列を含むか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２０１の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号２０３の塩基配列を含み、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９５０の塩基配列を含むか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２０１の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号２０５の塩基配列を含み、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９５０の塩基配列を含むか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２３９の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１１４の塩基配列を含み、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９５０の塩基配列を含むか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２２４の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１２４の塩基配列を含み、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９５０の塩基配列を含むか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１１８０の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含み、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９５０の塩基配列を含むか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１１９０の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含み、、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９５０の塩基配列を含むか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２１２の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含み、、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９５０の塩基配列を含むか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２２２の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含み、、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９５０の塩基配列を含むか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２０１の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含み、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４６９８の塩基配列を含むか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２０１の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含み、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４７０２の塩基配列を含むか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２０１の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含み、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４７５２の塩基配列を含むか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２０１の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含み、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９２３の塩基配列を含むか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２０１の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含み、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９２６の塩基配列を含むか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２０１の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含み、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９３６の塩基配列を含むか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２０１の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含み、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９７７の塩基配列を含むか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１１８０の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含み、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９７７の塩基配列を含む、

（１）～（９）のいずれかに記載の組み合わせ。

（１１）前記第１のユニットオリゴマーが配列番号１２０１の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが配列番号１５１の塩基配列を含み、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９５０又は４８８０の塩基配

列を含む、（５）～（１０）のいずれかに記載の組み合わせ。

（１２）さらに、（ｉｉｉ）前記ヒトジストロフィンｐｒｅ－ｍＲＮＡの第４５番目のエクソンの３’末端から５’末端方向に２３塩基の塩基配列及び第４５番目のイントロンの５’末端から３’末端方向に７３塩基の塩基配列からなる塩基配列又はその一部の塩基配列に相補的な塩基配列を含む第３のアンチセンスオリゴマー若しくはその医薬的に許容可能な塩又はそれらの水和物、を含む、

（１）～（１１）のいずれかに記載の組み合わせ。

（１３）前記第３のアンチセンスオリゴマーが、前記ヒトジストロフィンｐｒｅ－ｍＲＮＡの第４５番目のエクソンの３’末端から５’末端方向に２３塩基の塩基配列及び第４５番目のイントロンの５’末端から３’末端方向に７３塩基の塩基配列からなる塩基配列の連続する１５～３０塩基に相補的な塩基配列を含む、（１２）に記載の組み合わせ。

（１４）前記第３のアンチセンスオリゴマーが、

（ａ）配列番号１６０３～２５５４からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列、

（ｂ）配列番号１６０３～２５５４からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列に相補的な塩基配列とストリンジェントな条件下でハイブリダイズする塩基配列、

（ｃ）配列番号１６０３～２５５４からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と８５％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±１５％以内の長さを有する塩基配列、又は

（ｄ）前記（ａ）、（ｂ）、及び（ｃ）からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列の一部の塩基配列

に相補的な塩基配列を含む、

（１２）又は（１３）に記載の組み合わせ。

（１５－１）

前記第３のアンチセンスオリゴマーが、

（ａ）配列番号１６１１～１６５４、１６６４～１７０７、１７１８～１７６１、１７７３～１８１６、１８２９～１８７２、１８８６～１９２９、１９４４～１９８７、２００３～２０４６、２０６３～２１０６、２１２４～２１６７、２１８６～２２２９、２２４９～２２９２、２３１３～２３５６、２３７８～２４２１、２４４４～２４８７、及び２５１１～２５５４からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列、

（ｂ）配列番号１６１１～１６５４、１６６４～１７０７、１７１８～１７６１、１７７３～１８１６、１８２９～１８７２、１８８６～１９２９、１９４４～１９８７、２００３～２０４６、２０６３～２１０６、２１２４～２１６７、２１８６～２２２９、２２４９～２２９２、２３１３～２３５６、２３７８～２４２１、２４４４～２４８７、及び２５１１～２５５４からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列に相補的な塩基配列とストリンジェントな条件下でハイブリダイズする塩基配列、

（ｃ）配列番号１６１１～１６５４、１６６４～１７０７、１７１８～１７６１、１７７３～１８１６、１８２９～１８７２、１８８６～１９２９、１９４４～１９８７、２００３～２０４６、２０６３～２１０６、２１２４～２１６７、２１８６～２２２９、２２４９～２２９２、２３１３～２３５６、２３７８～２４２１、２４４４～２４８７、及び２５１１～２５５４からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と８５％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±１５％以内の長さを有する塩基配列、又は

（ｄ）前記（ａ）、（ｂ）、及び（ｃ）からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列の一部の塩基配列

に相補的な塩基配列を含む、

（１４）に記載の組み合わせ。

（１５－２）

前記第３のアンチセンスオリゴマーが、

（ａ）配列番号１６１４～１６５４、１６６７～１７０７、１７２１～１７

６１、１７７６～１８１６、１８３２～１８７２、１８８９～１９２９、１９４７～１９８７、２００６～２０４６、２０６６～２１０６、２１２７～２１６７、２１８９～２２２９、２２５２～２２９２、２３１６～２３５６、２３８１～２４２１、２４４７～２４８７、及び２５１４～２５５４からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列、

（ｂ）配列番号１６１４～１６５４、１６６７～１７０７、１７２１～１７６１、１７７６～１８１６、１８３２～１８７２、１８８９～１９２９、１９４７～１９８７、２００６～２０４６、２０６６～２１０６、２１２７～２１６７、２１８９～２２２９、２２５２～２２９２、２３１６～２３５６、２３８１～２４２１、２４４７～２４８７、及び２５１４～２５５４からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列に相補的な塩基配列とストリンジェントな条件下でハイブリダイズする塩基配列、

（ｃ）配列番号１６１４～１６５４、１６６７～１７０７、１７２１～１７６１、１７７６～１８１６、１８３２～１８７２、１８８９～１９２９、１９４７～１９８７、２００６～２０４６、２０６６～２１０６、２１２７～２１６７、２１８９～２２２９、２２５２～２２９２、２３１６～２３５６、２３８１～２４２１、２４４７～２４８７、及び２５１４～２５５４からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と８５％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±１５％以内の長さを有する塩基配列、又は

（ｄ）前記（ａ）、（ｂ）、及び（ｃ）からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列の一部の塩基配列

に相補的な塩基配列を含む、

（１４）に記載の組み合わせ。

（１６）

前記第３のアンチセンスオリゴマーが、

（ａ）配列番号１６１７～１６５４、１６７０～１７０７、１７２４～１７６１、１７７９～１８１６、１８３５～１８７２、１８９２～１９２９、１

９５０～１９８７、２００９～２０４６、２０６９～２１０６、２１３０～２１６７、２１９２～２２２９、２２５５～２２９２、２３１９～２３５６、２３８４～２４２１、２４５０～２４８７、及び２５１７～２５５４からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列、

（ｂ）配列番号１６１７～１６５４、１６７０～１７０７、１７２４～１７６１、１７７９～１８１６、１８３５～１８７２、１８９２～１９２９、１９５０～１９８７、２００９～２０４６、２０６９～２１０６、２１３０～２１６７、２１９２～２２２９、２２５５～２２９２、２３１９～２３５６、２３８４～２４２１、２４５０～２４８７、及び２５１７～２５５４からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列に相補的な塩基配列とストリンジェントな条件下でハイブリダイズする塩基配列、

（ｃ）配列番号１６１７～１６５４、１６７０～１７０７、１７２４～１７６１、１７７９～１８１６、１８３５～１８７２、１８９２～１９２９、１９５０～１９８７、２００９～２０４６、２０６９～２１０６、２１３０～２１６７、２１９２～２２２９、２２５５～２２９２、２３１９～２３５６、２３８４～２４２１、２４５０～２４８７、及び２５１７～２５５４からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と８５％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±１５％以内の長さを有する塩基配列、又は

（ｄ）前記（ａ）、（ｂ）、及び（ｃ）からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列の一部の塩基配列

に相補的な塩基配列を含む、

（１４）に記載の組み合わせ。

（１７－１）前記第３のアンチセンスオリゴマーが、配列番号３０６０、３０６５、３０７７、３０８２、３０８７、３０９０、３０９６、３１０８、３１１９、及び３３２０からなる群より選択される塩基配列を含む、（１）～（１４）のいずれかに記載の組み合わせ。

（１７－２）前記第３のアンチセンスオリゴマーが、配列番号３０７７、３

０８２、３０８７、３０９０、３０９６、３１０８、及び３１１９からなる群より選択される塩基配列を含む、（１）～（１４）のいずれかに記載の組み合わせ。

（１７－３）前記第３のアンチセンスオリゴマーが、配列番号３０８２、３０８７、３０９０、３０９６、３１０８、及び３１１９からなる群より選択される塩基配列を含む、（１）～（１４）のいずれかに記載の組み合わせ。

（１８）前記第１のアンチセンスオリゴマーが第１のユニットオリゴマー及び前記第２のユニットオリゴマーを５’末端からこの順で含み、前記第１のユニットオリゴマーが配列番号９０７～１６０２のいずれかの塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが配列番号１０６～２１０のいずれかの塩基配列を含み、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４２９９～５０９０のいずれかの塩基配列を含み、前記第３のアンチセンスオリゴマーが配列番号２５５５～３５０６のいずれかの塩基配列を含む、（１２）～（１７）のいずれかに記載の組み合わせ。

（１９）前記第１のアンチセンスオリゴマーが第１のユニットオリゴマー及び前記第２のユニットオリゴマーを５’末端からこの順で含み、かつ、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２０１の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含み、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９５０の塩基配列を含み、前記第３のアンチセンスオリゴマーが配列番号３０８２の塩基配列を含むか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２０１の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号２０１の塩基配列を含み、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９５０の塩基配列を含み、前記第３のアンチセンスオリゴマーが配列番号３０８２の塩基配列を含むか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２０１の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号２０３の塩基配列を含み、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９５０の塩基配列を含み、前記第３のアンチセンスオリゴマーが配列番号３０８２の塩基配列を含むか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２０１の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号２０５の塩基配列を含み、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９５０の塩基配列を含み、前記第３のアンチセンスオリゴマーが配列番号３０８２の塩基配列を含むか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２３９の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１１４の塩基配列を含み、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９５０の塩基配列を含み、前記第３のアンチセンスオリゴマーが配列番号３０８２の塩基配列を含むか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２２４の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１２４の塩基配列を含み、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９５０の塩基配列を含み、前記第３のアンチセンスオリゴマーが配列番号３０８２の塩基配列を含むか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１１８０の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含み、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９５０の塩基配列を含み、前記第３のアンチセンスオリゴマーが配列番号３０８２の塩基配列を含むか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１１９０の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含み、、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９５０の塩基配列を含み、前記第３のアンチセンスオリゴマーが配列番号３０８２の塩基配列を含むか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２１２の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含み、、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９５０の塩基配列を含み、前記第３のアンチセンスオリゴマーが配列番号３０８２の塩基配列を含むか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２２２の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含み、、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９５０の塩基配列を含み、前記第３のアンチセンスオリゴマーが配列番号３０８２の塩基配列を含むか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２０１の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含み、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９５０の塩基配列を含み、前記第３のアンチセンスオリゴマーが配列番号３０６０の塩基配列を含むか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２０１の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含み、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９５０の塩基配列を含み、前記第３のアンチセンスオリゴマーが配列番号３０６５の塩基配列を含むか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２０１の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含み、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９５０の塩基配列を含み、前記第３のアンチセンスオリゴマーが配列番号３０７７の塩基配列を含むか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２０１の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含み、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９５０の塩基配列を含み、前記第３のアンチセンスオリゴマーが配列番号３０８７の塩基配列を含むか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２０１の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含み、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９５０の塩基配列を含み、前記第３のアンチセンスオリゴマーが配列番号３０９０の塩基配列を含むか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２０１の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含み、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９５０の塩基配列を含み、前記第３のアンチセンスオリゴマーが配列番号３０９６の塩基配列を含むか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２０１の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含み、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９５０の塩基配列を含み、前記第３のアンチセンスオリゴマーが配列番号３１０８の塩基配列を含むか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２０１の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含み、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９５０の塩基配列を含み、前記第３のアンチセンスオリゴマーが配列番号３１１９の塩基配列を含むか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２０１の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含み、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９５０の塩基配列を含み、前記第３のアンチセンスオリゴマーが配列番号３３２０の塩基配列を含むか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２０１の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含み、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４６９８の塩基配列を含み、前記第３のアンチセンスオリゴマーが配列番号３０８２の塩基配列を含むか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２０１の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含み、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４７０２の塩基配列を含み、前記第３のアンチセンスオリゴマーが配列番号３０８２の塩基配列を含むか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２０１の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含み、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４７５２の塩基配列を含み、前記第３のアンチセンスオリゴマーが配列番号３０８２の塩基配列を含むか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２０１の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含み、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９２３の塩基配列を含み、前記第３のアンチセンスオリゴマーが配列番号３０８２の塩基配列を含むか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２０１の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含み、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９２６の塩基配列を含み、前記第３のアンチセンスオリゴマーが配列番号３０８２の塩基配列を含むか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２０１の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含み、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９３６の塩基配列を含み、前記第３のアンチセンスオリゴマーが配列番号３０８２の塩基配列を含むか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２０１の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含み、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９７７の塩基配列を含み、前記第３のアンチセンスオリゴマーが配列番号３０８２の塩基配列を含むか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２０１の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含み、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９７７の塩基配列を含み、前記第３のアンチセンスオリゴマーが配列番号３０９６の塩基配列を含むか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１１８０の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含み、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９７７の塩基配列を含み、前記第３のアンチセンスオリゴマーが配列番号３０９６の塩基配列を含む、

（１）～（１８）のいずれかに記載の組み合わせ。

（２０）前記第１のユニットオリゴマーが配列番号１２０１の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが配列番号１５１の塩基配列を含み、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９５０又は４８８０の塩基配列を含み、前記第３のアンチセンスオリゴマーが配列番号３０８２、３０９０又は３０９６の塩基配列を含む、（１８）又は（１９）に記載の組み合わせ。

（２１）ヒトジストロフィンｐｒｅ－ｍＲＮＡにおける第４５番目のエクソンから第５５番目のエクソンの全てをスキッピングさせる、（１）～（２０）のいずれかに記載の組み合わせ。

（２２）前記第１～第２のアンチセンスオリゴマーがオリゴヌクレオチドである、（１）～（１１）のいずれかに記載の組み合わせ、又は前記第１～第

３のアンチセンスオリゴマーがオリゴヌクレオチドである、（１２）～（２１）のいずれかに記載の組み合わせ。

（２３）前記オリゴヌクレオチドを構成する少なくとも１つのヌクレオチドの糖部分及び／又はリン酸結合部分が修飾されている、（２２）に記載の組み合わせ。

（２４）前記オリゴヌクレオチドを構成する少なくとも１つのヌクレオチドの糖部分が、2’位の－ＯＨ基が、－ＯＲ、－Ｒ、－Ｒ’ＯＲ、－ＳＨ、－ＳＲ、－NH_2、－ＮＨＲ、－NR_2、－N_3、－ＣＮ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、及び－Ｉからなる群より選択されるいずれかの基で置換されたリボースである、（２２）又は（２３）に記載の組み合わせ（前記Ｒは、アルキル又はアリールを示し、前記Ｒ’は、アルキレンを示す。）。

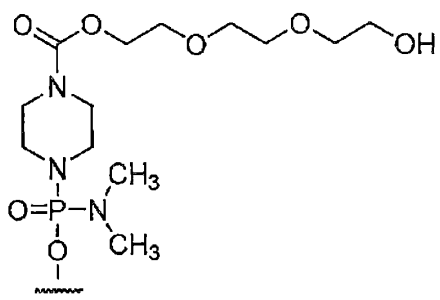
（２５）前記オリゴヌクレオチドを構成する少なくとも１つのヌクレオチドのリン酸結合部分が、ホスホロチオエート結合、ホスホロジチオエート結合、アルキルホスホネート結合、ホスホロアミデート結合、及びボラノフォスフェート結合からなる群より選択されるいずれか１つのものである、（２２）～（２４）のいずれかに記載の組み合わせ。

（２６）前記第１～第２のアンチセンスオリゴマーがモルホリノオリゴマーである、（１）～（１１）のいずれかに記載の組み合わせ、又は前記第１～第３のアンチセンスオリゴマーがオリゴヌクレオチドである、（１２）～（２１）のいずれかに記載の組み合わせ。

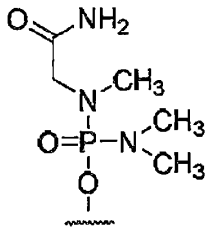
（２７）前記第１～第３のアンチセンスオリゴマーがホスホロジアミデートモルホリノオリゴマーである、（２６）に記載の組み合わせ。

（２８）前記第１～第３のアンチセンスオリゴマーの５’末端が、下記化学式（１）～（３）のいずれかの基である、（２６）又は（２７）に記載の組み合わせ。

[化1]



（1）



（2）



（3）

（２９）（ａ）（１）～（２８）のいずれかに記載の第１及び第２のアンチセンスオリゴマー若しくはその医薬的に許容可能な塩又はそれらの水和物を含む医薬組成物、又は

（ｂ）（ｉ）（１）～（２８）のいずれかに記載の第１のアンチセンスオリゴマー若しくはその医薬的に許容可能な塩又はそれらの水和物を含む医薬組成物、及び（ｉｉ）（１）～（２８）のいずれかに記載の第２のアンチセンスオリゴマー若しくはその医薬的に許容可能な塩又はそれらの水和物を含む医薬組成物の組み合わせ医薬。

（３０）（ａ）（１２）～（２８）のいずれかに記載の第１～第３のアンチセンスオリゴマー若しくはその医薬的に許容可能な塩又はそれらの水和物を含む医薬組成物、又は

（ｂ）（ｉ）（１２）～（２８）のいずれかに記載の第１のアンチセンスオリゴマー若しくはその医薬的に許容可能な塩又はそれらの水和物を含む医薬組成物、（ｉｉ）（１２）～（２８）のいずれかに記載の第２のアンチセンスオリゴマー若しくはその医薬的に許容可能な塩又はそれらの水和物を含む医薬組成物、及び（ｉｉｉ）（１２）～（２８）のいずれかに記載の第３のアンチセンスオリゴマー若しくはその医薬的に許容可能な塩又はそれらの水和物を含む医薬組成物の組み合わせ医薬。

（３１）医薬組成物がさらに医薬的に許容可能な担体を含む、（２９）又は

（３０）に記載の医薬組成物又は組み合わせ医薬。

（３２）筋ジストロフィーの治療のための、（２９）～（３１）のいずれかに記載の医薬組成物又は組み合わせ医薬。

（３３）ヒト患者に投与するための、（２９）～（３２）のいずれかに記載の医薬組成物又は組み合わせ医薬。

（３４）（ｉ）（１）～（２８）のいずれかに記載の第１及び第２のアンチセンスオリゴマー若しくはその医薬的に許容可能な塩又はそれらの水和物、（ｉｉ）（１２）～（２８）のいずれかに記載の第１～第３のアンチセンスオリゴマー若しくはその医薬的に許容可能な塩又はそれらの水和物、又は（ｉｉｉ）（２９）～（３３）のいずれかに記載の医薬組成物又は組み合わせ医薬を、筋ジストロフィー患者に投与する工程を含む、筋ジストロフィーの治療方法。

（３５）前記筋ジストロフィー患者が、ジストロフィン遺伝子にエクソン４５～５５スキップの対象となる変異を有する患者である、（３４）に記載の治療方法。

（３６）前記患者がヒトである、（３４）又は（３５）に記載の治療方法。

[0015] 本発明により標的の複数のエクソンを同時にスキッピングさせるアンチセンスオリゴマーの組み合わせが提供される。また、本発明の別の態様により、目的ｐｒｅ－ｍＲＮＡの複数のエクソンを同時にスキッピングさせることにより種々の変異を有する筋ジストロフィー患者を治療するための医薬組成物又は組み合わせが提供される。また、本発明の別の態様により、ヒトジストロフィンｐｒｅ－ｍＲＮＡのエクソン４５～５５を同時に高効率にスキッピングさせることが可能である。

図面の簡単な説明

[0016] [図1]Ｈ２Ｋ－ｍｄｘ５２細胞におけるマウスジストロフィンｐｒｅ－ｍＲＮＡのエクソン４５～５５のスキッピングを、ＲＴ－ＰＣＲにより検討した結果を示す図である（PMO総添加濃度：30 μM）。

[図2]Ｈ２Ｋ－ｍｄｘ５２細胞におけるマウスジストロフィンｐｒｅ－ｍＲＮ

Ａのエクソン４５のスキッピングを、ＲＴ－ＰＣＲにより検討した結果を示す図である（PMO総添加濃度：30 μM）。

[図3]Ｈ２Ｋ－ｍｄｘ５２細胞におけるマウスジストロフィンｐｒｅ－ｍＲＮＡのエクソン４５～５５のスキッピングを、ＲＴ－ＰＣＲにより検討した結果を示す図である。図中、2-2はMixture 2 + PMO No.3 (1:1)で、2-4はMixture2 + PMO No.3 (1:2)で、2-5はPMO No.3のみで、2-7はMixture 2のみで処理した結果を示し、NTは処理なし（Not treated）を意味する（PMO総添加濃度：15 μM）。

[図4]Ｈ２Ｋ－ｍｄｘ５２細胞におけるマウスジストロフィンｐｒｅ－ｍＲＮＡのエクソン４５のスキッピングを、ＲＴ－ＰＣＲにより検討した結果を示す図である。図中、2-2はMixture 2 + PMO No.3 (1:1)で、2-4はMixture2 + PMO No.3 (1:2)で、2-5はPMO No.3のみで、2-7はMixture 2のみで処理した結果を示し、NTは処理なし（Not treated）を意味する（PMO総添加濃度：15 μM）。

[図5]Ｈ２Ｋ－ｍｄｘ５２細胞におけるマウスジストロフィンｐｒｅ－ｍＲＮＡのエクソン４５～５５のスキッピングを、ＲＴ－ＰＣＲにより検討した結果を示す図である。図中、3-2はMixture2 + PMO No.4 (1:1)で、3-4はMixture2 + PMO No.4 (1:2)で、3-5はPMO No.4のみで、3-7はMixture 2で処理した結果を示し、NTは処理なし（Not treated）を意味する（PMO総添加濃度：15 μM）。

[図6]Ｈ２Ｋ－ｍｄｘ５２細胞におけるマウスジストロフィンｐｒｅ－ｍＲＮＡのエクソン４５のスキッピングを、ＲＴ－ＰＣＲにより検討した結果を示す図である。図中、3-2はMixture2 + PMO No.4 (1:1)で、3-4はMixture2 + PMO No.4 (1:2)で、3-5はPMO No.4のみで、3-7はMixture 2で処理した結果を示し、NTは処理なし（Not treated）を意味する（PMO総添加濃度：15 μM）。

[図7]Ｈ２Ｋ－ｍｄｘ５２細胞におけるマウスジストロフィンｐｒｅ－ｍＲＮＡのエクソン４５～５５のスキッピングを、ＲＴ－ＰＣＲにより検討した結

果を示す図である。図中、2-1はMixture2のみで、2-2はMixture2 + PMO No.3（1:1)で、2-3はMixture2 + PMO No.3 (2:1)で、2-4はMixture2 + PMO No.3 (3:1)で処理した結果を示し、NTは処理なし（Not treated）を意味する（PMO総添加濃度：15 μM）。

[図8]Ｈ２Ｋ－ｍｄｘ５２細胞におけるマウスジストロフィンｐｒｅ－ｍＲＮＡのエクソン４５のスキッピングを、ＲＴ－ＰＣＲにより検討した結果を示す図である。図中、2-1はMixture2のみで、2-2はMixture2 + PMO No.3 (1:1)で、2-3はMixture2 + PMO No.3 (2:1)で、2-4はMixture2 + PMO No.3 (3:1)で処理した結果を示し、NTは処理なし（Not treated）を意味する（PMO総添加濃度：15 μM）。

[図9]Ｈ２Ｋ－ｍｄｘ５２細胞におけるマウスジストロフィンｐｒｅ－ｍＲＮＡのエクソン４５～５５のスキッピングを、ＲＴ－ＰＣＲにより検討した結果を示す図である。図中、NCはEndo-porterのみ、Mix2はPMO No.1とPMO No.2をいずれも終濃度25μMで含む混合物で、Mix2 + hnRNP A1はPMO No. 1とPMO No. 2をいずれも終濃度18.75μM、及びPMO No.3を終濃度12.5μMで含む混合物で処理した結果を示す（PMO総添加濃度：50 μM）。

[図10]Ｈ２Ｋ－ｍｄｘ５２細胞におけるマウスジストロフィンｐｒｅ－ｍＲＮＡのエクソン４５のスキッピングを、ＲＴ－ＰＣＲにより検討した結果を示す図である。図中、NCはEndo-porterのみ、Mix2はPMO No.1とPMO No. 2をいずれも終濃度25μMで含む混合物で、Mix2 + hnRNP A1はPMO No. 1とPMO No. 2をいずれも終濃度18.75μM、及びPMO No.3を終濃度12.5μMで含む混合物で処理した結果を示す（PMO総添加濃度：50 μM）。

[図11]Ｈ２Ｋ－ｍｄｘ５２細胞におけるマウスジストロフィンｐｒｅ－ｍＲＮＡのエクソン４５～５５のスキッピングによるジストロフィンタンパク質発現をウェスタンブロッティングにより検討した結果を示す図である。図中、NCはEndo-porterのみ、Mix2はPMO No.1とPMO No. 2をいずれも終濃度25μMで含む混合物で、Mix2+ hnRNP A1はPMO No. 1とPMO No. 2をいずれも終濃度18.75μM、及びPMO No.3を終濃度12.5μMで含む混合物で処理した結果を示し

、NTは処理なし（Not treated）を意味する（PMO総添加濃度：50 μM）。

[図12]正常ヒト由来筋芽細胞におけるエクソン４５－５５マルチエクソンスキッピングを、ＲＴ－ＰＣＲにより検討した結果を示す図である。

[図13]正常ヒト由来筋芽細胞におけるエクソン４５スキッピングを、ＲＴ－ＰＣＲにより検討した結果を示す図である。

[図14]エクソン４８－５０欠失ＤＭＤ患者由来筋芽細胞におけるエクソン４５－５５マルチエクソンスキッピングを、ＲＴ－ＰＣＲにより検討した結果を示す図である。

[図15]エクソン４８－５０欠失ＤＭＤ患者由来筋芽細胞におけるエクソン４５スキッピングを、ＲＴ－ＰＣＲにより検討した結果を示す図である。

[図16]エクソン４８－５０欠失ＤＭＤ患者由来筋芽細胞におけるエクソン４５－５５マルチエクソンスキッピングを、ＲＴ－ＰＣＲにより検討した結果を示す図である。

[図17]エクソン４８－５０欠失ＤＭＤ患者由来筋芽細胞におけるエクソン４５スキッピングを、ＲＴ－ＰＣＲにより検討した結果を示す図である。

[図18]エクソン４８－５０欠失ＤＭＤ患者由来筋芽細胞におけるエクソン４５－５５マルチエクソンスキッピングを、ウェスタンブロッティングにより検討した結果を示す図である。

[図19]エクソン４６－５１欠失ＤＭＤ患者由来筋芽細胞におけるエクソン４５－５５マルチエクソンスキッピングを、ＲＴ－ＰＣＲにより検討した結果を示す図である。

[図20]エクソン４６－５１欠失ＤＭＤ患者由来筋芽細胞におけるエクソン４５スキッピングを、ＲＴ－ＰＣＲにより検討した結果を示す図である。

[図21]エクソン４６－５１欠失ＤＭＤ患者由来筋芽細胞におけるエクソン４５－５５マルチエクソンスキッピングを、ＲＴ－ＰＣＲにより検討した結果を示す図である。

[図22]エクソン４６－５１欠失ＤＭＤ患者由来筋芽細胞におけるエクソン４５スキッピングを、ＲＴ－ＰＣＲにより検討した結果を示す図である。

[図23]エクソン４６－５１欠失ＤＭＤ患者由来筋芽細胞におけるエクソン４５－５５マルチエクソンスキッピングを、ウェスタンブロッティングにより検討した結果を示す図である。

[図24]エクソン５１欠失ＤＭＤ患者由来筋芽細胞におけるエクソン４５－５５マルチエクソンスキッピングを、ＲＴ－ＰＣＲにより検討した結果を示す図である。

[図25]エクソン５１欠失ＤＭＤ患者由来筋芽細胞におけるエクソン４５スキッピングを、ＲＴ－ＰＣＲにより検討した結果を示す図である。

[図26]エクソン５１欠失ＤＭＤ患者由来筋芽細胞におけるエクソン４５－５５マルチエクソンスキッピングを、ＲＴ－ＰＣＲにより検討した結果を示す図である。

[図27]エクソン５１欠失ＤＭＤ患者由来筋芽細胞におけるエクソン４５スキッピングを、ＲＴ－ＰＣＲにより検討した結果を示す図である。

[図28]エクソン５１欠失ＤＭＤ患者由来筋芽細胞におけるエクソン４５－５５マルチエクソンスキッピングを、ＲＴ－ＰＣＲにより検討した結果を示す図である。

[図29]エクソン５１欠失ＤＭＤ患者由来筋芽細胞におけるエクソン４５スキッピングを、ＲＴ－ＰＣＲにより検討した結果を示す図である。

[図30]エクソン５１欠失ＤＭＤ患者由来筋芽細胞におけるエクソン４５－５５マルチエクソンスキッピングを、ＲＴ－ＰＣＲにより検討した結果を示す図である。

[図31]エクソン５１欠失ＤＭＤ患者由来筋芽細胞におけるエクソン４５スキッピングを、ＲＴ－ＰＣＲにより検討した結果を示す図である。

[図32]エクソン５１欠失ＤＭＤ患者由来筋芽細胞におけるエクソン４５－５５マルチエクソンスキッピングを、ＲＴ－ＰＣＲにより検討した結果を示す図である。

[図33]エクソン５１欠失ＤＭＤ患者由来筋芽細胞におけるエクソン４５スキッピングを、ＲＴ－ＰＣＲにより検討した結果を示す図である。

[図34]エクソン５１欠失ＤＭＤ患者由来筋芽細胞におけるエクソン４５－５５マルチエクソンスキッピングを、ＲＴ－ＰＣＲにより検討した結果を示す図である。

[図35]エクソン５１欠失ＤＭＤ患者由来筋芽細胞におけるエクソン４５スキッピングを、ＲＴ－ＰＣＲにより検討した結果を示す図である。

[図36]エクソン５１欠失ＤＭＤ患者由来筋芽細胞におけるエクソン４５－５５マルチエクソンスキッピングを、ＲＴ－ＰＣＲにより検討した結果を示す図である。

[図37]エクソン５１欠失ＤＭＤ患者由来筋芽細胞におけるエクソン４５スキッピングを、ＲＴ－ＰＣＲにより検討した結果を示す図である。

[図38]エクソン５１欠失ＤＭＤ患者由来筋芽細胞におけるエクソン４５－５５マルチエクソンスキッピングを、ウェスタンブロッティングにより検討した結果を示す図である。

[図39]エクソン５１欠失ＤＭＤ患者由来筋芽細胞におけるエクソン４５－５５マルチエクソンスキッピングを、ウェスタンブロッティングにより検討した結果を示す図である。

発明を実施するための形態

[0017] 以下、本発明を詳細に説明する。以下の実施の形態は、本発明を説明するための例示であり、本発明をこの実施の形態のみに限定する趣旨ではない。本発明は、その要旨を逸脱しない限り、様々な形態で実施をすることができる。

[0018] １．アンチセンスオリゴマーの組み合わせ

本発明は、ヒトジストロフィンｐｒｅ－ｍＲＮＡにおける第４５番目のエクソンから第５５番目のエクソンからなる群より選択されるいずれか２つ以上の番号順に連続するエクソンを同時にスキッピングさせるアンチセンスオリゴマー若しくはその医薬的に許容可能な塩又はそれらの水和物の組み合わせであって、

（ｉ）前記ヒトジストロフィンｐｒｅ－ｍＲＮＡの第４４番目のイントロ

ンの３’末端から５’末端方向に１１塩基の塩基配列及び第４５番目のエクソンの５’末端から３’末端方向に６９塩基の塩基配列からなる塩基配列又はその一部の塩基配列に相補的な塩基配列を含む第１のユニットオリゴマー、及び

前記ヒトジストロフィンｐｒｅ－ｍＲＮＡの第４４番目のイントロンの３’末端から５’末端方向に５２番目の塩基から７５番目の塩基までの塩基配列又はその一部の塩基配列に相補的な塩基配列を含む第２のユニットオリゴマー

を含む、第１のアンチセンスオリゴマー若しくはその医薬的に許容可能な塩又はそれらの水和物、

及び

（ｉｉ）前記ヒトジストロフィンｐｒｅ－ｍＲＮＡの第５４番目のイントロンの３’末端から５’末端方向に３３塩基の塩基配列及び第５５番目のエクソンの５’末端から３’末端方向に５３塩基の塩基配列からなる塩基配列又はその一部の塩基配列に相補的な塩基配列を含む第２のアンチセンスオリゴマー若しくはその医薬的に許容可能な塩又はそれらの水和物、

を含む、組み合わせを提供する。上記組み合わせを、以下「本発明の組み合わせ」とも記載する。

[0019] 本明細書において、「組み合わせ」は、組み合わせ物、組み合わせ医薬、組み合わせ剤などを意味する。一実施形態において、本発明の組み合わせにおける各アンチセンスオリゴマーは、一つの医薬組成物中に含まれ、同時に投与される。別の実施形態において、本発明の組み合わせにおける各アンチセンスオリゴマーは、複数の医薬組成物中に含まれ、別々に（同時に又は逐次的に）投与される。本明細書において、複数の医薬組成物を「同時に」投与するとは、複数の医薬組成物を同一の時点で投与することを意味する。本明細書において、複数の医薬組成物を「逐次的に」投与するとは、異なる時点で投与することを意味する。具体的には、一つの医薬組成物を他の医薬組成物の前又は後に投与することができ、この場合の投与間隔は、限定しない

が、例えば数分間、数時間、又は数日間であってよい。

[0020] 以下、第１のアンチセンスオリゴマー若しくはその医薬的に許容可能な塩又はそれらの水和物、第２のアンチセンスオリゴマー若しくはその医薬的に許容可能な塩又はそれらの水和物（及び任意に本明細書に記載する第３のアンチセンスオリゴマー若しくはその医薬的に許容可能な塩又はそれらの水和物）を総じて「本発明のアンチセンスオリゴマー」ともいう。本発明のアンチセンスオリゴマーは、前記アンチセンスオリゴマー、若しくはその医薬的に許容可能な塩、又はそれらの水和物のそれぞれを指す場合もある。また、上記（ｉ）第１のアンチセンスオリゴマー若しくはその医薬的に許容可能な塩又はそれらの水和物を「本発明の第１のアンチセンスオリゴマー」ともいい、（ｉｉ）第２のアンチセンスオリゴマー若しくはその医薬的に許容可能な塩又はそれらの水和物を「本発明の第２のアンチセンスオリゴマー」ともいう。

[0021] 本明細書において、「遺伝子」には、ゲノム遺伝子以外に、ｃＤＮＡ、ｐｒｅ－ｍＲＮＡ及びｍＲＮＡも含まれ、好ましくは、遺伝子はｐｒｅ－ｍＲＮＡである。本明細書において、「ｐｒｅ－ｍＲＮＡ」とは、ゲノム上の標的遺伝子から転写されたエクソン及びイントロンを含むＲＮＡ分子であり、ｍＲＮＡ前駆体である。

[0022] ヒトジストロフィンｐｒｅ－ｍＲＮＡは、ゲノム上のヒトジストロフィン遺伝子から転写されたエクソン及びイントロンを含むＲＮＡ分子であり、ｍＲＮＡ前駆体である。当業者は、ヒトジストロフィンｐｒｅ－ｍＲＮＡの塩基配列の情報を、ヒトジストロフィン遺伝子のゲノム配列（GenBank Accession No. NG_012232.1）からの類推により入手可能である。

[0023] ヒトゲノムにおいて、ヒトジストロフィン遺伝子は遺伝子座Ｘｐ２１．２に存在する。ヒトジストロフィン遺伝子は、約３．０Ｍｂｐのサイズをしており、既知のヒト遺伝子としては最大の遺伝子である。但し、ヒトジストロフィン遺伝子のコード領域はわずか約１４ｋｂに過ぎず、該コード領域は７９個のエクソンとしてジストロフィン遺伝子内に分散している（Roberts,

RG., et al., Genomics, 16: 536-538 (1993))。ヒトジストロフィン遺伝子の転写物であるｐｒｅ－ｍＲＮＡは、スプライシングを受けて約１４ｋｂの成熟ｍＲＮＡを生成する。ヒトの野生型ジストロフィン遺伝子成熟ｍＲＮＡの塩基配列は公知である（GenBank Accession No. NM_004006）。

[0024] 本発明の第１のアンチセンスオリゴマーは、第１のユニットオリゴマー及び第２のユニットオリゴマーを含むか、又は第１のユニットオリゴマー及び第２のユニットオリゴマーからなる。

[0025] 第１のユニットオリゴマーは、ヒトジストロフィンｐｒｅ－ｍＲＮＡの第４４番目のイントロンの３’末端から５’末端方向に１１塩基の塩基配列及び第４５番目のエクソンの５’末端から３’末端方向に６９塩基の塩基配列を標的とする。本明細書において、「標的とする」とは、対象となる塩基配列が、標的領域の塩基配列又は標的配列の一部の塩基配列に相補的な塩基配列であることをいう。

[0026] 第１のユニットオリゴマーの標的配列は、イントロン４４の３’末端とエクソン４５の５’末端との境界を基点０とし、ジストロフィン遺伝子上で基点より５’側（上流）の塩基配列領域を「－」（マイナス）、３’側（下流）の塩基配列領域を「＋」で示した場合に、－１１塩基～＋６９塩基の範囲で表すことができる。この際、－１１塩基～－１塩基の範囲で表される領域はイントロン４４に属し、＋１塩基～＋６９塩基の範囲で表される領域はエクソン４５に属する。

[0027] 第１のユニットオリゴマーは、ヒトジストロフィンｐｒｅ－ｍＲＮＡの第４４番目のイントロンの３’末端から５’末端方向に１１塩基の塩基配列及び第４５番目のエクソンの５’末端から３’末端方向に６９塩基の塩基配列の塩基配列又はその一部の塩基配列に相補的な塩基配列を含む。

[0028] 第２のユニットオリゴマーは、ヒトジストロフィンｐｒｅ－ｍＲＮＡの第４４番目のイントロンの３’末端から５’末端方向に５２番目の塩基から７５番目の塩基までの塩基配列を標的とする。

[0029] 第２のユニットオリゴマーの標的配列は、イントロン４４の３’末端とエ

クソン４５の５’末端との境界を基点０とし、ジストロフィン遺伝子上で基点より５’側（上流）の塩基配列領域を「－」（マイナス）、３’側（下流）の塩基配列領域を「＋」で示した場合に、－７５塩基～－５２塩基の範囲で表すことができる。この際、－７５塩基～－５２塩基の範囲で表される領域はイントロン４４に属する。

[0030] 第２のユニットオリゴマーは、ヒトジストロフィンｐｒｅ－ｍＲＮＡの第４４番目のイントロンの３’末端から５’末端方向に５２番目の塩基から７５番目の塩基までの塩基配列又はその一部の塩基配列に相補的な塩基配列を含む。

[0031] 本発明の第２のアンチセンスオリゴマーは、ヒトジストロフィンｐｒｅ－ｍＲＮＡの第５４番目のイントロンの３’末端から５’末端方向に３３塩基の塩基配列及び第５５番目のエクソンの５’末端から３’末端方向に５３塩基の塩基配列からなる塩基配列を標的とする。

[0032] 第２のアンチセンスオリゴマーの標的配列は、イントロン５４の３’末端とエクソン５５の５’末端との境界を基点０とし、ジストロフィン遺伝子上で基点より５’側（上流）の塩基配列領域を「－」（マイナス）、３’側（下流）の塩基配列領域を「＋」で示した場合に、－３３塩基～＋５３塩基の範囲で表すことができる。この際、－３３塩基～－１塩基の範囲で表される領域はイントロン５４に属し、＋１塩基～＋５３塩基の範囲で表される領域はエクソン５５に属する。

[0033] ２のアンチセンスオリゴマーは、ヒトジストロフィンｐｒｅ－ｍＲＮＡの第５４番目のイントロンの３’末端から５’末端方向に３３塩基の塩基配列及び第５５番目のエクソンの５’末端から３’末端方向に５３塩基の塩基配列又はその一部の塩基配列に相補的な塩基配列を含む。

[0034] 本発明の組み合わせは、本発明の第１のアンチセンスオリゴマー及び第２のアンチセンスオリゴマーに加えて、さらにヒトジストロフィンｐｒｅ－ｍＲＮＡの第４５番目のエクソンの３’末端から５’末端方向に２３塩基の塩基配列及び第４５番目のイントロンの５’末端から３’末端方向に７３塩基

の塩基配列からなる塩基配列又はその一部の塩基配列に相補的な塩基配列を含む第３のアンチセンスオリゴマー若しくはその医薬的に許容可能な塩又はそれらの水和物、を含んでもよい。以下、上記第３のアンチセンスオリゴマー若しくはその医薬的に許容可能な塩又はそれらの水和物を「本発明の第３のアンチセンスオリゴマー」ともいう。

[0035] 本発明の第３のアンチセンスオリゴマーは、ヒトジストロフィンｐｒｅ－ｍＲＮＡの第４５番目のエクソンの３’末端から５’末端方向に２３塩基の塩基配列及び第４５番目のイントロンの５’末端から３’末端方向に７３塩基の塩基配列からなる塩基配列を標的とする。

[0036] 第３のアンチセンスオリゴマーの標的配列は、エクソン４５の３’末端とイントロン４６の５’末端との境界を基点０とし、ジストロフィン遺伝子上で基点より５’側（上流）の塩基配列領域を「－」（マイナス）、３’側（下流）の塩基配列領域を「＋」で示した場合に、－２３塩基～＋７３塩基の範囲で表すことができる。この際、－２３塩基～－１塩基の範囲で表される領域はエクソン４５に属し、＋１塩基～＋７３塩基の範囲で表される領域はイントロン４６に属する。

[0037] 第３のアンチセンスオリゴマーは、ヒトジストロフィンｐｒｅ－ｍＲＮＡの第４５番目のエクソンの３’末端から５’末端方向に２３塩基の塩基配列及び第４５番目のイントロンの５’末端から３’末端方向に７３塩基の塩基配列からなる塩基配列又はその一部の塩基配列に相補的な塩基配列を含む。

[0038] 本発明の第１のアンチセンスオリゴマーに含まれる第１のユニットオリゴマー及び第２のユニットオリゴマー、第２のアンチセンスオリゴマー、並びに第３のアンチセンスオリゴマーの標的配列の周辺配列の具体例として、以下の表１に記載のものが挙げられる。

[0039]

[表1]

表１

標的周辺配列	
イントロン４４の３’末端を基点とした-600～+69塩基の範囲 (H45_(-75)-(-52)：イントロン４４の３’末端を基点とした-75～-52塩基の範囲、 H45_(-11)-(69)：イントロン４４の３’末端を基点とした-11～+69塩基の範囲を含む。)	配列番号
TCTTGATGGGATGCTCCTGAAAGCAATTAATTCTCAGTTTTTTGTGGCTTCTAATGCAAAATACATTGACGCAGACAGAATTTGAA ATGAATTTTCTTCTAATATAGCAATTAATTTTATTTAAATATCTCTAGAGTTTTTTTTTAATACTGTGACTAACCTATGTTTGTTC TTTTTCACCTCTCGTATCCACGATCACTAAGAAACCCAAATACTTTGTTCATGTTTAAATTTTACAACATTTCATAGACTATTAAA CATGGAACATCCTTGTGGGGACAAGAAATCGAATTTGCTCTTGAAAAGGTTTCCAACTAATTGATTTGTAGGACATTATAACATCC TCTAGCTGACAAGCTTACAAAAATAAAAACTGGAGCTAACCGAGAGGGTGCTTTTTTCCCTGACACATAAAAGGTGTCTTTCTGTC TTGTATCCTTTGGATATGGGCATGTCAGTTTCATAGGGAAATTTTCACATGGAGCTTTTGTATTTCTTTCTTTGCCAGTACAACTG CATGTGGTAGCACACTGTTTAATCTTTTCTCAAATAAAAAGACATGGGGCTTCATTTTTGTTTTGCCTTTTTGGTATCTTACAGGA ACTCCAGGATGGCATTGGGCAGCGGCAAACTGTTGTCAGAACATTGAATGCAACTGGGGAAGAAATA	5091
イントロン４５の５’末端を基点とした-23～+400塩基の範囲 (H45_(154)-(249)：イントロン４５の５’末端を基点とした-23～+73塩基の範囲を含む。)	
CAGCTGTCAGACAGAAAAAAGAGGTAGGGCGACAGATCTAATAGGAATGAAAACATTTTAGCAGACTTTTTAAGCTTTCTTTAGAA GAATATTTCATGAGAGATTATAAGCAGGGTGAAAGGCACTAACATTAAAGAACCTATCAACCATTAATCAACAGCAGTAAAGAAAT TTTTTATTTCTTTTTTTCATATACTAAAATATATACTTGTGGCTAGTTAGTGGTTTTCTGCTATTTTAAACTTGAAGTTTGCTTTA AAAATCACCCATGATTGCTTAAAGGTGAATATCTTCAATATATTTTAACTTCAACAAGCTGAATCTCAGTTGTTTTTCAAGAAGAT TTTAGAAAGCAATTATAAATGATTGTTTTGTAGGAAAGACAGATCTTTGCTTAGTTTTAAAAATAGCTATGAATATGAC	5092
イントロン５４の３’末端を基点とした-400～+53塩基の範囲 (H55_(-33)-(+53)：イントロン５４の３’末端を基点とした-33～+53塩基の範囲を含む。)	
TCTCAAATTTGGCAGTATATTAAAAATAAGCTTTCAAAATTGACCAACAAAAACTACAAAATTGAAAAAAAGGTACTTTGAACTTT CACATGTTCAAATATATGTATATATATTTCACATATATATATGAAACCTCCTCTGTGGAGAGGGGTTTATAGAAATCTGTAATTGT CATTCTTGCATGCCTTCCCCCATACAAACGCCTTTAAGTTAAATAAAAATGAAAGTAAATAGACTGCACAATATTATAGTTGTTGC TTAAAGGAAGAGCTGTAGCAACAACTCACCCCATTGTTGGTATATTACAATTTAGTTCCTCCATCTTTCTCTTTTTATGGAGTTCA CTAGGTGCACCATTCTGATATTTAATAATTGCATCTGAACATTTGGTCCTTTGCAGGGTGAGTGAGCGAGAGGCTGCTTTGGAAGA AACTCATAGATTACTGCAACAGT	5093

[0040] 本発明の第１のアンチセンスオリゴマーに含まれる第１のユニットオリゴマー及び第２のユニットオリゴマー、第２のアンチセンスオリゴマー、並びに第３のアンチセンスオリゴマーの標的配列の具体例として、以下の表２に記載のものが挙げられる。

[表2]

表２

標的配列	配列番号
H45_(-75)-(-52)（イントロン４４の３’末端を基点とした-75～-52塩基の範囲） GCACACTGTTTAATCTTTTCTCAA	5094
H45_(-11)-(+69)（イントロン４４の３’末端を基点とした-11～+69塩基の範囲） GTATCTTACAGGAACTCCAGGATGGCATTGGGCAGCGGCAAACTGTTGTCAGAACATTGAATGCAACTGGGGAAGAAATA	5095
H45_(+154)-(+249)（イントロン４５の５’末端を基点とした-23～+73塩基の範囲） CAGCTGTCAGACAGAAAAAAGAGGTAGGGCGACAGATCTAATAGGAATGAAAACATTTTAGCAGACTTTTTAAGCTTTCTTTAGAAGAATATTTCA	5096
H55_(-33)-(+53)（イントロン５４の３’末端を基点とした-33～+53塩基の範囲） AATAATTGCATCTGAACATTTGGTCCTTTGCAGGGTGAGTGAGCGAGAGGCTGCTTTGGAAGAAACTCATAGATTACTGCAACAGT	5097

[0041] 本明細書において、チミン「Ｔ」とウラシル「Ｕ」は相互に交換可能であり、「Ｔ」であっても「Ｕ」であっても本発明のアンチセンスオリゴマーの

エクソンスキッピング活性に本質的に影響は生じないので、本明細書で示される塩基配列においては「Ｔ」が「Ｕ」である場合も含み、同一の配列番号で示すこととする。以下の表において、ｐｒｅ－ｍＲＮＡにおける塩基配列であっても「Ｕ」を「Ｔ」で表記する場合があるが、当業者であれば適宜「Ｔ」を「Ｕ」に置き換えてＲＮＡ配列を理解することができる。

[0042] なお、本明細書において、標的塩基配列は、「Ha_b-c」のように記載した。

[0043] 「Ha」はヒトジストロフィン遺伝子の第ａ番目のエクソンを表し、「b」は標的塩基配列の５’末端の塩基を表し、「c」は標的塩基配列の３’末端の塩基を表す。

「b」、「c」が正の整数の場合、「b」、「c」はそれぞれ、第ａ番目のエクソンの５’末端塩基を１番目の塩基としたときに、３’末端方向の何番目の塩基なのかを表す。一方、「b」、「c」が負の整数である場合、「b」、「c」はそれぞれ、第（ａ－１）番目のイントロンの３’末端の塩基を－１番目としたときに、５’末端方向の何番目の塩基なのかを表す。

[0044] 例えば、「H55_(-75)-(-52)」の場合、当該標的塩基配列の５’末端が第５４番目のイントロンの３’末端から５’末端方向に７５番目の塩基であり、当該標的塩基配列の３’末端が第５４番目のイントロンの３’末端から５’末端方向に５２番目の塩基である塩基配列を意味する。

[0045] また、本発明のアンチセンスオリゴマーの標的領域の周辺配列又はその標的配列には、ヒトジストロフィンｐｒｅ－ｍＲＮＡに関して、野生型（例えば配列番号５０２１～５０２７に示される塩基配列）だけではなく、変異型のものも含まれる。かかる変異型は、例えば、以下の塩基配列（Ｂ０）及び（Ｂ１）～（Ｂ１６）からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列を有する。

（Ｂ０）配列番号５０２１～５０２７からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列に相補的な塩基配列とストリンジェントな条件下でハイブリダイズする塩基配列；

（Ｂ１）配列番号５０２１～５０２７からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と８５％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±１５％以内の長さを有する塩基配列

（Ｂ２）配列番号５０２１～５０２７からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と８６％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±１４％以内の長さを有する塩基配列

（Ｂ３）配列番号５０２１～５０２７からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と８７％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±１３％以内の長さを有する塩基配列

（Ｂ４）配列番号５０２１～５０２７からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と８８％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±１２％以内の長さを有する塩基配列

（Ｂ５）配列番号５０２１～５０２７からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と８９％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±１１％以内の長さを有する塩基配列

（Ｂ６）配列番号５０２１～５０２７からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と９０％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±１０％以内の長さを有する塩基配列

（Ｂ７）配列番号５０２１～５０２７からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と９１％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±９％以内の長さを有する塩基配列

（Ｂ８）配列番号５０２１～５０２７からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と９２％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±８％以内の長さを有する塩基配列

（Ｂ９）配列番号５０２１～５０２７からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と９３％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±７％以内の長さを有する塩基配列

（Ｂ１０）配列番号５０２１～５０２７からなる群より選択されるいずれか

１つの塩基配列と９４％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±６％以内の長さを有する塩基配列

（Ｂ１１）配列番号５０２１～５０２７からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と９５％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±５％以内の長さを有する塩基配列

（Ｂ１２）配列番号５０２１～５０２７からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と９６％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±４％以内の長さを有する塩基配列

（Ｂ１３）配列番号５０２１～５０２７からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と９７％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±３％以内の長さを有する塩基配列

（Ｂ１４）配列番号５０２１～５０２７からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と９８％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±２％以内の長さを有する塩基配列

（Ｂ１５）配列番号５０２１～５０２７からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と９９％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±１％以内の長さを有する塩基配列

（Ｂ１６）配列番号５０２１～５０２７からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と９９．５％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±０．５％以内の長さを有する塩基配列

[0046] 本明細書において、「ストリンジェントな条件下でハイブリダイズする塩基配列」とは、例えば配列番号５０２１～５０２７からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列に相補的な塩基配列の全部又は一部をプローブとして、コロニーハイブリダイゼーション法、プラークハイブリダイゼーション法又はサザンハイブリダイゼーション法などを用いることにより得られる塩基配列をいう。ハイブリダイゼーションの方法としては、例えば“Sambrook & Russel, Molecular Cloning: A Laboratory Manual Vol. 3, Cold Sprin

g Harbor Laboratory Press, 2001”、“Ausubel, Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, 1987-1997”などに記載されている方法を利用することができる。

[0047] 本明細書において、「相補的な塩基配列」とは、対象となる塩基配列とワトソン・クリック対を形成する塩基配列に限定されるものではなく、揺らぎ塩基対（Wobble base pair）を形成する塩基配列も含む。ここで、ワトソン・クリック対とは、アデニン－チミン、アデニン－ウラシル、及びグアニン－シトシン間に水素結合が形成される塩基対を意味し、揺らぎ塩基対とは、グアニン－ウラシル、イノシン－ウラシル、イノシン－アデニン、及びイノシン－シトシン間に水素結合が形成される塩基対を意味する。また、「相補的な塩基配列」とは、対象となる塩基配列と１００％の相補性を有していなくてもよく、例えば、対象となる塩基配列に対して、１塩基、２塩基、３塩基、４塩基、又は５塩基の非相補的塩基が含まれていてもよく、また、対象となる塩基配列に対して、１塩基、２塩基、３塩基、４塩基、又は５塩基短い塩基配列であってもよい。

[0048] 本明細書において、「ストリンジェントな条件」とは、低ストリンジェントな条件、中ストリンジェントな条件、及び高ストリンジェントな条件のいずれでもよい。「低ストリンジェントな条件」は、例えば、５×ＳＳＣ、５×デンハルト溶液、０．５％ＳＤＳ、５０％ホルムアミド、３２℃の条件である。また、「中ストリンジェントな条件」は、例えば、５×ＳＳＣ、５×デンハルト溶液、０．５％ＳＤＳ、５０％ホルムアミド、４２℃又は５×ＳＳＣ、１％ＳＤＳ、５０ｍＭ　Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ（ｐＨ７．５）、５０％ホルムアミド、４２℃の条件である。「高ストリンジェントな条件」は、例えば、５×ＳＳＣ、５×デンハルト溶液、０．５％ＳＤＳ、５０％ホルムアミド、５０℃又は０．２×ＳＳＣ、０．１％ＳＤＳ、６５℃の条件である。これらの条件において、温度を上げるほど高い配列同一性を有する塩基配列が効率的に得られることが期待できる。ただし、ハイブリダイゼーションのストリンジェンシーに影響する要素としては温度、プローブ濃度、プローブの

長さ、イオン強度、時間、塩濃度等の複数の要素が考えられ、当業者であればこれらの要素を適宜選択することで同様のストリンジェンシーを実現することが可能である。

なお、ハイブリダイゼーションに市販のキットを用いる場合は、例えばAlk Phos Direct Labelling and Detection System（ＧＥヘルスケア社）を用いることができる。この場合は、キットに添付のプロトコールにしたがい、標識したプローブとのインキュベーションを一晩行った後、メンブレンを５５℃の条件下で０．１％（ｗ／ｖ）ＳＤＳを含む１次洗浄バッファーで洗浄後、ハイブリダイゼーションを検出することができる。あるいは、配列番号２３３～２５６、３４１～３６９、及び３８５～３８９からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と相補的な塩基配列の全部又は一部に基づいてプローブを作製する際に、市販の試薬（例えば、ＰＣＲラベリングミックス（ロシュ・ダイアグノスティックス社）等）を用いて該プローブをジゴキシゲニン（ＤＩＧ）ラベルした場合には、ＤＩＧ核酸検出キット（ロシュ・ダイアグノスティックス社）等を用いてハイブリダイゼーションを検出することができる。

[0049] なお、塩基配列の同一性は、カーリン及びアルチュールによるアルゴリズムＢＬＡＳＴ（Basic Local Alignment Search Tool）（Proc. Natl. Acad. Sci. USA 872264-2268, 1990; Proc Natl Acad Sci USA 90: 5873, 1993）を用いて決定できる。ＢＬＡＳＴのアルゴリズムに基づいたＢＬＡＳＴＮやＢＬＡＳＴＸと呼ばれるプログラムが開発されている（Altschul SF, et al: J Mol Biol 215: 403, 1990）。ＢＬＡＳＴＮを用いて塩基配列を解析する場合は、パラメーターは、例えばｓｃｏｒｅ＝１００、ｗｏｒｄｌｅｎｇｔｈ＝１２とする。ＢＬＡＳＴとＧａｐｐｅｄ　ＢＬＡＳＴプログラムを用いる場合は、各プログラムのデフォルトパラメーターを用いる。

[0050] 本発明のアンチセンスオリゴマーは、本発明の標的領域の塩基配列又はその一部の塩基配列に相補的な塩基配列を含む。「その一部」とは、標的領域の全長を除く領域、つまり標的領域の部分領域を意味する。部分領域の長さ

は、１０～６０塩基長、１０～５５塩基長、１０～５０塩基長、１０～４５塩基長、１０～４０塩基長、１０～３５塩基長、１０～３０塩基長、１０～２５塩基長、１５～６０塩基長、１５～５５塩基長、１５～５０塩基長、１５～４５塩基長、１５～４０塩基長、１５～３５塩基長、１５～３０塩基長、１５～２５塩基長、１６～６０塩基長、１６～５５塩基長、１６～５０塩基長、１６～４５塩基長、１６～４０塩基長、１６～３５塩基長、１６～３０塩基長、１６～２５塩基長、１７～６０塩基長、１７～５５塩基長、１７～５０塩基長、１７～４５塩基長、１７～４０塩基長、１７～３５塩基長、１７～３０塩基長、１７～２５塩基長、１８～６０塩基長、１８～５５塩基長、１８～５０塩基長、１８～４５塩基長、１８～４０塩基長、１８～３５塩基長、１８～３０塩基長、１８～２５塩基長、１９～６０塩基長、１９～５５塩基長、１９～５０塩基長、１９～４５塩基長、１９～４０塩基長、１９～３５塩基長、１９～３０塩基長、１９～２５塩基長、２０～６０塩基長、２０～５５塩基長、２０～５０塩基長、２０～４５塩基長、２０～４０塩基長、２０～３５塩基長、２０～３０塩基長、２０～２５塩基長、１５～３０塩基長、１５～２９塩基長、１５～２８塩基長、１５～２７塩基長、１５～２６塩基長、１５～２５塩基長、１５～２４塩基長、１５～２３塩基長、１５～２２塩基長、１５～２１塩基長、１５～２０塩基長、１５～１９塩基長、１５～１８塩基長、１６～３０塩基長、１６～２９塩基長、１６～２８塩基長、１６～２７塩基長、１６～２６塩基長、１６～２５塩基長、１６～２４塩基長、１６～２３塩基長、１６～２２塩基長、１６～２１塩基長、１６～２０塩基長、１６～１９塩基長、１６～１８塩基長、１７～３０塩基長、１７～２９塩基長、１７～２８塩基長、１７～２７塩基長、１７～２６塩基長、１７～２５塩基長、１７～２４塩基長、１７～２３塩基長、１７～２２塩基長、１７～２１塩基長、１７～２０塩基長、１７～１９塩基長、１７～１８塩基長、１８～３０塩基長、１８～２９塩基長、１８～２８塩基長、１８～２７塩基長、１８～２６塩基長、１８～２５塩基長、１８～２４塩基長、１８～２３塩基長、１８～２２塩基長、１８～２１塩基長、１８～２０

塩基長、１８～１９塩基長、１９～３０塩基長、１９～２９塩基長、１９～２８塩基長、１９～２７塩基長、１９～２６塩基長、１９～２５塩基長、１９～２４塩基長、１９～２３塩基長、１９～２２塩基長、１９～２１塩基長、１９～２０塩基長、２０～３０塩基長、２０～２９塩基長、２０～２８塩基長、２０～２７塩基長、２０～２６塩基長、２０～２５塩基長、２０～２４塩基長、２０～２３塩基長、２０～２２塩基長、２０～２１塩基長、５～２５塩基長、５～２４塩基長、５～２３塩基長、５～２２塩基長、５～２１塩基長、５～２０塩基長、５～１９塩基長、５～１８塩基長、５～１７塩基長、５～１６塩基長、５～１５塩基長、５～１４塩基長、５～１３塩基長、５～１２塩基長、７～２５塩基長、７～２４塩基長、７～２３塩基長、７～２２塩基長、７～２１塩基長、７～２０塩基長、７～１９塩基長、７～１８塩基長、７～１７塩基長、７～１６塩基長、７～１５塩基長、７～１４塩基長、７～１３塩基長、７～１２塩基長、９～２５塩基長、９～２４塩基長、９～２３塩基長、９～２２塩基長、９～２１塩基長、９～２０塩基長、９～１９塩基長、９～１８塩基長、９～１７塩基長、９～１６塩基長、９～１５塩基長、９～１４塩基長、９～１３塩基長、９～１２塩基長、１０～２５塩基長、１０～２４塩基長、１０～２３塩基長、１０～２２塩基長、１０～２１塩基長、１０～２０塩基長、１０～１９塩基長、１０～１８塩基長、１０～１７塩基長、１０～１６塩基長、１０～１５塩基長、１０～１４塩基長、１０～１３塩基長、１０～１２塩基長、６０塩基長、５９塩基長、５８塩基長、５７塩基長、５６塩基長、５５塩基長、５４塩基長、５３塩基長、５２塩基長、５１塩基長、５０塩基長、４９塩基長、４８塩基長、４７塩基長、４６塩基長、４５塩基長、４４塩基長、４３塩基長、４２塩基長、４１塩基長、４０塩基長、３９塩基長、３８塩基長、３７塩基長、３６塩基長、３５塩基長、３４塩基長、３３塩基長、３２塩基長、３１塩基長、３０塩基長、２９塩基長、２８塩基長、２７塩基長、２６塩基長、２５塩基長、２４塩基長、２３塩基長、２２塩基長、２１塩基長、２０塩基長、１９塩基長、１８塩基長、１７塩基長、１６塩基長、１５塩基長、１４塩基長、１３塩基長、

１２塩基長、１１塩基長、１０塩基長、９塩基長、８塩基長、７塩基長、６塩基長、又は５塩基長であってもよいが、これらに限定されるものではなく、上記の長さに１、２、又は３塩基長が加えられても減らされてもよい。

[0051] 本発明のアンチセンスオリゴマーは、ヒトジストロフィンｐｒｅ－ｍＲＮＡにおける第４５番目のエクソンから第５５番目のエクソンからなる群より選択されるいずれか２つ以上の番号順に連続するエクソンを同時にスキッピングさせる活性を有する。本明細書では、このような目的ｐｒｅ－ｍＲＮＡからの２つ以上の番号順に連続するエクソンのスキッピングを「マルチエクソンスキッピング」又は「マルチスキッピング」と呼び、この活性を「マルチエクソンスキッピング活性」又は「マルチスキッピング活性」と呼ぶ。

[0052] 本明細書において、２つ以上の番号順に連続するエクソンを「同時にスキッピングさせる」とは、各エクソンのｐｒｅ－ｍＲＮＡからの除去のタイミングが完全に同一である場合のみならず、ｐｒｅ―ｍＲＮＡから成熟ｍＲＮＡに至る期間内で各エクソンを順次除去する場合も含む。すなわち、２つ以上の番号順に連続するエクソンを「同時にスキッピングさせる」とはｐｒｅ―ｍＲＮＡに対して、２つ以上の番号順に連続する複数のエクソンを除去することをいう。

[0053] 本明細書において、「２つ以上の番号順に連続するエクソン」は目的ｐｒｅ－ｍＲＮＡに含まれるエクソンのうち（全エクソン数をＴｅｘｏｎとする）、エクソン番号が１ずつ増加する複数のエクソンを意味する。エクソン番号とは、ｐｒｅ－ｍＲＮＡの最も５’側に存在するエクソンを第１番目のエクソンと定め、５’側から３’側に順次存在するエクソンを順に第２番目、第３番目と振り分けられる番号を意味する。ある遺伝子の２つ以上の番号順に連続するエクソンをスキッピングする場合、そのエクソン番号ａ１，・・・，ａｊは数列｛ａｊ｝として表すことができる。数列｛ａｊ｝の一般項ａｊは以下の式で表される。

［式１］

$$aj=m+(j-1)$$

ここでｍは１≦ｍ≦（Ｔｅｘｏｎ－１）を満たす任意の自然数であり、ｊは２≦（ｍ＋ｊ）≦Ｔｅｘｏｎ＋１を満たす自然数である。

例えば、目的ｐｒｅ－ｍＲＮＡがヒトジストロフィンｐｒｅ－ｍＲＮＡである場合、Ｔｅｘｏｎは７９である。

ある態様ではｊは１～１１から選択される任意の自然数である。また、別の態様ではｊは１１であり、ｊは１０であり、ｊは９であり、ｊは８であり、ｊは７であり、ｊは６であり、ｊは５であり、ｊは４であり、ｊは３であり、はｊ２であり、ｊは１である。

[0054] ここで、第４５番目のエクソンから第５５番目のエクソンからなる群より選択されるいずれか２つ以上の番号順に連続するエクソンとは、ｐｒｅ－ｍＲＮＡに含まれる第４５番目のエクソンから第５５番目のエクソンの１１個のエクソンのうち、エクソン番号が１ずつ増加する複数のエクソンを意味する。エクソン番号とは、ヒトジストロフィンｐｒｅ－ｍＲＮＡに含まれる７９個のエクソンのうち、ｐｒｅ－ｍＲＮＡの最も５’側に存在するエクソンを第１番目のエクソンと定め、５’側から３’側に順次存在するエクソンを順に第２番目、第３番目・・・第７９番目と振り分けられる番号を意味する。なお、イントロンについては、その５’側に存在するエクソンと同じ番号となる。つまり、第４５番目のイントロンは、その５’側に第４５番目のエクソンが存在し、その３’側に第４６番目のエクソンが存在する。また、本明細書において、「第ｎ番目」のエクソン又はイントロンとは、ｐｒｅ－ｍＲＮＡにおいて５’末端から３’末端に向けて数えてｎ番目のエクソン又はイントロンを意味する。

[0055] 第４５番目のエクソンから第５５番目のエクソンからなる群より選択されるいずれか２つ以上の番号順に連続するエクソンに含まれるエクソンの組み合わせを表３に示す。

[0056]

[表3]

表3

組み合わせ	含まれるエクソン	組み合わせ	含まれるエクソン
組み合わせ１	４５、４６	組み合わせ２９	４８～５０
組み合わせ２	４５～４７	組み合わせ３０	４８～５１
組み合わせ３	４５～４８	組み合わせ３１	４８～５２
組み合わせ４	４５～４９	組み合わせ３２	４８～５３
組み合わせ５	４５～５０	組み合わせ３３	４８～５４
組み合わせ６	４５～５１	組み合わせ３４	４８～５５
組み合わせ７	４５～５２	組み合わせ３５	４９、５０
組み合わせ８	４５～５３	組み合わせ３６	４９～５１
組み合わせ９	４５～５４	組み合わせ３７	４９～５２
組み合わせ１０	４５～５５	組み合わせ３８	４９～５３
組み合わせ１１	４６、４７	組み合わせ３９	４９～５４
組み合わせ１２	４６～４８	組み合わせ４０	４９～５５
組み合わせ１３	４６～４９	組み合わせ４１	５０、５１
組み合わせ１４	４６～５０	組み合わせ４２	５０～５２
組み合わせ１５	４６～５１	組み合わせ４３	５０～５３
組み合わせ１６	４６～５２	組み合わせ４４	５０～５４
組み合わせ１７	４６～５３	組み合わせ４５	５０～５５
組み合わせ１８	４６～５４	組み合わせ４６	５１、５２
組み合わせ１９	４６～５５	組み合わせ４７	５１～５３
組み合わせ２０	４７、４８	組み合わせ４８	５１～５４
組み合わせ２１	４７～４９	組み合わせ４９	５１～５５
組み合わせ２２	４７～５０	組み合わせ５０	５２、５３
組み合わせ２３	４７～５１	組み合わせ５１	５２～５４
組み合わせ２４	４７～５２	組み合わせ５２	５２～５５
組み合わせ２５	４７～５３	組み合わせ５３	５３、５４
組み合わせ２６	４７～５４	組み合わせ５４	５３～５５
組み合わせ２７	４７～５５	組み合わせ５５	５４、５５
組み合わせ２８	４８、４９		

[0057] 表３に記載したエクソンの組み合わせの中、ＤＭＤへのより高い治療効果を発揮することが期待されるスキッピングパターンは、例えば、組み合わせ１、２、３、４、６、８、１０、１８、２０、２１、２３、２５、２７、２８、３０、３２、３４、３６、３８、４０、４１、４３、４５、４６、５０、５２、又は５５である。これらの組み合わせでマルチエクソンスキッピングさせることにより、より多くのＤＭＤ患者に治療効果を発揮することが期待される。一実施形態において、本発明の組み合わせは、ヒトジストロフィンｐｒｅ－ｍＲＮＡにおける第４５番目のエクソンから第５５番目のエクソンの全てをスキッピングさせる。

[0058] また、第４５番目のエクソンから第５５番目のエクソンからなる群より選

択されるいずれか２つ以上の番号順に連続するエクソンは、連続するエクソン群を複数含んでもよく、限定されるものではないが、例えば（例１）エクソン４５～４６（第１のエクソン群）とエクソン４８～５３（第２のエクソン群）、（例２）エクソン４６～４７（第１のエクソン群）とエクソン４９～５０（第２のエクソン群）とエクソン５２～５４（第３のエクソン群）であってもよい。

[0059] 本発明において「スキッピングさせる活性」（つまりマルチスキッピング活性）とは、ヒトジストロフィンｐｒｅ－ｍＲＮＡを例に挙げると、ヒトジストロフィンｐｒｅ－ｍＲＮＡにおける第４５番目のエクソンから第５５番目のエクソンからなる群より選択されるいずれか２つ以上の番号順に連続するエクソンが欠失したヒトジストロフィンｍＲＮＡを生じさせる活性を意味する。

この活性は、言い換えれば、ヒトジストロフィンｐｒｅ－ｍＲＮＡ上の標的部位に本発明のアンチセンスオリゴマーが結合することにより、該ｐｒｅ－ｍＲＮＡがスプライシングを受けた際に、欠失するエクソンのすぐ上流のエクソンの３’末端のヌクレオチドに、欠失するエクソンのすぐ下流のエクソンの５’末端のヌクレオチドが連結し、コドンのフレームシフトが起こっていない成熟ｍＲＮＡ（すなわち、フレームシフトを起こさずにエクソンが欠失した成熟ｍＲＮＡ）が形成されることを意味する。

[0060] 本発明のアンチセンスオリゴマーは生理的条件下でマルチスキッピング活性を示す。上記「生理的条件下」とは、生体内と類似のｐＨ、塩組成、温度に調節された条件を意味する。例えば、２５～４０℃、好ましくは３７℃、ｐＨ５～８、好ましくは、ｐＨ７．４であって、塩化ナトリウム濃度が１５０ｍＭの条件が挙げられる。

[0061] マルチスキッピングが生じたか否かは、ジストロフィン発現細胞（例えば、ヒト横紋筋肉腫細胞）に本発明の組み合わせを導入し、前記ジストロフィン発現細胞の全ＲＮＡから、ヒトジストロフィン遺伝子のｍＲＮＡのエクソン４５～５５の周辺領域をＲＴ－ＰＣＲ増幅し、該ＰＣＲ増幅産物に対して

ｎｅｓｔｅｄ　ＰＣＲ又はシークエンス解析を行うことにより確認することができる。マルチスキッピング効率は、ヒトジストロフィン遺伝子のｍＲＮＡを被検細胞から回収し、該ｍＲＮＡのうち、エクソン４５～５５のうちいずれか２つ以上の番号順に連続したエクソンがスキップしたバンドのポリヌクレオチド量「Ａ」と、エクソン４５～５５のうちいずれか１つのエクソンがスキッピングしたバンドのポリヌクレオチド量「Ｂ」と、スキッピングが生じていないバンドのポリオリゴヌクレオチド量「Ｃ」とを測定し、これら「Ａ」、「Ｂ」、及び「Ｃ」の測定値に基づき、以下の式に従って計算することができる。

スキッピング効率（％）＝Ａ／（Ａ＋Ｂ＋Ｃ）×１００

[0062] 例えば、エクソン４５～５５のマルチスキッピング効率は、エクソン４４に対するフォワードプライマーとエクソン５６に対するリバースプライマーを用いて、エクソン４５～５５マルチスキップしたバンドのポリヌクレオチド量「Ａ」を測定し、エクソン４４に対するフォワードプライマーとエクソン４６に対するリバースプライマーを用いて、エクソン４５シングルスキップしたバンドのポリヌクレオチド量「Ｂ」を測定し、エクソン４４に対するフォワードプライマーとエクソン４６に対するリバースプライマーを用いてスキッピングが生じていないバンドのポリヌクレオチド量「Ｃ」を測定し、これら「Ａ」、「Ｂ」、及び「Ｃ」の測定値に基づき、上記の式に従って計算することができる。

[0063] 本発明のアンチセンスオリゴマーによりヒトジストロフィンｍＲＮＡにおいて欠失するエクソンの数は、２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、１０個、又は１１個である。これを欠失パターンと称するが、１回のスキッピング実験又はスキッピング治療で得られる結果で種々の欠失パターンが混在することもある。たとえば、ヒトジストロフィンｐｒｅ－ｍＲＮＡを発現する細胞に本発明のアンチセンスオリゴマーを導入し、そのｍＲＮＡを回収すると、２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、１０個、又は１１個のエクソンが欠失したｍＲＮＡが混在して得られることにな

る。

[0064] ある実施態様では「スキッピングさせる活性」は、以下の（Ｃ１）～（Ｃ１０）として定義することができる。

[0065] （Ｃ１）ヒトジストロフィンｐｒｅ－ｍＲＮＡにおける第４５番目のエクソンから第５５番目のエクソンからなる群より選択されるいずれか２個の番号順に連続するエクソンが、５％以上、１０％以上、１５％以上、２０％以上、２５％以上、３０％以上、３５％以上、４０％以上、４５％以上、５０％以上、５５％以上、６０％以上、６５％以上、７０％以上、７５％以上、８０％以上、８５％以上、９０％以上、９５％以上の効率でスキッピングされる。

ここで前記２個の番号順に連続するエクソンは、第４５番目及び第４６番目のエクソン、第４６番目及び第４７番目のエクソン、第４７番目及び第４８番目のエクソン、第４８番目及び第４９番目のエクソン、第４９番目及び第５０番目のエクソン、第５０番目及び第５１番目のエクソン、第５１番目及び第５２番目のエクソン、第５２番目及び第５３番目のエクソン、第５３番目及び第５４番目のエクソン、又は第５４番目及び第５５番目のエクソンであってよい。

[0066] （Ｃ２）ヒトジストロフィンｐｒｅ－ｍＲＮＡにおける第４５番目のエクソンから第５５番目のエクソンからなる群より選択されるいずれか３個の番号順に連続するエクソンが、５％以上、１０％以上、１５％以上、２０％以上、２５％以上、３０％以上、３５％以上、４０％以上、４５％以上、５０％以上、５５％以上、６０％以上、６５％以上、７０％以上、７５％以上、８０％以上、８５％以上、９０％以上、９５％以上の効率でスキッピングされる。

ここで前記３個の番号順に連続するエクソンは、第４５番目～第４７番目のエクソン、第４６番目～第４８番目のエクソン、第４７番目～第４９番目のエクソン、第４８番目～第５０番目のエクソン、第４９番目～第５１番目のエクソン、第５０番目～第５２番目のエクソン、第５１番目～第５３番目

のエクソン、第５２番目～第５４番目のエクソン、又は第５３番目～第５５番目のエクソンであってよい。

[0067] （Ｃ３）ヒトジストロフィンｐｒｅ－ｍＲＮＡにおける第４５番目のエクソンから第５５番目のエクソンからなる群より選択されるいずれか４個の番号順に連続するエクソンが、５％以上、１０％以上、１５％以上、２０％以上、２５％以上、３０％以上、３５％以上、４０％以上、４５％以上、５０％以上、５５％以上、６０％以上、６５％以上、７０％以上、７５％以上、８０％以上、８５％以上、９０％以上、９５％以上の効率でスキッピングされる。

ここで前記４個の番号順に連続するエクソンは、第４５番目～第４８番目のエクソン、第４６番目～第４９番目のエクソン、第４７番目～第５０番目のエクソン、第４８番目～第５１番目のエクソン、第４９番目～第５２番目のエクソン、第５０番目～第５３番目のエクソン、第５１番目～第５４番目のエクソン、又は第５２番目～第５５番目のエクソンであってよい。

[0068] （Ｃ４）ヒトジストロフィンｐｒｅ－ｍＲＮＡにおける第４５番目のエクソンから第５５番目のエクソンからなる群より選択されるいずれか５個の番号順に連続するエクソンが、５％以上、１０％以上、１５％以上、２０％以上、２５％以上、３０％以上、３５％以上、４０％以上、４５％以上、５０％以上、５５％以上、６０％以上、６５％以上、７０％以上、７５％以上、８０％以上、８５％以上、９０％以上、９５％以上の効率でスキッピングされる。

ここで前記５個の番号順に連続するエクソンは、第４５番目～第４９番目のエクソン、第４６番目～第５０番目のエクソン、第４７番目～第５１番目のエクソン、第４８番目～第５２番目のエクソン、第４９番目～第５３番目のエクソン、第５０番目～第５４番目のエクソン、又は第５１番目～第５５番目のエクソンであってよい。

[0069] （Ｃ５）ヒトジストロフィンｐｒｅ－ｍＲＮＡにおける第４５番目のエクソンから第５５番目のエクソンからなる群より選択されるいずれか６個の番号

順に連続するエクソンが、５％以上、１０％以上、１５％以上、２０％以上、２５％以上、３０％以上、３５％以上、４０％以上、４５％以上、５０％以上、５５％以上、６０％以上、６５％以上、７０％以上、７５％以上、８０％以上、８５％以上、９０％以上、９５％以上の効率でスキッピングされる。

ここで前記６個の番号順に連続するエクソンは、第４５番目～第５０番目のエクソン、第４６番目～第５１番目のエクソン、第４７番目～第５２番目のエクソン、第４８番目～第５３番目のエクソン、第４９番目～第５４番目のエクソン、又は第５０番目～第５５番目のエクソンであってよい。

[0070] （Ｃ６）ヒトジストロフィンｐｒｅ－ｍＲＮＡにおける第４５番目のエクソンから第５５番目のエクソンからなる群より選択されるいずれか７個の番号順に連続するエクソンが、５％以上、１０％以上、１５％以上、２０％以上、２５％以上、３０％以上、３５％以上、４０％以上、４５％以上、５０％以上、５５％以上、６０％以上、６５％以上、７０％以上、７５％以上、８０％以上、８５％以上、９０％以上、９５％以上の効率でスキッピングされる。

ここで前記７個の番号順に連続するエクソンは、第４５番目～第５１番目のエクソン、第４６番目～第５２番目のエクソン、第４７番目～第５３番目のエクソン、第４８番目～第５４番目のエクソン、又は第４９番目～第５５番目のエクソンであってよい。

[0071] （Ｃ７）ヒトジストロフィンｐｒｅ－ｍＲＮＡにおける第４５番目のエクソンから第５５番目のエクソンからなる群より選択されるいずれか８個の番号順に連続するエクソンが、５％以上、１０％以上、１５％以上、２０％以上、２５％以上、３０％以上、３５％以上、４０％以上、４５％以上、５０％以上、５５％以上、６０％以上、６５％以上、７０％以上、７５％以上、８０％以上、８５％以上、９０％以上、９５％以上の効率でスキッピングされる。

ここで前記８個の番号順に連続するエクソンは、第４５番目～第５２番目

のエクソン、第４６番目～第５３番目のエクソン、第４７番目～第５４番目のエクソン、又は第４８番目～第５５番目のエクソンであってよい。

[0072] （Ｃ８）ヒトジストロフィンｐｒｅ－ｍＲＮＡにおける第４５番目のエクソンから第５５番目のエクソンからなる群より選択されるいずれか９個の番号順に連続するエクソンが、５％以上、１０％以上、１５％以上、２０％以上、２５％以上、３０％以上、３５％以上、４０％以上、４５％以上、５０％以上、５５％以上、６０％以上、６５％以上、７０％以上、７５％以上、８０％以上、８５％以上、９０％以上、９５％以上の効率でスキッピングされる。

ここで前記９個の番号順に連続するエクソンは、第４５番目～第５３番目のエクソン、第４６番目～第５４番目のエクソン、又は第４７番目～第５５番目のエクソンであってよい。

[0073] （Ｃ９）ヒトジストロフィンｐｒｅ－ｍＲＮＡにおける第４５番目のエクソンから第５５番目のエクソンからなる群より選択されるいずれか１０個の番号順に連続するエクソンが、５％以上、１０％以上、１５％以上、２０％以上、２５％以上、３０％以上、３５％以上、４０％以上、４５％以上、５０％以上、５５％以上、６０％以上、６５％以上、７０％以上、７５％以上、８０％以上、８５％以上、９０％以上、９５％以上の効率でスキッピングされる。

ここで前記１０個の番号順に連続するエクソンは、第４５番目～第５４番目のエクソン、又は第４６番目～第５５番目のエクソンであってよい。

[0074] （Ｃ１０）ヒトジストロフィンｐｒｅ－ｍＲＮＡにおける第４５番目のエクソンから第５５番目のエクソンからなる群より選択される１１個の番号順に連続するエクソンが、５％以上、１０％以上、１５％以上、２０％以上、２５％以上、３０％以上、３５％以上、４０％以上、４５％以上、５０％以上、５５％以上、６０％以上、６５％以上、７０％以上、７５％以上、８０％以上、８５％以上、９０％以上、９５％以上の効率でスキッピングされる。

ここで前記１１個の番号順に連続するエクソンは、第４５番目～第５５番

目のエクソンである。

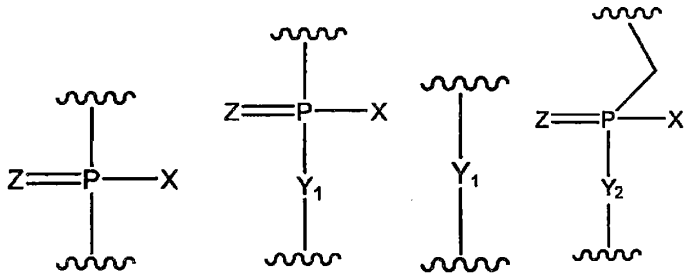
[0075] 本発明のアンチセンスオリゴマーは１０～６０塩基長、１０～５５塩基長、１０～５０塩基長、１０～４５塩基長、１０～４０塩基長、１０～３５塩基長、１０～３０塩基長、１０～２５塩基長、１５～６０塩基長、１５～５５塩基長、１５～５０塩基長、１５～４５塩基長、１５～４０塩基長、１５～３５塩基長、１５～３０塩基長、１５～２５塩基長、１６～６０塩基長、１６～５５塩基長、１６～５０塩基長、１６～４５塩基長、１６～４０塩基長、１６～３５塩基長、１６～３０塩基長、１６～２５塩基長、１７～６０塩基長、１７～５５塩基長、１７～５０塩基長、１７～４５塩基長、１７～４０塩基長、１７～３５塩基長、１７～３０塩基長、１７～２５塩基長、１８～６０塩基長、１８～５５塩基長、１８～５０塩基長、１８～４５塩基長、１８～４０塩基長、１８～３５塩基長、１８～３０塩基長、１８～２５塩基長、１９～６０塩基長、１９～５５塩基長、１９～５０塩基長、１９～４５塩基長、１９～４０塩基長、１９～３５塩基長、１９～３０塩基長、１９～２５塩基長、２０～６０塩基長、２０～５５塩基長、２０～５０塩基長、２０～４５塩基長、２０～４０塩基長、２０～３５塩基長、２０～３０塩基長、２０～２５塩基長、１５～３０塩基長、１５～２９塩基長、１５～２８塩基長、１５～２７塩基長、１５～２６塩基長、１５～２５塩基長、１５～２４塩基長、１５～２３塩基長、１５～２２塩基長、１５～２１塩基長、１５～２０塩基長、１５～１９塩基長、１５～１８塩基長、１６～３０塩基長、１６～２９塩基長、１６～２８塩基長、１６～２７塩基長、１６～２６塩基長、１６～２５塩基長、１６～２４塩基長、１６～２３塩基長、１６～２２塩基長、１６～２１塩基長、１６～２０塩基長、１６～１９塩基長、１６～１８塩基長、１７～３０塩基長、１７～２９塩基長、１７～２８塩基長、１７～２７塩基長、１７～２６塩基長、１７～２５塩基長、１７～２４塩基長、１７～２３塩基長、１７～２２塩基長、１７～２１塩基長、１７～２０塩基長、１７～１９塩基長、１７～１８塩基長、１８～３０塩基長、１８～２９塩基長、１８～２８塩基長、１８～２７塩基長、１８～２６塩基長、１

８～２５塩基長、１８～２４塩基長、１８～２３塩基長、１８～２２塩基長、１８～２１塩基長、１８～２０塩基長、１８～１９塩基長、１９～３０塩基長、１９～２９塩基長、１９～２８塩基長、１９～２７塩基長、１９～２６塩基長、１９～２５塩基長、１９～２４塩基長、１９～２３塩基長、１９～２２塩基長、１９～２１塩基長、１９～２０塩基長、２０～３０塩基長、２０～２９塩基長、２０～２８塩基長、２０～２７塩基長、２０～２６塩基長、２０～２５塩基長、２０～２４塩基長、２０～２３塩基長、２０～２２塩基長、２０～２１塩基長、６０塩基長、５９塩基長、５８塩基長、５７塩基長、５６塩基長、５５塩基長、５４塩基長、５３塩基長、５２塩基長、５１塩基長、５０塩基長、４９塩基長、４８塩基長、４７塩基長、４６塩基長、４５塩基長、４４塩基長、４３塩基長、４２塩基長、４１塩基長、４０塩基長、３９塩基長、３８塩基長、３７塩基長、３６塩基長、３５塩基長、３４塩基長、３３塩基長、３２塩基長、３１塩基長、３０塩基長、２９塩基長、２８塩基長、２７塩基長、２６塩基長、２５塩基長、２４塩基長、２３塩基長、２２塩基長、２１塩基長、２０塩基長、１９塩基長、１８塩基長、１７塩基長、１６塩基長、１５塩基長、１４塩基長、１３塩基長、１２塩基長、１１塩基長、又は１０塩基長であってもよいが、これらに限定されるものではなく、上記の長さに１、２、又は３塩基長が加えられても減らされてもよい。

[0076] 本発明の第１のアンチセンスオリゴマーは、複数のユニットオリゴマーが相互に連結した構成を有する連結型アンチセンスオリゴマー若しくはその医薬的に許容可能な塩又はそれらの水和物である（以下、「本発明の連結型アンチセンスオリゴマー」ともいう）。ユニットオリゴマーとは、本発明の連結型アンチセンスオリゴマーを構成する各オリゴマーを意味する。つまり、ユニットオリゴマーとは、本発明の連結型アンチセンスオリゴマーがヒトジストロフィンｐｒｅ－ｍＲＮＡ上の標的塩基配列に結合する際に、連続する塩基配列を有する標的塩基配列とハイブリダイゼーションを生じる塩基配列を含む部分（ユニット）を意味する。

[0077] ユニットオリゴマーは、ハイブリダイゼーションに寄与しないリンカーを介して連結していてもよく、あるいはリンカーを介さずに直接連結していてもよい。ユニットオリゴマー同士が直接連結する場合、５’末端側に位置するユニットの３’末端と、３’末端側に位置するユニットの５’末端とがリン酸結合又は以下のいずれかの基を形成する。

[化2]



（式中、Ｘは、－ＯＨ、－ＣＨ$_2$Ｒ^1、－Ｏ－ＣＨ$_2$Ｒ^1、－Ｓ－ＣＨ$_2$Ｒ^1、－ＮＲ^{2}Ｒ^3、又はＦを表し；

Ｒ^{1}は、Ｈ、アルキルを表し；

Ｒ^{2}及びＲ^{3}は、同一又は異なって、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、又はアリールを表し；

Ｙ$_1$は、Ｏ、Ｓ、ＣＨ$_2$、又はＮＲ^{1}を表し；

Ｙ$_2$は、Ｏ、Ｓ、又はＮＲ^{1}を表し；

Ｚは、Ｏ又はＳを表す。）

[0078] 本発明の連結型アンチセンスオリゴマーを構成する第１のユニットオリゴマーは、ヒトジストロフィンｐｒｅ－ｍＲＮＡの第４４番目のイントロンの３’末端から５’末端方向に１１塩基の塩基配列及び第４５番目のエクソンの５’末端から３’末端方向に６９塩基の塩基配列からなる塩基配列又はその一部の塩基配列に相補的な塩基配列を含みうる。本発明の連結型アンチセンスオリゴマーを構成する第２のユニットオリゴマーは、ヒトジストロフィンｐｒｅ－ｍＲＮＡの第４４番目のイントロンの３’末端から５’末端方向に５２番目の塩基から７５番目の塩基までの塩基配列又はその一部の塩基配

列に相補的な塩基配列を含みうる。

[0079] また、ユニットオリゴマーの標的配列に関し、「その一部」とは、標的配列の全長を除く、連続する部分領域を意味する。部分領域の長さは、５～３０塩基長であり、５～２９塩基長、５～２８塩基長、５～２７塩基長、５～２６塩基長、５～２５塩基長、５～２４塩基長、５～２３塩基長、５～２２塩基長、５～２１塩基長、５～２０塩基長、５～１９塩基長、５～１８塩基長、５～１７塩基長、５～１６塩基長、５～１５塩基長、５～１４塩基長、５～１３塩基長、５～１２塩基長、７～３０塩基長、７～２９塩基長、７～２８塩基長、７～２７塩基長、７～２６塩基長、７～２５塩基長、７～２４塩基長、７～２３塩基長、７～２２塩基長、７～２１塩基長、７～２０塩基長、７～１９塩基長、７～１８塩基長、７～１７塩基長、７～１６塩基長、７～１５塩基長、７～１４塩基長、７～１３塩基長、７～１２塩基長、９～３０塩基長、９～２９塩基長、９～２８塩基長、９～２７塩基長、９～２６塩基長、９～２５塩基長、９～２４塩基長、９～２３塩基長、９～２２塩基長、９～２１塩基長、９～２０塩基長、９～１９塩基長、９～１８塩基長、９～１７塩基長、９～１６塩基長、９～１５塩基長、９～１４塩基長、９～１３塩基長、９～１２塩基長、１０～３０塩基長、１０～２９塩基長、１０～２８塩基長、１０～２７塩基長、１０～２６塩基長、１０～２５塩基長、１０～２４塩基長、１０～２３塩基長、１０～２２塩基長、１０～２１塩基長、１０～２０塩基長、１０～１９塩基長、１０～１８塩基長、１０～１７塩基長、１０～１６塩基長、１０～１５塩基長、１０～１４塩基長、１０～１３塩基長、１０～１２塩基長、３０塩基長、２９塩基長、２８塩基長、２７塩基長、２６塩基長、２５塩基長、２４塩基長、２３塩基長、２２塩基長、２１塩基長、２０塩基長、１９塩基長、１８塩基長、１７塩基長、１６塩基長、１５塩基長、１４塩基長、１３塩基長、１２塩基長、１１塩基長、１０塩基長、９塩基長、８塩基長、７塩基長、６塩基長、５塩基長であってもよいが、これらに限定されるものではなく、上記の長さに１、２、又は３塩基長が加えられても減らされてもよい。

[0080] 各ユニットオリゴマーのサイズは、５～３０塩基長であり、５～２９塩基長、５～２８塩基長、５～２７塩基長、５～２６塩基長、５～２５塩基長、５～２４塩基長、５～２３塩基長、５～２２塩基長、５～２１塩基長、５～２０塩基長、５～１９塩基長、５～１８塩基長、５～１７塩基長、５～１６塩基長、５～１５塩基長、５～１４塩基長、５～１３塩基長、５～１２塩基長、７～３０塩基長、７～２９塩基長、７～２８塩基長、７～２７塩基長、７～２６塩基長、７～２５塩基長、７～２４塩基長、７～２３塩基長、７～２２塩基長、７～２１塩基長、７～２０塩基長、７～１９塩基長、７～１８塩基長、７～１７塩基長、７～１６塩基長、７～１５塩基長、７～１４塩基長、７～１３塩基長、７～１２塩基長、９～３０塩基長、９～２９塩基長、９～２８塩基長、９～２７塩基長、９～２６塩基長、９～２５塩基長、９～２４塩基長、９～２３塩基長、９～２２塩基長、９～２１塩基長、９～２０塩基長、９～１９塩基長、９～１８塩基長、９～１７塩基長、９～１６塩基長、９～１５塩基長、９～１４塩基長、９～１３塩基長、９～１２塩基長、１０～３０塩基長、１０～２９塩基長、１０～２８塩基長、１０～２７塩基長、１０～２６塩基長、１０～２５塩基長、１０～２４塩基長、１０～２３塩基長、１０～２２塩基長、１０～２１塩基長、１０～２０塩基長、１０～１９塩基長、１０～１８塩基長、１０～１７塩基長、１０～１６塩基長、１０～１５塩基長、１０～１４塩基長、１０～１３塩基長、１０～１２塩基長、３０塩基長、２９塩基長、２８塩基長、２７塩基長、２６塩基長、２５塩基長、２４塩基長、２３塩基長、２２塩基長、２１塩基長、２０塩基長、１９塩基長、１８塩基長、１７塩基長、１６塩基長、１５塩基長、１４塩基長、１３塩基長、１２塩基長、１１塩基長、１０塩基長、９塩基長、８塩基長、７塩基長、６塩基長、５塩基長であってもよいが、これらに限定されるものではなく、上記の長さに１、２、又は３塩基長が加えられても減らされてもよい。各ユニットオリゴマーのサイズは同じであってもよく、異なっていてもよい。

[0081] 第１のアンチセンスオリゴマーにおいて、第１のユニットオリゴマー及び

第２のユニットオリゴマーの順番は限定しない。第１のアンチセンスオリゴマーは、第１のユニットオリゴマー及び第２のユニットオリゴマーを５’末端からこの順で含んでもよいし、第２のユニットオリゴマー及び第１のユニットオリゴマーを５’末端からこの順で含んでもよい。

[0082] 一実施形態において、第１のユニットオリゴマーは、ヒトジストロフィンｐｒｅ－ｍＲＮＡの第４４番目のイントロンの３’末端から５’末端方向に１１塩基の塩基配列及び第４５番目のエクソンの５’末端から３’末端方向に６９塩基の塩基配列からなる塩基配列の連続する１５～３０塩基に相補的な塩基配列を含む、又は当該塩基配列からなる。一実施形態において、第２のユニットオリゴマーは、ヒトジストロフィンｐｒｅ－ｍＲＮＡの第４４番目のイントロンの３’末端から５’末端方向に５２番目の塩基から７５番目の塩基までの塩基配列の連続する１～１０塩基に相補的な塩基配列を含む、又は当該塩基配列からなる。一実施形態において、第２のアンチセンスオリゴマーは、ヒトジストロフィンｐｒｅ－ｍＲＮＡの第５４番目のイントロンの３’末端から５’末端方向に３３塩基の塩基配列及び第５５番目のエクソンの５’末端から３’末端方向に５３塩基の塩基配列からなる塩基配列の連続する１５～３０塩基に相補的な塩基配列を含む。一実施形態において、第３のアンチセンスオリゴマーは、前記ヒトジストロフィンｐｒｅ－ｍＲＮＡの第４５番目のエクソンの３’末端から５’末端方向に２３塩基の塩基配列及び第４５番目のイントロンの５’末端から３’末端方向に７３塩基の塩基配列からなる塩基配列の連続する１５～３０塩基に相補的な塩基配列を含む、又は当該塩基配列からなる。

[0083] 第１のユニットオリゴマーの標的配列、及びその相補的な配列（アンチセンス配列）の例を以下の表４に示す。

[表4-1]

表４

鎖長 mer	標的部位	標的配列	配列番号	アンチセンス配列(5'-3')	配列番号
15	H45_5-19	TCCAGGATGGCATTG	211	CAATGCCATCCTGGA	907
15	H45_6-20	CCAGGATGGCATTGG	212	CCAATGCCATCCTGG	908
15	H45_7-21	CAGGATGGCATTGGG	213	CCCAATGCCATCCTG	909
15	H45_8-22	AGGATGGCATTGGGC	214	GCCCAATGCCATCCT	910

[表4-2]

15	H45_9-23	GGATGGCATTGGGCA	215	TGCCCAATGCCATCC	911
15	H45_10-24	GATGGCATTGGGCAG	216	CTGCCCAATGCCATC	912
15	H45_11-25	ATGGCATTGGGCAGC	217	GCTGCCCAATGCCAT	913
15	H45_12-26	TGGCATTGGGCAGCG	218	CGCTGCCCAATGCCA	914
15	H45_13-27	GGCATTGGGCAGCGG	219	CCGCTGCCCAATGCC	915
15	H45_14-28	GCATTGGGCAGCGGC	220	GCCGCTGCCCAATGC	916
15	H45_15-29	CATTGGGCAGCGGCA	221	TGCCGCTGCCCAATG	917
15	H45_16-30	ATTGGGCAGCGGCAA	222	TTGCCGCTGCCCAAT	918
15	H45_17-31	TTGGGCAGCGGCAAA	223	TTTGCCGCTGCCCAA	919
15	H45_18-32	TGGGCAGCGGCAAAC	224	GTTTGCCGCTGCCCA	920
15	H45_19-33	GGGCAGCGGCAAACT	225	AGTTTGCCGCTGCCC	921
15	H45_20-34	GGCAGCGGCAAACTG	226	CAGTTTGCCGCTGCC	922
15	H45_21-35	GCAGCGGCAAACTGT	227	ACAGTTTGCCGCTGC	923
15	H45_22-36	CAGCGGCAAACTGTT	228	AACAGTTTGCCGCTG	924
15	H45_23-37	AGCGGCAAACTGTTG	229	CAACAGTTTGCCGCT	925
15	H45_24-38	GCGGCAAACTGTTGT	230	ACAACAGTTTGCCGC	926
15	H45_25-39	CGGCAAACTGTTGTC	231	GACAACAGTTTGCCG	927
15	H45_26-40	GGCAAACTGTTGTCA	232	TGACAACAGTTTGCC	928

[表4-3]

15	H45_27-41	GCAAACTGTTGTCAG	233	CTGACAACAGTTTGC	929
15	H45_28-42	CAAACTGTTGTCAGA	234	TCTGACAACAGTTTG	930
15	H45_29-43	AAACTGTTGTCAGAA	235	TTCTGACAACAGTTT	931
15	H45_30-44	AACTGTTGTCAGAAC	236	GTTCTGACAACAGTT	932
15	H45_31-45	ACTGTTGTCAGAACA	237	TGTTCTGACAACAGT	933
15	H45_32-46	CTGTTGTCAGAACAT	238	ATGTTCTGACAACAG	934
15	H45_33-47	TGTTGTCAGAACATT	239	AATGTTCTGACAACA	935
15	H45_34-48	GTTGTCAGAACATTG	240	CAATGTTCTGACAAC	936
15	H45_35-49	TTGTCAGAACATTGA	241	TCAATGTTCTGACAA	937
15	H45_36-50	TGTCAGAACATTGAA	242	TTCAATGTTCTGACA	938
15	H45_37-51	GTCAGAACATTGAAT	243	ATTCAATGTTCTGAC	939
15	H45_38-52	TCAGAACATTGAATG	244	CATTCAATGTTCTGA	940
15	H45_39-53	CAGAACATTGAATGC	245	GCATTCAATGTTCTG	941
15	H45_40-54	AGAACATTGAATGCA	246	TGCATTCAATGTTCT	942
16	H45_4-19	CTCCAGGATGGCATTG	247	CAATGCCATCCTGGAG	943
16	H45_5-20	TCCAGGATGGCATTGG	248	CCAATGCCATCCTGGA	944
16	H45_6-21	CCAGGATGGCATTGGG	249	CCCAATGCCATCCTGG	945
16	H45_7-22	CAGGATGGCATTGGGC	250	GCCCAATGCCATCCTG	946
16	H45_8-23	AGGATGGCATTGGGCA	251	TGCCCAATGCCATCCT	947
16	H45_9-24	GGATGGCATTGGGCAG	252	CTGCCCAATGCCATCC	948
16	H45_10-	GATGGCATTGGGCAGC	253	GCTGCCCAATGCCATC	949

[表4-4]

	25				
16	H45_11-26	ATGGCATTGGGCAGCG	254	CGCTGCCCAATGCCAT	950
16	H45_12-27	TGGCATTGGGCAGCGG	255	CCGCTGCCCAATGCCA	951
16	H45_13-28	GGCATTGGGCAGCGGC	256	GCCGCTGCCCAATGCC	952
16	H45_14-29	GCATTGGGCAGCGGCA	257	TGCCGCTGCCCAATGC	953
16	H45_15-30	CATTGGGCAGCGGCAA	258	TTGCCGCTGCCCAATG	954
16	H45_16-31	ATTGGGCAGCGGCAAA	259	TTTGCCGCTGCCCAAT	955
16	H45_17-32	TTGGGCAGCGGCAAAC	260	GTTTGCCGCTGCCCAA	956
16	H45_18-33	TGGGCAGCGGCAAACT	261	AGTTTGCCGCTGCCCA	957
16	H45_19-34	GGGCAGCGGCAAACTG	262	CAGTTTGCCGCTGCCC	958
16	H45_20-35	GGCAGCGGCAAACTGT	263	ACAGTTTGCCGCTGCC	959
16	H45_21-36	GCAGCGGCAAACTGTT	264	AACAGTTTGCCGCTGC	960
16	H45_22-37	CAGCGGCAAACTGTTG	265	CAACAGTTTGCCGCTG	961
16	H45_23-38	AGCGGCAAACTGTTGT	266	ACAACAGTTTGCCGCT	962
16	H45_24-39	GCGGCAAACTGTTGTC	267	GACAACAGTTTGCCGC	963
16	H45_25-40	CGGCAAACTGTTGTCA	268	TGACAACAGTTTGCCG	964
16	H45_26-41	GGCAAACTGTTGTCAG	269	CTGACAACAGTTTGCC	965
16	H45_27-42	GCAAACTGTTGTCAGA	270	TCTGACAACAGTTTGC	966

[表4-5]

16	H45_28-43	CAAACTGTTGTCAGAA	271	TTCTGACAACAGTTTG	967
16	H45_29-44	AAACTGTTGTCAGAAC	272	GTTCTGACAACAGTTT	968
16	H45_30-45	AACTGTTGTCAGAACA	273	TGTTCTGACAACAGTT	969
16	H45_31-46	ACTGTTGTCAGAACAT	274	ATGTTCTGACAACAGT	970
16	H45_32-47	CTGTTGTCAGAACATT	275	AATGTTCTGACAACAG	971
16	H45_33-48	TGTTGTCAGAACATTG	276	CAATGTTCTGACAACA	972
16	H45_34-49	GTTGTCAGAACATTGA	277	TCAATGTTCTGACAAC	973
16	H45_35-50	TTGTCAGAACATTGAA	278	TTCAATGTTCTGACAA	974
16	H45_36-51	TGTCAGAACATTGAAT	279	ATTCAATGTTCTGACA	975
16	H45_37-52	GTCAGAACATTGAATG	280	CATTCAATGTTCTGAC	976
16	H45_38-53	TCAGAACATTGAATGC	281	GCATTCAATGTTCTGA	977
16	H45_39-54	CAGAACATTGAATGCA	282	TGCATTCAATGTTCTG	978
16	H45_40-55	AGAACATTGAATGCAA	283	TTGCATTCAATGTTCT	979
17	H45_3-19	ACTCCAGGATGGCATTG	284	CAATGCCATCCTGGAGT	980
17	H45_4-20	CTCCAGGATGGCATTGG	285	CCAATGCCATCCTGGAG	981
17	H45_5-21	TCCAGGATGGCATTGGG	286	CCCAATGCCATCCTGGA	982
17	H45_6-22	CCAGGATGGCATTGGGC	287	GCCCAATGCCATCCTGG	983
17	H45_7-23	CAGGATGGCATTGGGCA	288	TGCCCAATGCCATCCTG	984
17	H45_8-24	AGGATGGCATTGGGCAG	289	CTGCCCAATGCCATCCT	985
17	H45_9-25	GGATGGCATTGGGCAGC	290	GCTGCCCAATGCCATCC	986
17	H45_10-26	GATGGCATTGGGCAGCG	291	CGCTGCCCAATGCCATC	987

[表4-6]

17	H45_11-27	ATGGCATTGGGCAGCGG	292	CCGCTGCCCAATGCCAT	988
17	H45_12-28	TGGCATTGGGCAGCGGC	293	GCCGCTGCCCAATGCCA	989
17	H45_13-29	GGCATTGGGCAGCGGCA	294	TGCCGCTGCCCAATGCC	990
17	H45_14-30	GCATTGGGCAGCGGCAA	295	TTGCCGCTGCCCAATGC	991
17	H45_15-31	CATTGGGCAGCGGCAAA	296	TTTGCCGCTGCCCAATG	992
17	H45_16-32	ATTGGGCAGCGGCAAAC	297	GTTTGCCGCTGCCCAAT	993
17	H45_17-33	TTGGGCAGCGGCAAACT	298	AGTTTGCCGCTGCCCAA	994
17	H45_18-34	TGGGCAGCGGCAAACTG	299	CAGTTTGCCGCTGCCCA	995
17	H45_19-35	GGGCAGCGGCAAACTGT	300	ACAGTTTGCCGCTGCCC	996
17	H45_20-36	GGCAGCGGCAAACTGTT	301	AACAGTTTGCCGCTGCC	997
17	H45_21-37	GCAGCGGCAAACTGTTG	302	CAACAGTTTGCCGCTGC	998
17	H45_22-38	CAGCGGCAAACTGTTGT	303	ACAACAGTTTGCCGCTG	999
17	H45_23-39	AGCGGCAAACTGTTGTC	304	GACAACAGTTTGCCGCT	1000
17	H45_24-40	GCGGCAAACTGTTGTCA	305	TGACAACAGTTTGCCGC	1001
17	H45_25-41	CGGCAAACTGTTGTCAG	306	CTGACAACAGTTTGCCG	1002
17	H45_26-42	GGCAAACTGTTGTCAGA	307	TCTGACAACAGTTTGCC	1003
17	H45_27-43	GCAAACTGTTGTCAGAA	308	TTCTGACAACAGTTTGC	1004
17	H45_28-44	CAAACTGTTGTCAGAAC	309	GTTCTGACAACAGTTTG	1005

[表4-7]

17	H45_29-45	AAACTGTTGTCAGAACA	310	TGTTCTGACAACAGTTT	1006
17	H45_30-46	AACTGTTGTCAGAACAT	311	ATGTTCTGACAACAGTT	1007
17	H45_31-47	ACTGTTGTCAGAACATT	312	AATGTTCTGACAACAGT	1008
17	H45_32-48	CTGTTGTCAGAACATTG	313	CAATGTTCTGACAACAG	1009
17	H45_33-49	TGTTGTCAGAACATTGA	314	TCAATGTTCTGACAACA	1010
17	H45_34-50	GTTGTCAGAACATTGAA	315	TTCAATGTTCTGACAAC	1011
17	H45_35-51	TTGTCAGAACATTGAAT	316	ATTCAATGTTCTGACAA	1012
17	H45_36-52	TGTCAGAACATTGAATG	317	CATTCAATGTTCTGACA	1013
17	H45_37-53	GTCAGAACATTGAATGC	318	GCATTCAATGTTCTGAC	1014
17	H45_38-54	TCAGAACATTGAATGCA	319	TGCATTCAATGTTCTGA	1015
17	H45_39-55	CAGAACATTGAATGCAA	320	TTGCATTCAATGTTCTG	1016
17	H45_40-56	AGAACATTGAATGCAAC	321	GTTGCATTCAATGTTCT	1017
18	H45_2-19	AACTCCAGGATGGCATTG	322	CAATGCCATCCTGGAGTT	1018
18	H45_3-20	ACTCCAGGATGGCATTGG	323	CCAATGCCATCCTGGAGT	1019
18	H45_4-21	CTCCAGGATGGCATTGGG	324	CCCAATGCCATCCTGGAG	1020
18	H45_5-22	TCCAGGATGGCATTGGGC	325	GCCCAATGCCATCCTGGA	1021
18	H45_6-23	CCAGGATGGCATTGGGCA	326	TGCCCAATGCCATCCTGG	1022
18	H45_7-24	CAGGATGGCATTGGGCAG	327	CTGCCCAATGCCATCCTG	1023
18	H45_8-25	AGGATGGCATTGGGCAGC	328	GCTGCCCAATGCCATCCT	1024
18	H45_9-26	GGATGGCATTGGGCAGCG	329	CGCTGCCCAATGCCATCC	1025
18	H45_10-27	GATGGCATTGGGCAGCGG	330	CCGCTGCCCAATGCCATC	1026
18	H45_11-	ATGGCATTGGGCAGCGGC	331	GCCGCTGCCCAATGCCAT	1027

[表4-8]

	28				
18	H45_12-29	TGGCATTGGGCAGCGGCA	332	TGCCGCTGCCCAATGCCA	1028
18	H45_13-30	GGCATTGGGCAGCGGCAA	333	TTGCCGCTGCCCAATGCC	1029
18	H45_14-31	GCATTGGGCAGCGGCAAA	334	TTTGCCGCTGCCCAATGC	1030
18	H45_15-32	CATTGGGCAGCGGCAAAC	335	GTTTGCCGCTGCCCAATG	1031
18	H45_16-33	ATTGGGCAGCGGCAAACT	336	AGTTTGCCGCTGCCCAAT	1032
18	H45_17-34	TTGGGCAGCGGCAAACTG	337	CAGTTTGCCGCTGCCCAA	1033
18	H45_18-35	TGGGCAGCGGCAAACTGT	338	ACAGTTTGCCGCTGCCCA	1034
18	H45_19-36	GGGCAGCGGCAAACTGTT	339	AACAGTTTGCCGCTGCCC	1035
18	H45_20-37	GGCAGCGGCAAACTGTTG	340	CAACAGTTTGCCGCTGCC	1036
18	H45_21-38	GCAGCGGCAAACTGTTGT	341	ACAACAGTTTGCCGCTGC	1037
18	H45_22-39	CAGCGGCAAACTGTTGTC	342	GACAACAGTTTGCCGCTG	1038
18	H45_23-40	AGCGGCAAACTGTTGTCA	343	TGACAACAGTTTGCCGCT	1039
18	H45_24-41	GCGGCAAACTGTTGTCAG	344	CTGACAACAGTTTGCCGC	1040
18	H45_25-42	CGGCAAACTGTTGTCAGA	345	TCTGACAACAGTTTGCCG	1041
18	H45_26-43	GGCAAACTGTTGTCAGAA	346	TTCTGACAACAGTTTGCC	1042
18	H45_27-44	GCAAACTGTTGTCAGAAC	347	GTTCTGACAACAGTTTGC	1043
18	H45_28-45	CAAACTGTTGTCAGAACA	348	TGTTCTGACAACAGTTTG	1044

[表4-9]

18	H45_29-46	AAACTGTTGTCAGAACAT	349	ATGTTCTGACAACAGTTT	1045
18	H45_30-47	AACTGTTGTCAGAACATT	350	AATGTTCTGACAACAGTT	1046
18	H45_31-48	ACTGTTGTCAGAACATTG	351	CAATGTTCTGACAACAGT	1047
18	H45_32-49	CTGTTGTCAGAACATTGA	352	TCAATGTTCTGACAACAG	1048
18	H45_33-50	TGTTGTCAGAACATTGAA	353	TTCAATGTTCTGACAACA	1049
18	H45_34-51	GTTGTCAGAACATTGAAT	354	ATTCAATGTTCTGACAAC	1050
18	H45_35-52	TTGTCAGAACATTGAATG	355	CATTCAATGTTCTGACAA	1051
18	H45_36-53	TGTCAGAACATTGAATGC	356	GCATTCAATGTTCTGACA	1052
18	H45_37-54	GTCAGAACATTGAATGCA	357	TGCATTCAATGTTCTGAC	1053
18	H45_38-55	TCAGAACATTGAATGCAA	358	TTGCATTCAATGTTCTGA	1054
18	H45_39-56	CAGAACATTGAATGCAAC	359	GTTGCATTCAATGTTCTG	1055
18	H45_40-57	AGAACATTGAATGCAACT	360	AGTTGCATTCAATGTTCT	1056
19	H45_1-19	GAACTCCAGGATGGCATTG	361	CAATGCCATCCTGGAGTTC	1057
19	H45_2-20	AACTCCAGGATGGCATTGG	362	CCAATGCCATCCTGGAGTT	1058
19	H45_3-21	ACTCCAGGATGGCATTGGG	363	CCCAATGCCATCCTGGAGT	1059
19	H45_4-22	CTCCAGGATGGCATTGGGC	364	GCCCAATGCCATCCTGGAG	1060
19	H45_5-23	TCCAGGATGGCATTGGGCA	365	TGCCCAATGCCATCCTGGA	1061
19	H45_6-24	CCAGGATGGCATTGGGCAG	366	CTGCCCAATGCCATCCTGG	1062
19	H45_7-25	CAGGATGGCATTGGGCAGC	367	GCTGCCCAATGCCATCCTG	1063
19	H45_8-26	AGGATGGCATTGGGCAGCG	368	CGCTGCCCAATGCCATCCT	1064
19	H45_9-27	GGATGGCATTGGGCAGCGG	369	CCGCTGCCCAATGCCATCC	1065
19	H45_10-28	GATGGCATTGGGCAGCGGC	370	GCCGCTGCCCAATGCCATC	1066

[表4-10]

19	H45_11-29	ATGGCATTGGGCAGCGGCA	371	TGCCGCTGCCCAATGCCAT	1067
19	H45_12-30	TGGCATTGGGCAGCGGCAA	372	TTGCCGCTGCCCAATGCCA	1068
19	H45_13-31	GGCATTGGGCAGCGGCAAA	373	TTTGCCGCTGCCCAATGCC	1069
19	H45_14-32	GCATTGGGCAGCGGCAAAC	374	GTTTGCCGCTGCCCAATGC	1070
19	H45_15-33	CATTGGGCAGCGGCAAACT	375	AGTTTGCCGCTGCCCAATG	1071
19	H45_16-34	ATTGGGCAGCGGCAAACTG	376	CAGTTTGCCGCTGCCCAAT	1072
19	H45_17-35	TTGGGCAGCGGCAAACTGT	377	ACAGTTTGCCGCTGCCCAA	1073
19	H45_18-36	TGGGCAGCGGCAAACTGTT	378	AACAGTTTGCCGCTGCCCA	1074
19	H45_19-37	GGGCAGCGGCAAACTGTTG	379	CAACAGTTTGCCGCTGCCC	1075
19	H45_20-38	GGCAGCGGCAAACTGTTGT	380	ACAACAGTTTGCCGCTGCC	1076
19	H45_21-39	GCAGCGGCAAACTGTTGTC	381	GACAACAGTTTGCCGCTGC	1077
19	H45_22-40	CAGCGGCAAACTGTTGTCA	382	TGACAACAGTTTGCCGCTG	1078
19	H45_23-41	AGCGGCAAACTGTTGTCAG	383	CTGACAACAGTTTGCCGCT	1079
19	H45_24-42	GCGGCAAACTGTTGTCAGA	384	TCTGACAACAGTTTGCCGC	1080
19	H45_25-43	CGGCAAACTGTTGTCAGAA	385	TTCTGACAACAGTTTGCCG	1081
19	H45_26-44	GGCAAACTGTTGTCAGAAC	386	GTTCTGACAACAGTTTGCC	1082
19	H45_27-45	GCAAACTGTTGTCAGAACA	387	TGTTCTGACAACAGTTTGC	1083
19	H45_28-46	CAAACTGTTGTCAGAACAT	388	ATGTTCTGACAACAGTTTG	1084

[表4-11]

19	H45_29-47	AAACTGTTGTCAGAACATT	389	AATGTTCTGACAACAGTTT	1085
19	H45_30-48	AACTGTTGTCAGAACATTG	390	CAATGTTCTGACAACAGTT	1086
19	H45_31-49	ACTGTTGTCAGAACATTGA	391	TCAATGTTCTGACAACAGT	1087
19	H45_32-50	CTGTTGTCAGAACATTGAA	392	TTCAATGTTCTGACAACAG	1088
19	H45_33-51	TGTTGTCAGAACATTGAAT	393	ATTCAATGTTCTGACAACA	1089
19	H45_34-52	GTTGTCAGAACATTGAATG	394	CATTCAATGTTCTGACAAC	1090
19	H45_35-53	TTGTCAGAACATTGAATGC	395	GCATTCAATGTTCTGACAA	1091
19	H45_36-54	TGTCAGAACATTGAATGCA	396	TGCATTCAATGTTCTGACA	1092
19	H45_37-55	GTCAGAACATTGAATGCAA	397	TTGCATTCAATGTTCTGAC	1093
19	H45_38-56	TCAGAACATTGAATGCAAC	398	GTTGCATTCAATGTTCTGA	1094
19	H45_39-57	CAGAACATTGAATGCAACT	399	AGTTGCATTCAATGTTCTG	1095
19	H45_40-58	AGAACATTGAATGCAACTG	400	CAGTTGCATTCAATGTTCT	1096
20	H45_(-1)-19	GGAACTCCAGGATGGCATTG	401	CAATGCCATCCTGGAGTTCC	1097
20	H45_1-20	GAACTCCAGGATGGCATTGG	402	CCAATGCCATCCTGGAGTTC	1098
20	H45_2-21	AACTCCAGGATGGCATTGGG	403	CCCAATGCCATCCTGGAGTT	1099
20	H45_3-22	ACTCCAGGATGGCATTGGGC	404	GCCCAATGCCATCCTGGAGT	1100
20	H45_4-23	CTCCAGGATGGCATTGGGCA	405	TGCCCAATGCCATCCTGGAG	1101
20	H45_5-24	TCCAGGATGGCATTGGGCAG	406	CTGCCCAATGCCATCCTGGA	1102
20	H45_6-25	CCAGGATGGCATTGGGCAGC	407	GCTGCCCAATGCCATCCTGG	1103
20	H45_7-26	CAGGATGGCATTGGGCAGCG	408	CGCTGCCCAATGCCATCCTG	1104
20	H45_8-27	AGGATGGCATTGGGCAGCGG	409	CCGCTGCCCAATGCCATCCT	1105
20	H45_9-28	GGATGGCATTGGGCAGCGGC	410	GCCGCTGCCCAATGCCATCC	1106

[表4-12]

20	H45_10-29	GATGGCATTGGGCAGCGGCA	411	TGCCGCTGCCCAATGCCATC	1107
20	H45_11-30	ATGGCATTGGGCAGCGGCAA	412	TTGCCGCTGCCCAATGCCAT	1108
20	H45_12-31	TGGCATTGGGCAGCGGCAAA	413	TTTGCCGCTGCCCAATGCCA	1109
20	H45_13-32	GGCATTGGGCAGCGGCAAAC	414	GTTTGCCGCTGCCCAATGCC	1110
20	H45_14-33	GCATTGGGCAGCGGCAAACT	415	AGTTTGCCGCTGCCCAATGC	1111
20	H45_15-34	CATTGGGCAGCGGCAAACTG	416	CAGTTTGCCGCTGCCCAATG	1112
20	H45_16-35	ATTGGGCAGCGGCAAACTGT	417	ACAGTTTGCCGCTGCCCAAT	1113
20	H45_17-36	TTGGGCAGCGGCAAACTGTT	418	AACAGTTTGCCGCTGCCCAA	1114
20	H45_18-37	TGGGCAGCGGCAAACTGTTG	419	CAACAGTTTGCCGCTGCCCA	1115
20	H45_19-38	GGGCAGCGGCAAACTGTTGT	420	ACAACAGTTTGCCGCTGCCC	1116
20	H45_20-39	GGCAGCGGCAAACTGTTGTC	421	GACAACAGTTTGCCGCTGCC	1117
20	H45_21-40	GCAGCGGCAAACTGTTGTCA	422	TGACAACAGTTTGCCGCTGC	1118
20	H45_22-41	CAGCGGCAAACTGTTGTCAG	423	CTGACAACAGTTTGCCGCTG	1119
20	H45_23-42	AGCGGCAAACTGTTGTCAGA	424	TCTGACAACAGTTTGCCGCT	1120
20	H45_24-43	GCGGCAAACTGTTGTCAGAA	425	TTCTGACAACAGTTTGCCGC	1121
20	H45_25-44	CGGCAAACTGTTGTCAGAAC	426	GTTCTGACAACAGTTTGCCG	1122
20	H45_26-45	GGCAAACTGTTGTCAGAACA	427	TGTTCTGACAACAGTTTGCC	1123
20	H45_27-46	GCAAACTGTTGTCAGAACAT	428	ATGTTCTGACAACAGTTTGC	1124

[表4-13]

20	H45_28-47	CAAACTGTTGTCAGAACATT	429	AATGTTCTGACAACAGTTTG	1125
20	H45_29-48	AAACTGTTGTCAGAACATTG	430	CAATGTTCTGACAACAGTTT	1126
20	H45_30-49	AACTGTTGTCAGAACATTGA	431	TCAATGTTCTGACAACAGTT	1127
20	H45_31-50	ACTGTTGTCAGAACATTGAA	432	TTCAATGTTCTGACAACAGT	1128
20	H45_32-51	CTGTTGTCAGAACATTGAAT	433	ATTCAATGTTCTGACAACAG	1129
20	H45_33-52	TGTTGTCAGAACATTGAATG	434	CATTCAATGTTCTGACAACA	1130
20	H45_34-53	GTTGTCAGAACATTGAATGC	435	GCATTCAATGTTCTGACAAC	1131
20	H45_35-54	TTGTCAGAACATTGAATGCA	436	TGCATTCAATGTTCTGACAA	1132
20	H45_36-55	TGTCAGAACATTGAATGCAA	437	TTGCATTCAATGTTCTGACA	1133
20	H45_37-56	GTCAGAACATTGAATGCAAC	438	GTTGCATTCAATGTTCTGAC	1134
20	H45_38-57	TCAGAACATTGAATGCAACT	439	AGTTGCATTCAATGTTCTGA	1135
20	H45_39-58	CAGAACATTGAATGCAACTG	440	CAGTTGCATTCAATGTTCTG	1136
20	H45_40-59	AGAACATTGAATGCAACTGG	441	CCAGTTGCATTCAATGTTCT	1137
21	H45_(-2)-19	AGGAACTCCAGGATGGCATTG	442	CAATGCCATCCTGGAGTTCCT	1138
21	H45_(-1)-20	GGAACTCCAGGATGGCATTGG	443	CCAATGCCATCCTGGAGTTCC	1139
21	H45_1-21	GAACTCCAGGATGGCATTGGG	444	CCCAATGCCATCCTGGAGTTC	1140
21	H45_2-22	AACTCCAGGATGGCATTGGGC	445	GCCCAATGCCATCCTGGAGTT	1141
21	H45_3-23	ACTCCAGGATGGCATTGGGCA	446	TGCCCAATGCCATCCTGGAGT	1142

[表4-14]

21	H45_4-24	CTCCAGGATGGCATTGGGCAG	447	CTGCCCAATGCCATCCTGGAG	1143
21	H45_5-25	TCCAGGATGGCATTGGGCAGC	448	GCTGCCCAATGCCATCCTGGA	1144
21	H45_6-26	CCAGGATGGCATTGGGCAGCG	449	CGCTGCCCAATGCCATCCTGG	1145
21	H45_7-27	CAGGATGGCATTGGGCAGCGG	450	CCGCTGCCCAATGCCATCCTG	1146
21	H45_8-28	AGGATGGCATTGGGCAGCGGC	451	GCCGCTGCCCAATGCCATCCT	1147
21	H45_9-29	GGATGGCATTGGGCAGCGGCA	452	TGCCGCTGCCCAATGCCATCC	1148
21	H45_10-30	GATGGCATTGGGCAGCGGCAA	453	TTGCCGCTGCCCAATGCCATC	1149
21	H45_11-31	ATGGCATTGGGCAGCGGCAAA	454	TTTGCCGCTGCCCAATGCCAT	1150
21	H45_12-32	TGGCATTGGGCAGCGGCAAAC	455	GTTTGCCGCTGCCCAATGCCA	1151
21	H45_13-33	GGCATTGGGCAGCGGCAAACT	456	AGTTTGCCGCTGCCCAATGCC	1152
21	H45_14-34	GCATTGGGCAGCGGCAAACTG	457	CAGTTTGCCGCTGCCCAATGC	1153
21	H45_15-35	CATTGGGCAGCGGCAAACTGT	458	ACAGTTTGCCGCTGCCCAATG	1154
21	H45_16-36	ATTGGGCAGCGGCAAACTGTT	459	AACAGTTTGCCGCTGCCCAAT	1155
21	H45_17-37	TTGGGCAGCGGCAAACTGTTG	460	CAACAGTTTGCCGCTGCCCAA	1156
21	H45_18-38	TGGGCAGCGGCAAACTGTTGT	461	ACAACAGTTTGCCGCTGCCCA	1157
21	H45_19-39	GGGCAGCGGCAAACTGTTGTC	462	GACAACAGTTTGCCGCTGCCC	1158
21	H45_20-40	GGCAGCGGCAAACTGTTGTCA	463	TGACAACAGTTTGCCGCTGCC	1159
21	H45_21-41	GCAGCGGCAAACTGTTGTCAG	464	CTGACAACAGTTTGCCGCTGC	1160

[表4-15]

21	H45_22-42	CAGCGGCAAACTGTTGTCAGA	465	TCTGACAACAGTTTGCCGCTG	1161
21	H45_23-43	AGCGGCAAACTGTTGTCAGAA	466	TTCTGACAACAGTTTGCCGCT	1162
21	H45_24-44	GCGGCAAACTGTTGTCAGAAC	467	GTTCTGACAACAGTTTGCCGC	1163
21	H45_25-45	CGGCAAACTGTTGTCAGAACA	468	TGTTCTGACAACAGTTTGCCG	1164
21	H45_26-46	GGCAAACTGTTGTCAGAACAT	469	ATGTTCTGACAACAGTTTGCC	1165
21	H45_27-47	GCAAACTGTTGTCAGAACATT	470	AATGTTCTGACAACAGTTTGC	1166
21	H45_28-48	CAAACTGTTGTCAGAACATTG	471	CAATGTTCTGACAACAGTTTG	1167
21	H45_29-49	AAACTGTTGTCAGAACATTGA	472	TCAATGTTCTGACAACAGTTT	1168
21	H45_30-50	AACTGTTGTCAGAACATTGAA	473	TTCAATGTTCTGACAACAGTT	1169
21	H45_31-51	ACTGTTGTCAGAACATTGAAT	474	ATTCAATGTTCTGACAACAGT	1170
21	H45_32-52	CTGTTGTCAGAACATTGAATG	475	CATTCAATGTTCTGACAACAG	1171
21	H45_33-53	TGTTGTCAGAACATTGAATGC	476	GCATTCAATGTTCTGACAACA	1172
21	H45_34-54	GTTGTCAGAACATTGAATGCA	477	TGCATTCAATGTTCTGACAAC	1173
21	H45_35-55	TTGTCAGAACATTGAATGCAA	478	TTGCATTCAATGTTCTGACAA	1174
21	H45_36-56	TGTCAGAACATTGAATGCAAC	479	GTTGCATTCAATGTTCTGACA	1175
21	H45_37-57	GTCAGAACATTGAATGCAACT	480	AGTTGCATTCAATGTTCTGAC	1176
21	H45_38-58	TCAGAACATTGAATGCAACTG	481	CAGTTGCATTCAATGTTCTGA	1177
21	H45_39-59	CAGAACATTGAATGCAACTGG	482	CCAGTTGCATTCAATGTTCTG	1178

[表4-16]

21	H45_40-60	AGAACATTGAATGCAACTGGG	483	CCCAGTTGCATTCAATGTTCT	1179
22	H45_(-3)-19	CAGGAACTCCAGGATGGCATTG	484	CAATGCCATCCTGGAGTTCCTG	1180
22	H45_(-2)-20	AGGAACTCCAGGATGGCATTGG	485	CCAATGCCATCCTGGAGTTCCT	1181
22	H45_(-1)-21	GGAACTCCAGGATGGCATTGGG	486	CCCAATGCCATCCTGGAGTTCC	1182
22	H45_1-22	GAACTCCAGGATGGCATTGGGC	487	GCCCAATGCCATCCTGGAGTTC	1183
22	H45_2-23	AACTCCAGGATGGCATTGGGCA	488	TGCCCAATGCCATCCTGGAGTT	1184
22	H45_3-24	ACTCCAGGATGGCATTGGGCAG	489	CTGCCCAATGCCATCCTGGAGT	1185
22	H45_4-25	CTCCAGGATGGCATTGGGCAGC	490	GCTGCCCAATGCCATCCTGGAG	1186
22	H45_5-26	TCCAGGATGGCATTGGGCAGCG	491	CGCTGCCCAATGCCATCCTGGA	1187
22	H45_6-27	CCAGGATGGCATTGGGCAGCGG	492	CCGCTGCCCAATGCCATCCTGG	1188
22	H45_7-28	CAGGATGGCATTGGGCAGCGGC	493	GCCGCTGCCCAATGCCATCCTG	1189
22	H45_8-29	AGGATGGCATTGGGCAGCGGCA	494	TGCCGCTGCCCAATGCCATCCT	1190
22	H45_9-30	GGATGGCATTGGGCAGCGGCAA	495	TTGCCGCTGCCCAATGCCATCC	1191
22	H45_10-31	GATGGCATTGGGCAGCGGCAAA	496	TTTGCCGCTGCCCAATGCCATC	1192
22	H45_11-32	ATGGCATTGGGCAGCGGCAAAC	497	GTTTGCCGCTGCCCAATGCCAT	1193
22	H45_12-33	TGGCATTGGGCAGCGGCAAACT	498	AGTTTGCCGCTGCCCAATGCCA	1194
22	H45_13-34	GGCATTGGGCAGCGGCAAACTG	499	CAGTTTGCCGCTGCCCAATGCC	1195
22	H45_14-35	GCATTGGGCAGCGGCAAACTGT	500	ACAGTTTGCCGCTGCCCAATGC	1196

[表4-17]

22	H45_15-36	CATTGGGCAGCGGCAAACTGTT	501	AACAGTTTGCCGCTGCCCAATG	1197
22	H45_16-37	ATTGGGCAGCGGCAAACTGTTG	502	CAACAGTTTGCCGCTGCCCAAT	1198
22	H45_17-38	TTGGGCAGCGGCAAACTGTTGT	503	ACAACAGTTTGCCGCTGCCCAA	1199
22	H45_18-39	TGGGCAGCGGCAAACTGTTGTC	504	GACAACAGTTTGCCGCTGCCCA	1200
22	H45_19-40	GGGCAGCGGCAAACTGTTGTCA	505	TGACAACAGTTTGCCGCTGCCC	1201
22	H45_20-41	GGCAGCGGCAAACTGTTGTCAG	506	CTGACAACAGTTTGCCGCTGCC	1202
22	H45_21-42	GCAGCGGCAAACTGTTGTCAGA	507	TCTGACAACAGTTTGCCGCTGC	1203
22	H45_22-43	CAGCGGCAAACTGTTGTCAGAA	508	TTCTGACAACAGTTTGCCGCTG	1204
22	H45_23-44	AGCGGCAAACTGTTGTCAGAAC	509	GTTCTGACAACAGTTTGCCGCT	1205
22	H45_24-45	GCGGCAAACTGTTGTCAGAACA	510	TGTTCTGACAACAGTTTGCCGC	1206
22	H45_25-46	CGGCAAACTGTTGTCAGAACAT	511	ATGTTCTGACAACAGTTTGCCG	1207
22	H45_26-47	GGCAAACTGTTGTCAGAACATT	512	AATGTTCTGACAACAGTTTGCC	1208
22	H45_27-48	GCAAACTGTTGTCAGAACATTG	513	CAATGTTCTGACAACAGTTTGC	1209
22	H45_28-49	CAAACTGTTGTCAGAACATTGA	514	TCAATGTTCTGACAACAGTTTG	1210
22	H45_29-50	AAACTGTTGTCAGAACATTGAA	515	TTCAATGTTCTGACAACAGTTT	1211
22	H45_30-51	AACTGTTGTCAGAACATTGAAT	516	ATTCAATGTTCTGACAACAGTT	1212
22	H45_31-52	ACTGTTGTCAGAACATTGAATG	517	CATTCAATGTTCTGACAACAGT	1213
22	H45_32-53	CTGTTGTCAGAACATTGAATGC	518	GCATTCAATGTTCTGACAACAG	1214

[表4-18]

22	H45_33-54	TGTTGTCAGAACATTGAATGCA	519	TGCATTCAATGTTCTGACAACA	1215
22	H45_34-55	GTTGTCAGAACATTGAATGCAA	520	TTGCATTCAATGTTCTGACAAC	1216
22	H45_35-56	TTGTCAGAACATTGAATGCAAC	521	GTTGCATTCAATGTTCTGACAA	1217
22	H45_36-57	TGTCAGAACATTGAATGCAACT	522	AGTTGCATTCAATGTTCTGACA	1218
22	H45_37-58	GTCAGAACATTGAATGCAACTG	523	CAGTTGCATTCAATGTTCTGAC	1219
22	H45_38-59	TCAGAACATTGAATGCAACTGG	524	CCAGTTGCATTCAATGTTCTGA	1220
22	H45_39-60	CAGAACATTGAATGCAACTGGG	525	CCCAGTTGCATTCAATGTTCTG	1221
22	H45_40-61	AGAACATTGAATGCAACTGGGG	526	CCCCAGTTGCATTCAATGTTCT	1222
23	H45_(-4)-19	ACAGGAACTCCAGGATGGCATTG	527	CAATGCCATCCTGGAGTTCCTGT	1223
23	H45_(-3)-20	CAGGAACTCCAGGATGGCATTGG	528	CCAATGCCATCCTGGAGTTCCTG	1224
23	H45_(-2)-21	AGGAACTCCAGGATGGCATTGGG	529	CCCAATGCCATCCTGGAGTTCCT	1225
23	H45_(-1)-22	GGAACTCCAGGATGGCATTGGGC	530	GCCCAATGCCATCCTGGAGTTCC	1226
23	H45_1-23	GAACTCCAGGATGGCATTGGGCA	531	TGCCCAATGCCATCCTGGAGTTC	1227
23	H45_2-24	AACTCCAGGATGGCATTGGGCAG	532	CTGCCCAATGCCATCCTGGAGTT	1228
23	H45_3-25	ACTCCAGGATGGCATTGGGCAGC	533	GCTGCCCAATGCCATCCTGGAGT	1229
23	H45_4-26	CTCCAGGATGGCATTGGGCAGCG	534	CGCTGCCCAATGCCATCCTGGAG	1230
23	H45_5-27	TCCAGGATGGCATTGGGCAGCGG	535	CCGCTGCCCAATGCCATCCTGGA	1231
23	H45_6-28	CCAGGATGGCATTGGGCAGCGGC	536	GCCGCTGCCCAATGCCATCCTGG	1232

[表4-19]

23	H45_7-29	CAGGATGGCATTGGGCAGCGGCA	537	TGCCGCTGCCCAATGCCATCCTG	1233
23	H45_8-30	AGGATGGCATTGGGCAGCGGCAA	538	TTGCCGCTGCCCAATGCCATCCT	1234
23	H45_9-31	GGATGGCATTGGGCAGCGGCAAA	539	TTTGCCGCTGCCCAATGCCATCC	1235
23	H45_10-32	GATGGCATTGGGCAGCGGCAAAC	540	GTTTGCCGCTGCCCAATGCCATC	1236
23	H45_11-33	ATGGCATTGGGCAGCGGCAAACT	541	AGTTTGCCGCTGCCCAATGCCAT	1237
23	H45_12-34	TGGCATTGGGCAGCGGCAAACTG	542	CAGTTTGCCGCTGCCCAATGCCA	1238
23	H45_13-35	GGCATTGGGCAGCGGCAAACTGT	543	ACAGTTTGCCGCTGCCCAATGCC	1239
23	H45_14-36	GCATTGGGCAGCGGCAAACTGTT	544	AACAGTTTGCCGCTGCCCAATGC	1240
23	H45_15-37	CATTGGGCAGCGGCAAACTGTTG	545	CAACAGTTTGCCGCTGCCCAATG	1241
23	H45_16-38	ATTGGGCAGCGGCAAACTGTTGT	546	ACAACAGTTTGCCGCTGCCCAAT	1242
23	H45_17-39	TTGGGCAGCGGCAAACTGTTGTC	547	GACAACAGTTTGCCGCTGCCCAA	1243
23	H45_18-40	TGGGCAGCGGCAAACTGTTGTCA	548	TGACAACAGTTTGCCGCTGCCCA	1244
23	H45_19-41	GGGCAGCGGCAAACTGTTGTCAG	549	CTGACAACAGTTTGCCGCTGCCC	1245
23	H45_20-42	GGCAGCGGCAAACTGTTGTCAGA	550	TCTGACAACAGTTTGCCGCTGCC	1246
23	H45_21-43	GCAGCGGCAAACTGTTGTCAGAA	551	TTCTGACAACAGTTTGCCGCTGC	1247
23	H45_22-44	CAGCGGCAAACTGTTGTCAGAAC	552	GTTCTGACAACAGTTTGCCGCTG	1248
23	H45_23-45	AGCGGCAAACTGTTGTCAGAACA	553	TGTTCTGACAACAGTTTGCCGCT	1249
23	H45_24-46	GCGGCAAACTGTTGTCAGAACAT	554	ATGTTCTGACAACAGTTTGCCGC	1250

[表4-20]

23	H45_25-47	CGGCAAACTGTTGTCAGAACATT	555	AATGTTCTGACAACAGTTTGCCG	1251
23	H45_26-48	GGCAAACTGTTGTCAGAACATTG	556	CAATGTTCTGACAACAGTTTGCC	1252
23	H45_27-49	GCAAACTGTTGTCAGAACATTGA	557	TCAATGTTCTGACAACAGTTTGC	1253
23	H45_28-50	CAAACTGTTGTCAGAACATTGAA	558	TTCAATGTTCTGACAACAGTTTG	1254
23	H45_29-51	AAACTGTTGTCAGAACATTGAAT	559	ATTCAATGTTCTGACAACAGTTT	1255
23	H45_30-52	AACTGTTGTCAGAACATTGAATG	560	CATTCAATGTTCTGACAACAGTT	1256
23	H45_31-53	ACTGTTGTCAGAACATTGAATGC	561	GCATTCAATGTTCTGACAACAGT	1257
23	H45_32-54	CTGTTGTCAGAACATTGAATGCA	562	TGCATTCAATGTTCTGACAACAG	1258
23	H45_33-55	TGTTGTCAGAACATTGAATGCAA	563	TTGCATTCAATGTTCTGACAACA	1259
23	H45_34-56	GTTGTCAGAACATTGAATGCAAC	564	GTTGCATTCAATGTTCTGACAAC	1260
23	H45_35-57	TTGTCAGAACATTGAATGCAACT	565	AGTTGCATTCAATGTTCTGACAA	1261
23	H45_36-58	TGTCAGAACATTGAATGCAACTG	566	CAGTTGCATTCAATGTTCTGACA	1262
23	H45_37-59	GTCAGAACATTGAATGCAACTGG	567	CCAGTTGCATTCAATGTTCTGAC	1263
23	H45_38-60	TCAGAACATTGAATGCAACTGGG	568	CCCAGTTGCATTCAATGTTCTGA	1264
23	H45_39-61	CAGAACATTGAATGCAACTGGGG	569	CCCCAGTTGCATTCAATGTTCTG	1265
23	H45_40-62	AGAACATTGAATGCAACTGGGGA	570	TCCCCAGTTGCATTCAATGTTCT	1266
24	H45_(-5)-19	TACAGGAACTCCAGGATGGCATTG	571	CAATGCCATCCTGGAGTTCCTGTA	1267
24	H45_(-4)-20	ACAGGAACTCCAGGATGGCATTGG	572	CCAATGCCATCCTGGAGTTCCTGT	1268

[表4-21]

24	H45_(-3)-21	CAGGAACTCCAGGATGGCATTGGG	573	CCCAATGCCATCCTGGAGTTCCTG	1269
24	H45_(-2)-22	AGGAACTCCAGGATGGCATTGGGC	574	GCCCAATGCCATCCTGGAGTTCCT	1270
24	H45_(-1)-23	GGAACTCCAGGATGGCATTGGGCA	575	TGCCCAATGCCATCCTGGAGTTCC	1271
24	H45_1-24	GAACTCCAGGATGGCATTGGGCAG	576	CTGCCCAATGCCATCCTGGAGTTC	1272
24	H45_2-25	AACTCCAGGATGGCATTGGGCAGC	577	GCTGCCCAATGCCATCCTGGAGTT	1273
24	H45_3-26	ACTCCAGGATGGCATTGGGCAGCG	578	CGCTGCCCAATGCCATCCTGGAGT	1274
24	H45_4-27	CTCCAGGATGGCATTGGGCAGCGG	579	CCGCTGCCCAATGCCATCCTGGAG	1275
24	H45_5-28	TCCAGGATGGCATTGGGCAGCGGC	580	GCCGCTGCCCAATGCCATCCTGGA	1276
24	H45_6-29	CCAGGATGGCATTGGGCAGCGGCA	581	TGCCGCTGCCCAATGCCATCCTGG	1277
24	H45_7-30	CAGGATGGCATTGGGCAGCGGCAA	582	TTGCCGCTGCCCAATGCCATCCTG	1278
24	H45_8-31	AGGATGGCATTGGGCAGCGGCAAA	583	TTTGCCGCTGCCCAATGCCATCCT	1279
24	H45_9-32	GGATGGCATTGGGCAGCGGCAAAC	584	GTTTGCCGCTGCCCAATGCCATCC	1280
24	H45_10-33	GATGGCATTGGGCAGCGGCAAACT	585	AGTTTGCCGCTGCCCAATGCCATC	1281
24	H45_11-34	ATGGCATTGGGCAGCGGCAAACTG	586	CAGTTTGCCGCTGCCCAATGCCAT	1282
24	H45_12-35	TGGCATTGGGCAGCGGCAAACTGT	587	ACAGTTTGCCGCTGCCCAATGCCA	1283
24	H45_13-36	GGCATTGGGCAGCGGCAAACTGTT	588	AACAGTTTGCCGCTGCCCAATGCC	1284
24	H45_14-37	GCATTGGGCAGCGGCAAACTGTTG	589	CAACAGTTTGCCGCTGCCCAATGC	1285
24	H45_15-38	CATTGGGCAGCGGCAAACTGTTGT	590	ACAACAGTTTGCCGCTGCCCAATG	1286

[表4-22]

24	H45_16-39	ATTGGGCAGCGGCAAACTGTTGTC	591	GACAACAGTTTGCCGCTGCCCAAT	1287
24	H45_17-40	TTGGGCAGCGGCAAACTGTTGTCA	592	TGACAACAGTTTGCCGCTGCCCAA	1288
24	H45_18-41	TGGGCAGCGGCAAACTGTTGTCAG	593	CTGACAACAGTTTGCCGCTGCCCA	1289
24	H45_19-42	GGGCAGCGGCAAACTGTTGTCAGA	594	TCTGACAACAGTTTGCCGCTGCCC	1290
24	H45_20-43	GGCAGCGGCAAACTGTTGTCAGAA	595	TTCTGACAACAGTTTGCCGCTGCC	1291
24	H45_21-44	GCAGCGGCAAACTGTTGTCAGAAC	596	GTTCTGACAACAGTTTGCCGCTGC	1292
24	H45_22-45	CAGCGGCAAACTGTTGTCAGAACA	597	TGTTCTGACAACAGTTTGCCGCTG	1293
24	H45_23-46	AGCGGCAAACTGTTGTCAGAACAT	598	ATGTTCTGACAACAGTTTGCCGCT	1294
24	H45_24-47	GCGGCAAACTGTTGTCAGAACATT	599	AATGTTCTGACAACAGTTTGCCGC	1295
24	H45_25-48	CGGCAAACTGTTGTCAGAACATTG	600	CAATGTTCTGACAACAGTTTGCCG	1296
24	H45_26-49	GGCAAACTGTTGTCAGAACATTGA	601	TCAATGTTCTGACAACAGTTTGCC	1297
24	H45_27-50	GCAAACTGTTGTCAGAACATTGAA	602	TTCAATGTTCTGACAACAGTTTGC	1298
24	H45_28-51	CAAACTGTTGTCAGAACATTGAAT	603	ATTCAATGTTCTGACAACAGTTTG	1299
24	H45_29-52	AAACTGTTGTCAGAACATTGAATG	604	CATTCAATGTTCTGACAACAGTTT	1300
24	H45_30-53	AACTGTTGTCAGAACATTGAATGC	605	GCATTCAATGTTCTGACAACAGTT	1301
24	H45_31-54	ACTGTTGTCAGAACATTGAATGCA	606	TGCATTCAATGTTCTGACAACAGT	1302
24	H45_32-55	CTGTTGTCAGAACATTGAATGCAA	607	TTGCATTCAATGTTCTGACAACAG	1303
24	H45_33-56	TGTTGTCAGAACATTGAATGCAAC	608	GTTGCATTCAATGTTCTGACAACA	1304

[表4-23]

24	H45_34-57	GTTGTCAGAACATTGAATGCAACT	609	AGTTGCATTCAATGTTCTGACAAC	1305
24	H45_35-58	TTGTCAGAACATTGAATGCAACTG	610	CAGTTGCATTCAATGTTCTGACAA	1306
24	H45_36-59	TGTCAGAACATTGAATGCAACTGG	611	CCAGTTGCATTCAATGTTCTGACA	1307
24	H45_37-60	GTCAGAACATTGAATGCAACTGGG	612	CCCAGTTGCATTCAATGTTCTGAC	1308
24	H45_38-61	TCAGAACATTGAATGCAACTGGGG	613	CCCCAGTTGCATTCAATGTTCTGA	1309
24	H45_39-62	CAGAACATTGAATGCAACTGGGGA	614	TCCCCAGTTGCATTCAATGTTCTG	1310
24	H45_40-63	AGAACATTGAATGCAACTGGGGAA	615	TTCCCCAGTTGCATTCAATGTTCT	1311
25	H45_(-6)-19	TTACAGGAACTCCAGGATGGCATTG	616	CAATGCCATCCTGGAGTTCCTGTAA	1312
25	H45_(-5)-20	TACAGGAACTCCAGGATGGCATTGG	617	CCAATGCCATCCTGGAGTTCCTGTA	1313
25	H45_(-4)-21	ACAGGAACTCCAGGATGGCATTGGG	618	CCCAATGCCATCCTGGAGTTCCTGT	1314
25	H45_(-3)-22	CAGGAACTCCAGGATGGCATTGGGC	619	GCCCAATGCCATCCTGGAGTTCCTG	1315
25	H45_(-2)-23	AGGAACTCCAGGATGGCATTGGGCA	620	TGCCCAATGCCATCCTGGAGTTCCT	1316
25	H45_(-1)-24	GGAACTCCAGGATGGCATTGGGCAG	621	CTGCCCAATGCCATCCTGGAGTTCC	1317
25	H45_1-25	GAACTCCAGGATGGCATTGGGCAGC	622	GCTGCCCAATGCCATCCTGGAGTTC	1318
25	H45_2-26	AACTCCAGGATGGCATTGGGCAGCG	623	CGCTGCCCAATGCCATCCTGGAGTT	1319
25	H45_3-27	ACTCCAGGATGGCATTGGGCAGCGG	624	CCGCTGCCCAATGCCATCCTGGAGT	1320
25	H45_4-28	CTCCAGGATGGCATTGGGCAGCGGC	625	GCCGCTGCCCAATGCCATCCTGGAG	1321
25	H45_5-29	TCCAGGATGGCATTGGGCAGCGGCA	626	TGCCGCTGCCCAATGCCATCCTGGA	1322

[表4-24]

25	H45_6-30	CCAGGATGGCATTGGGCAGCGGCAA	627	TTGCCGCTGCCCAATGCCATCCTGG	1323
25	H45_7-31	CAGGATGGCATTGGGCAGCGGCAAA	628	TTTGCCGCTGCCCAATGCCATCCTG	1324
25	H45_8-32	AGGATGGCATTGGGCAGCGGCAAAC	629	GTTTGCCGCTGCCCAATGCCATCCT	1325
25	H45_9-33	GGATGGCATTGGGCAGCGGCAAACT	630	AGTTTGCCGCTGCCCAATGCCATCC	1326
25	H45_10-34	GATGGCATTGGGCAGCGGCAAACTG	631	CAGTTTGCCGCTGCCCAATGCCATC	1327
25	H45_11-35	ATGGCATTGGGCAGCGGCAAACTGT	632	ACAGTTTGCCGCTGCCCAATGCCAT	1328
25	H45_12-36	TGGCATTGGGCAGCGGCAAACTGTT	633	AACAGTTTGCCGCTGCCCAATGCCA	1329
25	H45_13-37	GGCATTGGGCAGCGGCAAACTGTTG	634	CAACAGTTTGCCGCTGCCCAATGCC	1330
25	H45_14-38	GCATTGGGCAGCGGCAAACTGTTGT	635	ACAACAGTTTGCCGCTGCCCAATGC	1331
25	H45_15-39	CATTGGGCAGCGGCAAACTGTTGTC	636	GACAACAGTTTGCCGCTGCCCAATG	1332
25	H45_16-40	ATTGGGCAGCGGCAAACTGTTGTCA	637	TGACAACAGTTTGCCGCTGCCCAAT	1333
25	H45_17-41	TTGGGCAGCGGCAAACTGTTGTCAG	638	CTGACAACAGTTTGCCGCTGCCCAA	1334
25	H45_18-42	TGGGCAGCGGCAAACTGTTGTCAGA	639	TCTGACAACAGTTTGCCGCTGCCCA	1335
25	H45_19-43	GGGCAGCGGCAAACTGTTGTCAGAA	640	TTCTGACAACAGTTTGCCGCTGCCC	1336
25	H45_20-44	GGCAGCGGCAAACTGTTGTCAGAAC	641	GTTCTGACAACAGTTTGCCGCTGCC	1337
25	H45_21-45	GCAGCGGCAAACTGTTGTCAGAACA	642	TGTTCTGACAACAGTTTGCCGCTGC	1338
25	H45_22-46	CAGCGGCAAACTGTTGTCAGAACAT	643	ATGTTCTGACAACAGTTTGCCGCTG	1339
25	H45_23-47	AGCGGCAAACTGTTGTCAGAACATT	644	AATGTTCTGACAACAGTTTGCCGCT	1340

[表4-25]

25	H45_24-48	GCGGCAAACTGTTGTCAGAACATTG	645	CAATGTTCTGACAACAGTTTGCCGC	1341
25	H45_25-49	CGGCAAACTGTTGTCAGAACATTGA	646	TCAATGTTCTGACAACAGTTTGCCG	1342
25	H45_26-50	GGCAAACTGTTGTCAGAACATTGAA	647	TTCAATGTTCTGACAACAGTTTGCC	1343
25	H45_27-51	GCAAACTGTTGTCAGAACATTGAAT	648	ATTCAATGTTCTGACAACAGTTTGC	1344
25	H45_28-52	CAAACTGTTGTCAGAACATTGAATG	649	CATTCAATGTTCTGACAACAGTTTG	1345
25	H45_29-53	AAACTGTTGTCAGAACATTGAATGC	650	GCATTCAATGTTCTGACAACAGTTT	1346
25	H45_30-54	AACTGTTGTCAGAACATTGAATGCA	651	TGCATTCAATGTTCTGACAACAGTT	1347
25	H45_31-55	ACTGTTGTCAGAACATTGAATGCAA	652	TTGCATTCAATGTTCTGACAACAGT	1348
25	H45_32-56	CTGTTGTCAGAACATTGAATGCAAC	653	GTTGCATTCAATGTTCTGACAACAG	1349
25	H45_33-57	TGTTGTCAGAACATTGAATGCAACT	654	AGTTGCATTCAATGTTCTGACAACA	1350
25	H45_34-58	GTTGTCAGAACATTGAATGCAACTG	655	CAGTTGCATTCAATGTTCTGACAAC	1351
25	H45_35-59	TTGTCAGAACATTGAATGCAACTGG	656	CCAGTTGCATTCAATGTTCTGACAA	1352
25	H45_36-60	TGTCAGAACATTGAATGCAACTGGG	657	CCCAGTTGCATTCAATGTTCTGACA	1353
25	H45_37-61	GTCAGAACATTGAATGCAACTGGGG	658	CCCCAGTTGCATTCAATGTTCTGAC	1354
25	H45_38-62	TCAGAACATTGAATGCAACTGGGGA	659	TCCCCAGTTGCATTCAATGTTCTGA	1355
25	H45_39-63	CAGAACATTGAATGCAACTGGGGAA	660	TTCCCCAGTTGCATTCAATGTTCTG	1356
25	H45_40-64	AGAACATTGAATGCAACTGGGGAAG	661	CTTCCCCAGTTGCATTCAATGTTCT	1357
26	H45_(-7)-19	CTTACAGGAACTCCAGGATGGCATTG	662	CAATGCCATCCTGGAGTTCCTGTAAG	1358

[表4-26]

26	H45_(-6)-20	TTACAGGAACTCCAGGATGGCATTGG	663	CCAATGCCATCCTGGAGTTCCTGTAA	1359
26	H45_(-5)-21	TACAGGAACTCCAGGATGGCATTGGG	664	CCCAATGCCATCCTGGAGTTCCTGTA	1360
26	H45_(-4)-22	ACAGGAACTCCAGGATGGCATTGGGC	665	GCCCAATGCCATCCTGGAGTTCCTGT	1361
26	H45_(-3)-23	CAGGAACTCCAGGATGGCATTGGCA	666	TGCCCAATGCCATCCTGGAGTTCCTG	1362
26	H45_(-2)-24	AGGAACTCCAGGATGGCATTGGGCAG	667	CTGCCCAATGCCATCCTGGAGTTCCT	1363
26	H45_(-1)-25	GGAACTCCAGGATGGCATTGGGCAGC	668	GCTGCCCAATGCCATCCTGGAGTTCC	1364
26	H45_1-26	GAACTCCAGGATGGCATTGGGCAGCG	669	CGCTGCCCAATGCCATCCTGGAGTTC	1365
26	H45_2-27	AACTCCAGGATGGCATTGGGCAGCGG	670	CCGCTGCCCAATGCCATCCTGGAGTT	1366
26	H45_3-28	ACTCCAGGATGGCATTGGGCAGCGGC	671	GCCGCTGCCCAATGCCATCCTGGAGT	1367
26	H45_4-29	CTCCAGGATGGCATTGGGCAGCGGCA	672	TGCCGCTGCCCAATGCCATCCTGGAG	1368
26	H45_5-30	TCCAGGATGGCATTGGGCAGCGGCAA	673	TTGCCGCTGCCCAATGCCATCCTGGA	1369
26	H45_6-31	CCAGGATGGCATTGGGCAGCGGCAAA	674	TTTGCCGCTGCCCAATGCCATCCTGG	1370
26	H45_7-32	CAGGATGGCATTGGGCAGCGGCAAAC	675	GTTTGCCGCTGCCCAATGCCATCCTG	1371
26	H45_8-33	AGGATGGCATTGGGCAGCGGCAAACT	676	AGTTTGCCGCTGCCCAATGCCATCCT	1372
26	H45_9-34	GGATGGCATTGGGCAGCGGCAAACTG	677	CAGTTTGCCGCTGCCCAATGCCATCC	1373
26	H45_10-35	GATGGCATTGGGCAGCGGCAAACTGT	678	ACAGTTTGCCGCTGCCCAATGCCATC	1374
26	H45_11-36	ATGGCATTGGGCAGCGGCAAACTGTT	679	AACAGTTTGCCGCTGCCCAATGCCAT	1375
26	H45_12-37	TGGCATTGGGCAGCGGCAAACTGTTG	680	CAACAGTTTGCCGCTGCCCAATGCCA	1376

[表4-27]

26	H45_13-38	GGCATTGGGCAGCGGCAAACTGTTGT	681	ACAACAGTTTGCCGCTGCCCAATGCC	1377
26	H45_14-39	GCATTGGGCAGCGGCAAACTGTTGTC	682	GACAACAGTTTGCCGCTGCCCAATGC	1378
26	H45_15-40	CATTGGGCAGCGGCAAACTGTTGTCA	683	TGACAACAGTTTGCCGCTGCCCAATG	1379
26	H45_16-41	ATTGGGCAGCGGCAAACTGTTGTCAG	684	CTGACAACAGTTTGCCGCTGCCCAAT	1380
26	H45_17-42	TTGGGCAGCGGCAAACTGTTGTCAGA	685	TCTGACAACAGTTTGCCGCTGCCCAA	1381
26	H45_18-43	TGGGCAGCGGCAAACTGTTGTCAGAA	686	TTCTGACAACAGTTTGCCGCTGCCCA	1382
26	H45_19-44	GGGCAGCGGCAAACTGTTGTCAGAAC	687	GTTCTGACAACAGTTTGCCGCTGCCC	1383
26	H45_20-45	GGCAGCGGCAAACTGTTGTCAGAACA	688	TGTTCTGACAACAGTTTGCCGCTGCC	1384
26	H45_21-46	GCAGCGGCAAACTGTTGTCAGAACAT	689	ATGTTCTGACAACAGTTTGCCGCTGC	1385
26	H45_22-47	CAGCGGCAAACTGTTGTCAGAACATT	690	AATGTTCTGACAACAGTTTGCCGCTG	1386
26	H45_23-48	AGCGGCAAACTGTTGTCAGAACATTG	691	CAATGTTCTGACAACAGTTTGCCGCT	1387
26	H45_24-49	GCGGCAAACTGTTGTCAGAACATTGA	692	TCAATGTTCTGACAACAGTTTGCCGC	1388
26	H45_25-50	CGGCAAACTGTTGTCAGAACATTGAA	693	TTCAATGTTCTGACAACAGTTTGCCG	1389
26	H45_26-51	GGCAAACTGTTGTCAGAACATTGAAT	694	ATTCAATGTTCTGACAACAGTTTGCC	1390
26	H45_27-52	GCAAACTGTTGTCAGAACATTGAATG	695	CATTCAATGTTCTGACAACAGTTTGC	1391
26	H45_28-53	CAAACTGTTGTCAGAACATTGAATGC	696	GCATTCAATGTTCTGACAACAGTTTG	1392
26	H45_29-54	AAACTGTTGTCAGAACATTGAATGCA	697	TGCATTCAATGTTCTGACAACAGTTT	1393
26	H45_30-55	AACTGTTGTCAGAACATTGAATGCAA	698	TTGCATTCAATGTTCTGACAACAGTT	1394

[表4-28]

26	H45_31-56	ACTGTTGTCAGAACATTGAATGCAAC	699	GTTGCATTCAATGTTCTGACAACAGT	1395
26	H45_32-57	CTGTTGTCAGAACATTGAATGCAACT	700	AGTTGCATTCAATGTTCTGACAACAG	1396
26	H45_33-58	TGTTGTCAGAACATTGAATGCAACTG	701	CAGTTGCATTCAATGTTCTGACAACA	1397
26	H45_34-59	GTTGTCAGAACATTGAATGCAACTGG	702	CCAGTTGCATTCAATGTTCTGACAAC	1398
26	H45_35-60	TTGTCAGAACATTGAATGCAACTGGG	703	CCCAGTTGCATTCAATGTTCTGACAA	1399
26	H45_36-61	TGTCAGAACATTGAATGCAACTGGGG	704	CCCCAGTTGCATTCAATGTTCTGACA	1400
26	H45_37-62	GTCAGAACATTGAATGCAACTGGGA	705	TCCCCAGTTGCATTCAATGTTCTGAC	1401
26	H45_38-63	TCAGAACATTGAATGCAACTGGGAA	706	TTCCCCAGTTGCATTCAATGTTCTGA	1402
26	H45_39-64	CAGAACATTGAATGCAACTGGGAAG	707	CTTCCCCAGTTGCATTCAATGTTCTG	1403
26	H45_40-65	AGAACATTGAATGCAACTGGGAAGA	708	TCTTCCCCAGTTGCATTCAATGTTCT	1404
27	H45_(-8)-19	TCTTACAGGAACTCCAGGATGGCATTG	709	CAATGCCATCCTGGAGTTCCTGTAAGA	1405
27	H45_(-7)-20	CTTACAGGAACTCCAGGATGGCATTGG	710	CCAATGCCATCCTGGAGTTCCTGTAAG	1406
27	H45_(-6)-21	TTACAGGAACTCCAGGATGGCATTGGG	711	CCCAATGCCATCCTGGAGTTCCTGTAA	1407
27	H45_(-5)-22	TACAGGAACTCCAGGATGGCATTGGGC	712	GCCCAATGCCATCCTGGAGTTCCTGTA	1408
27	H45_(-4)-23	ACAGGAACTCCAGGATGGCATTGGGCA	713	TGCCCAATGCCATCCTGGAGTTCCTGT	1409
27	H45_(-3)-24	CAGGAACTCCAGGATGGCATTGGCAG	714	CTGCCCAATGCCATCCTGGAGTTCCTG	1410
27	H45_(-2)-25	AGGAACTCCAGGATGGCATTGGGCAGC	715	GCTGCCCAATGCCATCCTGGAGTTCCT	1411
27	H45_(-1)-26	GGAACTCCAGGATGGCATTGGGCAGCG	716	CGCTGCCCAATGCCATCCTGGAGTTCC	1412

[表4-29]

27	H45_1-27	GAACTCCAGGATGGCATTGGGCAGCGG	717	CCGCTGCCCAATGCCATCCTGGAGTTC	1413
27	H45_2-28	AACTCCAGGATGGCATTGGGCAGCGGC	718	GCCGCTGCCCAATGCCATCCTGGAGTT	1414
27	H45_3-29	ACTCCAGGATGGCATTGGGCAGCGGCA	719	TGCCGCTGCCCAATGCCATCCTGGAGT	1415
27	H45_4-30	CTCCAGGATGGCATTGGGCAGCGGCAA	720	TTGCCGCTGCCCAATGCCATCCTGGAG	1416
27	H45_5-31	TCCAGGATGGCATTGGGCAGCGGCAAA	721	TTTGCCGCTGCCCAATGCCATCCTGGA	1417
27	H45_6-32	CCAGGATGGCATTGGGCAGCGGCAAAC	722	GTTTGCCGCTGCCCAATGCCATCCTGG	1418
27	H45_7-33	CAGGATGGCATTGGGCAGCGGCAAACT	723	AGTTTGCCGCTGCCCAATGCCATCCTG	1419
27	H45_8-34	AGGATGGCATTGGGCAGCGGCAAACTG	724	CAGTTTGCCGCTGCCCAATGCCATCCT	1420
27	H45_9-35	GGATGGCATTGGGCAGCGGCAAACTGT	725	ACAGTTTGCCGCTGCCCAATGCCATCC	1421
27	H45_10-36	GATGGCATTGGGCAGCGGCAAACTGTT	726	AACAGTTTGCCGCTGCCCAATGCCATC	1422
27	H45_11-37	ATGGCATTGGGCAGCGGCAAACTGTTG	727	CAACAGTTTGCCGCTGCCCAATGCCAT	1423
27	H45_12-38	TGGCATTGGGCAGCGGCAAACTGTTGT	728	ACAACAGTTTGCCGCTGCCCAATGCCA	1424
27	H45_13-39	GGCATTGGGCAGCGGCAAACTGTTGTC	729	GACAACAGTTTGCCGCTGCCCAATGCC	1425
27	H45_14-40	GCATTGGGCAGCGGCAAACTGTTGTCA	730	TGACAACAGTTTGCCGCTGCCCAATGC	1426
27	H45_15-41	CATTGGGCAGCGGCAAACTGTTGTCAG	731	CTGACAACAGTTTGCCGCTGCCCAATG	1427
27	H45_16-42	ATTGGGCAGCGGCAAACTGTTGTCAGA	732	TCTGACAACAGTTTGCCGCTGCCCAAT	1428
27	H45_17-43	TTGGGCAGCGGCAAACTGTTGTCAGAA	733	TTCTGACAACAGTTTGCCGCTGCCCAA	1429
27	H45_18-44	TGGGCAGCGGCAAACTGTTGTCAGAAC	734	GTTCTGACAACAGTTTGCCGCTGCCCA	1430

[表4-30]

27	H45_19-45	GGGCAGCGGCAAACTGTTGTCAGAACA	735	TGTTCTGACAACAGTTTGCCGCTGCCC	1431
27	H45_20-46	GGCAGCGGCAAACTGTTGTCAGAACAT	736	ATGTTCTGACAACAGTTTGCCGCTGCC	1432
27	H45_21-47	GCAGCGGCAAACTGTTGTCAGAACATT	737	AATGTTCTGACAACAGTTTGCCGCTGC	1433
27	H45_22-48	CAGCGGCAAACTGTTGTCAGAACATTG	738	CAATGTTCTGACAACAGTTTGCCGCTG	1434
27	H45_23-49	AGCGGCAAACTGTTGTCAGAACATTGA	739	TCAATGTTCTGACAACAGTTTGCCGCT	1435
27	H45_24-50	GCGGCAAACTGTTGTCAGAACATTGAA	740	TTCAATGTTCTGACAACAGTTTGCCGC	1436
27	H45_25-51	CGGCAAACTGTTGTCAGAACATTGAAT	741	ATTCAATGTTCTGACAACAGTTTGCCG	1437
27	H45_26-52	GGCAAACTGTTGTCAGAACATTGAATG	742	CATTCAATGTTCTGACAACAGTTTGCC	1438
27	H45_27-53	GCAAACTGTTGTCAGAACATTGAATGC	743	GCATTCAATGTTCTGACAACAGTTTGC	1439
27	H45_28-54	CAAACTGTTGTCAGAACATTGAATGCA	744	TGCATTCAATGTTCTGACAACAGTTTG	1440
27	H45_29-55	AAACTGTTGTCAGAACATTGAATGCAA	745	TTGCATTCAATGTTCTGACAACAGTTT	1441
27	H45_30-56	AACTGTTGTCAGAACATTGAATGCAAC	746	GTTGCATTCAATGTTCTGACAACAGTT	1442
27	H45_31-57	ACTGTTGTCAGAACATTGAATGCAACT	747	AGTTGCATTCAATGTTCTGACAACAGT	1443
27	H45_32-58	CTGTTGTCAGAACATTGAATGCAACTG	748	CAGTTGCATTCAATGTTCTGACAACAG	1444
27	H45_33-59	TGTTGTCAGAACATTGAATGCAACTGG	749	CCAGTTGCATTCAATGTTCTGACAACA	1445
27	H45_34-60	GTTGTCAGAACATTGAATGCAACTGGG	750	CCCAGTTGCATTCAATGTTCTGACAAC	1446
27	H45_35-61	TTGTCAGAACATTGAATGCAACTGGGG	751	CCCCAGTTGCATTCAATGTTCTGACAA	1447
27	H45_36-62	TGTCAGAACATTGAATGCAACTGGGGA	752	TCCCCAGTTGCATTCAATGTTCTGACA	1448

[表4-31]

27	H45_37-63	GTCAGAACATTGAATGCAACTGGGGAA	753	TTCCCCAGTTGCATTCAATGTTCTGAC	1449
27	H45_38-64	TCAGAACATTGAATGCAACTGGGGAAG	754	CTTCCCCAGTTGCATTCAATGTTCTGA	1450
27	H45_39-65	CAGAACATTGAATGCAACTGGGGAAGA	755	TCTTCCCCAGTTGCATTCAATGTTCTG	1451
27	H45_40-66	AGAACATTGAATGCAACTGGGGAAGAA	756	TTCTTCCCCAGTTGCATTCAATGTTCT	1452
28	H45_(-9)-19	ATCTTACAGGAACTCCAGGATGGCATTG	757	CAATGCCATCCTGGAGTTCCTGTAAGAT	1453
28	H45_(-8)-20	TCTTACAGGAACTCCAGGATGGCATTGG	758	CCAATGCCATCCTGGAGTTCCTGTAAGA	1454
28	H45_(-7)-21	CTTACAGGAACTCCAGGATGGCATTGGG	759	CCCAATGCCATCCTGGAGTTCCTGTAAG	1455
28	H45_(-6)-22	TTACAGGAACTCCAGGATGGCATTGGGC	760	GCCCAATGCCATCCTGGAGTTCCTGTAA	1456
28	H45_(-5)-23	TACAGGAACTCCAGGATGGCATTGGGCA	761	TGCCCAATGCCATCCTGGAGTTCCTGTA	1457
28	H45_(-4)-24	ACAGGAACTCCAGGATGGCATTGGGCAG	762	CTGCCCAATGCCATCCTGGAGTTCCTGT	1458
28	H45_(-3)-25	CAGGAACTCCAGGATGGCATTGGGCAGC	763	GCTGCCCAATGCCATCCTGGAGTTCCTG	1459
28	H45_(-2)-26	AGGAACTCCAGGATGGCATTGGGCAGCG	764	CGCTGCCCAATGCCATCCTGGAGTTCCT	1460
28	H45_(-1)-27	GGAACTCCAGGATGGCATTGGGCAGCGG	765	CCGCTGCCCAATGCCATCCTGGAGTTCC	1461
28	H45_1-28	GAACTCCAGGATGGCATTGGGCAGCGGC	766	GCCGCTGCCCAATGCCATCCTGGAGTTC	1462
28	H45_2-29	AACTCCAGGATGGCATTGGGCAGCGGCA	767	TGCCGCTGCCCAATGCCATCCTGGAGTT	1463
28	H45_3-30	ACTCCAGGATGGCATTGGGCAGCGGCAA	768	TTGCCGCTGCCCAATGCCATCCTGGAGT	1464
28	H45_4-31	CTCCAGGATGGCATTGGGCAGCGGCAAA	769	TTTGCCGCTGCCCAATGCCATCCTGGAG	1465
28	H45_5-32	TCCAGGATGGCATTGGGCAGCGGCAAAC	770	GTTTGCCGCTGCCCAATGCCATCCTGGA	1466

[表4-32]

28	H45_6-33	CCAGGATGGCATTGGGCAGCGGCAAACT	771	AGTTTGCCGCTGCCCAATGCCATCCTGG	1467
28	H45_7-34	CAGGATGGCATTGGGCAGCGGCAAACTG	772	CAGTTTGCCGCTGCCCAATGCCATCCTG	1468
28	H45_8-35	AGGATGGCATTGGGCAGCGGCAAACTGT	773	ACAGTTTGCCGCTGCCCAATGCCATCCT	1469
28	H45_9-36	GGATGGCATTGGGCAGCGGCAAACTGTT	774	AACAGTTTGCCGCTGCCCAATGCCATCC	1470
28	H45_10-37	GATGGCATTGGGCAGCGGCAAACTGTTG	775	CAACAGTTTGCCGCTGCCCAATGCCATC	1471
28	H45_11-38	ATGGCATTGGGCAGCGGCAAACTGTTGT	776	ACAACAGTTTGCCGCTGCCCAATGCCAT	1472
28	H45_12-39	TGGCATTGGGCAGCGGCAAACTGTTGTC	777	GACAACAGTTTGCCGCTGCCCAATGCCA	1473
28	H45_13-40	GGCATTGGGCAGCGGCAAACTGTTGTCA	778	TGACAACAGTTTGCCGCTGCCCAATGCC	1474
28	H45_14-41	GCATTGGGCAGCGGCAAACTGTTGTCAG	779	CTGACAACAGTTTGCCGCTGCCCAATGC	1475
28	H45_15-42	CATTGGGCAGCGGCAAACTGTTGTCAGA	780	TCTGACAACAGTTTGCCGCTGCCCAATG	1476
28	H45_16-43	ATTGGGCAGCGGCAAACTGTTGTCAGAA	781	TTCTGACAACAGTTTGCCGCTGCCCAAT	1477
28	H45_17-44	TTGGGCAGCGGCAAACTGTTGTCAGAAC	782	GTTCTGACAACAGTTTGCCGCTGCCCAA	1478
28	H45_18-45	TGGGCAGCGGCAAACTGTTGTCAGAACA	783	TGTTCTGACAACAGTTTGCCGCTGCCCA	1479
28	H45_19-46	GGGCAGCGGCAAACTGTTGTCAGAACAT	784	ATGTTCTGACAACAGTTTGCCGCTGCCC	1480
28	H45_20-47	GGCAGCGGCAAACTGTTGTCAGAACATT	785	AATGTTCTGACAACAGTTTGCCGCTGCC	1481
28	H45_21-48	GCAGCGGCAAACTGTTGTCAGAACATTG	786	CAATGTTCTGACAACAGTTTGCCGCTGC	1482
28	H45_22-49	CAGCGGCAAACTGTTGTCAGAACATTGA	787	TCAATGTTCTGACAACAGTTTGCCGCTG	1483
28	H45_23-50	AGCGGCAAACTGTTGTCAGAACATTGAA	788	TTCAATGTTCTGACAACAGTTTGCCGCT	1484

[表4-33]

28	H45_24-51	GCGGCAAACTGTTGTCAGAACATTGAAT	789	ATTCAATGTTCTGACAACAGTTTGCCGC	1485
28	H45_25-52	CGGCAAACTGTTGTCAGAACATTGAATG	790	CATTCAATGTTCTGACAACAGTTTGCCG	1486
28	H45_26-53	GGCAAACTGTTGTCAGAACATTGAATGC	791	GCATTCAATGTTCTGACAACAGTTTGCC	1487
28	H45_27-54	GCAAACTGTTGTCAGAACATTGAATGCA	792	TGCATTCAATGTTCTGACAACAGTTTGC	1488
28	H45_28-55	CAAACTGTTGTCAGAACATTGAATGCAA	793	TTGCATTCAATGTTCTGACAACAGTTTG	1489
28	H45_29-56	AAACTGTTGTCAGAACATTGAATGCAAC	794	GTTGCATTCAATGTTCTGACAACAGTTT	1490
28	H45_30-57	AACTGTTGTCAGAACATTGAATGCAACT	795	AGTTGCATTCAATGTTCTGACAACAGTT	1491
28	H45_31-58	ACTGTTGTCAGAACATTGAATGCAACTG	796	CAGTTGCATTCAATGTTCTGACAACAGT	1492
28	H45_32-59	CTGTTGTCAGAACATTGAATGCAACTGG	797	CCAGTTGCATTCAATGTTCTGACAACAG	1493
28	H45_33-60	TGTTGTCAGAACATTGAATGCAACTGGG	798	CCCAGTTGCATTCAATGTTCTGACAACA	1494
28	H45_34-61	GTTGTCAGAACATTGAATGCAACTGGGG	799	CCCCAGTTGCATTCAATGTTCTGACAAC	1495
28	H45_35-62	TTGTCAGAACATTGAATGCAACTGGGGA	800	TCCCCAGTTGCATTCAATGTTCTGACAA	1496
28	H45_36-63	TGTCAGAACATTGAATGCAACTGGGGAA	801	TTCCCCAGTTGCATTCAATGTTCTGACA	1497
28	H45_37-64	GTCAGAACATTGAATGCAACTGGGGAAG	802	CTTCCCCAGTTGCATTCAATGTTCTGAC	1498
28	H45_38-65	TCAGAACATTGAATGCAACTGGGGAAGA	803	TCTTCCCCAGTTGCATTCAATGTTCTGA	1499
28	H45_39-66	CAGAACATTGAATGCAACTGGGGAAGAA	804	TTCTTCCCCAGTTGCATTCAATGTTCTG	1500
28	H45_40-67	AGAACATTGAATGCAACTGGGGAAGAAA	805	TTTCTTCCCCAGTTGCATTCAATGTTCT	1501
29	H45_(-10)-19	TATCTTACAGGAACTCCAGGATGGCATTG	806	CAATGCCATCCTGGAGTTCCTGTAAGATA	1502

[表4-34]

29	H45_(-9)-20	ATCTTACAGGAACTCCAGGATGGCATTGG	807	CCAATGCCATCCTGGAGTTCCTGTAAGAT	1503
29	H45_(-8)-21	TCTTACAGGAACTCCAGGATGGCATTGGG	808	CCCAATGCCATCCTGGAGTTCCTGTAAGA	1504
29	H45_(-7)-22	CTTACAGGAACTCCAGGATGGCATTGGGC	809	GCCCAATGCCATCCTGGAGTTCCTGTAAG	1505
29	H45_(-6)-23	TTACAGGAACTCCAGGATGGCATTGGGCA	810	TGCCCAATGCCATCCTGGAGTTCCTGTAA	1506
29	H45_(-5)-24	TACAGGAACTCCAGGATGGCATTGGGCAG	811	CTGCCCAATGCCATCCTGGAGTTCCTGTA	1507
29	H45_(-4)-25	ACAGGAACTCCAGGATGGCATTGGGCAGC	812	GCTGCCCAATGCCATCCTGGAGTTCCTGT	1508
29	H45_(-3)-26	CAGGAACTCCAGGATGGCATTGGGCAGCG	813	CGCTGCCCAATGCCATCCTGGAGTTCCTG	1509
29	H45_(-2)-27	AGGAACTCCAGGATGGCATTGGGCAGCGG	814	CCGCTGCCCAATGCCATCCTGGAGTTCCT	1510
29	H45_(-1)-28	GGAACTCCAGGATGGCATTGGGCAGCGGC	815	GCCGCTGCCCAATGCCATCCTGGAGTTCC	1511
29	H45_1-29	GAACTCCAGGATGGCATTGGGCAGCGGCA	816	TGCCGCTGCCCAATGCCATCCTGGAGTTC	1512
29	H45_2-30	AACTCCAGGATGGCATTGGGCAGCGGCAA	817	TTGCCGCTGCCCAATGCCATCCTGGAGTT	1513
29	H45_3-31	ACTCCAGGATGGCATTGGGCAGCGGCAAA	818	TTTGCCGCTGCCCAATGCCATCCTGGAGT	1514
29	H45_4-32	CTCCAGGATGGCATTGGGCAGCGGCAAAC	819	GTTTGCCGCTGCCCAATGCCATCCTGGAG	1515
29	H45_5-33	TCCAGGATGGCATTGGGCAGCGGCAAACT	820	AGTTTGCCGCTGCCCAATGCCATCCTGGA	1516
29	H45_6-34	CCAGGATGGCATTGGGCAGCGGCAAACTG	821	CAGTTTGCCGCTGCCCAATGCCATCCTGG	1517
29	H45_7-35	CAGGATGGCATTGGGCAGCGGCAAACTGT	822	ACAGTTTGCCGCTGCCCAATGCCATCCTG	1518
29	H45_8-36	AGGATGGCATTGGGCAGCGGCAAACTGTT	823	AACAGTTTGCCGCTGCCCAATGCCATCCT	1519
29	H45_9-37	GGATGGCATTGGGCAGCGGCAAACTGTTG	824	CAACAGTTTGCCGCTGCCCAATGCCATCC	1520

[表4-35]

29	H45_10-38	GATGGCATTGGGCAGCGGCAAACTGTTGT	825	ACAACAGTTTGCCGCTGCCCAATGCCATC	1521
29	H45_11-39	ATGGCATTGGGCAGCGGCAAACTGTTGTC	826	GACAACAGTTTGCCGCTGCCCAATGCCAT	1522
29	H45_12-40	TGGCATTGGGCAGCGGCAAACTGTTGTCA	827	TGACAACAGTTTGCCGCTGCCCAATGCCA	1523
29	H45_13-41	GGCATTGGGCAGCGGCAAACTGTTGTCAG	828	CTGACAACAGTTTGCCGCTGCCCAATGCC	1524
29	H45_14-42	GCATTGGGCAGCGGCAAACTGTTGTCAGA	829	TCTGACAACAGTTTGCCGCTGCCCAATGC	1525
29	H45_15-43	CATTGGGCAGCGGCAAACTGTTGTCAGAA	830	TTCTGACAACAGTTTGCCGCTGCCCAATG	1526
29	H45_16-44	ATTGGGCAGCGGCAAACTGTTGTCAGAAC	831	GTTCTGACAACAGTTTGCCGCTGCCCAAT	1527
29	H45_17-45	TTGGGCAGCGGCAAACTGTTGTCAGAACA	832	TGTTCTGACAACAGTTTGCCGCTGCCCAA	1528
29	H45_18-46	TGGGCAGCGGCAAACTGTTGTCAGAACAT	833	ATGTTCTGACAACAGTTTGCCGCTGCCCA	1529
29	H45_19-47	GGGCAGCGGCAAACTGTTGTCAGAACATT	834	AATGTTCTGACAACAGTTTGCCGCTGCCC	1530
29	H45_20-48	GGCAGCGGCAAACTGTTGTCAGAACATTG	835	CAATGTTCTGACAACAGTTTGCCGCTGCC	1531
29	H45_21-49	GCAGCGGCAAACTGTTGTCAGAACATTGA	836	TCAATGTTCTGACAACAGTTTGCCGCTGC	1532
29	H45_22-50	CAGCGGCAAACTGTTGTCAGAACATTGAA	837	TTCAATGTTCTGACAACAGTTTGCCGCTG	1533
29	H45_23-51	AGCGGCAAACTGTTGTCAGAACATTGAAT	838	ATTCAATGTTCTGACAACAGTTTGCCGCT	1534
29	H45_24-52	GCGGCAAACTGTTGTCAGAACATTGAATG	839	CATTCAATGTTCTGACAACAGTTTGCCGC	1535
29	H45_25-53	CGGCAAACTGTTGTCAGAACATTGAATGC	840	GCATTCAATGTTCTGACAACAGTTTGCCG	1536
29	H45_26-54	GGCAAACTGTTGTCAGAACATTGAATGCA	841	TGCATTCAATGTTCTGACAACAGTTTGCC	1537
29	H45_27-55	GCAAACTGTTGTCAGAACATTGAATGCAA	842	TTGCATTCAATGTTCTGACAACAGTTTGC	1538

[表4-36]

29	H45_28-56	CAAACTGTTGTCAGAACATTGAATGCAAC	843	GTTGCATTCAATGTTCTGACAACAGTTTG	1539
29	H45_29-57	AAACTGTTGTCAGAACATTGAATGCAACT	844	AGTTGCATTCAATGTTCTGACAACAGTTT	1540
29	H45_30-58	AACTGTTGTCAGAACATTGAATGCAACTG	845	CAGTTGCATTCAATGTTCTGACAACAGTT	1541
29	H45_31-59	ACTGTTGTCAGAACATTGAATGCAACTGG	846	CCAGTTGCATTCAATGTTCTGACAACAGT	1542
29	H45_32-60	CTGTTGTCAGAACATTGAATGCAACTGGG	847	CCCAGTTGCATTCAATGTTCTGACAACAG	1543
29	H45_33-61	TGTTGTCAGAACATTGAATGCAACTGGGG	848	CCCCAGTTGCATTCAATGTTCTGACAACA	1544
29	H45_34-62	GTTGTCAGAACATTGAATGCAACTGGGGA	849	TCCCCAGTTGCATTCAATGTTCTGACAAC	1545
29	H45_35-63	TTGTCAGAACATTGAATGCAACTGGGGAA	850	TTCCCCAGTTGCATTCAATGTTCTGACAA	1546
29	H45_36-64	TGTCAGAACATTGAATGCAACTGGGGAAG	851	CTTCCCCAGTTGCATTCAATGTTCTGACA	1547
29	H45_37-65	GTCAGAACATTGAATGCAACTGGGGAAGA	852	TCTTCCCCAGTTGCATTCAATGTTCTGAC	1548
29	H45_38-66	TCAGAACATTGAATGCAACTGGGGAAGAA	853	TTCTTCCCCAGTTGCATTCAATGTTCTGA	1549
29	H45_39-67	CAGAACATTGAATGCAACTGGGGAAGAAA	854	TTTCTTCCCCAGTTGCATTCAATGTTCTG	1550
29	H45_40-68	AGAACATTGAATGCAACTGGGGAAGAAAT	855	ATTTCTTCCCCAGTTGCATTCAATGTTCT	1551
30	H45_(-11)-19	GTATCTTACAGGAACTCCAGGATGGCATTG	856	CAATGCCATCCTGGAGTTCCTGTAAGATAC	1552
30	H45_(-10)-20	TATCTTACAGGAACTCCAGGATGGCATTGG	857	CCAATGCCATCCTGGAGTTCCTGTAAGATA	1553
30	H45_(-9)-21	ATCTTACAGGAACTCCAGGATGGCATTGGG	858	CCCAATGCCATCCTGGAGTTCCTGTAAGAT	1554
30	H45_(-8)-22	TCTTACAGGAACTCCAGGATGGCATTGGGC	859	GCCCAATGCCATCCTGGAGTTCCTGTAAGA	1555
30	H45_(-7)-23	CTTACAGGAACTCCAGGATGGCATTGGGCA	860	TGCCCAATGCCATCCTGGAGTTCCTGTAAG	1556

[表4-37]

30	H45_(-6)-24	TTACAGGAACTCCAGGATGGCATTGGGCAG	861	CTGCCCAATGCCATCCTGGAGTTCCTGTAA	1557
30	H45_(-5)-25	TACAGGAACTCCAGGATGGCATTGGGCAGC	862	GCTGCCCAATGCCATCCTGGAGTTCCTGTA	1558
30	H45_(-4)-26	ACAGGAACTCCAGGATGGCATTGGGCAGCG	863	CGCTGCCCAATGCCATCCTGGAGTTCCTGT	1559
30	H45_(-3)-27	CAGGAACTCCAGGATGGCATTGGCAGCGG	864	CCGCTGCCCAATGCCATCCTGGAGTTCCTG	1560
30	H45_(-2)-28	AGGAACTCCAGGATGGCATTGGGCAGCGGC	865	GCCGCTGCCCAATGCCATCCTGGAGTTCCT	1561
30	H45_(-1)-29	GGAACTCCAGGATGGCATTGGGCAGCGGCA	866	TGCCGCTGCCCAATGCCATCCTGGAGTTCC	1562
30	H45_1-30	GAACTCCAGGATGGCATTGGGCAGCGGCAA	867	TTGCCGCTGCCCAATGCCATCCTGGAGTTC	1563
30	H45_2-31	AACTCCAGGATGGCATTGGGCAGCGGCAAA	868	TTTGCCGCTGCCCAATGCCATCCTGGAGTT	1564
30	H45_3-32	ACTCCAGGATGGCATTGGGCAGCGGCAAAC	869	GTTTGCCGCTGCCCAATGCCATCCTGGAGT	1565
30	H45_4-33	CTCCAGGATGGCATTGGGCAGCGGCAAACT	870	AGTTTGCCGCTGCCCAATGCCATCCTGGAG	1566
30	H45_5-34	TCCAGGATGGCATTGGGCAGCGGCAAACTG	871	CAGTTTGCCGCTGCCCAATGCCATCCTGGA	1567
30	H45_6-35	CCAGGATGGCATTGGGCAGCGGCAAACTGT	872	ACAGTTTGCCGCTGCCCAATGCCATCCTGG	1568
30	H45_7-36	CAGGATGGCATTGGGCAGCGGCAAACTGTT	873	AACAGTTTGCCGCTGCCCAATGCCATCCTG	1569
30	H45_8-37	AGGATGGCATTGGGCAGCGGCAAACTGTTG	874	CAACAGTTTGCCGCTGCCCAATGCCATCCT	1570
30	H45_9-38	GGATGGCATTGGGCAGCGGCAAACTGTTGT	875	ACAACAGTTTGCCGCTGCCCAATGCCATCC	1571
30	H45_10-39	GATGGCATTGGGCAGCGGCAAACTGTTGTC	876	GACAACAGTTTGCCGCTGCCCAATGCCATC	1572
30	H45_11-40	ATGGCATTGGGCAGCGGCAAACTGTTGTCA	877	TGACAACAGTTTGCCGCTGCCCAATGCCAT	1573
30	H45_12-41	TGGCATTGGGCAGCGGCAAACTGTTGTCAG	878	CTGACAACAGTTTGCCGCTGCCCAATGCCA	1574

[表4-38]

30	H45_13-42	GGCATTGGGCAGCGGCAAACTGTTGTCAGA	879	TCTGACAACAGTTTGCCGCTGCCCAATGCC	1575
30	H45_14-43	GCATTGGGCAGCGGCAAACTGTTGTCAGAA	880	TTCTGACAACAGTTTGCCGCTGCCCAATGC	1576
30	H45_15-44	CATTGGGCAGCGGCAAACTGTTGTCAGAAC	881	GTTCTGACAACAGTTTGCCGCTGCCCAATG	1577
30	H45_16-45	ATTGGGCAGCGGCAAACTGTTGTCAGAACA	882	TGTTCTGACAACAGTTTGCCGCTGCCCAAT	1578
30	H45_17-46	TTGGGCAGCGGCAAACTGTTGTCAGAACAT	883	ATGTTCTGACAACAGTTTGCCGCTGCCCAA	1579
30	H45_18-47	TGGGCAGCGGCAAACTGTTGTCAGAACATT	884	AATGTTCTGACAACAGTTTGCCGCTGCCCA	1580
30	H45_19-48	GGGCAGCGGCAAACTGTTGTCAGAACATTG	885	CAATGTTCTGACAACAGTTTGCCGCTGCCC	1581
30	H45_20-49	GGCAGCGGCAAACTGTTGTCAGAACATTGA	886	TCAATGTTCTGACAACAGTTTGCCGCTGCC	1582
30	H45_21-50	GCAGCGGCAAACTGTTGTCAGAACATTGAA	887	TTCAATGTTCTGACAACAGTTTGCCGCTGC	1583
30	H45_22-51	CAGCGGCAAACTGTTGTCAGAACATTGAAT	888	ATTCAATGTTCTGACAACAGTTTGCCGCTG	1584
30	H45_23-52	AGCGGCAAACTGTTGTCAGAACATTGAATG	889	CATTCAATGTTCTGACAACAGTTTGCCGCT	1585
30	H45_24-53	GCGGCAAACTGTTGTCAGAACATTGAATGC	890	GCATTCAATGTTCTGACAACAGTTTGCCGC	1586
30	H45_25-54	CGGCAAACTGTTGTCAGAACATTGAATGCA	891	TGCATTCAATGTTCTGACAACAGTTTGCCG	1587
30	H45_26-55	GGCAAACTGTTGTCAGAACATTGAATGCAA	892	TTGCATTCAATGTTCTGACAACAGTTTGCC	1588
30	H45_27-56	GCAAACTGTTGTCAGAACATTGAATGCAAC	893	GTTGCATTCAATGTTCTGACAACAGTTTGC	1589
30	H45_28-57	CAAACTGTTGTCAGAACATTGAATGCAACT	894	AGTTGCATTCAATGTTCTGACAACAGTTTG	1590
30	H45_29-58	AAACTGTTGTCAGAACATTGAATGCAACTG	895	CAGTTGCATTCAATGTTCTGACAACAGTTT	1591
30	H45_30-59	AACTGTTGTCAGAACATTGAATGCAACTGG	896	CCAGTTGCATTCAATGTTCTGACAACAGTT	1592

[表4-39]

30	H45_31-60	ACTGTTGTCAGAACATTGAATGCAACTGGG	897	CCCAGTTGCATTCAATGTTCTGACAACAGT	1593
30	H45_32-61	CTGTTGTCAGAACATTGAATGCAACTGGGG	898	CCCCAGTTGCATTCAATGTTCTGACAACAG	1594
30	H45_33-62	TGTTGTCAGAACATTGAATGCAACTGGGGA	899	TCCCCAGTTGCATTCAATGTTCTGACAACA	1595
30	H45_34-63	GTTGTCAGAACATTGAATGCAACTGGGGAA	900	TTCCCCAGTTGCATTCAATGTTCTGACAAC	1596
30	H45_35-64	TTGTCAGAACATTGAATGCAACTGGGGAAG	901	CTTCCCCAGTTGCATTCAATGTTCTGACAA	1597
30	H45_36-65	TGTCAGAACATTGAATGCAACTGGGGAAGA	902	TCTTCCCCAGTTGCATTCAATGTTCTGACA	1598
30	H45_37-66	GTCAGAACATTGAATGCAACTGGGAAGAA	903	TTCTTCCCCAGTTGCATTCAATGTTCTGAC	1599
30	H45_38-67	TCAGAACATTGAATGCAACTGGGGAAGAAA	904	TTTCTTCCCCAGTTGCATTCAATGTTCTGA	1600
30	H45_39-68	CAGAACATTGAATGCAACTGGGGAAGAAAT	905	ATTTCTTCCCCAGTTGCATTCAATGTTCTG	1601
30	H45_40-69	AGAACATTGAATGCAACTGGGGAAGAAATA	906	TATTTCTTCCCCAGTTGCATTCAATGTTCT	1602

[0084] 一実施形態において、第１のユニットオリゴマーは、

（ａ）配列番号２１１～９０６からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列、

（ｂ）配列番号２１１～９０６からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列に相補的な塩基配列とストリンジェントな条件下でハイブリダイズする塩基配列、

（ｃ）配列番号２１１～９０６からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と８５％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±１５％以内の長さを有する塩基配列、又は

（ｄ）前記（ａ）、（ｂ）、及び（ｃ）からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列の一部の塩基配列

に相補的な塩基配列を含む。

[0085] ここで、（ｃ）の塩基配列は、（ａ）の塩基配列の変異型であるが、変異

型としては、

（ｃ－１）配列番号２１１～９０６からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と８５％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±１５％以内の長さを有する塩基配列、

（ｃ－２）配列番号２１１～９０６からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と８６％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±１４％以内の長さを有する塩基配列、

（ｃ－３）配列番号２１１～９０６からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と８７％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±１３％以内の長さを有する塩基配列、

（ｃ－４）配列番号２１１～９０６からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と８８％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±１２％以内の長さを有する塩基配列、

（ｃ－５）配列番号２１１～９０６からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と８９％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±１１％以内の長さを有する塩基配列、

（ｃ－６）配列番号２１１～９０６からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と９０％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±１０％以内の長さを有する塩基配列、

（ｃ－７）配列番号２１１～９０６からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と９１％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±９％以内の長さを有する塩基配列、

（ｃ－８）配列番号２１１～９０６からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と９２％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±８％以内の長さを有する塩基配列、

（ｃ－９）配列番号２１１～９０６からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と９３％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±７％以内の長さを有する塩基配列、

（ｃ－１０）配列番号２１１～９０６からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と９４％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±６％以内の長さを有する塩基配列、

（ｃ－１１）配列番号２１１～９０６からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と９５％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±５％以内の長さを有する塩基配列、

（ｃ－１２）配列番号２１１～９０６からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と９６％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±４％以内の長さを有する塩基配列、

（ｃ－１３）配列番号２１１～９０６からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と９７％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±３％以内の長さを有する塩基配列、

（ｃ－１４）配列番号２１１～９０６からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と９８％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±２％以内の長さを有する塩基配列、

（ｃ－１５）配列番号２１１～９０６からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と９９％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±１％以内の長さを有する塩基配列、及び

（ｃ－１６）配列番号２１１～９０６からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と９９．５％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±０．５％以内の長さを有する塩基配列、も挙げられる。

[0086] 一実施形態において、第１のユニットオリゴマーは、

（ａ）配列番９０７～１６０２からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列、若しくは

（ｂ）配列番号９０７～１６０２からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と８５％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±１５％以内の長さを有する塩基配列を含むか、

又は（ａ）若しくは（ｂ）の塩基配列からなる。

[0087] ここで、（ｂ）の塩基配列は、（ａ）の塩基配列の変異型であるが、変異型としては、

（ｂ－１）配列番号９０７～１６０２からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と８５％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±１５％以内の長さを有する塩基配列、

（ｂ－２）配列番号９０７～１６０２からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と８６％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±１４％以内の長さを有する塩基配列、

（ｂ－３）配列番号９０７～１６０２からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と８７％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±１３％以内の長さを有する塩基配列、

（ｂ－４）配列番号９０７～１６０２からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と８８％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±１２％以内の長さを有する塩基配列、

（ｂ－５）配列番号９０７～１６０２からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と８９％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±１１％以内の長さを有する塩基配列、

（ｂ－６）配列番号９０７～１６０２からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と９０％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±１０％以内の長さを有する塩基配列、

（ｂ－７）配列番号９０７～１６０２からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と９１％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±９％以内の長さを有する塩基配列、

（ｂ－８）配列番号９０７～１６０２からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と９２％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±８％以内の長さを有する塩基配列、

（ｂ－９）配列番号９０７～１６０２からなる群より選択されるいずれか１

つの塩基配列と９３％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±７％以内の長さを有する塩基配列、

（ｂ－１０）配列番号９０７～１６０２からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と９４％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±６％以内の長さを有する塩基配列、

（ｂ－１１）配列番号９０７～１６０２からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と９５％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±５％以内の長さを有する塩基配列、

（ｂ－１２）配列番号９０７～１６０２からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と９６％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±４％以内の長さを有する塩基配列、

（ｂ－１３）配列番号９０７～１６０２からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と９７％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±３％以内の長さを有する塩基配列、

（ｂ－１４）配列番号９０７～１６０２からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と９８％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±２％以内の長さを有する塩基配列、

（ｂ－１５）配列番号９０７～１６０２からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と９９％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±１％以内の長さを有する塩基配列、及び

（ｂ－１６）配列番号９０７～１６０２からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と９９．５％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±０．５％以内の長さを有する塩基配列、も挙げられる。

[0088] 一実施形態において、第１のユニットオリゴマーは、配列番号９０７～１６０２からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列を含むか、又は当該塩基配列からなる。

[0089] 一実施形態において、第１のユニットオリゴマーは、配列番号１１８０、

１１９０、１２０１、１２１２、１２２２、１２２４、及び１２３９からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列を含むか、又は当該塩基配列からなる。

[0090] 第２のユニットオリゴマーの標的配列、及びその相補的な配列（アンチセンス配列）の例を以下の表５に示す。

[表5-1]

表５

鎖長 mer	標的部位	標的配列	配列番号	アンチセンス配列 (5'-3')	配列番号
1	H45_(-61)	C	1	G	106
1	H45_(-62)	T	2	A	107
1	H45_(-63)	A	3	T	108
1	H45_(-64)	A	4	T	109
1	H45_(-65)	T	5	A	110
1	H45_(-66)	T	6	A	111
2	H45_(-61)-(-60)	CT	7	AG	112
2	H45_(-62)-(-61)	TC	8	GA	113
2	H45_(-63)-(-62)	AT	9	AT	114
2	H45_(-64)-(-63)	AA	10	TT	115
2	H45_(-65)-(-64)	TA	11	TA	116
2	H45_(-66)-(-65)	TT	12	AA	117
2	H45_(-67)-(-66)	TT	13	AA	118
3	H45_(-61)-(-59)	CTT	14	AAG	119
3	H45_(-62)-(-60)	TCT	15	AGA	120
3	H45_(-63)-(-61)	ATC	16	GAT	121
3	H45_(-64)-(-62)	AAT	17	ATT	122
3	H45_(-65)-(-63)	TAA	18	TTA	123
3	H45_(-66)-(-64)	TTA	19	TAA	124
3	H45_(-67)-(-65)	TTT	20	AAA	125
3	H45_(-68)-(-66)	GTT	21	AAC	126
4	H45_(-61)-(-58)	CTTT	22	AAAG	127
4	H45_(-62)-(-59)	TCTT	23	AAGA	128
4	H45_(-63)-(-60)	ATCT	24	AGAT	129
4	H45_(-64)-(-61)	AATC	25	GATT	130

[表5-2]

4	H45_(-65)-(-62)	TAAT	26	ATTA	131
4	H45_(-66)-(-63)	TTAA	27	TTAA	132
4	H45_(-67)-(-64)	TTTA	28	TAAA	133
4	H45_(-68)-(-65)	GTTT	29	AAAC	134
4	H45_(-69)-(-66)	TGTT	30	AACA	135
5	H45_(-61)-(-57)	CTTTT	31	AAAAG	136
5	H45_(-62)-(-58)	TCTTT	32	AAAGA	137
5	H45_(-63)-(-59)	ATCTT	33	AAGAT	138
5	H45_(-64)-(-60)	AATCT	34	AGATT	139
5	H45_(-65)-(-61)	TAATC	35	GATTA	140
5	H45_(-66)-(-62)	TTAAT	36	ATTAA	141
5	H45_(-67)-(-63)	TTTAA	37	TTAAA	142
5	H45_(-68)-(-64)	GTTTA	38	TAAAC	143
5	H45_(-69)-(-65)	TGTTT	39	AAACA	144
5	H45_(-70)-(-66)	CTGTT	40	AACAG	145
6	H45_(-61)-(-56)	CTTTTC	41	GAAAAG	146
6	H45_(-62)-(-57)	TCTTTT	42	AAAAGA	147
6	H45_(-63)-(-58)	ATCTTT	43	AAAGAT	148
6	H45_(-64)-(-59)	AATCTT	44	AAGATT	149
6	H45_(-65)-(-60)	TAATCT	45	AGATTA	150
6	H45_(-66)-(-61)	TTAATC	46	GATTAA	151
6	H45_(-67)-(-62)	TTTAAT	47	ATTAAA	152
6	H45_(-68)-(-63)	GTTTAA	48	TTAAAC	153
6	H45_(-69)-(-64)	TGTTTA	49	TAAACA	154
6	H45_(-70)-(-65)	CTGTTT	50	AAACAG	155
6	H45_(-71)-(-66)	ACTGTT	51	AACAGT	156
7	H45_(-61)-(-55)	CTTTTCT	52	AGAAAAG	157
7	H45_(-62)-(-56)	TCTTTTC	53	GAAAAGA	158
7	H45_(-63)-(-57)	ATCTTTT	54	AAAAGAT	159
7	H45_(-64)-(-58)	AATCTTT	55	AAAGATT	160
7	H45_(-65)-(-59)	TAATCTT	56	AAGATTA	161
7	H45_(-66)-(-60)	TTAATCT	57	AGATTAA	162
7	H45_(-67)-(-61)	TTTAATC	58	GATTAAA	163
7	H45_(-68)-(-62)	GTTTAAT	59	ATTAAAC	164
7	H45_(-69)-(-63)	TGTTTAA	60	TTAAACA	165

[表5-3]

7	H45_(-70)-(-64)	CTGTTTA	61	TAAACAG	166
7	H45_(-71)-(-65)	ACTGTTT	62	AAACAGT	167
7	H45_(-72)-(-66)	CACTGTT	63	AACAGTG	168
8	H45_(-61)-(-54)	CTTTTCTC	64	GAGAAAAG	169
8	H45_(-62)-(-55)	TCTTTTCT	65	AGAAAAGA	170
8	H45_(-63)-(-56)	ATCTTTTC	66	GAAAAGAT	171
8	H45_(-64)-(-57)	AATCTTTT	67	AAAAGATT	172
8	H45_(-65)-(-58)	TAATCTTT	68	AAAGATTA	173
8	H45_(-66)-(-59)	TTAATCTT	69	AAGATTAA	174
8	H45_(-67)-(-60)	TTTAATCT	70	AGATTAAA	175
8	H45_(-68)-(-61)	GTTTAATC	71	GATTAAAC	176
8	H45_(-69)-(-62)	TGTTTAAT	72	ATTAAACA	177
8	H45_(-70)-(-63)	CTGTTTAA	73	TTAAACAG	178
8	H45_(-71)-(-64)	ACTGTTTA	74	TAAACAGT	179
8	H45_(-72)-(-65)	CACTGTTT	75	AAACAGTG	180
8	H45_(-73)-(-66)	ACACTGTT	76	AACAGTGT	181
9	H45_(-61)-(-53)	CTTTTCTCA	77	TGAGAAAAG	182
9	H45_(-62)-(-54)	TCTTTTCTC	78	GAGAAAAGA	183
9	H45_(-63)-(-55)	ATCTTTTCT	79	AGAAAAGAT	184
9	H45_(-64)-(-56)	AATCTTTTC	80	GAAAAGATT	185
9	H45_(-65)-(-57)	TAATCTTTT	81	AAAAGATTA	186
9	H45_(-66)-(-58)	TTAATCTTT	82	AAAGATTAA	187
9	H45_(-67)-(-59)	TTTAATCTT	83	AAGATTAAA	188
9	H45_(-68)-(-60)	GTTTAATCT	84	AGATTAAAC	189
9	H45_(-69)-(-61)	TGTTTAATC	85	GATTAAACA	190
9	H45_(-70)-(-62)	CTGTTTAAT	86	ATTAAACAG	191
9	H45_(-71)-(-63)	ACTGTTTAA	87	TTAAACAGT	192
9	H45_(-72)-(-64)	CACTGTTTA	88	TAAACAGTG	193
9	H45_(-73)-(-65)	ACACTGTTT	89	AAACAGTGT	194
9	H45_(-74)-(-66)	CACACTGTT	90	AACAGTGTG	195
10	H45_(-61)-(-52)	CTTTTCTCAA	91	TTGAGAAAAG	196
10	H45_(-62)-(-53)	TCTTTTCTCA	92	TGAGAAAAGA	197
10	H45_(-63)-(-54)	ATCTTTTCTC	93	GAGAAAAGAT	198
10	H45_(-64)-(-55)	AATCTTTTCT	94	AGAAAAGATT	199
10	H45_(-65)-(-56)	TAATCTTTTC	95	GAAAAGATTA	200

[表5-4]

10	H45_(-66)-(-57)	TTAATCTTTT	96	AAAAGATTAA	201
10	H45_(-67)-(-58)	TTTAATCTTT	97	AAAGATTAAA	202
10	H45_(-68)-(-59)	GTTTAATCTT	98	AAGATTAAAC	203
10	H45_(-69)-(-60)	TGTTTAATCT	99	AGATTAAACA	204
10	H45_(-70)-(-61)	CTGTTTAATC	100	GATTAAACAG	205
10	H45_(-71)-(-62)	ACTGTTTAAT	101	ATTAAACAGT	206
10	H45_(-72)-(-63)	CACTGTTTAA	102	TTAAACAGTG	207
10	H45_(-73)-(-64)	ACACTGTTTA	103	TAAACAGTGT	208
10	H45_(-74)-(-65)	CACACTGTTT	104	AAACAGTGTG	209
10	H45_(-75)-(-66)	GCACACTGTT	105	AACAGTGTGC	210

[0091] 一実施形態において、第２のユニットオリゴマーは、

（ａ）配列番号１～１０５からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列、

（ｂ）配列番号１～１０５からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列に相補的な塩基配列とストリンジェントな条件下でハイブリダイズする塩基配列、

（ｃ）配列番号１～１０５からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と８５％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±１５％以内の長さを有する塩基配列、又は

（ｄ）前記（ａ）、（ｂ）、及び（ｃ）からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列の一部の塩基配列

に相補的な塩基配列を含む。

[0092] ここで、（ｃ）の塩基配列は、（ａ）の塩基配列の変異型であるが、変異型としては、

（ｃ－１）配列番号１～１０５からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と８５％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±１５％以内の長さを有する塩基配列、

（ｃ－２）配列番号１～１０５からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と８６％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±１４％以内の長さを有する塩基配列、

（ｃ－３）配列番号１～１０５からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と８７％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±１３％以内の長さを有する塩基配列、

（ｃ－４）配列番号１～１０５からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と８８％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±１２％以内の長さを有する塩基配列、

（ｃ－５）配列番号１～１０５からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と８９％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±１１％以内の長さを有する塩基配列、

（ｃ－６）配列番号１～１０５からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と９０％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±１０％以内の長さを有する塩基配列、

（ｃ－７）配列番号１～１０５からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と９１％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±９％以内の長さを有する塩基配列、

（ｃ－８）配列番号１～１０５からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と９２％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±８％以内の長さを有する塩基配列、

（ｃ－９）配列番号１～１０５からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と９３％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±７％以内の長さを有する塩基配列、

（ｃ－１０）配列番号１～１０５からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と９４％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±６％以内の長さを有する塩基配列、

（ｃ－１１）配列番号１～１０５からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と９５％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±５％以内の長さを有する塩基配列、

（ｃ－１２）配列番号１～１０５からなる群より選択されるいずれか１つの

塩基配列と９６％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±４％以内の長さを有する塩基配列、

（ｃ－１３）配列番号１～１０５からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と９７％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±３％以内の長さを有する塩基配列、

（ｃ－１４）配列番号１～１０５からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と９８％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±２％以内の長さを有する塩基配列、

（ｃ－１５）配列番号１～１０５からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と９９％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±１％以内の長さを有する塩基配列、及び

（ｃ－１６）配列番号１～１０５からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と９９．５％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±０．５％以内の長さを有する塩基配列、も挙げられる。

[0093] 一実施形態において、第２のユニットオリゴマーは、

（ａ）配列番１０６～２１０からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列、若しくは

（ｂ）配列番号１０６～２１０からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と８５％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±１５％以内の長さを有する塩基配列を含むか、又は（ａ）若しくは（ｂ）の塩基配列からなる。

[0094] ここで、（ｂ）の塩基配列は、（ａ）の塩基配列の変異型であるが、変異型としては、

（ｂ－１）配列番号１０６～２１０からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と８５％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±１５％以内の長さを有する塩基配列、

（ｂ－２）配列番号１０６～２１０からなる群より選択されるいずれか１つ

の塩基配列と８６％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±１４％以内の長さを有する塩基配列、

（ｂ－３）配列番号１０６～２１０からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と８７％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±１３％以内の長さを有する塩基配列、

（ｂ－４）配列番号１０６～２１０からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と８８％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±１２％以内の長さを有する塩基配列、

（ｂ－５）配列番号１０６～２１０からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と８９％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±１１％以内の長さを有する塩基配列、

（ｂ－６）配列番号１０６～２１０からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と９０％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±１０％以内の長さを有する塩基配列、

（ｂ－７）配列番号１０６～２１０からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と９１％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±９％以内の長さを有する塩基配列、

（ｂ－８）配列番号１０６～２１０からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と９２％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±８％以内の長さを有する塩基配列、

（ｂ－９）配列番号１０６～２１０からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と９３％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±７％以内の長さを有する塩基配列、

（ｂ－１０）配列番号１０６～２１０からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と９４％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±６％以内の長さを有する塩基配列、

（ｂ－１１）配列番号１０６～２１０からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と９５％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれ

か１つの塩基配列の長さと比べ±５％以内の長さを有する塩基配列、

（ｂ－１２）配列番号１０６～２１０からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と９６％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±４％以内の長さを有する塩基配列、

（ｂ－１３）配列番号１０６～２１０からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と９７％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±３％以内の長さを有する塩基配列、

（ｂ－１４）配列番号１０６～２１０からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と９８％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±２％以内の長さを有する塩基配列、

（ｂ－１５）配列番号１０６～２１０からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と９９％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±１％以内の長さを有する塩基配列、及び

（ｂ－１６）配列番号１０６～２１０からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と９９．５％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±０．５％以内の長さを有する塩基配列、も挙げられる。

[0095] 一実施形態において、第２のユニットオリゴマーは、配列番号１０６～２１０からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列を含むか、又は当該塩基配列からなる。

[0096] 一実施形態において、第２のユニットオリゴマーは、配列番号１１４、１２４、１５１、２０１、２０３、及び２０５からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列を含むか、又は当該塩基配列からなる。

[0097] 一実施形態において、第１のユニットオリゴマーは、配列番号９０７～１６０２からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列を含むか、又は当該塩基配列からなり、第２のユニットオリゴマーは、配列番号１０６～２１０からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列を含むか、又は当該塩基配列からなり、第１のアンチセンスオリゴマーは第１のユニットオリゴマ

ー及び前記第２のユニットオリゴマーを５’末端からこの順で含む。

[0098] 一実施形態において、前記第１のアンチセンスオリゴマーが第１のユニットオリゴマー及び前記第２のユニットオリゴマーを５’末端からこの順で含み、かつ、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２０１の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなり、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなるか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２０１の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなり、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号２０１の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなるか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２０１の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなり、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号２０３の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなるか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２０１の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなり、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号２０５の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなるか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２３９の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなり、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１１４の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなるか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２２４の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなり、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１２４の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなるか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１１８０の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなり、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなるか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１１９０の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなり、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなるか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２１２の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなり、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなるか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２２２の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなり、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなる。

[0099] 本発明の第２のアンチセンスオリゴマーの標的配列、及びその相補的な配列（アンチセンス配列）の例を以下の表６に示す。

[表6-1]

表6

鎖長 mer	標的部位	標的配列	配列番号	アンチセンス配列(5'-3')	配列番号
15	H55_(-18)-(-4)	ACATTTGGTCCTTTG	3507	CAAAGGACCAAATGT	4299
15	H55_(-17)-(-3)	CATTTGGTCCTTTGC	3508	GCAAAGGACCAAATG	4300
15	H55_(-16)-(-2)	ATTTGGTCCTTTGCA	3509	TGCAAAGGACCAAAT	4301
15	H55_(-15)-(-1)	TTTGGTCCTTTGCAG	3510	CTGCAAAGGACCAAA	4302
15	H55_(-14)-1	TTGGTCCTTTGCAGG	3511	CCTGCAAAGGACCAA	4303
15	H55_(-13)-2	TGGTCCTTTGCAGGG	3512	CCCTGCAAAGGACCA	4304
15	H55_(-12)-3	GGTCCTTTGCAGGGT	3513	ACCCTGCAAAGGACC	4305
15	H55_(-11)-4	GTCCTTTGCAGGGTG	3514	CACCCTGCAAAGGAC	4306
15	H55_(-10)-5	TCCTTTGCAGGGTGA	3515	TCACCCTGCAAAGGA	4307
15	H55_(-9)-6	CCTTTGCAGGGTGAG	3516	CTCACCCTGCAAAGG	4308
15	H55_(-8)-7	CTTTGCAGGGTGAGT	3517	ACTCACCCTGCAAAG	4309
15	H55_(-7)-8	TTTGCAGGGTGAGTG	3518	CACTCACCCTGCAAA	4310
15	H55_(-6)-9	TTGCAGGGTGAGTGA	3519	TCACTCACCCTGCAA	4311
15	H55_(-5)-10	TGCAGGGTGAGTGAG	3520	CTCACTCACCCTGCA	4312
15	H55_(-4)-11	GCAGGGTGAGTGAGC	3521	GCTCACTCACCCTGC	4313
15	H55_(-3)-12	CAGGGTGAGTGAGCG	3522	CGCTCACTCACCCTG	4314
15	H55_(-2)-	AGGGTGAGTGAGCGA	3523	TCGCTCACTCACCCT	4315

[表6-2]

	13				
15	H55_(-1)-14	GGGTGAGTGAGCGAG	3524	CTCGCTCACTCACCC	4316
15	H55_1-15	GGTGAGTGAGCGAGA	3525	TCTCGCTCACTCACC	4317
15	H55_2-16	GTGAGTGAGCGAGAG	3526	CTCTCGCTCACTCAC	4318
15	H55_3-17	TGAGTGAGCGAGAGG	3527	CCTCTCGCTCACTCA	4319
15	H55_4-18	GAGTGAGCGAGAGGC	3528	GCCTCTCGCTCACTC	4320
15	H55_5-19	AGTGAGCGAGAGGCT	3529	AGCCTCTCGCTCACT	4321
15	H55_6-20	GTGAGCGAGAGGCTG	3530	CAGCCTCTCGCTCAC	4322
15	H55_7-21	TGAGCGAGAGGCTGC	3531	GCAGCCTCTCGCTCA	4323
15	H55_8-22	GAGCGAGAGGCTGCT	3532	AGCAGCCTCTCGCTC	4324
15	H55_9-23	AGCGAGAGGCTGCTT	3533	AAGCAGCCTCTCGCT	4325
15	H55_10-24	GCGAGAGGCTGCTTT	3534	AAAGCAGCCTCTCGC	4326
15	H55_11-25	CGAGAGGCTGCTTTG	3535	CAAAGCAGCCTCTCG	4327
15	H55_12-26	GAGAGGCTGCTTTGG	3536	CCAAAGCAGCCTCTC	4328
15	H55_13-27	AGAGGCTGCTTTGGA	3537	TCCAAAGCAGCCTCT	4329
15	H55_14-28	GAGGCTGCTTTGGAA	3538	TTCCAAAGCAGCCTC	4330
15	H55_15-29	AGGCTGCTTTGGAAG	3539	CTTCCAAAGCAGCCT	4331
15	H55_16-30	GGCTGCTTTGGAAGA	3540	TCTTCCAAAGCAGCC	4332
15	H55_17-31	GCTGCTTTGGAAGAA	3541	TTCTTCCAAAGCAGC	4333
15	H55_18-32	CTGCTTTGGAAGAAA	3542	TTTCTTCCAAAGCAG	4334
15	H55_19-33	TGCTTTGGAAGAAAC	3543	GTTTCTTCCAAAGCA	4335
15	H55_20-34	GCTTTGGAAGAAACT	3544	AGTTTCTTCCAAAGC	4336
15	H55_21-35	CTTTGGAAGAAACTC	3545	GAGTTTCTTCCAAAG	4337
15	H55_22-36	TTTGGAAGAAACTCA	3546	TGAGTTTCTTCCAAA	4338
15	H55_23-37	TTGGAAGAAACTCAT	3547	ATGAGTTTCTTCCAA	4339
15	H55_24-38	TGGAAGAAACTCATA	3548	TATGAGTTTCTTCCA	4340
16	H55_(-19)-(-4)	AACATTTGGTCCTTTG	3549	CAAAGGACCAAATGTT	4341
16	H55_(-18)-(-3)	ACATTTGGTCCTTTGC	3550	GCAAAGGACCAAATGT	4342
16	H55_(-17)-(-2)	CATTTGGTCCTTTGCA	3551	TGCAAAGGACCAAATG	4343
16	H55_(-16)-(-1)	ATTTGGTCCTTTGCAG	3552	CTGCAAAGGACCAAAT	4344

[表6-3]

16	H55_(-15)-1	TTTGGTCCTTTGCAGG	3553	CCTGCAAAGGACCAAA	4345
16	H55_(-14)-2	TTGGTCCTTTGCAGGG	3554	CCCTGCAAAGGACCAA	4346
16	H55_(-13)-3	TGGTCCTTTGCAGGGT	3555	ACCCTGCAAAGGACCA	4347
16	H55_(-12)-4	GGTCCTTTGCAGGGTG	3556	CACCCTGCAAAGGACC	4348
16	H55_(-11)-5	GTCCTTTGCAGGGTGA	3557	TCACCCTGCAAAGGAC	4349
16	H55_(-10)-6	TCCTTTGCAGGGTGAG	3558	CTCACCCTGCAAAGGA	4350
16	H55_(-9)-7	CCTTTGCAGGGTGAGT	3559	ACTCACCCTGCAAAGG	4351
16	H55_(-8)-8	CTTTGCAGGGTGAGTG	3560	CACTCACCCTGCAAAG	4352
16	H55_(-7)-9	TTTGCAGGGTGAGTGA	3561	TCACTCACCCTGCAAA	4353
16	H55_(-6)-10	TTGCAGGGTGAGTGAG	3562	CTCACTCACCCTGCAA	4354
16	H55_(-5)-11	TGCAGGGTGAGTGAGC	3563	GCTCACTCACCCTGCA	4355
16	H55_(-4)-12	GCAGGGTGAGTGAGCG	3564	CGCTCACTCACCCTGC	4356
16	H55_(-3)-13	CAGGGTGAGTGAGCGA	3565	TCGCTCACTCACCCTG	4357
16	H55_(-2)-14	AGGGTGAGTGAGCGAG	3566	CTCGCTCACTCACCCT	4358
16	H55_(-1)-15	GGGTGAGTGAGCGAGA	3567	TCTCGCTCACTCACCC	4359
16	H55_1-16	GGTGAGTGAGCGAGAG	3568	CTCTCGCTCACTCACC	4360
16	H55_2-17	GTGAGTGAGCGAGAGG	3569	CCTCTCGCTCACTCAC	4361
16	H55_3-18	TGAGTGAGCGAGAGGC	3570	GCCTCTCGCTCACTCA	4362
16	H55_4-19	GAGTGAGCGAGAGGCT	3571	AGCCTCTCGCTCACTC	4363
16	H55_5-20	AGTGAGCGAGAGGCTG	3572	CAGCCTCTCGCTCACT	4364

[表6-4]

16	H55_6-21	GTGAGCGAGAGGCTGC	3573	GCAGCCTCTCGCTCAC	4365
16	H55_7-22	TGAGCGAGAGGCTGCT	3574	AGCAGCCTCTCGCTCA	4366
16	H55_8-23	GAGCGAGAGGCTGCTT	3575	AAGCAGCCTCTCGCTC	4367
16	H55_9-24	AGCGAGAGGCTGCTTT	3576	AAAGCAGCCTCTCGCT	4368
16	H55_10-25	GCGAGAGGCTGCTTTG	3577	CAAAGCAGCCTCTCGC	4369
16	H55_11-26	CGAGAGGCTGCTTTGG	3578	CCAAAGCAGCCTCTCG	4370
16	H55_12-27	GAGAGGCTGCTTTGGA	3579	TCCAAAGCAGCCTCTC	4371
16	H55_13-28	AGAGGCTGCTTTGGAA	3580	TTCCAAAGCAGCCTCT	4372
16	H55_14-29	GAGGCTGCTTTGGAAG	3581	CTTCCAAAGCAGCCTC	4373
16	H55_15-30	AGGCTGCTTTGGAAGA	3582	TCTTCCAAAGCAGCCT	4374
16	H55_16-31	GGCTGCTTTGGAAGAA	3583	TTCTTCCAAAGCAGCC	4375
16	H55_17-32	GCTGCTTTGGAAGAAA	3584	TTTCTTCCAAAGCAGC	4376
16	H55_18-33	CTGCTTTGGAAGAAAC	3585	GTTTCTTCCAAAGCAG	4377
16	H55_19-34	TGCTTTGGAAGAAACT	3586	AGTTTCTTCCAAAGCA	4378
16	H55_20-35	GCTTTGGAAGAAACTC	3587	GAGTTTCTTCCAAAGC	4379
16	H55_21-36	CTTTGGAAGAAACTCA	3588	TGAGTTTCTTCCAAAG	4380
16	H55_22-37	TTTGGAAGAAACTCAT	3589	ATGAGTTTCTTCCAAA	4381
16	H55_23-38	TTGGAAGAAACTCATA	3590	TATGAGTTTCTTCCAA	4382
16	H55_24-39	TGGAAGAAACTCATAG	3591	CTATGAGTTTCTTCCA	4383
17	H55_(-20)-(-4)	GAACATTTGGTCCTTTG	3592	CAAAGGACCAAATGTTC	4384
17	H55_(-19)-(-3)	AACATTTGGTCCTTTGC	3593	GCAAAGGACCAAATGTT	4385
17	H55_(-18)-(-2)	ACATTTGGTCCTTTGCA	3594	TGCAAAGGACCAAATGT	4386
17	H55_(-17)-(-1)	CATTTGGTCCTTTGCAG	3595	CTGCAAAGGACCAAATG	4387
17	H55_(-16)-1	ATTTGGTCCTTTGCAGG	3596	CCTGCAAAGGACCAAAT	4388
17	H55_(-15)-2	TTTGGTCCTTTGCAGGG	3597	CCCTGCAAAGGACCAAA	4389
17	H55_(-14)-3	TTGGTCCTTTGCAGGGT	3598	ACCCTGCAAAGGACCAA	4390
17	H55_(-13)-4	TGGTCCTTTGCAGGGTG	3599	CACCCTGCAAAGGACCA	4391

[表6-5]

17	H55_(-12)-5	GGTCCTTTGCAGGGTGA	3600	TCACCCTGCAAAGGACC	4392
17	H55_(-11)-6	GTCCTTTGCAGGGTGAG	3601	CTCACCCTGCAAAGGAC	4393
17	H55_(-10)-7	TCCTTTGCAGGGTGAGT	3602	ACTCACCCTGCAAAGGA	4394
17	H55_(-9)-8	CCTTTGCAGGGTGAGTG	3603	CACTCACCCTGCAAAGG	4395
17	H55_(-8)-9	CTTTGCAGGGTGAGTGA	3604	TCACTCACCCTGCAAAG	4396
17	H55_(-7)-10	TTTGCAGGGTGAGTGAG	3605	CTCACTCACCCTGCAAA	4397
17	H55_(-6)-11	TTGCAGGGTGAGTGAGC	3606	GCTCACTCACCCTGCAA	4398
17	H55_(-5)-12	TGCAGGGTGAGTGAGCG	3607	CGCTCACTCACCCTGCA	4399
17	H55_(-4)-13	GCAGGGTGAGTGAGCGA	3608	TCGCTCACTCACCCTGC	4400
17	H55_(-3)-14	CAGGGTGAGTGAGCGAG	3609	CTCGCTCACTCACCCTG	4401
17	H55_(-2)-15	AGGGTGAGTGAGCGAGA	3610	TCTCGCTCACTCACCCT	4402
17	H55_(-1)-16	GGGTGAGTGAGCGAGAG	3611	CTCTCGCTCACTCACCC	4403
17	H55_1-17	GGTGAGTGAGCGAGAGG	3612	CCTCTCGCTCACTCACC	4404
17	H55_2-18	GTGAGTGAGCGAGAGGC	3613	GCCTCTCGCTCACTCAC	4405
17	H55_3-19	TGAGTGAGCGAGAGGCT	3614	AGCCTCTCGCTCACTCA	4406
17	H55_4-20	GAGTGAGCGAGAGGCTG	3615	CAGCCTCTCGCTCACTC	4407
17	H55_5-21	AGTGAGCGAGAGGCTGC	3616	GCAGCCTCTCGCTCACT	4408
17	H55_6-22	GTGAGCGAGAGGCTGCT	3617	AGCAGCCTCTCGCTCAC	4409
17	H55_7-23	TGAGCGAGAGGCTGCTT	3618	AAGCAGCCTCTCGCTCA	4410
17	H55_8-24	GAGCGAGAGGCTGCTTT	3619	AAAGCAGCCTCTCGCTC	4411
17	H55_9-25	AGCGAGAGGCTGCTTTG	3620	CAAAGCAGCCTCTCGCT	4412
17	H55_10-26	GCGAGAGGCTGCTTTGG	3621	CCAAAGCAGCCTCTCGC	4413
17	H55_11-27	CGAGAGGCTGCTTTGGA	3622	TCCAAAGCAGCCTCTCG	4414

[表6-6]

17	H55_12-28	GAGAGGCTGCTTTGGAA	3623	TTCCAAAGCAGCCTCTC	4415
17	H55_13-29	AGAGGCTGCTTTGGAAG	3624	CTTCCAAAGCAGCCTCT	4416
17	H55_14-30	GAGGCTGCTTTGGAAGA	3625	TCTTCCAAAGCAGCCTC	4417
17	H55_15-31	AGGCTGCTTTGGAAGAA	3626	TTCTTCCAAAGCAGCCT	4418
17	H55_16-32	GGCTGCTTTGGAAGAAA	3627	TTTCTTCCAAAGCAGCC	4419
17	H55_17-33	GCTGCTTTGGAAGAAAC	3628	GTTTCTTCCAAAGCAGC	4420
17	H55_18-34	CTGCTTTGGAAGAAACT	3629	AGTTTCTTCCAAAGCAG	4421
17	H55_19-35	TGCTTTGGAAGAAACTC	3630	GAGTTTCTTCCAAAGCA	4422
17	H55_20-36	GCTTTGGAAGAAACTCA	3631	TGAGTTTCTTCCAAAGC	4423
17	H55_21-37	CTTTGGAAGAAACTCAT	3632	ATGAGTTTCTTCCAAAG	4424
17	H55_22-38	TTTGGAAGAAACTCATA	3633	TATGAGTTTCTTCCAAA	4425
17	H55_23-39	TTGGAAGAAACTCATAG	3634	CTATGAGTTTCTTCCAA	4426
17	H55_24-40	TGGAAGAAACTCATAGA	3635	TCTATGAGTTTCTTCCA	4427
18	H55_(-21)-(-4)	TGAACATTTGGTCCTTTG	3636	CAAAGGACCAAATGTTCA	4428
18	H55_(-20)-(-3)	GAACATTTGGTCCTTTGC	3637	GCAAAGGACCAAATGTTC	4429
18	H55_(-19)-(-2)	AACATTTGGTCCTTTGCA	3638	TGCAAAGGACCAAATGTT	4430
18	H55_(-18)-(-1)	ACATTTGGTCCTTTGCAG	3639	CTGCAAAGGACCAAATGT	4431
18	H55_(-17)-1	CATTTGGTCCTTTGCAGG	3640	CCTGCAAAGGACCAAATG	4432
18	H55_(-16)-2	ATTTGGTCCTTTGCAGGG	3641	CCCTGCAAAGGACCAAAT	4433
18	H55_(-15)-3	TTTGGTCCTTTGCAGGGT	3642	ACCCTGCAAAGGACCAAA	4434
18	H55_(-14)-4	TTGGTCCTTTGCAGGGTG	3643	CACCCTGCAAAGGACCAA	4435
18	H55_(-13)-5	TGGTCCTTTGCAGGGTGA	3644	TCACCCTGCAAAGGACCA	4436
18	H55_(-12)-6	GGTCCTTTGCAGGGTGAG	3645	CTCACCCTGCAAAGGACC	4437
18	H55_(-11)-7	GTCCTTTGCAGGGTGAGT	3646	ACTCACCCTGCAAAGGAC	4438

[表6-7]

18	H55_(-10)-8	TCCTTTGCAGGGTGAGTG	3647	CACTCACCCTGCAAAGGA	4439
18	H55_(-9)-9	CCTTTGCAGGGTGAGTGA	3648	TCACTCACCCTGCAAAGG	4440
18	H55_(-8)-10	CTTTGCAGGGTGAGTGAG	3649	CTCACTCACCCTGCAAAG	4441
18	H55_(-7)-11	TTTGCAGGGTGAGTGAGC	3650	GCTCACTCACCCTGCAAA	4442
18	H55_(-6)-12	TTGCAGGGTGAGTGAGCG	3651	CGCTCACTCACCCTGCAA	4443
18	H55_(-5)-13	TGCAGGGTGAGTGAGCGA	3652	TCGCTCACTCACCCTGCA	4444
18	H55_(-4)-14	GCAGGGTGAGTGAGCGAG	3653	CTCGCTCACTCACCCTGC	4445
18	H55_(-3)-15	CAGGGTGAGTGAGCGAGA	3654	TCTCGCTCACTCACCCTG	4446
18	H55_(-2)-16	AGGGTGAGTGAGCGAGAG	3655	CTCTCGCTCACTCACCCT	4447
18	H55_(-1)-17	GGGTGAGTGAGCGAGAGG	3656	CCTCTCGCTCACTCACCC	4448
18	H55_1-18	GGTGAGTGAGCGAGAGGC	3657	GCCTCTCGCTCACTCACC	4449
18	H55_2-19	GTGAGTGAGCGAGAGGCT	3658	AGCCTCTCGCTCACTCAC	4450
18	H55_3-20	TGAGTGAGCGAGAGGCTG	3659	CAGCCTCTCGCTCACTCA	4451
18	H55_4-21	GAGTGAGCGAGAGGCTGC	3660	GCAGCCTCTCGCTCACTC	4452
18	H55_5-22	AGTGAGCGAGAGGCTGCT	3661	AGCAGCCTCTCGCTCACT	4453
18	H55_6-23	GTGAGCGAGAGGCTGCTT	3662	AAGCAGCCTCTCGCTCAC	4454
18	H55_7-24	TGAGCGAGAGGCTGCTTT	3663	AAAGCAGCCTCTCGCTCA	4455
18	H55_8-25	GAGCGAGAGGCTGCTTTG	3664	CAAAGCAGCCTCTCGCTC	4456
18	H55_9-26	AGCGAGAGGCTGCTTTGG	3665	CCAAAGCAGCCTCTCGCT	4457
18	H55_10-27	GCGAGAGGCTGCTTTGGA	3666	TCCAAAGCAGCCTCTCGC	4458
18	H55_11-28	CGAGAGGCTGCTTTGGAA	3667	TTCCAAAGCAGCCTCTCG	4459
18	H55_12-29	GAGAGGCTGCTTTGGAAG	3668	CTTCCAAAGCAGCCTCTC	4460
18	H55_13-30	AGAGGCTGCTTTGGAAGA	3669	TCTTCCAAAGCAGCCTCT	4461
18	H55_14-31	GAGGCTGCTTTGGAAGAA	3670	TTCTTCCAAAGCAGCCTC	4462
18	H55_15-32	AGGCTGCTTTGGAAGAAA	3671	TTTCTTCCAAAGCAGCCT	4463

[表6-8]

18	H55_16-33	GGCTGCTTTGGAAGAAAC	3672	GTTTCTTCCAAAGCAGCC	4464
18	H55_17-34	GCTGCTTTGGAAGAAACT	3673	AGTTTCTTCCAAAGCAGC	4465
18	H55_18-35	CTGCTTTGGAAGAAACTC	3674	GAGTTTCTTCCAAAGCAG	4466
18	H55_19-36	TGCTTTGGAAGAAACTCA	3675	TGAGTTTCTTCCAAAGCA	4467
18	H55_20-37	GCTTTGGAAGAAACTCAT	3676	ATGAGTTTCTTCCAAAGC	4468
18	H55_21-38	CTTTGGAAGAAACTCATA	3677	TATGAGTTTCTTCCAAAG	4469
18	H55_22-39	TTTGGAAGAAACTCATAG	3678	CTATGAGTTTCTTCCAAA	4470
18	H55_23-40	TTGGAAGAAACTCATAGA	3679	TCTATGAGTTTCTTCCAA	4471
18	H55_24-41	TGGAAGAAACTCATAGAT	3680	ATCTATGAGTTTCTTCCA	4472
19	H55_(-22)-(-4)	CTGAACATTTGGTCCTTTG	3681	CAAAGGACCAAATGTTCAG	4473
19	H55_(-21)-(-3)	TGAACATTTGGTCCTTTGC	3682	GCAAAGGACCAAATGTTCA	4474
19	H55_(-20)-(-2)	GAACATTTGGTCCTTTGCA	3683	TGCAAAGGACCAAATGTTC	4475
19	H55_(-19)-(-1)	AACATTTGGTCCTTTGCAG	3684	CTGCAAAGGACCAAATGTT	4476
19	H55_(-18)-1	ACATTTGGTCCTTTGCAGG	3685	CCTGCAAAGGACCAAATGT	4477
19	H55_(-17)-2	CATTTGGTCCTTTGCAGGG	3686	CCCTGCAAAGGACCAAATG	4478
19	H55_(-16)-3	ATTTGGTCCTTTGCAGGGT	3687	ACCCTGCAAAGGACCAAAT	4479
19	H55_(-15)-4	TTTGGTCCTTTGCAGGGTG	3688	CACCCTGCAAAGGACCAAA	4480
19	H55_(-14)-5	TTGGTCCTTTGCAGGGTGA	3689	TCACCCTGCAAAGGACCAA	4481
19	H55_(-13)-6	TGGTCCTTTGCAGGGTGAG	3690	CTCACCCTGCAAAGGACCA	4482
19	H55_(-12)-7	GGTCCTTTGCAGGGTGAGT	3691	ACTCACCCTGCAAAGGACC	4483
19	H55_(-11)-8	GTCCTTTGCAGGGTGAGTG	3692	CACTCACCCTGCAAAGGAC	4484
19	H55_(-10)-9	TCCTTTGCAGGGTGAGTGA	3693	TCACTCACCCTGCAAAGGA	4485

[表6-9]

19	H55_(-9)-10	CCTTTGCAGGGTGAGTGAG	3694	CTCACTCACCCTGCAAAGG	4486
19	H55_(-8)-11	CTTTGCAGGGTGAGTGAGC	3695	GCTCACTCACCCTGCAAAG	4487
19	H55_(-7)-12	TTTGCAGGGTGAGTGAGCG	3696	CGCTCACTCACCCTGCAAA	4488
19	H55_(-6)-13	TTGCAGGGTGAGTGAGCGA	3697	TCGCTCACTCACCCTGCAA	4489
19	H55_(-5)-14	TGCAGGGTGAGTGAGCGAG	3698	CTCGCTCACTCACCCTGCA	4490
19	H55_(-4)-15	GCAGGGTGAGTGAGCGAGA	3699	TCTCGCTCACTCACCCTGC	4491
19	H55_(-3)-16	CAGGGTGAGTGAGCGAGAG	3700	CTCTCGCTCACTCACCCTG	4492
19	H55_(-2)-17	AGGGTGAGTGAGCGAGAGG	3701	CCTCTCGCTCACTCACCCT	4493
19	H55_(-1)-18	GGGTGAGTGAGCGAGAGGC	3702	GCCTCTCGCTCACTCACCC	4494
19	H55_1-19	GGTGAGTGAGCGAGAGGCT	3703	AGCCTCTCGCTCACTCACC	4495
19	H55_2-20	GTGAGTGAGCGAGAGGCTG	3704	CAGCCTCTCGCTCACTCAC	4496
19	H55_3-21	TGAGTGAGCGAGAGGCTGC	3705	GCAGCCTCTCGCTCACTCA	4497
19	H55_4-22	GAGTGAGCGAGAGGCTGCT	3706	AGCAGCCTCTCGCTCACTC	4498
19	H55_5-23	AGTGAGCGAGAGGCTGCTT	3707	AAGCAGCCTCTCGCTCACT	4499
19	H55_6-24	GTGAGCGAGAGGCTGCTTT	3708	AAAGCAGCCTCTCGCTCAC	4500
19	H55_7-25	TGAGCGAGAGGCTGCTTTG	3709	CAAAGCAGCCTCTCGCTCA	4501
19	H55_8-26	GAGCGAGAGGCTGCTTTGG	3710	CCAAAGCAGCCTCTCGCTC	4502
19	H55_9-27	AGCGAGAGGCTGCTTTGGA	3711	TCCAAAGCAGCCTCTCGCT	4503
19	H55_10-28	GCGAGAGGCTGCTTTGGAA	3712	TTCCAAAGCAGCCTCTCGC	4504
19	H55_11-29	CGAGAGGCTGCTTTGGAAG	3713	CTTCCAAAGCAGCCTCTCG	4505
19	H55_12-30	GAGAGGCTGCTTTGGAAGA	3714	TCTTCCAAAGCAGCCTCTC	4506
19	H55_13-31	AGAGGCTGCTTTGGAAGAA	3715	TTCTTCCAAAGCAGCCTCT	4507
19	H55_14-32	GAGGCTGCTTTGGAAGAAA	3716	TTTCTTCCAAAGCAGCCTC	4508
19	H55_15-33	AGGCTGCTTTGGAAGAAAC	3717	GTTTCTTCCAAAGCAGCCT	4509
19	H55_16-34	GGCTGCTTTGGAAGAAACT	3718	AGTTTCTTCCAAAGCAGCC	4510
19	H55_17-35	GCTGCTTTGGAAGAAACTC	3719	GAGTTTCTTCCAAAGCAGC	4511

[表6-10]

19	H55_18-36	CTGCTTTGGAAGAAACTCA	3720	TGAGTTTCTTCCAAAGCAG	4512
19	H55_19-37	TGCTTTGGAAGAAACTCAT	3721	ATGAGTTTCTTCCAAAGCA	4513
19	H55_20-38	GCTTTGGAAGAAACTCATA	3722	TATGAGTTTCTTCCAAAGC	4514
19	H55_21-39	CTTTGGAAGAAACTCATAG	3723	CTATGAGTTTCTTCCAAAG	4515
19	H55_22-40	TTTGGAAGAAACTCATAGA	3724	TCTATGAGTTTCTTCCAAA	4516
19	H55_23-41	TTGGAAGAAACTCATAGAT	3725	ATCTATGAGTTTCTTCCAA	4517
19	H55_24-42	TGGAAGAAACTCATAGATT	3726	AATCTATGAGTTTCTTCCA	4518
20	H55_(-23)-(-4)	TCTGAACATTTGGTCCTTTG	3727	CAAAGGACCAAATGTTCAGA	4519
20	H55_(-22)-(-3)	CTGAACATTTGGTCCTTTGC	3728	GCAAAGGACCAAATGTTCAG	4520
20	H55_(-21)-(-2)	TGAACATTTGGTCCTTTGCA	3729	TGCAAAGGACCAAATGTTCA	4521
20	H55_(-20)-(-1)	GAACATTTGGTCCTTTGCAG	3730	CTGCAAAGGACCAAATGTTC	4522
20	H55_(-19)-1	AACATTTGGTCCTTTGCAGG	3731	CCTGCAAAGGACCAAATGTT	4523
20	H55_(-18)-2	ACATTTGGTCCTTTGCAGGG	3732	CCCTGCAAAGGACCAAATGT	4524
20	H55_(-17)-3	CATTTGGTCCTTTGCAGGGT	3733	ACCCTGCAAAGGACCAAATG	4525
20	H55_(-16)-4	ATTTGGTCCTTTGCAGGGTG	3734	CACCCTGCAAAGGACCAAAT	4526
20	H55_(-15)-5	TTTGGTCCTTTGCAGGGTGA	3735	TCACCCTGCAAAGGACCAAA	4527
20	H55_(-14)-6	TTGGTCCTTTGCAGGGTGAG	3736	CTCACCCTGCAAAGGACCAA	4528
20	H55_(-13)-7	TGGTCCTTTGCAGGGTGAGT	3737	ACTCACCCTGCAAAGGACCA	4529
20	H55_(-12)-8	GGTCCTTTGCAGGGTGAGTG	3738	CACTCACCCTGCAAAGGACC	4530
20	H55_(-11)-9	GTCCTTTGCAGGGTGAGTGA	3739	TCACTCACCCTGCAAAGGAC	4531
20	H55_(-10)-10	TCCTTTGCAGGGTGAGTGAG	3740	CTCACTCACCCTGCAAAGGA	4532

[表6-11]

20	H55_(-9)-11	CCTTTGCAGGGTGAGTGAGC	3741	GCTCACTCACCCTGCAAAGG	4533
20	H55_(-8)-12	CTTTGCAGGGTGAGTGAGCG	3742	CGCTCACTCACCCTGCAAAG	4534
20	H55_(-7)-13	TTTGCAGGGTGAGTGAGCGA	3743	TCGCTCACTCACCCTGCAAA	4535
20	H55_(-6)-14	TTGCAGGGTGAGTGAGCGAG	3744	CTCGCTCACTCACCCTGCAA	4536
20	H55_(-5)-15	TGCAGGGTGAGTGAGCGAGA	3745	TCTCGCTCACTCACCCTGCA	4537
20	H55_(-4)-16	GCAGGGTGAGTGAGCGAGAG	3746	CTCTCGCTCACTCACCCTGC	4538
20	H55_(-3)-17	CAGGGTGAGTGAGCGAGAGG	3747	CCTCTCGCTCACTCACCCTG	4539
20	H55_(-2)-18	AGGGTGAGTGAGCGAGAGGC	3748	GCCTCTCGCTCACTCACCCT	4540
20	H55_(-1)-19	GGGTGAGTGAGCGAGAGGCT	3749	AGCCTCTCGCTCACTCACCC	4541
20	H55_1-20	GGTGAGTGAGCGAGAGGCTG	3750	CAGCCTCTCGCTCACTCACC	4542
20	H55_2-21	GTGAGTGAGCGAGAGGCTGC	3751	GCAGCCTCTCGCTCACTCAC	4543
20	H55_3-22	TGAGTGAGCGAGAGGCTGCT	3752	AGCAGCCTCTCGCTCACTCA	4544
20	H55_4-23	GAGTGAGCGAGAGGCTGCTT	3753	AAGCAGCCTCTCGCTCACTC	4545
20	H55_5-24	AGTGAGCGAGAGGCTGCTTT	3754	AAAGCAGCCTCTCGCTCACT	4546
20	H55_6-25	GTGAGCGAGAGGCTGCTTTG	3755	CAAAGCAGCCTCTCGCTCAC	4547
20	H55_7-26	TGAGCGAGAGGCTGCTTTGG	3756	CCAAAGCAGCCTCTCGCTCA	4548
20	H55_8-27	GAGCGAGAGGCTGCTTTGGA	3757	TCCAAAGCAGCCTCTCGCTC	4549
20	H55_9-28	AGCGAGAGGCTGCTTTGGAA	3758	TTCCAAAGCAGCCTCTCGCT	4550
20	H55_10-29	GCGAGAGGCTGCTTTGGAAG	3759	CTTCCAAAGCAGCCTCTCGC	4551
20	H55_11-30	CGAGAGGCTGCTTTGGAAGA	3760	TCTTCCAAAGCAGCCTCTCG	4552
20	H55_12-31	GAGAGGCTGCTTTGGAAGAA	3761	TTCTTCCAAAGCAGCCTCTC	4553
20	H55_13-32	AGAGGCTGCTTTGGAAGAAA	3762	TTTCTTCCAAAGCAGCCTCT	4554
20	H55_14-33	GAGGCTGCTTTGGAAGAAAC	3763	GTTTCTTCCAAAGCAGCCTC	4555
20	H55_15-34	AGGCTGCTTTGGAAGAAACT	3764	AGTTTCTTCCAAAGCAGCCT	4556
20	H55_16-35	GGCTGCTTTGGAAGAAACTC	3765	GAGTTTCTTCCAAAGCAGCC	4557
20	H55_17-36	GCTGCTTTGGAAGAAACTCA	3766	TGAGTTTCTTCCAAAGCAGC	4558

[表6-12]

20	H55_18-37	CTGCTTTGGAAGAAACTCAT	3767	ATGAGTTTCTTCCAAAGCAG	4559
20	H55_19-38	TGCTTTGGAAGAAACTCATA	3768	TATGAGTTTCTTCCAAAGCA	4560
20	H55_20-39	GCTTTGGAAGAAACTCATAG	3769	CTATGAGTTTCTTCCAAAGC	4561
20	H55_21-40	CTTTGGAAGAAACTCATAGA	3770	TCTATGAGTTTCTTCCAAAG	4562
20	H55_22-41	TTTGGAAGAAACTCATAGAT	3771	ATCTATGAGTTTCTTCCAAA	4563
20	H55_23-42	TTGGAAGAAACTCATAGATT	3772	AATCTATGAGTTTCTTCCAA	4564
20	H55_24-43	TGGAAGAAACTCATAGATTA	3773	TAATCTATGAGTTTCTTCCA	4565
21	H55_(-24)-(-4)	ATCTGAACATTTGGTCCTTTG	3774	CAAAGGACCAAATGTTCAGAT	4566
21	H55_(-23)-(-3)	TCTGAACATTTGGTCCTTTGC	3775	GCAAAGGACCAAATGTTCAGA	4567
21	H55_(-22)-(-2)	CTGAACATTTGGTCCTTTGCA	3776	TGCAAAGGACCAAATGTTCAG	4568
21	H55_(-21)-(-1)	TGAACATTTGGTCCTTTGCAG	3777	CTGCAAAGGACCAAATGTTCA	4569
21	H55_(-20)-1	GAACATTTGGTCCTTTGCAGG	3778	CCTGCAAAGGACCAAATGTTC	4570
21	H55_(-19)-2	AACATTTGGTCCTTTGCAGGG	3779	CCCTGCAAAGGACCAAATGTT	4571
21	H55_(-18)-3	ACATTTGGTCCTTTGCAGGGT	3780	ACCCTGCAAAGGACCAAATGT	4572
21	H55_(-17)-4	CATTTGGTCCTTTGCAGGGTG	3781	CACCCTGCAAAGGACCAAATG	4573
21	H55_(-16)-5	ATTTGGTCCTTTGCAGGGTGA	3782	TCACCCTGCAAAGGACCAAAT	4574
21	H55_(-15)-6	TTTGGTCCTTTGCAGGGTGAG	3783	CTCACCCTGCAAAGGACCAAA	4575
21	H55_(-14)-7	TTGGTCCTTTGCAGGGTGAGT	3784	ACTCACCCTGCAAAGGACCAA	4576
21	H55_(-13)-8	TGGTCCTTTGCAGGGTGAGTG	3785	CACTCACCCTGCAAAGGACCA	4577
21	H55_(-12)-9	GGTCCTTTGCAGGGTGAGTGA	3786	TCACTCACCCTGCAAAGGACC	4578
21	H55_(-11)-10	GTCCTTTGCAGGGTGAGTGAG	3787	CTCACTCACCCTGCAAAGGAC	4579

[表6-13]

21	H55_(-10)-11	TCCTTTGCAGGGTGAGTGAGC	3788	GCTCACTCACCCTGCAAAGGA	4580
21	H55_(-9)-12	CCTTTGCAGGGTGAGTGAGCG	3789	CGCTCACTCACCCTGCAAAGG	4581
21	H55_(-8)-13	CTTTGCAGGGTGAGTGAGCGA	3790	TCGCTCACTCACCCTGCAAAG	4582
21	H55_(-7)-14	TTTGCAGGGTGAGTGAGCGAG	3791	CTCGCTCACTCACCCTGCAAA	4583
21	H55_(-6)-15	TTGCAGGGTGAGTGAGCGAGA	3792	TCTCGCTCACTCACCCTGCAA	4584
21	H55_(-5)-16	TGCAGGGTGAGTGAGCGAGAG	3793	CTCTCGCTCACTCACCCTGCA	4585
21	H55_(-4)-17	GCAGGGTGAGTGAGCGAGAGG	3794	CCTCTCGCTCACTCACCCTGC	4586
21	H55_(-3)-18	CAGGGTGAGTGAGCGAGAGGC	3795	GCCTCTCGCTCACTCACCCTG	4587
21	H55_(-2)-19	AGGGTGAGTGAGCGAGAGGCT	3796	AGCCTCTCGCTCACTCACCCT	4588
21	H55_(-1)-20	GGGTGAGTGAGCGAGAGGCTG	3797	CAGCCTCTCGCTCACTCACCC	4589
21	H55_1-21	GGTGAGTGAGCGAGAGGCTGC	3798	GCAGCCTCTCGCTCACTCACC	4590
21	H55_2-22	GTGAGTGAGCGAGAGGCTGCT	3799	AGCAGCCTCTCGCTCACTCAC	4591
21	H55_3-23	TGAGTGAGCGAGAGGCTGCTT	3800	AAGCAGCCTCTCGCTCACTCA	4592
21	H55_4-24	GAGTGAGCGAGAGGCTGCTTT	3801	AAAGCAGCCTCTCGCTCACTC	4593
21	H55_5-25	AGTGAGCGAGAGGCTGCTTTG	3802	CAAAGCAGCCTCTCGCTCACT	4594
21	H55_6-26	GTGAGCGAGAGGCTGCTTTGG	3803	CCAAAGCAGCCTCTCGCTCAC	4595
21	H55_7-27	TGAGCGAGAGGCTGCTTTGGA	3804	TCCAAAGCAGCCTCTCGCTCA	4596
21	H55_8-28	GAGCGAGAGGCTGCTTTGGAA	3805	TTCCAAAGCAGCCTCTCGCTC	4597
21	H55_9-29	AGCGAGAGGCTGCTTTGGAAG	3806	CTTCCAAAGCAGCCTCTCGCT	4598
21	H55_10-30	GCGAGAGGCTGCTTTGGAAGA	3807	TCTTCCAAAGCAGCCTCTCGC	4599
21	H55_11-31	CGAGAGGCTGCTTTGGAAGAA	3808	TTCTTCCAAAGCAGCCTCTCG	4600
21	H55_12-32	GAGAGGCTGCTTTGGAAGAAA	3809	TTTCTTCCAAAGCAGCCTCTC	4601
21	H55_13-33	AGAGGCTGCTTTGGAAGAAAC	3810	GTTTCTTCCAAAGCAGCCTCT	4602
21	H55_14-34	GAGGCTGCTTTGGAAGAAACT	3811	AGTTTCTTCCAAAGCAGCCTC	4603
21	H55_15-35	AGGCTGCTTTGGAAGAAACTC	3812	GAGTTTCTTCCAAAGCAGCCT	4604

[表6-14]

21	H55_16-36	GGCTGCTTTGGAAGAAACTCA	3813	TGAGTTTCTTCCAAAGCAGCC	4605
21	H55_17-37	GCTGCTTTGGAAGAAACTCAT	3814	ATGAGTTTCTTCCAAAGCAGC	4606
21	H55_18-38	CTGCTTTGGAAGAAACTCATA	3815	TATGAGTTTCTTCCAAAGCAG	4607
21	H55_19-39	TGCTTTGGAAGAAACTCATAG	3816	CTATGAGTTTCTTCCAAAGCA	4608
21	H55_20-40	GCTTTGGAAGAAACTCATAGA	3817	TCTATGAGTTTCTTCCAAAGC	4609
21	H55_21-41	CTTTGGAAGAAACTCATAGAT	3818	ATCTATGAGTTTCTTCCAAAG	4610
21	H55_22-42	TTTGGAAGAAACTCATAGATT	3819	AATCTATGAGTTTCTTCCAAA	4611
21	H55_23-43	TTGGAAGAAACTCATAGATTA	3820	TAATCTATGAGTTTCTTCCAA	4612
21	H55_24-44	TGGAAGAAACTCATAGATTAC	3821	GTAATCTATGAGTTTCTTCCA	4613
22	H55_(-25)-(-4)	CATCTGAACATTTGGTCCTTTG	3822	CAAAGGACCAAATGTTCAGATG	4614
22	H55_(-24)-(-3)	ATCTGAACATTTGGTCCTTTGC	3823	GCAAAGGACCAAATGTTCAGAT	4615
22	H55_(-23)-(-2)	TCTGAACATTTGGTCCTTTGCA	3824	TGCAAAGGACCAAATGTTCAGA	4616
22	H55_(-22)-(-1)	CTGAACATTTGGTCCTTTGCAG	3825	CTGCAAAGGACCAAATGTTCAG	4617
22	H55_(-21)-1	TGAACATTTGGTCCTTTGCAGG	3826	CCTGCAAAGGACCAAATGTTCA	4618
22	H55_(-20)-2	GAACATTTGGTCCTTTGCAGGG	3827	CCCTGCAAAGGACCAAATGTTC	4619
22	H55_(-19)-3	AACATTTGGTCCTTTGCAGGGT	3828	ACCCTGCAAAGGACCAAATGT	4620
22	H55_(-18)-4	ACATTTGGTCCTTTGCAGGGTG	3829	CACCCTGCAAAGGACCAAATG	4621
22	H55_(-17)-5	CATTTGGTCCTTTGCAGGGTGA	3830	TCACCCTGCAAAGGACCAAAT	4622
22	H55_(-16)-6	ATTTGGTCCTTTGCAGGGTGAG	3831	CTCACCCTGCAAAGGACCAAA	4623
22	H55_(-15)-7	TTTGGTCCTTTGCAGGGTGAGT	3832	ACTCACCCTGCAAAGGACCAA	4624
22	H55_(-14)-8	TTGGTCCTTTGCAGGGTGAGTG	3833	CACTCACCCTGCAAAGGACCA	4625
22	H55_(-13)-9	TGGTCCTTTGCAGGGTGAGTGA	3834	TCACTCACCCTGCAAAGGACC	4626

[表6-15]

22	H55_(-12)-10	GGTCCTTTGCAGGGTGAGTGAG	3835	CTCACTCACCCTGCAAAGGACC	4627
22	H55_(-11)-11	GTCCTTTGCAGGGTGAGTGAGC	3836	GCTCACTCACCCTGCAAAGGAC	4628
22	H55_(-10)-12	TCCTTTGCAGGGTGAGTGAGCG	3837	CGCTCACTCACCCTGCAAAGGA	4629
22	H55_(-9)-13	CCTTTGCAGGGTGAGTGAGCGA	3838	TCGCTCACTCACCCTGCAAAGG	4630
22	H55_(-8)-14	CTTTGCAGGGTGAGTGAGCGAG	3839	CTCGCTCACTCACCCTGCAAAG	4631
22	H55_(-7)-15	TTTGCAGGGTGAGTGAGCGAGA	3840	TCTCGCTCACTCACCCTGCAAA	4632
22	H55_(-6)-16	TTGCAGGGTGAGTGAGCGAGAG	3841	CTCTCGCTCACTCACCCTGCAA	4633
22	H55_(-5)-17	TGCAGGGTGAGTGAGCGAGAGG	3842	CCTCTCGCTCACTCACCCTGCA	4634
22	H55_(-4)-18	GCAGGGTGAGTGAGCGAGAGGC	3843	GCCTCTCGCTCACTCACCCTGC	4635
22	H55_(-3)-19	CAGGGTGAGTGAGCGAGAGGCT	3844	AGCCTCTCGCTCACTCACCCTG	4636
22	H55_(-2)-20	AGGGTGAGTGAGCGAGAGGCTG	3845	CAGCCTCTCGCTCACTCACCCT	4637
22	H55_(-1)-21	GGGTGAGTGAGCGAGAGGCTGC	3846	GCAGCCTCTCGCTCACTCACCC	4638
22	H55_1-22	GGTGAGTGAGCGAGAGGCTGCT	3847	AGCAGCCTCTCGCTCACTCACC	4639
22	H55_2-23	GTGAGTGAGCGAGAGGCTGCTT	3848	AAGCAGCCTCTCGCTCACTCAC	4640
22	H55_3-24	TGAGTGAGCGAGAGGCTGCTTT	3849	AAAGCAGCCTCTCGCTCACTCA	4641
22	H55_4-25	GAGTGAGCGAGAGGCTGCTTTG	3850	CAAAGCAGCCTCTCGCTCACTC	4642
22	H55_5-26	AGTGAGCGAGAGGCTGCTTTGG	3851	CCAAAGCAGCCTCTCGCTCACT	4643
22	H55_6-27	GTGAGCGAGAGGCTGCTTTGGA	3852	TCCAAAGCAGCCTCTCGCTCAC	4644

[表6-16]

22	H55_7-28	TGAGCGAGAGGCTGCTTTGGA A	3853	TTCCAAAGCAGCCTCTCGCTC A	4645
22	H55_8-29	GAGCGAGAGGCTGCTTTGGAA G	3854	CTTCCAAAGCAGCCTCTCGCT C	4646
22	H55_9-30	AGCGAGAGGCTGCTTTGGAAG A	3855	TCTTCCAAAGCAGCCTCTCGC T	4647
22	H55_10-31	GCGAGAGGCTGCTTTGGAAGA A	3856	TTCTTCCAAAGCAGCCTCTCG C	4648
22	H55_11-32	CGAGAGGCTGCTTTGGAAGAA A	3857	TTTCTTCCAAAGCAGCCTCTC G	4649
22	H55_12-33	GAGAGGCTGCTTTGGAAGAAA C	3858	GTTTCTTCCAAAGCAGCCTCT C	4650
22	H55_13-34	AGAGGCTGCTTTGGAAGAAAC T	3859	AGTTTCTTCCAAAGCAGCCTC T	4651
22	H55_14-35	GAGGCTGCTTTGGAAGAAACT C	3860	GAGTTTCTTCCAAAGCAGCCT C	4652
22	H55_15-36	AGGCTGCTTTGGAAGAAACTC A	3861	TGAGTTTCTTCCAAAGCAGCC T	4653
22	H55_16-37	GGCTGCTTTGGAAGAAACTCA T	3862	ATGAGTTTCTTCCAAAGCAGC C	4654
22	H55_17-38	GCTGCTTTGGAAGAAACTCAT A	3863	TATGAGTTTCTTCCAAAGCAG C	4655
22	H55_18-39	CTGCTTTGGAAGAAACTCATA G	3864	CTATGAGTTTCTTCCAAAGCA G	4656
22	H55_19-40	TGCTTTGGAAGAAACTCATAG A	3865	TCTATGAGTTTCTTCCAAAGC A	4657
22	H55_20-41	GCTTTGGAAGAAACTCATAGA T	3866	ATCTATGAGTTTCTTCCAAAG C	4658
22	H55_21-42	CTTTGGAAGAAACTCATAGAT T	3867	AATCTATGAGTTTCTTCCAAA G	4659
22	H55_22-43	TTTGGAAGAAACTCATAGATT A	3868	TAATCTATGAGTTTCTTCCAA A	4660
22	H55_23-44	TTGGAAGAAACTCATAGATTA C	3869	GTAATCTATGAGTTTCTTCCA A	4661
22	H55_24-45	TGGAAGAAACTCATAGATTAC T	3870	AGTAATCTATGAGTTTCTTCC A	4662

[表6-17]

23	H55_(-26)-(-4)	GCATCTGAACATTTGGTCCTTTG	3871	CAAAGGACCAAATGTTCAGATGC	4663
23	H55_(-25)-(-3)	CATCTGAACATTTGGTCCTTTGC	3872	GCAAAGGACCAAATGTTCAGATG	4664
23	H55_(-24)-(-2)	ATCTGAACATTTGGTCCTTTGCA	3873	TGCAAAGGACCAAATGTTCAGAT	4665
23	H55_(-23)-(-1)	TCTGAACATTTGGTCCTTTGCAG	3874	CTGCAAAGGACCAAATGTTCAGA	4666
23	H55_(-22)-1	CTGAACATTTGGTCCTTTGCAGG	3875	CCTGCAAAGGACCAAATGTTCAG	4667
23	H55_(-21)-2	TGAACATTTGGTCCTTTGCAGGG	3876	CCCTGCAAAGGACCAAATGTTCA	4668
23	H55_(-20)-3	GAACATTTGGTCCTTTGCAGGGT	3877	ACCCTGCAAAGGACCAAATGTTC	4669
23	H55_(-19)-4	AACATTTGGTCCTTTGCAGGGTG	3878	CACCCTGCAAAGGACCAAATGTT	4670
23	H55_(-18)-5	ACATTTGGTCCTTTGCAGGGTGA	3879	TCACCCTGCAAAGGACCAAATGT	4671
23	H55_(-17)-6	CATTTGGTCCTTTGCAGGGTGAG	3880	CTCACCCTGCAAAGGACCAAATG	4672
23	H55_(-16)-7	ATTTGGTCCTTTGCAGGGTGAGT	3881	ACTCACCCTGCAAAGGACCAAAT	4673
23	H55_(-15)-8	TTTGGTCCTTTGCAGGGTGAGTG	3882	CACTCACCCTGCAAAGGACCAAA	4674
23	H55_(-14)-9	TTGGTCCTTTGCAGGGTGAGTGA	3883	TCACTCACCCTGCAAAGGACCAA	4675
23	H55_(-13)-10	TGGTCCTTTGCAGGGTGAGTGAG	3884	CTCACTCACCCTGCAAAGGACCA	4676
23	H55_(-12)-11	GGTCCTTTGCAGGGTGAGTGAGC	3885	GCTCACTCACCCTGCAAAGGACC	4677
23	H55_(-11)-12	GTCCTTTGCAGGGTGAGTGAGCG	3886	CGCTCACTCACCCTGCAAAGGAC	4678
23	H55_(-10)-13	TCCTTTGCAGGGTGAGTGAGCGA	3887	TCGCTCACTCACCCTGCAAAGGA	4679
23	H55_(-9)-14	CCTTTGCAGGGTGAGTGAGCGAG	3888	CTCGCTCACTCACCCTGCAAAGG	4680

[表6-18]

23	H55_(-8)-15	CTTTGCAGGGTGAGTGAGCGAGA	3889	TCTCGCTCACTCACCCTGCAAAG	4681
23	H55_(-7)-16	TTTGCAGGGTGAGTGAGCGAGAG	3890	CTCTCGCTCACTCACCCTGCAAA	4682
23	H55_(-6)-17	TTGCAGGGTGAGTGAGCGAGAGG	3891	CCTCTCGCTCACTCACCCTGCAA	4683
23	H55_(-5)-18	TGCAGGGTGAGTGAGCGAGAGGC	3892	GCCTCTCGCTCACTCACCCTGCA	4684
23	H55_(-4)-19	GCAGGGTGAGTGAGCGAGAGGCT	3893	AGCCTCTCGCTCACTCACCCTGC	4685
23	H55_(-3)-20	CAGGGTGAGTGAGCGAGAGGCTG	3894	CAGCCTCTCGCTCACTCACCCTG	4686
23	H55_(-2)-21	AGGGTGAGTGAGCGAGAGGCTGC	3895	GCAGCCTCTCGCTCACTCACCCT	4687
23	H55_(-1)-22	GGGTGAGTGAGCGAGAGGCTGCT	3896	AGCAGCCTCTCGCTCACTCACCC	4688
23	H55_1-23	GGTGAGTGAGCGAGAGGCTGCTT	3897	AAGCAGCCTCTCGCTCACTCACC	4689
23	H55_2-24	GTGAGTGAGCGAGAGGCTGCTTT	3898	AAAGCAGCCTCTCGCTCACTCAC	4690
23	H55_3-25	TGAGTGAGCGAGAGGCTGCTTTG	3899	CAAAGCAGCCTCTCGCTCACTCA	4691
23	H55_4-26	GAGTGAGCGAGAGGCTGCTTTGG	3900	CCAAAGCAGCCTCTCGCTCACTC	4692
23	H55_5-27	AGTGAGCGAGAGGCTGCTTTGGA	3901	TCCAAAGCAGCCTCTCGCTCACT	4693
23	H55_6-28	GTGAGCGAGAGGCTGCTTTGGAA	3902	TTCCAAAGCAGCCTCTCGCTCAC	4694
23	H55_7-29	TGAGCGAGAGGCTGCTTTGGAAG	3903	CTTCCAAAGCAGCCTCTCGCTCA	4695
23	H55_8-30	GAGCGAGAGGCTGCTTTGGAAGA	3904	TCTTCCAAAGCAGCCTCTCGCTC	4696
23	H55_9-31	AGCGAGAGGCTGCTTTGGAAGAA	3905	TTCTTCCAAAGCAGCCTCTCGCT	4697
23	H55_10-32	GCGAGAGGCTGCTTTGGAAGAAA	3906	TTTCTTCCAAAGCAGCCTCTCGC	4698

[表6-19]

23	H55_11-33	CGAGAGGCTGCTTTGGAAGAAAC	3907	GTTTCTTCCAAAGCAGCCTCTCG	4699
23	H55_12-34	GAGAGGCTGCTTTGGAAGAAACT	3908	AGTTTCTTCCAAAGCAGCCTCTC	4700
23	H55_13-35	AGAGGCTGCTTTGGAAGAAACTC	3909	GAGTTTCTTCCAAAGCAGCCTCT	4701
23	H55_14-36	GAGGCTGCTTTGGAAGAAACTCA	3910	TGAGTTTCTTCCAAAGCAGCCTC	4702
23	H55_15-37	AGGCTGCTTTGGAAGAAACTCAT	3911	ATGAGTTTCTTCCAAAGCAGCCT	4703
23	H55_16-38	GGCTGCTTTGGAAGAAACTCATA	3912	TATGAGTTTCTTCCAAAGCAGCC	4704
23	H55_17-39	GCTGCTTTGGAAGAAACTCATAG	3913	CTATGAGTTTCTTCCAAAGCAGC	4705
23	H55_18-40	CTGCTTTGGAAGAAACTCATAGA	3914	TCTATGAGTTTCTTCCAAAGCAG	4706
23	H55_19-41	TGCTTTGGAAGAAACTCATAGAT	3915	ATCTATGAGTTTCTTCCAAAGCA	4707
23	H55_20-42	GCTTTGGAAGAAACTCATAGATT	3916	AATCTATGAGTTTCTTCCAAAGC	4708
23	H55_21-43	CTTTGGAAGAAACTCATAGATTA	3917	TAATCTATGAGTTTCTTCCAAAG	4709
23	H55_22-44	TTTGGAAGAAACTCATAGATTAC	3918	GTAATCTATGAGTTTCTTCCAAA	4710
23	H55_23-45	TTGGAAGAAACTCATAGATTACT	3919	AGTAATCTATGAGTTTCTTCCAA	4711
23	H55_24-46	TGGAAGAAACTCATAGATTACTG	3920	CAGTAATCTATGAGTTTCTTCCA	4712
24	H55_(-27)-(-4)	TGCATCTGAACATTTGGTCCTTTG	3921	CAAAGGACCAAATGTTCAGATGCA	4713
24	H55_(-26)-(-3)	GCATCTGAACATTTGGTCCTTTGC	3922	GCAAAGGACCAAATGTTCAGATGC	4714
24	H55_(-25)-(-2)	CATCTGAACATTTGGTCCTTTGCA	3923	TGCAAAGGACCAAATGTTCAGATG	4715
24	H55_(-24)-(-1)	ATCTGAACATTTGGTCCTTTGCAG	3924	CTGCAAAGGACCAAATGTTCAGAT	4716

[表6-20]

24	H55_(-23)-1	TCTGAACATTTGGTCCTTTGCAGG	3925	CCTGCAAAGGACCAAATGTTCAGA	4717
24	H55_(-22)-2	CTGAACATTTGGTCCTTTGCAGGG	3926	CCCTGCAAAGGACCAAATGTTCAG	4718
24	H55_(-21)-3	TGAACATTTGGTCCTTTGCAGGGT	3927	ACCCTGCAAAGGACCAAATGTTCA	4719
24	H55_(-20)-4	GAACATTTGGTCCTTTGCAGGGTG	3928	CACCCTGCAAAGGACCAAATGTTC	4720
24	H55_(-19)-5	AACATTTGGTCCTTTGCAGGGTGA	3929	TCACCCTGCAAAGGACCAAATGTT	4721
24	H55_(-18)-6	ACATTTGGTCCTTTGCAGGGTGAG	3930	CTCACCCTGCAAAGGACCAAATGT	4722
24	H55_(-17)-7	CATTTGGTCCTTTGCAGGGTGAGT	3931	ACTCACCCTGCAAAGGACCAAATG	4723
24	H55_(-16)-8	ATTTGGTCCTTTGCAGGGTGAGTG	3932	CACTCACCCTGCAAAGGACCAAAT	4724
24	H55_(-15)-9	TTTGGTCCTTTGCAGGGTGAGTGA	3933	TCACTCACCCTGCAAAGGACCAAA	4725
24	H55_(-14)-10	TTGGTCCTTTGCAGGGTGAGTGAG	3934	CTCACTCACCCTGCAAAGGACCAA	4726
24	H55_(-13)-11	TGGTCCTTTGCAGGGTGAGTGAGC	3935	GCTCACTCACCCTGCAAAGGACCA	4727
24	H55_(-12)-12	GGTCCTTTGCAGGGTGAGTGAGCG	3936	CGCTCACTCACCCTGCAAAGGACC	4728
24	H55_(-11)-13	GTCCTTTGCAGGGTGAGTGAGCGA	3937	TCGCTCACTCACCCTGCAAAGGAC	4729
24	H55_(-10)-14	TCCTTTGCAGGGTGAGTGAGCGAG	3938	CTCGCTCACTCACCCTGCAAAGGA	4730
24	H55_(-9)-15	CCTTTGCAGGGTGAGTGAGCGAGA	3939	TCTCGCTCACTCACCCTGCAAAGG	4731
24	H55_(-8)-16	CTTTGCAGGGTGAGTGAGCGAGAG	3940	CTCTCGCTCACTCACCCTGCAAAG	4732
24	H55_(-7)-17	TTTGCAGGGTGAGTGAGCGAGAGG	3941	CCTCTCGCTCACTCACCCTGCAAA	4733
24	H55_(-6)-18	TTGCAGGGTGAGTGAGCGAGAGGC	3942	GCCTCTCGCTCACTCACCCTGCAA	4734

[表6-21]

24	H55_(-5)-19	TGCAGGGTGAGTGAGCGAGAGGCT	3943	AGCCTCTCGCTCACTCACCCTGCA	4735
24	H55_(-4)-20	GCAGGGTGAGTGAGCGAGAGGCTG	3944	CAGCCTCTCGCTCACTCACCCTGC	4736
24	H55_(-3)-21	CAGGGTGAGTGAGCGAGAGGCTGC	3945	GCAGCCTCTCGCTCACTCACCCTG	4737
24	H55_(-2)-22	AGGGTGAGTGAGCGAGAGGCTGCT	3946	AGCAGCCTCTCGCTCACTCACCCT	4738
24	H55_(-1)-23	GGGTGAGTGAGCGAGAGGCTGCTT	3947	AAGCAGCCTCTCGCTCACTCACCC	4739
24	H55_1-24	GGTGAGTGAGCGAGAGGCTGCTTT	3948	AAAGCAGCCTCTCGCTCACTCACC	4740
24	H55_2-25	GTGAGTGAGCGAGAGGCTGCTTTG	3949	CAAAGCAGCCTCTCGCTCACTCAC	4741
24	H55_3-26	TGAGTGAGCGAGAGGCTGCTTTGG	3950	CCAAAGCAGCCTCTCGCTCACTCA	4742
24	H55_4-27	GAGTGAGCGAGAGGCTGCTTTGGA	3951	TCCAAAGCAGCCTCTCGCTCACTC	4743
24	H55_5-28	AGTGAGCGAGAGGCTGCTTTGGAA	3952	TTCCAAAGCAGCCTCTCGCTCACT	4744
24	H55_6-29	GTGAGCGAGAGGCTGCTTTGGAAG	3953	CTTCCAAAGCAGCCTCTCGCTCAC	4745
24	H55_7-30	TGAGCGAGAGGCTGCTTTGGAAGA	3954	TCTTCCAAAGCAGCCTCTCGCTCA	4746
24	H55_8-31	GAGCGAGAGGCTGCTTTGGAAGAA	3955	TTCTTCCAAAGCAGCCTCTCGCTC	4747
24	H55_9-32	AGCGAGAGGCTGCTTTGGAAGAAA	3956	TTTCTTCCAAAGCAGCCTCTCGCT	4748
24	H55_10-33	GCGAGAGGCTGCTTTGGAAGAAAC	3957	GTTTCTTCCAAAGCAGCCTCTCGC	4749
24	H55_11-34	CGAGAGGCTGCTTTGGAAGAAACT	3958	AGTTTCTTCCAAAGCAGCCTCTCG	4750
24	H55_12-35	GAGAGGCTGCTTTGGAAGAAACTC	3959	GAGTTTCTTCCAAAGCAGCCTCTC	4751
24	H55_13-36	AGAGGCTGCTTTGGAAGAAACTCA	3960	TGAGTTTCTTCCAAAGCAGCCTCT	4752

[表6-22]

24	H55_14-37	GAGGCTGCTTTGGAAGAAACTCAT	3961	ATGAGTTTCTTCCAAAGCAGCCTC	4753
24	H55_15-38	AGGCTGCTTTGGAAGAAACTCATA	3962	TATGAGTTTCTTCCAAAGCAGCCT	4754
24	H55_16-39	GGCTGCTTTGGAAGAAACTCATAG	3963	CTATGAGTTTCTTCCAAAGCAGCC	4755
24	H55_17-40	GCTGCTTTGGAAGAAACTCATAGA	3964	TCTATGAGTTTCTTCCAAAGCAGC	4756
24	H55_18-41	CTGCTTTGGAAGAAACTCATAGAT	3965	ATCTATGAGTTTCTTCCAAAGCAG	4757
24	H55_19-42	TGCTTTGGAAGAAACTCATAGATT	3966	AATCTATGAGTTTCTTCCAAAGCA	4758
24	H55_20-43	GCTTTGGAAGAAACTCATAGATTA	3967	TAATCTATGAGTTTCTTCCAAAGC	4759
24	H55_21-44	CTTTGGAAGAAACTCATAGATTAC	3968	GTAATCTATGAGTTTCTTCCAAAG	4760
24	H55_22-45	TTTGGAAGAAACTCATAGATTACT	3969	AGTAATCTATGAGTTTCTTCCAAA	4761
24	H55_23-46	TTGGAAGAAACTCATAGATTACTG	3970	CAGTAATCTATGAGTTTCTTCCAA	4762
24	H55_24-47	TGGAAGAAACTCATAGATTACTGC	3971	GCAGTAATCTATGAGTTTCTTCCA	4763
25	H55_(-28)-(-4)	TTGCATCTGAACATTTGGTCCTTTG	3972	CAAAGGACCAAATGTTCAGATGCAA	4764
25	H55_(-27)-(-3)	TGCATCTGAACATTTGGTCCTTTGC	3973	GCAAAGGACCAAATGTTCAGATGCA	4765
25	H55_(-26)-(-2)	GCATCTGAACATTTGGTCCTTTGCA	3974	TGCAAAGGACCAAATGTTCAGATGC	4766
25	H55_(-25)-(-1)	CATCTGAACATTTGGTCCTTTGCAG	3975	CTGCAAAGGACCAAATGTTCAGATG	4767
25	H55_(-24)-1	ATCTGAACATTTGGTCCTTTGCAGG	3976	CCTGCAAAGGACCAAATGTTCAGAT	4768
25	H55_(-23)-2	TCTGAACATTTGGTCCTTTGCAGGG	3977	CCCTGCAAAGGACCAAATGTTCAGA	4769
25	H55_(-22)-3	CTGAACATTTGGTCCTTTGCAGGGT	3978	ACCCTGCAAAGGACCAAATGTTCAG	4770

[表6-23]

25	H55_(-21)-4	TGAACATTTGGTCCTTTGCAGGGTG	3979	CACCCTGCAAAGGACCAAATGTTCA	4771
25	H55_(-20)-5	GAACATTTGGTCCTTTGCAGGGTGA	3980	TCACCCTGCAAAGGACCAAATGTTC	4772
25	H55_(-19)-6	AACATTTGGTCCTTTGCAGGGTGAG	3981	CTCACCCTGCAAAGGACCAAATGTT	4773
25	H55_(-18)-7	ACATTTGGTCCTTTGCAGGGTGAGT	3982	ACTCACCCTGCAAAGGACCAAATGT	4774
25	H55_(-17)-8	CATTTGGTCCTTTGCAGGGTGAGTG	3983	CACTCACCCTGCAAAGGACCAAATG	4775
25	H55_(-16)-9	ATTTGGTCCTTTGCAGGGTGAGTGA	3984	TCACTCACCCTGCAAAGGACCAAAT	4776
25	H55_(-15)-10	TTTGGTCCTTTGCAGGGTGAGTGAG	3985	CTCACTCACCCTGCAAAGGACCAAA	4777
25	H55_(-14)-11	TTGGTCCTTTGCAGGGTGAGTGAGC	3986	GCTCACTCACCCTGCAAAGGACCAA	4778
25	H55_(-13)-12	TGGTCCTTTGCAGGGTGAGTGAGCG	3987	CGCTCACTCACCCTGCAAAGGACCA	4779
25	H55_(-12)-13	GGTCCTTTGCAGGGTGAGTGAGCGA	3988	TCGCTCACTCACCCTGCAAAGGACC	4780
25	H55_(-11)-14	GTCCTTTGCAGGGTGAGTGAGCGAG	3989	CTCGCTCACTCACCCTGCAAAGGAC	4781
25	H55_(-10)-15	TCCTTTGCAGGGTGAGTGAGCGAGA	3990	TCTCGCTCACTCACCCTGCAAAGGA	4782
25	H55_(-9)-16	CCTTTGCAGGGTGAGTGAGCGAGAG	3991	CTCTCGCTCACTCACCCTGCAAAGG	4783
25	H55_(-8)-17	CTTTGCAGGGTGAGTGAGCGAGAGG	3992	CCTCTCGCTCACTCACCCTGCAAAG	4784
25	H55_(-7)-18	TTTGCAGGGTGAGTGAGCGAGAGGC	3993	GCCTCTCGCTCACTCACCCTGCAAA	4785
25	H55_(-6)-19	TTGCAGGGTGAGTGAGCGAGAGGCT	3994	AGCCTCTCGCTCACTCACCCTGCAA	4786
25	H55_(-5)-20	TGCAGGGTGAGTGAGCGAGAGGCTG	3995	CAGCCTCTCGCTCACTCACCCTGCA	4787
25	H55_(-4)-21	GCAGGGTGAGTGAGCGAGAGGCTGC	3996	GCAGCCTCTCGCTCACTCACCCTGC	4788

[表6-24]

25	H55_(-3)-22	CAGGGTGAGTGAGCGAGAGGCTGCT	3997	AGCAGCCTCTCGCTCACTCACCCTG	4789
25	H55_(-2)-23	AGGGTGAGTGAGCGAGAGGCTGCTT	3998	AAGCAGCCTCTCGCTCACTCACCCT	4790
25	H55_(-1)-24	GGGTGAGTGAGCGAGAGGCTGCTTT	3999	AAAGCAGCCTCTCGCTCACTCACCC	4791
25	H55_1-25	GGTGAGTGAGCGAGAGGCTGCTTTG	4000	CAAAGCAGCCTCTCGCTCACTCACC	4792
25	H55_2-26	GTGAGTGAGCGAGAGGCTGCTTTGG	4001	CCAAAGCAGCCTCTCGCTCACTCAC	4793
25	H55_3-27	TGAGTGAGCGAGAGGCTGCTTTGGA	4002	TCCAAAGCAGCCTCTCGCTCACTCA	4794
25	H55_4-28	GAGTGAGCGAGAGGCTGCTTTGGAA	4003	TTCCAAAGCAGCCTCTCGCTCACTC	4795
25	H55_5-29	AGTGAGCGAGAGGCTGCTTTGGAAG	4004	CTTCCAAAGCAGCCTCTCGCTCACT	4796
25	H55_6-30	GTGAGCGAGAGGCTGCTTTGGAAGA	4005	TCTTCCAAAGCAGCCTCTCGCTCAC	4797
25	H55_7-31	TGAGCGAGAGGCTGCTTTGGAAGAA	4006	TTCTTCCAAAGCAGCCTCTCGCTCA	4798
25	H55_8-32	GAGCGAGAGGCTGCTTTGGAAGAAA	4007	TTTCTTCCAAAGCAGCCTCTCGCTC	4799
25	H55_9-33	AGCGAGAGGCTGCTTTGGAAGAAAC	4008	GTTTCTTCCAAAGCAGCCTCTCGCT	4800
25	H55_10-34	GCGAGAGGCTGCTTTGGAAGAAACT	4009	AGTTTCTTCCAAAGCAGCCTCTCGC	4801
25	H55_11-35	CGAGAGGCTGCTTTGGAAGAAACTC	4010	GAGTTTCTTCCAAAGCAGCCTCTCG	4802
25	H55_12-36	GAGAGGCTGCTTTGGAAGAAACTCA	4011	TGAGTTTCTTCCAAAGCAGCCTCTC	4803
25	H55_13-37	AGAGGCTGCTTTGGAAGAAACTCAT	4012	ATGAGTTTCTTCCAAAGCAGCCTCT	4804
25	H55_14-38	GAGGCTGCTTTGGAAGAAACTCATA	4013	TATGAGTTTCTTCCAAAGCAGCCTC	4805
25	H55_15-39	AGGCTGCTTTGGAAGAAACTCATAG	4014	CTATGAGTTTCTTCCAAAGCAGCCT	4806

[表6-25]

25	H55_16-40	GGCTGCTTTGGAAGAAACTCATAGA	4015	TCTATGAGTTTCTTCCAAAGCAGCC	4807
25	H55_17-41	GCTGCTTTGGAAGAAACTCATAGAT	4016	ATCTATGAGTTTCTTCCAAAGCAGC	4808
25	H55_18-42	CTGCTTTGGAAGAAACTCATAGATT	4017	AATCTATGAGTTTCTTCCAAAGCAG	4809
25	H55_19-43	TGCTTTGGAAGAAACTCATAGATTA	4018	TAATCTATGAGTTTCTTCCAAAGCA	4810
25	H55_20-44	GCTTTGGAAGAAACTCATAGATTAC	4019	GTAATCTATGAGTTTCTTCCAAAGC	4811
25	H55_21-45	CTTTGGAAGAAACTCATAGATTACT	4020	AGTAATCTATGAGTTTCTTCCAAAG	4812
25	H55_22-46	TTTGGAAGAAACTCATAGATTACTG	4021	CAGTAATCTATGAGTTTCTTCCAAA	4813
25	H55_23-47	TTGGAAGAAACTCATAGATTACTGC	4022	GCAGTAATCTATGAGTTTCTTCCAA	4814
25	H55_24-48	TGGAAGAAACTCATAGATTACTGCA	4023	TGCAGTAATCTATGAGTTTCTTCCA	4815
26	H55_(-29)-(-4)	ATTGCATCTGAACATTTGGTCCTTTG	4024	CAAAGGACCAAATGTTCAGATGCAAT	4816
26	H55_(-28)-(-3)	TTGCATCTGAACATTTGGTCCTTTGC	4025	GCAAAGGACCAAATGTTCAGATGCAA	4817
26	H55_(-27)-(-2)	TGCATCTGAACATTTGGTCCTTTGCA	4026	TGCAAAGGACCAAATGTTCAGATGCA	4818
26	H55_(-26)-(-1)	GCATCTGAACATTTGGTCCTTTGCAG	4027	CTGCAAAGGACCAAATGTTCAGATGC	4819
26	H55_(-25)-1	CATCTGAACATTTGGTCCTTTGCAGG	4028	CCTGCAAAGGACCAAATGTTCAGATG	4820
26	H55_(-24)-2	ATCTGAACATTTGGTCCTTTGCAGGG	4029	CCCTGCAAAGGACCAAATGTTCAGAT	4821
26	H55_(-23)-3	TCTGAACATTTGGTCCTTTGCAGGGT	4030	ACCCTGCAAAGGACCAAATGTTCAGA	4822
26	H55_(-22)-4	CTGAACATTTGGTCCTTTGCAGGGTG	4031	CACCCTGCAAAGGACCAAATGTTCAG	4823
26	H55_(-21)-5	TGAACATTTGGTCCTTTGCAGGGTGA	4032	TCACCCTGCAAAGGACCAAATGTTCA	4824

[表6-26]

26	H55_(-20)-6	GAACATTTGGTCCTTTGCAGGGTGAG	4033	CTCACCCTGCAAAGGACCAAATGTTC	4825
26	H55_(-19)-7	AACATTTGGTCCTTTGCAGGGTGAGT	4034	ACTCACCCTGCAAAGGACCAAATGTT	4826
26	H55_(-18)-8	ACATTTGGTCCTTTGCAGGGTGAGTG	4035	CACTCACCCTGCAAAGGACCAAATGT	4827
26	H55_(-17)-9	CATTTGGTCCTTTGCAGGGTGAGTGA	4036	TCACTCACCCTGCAAAGGACCAAATG	4828
26	H55_(-16)-10	ATTTGGTCCTTTGCAGGGTGAGTGAG	4037	CTCACTCACCCTGCAAAGGACCAAAT	4829
26	H55_(-15)-11	TTTGGTCCTTTGCAGGGTGAGTGAGC	4038	GCTCACTCACCCTGCAAAGGACCAAA	4830
26	H55_(-14)-12	TTGGTCCTTTGCAGGGTGAGTGAGCG	4039	CGCTCACTCACCCTGCAAAGGACCAA	4831
26	H55_(-13)-13	TGGTCCTTTGCAGGGTGAGTGAGCGA	4040	TCGCTCACTCACCCTGCAAAGGACCA	4832
26	H55_(-12)-14	GGTCCTTTGCAGGGTGAGTGAGCGAG	4041	CTCGCTCACTCACCCTGCAAAGGACC	4833
26	H55_(-11)-15	GTCCTTTGCAGGGTGAGTGAGCGAGA	4042	TCTCGCTCACTCACCCTGCAAAGGAC	4834
26	H55_(-10)-16	TCCTTTGCAGGGTGAGTGAGCGAGAG	4043	CTCTCGCTCACTCACCCTGCAAAGGA	4835
26	H55_(-9)-17	CCTTTGCAGGGTGAGTGAGCGAGAGG	4044	CCTCTCGCTCACTCACCCTGCAAAGG	4836
26	H55_(-8)-18	CTTTGCAGGGTGAGTGAGCGAGAGGC	4045	GCCTCTCGCTCACTCACCCTGCAAAG	4837
26	H55_(-7)-19	TTTGCAGGGTGAGTGAGCGAGAGGCT	4046	AGCCTCTCGCTCACTCACCCTGCAAA	4838
26	H55_(-6)-20	TTGCAGGGTGAGTGAGCGAGAGGCTG	4047	CAGCCTCTCGCTCACTCACCCTGCAA	4839
26	H55_(-5)-21	TGCAGGGTGAGTGAGCGAGAGGCTGC	4048	GCAGCCTCTCGCTCACTCACCCTGCA	4840
26	H55_(-4)-22	GCAGGGTGAGTGAGCGAGAGGCTGCT	4049	AGCAGCCTCTCGCTCACTCACCCTGC	4841
26	H55_(-3)-23	CAGGGTGAGTGAGCGAGAGGCTGCTT	4050	AAGCAGCCTCTCGCTCACTCACCCTG	4842

[表6-27]

26	H55_(-2)-24	AGGGTGAGTGAGCGAGAGGCTGCTTT	4051	AAAGCAGCCTCTCGCTCACTCACCCT	4843
26	H55_(-1)-25	GGGTGAGTGAGCGAGAGGCTGCTTTG	4052	CAAAGCAGCCTCTCGCTCACTCACCC	4844
26	H55_1-26	GGTGAGTGAGCGAGAGGCTGCTTTGG	4053	CCAAAGCAGCCTCTCGCTCACTCACC	4845
26	H55_2-27	GTGAGTGAGCGAGAGGCTGCTTTGGA	4054	TCCAAAGCAGCCTCTCGCTCACTCAC	4846
26	H55_3-28	TGAGTGAGCGAGAGGCTGCTTTGGAA	4055	TTCCAAAGCAGCCTCTCGCTCACTCA	4847
26	H55_4-29	GAGTGAGCGAGAGGCTGCTTTGGAAG	4056	CTTCCAAAGCAGCCTCTCGCTCACTC	4848
26	H55_5-30	AGTGAGCGAGAGGCTGCTTTGGAAGA	4057	TCTTCCAAAGCAGCCTCTCGCTCACT	4849
26	H55_6-31	GTGAGCGAGAGGCTGCTTTGGAAGAA	4058	TTCTTCCAAAGCAGCCTCTCGCTCAC	4850
26	H55_7-32	TGAGCGAGAGGCTGCTTTGGAAGAAA	4059	TTTCTTCCAAAGCAGCCTCTCGCTCA	4851
26	H55_8-33	GAGCGAGAGGCTGCTTTGGAAGAAAC	4060	GTTTCTTCCAAAGCAGCCTCTCGCTC	4852
26	H55_9-34	AGCGAGAGGCTGCTTTGGAAGAAACT	4061	AGTTTCTTCCAAAGCAGCCTCTCGCT	4853
26	H55_10-35	GCGAGAGGCTGCTTTGGAAGAAACTC	4062	GAGTTTCTTCCAAAGCAGCCTCTCGC	4854
26	H55_11-36	CGAGAGGCTGCTTTGGAAGAAACTCA	4063	TGAGTTTCTTCCAAAGCAGCCTCTCG	4855
26	H55_12-37	GAGAGGCTGCTTTGGAAGAAACTCAT	4064	ATGAGTTTCTTCCAAAGCAGCCTCTC	4856
26	H55_13-38	AGAGGCTGCTTTGGAAGAAACTCATA	4065	TATGAGTTTCTTCCAAAGCAGCCTCT	4857
26	H55_14-39	GAGGCTGCTTTGGAAGAAACTCATAG	4066	CTATGAGTTTCTTCCAAAGCAGCCTC	4858
26	H55_15-40	AGGCTGCTTTGGAAGAAACTCATAGA	4067	TCTATGAGTTTCTTCCAAAGCAGCCT	4859
26	H55_16-41	GGCTGCTTTGGAAGAAACTCATAGAT	4068	ATCTATGAGTTTCTTCCAAAGCAGCC	4860

[表6-28]

26	H55_17-42	GCTGCTTTGGAAGAAACTCATAGATT	4069	AATCTATGAGTTTCTTCCAAAGCAGC	4861
26	H55_18-43	CTGCTTTGGAAGAAACTCATAGATTA	4070	TAATCTATGAGTTTCTTCCAAAGCAG	4862
26	H55_19-44	TGCTTTGGAAGAAACTCATAGATTAC	4071	GTAATCTATGAGTTTCTTCCAAAGCA	4863
26	H55_20-45	GCTTTGGAAGAAACTCATAGATTACT	4072	AGTAATCTATGAGTTTCTTCCAAAGC	4864
26	H55_21-46	CTTTGGAAGAAACTCATAGATTACTG	4073	CAGTAATCTATGAGTTTCTTCCAAAG	4865
26	H55_22-47	TTTGGAAGAAACTCATAGATTACTGC	4074	GCAGTAATCTATGAGTTTCTTCCAAA	4866
26	H55_23-48	TTGGAAGAAACTCATAGATTACTGCA	4075	TGCAGTAATCTATGAGTTTCTTCCAA	4867
26	H55_24-49	TGGAAGAAACTCATAGATTACTGCAA	4076	TTGCAGTAATCTATGAGTTTCTTCCA	4868
27	H55_(-30)-(-4)	AATTGCATCTGAACATTTGGTCCTTTG	4077	CAAAGGACCAAATGTTCAGATGCAATT	4869
27	H55_(-29)-(-3)	ATTGCATCTGAACATTTGGTCCTTTGC	4078	GCAAAGGACCAAATGTTCAGATGCAAT	4870
27	H55_(-28)-(-2)	TTGCATCTGAACATTTGGTCCTTTGCA	4079	TGCAAAGGACCAAATGTTCAGATGCAA	4871
27	H55_(-27)-(-1)	TGCATCTGAACATTTGGTCCTTTGCAG	4080	CTGCAAAGGACCAAATGTTCAGATGCA	4872
27	H55_(-26)-1	GCATCTGAACATTTGGTCCTTTGCAGG	4081	CCTGCAAAGGACCAAATGTTCAGATGC	4873
27	H55_(-25)-2	CATCTGAACATTTGGTCCTTTGCAGGG	4082	CCCTGCAAAGGACCAAATGTTCAGATG	4874
27	H55_(-24)-3	ATCTGAACATTTGGTCCTTTGCAGGGT	4083	ACCCTGCAAAGGACCAAATGTTCAGAT	4875
27	H55_(-23)-4	TCTGAACATTTGGTCCTTTGCAGGGTG	4084	CACCCTGCAAAGGACCAAATGTTCAGA	4876
27	H55_(-22)-5	CTGAACATTTGGTCCTTTGCAGGGTGA	4085	TCACCCTGCAAAGGACCAAATGTTCAG	4877
27	H55_(-21)-6	TGAACATTTGGTCCTTTGCAGGGTGAG	4086	CTCACCCTGCAAAGGACCAAATGTTCA	4878

[表6-29]

27	H55_(-20)-7	GAACATTTGGTCCTTTGCAGGGTGAGT	4087	ACTCACCCTGCAAAGGACCAAATGTTC	4879
27	H55_(-19)-8	AACATTTGGTCCTTTGCAGGGTGAGTG	4088	CACTCACCCTGCAAAGGACCAAATGTT	4880
27	H55_(-18)-9	ACATTTGGTCCTTTGCAGGGTGAGTGA	4089	TCACTCACCCTGCAAAGGACCAAATGT	4881
27	H55_(-17)-10	CATTTGGTCCTTTGCAGGGTGAGTGAG	4090	CTCACTCACCCTGCAAAGGACCAAATG	4882
27	H55_(-16)-11	ATTTGGTCCTTTGCAGGGTGAGTGAGC	4091	GCTCACTCACCCTGCAAAGGACCAAAT	4883
27	H55_(-15)-12	TTTGGTCCTTTGCAGGGTGAGTGAGCG	4092	CGCTCACTCACCCTGCAAAGGACCAAA	4884
27	H55_(-14)-13	TTGGTCCTTTGCAGGGTGAGTGAGCGA	4093	TCGCTCACTCACCCTGCAAAGGACCAA	4885
27	H55_(-13)-14	TGGTCCTTTGCAGGGTGAGTGAGCGAG	4094	CTCGCTCACTCACCCTGCAAAGGACCA	4886
27	H55_(-12)-15	GGTCCTTTGCAGGGTGAGTGAGCGAGA	4095	TCTCGCTCACTCACCCTGCAAAGGACC	4887
27	H55_(-11)-16	GTCCTTTGCAGGGTGAGTGAGCGAGAG	4096	CTCTCGCTCACTCACCCTGCAAAGGAC	4888
27	H55_(-10)-17	TCCTTTGCAGGGTGAGTGAGCGAGAGG	4097	CCTCTCGCTCACTCACCCTGCAAAGGA	4889
27	H55_(-9)-18	CCTTTGCAGGGTGAGTGAGCGAGAGGC	4098	GCCTCTCGCTCACTCACCCTGCAAAGG	4890
27	H55_(-8)-19	CTTTGCAGGGTGAGTGAGCGAGAGGCT	4099	AGCCTCTCGCTCACTCACCCTGCAAAG	4891
27	H55_(-7)-20	TTTGCAGGGTGAGTGAGCGAGAGGCTG	4100	CAGCCTCTCGCTCACTCACCCTGCAAA	4892
27	H55_(-6)-21	TTGCAGGGTGAGTGAGCGAGAGGCTGC	4101	GCAGCCTCTCGCTCACTCACCCTGCAA	4893
27	H55_(-5)-22	TGCAGGGTGAGTGAGCGAGAGGCTGCT	4102	AGCAGCCTCTCGCTCACTCACCCTGCA	4894
27	H55_(-4)-23	GCAGGGTGAGTGAGCGAGAGGCTGCTT	4103	AAGCAGCCTCTCGCTCACTCACCCTGC	4895
27	H55_(-3)-24	CAGGGTGAGTGAGCGAGAGGCTGCTTT	4104	AAAGCAGCCTCTCGCTCACTCACCCTG	4896

[表6-30]

27	H55_(-2)-25	AGGGTGAGTGAGCGAGAGGCTGCTTTG	4105	CAAAGCAGCCTCTCGCTCACTCACCCT	4897
27	H55_(-1)-26	GGGTGAGTGAGCGAGAGGCTGCTTTGG	4106	CCAAAGCAGCCTCTCGCTCACTCACCC	4898
27	H55_1-27	GGTGAGTGAGCGAGAGGCTGCTTTGGA	4107	TCCAAAGCAGCCTCTCGCTCACTCACC	4899
27	H55_2-28	GTGAGTGAGCGAGAGGCTGCTTTGGAA	4108	TTCCAAAGCAGCCTCTCGCTCACTCAC	4900
27	H55_3-29	TGAGTGAGCGAGAGGCTGCTTTGGAAG	4109	CTTCCAAAGCAGCCTCTCGCTCACTCA	4901
27	H55_4-30	GAGTGAGCGAGAGGCTGCTTTGGAAGA	4110	TCTTCCAAAGCAGCCTCTCGCTCACTC	4902
27	H55_5-31	AGTGAGCGAGAGGCTGCTTTGGAAGAA	4111	TTCTTCCAAAGCAGCCTCTCGCTCACT	4903
27	H55_6-32	GTGAGCGAGAGGCTGCTTTGGAAGAAA	4112	TTTCTTCCAAAGCAGCCTCTCGCTCAC	4904
27	H55_7-33	TGAGCGAGAGGCTGCTTTGGAAGAAAC	4113	GTTTCTTCCAAAGCAGCCTCTCGCTCA	4905
27	H55_8-34	GAGCGAGAGGCTGCTTTGGAAGAAACT	4114	AGTTTCTTCCAAAGCAGCCTCTCGCTC	4906
27	H55_9-35	AGCGAGAGGCTGCTTTGGAAGAAACTC	4115	GAGTTTCTTCCAAAGCAGCCTCTCGCT	4907
27	H55_10-36	GCGAGAGGCTGCTTTGGAAGAAACTCA	4116	TGAGTTTCTTCCAAAGCAGCCTCTCGC	4908
27	H55_11-37	CGAGAGGCTGCTTTGGAAGAAACTCAT	4117	ATGAGTTTCTTCCAAAGCAGCCTCTCG	4909
27	H55_12-38	GAGAGGCTGCTTTGGAAGAAACTCATA	4118	TATGAGTTTCTTCCAAAGCAGCCTCTC	4910
27	H55_13-39	AGAGGCTGCTTTGGAAGAAACTCATAG	4119	CTATGAGTTTCTTCCAAAGCAGCCTCT	4911
27	H55_14-40	GAGGCTGCTTTGGAAGAAACTCATAGA	4120	TCTATGAGTTTCTTCCAAAGCAGCCTC	4912
27	H55_15-41	AGGCTGCTTTGGAAGAAACTCATAGAT	4121	ATCTATGAGTTTCTTCCAAAGCAGCCT	4913
27	H55_16-42	GGCTGCTTTGGAAGAAACTCATAGATT	4122	AATCTATGAGTTTCTTCCAAAGCAGCC	4914

[表6-31]

27	H55_17-43	GCTGCTTTGGAAGAAACTCATAGATTA	4123	TAATCTATGAGTTTCTTCCAAAGCAGC	4915
27	H55_18-44	CTGCTTTGGAAGAAACTCATAGATTAC	4124	GTAATCTATGAGTTTCTTCCAAAGCAG	4916
27	H55_19-45	TGCTTTGGAAGAAACTCATAGATTACT	4125	AGTAATCTATGAGTTTCTTCCAAAGCA	4917
27	H55_20-46	GCTTTGGAAGAAACTCATAGATTACTG	4126	CAGTAATCTATGAGTTTCTTCCAAAGC	4918
27	H55_21-47	CTTTGGAAGAAACTCATAGATTACTGC	4127	GCAGTAATCTATGAGTTTCTTCCAAAG	4919
27	H55_22-48	TTTGGAAGAAACTCATAGATTACTGCA	4128	TGCAGTAATCTATGAGTTTCTTCCAAA	4920
27	H55_23-49	TTGGAAGAAACTCATAGATTACTGCAA	4129	TTGCAGTAATCTATGAGTTTCTTCCAA	4921
27	H55_24-50	TGGAAGAAACTCATAGATTACTGCAAC	4130	GTTGCAGTAATCTATGAGTTTCTTCCA	4922
28	H55_(-31)-(-4)	TAATTGCATCTGAACATTTGGTCCTTTG	4131	CAAAGGACCAAATGTTCAGATGCAATTA	4923
28	H55_(-30)-(-3)	AATTGCATCTGAACATTTGGTCCTTTGC	4132	GCAAAGGACCAAATGTTCAGATGCAATT	4924
28	H55_(-29)-(-2)	ATTGCATCTGAACATTTGGTCCTTTGCA	4133	TGCAAAGGACCAAATGTTCAGATGCAAT	4925
28	H55_(-28)-(-1)	TTGCATCTGAACATTTGGTCCTTTGCAG	4134	CTGCAAAGGACCAAATGTTCAGATGCAA	4926
28	H55_(-27)-1	TGCATCTGAACATTTGGTCCTTTGCAGG	4135	CCTGCAAAGGACCAAATGTTCAGATGCA	4927
28	H55_(-26)-2	GCATCTGAACATTTGGTCCTTTGCAGGG	4136	CCCTGCAAAGGACCAAATGTTCAGATGC	4928
28	H55_(-25)-3	CATCTGAACATTTGGTCCTTTGCAGGGT	4137	ACCCTGCAAAGGACCAAATGTTCAGATG	4929
28	H55_(-24)-4	ATCTGAACATTTGGTCCTTTGCAGGGTG	4138	CACCCTGCAAAGGACCAAATGTTCAGAT	4930
28	H55_(-23)-5	TCTGAACATTTGGTCCTTTGCAGGGTGA	4139	TCACCCTGCAAAGGACCAAATGTTCAGA	4931
28	H55_(-22)-6	CTGAACATTTGGTCCTTTGCAGGGTGAG	4140	CTCACCCTGCAAAGGACCAAATGTTCAG	4932

[表6-32]

28	H55_(-21)-7	TGAACATTTGGTCCTTTGCAGGGTGAGT	4141	ACTCACCCTGCAAAGGACCAAATGTTCA	4933
28	H55_(-20)-8	GAACATTTGGTCCTTTGCAGGGTGAGTG	4142	CACTCACCCTGCAAAGGACCAAATGTTC	4934
28	H55_(-19)-9	AACATTTGGTCCTTTGCAGGGTGAGTGA	4143	TCACTCACCCTGCAAAGGACCAAATGTT	4935
28	H55_(-18)-10	ACATTTGGTCCTTTGCAGGGTGAGTGAG	4144	CTCACTCACCCTGCAAAGGACCAAATGT	4936
28	H55_(-17)-11	CATTTGGTCCTTTGCAGGGTGAGTGAGC	4145	GCTCACTCACCCTGCAAAGGACCAAATG	4937
28	H55_(-16)-12	ATTTGGTCCTTTGCAGGGTGAGTGAGCG	4146	CGCTCACTCACCCTGCAAAGGACCAAAT	4938
28	H55_(-15)-13	TTTGGTCCTTTGCAGGGTGAGTGAGCGA	4147	TCGCTCACTCACCCTGCAAAGGACCAAA	4939
28	H55_(-14)-14	TTGGTCCTTTGCAGGGTGAGTGAGCGAG	4148	CTCGCTCACTCACCCTGCAAAGGACCAA	4940
28	H55_(-13)-15	TGGTCCTTTGCAGGGTGAGTGAGCGAGA	4149	TCTCGCTCACTCACCCTGCAAAGGACCA	4941
28	H55_(-12)-16	GGTCCTTTGCAGGGTGAGTGAGCGAGAG	4150	CTCTCGCTCACTCACCCTGCAAAGGACC	4942
28	H55_(-11)-17	GTCCTTTGCAGGGTGAGTGAGCGAGAGG	4151	CCTCTCGCTCACTCACCCTGCAAAGGAC	4943
28	H55_(-10)-18	TCCTTTGCAGGGTGAGTGAGCGAGAGGC	4152	GCCTCTCGCTCACTCACCCTGCAAAGGA	4944
28	H55_(-9)-19	CCTTTGCAGGGTGAGTGAGCGAGAGGCT	4153	AGCCTCTCGCTCACTCACCCTGCAAAGG	4945
28	H55_(-8)-20	CTTTGCAGGGTGAGTGAGCGAGAGGCTG	4154	CAGCCTCTCGCTCACTCACCCTGCAAAG	4946
28	H55_(-7)-21	TTTGCAGGGTGAGTGAGCGAGAGGCTGC	4155	GCAGCCTCTCGCTCACTCACCCTGCAAA	4947
28	H55_(-6)-22	TTGCAGGGTGAGTGAGCGAGAGGCTGCT	4156	AGCAGCCTCTCGCTCACTCACCCTGCAA	4948
28	H55_(-5)-23	TGCAGGGTGAGTGAGCGAGAGGCTGCTT	4157	AAGCAGCCTCTCGCTCACTCACCCTGCA	4949
28	H55_(-4)-24	GCAGGGTGAGTGAGCGAGAGGCTGCTTT	4158	AAAGCAGCCTCTCGCTCACTCACCCTGC	4950

[表6-33]

28	H55_(-3)-25	CAGGGTGAGTGAGCGAGAGGCTGCTTTG	4159	CAAAGCAGCCTCTCGCTCACTCACCCTG	4951
28	H55_(-2)-26	AGGGTGAGTGAGCGAGAGGCTGCTTTGG	4160	CCAAAGCAGCCTCTCGCTCACTCACCCT	4952
28	H55_(-1)-27	GGGTGAGTGAGCGAGAGGCTGCTTTGGA	4161	TCCAAAGCAGCCTCTCGCTCACTCACCC	4953
28	H55_1-28	GGTGAGTGAGCGAGAGGCTGCTTTGGAA	4162	TTCCAAAGCAGCCTCTCGCTCACTCACC	4954
28	H55_2-29	GTGAGTGAGCGAGAGGCTGCTTTGGAAG	4163	CTTCCAAAGCAGCCTCTCGCTCACTCAC	4955
28	H55_3-30	TGAGTGAGCGAGAGGCTGCTTTGGAAGA	4164	TCTTCCAAAGCAGCCTCTCGCTCACTCA	4956
28	H55_4-31	GAGTGAGCGAGAGGCTGCTTTGGAAGAA	4165	TTCTTCCAAAGCAGCCTCTCGCTCACTC	4957
28	H55_5-32	AGTGAGCGAGAGGCTGCTTTGGAAGAAA	4166	TTTCTTCCAAAGCAGCCTCTCGCTCACT	4958
28	H55_6-33	GTGAGCGAGAGGCTGCTTTGGAAGAAAC	4167	GTTTCTTCCAAAGCAGCCTCTCGCTCAC	4959
28	H55_7-34	TGAGCGAGAGGCTGCTTTGGAAGAAACT	4168	AGTTTCTTCCAAAGCAGCCTCTCGCTCA	4960
28	H55_8-35	GAGCGAGAGGCTGCTTTGGAAGAAACTC	4169	GAGTTTCTTCCAAAGCAGCCTCTCGCTC	4961
28	H55_9-36	AGCGAGAGGCTGCTTTGGAAGAAACTCA	4170	TGAGTTTCTTCCAAAGCAGCCTCTCGCT	4962
28	H55_10-37	GCGAGAGGCTGCTTTGGAAGAAACTCAT	4171	ATGAGTTTCTTCCAAAGCAGCCTCTCGC	4963
28	H55_11-38	CGAGAGGCTGCTTTGGAAGAAACTCATA	4172	TATGAGTTTCTTCCAAAGCAGCCTCTCG	4964
28	H55_12-39	GAGAGGCTGCTTTGGAAGAAACTCATAG	4173	CTATGAGTTTCTTCCAAAGCAGCCTCTC	4965
28	H55_13-40	AGAGGCTGCTTTGGAAGAAACTCATAGA	4174	TCTATGAGTTTCTTCCAAAGCAGCCTCT	4966
28	H55_14-41	GAGGCTGCTTTGGAAGAAACTCATAGAT	4175	ATCTATGAGTTTCTTCCAAAGCAGCCTC	4967
28	H55_15-42	AGGCTGCTTTGGAAGAAACTCATAGATT	4176	AATCTATGAGTTTCTTCCAAAGCAGCCT	4968

[表6-34]

28	H55_16-43	GGCTGCTTTGGAAGAAACTCATAGATTA	4177	TAATCTATGAGTTTCTTCCAAAGCAGCC	4969
28	H55_17-44	GCTGCTTTGGAAGAAACTCATAGATTAC	4178	GTAATCTATGAGTTTCTTCCAAAGCAGC	4970
28	H55_18-45	CTGCTTTGGAAGAAACTCATAGATTACT	4179	AGTAATCTATGAGTTTCTTCCAAAGCAG	4971
28	H55_19-46	TGCTTTGGAAGAAACTCATAGATTACTG	4180	CAGTAATCTATGAGTTTCTTCCAAAGCA	4972
28	H55_20-47	GCTTTGGAAGAAACTCATAGATTACTGC	4181	GCAGTAATCTATGAGTTTCTTCCAAAGC	4973
28	H55_21-48	CTTTGGAAGAAACTCATAGATTACTGCA	4182	TGCAGTAATCTATGAGTTTCTTCCAAAG	4974
28	H55_22-49	TTTGGAAGAAACTCATAGATTACTGCAA	4183	TTGCAGTAATCTATGAGTTTCTTCCAAA	4975
28	H55_23-50	TTGGAAGAAACTCATAGATTACTGCAAC	4184	GTTGCAGTAATCTATGAGTTTCTTCCAA	4976
28	H55_24-51	TGGAAGAAACTCATAGATTACTGCAACA	4185	TGTTGCAGTAATCTATGAGTTTCTTCCA	4977
29	H55_(-32)-(-4)	ATAATTGCATCTGAACATTTGGTCCTTTG	4186	CAAAGGACCAAATGTTCAGATGCAATTAT	4978
29	H55_(-31)-(-3)	TAATTGCATCTGAACATTTGGTCCTTTGC	4187	GCAAAGGACCAAATGTTCAGATGCAATTA	4979
29	H55_(-30)-(-2)	AATTGCATCTGAACATTTGGTCCTTTGCA	4188	TGCAAAGGACCAAATGTTCAGATGCAATT	4980
29	H55_(-29)-(-1)	ATTGCATCTGAACATTTGGTCCTTTGCAG	4189	CTGCAAAGGACCAAATGTTCAGATGCAAT	4981
29	H55_(-28)-1	TTGCATCTGAACATTTGGTCCTTTGCAGG	4190	CCTGCAAAGGACCAAATGTTCAGATGCAA	4982
29	H55_(-27)-2	TGCATCTGAACATTTGGTCCTTTGCAGGG	4191	CCCTGCAAAGGACCAAATGTTCAGATGCA	4983
29	H55_(-26)-3	GCATCTGAACATTTGGTCCTTTGCAGGGT	4192	ACCCTGCAAAGGACCAAATGTTCAGATGC	4984
29	H55_(-25)-4	CATCTGAACATTTGGTCCTTTGCAGGGTG	4193	CACCCTGCAAAGGACCAAATGTTCAGATG	4985
29	H55_(-24)-5	ATCTGAACATTTGGTCCTTTGCAGGGTGA	4194	TCACCCTGCAAAGGACCAAATGTTCAGAT	4986

[表6-35]

29	H55_(-23)-6	TCTGAACATTTGGTCCTTTGCAGGGTGAG	4195	CTCACCCTGCAAAGGACCAAATGTTCAGA	4987
29	H55_(-22)-7	CTGAACATTTGGTCCTTTGCAGGGTGAGT	4196	ACTCACCCTGCAAAGGACCAAATGTTCAG	4988
29	H55_(-21)-8	TGAACATTTGGTCCTTTGCAGGGTGAGTG	4197	CACTCACCCTGCAAAGGACCAAATGTTCA	4989
29	H55_(-20)-9	GAACATTTGGTCCTTTGCAGGGTGAGTGA	4198	TCACTCACCCTGCAAAGGACCAAATGTTC	4990
29	H55_(-19)-10	AACATTTGGTCCTTTGCAGGGTGAGTGAG	4199	CTCACTCACCCTGCAAAGGACCAAATGTT	4991
29	H55_(-18)-11	ACATTTGGTCCTTTGCAGGGTGAGTGAGC	4200	GCTCACTCACCCTGCAAAGGACCAAATGT	4992
29	H55_(-17)-12	CATTTGGTCCTTTGCAGGGTGAGTGAGCG	4201	CGCTCACTCACCCTGCAAAGGACCAAATG	4993
29	H55_(-16)-13	ATTTGGTCCTTTGCAGGGTGAGTGAGCGA	4202	TCGCTCACTCACCCTGCAAAGGACCAAAT	4994
29	H55_(-15)-14	TTTGGTCCTTTGCAGGGTGAGTGAGCGAG	4203	CTCGCTCACTCACCCTGCAAAGGACCAAA	4995
29	H55_(-14)-15	TTGGTCCTTTGCAGGGTGAGTGAGCGAGA	4204	TCTCGCTCACTCACCCTGCAAAGGACCAA	4996
29	H55_(-13)-16	TGGTCCTTTGCAGGGTGAGTGAGCGAGAG	4205	CTCTCGCTCACTCACCCTGCAAAGGACCA	4997
29	H55_(-12)-17	GGTCCTTTGCAGGGTGAGTGAGCGAGAGG	4206	CCTCTCGCTCACTCACCCTGCAAAGGACC	4998
29	H55_(-11)-18	GTCCTTTGCAGGGTGAGTGAGCGAGAGGC	4207	GCCTCTCGCTCACTCACCCTGCAAAGGAC	4999
29	H55_(-10)-19	TCCTTTGCAGGGTGAGTGAGCGAGAGGCT	4208	AGCCTCTCGCTCACTCACCCTGCAAAGGA	5000
29	H55_(-9)-20	CCTTTGCAGGGTGAGTGAGCGAGAGGCTG	4209	CAGCCTCTCGCTCACTCACCCTGCAAAGG	5001
29	H55_(-8)-21	CTTTGCAGGGTGAGTGAGCGAGAGGCTGC	4210	GCAGCCTCTCGCTCACTCACCCTGCAAAG	5002
29	H55_(-7)-22	TTTGCAGGGTGAGTGAGCGAGAGGCTGCT	4211	AGCAGCCTCTCGCTCACTCACCCTGCAAA	5003
29	H55_(-6)-23	TTGCAGGGTGAGTGAGCGAGAGGCTGCTT	4212	AAGCAGCCTCTCGCTCACTCACCCTGCAA	5004

[表6-36]

29	H55_(-5)-24	TGCAGGGTGAGTGAGCGAGAGGCTGCTTT	4213	AAAGCAGCCTCTCGCTCACTCACCCTGCA	5005
29	H55_(-4)-25	GCAGGGTGAGTGAGCGAGAGGCTGCTTTG	4214	CAAAGCAGCCTCTCGCTCACTCACCCTGC	5006
29	H55_(-3)-26	CAGGGTGAGTGAGCGAGAGGCTGCTTTGG	4215	CCAAAGCAGCCTCTCGCTCACTCACCCTG	5007
29	H55_(-2)-27	AGGGTGAGTGAGCGAGAGGCTGCTTTGGA	4216	TCCAAAGCAGCCTCTCGCTCACTCACCCT	5008
29	H55_(-1)-28	GGGTGAGTGAGCGAGAGGCTGCTTTGGAA	4217	TTCCAAAGCAGCCTCTCGCTCACTCACCC	5009
29	H55_1-29	GGTGAGTGAGCGAGAGGCTGCTTTGGAAG	4218	CTTCCAAAGCAGCCTCTCGCTCACTCACC	5010
29	H55_2-30	GTGAGTGAGCGAGAGGCTGCTTTGGAAGA	4219	TCTTCCAAAGCAGCCTCTCGCTCACTCAC	5011
29	H55_3-31	TGAGTGAGCGAGAGGCTGCTTTGGAAGAA	4220	TTCTTCCAAAGCAGCCTCTCGCTCACTCA	5012
29	H55_4-32	GAGTGAGCGAGAGGCTGCTTTGGAAGAAA	4221	TTTCTTCCAAAGCAGCCTCTCGCTCACTC	5013
29	H55_5-33	AGTGAGCGAGAGGCTGCTTTGGAAGAAAC	4222	GTTTCTTCCAAAGCAGCCTCTCGCTCACT	5014
29	H55_6-34	GTGAGCGAGAGGCTGCTTTGGAAGAAACT	4223	AGTTTCTTCCAAAGCAGCCTCTCGCTCAC	5015
29	H55_7-35	TGAGCGAGAGGCTGCTTTGGAAGAAACTC	4224	GAGTTTCTTCCAAAGCAGCCTCTCGCTCA	5016
29	H55_8-36	GAGCGAGAGGCTGCTTTGGAAGAAACTCA	4225	TGAGTTTCTTCCAAAGCAGCCTCTCGCTC	5017
29	H55_9-37	AGCGAGAGGCTGCTTTGGAAGAAACTCAT	4226	ATGAGTTTCTTCCAAAGCAGCCTCTCGCT	5018
29	H55_10-38	GCGAGAGGCTGCTTTGGAAGAAACTCATA	4227	TATGAGTTTCTTCCAAAGCAGCCTCTCGC	5019
29	H55_11-39	CGAGAGGCTGCTTTGGAAGAAACTCATAG	4228	CTATGAGTTTCTTCCAAAGCAGCCTCTCG	5020
29	H55_12-40	GAGAGGCTGCTTTGGAAGAAACTCATAGA	4229	TCTATGAGTTTCTTCCAAAGCAGCCTCTC	5021
29	H55_13-41	AGAGGCTGCTTTGGAAGAAACTCATAGAT	4230	ATCTATGAGTTTCTTCCAAAGCAGCCTCT	5022

[表6-37]

29	H55_14-42	GAGGCTGCTTTGGAAGAAACTCATAGATT	4231	AATCTATGAGTTTCTTCCAAAGCAGCCTC	5023
29	H55_15-43	AGGCTGCTTTGGAAGAAACTCATAGATTA	4232	TAATCTATGAGTTTCTTCCAAAGCAGCCT	5024
29	H55_16-44	GGCTGCTTTGGAAGAAACTCATAGATTAC	4233	GTAATCTATGAGTTTCTTCCAAAGCAGCC	5025
29	H55_17-45	GCTGCTTTGGAAGAAACTCATAGATTACT	4234	AGTAATCTATGAGTTTCTTCCAAAGCAGC	5026
29	H55_18-46	CTGCTTTGGAAGAAACTCATAGATTACTG	4235	CAGTAATCTATGAGTTTCTTCCAAAGCAG	5027
29	H55_19-47	TGCTTTGGAAGAAACTCATAGATTACTGC	4236	GCAGTAATCTATGAGTTTCTTCCAAAGCA	5028
29	H55_20-48	GCTTTGGAAGAAACTCATAGATTACTGCA	4237	TGCAGTAATCTATGAGTTTCTTCCAAAGC	5029
29	H55_21-49	CTTTGGAAGAAACTCATAGATTACTGCAA	4238	TTGCAGTAATCTATGAGTTTCTTCCAAAG	5030
29	H55_22-50	TTTGGAAGAAACTCATAGATTACTGCAAC	4239	GTTGCAGTAATCTATGAGTTTCTTCCAAA	5031
29	H55_23-51	TTGGAAGAAACTCATAGATTACTGCAACA	4240	TGTTGCAGTAATCTATGAGTTTCTTCCAA	5032
29	H55_24-52	TGGAAGAAACTCATAGATTACTGCAACAG	4241	CTGTTGCAGTAATCTATGAGTTTCTTCCA	5033
30	H55_(-33)-(-4)	AATAATTGCATCTGAACATTTGGTCCTTTG	4242	CAAAGGACCAAATGTTCAGATGCAATTATT	5034
30	H55_(-32)-(-3)	ATAATTGCATCTGAACATTTGGTCCTTTGC	4243	GCAAAGGACCAAATGTTCAGATGCAATTAT	5035
30	H55_(-31)-(-2)	TAATTGCATCTGAACATTTGGTCCTTTGCA	4244	TGCAAAGGACCAAATGTTCAGATGCAATTA	5036
30	H55_(-30)-(-1)	AATTGCATCTGAACATTTGGTCCTTTGCAG	4245	CTGCAAAGGACCAAATGTTCAGATGCAATT	5037
30	H55_(-29)-1	ATTGCATCTGAACATTTGGTCCTTTGCAGG	4246	CCTGCAAAGGACCAAATGTTCAGATGCAAT	5038
30	H55_(-28)-2	TTGCATCTGAACATTTGGTCCTTTGCAGGG	4247	CCCTGCAAAGGACCAAATGTTCAGATGCAA	5039
30	H55_(-27)-3	TGCATCTGAACATTTGGTCCTTTGCAGGGT	4248	ACCCTGCAAAGGACCAAATGTTCAGATGCA	5040

[表6-38]

30	H55_(-26)-4	GCATCTGAACATTTGGTCCTTTGCAGGGTG	4249	CACCCTGCAAAGGACCAAATGTTCAGATGC	5041
30	H55_(-25)-5	CATCTGAACATTTGGTCCTTTGCAGGGTGA	4250	TCACCCTGCAAAGGACCAAATGTTCAGATG	5042
30	H55_(-24)-6	ATCTGAACATTTGGTCCTTTGCAGGGTGAG	4251	CTCACCCTGCAAAGGACCAAATGTTCAGAT	5043
30	H55_(-23)-7	TCTGAACATTTGGTCCTTTGCAGGGTGAGT	4252	ACTCACCCTGCAAAGGACCAAATGTTCAGA	5044
30	H55_(-22)-8	CTGAACATTTGGTCCTTTGCAGGGTGAGTG	4253	CACTCACCCTGCAAAGGACCAAATGTTCAG	5045
30	H55_(-21)-9	TGAACATTTGGTCCTTTGCAGGGTGAGTGA	4254	TCACTCACCCTGCAAAGGACCAAATGTTCA	5046
30	H55_(-20)-10	GAACATTTGGTCCTTTGCAGGGTGAGTGAG	4255	CTCACTCACCCTGCAAAGGACCAAATGTTC	5047
30	H55_(-19)-11	AACATTTGGTCCTTTGCAGGGTGAGTGAGC	4256	GCTCACTCACCCTGCAAAGGACCAAATGTT	5048
30	H55_(-18)-12	ACATTTGGTCCTTTGCAGGGTGAGTGAGCG	4257	CGCTCACTCACCCTGCAAAGGACCAAATGT	5049
30	H55_(-17)-13	CATTTGGTCCTTTGCAGGGTGAGTGAGCGA	4258	TCGCTCACTCACCCTGCAAAGGACCAAATG	5050
30	H55_(-16)-14	ATTTGGTCCTTTGCAGGGTGAGTGAGCGAG	4259	CTCGCTCACTCACCCTGCAAAGGACCAAAT	5051
30	H55_(-15)-15	TTTGGTCCTTTGCAGGGTGAGTGAGCGAGA	4260	TCTCGCTCACTCACCCTGCAAAGGACCAAA	5052
30	H55_(-14)-16	TTGGTCCTTTGCAGGGTGAGTGAGCGAGAG	4261	CTCTCGCTCACTCACCCTGCAAAGGACCAA	5053
30	H55_(-13)-17	TGGTCCTTTGCAGGGTGAGTGAGCGAGAGG	4262	CCTCTCGCTCACTCACCCTGCAAAGGACCA	5054
30	H55_(-12)-18	GGTCCTTTGCAGGGTGAGTGAGCGAGAGGC	4263	GCCTCTCGCTCACTCACCCTGCAAAGGACC	5055
30	H55_(-11)-19	GTCCTTTGCAGGGTGAGTGAGCGAGAGGCT	4264	AGCCTCTCGCTCACTCACCCTGCAAAGGAC	5056
30	H55_(-10)-20	TCCTTTGCAGGGTGAGTGAGCGAGAGGCTG	4265	CAGCCTCTCGCTCACTCACCCTGCAAAGGA	5057
30	H55_(-9)-21	CCTTTGCAGGGTGAGTGAGCGAGAGGCTGC	4266	GCAGCCTCTCGCTCACTCACCCTGCAAAGG	5058

[表6-39]

30	H55_(-8)-22	CTTTGCAGGGTGAGTGAGCGAGAGGCTGCT	4267	AGCAGCCTCTCGCTCACTCACCCTGCAAAG	5059
30	H55_(-7)-23	TTTGCAGGGTGAGTGAGCGAGAGGCTGCTT	4268	AAGCAGCCTCTCGCTCACTCACCCTGCAAA	5060
30	H55_(-6)-24	TTGCAGGGTGAGTGAGCGAGAGGCTGCTTT	4269	AAAGCAGCCTCTCGCTCACTCACCCTGCAA	5061
30	H55_(-5)-25	TGCAGGGTGAGTGAGCGAGAGGCTGCTTTG	4270	CAAAGCAGCCTCTCGCTCACTCACCCTGCA	5062
30	H55_(-4)-26	GCAGGGTGAGTGAGCGAGAGGCTGCTTTGG	4271	CCAAAGCAGCCTCTCGCTCACTCACCCTGC	5063
30	H55_(-3)-27	CAGGGTGAGTGAGCGAGAGGCTGCTTTGGA	4272	TCCAAAGCAGCCTCTCGCTCACTCACCCTG	5064
30	H55_(-2)-28	AGGGTGAGTGAGCGAGAGGCTGCTTTGGAA	4273	TTCCAAAGCAGCCTCTCGCTCACTCACCCT	5065
30	H55_(-1)-29	GGGTGAGTGAGCGAGAGGCTGCTTTGGAAG	4274	CTTCCAAAGCAGCCTCTCGCTCACTCACCC	5066
30	H55_1-30	GGTGAGTGAGCGAGAGGCTGCTTTGGAAGA	4275	TCTTCCAAAGCAGCCTCTCGCTCACTCACC	5067
30	H55_2-31	GTGAGTGAGCGAGAGGCTGCTTTGGAAGAA	4276	TTCTTCCAAAGCAGCCTCTCGCTCACTCAC	5068
30	H55_3-32	TGAGTGAGCGAGAGGCTGCTTTGGAAGAAA	4277	TTTCTTCCAAAGCAGCCTCTCGCTCACTCA	5069
30	H55_4-33	GAGTGAGCGAGAGGCTGCTTTGGAAGAAAC	4278	GTTTCTTCCAAAGCAGCCTCTCGCTCACTC	5070
30	H55_5-34	AGTGAGCGAGAGGCTGCTTTGGAAGAAACT	4279	AGTTTCTTCCAAAGCAGCCTCTCGCTCACT	5071
30	H55_6-35	GTGAGCGAGAGGCTGCTTTGGAAGAAACTC	4280	GAGTTTCTTCCAAAGCAGCCTCTCGCTCAC	5072
30	H55_7-36	TGAGCGAGAGGCTGCTTTGGAAGAAACTCA	4281	TGAGTTTCTTCCAAAGCAGCCTCTCGCTCA	5073
30	H55_8-37	GAGCGAGAGGCTGCTTTGGAAGAAACTCAT	4282	ATGAGTTTCTTCCAAAGCAGCCTCTCGCTC	5074
30	H55_9-38	AGCGAGAGGCTGCTTTGGAAGAAACTCATA	4283	TATGAGTTTCTTCCAAAGCAGCCTCTCGCT	5075
30	H55_10-39	GCGAGAGGCTGCTTTGGAAGAAACTCATAG	4284	CTATGAGTTTCTTCCAAAGCAGCCTCTCGC	5076

[表6-40]

30	H55_11-40	CGAGAGGCTGCTTTGGAAGAAACTCATAGA	4285	TCTATGAGTTTCTTCCAAAGCAGCCTCTCG	5077
30	H55_12-41	GAGAGGCTGCTTTGGAAGAAACTCATAGAT	4286	ATCTATGAGTTTCTTCCAAAGCAGCCTCTC	5078
30	H55_13-42	AGAGGCTGCTTTGGAAGAAACTCATAGATT	4287	AATCTATGAGTTTCTTCCAAAGCAGCCTCT	5079
30	H55_14-43	GAGGCTGCTTTGGAAGAAACTCATAGATTA	4288	TAATCTATGAGTTTCTTCCAAAGCAGCCTC	5080
30	H55_15-44	AGGCTGCTTTGGAAGAAACTCATAGATTAC	4289	GTAATCTATGAGTTTCTTCCAAAGCAGCCT	5081
30	H55_16-45	GGCTGCTTTGGAAGAAACTCATAGATTACT	4290	AGTAATCTATGAGTTTCTTCCAAAGCAGCC	5082
30	H55_17-46	GCTGCTTTGGAAGAAACTCATAGATTACTG	4291	CAGTAATCTATGAGTTTCTTCCAAAGCAGC	5083
30	H55_18-47	CTGCTTTGGAAGAAACTCATAGATTACTGC	4292	GCAGTAATCTATGAGTTTCTTCCAAAGCAG	5084
30	H55_19-48	TGCTTTGGAAGAAACTCATAGATTACTGCA	4293	TGCAGTAATCTATGAGTTTCTTCCAAAGCA	5085
30	H55_20-49	GCTTTGGAAGAAACTCATAGATTACTGCAA	4294	TTGCAGTAATCTATGAGTTTCTTCCAAAGC	5086
30	H55_21-50	CTTTGGAAGAAACTCATAGATTACTGCAAC	4295	GTTGCAGTAATCTATGAGTTTCTTCCAAAG	5087
30	H55_22-51	TTTGGAAGAAACTCATAGATTACTGCAACA	4296	TGTTGCAGTAATCTATGAGTTTCTTCCAAA	5088
30	H55_23-52	TTGGAAGAAACTCATAGATTACTGCAACAG	4297	CTGTTGCAGTAATCTATGAGTTTCTTCCAA	5089
30	H55_24-53	TGGAAGAAACTCATAGATTACTGCAACAGT	4298	ACTGTTGCAGTAATCTATGAGTTTCTTCCA	5090

[0100] 一実施形態において、本発明の第２のアンチセンスオリゴマーは、

（ａ）配列番号３５０７～４２９８からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列、

（ｂ）配列番号３５０７～４２９８からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列に相補的な塩基配列とストリンジェントな条件下でハイブリダイズする塩基配列、

（ｃ）配列番号３５０７～４２９８からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と８５％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか

１つの塩基配列の長さと比べ±１５％以内の長さを有する塩基配列、又は

（ｄ）前記（ａ）、（ｂ）、及び（ｃ）からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列の一部の塩基配列

に相補的な塩基配列を含む。

[0101] ここで、（ｃ）の塩基配列は、（ａ）の塩基配列の変異型であるが、変異型としては、

（ｃ－１）配列番号３５０７～４２９８からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と８５％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±１５％以内の長さを有する塩基配列、

（ｃ－２）配列番号３５０７～４２９８からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と８６％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±１４％以内の長さを有する塩基配列、

（ｃ－３）配列番号３５０７～４２９８からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と８７％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±１３％以内の長さを有する塩基配列、

（ｃ－４）配列番号３５０７～４２９８からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と８８％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±１２％以内の長さを有する塩基配列、

（ｃ－５）配列番号３５０７～４２９８からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と８９％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±１１％以内の長さを有する塩基配列、

（ｃ－６）配列番号３５０７～４２９８からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と９０％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±１０％以内の長さを有する塩基配列、

（ｃ－７）配列番号３５０７～４２９８からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と９１％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±９％以内の長さを有する塩基配列、

（ｃ－８）配列番号３５０７～４２９８からなる群より選択されるいずれか

１つの塩基配列と９２％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±８％以内の長さを有する塩基配列、

（ｃ－９）配列番号３５０７～４２９８からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と９３％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±７％以内の長さを有する塩基配列、

（ｃ－１０）配列番号３５０７～４２９８からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と９４％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±６％以内の長さを有する塩基配列、

（ｃ－１１）配列番号３５０７～４２９８からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と９５％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±５％以内の長さを有する塩基配列、

（ｃ－１２）配列番号３５０７～４２９８からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と９６％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±４％以内の長さを有する塩基配列、

（ｃ－１３）配列番号３５０７～４２９８からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と９７％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±３％以内の長さを有する塩基配列、

（ｃ－１４）配列番号３５０７～４２９８からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と９８％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±２％以内の長さを有する塩基配列、

（ｃ－１５）配列番号３５０７～４２９８からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と９９％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±１％以内の長さを有する塩基配列、及び

（ｃ－１６）配列番号３５０７～４２９８からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と９９．５％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±０．５％以内の長さを有する塩基配列、も挙げられる。

[0102] 一実施形態において、本発明の第２のアンチセンスオリゴマーは、

（ａ）配列番４２９９～５０９０からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列、若しくは

（ｂ）配列番号４２９９～５０９０からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と８５％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±１５％以内の長さを有する塩基配列を含むか、又は（ａ）若しくは（ｂ）の塩基配列からなる。

[0103] ここで、（ｂ）の塩基配列は、（ａ）の塩基配列の変異型であるが、変異型としては、

（ｂ－１）配列番号４２９９～５０９０からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と８５％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±１５％以内の長さを有する塩基配列、

（ｂ－２）配列番号４２９９～５０９０からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と８６％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±１４％以内の長さを有する塩基配列、

（ｂ－３）配列番号４２９９～５０９０からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と８７％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±１３％以内の長さを有する塩基配列、

（ｂ－４）配列番号４２９９～５０９０からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と８８％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±１２％以内の長さを有する塩基配列、

（ｂ－５）配列番号４２９９～５０９０からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と８９％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±１１％以内の長さを有する塩基配列、

（ｂ－６）配列番号４２９９～５０９０からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と９０％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±１０％以内の長さを有する塩基配列、

（ｂ－７）配列番号４２９９～５０９０からなる群より選択されるいずれか

１つの塩基配列と９１％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±９％以内の長さを有する塩基配列、

（ｂ－８）配列番号４２９９～５０９０からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と９２％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±８％以内の長さを有する塩基配列、

（ｂ－９）配列番号４２９９～５０９０からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と９３％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±７％以内の長さを有する塩基配列、

（ｂ－１０）配列番号４２９９～５０９０からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と９４％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±６％以内の長さを有する塩基配列、

（ｂ－１１）配列番号４２９９～５０９０からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と９５％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±５％以内の長さを有する塩基配列、

（ｂ－１２）配列番号４２９９～５０９０からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と９６％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±４％以内の長さを有する塩基配列、

（ｂ－１３）配列番号４２９９～５０９０からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と９７％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±３％以内の長さを有する塩基配列、

（ｂ－１４）配列番号４２９９～５０９０からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と９８％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±２％以内の長さを有する塩基配列、

（ｂ－１５）配列番号４２９９～５０９０からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と９９％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±１％以内の長さを有する塩基配列、及び

（ｂ－１６）配列番号４２９９～５０９０からなる群より選択されるいずれ

か１つの塩基配列と９９．５％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±０．５％以内の長さを有する塩基配列、も挙げられる。

[0104] 一実施形態において、本発明の第２のアンチセンスオリゴマーは、配列番号４２９９～５０９０からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列を含むか、又は当該塩基配列からなる。

[0105] 一実施形態において、第２のアンチセンスオリゴマーは、配列番号４６９８、４７０２、４７５２、４９２３、４９２６、４９３６、４９５０、及び４９７７からなる群より選択される塩基配列を含むか、又は当該塩基配列からなる。

[0106] 本発明の第３のアンチセンスオリゴマーの標的配列、及びその相補的な配列（アンチセンス配列）の例を以下の表７に示す。

[表7-1]

表７

鎖長 mer	標的部位	標的配列	配列番号	アンチセンス配列(5'-3')	配列番号
15	H45_169-183	AAAAAGAGGTAGGGC	1603	GCCCTACCTCTTTTT	2555
15	H45_170-184	AAAAGAGGTAGGGCG	1604	CGCCCTACCTCTTTT	2556
15	H45_171-185	AAAGAGGTAGGGCGA	1605	TCGCCCTACCTCTTT	2557
15	H45_172-186	AAGAGGTAGGGCGAC	1606	GTCGCCCTACCTCTT	2558
15	H45_173-187	AGAGGTAGGGCGACA	1607	TGTCGCCCTACCTCT	2559
15	H45_174-188	GAGGTAGGGCGACAG	1608	CTGTCGCCCTACCTC	2560

[表7-2]

15	H45_175-189	AGGTAGGGCGACAGA	1609	TCTGTCGCCCTACCT	2561
15	H45_176-190	GGTAGGGCGACAGAT	1610	ATCTGTCGCCCTACC	2562
15	H45_177-191	GTAGGGCGACAGATC	1611	GATCTGTCGCCCTAC	2563
15	H45_178-192	TAGGGCGACAGATCT	1612	AGATCTGTCGCCCTA	2564
15	H45_179-193	AGGGCGACAGATCTA	1613	TAGATCTGTCGCCCT	2565
15	H45_180-194	GGGCGACAGATCTAA	1614	TTAGATCTGTCGCCC	2566
15	H45_181-195	GGCGACAGATCTAAT	1615	ATTAGATCTGTCGCC	2567
15	H45_182-196	GCGACAGATCTAATA	1616	TATTAGATCTGTCGC	2568
15	H45_183-197	CGACAGATCTAATAG	1617	CTATTAGATCTGTCG	2569
15	H45_184-198	GACAGATCTAATAGG	1618	CCTATTAGATCTGTC	2570
15	H45_185-199	ACAGATCTAATAGGA	1619	TCCTATTAGATCTGT	2571
15	H45_186-200	CAGATCTAATAGGAA	1620	TTCCTATTAGATCTG	2572
15	H45_187-201	AGATCTAATAGGAAT	1621	ATTCCTATTAGATCT	2573
15	H45_188-202	GATCTAATAGGAATG	1622	CATTCCTATTAGATC	2574
15	H45_189-203	ATCTAATAGGAATGA	1623	TCATTCCTATTAGAT	2575
15	H45_190-204	TCTAATAGGAATGAA	1624	TTCATTCCTATTAGA	2576
15	H45_191-205	CTAATAGGAATGAAA	1625	TTTCATTCCTATTAG	2577
15	H45_192-206	TAATAGGAATGAAAA	1626	TTTTCATTCCTATTA	2578

[表7-3]

15	H45_193-207	AATAGGAATGAAAAC	1627	GTTTTCATTCCTATT	2579
15	H45_194-208	ATAGGAATGAAAACA	1628	TGTTTTCATTCCTAT	2580
15	H45_195-209	TAGGAATGAAAACAT	1629	ATGTTTTCATTCCTA	2581
15	H45_196-210	AGGAATGAAAACATT	1630	AATGTTTTCATTCCT	2582
15	H45_197-211	GGAATGAAAACATTT	1631	AAATGTTTTCATTCC	2583
15	H45_198-212	GAATGAAAACATTTT	1632	AAAATGTTTTCATTC	2584
15	H45_199-213	AATGAAAACATTTTA	1633	TAAAATGTTTTCATT	2585
15	H45_200-214	ATGAAAACATTTTAG	1634	CTAAAATGTTTTCAT	2586
15	H45_201-215	TGAAAACATTTTAGC	1635	GCTAAAATGTTTTCA	2587
15	H45_202-216	GAAAACATTTTAGCA	1636	TGCTAAAATGTTTTC	2588
15	H45_203-217	AAAACATTTTAGCAG	1637	CTGCTAAAATGTTTT	2589
15	H45_204-218	AAACATTTTAGCAGA	1638	TCTGCTAAAATGTTT	2590
15	H45_205-219	AACATTTTAGCAGAC	1639	GTCTGCTAAAATGTT	2591
15	H45_206-220	ACATTTTAGCAGACT	1640	AGTCTGCTAAAATGT	2592
15	H45_207-221	CATTTTAGCAGACTT	1641	AAGTCTGCTAAAATG	2593
15	H45_208-222	ATTTTAGCAGACTTT	1642	AAAGTCTGCTAAAAT	2594
15	H45_209-223	TTTTAGCAGACTTTT	1643	AAAAGTCTGCTAAAA	2595
15	H45_210-224	TTTAGCAGACTTTTT	1644	AAAAAGTCTGCTAAA	2596

[表7-4]

15	H45_211-225	TTAGCAGACTTTTTA	1645	TAAAAAGTCTGCTAA	2597
15	H45_212-226	TAGCAGACTTTTTAA	1646	TTAAAAAGTCTGCTA	2598
15	H45_213-227	AGCAGACTTTTTAAG	1647	CTTAAAAAGTCTGCT	2599
15	H45_214-228	GCAGACTTTTTAAGC	1648	GCTTAAAAAGTCTGC	2600
15	H45_215-229	CAGACTTTTTAAGCT	1649	AGCTTAAAAAGTCTG	2601
15	H45_216-230	AGACTTTTTAAGCTT	1650	AAGCTTAAAAAGTCT	2602
15	H45_217-231	GACTTTTTAAGCTTT	1651	AAAGCTTAAAAAGTC	2603
15	H45_218-232	ACTTTTTAAGCTTTC	1652	GAAAGCTTAAAAAGT	2604
15	H45_219-233	CTTTTTAAGCTTTCT	1653	AGAAAGCTTAAAAAG	2605
15	H45_220-234	TTTTTAAGCTTTCTT	1654	AAGAAAGCTTAAAAA	2606
16	H45_168-183	AAAAAAGAGGTAGGGC	1655	GCCCTACCTCTTTTTT	2607
16	H45_169-184	AAAAAGAGGTAGGGCG	1656	CGCCCTACCTCTTTTT	2608
16	H45_170-185	AAAAGAGGTAGGGCGA	1657	TCGCCCTACCTCTTTT	2609
16	H45_171-186	AAAGAGGTAGGGCGAC	1658	GTCGCCCTACCTCTTT	2610
16	H45_172-187	AAGAGGTAGGGCGACA	1659	TGTCGCCCTACCTCTT	2611
16	H45_173-188	AGAGGTAGGGCGACAG	1660	CTGTCGCCCTACCTCT	2612
16	H45_174-189	GAGGTAGGGCGACAGA	1661	TCTGTCGCCCTACCTC	2613
16	H45_175-190	AGGTAGGGCGACAGAT	1662	ATCTGTCGCCCTACCT	2614

[表7-5]

16	H45_176-191	GGTAGGGCGACAGATC	1663	GATCTGTCGCCCTACC	2615
16	H45_177-192	GTAGGGCGACAGATCT	1664	AGATCTGTCGCCCTAC	2616
16	H45_178-193	TAGGGCGACAGATCTA	1665	TAGATCTGTCGCCCTA	2617
16	H45_179-194	AGGGCGACAGATCTAA	1666	TTAGATCTGTCGCCCT	2618
16	H45_180-195	GGGCGACAGATCTAAT	1667	ATTAGATCTGTCGCCC	2619
16	H45_181-196	GGCGACAGATCTAATA	1668	TATTAGATCTGTCGCC	2620
16	H45_182-197	GCGACAGATCTAATAG	1669	CTATTAGATCTGTCGC	2621
16	H45_183-198	CGACAGATCTAATAGG	1670	CCTATTAGATCTGTCG	2622
16	H45_184-199	GACAGATCTAATAGGA	1671	TCCTATTAGATCTGTC	2623
16	H45_185-200	ACAGATCTAATAGGAA	1672	TTCCTATTAGATCTGT	2624
16	H45_186-201	CAGATCTAATAGGAAT	1673	ATTCCTATTAGATCTG	2625
16	H45_187-202	AGATCTAATAGGAATG	1674	CATTCCTATTAGATCT	2626
16	H45_188-203	GATCTAATAGGAATGA	1675	TCATTCCTATTAGATC	2627
16	H45_189-204	ATCTAATAGGAATGAA	1676	TTCATTCCTATTAGAT	2628
16	H45_190-205	TCTAATAGGAATGAAA	1677	TTTCATTCCTATTAGA	2629
16	H45_191-206	CTAATAGGAATGAAAA	1678	TTTTCATTCCTATTAG	2630
16	H45_192-207	TAATAGGAATGAAAAC	1679	GTTTTCATTCCTATTA	2631
16	H45_193-208	AATAGGAATGAAAACA	1680	TGTTTTCATTCCTATT	2632

[表7-6]

16	H45_194-209	ATAGGAATGAAAACAT	1681	ATGTTTTCATTCCTAT	2633
16	H45_195-210	TAGGAATGAAAACATT	1682	AATGTTTTCATTCCTA	2634
16	H45_196-211	AGGAATGAAAACATTT	1683	AAATGTTTTCATTCCT	2635
16	H45_197-212	GGAATGAAAACATTTT	1684	AAAATGTTTTCATTCC	2636
16	H45_198-213	GAATGAAAACATTTTA	1685	TAAAATGTTTTCATTC	2637
16	H45_199-214	AATGAAAACATTTTAG	1686	CTAAAATGTTTTCATT	2638
16	H45_200-215	ATGAAAACATTTTAGC	1687	GCTAAAATGTTTTCAT	2639
16	H45_201-216	TGAAAACATTTTAGCA	1688	TGCTAAAATGTTTTCA	2640
16	H45_202-217	GAAAACATTTTAGCAG	1689	CTGCTAAAATGTTTTC	2641
16	H45_203-218	AAAACATTTTAGCAGA	1690	TCTGCTAAAATGTTTT	2642
16	H45_204-219	AAACATTTTAGCAGAC	1691	GTCTGCTAAAATGTTT	2643
16	H45_205-220	AACATTTTAGCAGACT	1692	AGTCTGCTAAAATGTT	2644
16	H45_206-221	ACATTTTAGCAGACTT	1693	AAGTCTGCTAAAATGT	2645
16	H45_207-222	CATTTTAGCAGACTTT	1694	AAAGTCTGCTAAAATG	2646
16	H45_208-223	ATTTTAGCAGACTTTT	1695	AAAAGTCTGCTAAAAT	2647
16	H45_209-224	TTTTAGCAGACTTTTT	1696	AAAAAGTCTGCTAAAA	2648
16	H45_210-225	TTTAGCAGACTTTTTA	1697	TAAAAAGTCTGCTAAA	2649
16	H45_211-226	TTAGCAGACTTTTTAA	1698	TTAAAAAGTCTGCTAA	2650

[表7-7]

16	H45_212-227	TAGCAGACTTTTTAAG	1699	CTTAAAAAGTCTGCTA	2651
16	H45_213-228	AGCAGACTTTTTAAGC	1700	GCTTAAAAAGTCTGCT	2652
16	H45_214-229	GCAGACTTTTTAAGCT	1701	AGCTTAAAAAGTCTGC	2653
16	H45_215-230	CAGACTTTTTAAGCTT	1702	AAGCTTAAAAAGTCTG	2654
16	H45_216-231	AGACTTTTTAAGCTTT	1703	AAAGCTTAAAAAGTCT	2655
16	H45_217-232	GACTTTTTAAGCTTTC	1704	GAAAGCTTAAAAAGTC	2656
16	H45_218-233	ACTTTTTAAGCTTTCT	1705	AGAAAGCTTAAAAAGT	2657
16	H45_219-234	CTTTTTAAGCTTTCTT	1706	AAGAAAGCTTAAAAAG	2658
16	H45_220-235	TTTTTAAGCTTTCTTT	1707	AAAGAAAGCTTAAAAA	2659
17	H45_167-183	GAAAAAAGAGGTAGGGC	1708	GCCCTACCTCTTTTTTC	2660
17	H45_168-184	AAAAAAGAGGTAGGGCG	1709	CGCCCTACCTCTTTTTT	2661
17	H45_169-185	AAAAAGAGGTAGGGCGA	1710	TCGCCCTACCTCTTTTT	2662
17	H45_170-186	AAAAGAGGTAGGGCGAC	1711	GTCGCCCTACCTCTTTT	2663
17	H45_171-187	AAAGAGGTAGGGCGACA	1712	TGTCGCCCTACCTCTTT	2664
17	H45_172-188	AAGAGGTAGGGCGACAG	1713	CTGTCGCCCTACCTCTT	2665
17	H45_173-189	AGAGGTAGGGCGACAGA	1714	TCTGTCGCCCTACCTCT	2666
17	H45_174-190	GAGGTAGGGCGACAGAT	1715	ATCTGTCGCCCTACCTC	2667
17	H45_175-191	AGGTAGGGCGACAGATC	1716	GATCTGTCGCCCTACCT	2668

[表7-8]

17	H45_176-192	GGTAGGGCGACAGATCT	1717	AGATCTGTCGCCCTACC	2669
17	H45_177-193	GTAGGGCGACAGATCTA	1718	TAGATCTGTCGCCCTAC	2670
17	H45_178-194	TAGGGCGACAGATCTAA	1719	TTAGATCTGTCGCCCTA	2671
17	H45_179-195	AGGGCGACAGATCTAAT	1720	ATTAGATCTGTCGCCCT	2672
17	H45_180-196	GGGCGACAGATCTAATA	1721	TATTAGATCTGTCGCCC	2673
17	H45_181-197	GGCGACAGATCTAATAG	1722	CTATTAGATCTGTCGCC	2674
17	H45_182-198	GCGACAGATCTAATAGG	1723	CCTATTAGATCTGTCGC	2675
17	H45_183-199	CGACAGATCTAATAGGA	1724	TCCTATTAGATCTGTCG	2676
17	H45_184-200	GACAGATCTAATAGGAA	1725	TTCCTATTAGATCTGTC	2677
17	H45_185-201	ACAGATCTAATAGGAAT	1726	ATTCCTATTAGATCTGT	2678
17	H45_186-202	CAGATCTAATAGGAATG	1727	CATTCCTATTAGATCTG	2679
17	H45_187-203	AGATCTAATAGGAATGA	1728	TCATTCCTATTAGATCT	2680
17	H45_188-204	GATCTAATAGGAATGAA	1729	TTCATTCCTATTAGATC	2681
17	H45_189-205	ATCTAATAGGAATGAAA	1730	TTTCATTCCTATTAGAT	2682
17	H45_190-206	TCTAATAGGAATGAAAA	1731	TTTTCATTCCTATTAGA	2683
17	H45_191-207	CTAATAGGAATGAAAAC	1732	GTTTTCATTCCTATTAG	2684
17	H45_192-208	TAATAGGAATGAAAACA	1733	TGTTTTCATTCCTATTA	2685
17	H45_193-209	AATAGGAATGAAAACAT	1734	ATGTTTTCATTCCTATT	2686

[表7-9]

17	H45_194-210	ATAGGAATGAAAACATT	1735	AATGTTTTCATTCCTAT	2687
17	H45_195-211	TAGGAATGAAAACATTT	1736	AAATGTTTTCATTCCTA	2688
17	H45_196-212	AGGAATGAAAACATTTT	1737	AAAATGTTTTCATTCCT	2689
17	H45_197-213	GGAATGAAAACATTTTA	1738	TAAAATGTTTTCATTCC	2690
17	H45_198-214	GAATGAAAACATTTTAG	1739	CTAAAATGTTTTCATTC	2691
17	H45_199-215	AATGAAAACATTTTAGC	1740	GCTAAAATGTTTTCATT	2692
17	H45_200-216	ATGAAAACATTTTAGCA	1741	TGCTAAAATGTTTTCAT	2693
17	H45_201-217	TGAAAACATTTTAGCAG	1742	CTGCTAAAATGTTTTCA	2694
17	H45_202-218	GAAAACATTTTAGCAGA	1743	TCTGCTAAAATGTTTTC	2695
17	H45_203-219	AAAACATTTTAGCAGAC	1744	GTCTGCTAAAATGTTTT	2696
17	H45_204-220	AAACATTTTAGCAGACT	1745	AGTCTGCTAAAATGTTT	2697
17	H45_205-221	AACATTTTAGCAGACTT	1746	AAGTCTGCTAAAATGTT	2698
17	H45_206-222	ACATTTTAGCAGACTTT	1747	AAAGTCTGCTAAAATGT	2699
17	H45_207-223	CATTTTAGCAGACTTTT	1748	AAAAGTCTGCTAAAATG	2700
17	H45_208-224	ATTTTAGCAGACTTTTT	1749	AAAAAGTCTGCTAAAAT	2701
17	H45_209-225	TTTTAGCAGACTTTTTA	1750	TAAAAAGTCTGCTAAAA	2702
17	H45_210-226	TTTAGCAGACTTTTTAA	1751	TTAAAAAGTCTGCTAAA	2703
17	H45_211-227	TTAGCAGACTTTTTAAG	1752	CTTAAAAAGTCTGCTAA	2704

[表7-10]

17	H45_212-228	TAGCAGACTTTTTAAGC	1753	GCTTAAAAAGTCTGCTA	2705
17	H45_213-229	AGCAGACTTTTTAAGCT	1754	AGCTTAAAAAGTCTGCT	2706
17	H45_214-230	GCAGACTTTTTAAGCTT	1755	AAGCTTAAAAAGTCTGC	2707
17	H45_215-231	CAGACTTTTTAAGCTTT	1756	AAAGCTTAAAAAGTCTG	2708
17	H45_216-232	AGACTTTTTAAGCTTTC	1757	GAAAGCTTAAAAAGTCT	2709
17	H45_217-233	GACTTTTTAAGCTTTCT	1758	AGAAAGCTTAAAAAGTC	2710
17	H45_218-234	ACTTTTTAAGCTTTCTT	1759	AAGAAAGCTTAAAAAGT	2711
17	H45_219-235	CTTTTTAAGCTTTCTTT	1760	AAAGAAAGCTTAAAAAG	2712
17	H45_220-236	TTTTTAAGCTTTCTTTA	1761	TAAAGAAAGCTTAAAAA	2713
18	H45_166-183	AGAAAAAAGAGGTAGGGC	1762	GCCCTACCTCTTTTTTCT	2714
18	H45_167-184	GAAAAAAGAGGTAGGGCG	1763	CGCCCTACCTCTTTTTTC	2715
18	H45_168-185	AAAAAAGAGGTAGGGCGA	1764	TCGCCCTACCTCTTTTTT	2716
18	H45_169-186	AAAAAGAGGTAGGGCGAC	1765	GTCGCCCTACCTCTTTTT	2717
18	H45_170-187	AAAAGAGGTAGGGCGACA	1766	TGTCGCCCTACCTCTTTT	2718
18	H45_171-188	AAAGAGGTAGGGCGACAG	1767	CTGTCGCCCTACCTCTTT	2719
18	H45_172-189	AAGAGGTAGGGCGACAGA	1768	TCTGTCGCCCTACCTCTT	2720
18	H45_173-190	AGAGGTAGGGCGACAGAT	1769	ATCTGTCGCCCTACCTCT	2721
18	H45_174-191	GAGGTAGGGCGACAGATC	1770	GATCTGTCGCCCTACCTC	2722

[表7-11]

18	H45_175-192	AGGTAGGGCGACAGATCT	1771	AGATCTGTCGCCCTACCT	2723
18	H45_176-193	GGTAGGGCGACAGATCTA	1772	TAGATCTGTCGCCCTACC	2724
18	H45_177-194	GTAGGGCGACAGATCTAA	1773	TTAGATCTGTCGCCCTAC	2725
18	H45_178-195	TAGGGCGACAGATCTAAT	1774	ATTAGATCTGTCGCCCTA	2726
18	H45_179-196	AGGGCGACAGATCTAATA	1775	TATTAGATCTGTCGCCCT	2727
18	H45_180-197	GGGCGACAGATCTAATAG	1776	CTATTAGATCTGTCGCCC	2728
18	H45_181-198	GGCGACAGATCTAATAGG	1777	CCTATTAGATCTGTCGCC	2729
18	H45_182-199	GCGACAGATCTAATAGGA	1778	TCCTATTAGATCTGTCGC	2730
18	H45_183-200	CGACAGATCTAATAGGAA	1779	TTCCTATTAGATCTGTCG	2731
18	H45_184-201	GACAGATCTAATAGGAAT	1780	ATTCCTATTAGATCTGTC	2732
18	H45_185-202	ACAGATCTAATAGGAATG	1781	CATTCCTATTAGATCTGT	2733
18	H45_186-203	CAGATCTAATAGGAATGA	1782	TCATTCCTATTAGATCTG	2734
18	H45_187-204	AGATCTAATAGGAATGAA	1783	TTCATTCCTATTAGATCT	2735
18	H45_188-205	GATCTAATAGGAATGAAA	1784	TTTCATTCCTATTAGATC	2736
18	H45_189-206	ATCTAATAGGAATGAAAA	1785	TTTTCATTCCTATTAGAT	2737
18	H45_190-207	TCTAATAGGAATGAAAAC	1786	GTTTTCATTCCTATTAGA	2738
18	H45_191-208	CTAATAGGAATGAAAACA	1787	TGTTTTCATTCCTATTAG	2739
18	H45_192-209	TAATAGGAATGAAAACAT	1788	ATGTTTTCATTCCTATTA	2740

[表7-12]

18	H45_193-210	AATAGGAATGAAAACATT	1789	AATGTTTTCATTCCTATT	2741
18	H45_194-211	ATAGGAATGAAAACATTT	1790	AAATGTTTTCATTCCTAT	2742
18	H45_195-212	TAGGAATGAAAACATTTT	1791	AAAATGTTTTCATTCCTA	2743
18	H45_196-213	AGGAATGAAAACATTTTA	1792	TAAAATGTTTTCATTCCT	2744
18	H45_197-214	GGAATGAAAACATTTTAG	1793	CTAAAATGTTTTCATTCC	2745
18	H45_198-215	GAATGAAAACATTTTAGC	1794	GCTAAAATGTTTTCATTC	2746
18	H45_199-216	AATGAAAACATTTTAGCA	1795	TGCTAAAATGTTTTCATT	2747
18	H45_200-217	ATGAAAACATTTTAGCAG	1796	CTGCTAAAATGTTTTCAT	2748
18	H45_201-218	TGAAAACATTTTAGCAGA	1797	TCTGCTAAAATGTTTTCA	2749
18	H45_202-219	GAAAACATTTTAGCAGAC	1798	GTCTGCTAAAATGTTTTC	2750
18	H45_203-220	AAAACATTTTAGCAGACT	1799	AGTCTGCTAAAATGTTTT	2751
18	H45_204-221	AAACATTTTAGCAGACTT	1800	AAGTCTGCTAAAATGTTT	2752
18	H45_205-222	AACATTTTAGCAGACTTT	1801	AAAGTCTGCTAAAATGTT	2753
18	H45_206-223	ACATTTTAGCAGACTTTT	1802	AAAAGTCTGCTAAAATGT	2754
18	H45_207-224	CATTTTAGCAGACTTTTT	1803	AAAAAGTCTGCTAAAATG	2755
18	H45_208-225	ATTTTAGCAGACTTTTTA	1804	TAAAAAGTCTGCTAAAAT	2756
18	H45_209-226	TTTTAGCAGACTTTTTAA	1805	TTAAAAAGTCTGCTAAAA	2757
18	H45_210-227	TTTAGCAGACTTTTTAAG	1806	CTTAAAAAGTCTGCTAAA	2758

[表7-13]

18	H45_211-228	TTAGCAGACTTTTTAAGC	1807	GCTTAAAAAGTCTGCTAA	2759
18	H45_212-229	TAGCAGACTTTTTAAGCT	1808	AGCTTAAAAAGTCTGCTA	2760
18	H45_213-230	AGCAGACTTTTTAAGCTT	1809	AAGCTTAAAAAGTCTGCT	2761
18	H45_214-231	GCAGACTTTTTAAGCTTT	1810	AAAGCTTAAAAAGTCTGC	2762
18	H45_215-232	CAGACTTTTTAAGCTTTC	1811	GAAAGCTTAAAAAGTCTG	2763
18	H45_216-233	AGACTTTTTAAGCTTTCT	1812	AGAAAGCTTAAAAAGTCT	2764
18	H45_217-234	GACTTTTTAAGCTTTCTT	1813	AAGAAAGCTTAAAAAGTC	2765
18	H45_218-235	ACTTTTTAAGCTTTCTTT	1814	AAAGAAAGCTTAAAAAGT	2766
18	H45_219-236	CTTTTTAAGCTTTCTTTA	1815	TAAAGAAAGCTTAAAAAG	2767
18	H45_220-237	TTTTTAAGCTTTCTTTAG	1816	CTAAAGAAAGCTTAAAAA	2768
19	H45_165-183	CAGAAAAAAGAGGTAGGGC	1817	GCCCTACCTCTTTTTTCTG	2769
19	H45_166-184	AGAAAAAAGAGGTAGGGCG	1818	CGCCCTACCTCTTTTTTCT	2770
19	H45_167-185	GAAAAAAGAGGTAGGGCGA	1819	TCGCCCTACCTCTTTTTTC	2771
19	H45_168-186	AAAAAAGAGGTAGGGCGAC	1820	GTCGCCCTACCTCTTTTTT	2772
19	H45_169-187	AAAAAGAGGTAGGGCGACA	1821	TGTCGCCCTACCTCTTTTT	2773
19	H45_170-188	AAAAGAGGTAGGGCGACAG	1822	CTGTCGCCCTACCTCTTTT	2774
19	H45_171-189	AAAGAGGTAGGGCGACAGA	1823	TCTGTCGCCCTACCTCTTT	2775
19	H45_172-190	AAGAGGTAGGGCGACAGAT	1824	ATCTGTCGCCCTACCTCTT	2776

[表7-14]

19	H45_173-191	AGAGGTAGGGCGACAGATC	1825	GATCTGTCGCCCTACCTCT	2777
19	H45_174-192	GAGGTAGGGCGACAGATCT	1826	AGATCTGTCGCCCTACCTC	2778
19	H45_175-193	AGGTAGGGCGACAGATCTA	1827	TAGATCTGTCGCCCTACCT	2779
19	H45_176-194	GGTAGGGCGACAGATCTAA	1828	TTAGATCTGTCGCCCTACC	2780
19	H45_177-195	GTAGGGCGACAGATCTAAT	1829	ATTAGATCTGTCGCCCTAC	2781
19	H45_178-196	TAGGGCGACAGATCTAATA	1830	TATTAGATCTGTCGCCCTA	2782
19	H45_179-197	AGGGCGACAGATCTAATAG	1831	CTATTAGATCTGTCGCCCT	2783
19	H45_180-198	GGGCGACAGATCTAATAGG	1832	CCTATTAGATCTGTCGCCC	2784
19	H45_181-199	GGCGACAGATCTAATAGGA	1833	TCCTATTAGATCTGTCGCC	2785
19	H45_182-200	GCGACAGATCTAATAGGAA	1834	TTCCTATTAGATCTGTCGC	2786
19	H45_183-201	CGACAGATCTAATAGGAAT	1835	ATTCCTATTAGATCTGTCG	2787
19	H45_184-202	GACAGATCTAATAGGAATG	1836	CATTCCTATTAGATCTGTC	2788
19	H45_185-203	ACAGATCTAATAGGAATGA	1837	TCATTCCTATTAGATCTGT	2789
19	H45_186-204	CAGATCTAATAGGAATGAA	1838	TTCATTCCTATTAGATCTG	2790
19	H45_187-205	AGATCTAATAGGAATGAAA	1839	TTTCATTCCTATTAGATCT	2791
19	H45_188-206	GATCTAATAGGAATGAAAA	1840	TTTTCATTCCTATTAGATC	2792
19	H45_189-207	ATCTAATAGGAATGAAAAC	1841	GTTTTCATTCCTATTAGAT	2793
19	H45_190-208	TCTAATAGGAATGAAAACA	1842	TGTTTTCATTCCTATTAGA	2794

[表7-15]

19	H45_191-209	CTAATAGGAATGAAAACAT	1843	ATGTTTTCATTCCTATTAG	2795
19	H45_192-210	TAATAGGAATGAAAACATT	1844	AATGTTTTCATTCCTATTA	2796
19	H45_193-211	AATAGGAATGAAAACATTT	1845	AAATGTTTTCATTCCTATT	2797
19	H45_194-212	ATAGGAATGAAAACATTTT	1846	AAAATGTTTTCATTCCTAT	2798
19	H45_195-213	TAGGAATGAAAACATTTTA	1847	TAAAATGTTTTCATTCCTA	2799
19	H45_196-214	AGGAATGAAAACATTTTAG	1848	CTAAAATGTTTTCATTCCT	2800
19	H45_197-215	GGAATGAAAACATTTTAGC	1849	GCTAAAATGTTTTCATTCC	2801
19	H45_198-216	GAATGAAAACATTTTAGCA	1850	TGCTAAAATGTTTTCATTC	2802
19	H45_199-217	AATGAAAACATTTTAGCAG	1851	CTGCTAAAATGTTTTCATT	2803
19	H45_200-218	ATGAAAACATTTTAGCAGA	1852	TCTGCTAAAATGTTTTCAT	2804
19	H45_201-219	TGAAAACATTTTAGCAGAC	1853	GTCTGCTAAAATGTTTTCA	2805
19	H45_202-220	GAAAACATTTTAGCAGACT	1854	AGTCTGCTAAAATGTTTTC	2806
19	H45_203-221	AAAACATTTTAGCAGACTT	1855	AAGTCTGCTAAAATGTTTT	2807
19	H45_204-222	AAACATTTTAGCAGACTTT	1856	AAAGTCTGCTAAAATGTTT	2808
19	H45_205-223	AACATTTTAGCAGACTTTT	1857	AAAAGTCTGCTAAAATGTT	2809
19	H45_206-224	ACATTTTAGCAGACTTTTT	1858	AAAAAGTCTGCTAAAATGT	2810
19	H45_207-225	CATTTTAGCAGACTTTTTA	1859	TAAAAAGTCTGCTAAAATG	2811
19	H45_208-226	ATTTTAGCAGACTTTTTAA	1860	TTAAAAAGTCTGCTAAAAT	2812

[表7-16]

19	H45_209-227	TTTTAGCAGACTTTTTAAG	1861	CTTAAAAAGTCTGCTAAAA	2813
19	H45_210-228	TTTAGCAGACTTTTTAAGC	1862	GCTTAAAAAGTCTGCTAAA	2814
19	H45_211-229	TTAGCAGACTTTTTAAGCT	1863	AGCTTAAAAAGTCTGCTAA	2815
19	H45_212-230	TAGCAGACTTTTTAAGCTT	1864	AAGCTTAAAAAGTCTGCTA	2816
19	H45_213-231	AGCAGACTTTTTAAGCTTT	1865	AAAGCTTAAAAAGTCTGCT	2817
19	H45_214-232	GCAGACTTTTTAAGCTTTC	1866	GAAAGCTTAAAAAGTCTGC	2818
19	H45_215-233	CAGACTTTTTAAGCTTTCT	1867	AGAAAGCTTAAAAAGTCTG	2819
19	H45_216-234	AGACTTTTTAAGCTTTCTT	1868	AAGAAAGCTTAAAAAGTCT	2820
19	H45_217-235	GACTTTTTAAGCTTTCTTT	1869	AAAGAAAGCTTAAAAAGTC	2821
19	H45_218-236	ACTTTTTAAGCTTTCTTTA	1870	TAAAGAAAGCTTAAAAAGT	2822
19	H45_219-237	CTTTTTAAGCTTTCTTTAG	1871	CTAAAGAAAGCTTAAAAAG	2823
19	H45_220-238	TTTTTAAGCTTTCTTTAGA	1872	TCTAAAGAAAGCTTAAAAA	2824
20	H45_164-183	ACAGAAAAAAGAGGTAGGGC	1873	GCCCTACCTCTTTTTTCTGT	2825
20	H45_165-184	CAGAAAAAAGAGGTAGGGCG	1874	CGCCCTACCTCTTTTTTCTG	2826
20	H45_166-185	AGAAAAAAGAGGTAGGGCGA	1875	TCGCCCTACCTCTTTTTTCT	2827
20	H45_167-186	GAAAAAAGAGGTAGGGCGAC	1876	GTCGCCCTACCTCTTTTTTC	2828
20	H45_168-187	AAAAAAGAGGTAGGGCGACA	1877	TGTCGCCCTACCTCTTTTTT	2829
20	H45_169-188	AAAAAGAGGTAGGGCGACAG	1878	CTGTCGCCCTACCTCTTTTT	2830

[表7-17]

20	H45_170-189	AAAAGAGGTAGGGCGACAGA	1879	TCTGTCGCCCTACCTCTTTT	2831
20	H45_171-190	AAAGAGGTAGGGCGACAGAT	1880	ATCTGTCGCCCTACCTCTTT	2832
20	H45_172-191	AAGAGGTAGGGCGACAGATC	1881	GATCTGTCGCCCTACCTCTT	2833
20	H45_173-192	AGAGGTAGGGCGACAGATCT	1882	AGATCTGTCGCCCTACCTCT	2834
20	H45_174-193	GAGGTAGGGCGACAGATCTA	1883	TAGATCTGTCGCCCTACCTC	2835
20	H45_175-194	AGGTAGGGCGACAGATCTAA	1884	TTAGATCTGTCGCCCTACCT	2836
20	H45_176-195	GGTAGGGCGACAGATCTAAT	1885	ATTAGATCTGTCGCCCTACC	2837
20	H45_177-196	GTAGGGCGACAGATCTAATA	1886	TATTAGATCTGTCGCCCTAC	2838
20	H45_178-197	TAGGGCGACAGATCTAATAG	1887	CTATTAGATCTGTCGCCCTA	2839
20	H45_179-198	AGGGCGACAGATCTAATAGG	1888	CCTATTAGATCTGTCGCCCT	2840
20	H45_180-199	GGGCGACAGATCTAATAGGA	1889	TCCTATTAGATCTGTCGCCC	2841
20	H45_181-200	GGCGACAGATCTAATAGGAA	1890	TTCCTATTAGATCTGTCGCC	2842
20	H45_182-201	GCGACAGATCTAATAGGAAT	1891	ATTCCTATTAGATCTGTCGC	2843
20	H45_183-202	CGACAGATCTAATAGGAATG	1892	CATTCCTATTAGATCTGTCG	2844
20	H45_184-203	GACAGATCTAATAGGAATGA	1893	TCATTCCTATTAGATCTGTC	2845
20	H45_185-204	ACAGATCTAATAGGAATGAA	1894	TTCATTCCTATTAGATCTGT	2846
20	H45_186-205	CAGATCTAATAGGAATGAAA	1895	TTTCATTCCTATTAGATCTG	2847
20	H45_187-206	AGATCTAATAGGAATGAAAA	1896	TTTTCATTCCTATTAGATCT	2848

[表7-18]

20	H45_188-207	GATCTAATAGGAATGAAAAC	1897	GTTTTCATTCCTATTAGATC	2849
20	H45_189-208	ATCTAATAGGAATGAAAACA	1898	TGTTTTCATTCCTATTAGAT	2850
20	H45_190-209	TCTAATAGGAATGAAAACAT	1899	ATGTTTTCATTCCTATTAGA	2851
20	H45_191-210	CTAATAGGAATGAAAACATT	1900	AATGTTTTCATTCCTATTAG	2852
20	H45_192-211	TAATAGGAATGAAAACATTT	1901	AAATGTTTTCATTCCTATTA	2853
20	H45_193-212	AATAGGAATGAAAACATTTT	1902	AAAATGTTTTCATTCCTATT	2854
20	H45_194-213	ATAGGAATGAAAACATTTTA	1903	TAAAATGTTTTCATTCCTAT	2855
20	H45_195-214	TAGGAATGAAAACATTTTAG	1904	CTAAAATGTTTTCATTCCTA	2856
20	H45_196-215	AGGAATGAAAACATTTTAGC	1905	GCTAAAATGTTTTCATTCCT	2857
20	H45_197-216	GGAATGAAAACATTTTAGCA	1906	TGCTAAAATGTTTTCATTCC	2858
20	H45_198-217	GAATGAAAACATTTTAGCAG	1907	CTGCTAAAATGTTTTCATTC	2859
20	H45_199-218	AATGAAAACATTTTAGCAGA	1908	TCTGCTAAAATGTTTTCATT	2860
20	H45_200-219	ATGAAAACATTTTAGCAGAC	1909	GTCTGCTAAAATGTTTTCAT	2861
20	H45_201-220	TGAAAACATTTTAGCAGACT	1910	AGTCTGCTAAAATGTTTTCA	2862
20	H45_202-221	GAAAACATTTTAGCAGACTT	1911	AAGTCTGCTAAAATGTTTTC	2863
20	H45_203-222	AAAACATTTTAGCAGACTTT	1912	AAAGTCTGCTAAAATGTTTT	2864
20	H45_204-223	AAACATTTTAGCAGACTTTT	1913	AAAAGTCTGCTAAAATGTTT	2865
20	H45_205-224	AACATTTTAGCAGACTTTTT	1914	AAAAAGTCTGCTAAAATGTT	2866

[表7-19]

20	H45_206-225	ACATTTTAGCAGACTTTTTA	1915	TAAAAAGTCTGCTAAAATGT	2867
20	H45_207-226	CATTTTAGCAGACTTTTTAA	1916	TTAAAAAGTCTGCTAAAATG	2868
20	H45_208-227	ATTTTAGCAGACTTTTTAAG	1917	CTTAAAAAGTCTGCTAAAAT	2869
20	H45_209-228	TTTTAGCAGACTTTTTAAGC	1918	GCTTAAAAAGTCTGCTAAAA	2870
20	H45_210-229	TTTAGCAGACTTTTTAAGCT	1919	AGCTTAAAAAGTCTGCTAAA	2871
20	H45_211-230	TTAGCAGACTTTTTAAGCTT	1920	AAGCTTAAAAAGTCTGCTAA	2872
20	H45_212-231	TAGCAGACTTTTTAAGCTTT	1921	AAAGCTTAAAAAGTCTGCTA	2873
20	H45_213-232	AGCAGACTTTTTAAGCTTTC	1922	GAAAGCTTAAAAAGTCTGCT	2874
20	H45_214-233	GCAGACTTTTTAAGCTTTCT	1923	AGAAAGCTTAAAAAGTCTGC	2875
20	H45_215-234	CAGACTTTTTAAGCTTTCTT	1924	AAGAAAGCTTAAAAAGTCTG	2876
20	H45_216-235	AGACTTTTTAAGCTTTCTTT	1925	AAAGAAAGCTTAAAAAGTCT	2877
20	H45_217-236	GACTTTTTAAGCTTTCTTTA	1926	TAAAGAAAGCTTAAAAAGTC	2878
20	H45_218-237	ACTTTTTAAGCTTTCTTTAG	1927	CTAAAGAAAGCTTAAAAAGT	2879
20	H45_219-238	CTTTTTAAGCTTTCTTTAGA	1928	TCTAAAGAAAGCTTAAAAAG	2880
20	H45_220-239	TTTTTAAGCTTTCTTTAGAA	1929	TTCTAAAGAAAGCTTAAAAA	2881
21	H45_163-183	GACAGAAAAAAGAGGTAGGGC	1930	GCCCTACCTCTTTTTTCTGTC	2882
21	H45_164-184	ACAGAAAAAAGAGGTAGGGCG	1931	CGCCCTACCTCTTTTTTCTGT	2883
21	H45_165-185	CAGAAAAAAGAGGTAGGGCGA	1932	TCGCCCTACCTCTTTTTTCTG	2884

[表7-20]

21	H45_166-186	AGAAAAAAGAGGTAGGGCGAC	1933	GTCGCCCTACCTCTTTTTTCT	2885
21	H45_167-187	GAAAAAAGAGGTAGGGCGACA	1934	TGTCGCCCTACCTCTTTTTTC	2886
21	H45_168-188	AAAAAAGAGGTAGGGCGACAG	1935	CTGTCGCCCTACCTCTTTTTT	2887
21	H45_169-189	AAAAAGAGGTAGGGCGACAGA	1936	TCTGTCGCCCTACCTCTTTTT	2888
21	H45_170-190	AAAAGAGGTAGGGCGACAGAT	1937	ATCTGTCGCCCTACCTCTTTT	2889
21	H45_171-191	AAAGAGGTAGGGCGACAGATC	1938	GATCTGTCGCCCTACCTCTTT	2890
21	H45_172-192	AAGAGGTAGGGCGACAGATCT	1939	AGATCTGTCGCCCTACCTCTT	2891
21	H45_173-193	AGAGGTAGGGCGACAGATCTA	1940	TAGATCTGTCGCCCTACCTCT	2892
21	H45_174-194	GAGGTAGGGCGACAGATCTAA	1941	TTAGATCTGTCGCCCTACCTC	2893
21	H45_175-195	AGGTAGGGCGACAGATCTAAT	1942	ATTAGATCTGTCGCCCTACCT	2894
21	H45_176-196	GGTAGGGCGACAGATCTAATA	1943	TATTAGATCTGTCGCCCTACC	2895
21	H45_177-197	GTAGGGCGACAGATCTAATAG	1944	CTATTAGATCTGTCGCCCTAC	2896
21	H45_178-198	TAGGGCGACAGATCTAATAGG	1945	CCTATTAGATCTGTCGCCCTA	2897
21	H45_179-199	AGGGCGACAGATCTAATAGGA	1946	TCCTATTAGATCTGTCGCCCT	2898
21	H45_180-200	GGGCGACAGATCTAATAGGAA	1947	TTCCTATTAGATCTGTCGCCC	2899
21	H45_181-201	GGCGACAGATCTAATAGGAAT	1948	ATTCCTATTAGATCTGTCGCC	2900
21	H45_182-202	GCGACAGATCTAATAGGAATG	1949	CATTCCTATTAGATCTGTCGC	2901
21	H45_183-203	CGACAGATCTAATAGGAATGA	1950	TCATTCCTATTAGATCTGTCG	2902

[表7-21]

21	H45_184-204	GACAGATCTAATAGGAATGAA	1951	TTCATTCCTATTAGATCTGTC	2903
21	H45_185-205	ACAGATCTAATAGGAATGAAA	1952	TTTCATTCCTATTAGATCTGT	2904
21	H45_186-206	CAGATCTAATAGGAATGAAAA	1953	TTTTCATTCCTATTAGATCTG	2905
21	H45_187-207	AGATCTAATAGGAATGAAAAC	1954	GTTTTCATTCCTATTAGATCT	2906
21	H45_188-208	GATCTAATAGGAATGAAAACA	1955	TGTTTTCATTCCTATTAGATC	2907
21	H45_189-209	ATCTAATAGGAATGAAAACAT	1956	ATGTTTTCATTCCTATTAGAT	2908
21	H45_190-210	TCTAATAGGAATGAAAACATT	1957	AATGTTTTCATTCCTATTAGA	2909
21	H45_191-211	CTAATAGGAATGAAAACATTT	1958	AAATGTTTTCATTCCTATTAG	2910
21	H45_192-212	TAATAGGAATGAAAACATTTT	1959	AAAATGTTTTCATTCCTATTA	2911
21	H45_193-213	AATAGGAATGAAAACATTTTA	1960	TAAAATGTTTTCATTCCTATT	2912
21	H45_194-214	ATAGGAATGAAAACATTTTAG	1961	CTAAAATGTTTTCATTCCTAT	2913
21	H45_195-215	TAGGAATGAAAACATTTTAGC	1962	GCTAAAATGTTTTCATTCCTA	2914
21	H45_196-216	AGGAATGAAAACATTTTAGCA	1963	TGCTAAAATGTTTTCATTCCT	2915
21	H45_197-217	GGAATGAAAACATTTTAGCAG	1964	CTGCTAAAATGTTTTCATTCC	2916
21	H45_198-218	GAATGAAAACATTTTAGCAGA	1965	TCTGCTAAAATGTTTTCATTC	2917
21	H45_199-219	AATGAAAACATTTTAGCAGAC	1966	GTCTGCTAAAATGTTTTCATT	2918
21	H45_200-220	ATGAAAACATTTTAGCAGACT	1967	AGTCTGCTAAAATGTTTTCAT	2919
21	H45_201-221	TGAAAACATTTTAGCAGACTT	1968	AAGTCTGCTAAAATGTTTTCA	2920

[表7-22]

21	H45_202-222	GAAAACATTTTAGCAGACTTT	1969	AAAGTCTGCTAAAATGTTTTC	2921
21	H45_203-223	AAAACATTTTAGCAGACTTTT	1970	AAAAGTCTGCTAAAATGTTTT	2922
21	H45_204-224	AAACATTTTAGCAGACTTTTT	1971	AAAAAGTCTGCTAAAATGTTT	2923
21	H45_205-225	AACATTTTAGCAGACTTTTTA	1972	TAAAAAGTCTGCTAAAATGTT	2924
21	H45_206-226	ACATTTTAGCAGACTTTTTAA	1973	TTAAAAAGTCTGCTAAAATGT	2925
21	H45_207-227	CATTTTAGCAGACTTTTTAAG	1974	CTTAAAAAGTCTGCTAAAATG	2926
21	H45_208-228	ATTTTAGCAGACTTTTTAAGC	1975	GCTTAAAAAGTCTGCTAAAAT	2927
21	H45_209-229	TTTTAGCAGACTTTTTAAGCT	1976	AGCTTAAAAAGTCTGCTAAAA	2928
21	H45_210-230	TTTAGCAGACTTTTTAAGCTT	1977	AAGCTTAAAAAGTCTGCTAAA	2929
21	H45_211-231	TTAGCAGACTTTTTAAGCTTT	1978	AAAGCTTAAAAAGTCTGCTAA	2930
21	H45_212-232	TAGCAGACTTTTTAAGCTTTC	1979	GAAAGCTTAAAAAGTCTGCTA	2931
21	H45_213-233	AGCAGACTTTTTAAGCTTTCT	1980	AGAAAGCTTAAAAAGTCTGCT	2932
21	H45_214-234	GCAGACTTTTTAAGCTTTCTT	1981	AAGAAAGCTTAAAAAGTCTGC	2933
21	H45_215-235	CAGACTTTTTAAGCTTTCTTT	1982	AAAGAAAGCTTAAAAAGTCTG	2934
21	H45_216-236	AGACTTTTTAAGCTTTCTTTA	1983	TAAAGAAAGCTTAAAAAGTCT	2935
21	H45_217-237	GACTTTTTAAGCTTTCTTTAG	1984	CTAAAGAAAGCTTAAAAAGTC	2936
21	H45_218-238	ACTTTTTAAGCTTTCTTTAGA	1985	TCTAAAGAAAGCTTAAAAAGT	2937
21	H45_219-239	CTTTTTAAGCTTTCTTTAGAA	1986	TTCTAAAGAAAGCTTAAAAAG	2938

[表7-23]

21	H45_220-240	TTTTTAAGCTTTCTTTAGAAG	1987	CTTCTAAAGAAAGCTTAAAAA	2939
22	H45_162-183	AGACAGAAAAAAGAGGTAGGGC	1988	GCCCTACCTCTTTTTTCTGTCT	2940
22	H45_163-184	GACAGAAAAAAGAGGTAGGGCG	1989	CGCCCTACCTCTTTTTTCTGTC	2941
22	H45_164-185	ACAGAAAAAAGAGGTAGGGCGA	1990	TCGCCCTACCTCTTTTTTCTGT	2942
22	H45_165-186	CAGAAAAAAGAGGTAGGGCGAC	1991	GTCGCCCTACCTCTTTTTTCTG	2943
22	H45_166-187	AGAAAAAAGAGGTAGGGCGACA	1992	TGTCGCCCTACCTCTTTTTTCT	2944
22	H45_167-188	GAAAAAAGAGGTAGGGCGACAG	1993	CTGTCGCCCTACCTCTTTTTTC	2945
22	H45_168-189	AAAAAAGAGGTAGGGCGACAGA	1994	TCTGTCGCCCTACCTCTTTTTT	2946
22	H45_169-190	AAAAAGAGGTAGGGCGACAGAT	1995	ATCTGTCGCCCTACCTCTTTTT	2947
22	H45_170-191	AAAAGAGGTAGGGCGACAGATC	1996	GATCTGTCGCCCTACCTCTTTT	2948
22	H45_171-192	AAAGAGGTAGGGCGACAGATCT	1997	AGATCTGTCGCCCTACCTCTTT	2949
22	H45_172-193	AAGAGGTAGGGCGACAGATCTA	1998	TAGATCTGTCGCCCTACCTCTT	2950
22	H45_173-194	AGAGGTAGGGCGACAGATCTAA	1999	TTAGATCTGTCGCCCTACCTCT	2951
22	H45_174-195	GAGGTAGGGCGACAGATCTAAT	2000	ATTAGATCTGTCGCCCTACCTC	2952
22	H45_175-196	AGGTAGGGCGACAGATCTAATA	2001	TATTAGATCTGTCGCCCTACCT	2953
22	H45_176-197	GGTAGGGCGACAGATCTAATAG	2002	CTATTAGATCTGTCGCCCTACC	2954
22	H45_177-198	GTAGGGCGACAGATCTAATAGG	2003	CCTATTAGATCTGTCGCCCTAC	2955
22	H45_178-199	TAGGGCGACAGATCTAATAGGA	2004	TCCTATTAGATCTGTCGCCCTA	2956

[表7-24]

22	H45_179-200	AGGGCGACAGATCTAATAGGAA	2005	TTCCTATTAGATCTGTCGCCCT	2957
22	H45_180-201	GGGCGACAGATCTAATAGGAAT	2006	ATTCCTATTAGATCTGTCGCCC	2958
22	H45_181-202	GGCGACAGATCTAATAGGAATG	2007	CATTCCTATTAGATCTGTCGCC	2959
22	H45_182-203	GCGACAGATCTAATAGGAATGA	2008	TCATTCCTATTAGATCTGTCGC	2960
22	H45_183-204	CGACAGATCTAATAGGAATGAA	2009	TTCATTCCTATTAGATCTGTCG	2961
22	H45_184-205	GACAGATCTAATAGGAATGAAA	2010	TTTCATTCCTATTAGATCTGTC	2962
22	H45_185-206	ACAGATCTAATAGGAATGAAAA	2011	TTTTCATTCCTATTAGATCTGT	2963
22	H45_186-207	CAGATCTAATAGGAATGAAAAC	2012	GTTTTCATTCCTATTAGATCTG	2964
22	H45_187-208	AGATCTAATAGGAATGAAAACA	2013	TGTTTTCATTCCTATTAGATCT	2965
22	H45_188-209	GATCTAATAGGAATGAAAACAT	2014	ATGTTTTCATTCCTATTAGATC	2966
22	H45_189-210	ATCTAATAGGAATGAAAACATT	2015	AATGTTTTCATTCCTATTAGAT	2967
22	H45_190-211	TCTAATAGGAATGAAAACATTT	2016	AAATGTTTTCATTCCTATTAGA	2968
22	H45_191-212	CTAATAGGAATGAAAACATTTT	2017	AAAATGTTTTCATTCCTATTAG	2969
22	H45_192-213	TAATAGGAATGAAAACATTTTA	2018	TAAAATGTTTTCATTCCTATTA	2970
22	H45_193-214	AATAGGAATGAAAACATTTTAG	2019	CTAAAATGTTTTCATTCCTATT	2971
22	H45_194-215	ATAGGAATGAAAACATTTTAGC	2020	GCTAAAATGTTTTCATTCCTAT	2972
22	H45_195-216	TAGGAATGAAAACATTTTAGCA	2021	TGCTAAAATGTTTTCATTCCTA	2973
22	H45_196-217	AGGAATGAAAACATTTTAGCAG	2022	CTGCTAAAATGTTTTCATTCCT	2974

[表7-25]

22	H45_197-218	GGAATGAAAACATTTTAGCAGA	2023	TCTGCTAAAATGTTTTCATTCC	2975
22	H45_198-219	GAATGAAAACATTTTAGCAGAC	2024	GTCTGCTAAAATGTTTTCATTC	2976
22	H45_199-220	AATGAAAACATTTTAGCAGACT	2025	AGTCTGCTAAAATGTTTTCATT	2977
22	H45_200-221	ATGAAAACATTTTAGCAGACTT	2026	AAGTCTGCTAAAATGTTTTCAT	2978
22	H45_201-222	TGAAAACATTTTAGCAGACTTT	2027	AAAGTCTGCTAAAATGTTTTCA	2979
22	H45_202-223	GAAAACATTTTAGCAGACTTTT	2028	AAAAGTCTGCTAAAATGTTTTC	2980
22	H45_203-224	AAAACATTTTAGCAGACTTTTT	2029	AAAAAGTCTGCTAAAATGTTTT	2981
22	H45_204-225	AAACATTTTAGCAGACTTTTTA	2030	TAAAAAGTCTGCTAAAATGTTT	2982
22	H45_205-226	AACATTTTAGCAGACTTTTTAA	2031	TTAAAAAGTCTGCTAAAATGTT	2983
22	H45_206-227	ACATTTTAGCAGACTTTTTAAG	2032	CTTAAAAAGTCTGCTAAAATGT	2984
22	H45_207-228	CATTTTAGCAGACTTTTTAAGC	2033	GCTTAAAAAGTCTGCTAAAATG	2985
22	H45_208-229	ATTTTAGCAGACTTTTTAAGCT	2034	AGCTTAAAAAGTCTGCTAAAAT	2986
22	H45_209-230	TTTTAGCAGACTTTTTAAGCTT	2035	AAGCTTAAAAAGTCTGCTAAAA	2987
22	H45_210-231	TTTAGCAGACTTTTTAAGCTTT	2036	AAAGCTTAAAAAGTCTGCTAAA	2988
22	H45_211-232	TTAGCAGACTTTTTAAGCTTTC	2037	GAAAGCTTAAAAAGTCTGCTAA	2989
22	H45_212-233	TAGCAGACTTTTTAAGCTTTCT	2038	AGAAAGCTTAAAAAGTCTGCTA	2990
22	H45_213-234	AGCAGACTTTTTAAGCTTTCTT	2039	AAGAAAGCTTAAAAAGTCTGCT	2991
22	H45_214-235	GCAGACTTTTTAAGCTTTCTTT	2040	AAAGAAAGCTTAAAAAGTCTGC	2992

[表7-26]

22	H45_215-236	CAGACTTTTTAAGCTTTCTTTA	2041	TAAAGAAAGCTTAAAAAGTCTG	2993
22	H45_216-237	AGACTTTTTAAGCTTTCTTTAG	2042	CTAAAGAAAGCTTAAAAAGTCT	2994
22	H45_217-238	GACTTTTTAAGCTTTCTTTAGA	2043	TCTAAAGAAAGCTTAAAAAGTC	2995
22	H45_218-239	ACTTTTTAAGCTTTCTTTAGAA	2044	TTCTAAAGAAAGCTTAAAAAGT	2996
22	H45_219-240	CTTTTTAAGCTTTCTTTAGAAG	2045	CTTCTAAAGAAAGCTTAAAAAG	2997
22	H45_220-241	TTTTTAAGCTTTCTTTAGAAGA	2046	TCTTCTAAAGAAAGCTTAAAAA	2998
23	H45_161-183	CAGACAGAAAAAAGAGGTAGGGC	2047	GCCCTACCTCTTTTTTCTGTCTG	2999
23	H45_162-184	AGACAGAAAAAAGAGGTAGGGCG	2048	CGCCCTACCTCTTTTTTCTGTCT	3000
23	H45_163-185	GACAGAAAAAAGAGGTAGGGCGA	2049	TCGCCCTACCTCTTTTTTCTGTC	3001
23	H45_164-186	ACAGAAAAAAGAGGTAGGGCGAC	2050	GTCGCCCTACCTCTTTTTTCTGT	3002
23	H45_165-187	CAGAAAAAAGAGGTAGGGCGACA	2051	TGTCGCCCTACCTCTTTTTTCTG	3003
23	H45_166-188	AGAAAAAAGAGGTAGGGCGACAG	2052	CTGTCGCCCTACCTCTTTTTTCT	3004
23	H45_167-189	GAAAAAAGAGGTAGGGCGACAGA	2053	TCTGTCGCCCTACCTCTTTTTTC	3005
23	H45_168-190	AAAAAAGAGGTAGGGCGACAGAT	2054	ATCTGTCGCCCTACCTCTTTTTT	3006
23	H45_169-191	AAAAAGAGGTAGGGCGACAGATC	2055	GATCTGTCGCCCTACCTCTTTTT	3007
23	H45_170-192	AAAAGAGGTAGGGCGACAGATCT	2056	AGATCTGTCGCCCTACCTCTTTT	3008
23	H45_171-193	AAAGAGGTAGGGCGACAGATCTA	2057	TAGATCTGTCGCCCTACCTCTTT	3009
23	H45_172-194	AAGAGGTAGGGCGACAGATCTAA	2058	TTAGATCTGTCGCCCTACCTCTT	3010

[表7-27]

23	H45_173-195	AGAGGTAGGGCGACAGATCTAAT	2059	ATTAGATCTGTCGCCCTACCTCT	3011
23	H45_174-196	GAGGTAGGGCGACAGATCTAATA	2060	TATTAGATCTGTCGCCCTACCTC	3012
23	H45_175-197	AGGTAGGGCGACAGATCTAATAG	2061	CTATTAGATCTGTCGCCCTACCT	3013
23	H45_176-198	GGTAGGGCGACAGATCTAATAGG	2062	CCTATTAGATCTGTCGCCCTACC	3014
23	H45_177-199	GTAGGGCGACAGATCTAATAGGA	2063	TCCTATTAGATCTGTCGCCCTAC	3015
23	H45_178-200	TAGGGCGACAGATCTAATAGGAA	2064	TTCCTATTAGATCTGTCGCCCTA	3016
23	H45_179-201	AGGGCGACAGATCTAATAGGAAT	2065	ATTCCTATTAGATCTGTCGCCCT	3017
23	H45_180-202	GGGCGACAGATCTAATAGGAATG	2066	CATTCCTATTAGATCTGTCGCCC	3018
23	H45_181-203	GGCGACAGATCTAATAGGAATGA	2067	TCATTCCTATTAGATCTGTCGCC	3019
23	H45_182-204	GCGACAGATCTAATAGGAATGAA	2068	TTCATTCCTATTAGATCTGTCGC	3020
23	H45_183-205	CGACAGATCTAATAGGAATGAAA	2069	TTTCATTCCTATTAGATCTGTCG	3021
23	H45_184-206	GACAGATCTAATAGGAATGAAAA	2070	TTTTCATTCCTATTAGATCTGTC	3022
23	H45_185-207	ACAGATCTAATAGGAATGAAAAC	2071	GTTTTCATTCCTATTAGATCTGT	3023
23	H45_186-208	CAGATCTAATAGGAATGAAAACA	2072	TGTTTTCATTCCTATTAGATCTG	3024
23	H45_187-209	AGATCTAATAGGAATGAAAACAT	2073	ATGTTTTCATTCCTATTAGATCT	3025
23	H45_188-210	GATCTAATAGGAATGAAAACATT	2074	AATGTTTTCATTCCTATTAGATC	3026
23	H45_189-211	ATCTAATAGGAATGAAAACATTT	2075	AAATGTTTTCATTCCTATTAGAT	3027
23	H45_190-212	TCTAATAGGAATGAAAACATTTT	2076	AAAATGTTTTCATTCCTATTAGA	3028

[表7-28]

23	H45_191-213	CTAATAGGAATGAAAACATTTTA	2077	TAAAATGTTTTCATTCCTATTAG	3029
23	H45_192-214	TAATAGGAATGAAAACATTTTAG	2078	CTAAAATGTTTTCATTCCTATTA	3030
23	H45_193-215	AATAGGAATGAAAACATTTTAGC	2079	GCTAAAATGTTTTCATTCCTATT	3031
23	H45_194-216	ATAGGAATGAAAACATTTTAGCA	2080	TGCTAAAATGTTTTCATTCCTAT	3032
23	H45_195-217	TAGGAATGAAAACATTTTAGCAG	2081	CTGCTAAAATGTTTTCATTCCTA	3033
23	H45_196-218	AGGAATGAAAACATTTTAGCAGA	2082	TCTGCTAAAATGTTTTCATTCCT	3034
23	H45_197-219	GGAATGAAAACATTTTAGCAGAC	2083	GTCTGCTAAAATGTTTTCATTCC	3035
23	H45_198-220	GAATGAAAACATTTTAGCAGACT	2084	AGTCTGCTAAAATGTTTTCATTC	3036
23	H45_199-221	AATGAAAACATTTTAGCAGACTT	2085	AAGTCTGCTAAAATGTTTTCATT	3037
23	H45_200-222	ATGAAAACATTTTAGCAGACTTT	2086	AAAGTCTGCTAAAATGTTTTCAT	3038
23	H45_201-223	TGAAAACATTTTAGCAGACTTTT	2087	AAAAGTCTGCTAAAATGTTTTCA	3039
23	H45_202-224	GAAAACATTTTAGCAGACTTTTT	2088	AAAAAGTCTGCTAAAATGTTTTC	3040
23	H45_203-225	AAAACATTTTAGCAGACTTTTTA	2089	TAAAAAGTCTGCTAAAATGTTTT	3041
23	H45_204-226	AAACATTTTAGCAGACTTTTTAA	2090	TTAAAAAGTCTGCTAAAATGTTT	3042
23	H45_205-227	AACATTTTAGCAGACTTTTTAAG	2091	CTTAAAAAGTCTGCTAAAATGTT	3043
23	H45_206-228	ACATTTTAGCAGACTTTTTAAGC	2092	GCTTAAAAAGTCTGCTAAAATGT	3044
23	H45_207-229	CATTTTAGCAGACTTTTTAAGCT	2093	AGCTTAAAAAGTCTGCTAAAATG	3045
23	H45_208-230	ATTTTAGCAGACTTTTTAAGCTT	2094	AAGCTTAAAAAGTCTGCTAAAAT	3046

[表7-29]

23	H45_209-231	TTTTAGCAGACTTTTTAAGCTTT	2095	AAAGCTTAAAAAGTCTGCTAAAA	3047
23	H45_210-232	TTTAGCAGACTTTTTAAGCTTTC	2096	GAAAGCTTAAAAAGTCTGCTAAA	3048
23	H45_211-233	TTAGCAGACTTTTTAAGCTTTCT	2097	AGAAAGCTTAAAAAGTCTGCTAA	3049
23	H45_212-234	TAGCAGACTTTTTAAGCTTTCTT	2098	AAGAAAGCTTAAAAAGTCTGCTA	3050
23	H45_213-235	AGCAGACTTTTTAAGCTTTCTTT	2099	AAAGAAAGCTTAAAAAGTCTGCT	3051
23	H45_214-236	GCAGACTTTTTAAGCTTTCTTTA	2100	TAAAGAAAGCTTAAAAAGTCTGC	3052
23	H45_215-237	CAGACTTTTTAAGCTTTCTTTAG	2101	CTAAAGAAAGCTTAAAAAGTCTG	3053
23	H45_216-238	AGACTTTTTAAGCTTTCTTTAGA	2102	TCTAAAGAAAGCTTAAAAAGTCT	3054
23	H45_217-239	GACTTTTTAAGCTTTCTTTAGAA	2103	TTCTAAAGAAAGCTTAAAAAGTC	3055
23	H45_218-240	ACTTTTTAAGCTTTCTTTAGAAG	2104	CTTCTAAAGAAAGCTTAAAAAGT	3056
23	H45_219-241	CTTTTTAAGCTTTCTTTAGAAGA	2105	TCTTCTAAAGAAAGCTTAAAAAG	3057
23	H45_220-242	TTTTTAAGCTTTCTTTAGAAGAA	2106	TTCTTCTAAAGAAAGCTTAAAAA	3058
24	H45_160-183	TCAGACAGAAAAAAGAGGTAGGGC	2107	GCCCTACCTCTTTTTTCTGTCTGA	3059
24	H45_161-184	CAGACAGAAAAAAGAGGTAGGGCG	2108	CGCCCTACCTCTTTTTTCTGTCTG	3060
24	H45_162-185	AGACAGAAAAAAGAGGTAGGGCGA	2109	TCGCCCTACCTCTTTTTTCTGTCT	3061
24	H45_163-186	GACAGAAAAAAGAGGTAGGGCGAC	2110	GTCGCCCTACCTCTTTTTTCTGTC	3062
24	H45_164-187	ACAGAAAAAAGAGGTAGGGCGACA	2111	TGTCGCCCTACCTCTTTTTTCTGT	3063
24	H45_165-188	CAGAAAAAAGAGGTAGGGCGACAG	2112	CTGTCGCCCTACCTCTTTTTTCTG	3064

[表7-30]

24	H45_166-189	AGAAAAAAGAGGTAGGGCGACAGA	2113	TCTGTCGCCCTACCTCTTTTTTCT	3065
24	H45_167-190	GAAAAAAGAGGTAGGGCGACAGAT	2114	ATCTGTCGCCCTACCTCTTTTTTC	3066
24	H45_168-191	AAAAAAGAGGTAGGGCGACAGATC	2115	GATCTGTCGCCCTACCTCTTTTTT	3067
24	H45_169-192	AAAAAGAGGTAGGGCGACAGATCT	2116	AGATCTGTCGCCCTACCTCTTTTT	3068
24	H45_170-193	AAAAGAGGTAGGGCGACAGATCTA	2117	TAGATCTGTCGCCCTACCTCTTTT	3069
24	H45_171-194	AAAGAGGTAGGGCGACAGATCTAA	2118	TTAGATCTGTCGCCCTACCTCTTT	3070
24	H45_172-195	AAGAGGTAGGGCGACAGATCTAAT	2119	ATTAGATCTGTCGCCCTACCTCTT	3071
24	H45_173-196	AGAGGTAGGGCGACAGATCTAATA	2120	TATTAGATCTGTCGCCCTACCTCT	3072
24	H45_174-197	GAGGTAGGGCGACAGATCTAATAG	2121	CTATTAGATCTGTCGCCCTACCTC	3073
24	H45_175-198	AGGTAGGGCGACAGATCTAATAGG	2122	CCTATTAGATCTGTCGCCCTACCT	3074
24	H45_176-199	GGTAGGGCGACAGATCTAATAGGA	2123	TCCTATTAGATCTGTCGCCCTACC	3075
24	H45_177-200	GTAGGGCGACAGATCTAATAGGAA	2124	TTCCTATTAGATCTGTCGCCCTAC	3076
24	H45_178-201	TAGGGCGACAGATCTAATAGGAAT	2125	ATTCCTATTAGATCTGTCGCCCTA	3077
24	H45_179-202	AGGGCGACAGATCTAATAGGAATG	2126	CATTCCTATTAGATCTGTCGCCCT	3078
24	H45_180-203	GGGCGACAGATCTAATAGGAATGA	2127	TCATTCCTATTAGATCTGTCGCCC	3079
24	H45_181-204	GGCGACAGATCTAATAGGAATGAA	2128	TTCATTCCTATTAGATCTGTCGCC	3080
24	H45_182-205	GCGACAGATCTAATAGGAATGAAA	2129	TTTCATTCCTATTAGATCTGTCGC	3081
24	H45_183-206	CGACAGATCTAATAGGAATGAAAA	2130	TTTTCATTCCTATTAGATCTGTCG	3082

[表7-31]

24	H45_184-207	GACAGATCTAATAGGAATGAAAAC	2131	GTTTTCATTCCTATTAGATCTGTC	3083
24	H45_185-208	ACAGATCTAATAGGAATGAAAACA	2132	TGTTTTCATTCCTATTAGATCTGT	3084
24	H45_186-209	CAGATCTAATAGGAATGAAAACAT	2133	ATGTTTTCATTCCTATTAGATCTG	3085
24	H45_187-210	AGATCTAATAGGAATGAAAACATT	2134	AATGTTTTCATTCCTATTAGATCT	3086
24	H45_188-211	GATCTAATAGGAATGAAAACATTT	2135	AAATGTTTTCATTCCTATTAGATC	3087
24	H45_189-212	ATCTAATAGGAATGAAAACATTTT	2136	AAAATGTTTTCATTCCTATTAGAT	3088
24	H45_190-213	TCTAATAGGAATGAAAACATTTTA	2137	TAAAATGTTTTCATTCCTATTAG	3089
24	H45_191-214	CTAATAGGAATGAAAACATTTTAG	2138	CTAAAATGTTTTCATTCCTATTAG	3090
24	H45_192-215	TAATAGGAATGAAAACATTTTAGC	2139	GCTAAAATGTTTTCATTCCTATTA	3091
24	H45_193-216	AATAGGAATGAAAACATTTTAGCA	2140	TGCTAAAATGTTTTCATTCCTATT	3092
24	H45_194-217	ATAGGAATGAAAACATTTTAGCAG	2141	CTGCTAAAATGTTTTCATTCCTAT	3093
24	H45_195-218	TAGGAATGAAAACATTTTAGCAGA	2142	TCTGCTAAAATGTTTTCATTCCTA	3094
24	H45_196-219	AGGAATGAAAACATTTTAGCAGAC	2143	GTCTGCTAAAATGTTTTCATTCCT	3095
24	H45_197-220	GGAATGAAAACATTTTAGCAGACT	2144	AGTCTGCTAAAATGTTTTCATTCC	3096
24	H45_198-221	GAATGAAAACATTTTAGCAGACTT	2145	AAGTCTGCTAAAATGTTTTCATTC	3097
24	H45_199-222	AATGAAAACATTTTAGCAGACTTT	2146	AAAGTCTGCTAAAATGTTTTCATT	3098
24	H45_200-223	ATGAAAACATTTTAGCAGACTTTT	2147	AAAAGTCTGCTAAAATGTTTTCAT	3099
24	H45_201-224	TGAAAACATTTTAGCAGACTTTTT	2148	AAAAAGTCTGCTAAAATGTTTTCA	3100

[表7-32]

24	H45_202-225	GAAAACATTTTAGCAGACTTTTTA	2149	TAAAAAGTCTGCTAAAATGTTTTC	3101
24	H45_203-226	AAAACATTTTAGCAGACTTTTTAA	2150	TTAAAAAGTCTGCTAAAATGTTTT	3102
24	H45_204-227	AAACATTTTAGCAGACTTTTTAAG	2151	CTTAAAAAGTCTGCTAAAATGTTT	3103
24	H45_205-228	AACATTTTAGCAGACTTTTTAAGC	2152	GCTTAAAAAGTCTGCTAAAATGT	3104
24	H45_206-229	ACATTTTAGCAGACTTTTTAAGCT	2153	AGCTTAAAAAGTCTGCTAAAATG	3105
24	H45_207-230	CATTTTAGCAGACTTTTTAAGCTT	2154	AAGCTTAAAAAGTCTGCTAAAAT	3106
24	H45_208-231	ATTTTAGCAGACTTTTTAAGCTTT	2155	AAAGCTTAAAAAGTCTGCTAAAA	3107
24	H45_209-232	TTTTAGCAGACTTTTTAAGCTTTC	2156	GAAAGCTTAAAAAGTCTGCTAAA	3108
24	H45_210-233	TTTAGCAGACTTTTTAAGCTTTCT	2157	AGAAAGCTTAAAAAGTCTGCTAA	3109
24	H45_211-234	TTAGCAGACTTTTTAAGCTTTCTT	2158	AAGAAAGCTTAAAAAGTCTGCTA	3110
24	H45_212-235	TAGCAGACTTTTTAAGCTTTCTTT	2159	AAAGAAAGCTTAAAAAGTCTGCT	3111
24	H45_213-236	AGCAGACTTTTTAAGCTTTCTTTA	2160	TAAAGAAAGCTTAAAAAGTCTGC	3112
24	H45_214-237	GCAGACTTTTTAAGCTTTCTTTAG	2161	CTAAAGAAAGCTTAAAAAGTCTG	3113
24	H45_215-238	CAGACTTTTTAAGCTTTCTTTAGA	2162	TCTAAAGAAAGCTTAAAAAGTCT	3114
24	H45_216-239	AGACTTTTTAAGCTTTCTTTAGAA	2163	TTCTAAAGAAAGCTTAAAAAGTCT	3115
24	H45_217-240	GACTTTTTAAGCTTTCTTTAGAAG	2164	CTTCTAAAGAAAGCTTAAAAAGTC	3116
24	H45_218-241	ACTTTTTAAGCTTTCTTTAGAAGA	2165	TCTTCTAAAGAAAGCTTAAAAAGT	3117
24	H45_219-242	CTTTTTAAGCTTTCTTTAGAAGAA	2166	TTCTTCTAAAGAAAGCTTAAAAAG	3118

[表7-33]

24	H45_220-243	TTTTTAAGCTTTCTTTAGAAGAAT	2167	ATTCTTCTAAAGAAAGCTTAAAAA	3119
25	H45_159-183	GTCAGACAGAAAAAAGAGGTAGGGC	2168	GCCCTACCTCTTTTTTCTGTCTGAC	3120
25	H45_160-184	TCAGACAGAAAAAAGAGGTAGGGCG	2169	CGCCCTACCTCTTTTTTCTGTCTGA	3121
25	H45_161-185	CAGACAGAAAAAAGAGGTAGGGCGA	2170	TCGCCCTACCTCTTTTTTCTGTCTG	3122
25	H45_162-186	AGACAGAAAAAAGAGGTAGGGCGAC	2171	GTCGCCCTACCTCTTTTTTCTGTCT	3123
25	H45_163-187	GACAGAAAAAAGAGGTAGGGCGACA	2172	TGTCGCCCTACCTCTTTTTTCTGTC	3124
25	H45_164-188	ACAGAAAAAAGAGGTAGGGCGACAG	2173	CTGTCGCCCTACCTCTTTTTTCTGT	3125
25	H45_165-189	CAGAAAAAAGAGGTAGGGCGACAGA	2174	TCTGTCGCCCTACCTCTTTTTTCTG	3126
25	H45_166-190	AGAAAAAAGAGGTAGGGCGACAGAT	2175	ATCTGTCGCCCTACCTCTTTTTTCT	3127
25	H45_167-191	GAAAAAAGAGGTAGGGCGACAGATC	2176	GATCTGTCGCCCTACCTCTTTTTTC	3128
25	H45_168-192	AAAAAAGAGGTAGGGCGACAGATCT	2177	AGATCTGTCGCCCTACCTCTTTTTT	3129
25	H45_169-193	AAAAAGAGGTAGGGCGACAGATCTA	2178	TAGATCTGTCGCCCTACCTCTTTTT	3130
25	H45_170-194	AAAAGAGGTAGGGCGACAGATCTAA	2179	TTAGATCTGTCGCCCTACCTCTTTT	3131
25	H45_171-195	AAAGAGGTAGGGCGACAGATCTAAT	2180	ATTAGATCTGTCGCCCTACCTCTTT	3132
25	H45_172-196	AAGAGGTAGGGCGACAGATCTAATA	2181	TATTAGATCTGTCGCCCTACCTCTT	3133
25	H45_173-197	AGAGGTAGGGCGACAGATCTAATAG	2182	CTATTAGATCTGTCGCCCTACCTCT	3134
25	H45_174-198	GAGGTAGGGCGACAGATCTAATAGG	2183	CCTATTAGATCTGTCGCCCTACCTC	3135
25	H45_175-199	AGGTAGGGCGACAGATCTAATAGGA	2184	TCCTATTAGATCTGTCGCCCTACCT	3136

[表7-34]

25	H45_176-200	GGTAGGGCGACAGATCTAATAGGAA	2185	TTCCTATTAGATCTGTCGCCCTACC	3137
25	H45_177-201	GTAGGGCGACAGATCTAATAGGAAT	2186	ATTCCTATTAGATCTGTCGCCCTAC	3138
25	H45_178-202	TAGGGCGACAGATCTAATAGGAATG	2187	CATTCCTATTAGATCTGTCGCCCTA	3139
25	H45_179-203	AGGGCGACAGATCTAATAGGAATGA	2188	TCATTCCTATTAGATCTGTCGCCCT	3140
25	H45_180-204	GGGCGACAGATCTAATAGGAATGAA	2189	TTCATTCCTATTAGATCTGTCGCCC	3141
25	H45_181-205	GGCGACAGATCTAATAGGAATGAAA	2190	TTTCATTCCTATTAGATCTGTCGCC	3142
25	H45_182-206	GCGACAGATCTAATAGGAATGAAAA	2191	TTTTCATTCCTATTAGATCTGTCGC	3143
25	H45_183-207	CGACAGATCTAATAGGAATGAAAAC	2192	GTTTTCATTCCTATTAGATCTGTCG	3144
25	H45_184-208	GACAGATCTAATAGGAATGAAAACA	2193	TGTTTTCATTCCTATTAGATCTGTC	3145
25	H45_185-209	ACAGATCTAATAGGAATGAAAACAT	2194	ATGTTTTCATTCCTATTAGATCTGT	3146
25	H45_186-210	CAGATCTAATAGGAATGAAAACATT	2195	AATGTTTTCATTCCTATTAGATCTG	3147
25	H45_187-211	AGATCTAATAGGAATGAAAACATTT	2196	AAATGTTTTCATTCCTATTAGATCT	3148
25	H45_188-212	GATCTAATAGGAATGAAAACATTTT	2197	AAAATGTTTTCATTCCTATTAGATC	3149
25	H45_189-213	ATCTAATAGGAATGAAAACATTTTA	2198	TAAAATGTTTTCATTCCTATTAGAT	3150
25	H45_190-214	TCTAATAGGAATGAAAACATTTTAG	2199	CTAAAATGTTTTCATTCCTATTAGA	3151
25	H45_191-215	CTAATAGGAATGAAAACATTTTAGC	2200	GCTAAAATGTTTTCATTCCTATTAG	3152
25	H45_192-216	TAATAGGAATGAAAACATTTTAGCA	2201	TGCTAAAATGTTTTCATTCCTATTA	3153
25	H45_193-217	AATAGGAATGAAAACATTTTAGCAG	2202	CTGCTAAAATGTTTTCATTCCTATT	3154

[表7-35]

25	H45_194-218	ATAGGAATGAAAACATTTTAGCAGA	2203	TCTGCTAAAATGTTTTCATTCCTAT	3155
25	H45_195-219	TAGGAATGAAAACATTTTAGCAGAC	2204	GTCTGCTAAAATGTTTTCATTCCTA	3156
25	H45_196-220	AGGAATGAAAACATTTTAGCAGACT	2205	AGTCTGCTAAAATGTTTTCATTCCT	3157
25	H45_197-221	GGAATGAAAACATTTTAGCAGACTT	2206	AAGTCTGCTAAAATGTTTTCATTCC	3158
25	H45_198-222	GAATGAAAACATTTTAGCAGACTTT	2207	AAAGTCTGCTAAAATGTTTTCATTC	3159
25	H45_199-223	AATGAAAACATTTTAGCAGACTTTT	2208	AAAAGTCTGCTAAAATGTTTTCATT	3160
25	H45_200-224	ATGAAAACATTTTAGCAGACTTTTT	2209	AAAAAGTCTGCTAAAATGTTTTCAT	3161
25	H45_201-225	TGAAAACATTTTAGCAGACTTTTTA	2210	TAAAAAGTCTGCTAAAATGTTTTCA	3162
25	H45_202-226	GAAAACATTTTAGCAGACTTTTTAA	2211	TTAAAAAGTCTGCTAAAATGTTTTC	3163
25	H45_203-227	AAAACATTTTAGCAGACTTTTTAAG	2212	CTTAAAAAGTCTGCTAAAATGTTTT	3164
25	H45_204-228	AAACATTTTAGCAGACTTTTTAAGC	2213	GCTTAAAAAGTCTGCTAAAATGTTT	3165
25	H45_205-229	AACATTTTAGCAGACTTTTTAAGCT	2214	AGCTTAAAAAGTCTGCTAAAATGTT	3166
25	H45_206-230	ACATTTTAGCAGACTTTTTAAGCTT	2215	AAGCTTAAAAAGTCTGCTAAAATGT	3167
25	H45_207-231	CATTTTAGCAGACTTTTTAAGCTTT	2216	AAAGCTTAAAAAGTCTGCTAAAATG	3168
25	H45_208-232	ATTTTAGCAGACTTTTTAAGCTTTC	2217	GAAAGCTTAAAAAGTCTGCTAAAAT	3169
25	H45_209-233	TTTTAGCAGACTTTTTAAGCTTTCT	2218	AGAAAGCTTAAAAAGTCTGCTAAAA	3170
25	H45_210-234	TTTAGCAGACTTTTTAAGCTTTCTT	2219	AAGAAAGCTTAAAAAGTCTGCTAAA	3171
25	H45_211-235	TTAGCAGACTTTTTAAGCTTTCTTT	2220	AAAGAAAGCTTAAAAAGTCTGCTAA	3172

[表7-36]

25	H45_212-236	TAGCAGACTTTTTAAGCTTTCTTTA	2221	TAAAGAAAGCTTAAAAAGTCTGCTA	3173
25	H45_213-237	AGCAGACTTTTTAAGCTTTCTTTAG	2222	CTAAAGAAAGCTTAAAAAGTCTGCT	3174
25	H45_214-238	GCAGACTTTTTAAGCTTTCTTTAGA	2223	TCTAAAGAAAGCTTAAAAAGTCTGC	3175
25	H45_215-239	CAGACTTTTTAAGCTTTCTTTAGAA	2224	TTCTAAAGAAAGCTTAAAAAGTCTG	3176
25	H45_216-240	AGACTTTTTAAGCTTTCTTTAGAAG	2225	CTTCTAAAGAAAGCTTAAAAAGTCT	3177
25	H45_217-241	GACTTTTTAAGCTTTCTTTAGAAGA	2226	TCTTCTAAAGAAAGCTTAAAAAGTC	3178
25	H45_218-242	ACTTTTTAAGCTTTCTTTAGAAGAA	2227	TTCTTCTAAAGAAAGCTTAAAAAGT	3179
25	H45_219-243	CTTTTTAAGCTTTCTTTAGAAGAAT	2228	ATTCTTCTAAAGAAAGCTTAAAAAG	3180
25	H45_220-244	TTTTTAAGCTTTCTTTAGAAGAATA	2229	TATTCTTCTAAAGAAAGCTTAAAAA	3181
26	H45_158-183	TGTCAGACAGAAAAAAGAGGTAGGGC	2230	GCCCTACCTCTTTTTTCTGTCTGACA	3182
26	H45_159-184	GTCAGACAGAAAAAAGAGGTAGGGCG	2231	CGCCCTACCTCTTTTTTCTGTCTGAC	3183
26	H45_160-185	TCAGACAGAAAAAAGAGGTAGGGCGA	2232	TCGCCCTACCTCTTTTTTCTGTCTGA	3184
26	H45_161-186	CAGACAGAAAAAAGAGGTAGGGCGAC	2233	GTCGCCCTACCTCTTTTTTCTGTCTG	3185
26	H45_162-187	AGACAGAAAAAAGAGGTAGGGCGACA	2234	TGTCGCCCTACCTCTTTTTTCTGTCT	3186
26	H45_163-188	GACAGAAAAAAGAGGTAGGGCGACAG	2235	CTGTCGCCCTACCTCTTTTTTCTGTC	3187
26	H45_164-189	ACAGAAAAAAGAGGTAGGGCGACAGA	2236	TCTGTCGCCCTACCTCTTTTTTCTGT	3188
26	H45_165-190	CAGAAAAAAGAGGTAGGGCGACAGAT	2237	ATCTGTCGCCCTACCTCTTTTTTCTG	3189
26	H45_166-191	AGAAAAAAGAGGTAGGGCGACAGATC	2238	GATCTGTCGCCCTACCTCTTTTTTCT	3190

[表7-37]

26	H45_167-192	GAAAAAAGAGGTAGGGCGACAGATCT	2239	AGATCTGTCGCCCTACCTCTTTTTC	3191
26	H45_168-193	AAAAAAGAGGTAGGGCGACAGATCTA	2240	TAGATCTGTCGCCCTACCTCTTTTTT	3192
26	H45_169-194	AAAAAGAGGTAGGGCGACAGATCTAA	2241	TTAGATCTGTCGCCCTACCTCTTTTT	3193
26	H45_170-195	AAAAGAGGTAGGGCGACAGATCTAAT	2242	ATTAGATCTGTCGCCCTACCTCTTTT	3194
26	H45_171-196	AAAGAGGTAGGGCGACAGATCTAATA	2243	TATTAGATCTGTCGCCCTACCTCTTT	3195
26	H45_172-197	AAGAGGTAGGGCGACAGATCTAATAG	2244	CTATTAGATCTGTCGCCCTACCTCTT	3196
26	H45_173-198	AGAGGTAGGGCGACAGATCTAATAGG	2245	CCTATTAGATCTGTCGCCCTACCTCT	3197
26	H45_174-199	GAGGTAGGGCGACAGATCTAATAGGA	2246	TCCTATTAGATCTGTCGCCCTACCTC	3198
26	H45_175-200	AGGTAGGGCGACAGATCTAATAGGAA	2247	TTCCTATTAGATCTGTCGCCCTACCT	3199
26	H45_176-201	GGTAGGGCGACAGATCTAATAGGAAT	2248	ATTCCTATTAGATCTGTCGCCCTACC	3200
26	H45_177-202	GTAGGGCGACAGATCTAATAGGAATG	2249	CATTCCTATTAGATCTGTCGCCCTAC	3201
26	H45_178-203	TAGGGCGACAGATCTAATAGGAATGA	2250	TCATTCCTATTAGATCTGTCGCCCTA	3202
26	H45_179-204	AGGGCGACAGATCTAATAGGAATGAA	2251	TTCATTCCTATTAGATCTGTCGCCCT	3203
26	H45_180-205	GGGCGACAGATCTAATAGGAATGAAA	2252	TTTCATTCCTATTAGATCTGTCGCCC	3204
26	H45_181-206	GGCGACAGATCTAATAGGAATGAAAA	2253	TTTTCATTCCTATTAGATCTGTCGCC	3205
26	H45_182-207	GCGACAGATCTAATAGGAATGAAAAC	2254	GTTTTCATTCCTATTAGATCTGTCGC	3206
26	H45_183-208	CGACAGATCTAATAGGAATGAAAACA	2255	TGTTTTCATTCCTATTAGATCTGTCG	3207
26	H45_184-209	GACAGATCTAATAGGAATGAAAACAT	2256	ATGTTTTCATTCCTATTAGATCTGTC	3208

[表7-38]

26	H45_185-210	ACAGATCTAATAGGAATGAAAACATT	2257	AATGTTTTCATTCCTATTAGATCTGT	3209
26	H45_186-211	CAGATCTAATAGGAATGAAAACATTT	2258	AAATGTTTTCATTCCTATTAGATCTG	3210
26	H45_187-212	AGATCTAATAGGAATGAAAACATTTT	2259	AAAATGTTTTCATTCCTATTAGATCT	3211
26	H45_188-213	GATCTAATAGGAATGAAAACATTTTA	2260	TAAAATGTTTTCATTCCTATTAGATC	3212
26	H45_189-214	ATCTAATAGGAATGAAAACATTTTAG	2261	CTAAAATGTTTTCATTCCTATTAGAT	3213
26	H45_190-215	TCTAATAGGAATGAAAACATTTTAGC	2262	GCTAAAATGTTTTCATTCCTATTAGA	3214
26	H45_191-216	CTAATAGGAATGAAAACATTTTAGCA	2263	TGCTAAAATGTTTTCATTCCTATTAG	3215
26	H45_192-217	TAATAGGAATGAAAACATTTTAGCAG	2264	CTGCTAAAATGTTTTCATTCCTATTA	3216
26	H45_193-218	AATAGGAATGAAAACATTTTAGCAGA	2265	TCTGCTAAAATGTTTTCATTCCTATT	3217
26	H45_194-219	ATAGGAATGAAAACATTTTAGCAGAC	2266	GTCTGCTAAAATGTTTTCATTCCTAT	3218
26	H45_195-220	TAGGAATGAAAACATTTTAGCAGACT	2267	AGTCTGCTAAAATGTTTTCATTCCTA	3219
26	H45_196-221	AGGAATGAAAACATTTTAGCAGACTT	2268	AAGTCTGCTAAAATGTTTTCATTCCT	3220
26	H45_197-222	GGAATGAAAACATTTTAGCAGACTTT	2269	AAAGTCTGCTAAAATGTTTTCATTCC	3221
26	H45_198-223	GAATGAAAACATTTTAGCAGACTTTT	2270	AAAAGTCTGCTAAAATGTTTTCATTC	3222
26	H45_199-224	AATGAAAACATTTTAGCAGACTTTTT	2271	AAAAAGTCTGCTAAAATGTTTTCATT	3223
26	H45_200-225	ATGAAAACATTTTAGCAGACTTTTTA	2272	TAAAAAGTCTGCTAAAATGTTTTCAT	3224
26	H45_201-226	TGAAAACATTTTAGCAGACTTTTTAA	2273	TTAAAAAGTCTGCTAAAATGTTTTCA	3225
26	H45_202-227	GAAAACATTTTAGCAGACTTTTTAAG	2274	CTTAAAAAGTCTGCTAAAATGTTTTC	3226

[表7-39]

26	H45_203-228	AAAACATTTTAGCAGACTTTTTAAGC	2275	GCTTAAAAAGTCTGCTAAAATGTTTT	3227
26	H45_204-229	AAACATTTTAGCAGACTTTTTAAGCT	2276	AGCTTAAAAAGTCTGCTAAAATGTTT	3228
26	H45_205-230	AACATTTTAGCAGACTTTTTAAGCTT	2277	AAGCTTAAAAAGTCTGCTAAAATGTT	3229
26	H45_206-231	ACATTTTAGCAGACTTTTTAAGCTTT	2278	AAAGCTTAAAAAGTCTGCTAAAATGT	3230
26	H45_207-232	CATTTTAGCAGACTTTTTAAGCTTTC	2279	GAAAGCTTAAAAAGTCTGCTAAAATG	3231
26	H45_208-233	ATTTTAGCAGACTTTTTAAGCTTTCT	2280	AGAAAGCTTAAAAAGTCTGCTAAAAT	3232
26	H45_209-234	TTTTAGCAGACTTTTTAAGCTTTCTT	2281	AAGAAAGCTTAAAAAGTCTGCTAAAA	3233
26	H45_210-235	TTTAGCAGACTTTTTAAGCTTTCTTT	2282	AAAGAAAGCTTAAAAAGTCTGCTAAA	3234
26	H45_211-236	TTAGCAGACTTTTTAAGCTTTCTTTA	2283	TAAAGAAAGCTTAAAAAGTCTGCTAA	3235
26	H45_212-237	TAGCAGACTTTTTAAGCTTTCTTTAG	2284	CTAAAGAAAGCTTAAAAAGTCTGCTA	3236
26	H45_213-238	AGCAGACTTTTTAAGCTTTCTTTAGA	2285	TCTAAAGAAAGCTTAAAAAGTCTGCT	3237
26	H45_214-239	GCAGACTTTTTAAGCTTTCTTTAGAA	2286	TTCTAAAGAAAGCTTAAAAAGTCTGC	3238
26	H45_215-240	CAGACTTTTTAAGCTTTCTTTAGAAG	2287	CTTCTAAAGAAAGCTTAAAAAGTCTG	3239
26	H45_216-241	AGACTTTTTAAGCTTTCTTTAGAAGA	2288	TCTTCTAAAGAAAGCTTAAAAAGTCT	3240
26	H45_217-242	GACTTTTTAAGCTTTCTTTAGAAGAA	2289	TTCTTCTAAAGAAAGCTTAAAAAGTC	3241
26	H45_218-243	ACTTTTTAAGCTTTCTTTAGAAGAAT	2290	ATTCTTCTAAAGAAAGCTTAAAAAGT	3242
26	H45_219-244	CTTTTTAAGCTTTCTTTAGAAGAATA	2291	TATTCTTCTAAAGAAAGCTTAAAAAG	3243
26	H45_220-245	TTTTTAAGCTTTCTTTAGAAGAATAT	2292	ATATTCTTCTAAAGAAAGCTTAAAAA	3244

[表7-40]

27	H45_157-183	CTGTCAGACAGAAAAAAGAGGTAGGGC	2293	GCCCTACCTCTTTTTTCTGTCTGACAG	3245
27	H45_158-184	TGTCAGACAGAAAAAAGAGGTAGGGCG	2294	CGCCCTACCTCTTTTTTCTGTCTGACA	3246
27	H45_159-185	GTCAGACAGAAAAAAGAGGTAGGGCGA	2295	TCGCCCTACCTCTTTTTTCTGTCTGAC	3247
27	H45_160-186	TCAGACAGAAAAAAGAGGTAGGGCGAC	2296	GTCGCCCTACCTCTTTTTTCTGTCTGA	3248
27	H45_161-187	CAGACAGAAAAAAGAGGTAGGGCGACA	2297	TGTCGCCCTACCTCTTTTTTCTGTCTG	3249
27	H45_162-188	AGACAGAAAAAAGAGGTAGGGCGACAG	2298	CTGTCGCCCTACCTCTTTTTTCTGTCT	3250
27	H45_163-189	GACAGAAAAAAGAGGTAGGGCGACAGA	2299	TCTGTCGCCCTACCTCTTTTTTCTGTC	3251
27	H45_164-190	ACAGAAAAAAGAGGTAGGGCGACAGAT	2300	ATCTGTCGCCCTACCTCTTTTTTCTGT	3252
27	H45_165-191	CAGAAAAAAGAGGTAGGGCGACAGATC	2301	GATCTGTCGCCCTACCTCTTTTTTCTG	3253
27	H45_166-192	AGAAAAAAGAGGTAGGGCGACAGATCT	2302	AGATCTGTCGCCCTACCTCTTTTTTCT	3254
27	H45_167-193	GAAAAAAGAGGTAGGGCGACAGATCTA	2303	TAGATCTGTCGCCCTACCTCTTTTTTC	3255
27	H45_168-194	AAAAAAGAGGTAGGGCGACAGATCTAA	2304	TTAGATCTGTCGCCCTACCTCTTTTTT	3256
27	H45_169-195	AAAAAGAGGTAGGGCGACAGATCTAAT	2305	ATTAGATCTGTCGCCCTACCTCTTTTT	3257
27	H45_170-196	AAAAGAGGTAGGGCGACAGATCTAATA	2306	TATTAGATCTGTCGCCCTACCTCTTTT	3258
27	H45_171-197	AAAGAGGTAGGGCGACAGATCTAATAG	2307	CTATTAGATCTGTCGCCCTACCTCTTT	3259
27	H45_172-198	AAGAGGTAGGGCGACAGATCTAATAGG	2308	CCTATTAGATCTGTCGCCCTACCTCTT	3260
27	H45_173-199	AGAGGTAGGGCGACAGATCTAATAGGA	2309	TCCTATTAGATCTGTCGCCCTACCTCT	3261
27	H45_174-200	GAGGTAGGGCGACAGATCTAATAGGAA	2310	TTCCTATTAGATCTGTCGCCCTACCTC	3262

[表7-41]

27	H45_175-201	AGGTAGGGCGACAGATCTAATAGGAAT	2311	ATTCCTATTAGATCTGTCGCCCTACCT	3263
27	H45_176-202	GGTAGGGCGACAGATCTAATAGGAATG	2312	CATTCCTATTAGATCTGTCGCCCTACC	3264
27	H45_177-203	GTAGGGCGACAGATCTAATAGGAATGA	2313	TCATTCCTATTAGATCTGTCGCCCTAC	3265
27	H45_178-204	TAGGGCGACAGATCTAATAGGAATGAA	2314	TTCATTCCTATTAGATCTGTCGCCCTA	3266
27	H45_179-205	AGGGCGACAGATCTAATAGGAATGAAA	2315	TTTCATTCCTATTAGATCTGTCGCCCT	3267
27	H45_180-206	GGGCGACAGATCTAATAGGAATGAAAA	2316	TTTTCATTCCTATTAGATCTGTCGCCC	3268
27	H45_181-207	GGCGACAGATCTAATAGGAATGAAAAC	2317	GTTTTCATTCCTATTAGATCTGTCGCC	3269
27	H45_182-208	GCGACAGATCTAATAGGAATGAAAACA	2318	TGTTTTCATTCCTATTAGATCTGTCGC	3270
27	H45_183-209	CGACAGATCTAATAGGAATGAAAACAT	2319	ATGTTTTCATTCCTATTAGATCTGTCG	3271
27	H45_184-210	GACAGATCTAATAGGAATGAAAACATT	2320	AATGTTTTCATTCCTATTAGATCTGTC	3272
27	H45_185-211	ACAGATCTAATAGGAATGAAAACATTT	2321	AAATGTTTTCATTCCTATTAGATCTGT	3273
27	H45_186-212	CAGATCTAATAGGAATGAAAACATTTT	2322	AAAATGTTTTCATTCCTATTAGATCTG	3274
27	H45_187-213	AGATCTAATAGGAATGAAAACATTTTA	2323	TAAAATGTTTTCATTCCTATTAGATCT	3275
27	H45_188-214	GATCTAATAGGAATGAAAACATTTTAG	2324	CTAAAATGTTTTCATTCCTATTAGATC	3276
27	H45_189-215	ATCTAATAGGAATGAAAACATTTTAGC	2325	GCTAAAATGTTTTCATTCCTATTAGAT	3277
27	H45_190-216	TCTAATAGGAATGAAAACATTTTAGCA	2326	TGCTAAAATGTTTTCATTCCTATTAGA	3278
27	H45_191-217	CTAATAGGAATGAAAACATTTTAGCAG	2327	CTGCTAAAATGTTTTCATTCCTATTAG	3279
27	H45_192-218	TAATAGGAATGAAAACATTTTAGCAGA	2328	TCTGCTAAAATGTTTTCATTCCTATTA	3280

[表7-42]

27	H45_193-219	AATAGGAATGAAAACATTTTAGCAGAC	2329	GTCTGCTAAAATGTTTTCATTCCTATT	3281
27	H45_194-220	ATAGGAATGAAAACATTTTAGCAGACT	2330	AGTCTGCTAAAATGTTTTCATTCCTAT	3282
27	H45_195-221	TAGGAATGAAAACATTTTAGCAGACTT	2331	AAGTCTGCTAAAATGTTTTCATTCCTA	3283
27	H45_196-222	AGGAATGAAAACATTTTAGCAGACTTT	2332	AAAGTCTGCTAAAATGTTTTCATTCCT	3284
27	H45_197-223	GGAATGAAAACATTTTAGCAGACTTTT	2333	AAAAGTCTGCTAAAATGTTTTCATTCC	3285
27	H45_198-224	GAATGAAAACATTTTAGCAGACTTTTT	2334	AAAAAGTCTGCTAAAATGTTTTCATTC	3286
27	H45_199-225	AATGAAAACATTTTAGCAGACTTTTTA	2335	TAAAAAGTCTGCTAAAATGTTTTCATT	3287
27	H45_200-226	ATGAAAACATTTTAGCAGACTTTTTAA	2336	TTAAAAAGTCTGCTAAAATGTTTTCAT	3288
27	H45_201-227	TGAAAACATTTTAGCAGACTTTTTAAG	2337	CTTAAAAAGTCTGCTAAAATGTTTTCA	3289
27	H45_202-228	GAAAACATTTTAGCAGACTTTTTAAGC	2338	GCTTAAAAAGTCTGCTAAAATGTTTTC	3290
27	H45_203-229	AAAACATTTTAGCAGACTTTTTAAGCT	2339	AGCTTAAAAAGTCTGCTAAAATGTTTT	3291
27	H45_204-230	AAACATTTTAGCAGACTTTTTAAGCTT	2340	AAGCTTAAAAAGTCTGCTAAAATGTTT	3292
27	H45_205-231	AACATTTTAGCAGACTTTTTAAGCTTT	2341	AAAGCTTAAAAAGTCTGCTAAAATGTT	3293
27	H45_206-232	ACATTTTAGCAGACTTTTTAAGCTTTC	2342	GAAAGCTTAAAAAGTCTGCTAAAATGT	3294
27	H45_207-233	CATTTTAGCAGACTTTTTAAGCTTTCT	2343	AGAAAGCTTAAAAAGTCTGCTAAAATG	3295
27	H45_208-234	ATTTTAGCAGACTTTTTAAGCTTTCTT	2344	AAGAAAGCTTAAAAAGTCTGCTAAAAT	3296
27	H45_209-235	TTTTAGCAGACTTTTTAAGCTTTCTTT	2345	AAAGAAAGCTTAAAAAGTCTGCTAAAA	3297
27	H45_210-236	TTTAGCAGACTTTTTAAGCTTTCTTTA	2346	TAAAGAAAGCTTAAAAAGTCTGCTAAA	3298

[表7-43]

27	H45_211-237	TTAGCAGACTTTTTAAGCTTTCTTTAG	2347	CTAAAGAAAGCTTAAAAAGTCTGCTAA	3299
27	H45_212-238	TAGCAGACTTTTTAAGCTTTCTTTAGA	2348	TCTAAAGAAAGCTTAAAAAGTCTGCTA	3300
27	H45_213-239	AGCAGACTTTTTAAGCTTTCTTTAGAA	2349	TTCTAAAGAAAGCTTAAAAAGTCTGCT	3301
27	H45_214-240	GCAGACTTTTTAAGCTTTCTTTAGAAG	2350	CTTCTAAAGAAAGCTTAAAAAGTCTGC	3302
27	H45_215-241	CAGACTTTTTAAGCTTTCTTTAGAAGA	2351	TCTTCTAAAGAAAGCTTAAAAAGTCTG	3303
27	H45_216-242	AGACTTTTTAAGCTTTCTTTAGAAGAA	2352	TTCTTCTAAAGAAAGCTTAAAAAGTCT	3304
27	H45_217-243	GACTTTTTAAGCTTTCTTTAGAAGAAT	2353	ATTCTTCTAAAGAAAGCTTAAAAAGTC	3305
27	H45_218-244	ACTTTTTAAGCTTTCTTTAGAAGAATA	2354	TATTCTTCTAAAGAAAGCTTAAAAAGT	3306
27	H45_219-245	CTTTTTAAGCTTTCTTTAGAAGAATAT	2355	ATATTCTTCTAAAGAAAGCTTAAAAAG	3307
27	H45_220-246	TTTTTAAGCTTTCTTTAGAAGAATATT	2356	AATATTCTTCTAAAGAAAGCTTAAAAA	3308
28	H45_156-183	GCTGTCAGACAGAAAAAAGAGGTAGGGC	2357	GCCCTACCTCTTTTTTCTGTCTGACAGC	3309
28	H45_157-184	CTGTCAGACAGAAAAAAGAGGTAGGGCG	2358	CGCCCTACCTCTTTTTTCTGTCTGACAG	3310
28	H45_158-185	TGTCAGACAGAAAAAAGAGGTAGGGCGA	2359	TCGCCCTACCTCTTTTTTCTGTCTGACA	3311
28	H45_159-186	GTCAGACAGAAAAAAGAGGTAGGGCGAC	2360	GTCGCCCTACCTCTTTTTTCTGTCTGAC	3312
28	H45_160-187	TCAGACAGAAAAAAGAGGTAGGGCGACA	2361	TGTCGCCCTACCTCTTTTTTCTGTCTGA	3313
28	H45_161-188	CAGACAGAAAAAAGAGGTAGGGCGACAG	2362	CTGTCGCCCTACCTCTTTTTTCTGTCTG	3314
28	H45_162-189	AGACAGAAAAAAGAGGTAGGGCGACAGA	2363	TCTGTCGCCCTACCTCTTTTTTCTGTCT	3315
28	H45_163-190	GACAGAAAAAAGAGGTAGGGCGACAGAT	2364	ATCTGTCGCCCTACCTCTTTTTTCTGTC	3316

[表7-44]

28	H45_164-191	ACAGAAAAAAGAGGTAGGGCGACAGATC	2365	GATCTGTCGCCCTACCTCTTTTTTCTGT	3317
28	H45_165-192	CAGAAAAAAGAGGTAGGGCGACAGATCT	2366	AGATCTGTCGCCCTACCTCTTTTTTCTG	3318
28	H45_166-193	AGAAAAAAGAGGTAGGGCGACAGATCTA	2367	TAGATCTGTCGCCCTACCTCTTTTTTCT	3319
28	H45_167-194	GAAAAAAGAGGTAGGGCGACAGATCTAA	2368	TTAGATCTGTCGCCCTACCTCTTTTTTC	3320
28	H45_168-195	AAAAAAGAGGTAGGGCGACAGATCTAAT	2369	ATTAGATCTGTCGCCCTACCTCTTTTTT	3321
28	H45_169-196	AAAAAGAGGTAGGGCGACAGATCTAATA	2370	TATTAGATCTGTCGCCCTACCTCTTTTT	3322
28	H45_170-197	AAAAGAGGTAGGGCGACAGATCTAATAG	2371	CTATTAGATCTGTCGCCCTACCTCTTTT	3323
28	H45_171-198	AAAGAGGTAGGGCGACAGATCTAATAGG	2372	CCTATTAGATCTGTCGCCCTACCTCTTT	3324
28	H45_172-199	AAGAGGTAGGGCGACAGATCTAATAGGA	2373	TCCTATTAGATCTGTCGCCCTACCTCTT	3325
28	H45_173-200	AGAGGTAGGGCGACAGATCTAATAGGAA	2374	TTCCTATTAGATCTGTCGCCCTACCTCT	3326
28	H45_174-201	GAGGTAGGGCGACAGATCTAATAGGAAT	2375	ATTCCTATTAGATCTGTCGCCCTACCTC	3327
28	H45_175-202	AGGTAGGGCGACAGATCTAATAGGAATG	2376	CATTCCTATTAGATCTGTCGCCCTACCT	3328
28	H45_176-203	GGTAGGGCGACAGATCTAATAGGAATGA	2377	TCATTCCTATTAGATCTGTCGCCCTACC	3329
28	H45_177-204	GTAGGGCGACAGATCTAATAGGAATGAA	2378	TTCATTCCTATTAGATCTGTCGCCCTAC	3330
28	H45_178-205	TAGGGCGACAGATCTAATAGGAATGAAA	2379	TTTCATTCCTATTAGATCTGTCGCCCTA	3331
28	H45_179-206	AGGGCGACAGATCTAATAGGAATGAAAA	2380	TTTTCATTCCTATTAGATCTGTCGCCCT	3332
28	H45_180-207	GGGCGACAGATCTAATAGGAATGAAAAC	2381	GTTTTCATTCCTATTAGATCTGTCGCCC	3333
28	H45_181-208	GGCGACAGATCTAATAGGAATGAAAACA	2382	TGTTTTCATTCCTATTAGATCTGTCGCC	3334

[表7-45]

28	H45_182-209	GCGACAGATCTAATAGGAATGAAAACAT	2383	ATGTTTTCATTCCTATTAGATCTGTCGC	3335
28	H45_183-210	CGACAGATCTAATAGGAATGAAAACATT	2384	AATGTTTTCATTCCTATTAGATCTGTCG	3336
28	H45_184-211	GACAGATCTAATAGGAATGAAAACATTT	2385	AAATGTTTTCATTCCTATTAGATCTGTC	3337
28	H45_185-212	ACAGATCTAATAGGAATGAAAACATTTT	2386	AAAATGTTTTCATTCCTATTAGATCTGT	3338
28	H45_186-213	CAGATCTAATAGGAATGAAAACATTTTA	2387	TAAAATGTTTTCATTCCTATTAGATCTG	3339
28	H45_187-214	AGATCTAATAGGAATGAAAACATTTTAG	2388	CTAAAATGTTTTCATTCCTATTAGATCT	3340
28	H45_188-215	GATCTAATAGGAATGAAAACATTTTAGC	2389	GCTAAAATGTTTTCATTCCTATTAGATC	3341
28	H45_189-216	ATCTAATAGGAATGAAAACATTTTAGCA	2390	TGCTAAAATGTTTTCATTCCTATTAGAT	3342
28	H45_190-217	TCTAATAGGAATGAAAACATTTTAGCAG	2391	CTGCTAAAATGTTTTCATTCCTATTAGA	3343
28	H45_191-218	CTAATAGGAATGAAAACATTTTAGCAGA	2392	TCTGCTAAAATGTTTTCATTCCTATTAG	3344
28	H45_192-219	TAATAGGAATGAAAACATTTTAGCAGAC	2393	GTCTGCTAAAATGTTTTCATTCCTATTA	3345
28	H45_193-220	AATAGGAATGAAAACATTTTAGCAGACT	2394	AGTCTGCTAAAATGTTTTCATTCCTATT	3346
28	H45_194-221	ATAGGAATGAAAACATTTTAGCAGACTT	2395	AAGTCTGCTAAAATGTTTTCATTCCTAT	3347
28	H45_195-222	TAGGAATGAAAACATTTTAGCAGACTTT	2396	AAAGTCTGCTAAAATGTTTTCATTCCTA	3348
28	H45_196-223	AGGAATGAAAACATTTTAGCAGACTTTT	2397	AAAAGTCTGCTAAAATGTTTTCATTCCT	3349
28	H45_197-224	GGAATGAAAACATTTTAGCAGACTTTTT	2398	AAAAAGTCTGCTAAAATGTTTTCATTCC	3350
28	H45_198-225	GAATGAAAACATTTTAGCAGACTTTTTA	2399	TAAAAAGTCTGCTAAAATGTTTTCATTC	3351
28	H45_199-226	AATGAAAACATTTTAGCAGACTTTTTAA	2400	TTAAAAAGTCTGCTAAAATGTTTTCATT	3352

[表7-46]

28	H45_200-227	ATGAAAACATTTTAGCAGACTTTTTAAG	2401	CTTAAAAAGTCTGCTAAAATGTTTTCAT	3353
28	H45_201-228	TGAAAACATTTTAGCAGACTTTTTAAGC	2402	GCTTAAAAAGTCTGCTAAAATGTTTTCA	3354
28	H45_202-229	GAAAACATTTTAGCAGACTTTTTAAGCT	2403	AGCTTAAAAAGTCTGCTAAAATGTTTTC	3355
28	H45_203-230	AAAACATTTTAGCAGACTTTTTAAGCTT	2404	AAGCTTAAAAAGTCTGCTAAAATGTTTT	3356
28	H45_204-231	AAACATTTTAGCAGACTTTTTAAGCTTT	2405	AAAGCTTAAAAAGTCTGCTAAAATGTTT	3357
28	H45_205-232	AACATTTTAGCAGACTTTTTAAGCTTTC	2406	GAAAGCTTAAAAAGTCTGCTAAAATGTT	3358
28	H45_206-233	ACATTTTAGCAGACTTTTTAAGCTTTCT	2407	AGAAAGCTTAAAAAGTCTGCTAAAATGT	3359
28	H45_207-234	CATTTTAGCAGACTTTTTAAGCTTTCTT	2408	AAGAAAGCTTAAAAAGTCTGCTAAAATG	3360
28	H45_208-235	ATTTTAGCAGACTTTTTAAGCTTTCTTT	2409	AAAGAAAGCTTAAAAAGTCTGCTAAAAT	3361
28	H45_209-236	TTTTAGCAGACTTTTTAAGCTTTCTTTA	2410	TAAAGAAAGCTTAAAAAGTCTGCTAAAA	3362
28	H45_210-237	TTTAGCAGACTTTTTAAGCTTTCTTTAG	2411	CTAAAGAAAGCTTAAAAAGTCTGCTAAA	3363
28	H45_211-238	TTAGCAGACTTTTTAAGCTTTCTTTAGA	2412	TCTAAAGAAAGCTTAAAAAGTCTGCTAA	3364
28	H45_212-239	TAGCAGACTTTTTAAGCTTTCTTTAGAA	2413	TTCTAAAGAAAGCTTAAAAAGTCTGCTA	3365
28	H45_213-240	AGCAGACTTTTTAAGCTTTCTTTAGAAG	2414	CTTCTAAAGAAAGCTTAAAAAGTCTGCT	3366
28	H45_214-241	GCAGACTTTTTAAGCTTTCTTTAGAAGA	2415	TCTTCTAAAGAAAGCTTAAAAAGTCTGC	3367
28	H45_215-242	CAGACTTTTTAAGCTTTCTTTAGAAGAA	2416	TTCTTCTAAAGAAAGCTTAAAAAGTCTG	3368
28	H45_216-243	AGACTTTTTAAGCTTTCTTTAGAAGAAT	2417	ATTCTTCTAAAGAAAGCTTAAAAAGTCT	3369
28	H45_217-244	GACTTTTTAAGCTTTCTTTAGAAGAATA	2418	TATTCTTCTAAAGAAAGCTTAAAAAGTC	3370

[表7-47]

28	H45_218-245	ACTTTTTAAGCTTTCTTTAGAAGAATAT	2419	ATATTCTTCTAAAGAAAGCTTAAAAAGT	3371
28	H45_219-246	CTTTTTAAGCTTTCTTTAGAAGAATATT	2420	AATATTCTTCTAAAGAAAGCTTAAAAAG	3372
28	H45_220-247	TTTTTAAGCTTTCTTTAGAAGAATATTT	2421	AAATATTCTTCTAAAGAAAGCTTAAAAA	3373
29	H45_155-183	AGCTGTCAGACAGAAAAAAGAGGTAGGGC	2422	GCCCTACCTCTTTTTTCTGTCTGACAGCT	3374
29	H45_156-184	GCTGTCAGACAGAAAAAAGAGGTAGGGCG	2423	CGCCCTACCTCTTTTTTCTGTCTGACAGC	3375
29	H45_157-185	CTGTCAGACAGAAAAAAGAGGTAGGGCGA	2424	TCGCCCTACCTCTTTTTTCTGTCTGACAG	3376
29	H45_158-186	TGTCAGACAGAAAAAAGAGGTAGGGCGAC	2425	GTCGCCCTACCTCTTTTTTCTGTCTGACA	3377
29	H45_159-187	GTCAGACAGAAAAAAGAGGTAGGGCGACA	2426	TGTCGCCCTACCTCTTTTTTCTGTCTGAC	3378
29	H45_160-188	TCAGACAGAAAAAAGAGGTAGGGCGACAG	2427	CTGTCGCCCTACCTCTTTTTTCTGTCTGA	3379
29	H45_161-189	CAGACAGAAAAAAGAGGTAGGGCGACAGA	2428	TCTGTCGCCCTACCTCTTTTTTCTGTCTG	3380
29	H45_162-190	AGACAGAAAAAAGAGGTAGGGCGACAGAT	2429	ATCTGTCGCCCTACCTCTTTTTTCTGTCT	3381
29	H45_163-191	GACAGAAAAAAGAGGTAGGGCGACAGATC	2430	GATCTGTCGCCCTACCTCTTTTTTCTGTC	3382
29	H45_164-192	ACAGAAAAAAGAGGTAGGGCGACAGATCT	2431	AGATCTGTCGCCCTACCTCTTTTTCTGT	3383
29	H45_165-193	CAGAAAAAAGAGGTAGGGCGACAGATCTA	2432	TAGATCTGTCGCCCTACCTCTTTTTCTG	3384
29	H45_166-194	AGAAAAAAGAGGTAGGGCGACAGATCTAA	2433	TTAGATCTGTCGCCCTACCTCTTTTTCT	3385
29	H45_167-195	GAAAAAAGAGGTAGGGCGACAGATCTAAT	2434	ATTAGATCTGTCGCCCTACCTCTTTTTC	3386
29	H45_168-196	AAAAAAGAGGTAGGGCGACAGATCTAATA	2435	TATTAGATCTGTCGCCCTACCTCTTTTTT	3387
29	H45_169-197	AAAAAGAGGTAGGGCGACAGATCTAATAG	2436	CTATTAGATCTGTCGCCCTACCTCTTTTT	3388

[表7-48]

29	H45_170-198	AAAAGAGGTAGGGCGACAGATCTAATAGG	2437	CCTATTAGATCTGTCGCCCTACCTCTTTT	3389
29	H45_171-199	AAAGAGGTAGGGCGACAGATCTAATAGGA	2438	TCCTATTAGATCTGTCGCCCTACCTCTTT	3390
29	H45_172-200	AAGAGGTAGGGCGACAGATCTAATAGGAA	2439	TTCCTATTAGATCTGTCGCCCTACCTCTT	3391
29	H45_173-201	AGAGGTAGGGCGACAGATCTAATAGGAAT	2440	ATTCCTATTAGATCTGTCGCCCTACCTCT	3392
29	H45_174-202	GAGGTAGGGCGACAGATCTAATAGGAATG	2441	CATTCCTATTAGATCTGTCGCCCTACCTC	3393
29	H45_175-203	AGGTAGGGCGACAGATCTAATAGGAATGA	2442	TCATTCCTATTAGATCTGTCGCCCTACCT	3394
29	H45_176-204	GGTAGGGCGACAGATCTAATAGGAATGAA	2443	TTCATTCCTATTAGATCTGTCGCCCTACC	3395
29	H45_177-205	GTAGGGCGACAGATCTAATAGGAATGAAA	2444	TTTCATTCCTATTAGATCTGTCGCCCTAC	3396
29	H45_178-206	TAGGGCGACAGATCTAATAGGAATGAAAA	2445	TTTTCATTCCTATTAGATCTGTCGCCCTA	3397
29	H45_179-207	AGGGCGACAGATCTAATAGGAATGAAAAC	2446	GTTTTCATTCCTATTAGATCTGTCGCCCT	3398
29	H45_180-208	GGGCGACAGATCTAATAGGAATGAAAACA	2447	TGTTTTCATTCCTATTAGATCTGTCGCCC	3399
29	H45_181-209	GGCGACAGATCTAATAGGAATGAAAACAT	2448	ATGTTTTCATTCCTATTAGATCTGTCGCC	3400
29	H45_182-210	GCGACAGATCTAATAGGAATGAAAACATT	2449	AATGTTTTCATTCCTATTAGATCTGTCGC	3401
29	H45_183-211	CGACAGATCTAATAGGAATGAAAACATTT	2450	AAATGTTTTCATTCCTATTAGATCTGTCG	3402
29	H45_184-212	GACAGATCTAATAGGAATGAAAACATTTT	2451	AAAATGTTTTCATTCCTATTAGATCTGTC	3403
29	H45_185-213	ACAGATCTAATAGGAATGAAAACATTTTA	2452	TAAAATGTTTTCATTCCTATTAGATCTGT	3404
29	H45_186-214	CAGATCTAATAGGAATGAAAACATTTTAG	2453	CTAAAATGTTTTCATTCCTATTAGATCTG	3405
29	H45_187-215	AGATCTAATAGGAATGAAAACATTTTAGC	2454	GCTAAAATGTTTTCATTCCTATTAGATCT	3406

[表7-49]

29	H45_188-216	GATCTAATAGGAATGAAAACATTTTAGCA	2455	TGCTAAAATGTTTTCATTCCTATTAGATC	3407
29	H45_189-217	ATCTAATAGGAATGAAAACATTTAGCAG	2456	CTGCTAAAATGTTTTCATTCCTATTAGAT	3408
29	H45_190-218	TCTAATAGGAATGAAAACATTTAGCAGA	2457	TCTGCTAAAATGTTTTCATTCCTATTAGA	3409
29	H45_191-219	CTAATAGGAATGAAAACATTTTAGCAGAC	2458	GTCTGCTAAAATGTTTTCATTCCTATTAG	3410
29	H45_192-220	TAATAGGAATGAAAACATTTTAGCAGACT	2459	AGTCTGCTAAAATGTTTTCATTCCTATTA	3411
29	H45_193-221	AATAGGAATGAAAACATTTTAGCAGACTT	2460	AAGTCTGCTAAAATGTTTTCATTCCTATT	3412
29	H45_194-222	ATAGGAATGAAAACATTTTAGCAGACTTT	2461	AAAGTCTGCTAAAATGTTTTCATTCCTAT	3413
29	H45_195-223	TAGGAATGAAAACATTTTAGCAGACTTTT	2462	AAAAGTCTGCTAAAATGTTTTCATTCCTA	3414
29	H45_196-224	AGGAATGAAAACATTTTAGCAGACTTTTT	2463	AAAAAGTCTGCTAAAATGTTTTCATTCCT	3415
29	H45_197-225	GGAATGAAAACATTTTAGCAGACTTTTTA	2464	TAAAAAGTCTGCTAAAATGTTTTCATTCC	3416
29	H45_198-226	GAATGAAAACATTTTAGCAGACTTTTAA	2465	TTAAAAAGTCTGCTAAAATGTTTTCATTC	3417
29	H45_199-227	AATGAAAACATTTTAGCAGACTTTTAAG	2466	CTTAAAAAGTCTGCTAAAATGTTTTCATT	3418
29	H45_200-228	ATGAAAACATTTTAGCAGACTTTTAAGC	2467	GCTTAAAAAGTCTGCTAAAATGTTTTCAT	3419
29	H45_201-229	TGAAAACATTTTAGCAGACTTTTAAGCT	2468	AGCTTAAAAAGTCTGCTAAAATGTTTTCA	3420
29	H45_202-230	GAAAACATTTTAGCAGACTTTTTAAGCTT	2469	AAGCTTAAAAAGTCTGCTAAAATGTTTTC	3421
29	H45_203-231	AAAACATTTTAGCAGACTTTTTAAGCTTT	2470	AAAGCTTAAAAAGTCTGCTAAAATGTTTT	3422
29	H45_204-232	AAACATTTTAGCAGACTTTTTAAGCTTTC	2471	GAAAGCTTAAAAAGTCTGCTAAAATGTTT	3423
29	H45_205-233	AACATTTTAGCAGACTTTTTAAGCTTTCT	2472	AGAAAGCTTAAAAAGTCTGCTAAAATGTT	3424

[表7-50]

29	H45_206-234	ACATTTTAGCAGACTTTTTAAGCTTTCTT	2473	AAGAAAGCTTAAAAAGTCTGCTAAAATGT	3425
29	H45_207-235	CATTTTAGCAGACTTTTTAAGCTTTCTTT	2474	AAAGAAAGCTTAAAAAGTCTGCTAAAATG	3426
29	H45_208-236	ATTTTAGCAGACTTTTTAAGCTTTCTTTA	2475	TAAAGAAAGCTTAAAAAGTCTGCTAAAAT	3427
29	H45_209-237	TTTTAGCAGACTTTTTAAGCTTTCTTTAG	2476	CTAAAGAAAGCTTAAAAAGTCTGCTAAAA	3428
29	H45_210-238	TTTAGCAGACTTTTTAAGCTTTCTTTAGA	2477	TCTAAAGAAAGCTTAAAAAGTCTGCTAAA	3429
29	H45_211-239	TTAGCAGACTTTTTAAGCTTTCTTTAGAA	2478	TTCTAAAGAAAGCTTAAAAAGTCTGCTAA	3430
29	H45_212-240	TAGCAGACTTTTTAAGCTTTCTTTAGAAG	2479	CTTCTAAAGAAAGCTTAAAAAGTCTGCTA	3431
29	H45_213-241	AGCAGACTTTTTAAGCTTTCTTTAGAAGA	2480	TCTTCTAAAGAAAGCTTAAAAAGTCTGCT	3432
29	H45_214-242	GCAGACTTTTTAAGCTTTCTTTAGAAGAA	2481	TTCTTCTAAAGAAAGCTTAAAAAGTCTGC	3433
29	H45_215-243	CAGACTTTTTAAGCTTTCTTTAGAAGAAT	2482	ATTCTTCTAAAGAAAGCTTAAAAAGTCTG	3434
29	H45_216-244	AGACTTTTTAAGCTTTCTTTAGAAGAATA	2483	TATTCTTCTAAAGAAAGCTTAAAAAGTCT	3435
29	H45_217-245	GACTTTTTAAGCTTTCTTTAGAAGAATAT	2484	ATATTCTTCTAAAGAAAGCTTAAAAAGTC	3436
29	H45_218-246	ACTTTTTAAGCTTTCTTTAGAAGAATATT	2485	AATATTCTTCTAAAGAAAGCTTAAAAAGT	3437
29	H45_219-247	CTTTTTAAGCTTTCTTTAGAAGAATATTT	2486	AAATATTCTTCTAAAGAAAGCTTAAAAAG	3438
29	H45_220-248	TTTTTAAGCTTTCTTTAGAAGAATATTTC	2487	GAAATATTCTTCTAAAGAAAGCTTAAAAA	3439
30	H45_154-183	CAGCTGTCAGACAGAAAAAAGAGGTAGGGC	2488	GCCCTACCTCTTTTTTCTGTCTGACAGCTG	3440
30	H45_155-184	AGCTGTCAGACAGAAAAAAGAGGTAGGGCG	2489	CGCCCTACCTCTTTTTTCTGTCTGACAGCT	3441
30	H45_156-185	GCTGTCAGACAGAAAAAAGAGGTAGGGCGA	2490	TCGCCCTACCTCTTTTTTCTGTCTGACAGC	3442

[表7-51]

30	H45_157-186	CTGTCAGACAGAAAAAAGAGGTAGGGCGAC	2491	GTCGCCCTACCTCTTTTTTCTGTCTGACAG	3443
30	H45_158-187	TGTCAGACAGAAAAAAGAGGTAGGGCGACA	2492	TGTCGCCCTACCTCTTTTTTCTGTCTGACA	3444
30	H45_159-188	GTCAGACAGAAAAAAGAGGTAGGGCGACAG	2493	CTGTCGCCCTACCTCTTTTTTCTGTCTGAC	3445
30	H45_160-189	TCAGACAGAAAAAAGAGGTAGGGCGACAGA	2494	TCTGTCGCCCTACCTCTTTTTTCTGTCTGA	3446
30	H45_161-190	CAGACAGAAAAAAGAGGTAGGGCGACAGAT	2495	ATCTGTCGCCCTACCTCTTTTTTCTGTCTG	3447
30	H45_162-191	AGACAGAAAAAAGAGGTAGGGCGACAGATC	2496	GATCTGTCGCCCTACCTCTTTTTTCTGTCT	3448
30	H45_163-192	GACAGAAAAAAGAGGTAGGGCGACAGATCT	2497	AGATCTGTCGCCCTACCTCTTTTTTCTGTC	3449
30	H45_164-193	ACAGAAAAAAGAGGTAGGGCGACAGATCTA	2498	TAGATCTGTCGCCCTACCTCTTTTTTCTGT	3450
30	H45_165-194	CAGAAAAAAGAGGTAGGGCGACAGATCTAA	2499	TTAGATCTGTCGCCCTACCTCTTTTTTCTG	3451
30	H45_166-195	AGAAAAAAGAGGTAGGGCGACAGATCTAAT	2500	ATTAGATCTGTCGCCCTACCTCTTTTTTCT	3452
30	H45_167-196	GAAAAAAGAGGTAGGGCGACAGATCTAATA	2501	TATTAGATCTGTCGCCCTACCTCTTTTTTC	3453
30	H45_168-197	AAAAAAGAGGTAGGGCGACAGATCTAATAG	2502	CTATTAGATCTGTCGCCCTACCTCTTTTTT	3454
30	H45_169-198	AAAAAGAGGTAGGGCGACAGATCTAATAGG	2503	CCTATTAGATCTGTCGCCCTACCTCTTTTT	3455
30	H45_170-199	AAAAGAGGTAGGGCGACAGATCTAATAGGA	2504	TCCTATTAGATCTGTCGCCCTACCTCTTTT	3456
30	H45_171-200	AAAGAGGTAGGGCGACAGATCTAATAGGAA	2505	TTCCTATTAGATCTGTCGCCCTACCTCTTT	3457
30	H45_172-201	AAGAGGTAGGGCGACAGATCTAATAGGAAT	2506	ATTCCTATTAGATCTGTCGCCCTACCTCTT	3458
30	H45_173-202	AGAGGTAGGGCGACAGATCTAATAGGAATG	2507	CATTCCTATTAGATCTGTCGCCCTACCTCT	3459
30	H45_174-203	GAGGTAGGGCGACAGATCTAATAGGAATGA	2508	TCATTCCTATTAGATCTGTCGCCCTACCTC	3460

[表7-52]

30	H45_175-204	AGGTAGGGCGACAGATCTAATAGGAATGAA	2509	TTCATTCCTATTAGATCTGTCGCCCTACCT	3461
30	H45_176-205	GGTAGGGCGACAGATCTAATAGGAATGAAA	2510	TTTCATTCCTATTAGATCTGTCGCCCTACC	3462
30	H45_177-206	GTAGGGCGACAGATCTAATAGGAATGAAAA	2511	TTTTCATTCCTATTAGATCTGTCGCCCTAC	3463
30	H45_178-207	TAGGGCGACAGATCTAATAGGAATGAAAAC	2512	GTTTTCATTCCTATTAGATCTGTCGCCCTA	3464
30	H45_179-208	AGGGCGACAGATCTAATAGGAATGAAAACA	2513	TGTTTTCATTCCTATTAGATCTGTCGCCCT	3465
30	H45_180-209	GGGCGACAGATCTAATAGGAATGAAAACAT	2514	ATGTTTTCATTCCTATTAGATCTGTCGCCC	3466
30	H45_181-210	GGCGACAGATCTAATAGGAATGAAAACATT	2515	AATGTTTTCATTCCTATTAGATCTGTCGCC	3467
30	H45_182-211	GCGACAGATCTAATAGGAATGAAAACATTT	2516	AAATGTTTTCATTCCTATTAGATCTGTCGC	3468
30	H45_183-212	CGACAGATCTAATAGGAATGAAAACATTTT	2517	AAAATGTTTTCATTCCTATTAGATCTGTCG	3469
30	H45_184-213	GACAGATCTAATAGGAATGAAAACATTTTA	2518	TAAAATGTTTTCATTCCTATTAGATCTGTC	3470
30	H45_185-214	ACAGATCTAATAGGAATGAAAACATTTTAG	2519	CTAAAATGTTTTCATTCCTATTAGATCTGT	3471
30	H45_186-215	CAGATCTAATAGGAATGAAAACATTTTAGC	2520	GCTAAAATGTTTTCATTCCTATTAGATCTG	3472
30	H45_187-216	AGATCTAATAGGAATGAAAACATTTTAGCA	2521	TGCTAAAATGTTTTCATTCCTATTAGATCT	3473
30	H45_188-217	GATCTAATAGGAATGAAAACATTTTAGCAG	2522	CTGCTAAAATGTTTTCATTCCTATTAGATC	3474
30	H45_189-218	ATCTAATAGGAATGAAAACATTTTAGCAGA	2523	TCTGCTAAAATGTTTTCATTCCTATTAGAT	3475
30	H45_190-219	TCTAATAGGAATGAAAACATTTTAGCAGAC	2524	GTCTGCTAAAATGTTTTCATTCCTATTAGA	3476
30	H45_191-220	CTAATAGGAATGAAAACATTTTAGCAGACT	2525	AGTCTGCTAAAATGTTTTCATTCCTATTAG	3477
30	H45_192-221	TAATAGGAATGAAAACATTTTAGCAGACTT	2526	AAGTCTGCTAAAATGTTTTCATTCCTATTA	3478

[表7-53]

30	H45_193-222	AATAGGAATGAAAACATTTTAGCAGACTTT	2527	AAAGTCTGCTAAAATGTTTTCATTCCTATT	3479
30	H45_194-223	ATAGGAATGAAAACATTTTAGCAGACTTTT	2528	AAAAGTCTGCTAAAATGTTTTCATTCCTAT	3480
30	H45_195-224	TAGGAATGAAAACATTTTAGCAGACTTTTT	2529	AAAAAGTCTGCTAAAATGTTTTCATTCCTA	3481
30	H45_196-225	AGGAATGAAAACATTTTAGCAGACTTTTTA	2530	TAAAAAGTCTGCTAAAATGTTTTCATTCCT	3482
30	H45_197-226	GGAATGAAAACATTTTAGCAGACTTTTTAA	2531	TTAAAAAGTCTGCTAAAATGTTTTCATTCC	3483
30	H45_198-227	GAATGAAAACATTTTAGCAGACTTTTTAAG	2532	CTTAAAAAGTCTGCTAAAATGTTTCATTC	3484
30	H45_199-228	AATGAAAACATTTTAGCAGACTTTTTAAGC	2533	GCTTAAAAAGTCTGCTAAAATGTTTCATT	3485
30	H45_200-229	ATGAAAACATTTTAGCAGACTTTTTAAGCT	2534	AGCTTAAAAAGTCTGCTAAAATGTTTTCAT	3486
30	H45_201-230	TGAAAACATTTTAGCAGACTTTTTAAGCTT	2535	AAGCTTAAAAAGTCTGCTAAAATGTTTTCA	3487
30	H45_202-231	GAAAACATTTTAGCAGACTTTTTAAGCTTT	2536	AAAGCTTAAAAAGTCTGCTAAAATGTTTTC	3488
30	H45_203-232	AAAACATTTTAGCAGACTTTTTAAGCTTTC	2537	GAAAGCTTAAAAAGTCTGCTAAAATGTTTT	3489
30	H45_204-233	AAACATTTTAGCAGACTTTTTAAGCTTTCT	2538	AGAAAGCTTAAAAAGTCTGCTAAAATGTTT	3490
30	H45_205-234	AACATTTTAGCAGACTTTTTAAGCTTTCTT	2539	AAGAAAGCTTAAAAAGTCTGCTAAAATGTT	3491
30	H45_206-235	ACATTTTAGCAGACTTTTTAAGCTTTCTTT	2540	AAAGAAAGCTTAAAAAGTCTGCTAAAATGT	3492
30	H45_207-236	CATTTTAGCAGACTTTTTAAGCTTTCTTTA	2541	TAAAGAAAGCTTAAAAAGTCTGCTAAAATG	3493
30	H45_208-237	ATTTTAGCAGACTTTTTAAGCTTTCTTTAG	2542	CTAAAGAAAGCTTAAAAAGTCTGCTAAAAT	3494
30	H45_209-238	TTTTAGCAGACTTTTTAAGCTTTCTTTAGA	2543	TCTAAAGAAAGCTTAAAAAGTCTGCTAAAA	3495
30	H45_210-239	TTTAGCAGACTTTTTAAGCTTTCTTTAGAA	2544	TTCTAAAGAAAGCTTAAAAAGTCTGCTAAA	3496

[表7-54]

30	H45_211-240	TTAGCAGACTTTTTAAGCTTTCTTTAGAAG	2545	CTTCTAAAGAAAGCTTAAAAAGTCTGCTAA	3497
30	H45_212-241	TAGCAGACTTTTTAAGCTTTCTTTAGAAGA	2546	TCTTCTAAAGAAAGCTTAAAAAGTCTGCTA	3498
30	H45_213-242	AGCAGACTTTTTAAGCTTTCTTTAGAAGAA	2547	TTCTTCTAAAGAAAGCTTAAAAAGTCTGCT	3499
30	H45_214-243	GCAGACTTTTTAAGCTTTCTTTAGAAGAAT	2548	ATTCTTCTAAAGAAAGCTTAAAAAGTCTGC	3500
30	H45_215-244	CAGACTTTTTAAGCTTTCTTTAGAAGAATA	2549	TATTCTTCTAAAGAAAGCTTAAAAAGTCTG	3501
30	H45_216-245	AGACTTTTTAAGCTTTCTTTAGAAGAATAT	2550	ATATTCTTCTAAAGAAAGCTTAAAAAGTCT	3502
30	H45_217-246	GACTTTTTAAGCTTTCTTTAGAAGAATATT	2551	AATATTCTTCTAAAGAAAGCTTAAAAAGTC	3503
30	H45_218-247	ACTTTTTAAGCTTTCTTTAGAAGAATATTT	2552	AAATATTCTTCTAAAGAAAGCTTAAAAAGT	3504
30	H45_219-248	CTTTTTAAGCTTTCTTTAGAAGAATATTTC	2553	GAAATATTCTTCTAAAGAAAGCTTAAAAAG	3505
30	H45_220-249	TTTTTAAGCTTTCTTTAGAAGAATATTTCA	2554	TGAAATATTCTTCTAAAGAAAGCTTAAAAA	3506

[0107] 一実施形態において、本発明の第３のアンチセンスオリゴマーは、

（ａ）配列番号１６０３～２５５４からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列、

（ｂ）配列番号１６０３～２５５４からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列に相補的な塩基配列とストリンジェントな条件下でハイブリダイズする塩基配列、

（ｃ）配列番号１６０３～２５５４からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と８５％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±１５％以内の長さを有する塩基配列、又は

（ｄ）前記（ａ）、（ｂ）、及び（ｃ）からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列の一部の塩基配列

に相補的な塩基配列を含む。

[0108] 一実施形態において、第３のアンチセンスオリゴマーは、

（ａ）配列番号１６１１～１６５４、１６６４～１７０７、１７１８～１７６１、１７７３～１８１６、１８２９～１８７２、１８８６～１９２９、１９４４～１９８７、２００３～２０４６、２０６３～２１０６、２１２４～２１６７、２１８６～２２２９、２２４９～２２９２、２３１３～２３５６、２３７８～２４２１、２４４４～２４８７、及び２５１１～２５５４からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列、

（ｂ）配列番号１６１１～１６５４、１６６４～１７０７、１７１８～１７６１、１７７３～１８１６、１８２９～１８７２、１８８６～１９２９、１９４４～１９８７、２００３～２０４６、２０６３～２１０６、２１２４～２１６７、２１８６～２２２９、２２４９～２２９２、２３１３～２３５６、２３７８～２４２１、２４４４～２４８７、及び２５１１～２５５４からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列に相補的な塩基配列とストリンジェントな条件下でハイブリダイズする塩基配列、

（ｃ）配列番号１６１１～１６５４、１６６４～１７０７、１７１８～１７６１、１７７３～１８１６、１８２９～１８７２、１８８６～１９２９、１９４４～１９８７、２００３～２０４６、２０６３～２１０６、２１２４～２１６７、２１８６～２２２９、２２４９～２２９２、２３１３～２３５６、２３７８～２４２１、２４４４～２４８７、及び２５１１～２５５４からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と８５％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±１５％以内の長さを有する塩基配列、又は

（ｄ）前記（ａ）、（ｂ）、及び（ｃ）からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列の一部の塩基配列

に相補的な塩基配列を含むか、又は当該塩基配列からなる。

一実施形態において、第３のアンチセンスオリゴマーは、

（ａ）配列番号１６１４～１６５４、１６６７～１７０７、１７２１～１７６１、１７７６～１８１６、１８３２～１８７２、１８８９～１９２９、１９４７～１９８７、２００６～２０４６、２０６６～２１０６、２１２７～

２１６７、２１８９～２２２９、２２５２～２２９２、２３１６～２３５６、２３８１～２４２１、２４４７～２４８７、及び２５１４～２５５４からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列、

（ｂ）配列番号１６１４～１６５４、１６６７～１７０７、１７２１～１７６１、１７７６～１８１６、１８３２～１８７２、１８８９～１９２９、１９４７～１９８７、２００６～２０４６、２０６６～２１０６、２１２７～２１６７、２１８９～２２２９、２２５２～２２９２、２３１６～２３５６、２３８１～２４２１、２４４７～２４８７、及び２５１４～２５５４からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列に相補的な塩基配列とストリンジェントな条件下でハイブリダイズする塩基配列、

（ｃ）配列番号１６１４～１６５４、１６６７～１７０７、１７２１～１７６１、１７７６～１８１６、１８３２～１８７２、１８８９～１９２９、１９４７～１９８７、２００６～２０４６、２０６６～２１０６、２１２７～２１６７、２１８９～２２２９、２２５２～２２９２、２３１６～２３５６、２３８１～２４２１、２４４７～２４８７、及び２５１４～２５５４からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と８５％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±１５％以内の長さを有する塩基配列、又は

（ｄ）前記（ａ）、（ｂ）、及び（ｃ）からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列の一部の塩基配列

に相補的な塩基配列を含むか、又は当該塩基配列からなる。

一実施形態において、第３のアンチセンスオリゴマーは、

（ａ）配列番号１６１７～１６５４、１６７０～１７０７、１７２４～１７６１、１７７９～１８１６、１８３５～１８７２、１８９２～１９２９、１９５０～１９８７、２００９～２０４６、２０６９～２１０６、２１３０～２１６７、２１９２～２２２９、２２５５～２２９２、２３１９～２３５６、２３８４～２４２１、２４５０～２４８７、及び２５１７～２５５４からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列、

（ｂ）配列番号１６１７～１６５４、１６７０～１７０７、１７２４～１７６１、１７７９～１８１６、１８３５～１８７２、１８９２～１９２９、１９５０～１９８７、２００９～２０４６、２０６９～２１０６、２１３０～２１６７、２１９２～２２２９、２２５５～２２９２、２３１９～２３５６、２３８４～２４２１、２４５０～２４８７、及び２５１７～２５５４からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列に相補的な塩基配列とストリンジェントな条件下でハイブリダイズする塩基配列、

（ｃ）配列番号１６１７～１６５４、１６７０～１７０７、１７２４～１７６１、１７７９～１８１６、１８３５～１８７２、１８９２～１９２９、１９５０～１９８７、２００９～２０４６、２０６９～２１０６、２１３０～２１６７、２１９２～２２２９、２２５５～２２９２、２３１９～２３５６、２３８４～２４２１、２４５０～２４８７、及び２５１７～２５５４からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と８５％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±１５％以内の長さを有する塩基配列、又は

（ｄ）前記（ａ）、（ｂ）、及び（ｃ）からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列の一部の塩基配列

に相補的な塩基配列を含むか、又は当該塩基配列からなる。

[0109] ここで、（ｃ）の塩基配列は、（ａ）の塩基配列の変異型であるが、変異型としては、

（ｃ－１）配列番号１６０３～２５５４からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と８５％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±１５％以内の長さを有する塩基配列、

（ｃ－２）配列番号１６０３～２５５４からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と８６％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±１４％以内の長さを有する塩基配列、

（ｃ－３）配列番号１６０３～２５５４からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と８７％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいず

れか１つの塩基配列の長さと比べ±１３％以内の長さを有する塩基配列、

（ｃ－４）配列番号１６０３～２５５４からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と８８％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±１２％以内の長さを有する塩基配列、

（ｃ－５）配列番号１６０３～２５５４からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と８９％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±１１％以内の長さを有する塩基配列、

（ｃ－６）配列番号１６０３～２５５４からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と９０％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±１０％以内の長さを有する塩基配列、

（ｃ－７）配列番号１６０３～２５５４からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と９１％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±９％以内の長さを有する塩基配列、

（ｃ－８）配列番号１６０３～２５５４からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と９２％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±８％以内の長さを有する塩基配列、

（ｃ－９）配列番号１６０３～２５５４からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と９３％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±７％以内の長さを有する塩基配列、

（ｃ－１０）配列番号１６０３～２５５４からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と９４％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±６％以内の長さを有する塩基配列、

（ｃ－１１）配列番号１６０３～２５５４からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と９５％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±５％以内の長さを有する塩基配列、

（ｃ－１２）配列番号１６０３～２５５４からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と９６％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±４％以内の長さを有する塩基配列、

（ｃ－１３）配列番号１６０３～２５５４からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と９７％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±３％以内の長さを有する塩基配列、

（ｃ－１４）配列番号１６０３～２５５４からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と９８％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±２％以内の長さを有する塩基配列、

（ｃ－１５）配列番号１６０３～２５５４からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と９９％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±１％以内の長さを有する塩基配列、及び

（ｃ－１６）配列番号１６０３～２５５４からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と９９．５％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±０．５％以内の長さを有する塩基配列、も挙げられる。

[0110] 一実施形態において、第３のアンチセンスオリゴマーは、

（ａ）配列番２５５５～３５０６からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列、若しくは

（ｂ）配列番号２５５５～３５０６からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と８５％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±１５％以内の長さを有する塩基配列を含むか、又は（ａ）若しくは（ｂ）の塩基配列からなる。

[0111] ここで、（ｂ）の塩基配列は、（ａ）の塩基配列の変異型であるが、変異型としては、

（ｂ－１）配列番号２５５５～３５０６からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と８５％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±１５％以内の長さを有する塩基配列、

（ｂ－２）配列番号２５５５～３５０６からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と８６％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいず

れか１つの塩基配列の長さと比べ±１４％以内の長さを有する塩基配列、

（ｂ－３）配列番号２５５５～３５０６からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と８７％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±１３％以内の長さを有する塩基配列、

（ｂ－４）配列番号２５５５～３５０６からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と８８％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±１２％以内の長さを有する塩基配列、

（ｂ－５）配列番号２５５５～３５０６からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と８９％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±１１％以内の長さを有する塩基配列、

（ｂ－６）配列番号２５５５～３５０６からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と９０％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±１０％以内の長さを有する塩基配列、

（ｂ－７）配列番号２５５５～３５０６からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と９１％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±９％以内の長さを有する塩基配列、

（ｂ－８）配列番号２５５５～３５０６からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と９２％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±８％以内の長さを有する塩基配列、

（ｂ－９）配列番号２５５５～３５０６からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と９３％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±７％以内の長さを有する塩基配列、

（ｂ－１０）配列番号２５５５～３５０６からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と９４％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±６％以内の長さを有する塩基配列、

（ｂ－１１）配列番号２５５５～３５０６からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と９５％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±５％以内の長さを有する塩基配列、

（ｂ－１２）配列番号２５５５～３５０６からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と９６％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±４％以内の長さを有する塩基配列、

（ｂ－１３）配列番号２５５５～３５０６からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と９７％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±３％以内の長さを有する塩基配列、

（ｂ－１４）配列番号２５５５～３５０６からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と９８％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±２％以内の長さを有する塩基配列、

（ｂ－１５）配列番号２５５５～３５０６からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と９９％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±１％以内の長さを有する塩基配列、及び

（ｂ－１６）配列番号２５５５～３５０６からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と９９．５％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±０．５％以内の長さを有する塩基配列、も挙げられる。

[0112] 一実施形態において、本発明の第３のアンチセンスオリゴマーは、配列番号２５５５～３５０６からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列を含むか、又は当該塩基配列からなる。

[0113] 一実施形態において、第３のアンチセンスオリゴマーは、配列番号３０６０、３０６５、３０７７、３０８２、３０８７、３０９０、３０９６、３１０８、３１１９、及び３３２０からなる群より選択される塩基配列を含むか、又は当該塩基配列からなる。一実施形態において、第３のアンチセンスオリゴマーは、配列番号３０７７、３０８２、３０８７、３０９０、３０９６、３１０８、及び３１１９からなる群より選択される塩基配列を含むか、又は当該塩基配列からなる。一実施形態において、第３のアンチセンスオリゴマーは、配列番号３０８２、３０８７、３０９０、３０９６、３１０８、及

び３１１９からなる群より選択される塩基配列を含むか、又は当該塩基配列からなる。

[0114] 本発明の第１のアンチセンスオリゴマーを構成する第１のユニットオリゴマー及び第２のユニットオリゴマー、及び本発明の第２のアンチセンスオリゴマー（及び任意に本発明の第３のアンチセンスオリゴマー）の組み合わせは限定されず、任意の組み合わせを用いることができる。

[0115] 一実施形態において、第１のアンチセンスオリゴマーが第１のユニットオリゴマー及び前記第２のユニットオリゴマーを５’末端からこの順で含み、かつ、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２０１の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含み、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９５０の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなるか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２０１の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号２０１の塩基配列を含み、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９５０の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなるか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２０１の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号２０３の塩基配列を含み、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９５０の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなるか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２０１の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号２０５の塩基配列を含み、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９５０の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなるか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２３９の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１１４の塩基配列を含み、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９５０の塩基配列を含むか又は

当該塩基配列からなるか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２２４の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１２４の塩基配列を含み、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９５０の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなるか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１１８０の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含み、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９５０の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなるか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１１９０の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含み、、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９５０の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなるか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２１２の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含み、、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９５０の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなるか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２２２の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含み、、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９５０の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなるか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２０１の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含み、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４６９８の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなるか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２０１の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含み、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４７０２の塩基配列を含むか又は

当該塩基配列からなるか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２０１の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含み、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４７５２の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなるか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２０１の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含み、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９２３の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなるか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２０１の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含み、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９２６の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなるか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２０１の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含み、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９３６の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなるか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２０１の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含み、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９７７の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなるか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１１８０の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含み、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９７７の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなる。

[0116] 一実施形態において、第１のアンチセンスオリゴマーが第１のユニットオリゴマー及び第２のユニットオリゴマーを５’末端からこの順で含み、第１のユニットオリゴマーが配列番号９０７～１６０２のいずれかの塩基配列を

含み、第２のユニットオリゴマーが配列番号１０６～２１０のいずれかの塩基配列を含み、第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４２９９～５０９０のいずれかの塩基配列を含む。一実施形態において、第１のアンチセンスオリゴマーが第１のユニットオリゴマー及び第２のユニットオリゴマーを５’末端からこの順で含み、第１のユニットオリゴマーが配列番号１２０１の塩基配列を含み、第２のユニットオリゴマーが配列番号１５１の塩基配列を含み、第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９５０又は４８８０（好ましくは４９５０）の塩基配列を含む。

[0117] 一実施形態において前記第１のアンチセンスオリゴマーが第１のユニットオリゴマー及び前記第２のユニットオリゴマーを５’末端からこの順で含み、かつ、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２０１の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなり、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなり、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９５０の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなり、前記第３のアンチセンスオリゴマーが配列番号３０８２の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなるか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２０１の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなり、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号２０１の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなり、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９５０の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなり、前記第３のアンチセンスオリゴマーが配列番号３０８２の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなるか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２０１の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなり、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号２０３の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなり、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９５０の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなり、前記第３のアンチセンスオリゴマーが配列番号３０８２の塩基配列を

含むか又は当該塩基配列からなるか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２０１の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなり、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号２０５の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなり、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９５０の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなり、前記第３のアンチセンスオリゴマーが配列番号３０８２の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなるか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２３９の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなり、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１１４の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなり、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９５０の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなり、前記第３のアンチセンスオリゴマーが配列番号３０８２の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなるか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２２４の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなり、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１２４の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなり、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９５０の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなり、前記第３のアンチセンスオリゴマーが配列番号３０８２の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなるか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１１８０の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなり、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなり、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９５０の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなり、前記第３のアンチセンスオリゴマーが配列番号３０８２の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなるか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１１９０の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなり、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなり、、前記第２のアンチセ

ンスオリゴマーが配列番号４９５０の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなり、前記第３のアンチセンスオリゴマーが配列番号３０８２の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなるか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２１２の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなり、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなり、、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９５０の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなり、前記第３のアンチセンスオリゴマーが配列番号３０８２の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなるか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２２２の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなり、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなり、、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９５０の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなり、前記第３のアンチセンスオリゴマーが配列番号３０８２の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなるか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２０１の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなり、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなり、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９５０の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなり、前記第３のアンチセンスオリゴマーが配列番号３０６０の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなるか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２０１の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなり、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなり、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９５０の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなり、前記第３のアンチセンスオリゴマーが配列番号３０６５の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなるか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２０１の塩基配列を含むか

又は当該塩基配列からなり、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなり、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９５０の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなり、前記第３のアンチセンスオリゴマーが配列番号３０７７の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなるか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２０１の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなり、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなり、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９５０の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなり、前記第３のアンチセンスオリゴマーが配列番号３０８７の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなるか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２０１の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなり、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなり、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９５０の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなり、前記第３のアンチセンスオリゴマーが配列番号３０９０の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなるか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２０１の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなり、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなり、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９５０の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなり、前記第３のアンチセンスオリゴマーが配列番号３０９６の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなるか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２０１の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなり、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなり、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９５０の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなり、前記第３のアンチセンスオリゴマーが配列番号３１０８の塩基配列を

含むか又は当該塩基配列からなるか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２０１の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなり、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなり、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９５０の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなり、前記第３のアンチセンスオリゴマーが配列番号３１１９の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなるか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２０１の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなり、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなり、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９５０の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなり、前記第３のアンチセンスオリゴマーが配列番号３３２０の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなるか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２０１の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなり、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなり、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４６９８の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなり、前記第３のアンチセンスオリゴマーが配列番号３０８２の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなるか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２０１の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなり、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなり、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４７０２の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなり、前記第３のアンチセンスオリゴマーが配列番号３０８２の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなるか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２０１の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなり、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなり、前記第２のアンチセン

スオリゴマーが配列番号４７５２の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなり、前記第３のアンチセンスオリゴマーが配列番号３０８２の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなるか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２０１の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなり、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなり、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９２３の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなり、前記第３のアンチセンスオリゴマーが配列番号３０８２の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなるか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２０１の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなり、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなり、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９２６の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなり、前記第３のアンチセンスオリゴマーが配列番号３０８２の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなるか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２０１の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなり、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなり、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９３６の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなり、前記第３のアンチセンスオリゴマーが配列番号３０８２の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなるか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２０１の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなり、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなり、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９７７の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなり、前記第３のアンチセンスオリゴマーが配列番号３０８２の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなるか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２０１の塩基配列を含むか

又は当該塩基配列からなり、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなり、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９７７の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなり、前記第３のアンチセンスオリゴマーが配列番号３０９６の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなるか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１１８０の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなり、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなり、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９７７の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなり、前記第３のアンチセンスオリゴマーが配列番号３０９６の塩基配列を含むか又は当該塩基配列からなる。

[0118] 一実施形態において、第１のアンチセンスオリゴマーは第１のユニットオリゴマー及び第２のユニットオリゴマーを５’末端からこの順で含み、第１のユニットオリゴマーが配列番号９０７～１６０２のいずれかの塩基配列を含み、第２のユニットオリゴマーが配列番号１０６～２１０のいずれかの塩基配列を含み、第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４２９９～５０９０のいずれかの塩基配列を含み、第３のアンチセンスオリゴマーが配列番号２５５５～３５０６いずれかの塩基配列を含む。一実施形態において、第１のアンチセンスオリゴマーは第１のユニットオリゴマー及び第２のユニットオリゴマーを５’末端からこの順で含み、第１のユニットオリゴマーが配列番号１２０１の塩基配列を含み、第２のユニットオリゴマーが配列番号１５１の塩基配列を含み、第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９５０又は４８８０（好ましくは４９５０）の塩基配列を含み、第３のアンチセンスオリゴマーが配列番号３０８２、３０９０又は３０９６の塩基配列を含む。

[0119] 本発明のアンチセンスオリゴマー（本発明の連結型アンチセンスオリゴマーを含む）は、オリゴヌクレオチド、モルホリノオリゴマー、又はペプチド核酸（Peptide Nucleic Acid：ＰＮＡ）オリゴマーであってもよい（以下、それぞれを、「本発明のアンチセンスオリゴヌクレオチド」、「本発明のア

ンチセンスモルホリノオリゴマー」、又は「本発明のアンチセンスペプチド核酸オリゴマー」ともいう。）。

[0120] 本発明のアンチセンスオリゴヌクレオチドは、ヌクレオチドを構成単位とするアンチセンスオリゴマーであり、かかるヌクレオチドは、リボヌクレオチド、デオキシリボヌクレオチド、又は修飾ヌクレオチドのいずれであってもよい。

[0121] 修飾ヌクレオチドとは、リボヌクレオチド又はデオキシリボヌクレオチドを構成する核酸塩基、糖部分、及びリン酸結合部分の全部又は一部が修飾されているものをいう。

[0122] 核酸塩基としては、例えば、アデニン、グアニン、ヒポキサンチン、シトシン、チミン、ウラシル、又はそれらの修飾塩基を挙げることができる。かかる修飾塩基としては、例えば、シュードウラシル、３－メチルウラシル，ジヒドロウラシル、５－アルキルシトシン（例えば、５－メチルシトシン）、５－アルキルウラシル（例えば、５－エチルウラシル）、５－ハロウラシル（例えば、５－ブロモウラシル）、６－アザピリミジン、６－アルキルピリミジン（例えば、６－メチルウラシル）、２－チオウラシル、４－チオウラシル、４－アセチルシトシン、５－（カルボキシヒドロキシメチル）ウラシル、５－カルボキシメチルアミノメチル－２－チオウラシル、５－カルボキシメチルアミノメチルウラシル、１－メチルアデニン、１－メチルヒポキサンチン、２，２－ジメチルグアニン、３－メチルシトシン、２－メチルアデニン、２－メチルグアニン、Ｎ６－メチルアデニン、７－メチルグアニン、５－メトキシアミノメチル－２－チオウラシル、５－メチルアミノメチルウラシル、５－メチルカルボニルメチルウラシル、５－メチルオキシウラシル、５－メチル－２－チオウラシル、２－メチルチオ－Ｎ６－イソペンテニルアデニン、ウラシル－５－オキシ酢酸、２－チオシトシン、プリン、２，６－ジアミノプリン、２－アミノプリン、イソグアニン、インドール、イミダゾール、キサンチン等が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

[0123] 糖部分の修飾としては、例えば、リボースの２’位の修飾及び糖のその他の部分の修飾を挙げることができる。リボースの２’位の修飾としては、例えば、リボースの２’位の－ＯＨ基を－ＯＲ、－Ｒ、－Ｒ’ＯＲ、－ＳＨ、－ＳＲ、－NH_2、－ＮＨＲ、－NR_2、－N_3、－ＣＮ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉに置換する修飾を挙げることができる。ここで、Ｒはアルキル又はアリールを表す。Ｒ’はアルキレンを表す。

糖のその他の部分の修飾としては、例えば、リボース又はデオキシリボースの４’位のＯをＳに置換したもの、糖の２’位と４’位を架橋したもの、例えば、ＬＮＡ（Locked Nucleic Acid）又はＥＮＡ（2’-O,4’-C-Ethylene-bridged Nucleic Acids）などが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

[0124] リン酸結合部分の修飾としては、例えば、ホスホジエステル結合をホスホロチオエート結合、ホスホロジチオエート結合、アルキルホスホネート結合、ホスホロアミデート結合、ボラノフォスフェート結合（例えば、Enya et al: Bioorganic & Medicinal Chemistry,2008, 18, 9154-9160を参照）に置換する修飾を挙げることができる（例えば、再公表特許公報第２００６／１２９５９４号及び再公表特許公報第２００６／０３８６０８号を参照）。

[0125] 本明細書において、アルキルとしては、直鎖状又は分枝鎖状の炭素数１～６のアルキルが好ましい。具体的には、例えば、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ｎ－ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ｔｅｒｔ－ペンチル、ｎ－ヘキシル、イソヘキシルが挙げられる。当該アルキルは置換されていてもよく、かかる置換基としては、例えば、ハロゲン、アルコキシ、シアノ、ニトロを挙げることができ、これらで１～３個置換されていてもよい。

[0126] 本明細書において、シクロアルキルとしては、炭素数３～１２のシクロアルキルが好ましい。具体的には、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロデシル、シクロドデシルが挙げられる。

[0127] 本明細書において、ハロゲンとしては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素を挙げることができる。

[0128] 本明細書において、アルコキシとしては、直鎖状又は分枝鎖状の炭素数１～６のアルコキシ、例えば、メトキシ、エトキシ、ｎ－プロポキシ、イソプロポキシ、ｎ－ブトキシ、イソブトキシ、ｓｅｃ－ブトキシ、ｔｅｒｔ－ブトキシ、ｎ－ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ｎ－ヘキシルオキシ、イソヘキシルオキシ等を挙げることができる。とりわけ、炭素数１～３のアルコキシが好ましい。

[0129] 本明細書において、アリールとしては、炭素数６～１０のアリールが好ましい。具体的には、例えば、フェニル、α－ナフチル、β－ナフチルを挙げることができる。とりわけフェニルが好ましい。当該アリールは置換されていてもよく、かかる置換基としては、例えば、アルキル、ハロゲン、アルコキシ、シアノ、ニトロを挙げることができ、これらが１～３個置換されていてもよい。

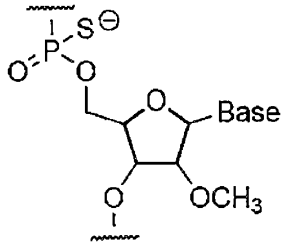
[0130] 本明細書において、アルキレンとしては、直鎖状又は分枝鎖状の炭素数１～６のアルキレンが好ましい。具体的には、例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、２－（エチル）トリメチレン、１－（メチル）テトラメチレンを挙げることができる。

[0131] 本明細書において、アシルとしては、直鎖状若しくは分枝鎖状のアルカノイル又はアロイルを挙げることができる。アルカノイルとしては、例えば、ホルミル、アセチル、２－メチルアセチル、２，２－ジメチルアセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル、２，２－ジメチルプロピオニル、ヘキサノイル等が挙げられる。アロイルとしては、例えば、ベンゾイル、トルオイル、ナフトイルを挙げることができる。かかるアロイルは置換可能な位置において置換されていてもよく、アルキルで置換されていてもよい。

[0132] 本発明のアンチセンスオリゴヌクレオチドは、好ましくは、リボースの２

’位の－ＯＨ基がメトキシで置換され、リン酸結合部分がホスホロチオエート結合である、下記一般式で表される基を構成単位とする本発明のアンチセンスオリゴマーである。

[化3]

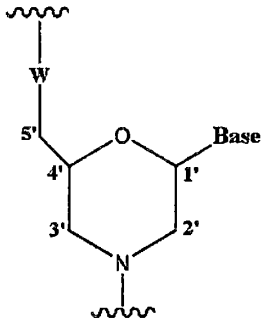


（式中、Baseは、核酸塩基を表す。）

[0133] 本発明のアンチセンスオリゴヌクレオチドは、各種自動合成装置（例えば、AKTA oligopilot plus 10 / 100（GE Healthcare））を用いて容易に合成することが可能であり、あるいは、第三者機関（例えば、Promega社又はTakara社）等に委託して作製することもできる。

[0134] 本発明のアンチセンスモルホリノオリゴマーは、下記一般式で表される基を構成単位とするアンチセンスオリゴマーである。

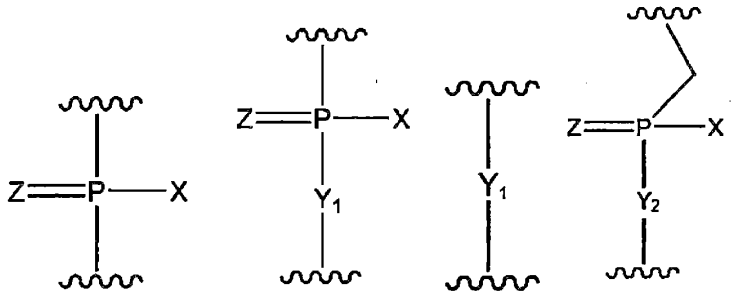
[化4]



（式中、Baseは、前記と同義であり；

Wは、以下のいずれかの式で表わされる基を表す。

[化5]



（式中、Ｘは、－ＣＨ$_2$Ｒ^1、－Ｏ－ＣＨ$_2$Ｒ^1、－Ｓ－ＣＨ$_2$Ｒ^1、－ＮＲ^{2}Ｒ^3、又はＦを表し；

Ｒ^{1}は、Ｈ、アルキルを表し；

Ｒ^{2}及びＲ^{3}は、同一又は異なって、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、又はアリールを表し；

Ｙ$_1$は、Ｏ、Ｓ、ＣＨ$_2$、又はＮＲ^{1}を表し；

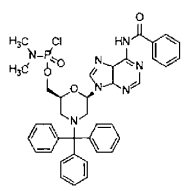
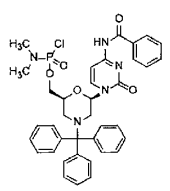
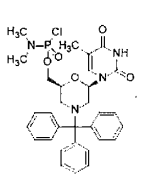
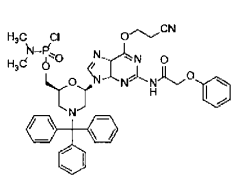
Ｙ$_2$は、Ｏ、Ｓ、又はＮＲ^{1}を表し；

Ｚは、Ｏ又はＳを表す。））

[0135] 本発明のアンチセンスモルホリノオリゴマーを合成するのに用いるモルホリノモノマー化合物の例としては、表８に示すモルホリノモノマー化合物（Ａ）、モルホリノモノマー化合物（Ｃ）、モルホリノモノマー化合物（Ｔ）、及びモルホリノモノマー化合物（Ｇ）が挙げられるがこれらに限定されるものではない。

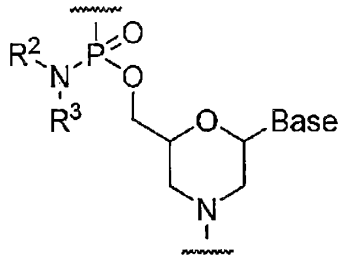
[0136] [表8]

表8

モルホリノモノマー化合物 (A)	モルホリノモノマー化合物 (C)	モルホリノモノマー化合物 (T)	モルホリノモノマー化合物 (G)
			

[0137] 本発明において、モルホリノオリゴマーは、好ましくは、以下の式で表わされる基を構成単位とするオリゴマー（ホスホロジアミデートモルホリノオリゴマー（以下、「ＰＭＯ」という））である。

[化6]

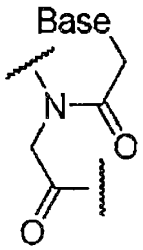


（式中、Base、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}は、前記と同義である。）

[0138] モルホリノオリゴマーは、例えば、国際公開公報第１９９１／００９０３３号、又は国際公開公報第２００９／０６４４７１号に記載の方法に従って製造することができる。特に、ＰＭＯは、国際公開公報第２００９／０６４４７１号、又は国際公開公報第２０１３／１００１９０号に記載の方法に従って製造することができる。

[0139] 本発明のアンチセンスペプチド核酸オリゴマーは、下記一般式で表される基を構成単位とするアンチセンスオリゴマーである。

[化7]



（式中、Baseは、前記と同義である。）

ペプチド核酸オリゴマーは、例えば、以下の文献に従って製造することができる。

1）P. E. Nielsen, M. Egholm, R. H. Berg, O. Buchardt, Science, 254,

1497 (1991)２) M. Egholm, O. Buchardt, P. E. Nielsen, R. H. Berg, JACS, 114, 1895 (1992)３) K. L. Dueholm, M. Egholm, C. Behrens, L. Christensen, H. F. Hansen, T. Vulpius, K. H. Petersen, R. H. Berg, P. E. Nielsen, O. Buchardt, J. Org. Chem., 59, 5767 (1994)
４) L. Christensen, R. Fitzpatrick, B. Gildea, K. H. Petersen, H. F. Hansen, T. Koch, M. Egholm, O. Buchardt, P. E. Nielsen, J. Coull, R. H. Berg, J. Pept. Sci., 1, 175 (1995)5) T. Koch, H. F. Hansen, P. Andersen, T. Larsen, H. G. Batz, K. Otteson, H. Orum, J. Pept. Res., 49, 80 (1997)

[0140] 本発明のアンチセンスオリゴマー（本発明の連結型アンチセンスオリゴマーを含む）は、その医薬的に許容可能な塩の形態、水和物の形態、又は医薬的に許容可能な塩の水和物の形態であってもよい。

[0141] 本発明のアンチセンスオリゴマーの医薬的に許容可能な塩の例としては、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩のようなアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩のようなアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩、鉄塩、亜鉛塩、銅塩、ニッケル塩、コバルト塩などの金属塩；アンモニウム塩；ｔ－オクチルアミン塩、ジベンジルアミン塩、モルホリン塩、グルコサミン塩、フェニルグリシンアルキルエステル塩、エチレンジアミン塩、Ｎ－メチルグルカミン塩、グアニジン塩、ジエチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、Ｎ，Ｎ’－ジベンジルエチレンジアミン塩、クロロプロカイン塩、プロカイン塩、ジエタノールアミン塩、Ｎ－ベンジル－フェネチルアミン塩、ピペラジン塩、テトラメチルアンモニウム塩、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン塩のような有機アミン塩；弗化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、沃化水素酸塩のようなハロゲン化水素酸塩；硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、リン酸塩などの無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩のような低級アルカンスルホン酸塩；ベンゼンスルホン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩のようなアリールスルホン酸塩；酢酸塩、りんご酸塩、フマール酸塩、コハク酸塩

、クエン酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩などの有機酸塩；グリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩などが挙げられる。これらの塩は、公知の方法で製造することができる。あるいは、本発明のアンチセンスオリゴマーは、その水和物の形態にあってもよい。

[0142] 本発明の第３のアンチセンスオリゴマーは、サプレッサーアンチセンスオリゴマーとしての機能を有し得る。本発明において、サプレッサーアンチセンスオリゴマーとは、エクソンが単一でスキッピングすること（以下、「シングルスキッピング」という）を抑制するアンチセンスオリゴマーを意味する。サプレッサーアンチセンスオリゴマーは、シングルスキッピングを抑制することにより、アンチセンスオリゴマーによるマルチエクソンスキッピングの効果を高めることができる。したがって、第３のアンチセンスオリゴマーを含む本発明の組み合わせは、第３のアンチセンスオリゴマーを含まないものと比較して、高いマルチエクソンスキッピング効果を有し得る。

[0143] 具体的には、本発明の第３のアンチセンスオリゴマーは、ヒトジストロフィンｐｒｅ－ｍＲＮＡの第４５番目のエクソンから第５５番目のエクソンからなる群より選択されるいずれか１つのエクソンが単一でスキッピングすることを抑制し得る。より具体的には、本発明の第３のアンチセンスオリゴマーは、ヒトジストロフィンｐｒｅ－ｍＲＮＡの第４５番目のエクソンが単一でスキッピングすることを抑制し得る。

[0144] 本発明の第３のアンチセンスオリゴマーは、例えばヒトジストロフィンｐｒｅ－ｍＲＮＡ上のスプライシングサイレンサー配列、ブランチ部位配列、又はスプライス部位配列の部位を標的としてスプライシングを阻害することで、シングルスキッピングを抑制し得る。本発明の第３のアンチセンスオリゴマーにより、対照と比較して、対象となるエクソンのシングルスキッピングの効率が低下し得る。

[0145] 一実施形態において、本発明の第３のアンチセンスオリゴマーは、スプライシングサイレンサー配列であるｈｅｔｅｒｏｇｅｎｅｏｕｓ　ｎｕｃｌｅ

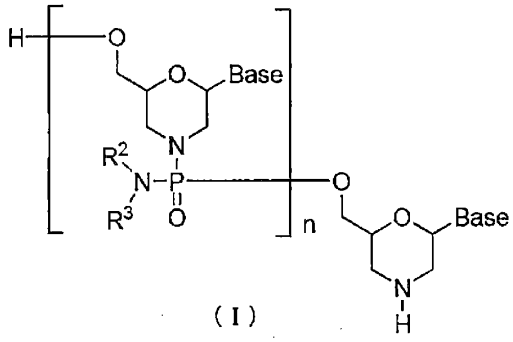
ａｒ　ｒｉｂｏｎｕｃｌｅｏｐｒｏｔｅｉｎ　Ａ１（ｈｎＲＮＰ　Ａ１）の認識配列を標的とする。スプライシングサイレンサー配列とは、エクソンの認識を抑制する働きを有するｐｒｅ－ｍＲＮＡ上の塩基配列要素である。第３のアンチセンスオリゴマーの標的配列については、本明細書に記載するとおりである。

[0146] サプレッサーアンチセンスオリゴマーがマルチエクソンスキッピングの効果を高めたかどうかは、（ｉ）本発明のアンチセンスオリゴマーだけを用いたマルチエクソンスキッピングの実験系と、（ｉｉ）本発明のアンチセンスオリゴマーとサプレッサーアンチセンスオリゴマーを用いたマルチエクソンスキッピングの実験系、を他の条件をそろえて準備し、実験系（ｉｉ）で得られるマルチエクソンスキッピング効果と実験系（ｉ）で得られるマルチエクソンスキッピング効果との差を観察することにより、確認することができる。

[0147] ［ＰＭＯの製法］

本発明のアンチセンスオリゴマーは、ＰＭＯであってもよい。ＰＭＯの１つの態様として、例えば、次の一般式（Ｉ）で表される化合物（以下、ＰＭＯ（Ｉ）という。）を挙げることができる。

[化8]



（Ｉ）

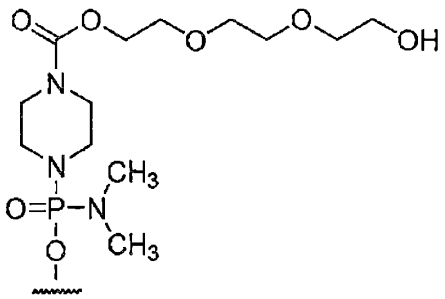
（式中、各Base、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}は、前記と同義であり；

ｎは、１～９９の範囲内にある任意の整数であり、好ましくは、１８～２８の範囲内にある任意の整数である。）

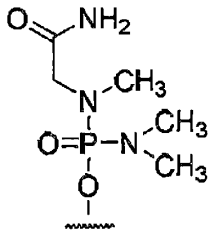
[0148] ＰＭＯ（Ｉ）は、公知の方法（例えば、国際公開公報第２００９／０６４４７１号、又は国際公開公報第２０１３／１００１９０号を参照）に従い製造することができる。

[0149] また、本発明のアンチセンスオリゴマーは、５’末端が、下記化学式（１）～（３）のいずれかの基であってもよい。好ましくは（３）－ＯＨである。

[化9]



（１）



（２）



（３）

以下、上記（１）、（２）、及び（３）で示される基を、それぞれ「基（１）」、「基（２）」、及び「基（３）」と呼ぶ。

[0150] 本発明のアンチセンスオリゴマーは、有効性の向上を目的とした機能性ペプチド（例えば、標的細胞への輸送効率の向上を目的とした膜透過性ペプチド）や抗体断片（例えば、トランスフェリン受容体などの筋細胞特異的受容体に対する抗体のFab）との複合体を形成しているものであってもよい（国際公開第２００８／０３６１２７号、国際公開第２００９／００５７９３号、国際公開第２０１２／１５０９６０号、国際公開第２０１６／１８７４２５号、国際公開第２０１８／１１８６６２号、国際公開２０１１／０１３７００号、国際公開第２０１８／１１８５９９号、国際公開第２０１８／１１８６２７号、特開２０２２－４７６１３号、J. D. Ramsey, N. H. Flynn, Pharmacology & Therapeutics 154, 78-86 (2015)、M. K. Tsoumpra et al., EBioMedicine, 45, 630-645 (2019)、国際公開２０２０／０２８８３２号、国際

公開２０２１／１４２３０７号、国際公開２０２１／１４２３１３号、国際公開２０２２／０２０１０７号、国際公開第２０２２／０２０１０８号）。結合部位は特に限定されないが、アンチセンスオリゴマーの５’端または３’端と機能性ペプチドや抗体断片のアミノ末端またはカルボキシル末端が結合していることが好ましい。

また、別の態様として、本発明のアンチセンスオリゴマーと機能性ペプチドや抗体断片は、リンカーを介して複合体を形成していてもよい。リンカーは特に限定されないが、アンチセンスオリゴマーの５’端または３’端とリンカーの一方の端が結合し、機能性ペプチドや抗体断片のアミノ末端またはカルボキシル末端とリンカーのもう一方の端が結合していることが好ましい。また、機能性ペプチドや抗体断片とリンカーの間には、付加的なアミノ酸が存在していてもよい。

[0151] 医薬用途

一実施形態において、本発明は、本発明の第１のアンチセンスオリゴマー及び第２のアンチセンスオリゴマー（それらの医薬的に許容可能な塩又はそれらの水和物も含まれる）を含む、医薬組成物（以下、「本発明の医薬組成物」という）を提供する。本発明の医薬組成物は、本発明の第３のアンチセンスオリゴマー（その医薬的に許容可能な塩又はそれらの水和物も含まれる）、及び／又は医薬的に許容可能な担体をさらに含んでいてもよい。

[0152] 一実施形態において、本発明は、本発明の第１のアンチセンスオリゴマーを含む医薬組成物と、本発明の第２のアンチセンスオリゴマーを含む医薬組成物の組み合わせ医薬（以下、「本発明の組み合わせ医薬」とも記載する。）を提供する。本発明の組み合わせ医薬は、第３のアンチセンスオリゴマー及び／又は医薬的に許容可能な担体をさらに含んでいてもよい。

[0153] 本発明の医薬組成物には、本発明のアンチセンスオリゴマーのいずれの組み合わせも含まれる。また、本発明の組み合わせ医薬にも、本発明のアンチセンスオリゴマーのいずれの組み合わせも含まれる。アンチセンスオリゴマーの組み合わせの詳細については、本明細書に記載するとおりである。

[0154] 一実施形態において、本発明の組み合わせにおける各アンチセンスオリゴマーは、一つの医薬組成物中に含まれ、同時に投与される。別の実施形態において、本発明の組み合わせにおける各アンチセンスオリゴマーは、複数の医薬組成物（本発明の組み合わせ医薬）中に含まれ、別々に（同時に又は逐次的に）投与される。本明細書において、複数の医薬組成物を「同時に」投与するとは、複数の医薬組成物を同一の時点で投与することを意味する。本明細書において、複数の医薬組成物を「逐次的に」投与するとは、異なる時点で投与することを意味する。具体的には、一つの医薬組成物を他の医薬組成物の前又は後に投与することができ、この場合の投与間隔は、限定しないが、例えば数分間、数時間、又は数日間であってよい。

[0155] 本発明の医薬組成物及び本発明の組み合わせ医薬は、それぞれ、例えば、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、ベッカー型筋ジストロフィー、肢帯型筋ジストロフィー（ＬＧＭＤ）、先天性筋ジストロフィー、エメリ・ドレフュス（Emery-Dreifuss）型筋ジストロフィー、顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー、がん咽頭型筋ジストロフィー、皮質下梗塞と白質脳症を伴う常染色体優性脳動脈症（ＣＡＤＡＳＩＬ）、アルポート症候群等の治療のために用いることができる。また、本発明の組み合わせ医薬及び本発明の医薬組成物は、それぞれヒト患者、特に筋ジストロフィーのヒト患者に投与することができる。本発明の組み合わせ医薬又は本発明の医薬組成物の投与の対象となる患者は、ジストロフィン遺伝子にエクソン４５～５５からなる群より選択される２つ以上のエクソンのスキッピングの対象となる変異を有するヒト患者であってもよい。本明細書において、エクソンのスキッピングの対象となる変異は限定しないが、例えばジストロフィン遺伝子のエクソンに欠失（例えば、エクソン４６欠失、エクソン４６～４７欠失、エクソン４６～４８欠失、エクソン４６～５０欠失、エクソン４６～５１欠失、エクソン４６～５２欠失、エクソン４６～５３欠失、エクソン４６～５５欠失、エクソン４７～５０欠失、エクソン４７～５２欠失、エクソン４８～５０欠失、エクソン４８～５２欠失、エクソン４８～５４欠失、エクソン４９～５０欠失、エクソン

４９～５２欠失、エクソン４９～５４欠失、エクソン５０欠失、エクソン５０～５２欠失、エクソン５１欠失、エクソン５１～５３欠失、エクソン５２欠失、エクソン５３欠失、又はエクソン５３～５４欠失）を有する患者が挙げられる。

[0156] 本発明の一態様において、本発明のアンチセンスオリゴマーの組み合わせを筋ジストロフィー患者に投与する工程を含む、筋ジストロフィーの治療方法を提供する。本発明の別の態様において、本発明の医薬組成物又は本発明の組み合わせ医薬を筋ジストロフィー患者に投与する工程を含む、筋ジストロフィーの治療方法を提供する。

前記治療方法は、ヒトジストロフィンｐｒｅ－ｍＲＮＡの第４５番目のエクソンから第５５番目のエクソンからなる群より選択されるいずれか２つ以上の番号順に連続するエクソンのスキッピングを行うことを伴ってもよい。前記治療方法において、前記筋ジストロフィー患者は、ジストロフィン遺伝子にエクソン４５～５５スキップの対象となる変異を有する患者であってもよい。前記患者はヒトであってもよく、ジストロフィン遺伝子にエクソン４５～５５スキップの対象となる変異を有するヒト患者であってもよい。

[0157] 本発明は、さらに筋ジストロフィー治療用医薬の製造における本発明のアンチセンスオリゴマーの組み合わせ、又は本発明の医薬組成物、若しくは本発明の組み合わせ医薬の使用を提供する。

[0158] さらに本発明は、筋ジストロフィー治療に使用するための本発明のアンチセンスオリゴマーの組み合わせ、又は本発明の医薬組成物、若しくは本発明の組み合わせ医薬を提供する。前記治療は、ヒトジストロフィンｐｒｅ－ｍＲＮＡの第４５番目のエクソンから第５５番目のエクソンからなる群より選択されるいずれか２つ以上の番号順に連続するエクソンのスキッピングを行うことを伴ってもよい。前記治療において、前記筋ジストロフィー患者は、ジストロフィン遺伝子にエクソン４５～５５スキップの対象となる変異を有する患者であってもよい。前記患者はヒトであってもよく、ジストロフィン遺伝子にエクソン４５～５５スキップの対象となる変異を有するヒト患者で

あってもよい。

[0159] 本発明のアンチセンスオリゴマーの組み合わせ、又は本発明の医薬組成物、若しくは本発明の組み合わせ医薬の投与形態は、医薬的に許容可能な投与形態であれば特に制限されず、治療方法に応じて選択することができるが、筋組織への送達容易性の観点から、静脈内投与、動脈内投与、筋肉内投与、皮下投与、経口投与、組織内投与、経皮投与等が好ましい。また、本発明の組成物が取り得る剤型としては、特に制限されないが、例えば、各種の注射剤、経口剤、点滴剤、吸入剤、軟膏剤、ローション剤等を挙げることができる。

[0160] 本発明のアンチセンスオリゴマーを筋ジストロフィー患者に投与する場合、本発明の組成物は、該オリゴマーの筋組織への送達を促進する担体を含むことが好ましい。このような担体は、医薬的に許容可能なものであれば特に制限されず、その例として、カチオン性リポソーム、カチオン性ポリマー等のカチオン性担体、又はウイルスエンベロープを利用した担体を挙げることができる。カチオン性リポソームとしては、例えば、２－Ｏ－（２－ジエチルアミノエチル）カルバモイル－１，３－Ｏ－ジオレオイルグリセロールとリン脂質とを必須構成成分として形成されるリポソーム（以下、「リポソームＡ」という）、オリゴフェクトアミン（登録商標）（Invitrogen社製）、リポフェクチン（登録商標）（Invitrogen社製）、リポフェクトアミン（登録商標）（Invitrogen社製）、Lipofectamine 2000（登録商標）（Invitrogen社製）、DMRIE-C（登録商標）（Invitrogen社製）、GeneSilencer（登録商標）（Gene Therapy Systems社製）、TransMessenger（登録商標）（QIAGEN社製）、TransIT TKO（登録商標）（Mirus社製）、Nucleofector II（Lonza）を挙げることができる。それらの中で、リポソームＡが好ましい。カチオン性ポリマーとしては、例えば、JetSI（登録商標）（Qbiogene社製）、Jet-PEI（登録商標）（ポリエチレンイミン、Qbiogene社製）を挙げることができる。ウイルスエンベロープを利用した担体としては、例えば、GenomeOne（登録商標）（HVJ-Eリポソーム、石原産業社製）を挙げることができる。あるい

は、特許２９２４１７９号に記載の医薬デバイス、再公表特許公報第２００６／１２９５９４号及び再公表特許公報第２００８／０９６６９０号に記載のカチオン性担体を用いることもできる。

[0161] 本発明の医薬組成物及び／又は本発明の組み合わせ医薬に含まれる本発明のアンチセンスオリゴマーの濃度は、担体の種類等によって異なるが、０．１ｎＭ～１００μＭの範囲内が適当であり、１ｎＭ～１０μＭの範囲内が好ましく、１０ｎＭ～１μＭの範囲内がより好ましい。また、本発明の組成物に含まれる本発明のアンチセンスオリゴマーと担体との重量比（担体／本発明のアンチセンスオリゴマー）は、該オリゴマーの性質及び該担体の種類等によって異なるが、０．１～１００の範囲内が適当であり、１～５０の範囲内が好ましく、１０～２０の範囲内がより好ましい。

[0162] 一実施形態において、本発明の組み合わせにおける各アンチセンスオリゴマーは、一つの医薬組成物中に含まれ、同時に投与される。別の実施形態において、本発明の組み合わせにおける各アンチセンスオリゴマーは、複数の医薬組成物（本発明の組み合わせ医薬）中に含まれ、別々に（同時に又は逐次的に）投与される。本発明の組み合わせにおける各アンチセンスオリゴマーが一つ又は複数の医薬組成物中に含まれる場合の各アンチセンスオリゴマーの濃度は以下のとおりである。

[0163] 本発明の医薬組成物及び／又は本発明の組み合わせ医薬は、水溶液の形態であってもよい。その場合、本発明の医薬組成物及び／又は本発明の組み合わせ医薬は、本発明の各アンチセンスオリゴマーを、２．５～５００ｍｇ／ｍＬ、５～４５０ｍｇ／ｍＬ、１０～４００ｍｇ／ｍＬ、１５～３５０ｍｇ／ｍＬ、２０～３００ｍｇ／ｍＬ、２０～２５０ｍｇ／ｍＬ、２０～２００ｍｇ／ｍＬ、２０～１５０ｍｇ／ｍＬ、２０～１００ｍｇ／ｍＬ、２０～５０ｍｇ／ｍＬ、２０～４０ｍｇ／ｍＬ、２０～３０ｍｇ／ｍＬ、２３～２７ｍｇ／ｍＬ、２４～２６ｍｇ／ｍＬ、又は２５ｍｇ／ｍＬの濃度で含んでいてもよい。または、本発明の医薬組成物及び／又は本発明の組み合わせ医薬は、本発明の各アンチセンスオリゴマーを、１０～１００ｍｇ／ｍＬ、１５

～９５ｍｇ／ｍＬ、２０～８０ｍｇ／ｍＬ、２５～７５ｍｇ／ｍＬ、３０～７０ｍｇ／ｍＬ、３５～６５ｍｇ／ｍＬ、４０～６０ｍｇ／ｍＬ、４５～５５ｍｇ／ｍＬ、４７～５３ｍｇ／ｍＬ、４８～５２ｍｇ／ｍＬ、４９～５１ｍｇ／ｍＬ、又は５０ｍｇ／ｍＬの濃度で含んでいてもよい。

[0164] 本発明の医薬組成物及び／又は本発明の組み合わせ医薬は、乾燥形態であってもよい。その場合、水溶液形態の本発明の医薬組成物及び／又は本発明の組み合わせ医薬を調製するために、例えば１２５ｍｇ又は２５０ｍｇの乾燥形態の本発明の各アンチセンスオリゴマーを、０．５ｍＬ～１００ｍＬの水と混合して（１．２５ｍｇ／ｍＬ～２５０ｍｇ／ｍＬ又は２．５ｍｇ／ｍＬ～５００ｍｇ／ｍＬの本発明の各アンチセンスオリゴマー濃度に相当する）、好ましくは１ｍＬ～５０ｍＬの水と混合して（２．５ｍｇ／ｍＬ～１２５ｍｇ／ｍＬ又は５ｍｇ／ｍＬ～２５０ｍｇ／ｍＬの本発明の各アンチセンスオリゴマー濃度に相当する）、より好ましくは５ｍＬ～１０ｍＬの水と混合して（１２．５ｍｇ／ｍＬ～２５ｍｇ／ｍＬ又は２５ｍｇ／ｍＬ～５０ｍｇ／ｍＬの本発明の各アンチセンスオリゴマー濃度に相当する）用いてもよい。

[0165] 本発明の組み合わせにおける各アンチセンスオリゴマーが一つ又は複数の医薬組成物中に含まれる場合のアンチセンスオリゴマーの合計濃度は以下のとおりである。

本発明の医薬組成物及び／又は本発明の組み合わせ医薬が水溶液の形態である場合、本発明の医薬組成物及び／又は本発明の組み合わせ医薬は、本発明のアンチセンスオリゴマーを、２．５～５００ｍｇ／ｍＬ、５～４５０ｍｇ／ｍＬ、１０～４００ｍｇ／ｍＬ、１５～３５０ｍｇ／ｍＬ、２０～３００ｍｇ／ｍＬ、２０～２５０ｍｇ／ｍＬ、２０～２００ｍｇ／ｍＬ、２０～１５０ｍｇ／ｍＬ、２０～１００ｍｇ／ｍＬ、２０～５０ｍｇ／ｍＬ、２０～４０ｍｇ／ｍＬ、２０～３０ｍｇ／ｍＬ、２３～２７ｍｇ／ｍＬ、２４～２６ｍｇ／ｍＬ、若しくは２５ｍｇ／ｍＬ、又は、５～１０００ｍｇ／ｍＬ、１０～９００ｍｇ／ｍＬ、２０～８００ｍｇ／ｍＬ、３０～７００ｍｇ／

ｍＬ、４０～６００ｍｇ／ｍＬ、４０～５００ｍｇ／ｍＬ、４０～４００ｍｇ／ｍＬ、４０～３００ｍｇ／ｍＬ、４０～２００ｍｇ／ｍＬ、４０～１００ｍｇ／ｍＬ、４０～８０ｍｇ／ｍＬ、４０～６０ｍｇ／ｍＬ、４６～５４ｍｇ／ｍＬ、４８～５２ｍｇ／ｍＬ、若しくは５０ｍｇ／ｍＬ、又は、７．５～１５００ｍｇ／ｍＬ、１５～１３５０ｍｇ／ｍＬ、３０～１２００ｍｇ／ｍＬ、４５～１１５０ｍｇ／ｍＬ、６０～９００ｍｇ／ｍＬ、６０～７５０ｍｇ／ｍＬ、６０～６００ｍｇ／ｍＬ、６０～４５０ｍｇ／ｍＬ、６０～３００ｍｇ／ｍＬ、６０～１５０ｍｇ／ｍＬ、６０～１２０ｍｇ／ｍＬ、６０～９０ｍｇ／ｍＬ、６９～８１ｍｇ／ｍＬ、７２～７８ｍｇ／ｍＬ、若しくは７５ｍｇ／ｍＬの合計濃度で含んでいてもよい。または、本発明の医薬組成物及び／又は本発明の組み合わせ医薬は、本発明のアンチセンスオリゴマーを、１０～１００ｍｇ／ｍＬ、１５～９５ｍｇ／ｍＬ、２０～８０ｍｇ／ｍＬ、２５～７５ｍｇ／ｍＬ、３０～７０ｍｇ／ｍＬ、３５～６５ｍｇ／ｍＬ、４０～６０ｍｇ／ｍＬ、４５～５５ｍｇ／ｍＬ、４７～５３ｍｇ／ｍＬ、４８～５２ｍｇ／ｍＬ、４９～５１ｍｇ／ｍＬ、若しくは５０ｍｇ／ｍＬ、又は、２０～２００ｍｇ／ｍＬ、３０～１９０ｍｇ／ｍＬ、４０～１６０ｍｇ／ｍＬ、５０～１５０ｍｇ／ｍＬ、６０～１４０ｍｇ／ｍＬ、７０～１３０ｍｇ／ｍＬ、８０～１２０ｍｇ／ｍＬ、９０～１１０ｍｇ／ｍＬ、９４～１０６ｍｇ／ｍＬ、９６～１０４ｍｇ／ｍＬ、９８～１０２ｍｇ／ｍＬ、若しくは１００ｍｇ／ｍＬ、又は、３０～３００ｍｇ／ｍＬ、４５～２８５ｍｇ／ｍＬ、６０～２４０ｍｇ／ｍＬ、７５～２２５ｍｇ／ｍＬ、９０～２１０ｍｇ／ｍＬ、１０５～１９５ｍｇ／ｍＬ、１２０～１８０ｍｇ／ｍＬ、１３０～１６５ｍｇ／ｍＬ、１４１～１５９ｍｇ／ｍＬ、１４４～１５６ｍｇ／ｍＬ、１４７～１５３ｍｇ／ｍＬ、又は、１５０ｍｇ／ｍＬの合計濃度で含んでいてもよい。

[0166] 本発明の医薬組成物及び／又は本発明の組み合わせ医薬が乾燥形態である場合、水溶液形態の本発明の医薬組成物及び／又は本発明の組み合わせ医薬を調製するために、例えば合計１２５ｍｇ又は２５０ｍｇの乾燥形態の本発

明のアンチセンスオリゴマーを、０．５ｍＬ～１００ｍＬの水と混合して（１．２５ｍｇ／ｍＬ～２５０ｍｇ／ｍＬ又は２．５ｍｇ／ｍＬ～５００ｍｇ／ｍＬの本発明のアンチセンスオリゴマー合計濃度に相当する）、好ましくは１ｍＬ～５０ｍＬの水と混合して（２．５ｍｇ／ｍＬ～１２５ｍｇ／ｍＬ又は５ｍｇ／ｍＬ～２５０ｍｇ／ｍＬの本発明のアンチセンスオリゴマー合計濃度に相当する）、より好ましくは５ｍＬ～１０ｍＬの水と混合して（１２．５ｍｇ／ｍＬ～２５ｍｇ／ｍＬ又は２５ｍｇ／ｍＬ～５０ｍｇ／ｍＬの本発明のアンチセンスオリゴマー合計濃度に相当する）、又は、例えば合計２５０ｍｇ又は５００ｍｇの乾燥形態の本発明のアンチセンスオリゴマーを、０．５ｍＬ～１００ｍＬの水と混合して（２．５ｍｇ／ｍＬ～５００ｍｇ／ｍＬ又は５ｍｇ／ｍＬ～１０００ｍｇ／ｍＬの本発明のアンチセンスオリゴマー合計濃度に相当する）、好ましくは１ｍＬ～５０ｍＬの水と混合して（５ｍｇ／ｍＬ～２５０ｍｇ／ｍＬ又は１０ｍｇ／ｍＬ～５００ｍｇ／ｍＬの本発明のアンチセンスオリゴマー合計濃度に相当する）、より好ましくは５ｍＬ～１０ｍＬの水と混合して（２５ｍｇ／ｍＬ～５０ｍｇ／ｍＬ又は５０ｍｇ／ｍＬ～１００ｍｇ／ｍＬの本発明のアンチセンスオリゴマー合計濃度に相当する）、又は、例えば合計３７５ｍｇ又は７５０ｍｇの乾燥形態の本発明のアンチセンスオリゴマーを、０．５ｍＬ～１００ｍＬの水と混合して（３．７５ｍｇ／ｍＬ～７５０ｍｇ／ｍＬ又は７．５ｍｇ／ｍＬ～１５００ｍｇ／ｍＬの本発明のアンチセンスオリゴマー合計濃度に相当する）、好ましくは１ｍＬ～５０ｍＬの水と混合して（７．５ｍｇ／ｍＬ～３７５ｍｇ／ｍＬ又は１５ｍｇ／ｍＬ～７５０ｍｇ／ｍＬの本発明のアンチセンスオリゴマー合計濃度に相当する）、より好ましくは５ｍＬ～１０ｍＬの水と混合して（３７．５ｍｇ／ｍＬ～７５ｍｇ／ｍＬ又は７５ｍｇ／ｍＬ～１５０ｍｇ／ｍＬの本発明のアンチセンスオリゴマー合計濃度に相当する）用いてもよい。

[0167] 本発明の医薬組成物及び／又は本発明の組み合わせ医薬には、本発明のアンチセンスオリゴマーと上述した担体以外に、任意に医薬的に許容可能な添

加剤を配合することができる。かかる添加剤として、例えば、乳化補助剤（例えば、炭素数６～２２の脂肪酸やその医薬的に許容可能な塩、アルブミン、デキストラン）、安定化剤（例えば、コレステロール、ホスファチジン酸、マンニトール、ソルビトール）、等張化剤（例えば、塩化ナトリウム、グルコース、マルトース、ラクトース、スクロース、トレハロース）、ｐＨ調整剤（例えば、塩酸、硫酸、リン酸、酢酸、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、トリエタノールアミン）を挙げることができる。これらを一種又は二種以上使用することができる。本発明の組成物中の当該添加剤の含有量は、９０重量％以下が適当であり、７０重量％以下が好ましく、５０重量％以下がより好ましい。

[0168] 本発明の医薬組成物及び／又は本発明の組み合わせ医薬は、担体の分散液に本発明のアンチセンスオリゴマーを加え、適当に攪拌することにより調製することができる。また、添加剤は、本発明のアンチセンスオリゴマーの添加前でも添加後でも適当な工程で添加することができる。本発明のアンチセンスオリゴマーを添加させる際に用い得る水性溶媒としては、医薬的に許容可能なものであれば特に制限されず、例えば、注射用水、注射用蒸留水、生理食塩水等の電解質液、ブドウ糖液、マルトース液等の糖液を挙げることができる。また、かかる場合のｐＨ及び温度等の条件は、当業者が適宜選択することができる。

[0169] 本発明の医薬組成物及び／又は本発明の組み合わせ医薬は、例えば、液剤やその凍結乾燥製剤とすることができる。当該凍結乾燥製剤は、常法により、液剤の形態を有している本発明の組成物を凍結乾燥処理することにより調製することができる。例えば、液剤の形態を有している本発明の組成物を適当な滅菌を行った後、所定量をバイアル瓶に分注し、約－４０℃～－２０℃の範囲内の条件で予備凍結を２時間程度行い、約０℃～１０℃の範囲内で減圧下に一次乾燥を行い、次いで、約１５℃～２５℃の範囲内で減圧下に二次乾燥して凍結乾燥することができる。そして、一般的にはバイアル内部を窒素ガスで置換し、打栓して本発明の組成物の凍結乾燥製剤を得ることができ

る。

[0170] 本発明の医薬組成物及び／又は本発明の組み合わせ医薬の凍結乾燥製剤は、一般には任意の適当な溶液（再溶解液）の添加によって再溶解し使用することができる。このような再溶解液としては、注射用水、生理食塩水、その他一般輸液を挙げることができる。この再溶解液の液量は、用途等によって異なり特に制限されないが、凍結乾燥前の液量の０．５倍量～２倍量又は５００ｍＬ以下が適当である。

[0171] 本発明の医薬組成物及び／又は本発明の組み合わせ医薬を投与する際の用量としては、含有される本発明のアンチセンスオリゴマーの種類、剤形、年齢や体重等の患者の状態、投与経路、疾患の性質と程度を考慮した上で調節することが望ましいが、成人に対して本発明のアンチセンスオリゴマーの量として、１回の投与に体重１ｋｇあたり０．１ｍｇ～１ｇ、好ましくは体重１ｋｇあたり１ｍｇ～１００ｍｇ、さらに好ましくは体重１ｋｇあたり１ｍｇ～９０ｍｇ、より好ましくは体重１ｋｇあたり１ｍｇ～８０ｍｇで投与することができる。投与頻度は、１～３日に１回、１週間に１回、又は２～３週に１回であってもよい。この数値は標的とする疾患の種類、投与形態、標的分子によっても異なる場合がある。したがって、場合によってはこれ以下の用量又は投与頻度でも十分であるし、また逆にこれ以上の用量又は投与頻度を必要とするときもある。

[0172] 本発明の医薬組成物及び／又は本発明の組み合わせ医薬の別の態様として、本発明のアンチセンスオリゴマーを発現し得るベクターと上述した担体とを含む医薬組成物を挙げることができる。かかる発現ベクターは、複数の本発明のアンチセンスオリゴマーを発現し得るものであってもよい。当該組成物には、本発明のアンチセンスオリゴマーを含有する本発明の組成物と同様に、医薬的に許容可能な添加剤を添加することができる。当該組成物中に含まれる発現ベクターの濃度は、担体の種類等によって異なるが、０．１ｎＭ～１００μＭの範囲内が適当であり、１ｎＭ～１０μＭの範囲内が好ましく、１０ｎＭ～１μＭの範囲内がより好ましい。当該組成物中に含まれる発現

ベクターと担体との重量比（担体／発現ベクター）は、発現ベクターの性質、担体の種類等によって異なるが、０．１～１００の範囲内が適当であり、１～５０の範囲内が好ましく、１０～２０の範囲内がより好ましい。また、当該組成物中に含まれる担体の含有量は、本発明のアンチセンスオリゴマーを含有する本発明の組成物の場合と同様であり、その調製方法等に関しても、本発明の組成物の場合と同様である。

実施例

[0173] 以下に、実施例及び試験例を挙げて、本発明をさらに詳しく説明するが、本発明は実施例に示される範囲に限定されるものではない。

[0174] ［実施例１：アンチセンスオリゴマーの製造］

国際公開公報WO2013/100190の実施例1に記載の方法に従い、表９に示すアンチセンスオリゴマー（ＰＭＯ　Ｎｏ．１～５（配列番号５０９８～５１０２））を合成した。各アンチセンスオリゴマーの分子量の理論値及びＥＳＩ－ＴＯＦ－ＭＳによる実測値も示す。ＰＭＯの５’末端は下記基（１）である。合成したＰＭＯを注射用水（大塚製薬工場社製）で溶解した。

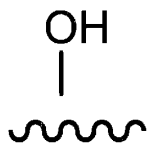
[0175] [表9]

表９

PMO No.	配列番号	標的塩基配列	PMOの塩基配列	分子量	
				理論値	実測値
1	5098	M45_(-66)-(-61)_19-40	TGACAACAGCTTGACGCTGCCCGTTTAA	9247.21	9247.66
2	5099	M55_(-4)-24	AAAGCAGCCTCTTGCTCACTTACTCTGC	9158.18	9158.3
3	5100	M45_183-206	AGCTCTGCTAAAAAGTCTCTGTCA	7906.75	7906.12
4	5101	M45_197-220	TTAAAGGATAGTGTAGCTCTGCTA	8001.77	8001.77
5	5102	M45_191-214	GATAGTGTAGCTCTGCTAAAAAGT	8010.78	8010.48

[0176]

[化10]



（１）

[0177] なお、本発明のアンチセンスオリゴマーの標的塩基配列は、「$Ma_1\_b_1$-c_1」、「$Ma_2\_b_2$-$c_2\_Ma_3\_b_3$-c_3」のように記載した。

[0178] 「Ma_1」はマウスジストロフィン遺伝子の第ａ番目のエクソンを表し、「b_1」は標的塩基配列の５’末端の塩基を表し、「c_1」は標的塩基配列の３’末端の塩基を表す。

「b_1」、「c_1」が正の整数の場合、「b_1」、「c_1」はそれぞれ、第ａ番目のエクソンの５’末端塩基を１番目の塩基としたときに、３’末端方向の何番目の塩基なのかを表す。一方、「b_1」、「c_1」が負の整数である場合、「b_1」、「c_1」はそれぞれ、第（ａ－１）番目のイントロンの３’末端の塩基を－１番目としたときに、５’末端方向の何番目の塩基なのかを表す。

[0179] 例えば、「M55_(-4)-24」の場合、当該標的塩基配列の５’末端が第５４番目のイントロンの３’末端から５’末端方向に４番目の塩基であり、当該標的塩基配列の３’末端が第５５番目のエクソンの５’末端から３’末端方向に２４番目の塩基である塩基配列を意味する。

[0180] 「$Ma_2\_b_2$-$c_2\_Ma_3\_b_3$-c_3」の第１の部分である「$Ma_2\_b_2$-c_2」は、該アンチセンスオリゴマーを構成する３’末端側ユニットオリゴマーの標的塩基配列を意味し、第２の部分である「$Ma_3\_b_3$-c_3」は、該アンチセンスオリゴマーを構成する５’末端側ユニットオリゴマーの標的塩基配列を意味する。

[0181] なお、「Ma_2」と「Ma_3」が同じである場合には、「$\_Ma_3$」部分を省略することもできる。

[0182] 例えば、「M45_(-66)-(-61)_19-40」又は「M45_(-66)-(-61)_M45_19-40」の場合、アンチセンスオリゴマーを構成する３’末端側ユニットオリゴマー

の標的塩基配列が「M45_(-66)-(-61)」であり、５’末端側ユニットオリゴマーの標的塩基配列が「M45_19-40」である塩基配列を意味する。

[0183] ［実施例２：アンチセンスオリゴマーのマルチエクソンスキッピング活性試験］

＜試験例１＞

モデルマウス由来培養細胞におけるエクソン４５－５５マルチエクソンスキッピングのアッセイ（１）：マルチエクソンスキッピングの誘導（総添加濃度：３０μM）

手順

[0184] Ｈ２Ｋ－ｍｄｘ５２細胞（デュシェンヌ型筋ジストロフィーモデルであるｍｄｘ５２マウスとH-2ｋｂ-ｔｓA58トランスジェニックマウスとの交配個体から樹立した不死化筋芽細胞）を０．４％ Ｇｅｌａｔｉｎｅ－ｃｏａｔｅｄ ４８-ｗｅｌｌ ｐｌａｔｅ （ＡＧＣテクノグラス社製）に１×１０^4／ｗｅｌｌで播種、増殖培地（２０％ＦＢＳ（シグマアルドリッチ社製）、２％ ｃｈｉｃｋ ｅｍｂｒｙｏ ｅｘｔｒａｃｔ（ＵＳ Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ社製、以下同じ）、２％ Ｌ-ｇｌｕｔａｍｉｎｅ（シグマアルドリッチ社製、以下同じ）、１％ ｐｅｎｉｃｉｌｌｉｎ／ｓｔｒｅｐｔｏｍｙｃｉｎ（シグマアルドリッチ社製、以下同じ）及び２０Ｕ／ｍＬ Ｒｅｃｏｍｂｉｎａｎｔ Ｍｕｒｉｎｅ ＩＦＮ－γ（ＰｅｐｒｏＴｅｃｈ社製）を添加したＨｉｇｈ ｇｌｕｃｏｓｅ Ｄｕｌｂｅｃｃｏ‘ｓ Ｍｏｄｉｆｉｅｄ Ｅａｇｌｅ Ｍｅｄｉｕｍ （ＤＭＥＭ）（ＧｌｕｔａＭａｘ含有） （Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ社製）０．５ｍＬ中、３７℃、５％CO_2の条件下で３日間培養した。４８時間後に培地を増殖培地から分化培地（５％ウマ血清（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ社製）、２％ Ｌ－ｇｌｕｔａｍｉｎｅ及び１％ ｐｅｎｉｃｉｌｌｉｎ/ｓｔｒｅｐｔｏｍｙｃｉｎを添加したＤＭＥＭ）に培地交換した。3日間培養後に、３０μMのＰＭＯを６μMのＥｎｄｏ－Ｐｏｒｔｅｒ（ジーンツールズ社製、以下同じ）によりトランスフェクションした。使用したＰＭＯは以下の表１０の通り

である。

[0185] [表10]

表１０

PMO No.	PMOの塩基配列（5'-3'）	配列番号
1	TGACAACAGCTTGACGCTGCCCGTTTAA	5098
2	AAAGCAGCCTCTTGCTCACTTACTCTGC	5099
3	AGCTCTGCTAAAAAGTCTCTGTCA	5100

[0186] さらに3日間培養後に細胞をＰＢＳ（タカラバイオ社製）で１回洗浄した後、ＲＮｅａｓｙ ｍｉｎｉ ｋｉｔ（キアゲン社製）を用いて全ＲＮＡを抽出した。１％の２－メルカプトエタノール（ナカライテスク社製）を含むＢｕｆｆｅｒ ＲＬＴ（キアゲン社製）を３５０μＬ細胞に添加し、数分間室温に放置して細胞を溶解させ、ＱＩＡｓｈｒｅｄｄｅｒホモジナイザー（キアゲン社製）に回収した。１５，０００ｒｐｍで２分間遠心し、ホモジネートを作製した。ＲＮｅａｓｙ Ｍｉｎｉ Ｋｉｔ（キアゲン社製）に添付のプロトコールに従って全ＲＮＡを抽出した。抽出した全ＲＮＡの濃度はＮａｎｏＤｒｏｐ Ｏｎｅ Ｃ（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ社製）を用いて測定した。抽出した全ＲＮＡ４００ｎｇに対し、ＱＩＡＧＥＮ ＯｎｅＳｔｅｐ ＲＴ-ＰＣＲ Ｋｉｔ（キアゲン社製）を用いてＯｎｅ－Ｓｔｅｐ ＲＴ－ＰＣＲを行った。キットに添付のプロトコールに従って、反応液を調製した。サーマルサイクラーはＶｅｒｉｔｉ ９６ Ｗｅｌｌ Ｔｈｅｒｍａｌ Ｃｙｃｌｅｒ（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ社製）を用いた。用いたＲＴ－ＰＣＲのプログラムは、以下のとおりである。

[0187] ５０℃、３０分間：逆転写反応

９５℃、１５分間：ポリメラーゼ活性化、逆転写酵素不活性化、ｃＤＮＡ熱変性

［９４℃、１０秒間；５７℃、３０秒間；７２℃、１分間］×３３サイクル：ＰＣＲ増幅

７２℃、１０分間：最終伸長反応

[0188] ＲＴ－ＰＣＲに使用したフォワードプライマーとリバースプライマーの塩

基配列は以下のとおりである。

フォワードプライマー：5’-cagttgaaaaatggcgacac-3’（配列番号5103）

リバースプライマー１：5’-ttagctgctgctcatctcca-3’（配列番号5104）

リバースプライマー２：5’-ttccagggatctcaggattt-3’（配列番号5105）

[0189] フォワードプライマーとリバースプライマー１の組合せで、スキッピングが生じていない転写産物（４２９ｂｐ）またはエクソン４５スキッピングが生じた転写産物（２５３ｂｐ）を検出することができ、フォワードプライマーとリバースプライマー２の組合せで、エクソン４５～５５のマルチエクソンスキッピングが生じた転写産物（２１８ｂｐ）を検出することができる。

[0190] 上記ＰＣＲの反応産物をＭｕｌｔｉＮＡ（島津製作所社製）を用いて解析した。

エクソン４５～５５がスキップしたバンドのポリオリゴヌクレオチド量「Ａ」と、エクソン４５がスキッピングしたバンドのポリヌクレオチド量「Ｂ」と、スキッピングが生じていないバンドのポリオリゴヌクレオチド量「Ｃ」を測定した。これら「Ａ」、「Ｂ」、及び「Ｃ」の測定値に基づき、以下の式に従って、エクソン４５～５５スキッピング及びエクソン４５スキッピングのスキッピング効率を求めた。

エクソン４５～５５スキッピングのスキッピング効率（％）＝Ａ／（Ａ＋Ｂ＋Ｃ）×１００

エクソン４５スキッピングのスキッピング効率（％）＝Ｂ／（Ａ＋Ｂ＋Ｃ）×１００

[0191] 結果

結果を図１～２に示す。

ＰＭＯ　Ｎｏ．１とＰＭＯ　Ｎｏ．２の混合物（各１５μM、Ｍｉｘｔｕｒｅ２）のみと比較して、ｈｎＲＮＰ　Ａ１を標的としたＰＭＯ　Ｎｏ．３を加えた混合物（各１０μM、Ｍｉｘｔｕｒｅ２＋ＰＭＯ　Ｎｏ．３）でエクソン４５～５５スキッピングのスキッピング効率が上昇し（図１）、エクソン４５スキッピングのスキッピング効率は低下した（図２）。

[0192] ＜試験例２＞

モデルマウス由来培養細胞におけるエクソン４５－５５マルチエクソンスキッピングのアッセイ（２）：マルチエクソンスキッピングの誘導（総添加濃度：１５μM、混合比率の変更）

[0193] 手順

Ｈ２Ｋ－ｍｄｘ５２細胞を０．４％ Ｇｅｌａｔｉｎｅ－ ｃｏａｔｅｄ ２４－ｗｅｌｌ ｐｌａｔｅ に５×１０^{4}／ ｗｅｌｌで播種、増殖培地１ｍＬ中、３７℃、５％CO_2の条件下で４８時間培養した後に増殖培地から分化培地に培地交換した。３日間培養後に、１５μMのＰＭＯを６μMのＥｎｄｏ－Ｐｏｒｔｅｒによりトランスフェクションした。

使用したＰＭＯは試験例1に加えて以下の表１１に記載のものを使用した。

[0194] [表11]

表１１

PMO No.	PMOの塩基配列（5’-3’）	配列番号
4	TTAAAGGATAGTGTAGCTCTGCTA	5101

さらに３日間培養後に試験例１と同様に細胞を回収し、全ＲＮＡを抽出し、Ｏｎｅ－Ｓｔｅｐ ＲＴ－ＰＣＲを行い、ＰＣＲの反応産物を解析して、エクソン４５～５５スキッピング及びエクソン４５スキッピングのスキッピング効率を求めた。

[0195] （結果）

結果を図３～８に示す。

ＰＭＯ Ｎｏ．１とＰＭＯ Ｎｏ．２の混合物（Ｍｉｘｔｕｒｅ２）のみと比較して、ｈｎＲＮＰ Ａ１を標的としたＰＭＯ Ｎｏ．３を加えた混合物（Ｍｉｘｔｕｒｅ２＋ｈｎＲＮＰ Ａ１）でエクソン４５～５５スキッピングのスキッピング効率が上昇し（図３）、エクソン４５スキッピングのスキッピング効率は低下した（図４）。

Ｍｉｘｔｕｒｅ２とｈｎＲＮＰ Ａ１を標的としたＰＭＯ Ｎｏ．４を加えた混合物（Ｍｉｘｔｕｒｅ２＋ＰＭＯ Ｎｏ．４）でエクソン４５～５５ス

キッピングを示し（図５）、エクソン４５スキッピングのスキッピング効率は低下した（図６）。

[0196] Ｍｉｘｔｕｒｅ２とｈｎＲＮＰ Ａ１を標的としたＰＭＯ Ｎｏ．３の比率を変更した場合について検討した結果、それぞれ３：１で配合した時がエクソン４５～５５スキッピングのスキッピング効率が最も良く、（図７）、エクソン４５スキッピングのスキッピング効率は最も抑えられた（図８）。

[0197] ＜試験例３＞

モデルマウス由来培養細胞におけるエクソン４５－５５マルチエクソンスキッピングのアッセイ（３）：マルチエクソンスキッピングの誘導（総添加濃度：５０μＭ）

[0198] 手順

Ｈ２Ｋ－ｍｄｘ５２細胞を０．４％ Ｇｅｌａｔｉｎ－ ｃｏａｔｅｄ １２ ｗｅｌｌ ｐｌａｔｅ に６．７×１０^{4} / ｗｅｌｌで播種、増殖培地２ｍＬ中、３７℃、５％CO_2の条件下で１日培養した。２日間培養後に培地を増殖培地から分化培地に培地交換した。３日間培養後に、５０μＭのＰＭＯを６μＭのＥｎｄｏ－Ｐｏｒｔｅｒによりトランスフェクションした。さらに3日間培養後に試験例１と同様に細胞を回収し、全ＲＮＡを抽出し、Ｏｎｅ－Ｓｔｅｐ ＲＴ－ＰＣＲを行い、ＰＣＲの反応産物を解析して、エクソン４５～５５スキッピング及びエクソン４５スキッピングのスキッピング効率を求めた。

[0199] （結果）

結果を図９、１０に示す。

ＰＭＯ Ｎｏ．１とＰＭＯ Ｎｏ．２の混合物（Ｍｉｘ２）のみと比較して、ｈｎＲＮＰ Ａ１を標的としたＰＭＯ Ｎｏ．３を加えた混合物（Ｍｉｘ２＋ｈｎＲＮＰ Ａ１）でエクソン４５～５５スキッピングのスキッピング効率が上昇し（図９）、エクソン４５スキッピングのスキッピング効率は低下した（図１０）。なお、Ｍｉｘ２は試験例１および試験例２におけるＭｉｘｔｕｒｅ２と同義である。

[0200] ＜試験例４＞

モデルマウス由来培養細胞におけるエクソン４５－５５マルチエクソンスキッピングのアッセイ（４）：マルチエクソンスキッピングによるジストロフィンタンパク発現の回復

[0201] 手順

Ｈ２Ｋ－ｍｄｘ５２細胞を０．４％ Ｇｅｌａｔｉｎ － ｃｏａｔｅｄ １２ｗｅｌｌ ｐｌａｔｅ に６．７×１０^{4} / ｗｅｌｌで播種、増殖培地２ｍＬ中、３７℃、５％CO_2の条件下で１日培養した。２日間培養後に培地を増殖培地から分化培地に培地交換した。３日間培養後に、５０μＭのＰＭＯを６μＭのＥｎｄｏ－Ｐｏｒｔｅｒによりトランスフェクションした。さらに３日間培養後に分化培地で培地交換後、さらに１日培養後にプロテアーゼインヒビターカクテルｃＯｍｐｌｅｔｅ，Ｍｉｎｉ（Ｒｏｃｈｅ Ｄｉａｇｎｏｓｔｉｃｓ社製）を添加した細胞溶解バッファーＰｉｅｒｃｅ ＲＩＰＡ Ｂｕｆｆｅｒ（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）により細胞を回収した。超音波破砕機Ｂｉｏｒｕｐｔｏｒ ＵＣＤ－２５０（ソニックバイオ社製）により細胞を破砕（出力：Ｈ、３０秒間を３回）し、冷却遠心機（ＴＯＭＹ ＭＸ－３０５、ローター：ＡＲ０１５－２４、トミー精工社製）にて遠心（１５，０００ ｒｐｍ、４℃、１５分間）した上清を細胞溶解液とした。Ｐｉｅｒｃｅ ＢＣＡ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ａｓｓａｙ Ｋｉｔ（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ社製）を用いて、プレートリーダーＳｙｎｅｒｇｙ ＨＴＸ Ｍｕｌｔｉ－Ｍｏｄｅ Ｍｉｃｒｏｐｌａｔｅ Ｒｅａｄｅｒ（ＢｉｏＴｅｋ Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ社製）により５６２ｎｍの吸光度を測定し、データ解析ソフトウェアＧｅｎ５ ｖｅｒｓｉｏｎ ２．０９．２（ＢｉｏＴｅｋ Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ社製）により細胞溶解液中のタンパク質濃度を求めた。細胞溶解液（タンパク質量で３０ μｇ分）をポリアクリルアミドゲルＮｕＰＡＧＥ ３ ｔｏ ８％，Ｔｒｉｓ－Ａｃｅｔａｔｅ，１．５ ｍｍ，Ｍｉｎｉ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｇｅｌ，１５－ｗｅｌｌ（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ社製）を用いて電気泳動

（１５０ Ｖ、７５分間）した。分子量マーカーとしてＨｉＭａｒｋ Ｐｒｅ－Ｓｔａｉｎｅｄ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｓｔａｎｄａｒｄ（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ社製）を使用した。

[0202] 電気泳動終了後、セミドライブロット法によりＩｍｍｏｂｉｌｏｎ－Ｐ Ｔｒａｎｓｆｅｒ ｍｅｍｂｒａｎｅ（Ｍｅｒｃｋ Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ社製）へ転写（４ ｍＡ/ｃｍ^2、３０分間）した。一次抗体として抗ジストロフィン抗体（ＮＣＬ－Ｄｙｓ１、Ｌｅｉｃａ Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ Ｎｅｗｃａｓｔｌ社製）を１００倍希釈で、二次抗体としてヤギ抗マウスＩｇＧ（Ｈ＋Ｌ）－Ｈｏｒｓｅｒａｄｉｓｈ Ｐｅｒｏｘｉｄａｓｅ複合体（Ｂｉｏ－Ｒａｄ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ社製）を２，５００倍希釈して使用し、ウェスタンブロッティングを行った。抗体反応終了後、ＥＣＬ Ｐｒｉｍｅ Ｗｅｓｔｅｒｎ Ｂｌｏｔｔｉｎｇ Ｄｅｔｅｃｔｉｏｎ Ｓｙｓｔｅｍ（Ｃｙｔｉｖａ社製）により発光させ、化学発光・ゲル撮影装置 ＣｈｅｍｉＤｏｃ Ｔｏｕｃｈ ＭＰ イメージングシステム（Ｂｉｏ－Ｒａｄ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ社製）により発光を検出し、画像を撮影した。

[0203]（結果）

結果を図１１に示す。

陰性対照やＰＭＯ Ｎｏ．１とＰＭＯ Ｎｏ．２の混合物（Ｍｉｘ２）では、ジストロフィンタンパク質は発現していないが、ｈｎＲＮＰ Ａ１を標的としたＰＭＯ Ｎｏ．３を加えた混合物（Ｍｉｘ２＋ｈｎＲＮＰ Ａ１）でエクソン４５～５５スキッピングに対応するジストロフィンタンパク質の発現が確認された（図１１）。なお、Ｍｉｘ２は試験例１および試験例２におけるＭｉｘｔｕｒｅ２と同義である。

[0204]［実施例３：アンチセンスオリゴマーの製造（２）］

実施例1と同様の方法で、表１２に示すアンチセンスオリゴマー（ＰＭＯ Ｎｏ．６～３３を合成した。各アンチセンスオリゴマーの分子量の理論値及びＥＳＩ－ＴＯＦ－ＭＳによる実測値も示す。ＰＭＯの5’末端は実施例１と同様に基（１）である。合成したＰＭＯを注射用水（大塚製薬工場社製）

で溶解した。

[0205] [表12-1]

表１２

PMO No.	配列番号	標的塩基配列	PMOの塩基配列	分子量	
				理論値	実測値
6	1201, 151	H45_(-66)-(-61)_19-40	TGACAACAGTTTGCCGCTGCCCGATTAA	9247.20	9247.20
7	3082	H45_183-206	TTTTCATTCCTATTAGATCTGTCG	7869.71	7869.72
8	4950	H55_(-4)-24	AAAGCAGCCTCTCGCTCACTCACCCTGC	9113.17	9113.17
9	1201, 201	H45_(-66)-(-57)_19-40	TGACAACAGTTTGCCGCTGCCCAAAAGATTAA	10603.68	10603.69
10	1201, 203	H45_(-68)-(-59)_19-40	TGACAACAGTTTGCCGCTGCCCAAGATTAAAC	10579.67	10579.67
11	1201, 205	H45_(-70)-(-61)_19-40	TGACAACAGTTTGCCGCTGCCCGATTAAACAG	10595.67	10595.68
12	1239, 114	H45_(-63)-(-62)_13-35	ACAGTTTGCCGCTGCCCAATGCCAT	8198.85	8198.49
13	1224, 124	H45_(-66)-(-64)_(-3)-20	CCAATGCCATCCTGGAGTTCCTGTAA	8552.97	8553.61
14	1180, 151	H45_(-66)-(-61)_(-3)-19	CAATGCCATCCTGGAGTTCCTGGATTAA	9262.21	9262.21
15	1190, 151	H45_(-66)-(-61)_8-29	TGCCGCTGCCCAATGCCATCCTGATTAA	9183.19	9183.22
16	1212, 151	H45_(-66)-(-61)_30-51	ATTCAATGTTCTGACAACAGTTGATTAA	9284.22	9284.25

[表12-2]

17	1222, 151	H45_(-66)-(-61)_40-61	CCCCAGTTGCATTCAATGTTCTGATTAA	9212.19	9212.19
18	3060	H45_161-184	CGCCCTACCTCTTTTTTCTGTCTG	7782.68	7782.67
19	3077	H45_178-201	ATTCCTATTAGATCTGTCGCCCTA	7848.72	7848.99
20	3090	H45_191-214	CTAAAATGTTTTCATTCCTATTAG	7886.73	7886.37
21	3096	H45_197-220	AGTCTGCTAAAATGTTTTCATTCC	7887.73	7887.49
22	3108	H45_209-232	GAAAGCTTAAAAAGTCTGCTAAAA	7996.80	7996.82
23	3119	H45_220-243	ATTCTTCTAAAGAAAGCTTAAAAA	7946.78	7946.79
24	3065	H45_166-189	TCTGTCGCCCTACCTCTTTTTTCT	7757.67	7757.89
25	3087	H45_188-211	AAATGTTTTCATTCCTATTAGATC	7886.73	7886.24
26	3320	H45_167-194	TTAGATCTGTCGCCCTACCTCTTTTTTC	9121.14	9121.27
27	4698	H55_10-32	TTTCTTCCAAAGCAGCCTCTCGC	7479.60	7479.54
28	4702	H55_14-36	TGAGTTTCTTCCAAAGCAGCCTC	7543.62	7543.28
29	4752	H55_13-36	TGAGTTTCTTCCAAAGCAGCCTCT	7873.73	7873.59
30	4923	H55_(-31)-(-4)	CAAAGGACCAAATGTTCAGATGCAATTA	9312.25	9312.25
31	4926	H55_(-28)-(-1)	CTGCAAAGGACCAAATGTTCAGATGCAA	9313.25	9313.24
32	4936	H55_(-18)-10	CTCACTCACCCTGCAAAGGACCAAATGT	9185.21	9185.24
33	4977	H55_24-51	TGTTGCAGTAATCTATGAGTTTCTTCCA	9258.19	9258.19

[0206] なお、本発明のアンチセンスオリゴマーの標的塩基配列は、「Ha_1_b_1-c_1」、「Ha_2_b_2-c_2_Ha_3_b_3-c_3」のように記載した。

[0207] 「Ha_1」はヒトジストロフィン遺伝子の第ａ番目のエクソンを表し、「b_1」は標的塩基配列の５’末端の塩基を表し、「c_1」は標的塩基配列の３’末端の塩基を表す。

「b_1」、「c_1」が正の整数の場合、「b_1」、「c_1」はそれぞれ、第ａ番目のエクソンの５’末端塩基を１番目の塩基としたときに、３’末端方向の何番目の塩基なのかを表す。一方、「b_1」、「c_1」が負の整数である場合、「b_1」、「c_1」はそれぞれ、第（ａ－１）番目のイントロンの３’末端の塩基を－１番目としたときに、５’末端方向の何番目の塩基なのかを表す。

[0208] 例えば、「H55_(-18)-10」の場合、当該標的塩基配列の５’末端が第５４番目のイントロンの３’末端から５’末端方向に１８番目の塩基であり、当該標的塩基配列の３’末端が第５５番目のエクソンの５’末端から３’末端

方向に１０番目の塩基である塩基配列を意味する。

[0209] 「$Ha_2\_b_2$-$c_2\_Ha_3\_b_3$-c_3」の第１の部分である「$Ha_2\_b_2$-c_2」は、該アンチセンスオリゴマーを構成する３’末端側ユニットオリゴマーの標的塩基配列を意味し、第２の部分である「$Ha_3\_b_3$-c_3」は、該アンチセンスオリゴマーを構成する５’末端側ユニットオリゴマーの標的塩基配列を意味する。

[0210] なお、「Ha_2」と「Ha_3」が同じである場合には、「$\_Ha_3$」部分を省略することもできる。

[0211] 例えば、「H45_(-66)-(-61)_19-40」又は「H45_(-66)-(-61)_H45_19-40」の場合、アンチセンスオリゴマーを構成する３’末端側ユニットオリゴマーの標的塩基配列が「H45_(-66)-(-61)」であり、５’末端側ユニットオリゴマーの標的塩基配列が「H45_19-40」である塩基配列を意味する。

[0212] ［実施例４：アンチセンスオリゴマーのマルチエクソンスキッピング活性試験（２）］

＜試験例１＞

正常ヒト由来筋芽細胞におけるエクソン４５－５５マルチエクソンスキッピングのアッセイ（１）：マルチエクソンスキッピングの誘導

[0213] 手順

正常ヒト由来筋芽細胞（ＬＯＮＺＡ社製）をＰＥ標識抗ヒトＣＤ８２抗体（ＢｉｏＬｅｇｅｎｄ社製、以下同じ）により直接蛍光免疫染色し、Ｃｅｌｌ　Ｓｏｒｔｅｒ　ＳＨ８００Ｓ（ソニー社製、以下同じ）によってソーティングすることでＣＤ８２陽性正常ヒト由来筋芽細胞を得た。ＣＤ８２陽性正常ヒト由来筋芽細胞をＣｏｒｎｉｎｇ（登録商標）マトリゲル基底膜マトリックス（Ｃｏｒｎｉｎｇ社製、以下同じ）でコートしたコラーゲンＩコートマイクロプレート　９６　ｗｅｌｌ（ＡＧＣテクノグラス社製）に５×１０^4／ｗｅｌｌで播種し、正常ヒト筋芽細胞用増殖培地（２０％ウシ胎児血清（ＦＢＳ）（Ｃｏｒｎｉｎｇ社製、以下同じ）、０．１％　ｈＢＦＧＦ（シグマアルドリッチ社製）及び１％　ｐｅｎｉｃｉｌｌｉｎ／ｓｔｒｅｐｔｏｍｙｃｉｎ（Ｐ／Ｓ）（シグマアルドリッチ社製、以下同じ）を添加したＤ

ＭＥＭ，ｈｉｇｈ ｇｌｕｃｏｓｅ，ＧｌｕｔａＭＡＸ™ Ｓｕｐｐｌｅｍｅｎｔ，ｐｙｒｕｖａｔｅ（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ社製、以下同じ）０．１ｍＬ中、３７℃、５％CO_2の条件下で１日間培養した。播種翌日に培地を増殖培地から０．２ｍＬ 正常ヒト筋芽細胞用分化培地（２％ウマ血清（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ社製）、１％ＩＴＳ液体培地サプリメント（１００×）（シグマアルドリッチ社製）及びＰ／Ｓを添加したＤＭＥＭ，ｈｉｇｈ ｇｌｕｃｏｓｅ，ＧｌｕｔａＭＡＸ™ Ｓｕｐｐｌｅｍｅｎｔ，ｐｙｒｕｖａｔｅ）に培地交換した。７日間培養後に、ＰＭＯを６μＭのＥｎｄｏ－Ｐｏｒｔｅｒ（ジーンツールズ社製）によりトランスフェクションした。使用したＰＭＯを以下の表１３に示す。マウスジストロフィン遺伝子を標的とするＰＭＯ Ｎｏ．１～３とヒトジストロフィン遺伝子上で同じ位置を標的配列とするＰＭＯを使用した。

[0214] [表13]

表１３

PMO No.	PMOの塩基配列（5'-3'）	配列番号
6	TGACAACAGTTTGCCGCTGCCCGATTAA	1201, 151
7	TTTTCATTCCTATTAGATCTGTCG	3082
8	AAAGCAGCCTCTCGCTCACTCACCCTGC	4950

[0215] 使用したＰＭＯとその培地中濃度は以下の表１４のとおりである。

[表14]

表１４

条件	PMO No. 6(μM)	PMO No. 7(μM)	PMO No. 8(μM)
1	-	-	-
2	10	10	10
3	20	20	20
4	30	30	30
5	30	-	30
6	30	30	-
7	-	30	30
8	60	-	-
9	-	60	-
１０	-	-	60

[0216] さらに３日間培養後に０．２５ｍＬ 正常ヒト筋芽細胞用分化培地に交換した。ＰＭＯ添加から７日後に細胞をＰＢＳ（タカラバイオ社製）で１回洗浄した後、ＲＮｅａｓｙ Ｍｉｃｒｏ Ｋｉｔ（キアゲン社製）を用いて全ＲＮＡを抽出した。１％の２－メルカプトエタノール（ナカライテスク社製）を含むＢｕｆｆｅｒ ＲＬＴ（キアゲン社製）７５μＬを細胞に添加し、数分間室温に放置して細胞を溶解させ、ＲＮｅａｓｙ Ｍｉｃｒｏ Ｋｉｔ（キアゲン社製）に添付のプロトコールに従って全ＲＮＡを抽出した。抽出した全ＲＮＡの濃度はＮａｎｏＤｒｏｐ Ｏｎｅ Ｃ（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ社製）を用いて測定した。抽出した全ＲＮＡ１００ｎｇに対し、ＱＩＡＧＥＮ ＯｎｅＳｔｅｐ ＲＴ－ＰＣＲ Ｋｉｔ（キアゲン社製）を用いてＯｎｅ－Ｓｔｅｐ ＲＴ－ＰＣＲを行った。キットに添付のプロトコールに従って、反応液を調製した。サーマルサイクラーはＶｅｒｉｔｉ ９６ Ｗｅｌｌ Ｔｈｅｒｍａｌ Ｃｙｃｌｅｒ（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ社製）を用いた。用いたＲＴ－ＰＣＲのプログラムは、以下のとおりである。

５０℃、３０分間：逆転写反応

９５℃、１５分間：ポリメラーゼ活性化、逆転写酵素不活性化、ｃＤＮＡ熱変性

［９４℃、３０秒間；５７℃、３０秒間；７２℃、１分間］×３３サイクル：ＰＣＲ増幅

７２℃、１０分間：最終伸長反応

[0217] ＲＴ－ＰＣＲに使用したフォワードプライマーとリバースプライマーの塩基配列は以下の表１５のとおりである。

[表15]

表１５

プライマー	塩基配列（5’-3’）	配列番号
フォワードプライマー１	GTTGAGAAATGGCGGCGTTT	5106
フォワードプライマー２	ATGACATACGCCCAAAGGTG	5107
リバースプライマー１	TGTTGAGAGACTTTTTCCGAAGT	5108
リバースプライマー２	ATTCACCCCCTGCTGAATTT	5109

[0218] フォワードプライマー１とリバースプライマー１の組合せで、エクソン４５～５５のマルチエクソンスキッピングが生じた転写産物（３０１ｂｐ）を検出することができる。フォワードプライマー２とリバースプライマー２の組合せで、スキッピングの影響のないエクソン３７～３８の領域の転写産物（２４５ｂｐ）を検出することができる。

[0219] 上記ＰＣＲの反応産物をＭｕｌｔｉＮＡ（島津製作所社製）により解析した。エクソン４５～５５がスキップしたバンドのポリオリゴヌクレオチド量「Ａ」と、スキッピングが生じない領域のバンドのポリオリゴヌクレオチド量「Ｂ」を測定した。これら「Ａ」及び「Ｂ」の測定値に基づき、以下の式に従って、エクソン４５～５５スキッピングのスキッピング効率を求めた。

エクソン４５～５５スキッピングのスキッピング効率（％）＝Ａ／Ｂ×１００

[0220] エクソン４５のスキッピングについては以下の表１６のプライマーを使用してエクソン４５～５５のスキッピングの検出と同様にＯｎｅ－ＳｔｅｐＲＴ－ＰＣＲを行った。

[表16]

表１６

プライマー	塩基配列（5’-3’）	配列番号
フォワードプライマー	ATTTGACAGATCTGTTGAGAAATGG	5110
リバースプライマー	AGTTGCTGCTCTTTTCCAGGT	5111

[0221] フォワードプライマーとリバースプライマーの組合せで、エクソン４５のスキッピングが生じた転写産物（２６８ｂｐ）とスキッピングが生じていない転写産物（４４４ｂｐ）を検出することができる。

[0222] 上記ＰＣＲの反応産物をＭｕｌｔｉＮＡ（島津製作所社製）により解析した。エクソン４５がスキップしたバンドのポリオリゴヌクレオチド量「Ａ」と、スキッピングの生じていないバンドのポリヌクレオチド量「Ｂ」を測定した。これら「Ａ」及び「Ｂ」の測定値に基づき、以下の式に従って、エクソン４５スキッピングのスキッピング効率を求めた。

エクソン４５スキッピングのスキッピング効率（％）＝Ａ／（Ａ＋Ｂ）×１００

[0223] 結果

結果を図１２及び図１３に示す。 正常ヒト培養細胞において、ＰＭＯ Ｎｏ．６単独（条件８）及びＰＭＯ Ｎｏ．６を含む混合物（条件２～６）で、エクソン４５～５５スキッピングが誘導されることが確認された（図１２）。一方、ＰＭＯ Ｎｏ．６に加えてｈｎＲＮＰ Ａ１を標的としたＰＭＯ Ｎｏ．７を含む混合物（条件２～４、６）では、エクソン４５スキッピングのスキッピング効率は低下しており、シングルスキッピングが抑制されていた（図１３）。

[0224] ＜試験例２＞

エクソン４８－５０欠失ＤＭＤ患者由来筋芽細胞におけるエクソン４５－５５マルチエクソンスキッピングのアッセイ（１）：マルチエクソンスキッピングの誘導

手順

ＮＣＮＰバイオバンクより入手したエクソン４８－５０欠失ＤＭＤ患者由来筋芽細胞をＰＥ標識抗ヒトＣＤ８２抗体及びＡＰＣ標識抗ヒトＣＤ５６抗体（Ｍｉｌｔｅｎｙｉ　Ｂｉｏｔｅｃ社製、以下同じ）により直接蛍光免疫染色し、Ｃｅｌｌ　Ｓｏｒｔｅｒ　ＳＨ８００ＳによってソーティングすることでＣＤ５６及びＣＤ８２両陽性のエクソン４８－５０欠失ＤＭＤ患者由来筋芽細胞を得た。エクソン４８－５０欠失ＤＭＤ患者由来筋芽細胞（ＣＤ５６陽性、ＣＤ８２陽性）をＣｏｒｎｉｎｇ（登録商標）マトリゲル基底膜マトリックスでコートしたＣｏｒｎｉｎｇ　ＢｉｏＣｏａｔ　コラーゲンⅠ　４８ウェル透明マイクロプレートに5×10^4／ｗｅｌｌで播種し、ＤＭＤ患者由来筋芽細胞用増殖培地（２０％ウシ胎児血清（ＦＢＳ）及び１％Ｐ／Ｓを添加したＤｕｌｂｅｃｃｏ’ｓ　Ｍｏｄｉｆｉｅｄ　Ｅａｇｌｅ　Ｍｅｄｉｕｍ：Ｎｕｔｒｉｅｎｔ　Ｍｉｘｔｕｒｅ　Ｆ－１２（ＤＭＥＭ／Ｆ１２）（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ社製、以下同じ））０．２５ｍＬ中、３７℃、５％CO_2の条件下で１日間培養した。播種翌日に培地を増殖培地から０．５ｍＬ　ＤＭＤ患者由来筋芽細胞用分化培地（２％ウマ血清、１％ＩＴＳ液体培地サプリメント（１００×）及び１％Ｐ／Ｓを添加したＤＭＥＭ／Ｆ１２）に培地交換した。分化培地中で６日間培養後に、ＰＭＯを６μＭのＥｎｄｏ－Ｐｏｒｔｅｒによりトランスフェクションした。試験例１と同じＰＭＯを使用し、その培地中濃度は以下の表１７のとおりである。

[0225] [表17]

表１７

条件	PMO No. 6 (μM)	PMO No. 7 (μM)	PMO No. 8 (μM)
1	-	-	-
2	10	10	10
3	30	30	30
4	30	-	30

[0226] さらに３日間培養後に０．５ｍＬ　分化培地に交換した。ＰＭＯ添加から７日後に実施例２の試験例１と同様に細胞から全ＲＮＡを抽出し、全ＲＮＡ

２００ｎｇを用いて試験例１と同様にＯｎｅ－Ｓｔｅｐ　ＲＴ－ＰＣＲを行い、得られたＰＣＲの反応産物を解析して、エクソン４５～５５スキッピング及びエクソン４５スキッピングのスキッピング効率を求めた。

[0227] 結果

結果を図１４及び図１５に示す。

エクソン４８－５０欠失ＤＭＤ患者由来筋芽細胞においてＰＭＯ　Ｎｏ．６とＰＭＯ　Ｎｏ．８を含む混合物（条件４）によるエクソン４５～５５スキッピングが確認された。さらにｈｎＲＮＰ　Ａ１を標的としたＰＭＯ　Ｎｏ．７も含む混合物（条件２及び３）でもエクソン４５～５５スキッピングが誘導されることが確認された（図１４）が、エクソン４５スキッピングのスキッピング効率は低下しており、シングルスキッピングが抑制されていた（図１５）。

[0228] ＜試験例３＞

エクソン４８－５０欠失ＤＭＤ患者由来筋芽細胞におけるエクソン４５－５５マルチエクソンスキッピングのアッセイ（２）：マルチエクソンスキッピングの誘導

[0229] 手順

試験例２と同様に調製したエクソン４８－５０欠失ＤＭＤ患者由来筋芽細胞（ＣＤ５６陽性、ＣＤ８２陽性）をＣｏｒｎｉｎｇ（登録商標）マトリゲル基底膜マトリックスでコートしたＣｏｒｎｉｎｇ　ＢｉｏＣｏａｔ　コラーゲン　Ｉ　４８ウェル透明マイクロプレートに2×10^{4}／ｗｅｌｌで播種し、ＤＭＤ患者由来筋芽細胞用増殖培地０．２５ｍＬ中、３７℃、５％CO_2の条件下で３日間培養した。播種３日後に培地を増殖培地から０．５ｍＬＤＭＤ患者由来筋芽細胞用分化培地に培地交換した。分化培地中で８日間培養後に、ＰＭＯを６μＭのＥｎｄｏ－Ｐｏｒｔｅｒによりトランスフェクションした。試験例１～２と同じＰＭＯを使用し、その培地中濃度は以下の表１８のとおりである。

[0230]

[表18]

表１８

条件	PMO No. 6 (μM)	PMO No. 7 (μM)	PMO No. 8 (μM)
1	-	-	-
2	20	20	20
3	30	-	30
4	60	-	-

[0231] さらに３日間培養後に０．５ｍＬ　分化培地に交換した。ＰＭＯ添加から６日後に試験例２と同様に抽出した全ＲＮＡを抽出し、全ＲＮＡ２００ｎｇを用いて試験例１～２と同様にＯｎｅ－Ｓｔｅｐ　ＲＴ－ＰＣＲを行い、得られたＰＣＲの反応産物を解析して、エクソン４５～５５スキッピング及びエクソン４５スキッピングのスキッピング効率を求めた。

[0232] 結果

結果を図１６及び図１７に示す。

ＰＭＯ　Ｎｏ．６のみ（条件４）と比べて、ＰＭＯ　Ｎｏ．６に加えてＰＭＯ　Ｎｏ．８またはＰＭＯ　Ｎｏ．７及びＰＭＯ　Ｎｏ．８を含む混合物（条件２、３）において、エクソン４５～５５スキッピングのスキッピング効率が向上した（図１６）。一方、ｈｎＲＮＰ　Ａ１を標的としたＰＭＯ　Ｎｏ．７を加えた混合物（条件２）ではエクソン４５スキッピングのスキッピング効率は低下しており、シングルスキッピングが抑制されていた（図１７）。

[0233] ＜試験例４＞

エクソン４８－５０欠失ＤＭＤ患者由来筋芽細胞におけるエクソン４５－５５マルチエクソンスキッピングのアッセイ（３）：マルチエクソンスキッピングによるジストロフィンタンパク発現の回復

[0234] 手順

エクソン４８－５０欠失ＤＭＤ患者由来筋芽細胞（ＣＤ５６陽性、ＣＤ８２陽性）をＣｏｒｎｉｎｇ（登録商標）マトリゲル基底膜マトリックスでコートしたコラーゲンＩコートマイクロプレート　２４　ｗｅｌｌ（ＡＧＣテ

クノグラス社製、以下同じ）に１．０×１０^{5}／ｗｅｌｌで播種、ＤＭＤ患者由来筋芽細胞用増殖培地１ｍＬ中、３７℃、５％CO_2の条件下で１日培養した。播種翌日に培地をＤＭＤ患者由来筋芽細胞用増殖培地からＤＭＤ患者由来筋芽細胞用分化培地に培地交換した。６日間培養後に、ＰＭＯを６μＭのＥｎｄｏ－Ｐｏｒｔｅｒによりトランスフェクションした。さらに３日間培養後に分化培地で培地交換後、さらにＰＭＯ添加から７日間培養後に実施例２の試験例４と同様に細胞溶解液を調製し、細胞溶解液中のタンパク質濃度を求めた。細胞溶解液をタンパク質量で３０μｇ分使用し、電気泳動時間を１２０分間とし、抗ジストロフィン抗体（ＮＣＬ－ＤＹＳ１）を２５０倍希釈して使用した以外は、実施例２の試験例４と同様にウェスタンブロッティングを実施し、ジストロフィンタンパク質を検出した。泳動したサンプルは以下の表１９のとおりである。ジストロフィン発現の陽性対照として１２日間筋分化培養したマウスＣ２Ｃ１２細胞の溶解液（正常ジストロフィンコントロール）及びエクソン４５－５５欠失トランスジェニックマウス骨格筋の溶解液（エクソン４５－５５欠失ジストロフィン発現コントロール）を使用した。

[0235] [表19]

表１９

条件	サンプル
1	正常ジストロフィンコントロール
2	エクソン４５－５５欠失ジストロフィン発現コントロール
3	ＰＭＯ添加無し
4	30 μM PMO No.6 + 30 μM PMO No.7 +30 μM PMO No.8
5	30 μM PMO No.6 + 30 μM PMO No.8
6	10 μM PMO No.6 + 10 μM PMO No.7 +10 μM PMO No.8

[0236] （結果）

結果を図１８に示す。

陰性対照（条件３）では、ジストロフィンタンパク質は発現していないが、ＰＭＯ　Ｎｏ．６とＰＭＯ　Ｎｏ．８の混合物（条件５）及びＰＭＯ　Ｎｏ．６～８の混合物（条件４、６）によってエクソン４５～５５スキッピン

グに対応するジストロフィンタンパク質の発現が確認された（図１８：矢印の頭）。

[0237] ＜試験例５＞

エクソン４６－５１欠失ＤＭＤ患者由来筋芽細胞におけるエクソン４５－５５マルチエクソンスキッピングのアッセイ（１）：マルチエクソンスキッピングの誘導

[0238] 手順

ＮＣＮＰバイオバンクより入手したエクソン４６－５１欠失ＤＭＤ患者由来筋芽細胞を試験例２と同様にソーティングすることで得られたエクソン４６－５１欠失ＤＭＤ患者由来筋芽細胞（ＣＤ５６陽性、ＣＤ８２陽性）をＣｏｒｎｉｎｇ（登録商標）マトリゲル基底膜マトリックスでコートしたＣｏｒｎｉｎｇ　ＢｉｏＣｏａｔ　コラーゲン　Ｉ　４８ウェル透明マイクロプレートに５×１０^{4}／ｗｅｌｌで播種し、ＤＭＤ患者由来筋芽細胞用増殖培地０．２５ｍＬ中、３７℃、５％CO_2の条件下で１日間培養した。播種翌日に培地を増殖培地から０．３ｍＬ　ＤＭＤ患者由来筋芽細胞用分化培地に培地交換した。分化培地中で６日間培養後に、ＰＭＯを６μＭのＥｎｄｏ－Ｐｏｒｔｅｒによりトランスフェクションした。試験例１～４と同じＰＭＯを使用し、その培地中濃度は以下の表２０のとおりである。

[0239] [表20]

表２０

条件	PMO No. 6（μM）	PMO No. 7（μM）	PMO No. 8（μM）
1	-	-	-
2	30	30	30
3	30	-	-

[0240] さらに３日間培養後に０．３ｍＬ　分化培地に交換した。ＰＭＯ添加から５日後に試験例２～３と同様に抽出した全ＲＮＡを抽出し、全ＲＮＡ１００ｎｇを用いて試験例１～３と同様にＯｎｅ－Ｓｔｅｐ　ＲＴ－ＰＣＲを行い、得られたＰＣＲの反応産物を解析して、エクソン４５～５５スキッピングのスキッピング効率を求めた。また以下の表２１のプライマーを使用した以外

は、試験例１～３と同様にＯｎｅ－Ｓｔｅｐ　ＲＴ－ＰＣＲを実施し、ＰＣＲの反応産物を解析することでエクソン４５スキッピングのスキッピング効率を求めた。フォワードプライマーとリバースプライマーの組合せで、エクソン４５のスキッピングが生じた転写産物（１６２ｂｐ）とスキッピングが生じていない転写産物（３３８ｂｐ）を検出することができる。

[0241] [表21]

表２１

プライマー	塩基配列（5'-3'）	配列番号
フォワードプライマー	GAGAAATGGCGGCGTTTTCA	5112
リバースプライマー	GGGACGCCTCTGTTCCAAAT	5113

[0242] 結果

結果を図１９及び図２０に示す。

エクソン４６－５１欠失ＤＭＤ患者由来筋芽細胞において、ＰＭＯ　Ｎｏ．６単独（条件３）及びＰＭＯ　Ｎｏ．６～８を含む混合物（条件２）により、エクソン４５～５５スキッピングが誘導されることが確認された（図１９）。またＰＭＯ　Ｎｏ．６～８を含む混合物（条件２）ではＰＭＯ　Ｎｏ．６単独（条件３）と比べてエクソン４５スキッピングのスキッピング効率は低下しており、シングルスキッピングが抑制されていた（図２０）。

[0243] ＜試験例６＞

エクソン４６－５１欠失ＤＭＤ患者由来筋芽細胞におけるエクソン４５－５５マルチエクソンスキッピングのアッセイ（２）：マルチエクソンスキッピングの誘導

[0244] 手順

試験例５と同様に調製したエクソン４６－５１欠失ＤＭＤ患者由来筋芽細胞（ＣＤ５６陽性、ＣＤ８２陽性）をＣｏｒｎｉｎｇ（登録商標）マトリゲル基底膜マトリックスでコートしたＣｏｒｎｉｎｇ　ＢｉｏＣｏａｔ　コラーゲン　Ｉ　４８ウェル透明マイクロプレートに６．３×１０^{3}／ｗｅｌｌで

播種し、ＤＭＤ患者由来筋芽細胞用増殖培地０．２５ｍＬ中、３７℃、５％CO_2の条件下で４日間培養した。播種４日後に培地を増殖培地から０．３ｍＬ　ＤＭＤ患者由来筋芽細胞用分化培地に培地交換した。分化培地中で７日間培養後に、ＰＭＯを６μＭのＥｎｄｏ－Ｐｏｒｔｅｒによりトランスフェクションした。試験例１～５と同じＰＭＯを使用し、その培地中濃度は以下の表２２のとおりである。

[0245] [表22]

表２２

条件	PMO No. 6 (μM)	PMO No. 7 (μM)	PMO No. 8 (μM)
1	-	-	-
2	20	20	20
3	30	-	30
4	-	30	30
5	30	30	-
6	60	-	-

[0246] さらに３日間培養後に０．３ｍＬ　分化培地に交換した。ＰＭＯ添加から７日後に試験例２～３、５と同様に抽出した全ＲＮＡを抽出した。全ＲＮＡ８０ｎｇを用いた以外は、試験例５と同様にＯｎｅ－Ｓｔｅｐ　ＲＴ－ＰＣＲを行って得られたＰＣＲの反応産物を解析して、エクソン４５～５５スキッピング及びエクソン４５スキッピングのスキッピング効率を求めた。

[0247] 結果

結果を図２１及び図２２に示す。エクソン４６－５１欠失ＤＭＤ患者由来筋芽細胞において、ＰＭＯ　Ｎｏ．６単独（条件６）及びＰＭＯ　Ｎｏ．６を含む混合物（条件２、３、５）により、エクソン４５～５５スキッピングが誘導されることが確認された（図２１）。またＰＭＯ　Ｎｏ．６に加えてＰＭＯ　Ｎｏ．７を含む混合物（条件５）では、ＰＭＯ　Ｎｏ．６に加えてＰＭＯ　Ｎｏ．８を含む混合物（条件３）よりもエクソン４５スキッピングのスキッピング効率が低下しており、シングルスキッピングが抑制されていた（図２２）。

[0248] ＜試験例７＞

エクソン４６－５１欠失ＤＭＤ患者由来筋芽細胞におけるエクソン４５－５５マルチエクソンスキッピングのアッセイ（４）：マルチエクソンスキッピングによるジストロフィンタンパク発現の回復

[0249] 手順

エクソン４６－５１欠失ＤＭＤ患者由来筋芽細胞（ＣＤ５６陽性、ＣＤ８２陽性）をＣｏｒｎｉｎｇ（登録商標）マトリゲル基底膜マトリックスでコートしたコラーゲンＩコートマイクロプレート　２４　ｗｅｌｌに８．０×１０^{4}／ｗｅｌｌで播種し、ＤＭＤ患者由来筋芽細胞用増殖培地１ｍＬ中、３７℃、５％CO_2の条件下で１日培養した。播種翌日に培地をＤＭＤ患者由来筋芽細胞用増殖培地から１ｍＬ　ＤＭＤ患者由来筋芽細胞用分化培地に交換した。４日間培養後に培地を交換し、７日間培養後にＰＭＯを６μＭのＥｎｄｏ－Ｐｏｒｔｅｒによりトランスフェクションした。さらに３日間培養後に分化培地で培地交換後、さらにＰＭＯ添加から７日間培養後に実施例２の試験例４、本実施例の試験例４と同様に細胞溶解液を調製し、細胞溶解液をタンパク質量で２４μｇ分使用した以外は、実施例２の試験例４、本実施例の試験例４と同様にウェスタンブロッティングを実施し、ジストロフィンタンパク質を検出した。泳動したサンプルは以下の表２３のとおりである。

[0250] [表23]

表２３

条件	サンプル
1	正常ジストロフィンコントロール
2	エクソン４５－５５欠失ジストロフィン発現コントロール
3	ＰＭＯ添加無し
4	30 μM PMO No.6 + 30 μM PMO No.7 +30 μM PMO No.8
5	30 μM PMO No.6 + 30 μM PMO No.8

[0251] （結果）

結果を図２３に示す。

陰性対照（条件３）では、ジストロフィンタンパク質は発現していないが、ＰＭＯ　Ｎｏ．６とＰＭＯ　Ｎｏ．８の混合物（条件５）及びＰＭＯ　Ｎ

ｏ．６～８の混合物（条件４）によってエクソン４５～５５スキッピングに対応するジストロフィンタンパク質の発現が確認された（図２３：矢印の頭）。

[0252] ＜試験例８＞

エクソン５１欠失ＤＭＤ患者由来筋芽細胞におけるエクソン４５－５５マルチエクソンスキッピングのアッセイ（１）：第１のアンチセンスオリゴマーの検討（１）

[0253] 手順

ＮＣＮＰバイオバンクより入手したエクソン５１欠失ＤＭＤ患者由来筋芽細胞を実施例３、６と同様にソーティングすることで得られたエクソン５１欠失ＤＭＤ患者由来筋芽細胞（ＣＤ５６陽性、ＣＤ８２陽性）をＣｏｒｎｉｎｇ（登録商標）マトリゲル基底膜マトリックスでコートしたコラーゲンＩコートマイクロプレート　２４　ｗｅｌｌ（ＡＧＣテクノグラス社製）に２．５×１０^{4}／ｗｅｌｌで播種し、ＤＭＤ患者由来筋芽細胞用増殖培地０．５ｍＬ中、３７℃、５％CO_2の条件下で３日間培養した。播種３日後に培地を増殖培地から０．５ｍＬ　ＤＭＤ患者由来筋芽細胞用分化培地に培地交換した。ＤＭＤ患者由来筋芽細胞用分化培地中で４日間培養後にＰＭＯを６μＭのＥｎｄｏ－Ｐｏｒｔｅｒによりトランスフェクションした。試験例１～７で使用したＰＭＯに加えて以下の表２４のＰＭＯも使用した。

[0254] [表24]

表２４

PMO No.	PMO の塩基配列（5'-3'）	配列番号
9	TGACAACAGTTTGCCGCTGCCCAAAAGATTAA	1201, 201
10	TGACAACAGTTTGCCGCTGCCCAAGATTAAAC	1201, 203
11	TGACAACAGTTTGCCGCTGCCCGATTAAACAG	1201, 205

[0255] 以下の表２５の培地中濃度でＰＭＯを添加した。

[0256]

[表25]

表２５

条件	ＰＭＯ
1	ＰＭＯ添加無し
2	30 μM PMO No.6 + 30 μM PMO No.8
3	20 μM PMO No.6 + 20 μM PMO No.7 + 20 μM PMO No.8
4	30 μM PMO No.9 + 30 μM PMO No.8
5	20 μM PMO No.9 + 20 μM PMO No.7 + 20 μM PMO No.8
6	30 μM PMO No.10 + 30 μM PMO No.8
7	20 μM PMO No.10 + 20 μM PMO No.7 + 20 μM PMO No.8
8	30 μM PMO No.11 + 30 μM PMO No.8
9	20 μM PMO No.11 + 20 μM PMO No.7 + 20 μM PMO No.8

[0257] さらに３日間培養後に０．５ｍＬ　ＤＭＤ患者由来筋芽細胞用分化培地に交換した。ＰＭＯ添加から７日後に試験例２、３、５、６と同様に細胞から全ＲＮＡを抽出し、全ＲＮＡ２００　ｎｇを用いて試験例１～３と同様にＯｎｅ－Ｓｔｅｐ　ＲＴ－ＰＣＲを行い、得られたＰＣＲの反応産物を解析して、エクソン４５～５５スキッピング及びエクソン４５スキッピングのスキッピング効率を求めた。

[0258] 結果

結果を図２４及び図２５に示す。エクソン５１欠失ＤＭＤ患者由来筋芽細胞においてＰＭＯＮｏ．６とＰＭＯＮｏ．８を含む混合物（条件２）により、エクソン４５～５５スキッピングが誘導されることが確認された（図２４）。ＰＭＯＮｏ．６とＰＭＯＮｏ．８に加えてｈｎＲＮＰＡ１を標的としたＰＭＯＮｏ．７を含む混合物（条件３）でも、エクソン４５～５５スキッピングが誘導されることが確認された（図２４）。また、第１のアンチセンスオリゴマーとしてＰＭＯ　Ｎｏ．９～１１をＰＭＯ　Ｎｏ．　８と加えた条件４、６、８において、エクソン４５～５５スキッピングが誘導されることが確認された。さらにｈｎＲＮＰ　Ａ１を標的としたＰＭＯ　Ｎｏ．７も加えた条件５、７、９でもエクソン４５～５５スキッピングが誘導されることが確認され（図２４）たが、エクソン４５スキッピングのスキッピング効率

は低下しており、シングルスキッピングが抑制されていた（図２５）。

[0259] ＜試験例９＞

エクソン５１欠失ＤＭＤ患者由来筋芽細胞におけるエクソン４５－５５マルチエクソンスキッピングのアッセイ（２）：第１のアンチセンスオリゴマーの検討（２）

[0260] 手順

試験例８と同様に調製したエクソン５１欠失ＤＭＤ患者由来筋芽細胞（ＣＤ５６陽性、ＣＤ８２陽性）をＣｏｒｎｉｎｇ（登録商標）マトリゲル基底膜マトリックスでコートしたＣｏｒｎｉｎｇ　ＢｉｏＣｏａｔ　コラーゲンＩ　４８ウェル透明マイクロプレートに5×10^4／ｗｅｌｌで播種し、ＤＭＤ患者由来筋芽細胞用増殖培地０．２５ｍＬ中、３７℃、５％CO_2の条件下で１日間培養した。播種翌日に培地を増殖培地から０．２５ｍＬ　ＤＭＤ患者由来筋芽細胞用分化培地に培地交換した。ＤＭＤ患者由来筋芽細胞用分化培地中で７日間培養後にＰＭＯを６μＭのＥｎｄｏ－Ｐｏｒｔｅｒによりトランスフェクションした。試験例１～７で使用したＰＭＯに加えて以下の表２６のＰＭＯを使用した。

[0261] [表26]

表２６

PMO No.	PMO の塩基配列（5'-3'）	配列番号
12	ACAGTTTGCCGCTGCCCAATGCCAT	1239, 114
13	CCAATGCCATCCTGGAGTTCCTGTAA	1224, 124
14	CAATGCCATCCTGGAGTTCCTGGATTAA	1180, 151
15	TGCCGCTGCCCAATGCCATCCTGATTAA	1190, 151
16	ATTCAATGTTCTGACAACAGTTGATTAA	1212, 151
17	CCCCAGTTGCATTCAATGTTCTGATTAA	1222, 151

[0262] 以下の表２７の培地中濃度でＰＭＯを添加した。

[表27]

表２７

条件	ＰＭＯ
1	ＰＭＯ添加無し
2	30 μM PMO No.6 + 30 μM PMO No.8
3	20 μM PMO No.6 + 20 μM PMO No.7 + 20 μM PMO No.8
4	30 μM PMO No.12 + 30 μM PMO No.8
5	20 μM PMO No.12 + 20 μM PMO No.7 + 20 μM PMO No.8
6	30 μM PMO No.13 + 30 μM PMO No.8
7	20 μM PMO No.13 + 20 μM PMO No.7 + 20 μM PMO No.8
8	30 μM PMO No.14 + 30 μM PMO No.8
9	20 μM PMO No.14 + 20 μM PMO No.7 + 20 μM PMO No.8
１０	30 μM PMO No.15 + 30 μM PMO No.8
１１	20 μM PMO No.15 + 20 μM PMO No.7 + 20 μM PMO No.8
１２	30 μM PMO No.16 + 30 μM PMO No.8
１３	20 μM PMO No.16 + 20 μM PMO No.7 + 20 μM PMO No.8
１４	30 μM PMO No.17 + 30 μM PMO No.8
１５	20 μM PMO No.17 + 20 μM PMO No.7 + 20 μM PMO No.8

[0263] さらに３日間培養後に０．３ｍＬ　ＤＭＤ患者由来筋芽細胞用分化培地に交換した。ＰＭＯ添加から７日後に試験例２、３、５、６、８と同様に細胞から全ＲＮＡを抽出し、全ＲＮＡ２００ｎｇを用いて試験例１～３、８と同様にＯｎｅ－Ｓｔｅｐ　ＲＴ－ＰＣＲを行い、得られたＰＣＲの反応産物を解析して、エクソン４５～５５スキッピング及びエクソン４５スキッピングのスキッピング効率を求めた。

[0264] 結果

結果を図２６及び図２７に示す。第１のアンチセンスオリゴマーとしてＰＭＯ　Ｎｏ．１２～１７をＰＭＯ　Ｎｏ．　８と共に加えた条件４、６、８、１０においても、エクソン４５～５５スキッピングが誘導されることが確認された。さらにｈｎＲＮＰ　Ａ１を標的としたＰＭＯ　Ｎｏ．７も加えた条件５、７、９、１１でも、エクソン４５～５５スキッピングが誘導されることが確認され（図２６）たが、エクソン４５スキッピングのスキッピング効率は低下しており、シングルスキッピングが抑制されていた（図２７）。

[0265] ＜試験例１０＞

エクソン５１欠失ＤＭＤ患者由来筋芽細胞におけるエクソン４５－５５マルチエクソンスキッピングのアッセイ（３）：第３のアンチセンスオリゴマーの検討（１）

[0266] 手順

試験例８、９と同様に調製したエクソン５１欠失ＤＭＤ患者由来筋芽細胞（ＣＤ５６陽性、ＣＤ８２陽性）をＣｏｒｎｉｎｇ（登録商標）マトリゲル基底膜マトリックスでコートしたＣｏｒｎｉｎｇ　ＢｉｏＣｏａｔ　コラーゲン　Ｉ　４８ウェル透明マイクロプレートに５×１０^{4}／ｗｅｌｌで播種し、ＤＭＤ患者由来筋芽細胞用増殖培地０．２５ｍＬ中、３７℃、５％CO_2の条件下で１日間培養した。播種翌日に培地を増殖培地から０．２５ｍＬ　ＤＭＤ患者由来筋芽細胞用分化培地に培地交換した。ＤＭＤ患者由来筋芽細胞用分化培地中で７日間培養後にＰＭＯを６μＭのＥｎｄｏ－Ｐｏｒｔｅｒによりトランスフェクションした。

試験例１～７で使用したＰＭＯに加えて以下の表２８のＰＭＯを使用した。

[0267] [表28]

表２８

PMO No.	PMO の塩基配列（5'-3'）	配列番号
18	CGCCCTACCTCTTTTTTCTGTCTG	3060
19	ATTCCTATTAGATCTGTCGCCCTA	3077
20	CTAAAATGTTTTCATTCCTATTAG	3090
21	AGTCTGCTAAAATGTTTTCATTCC	3096
22	GAAAGCTTAAAAAGTCTGCTAAAA	3108
23	ATTCTTCTAAAGAAAGCTTAAAAA	3119

[0268] 以下の表２９の培地中濃度でＰＭＯを添加した。

[0269]

[表29]

表２９

条件	ＰＭＯ
1	ＰＭＯ添加無し
2	30 μM PMO No.6 + 30 μM PMO No.8
3	20 μM PMO No.6 + 20 μM PMO No.18 + 20 μM PMO No.8
4	20 μM PMO No.6 + 20 μM PMO No.19 + 20 μM PMO No.8
5	20 μM PMO No.6 + 20 μM PMO No.7 + 20 μM PMO No.8
6	20 μM PMO No.6 + 20 μM PMO No.20 + 20 μM PMO No.8
7	20 μM PMO No.6 + 20 μM PMO No.21 + 20 μM PMO No.8
8	20 μM PMO No.6 + 20 μM PMO No.22 + 20 μM PMO No.8
9	20 μM PMO No.6 + 20 μM PMO No.23 + 20 μM PMO No.8

[0270] さらに３日間培養後に０．３ｍＬ　ＤＭＤ患者由来筋芽細胞用分化培地に交換した。ＰＭＯ添加から７日後に試験例２、３、５、６、８、９と同様に細胞から全ＲＮＡを抽出し、全ＲＮＡ２００　ｎｇを用いて試験例１～３、８、９と同様にＯｎｅ－Ｓｔｅｐ　ＲＴ－ＰＣＲを行い、得られたＰＣＲの反応産物を解析して、エクソン４５～５５スキッピング及びエクソン４５スキッピングのスキッピング効率を求めた。

[0271] 結果

結果を図２８及び図２９に示す。ＰＭＯ　Ｎｏ．　６及びＰＭＯ　Ｎｏ．８に第３のアンチセンスオリゴマーとしてＰＭＯ　Ｎｏ．２０～２３を加えた結果（条件６～９）、ＰＭＯ　Ｎｏ．　７を加えた場合（条件５）と同程度のエクソン４５～５５スキッピングの誘導が確認された（図２８）。またエクソン４５スキッピングが低下しており、シングルスキッピングが抑制されている傾向にあった（図２９）。一方、ＰＭＯ　Ｎｏ．１８及び１９を加えた混合物（条件３、４）ではＰＭＯ　Ｎｏ．　７を加えた混合物（条件５）と比べてエクソン４５スキッピング効率は低下しなかったものの、陰性対照（条件１）と比べて高いエクソン４５～５５スキッピングの誘導が確認された。

[0272] ＜試験例１１＞

エクソン５１欠失ＤＭＤ患者由来筋芽細胞におけるエクソン４５－５５マルチエクソンスキッピングのアッセイ（４）：第３のアンチセンスオリゴマーの検討（２）

[0273] 手順

試験例８～１０と同様に調製したエクソン５１欠失ＤＭＤ患者由来筋芽細胞（ＣＤ５６陽性、ＣＤ８２陽性）をＣｏｒｎｉｎｇ（登録商標）マトリゲル基底膜マトリックスでコートしたＣｏｒｎｉｎｇ　ＢｉｏＣｏａｔ　コラーゲン　Ｉ　４８ウェル透明マイクロプレートに5×10^{4}／ｗｅｌｌで播種し、ＤＭＤ患者由来筋芽細胞用増殖培地０．２５ｍＬ中、３７℃、５％CO_2の条件下で１日間培養した。播種翌日に培地を増殖培地から０．２５ｍＬＤＭＤ患者由来筋芽細胞用分化培地に培地交換した。ＤＭＤ患者由来筋芽細胞用分化培地中で３日間培養後にＰＭＯを６μＭのＥｎｄｏ－Ｐｏｒｔｅｒによりトランスフェクションした。

試験例１～７で使用したＰＭＯに加えて以下の表３０のＰＭＯを使用した。

[0274] [表30]

表３０

PMO No.	PMO の塩基配列（5'-3'）	配列番号
19	ATTCCTATTAGATCTGTCGCCCTA	3077
20	CTAAAATGTTTTCATTCCTATTAG	3090
21	AGTCTGCTAAAATGTTTTCATTCC	3096
24	TCTGTCGCCCTACCTCTTTTTTCT	3065
25	AAATGTTTTCATTCCTATTAGATC	3087
26	TTAGATCTGTCGCCCTACCTCTTTTTTC	3320

[0275] 以下の表３１の培地中濃度でＰＭＯを添加した。

[表31]

表３１

条件	ＰＭＯ
1	ＰＭＯ添加無し
2	20 μM PMO No.6 + 20 μM PMO No.24 + 20 μM PMO No.8
3	20 μM PMO No.6 + 20 μM PMO No.19 + 20 μM PMO No.8
4	20 μM PMO No.6 + 20 μM PMO No.7 + 20 μM PMO No.8
5	20 μM PMO No.6 + 20 μM PMO No.25 + 20 μM PMO No.8
6	20 μM PMO No.6 + 20 μM PMO No.20 + 20 μM PMO No.8
7	20 μM PMO No.6 + 20 μM PMO No.21 + 20 μM PMO No.8
8	20 μM PMO No.6 + 20 μM PMO No.26 + 20 μM PMO No.8

[0276] さらに３日間培養後に０．３ｍＬ　ＤＭＤ患者由来筋芽細胞用分化培地に交換した。ＰＭＯ添加から７日後に試験例２、３、５、６、８～１０と同様に細胞から全ＲＮＡを抽出し、全ＲＮＡ２００ｎｇを用いて試験例１～３、８～１０と同様にＯｎｅ－Ｓｔｅｐ　ＲＴ－ＰＣＲを行い、得られたＰＣＲの反応産物を解析して、エクソン４５～５５スキッピング及びエクソン４５スキッピングのスキッピング効率を求めた。

[0277] 結果

結果を図３０及び図３１に示す。ＰＭＯ　Ｎｏ．　６及びＰＭＯ　Ｎｏ．８に第３のアンチセンスオリゴマーとしてＰＭＯ　Ｎｏ．２４～２６を加えた結果（条件２、５、８）、ＰＭＯ　Ｎｏ．２４、２６を加えた場合（条件２、８）ではＰＭＯ　Ｎｏ．　７を加えた場合（条件４）と比べてエクソン４５～５５スキッピングの効率が低下したが、ＰＭＯ　Ｎｏ．２５を加えた場合（条件５）では同程度のエクソン４５～５５スキッピングの誘導が確認された（図３０）。またＰＭＯ　Ｎｏ．２５を加えた場合（条件５）ではエクソン４５スキッピング効率が低下しており、シングルスキッピングが抑制されていた（図３１）。

[0278] ＜試験例１２＞

エクソン５１欠失ＤＭＤ患者由来筋芽細胞におけるエクソン４５－５５マルチエクソンスキッピングのアッセイ（５）：第２のアンチセンスオリゴマー

の検討（１）

[0279] 手順

試験例８～１１と同様に調製したエクソン５１欠失ＤＭＤ患者由来筋芽細胞（ＣＤ５６陽性、ＣＤ８２陽性）をＣｏｒｎｉｎｇ（登録商標）マトリゲル基底膜マトリックスでコートしたＣｏｒｎｉｎｇ　ＢｉｏＣｏａｔ　コラーゲン　Ｉ　４８ウェル透明マイクロプレートに５×１０^4／ｗｅｌｌで播種し、ＤＭＤ患者由来筋芽細胞用増殖培地０．２５ｍＬ中、３７℃、５％CO_2の条件下で１日間培養した。播種翌日に培地を増殖培地から０．２５ｍＬＤＭＤ患者由来筋芽細胞用分化培地に培地交換した。ＤＭＤ患者由来筋芽細胞用分化培地中で７日間培養後にＰＭＯを６μＭのＥｎｄｏ－Ｐｏｒｔｅｒによりトランスフェクションした。

[0280] 試験例１～７で使用したＰＭＯに加えて以下の表３２のＰＭＯを使用した。

[表32]

表３２

PMO No.	PMO の塩基配列（5'-3'）	配列番号
27	TTTCTTCCAAAGCAGCCTCTCGC	4698
28	TGAGTTTCTTCCAAAGCAGCCTC	4702
29	TGAGTTTCTTCCAAAGCAGCCTCT	4752
30	CAAAGGACCAAATGTTCAGATGCAATTA	4923
31	CTGCAAAGGACCAAATGTTCAGATGCAA	4926
32	CTCACTCACCCTGCAAAGGACCAAATGT	4936
33	TGTTGCAGTAATCTATGAGTTTCTTCCA	4977

[0281] 以下の表３３の培地中濃度でＰＭＯを添加した。

[表33]

表３３

条件	ＰＭＯ
1	ＰＭＯ添加無し
2	30 μM PMO No.6 + 30 μM PMO No.27
3	30 μM PMO No.6 + 30 μM PMO No.28
4	30 μM PMO No.6 + 30 μM PMO No.29
5	30 μM PMO No.6 + 30 μM PMO No.30
6	30 μM PMO No.6 + 30 μM PMO No.31
7	30 μM PMO No.6 + 30 μM PMO No.32
8	30 μM PMO No.6 + 30 μM PMO No.8
9	30 μM PMO No.6 + 30 μM PMO No.33
１０	20 μM PMO No.6 + 20 μM PMO No.7 + 20 μM PMO No.8

[0282] さらに３日間培養後に０．３ｍＬ　ＤＭＤ患者由来筋芽細胞用分化培地に交換した。ＰＭＯ添加から７日後に試験例２、３、５、６、８～１１と同様に細胞から全ＲＮＡを抽出し、全ＲＮＡ２００ｎｇを用いて試験例１～３、８～１１と同様にＯｎｅ－Ｓｔｅｐ　ＲＴ－ＰＣＲを行い、得られたＰＣＲの反応産物を解析して、エクソン４５～５５スキッピング及びエクソン４５スキッピングのスキッピング効率を求めた。

[0283] 結果

結果を図３２及び図３３に示す。

第２のアンチセンスオリゴマーとしてＰＭＯ　Ｎｏ．２７～３３をＰＭＯ　Ｎｏ．　６と共に加えた結果（条件２～７、９）、ＰＭＯ　Ｎｏ．　８を加えた場合（条件８）と同程度のエクソン４５～５５スキッピングの誘導が確認された（図３２）。第２のアンチセンスオリゴマーを変えてもエクソン４５スキッピング効率が低下することはなく、シングルスキッピングは抑制されていなかった（図３３）。

[0284] ＜試験例１３＞

エクソン５１欠失ＤＭＤ患者由来筋芽細胞におけるエクソン４５－５５マルチエクソンスキッピングのアッセイ（６）：第２のアンチセンスオリゴマーの検討（２）

[0285] 手順

試験例８～１２と同様に調製したエクソン５１欠失ＤＭＤ患者由来筋芽細胞（ＣＤ５６陽性、ＣＤ８２陽性）をＣｏｒｎｉｎｇ（登録商標）マトリゲル基底膜マトリックスでコートしたＣｏｒｎｉｎｇ　ＢｉｏＣｏａｔ　コラーゲン　Ｉ　４８ウェル透明マイクロプレートに5×10^4／ｗｅｌｌで播種し、ＤＭＤ患者由来筋芽細胞用増殖培地０．２５ｍＬ中、３７℃、５％CO_2の条件下で１日間培養した。播種翌日に培地を増殖培地から０．２５ｍＬＤＭＤ患者由来筋芽細胞用分化培地に培地交換した。ＤＭＤ患者由来筋芽細胞用分化培地中で３日間培養後にＰＭＯを６μＭのＥｎｄｏ－Ｐｏｒｔｅｒによりトランスフェクションした。試験例１２で使用したＰＭＯを以下の表３４の培地中濃度で添加した。

[0286] [表34]

表３４

条件	ＰＭＯ
1	ＰＭＯ添加無し
2	20 μM PMO No.6 + 20 μM PMO No.7 + 20 μM PMO No.27
3	20 μM PMO No.6 + 20 μM PMO No.7 + 20 μM PMO No.28
4	20 μM PMO No.6 + 20 μM PMO No.7 + 20 μM PMO No.29
5	20 μM PMO No.6 + 20 μM PMO No.7 + 20 μM PMO No.32
6	20 μM PMO No.6 + 20 μM PMO No.7 + 20 μM PMO No.8

[0287] さらに３日間培養後に０．３ｍＬ　ＤＭＤ患者由来筋芽細胞用分化培地に交換した。ＰＭＯ添加から７日後に試験例２、３、５、６、８～１２と同様に細胞から全ＲＮＡを抽出し、全ＲＮＡ２００ｎｇを用いて試験例１～３、８～１２と同様にＯｎｅ－Ｓｔｅｐ　ＲＴ－ＰＣＲを行い、得られたＰＣＲの反応産物を解析して、エクソン４５～５５スキッピング及びエクソン４５スキッピングのスキッピング効率を求めた。

[0288] 結果

結果を図３４及び図３５に示す。ＰＭＯ　Ｎｏ．　６及びＰＭＯ　Ｎｏ．　７と共にＰＭＯ　Ｎｏ．２７～２９、３２をそれぞれ加えた結果（条件２～５）、ＰＭＯ　Ｎｏ．　８を加えた場合（条件６）と同程度のエクソン４

５～５５スキッピングの誘導が確認された（図３４）。またＰＭＯ　Ｎｏ．３２を加えた場合（条件５）を除き、エクソン４５スキッピングの誘導はほとんど確認されず、シングルスキッピングが抑制されていた（図３５）。

[0289] ＜試験例１４＞

エクソン５１欠失ＤＭＤ患者由来筋芽細胞におけるエクソン４５－５５マルチエクソンスキッピングのアッセイ（７）：第２のアンチセンスオリゴマーの検討（３）

[0290] 手順

試験例８～１３と同様に調製したエクソン５１欠失ＤＭＤ患者由来筋芽細胞（ＣＤ５６陽性、ＣＤ８２陽性）をＣｏｒｎｉｎｇ（登録商標）マトリゲル基底膜マトリックスでコートしたＣｏｒｎｉｎｇ　ＢｉｏＣｏａｔ　コラーゲン　Ｉ　４８ウェル透明マイクロプレートに５×１０^4／ｗｅｌｌで播種し、ＤＭＤ患者由来筋芽細胞用増殖培地０．２５ｍＬ中、３７℃、５％CO_2の条件下で１日間培養した。播種翌日に培地を増殖培地から０．２５ｍＬＤＭＤ患者由来筋芽細胞用分化培地に培地交換した。ＤＭＤ患者由来筋芽細胞用分化培地中で７日間培養後にＰＭＯを６μＭのＥｎｄｏ－Ｐｏｒｔｅｒによりトランスフェクションした。試験例１２で使用したＰＭＯを以下の表３５の培地中濃度で添加した。

[0291] [表35]

表３５

条件	ＰＭＯ
1	ＰＭＯ添加無し
2	30 μM PMO No.6 + 30 μM PMO No.8
3	20 μM PMO No.6 + 20 μM PMO No.7 + 20 μM PMO No.30
4	20 μM PMO No.6 + 20 μM PMO No.7 + 20 μM PMO No.31
5	20 μM PMO No.6 + 20 μM PMO No.7 + 20 μM PMO No.8
6	20 μM PMO No.6 + 20 μM PMO No.7 + 20 μM PMO No.33

[0292] さらに３日間培養後に０．３ｍＬ　ＤＭＤ患者由来筋芽細胞用分化培地に交換した。ＰＭＯ添加から７日後に試験例２、３、５、６、８～１３と同様に細胞から全ＲＮＡを抽出し、全ＲＮＡ２００ｎｇを用いて１～３、８～１３

と同様にＯｎｅ－Ｓｔｅｐ　ＲＴ－ＰＣＲを行い、得られたＰＣＲの反応産物を解析して、エクソン４５～５５スキッピング及びエクソン４５スキッピングのスキッピング効率を求めた。

[0293] 結果

結果を図３６及び図３７に示す。

ＰＭＯ　Ｎｏ．　６及びＰＭＯ　Ｎｏ．　７と共に第２のアンチセンスオリゴマーとしてＰＭＯ　Ｎｏ．３０、３１または３３をそれぞれ加えた結果（条件３、４、６）、ＰＭＯ　Ｎｏ．　８を加えた場合（条件５）と同程度のエクソン４５～５５スキッピングが確認された（図３６）。またＰＭＯ　Ｎｏ．　６及びＰＭＯ　Ｎｏ．　８のみを加えた場合（条件２）に比べて、エクソン４５スキッピングのスキッピング効率がいずれも低下しており、シングルスキッピングが抑制されていた（図３７）。

[0294] ＜試験例１５＞

エクソン５１欠失ＤＭＤ患者由来筋芽細胞におけるエクソン４５－５５マルチエクソンスキッピングのアッセイ（８）：マルチエクソンスキッピングによるジストロフィンタンパク発現の回復

[0295] 手順

試験例８～１４と同様に調製したエクソン５１欠失ＤＭＤ患者由来筋芽細胞（ＣＤ５６陽性、ＣＤ８２陽性）をＣｏｒｎｉｎｇ（登録商標）マトリゲル基底膜マトリックスでコートしたコラーゲンＩコートマイクロプレート１２　ｗｅｌｌ（ＡＧＣテクノグラス社製）に２．０×10^5／ｗｅｌｌで播種、ＤＭＤ患者由来筋芽細胞用増殖培地１ｍＬ中、３７℃、５％CO_2の条件下で１日培養した。播種翌日に培地をＤＭＤ患者由来筋芽細胞用増殖培地からＤＭＤ患者由来筋芽細胞用分化培地に培地交換した。分化培地中で３日間培養後に、ＰＭＯを６μＭのＥｎｄｏ－Ｐｏｒｔｅｒによりトランスフェクションした。さらに３日間培養後に分化培地で培地交換した。ＰＭＯ添加から７日間培養後及び１１日間培養後、実施例２の試験例２、本実施例の試験例４、試験例７と同様にウェスタンブロッティングを実施し、ジストロフィ

ンタンパク質を検出した。泳動したサンプルは以下の表３６のとおりである。ジストロフィン発現の陽性対照として１２日間筋分化培養したマウスＣ２Ｃ１２細胞の溶解液（正常ジストロフィンコントロール）及びエクソン４５－５５欠失トランスジェニックマウス骨格筋の溶解液（エクソン４５－５５欠失ジストロフィン発現コントロール）を使用した。

[0296] [表36]

表３６

条件	サンプル	回収日
1	正常ジストロフィンコントロール	
2	エクソン４５－５５欠失ジストロフィン発現コントロール	
3	ＰＭＯ添加無し	ＰＭＯ添加後７日
4	30 μM PMO No.6 + 30 μM PMO No.7 +30 μM PMO No.8	
5	30 μM PMO No.6 + 30 μM PMO No.8	
6	PMO添加無し	ＰＭＯ添加後１１日
7	30 μM PMO No.6 + 30 μM PMO No.7 +30 μM PMO No.8	
8	30 μM PMO No.6 + 30 μM PMO No.8	
9	30 μM PMO No.6	

[0297] （結果）

結果を図３８に示す。陰性対照（条件３、６）ではエクソン４５－５５欠失ジストロフィンの陽性対照（条件２）のバンドと同じ位置（図３８：矢印の頭）にバンドは確認されないが、ＰＭＯをカクテルでトランスフェクションしたサンプル（条件４、５、７，８）ではエクソン４５～５５スキッピングに対応するジストロフィンタンパク質の発現が確認された（図３８：矢印の頭）。

[0298] ＜試験例１６＞

エクソン５１欠失ＤＭＤ患者由来筋芽細胞におけるエクソン４５－５５マルチエクソンスキッピングのアッセイ（９）：マルチエクソンスキッピングによるジストロフィンタンパク発現の回復（２）

[0299] 手順

試験例８～１５と同様に調製したエクソン５１欠失ＤＭＤ患者由来筋芽細

胞（ＣＤ５６陽性、ＣＤ８２陽性）をＣｏｒｎｉｎｇ（登録商標）マトリゲル基底膜マトリックスでコートしたコラーゲンＩコートマイクロプレート１２　ｗｅｌｌ（ＡＧＣテクノグラス社製）に２．０×１０^{5}／ｗｅｌｌで播種、ＤＭＤ患者由来筋芽細胞用増殖培地１ｍＬ中、３７℃、５％CO_2の条件下で１日培養した。播種翌日に培地をＤＭＤ患者由来筋芽細胞用増殖培地からＤＭＤ患者由来筋芽細胞用分化培地に培地交換した。分化培地中で７日間培養後に、ＰＭＯを６μＭのＥｎｄｏ－Ｐｏｒｔｅｒによりトランスフェクションした。使用したＰＭＯを以下に表３７に示す。

[0300] [表37]

表３７

PMO No.	ＰＭＯの塩基配列（5'-3'）	配列番号
6	TGACAACAGTTTGCCGCTGCCCGATTAA	1201, 151
7	TTTTCATTCCTATTAGATCTGTCG	3082
8	AAAGCAGCCTCTCGCTCACTCACCCTGC	4950
14	CAATGCCATCCTGGAGTTCCTGGATTAA	1180, 151
21	AGTCTGCTAAAATGTTTTCATTCC	3096
33	TGTTGCAGTAATCTATGAGTTTCTTCCA	4977

[0301] さらに３日間培養後に分化培地で培地交換した。ＰＭＯ添加から７日間培養後、実施例２の試験例２、本実施例の試験例４、７、１５と同様にウェスタンブロッティングを実施し、ジストロフィンタンパク質を検出した。泳動したサンプルは以下の表３８のとおりである。

[0302] [表38]

表３８

条件	サンプル
1	正常ジストロフィンコントロール
2	エクソン４５－５５欠失ジストロフィン発現コントロール
3	ＰＭＯ添加無し
4	30 μM PMO No. 14 + 30 μM PMO No. 8
5	20 μM PMO No. 14 + 20 μM PMO No. 7 + 20 μM PMO No. 8
6	30 μM PMO No. 6 + 30 μM PMO No. 33
7	20 μM PMO No. 6 + 20 μM PMO No. 21 + 20 μM PMO No. 33
8	20 μM PMO No. 14 + 20 μM PMO No. 21 + 20 μM PMO No. 33

[0303]（結果）

結果を図３９に示す。

陰性対照（条件３）ではエクソン４５－５５欠失ジストロフィンの陽性対照（条件２）のバンドと同じ位置にバンドは確認されないが、ＰＭＯをカクテルでトランスフェクションしたサンプル（条件４、５、６）ではエクソン４５～５５スキッピングに対応するジストロフィンタンパク質の発現が確認された（図３９：矢印の頭）。

請求の範囲

[請求項1] ヒトジストロフィンｐｒｅ－ｍＲＮＡにおける第４５番目のエクソンから第５５番目のエクソンからなる群より選択されるいずれか２つ以上の番号順に連続するエクソンを同時にスキッピングさせるアンチセンスオリゴマー若しくはその医薬的に許容可能な塩又はそれらの水和物の組み合わせであって、

（ｉ）前記ヒトジストロフィンｐｒｅ－ｍＲＮＡの第４４番目のイントロンの３’末端から５’末端方向に１１塩基の塩基配列及び第４５番目のエクソンの５’末端から３’末端方向に６９塩基の塩基配列からなる塩基配列又はその一部の塩基配列に相補的な塩基配列を含む第１のユニットオリゴマー、及び

前記ヒトジストロフィンｐｒｅ－ｍＲＮＡの第４４番目のイントロンの３’末端から５’末端方向に５２番目の塩基から７５番目の塩基までの塩基配列又はその一部の塩基配列に相補的な塩基配列を含む第２のユニットオリゴマー

を含む、第１のアンチセンスオリゴマー若しくはその医薬的に許容可能な塩又はそれらの水和物、

及び

（ｉｉ）前記ヒトジストロフィンｐｒｅ－ｍＲＮＡの第５４番目のイントロンの３’末端から５’末端方向に３３塩基の塩基配列及び第５５番目のエクソンの５’末端から３’末端方向に５３塩基の塩基配列からなる塩基配列又はその一部の塩基配列に相補的な塩基配列を含む第２のアンチセンスオリゴマー若しくはその医薬的に許容可能な塩又はそれらの水和物、

を含む、組み合わせ。

[請求項2] 前記第１のユニットオリゴマーが、前記ヒトジストロフィンｐｒｅ－ｍＲＮＡの第４４番目のイントロンの３’末端から５’末端方向に１１塩基の塩基配列及び第４５番目のエクソンの５’末端から３’末

端方向に６９塩基の塩基配列からなる塩基配列の連続する１５～３０塩基に相補的な塩基配列を含み、

前記第２のユニットオリゴマーが、前記ヒトジストロフィンｐｒｅ－ｍＲＮＡの第４４番目のイントロンの３’末端から５’末端方向に５２番目の塩基から７５番目の塩基までの塩基配列の連続する１～１０塩基に相補的な塩基配列を含み、

前第２のアンチセンスオリゴマーが、前記ヒトジストロフィンｐｒｅ－ｍＲＮＡの第５４番目のイントロンの３’末端から５’末端方向に３３塩基の塩基配列及び第５５番目のエクソンの５’末端から３’末端方向に５３塩基の塩基配列からなる塩基配列の連続する１５～３０塩基に相補的な塩基配列を含む、請求項１に記載の組み合わせ。

[請求項3] 前記第１のユニットオリゴマーが、

（ａ）配列番号２１１～９０６からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列、

（ｂ）配列番号２１１～９０６からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列に相補的な塩基配列とストリンジェントな条件下でハイブリダイズする塩基配列、

（ｃ）配列番号２１１～９０６からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と８５％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±１５％以内の長さを有する塩基配列、又は

（ｄ）前記（ａ）、（ｂ）、及び（ｃ）からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列の一部の塩基配列

に相補的な塩基配列を含み、及び／又は

前記第２のユニットオリゴマーが、

（ａ）配列番号１～１０５からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列、

（ｂ）配列番号１～１０５からなる群より選択されるいずれか１つの

塩基配列に相補的な塩基配列とストリンジェントな条件下でハイブリダイズする塩基配列、

（ｃ）配列番号１～１０５からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と８５％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±１５％以内の長さを有する塩基配列、又は

（ｄ）前記（ａ）、（ｂ）、及び（ｃ）からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列の一部の塩基配列

に相補的な塩基配列を含む、

請求項１又は２に記載の組み合わせ。

[請求項4] 前記第２のアンチセンスオリゴマーが、

（ａ）配列番号３５０７～４２９８からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列、

（ｂ）配列番号３５０７～４２９８からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列に相補的な塩基配列とストリンジェントな条件下でハイブリダイズする塩基配列、

（ｃ）配列番号３５０７～４２９８からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と８５％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±１５％以内の長さを有する塩基配列、又は

（ｄ）前記（ａ）、（ｂ）、及び（ｃ）からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列の一部の塩基配列

に相補的な塩基配列を含む、

請求項１～３のいずれか一項に記載の組み合わせ。

[請求項5] 前記第１のアンチセンスオリゴマーが第１のユニットオリゴマー及び前記第２のユニットオリゴマーを５’末端からこの順で含み、前記第１のユニットオリゴマーが配列番号９０７～１６０２のいずれかの塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが配列番号１０６～

２１０のいずれかの塩基配列を含み、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４２９９～５０９０のいずれかの塩基配列を含む、請求項１～４のいずれか一項に記載の組み合わせ。

[請求項6] 前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１１８０、１１９０、１２０１、１２１２、１２２２、１２２４、及び１２３９からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列を含む、請求項１～５のいずれか一項に記載の組み合わせ。

[請求項7] 前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１１４、１２４、１５１、２０１、２０３、及び２０５からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列を含む、請求項１～６のいずれか一項に記載の組み合わせ。

[請求項8] 前記第１のアンチセンスオリゴマーが第１のユニットオリゴマー及び前記第２のユニットオリゴマーを５’末端からこの順で含み、かつ、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２０１の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含むか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２０１の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号２０１の塩基配列を含むか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２０１の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号２０３の塩基配列を含むか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２０１の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号２０５の塩基配列を含むか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２３９の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１１４の塩基配列

を含むか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２２４の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１２４の塩基配列を含むか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１１８０の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含むか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１１９０の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含むか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２１２の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含むか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２２２の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含む、

請求項６又は７に記載の組み合わせ。

[請求項9] 前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４６９８、４７０２、４７５２、４９２３、４９２６、４９３６、４９５０、及び４９７７からなる群より選択される塩基配列を含む、請求項１～８のいずれか一項に記載の組み合わせ。

[請求項10] 前記第１のアンチセンスオリゴマーが第１のユニットオリゴマー及び前記第２のユニットオリゴマーを５’末端からこの順で含み、かつ、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２０１の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含み、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９５０の塩基配列を含むか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２０１の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号２０１の塩基配列を含み、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９５０の塩基配列を含むか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２０１の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号２０３の塩基配列を含み、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９５０の塩基配列を含むか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２０１の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号２０５の塩基配列を含み、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９５０の塩基配列を含むか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２３９の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１１４の塩基配列を含み、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９５０の塩基配列を含むか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２２４の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１２４の塩基配列を含み、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９５０の塩基配列を含むか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１１８０の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含み、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９５０の塩基配列を含むか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１１９０の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含み、、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９５０の塩基配列を含むか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２１２の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含み、、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９５０の塩基配列を含むか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２２２の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含み、、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９５０の塩基配列を含むか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２０１の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含み、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４６９８の塩基配列を含むか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２０１の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含み、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４７０２の塩基配列を含むか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２０１の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含み、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４７５２の塩基配列を含むか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２０１の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含み、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９２３の塩基配列を含むか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２０１の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含み、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９２６の塩基配列を含むか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２０１の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含み、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９３６の塩基配列を含むか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２０１の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含み、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９７７の塩基配列を含むか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１１８０の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含み、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９７７の塩基配列を含む、

請求項１～９のいずれか一項に記載の組み合わせ。

[請求項11] 前記第１のユニットオリゴマーが配列番号１２０１の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが配列番号１５１の塩基配列を含み、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９５０の塩基配列を含む、請求項５～１０のいずれか一項に記載の組み合わせ。

[請求項12] さらに、（ｉｉｉ）前記ヒトジストロフィンｐｒｅ－ｍＲＮＡの第４５番目のエクソンの３’末端から５’末端方向に２３塩基の塩基配列及び第４５番目のイントロンの５’末端から３’末端方向に７３塩基の塩基配列からなる塩基配列又はその一部の塩基配列に相補的な塩基配列を含む第３のアンチセンスオリゴマー若しくはその医薬的に許容可能な塩又はそれらの水和物、を含む、

請求項１～１１のいずれか一項に記載の組み合わせ。

[請求項13] 前記第３のアンチセンスオリゴマーが、前記ヒトジストロフィンｐｒｅ－ｍＲＮＡの第４５番目のエクソンの３’末端から５’末端方向に２３塩基の塩基配列及び第４５番目のイントロンの５’末端から３’末端方向に７３塩基の塩基配列からなる塩基配列の連続する１５～

３０塩基に相補的な塩基配列を含む、請求項１２に記載の組み合わせ。

[請求項14] 前記第３のアンチセンスオリゴマーが、

（ａ）配列番号１６０３～２５５４からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列、

（ｂ）配列番号１６０３～２５５４からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列に相補的な塩基配列とストリンジェントな条件下でハイブリダイズする塩基配列、

（ｃ）配列番号１６０３～２５５４からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と８５％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±１５％以内の長さを有する塩基配列、又は

（ｄ）前記（ａ）、（ｂ）、及び（ｃ）からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列の一部の塩基配列

に相補的な塩基配列を含む、

請求項１２又は１３に記載の組み合わせ。

[請求項15] 前記第３のアンチセンスオリゴマーが、

（ａ）配列番号１６１１～１６５４、１６６４～１７０７、１７１８～１７６１、１７７３～１８１６、１８２９～１８７２、１８８６～１９２９、１９４４～１９８７、２００３～２０４６、２０６３～２１０６、２１２４～２１６７、２１８６～２２２９、２２４９～２２９２、２３１３～２３５６、２３７８～２４２１、２４４４～２４８７、及び２５１１～２５５４からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列、

（ｂ）配列番号１６１１～１６５４、１６６４～１７０７、１７１８～１７６１、１７７３～１８１６、１８２９～１８７２、１８８６～１９２９、１９４４～１９８７、２００３～２０４６、２０６３～２１０６、２１２４～２１６７、２１８６～２２２９、２２４９～２２

９２、２３１３～２３５６、２３７８～２４２１、２４４４～２４８７、及び２５１１～２５５４からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列に相補的な塩基配列とストリンジェントな条件下でハイブリダイズする塩基配列、

（ｃ）配列番号１６１１～１６５４、１６６４～１７０７、１７１８～１７６１、１７７３～１８１６、１８２９～１８７２、１８８６～１９２９、１９４４～１９８７、２００３～２０４６、２０６３～２１０６、２１２４～２１６７、２１８６～２２２９、２２４９～２２９２、２３１３～２３５６、２３７８～２４２１、２４４４～２４８７、及び２５１１～２５５４からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と８５％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±１５％以内の長さを有する塩基配列、又は

（ｄ）前記（ａ）、（ｂ）、及び（ｃ）からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列の一部の塩基配列

に相補的な塩基配列を含む、

（１４）に記載の組み合わせ。

[請求項16] 前記第３のアンチセンスオリゴマーが、

（ａ）配列番号１６１７～１６５４、１６７０～１７０７、１７２４～１７６１、１７７９～１８１６、１８３５～１８７２、１８９２～１９２９、１９５０～１９８７、２００９～２０４６、２０６９～２１０６、２１３０～２１６７、２１９２～２２２９、２２５５～２２９２、２３１９～２３５６、２３８４～２４２１、２４５０～２４８７、及び２５１７～２５５４からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列、

（ｂ）配列番号１６１７～１６５４、１６７０～１７０７、１７２４～１７６１、１７７９～１８１６、１８３５～１８７２、１８９２～１９２９、１９５０～１９８７、２００９～２０４６、２０６９～２

１０６、２１３０～２１６７、２１９２～２２２９、２２５５～２２９２、２３１９～２３５６、２３８４～２４２１、２４５０～２４８７、及び２５１７～２５５４からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列に相補的な塩基配列とストリンジェントな条件下でハイブリダイズする塩基配列、

（ｃ）配列番号１６１７～１６５４、１６７０～１７０７、１７２４～１７６１、１７７９～１８１６、１８３５～１８７２、１８９２～１９２９、１９５０～１９８７、２００９～２０４６、２０６９～２１０６、２１３０～２１６７、２１９２～２２２９、２２５５～２２９２、２３１９～２３５６、２３８４～２４２１、２４５０～２４８７、及び２５１７～２５５４からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列と８５％以上の配列同一性を有し、かつ前記選択されるいずれか１つの塩基配列の長さと比べ±１５％以内の長さを有する塩基配列、又は

（ｄ）前記（ａ）、（ｂ）、及び（ｃ）からなる群より選択されるいずれか１つの塩基配列の一部の塩基配列

に相補的な塩基配列を含む、

請求項１５に記載の組み合わせ。

[請求項17] 前記第３のアンチセンスオリゴマーが、配列番号３０６０、３０６５、３０７７、３０８２、３０８７、３０９０、３０９６、３１０８、３１１９、及び３３２０からなる群より選択される塩基配列を含む、請求項１～１４のいずれか一項に記載の組み合わせ。

[請求項18] 前記第１のアンチセンスオリゴマーが第１のユニットオリゴマー及び前記第２の

ユニットオリゴマーを５’末端からこの順で含み、前記第１のユニットオリゴマーが配列番号９０７～１６０２のいずれかの塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが配列番号１０６～２１０のいずれかの塩基配列を含み、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番

号４２９９～５０９０のいずれかの塩基配列を含み、前記第３のアンチセンスオリゴマーが配列番号２５５５～３５０６のいずれかの塩基配列を含む、請求項１２～１７のいずれか一項に記載の組み合わせ。

[請求項19] 前記第１のアンチセンスオリゴマーが第１のユニットオリゴマー及び前記第２のユニットオリゴマーを５’末端からこの順で含み、かつ、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２０１の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含み、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９５０の塩基配列を含み、前記第３のアンチセンスオリゴマーが配列番号３０８２の塩基配列を含むか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２０１の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号２０１の塩基配列を含み、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９５０の塩基配列を含み、前記第３のアンチセンスオリゴマーが配列番号３０８２の塩基配列を含むか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２０１の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号２０３の塩基配列を含み、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９５０の塩基配列を含み、前記第３のアンチセンスオリゴマーが配列番号３０８２の塩基配列を含むか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２０１の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号２０５の塩基配列を含み、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９５０の塩基配列を含み、前記第３のアンチセンスオリゴマーが配列番号３０８２の塩基配列を含むか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２３９の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１１４の塩基配列

を含み、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９５０の塩基配列を含み、前記第３のアンチセンスオリゴマーが配列番号３０８２の塩基配列を含むか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２２４の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１２４の塩基配列を含み、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９５０の塩基配列を含み、前記第３のアンチセンスオリゴマーが配列番号３０８２の塩基配列を含むか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１１８０の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含み、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９５０の塩基配列を含み、前記第３のアンチセンスオリゴマーが配列番号３０８２の塩基配列を含むか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１１９０の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含み、、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９５０の塩基配列を含み、前記第３のアンチセンスオリゴマーが配列番号３０８２の塩基配列を含むか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２１２の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含み、、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９５０の塩基配列を含み、前記第３のアンチセンスオリゴマーが配列番号３０８２の塩基配列を含むか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２２２の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含み、、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９５０の塩基配列を含み、前記第３のアンチセンスオリゴマーが配列番号３０８２の塩基配列を含むか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２０１の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含み、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９５０の塩基配列を含み、前記第３のアンチセンスオリゴマーが配列番号３０６０の塩基配列を含むか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２０１の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含み、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９５０の塩基配列を含み、前記第３のアンチセンスオリゴマーが配列番号３０６５の塩基配列を含むか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２０１の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含み、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９５０の塩基配列を含み、前記第３のアンチセンスオリゴマーが配列番号３０７７の塩基配列を含むか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２０１の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含み、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９５０の塩基配列を含み、前記第３のアンチセンスオリゴマーが配列番号３０８７の塩基配列を含むか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２０１の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含み、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９５０の塩基配列を含み、前記第３のアンチセンスオリゴマーが配列番号３０９０の塩基配列を含むか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２０１の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含み、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９５０の塩

基配列を含み、前記第３のアンチセンスオリゴマーが配列番号３０９６の塩基配列を含むか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２０１の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含み、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９５０の塩基配列を含み、前記第３のアンチセンスオリゴマーが配列番号３１０８の塩基配列を含むか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２０１の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含み、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９５０の塩基配列を含み、前記第３のアンチセンスオリゴマーが配列番号３１１９の塩基配列を含むか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２０１の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含み、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９５０の塩基配列を含み、前記第３のアンチセンスオリゴマーが配列番号３３２０の塩基配列を含むか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２０１の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含み、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４６９８の塩基配列を含み、前記第３のアンチセンスオリゴマーが配列番号３０８２の塩基配列を含むか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２０１の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含み、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４７０２の塩基配列を含み、前記第３のアンチセンスオリゴマーが配列番号３０８２の塩基配列を含むか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２０１の塩基配列を

含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含み、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４７５２の塩基配列を含み、前記第３のアンチセンスオリゴマーが配列番号３０８２の塩基配列を含むか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２０１の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含み、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９２３の塩基配列を含み、前記第３のアンチセンスオリゴマーが配列番号３０８２の塩基配列を含むか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２０１の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含み、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９２６の塩基配列を含み、前記第３のアンチセンスオリゴマーが配列番号３０８２の塩基配列を含むか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２０１の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含み、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９３６の塩基配列を含み、前記第３のアンチセンスオリゴマーが配列番号３０８２の塩基配列を含むか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２０１の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含み、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９７７の塩基配列を含み、前記第３のアンチセンスオリゴマーが配列番号３０８２の塩基配列を含むか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１２０１の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含み、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９７７の塩基配列を含み、前記第３のアンチセンスオリゴマーが配列番号３０９

６の塩基配列を含むか、

前記第１のユニットオリゴマーが、配列番号１１８０の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが、配列番号１５１の塩基配列を含み、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９７７の塩基配列を含み、前記第３のアンチセンスオリゴマーが配列番号３０９６の塩基配列を含む、

請求項１～１８のいずれか一項に記載の組み合わせ。

[請求項20] 前記第１のユニットオリゴマーが配列番号１２０１の塩基配列を含み、前記第２のユニットオリゴマーが配列番号１５１の塩基配列を含み、前記第２のアンチセンスオリゴマーが配列番号４９５０の塩基配列を含み、前記第３のアンチセンスオリゴマーが配列番号３０８２、３０９０又は３０９６の塩基配列を含む、請求項１８又は１９に記載の組み合わせ。

[請求項21] ヒトジストロフィンｐｒｅ－ｍＲＮＡにおける第４５番目のエクソンから第５５番目のエクソンの全てをスキッピングさせる、請求項１～２０のいずれか一項に記載の組み合わせ。

[請求項22] 前記第１～第２のアンチセンスオリゴマーがオリゴヌクレオチドである、請求項１～１１のいずれか一項に記載の組み合わせ、又は前記第１～第３のアンチセンスオリゴマーがオリゴヌクレオチドである、請求項１２～２１のいずれか一項に記載の組み合わせ。

[請求項23] 前記オリゴヌクレオチドを構成する少なくとも１つのヌクレオチドの糖部分及び／又はリン酸結合部分が修飾されている、請求項２２に記載の組み合わせ。

[請求項24] 前記オリゴヌクレオチドを構成する少なくとも１つのヌクレオチドの糖部分が、2’位の－ＯＨ基が、－ＯＲ、－Ｒ、－Ｒ’ＯＲ、－ＳＨ、－ＳＲ、－NH_2、－ＮＨＲ、－NR_2、－N_3、－ＣＮ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、及び－Ｉからなる群より選択されるいずれかの基で置換されたリボースである、請求項２２又は２３に記載の組み合わせ

（前記Ｒは、アルキル又はアリールを示し、前記Ｒ’は、アルキレンを示す。）。

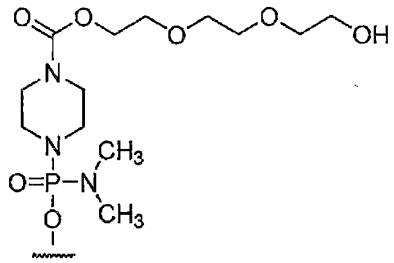
[請求項25] 前記オリゴヌクレオチドを構成する少なくとも１つのヌクレオチドのリン酸結合部分が、ホスホロチオエート結合、ホスホロジチオエート結合、アルキルホスホネート結合、ホスホロアミデート結合、及びボラノフォスフェート結合からなる群より選択されるいずれか１つのものである、請求項２２～２４のいずれか一項に記載の組み合わせ。

[請求項26] 前記第１～第２のアンチセンスオリゴマーがモルホリノオリゴマーである、請求項１～１１のいずれか一項に記載の組み合わせ、又は前記第１～第３のアンチセンスオリゴマーがオリゴヌクレオチドである、請求項１２～２１のいずれか一項に記載の組み合わせ。

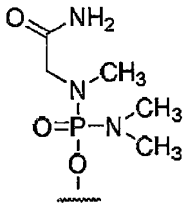
[請求項27] 前記第１～第３のアンチセンスオリゴマーがホスホロジアミデートモルホリノオリゴマーである、請求項２６に記載の組み合わせ。

[請求項28] 前記第１～第３のアンチセンスオリゴマーの５’末端が、下記化学式（１）～（３）のいずれかの基である、請求項２６又は２７に記載の組み合わせ。

[化1]



（１）



（２）



（３）

[請求項29] （ａ）請求項１～２８のいずれか一項に記載の第１及び第２のアンチセンスオリゴマー若しくはその医薬的に許容可能な塩又はそれらの水和物を含む医薬組成物、又は

（ｂ）（ｉ）請求項１～２８のいずれか一項に記載の第１のアンチ

センスオリゴマー若しくはその医薬的に許容可能な塩又はそれらの水和物を含む医薬組成物、及び（ｉｉ）請求項１～２８のいずれか一項に記載の第２のアンチセンスオリゴマー若しくはその医薬的に許容可能な塩又はそれらの水和物を含む医薬組成物の組み合わせ医薬。

[請求項30] （ａ）請求項１２～２８のいずれか一項に記載の第１～第３のアンチセンスオリゴマー若しくはその医薬的に許容可能な塩又はそれらの水和物を含む医薬組成物、又は

（ｂ）（ｉ）請求項１２～２８のいずれか一項に記載の第１のアンチセンスオリゴマー若しくはその医薬的に許容可能な塩又はそれらの水和物を含む医薬組成物、（ｉｉ）請求項１２～２８のいずれか一項に記載の第２のアンチセンスオリゴマー若しくはその医薬的に許容可能な塩又はそれらの水和物を含む医薬組成物、及び（ｉｉｉ）請求項１２～２８のいずれか一項に記載の第３のアンチセンスオリゴマー若しくはその医薬的に許容可能な塩又はそれらの水和物を含む医薬組成物の組み合わせ医薬。

[請求項31] 医薬組成物がさらに医薬的に許容可能な担体を含む、請求項２９又は３０に記載の医薬組成物又は組み合わせ医薬。

[請求項32] 筋ジストロフィーの治療のための、請求項２９～３１のいずれか一項に記載の医薬組成物又は組み合わせ医薬。

[請求項33] ヒト患者に投与するための、請求項２９～３２のいずれか一項に記載の医薬組成物又は組み合わせ医薬。

[請求項34] （ｉ）請求項１～２８のいずれか一項に記載の第１及び第２のアンチセンスオリゴマー若しくはその医薬的に許容可能な塩又はそれらの水和物、（ｉｉ）請求項１２～２８のいずれか一項に記載の第１～第３のアンチセンスオリゴマー若しくはその医薬的に許容可能な塩又はそれらの水和物、又は（ｉｉｉ）請求項２９～３３のいずれか一項に記載の医薬組成物又は組み合わせ医薬を、筋ジストロフィー患者に投与する工程を含む、筋ジストロフィーの治療方法。

[請求項35] 前記筋ジストロフィー患者が、ジストロフィン遺伝子にエクソン４５～５５スキップの対象となる変異を有する患者である、請求項３４に記載の治療方法。

[請求項36] 前記患者がヒトである、請求項３４又は３５に記載の治療方法。