

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

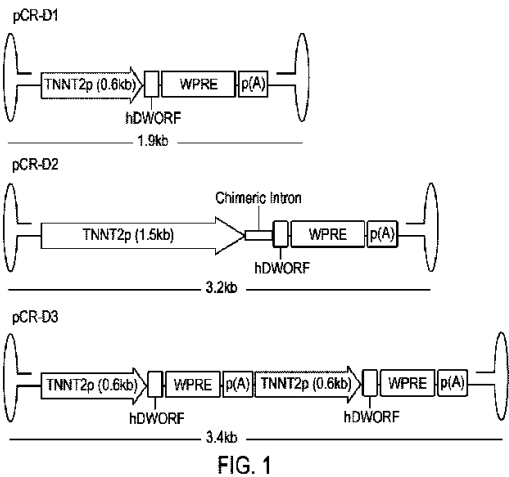
(11)公表番号
特表2024-523707
(P2024-523707A)

(43)公表日 令和6年6月28日(2024.6.28)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 1 2 N	15/11 (2006.01)	C 1 2 N	15/11	Z Z N A	4 B 0 6 5
C 1 2 N	15/12 (2006.01)	C 1 2 N	15/12		4 C 0 8 4
C 1 2 N	15/63 (2006.01)	C 1 2 N	15/63	Z	4 C 0 8 7
C 1 2 N	7/01 (2006.01)	C 1 2 N	7/01		
A 6 1 K	35/76 (2015.01)	A 6 1 K	35/76		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全187頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-500231(P2024-500231)		(71)出願人	521087782	
(86)(22)出願日	令和4年7月8日(2022.7.8)			テナヤ セラピューティクス, インコーポレイテッド	
(85)翻訳文提出日	令和6年2月8日(2024.2.8)			アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0	
(86)国際出願番号	PCT/US2022/073574			8 0 , サウス サンフランシスコ, オイスター ポイント ブールバード 1 7	
(87)国際公開番号	WO2023/283649			1 , スイート 5 0 0	
(87)国際公開日	令和5年1月12日(2023.1.12)		(74)代理人	100078282	
(31)優先権主張番号	63/219,651			弁理士 山本 秀策	
(32)優先日	令和3年7月8日(2021.7.8)		(74)代理人	100113413	
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)			弁理士 森下 夏樹	
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,最終頁に続く		(74)代理人	100181674	
				弁理士 飯田 貴敏	
			(74)代理人	100181641	
				弁理士 石川 大輔	
				最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 遺伝子治療のための最適化された発現カセット

(57)【要約】
一部の態様では、心臓特異的発現カセットが本明細書中で提供される。一部の態様では、本明細書中に提供されるのは、心臓疾患の治療のための遺伝子産物をコードするポリヌクレオチド配列を含む発現カセットであって、ポリヌクレオチド配列は、プロモーター（例、心臓特異的プロモーター）、及び場合により、エンハンサー（例、心臓特異的エンハンサー）に作動可能に連結される。一部の態様では、本開示は、組換えアデノ随伴ウイルス（r A A V）ビリオンを提供し、キャプシドタンパク質、及びプロモーターに作動可能に連結された、治療用遺伝子産物、例えば、d w a r f オープンリーディングフレーム（D W O R F）ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド配列を含む発現カセットを含むウイルスゲノムを含み、発現カセットは逆位末端反復により隣接されている。本開示はさらに、心臓疾患を治療又は予防する医薬組成物及び方法を提供する。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下を含むポリヌクレオチド配列を含む発現カセットであって、

i) 一つ又は複数のプロモーターであって、場合により、心臓特異的プロモーターである、一つ又は複数のプロモーター；及び

ii) 導入遺伝子の一つ又は複数のコピーであって、前記導入遺伝子が、心臓疾患を治療もしくは予防する、又は心臓疾患に関連付けられる症状を軽減するためのポリペプチドをコードする、導入遺伝子の一つ又は複数のコピー；

前記発現カセットが、以下の一つ又は複数：

iii) 前記ポリヌクレオチド配列が、一つ又は複数のエンハンサーをさらに含む；

iv) 導入遺伝子の前記一つ又は複数のコピーが、前記導入遺伝子の少なくとも二つのコピーである；

v) 前記ポリヌクレオチド配列が、一つ又は複数のイントロンをさらに含む；及び／又は

vi) 前記導入遺伝子の前記一つ又は複数のコピーの少なくとも一つのコピーが、コドン最適化されている、を含む、発現カセット。

【請求項 2】

前記ポリヌクレオチド配列が、一つ又は複数のエンハンサーをさらに含み、場合により、前記一つ又は複数のエンハンサーが心臓特異的エンハンサーである、請求項 1 に記載の発現カセット。

【請求項 3】

導入遺伝子の前記一つ又は複数のコピーが、前記導入遺伝子の二つのコピーであり、場合により、前記一つ又は複数のプロモーターが、二つのプロモーターであり、さらに場合により、前記導入遺伝子の前記二つのコピーが同一ではない、請求項 1 又は 2 に記載の発現カセット。

【請求項 4】

前記ポリヌクレオチド配列が、一つ又は複数のイントロンをさらに含み、場合により、前記一つ又は複数のイントロンが、導入遺伝子発現の効率を改善する、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の発現カセット。

【請求項 5】

前記導入遺伝子の前記一つ又は複数のコピーの少なくとも一つのコピーが、コドン最適化され、場合により、前記導入遺伝子の前記一つ又は複数のコピーが、前記導入遺伝子の二つのコピーであり、前記導入遺伝子の一つのコピーが、コドン最適化されない、請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の発現カセット。

【請求項 6】

前記ポリヌクレオチド配列が、

i) 一つ又は複数の転写後調節エレメント（「PTRE」）であって、場合により、WPRE である、一つ又は複数の転写後調節エレメント；及び／又は

ii) 一つ又は複数のポリアデニル化配列（「p(A)」）をさらに含む、請求項 1 ～ 5 のいずれか一項に記載の発現カセット。

【請求項 7】

(i) 5' - プロモーター - イントロン - 導入遺伝子 - PTRE - p(A) - 3' ；

(ii) 5' - プロモーター - 導入遺伝子 - PTRE - p(A) - プロモーター - 導入遺伝子 - PTRE - p(A) ；

(iii) 5' - エンハンサー - プロモーター - 導入遺伝子 - PTRE - p(A) - 3' ；

(iv) 5' - エンハンサー - プロモーター - イントロン - 導入遺伝子 - PTRE - p(A) - 3' ；

(v) 5' - エンハンサー - エンハンサー - プロモーター - 導入遺伝子 - PTRE - p(A) - 3' ；

(v i) 5' - エンハンサー - エンハンサー - プロモーター - イントロン - 導入遺伝子 - P T R E - p (A) - 3' ;

(v i i) 5' - エンハンサー - プロモーター - イントロン - 導入遺伝子 - P T R E - p (A) - p (A) - 導入遺伝子 - イントロン - プロモーター - エンハンサー - 3' ;

(v i i i) 5' - エンハンサー - プロモーター - イントロン - 導入遺伝子 - P T R E - p (A) - エンハンサー - プロモーター - イントロン - 導入遺伝子 - p (A) - 3' ;

(i x) 5' - p (A) - P T R E - 導入遺伝子 - イントロン - プロモーター - エンハンサー - エンハンサー - プロモーター - イントロン - 導入遺伝子 - p (A) - 3' ;

(x) 5' - プロモーター - イントロン - 導入遺伝子 - P T R E - p (A) - p (A) - 導入遺伝子 - イントロン - プロモーター - 3' ;

(x i) 5' - プロモーター - イントロン - 導入遺伝子 - P T R E - p (A) - プロモーター - イントロン - 導入遺伝子 - p (A) - 3' ; 及び

(x i i) 5' - p (A) - P T R E - 導入遺伝子 - イントロン - プロモーター - プロモーター - イントロン - 導入遺伝子 - p (A) - 3' 、から選択されるエレメントの5' から3' 配置を含む、請求項1~6のいずれか一項に記載の発現カセット。

【請求項8】

前記導入遺伝子が、5' - プロモーター - 導入遺伝子 - W P R E - p (A) - 3' を含む、5' から3' のエレメントの配置を有するポリヌクレオチドを含む発現カセットと比較して、増加した発現レベルを有する、請求項1~7のいずれか一項に記載の発現カセット。

【請求項9】

前記増加した発現レベルが、約1.5倍~約150倍の間であり、場合により、前記増加した発現レベルが、少なくとも2倍、少なくとも5倍、少なくとも10倍、少なくとも25倍、少なくとも50倍、少なくとも75倍、又は少なくとも100倍である、請求項8に記載の発現カセット。

【請求項10】

前記一つ又は複数のプロモーターの少なくとも一つのプロモーターが、ニワトリ c T n T プロモーターである、請求項1~9のいずれか一項に記載の発現カセット。

【請求項11】

前記ニワトリ c T n T プロモーターが、配列番号11と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、又は99%の同一性を共有する、請求項10に記載の発現カセット。

【請求項12】

前記ニワトリ c T n T プロモーターが配列番号11を含む、請求項10に記載の発現カセット。

【請求項13】

前記一つ又は複数のプロモーターの少なくとも一つのプロモーターが、ヒト c T n T プロモーターである、請求項1~12のいずれか一項に記載の発現カセット。

【請求項14】

前記ヒト c T n T プロモーターが、配列番号12又は配列番号13と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、又は99%の同一性を共有する、請求項13に記載の発現カセット。

【請求項15】

前記ヒト c T n T プロモーターが、配列番号12又は配列番号13を含む、請求項13に記載の発現カセット。

【請求項16】

前記一つ又は複数のエンハンサーが、一つ又は複数の心臓特異的エンハンサーである、請求項1~15のいずれか一項に記載の発現カセット。

【請求項17】

前記一つ又は複数の心臓特異的エンハンサーが、A C T C 1 心臓エンハンサー及びα M H C エンハンサーから選択される、請求項16に記載の発現カセット。

10

20

30

40

50

【請求項 18】

前記 A C T C 1 心臓エンハンサーが、配列番号 78 と少なくとも 90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は 99 % の同一性を共有する、請求項 17 に記載の発現カセット。

【請求項 19】

前記 A C T C 1 心臓エンハンサーが配列番号 78 を含む、請求項 17 に記載の発現カセット。

【請求項 20】

前記 α M H C エンハンサーが、配列番号 79 と少なくとも 90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は 99 % の同一性を共有する、請求項 17 に記載の発現カセット。

10

【請求項 21】

前記 α M H C エンハンサーが配列番号 79 を含む、請求項 17 に記載の発現カセット。

【請求項 22】

前記イントロンが、C M V イントロン及びキメライントロンから選択される、請求項 1 ~ 21 のいずれか一項に記載の発現カセット。

【請求項 23】

前記 C M V イントロンが、配列番号 80 と少なくとも 90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は 99 % の同一性を共有する、請求項 22 に記載の発現カセット。

【請求項 24】

前記 C M V イントロンが配列番号 80 を含む、請求項 22 に記載の発現カセット。

20

【請求項 25】

前記キメライントロンが、配列番号 81 と少なくとも 90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は 99 % の同一性を共有する、請求項 22 に記載の発現カセット。

【請求項 26】

前記キメライントロンが配列番号 81 を含む、請求項 22 に記載の発現カセット。

【請求項 27】

前記発現カセットが W P R E 配列を含む、請求項 1 ~ 26 のいずれか一項に記載の発現カセット。

【請求項 28】

前記 W P R E 配列が、配列番号 26 と少なくとも 90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は 99 % の同一性を共有する、請求項 27 に記載の発現カセット。

30

【請求項 29】

前記 W P R E 配列が配列番号 26 を含む、請求項 27 に記載の発現カセット。

【請求項 30】

前記発現カセットがポリアデニル化配列を含む、請求項 1 ~ 29 のいずれか一項に記載の発現カセット。

【請求項 31】

前記ポリアデニル化配列が、B G H ポリアデニル化配列及び S V 40 ポリアデニル化配列から選択される、請求項 30 に記載の発現カセット。

【請求項 32】

前記 B G H ポリアデニル化配列が、配列番号 27 と少なくとも 90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は 99 % の同一性を共有する、請求項 31 に記載の発現カセット。

40

【請求項 33】

前記 B G H ポリアデニル化配列が配列番号 27 を含む、請求項 31 に記載の発現カセット。

【請求項 34】

前記 S V 40 ポリアデニル化配列が、配列番号 28 と少なくとも 90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は 99 % の同一性を共有する、請求項 31 に記載の発現カセット。

。

【請求項 35】

50

前記SV40ポリアデニル化配列が配列番号28を含む、請求項31に記載の発現カセット。

【請求項36】

前記発現カセットがITRにより隣接されている、請求項1～35のいずれか一項に記載の発現カセット。

【請求項37】

前記ITRが、配列番号14及び配列番号15の一つ又は複数と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、又は99%の同一性を共有する、請求項36に記載の発現カセット。

【請求項38】

前記ITRが、配列番号14及び配列番号15の一つ又は複数を含む、請求項36に記載の発現カセット。

【請求項39】

単一のプロモーターを含む、請求項1～38のいずれか一項に記載の発現カセット。

【請求項40】

二つのプロモーターを含む、請求項1～38のいずれか一項に記載の発現カセット。

【請求項41】

約1.9kb～約3.7kbを含む、請求項1～40のいずれか一項に記載の発現カセット。

【請求項42】

約2.5kb～約3.7kb、場合により、約2.8kb～約3.6kbを含む、請求項1～40のいずれか一項に記載の発現カセット。

【請求項43】

前記導入遺伝子が、DWORF、JPH2、BAG3、CRYAB、LMNAのラミンAアイソフォーム、LMNAのラミンCアイソフォーム、TNNT3、PLN、LAMP2a、LAMP2b、LAMP2c、DSPのDPIアイソフォーム、DSPのDPIIアイソフォーム、DSG2、及びJUPから選択されるポリペプチドをコードする、請求項1～42のいずれか一項に記載の発現カセット。

【請求項44】

前記導入遺伝子が、配列番号201、配列番号203、配列番号205、配列番号207、配列番号209、配列番号211、配列番号213、配列番号215、配列番号217、配列番号219、配列番号221、配列番号223、配列番号225、配列番号227、又は配列番号229と少なくとも75%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、又は100%の配列同一性を共有する、請求項1～43のいずれか一項に記載の発現カセット。

【請求項45】

前記ポリペプチドが、配列番号202、配列番号204、配列番号206、配列番号208、配列番号210、配列番号212、配列番号214、配列番号216、配列番号218、配列番号220、配列番号222、配列番号224、配列番号226、配列番号228、又は配列番号230と少なくとも75%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、又は100%の配列同一性を共有する、請求項1～44のいずれか一項に記載の発現カセット。

【請求項46】

前記導入遺伝子がDWORFポリペプチドをコードする、請求項1～43のいずれか一項に記載の発現カセット。

【請求項47】

前記導入遺伝子が、配列番号2、配列番号4、配列番号6、配列番号8、配列番号10、配列番号33、配列番号44、配列番号76、又は配列番号77と少なくとも75%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、又は100%の配列同一性を共有する、請求項46に記載の発現カセット。

10

20

30

40

50

【請求項 48】

前記ポリペプチドが、配列番号 1、配列番号 3、配列番号 5、配列番号 7、配列番号 9、配列番号 32、又は配列番号 43 と少なくとも 75%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、又は 100% の配列同一性を共有する、請求項 46 に記載の発現カセット。

【請求項 49】

前記導入遺伝子が、コドン最適化された核酸配列を含む、請求項 43 ～ 48 のいずれか一項に記載の発現カセット。

【請求項 50】

(i) 5' - ヒト又はニワトリ TnT プロモーター - キメライントロン - 導入遺伝子 - WPRE - p(A) - 3' ; 10

(ii) 5' - 第一のヒト又はニワトリ TnT プロモーター - 導入遺伝子 - WPRE - p(A) の第一のコピー - 第二のヒト又はニワトリ TnT プロモーター - 導入遺伝子 - WPRE - p(A) の第二のコピーであって、場合により、前記導入遺伝子の前記第一及び第二のプロモーター配列ならびに前記第一及び第二のコピーは同じ順配向にある ;

(iii) 5' - ヒト TnT プロモーター - CMV イントロン - 導入遺伝子 - WPRE - bGHPA - 3' ;

(iv) 5' - ACTC1e エンハンサー - 心臓 - ヒト TnT プロモーター - 導入遺伝子 - WPRE - bGHPA - 3' ;

(v) 5' - αMHCe エンハンサー - ヒト TnT プロモーター - 導入遺伝子 - WPRE - bGHPA - 3' ; 20

(vi) 5' - ACTC1e エンハンサー - ヒト TnT プロモーター - CMV イントロン - 導入遺伝子 - WPRE - bGHPA - 3' ;

(vii) 5' - αMHCe エンハンサー - ヒト TnT プロモーター - CMV イントロン - 導入遺伝子 - WPRE - bGHPA - 3' ;

(viii) 5' - ACTC1e エンハンサー - αMHCe エンハンサー - ヒト TnT プロモーター - 導入遺伝子 - WPRE - bGHPA - 3' ;

(ix) 5' - αMHCe エンハンサー - ACTC1e エンハンサー - ヒト TnT プロモーター - 導入遺伝子 - WPRE - bGHPA - 3' ;

(x) 5' - ACTC1e エンハンサー - αMHCe エンハンサー - ヒト TnT プロモーター - CMV イントロン - 導入遺伝子 - WPRE - bGHPA - 3' ; 30

(xi) 5' - αMHCe エンハンサー - ACTC1e エンハンサー - ヒト TnT プロモーター - CMV イントロン - 導入遺伝子 - WPRE - bGHPA - 3' ;

(xii) コドン最適化ポリヌクレオチド配列 - WPRE - bGHPA - 3' を伴う 5' - ヒト TnT プロモーター - 導入遺伝子 ;

(xiii) 5' - αMHCe エンハンサー - ヒト TnT プロモーター - CMV イントロン - 第一の導入遺伝子 - WPRE - bGHPA - SV40pA - 第二の導入遺伝子 (例、コドン最適化ポリヌクレオチド配列を伴う) - キメライントロン - ニワトリ TnT プロモーター - ACTC1e エンハンサー - 3' であって、場合により、前記第一の導入遺伝子及び前記ヒト TnT プロモーターは順配向にあり、前記第二の導入遺伝子及び前記ニワトリ TnT プロモーターは逆配向にある ; 40

(xiv) 5' - αMHCe エンハンサー - ヒト TnT プロモーター - CMV イントロン - 第一の導入遺伝子 - WPRE - bGHPA - ACTC1e エンハンサー - ニワトリ TnT プロモーター - キメライントロン - 第二の導入遺伝子 (例、コドン最適化ポリヌクレオチド配列を伴う) - SV40pA - 3' であって、場合により、前記第一の導入遺伝子、前記ヒト TnT プロモーター、前記第二の導入遺伝子、及び前記ニワトリ TnT プロモーターは順配向にある ;

(xv) 5' - bGHPA - WPRE - 第一の導入遺伝子 - CMV イントロン - ヒト TnT プロモーター - αMHCe エンハンサー - ACTC1e エンハンサー - ニワトリ TnT プロモーター - キメライントロン - 第二の導入遺伝子 (例、コドン最適化ポリヌクレオ 50

チド配列を伴う) -SV40pA-3'であって、場合により、前記第一の導入遺伝子及び前記ヒトTnTプロモーターは逆配向にあり、前記第二の導入遺伝子及び前記ニワトリTnTプロモーターは順配向にある；

(xvi) 5'-ヒトTnTプロモーター-CMVイントロン-第一の導入遺伝子-WPRE-bGHPA-pSV40pA-第二の導入遺伝子(例、コドン最適化ポリヌクレオチド配列を伴う)-キメライントロン-ニワトリTnTプロモーター-3'であって、場合により、前記第一の導入遺伝子及び前記ヒトTnTプロモーターが順配向にあり、前記第二の導入遺伝子及び前記ニワトリTnTプロモーターが逆配向にある；

(xvii) 5'-ヒトTnTプロモーター-CMVイントロン-第一の導入遺伝子-WPRE-bGHPA-ニワトリTnTプロモーター-キメライントロン-第二の導入遺伝子(例、コドン最適化ポリヌクレオチド配列を伴う)-SV40pA-3'であって、場合により、前記第一の導入遺伝子、前記ヒトTnTプロモーター、前記第二の導入遺伝子、及び前記ニワトリTnTプロモーターが順配向にある；及び

(xviii) 5'-bGHPA-WPRE-第一の導入遺伝子-CMVイントロン-ヒトTnTプロモーター-ニワトリTnTプロモーター-キメライントロン-第二の導入遺伝子(例、コドン最適化ポリヌクレオチド配列を伴う)-SV40pA-3'であって、場合により、前記第一の導入遺伝子及び前記ヒトTnTプロモーターは逆配向にあり、前記第二の導入遺伝子及び前記ニワトリTnTプロモーターは順配向にある、から選択されるエレメントの5'から3'配置を含む、請求項1~49のいずれか一項に記載の発現カセット。

【請求項51】

(i) 5'-ACTC1eエンハンサー-αMHCeエンハンサー-ヒトTnTプロモーター-CMVイントロン-導入遺伝子-WPRE-bGHPA-3'；

(ii) 5'-αMHCeエンハンサー-ACTC1eエンハンサー-ヒトTnTプロモーター-CMVイントロン-導入遺伝子-WPRE-bGHPA-3'；

(iii) 5'-αMHCeエンハンサー-ヒトTnTプロモーター-CMVイントロン-第一の導入遺伝子-WPRE-bGHPA-SV40pA-第二の導入遺伝子(例、コドン最適化ポリヌクレオチド配列を伴う)-キメライントロン-ニワトリTnTプロモーター-ACTC1eエンハンサー-3'であって、場合により、前記第一の導入遺伝子及び前記ヒトTnTプロモーターが順配向にあり、前記第二の導入遺伝子及び前記ニワトリTnTプロモーターが逆配向にある；

(iv) 5'-αMHCeエンハンサー-ヒトTnTプロモーター-CMVイントロン-第一の導入遺伝子-WPRE-bGHPA-ACTC1eエンハンサー-ニワトリTnTプロモーター-キメライントロン-第二の導入遺伝子(例、コドン最適化ポリヌクレオチド配列を伴う)-SV40pA-3'であって、場合により、前記第一の導入遺伝子、前記ヒトTnTプロモーター、前記第二の導入遺伝子、及び前記ニワトリTnTプロモーターが順配向にある；

(v) 5'-bGHPA-WPRE-第一の導入遺伝子-CMVイントロン-ヒトTnTプロモーター-αMHCeエンハンサー-ACTC1eエンハンサー-ニワトリTnTプロモーター-キメライントロン-第二の導入遺伝子(例、コドン最適化ポリヌクレオチド配列を伴う)-SV40pA-3'であって、場合により、前記第一の導入遺伝子及び前記ヒトTnTプロモーターは逆配向にあり、前記第二の導入遺伝子及び前記ニワトリTnTプロモーターは順配向にある；

(vi) 5'-ヒトTnTプロモーター-CMVイントロン-第一の導入遺伝子-WPRE-bGHPA-pSV40pA-第二の導入遺伝子(例、コドン最適化ポリヌクレオチド配列を伴う)-キメライントロン-ニワトリTnTプロモーター-3'であって、場合により、前記第一の導入遺伝子及び前記ヒトTnTプロモーターが順配向にあり、前記第二の導入遺伝子及び前記ニワトリTnTプロモーターが逆配向にある；

(vii) 5'-ヒトTnTプロモーター-CMVイントロン-第一の導入遺伝子-WPRE-bGHPA-ニワトリTnTプロモーター-キメライントロン-第二の導入遺伝

10

20

30

40

50

子（例、コドン最適化ポリヌクレオチド配列を伴う）－SV40pA－3'であって、場合により、前記第一の導入遺伝子、前記ヒトTnTプロモーター、前記第二の導入遺伝子、及び前記ニワトリTnTプロモーターが順配向にある；及び

（viii）5'－bGHpA－WPRE－第一の導入遺伝子－CMVイントロン－ヒトTnTプロモーター－ニワトリTnTプロモーター－キメライントロン－第二の導入遺伝子（例、コドン最適化ポリヌクレオチド配列を伴う）－SV40pA－3'であって、場合により、前記第一の導入遺伝子及び前記ヒトTnTプロモーターは逆配向にあり、前記第二の導入遺伝子及び前記ニワトリTnTプロモーターは順配向にある、から選択されるエレメントの5'から3'配置を含む、請求項50に記載の発現カセット。

【請求項52】

組換え発現カセットである、請求項1～51のいずれか一項に記載の発現カセット。

【請求項53】

請求項1～52のいずれか一項に記載の発現カセットを含む、組換えベクター。

【請求項54】

キャプシドタンパク質、及び請求項1～52のいずれか一項に記載の発現カセットを含むウイルスゲノムを含み、前記発現カセットが、逆位末端反復（ITR）により隣接されている、組換えアデノ随伴ウイルス（rAAV）ビリオン。

【請求項55】

前記ITRが、配列番号14及び配列番号15の一つ又は複数と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、又は99%の同一性を共有する、請求項54に記載のrAAVビリオン。

【請求項56】

前記ITRが、配列番号14及び配列番号15の一つ又は複数を含む、請求項54に記載のrAAVビリオン。

【請求項57】

前記キャプシドタンパク質が、AAV9キャプシドタンパク質（配列番号143）と少なくとも98%、少なくとも99%、又は100%の同一性を共有する、請求項54～56のいずれか一項に記載のrAAVビリオン。

【請求項58】

前記キャプシドタンパク質が、AAV5キャプシドタンパク質（配列番号144）と少なくとも98%、少なくとも99%、又は100%の同一性を共有する、請求項54～56のいずれか一項に記載のrAAVビリオン。

【請求項59】

前記キャプシドタンパク質がキメラキャプシドタンパク質である、請求項54～56のいずれか一項に記載のrAAVビリオン。

【請求項60】

前記キャプシドタンパク質がAAV5／AAV9キメラキャプシドタンパク質である、請求項54～56のいずれか一項に記載のrAAVビリオン。

【請求項61】

前記キャプシドタンパク質が、配列番号145～200のいずれか一つから選択される、請求項54～56のいずれか一項に記載のrAAVビリオン。

【請求項62】

請求項53に記載のベクター、又は請求項54～61のいずれか一項に記載のrAAVビリオン、及び医薬的に許容可能な担体を含む、医薬組成物。

【請求項63】

請求項62に記載の医薬組成物を含む、キット。

【請求項64】

細胞を、請求項53に記載のベクター、請求項54～61のいずれか一項に記載のrAAVビリオン、又は請求項62に記載の組成物と接触させることを含む、心臓細胞又は心臓組織においてポリペプチドの発現を増加させる方法。

10

20

30

40

50

【請求項 6 5】

前記心臓細胞が心筋細胞である、請求項 6 4 に記載の方法。

【請求項 6 6】

前記心臓組織が心組織である、請求項 6 4 に記載の方法。

【請求項 6 7】

前記ポリペプチド発現が、約 1.5 倍～150 倍の間で増加する、請求項 6 4～6 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 8】

前記接触がインビトロである、請求項 6 4～6 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 9】

前記接触がインビボである、請求項 6 4～6 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 0】

請求項 5 3 に記載のベクター、請求項 5 4～6 1 のいずれか一項に記載の r A A V ビリオン、又は請求項 6 2 に記載の組成物を対象に投与することを含む、前記対象においてポリペプチド発現を増加させる方法。

【請求項 7 1】

前記対象が哺乳類である、請求項 7 0 に記載の方法。

【請求項 7 2】

前記対象がヒトである、請求項 7 0 に記載の方法。

【請求項 7 3】

前記ポリペプチド発現が、前記対象の心臓において増加する、請求項 7 0～7 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 4】

対象が心臓疾患を有する、又は心臓疾患のリスクがある、請求項 7 0～7 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 5】

対象が、ボーダーラインの又は低下した駆出率を有する、請求項 7 0～7 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 6】

前記対象が、正常な駆出率を有する、請求項 7 0～7 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 7】

前記対象が、心臓疾患に関連付けられる遺伝子変異を有し、場合により、前記遺伝子変異が、P L N における変異である、請求項 7 0～7 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 8】

前記対象が、健常な対象と比較して、低い又は検出不能なレベルの前記ポリペプチド発現を有する、請求項 7 0～7 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 9】

請求項 5 3 に記載のベクター、請求項 5 4～6 1 のいずれか一項に記載の r A A V ビリオン、又は請求項 6 2 に記載の組成物を対象に投与することを含む、それを必要とする前記対象において心臓疾患又は障害を治療又は予防する方法。

【請求項 8 0】

前記対象が心臓疾患又は障害を有する、請求項 7 9 に記載の方法。

【請求項 8 1】

前記対象が、心臓疾患又は障害を発生するリスクがある、請求項 7 9 に記載の方法。

【請求項 8 2】

前記心臓疾患又は障害が心筋症である、請求項 7 9～8 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8 3】

前記心筋症が拡張型心筋症である、請求項 8 2 に記載の方法。

【請求項 8 4】

10

20

30

40

50

前記心臓疾患又は障害が心筋梗塞である、請求項 79～81 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 85】

前記心筋梗塞が慢性心筋梗塞である、請求項 84 に記載の方法。

【請求項 86】

前記心筋梗塞が急性心筋梗塞である、請求項 84 に記載の方法。

【請求項 87】

前記対象が、心臓疾患又は障害についての遺伝性リスク対立遺伝子を有する、請求項 79～86 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 88】

前記遺伝性リスク対立遺伝子が、前記 P L N 遺伝子において変異を含み、場合により、前記 P L N 遺伝子における前記変異が、P L N プロモーター変異、P L N 遺伝子重複、R 14 d e l 変異である、請求項 87 に記載の方法。

【請求項 89】

前記心臓疾患又は障害が、低下した駆出率（H F r E F）を伴う、請求項 79～88 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 90】

障害の前記心臓疾患が、保たれた駆出率（H F p E F）を伴う、請求項 79～88 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 91】

前記方法が、前記対象の心臓において前記ポリペプチドの発現に導く、請求項 79～90 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 92】

前記方法が、前記対象の心筋細胞において前記ポリペプチドの発現に導く、請求項 79～91 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 93】

前記方法が、心臓を除く、前記対象の筋肉において、前記対象の肝臓において、及び／又は前記対象の心臓線維芽細胞において前記ポリペプチドの検出可能な発現を起こさない、請求項 79～92 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 94】

前記方法が、心臓機能の一つ又は複数の測定値、場合により短縮率及び／又は左心室内径（L V I D）を改善する、請求項 79～93 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 95】

心臓機能における前記改善が、前記投与後の 2 週目、4 週目、6 週目、8 週目、10 週目、12 週目、14 週目、16 週目、18 週目、20 週目、22 週目、及び／又は 24 週目に、あるいはそれ以降で観察される、請求項 94 に記載の方法。

【請求項 96】

前記投与することが全身投与である、請求項 79～95 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 97】

前記全身投与が、静脈内注射又は冠動脈内注射から選択される、請求項 96 に記載の方法。

【請求項 98】

前記 r A A V ビリオンが、単位用量として投与される、請求項 96 又は 97 に記載の方法。

【請求項 99】

前記単位用量が、約 3×10^{14} v g / k g 又はそれ以下、約 2×10^{14} v g / k g 又はそれ以下、約 1×10^{14} v g / k g 又はそれ以下、約 9×10^{13} v g / k g 又はそれ以下、約 8×10^{13} v g / k g 又はそれ以下、約 7×10^{13} v g / k g 又はそれ以下、約 6×10^{13} v g / k g 又はそれ以下、約 5×10^{13} v g / k g 又はそれ以下、約 4×10^{13} v g / k g 又はそれ以下、約 3×10^{13} v g / k g 又はそれ以下、約

10

20

30

40

50

$2 \times 10^{13} \text{ v g} / \text{kg}$ 又はそれ以下、あるいは約 $1 \times 10^{13} \text{ v g} / \text{kg}$ 又はそれ以下を含む、請求項 98 に記載の方法。

【請求項 100】

前記対象が哺乳類である、請求項 79～99 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 101】

前記対象がヒトである、請求項 79～99 のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願への相互参照

本出願は、その全体において参照により本明細書中で援用される、2021年7月8日出願の米国仮出願番号第 63 / 219, 651 号の利益を主張するものである。

【0002】

本発明は、一般的に、遺伝子治療、例えば、最適化された遺伝子発現カセット、組換えアデノ随伴ウイルス (AAV) ビリオン、及び同を使用して心臓疾患を治療及び予防するための方法に関する。

電子配列表への参照

【0003】

電子配列表 (TENA__021__02WO__SeqList__ST26.xml; サイズ: 430, 204 バイト; 及び作成日: 2022 年 7 月 8 日) の内容は、参照により、それらの全体において本明細書中で援用される。

【背景技術】

【0004】

心筋症は、心臓関連死の約半分について関与する。250 人中約 1 人から 10,000 人中 1 人が、何らかの形態の心筋症に罹患していると推定される (McKenna et al. Circ Res. 121: 722-730 (2017))。スクリーニング、診断、及び治療戦略における主要な努力にもかかわらず、心筋症の有病率及び心筋症関連死亡の発生率は依然として高い (Brierley et al. Am Fam Physician. 96: 640-646 (2017))。

【0005】

心筋症は、血液を送り出すその能力が低下した場合に生じる心臓の状態の一群を指す。心筋の適切な機能における低下、例えば収縮機能不全などは、心筋梗塞、心不全、血栓、弁の問題、及び心臓停止に導き得る。心筋症は、様々な表現型をもたらす一次カテゴリーと二次カテゴリー中に分けることができる (McKenna et al. Circ Res. 121: 722-730 (2017))。原発性心筋症は、遺伝性、後天性、又は病因において混合され得る。遺伝性心筋症は遺伝し、不整脈源性右心室異形成症、肥大型、イオンチャネル障害、左心室圧縮、及びミトコンドリアミオパチーを含む。後天性心筋症は、心臓合併症に導き、心筋炎、周産期、頻拍誘発性心筋症、及びストレス誘発性心筋症を含む、非二次的な非遺伝性の原因に主に起因する。混合型病因を伴う心筋症は、非遺伝性及び遺伝性因子の組み合わせにより起こされ、拡張型心筋症及び拘束型心筋症を含む。二次性心筋症は、余分な心血管系の原因からもたらされる心臓疾患を指す。二次性心筋症の根底にある原因は、内分泌、感染症、毒素への曝露、自己免疫関連、栄養、及び／又は神経筋であり得る。

【0006】

心筋細胞は、心筋症において中心的な役割を果たす。心筋細胞 (cardiomyocyte) は、また、心臓筋肉細胞、心臓筋細胞、又は心筋細胞 (myocardiocyte) と呼ばれ、心臓の筋肉を構成し、心臓がポンプとして作用することを可能にする収縮機能について関与する心臓細胞である。適切に機能する心筋細胞の能力を低下させる多くの機構がある (Dadson et al. Clin Sci (Lond) 131: 1375-1392 (2017))。不整脈源性右心室心筋症では、線維性組織での心筋細胞

10

20

30

40

50

胞の進行性置換は、心筋細胞の電氣的単離及び心臓における収縮機能について関与する主要な構造である心室心筋の萎縮をもたらす。ミトコンドリア心筋症では、ATP産生における欠損は、高い代謝需要を有する心筋細胞における収縮機能に対して直接的な効果を有する。心筋症はまた、調節酵素、例えば筋／小胞体カルシウムATPase (SERCA) などにおける活性の喪失に起因する、正常なCa²⁺イオン放出、取り込み、及び捕捉過程の喪失からもたらされる、異常な収縮機能の結果として現れる (Lennon et al. Int J Mol Med. 7:131-41 (2001))。

【0007】

心筋症のための治療戦略が必要とされる。

【0008】

心臓疾患の治療のための遺伝子治療アプローチは、しばしば、心臓細胞を形質導入し、心臓組織特異的な様式において導入遺伝子を発現するように構成されたベクターを用いる。アデノ随伴ウイルス (AAV) ベクター、心臓特異的プロモーター、又はその両方を組み合わせにおいて使用して、遺伝子産物 (例、治療用タンパク質) をコードするポリヌクレオチドを心臓組織に送達し、それにより、その組織中で遺伝子産物を発現させて、心臓疾患を治療し得る。

【0009】

しかし、遺伝子産物の高い発現を達成することは、特に心臓細胞において依然として困難である。

これらの困難を考慮すると、心臓疾患のための改善された遺伝子治療ベクターについての、当技術分野におけるニーズが依然としてある。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0010】

【非特許文献1】McKenna et al. Circ Res. 121:722-730 (2017)

【非特許文献2】Brieler et al. Am Fam Physician. 96:640-646 (2017)

【非特許文献3】Dadson et al. Clin Sci (Lond) 131:1375-1392 (2017)

【非特許文献4】Lennon et al. Int J Mol Med. 7:131-41 (2001)

【発明の概要】

【0011】

一部の態様では、本発明は、一般的に、心臓細胞、例えば、心筋細胞への、dwarfオープンリーディングフレーム (DWARF) 又は別の導入遺伝子をコードするポリヌクレオチドの送達するためのベクターに関する。本明細書中に開示されるのは、DWARFポリヌクレオチドを心臓細胞中に効果的に送達する、発現カセット及びキャプシドタンパク質を含む、組換えアデノ随伴ウイルスビリオン (rAAVビリオン) であって、関連する組成物及び方法を伴う。DWARF導入遺伝子が参照される本明細書中に記載される任意の態様では、DWARFは、心臓細胞において所望される別の導入遺伝子発現への参照により置き換えることができる。一部の実施形態では、AAVベースの発現ベクター及びビリオンが参照される場合、本開示はまた、導入遺伝子の送達のための他のウイルス及び非ウイルスベクターの使用を企図する。特に、心臓細胞中への導入遺伝子の送達のために使用され得る任意のウイルス及び非ウイルスベクターが本明細書中に提供される。

【0012】

一部の態様では、本明細書中で提供されるのは、以下を含むポリヌクレオチド配列を含む発現カセットである：

i) 一つ又は複数のプロモーターであって、場合により、一つ又は複数のプロモーターは心臓特異的プロモーターである；及び

10

20

30

40

50

i i) 導入遺伝子の一つ又は複数のコピーであって、場合により、導入遺伝子は、心臓疾患を治療もしくは予防する、又は心臓疾患に関連付けられる症状を軽減するためのポリペプチドをコードする；

エレメント (i) 及び (i i) に加えて、発現カセットが、以下の一つ又は複数を含む：i i i) 一つ又は複数のエンハンサーであって、場合により、一つ又は複数のエンハンサーは心臓特異的エンハンサーである；

i v) 導入遺伝子の一つ又は複数のコピーが、導入遺伝子の少なくとも二つのコピーである；

v) ポリヌクレオチド配列が、一つ又は複数のイントロンを含む；及び／又は

v i) 導入遺伝子の一つ又は複数のコピーの少なくとも一つのコピーが、コドン最適化されている。

10

【0013】

上に記載される発現カセットの一部の実施形態では、エレメント (i) 及び (i i) に加えて、発現カセットは、エレメント (i i i)、(i v)、(v)、及び (v i) の一つ、二つ、三つ、又は全て四つを含む (エレメント (i i i)、(i v)、(v)、及び (v i) の任意の組み合わせを使用することができる)。上に記載される発現カセットの一部の実施形態では、エレメント (i) 及び (i i) に加えて、発現カセットは、一つ又は複数のエンハンサーを含み、一つ又は複数のエンハンサーは心臓特異的エンハンサーであり、及び／又はポリヌクレオチド配列は一つ又は複数のイントロンを含む。上に記載される発現カセットの一部の実施形態では、エレメント (i) 及び (i i) に加えて、発現カセットは、一つ又は複数のエンハンサーを含み、一つ又は複数のエンハンサーは心臓特異的エンハンサーであり、及びポリヌクレオチド配列は一つ又は複数のイントロンを含む。一部の実施形態では、一つ又は複数のイントロンは、導入遺伝子発現の効率を改善する、又は改善することができる。上に記載される発現カセットの一部の実施形態では、エレメント (i) 及び (i i) に加えて、発現カセットは、導入遺伝子の二つのコピーを含み、二つのコピーは同一ではなく、場合により、第一のコピーはコドン最適化され、第二のコピーは、導入遺伝子をコードするコドン最適化ヌクレオチド配列ではない。上に記載される発現カセットの一部の実施形態では、エレメント (i) 及び (i i) に加えて、発現カセットは、導入遺伝子の二つのコピーを含み、二つのコピーは互いに同一ではなく、場合により、第一のコピーはコドン最適化され、第二のコピーは、導入遺伝子をコードするコドン最適化ヌクレオチド配列ではなく、さらにポリヌクレオチド配列は一つ又は複数のイントロンを含む。上に記載される発現カセットの一部の実施形態では、エレメント (i) 及び (i i) に加えて、発現カセットは、導入遺伝子の二つのコピーを含み、二つのコピーは互いに同一ではなく、場合により、第一のコピーはコドン最適化され、第二のコピーは、導入遺伝子をコードするコドン最適化ヌクレオチド配列ではなく、さらにポリヌクレオチド配列は一つ又は複数のイントロンを含み、及びさらにポリヌクレオチド配列は一つ又は複数のエンハンサーを含む (例、一つ又は複数のエンハンサーは心臓特異的エンハンサーである)。一部の実施形態では、一つ又は複数のイントロンは、導入遺伝子発現の効率を改善する、又は改善することができる。導入遺伝子の二つのコピーが使用される一部の実施形態では、プロモーターの二つのコピーがまた、使用される。

20

30

40

【0014】

発現カセットの一部の実施形態では、ポリヌクレオチド配列は、一つ又は複数のプロモーターを含み、一つ又は複数のプロモーターは、心臓特異的エンハンサーである。発現カセットの一部の実施形態では、少なくとも一つのプロモーターは心臓特異的プロモーターである、又はプロモーターの全ては心臓特異的プロモーターである。発現カセットの一部の実施形態では、ポリヌクレオチド配列は、単一のプロモーターを含む。発現カセットの一部の実施形態では、ポリヌクレオチド配列は、二つのプロモーターを含む。発現カセットの一部の実施形態では、一つ又は複数のプロモーターの少なくとも一つのプロモーターは、ニワトリ c T n T プロモーターである。一部の実施形態では、ニワトリ c T n T プロモーターは、配列番号 11 と少なくとも 90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は

50

99%の同一性を共有する。一部の実施形態では、ニワトリcTnTプロモーターは、配列番号11を含む。発現カセットの一部の実施形態では、一つ又は複数のプロモーターの少なくとも一つのプロモーターは、ヒトcTnTプロモーターである。一部の実施形態では、ヒトcTnTプロモーターは、配列番号12又は配列番号13と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、又は99%の同一性を共有する。一部の実施形態では、ヒトcTnTプロモーターは、配列番号12又は配列番号13を含む。一部の実施形態では、発現カセットは、ニワトリcTnTプロモーター及びヒトcTnTプロモーターを含む。

【0015】

発現カセットの一部の実施形態では、ポリヌクレオチド配列は、導入遺伝子の一つ又は複数のコピーを含み、導入遺伝子は、心臓疾患を治療もしくは予防する、又は心臓疾患に関連付けられる症状を軽減するためのポリペプチドをコードする。

【0016】

発現カセットの一部の実施形態では、導入遺伝子の一つ又は複数のコピーは、導入遺伝子の少なくとも二つのコピーである。発現カセットの一部の実施形態では、導入遺伝子の一つ又は複数のコピーは、導入遺伝子の二つのコピーである。一部の実施形態では、導入遺伝子の一つ又は複数のコピーは、導入遺伝子の少なくとも二つのコピーであり、ポリヌクレオチド配列は、各々が導入遺伝子の少なくとも二つのコピーに作動可能に連結された少なくとも二つのプロモーターを含む。一部の実施形態では、導入遺伝子一つ又は複数のコピーは、導入遺伝子の二つのコピーであり、ポリヌクレオチド配列は、各々が導入遺伝子の二つのコピーに作動可能に連結された二つのプロモーターを含む。導入遺伝子の二つのコピーを含む発現カセットの一部の実施形態では、二つの「コピー」は同一ではない。任意の理論により拘束されないが、同一ではないポリペプチドをコードする二つの核酸配列を使用することによって、ベクター内のDNA組換えが防止され得る。一部の実施形態では、発現カセットは、ポリペプチドをコードする本来のDNA配列を有する導入遺伝子一つのコピー、及びポリペプチドをコードするコドン最適化DNA配列を有する導入遺伝子一つのコピーを含む。導入遺伝子の二つのコピーを含む発現カセットの一部の実施形態では、導入遺伝子の第一のコピーは、DNA組換えを防止するために、導入遺伝子の第二のコピーと十分に異なる。

【0017】

発現カセットの一部の実施形態では、ポリヌクレオチド配列は、一つ又は複数のエンハンサーを含み、場合により、一つ又は複数のエンハンサーは心臓特異的エンハンサーである。発現カセットの一部の実施形態では、ポリヌクレオチド配列は、二つ又はそれ以上のエンハンサー（例、2、3、又は4つのエンハンサー）を含む。発現カセットの一部の実施形態では、一つ又は複数のエンハンサーは、心臓特異的エンハンサーである（例、少なくとも一つのエンハンサーは、心臓特異的エンハンサーである、あるいはエンハンサーの2、3、もしくは4、又は全ては、心臓特異的エンハンサーである）。発現カセットの一部の実施形態では、ポリヌクレオチド配列は一つのエンハンサーを含む。発現カセットの一部の実施形態では、ポリヌクレオチド配列はエンハンサーを含まない。一部の実施形態では、一つ又は複数の心臓特異的エンハンサーは、ACTC1エンハンサー及びαMHCエンハンサーから選択される。一部の実施形態では、ACTC1エンハンサーは、配列番号78と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、又は99%の同一性を共有する。一部の実施形態では、ACTC1エンハンサーは配列番号78を含む。一部の実施形態では、αMHCエンハンサーは、配列番号79と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、又は99%の同一性を共有する。一部の実施形態では、αMHCエンハンサーは配列番号79を含む。一部の実施形態では、発現カセットは、αMHCエンハンサー及びACTC1エンハンサーを含む。発現カセットの一部の実施形態では、エンハンサー配列は、αMHCエンハンサー、続いてACTC1エンハンサーを含む。発現カセットの一部の実施形態では、エンハンサー配列は、ACTC1エンハンサー、続いてαMHCエンハンサーを含む。

10

20

30

40

50

【0018】

発現カセットの一部の実施形態では、ポリヌクレオチド配列は、一つ又は複数のイントロンを含む。発現カセットの一部の実施形態では、ポリヌクレオチド配列は、一つのイントロンを含む。発現カセットの一部の実施形態では、ポリヌクレオチド配列は、二つのイントロンを含む。発現カセットの一部の実施形態では、ポリヌクレオチド配列は、二つを上回るイントロンを含む。発現カセットの一部の実施形態では、一つ又は複数のイントロンは同じである。発現カセットの一部の実施形態では、一つ又は複数のイントロンは、互いに異なっている。一部の実施形態では、発現カセットはイントロンを含み、イントロンは、CMVイントロン及びキメライントロンから選択される。一部の実施形態では、CMVイントロンは、配列番号80と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、又は99%の同一性を共有する。一部の実施形態では、CMVイントロンは配列番号80を含む。一部の実施形態では、キメライントロンは、配列番号81と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、又は99%の同一性を共有する。一部の実施形態では、キメライントロンは配列番号81を含む。一部の実施形態では、発現カセットは、CMVイントロン及びキメライントロンを含む。一部の実施形態では、発現カセットは、イントロンを含まない（例、CMVイントロン又はキメライントロンを含まない）。

10

【0019】

発現カセットの一部の実施形態では、導入遺伝子の一つ又は複数のコピーの少なくとも一つのコピーがコドン最適化される（例、最適なヒト発現のためにコドン最適化される）。発現カセットの一部の実施形態では、導入遺伝子の二つのコピーがコドン最適化される。発現カセットの一部の実施形態では、導入遺伝子の第一のコピーがコドン最適化され、導入遺伝子の第二のコピーはコドン最適化されない（例、本来のDNA配列）、又はそうでなければ第一のコピーとは異なる。発現カセットの一部の実施形態では、導入遺伝子の第一のコピーは、DNA組換えを防止するために、導入遺伝子の第二のコピーと十分に異なる。

20

【0020】

一部の実施形態では、発現カセットは、一つ又は複数の（例、二つの）転写後調節エレメント（「PTRE」）をさらに含む。一部の実施形態では、発現カセットは、一つ又は複数の（例、二つの）WPRE配列をさらに含む。一部の実施形態では、発現カセットは、一つのWPRE配列を含む。一部の実施形態では、WPRE配列は、配列番号26と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、又は99%の同一性を共有する。一部の実施形態では、WPRE配列は配列番号26を含む。一部の実施形態では、発現カセットはWPRE配列を含まない。

30

【0021】

一部の実施形態では、発現カセットは、一つ又は複数のポリアデニル化配列（「p(A)」）をさらに含む。一部の実施形態では、発現カセットは、一つのポリアデニル化配列を含む。一部の実施形態では、発現カセットは、二つのポリアデニル化配列を含む。一部の実施形態では、ポリアデニル化配列は、BGHポリアデニル化配列及びSV40ポリアデニル化配列から選択される。一部の実施形態では、BGHポリアデニル化配列は、配列番号27と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、又は99%の同一性を共有する。一部の実施形態では、BGHポリアデニル化配列は配列番号27を含む。一部の実施形態では、SV40ポリアデニル化配列は、配列番号28と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、又は99%の同一性を共有する。一部の実施形態では、SV40ポリアデニル化配列は配列番号28を含む。一部の実施形態では、発現カセットは、BGHポリアデニル化配列及びSV40ポリアデニル化配列を含む。

40

【0022】

一部の実施形態では、発現カセットは、以下のいずれか一つから選択されるエレメントの5'から3'の配置を含む：

(i) 5'-プロモーター-イントロン-導入遺伝子-PTRE-p(A)-3'；

(ii) 5'-プロモーター-導入遺伝子-PTRE-p(A)-プロモーター-導入遺

50

伝子-PTRE-p(A);
 (iii) 5'-エンハンサー-プロモーター-導入遺伝子-PTRE-p(A)-3';
 (iv) 5'-エンハンサー-プロモーター-イントロン-導入遺伝子-PTRE-p(A)-3';
 (v) 5'-エンハンサー-エンハンサー-プロモーター-導入遺伝子-PTRE-p(A)-3';
 (vi) 5'-エンハンサー-エンハンサー-プロモーター-イントロン-導入遺伝子-PTRE-p(A)-3';
 (vii) 5'-エンハンサー-プロモーター-イントロン-導入遺伝子-PTRE-p(A)-p(A)-導入遺伝子-イントロン-プロモーター-エンハンサー-3';
 (viii) 5'-エンハンサー-プロモーター-イントロン-導入遺伝子-PTRE-p(A)-エンハンサー-プロモーター-イントロン-導入遺伝子-p(A)-3';
 (ix) 5'-p(A)-PTRE-導入遺伝子-イントロン-プロモーター-エンハンサー-エンハンサー-プロモーター-イントロン-導入遺伝子-p(A)-3';
 (x) 5'-プロモーター-イントロン-導入遺伝子-PTRE-p(A)-p(A)-導入遺伝子-イントロン-プロモーター-3';
 (xi) 5'-プロモーター-イントロン-導入遺伝子-PTRE-p(A)-プロモーター-イントロン-導入遺伝子-p(A)-3'; 及び
 (xii) 5'-p(A)-PTRE-導入遺伝子-イントロン-プロモーター-プロモーター-イントロン-導入遺伝子-p(A)-3'。

10

20

【0023】

発現カセットの一部の実施形態では、導入遺伝子は、5'-プロモーター-導入遺伝子-WPRE-p(A)-3'を含む、5'から3'のエLEMENTの配置を有するポリヌクレオチドを含む発現カセットと比較して、増加した発現レベルを有する。一部の実施形態では、増加した発現レベルは、約1.5倍～約150倍の間である。一部の実施形態では、増加した発現レベルは、少なくとも2倍、少なくとも5倍、少なくとも10倍、少なくとも25倍、少なくとも50倍、少なくとも75倍、又は少なくとも100倍である。

【0024】

一部の実施形態では、発現カセットは、ITRにより隣接されている。一部の実施形態では、ITRは、配列番号14及び配列番号15の一つ又は複数と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、又は99%の同一性を共有する。一部の実施形態では、ITRは、配列番号14及び配列番号15の一つ又は複数を含む。

30

【0025】

一部の実施形態では、発現カセットは、約1.9kb～約3.7kbを含む。一部の実施形態では、発現カセットは、約2.5kb～約3.7kb、場合により、約2.8kb～約3.6kbを含む。

【0026】

一部の実施形態では、発現カセット中の導入遺伝子は、場合により、遺伝子の野生型コピーが対象に導入される場合、心臓疾患又は障害の治療において有用なポリペプチドをコードする。一部の実施形態では、発現カセット中の導入遺伝子は、心臓疾患に関連付けられるポリペプチドをコードする（例、ポリペプチドをコードする遺伝子における機能喪失変異が、心臓疾患に関連付けられる）。

40

【0027】

一部の実施形態では、発現カセット中の導入遺伝子は、DWARF、JPH2、BAG3、CRYAB、LMNAのラミンAアイソフォーム、LMNAのラミンCアイソフォーム、TNNT3、PLN、LAMP2a、LAMP2b、LAMP2c、DSPのDPIアイソフォーム、DSPのDPIIアイソフォーム、DSG2、及びJUPから選択されるポリペプチドをコードする。一部の実施形態では、発現カセットは、配列番号201、配列番号203、配列番号205、配列番号207、配列番号209、配列番号211、配列番号213、配列番号215、配列番号217、配列番号219、配列番号221、

50

配列番号 223、配列番号 225、配列番号 227、又は配列番号 229 と少なくとも 75%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、又は 100% の配列同一性を共有する導入遺伝子を含む。一部の実施形態では、ポリペプチドは、配列番号 202、配列番号 204、配列番号 206、配列番号 208、配列番号 210、配列番号 212、配列番号 214、配列番号 216、配列番号 218、配列番号 220、配列番号 222、配列番号 224、配列番号 226、配列番号 228、又は配列番号 230 と少なくとも 75%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、又は 100% の配列同一性を共有する。

【0028】

一部の実施形態では、発現カセット中の導入遺伝子は、DWARF ポリペプチドをコードする。一部の実施形態では、導入遺伝子は、配列番号 2、配列番号 4、配列番号 6、配列番号 8、配列番号 10、配列番号 33、配列番号 44、配列番号 76、又は配列番号 77 と少なくとも 75%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、又は 100% の配列同一性を共有する。一部の実施形態では、ポリペプチドは、配列番号 1、配列番号 3、配列番号 5、配列番号 7、配列番号 9、配列番号 32、又は配列番号 43 と少なくとも 75%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、又は 100% の配列同一性を共有する。

【0029】

一部の実施形態では、発現カセットは、以下のいずれか一つから選択されるエレメントの 5' から 3' 配置を含む：

(i) 5' - ヒト又はニワトリ TnT プロモーター - キメライントロン - 導入遺伝子 - WPRE - 3' ;

(ii) 5' - 第一のヒト又はニワトリ TnT プロモーター - 導入遺伝子 - WPRE - p(A) の第一のコピー - 第二のヒト又はニワトリ TnT プロモーター - 導入遺伝子 - WPRE - p(A) の第二のコピーであって、場合により、導入遺伝子の第一及び第二のプロモーター配列ならびに第一及び第二のコピーは同じ順配向にある；

(iii) 5' - ヒト TnT プロモーター - CMV イントロン - 導入遺伝子 - WPRE - bGHpA - 3' ;

(iv) 5' - ACTC1e エンハンサー - 心臓 - ヒト TnT プロモーター - 導入遺伝子 - WPRE - bGHpA - 3' ;

(v) 5' - αMHCe エンハンサー - ヒト TnT プロモーター - 導入遺伝子 - WPRE - bGHpA - 3' ;

(vi) 5' - ACTC1e エンハンサー - ヒト TnT プロモーター - CMV イントロン - 導入遺伝子 - WPRE - bGHpA - 3' ;

(vii) 5' - αMHCe エンハンサー - ヒト TnT プロモーター - CMV イントロン - 導入遺伝子 - WPRE - bGHpA - 3' ;

(viii) 5' - ACTC1e エンハンサー - αMHCe エンハンサー - ヒト TnT プロモーター - 導入遺伝子 - WPRE - bGHpA - 3' ;

(ix) 5' - αMHCe エンハンサー - ACTC1e エンハンサー - ヒト TnT プロモーター - 導入遺伝子 - WPRE - bGHpA - 3' ;

(x) 5' - ACTC1e エンハンサー - αMHCe エンハンサー - ヒト TnT プロモーター - CMV イントロン - 導入遺伝子 - WPRE - bGHpA - 3' ;

(xi) 5' - αMHCe エンハンサー - ACTC1e エンハンサー - ヒト TnT プロモーター - CMV イントロン - 導入遺伝子 - WPRE - bGHpA - 3' ;

(xii) コドン最適化ポリヌクレオチド配列 - WPRE - bGHpA - 3' を伴う 5' - ヒト TnT プロモーター - 導入遺伝子；

(xiii) 5' - αMHCe エンハンサー - ヒト TnT プロモーター - CMV イントロン - 第一の導入遺伝子 - WPRE - bGHpA - SV40pA - 第二の導入遺伝子（例、コドン最適化ポリヌクレオチド配列を伴う） - キメライントロン - ニワトリ TnT プロモーター - ACTC1e エンハンサー - 3' であって、場合により、第一の導入遺伝子及び

10

20

30

40

50

ヒトTnTプロモーターは順配向にあり、第二の導入遺伝子及びニワトリTnTプロモーターは逆配向にある；

(xiv) 5' - αMHCeエンハンサー - ヒトTnTプロモーター - CMVイントロン - 第一の導入遺伝子 - WPRE - bGHPA - ACTC1eエンハンサー - ニワトリTnTプロモーター - キメライントロン - 第二の導入遺伝子 (例、コドン最適化ポリヌクレオチド配列を伴う) - SV40pA - 3' であって、場合により、第一の導入遺伝子、ヒトTnTプロモーター、第二の導入遺伝子、及びニワトリTnTプロモーターは順配向にある；

(xv) 5' - bGHPA - WPRE - 第一の導入遺伝子 - CMVイントロン - ヒトTnTプロモーター - αMHCeエンハンサー - ACTC1eエンハンサー - ニワトリTnTプロモーター - キメライントロン - 第二の導入遺伝子 (例、コドン最適化ポリヌクレオチド配列を伴う) - SV40pA - 3' であって、場合により、第一の導入遺伝子及びヒトTnTプロモーターは逆配向にあり、第二の導入遺伝子及びニワトリTnTプロモーターは順配向にある；

10

(xvi) 5' - ヒトTnTプロモーター - CMVイントロン - 第一の導入遺伝子 - WPRE - bGHPA - pSV40pA - 第二の導入遺伝子 (例、コドン最適化ポリヌクレオチド配列を伴う) - キメライントロン - ニワトリTnTプロモーター - 3' であって、場合により、第一の導入遺伝子及びヒトTnTプロモーターが順配向にあり、第二の導入遺伝子及びニワトリTnTプロモーターが逆配向にある；及び

(xvii) 5' - ヒトTnTプロモーター - CMVイントロン - 第一の導入遺伝子 - WPRE - bGHPA - ニワトリTnTプロモーター - キメライントロン - 第二の導入遺伝子 (例、コドン最適化ポリヌクレオチド配列を伴う) - SV40pA - 3' であって、場合により、第一の導入遺伝子、ヒトTnTプロモーター、第二の導入遺伝子、及びニワトリTnTプロモーターが順配向にある；及び (xix) 5' - bGHPA - WPRE - 第一の導入遺伝子 - CMVイントロン - ヒトTnTプロモーター - ニワトリTnTプロモーター - キメライントロン - 第二の導入遺伝子 (例、コドン最適化ポリヌクレオチド配列を伴う) - SV40pA - 3' であって、場合により、第一の導入遺伝子及びヒトTnTプロモーターは逆配向にあり、第二の導入遺伝子及びニワトリTnTプロモーターは順配向にある。

20

【0030】

一部の実施形態では、発現カセットは、以下のいずれか一つから選択されるエレメントの5' から3' の配置を含む：

(i) 5' - ACTC1eエンハンサー - αMHCeエンハンサー - ヒトTnTプロモーター - CMVイントロン - 導入遺伝子 - WPRE - bGHPA - 3' ；

(ii) 5' - αMHCeエンハンサー - ACTC1eエンハンサー - ヒトTnTプロモーター - CMVイントロン - 導入遺伝子 - WPRE - bGHPA - 3' ；

(iii) 5' - αMHCeエンハンサー - ヒトTnTプロモーター - CMVイントロン - 第一の導入遺伝子 - WPRE - bGHPA - SV40pA - 第二の導入遺伝子 (例、コドン最適化ポリヌクレオチド配列を伴う) - キメライントロン - ニワトリTnTプロモーター - ACTC1eエンハンサー - 3' であって、場合により、第一の導入遺伝子及びヒトTnTプロモーターが順配向にあり、第二の導入遺伝子及びニワトリTnTプロモーターが逆配向にある；

40

(iv) 5' - αMHCeエンハンサー - ヒトTnTプロモーター - CMVイントロン - 第一の導入遺伝子 - WPRE - bGHPA - ACTC1eエンハンサー - ニワトリTnTプロモーター - キメライントロン - 第二の導入遺伝子 (例、コドン最適化ポリヌクレオチド配列を伴う) - SV40pA - 3' であって、場合により、第一の導入遺伝子、ヒトTnTプロモーター、第二の導入遺伝子、及びニワトリTnTプロモーターが順配向にある；

(v) 5' - bGHPA - WPRE - 第一の導入遺伝子 - CMVイントロン - ヒトTnTプロモーター - αMHCeエンハンサー - ACTC1eエンハンサー - ニワトリTnTプロモーター - 3' であって、場合により、第一の導入遺伝子及びヒトTnTプロモーターは逆配向にあり、第二の導入遺伝子及びニワトリTnTプロモーターは順配向にある。

50

ロモーター－キメライントロン－第二の導入遺伝子（例、コドン最適化ポリヌクレオチド配列を伴う）－SV40pA－3'であって、場合により、第一の導入遺伝子及びヒトTnTプロモーターは逆配向にあり、第二の導入遺伝子及びニワトリTnTプロモーターは順配向にある；

(v i) 5'－ヒトTnTプロモーター－CMVイントロン－第一の導入遺伝子－WPRE－bGHpA－pSV40pA－第二の導入遺伝子（例、コドン最適化ポリヌクレオチド配列を伴う）－キメライントロン－ニワトリTnTプロモーター－3'であって、場合により、第一の導入遺伝子及びヒトTnTプロモーターが順配向にあり、第二の導入遺伝子及びニワトリTnTプロモーターが逆配向にある；(v i i) 5'－ヒトTnTプロモーター－CMVイントロン－第一の導入遺伝子－WPRE－bGHpA－ニワトリTnTプロモーター－キメライントロン－第二の導入遺伝子（例、コドン最適化ポリヌクレオチド配列を伴う）－SV40pA－3'であって、場合により、第一の導入遺伝子、ヒトTnTプロモーター、第二の導入遺伝子、及びニワトリTnTプロモーターが順配向にある；及び

10

(v i i i) 5'－bGHpA－WPRE－第一の導入遺伝子－CMVイントロン－ヒトTnTプロモーター－ニワトリTnTプロモーター－キメライントロン－第二の導入遺伝子（例、コドン最適化ポリヌクレオチド配列を伴う）－SV40pA－3'であって、場合により、第一の導入遺伝子及びヒトTnTプロモーターは逆配向にあり、第二の導入遺伝子及びニワトリTnTプロモーターは順配向にある。

20

【0031】

一部の実施形態では、発現カセットは、組換え発現カセットである。

【0032】

一部の態様では、本明細書中で提供されるのは、本明細書中に記載される発現カセットのいずれかを含む組換えベクターである。一部の実施形態では、ベクターはウイルスベクターである。一部の実施形態では、ベクターは非ウイルスベクターである。

【0033】

一部の態様では、本明細書中で提供されるのは、キャプシドタンパク質、及び本明細書中に記載される発現カセットのいずれかを含むウイルスゲノムを含む組換えアデノ随伴ウイルス(rAAV)ビリオンであって、発現カセットは、逆位末端反復(ITR)により隣接されている。一部の実施形態では、ITRは、配列番号14及び配列番号15の一つ又は複数と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、又は99%の同一性を共有する。一部の実施形態では、ITRは、配列番号14及び配列番号15の一つ又は複数と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、又は99%の同一性を共有する。一部の実施形態では、キャプシドタンパク質は、AAV9キャプシドタンパク質（配列番号143）と少なくとも98%、少なくとも99%、又は100%の同一性を共有する。一部の実施形態では、キャプシドタンパク質は、AAV5キャプシドタンパク質（配列番号144）と少なくとも98%、少なくとも99%、又は100%の同一性を共有する。一部の実施形態では、キャプシドタンパク質はキメラキャプシドタンパク質である。一部の実施形態では、キャプシドタンパク質はAAV5／AAV9キメラキャプシドタンパク質である。一部の実施形態では、キャプシドタンパク質は、配列番号145～200のいずれか一つから選択される。

30

40

【0034】

一部の態様では、本明細書中で提供されるのは、本明細書中に記載されるベクターのいずれか又は本明細書中に記載されるrAAVビリオンのいずれか、及び医薬的に許容可能な担体を含む医薬組成物である。

【0035】

一部の態様では、本明細書中で提供されるのは、本明細書中に記載される医薬組成物のいずれか、又はそのような医薬組成物の任意の構成要素（例、ベクター又はrAAVビリオン）を含むキットである。

【0036】

50

一部の態様では、本明細書中で提供されるのは、細胞を、本明細書中に記載される任意のベクター、本明細書中に記載される任意の r A A V ビリオン、又は本明細書中に記載される任意の医薬組成物と接触させることを含む、心臓細胞又は心臓組織においてポリペプチドの発現を増加させる方法である。一部の実施形態では、心臓細胞は心筋細胞である。一部の実施形態では、心臓組織は心組織である。一部の実施形態では、ポリペプチド発現は約 1.5 倍～150 倍の間で増加する。一部の実施形態では、ポリペプチド発現は、少なくとも 2 倍、少なくとも 5 倍、少なくとも 10 倍、少なくとも 25 倍、少なくとも 50 倍、少なくとも 75 倍、又は少なくとも 100 倍増加する。一部の実施形態では、接触はインビトロである。一部の実施形態では、接触はインビボである。

【0037】

10

一部の態様では、本明細書中で提供されるのは、本明細書中に記載される任意のベクター、本明細書中に記載される任意の r A A V ビリオン、又は本明細書中に記載される任意の医薬組成物を対象に投与することを含む、対象においてポリペプチド発現を増加させる方法である。一部の実施形態では、対象は哺乳類である。一部の実施形態では、対象はヒトである。一部の実施形態では、投与後、ポリペプチド発現は、対象の心臓において増加する。一部の実施形態では、治療されている対象は、心臓疾患を有する、又は心臓疾患のリスクがある。一部の実施形態では、治療されている対象は、ボーダーラインの又は低下した駆出率を有する。一部の実施形態では、治療されている対象は、正常な駆出率を有する。一部の実施形態では、治療されている対象は、心臓疾患に関連付けられる遺伝子変異（例、P L N 遺伝子中の変異）を有する。一部の実施形態では、対象は、健常な対象と比較して、導入遺伝子によりコードされるポリペプチドの低い又は検出不能な発現レベルを有する。

20

【0038】

一部の態様では、本明細書中で提供されるのは、本明細書中に記載される任意のベクター、本明細書中に記載される任意の r A A V ビリオン、又は本明細書中に記載される任意の医薬組成物を対象に投与することを含む、心臓疾患又は障害を、それを必要とする対象において治療又は予防する方法である。一部の実施形態では、治療されている対象は、心臓疾患又は障害を有する。一部の実施形態では、治療されている対象は、心臓疾患又は障害を発生するリスクがある。一部の実施形態では、心臓疾患又は障害は心筋症である。一部の実施形態では、心筋症は拡張型心筋症である。一部の実施形態では、心臓疾患又は障害は心筋梗塞である。一部の実施形態では、心筋梗塞は慢性心筋梗塞である。一部の実施形態では、対象は、心臓疾患又は障害についての遺伝性リスク対立遺伝子を有する。一部の実施形態では、対象は、遺伝子変異に起因する心臓疾患又は障害についての遺伝性リスク対立遺伝子を有する。一部の実施形態では、対象は、P L N 遺伝子中の遺伝子変異（例えば、本明細書中に記載される、又は当技術分野において公知の P L N 遺伝子中の一つ又は複数の変異）に起因して、心臓疾患又は障害についての遺伝性リスク対立遺伝子を有する。一部の実施形態では、心臓疾患又は障害は、低下した駆出率（H F r E F）を伴う。一部の実施形態では、障害の心臓疾患は、保たれた駆出率（H F p E F）を伴う。一部の実施形態では、方法は、対象の心臓において、導入遺伝子によりコードされるポリペプチドの発現に導く。一部の実施形態では、方法は、対象の心筋細胞において、導入遺伝子によりコードされるポリペプチドの発現に導く。一部の実施形態では、方法は、心臓を除く対象の筋肉において、対象の肝臓において、及び／又は対象の心臓線維芽細胞において、導入遺伝子によりコードされるポリペプチドの検出可能な発現を起こさない。一部の実施形態では、方法は、心臓機能の一つ又は複数の測定値、場合により、短縮率及び／又は左心室内径（L V I D）を改善する。一部の実施形態では、心臓機能における改善は、投与後、2 週目、4 週目、6 週目、8 週目、10 週目、12 週目、14 週目、16 週目、18 週目、20 週目、22 週目、及び／又は 24 週目以降で観察される。一部の実施形態では、投与は全身投与である。一部の実施形態では、全身投与は、静脈内注射又は冠動脈内注射から選択される。一部の実施形態では、r A A V ビリオンが投与される場合、それは、単位用量として投与される。一部の実施形態では、単位用量は、約 3×10^{14} v g / k

30

40

50

g又はそれ以下、約 2×10^{14} vg/kg又はそれ以下、約 1×10^{14} vg/kg又はそれ以下、約 9×10^{13} vg/kg又はそれ以下、約 8×10^{13} vg/kg又はそれ以下、約 7×10^{13} vg/kg又はそれ以下、約 6×10^{13} vg/kg又はそれ以下、約 5×10^{13} vg/kg又はそれ以下、約 4×10^{13} vg/kg又はそれ以下、約 3×10^{13} vg/kg又はそれ以下、約 2×10^{13} vg/kg又はそれ以下、あるいは約 1×10^{13} vg/kg又はそれ以下を含む。一部の実施形態では、治療されている対象は、哺乳類である。一部の実施形態では、治療されている対象は、ヒトである。

【0039】

一態様では、本開示は、キャプシドタンパク質、及びプロモーターに作動的に連結されたdwarfオープンリーディングフレーム(DWORF)ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド配列を含む発現カセットを含むウイルスゲノムを含む、組換えアデノ随伴ウイルス(rAAV)ビリオンを提供し、発現カセットは、逆位末端反復により隣接されている。

10

【0040】

一部の実施形態では、DWORFポリペプチドは、配列番号1、3、4、7、9、23、及び43から選択される配列と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、又は99%の同一性を共有する。一部の実施形態では、DWORFポリペプチドは、配列番号1、3、4、7、9、23、及び43から選択される。

【0041】

一部の実施形態では、プロモーターはニワトリcTnTプロモーターである。一部の実施形態では、ニワトリcTnTプロモーターは、配列番号11と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、又は99%の同一性を共有する。一部の実施形態では、ニワトリcTnTプロモーターは、配列番号11を含む。一部の実施形態では、プロモーターはヒトcTnTプロモーターである。一部の実施形態では、ヒトcTnTプロモーターは、配列番号12又は配列番号13と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、又は99%の同一性を共有する。一部の実施形態では、ヒトcTnTプロモーターは、配列番号12又は配列番号13を含む。

20

【0042】

一部の実施形態では、発現カセットは、一つ又は複数のエンハンサーをさらに含む。一部の実施形態では、エンハンサー、一つ又は複数のエンハンサーは、ACTC1心臓エンハンサー及びαMHCエンハンサーから選択される。一部の実施形態では、ACTC1心臓エンハンサーは、配列番号78と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、又は99%の同一性を共有する。一部の実施形態では、ACTC1心臓エンハンサーは、配列番号78を含む。一部の実施形態では、αMHCエンハンサーは、配列番号79と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、又は99%の同一性を共有する。一部の実施形態では、αMHCエンハンサーは配列番号79を含む。

30

【0043】

一部の実施形態では、発現カセットはイントロンをさらに含む。一部の実施形態では、イントロンは、CMVイントロン及びキメライントロンから選択される。一部の実施形態では、CMVイントロンは、配列番号80と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、又は99%の同一性を共有する。一部の実施形態では、CMVイントロンは配列番号80を含む。一部の実施形態では、キメライントロンは、配列番号81と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、又は99%の同一性を共有する。一部の実施形態では、キメライントロンは配列番号81を含む。

40

【0044】

一部の実施形態では、発現カセットは、WPRE配列をさらに含む。一部の実施形態では、WPRE配列は、配列番号26と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、又は99%の同一性を共有する。一部の実施形態では、WPRE配列は配列番号26を含む。

【0045】

50

一部の実施形態では、発現カセットは、ポリアデニル化配列をさらに含む。一部の実施形態では、ポリアデニル化配列は、B G H ポリアデニル化配列及び S V 4 0 ポリアデニル化配列から選択される。一部の実施形態では、B G H ポリアデニル化配列は、配列番号 2 7 と少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、又は 9 9 % の同一性を共有する。一部の実施形態では、B G H ポリアデニル化配列は配列番号 2 7 を含む。一部の実施形態では、S V 4 0 ポリアデニル化配列は、配列番号 2 8 と少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、又は 9 9 % の同一性を共有する。一部の実施形態では、S V 4 0 ポリアデニル化配列は配列番号 2 8 を含む。

【0046】

一部の実施形態では、発現カセットは、I T R により隣接されている。一部の実施形態では、I T R は、配列番号 1 4 及び配列番号 1 5 の一つ又は複数と少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、又は 9 9 % の同一性を共有する。一部の実施形態では、I T R は、配列番号 1 4 及び配列番号 1 5 の一つ又は複数を含む。

【0047】

一部の実施形態では、発現カセットは、単一のプロモーターを含む。一部の実施形態では、発現カセットは、二つのプロモーターを含む。一部の実施形態では、発現カセットは、D W O R F ポリペプチドをコードする配列の単一のコピーを含む。一部の実施形態では、発現カセットは、D W O R F ポリペプチドをコードする配列の二つのコピーを含む。一部の実施形態では、発現カセットが、D W O R F ポリペプチドをコードする配列の二つのコピーを含む場合、二つの「コピー」は同一ではない。任意の理論により拘束されないが、同一ではないポリペプチドをコードする二つの核酸配列を使用することによって、ベクター内の D N A 組換えが防止され得る。一部の実施形態では、発現カセットは、D W O R F ポリペプチドをコードする本来の D N A 配列を有する一つのコピー、及び D W O R F ポリペプチドをコードするコドン最適化 D N A 配列を有する一つのコピーを含む。一部の実施形態では、発現カセットは、D W O R F ポリペプチドをコードする配列の二つのコピーを含み、一つのコピーはコドン最適化され、一つのコピーはコドン最適化されない。一部の実施形態では、発現カセットは、一つ、二つ、三つ、又は四つのエンハンサーを含む。一部の実施形態では、発現カセットは、一つ又は二つのイントロンを含む。一部の実施形態では、発現カセットは、一つ又は二つの W P R E 配列を含む。一部の実施形態では、発現カセットは、一つ又は二つのポリアデニル化配列を含む。

【0048】

一部の実施形態では、発現カセットは、約 3 . 2 k b、約、約 3 . 3 k b、約 3 . 4 k b、約 3 . 5 k b、約 3 . 6 k b、約 3 . 7 k b 又はそれ以下を含む。一部の実施形態では、発現カセットは、約 1 . 9 k b、約 2 . 1 k b、約 2 . 2 k b、約 2 . 3 k b、約 2 . 4 k b、約 2 . 5 k b、約 2 . 6 k b、約 2 . 7 k b、約 2 . 8 k b、約 2 . 9 k b、約 3 . 0 k b、約 3 . 1 k b、約 3 . 2 k b、又はそれ以上を含む。

【0049】

一部の実施形態では、発現カセットは、配列番号 2 0 ~ 2 4 又は配列番号 4 5 ~ 7 5 のいずれか一つと少なくとも 7 5 %、8 0 %、9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、又は 1 0 0 % の同一性を共有するポリヌクレオチド配列を含む。一部の実施形態では、発現カセットは、配列番号 2 0 ~ 2 4 又は配列番号 4 5 ~ 7 5 のいずれか一つを含む。一部の実施形態では、発現カセットは、配列番号 6 1 と少なくとも 7 5 %、8 0 %、9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、又は 9 9 % の同一性を共有するポリヌクレオチド配列を含む。一部の実施形態では、発現カセットは配列番号 6 1 を含む。一部の実施形態では、発現カセットは、配列番号 6 2 と少なくとも 7 5 %、8 0 %、9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、又は 9 9 % の同一性を共有するポリヌクレオチド配列を含む。一部の実施形態では、発現カセットは配列番号 6 2 を含む。一部の実施形態では、発現カセットは、配列番号 6 3 と少なくとも 7 5 %、8 0 %、9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、又は 9 9 % の同一性を共有するポリヌクレオチド配列を含む。一部の実施形態では、発現カセットは配列番号 6 3 を含む。

【0050】

一部の実施形態では、キャプシドタンパク質は、AAV9キャプシドタンパク質（配列番号143）と少なくとも98%、少なくとも99%、又は100%の同一性を共有する。一部の実施形態では、キャプシドタンパク質は、AAV5キャプシドタンパク質（配列番号144）と少なくとも98%、少なくとも99%、又は100%の同一性を共有する。一部の実施形態では、キャプシドタンパク質はキメラキャプシドタンパク質である。一部の実施形態では、キャプシドタンパク質はAAV5／AAV9キメラキャプシドタンパク質である。一部の実施形態では、キャプシドタンパク質は、配列番号145～200のいずれか一つから選択される。

【0051】

一態様では、本開示は、プロモーターに作動的に連結されたdwarfオープンリーディングフレーム（DWORF）ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド配列を含む発現カセットを提供する。一部の実施形態では、DWORFポリペプチドは、配列番号1、3、4、7、9、23、及び43と少なくとも75%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、又は99%の同一性を共有する。一部の実施形態では、DWORFポリペプチドは、配列番号1、3、4、7、9、23、及び43から選択される。

【0052】

一部の実施形態では、プロモーターはニフトリcTnTプロモーターである。一部の実施形態では、ニフトリcTnTプロモーターは、配列番号11と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、又は99%の同一性を共有する。一部の実施形態では、ニフトリcTnTプロモーターは、配列番号11を含む。一部の実施形態では、プロモーターはヒトcTnTプロモーターである。一部の実施形態では、ヒトcTnTプロモーターは、配列番号12又は配列番号13と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、又は99%の同一性を共有する。一部の実施形態では、ヒトcTnTプロモーターは、配列番号12又は配列番号13を含む。

【0053】

一部の実施形態では、発現カセットは、一つ又は複数のエンハンサーをさらに含む。一部の実施形態では、エンハンサー、一つ又は複数のエンハンサーは、ACTC1心臓エンハンサー及びαMHCエンハンサーから選択される。一部の実施形態では、ACTC1心臓エンハンサーは、配列番号78と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、又は99%の同一性を共有する。一部の実施形態では、ACTC1心臓エンハンサーは、配列番号78を含む。一部の実施形態では、αMHCエンハンサーは、配列番号79と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、又は99%の同一性を共有する。一部の実施形態では、αMHCエンハンサーは配列番号79を含む。

【0054】

一部の実施形態では、発現カセットはイントロンをさらに含む。一部の実施形態では、イントロンは、CMVイントロン及びキメライントロンから選択される。一部の実施形態では、CMVイントロンは、配列番号80と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、又は99%の同一性を共有する。一部の実施形態では、CMVイントロンは配列番号80を含む。一部の実施形態では、キメライントロンは、配列番号81と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、又は99%の同一性を共有する。一部の実施形態では、キメライントロンは配列番号81を含む。

【0055】

一部の実施形態では、発現カセットは、WPRE配列をさらに含む。一部の実施形態では、WPRE配列は、配列番号26と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、又は99%の同一性を共有する。一部の実施形態では、WPRE配列は配列番号26を含む。

【0056】

一部の実施形態では、発現カセットは、ポリアデニル化配列をさらに含む。一部の実施形態では、ポリアデニル化配列は、BGHポリアデニル化配列及びSV40ポリアデニル

10

20

30

40

50

化配列から選択される。一部の実施形態では、B G H ポリアデニル化配列は、配列番号 27 と少なくとも 90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は 99 % の同一性を共有する。一部の実施形態では、B G H ポリアデニル化配列は配列番号 27 を含む。一部の実施形態では、S V 40 ポリアデニル化配列は、配列番号 28 と少なくとも 90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は 99 % の同一性を共有する。一部の実施形態では、S V 40 ポリアデニル化配列は配列番号 28 を含む。

【0057】

一部の実施形態では、発現カセットは、I T R により隣接されている。一部の実施形態では、I T R は、配列番号 14 及び配列番号 15 の一つ又は複数と少なくとも 90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は 99 % の同一性を共有する。一部の実施形態では、I T R は、配列番号 14 及び配列番号 15 の一つ又は複数を含む。

10

【0058】

一部の実施形態では、発現カセットは、単一のプロモーターを含む。一部の実施形態では、発現カセットは、二つのプロモーターを含む。一部の実施形態では、発現カセットは、D W O R F ポリペプチドをコードする配列の単一のコピーを含む。一部の実施形態では、発現カセットは、D W O R F ポリペプチドをコードする配列の二つのコピーを含む。一部の実施形態では、発現カセットは、一つ、二つ、三つ、又は四つのエンハンサーを含む。一部の実施形態では、発現カセットは、一つ又は二つのイントロンを含む。一部の実施形態では、発現カセットは、一つ又は二つの W P R E 配列を含む。一部の実施形態では、発現カセットは、一つ又は二つのポリアデニル化配列を含む。

20

【0059】

一部の実施形態では、発現カセットは、約 3.2 kb、約 3.3 kb、約 3.4 kb、約 3.5 kb、約 3.6 kb、約 3.7 kb 又はそれ以下を含む。一部の実施形態では、発現カセットは、約 1.9 kb、約 2.1 kb、約 2.2 kb、約 2.3 kb、約 2.4 kb、約 2.5 kb、約 2.6 kb、約 2.7 kb、約 2.8 kb、約 2.9 kb、約 3.0 kb、約 3.1 kb、約 3.2 kb、又はそれ以上を含む。

【0060】

一部の実施形態では、発現カセットは、配列番号 20 ~ 24 又は配列番号 45 ~ 75 のいずれか一つと少なくとも 75 %、80 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 %、又は 100 % の同一性を共有するポリヌクレオチド配列を含む。一部の実施形態では、発現カセットは、配列番号 20 ~ 24 又は配列番号 45 ~ 75 のいずれか一つを含む。一部の実施形態では、発現カセットは、配列番号 61 と少なくとも 75 %、80 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は 99 % の同一性を共有するポリヌクレオチド配列を含む。一部の実施形態では、発現カセットは配列番号 61 を含む。一部の実施形態では、発現カセットは、配列番号 62 と少なくとも 75 %、80 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は 99 % の同一性を共有するポリヌクレオチド配列を含む。一部の実施形態では、発現カセットは配列番号 62 を含む。一部の実施形態では、発現カセットは、配列番号 63 と少なくとも 75 %、80 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は 99 % の同一性を共有するポリヌクレオチド配列を含む。一部の実施形態では、発現カセットは配列番号 63 を含む。

30

40

【0061】

一部の実施形態では、発現カセットは、5' 逆位末端反復及び 3' 逆位末端反復を含む。

【0062】

一態様では、本開示は、本明細書中に開示される r A A V ビリオン及び医薬的に許容可能な希釈剤を含む医薬組成物を提供する。別の態様では、本開示は、本明細書中で提供される医薬組成物を含むキットを提供する。

【0063】

一態様では、本開示は、細胞を、本明細書中に開示される r A A V ビリオン又は本明細書中に開示される医薬組成物と接触させることを含む、細胞において D W O R F 発現を増加させる方法を提供する。一部の実施形態では、細胞は心臓細胞である。一部の実施形態

50

では、心臓細胞は心筋細胞である。一部の実施形態では、D W O R F 発現は、約 1 . 5 倍～1 5 0 倍の間で増加する。一部の実施形態では、接触はインビトロである。一部の実施形態では、接触はインビボである。

【 0 0 6 4 】

一態様では、本開示は、組織を、本明細書中に開示される r A A V ビリオン又は本明細書中に開示される医薬組成物と接触させることを含む、組織において D W O R F 発現を増加させる方法を提供する。一部の実施形態では、組織は心臓組織である。一部の実施形態では、D W O R F 発現は、約 1 . 5 倍～1 5 0 倍の間で増加する。一部の実施形態では、接触はインビトロである。一部の実施形態では、接触はインビボである。

【 0 0 6 5 】

一態様では、本開示は、器官を、本明細書中に開示される r A A V ビリオン又は本明細書中に開示される医薬組成物と接触させることを含む、器官において D W O R F 発現を増加させる方法を提供する。一部の実施形態では、D W O R F 発現は、約 1 . 5 倍～1 5 0 倍の間で増加する。

【 0 0 6 6 】

一部の実施形態では、器官は心臓である。一部の実施形態では、心臓は、疾患がある、又は心臓疾患のリスクがある。一部の実施形態では、心臓は、低下した又はボーダーラインの駆出率を有する。一部の実施形態では、心臓は、正常な駆出率を有する。

【 0 0 6 7 】

一部の実施形態では、心臓は、心臓疾患に関連付けられる遺伝子変異を含む。一部の実施形態では、遺伝子変異は P L N 変異である。一部の実施形態では、心臓は、健常な心臓と比較して、低い又は検出不能な D W O R F 発現を有する。一部の実施形態では、接触はインビトロである。一部の実施形態では、接触はインビボである。

【 0 0 6 8 】

一態様では、本開示は、対象において D W O R F 発現を増加させる方法を提供し、本方法は、本明細書中に開示される r A A V ビリオン又は本明細書中に開示される医薬組成物を対象に投与することを含む。一部の実施形態では、対象は動物である。一部の実施形態では、対象はヒトである。一部の実施形態では、D W O R F 発現は、対象の心臓において増加する。一部の実施形態では、対象は心臓疾患を有する、又は心臓疾患のリスクがある。一部の実施形態では、対象は、ボーダーラインの又は低下した駆出率を有する。一部の実施形態では、対象は、正常な駆出率を有する。一部の実施形態では、対象は、心臓疾患に関連付けられる遺伝子変異を有する。一部の実施形態では、遺伝子変異は P L N 変異である。一部の実施形態では、対象は、健常な対象と比較して、低い又は検出不能なレベルの D W O R F 発現を有する。

【 0 0 6 9 】

一態様では、本開示は、本明細書中に開示される r A A V ビリオン又は本明細書中に開示される医薬組成物を対象に投与することを含む、心臓疾患又は障害を、それを必要とする対象において治療する方法を提供する。

【 0 0 7 0 】

一部の実施形態では、対象は心臓疾患又は障害を有する。一部の実施形態では、対象は、心臓疾患又は障害を発生するリスクがある。一部の実施形態では、心臓疾患又は障害は心筋症である。一部の実施形態では、心臓疾患又は障害は拡張型心筋症である。一部の実施形態では、心臓疾患又は障害は心筋梗塞である。一部の実施形態では、心臓疾患又は障害は慢性心筋梗塞である。一部の実施形態では、心臓疾患又は障害は急性心筋梗塞である。

【 0 0 7 1 】

一部の実施形態では、対象は、心臓疾患又は障害についての遺伝性リスク対立遺伝子を有する。一部の実施形態では、遺伝性リスク対立遺伝子は、P L N 遺伝子への変異を含む。一部の実施形態では、P L N 遺伝子への変異は、P L N プロモーター変異である。一部の実施形態では、P L N 遺伝子への変異は、P L N L 3 9 s t o p 変異である。一部の実

10

20

30

40

50

施形態では、P L N 遺伝子への変異は、R C 9 変異である。一部の実施形態では、P L N 遺伝子への変異は、R 9 L 変異である。一部の実施形態では、P L N 遺伝子への変異は、P L N 遺伝子重複である。一部の実施形態では、P L N 遺伝子への変異は、R 1 4 d e l 変異である。

【0072】

一部の実施形態では、心臓疾患又は障害は、低下した駆出率（H F r E F）を伴う。一部の実施形態では、障害の心臓疾患は、保たれた駆出率（H F p E F）を伴う。

【0073】

一部の実施形態では、方法は、対象の心臓においてD W O R F ポリペプチドの発現を起こす。一部の実施形態では、方法は、心筋細胞においてD W O R F ポリペプチドの発現を起こす。

10

【0074】

一部の実施形態では、方法は、心臓を除く、対象の筋肉においてD W O R F ポリペプチドの検出可能な発現を起こさない。一部の実施形態では、方法は、対象の肝臓においてD W O R F ポリペプチドの検出可能な発現を起こさない。一部の実施形態では、方法は、心臓線維芽細胞においてD W O R F ポリペプチドの検出可能な発現を起こさない。

【0075】

一部の実施形態では、方法は、心臓機能の一つ又は複数の測定値、場合により、短縮率及び／又は左心室内径（L V I D）を改善する。一部の実施形態では、心機能における改善は、2 週目～1 6 週目で観察される。一部の実施形態では、方法は、心臓リモデリングを低下させる。一部の実施形態では、方法は、心臓疾患に罹患している、又は心臓疾患のリスクがある対象において、D W O R F 発現における減少に対抗する。

20

【0076】

一部の実施形態では、r A A V ビリオンは、全身投与により投与される。一部の実施形態では、全身投与は、静脈内注射又は冠動脈内注射から選択される。

【0077】

一部の実施形態では、r A A V は、単位用量として投与される。一部の実施形態では、単位用量は、約 3×10^{14} v g / k g 又はそれ以下、約 2×10^{14} v g / k g 又はそれ以下、約 1×10^{14} v g / k g 又はそれ以下、約 9×10^{13} v g / k g 又はそれ以下、約 8×10^{13} v g / k g 又はそれ以下、約 7×10^{13} v g / k g 又はそれ以下、約 6×10^{13} v g / k g 又はそれ以下、約 5×10^{13} v g / k g 又はそれ以下、約 4×10^{13} v g / k g 又はそれ以下、約 3×10^{13} v g / k g 又はそれ以下、約 2×10^{13} v g / k g 又はそれ以下、あるいは約 1×10^{13} v g / k g 又はそれ以下を含む。

30

【0078】

一態様では、本開示は、本明細書中に開示される r A A V ビリオン又は本明細書中に開示される医薬組成物を投与することを含む、心臓疾患又は障害の一つ又は複数の症状を、それを必要とする対象において軽減する方法を提供する。

【0079】

一態様では、本開示は、本明細書中に開示される r A A V ビリオン又は本明細書中に開示される医薬組成物を投与することを含む、心臓疾患又は障害の一つ又は複数の症状を、それを必要とする対象において改善する方法を提供する。

40

【0080】

一態様では、本開示は、本明細書中に開示される r A A V ビリオン又は本明細書中に開示される医薬組成物を投与することを含む、心臓疾患又は障害の一つ又は複数の症状を、それを必要とする対象において予防する方法を提供する。

【0081】

一態様では、本開示は、エレメントの 5 ' から 3 ' 配置を含むポリヌクレオチドを含む発現カセットを提供し、エレメントは以下を含む： i) 一つ又は複数のプロモーター； i i) 場合により、一つ又は複数のエンハンサー； i i i) 場合により、一つ又は複数のイン

50

トロン；i v) 一つ又は複数の導入遺伝子；v) 場合により、一つ又は複数のWPRE配列；及びv i) 場合により、一つ又は複数のポリアデニル化配列、p (A)。一部の実施形態では、エレメントの5'から3'配置は、以下から選択される：i) 5'-プロモーター-イントロン-導入遺伝子-WPRE-p (A)-3'；i i) 5'-エンハンサー-プロモーター-導入遺伝子-WPRE-p (A)-3'；i i i) 5'-エンハンサー-エンハンサー-プロモーター-導入遺伝子-WPRE-p (A)-3'；i v) 5'-エンハンサー-エンハンサー-プロモーター-イントロン-導入遺伝子-WPRE-p (A)-3'；v) 5'-エンハンサー-エンハンサー-プロモーター-イントロン-導入遺伝子-WPRE-p (A)-3'；v i) 5'-エンハンサー-プロモーター-イントロン-導入遺伝子-WPRE-p (A)-p (A)-導入遺伝子-イントロン-プロモーター-エンハンサー-3'；v i i) 5'-エンハンサー-プロモーター-イントロン-導入遺伝子-WPRE-p (A)-エンハンサー-プロモーター-イントロン-導入遺伝子-p (A)-3'；v i i i) 5'-p (A)-WPRE-導入遺伝子-イントロン-プロモーター-エンハンサー-エンハンサー-プロモーター-イントロン-導入遺伝子-p (A)-3'；i x) 5'-プロモーター-イントロン-導入遺伝子-WPRE-p (A)-p (A)-導入遺伝子-イントロン-プロモーター-3'；x) 5'-プロモーター-イントロン-導入遺伝子-WPRE-p (A)-プロモーター-イントロン-導入遺伝子-p (A)-3'；及びx i) 5'-p (A)-WPRE-導入遺伝子-イントロン-プロモーター-プロモーター-イントロン-導入遺伝子-p (A)-3'。一部の実施形態では、導入遺伝子は、5'-プロモーター-導入遺伝子-WPRE-p (A)-3'を含む、5'から3'の10
エレメントの配置を有するポリヌクレオチドを含む第二の発現カセットと比較して、増加した発現レベルを有する。一部の実施形態では、増加した発現レベルは、第二の発現カセットと比較して、約1.5倍～約150倍の間である。

【0082】

一態様では、本開示は、キャプシドタンパク質、及び本明細書中に開示されるのいずれか一つの発現カセットを含むウイルスゲノムを含む組換えアデノ随伴ウイルス (rAAV) ビリオンを提供し、発現カセットは、逆位末端反復により隣接されている。一部の実施形態では、発現カセットは導入遺伝子を含み、導入遺伝子は、心臓疾患を治療もしくは予防する、又は心臓疾患に関連付けられる症状を軽減するためのポリペプチド使用をコードする。一部の実施形態では、キャプシドタンパク質は、配列番号145～200のいずれか一つから選択される。30

【図面の簡単な説明】

【0083】

【図1】図1は、プロモーター、DWARFポリペプチド、WPRE配列、及びAAV逆位末端反復により隣接されたポリ (A) シグナル配列をコードするポリヌクレオチドを含む発現カセットの例証的な実施形態の図を示す。

【0084】

【図2】図2は、rAAVビリオン中にパッケージングされた発現カセットの実施形態を使用した、インビトロでヒト誘導多能性幹細胞由来心筋細胞に送達されたGFPの発現を示すグラフである。40

【0085】

【図3】図3は、AAV9キャプシドタンパク質を使用してrAAVビリオン中に充填された発現カセットの実施形態を使用したマウスモデルにおいてインビボで送達されたヒトDWARFポリペプチドの発現を示すグラフである。

【0086】

【図4-1】図4Aは、本明細書中に記載されるいくつかのAAVタンパク質キャプシドタンパク質の一つをrAAVビリオン中にパッケージングされた発現カセットの実施形態を使用した、人工多能性幹細胞由来心筋細胞におけるヒトDWARFの発現を示すグラフである。

【0087】

【図４－２】図４Ｂは、本明細書中に記載されるいくつかのAAVタンパク質キャプシドタンパク質の一つをrAAVビリオン中にパッケージングされた本明細書中に記載される発現カセットの実施形態を使用した、GFPの発現を示す一連の画像である。

【００８８】

【図５－１】図５Ａは、五つのキメラキャプシドタンパク質又はAAV9キャプシドタンパク質の一つでパッケージングされた発現カセットの実施形態を含むrAAVビリオンで処置された動物からの心組織におけるDWARF RNA発現を示すグラフである。

【００８９】

【図５－２】図５Ｂは、四つのキメラキャプシドタンパク質又はAAV9キャプシドタンパク質の一つでパッケージングされた発現カセットの実施形態を含むrAAVビリオンで処置された動物からの心組織におけるDWARFタンパク質レベルを示すイムノプロットである。

10

【００９０】

【図６－１】図６Ａは、AAV9タンパク質キャプシドを使用してrAAVビリオン中にパッケージングされた発現カセットの実施形態を用いた処置後のPLN-R14 Δ / Δ マウスモデルにおける改善された駆出率を示すグラフである。

【００９１】

【図６－２】図６Ｂは、AAV9タンパク質キャプシドを使用してrAAVビリオン中にパッケージングされた発現カセットの一実施形態を用いた処置後のPLN-R14 Δ / Δ マウスモデルにおける改善された短縮率を示すグラフである。

20

【００９２】

【図７－１】図７Ａは、プロモーター、DWARFポリペプチド、WPRE配列、及びAAV逆位末端反復により隣接されたポリ(A)シグナル配列をコードするポリヌクレオチドを含む、例証的な発現カセット配向の図を示す。

【００９３】

【図７－２】図７Ｂは、プロモーター、一つ又は複数のエンハンサー、イントロン、DWARFポリペプチド、WPRE配列、及びAAV逆位末端反復により隣接されたポリ(A)シグナル配列をコードするポリヌクレオチドを含む、例証的な発現カセット配向の図を示す。

【００９４】

30

【図７－３】図７Ｃは、プロモーター、一つ又は複数のエンハンサー、イントロン、DWARFポリペプチド、WPRE配列、及びAAV逆位末端反復により隣接されたポリ(A)シグナル配列をコードするポリヌクレオチドを含む、例証的な発現カセット配向の図を示す。

【００９５】

【図８－１】図８Ａは、様々な調節エレメント及びインビボでの配置を含むAAV9:DWARF構築物を後眼窩注入された心筋細胞マウスにおけるDWARFの発現を評価するための戦略を概説する概略図である。

【００９６】

【図８－２】図８Ｂは、様々な調節エレメント及びインビボでの配置を含むAAV9:DWARF構築物を後眼窩注入された心筋細胞マウスにおけるDWARF及びGAPDHの発現を実証するウェスタンブロットである。

40

【００９７】

【図８－３】図８Ｃは、DWARFポリペプチドをコードする発現カセットを含むrAAVビリオンのパネルを使用して達成された動物モデルにおけるDWARF発現レベルを示すチャートである。

【００９８】

【図９】図９は、DWARFポリペプチドをコードする発現カセットを含むrAAVビリオンのパネルで処置された心筋症の動物モデルにおける改善された駆出率を示すプロットである。

50

【0099】

【図10】図10は、DWARFポリペプチドをコードする発現カセットを含むrAAVビリオンのパネルで処置された心筋症の動物モデルにおける保たれた駆出率を示すプロットである。

【0100】

【図11-1】図11Aは、MLP-KO DCMマウスモデルにおけるDWARF遺伝子治療の有効性試験の概略図である。

【0101】

【図11-2】図11B及び11Cは、新規プロモーターを含むAAV9：DWARF構築物が、MLP-KO DCMマウスモデルにおける生理食塩水対照に比べて、駆出率を改善することを実証する。

10

【図11-3】同上。

【0102】

【図11-4】図11D及び11Eは、AAV9：DWARF構築物が、処置後26週間にMLP-KO DCMマウスモデルにおいて、走行距離及び疲労までの時間を含む運動能力を改善したことを実証する。

【図11-5】同上。

【0103】

【図12-1】図12Aは、無処置マウスにおけるDWARF遺伝子治療の忍容性試験を詳述する概略図である。

20

【0104】

【図12-2】図12Bは、AAV9：pHZ21が、 2×10^{14} vg/kgまでの用量で、無処置マウスにおいて十分に忍容され、体重、駆出率、心拍数、及び左心室質量（LV質量）における差を伴わないことを実証する。

【発明を実施するための形態】

【0105】

一部の態様では、本明細書中に記載されるのは、最適化された遺伝子治療発現カセット、及び心臓疾患の治療におけるそれらの使用である。一部の態様では、本明細書中に記載されるのは、導入遺伝子の高発現を媒介することができる遺伝子治療発現カセットである。一部の実施形態では、本明細書中に記載されるのは、cTnTプロモーター単独（例、ニワトリcTnTプロモーター単独及び／又はヒトcTnTプロモーター単独）を使用して、又は図7A中に描写される発現カセットを使用して達成することができるよりも有意に高い導入遺伝子の発現を媒介することができる心臓特異的な遺伝子治療の発現カセットである。一部の態様では、本明細書中に記載されるのは、導入遺伝子の所望の発現を達成しながら、ウイルス量を低下させることを可能にする遺伝子治療発現カセットである。一部の態様では、本明細書中に記載されるのは、導入遺伝子の持続的な発現を達成することを可能にする遺伝子治療発現カセットである。一部の実施形態では、本明細書中に記載されるのは、対象への、導入遺伝子を含む遺伝子治療発現カセットの投与後、少なくとも12週間、16週間、18週間、20週間、22週間、24週間、もしくは26週間、又はそれを上回って、導入遺伝子の発現を達成することを可能にする遺伝子治療発現カセットである。一部の実施形態では、本明細書中に記載されるのは、対象への、導入遺伝子を含む遺伝子治療発現カセットの投与後、少なくとも24週間もしくは少なくとも6ヶ月間、又はそれを上回って、導入遺伝子の発現を達成することを可能にする遺伝子治療発現カセットである。一部の態様では、対象への、本明細書中に記載される遺伝子治療発現カセットの投与は、心臓機能における一つ又は複数の改善（例、駆出率における改善又は運動能力における改善）をもたらす。一部の実施形態では、対象への、本明細書中に記載される遺伝子治療発現カセットの投与は、心臓機能における持続的な改善（例、駆出率における持続的な改善又は運動能力における持続的な改善）をもたらす。一部の実施形態では、対象への、本明細書中に記載される遺伝子治療発現カセットの投与は、投与後少なくとも12週間、16週間、18週間、20週間、22週間、24週間、もしくは26週間、又は

30

40

50

それを上回って、心臓機能における一つ又は複数の改善をもたらす。一部の実施形態では、対象への、本明細書中に記載される遺伝子治療発現カセットの投与は、投与後少なくとも24週間もしくは少なくとも6ヶ月間、又はそれを上回って、心臓機能における一つ又は複数の改善をもたらす。一部の実施形態では、本明細書中に記載される遺伝子治療発現カセットは、導入遺伝子の心臓細胞特異的発現（例、導入遺伝子の心筋細胞特異的発現）を可能にする。

【0106】

一部の態様では、本開示は、遺伝子産物をコードする発現カセットを含むウイルス又は非ウイルスベクター、及びその使用の方法を提供する。一部の実施形態では、本明細書中に記載される発現カセットは、心臓細胞特異的プロモーター及び／又はエンハンサー（例えば、本明細書中に記載される任意の配向における、本明細書中に記載される心臓細胞特異的プロモーター及びエンハンサーの任意の組み合わせなど）に作動可能に連結された遺伝子産物をコードするポリヌクレオチドを含む。一部の実施形態では、本明細書中に記載される発現カセットは、遺伝子産物をコードするポリヌクレオチド及び心臓細胞特異的プロモーター（例えば、本明細書中に記載される任意の配向における、そのような配列の任意の組み合わせなど）の二つのコピーを含む。一部の実施形態では、本明細書中に記載される発現カセットは、心臓細胞特異的プロモーター及び／又はエンハンサー（例えば、本明細書中に記載される任意の配向における、一つのプロモーター、又は本明細書中に記載される心臓細胞特異的プロモーター及びエンハンサーの任意の組み合わせなど）、WPRE配列、及び／又はポリA配列の一つもしくは二つのコピー（例えば、本明細書中に記載される任意の配向における、そのような配列の任意の組み合わせなど）に作動可能に連結された遺伝子産物をコードするポリヌクレオチドを含む。一部の実施形態では、本明細書中に記載される発現カセットは、心臓細胞特異的プロモーター及び／又はイントロンに作動可能に連結された遺伝子産物をコードするポリヌクレオチドを含む。一部の実施形態では、本明細書中に記載される発現カセットは、遺伝子産物をコードするポリヌクレオチドの一つもしくは二つのコピー、心臓細胞特異的プロモーターの一つもしくは二つのコピー、心臓特異的エンハンサーの一つ、二つ又はそれ以上のコピー、ならびに／あるいは一つ又は複数のイントロン配列（例えば、本明細書中に記載される任意の配向における、そのような配列の任意の組み合わせなど）を含む。一部の実施形態では、本明細書中に記載される発現カセットは、遺伝子産物をコードするポリヌクレオチドの一つもしくは二つのコピー、心臓細胞特異的プロモーターの一つもしくは二つのコピー、心臓特異的エンハンサーの一つ、二つ又はそれ以上のコピー、一つ又は複数のイントロン配列（例えば、本明細書中に記載される任意の配向における、そのような配列の任意の組み合わせなど）を含む。WPRE配列、及びポリA配列の一つもしくは二つのコピー（例えば、本明細書中に記載される任意の配向における、そのような配列の任意の組み合わせなど）。一部の実施形態では、本明細書中に記載される発現カセットを含むベクターは、例えば、心臓細胞を形質導入し得る。一部の実施形態では、標的化された心臓細胞は、遺伝子産物を発現し、例えば、遺伝子産物の高レベルの発現を提供する。一部の態様では、本開示は、本明細書中に記載されるベクターを含む医薬組成物を提供する。一部の態様では、本開示は、本開示のベクター及び医薬組成物を使用して、心臓疾患（例、心筋症）と診断された、又は心臓疾患のリスクがある対象を治療するための方法を提供する。

【0107】

一部の態様では、本開示は、本明細書中に記載される発現カセットのためのベクターとしての組換えアデノ随伴ウイルス（rAAV）ビリオンを提供する。

【0108】

異常なカルシウム調節は、心筋症の普遍的な特徴であり、低下した筋／小胞体カルシウムATPase（SERCA）活性は、疾患の開始及び進行の両方において中心的な役割を果たす。SERCAは、心臓細胞、例えば心筋細胞などにおける Ca^{2+} イオンの取り込み、維持、及び周期を促進するカルシウムポンプである。SERCA活性は、阻害ペプチドであるホスホランバンにより調節される。SERCA阻害性ペプチドホスホランバン

のその直接置換を通じて S E R C A 活性を増強する D w a r f オープンリーディングフレーム (D W O R F) と呼ばれるポリペプチドの存在量を増加させることにより、S E R C A の活性を増加させることにおいて有意な関心がある。S E R C A を D W O R F と接触させることは、細胞において S E R C A 活性を増加させるための戦略である。

【0109】

一部の態様では、本開示は、D W O R F ポリペプチド、又はその機能的バリエーションをコードするポリヌクレオチドを含む組換えアデノ随伴ウイルス (r A A V) ビリオン、及びその使用の方法を提供する。一部の実施形態では、本明細書中に記載される r A A V ビリオンは、心臓細胞特異的プロモーター及び／又はエンハンサー (例えば、本明細書中に記載される任意の配向における、本明細書中に記載される心臓細胞特異的プロモーター及びエンハンサーの任意の組み合わせなど) に作動可能に連結された D W O R F ポリペプチド、又はその機能的バリエーションをコードするポリヌクレオチドを含む。一部の実施形態では、本明細書中に記載される r A A V ビリオンは、D W O R F ポリペプチド、又はその機能的バリエーションをコードするポリヌクレオチドの一つもしくは二つのコピー、W P R E 配列、及びポリ A 配列の一つもしくは二つのコピー (例えば、本明細書中に記載される任意の配向における、そのような配列の任意の組み合わせなど) を含む。一部の実施形態では、本明細書中に記載される r A A V ビリオンは、心臓細胞特異的プロモーター及び／又はイントロンに作動可能に連結された D W O R F ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを含む。一部の実施形態では、本明細書中に記載される r A A V ビリオンは、D W O R F をコードするポリヌクレオチドの一つもしくは二つのコピー、心臓細胞特異的プロモーターの一つもしくは二つのコピー、心臓特異的エンハンサーの一つ、二つ又はそれ以上のコピー、ならびに／あるいは一つ又は複数のイントロン配列 (本明細書中に記載される任意の配向における、そのような配列の任意の組み合わせなど) を含む。一部の実施形態では、本明細書中に記載される r A A V ビリオンは、D W O R F をコードするポリヌクレオチドの一つもしくは二つのコピー、心臓細胞特異的プロモーターの一つもしくは二つのコピー、心臓特異的エンハンサーの一つ、二つ又はそれ以上のコピー、一つ又は複数のイントロン配列 (例えば、本明細書中に記載される任意の配向における、そのような配列の任意の組み合わせなど) を含む。W P R E 配列、及びポリ A 配列の一つもしくは二つのコピー (例えば、本明細書中に記載される任意の配向における、そのような配列の任意の組み合わせなど)。一部の実施形態では、本明細書中に記載される r A A V ビリオンは、例えば、心臓細胞に、心臓細胞特異的プロモーター領域に作動的に連結された D W O R F ポリペプチドをコードする配列を伴うポリヌクレオチドを用いて、宿主細胞ゲノム中に形質導入し得る。一部の実施形態では、標的化された心臓細胞は、D W O R F ポリペプチドを発現し、増加した S E R C A 活性を有し得る。また、本開示において提供されるのは、本明細書中に記載される r A A V ビリオンを含む医薬組成物である。一態様では、本開示は、本開示の r A A V ビリオン及び医薬組成物を使用して、心筋症と診断された、又は心筋症のリスクがある対象を治療するための方法を提供する。

【0110】

用語

文脈が他を示さない限り、本発明の特徴は、任意の組み合わせにおいて使用することができる。記載された任意の特徴又は特徴の組み合わせを除外又は省略することができる。本発明の特定の特徴は、別々の実施形態において記載されており、また、単一の実施形態において組み合わせにおいて提供されてもよい。本発明の特徴は、単一の実施形態において記載されており、また、別々に又は任意の適切な部分的な組み合わせにおいて提供されてもよい。

【0111】

一般的には、本明細書中で使用される全ての技術用語及び科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者により一般に理解されるものと同じ意味を有する。詳細な説明は、読者の便宜のみのためにセクション中に分割され、任意のセクションにおいて見出される開示は、別のセクション中の開示と組み合わせてもよい。

【0112】

本開示の実践は、他に示されない限り、組織培養、免疫学、分子生物学、細胞生物学、及び組換えDNAの従来的な技術を用いており、それらは、当技術分野のスキル内である。例えば、Sambrook and Russell eds. (2001) Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 3rd edition; Ausubel et al. eds. (2007) Current Protocols in Molecular Biology; Methods in Enzymology (Academic Press, Inc., N. Y.) ; MacPherson et al. (1991) PCR 1: A Practical Approach (IRL Press at Oxford University Press) ; MacPherson et al. (1995) PCR 2: A Practical Approach; Harlow and Lane eds. (1999) Antibodies, A Laboratory Manual、freshney (2005) Culture of Animal Cells: A Manual of Basic Technique, 5th edition; Gait ed. (1984) Oligonucleotide Synthesis; 米国特許第4, 683, 195号; Hames and Higgins eds. (1984) Nucleic Acid Hybridization; Anderson (1999) Nucleic Acid Hybridization; Hames and Higgins eds. (1984) Transcription and Translation; IRL Press (1986) Immobilized Cells and Enzymes; Perbal (1984) A Practical Guide to Molecular Cloning; Miller and Calos eds. (1987) Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells (Cold Spring Harbor Laboratory) ; Makrides ed. (2003) Gene Transfer and Expression in Mammalian Cells; Mayer and Walker eds. (1987) Immunochemical Methods in Cell and Molecular Biology (Academic Press, London) ; Herzenberg et al. eds (1996) Weir's Handbook of Experimental Immunology; Manipulating the Mouse Embryo: A Laboratory Manual, 3rd edition (2002) Cold Spring Harbor Laboratory Press; Sohail (2004) Gene Silencing by RNA Interference: Technology and Application (CRC Press) ; 及び Sell (2013) Stem Cells Handbookを参照のこと。

10

20

30

【0113】

接続詞「及び／又は」は、「及び」と「又は」との両方を意味し、「及び／又は」により接続された列挙は、列挙された項目の一つ又は複数の全ての可能な組み合わせを包含する。

40

【0114】

本明細書中で使用される場合、用語「約」は、数値を修正するために使用される場合、数値の上下の10%までの偏差が、列挙された値の意図された意味内に留まることを示す。

【0115】

「AAV」は、アデノ随伴ウイルスについての略語である。この用語は、サブタイプが示されている場合を除き、AAVの全てのサブタイプ、並びに天然型と組換え型の両方を網羅している。略語「rAAV」は、組換えアデノ随伴ウイルスを指す。「AAV」は、AAV又は任意のサブタイプを含む。「AAV5」は、AAVサブタイプ5を指す。「A

50

AAV9」は、AAVサブタイプ9を意味する。AAVの様々な血清型のゲノム配列、並びに天然の逆位末端反復配列 (ITR)、Repタンパク質、及びキャプシドサブユニットの配列は、文献又はGenBankなどの公開データベースに見出すことができる。例えば、GenBank受託番号NC_002077 (AAV1)、AF063497 (AAV1)、NC_001401 (AAV2)、AF043303 (AAV2)、NC_001729 (AAV3)、NC_001829 (AAV4)、U89790 (AAV4)、NC_006152 (AAV5)、AF513851 (AAV7)、AF513852 (AAV8)、NC_006261 (AAV8)、及びAY530579 (AAV9)を参照されたい。AAVを記載する刊行物には、Srivistava et al. (1983) J. Virol. 45:555; Chiorini et al. (1998) J. Virol. 71:6823; Chiorini et al. (1999) J. Virol. 73:1309; Bantel-Schaal et al. (1999) J. Virol. 73:939; Xiao et al. (1999) J. Virol. 73:3994; Muramatsu et al. (1996) Virol. 221:208; Shade et al. (1986) J. Virol. 58:921; Gao et al. (2002) Proc. Nat. Acad. Sci. USA 99:11854; Moris et al. (2004) Virology 33:375-383; 国際特許公開番号WO2018/222503A1、WO2012/145601A2、WO2000/028061A2、WO1999/61601A2、及びWO1998/11244A2; 米国特許出願第15/782,980号及び第15/433,322号; ならびに米国特許第10,036,016号、第9,790,472号、第9,737,618号、第9,434,928号、第9,233,131号、第8,906,675号、第7,790,449号、第7,906,111号、第7,718,424号、第7,259,151号、第7,198,951号、第7,105,345号、第6,962,815号、第6,984,517号、及び第6,156,303号を含む。

10

20

30

40

50

【0116】

「rAAVビリオン」は、少なくとも一つのウイルスクャプシドタンパク質 (例、VP1) 及びキャプシド形成されたrAAVベクター (又はその断片) を含むウイルス粒子を指す。

【0117】

「感染性」ビリオン又はウイルス粒子は、コンピテントにアセンブルされたウイルスクャプシドを含み、ビリオンが指向性である細胞内にポリヌクレオチド構成エレメントを送達することができるものである。

【0118】

「パッケージング」は、rAAVベクターのキャプシド形成を含むrAAVビリオンのアセンブリをもたらす一連の細胞内事象を指す。AAV「rep」及び「cap」遺伝子は、アデノ随伴ウイルスの複製タンパク質及びキャプシド形成タンパク質をコードするポリヌクレオチド配列を指す。AAVrep及びcapは、本明細書中ではAAV「パッケージング遺伝子」と称される。パッケージングには、ヘルパーウイルス自体、又は組換え系ではより一般的には、ヘルパーフリー系によって供給されるヘルパーウイルス機能 (即ち、一つ又は複数のヘルパープラスミド) のいずれかを要求する。AAVについての「ヘルパーウイルス」は、哺乳類細胞により、AAV (例、野生型AAV) を複製し、パッケージングすることが可能なウイルスを指す。ヘルパーウイルスは、アデノウイルス、ヘルペスウイルス、又はボックスウイルス、例えばワクシニアなどであり得る。

【0119】

本明細書中で使用される用語「逆位末端反復」又は「ITR」は、それらの対称性のため、そのように命名されたAAVウイルスシスエレメントを指す。これらのエレメントは、AAVゲノムの効率的な増殖のために必須である。一部の実施形態では、ITR機能のために不可欠な最小エレメントは、Rep結合部位及び末端分離部位 (terminal resolution site) に、ヘアピン形成を可能にする可変パルンドローム配

列を加えたものである。

【0120】

用語「親キャプシド」又は「親配列」は、粒子キャプシド又は配列が由来する参照配列を指す。他に指定されない限り、親配列は、操作されたキャプシドタンパク質と同じ血清型の野生型キャプシドタンパク質の配列を指す。

【0121】

ポリヌクレオチドに適用される場合、「組換え」は、ポリヌクレオチドが、自然において見出されるポリヌクレオチドとは異なる（例、ポリヌクレオチドが、クローニング、制限又はライゲーション工程、ならびに他の手順の様々な組み合わせの産物である、あるいはポリヌクレオチドが、合成オリゴヌクレオチドから組み立てられる）ことを意味する。

「組換え」タンパク質は、組換えポリペプチドから産生されたタンパク質である。組換えビリオンは、組換えポリヌクレオチド及び／又は組換えタンパク質、例えば、組換えキャプシドタンパク質を含むビリオンである。

【0122】

本明細書中で使用される場合、用語「パーセント配列同一性」、及び用語「同一性」は、それが、参照核酸又はアミノ酸配列に関して、配列同一性%を指すために使用される場合、配列を整列させ、必要な場合に、最大パーセント配列同一性を達成するようにギャップを導入した後に、それぞれ参照配列中の核酸塩基又はアミノ酸残基と同一である候補配列中の核酸塩基又はアミノ酸残基のパーセンテージである。配列アライメントの方法は、当技術分野において周知である。配列は、ncbi.nlm.nih.govで入手可能な様々なコンピュータープログラム、例えばBLASTなどを使用して整列させることができる。アライメントは、公的に利用可能なコンピューターソフトウェア、例えばBLASTp、BLASTn、BLAST-2、ALIGN、又はMegAlign Pro (DNASTAR) ソフトウェアなどを使用して作製することができる。アライメントのための他の技術が、Methods in Enzymology, vol. 266: Computer Methods for Macromolecular Sequence Analysis (1996); and Meth. Mol. Biol. 70:173-187 (1997); J. Mol. Biol. 48:44において記載されている。当業者は、配列の長さ、相違、及び参照配列に関する挿入又は欠失の存在又は非存在を含む様々な要因に依存して、適切なアライメント方法を選ぶことが可能である。

【0123】

用語「作動可能に連結された」及び「作動的に連結された」は、別の核酸配列と機能的な関係に置かれた核酸配列を指す。これらの用語は、本明細書中で使用される場合、当技術分野において一般に公知の意味を有する。例えば、プロモーターは、そのプロモーターが、そのプロモーターがその遺伝子の転写を開始することを可能にする場所に置かれた場合に、遺伝子に作動可能に連結される。エンハンサーは、そのエンハンサーが、適切な転写因子により結合される場合、その遺伝子の発現を調節（例、増強）することができる場合に、遺伝子に作動可能に連結される。

【0124】

「治療」、「治療すること」、及び「治療する」は、疾患、障害、もしくは状態及び／又はその症状の有害な、又は任意の他の望ましくない作用を低下又は寛解させるために、薬剤を用いて疾患、障害、又は状態に対して作用するとして定義される。

【0125】

本明細書中で使用される場合、組成物の量に関する用語「有効量」及び同様のものは、所望の生理学的転帰（例、疾患の治療）を誘導するのに十分である量を指す。有効量は、一つ又は複数の投与、適用、又は投与量で投与することができる。こうした送達は、個々の投薬量単位が使用される期間、組成物の生物学的利用能、投与経路などを含む、多くの変数に依存する。しかし、任意の特定の対象のための組成物の特定の量（例、rAAVビリオン）は、用いられる特定の薬剤の活性、対象の年齢、体重、全般的健康、性別、及び食事、投与の時間、排泄の速度、組成物の組み合わせ、治療されている特定の疾患の重症

度、及び投与の形態を含む様々な要因に依存することが理解される。

【0126】

語句「医薬的に許容可能な」は、健全な医学的判断の範囲内で、過剰な毒性、刺激、アレルギー反応、又は他の問題もしくは合併症を伴わない、合理的な利益／リスク比に見合った、ヒト及び動物の組織と接触しての使用のために適切な、化合物、材料、組成物、及び／又は投与形態を指すように、本明細書中で用いられる。

【0127】

用語「個人」、「対象」、及び「患者」は、本明細書中で互換的に使用され、限定されないが、ヒト及び非ヒト霊長類（例、サル）；哺乳類スポーツ動物（例、ウマ）；哺乳類家畜（例、ヒツジ、ヤギなど）；哺乳類ペット（例、イヌ、ネコなど）；及び齧歯類（例、マウス、ラットなど）を含む哺乳類を指す。

10

【0128】

本明細書中で使用される場合、用語「心筋症」は、心筋に直接影響を及ぼす任意の疾患又は機能障害を指す。疾患又は障害の病因は、例えば、炎症性、代謝性、毒性、浸潤性、線維形成性、血液学的、遺伝的、又は起源不明であり得る。二つの基本的形態は、（１）原因不明の心筋疾患からなる一次型；及び（２）公知の原因の、又は他の器官系を含む疾患に関連付けられる心筋疾患からなる二次型として認識される。「特定の心筋症」は、特定の全身性又は心臓障害に関連付けられる心臓疾患を指し；例は、高血圧及び代謝性心筋症を含む。心筋症は、左及び／又は右心室収縮ポンプ機能が損なわれ、進行性心臓拡大に導く障害である拡張型心筋症（DCM）；明白な原因、例えば高血圧又は大動脈狭窄などを伴わない左室肥大により特徴付けられる肥大型心筋症；ならびに心室充填を妨げる異常な拡張機能及び過度に硬い心室壁により特徴付けられる拘束性心筋症を含む。心筋症はまた、左心室緻密化障害、不整脈源性右室心筋症、及び不整脈源性右心室異形成症を含む。

20

【0129】

「心不全」は病理学的な状態を指し、それにおいて、心機能の異常が、代謝組織の要求に見合った速度で血液を送り出す心臓の不全に関与しており、及び／又は心臓が、異常に上昇した拡張期容積からのみそのようにすることが可能になる。心不全は、収縮期及び拡張期不全を含む。心不全を伴う患者は、低い心拍出量（典型的には虚血性心臓疾患、高血圧、拡張型心筋症、及び／又は弁膜症もしくは心膜症が続発する）を伴う患者及び上昇した心拍出量（典型的には甲状腺機能亢進症、貧血、妊娠、動静脈瘤、脚気、及びパジェット病に起因する）を伴う患者に分類される。心不全は、低下した駆出率を伴う心不全（HFrEF）及び保たれた駆出率を伴う心不全（HFpEF）を含む。

30

【0130】

本明細書中で使用される用語「治療遺伝子」は、発現された場合、それが存在する細胞もしくは組織に対して、又は遺伝子が発現される哺乳類に対して有益な効果を付与する遺伝子を指す。有益な効果の例は、状態もしくは疾患の徴候もしくは症状の寛解、状態もしくは疾患の予防もしくは阻害、又は所望の特徴の付与を含む。治療遺伝子は、細胞又は哺乳類において遺伝子欠損を部分的又は完全に補正する遺伝子を含む。

【0131】

本明細書中で使用される場合、用語「心臓細胞」は、心臓機能、例えば心臓収縮もしくは血液供給などを提供する、又はそうでなければ心臓の構造を維持するのに役立つ、心臓において存在する任意の細胞を指す。本明細書中で使用される場合、心臓細胞は、心臓の心外膜、心筋、又は心内膜に存在する細胞を包含する。心臓細胞はまた、例えば、心臓の筋細胞又は心筋細胞、及び冠動脈又は静脈の細胞などの心臓血管系の細胞を含む。心臓細胞の他の非限定的な例としては、上皮細胞、内皮細胞、線維芽細胞、心臓幹細胞又は前駆細胞、心臓伝導細胞、及び心筋、血管、及び心臓細胞支持構造を構成する心臓ペースメーカー細胞が挙げられる。心臓細胞は、例えば、胚性幹細胞又は人工多能性幹細胞を含む幹細胞から由来し得る。

40

【0132】

発現カセット

50

発現カセットの概要

本開示のベクターは、本明細書中に記載される任意の発現カセットを含み得る。一部の態様では、本開示の rAAV ビリオンは、図 1、図 7A～7C 中に示される発現カセットを含むウイルスゲノム、又はそれらのバリエーションを含む。発現カセットは、本明細書中に記載される任意の遺伝子産物、又はその機能的バリエーションをコードするポリヌクレオチドを含み得るが、場合により、プロモーター、場合により、イントロン、場合により、ポリアダニル化（ポリ（A））シグナル、場合により、ウッドチャック肝炎ウイルス転写後エレメント（WPRE）、及び、場合により、転写終結シグナルに作動的に連結される。発現カセットは、逆位末端反復（ITR）により隣接され得る。これらの構成エレメントは、宿主細胞が、例えば、rAAV ビリオンにより標的化された後に、導入遺伝子を発現する機能を提供する。プロモーター配列は、存在する場合、遺伝子産物をコードするポリヌクレオチドの発現を制御する。

10

【0133】

発現カセットは、DWARF ポリペプチド、又はその機能的バリエーションをコードするポリヌクレオチドを含み得るが、場合により、プロモーター、場合により、イントロン、場合により、ポリアダニル化（ポリ（A））シグナル、場合により、ウッドチャック肝炎ウイルス転写後エレメント（WPRE）、及び、場合により、転写終結シグナルに作動可能に連結される。プロモーター配列は、存在する場合、DWARF ポリペプチド、又はその機能的バリエーションをコードするポリヌクレオチドの発現を制御する。プロモーター配列は、心臓細胞特異的プロモーターであり得る。プロモーター配列は、エンハンサー、例えば、本明細書中に記載される任意の心臓細胞特異的エンハンサーなどにさらに作動可能に連結され得る。

20

【0134】

図 1 及び図 7A～7C 中に示される任意の構築物において、DWARF ヌクレオチド配列は、別の遺伝子産物又はポリペプチド、例えば、本明細書中に記載される任意の遺伝子産物又はポリペプチドなどをコードするヌクレオチド配列により置換され得る（例、下の導入遺伝子及びそのような導入遺伝子によりコードされる遺伝子産物の説明を参照のこと）。したがって、一部の実施形態では、本明細書中で提供されるのは、図 1 及び図 7A～7C 中に示される発現カセットであって、DWARF ヌクレオチド配列が、別の遺伝子産物又はポリペプチドをコードするヌクレオチド配列により置換される。

30

【0135】

また、表 1 中に示される任意の発現カセットにおいて、DWARF ヌクレオチド配列は、別の遺伝子産物又はポリペプチド、例えば、本明細書中に記載される任意の遺伝子産物又はポリペプチドなどをコードするヌクレオチド配列により置換され得る（例、下の導入遺伝子及びそのような導入遺伝子によりコードされる遺伝子産物の記載を参照のこと）。さらに、表 1 中に示される任意の発現カセットにおいて、ITR 配列は省略することができる。したがって、一部の実施形態では、本明細書中に提供されるのは、表 1 中に示される任意の発現カセットであり、DWARF ヌクレオチド配列は、別の遺伝子産物又はポリペプチドをコードするヌクレオチド配列により置換され、及び／又は指定された ITR 配列は存在しない。

40

【0136】

導入遺伝子

一部の実施形態では、本開示の発現カセットは、導入遺伝子を含む。導入遺伝子は、心臓疾患もしくは障害を治療もしくは予防する、又はそこからの症状を軽減する際での使用のための任意のポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含み得る。本明細書中に記載されるプロモーター、エンハンサー、及びそれらの組み合わせは、産物をコードする導入遺伝子に作動可能に連結される。導入遺伝子は、産物、又はその機能的断片をコードする遺伝子又はヌクレオチド配列であってもよい。産物は、例えば、ポリペプチド又は非コードヌクレオチドであってもよい。非コードヌクレオチドにより、導入遺伝子又はヌクレオチド配列から転写された配列が、ポリペプチド中に翻訳されないことを意味する。一部

50

の実施形態では、本明細書中に記載されるエンハンサーに作動可能に連結された導入遺伝子又はヌクレオチドによりコードされる産物は、非コードポリヌクレオチドである。非コードポリヌクレオチドは、RNA、例えば、マイクロRNA (miRNA又はmIR)、短いヘアピンRNA (shRNA)、長い非コードRNA (lnRNA)、及び／又は短い干渉RNA (siRNA) などであり得る。一部の実施形態では、導入遺伝子は、心臓細胞、例えば、心筋細胞により天然に発現される産物をコードする。一部の実施形態では、導入遺伝子は、心臓細胞以外の細胞型において天然に発現される産物をコードする。限定を伴わないが、心臓線維芽細胞以外の細胞型は、任意の多細胞生物、単細胞生物、又は微生物からであり得る。

【0137】

一部の実施形態では、導入遺伝子は、ポリペプチドをコードする。一部の実施形態では、導入遺伝子は、非コードポリヌクレオチド、例えば、マイクロRNA (miRNA又はmIR)などをコードする。

【0138】

一部の実施形態では、導入遺伝子が、カドヘリン、コネキシン、Cx43、成長因子、例えば線維芽細胞成長因子 (FGF) - 2 及び形質転換成長因子-βなど、サイトカイン、例えばインターロイキン (IL) - 1β及びIL-6ファミリーなど、白血病阻害因子、カルジオトロフィン-1、心原性転写因子、インスリン様成長因子、GATA4、MEF2C、TBX5、ESRRG、MESP1、MYOCD、ZFPM2、HAND2、miR-1、miR-133、Oct4、Sox2、Klf4、c-Myc、SRF、SMARCD3、Nkx2-5、Akt、PKB、Baf60c、BMP4、miR-208、及びmiR-499から選択される産物をコードする配列を含む。

【0139】

一部の実施形態では、導入遺伝子は機能的な心臓タンパク質である。一部の実施形態では、遺伝子産物は、非機能的な心臓タンパク質を機能的な心臓タンパク質に交換又は修復する、ゲノム編集エンドヌクレアーゼ（場合により、ガイドRNA、シングルガイドRNA、及び／又は修復テンプレートを伴う）である。機能性心筋タンパク質は、限定されないが、心筋トロポニンT；心筋サルコメアタンパク質；βミオシン重鎖；ミオシン心室必須軽鎖1；ミオシン心室調節軽鎖2；心筋α-アクチン；α-トロポミオシン；心筋トロポニンI；心筋ミオシン結合タンパク質C；4.5 LIMタンパク質1；チチン；5'-AMP活性化タンパク質キナーゼサブユニットガンマー2；トロポニンI 3型、ミオシン軽鎖2、アクチンアルファ心筋1；心筋LIMタンパク質；カベオリン3 (CAV3)；ガラクトシダーゼアルファ (GLA)；リソソーム関連膜タンパク質2 (LAMP2)；ミトコンドリア移行RNAグリシン (MTTG)；ミトコンドリア移行RNAイソロイシン (MTTI)；ミトコンドリア移行RNAリジン (MTTK)；ミトコンドリア移行RNAグルタミン (MTTQ)；ミオシン軽鎖3 (MYL3)；トロポニンC (TNNC1)；トランスサイレチン (TTR)；筋小胞体カルシウム-ATPase 2a (SERCA2a)；間質由来因子-1 (SDF-1)；アデニル酸シクラーゼ-6 (AC6)；ベーターARKct (β-アドレナリン受容体キナーゼC末端)；線維芽細胞成長因子 (FGF)；血小板由来成長因子 (PDGF)；血管内皮成長因子 (VEGF)；肝細胞成長因子；低酸素誘導性成長因子；チモシンベータ4 (TMSB4X)；一酸化窒素シンターゼ-3 (NOS3)；ウノカルチン3 (UCN3)；メルシン；アポリポタンパク質E (ApoE)；スーパーオキシドジスムターゼ (SOD)；及びS100A1 (小カルシウム結合タンパク質；例、Ritterhoff and Most (2012) Gene Ther. 19:613；Kraus et al. (2009) Mol. Cell. Cardiol. 47:445を参照のこと)を含む。

【0140】

一部の実施形態では、導入遺伝子は、冠動脈心疾患を治療又は予防することができる。一部の実施形態では、導入遺伝子は、血管内皮成長因子 (VEGF)、VEGFアイソフォーム、VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D、VEGF-D^{dN}

10

20

30

40

50

d C、VEGF-A_{116A}、VEGF-A₁₆₅、VEGF-A₁₂₁、VEGF-2、胎盤成長因子（PIGF）、線維芽細胞成長因子4（FGF-4）、ヒト成長因子（HGF）、ヒト顆粒球コロニー刺激因子（hGCSF）、及び低酸素誘導因子1 α （HIF-1 α ）から選択される産物をコードする配列を含む。

【0141】

一部の実施形態では、導入遺伝子は、心不全を治療又は予防することができる。一部の実施形態では、導入遺伝子は、慢性心不全を治療又は予防することができる。一部の実施形態では、導入遺伝子が、SERCA2a、間質細胞由来因子-1（SDF-1）、アデニルシクラーゼ6型、S100A1、miRNA-17-92、miR-302-367、抗miR-29a、抗miR-30a、antimiR-141、サイクリンA2、サイクリン依存性キナーゼ2、Tbx20、miRNA-590、miRNA-199、Lp（a）に対するアンチセンスオリゴヌクレオチド、PCSK9に対する干渉RNA、アポリポタンパク質C-IIIに対するアンチセンスオリゴヌクレオチド、リポタンパク質リパーゼS447X、アポリポタンパク質Bに対するアンチセンスオリゴヌクレオチド、c-mycに対するアンチセンスオリゴヌクレオチド、及びE2Fオリゴヌクレオチドドコイから選択される産物をコードする配列を含む。

【0142】

一部の実施形態では、導入遺伝子は、その発現が、遺伝的障害について関与する遺伝子における欠損を補う遺伝子産物をコードする。本開示は、例えば、限定されないが、括弧中に示される障害における使用のための、又は各々により起こされる他の障害のための、以下の一つ又は複数をコードするポリヌクレオチド：TAZ（バース症候群）；FXN（フリードライヒ運動失調症）；CASQ2（CPVT）；FBN1（マルファン）；RAF1及びSOS1s（ヌーナン）；SCN5A（ブルガダ）；KCNQ1及びKCNH2s（QT延長症候群）；DMPK（筋強直性ジストロフィー1）；LMNA（肢帯型筋ジストロフィー1B型）；JUP（Naxos）；TGFB β 2（ロイス・ディーツ）；EMD（X連鎖型EDMD）；及びELN（SV大動脈弁狭窄症）。一部の実施形態では、ポリヌクレオチドは、以下の一つ又は複数をコードする：心筋トロポニンT（TNNT2）；BAGファミリー分子シャペロン調節因子3（BAG3）；ミオシン重鎖（MYH7）；トロポミオシン1（TPM1）；ミオシン結合タンパク質C（MYBPC3）；5'-AMP活性化タンパク質キナーゼサブユニットガンマー2（PRKAG2）；トロポニンI型3（TNNI3）；チチン（TTN）；ミオシン、軽鎖2（MYL2）；アクチン、アルファ心筋1（ACTC1）；カリウム電位依存性チャネル、KQT様サブファミリー、メンバー1（KCNQ1）；筋細胞エンハンサー因子2c（MEF2C）；及び心臓LIMタンパク質（CSR β 3）。

【0143】

一部の実施形態では、導入遺伝子は、DWARF、ジャンクトフィリン（例、JPH2）、BAGファミリー分子シャペロン調節因子3（BAG3）、ホスホランバン（PLN）、アルファクリスタリンB鎖（CRYAB）、LMNA（例えばラミンA及びラミンCアイソフォームなど）、トロポニンI型3（TNNI3）、リソソーム関連膜タンパク質2（LAMP2、例えばLAMP2a、LAMP2b、及びLAMP2cアイソフォーム）、デスモブラキン（DSP、例えばDPI及びDPIアイソフォームなど）、デスモグレイン2（DSG2）、及び接合部プラコグロビン（JUP）から選択されるタンパク質をコードするヌクレオチド配列を含む。一部の実施形態では、導入遺伝子は、ヒトタンパク質をコードするヌクレオチド配列を含む。一部の実施形態では、導入遺伝子は、ヒトヌクレオチド配列（ヒトDNA配列）を含む。一部の実施形態では、導入遺伝子は、コドン最適化されたDNA配列を含む。一部の実施形態では、導入遺伝子は、野生型タンパク質、又はその機能的に活性な断片をコードするヌクレオチド配列を含む。

【0144】

一部の実施形態では、導入遺伝子は、DWARFポリペプチドをコードするポリヌクレオチド配列を含む。

10

20

30

40

50

【0145】

一部の実施形態では、導入遺伝子は、ジャンクトフィリン2（JPH2）ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド配列を含む。一部の実施形態では、導入遺伝子は、全長JPH2ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド配列を含む。一部の実施形態では、導入遺伝子は、JPH2ポリペプチドのN末端断片をコードするポリヌクレオチド配列を含む。一部の実施形態では、導入遺伝子は、JPH2活性を保持する、JPH2ポリペプチドのN末端断片をコードするポリヌクレオチド配列を含む。

【0146】

一部の実施形態では、導入遺伝子は、BAG3ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド配列を含む。

10

【0147】

一部の実施形態では、導入遺伝子は、CRYABポリペプチドをコードするポリヌクレオチド配列を含む。

【0148】

一部の実施形態では、導入遺伝子は、LMNAポリペプチドをコードするポリヌクレオチド配列を含む。一部の実施形態では、導入遺伝子は、LMNAのラミンAアイソフォームをコードするポリヌクレオチド配列を含む。一部の実施形態では、導入遺伝子は、LMNAのラミンCアイソフォームをコードするポリヌクレオチド配列を含む。

【0149】

一部の実施形態では、導入遺伝子は、TNNI3ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド配列を含む。

20

【0150】

一部の実施形態では、導入遺伝子は、PLNポリペプチドをコードするポリヌクレオチド配列を含む。

【0151】

一部の実施形態では、導入遺伝子は、LAMP2ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド配列を含む。一部の実施形態では、導入遺伝子は、LAMP2aアイソフォームをコードするポリヌクレオチド配列を含む。一部の実施形態では、導入遺伝子は、LAMP2bアイソフォームをコードするポリヌクレオチド配列を含む。一部の実施形態では、導入遺伝子は、LAMP2cアイソフォームをコードするポリヌクレオチド配列を含む。

30

【0152】

一部の実施形態では、導入遺伝子は、DSPポリペプチドをコードするポリヌクレオチド配列を含む。一部の実施形態では、導入遺伝子は、DSPのDPIアイソフォームをコードするポリヌクレオチド配列を含む。一部の実施形態では、導入遺伝子は、DSPのDPIアイソフォームをコードするポリヌクレオチド配列を含む。

【0153】

一部の実施形態では、導入遺伝子は、DSG2ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド配列を含む。

【0154】

一部の実施形態では、導入遺伝子は、JUPポリペプチドをコードするポリヌクレオチド配列を含む。

40

【0155】

本明細書中に記載される導入遺伝子は非限定的であり、心臓疾患を治療するために有用な導入遺伝子は、本明細書中に記載される発現カセット中での使用のために発見され得ることが理解される。

【0156】

DWORK 導入遺伝子

一部の実施形態では、本開示の発現カセットは、DWORKポリペプチドをコードするポリヌクレオチド配列を含む。一部の実施形態では、発現カセットは、心臓細胞においてDWORKポリペプチドの増加した発現を提供する。一部の実施形態では、心臓細胞は心

50

筋細胞である。一部の実施形態では、D W O R Fポリペプチドの発現は、未処置の対象におけるD W O R Fポリペプチド因子の発現と比較して、5 %、10 %、15 %、20 %、又は25 %増加し得る。一部の実施形態では、D W O R Fポリペプチドの発現は、未処置の対象におけるD W O R Fポリペプチドの発現と比較して、1倍、2倍、3倍、4倍、又は5倍増加し得る。一部の実施形態では、D W O R Fポリペプチドは、心臓細胞において任意の検出可能なレベルで発現されてもよいのに対して、D W O R Fポリペプチドは、未処置の対象において、発現されない、又は検出不能なレベルで発現され得る。言い換えれば、r A A Vビリオンが投与される心臓細胞は、D W O R Fポリペプチドの内因性（即ち、天然）発現のみを有する心臓細胞よりも高い存在量でD W O R Fポリペプチドを発現し得る。

10

【0157】

D W O R Fポリペプチドは、心臓収縮性の調節のための望ましい薬物標的であるS E R C Aカルシウムポンプ活性の内因性エンハンサーである。D W O R Fはまた、著しく小さなタンパク質であり、r A A Vビリオンによる標的細胞又は組織への送達の良い候補となる。D W O R Fは内因性タンパク質であるため、ヒトにおけるD W O R Fの発現は、免疫原性ではなく、長期投薬及び発現を可能にするであろう。D W O R Fポリペプチドの構造的特徴は、以下の通りである。第一に、ポリペプチドは、マウス及びヒトを含む哺乳類種の染色体3上に位置するD w a r fオープンリーディングフレーム（D W O R F）の5～35の連続的な残基を有し得る（N e l s o n e t a l . S c i e n c e . 3 5 1 : 2 7 1 - 2 7 5 (2 0 1 6) ; 米国特許第10, 570, 183号を参照のこと）。このように、用語「X以下の連続的な残基を有するペプチド」は、用語「含む」を含む場合でさえ、より多くの数の連続的な残基を含むと理解することはできない。一般的に、ペプチドは、再び、D W O R Fの20以下の連続的な残基を含む、35の残基又はそれ以下である。全体的な長さは、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、又は35の残基であり得る。5～34／35残基、6～34／35残基、7～50残基、7～25残基、5～20残基、6～20残基、7～20残基、及び7～15残基のペプチド長の範囲が企図される。連続的なD W O R F残基の数は、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19又は20であり得る。5～20の残基、5～20の残基、6～20の残基、7～20の残基、及び5～15の残基、5～15の残基、6～15の残基、又は7～15の残基の連続的な残基の範囲が企図される。例証的なD W O R F配列を表2a中に見出すことができる。

20

30

【0158】

一部の実施形態では、D W O R Fポリペプチドは、ヒトD W O R Fポリペプチドである。一部の実施形態では、発現カセットは、d w a r fオープンリーディングフレーム（D W O R F）ポリペプチドをコードする単一のポリヌクレオチド配列を含む。一部の実施形態では、D W O R Fをコードするポリヌクレオチド配列は、コドン最適化される。一部の実施形態では、D W O R Fポリペプチドは、配列番号1、配列番号3、配列番号5、配列番号7、又は配列番号9と少なくとも95 %の同一性を共有するポリペプチド配列を含む。一部の実施形態では、D W O R Fポリペプチドは、配列番号1、配列番号3、配列番号5、配列番号7、又は配列番号9と少なくとも98 %の同一性を共有するポリペプチド配列を含む。一部の実施形態では、D W O R Fポリペプチドは、配列番号1、配列番号3、配列番号5、配列番号7、又は配列番号9のポリペプチド配列を含む。

40

【表 2 - 1 - 1】

表 2 a : 例証的な DWORF 配列

DWORF バリエーション	DWORFポリペプチド	ヌクレオチド (オープンリーディングフレーム)
マウス バリエーション	MAEKESTSPHLMVPILLLVGWIVGCI VIYIVFF (配列番号1)	ATGGCTGAGAAAGAGTCAACATCACCACACCTCATGGTTCCC ATTCTTCTCCTGGTTGGATGGATTGTAGGCTGCATCATCGTT ATTTACATTGTCTTCTTCTAA (配列番号2)
ヒト バリエーション	MAEKAGSTFSLHVPILLLVGWIVGCI IMIYVFFS (配列番号3)	ATGGCTGAAAAAGCGGGTCTACATTTTACACCTTCTGGTT CCTATTCTTCTCCTGATTGGCTGGATTGTGGGCTGCATCATA ATGATTTATGTTGTCTTCTCTTAG (配列番号4)
人工	MAEKAESTSPHLMVPILLLVGWIVGCI IVIYIVFF (配列番号5)	ATGGCTGAGAAAGCAGAGTCAACATCACCACACCTCATGGTT CCCATTCTTCTCCTGGTTGGATGGATTGTAGGCTGCATCATC GTTATTACATTGTCTTCTTCTAA (配列番号6)
人工	MAEKESTSPHLIVPILLLVGWIVGCI VIYIVFF (配列番号7)	ATGGCTGAGAAAGAGTCAACATCACCACACCTCATTGTTCCC ATTCTTCTCCTGGTTGGATGGATTGTAGGCTGCATCATCGTT ATTTACATTGTCTTCTTCTAA (配列番号8)
人工	MAEKAESTSPHLIVPILLLVGWIVGCI IVIYIVFF (配列番号9)	ATGGCTGAGAAAGCAGAGTCAACATCACCACACCTCATTGTT CCCATTCTTCTCCTGGTTGGATGGATTGTAGGCTGCATCATC GTTATTACATTGTCTTCTTCTAA (配列番号10)
ヒト バリエーション	MAEKESTSPHLMVPILLLVGWIVGCI VIYIVFF (配列番号32)	ATGGCAGAGAAGGCTGGAAGCACTTTCTCTCACCTGCTCGTG CCGATTTTGCTTTTGATTGGGTGGATAGTTGGCTGTATCATA ATGATCTACGTTGTCTTTTCATAG (配列番号33)
ヒト バリエーション	MAEKGSTFSLHVPILLLVGWIVGCI MIYVFFS (配列番号43)	ATGGCCGAGAAGGGCAGCACCTTCAGCCACCTGCTGGTGCCC ATCCTGCTGCTGATCGGCTGGATCGTGGGCTGCATCATCATG ATCTACGTGGTGTTTCAGC (配列番号44)
コドン最適 化マウス DWORF	MAEKESTSPHLMVPILLLVGWIVGCI VIYIVFF (配列番号1)	ATGGCCGAGAAGGAATCTACCAGCCCCACCTGATGGTGCCCT ATTCTGCTGCTGGTGGGCTGGATCGTCGGCTGCATCATCGTG ATCTACATCGTGTCTTCTGA (配列番号76)
コドン最適 化ヒト DWORF	MAEKAGSTFSLHVPILLLVGWIVGCI IMIYVFFS (配列番号3)	ATGGCCGAGAAGGCCGATCTACCTTCAGCCACCTGCTGGTC CCTATTCTGCTGCTGATCGGCTGGATCGTGGGCTGCATCATC ATGATCTACGTGGTGTTCAGCTGA (配列番号77)

10

20

30

【0159】

他の例示的な導入遺伝子

一部の実施形態では、本開示の発現カセットは、別の遺伝子産物（DWORFではない）、例えば、JPH2、BAG3、CRYAB、LMNA（例、ラミンA又はラミンCアイソフォーム）、TNNT3、PLN、LAMP2（例、LAMP2a、LAMP2b、又はLAMP2cアイソフォーム）、DSP（例、DPI又はDPIIアイソフォーム）、デスモグレイン2（DSG2）、及び接合部プラコグロビン（JUP）から選択されるポリペプチドをコードするポリヌクレオチド配列を含む。一部の実施形態では、発現カセットは、心臓細胞において遺伝子産物の増加した発現を提供する。一部の実施形態では、心臓細胞は心筋細胞である。一部の実施形態では、ポリヌクレオチド配列によりコードされるポリペプチドの発現は、未処置の対象における発現と比較して、5%、10%、15%、20%、又は25%増加し得る。一部の実施形態では、ポリヌクレオチド配列によりコードされるポリペプチドの発現は、未処置の対象における発現と比較して、1倍、2倍、3倍、4倍、又は5倍増加し得る。一部の実施形態では、ポリヌクレオチド配列によりコードされるポリペプチドは、心臓細胞において任意の検出可能なレベルで発現され得るのに対して、それは、未処置の対象において発現されない、又は検出不能なレベルで発現されないことがある。一部の実施形態では、本明細書中に記載されるベクターが投与される心臓細胞は、ポリペプチドの内因性（即ち、天然）発現のみを有する心臓細胞における

40

50

よりも高い存在量において、ポリヌクレオチド配列によりコードされるポリペプチドを発現し得る。

【0160】

一部の実施形態では、ポリペプチドはヒトポリペプチドである。一部の実施形態では、ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド配列は、コドン最適化される。一部の実施形態では、発現カセットは、ポリペプチドをコードする単一のポリヌクレオチド配列を含む。一部の実施形態では、発現カセットは、ポリペプチドをコードする二つのポリヌクレオチド配列を含む。一部の実施形態では、発現カセットは、ポリペプチドをコードする二つのポリヌクレオチド配列を含み、配列の少なくとも一つがコドン最適化される。

【0161】

一部の実施形態では、ポリヌクレオチド配列は、JPH2、例えば、ヒトJPH2をコードする。一部の実施形態では、ポリヌクレオチド配列は、配列番号201と少なくとも75%、80%、85%、90%、95%、98%、99%、又は100%の配列同一性を有する。一部の実施形態では、ポリヌクレオチド配列は、JPH2、例えば、ヒトJPH2をコードするコドン最適化された配列である。一部の実施形態では、本明細書中に記載される任意の発現構築物を使用して発現される遺伝子産物又はポリペプチドは、JPH2、例えば、ヒトJPH2である。一部の実施形態では、JPH2ポリペプチドは、配列番号202と少なくとも75%、80%、85%、90%、95%、98%、99%、又は100%の配列同一性を有する。

【0162】

一部の実施形態では、ポリヌクレオチド配列は、JPH2、例えば、ヒトJPH2のN末端断片をコードする。一部の実施形態では、JPH2のN末端断片のポリヌクレオチド配列は、配列番号227と少なくとも75%、80%、85%、90%、95%、98%、99%、又は100%の配列同一性を有する。一部の実施形態では、ポリヌクレオチド配列は、JPH2、例えば、ヒトJPH2のN末端断片をコードするコドン最適化された配列である。一部の実施形態では、本明細書中に記載される任意の発現構築物を使用して発現される遺伝子産物又はポリペプチドは、JPH2、例えば、ヒトJPH2のN末端断片である。一部の実施形態では、JPH2ポリペプチドのN末端断片は、配列番号228と少なくとも75%、80%、85%、90%、95%、98%、99%、又は100%の配列同一性を有する。JPH2のN末端断片のヒト配列は、カルパイン切断により生成された、アミノ酸1～565を伴うマウスJPH2 N末端ペプチドに対応する(Guo et al., 2018, Science 362, doi: 10.1126/science.aan3303を参照のこと)。

【0163】

一部の実施形態では、ポリヌクレオチド配列は、BAG3、例えば、ヒトBAG3をコードする。一部の実施形態では、ポリヌクレオチド配列は、配列番号203と少なくとも75%、80%、85%、90%、95%、98%、99%、又は100%の配列同一性を有する。一部の実施形態では、ポリヌクレオチド配列は、BAG3、例えば、ヒトBAG3をコードするコドン最適化された配列である。一部の実施形態では、本明細書中に記載される任意の発現構築物を使用して発現される遺伝子産物又はポリペプチドは、BAG3、例えば、ヒトBAG3である。一部の実施形態では、BAG3ポリペプチドは、配列番号204と少なくとも75%、80%、85%、90%、95%、98%、99%、又は100%の配列同一性を有する。

【0164】

一部の実施形態では、ポリヌクレオチド配列は、CRYAB、例えば、ヒトCRYABをコードする。一部の実施形態では、ポリヌクレオチド配列は、配列番号205と少なくとも75%、80%、85%、90%、95%、98%、99%、又は100%の配列同一性を有する。一部の実施形態では、ポリヌクレオチド配列は、CRYAB、例えば、ヒトCRYABをコードするコドン最適化された配列である。一部の実施形態では、本明細書中に記載される任意の発現構築物を使用して発現される遺伝子産物又はポリペプチドは

10

20

30

40

50

、CRYAB、例えば、ヒトCRYABである。一部の実施形態では、CRYABポリペプチドは、配列番号206と少なくとも75%、80%、85%、90%、95%、98%、99%、又は100%の配列同一性を有する。

【0165】

一部の実施形態では、ポリヌクレオチド配列は、LMNA、例えば、ヒトLMNAをコードする。一部の実施形態では、ポリヌクレオチド配列は、LMNAのラミンAアイソフォーム、例えば、ヒトラミンAをコードする。一部の実施形態では、ポリヌクレオチド配列は、配列番号207と少なくとも75%、80%、85%、90%、95%、98%、99%、又は100%の配列同一性を有する。一部の実施形態では、ポリヌクレオチド配列は、LMNAのラミンCアイソフォーム、例えば、ヒトラミンCをコードする。一部の
10 実施形態では、ポリヌクレオチド配列は、配列番号209と少なくとも75%、80%、85%、90%、95%、98%、99%、又は100%の配列同一性を有する。一部の
実施形態では、ポリヌクレオチド配列は、LMNAポリペプチドをコードするコドン最適化された配列である。一部の実施形態では、ポリヌクレオチド配列は、ラミンA又はラミンC、例えば、ヒトラミンA又はラミンCをコードするコドン最適化された配列である。
一部の実施形態では、本明細書中に記載される任意の発現構築物を使用して発現される遺伝子産物又はポリペプチドは、LMNA、例えば、ヒトLMNAである。一部の実施形態
では、本明細書中に記載される任意の発現構築物を使用して発現される遺伝子産物又はポリ
20 ペプチドは、LMNAのラミンAアイソフォーム、例えばヒトである。一部の実施形態
では、ラミンAポリペプチドは、配列番号208と少なくとも75%、80%、85%、
90%、95%、98%、99%、又は100%の配列同一性を有する。一部の実施形態
では、本明細書中に記載される任意の発現構築物を使用して発現される遺伝子産物又はポリ
ペプチドは、LMNAのラミンCアイソフォーム、例えばヒトである。一部の実施形態
では、ラミンCポリペプチドは、配列番号210と少なくとも75%、80%、85%、
90%、95%、98%、99%、又は100%の配列同一性を有する。

【0166】

一部の実施形態では、ポリヌクレオチド配列は、TNNI3、例えば、ヒトTNNI3をコードする。一部の実施形態では、ポリヌクレオチド配列は、配列番号211と少なくとも75%、80%、85%、90%、95%、98%、99%、又は100%の配列同一性を有する。一部の実施形態では、ポリヌクレオチド配列は、TNNI3、例えば、ヒトTNNI3をコードするコドン最適化された配列である。一部の実施形態では、本明細書中に記載される任意の発現構築物を使用して発現される遺伝子産物又はポリペプチドは、TNNI3、例えば、ヒトTNNI3である。一部の実施形態では、TNNI3ポリペ
30 ペプチドは、配列番号212と少なくとも75%、80%、85%、90%、95%、98%、99%、又は100%の配列同一性を有する。

【0167】

一部の実施形態では、ポリヌクレオチド配列は、PLN、例えば、ヒトPLNをコードする。一部の実施形態では、ポリヌクレオチド配列は、配列番号229と少なくとも75%、80%、85%、90%、95%、98%、99%、又は100%の配列同一性を有する。一部の実施形態では、ポリヌクレオチド配列は、PLN、例えば、ヒトPLNを
40 コードするコドン最適化された配列である。一部の実施形態では、本明細書中に記載される
任意の発現構築物を使用して発現される遺伝子産物又はポリペプチドは、PLN、例えば、
ヒトPLNである。一部の実施形態では、PLNポリペプチドは、配列番号230と
少なくとも75%、80%、85%、90%、95%、98%、99%、又は100%の配
列同一性を有する。

【0168】

一部の実施形態では、ポリヌクレオチド配列は、LAMP2、例えば、ヒトLAMP2をコードする。一部の実施形態では、ポリヌクレオチド配列は、LAMP2のLAMP2
aアイソフォーム、例えば、ヒトLAMP2aをコードする。一部の実施形態では、ポリ
ヌクレオチド配列は、配列番号213と少なくとも75%、80%、85%、90%、9
50

5 %、98 %、99 %、又は100 %の配列同一性を有する。一部の実施形態では、ポリヌクレオチド配列は、LAMPのLAMP2bアイソフォーム、例えば、ヒトLAMP2bをコードする。一部の実施形態では、ポリヌクレオチド配列は、配列番号215と少なくとも75 %、80 %、85 %、90 %、95 %、98 %、99 %、又は100 %の配列同一性を有する。一部の実施形態では、ポリヌクレオチド配列は、LAMPのLAMP2cアイソフォーム、例えば、ヒトLAMP2cをコードする。一部の実施形態では、ポリヌクレオチド配列は、配列番号217と少なくとも75 %、80 %、85 %、90 %、95 %、98 %、99 %、又は100 %の配列同一性を有する。一部の実施形態では、ポリヌクレオチド配列は、LAMP2、例えば、ヒトLAMP2をコードするコドン最適化された配列である。一部の実施形態では、ポリヌクレオチド配列は、LAMP2a、LAMP2b、又はLAMP2cをコードするコドン最適化された配列である。一部の実施形態では、本明細書中に記載される任意の発現構築物を使用して発現される遺伝子産物又はポリペプチドは、LAMP2ポリペプチド、例えば、ヒトLAMP2である。一部の実施形態では、本明細書中に記載される任意の発現構築物を使用して発現される遺伝子産物又はポリペプチドは、LAMP2のLAMP2aアイソフォーム、例えば、ヒトである。一部の実施形態では、LAMP2aポリペプチドは、配列番号214と少なくとも75 %、80 %、85 %、90 %、95 %、98 %、99 %、又は100 %の配列同一性を有する。一部の実施形態では、本明細書中に記載される任意の発現構築物を使用して発現される遺伝子産物又はポリペプチドは、LAMP2のLAMP2bアイソフォーム、例えば、ヒトである。一部の実施形態では、LAMP2bポリペプチドは、配列番号216と少なくとも75 %、80 %、85 %、90 %、95 %、98 %、99 %、又は100 %の配列同一性を有する。一部の実施形態では、本明細書中に記載される任意の発現構築物を使用して発現される遺伝子産物又はポリペプチドは、LAMP2のLAMP2cアイソフォーム、例えば、ヒトである。一部の実施形態では、LAMP2cポリペプチドは、配列番号218と少なくとも75 %、80 %、85 %、90 %、95 %、98 %、99 %、又は100 %の配列同一性を有する。

10

20

30

40

50

【0169】

一部の実施形態では、ポリヌクレオチド配列は、DSP、例えば、ヒトDSPをコードする。一部の実施形態では、ポリヌクレオチド配列は、DSPのDPIアイソフォーム、例えば、ヒトDPIをコードする。一部の実施形態では、ポリヌクレオチド配列は、配列番号219と少なくとも75 %、80 %、85 %、90 %、95 %、98 %、99 %、又は100 %の配列同一性を有する。一部の実施形態では、ポリヌクレオチド配列は、DSPのDPIアイソフォーム、例えば、ヒトDPIをコードする。一部の実施形態では、ポリヌクレオチド配列は、配列番号221と少なくとも75 %、80 %、85 %、90 %、95 %、98 %、99 %、又は100 %の配列同一性を有する。一部の実施形態では、ポリヌクレオチド配列は、DSPポリペプチドをコードするコドン最適化された配列である。一部の実施形態では、ポリヌクレオチド配列は、DPI又はDPII、例えば、ヒトDPI又はDPIIをコードするコドン最適化された配列である。一部の実施形態では、本明細書中に記載される任意の発現構築物を使用して発現される遺伝子産物又はポリペプチドは、DSP、例えば、ヒトDSPである。一部の実施形態では、本明細書中に記載される任意の発現構築物を使用して発現される遺伝子産物又はポリペプチドは、DSPのDPIアイソフォーム、例えば、ヒトである。一部の実施形態では、DPIポリペプチドは、配列番号220と少なくとも75 %、80 %、85 %、90 %、95 %、98 %、99 %、又は100 %の配列同一性を有する。一部の実施形態では、本明細書中に記載される任意の発現構築物を使用して発現される遺伝子産物又はポリペプチドは、DSPのDPIIアイソフォーム、例えば、ヒトである。一部の実施形態では、DPIIポリペプチドは、配列番号222と少なくとも75 %、80 %、85 %、90 %、95 %、98 %、99 %、又は100 %の配列同一性を有する。

【0170】

一部の実施形態では、ポリヌクレオチド配列は、DSG2、例えば、ヒトDSG2をコ

ードする。一部の実施形態では、ポリヌクレオチド配列は、配列番号 223 と少なくとも 75 %、80 %、85 %、90 %、95 %、98 %、99 %、又は 100 % の配列同一性を有する。一部の実施形態では、ポリヌクレオチド配列は、DSG2、例えば、ヒト DSG2 をコードするコドン最適化された配列である。一部の実施形態では、本明細書中に記載される任意の発現構築物を使用して発現される遺伝子産物又はポリペプチドは、DSG2、例えば、ヒト DSG2 である。一部の実施形態では、DSG2 ポリペプチドは、配列番号 224 と少なくとも 75 %、80 %、85 %、90 %、95 %、98 %、99 %、又は 100 % の配列同一性を有する。

【0171】

一部の実施形態では、ポリヌクレオチド配列は、JUP、例えば、ヒト JUP をコードする。一部の実施形態では、ポリヌクレオチド配列は、配列番号 225 と少なくとも 75 %、80 %、85 %、90 %、95 %、98 %、99 %、又は 100 % の配列同一性を有する。一部の実施形態では、ポリヌクレオチド配列は、JUP、例えば、ヒト JUP をコードするコドン最適化された配列である。一部の実施形態では、本明細書中に記載される任意の発現構築物を使用して発現される遺伝子産物又はポリペプチドは、JUP、例えば、ヒト JUP である。一部の実施形態では、JUP ポリペプチドは、配列番号 226 と少なくとも 75 %、80 %、85 %、90 %、95 %、98 %、99 %、又は 100 % の配列同一性を有する。

【0172】

一部の実施形態では、本明細書中に記載される任意の他のポリヌクレオチド配列は、本明細書中に記載される任意の発現構築物中で使用することができる。一部の実施形態では、そのようなポリヌクレオチド配列は、本明細書中に記載される任意の遺伝子産物又はポリペプチドをコードする。ポリヌクレオチド配列は、配列最適化され得る（例えばヒトにおける発現のためなど）。一部の実施形態では、配列は、ヒトポリペプチドをコードする。本明細書中に記載されるポリヌクレオチド及びポリペプチドの配列は、当技術分野において公知である。そのような配列と少なくとも 75 %、80 %、85 %、90 %、95 %、98 %、99 %、又は 100 % の配列同一性を有する配列がまた、本明細書中で企図される。例証的な配列は、表 2 b 中に見出すことができる。

10

20

30

40

50

【表 2 - 2 - 1】

表 2 b : 例証的な遺伝子産物配列

導入 遺伝子	ポリペプチド	ヌクレオチド (オープンリーディングフレーム)
ヒト JPH2 (一部の例 において、 全長 JPH2 の 代替として 単独で使用 され得る配 列の N 末端 部分は、太 字で示され ている)	MSGGRFDFDDGGAYCGGWEGGKAHGHGLC	ATGAGTGGGGGCCGCTTCGACTTTGATGATGGAGGGGCGT
	TGPKGQGEYSGSWNFGFEVAGVYTWPSGN	ACTGCGGGGGCTGGGAGGGGGGAAAGGCCCATGGGCATGG
	TFEGYWSQGRHGLGIETKGRWLYKGEWT	ACTGTGCACAGGCCCAAGGGCCAGGGCGAATACTCTGGC
	HGFKGRYGIQSSSSGAKYEGTWNNGLQD	TCCTGGAACCTTTGGCTTTGAGGTGGCAGGTGTCTACACCT
	GYGTETYADGGTYQGQFTNGMRHGYGVRQ	GGCCCAGCGGAAACACCTTTGAGGGATACTGGAGCCAGGG
	SVPYGMAVVRSPLRTSLSSLRSEHSNGT	CAAACGGCATGGGCTGGGCATAGAGACCAAGGGGCGCTGG
	VAPDSPASPASDGPALPSAIPRGGFALS	CTCTACAAGGGCGAGTGGACACATGGCTTCAAGGGACGCT
	LLANAEAAAARAPKGGGLFQRGALLGKLRR	ACGGAATCCGGCAGAGCTCAAGCAGCGGTGCCAAGTATGA
	AESRTSVGSQSRVSFLKSDLSSGASDAA	GGGCACCTGGAACAATGGCCTGCAAGACGGGTATGGCACC
	STASLGEAAEGADEAAPFEADIDATTET	GAGACCTATGCTGATGGAGGGACGTACCAAGGCCAGTTCA
	YMGWKNDRKSGFGVSRSSGLRYEGEWL	CCAACGGCATGCGCCATGGCTACGGAGTACGCCAGAGCGT
	DNLRHGYGCTTLPDGHREEGKYRHNVLVK	GCCCTACGGGATGGCCGTGGTGGTGGCTCGCGCTGCGC
	DTKRRMLQLKSNKVRQKVEHSVEGAQRAA	ACGTCGCTGTCGTCCCTGCGCAGCGAGCACAGCAACGGCA
	AIARQKAEIAASRTSHAKAKAEAAEQAAL	CGGTGGCCCCGGAAGTCTCCCGCCTCGCGGGCTCCGACGG
	AANQESNIARTLARELAPDFYQPGPEYQK	CCCCGCGCTGCCCTCGCCCGCCATCCCGCGTGGCGGCTTC
	RRLLQEILENSESLLPEPPDRGAGAAGLPQ	GCGCTCAGCCTCCTGGCCAATGCCGAGGCGGCGCGCGGG
	PPRESPQLHERETPRPEGGSPSPAGTPPQ	CGCCCAAGGGCGGCGCCTCTTCCAGCGGGGCGCGCTGCT
	PKRPRPGVSKDGLLSPGAWNGEPSGEGSR	GGGCAAGCTGCGGCGCGCAG
	SVTPSEGAGRRSPARPATERMAIEALQAP	AGTCGCGCACGTCCGTGGGTAGCCAGCGCAGCCGTGTGAG
	PAPSREPEVALYQGYHSYAVRTTPPEPPP	CTTCCTTAAGAGCGACCTCAGCTCGGGCGCCAGCGACGCC
	FEDQPEPEVSGSESAPSSPATAPLQAPTL	GCGTCCACCGCCAGCCTGGGAGAGGCGCCGAGGGCGCCG
	RGPEPARETPAKLEPKPIIPKAEPRAKAR	ACGAGGCCGACCCCTTCGAGGCCGATATCGACGCCACCAC
	KTEARGLTKAGAKKKARKEAALAAEAEVE	CACCGAGACCTACATGGGCGAGTGAAGAACGACAAACGC
	VEEVPNTILICMVILLNIGLAILFVHLLT	TCGGGCTTCGCGGTGAGCGAACGCTCCAGTGGCCTCCGCT
	(配列番号202)	ACGAGGGCGAGTGGTGGACAACCTGCGCCACGGCTATGG
		CTGCACCACGCTGCCCAGCGCCACCGCGAGGAGGGCAAG
		TACCGCCACAACGTGCTGGTCAAGGACACCAAGCGCCGCA
		TGCTGCAGCTCAAGAGCAACAAGGTCGCCAGAAAGTGGA
		GCACAGTGTGGAGGGTGCCAGCGCGCGCTGCTATCGCG
		CGCCAGAAGGCCGAGATTGCCGCTCCAGGACAAGCCACG
		CCAAGGCCAAAGCTGAGGCAGCGGAACAGGCCGCCCTGGC
		TGCCAACCAGGAGTCCAACATTGCTCGCACTTTGGCCAGG
		GAGCTGGCTCCGGACTTCTACCAGCCAGGTCCGGAATATC
		AGAAGCGCCGGCTGCTGCAGGAGATCCTGGAGAACTCGGA
		GAGCCTGCTGGAGCCCCCGACCGGGCGCCGGCGCAGCG
		GGCCTCCACAGCCGCCCCGCGAGAGCCCGCAGCTGCACG
		AGCGTGAGACCCCTCGGCCCGAGGGTGGCTCCCCGTCACC
		GGCCGGGACGCCCCCGCAGCCCAAGCGGCCAGGCCCGGG
		GTGTCCAAGGACGGCCTGCTGAGCCAGGCGCCTGGAACG
		GCGAGCCAGCGGTGAGGGCAGCCGTCAGTCACTCCGTC
		CGAGGGCGCGGGCGCCGCGAGCCCCGCGCTCCAGCCACC
		GAGCGCATGGCCATCGAGGCTCTGCAGGCACCGCCTGCGC
		CGTCGCGGGAGCCGAGGTGGCGCTTTACCAGGGCTACCA

10

20

30

40

【表 2 - 2 - 2】

		CAGCTATGCTGTGCGCACACGCCGCCGAGCCCCACCC TTTGAGGACCAGCCCGAGCCGAGGTCTCCGGGTCCGAGT CCGCGCCCTCGTCCCGGCCACCGCCCGCTGCAGGCCCC CACGCTCCGAGGCCCGAGCCTGCACGCGAGACCCCGCC AAGCTGGAGCCCAAGCCCATCATCCCAAGCCGAGCCCA GGGCCAAGGCCCGCAAGACTGAGGCTCGAGGGCTGACCAA GGCGGGGGCCAAGAAGAAGGCGCGGAAGGAGGCCGCACTG GCGGCAGAGGCGGAGGTGGAGGTGGAAGAGGTCCCAACA CCATCCTCATCTGCATGGTGATCCTGCTGAACATCGGCCT GGCCATCCTCTTTGTTACCTCCTGACCTGA (配列番 号201)	10
ヒトBAG3	MSAATHSPMMQVASGNDRDPLPPGWEIK IDPQTGWPFVDHNSRTTWNDRVPSEG PKETPSSANGPSREGSRLPPAREGHPVYP QLRPGYIPIPVLHEGAENRQVHPFHVYPQ PGMQRFRTAAAAAPQRSQSPLRGPETT QPDKQCGQVAAAAAAPPASHGPERSQSP AASDCSSSSSASLPSSGRSSLGSHQLPR GYISIPVIEQNVTRPAAQPSFHQAQKTH YPAQQGEYQTHQPVYHKIQGDDWEPRPLR AASPRSSSVQGASSREGSPARSSTPLHSP SPIRVHTVVDRPQQPMTHRETAPVSQPEN KPESKPGPVGPPELPPGHIPIQVIRKEVDS KPVSQKPPPPSEKVEVKVPPAPVPCPPPS PGPSAVPSSPKSVATEERAAPSTAPAEAT PPKPGAEAEPPKHPGVLKVEAILEKVQGL EQAVDNFEGKTDKKYLMIEEYLTKELLA LDSVDPEGRADVRQARRDGVKVTILEK LEQKAIDVPGQVQVYELQPSNLEADQLQ AIMEMGAVAADKGKKNAGNAEDPHTETQQ PEATAAATSNPSSMTDTPGNPAAP (配 列番号204)	ATGAGCGCCGCCACCCACTCGCCCATGATGCAGGTGGCGT CCGGCAACGGTGACCGCGACCCCTTTGCCCCCGGATGGGA GATCAAGATCGACCCGAGACCGGCTGGCCCTTCTTCGTG GACCACAACAGCCGCACTACTGGAACGACCCGCGCG TGCCCTCTGAGGGCCCAAGGAGACTCCATCCTCTGCCAA TGGCCCTTCCCGGGAGGGCTCTAGGCTGCCGCTGTAGG GAAGGCCACCCTGTGTACCCCAAGCTCCGACCAGGTACA TTCCCATTCCTGTGCTCCATGAAGGCGCTGAGAACCGGCA GGTGACCCCTTTCATGTCTATCCCAAGCCTGGGATGCAG CGATTCCGAAGTGAAGGCGGAGCAGCGGCTCCTCAGAGGT CCCAGTCACCTCTGCGGGCATGCCAGAAACCACTCAGCC AGATAAACAGTGTGGACAGGTGGCAGCGGCGGCGGAGCC CAGCCCCAGCCTCCACGGACCTGAGCGGTCCAGTCTC CAGCTGCCTCTGACTGCTCATCCTCATCCTCCTCGGCCAG CCTGCCTTCTCCGGCAGGAGCAGCCTGGGCAGTACCAG CTCCCGCGGGGTACATCTCCATTCCGGTGATACACGAGC AGAACGTTACCCGGCCAGCAGCCAGCCCTCCTTCCACCA AGCCCAGAAGACGCACTACCCAGCGCAGCAGGGGAGTAC CAGACCCACCAGCCTGTGTACCACAAGATCCAGGGGATG ACTGGGAGCCCCGGCCCCGCGGGCGGCATCCCCGTTTCAG GTCATCTGTCCAGGGTGCATCGAGCCGGGAGGGCTACCA GCCAGGAGCAGCAGCCACTCCACTCCCCCTCGCCCATCC GTGTGCACACCGTGGTCGACAGGCCTCAGCAGCCCATGAC CCATCGAGAAACTGCACCTGTTTCCAGCCTGAAAACAAA CCAGAAAGTAAGCCAGGCCAGTTGGACCAGAACTCCCTC CTGGACACATCCCAATTCAAGTGATCCGCAAGAGGTGGA TTCTAAACCTGTTTCCAGAAAGCCCCACCTCCCTCTGAG AAGGTAGAGGTGAAAGTTCCCCCTGCTCCAGTTCCTTGT CTCCTCCAGCCCTGGCCCTTCTGCTGTCCCCCTTCCCC CAAGAGTGTGGCTACAGAAAGAGGGCAGCCCCAGCACT GCCCTGCGAAGCTACACCTCCAAAACAGGAGAAGCCG AGGCTCCCCAAAACATCCAGGAGTGCTGAAAGTGGAAGC CATCCTGGAGAAGGTACAGGGGCTGGAGCAGGCTGTAGAC AACTTTGAAGGCAAGAAGACTGACAAAAAG TACCTGATGATCGAAGAGTATTTGACCAAGAGCTGCTGG CCCTGGATTCAGTGGACCCCGAGGGACGAGCCGATGTGCG	20
			30
			40

10

20

30

40

【表 2 - 2 - 3】

		TCAGGCCAGGAGAGACGGTGTCTAGGAAGGTTCTAGACCATC TTGGAAAACTTGAACAGAAAGCCATTGATGTCCAGGTC AAGTCCAGGTCTATGAACTCCAGCCCAGCAACCTTGAAGC AGATCAGCCACTGCAGGCAATCATGGAGATGGGTGCCGTG GCAGCAGACAAGGGCAAGAAAAATGCTGGAAATGCAGAAG ATCCCCACACAGAAACCCAGCAGCCAGAAGCCACAGCAGC AGCGACTTCAAACCCAGCAGCATGACAGACACCCCTGGT AACCCAGCAGCACCGTAG (SEQ ID NO: 203)
ヒ トCRYAB	MDIAIHPWIRPFFPFHSPSRLFDQFFG EHLLESDFPTSTSLSPFYLRPPSFLRAP SWFDTGLSEMRLEKDRFSVNLVVKHFSPE ELKVVLGDVIEVHGKHEERQDEHGFISR EFHRKYRIPADVPLTITSSLSDDGVLTV NGPRKQVSGPERTIPITREEKPAVTAAPK K (配列番号206)	ATGGACATCGCCATCCACCACCCCTGGATCCGCCGCCCTT TCTTTCCTTTCCACTCCCCAGCCGCTCTTTGACCAGTT CTTCGGAGAGCACCTGTTGGAGTCTGATCTTTTCCGACG TCTACTTCCCTGAGTCCCTTCTACCTTCGGCCACCCCTCT TCCTGCGGGCACCCAGCTGGTTTGACACTGGACTCTCAGA GATGCGCCTGGAGAAGGACAGGTTCTCTGTCAACCTGGAT GTGAAGCACTTCTCCCAGAGGAACTCAAAGTTAAGGTGT TGGGAGATGTGATTGAGGTGCATGGAAAACATGAAGAGCG CCAGGATGAACATGGTTTCATCTCCAGGGAGTTCCACAGG AAATACCGGATCCAGCTGATGTAGACCTCTCACCATT CTTCATCCCTGTCATCTGATGGGGTCTCTACTGTGAATGG ACCAAGGAAACAGGTCTCTGCGCCGTGAGCGCACCATTC ATCACCCGTGAAGAGAAGCCTGCTGTACCCGAGCCCCCA AGAAATAG (配列番号205)
ヒ トLMNAラ ミンA	METPSQRRATRSGAASSTPLSPRITRL QEKEDLQELNDRLAVYIDRVRSLETENAG LRLRITESEEVSVREVGSIKAAAEALGD ARKTLDSVAKERARLQELSKVREEFKEL KARNTKKEGDLIAAQARLKDLEALLNSKE AALSTALSEKRTLEGELHDLRGVAKLEA ALGEAKQLQDEMLRRVDAENRLQTMKEE LDFQKNYSEELRETKRRHETRLVEIDNG KQREFESRLDALQELRAQHEDQVEQYKK ELEKTYSAKLDNARQSAERNNSLVGAAHE ELQQSRIRIDSLSAQLSQLQQLAAKEAK LRDLEDLARERDTSRRLLAEKEREMAEM RARMQQQLDEYQELLDIKLALDMEIHAYR KLLEGEERLRLSPSPTSQRSRGRASSHS SQTQGGGSVTKKRKLESTESRSSFQSHAR TSGRVAVEEVDEEGKFVRLRNKSNEQSM GNWQIKRQNGDDPLLTYRFPKFTLKAGQ VVTIWAAGAGATHSPPTDLVWKAQNTWGC GNSLRTALINSTGEEVAMRKLVRVTVVE DDEDEDGDDLHHHHGSHCSSSDPAEYN LRSRTLVCCTCGPADKASASGSAQVGG PISSGSSASSVTVTRSYRSVGGSGGSFG DNLVTRSYLLGNSSPRTQSPQNC SIM (配列番号208)	ATGGAGACCCCGTCCCAGCGCGCCACCCGACGCGGGG CGCAGGCCAGCTCCACTCCGCTGTGCGCCACCCGCATCAC CCGGCTGCAGGAGAAGGAGGACCTGCAGGAGCTCAATGAT CGCTTGCGGTCTACATCGACCGTGTGCGCTCGTGAAAA CGGAGAACGCAGGGCTGCGCTTCGCATACCCAGTCTGA AGAGGTGGTCAGCCGCGAGGTGTCCGGCATCAAGGCCGCC TACGAGGCCGAGCTCGGGGATGCCCGCAAGACCTTGACT CAGTAGCCAAGGAGCGCGCCCGCTGCAGCTGGAGCTGAG CAAAGTGCGTGAGGAGTTTAAAGGAGCTGAA AGCGCGCAATACCAAGAAGGAGGGTGACCTGATAGCTGCT CAGGCTCGGCTGAAGGACCTGGAGGCTCTGCTGAACTCCA AGGAGGCCGACTGAGCACTGCTCTCAGTGAGAAGCGCAC GCTGGAGGGCGAGCTGCATGATCTGCGGGGCCAGGTGGCC AAGCTTGAGGCAGCCCTAGGTGAGGCCAAGAAGCAACTTC AGGATGAGATGCTGCGGCGGGTGGATGCTGAGAACAGGCT GCAGACCATGAAGGAGGAAGTGGACTTCCAGAAGAATC TACAGTGAGGAGCTGCGTGAGACCAAGCGCCGTCATGAGA CCCGACTGGTGGAGATTGACAATGGGAAGCAGCGTGAGTT TGAGAGCCGGCTGGCGGATGCGCTGCAGGAAGTGGGGCC CAGCATGAGGACCAGGTGGAGCAGTATAAGAAGGAGCTGG AGAAGACTTATTCTGCCAAGCTGGACAATGCCAGGCAGTC TGCTGAGAGGAACAGCAACCTGGTGGGGGCTGCCACGAG GAGCTGCAGCAGTCCGCGCATCCGCATCGACAGCTCTCTG CCCAGCTCAGCCAGCTCCAGAAGCAGCTGGCAGCCAAGGA GGCGAAGCTTCGAGACCTGGAGGACTCACTGGCCCGTGAG

10

20

30

40

50

【表 2 - 2 - 4】

		CGGGACACCAGCCGGCGGCTGCTGGCGGAAAAGGAGCGGG AGATGGCCGAGATGCGGGCAAGGATGCAGCAGCAGCTGGA CGAGTACCAGGAGCTTCTGGACATCAAGCT GGCCCTGGACATGGAGATCCACGCCTACCGCAAGCTCTTG GAGGGCGAGGAGGAGAGGCTACGCCTGTCCCCAGCCCTA CCTCGCAGCGCAGCCGTGGCCGTGCTTCTCTCACTCATC CCAGACACAGGGTGGGGGAGCGTCACCAAAAAGCGCAAA CTGGAGTCCACTGAGAGCCGAGCAGCTTCTCACAGCAGC CACGCACTAGCGGGCGCGTGGCCGTGGAGGAGGTGGATGA GGAGGGCAAGTTTGTCCGGCTGCGCAACAAGTCCAATGAG GACCAGTCCATGGGCAATTGGCAGATCAAGCGCCAGAATG GAGATGATCCCTTGCTGACTTACCGGTTCC CACCAAAAGTTACCCCTGAAGGCTGGGCAGGTGGTGACGAT CTGGGCTGCAGGAGCTGGGGCCACCCACAGCCCCCTACC GACCTGGTGTGGAAGGCACAGAACCTGGGGCTGCGGGA ACAGCCTGCGTACGGCTCTCATCAACTCCACTGGGGAAGA AGTGGCCATGCGCAAGCTGGTGCGCTCAGTGACTGTGGTT GAGGACGACGAGGATGAGGATGGAGATGACCTGCTCCATC ACCACCACGGCTCCACTGCAGCAGCTCGGGGACCCCGC TGAGTACAACCTGCGCTCGCGCACCGTGCTGTGCGGGACC TCGGGGACGCTGCCGACAAGGCATCTGCCAGCGGCTCAG GAGCCCAGGTGGGCGGACCCATCTCTTGCTCTTCTGC CTCCAGTGTCACGGTCACTCGCAGCTACCGCAGTGTGGGG GGCAGTGGGGGTGGCAGCTTCGGGGACAATCTGGTCAACC GCTCCTACCTCCTGGGCAACTCCAGCCCCGAACCCAGAG CCCCCAGAAGTGCAGCATCATGTAA (配列番号207)	10
ヒトLMNAラ ミンC	METPSQRRATRSQAASSTPLSPTRITRL QEKEDLQELNDR LAVYIDRVRSLETENAG LRLRITESEEVVSREVSGIKAAYEAE LGD ARKTLDSVAKERARLQELSKVREEFKEL KARNTKKEGDLIAAQARLKDLEALLNSKE AALSTALSEKRTLEGELHDLRGQVAKLEA ALGEAKKQLQDEMLRRVDAENRLQTMKEE LDFQKNYSEELRETKRRHETRLVEIDNG KQREFESRLADALQELRAQHEDQVEQYKK ELEKTYSAKLDNARQSAERNSNLVGAAHE ELQQSRIRIDSLSAQLSQLQKLAKEAK LRDLEDLSLARERDTSRRLAAKEREMAEM RARMQQQLDEYQELLDIKLALDMEIHAYR KLLGEEERLRLSPSPTSQRSRGRASSHS SQTQGGGSVTKRKLESTESRSSFSQHAR TSGRVAVEEVDEEGKFVRLRNKSNEQSM GNWQIKRQNGDDPLLTFRFPKFTLKAGQ VVTIWAAGAGATHSPPTDLVWKAQNTWGC GNSLR TALINSTGEEVAMRKLVRSVTVVE DDEDEDGDDLHHHHVSGSRR (配列番 号210)	ATGGAGACCCCGTCCAGCGGCGCGCCACCCGAGCGGGG CGCAGGCCAGCTCCACTCCGCTGTGCGCCACCCGCATCAC CCGGCTGCAGGAGAAGGAGGACCTGCAGGAGCTCAATGAT CGCTTGCGGGTCTACATCGACCGTGTGCGCTCGCTGGAAA CGGAGAACGCAGGGCTGCGCCTTCGCATCACCGAGTCTGA AGAGGTGGTCAGCCGCGAGGTGTCCGGCATCAAGGCCGCC TACGAGGCCGAGCTCGGGGATGCCCGCAAGACCCCTTGACT CAGTAGCCAAGGAGCGCGCCCGCTGCAGCTGGAGCTGAG CAAAGTGCGTGAGGAGTTTAAGGAGCTGAA AGCGCGCAATACCAAGAAGGAGGGTGACCTGATAGCTGCT CAGGCTCGGCTGAAGGACCTGGAGGCTCTGCTGAACTCCA AGGAGGCCGCACTGAGCACTGCTCTCAGTGAGAAGCGCAC GCTGGAGGGCGAGCTGCATGATCTGCGGGGCCAGGTGGCC AAGCTTGAGGCAGCCCTAGGTGAGGCCAAGAAGCAACTTC AGGATGAGATGCTGCGGCGGGTGGATGCTGAGAACAGGCT GCAGACCATGAAGGAGGAAGTGGACTTCCAGAAGAACATC TACAGTGAGGAGCTGCGTGAGACCAAGCGCCGTCATGAGA CCCGACTGGTGGAGATTGACAATGGGAAGCAGCGTGAGTT TGAGAGCCGGCTGGCGGATGCGCTGCAGGAAGTGGGGCC CAGCATGAGGACCAGGTGGAGCAGTATAAGAAGGAGCTGG AGAAGACTTATTCTGCCAAGCTGGACAATGCCAGGCAGTC	30
			40

【表 2 - 2 - 5】

		TGCTGAGAGGAACAGCAACCTGGTGGGGGCTGCCCACGAG GAGCTGCAGCAGTCGCGCATCCGCATCGACAGCCTCTCTG CCCAGCTCAGCCAGCTCCAGAAGCAGCTGGCAGCCAAGGA GGCGAAGCTTCGAGACCTGGAGGACTCACTGGCCCGTGAG CGGGACACCAGCCGGCGGCTGCTGGCGGAAAAGGAGCGGG AGATGGCCGAGATGCGGGCAAGGATGCAGCAGCAGCTGGA CGAGTACCAGGAGCTTCTGGACATCAAGCTGGCCCTGGAC ATGGAGATCCACGCCTACCGCAAGCTCTTGGAGGGCGAGG AGGAGAGGCTACGCCTGTCCCCAGCCCTACCTCGCAGCG CAGCCGTGGCCGTGCTTCTCTCACTCATCCCAGACACAG GGTGGGGGCAGCGTCACCAAAAAGCGCAAACTGGAGTCCA CTGAGAGCCGACGAGCTTCTCAGCAGCGCAGCAGCTAG CGGGCGCGTGGCCGTGGAGGAGGTGGATGAGGAGGGCAAG TTTGTCCGGCTGCGCAACAAGTCCAATGAGGACCAGTCCA TGGGCAATTGGCAGATCAAGCGCCAGAATGGAGATGATCC CTTGCTGACTTACCGGTTCC CACCAAAAGTTACCCCTGAAGGCTGGGCAGGTGGTGACGAT CTGGGCTGCAGGAGCTGGGGCCACCCACAGCCCCCTACC GACCTGGTGTGAAGGCACAGAACCTGGGGCTGCGGGA ACAGCCTGCGTACGGCTCTCATCAACTCCACTGGGGAAGA AGTGGCCATGCGCAAGCTGGTGGCTCAGTGACTGTGGTT GAGGACGACGAGGATGAGGATGGAGATGACCTGCTCCATC ACCACCAGTGAGTGGTAGCCGCGCTGA (配列番号 209)	10
ヒ ト TNNI3	MADGSSDAAREPRPAPPIRRRSSNYRAY ATEPHAKKKSKISASRKLQLKTLQLIAK QELERAEERRGEKGRALSTRCQPLELAG LGFAELQDLRQLHARVDKVDDEERYDIEA KVTKNITEIADLTQKIFDLRGKFKRPTLR RVRI SADAMMQALLGARAKESLDLRAHLK QVKKEDTEKENREVGDWRKNIDALSGMEG RKKKFES (配列番号212)	ATGGCGGATGGGAGCAGCGATGCGGCTAGGGAACCTCGCC CTGCACAGCCCCAATCAGACGCGCTCCTCCAATACCG CGCTTATGCCACGGAGCCGACGCCAAGAAAAATCTAAG ATCTCCGCTCGAGAAAATTGCAGCTGAAGACTCTGCTGC TGCAGATTGCAAAGCAAGAGCTGGAGCGAGAGCGGAGGA GCGGCGCGGAGAGAAGGGCGCGCTCTGAGCACCCGCTGC CAGCCGCTGGAGTTGGCCGGGCTGGGCTTCGCGGAGCTGC AGGACTTGTCGCGACAGCTCCACGCCGTGTGGACAAGGT GGATGAAGAGAGATACGACATAGAGCAAAAGTCACCAAG AACATCACGAGATTGCAGATCTGACTCAGAAGATCTTTG ACCTTCGAGGCAAGTTAAGCGGCCACCCTGCGGAGAGT GAGGATCTCTCAGATGCCATGATGCAGGCGCTGCTGGGG GCCCGGGCTAAGGAGTCCCTGGACCTGCGGGCCACCTCA AGCAGGTGAAGAAGGAGGACACCGAGAAGGAAAACCGGGA GGTGGGAGACTGGCGCAAGAACATCGATGCACTGAGTGGA ATGGAGGGCCGCAAGAAAAAGTTTGAGAGCTGA (配列 番号211)	20
ヒ ト LAMP2a	MVCFRLFPVPGSLVLVCLVLGAVRSYAL ELNLTDSENATCLYAKWMNFTVRYETTN KTYKTVTISDHGTVTYNGSICGDDQNGPK IAVQFGPGFSWIANFTKAASTYSIDSVSF SYNTGDNTTFPDAEDKGILTVDELLAIRI PLNDLFRCNLSLLEKNDVVQHYWDVLVQ	ATGGTGTGCTTCCGCCTCTTCCCGTTCCGGGCTCAGGGC TCGTTCTGGTCTGCCTAGTCCTGGGAGCTGTGCGGTCTTA TGCAATTGGAACCTAATTTGACAGATTCAGAAAATGCCACT TGCCTTTATGCAAAATGGCAGATGAATTTACAGTACGCT ATGAAACTACAAATAAACTTATAAACTGTAACCATTTT AGACCATGGCACTGTGACATATAATGGAAGCATTTGTGGG	30
			40

【表 2 - 2 - 6】

	AFVQNGTVSTNEFLCDKDKTSTVAPT IHT TVPSPTTTPKEKPEAGTYSVNNGNDTC LLATMGLQLNITQDKVASVININPNTTHS TGSCRSHTALLRLNSSTIKYLDVFVAVKN ENRFYLKEVNISMYLVNGSVFSIANNLS YWDAPLGSSYMCNKEQTVSVSGAFQINTF DLRVQPFNVTQGKYSTAQDCSADDNDFLV PIAVGAALAGVLILVLLAYFIGLKHHHAG YEQF (配列番号214)	GATGATCAGAATGGTCCCAAAATAGCAGTGCAGTTCCGAC CTGGCTTTTCCTGGATTGCGAATTTTACCAAGGCAGCATC TACTTATTCAATTGACAGCGTCTCATTTTCTACAACACT GGTGATAACACAACATTTCTGATGCTGAAGATAAAGGAA TTCTTACTGTTGATGAACCTTTGGCCATCAGAATTCATT GAATGACCTTTTATAGATGCAATAGTTTATCAACTTTGGAA AAGAATGATGTTGTCCAACACTACTGGGATGTTCTTGTAC AAGCTTTTGTCCAAAATGGCACAGTGAGCACAAATGAGTT CCTGTGTGATAAAGACAAAACCTCAACAGTGGCACCCACC ATACACACCACTGTGCCATCTCCTACTACAACACCTACTC CAAAGGAAAAACCAGAAGCTGGAACCTATTAGTTAATAA TGGCAATGATACTTGTCTGCTGGCTACCATGGGGCTGCAG CTGAACATCACTCAGGATAAGGTTGCTTCAGTTATTAACA TCAACCCCAATACAACCTCACTCCACAGGCAGCTGCCGTTT TCACACTGCTCTACTTAGACTCAATAGCAGCACCATTAAAG TATCTAGACTTTGTCTTTGCTGTGAAAAATGAAAACCGAT TTTATCTGAAGGAAGTGAACATCAGCATGTATTGGTTAA TGGCTCCGTTTTAGCATTGCAAATAACAATCTCAGCTAC TGGGATGCCCCCTGGGAAGTTCTTATATGTGCAACAAAG AGCAGACTGTTTCAAGTGTCTGGAGCATTTCAGATAAATAC CTTTGATCTAAGGGTTCAGCCTTTCAATGTGACACAAGGA AAGTATTCTACAGCTCAAGACTGCAGTGAGATGACGACA ACTTCCTTGTGCCCATAGCGGTGGGAGCTGCCCTGGCAGG AGTACTTATTCTAGTGTGCTGGCTTATTTATTGGTCTC AAGCACCATCATGCTGGATATGAGCAATTTTAG (配列 番号213)	10
ヒ ト LAMP2b	MVCFRLFPVPGSLVLVCLVLGAVRSYAL ELNLTDSENATCLYAKWMNFTVRYETTN KTYKTVTISDHGTVTYNGSICGDDQNGPK IAVQFGPGFSWIANFTKAASTYSIDSVSF SYNTGDNTTFPDAEDKGILTVDELLAIRI PLNDLFRCNLSLTLEKNDVVQHYWDVLVQ AFVQNGTVSTNEFLCDKDKTSTVAPT IHT TVPSPTTTPKEKPEAGTYSVNNGNDTC LLATMGLQLNITQDKVASVININPNTTHS TGSCRSHTALLRLNSSTIKYLDVFVAVKN ENRFYLKEVNISMYLVNGSVFSIANNLS YWDAPLGSSYMCNKEQTVSVSGAFQINTF DLRVQPFNVTQGKYSTAQECSLDDDTILI PIIVGAGLSGLIIVIVIAIVYIGRRKSYAG YQTL (配列番号216)	ATGGTGTGCTTCCGCCTCTTCCCGGTTCCGGGCTCAGGGC TCGTTCTGGTCTGCCTAGTCTGGGAGCTGTGCGGTCTTA TGCAATGGAACTTAATTTGACAGATTGAGAAAATGCCACT TGCCTTTATGCAAAATGGCAGATGAATTCACAGTACGCT ATGAAACTACAAATAAACTTATAAACTGTAACCATTTT AGACCATGGCACTGTGACATATAATGGAAGCATTTGTGGG GATGATCAGAATGGTCCCAAAATAGCAGTGCAGTTCCGAC CTGGCTTTTCCTGGATTGCGAATTTTACCAAGGCAGCATC TACTTATTCAATTGACAGCGTCTCATTTTCTACAACACT GGTGATAACACAACATTTCTGATGCTGAAGATAAAGGAA TTCTTACTGTTGATGAACCTTTGGCCATCAGAATTCATT GAATGACCTTTTATAGATGCAATAGTTTATCAACTTTGGAA AAGAATGATGTTGTCCAACACTACTGGGATGTTCTTGTAC AAGCTTTTGTCCAAAATGGCACAGTGAGCACAAATGAGTT CCTGTGTGATAAAGACAAAACCTCAACAGTGGCACCCACC ATACACACCACTGTGCCATCTCCTACTACAACACCTACTC CAAAGGAAAAACCAGAAGCTGGAACCTATTAGTTAATAA TGGCAATGATACTTGTCTGCTGGCTACCATGGGGCTGCAG CTGAACATCACTCAGGATAAGGTTGCTTCAGTTATTAACA TCAACCCCAATACAACCTCACTCCACAGGCAGCTGCCGTTT TCACACTGCTCTACTTAGACTCAATAGCAGCACCATTAAAG	20 30 40

【表 2 - 2 - 7】

		TATCTAGACTTTGTCTTTGCTGTGAAAAATGAAAACCGAT TTTATCTGAAGGAAGTGAACATCAGCATGTATTTGGTTAA TGGCTCCGTTTTTCAGCATTGCAAATAACAATCTCAGCTAC TGGGATGCCCCCTGGGAAGTTCTTATATGTGCAACAAAG AGCAGACTGTTTCAGTGTCTGGAGCATTTAGATAAATAC CTTTGATCTAAGGGTTTCAGCCTTTCAATGTGACACAAGGA AAGTATTCTACAGCCAAGAGTGTTCGCTGGATGATGACA CCATTCTAATCCCAATTATAGTTGGTGTGCTTTTCAGG CTTGATTATCGTTATAGTGATTGCTTACGTAATTGGCAGA AGAAAAAGTTATGCTGGATATCAGACTCTGTAA (配列 番号215)	10
ヒトLAMP2c	MVCFRLFPVPGSLVLVCLVLGAVRSYAL ELNLTDSENATCLYAKWMNFTVRYETTN KTYKTVTISDHGTVTYNGSICGDDQNGPK IAVQFGPGFSWIANFTKAASYSIDSVSF SYNTGDNTTFPDAEDKGILTVDELLAIRI PLNDLFRCNSLSTLEKNDVVQHYWDVLVQ AFVQNGTVSTNEFLCDKDKTSTVAPTIIHT TVPSPTTTPTPKKEPEAGTYSVNNNGNDTC LLATMGLQLNITQDKVASVININPNTTHS TGSCRSHALLRLNSSTIKYLDVFVAVKN ENRFYLKEVNISMVLYNGSVFSIANNLS YWDAPLGSSYMCNKEQTVSVSGAFQINTF DLRVQPFNVTQGKYSTAEECSADSDLNFI IPVAVGVALGFLIIIVFISYMIARRRSRT GYQSV (配列番号218)	ATGGTGTGCTTCCGCCTCTTCCCGGTTCCGGGCTCAGGGC TCGTTCTGGTCTGCCTAGTCTGGGAGCTGTGCGGTCTTA TGCATTGGAACCTAATTTGACAGATTGAGAAAATGCCACT TGCCTTTATGCAAATGGCAGATGAATTCACAGTACGCT ATGAACTACAAATAAACTTATAAACTGTAACCATTTT AGACCATGGCACTGTGACATATAATGGAAGCATTTGTGGG GATGATCAGAATGGTCCCAAAATAGCAGTGCAGTTCCGGAC CTGGCTTTTCTGGATTGCGAATTTTACCAAGGCAGCATC TACTTATTCAATTGACAGCGTCTCATTTTCTACAACACT GGTGATAACACAACATTTCTGATGCTGAAGATAAAGGAA TTCTTACTGTTGATGAACCTTTGGCCATCAGAATTCATT GAATGACCTTTTATAGATGCAATAGTTTATCAACTTTGGAA AAGAATGATGTTGTCCAACACTACTGGGATGTTCTGTGAC AAGCTTTGTCCAAATGGCACAGTGAGCACAAATGAGTT CCTGTGTGATAAAGACAAAACCTCAACAGTGGCACCACC ATACACACCACTGTGCCATCTCCTACTACAACACCTACTC CAAAGGAAAAACCAGAAGCTGGAACCTATTGAGTTAATAA TGGCAATGATACTTGTCTGCTGGCTACCATGGGGCTGCAG CTGAACATCACTCAGGATAAGGTTGCTTCAGTTATTAACA TCAACCCCAATACAACCTCACTCCACAGGCAGTGCCGTTT TCACACTGCTCTACTTAGACTCAATAGCAGCACCATTAG TATCTAGACTTTGTCTTTGCTGTGAAAAATGAAAACCGAT TTTATCTGAAGGAAGTGAACATCAGCATGTATTTGGTTAA TGGCTCCGTTTTTCAGCATTGCAAATAACAATCTCAGCTAC TGGGATGCCCCCTGGGAAGTTCTTATATGTGCAACAAAG AGCAGACTGTTTCAGTGTCTGGAGCATTTAGATAAATAC CTTTGATCTAAGGGTTTCAGCCTTTCAATGTGACACAAGGA AAGTATTCTACAGCTGAAGAATGTTCTGCTGACTCTGACC TCAACTTTCTTATTCTGTTGAGTGGGTGTGGCCTTGGG CTTCCTTATAATTGTTGTCTTTATCTCTTATATGATTGGA AGAAGGAAAAAGTCGTACTGGTTATCAGTCTGTGTAA (配 列番号217)	20 30
ヒト DSP_DPI	MSCNGGSHPRINTLGRMIRAESGPDLRYE VTSGGGGTSRMYYSRRGVITDQNSDGYCQ TGTMSRHQNQNTIQELLQNCSDCLMRAEL IVQPELKYGDGIQLTRSRELDCEFAQAND	ATGAGCTGCAACGGAGGCTCCACCCGCGGATCAACACTC TGGGCCGATGATCCGCGCCGAGTCTGGCCCGGACCTGCG CTACGAGGTGACCAGCGCGCGGGGGCACCAGCAGGATG TACTATTCTCGGCGCGCGGTGATCACCAGCAGAACTCGG	40

10

20

30

40

【表 2 - 2 - 8】

QMEILDSLIREMRQMGPCDAYQKRLQL	ACGGCTACTGTCAAACCGGCACGATGTCCAGGCACCAGAA
QEQMRALYKAISVPRVRASSKGGGYTC	CCAGAACACCATCCAGGAGCTGTGCAGAACTGCTCCGAC
QSGSGWDEFTKHYTSECLGWMRQQAEMD	TGCTTGATGCGAGCAGAGCTCATCGTCAGCCTGAATTGA
MVAWGVDLASVEQHINSHRGIHNSIGDYR	AGTATGGAGATGGAATACAACTGACTCGGAGTCGAGAATT
WQLDKIKADLREKSAIYQLEEEYENLLKA	GGATGAGTGTTCGCCCAGGCCAATGACCA
SFERMDHLRLQNI IQATSREIMWINDCE	AATGGAAATCCTCGACAGCTTGATCAGAGAGATGCGGCAG
EEELLYDWSKNTNIAQKQEAFSIRMSQL	ATGGGCCAGCCCTGTGATGCTTACCAGAAAAGGCTTCTTC
EVKEKELNKLKQESDQLVLNQHPASDKIE	AGCTCCAAGAGCAAAATGCGAGCCCTTTATAAAGCCATCAG
AYMDTLQTQWSW	TGTCCCTCGAGTCCGAGGGCCAGCTCCAAGGGTGGTGA
ILQITKCIDVHLKENAAYFQFFEEAQSTE	GGCTACACTTGTGAGAGTGGCTCTGGCTGGGATGAGTTCA
AYLKGLQDSIRKKYPCKDNMPLQHLLEQI	CCAAACATGTCAACAGTGAATGTTGGGGTGGATGAGGCA
KELEKEREKILEYKRVQNLVNSKKIVQ	GCAAAGGGCGGAGATGGACATGGTGGCTGGGGTGTGGAC
LKPRNPDPYRSNKPIILRALCDYKQDQKIV	CTGGCCTCAGTGGAGCAGCACATTAACAGCCACCGGGGCA
HKGDECILKDNNSERSKWTYVTPGGVDMLV	TCCACAACCTCCATCGGCGACTATCGCTGGC
PSVGLIIPPPNPLAVDSLCKIEQYIEAIL	AGCTGGACAAAATCAAAGCCGACCTGCGCGAGAAATCTGC
ALWNQLYINMKSLSVWHYCMIDIEKIRAM	GATCTACCAGTTGGAGGAGGAGTATGAAAACCTGCTGAAA
TIAKLKTMRQEDYMKTIADLELHYQEFIR	GCGTCCTTTGAGAGGATGGATCACCTGCGACAGCTGCAGA
NSQGSSEMFDDDKRKIQSQFTDAQKHYQT	ACATCATTAGGCCACGTCCAGGGAGATCATGTGGATCAA
LVIQLPGYPQHQTVTTEITHHGTCDQVN	TGACTGCGAGGAGGAGGAGCTGTGTACGACTGGAGCGAC
HNKVIETNRENDKQETWMLMELQKIRRQI	AAGAACACCAACATCGCTCAGAAAACAGGAGGCCCTTCTCCA
EHCEGRMTLKNLPLADQSSHHITVKINE	TACGCATGAGTCAACTGGAAGTTAAAGAAAAAGAGCTCAA
LKSVQNSQAI AEVLNQLKDMLANFRGSE	TAAGCTGAAACAAGAAAGTGACCAACTTGTCTCAATCAG
KYCYLQNEVFGLFQKLENINGVTDGYLNS	CATCCAGCTTCAGACAAAATTGAGGCCTATATGGACACTC
LCTVRALLQAILQTEDMLKVYEARLTEEE	TGCAGACGAGTGGAGTTGGATTCTTCAGATCACCAGTG
TVCLDLKVEAYRCGLKKIKNDLNLKKS	LATMKTTELQKAQIHS
QTSQQYPLVDLDLGFGEKVTLTDRWRQ	GGCTCCAGGACTCCATCAGGAAGAAGTACCCCTGCGACAA
IDKQIDFRLWDLEKQIKQLRNYRDNYQAF	GAACATGCCCTGCGAGCACCTGTGGAACAGATCAAGGAG
CKWLVDKARRQDSLESKMGDSNTVMRFL	CTGGAGAAAGAACGAGAGAAAATCCTTGAATACAAGCGTC
NEQKNLHSEISGKRDKSEEVQKIAELCAN	AGGTGCGAAGCTTGGTAAACAAGTCTAAGAAGATTGTACA
SIKDYLQLASYTSGLETLLNPIKRTMI	GCTGAAGCCTCGTAACCCAGACTACAGAAGCAATAAACC
QSPSGVILQEAADVHARYIELLTRSGDYY	ATTATTCTCAGAGCTCTCTG
RFLSEMLKSLEDLKLKNTKIEVLEELRL	TGACTACAAACAAGATCAGAAAATCGTGCATAAGGGGGAT
ARDANSENCKNKFLDQNLQKYQAECNQF	GAGTGTATCCTGAAGGACAACAACGAGCGCAGCAAGTGGT
KAKLASLEELKRQAEKDGSQAKQNLKCY	ACGTGACGGGCGGGGAGGCGTGTGACATGCTTGTCCCTC
GQIKELNEKITRLTYEIEDEKRRRSVED	TGTGGGGCTGATCATCCCTCCTCCGAACCCACTGGCCGTG
RFDQKQNDYDQLQKARQCEKENLGWQKLE	GACCTCTCTTGCAAGATTGAGCAGTACTACGAAGCCATCT
SEKAIKEKEYEIERLRVLLQEEGTRKREY	TGGCTCTGTGGAACAGCTCTACATCAACATGAAGAGCCT
ENELAKVRNHYNEEMSNLRNKYETEINIT	GGTGCTCTGGCACTACTGCATGATTGACATAGAGAAGATC
KTTIKEISMQKEDDSKNLRNQLDRLSREN	AGGGCCATGACAATCGCCAAGCTGAAAACAATGCGGCAGG
RDLKDEIVRLNDSILQATEQRRRAEENAL	AAGATTACATGAAGACGATAGCCGACCTTGAGTTACATTA
QQKACGSEIMQKKQHLEIELKQVMQQRSE	CCAAGAGTTCATCAGAAATAGCCAAGGCTCAGAGATGTTT
DNARHKQSL EAAKTIQDKNKEIERLKAE	GGAGATGATGACAAGCGGAAAATACAGTCTCAGTTCACCG
FQEEAKRRWEYENELSKVRNNYDEEIIISL	ATGCCCAGAAGCATTACCAGACCCTGGTCATTGAGCTCCC
KNQFETEINITKTTIHQLTMQKEEDTSGY	TGGCTATCCCCAGCACCAGACAGTGACCACAACCTGAAATC
RAQIDNLTRENRLSEETKRLKNTLTQTT	ACTCATCATGGAACCTGCCAAGATGTCAACCATAATAAAG
ENLRREVEDIQQKATGSEVSQRKQQLV	TAATTGAAACCAACAGAGAAAATGACAAGCAAGAAACATG
ELRQVTQMRTEESVRYKQSLDDAAKTIQD	GATGCTGATGGAGCTGCAGAAGATTCGAGGCAGATAGAG

10

20

30

40

50

【表 2 - 2 - 9】

KNKEIERLKQLIDKETNDRKCLEDENARL QRVQYDLQKANSATETINKLVQEELT RLRIDYERVSQERTVKDQDITRFQNSLKE LQLQKQKVEEELNRLKRTASEDSCKRKKL EEELEGMRRLSKEQAIKITNLQQLQEQAS IVKKRSEDDLRRQRDVLGHLREKQRTQE ELRRLSSEVEALRRQLQEQESVKQAHLR NEHFQKAIEDKSRSLNESKIEIERLQSLT ENLTKEHLMLEELRNRLLEYDDLRRGRS EADSDKNATILELRSQQLISNNRTLELQG LINDLQRERENLRQEIEKFQKQALEASNR IQESKNQCTQVVQERESLLVKIKVLEQDK ARLQRLLEDELNRAKSTLEAETRVKQRLLEC EKQQIQNDLNQWKTQYSRKEEAIKRIESE REKSEREKNSLRSEIERLQAEIKRIEERC RRRKLEDSTRETQSQLETERSRYQREIDKL RQRPHYSHRETQTECEWTVDTSKLVFDGL RKKVTAMQLYECQLIDKTTLDKLLKGKKS VEEVASEIQPFLRGAGSIAGASASPKEY SLVEAKRKKLISPESTVMLLEAQAATGGI IDPHRNEKLTVDSAIARDLIDFDDRQQIY AAKEAITGFDDPPFSGKTVSVSEAIKKNLI DRETGMRLLEAQIASGGVDPVNSVFLPK DVALARGLIDRDLYR SLNDPRDSQKNFVDPVTKKKVSYVQLKER CRIEPHTGLLLSVQKRSMFQGIQRPVT VTELVDSGILRPSTVNELESQISYDEVG ERIKDFLQSSSCIAGIYNETTKQLGIYE AMKI GLVRPGTALELLEAQAATGFIVDPVSNLR LPVEEAYKRGLVGIEFKEKLLSAERAVTG YNDPETGNIISLQFAMNKELIEKHGIRL LEAQIATGGIIPKESHRLPVDIAYKRGY FNEELSEILSDPSDDTKGFFDPNTEENLT YLQLKERCIKDEETGLCLLPLKEKKKQVQ TSQKNLTKRRRVIVDPETNKEMSVQEAY KKGLIDYETFKELCQECEWEIITITGSD GSTRVVLVDRKTSQYDIQDAIDKGLVDR KFFDQYRSGSLSLTQFADMISLKNVGTS SSMGSGVSDVDFSSSRHESVSKISTISSV RNLTIIRSSSFSDTLEESSPIAIFDTENL EKISITEGIERGIVDSITGQRLLEAQACT GGIHPTTGKQLSLQDAVSQGVIDQDMAT RLKPAQKAFIGFEGVKGKKMSAAEAVKE KWLPEAGQRFLEFQYLTGGLVDPEVHGR ISTEEAIRKGFIDGRAAQRLQDTSSYAKI LTCPKTKLKISYKDAINRSMVEDITGLRL LEAASVSSKGLPSPYNMSSAPGSRSGRS	CACTGCGAGGGCAGGATGACTCTCAAAAACCTCCCTCTAG CAGACCAGGGATCTTCTCACCACATCACAGTGAAAAATTAA CGAGCTTAAGAGTGTGCAGAATGATTACAAGCAATTGCT GAGGTTCTCAACCAGCTTAAAGATATGCTTGCCAACTTCA GAGGTTCTGAAAAGTACTGCTATTTACAGAATGAAGTATT TGGACTATTTAGAAAAGTGGAAAATATCAATGGTGTTACA GATGGCTACTTAAATAGCTTATGCACAGTAAGGGCACTGC TCCAGGCTATTCTCCAAACAGAAGACATGTTAAAGGTTTA TGAAGCCAGGCTCACTGAGGAGGAACTGTCTGCCTGGAC CTGGATAAAGTGGAAAGCTTACCGCTGTGGACTGAAGAAAA TAAAAAATGA CTTGAACTTGAAGAAGTCGTTGTGGCCACTATGAAGACA GAACTACAGAAAGCCAGCAGATCCACTCTCAGACTTCAC AGCAGTATCCACTTTATGATCTGGACTTGGGCAAGTTCCG TGAAAAAGTCACACAGCTGACAGACCGCTGGCAAAGGATA GATAAACAGATCGACTTTAGGTTATGGGACCTGGAGAAAC AAATCAAGCAATTGAGGAATTATCGTGATAACTATCAGGC TTTCTGCAAGTGGCTCTATGATGCTAAACGCCGCCAGGAT TCCTTAGAATCCATGAAATTTGGAGATTCCAACACAGTCA TCGCGTTTTTGAATGAGCAGAAGAACTTGC ACAGTGAAATATCTGGCAAACGAGACAAATCAGAGGAAGT AAAAAAATTGCTGAACTTTGCGCCAATTCAATTAAGGAT TATGAGCTCCAGCTGGCCTCATACACCTCAGGACTGAAAA CTCTGCTGAACATACCTATCAAGAGGACCATGATTACAGTC CCCTTCTGGGGTGATTCTGCAAGAGGCTGCAGATGTTTCAT GCTCGGTACATTGAACTACTTACAAGATCTGGAGACTATT ACAGGTTCTTAAGTGAGATGCTGAAGAGTTTGAAGATCT GAAGCTGAAAAATACCAAGATCGAAGTTTGGAAAGAGGAG CTCAGACTGGCCCGAGATGCCAACTCGGAAAACTGTAATA AGAACAAATTCTGGATCAGAACCTGCAGAAATACCAGGC AGAGTGTTCACAGTTCAAAGCGAAGCTTGCAGCCTGGAG GAGCTGAAGAGACAGGCTGAGCTGGATGGGAAGTCGGCTA AGCAAAATCTAGACAAGTGCTACGGCCAAATAAAGAACT CAATGAGAAGATCACCCGACTGACTTATGAGATTGAAGAT GAAAAGAGAAGAAGAAATCTGTGGAAGACAGATTGACC AACAGAAGAATGACTATGACCAACTGCAGAAAGCAAGGCA ATGTGAAAAGGAGAACCTTGTTGGCAGAAATTAGAGTCT GAGAAAGCCATCAAGGAGAAGGAGTACGAGATTGAAAGGT TGAGGGTTCTACTGCAGGAAGAAGGCACCC GGAAGAGAGAATATGAAAATGAGCTGGCAAAGGTAAAGAA CCACTATAATGAGGAGATGAGTAATTTAAGGAACAAGTAT GAAACAGAGATTAAACATTACGAAGACCACCATCAAGGAGA TATCCATGCAAAAAGAGGATGATTCCAAAAATCTTAGAAA CCAGCTTGATAGACTTTCAAGGGAAAAATCGAGATCTGAAG GATGAAATTGTCAGGCTCAATGACAGCATCTTGACAGCCA CTGAGCAGCGAAGGCGAGCTGAAGAAAAAGCCCTTCAGCA AAAGGCCTGTGGCTCTGAGATAATGCAGAAGAAGCAGCAT CTGGAGATAGAACTGAAGCAGGTCATGCAGCAGCGCTCTG
	10
	20
	30
	40

【表 2 - 2 - 1 0】

GSRSGSRSGSRSGSRRGSFDTGNSSYSY SYSFSSSSIGH (配列番号220)	AGGACAATGCCCGGCACAAGCAGTCCCTGGAGGAGGCTGC CAAGACCATTTCAGGACAAAAATAAGGAGATCGAGAGACTC AAAGCTGAGTTTCAGGAGGAGGCCAAGCGCCGCTGGGAAT ATGAAAAAGAACTGAGTAAGGTAAGAAACAATTATGATGA GGAGATCATTAGCTTAAAAAATCAGTTTGAGACCGAGATC AACATCACCAAGACCACCATCCACCAGCTCACCATGCAGA AGGAAGAGGATACAGTGGCTACCGGGCTCAGATAGACAA TCTACCCGAGAAAAACAGGAGCTTATCTGAAGAAATAAAG AGGCTGAAGAACAACCTAACCAGACCACAGAGAATCTCA GGAGGGTGGAAGAAGACATCCAACAGCAAAAGGCCACTGG CTCTGAGGTGTCTCAGAGGAAACAGCAGCTGGAGGTTGAG CTGAGACAAGTCACTCAGATGCGAACAGAGGAGAGCGTAA GATATAAGCAATCTCTTGATGATGCTGCCAAAACCATCCA GGATAAAAAACAAGGAGATAGAAAGGTTAAAAACAATGATC GACAAAGAAACAATGACCGGAAATGCCTGGAAGATGAAA ACGCGAGATTACAAAGGGTCCAGTATGACCTGCAGAAAGC AAACAGTAGTGCGACGGAGACAATAAACAACTGAAGGTT CAGGAGCAAGAACTGACACGCCTGAGGATCGACTATGAAA GGGTTTCCAGGAGAGGACTGTGAAGGACCAGGATATCAC GCGTTCCAGAACTCTCTGAAAGAGCTGCAGCTGCAGAAG CAGAAGGTGGAAGAGGAGCTGAATCGGCTGAAGAGGACCG CGTCAGAAGACTCCTGCAAGAGGAAGAGCTGGAGGAAGA GCTGGAAGGCATGAGGAGGTCGCTGAAGGAGCAAGCCATC AAAATCACCAACCTGACCCAGCAGCTGGAGCAGGCATCCA TTGTTAAGAAGAGGAGTGAGGATGACCTCCGGCAGCAGAG GGACGTGCTGGATGGCCACCTGAGGGAAAAGCAGAGGACC CAGGAAGAGCTGAGGAGGCTCTCTTCTGAGGTCGAGGCCC TGAGGCGCAGTTACTCCAGGAACAGGAAAGTGTCAAACA AGCTCACTTGAGGAATGAGCATTCCAGAAGGCGATAGAA GATAAAAGCAGAAGCTTAAATGAAAGCAAAATAGAAATTG AGAGGCTGCAGTCTCTCACAGAGAACCTGACCAAGGAGCA CTTGATGTTAGAAGAAGAACTGCGGAACCTGAGGCTGGAG TACGATGACCTGAGGAGAGGACGAAGCGAAGCGGACAGTG ATAAAAATGCAACCATCTTGGAACCTAAGGAGCCAGCTGCA GATCAGCAACAACCGGACCTGGAACCTGCAGGGGCTGATT AATGATTTACAGAGAGAGAGGGAAAATTTGAGACAGGAAA TTGAGAAATTCCAAAAGCAGGCTTTAGAGGCATCTAATAG GATTGAGGAATCAAAGAATCAGTGTACTCAGGTGGTACAG GAAAGAGAGAGCCTTCTGGTGAAAAATCAAAGTCCTGGAGC AAGACAAGGCAAGGCTGCAGAGGCTGGAGGATGAGCTGAA TCGTGCAAAATCAACTCTAGAGGCAGAAACAGGGTGAAA CAGCGCCTGGAGTGTGAGAAACAGCAAAATTCAGAATGACC TGAATCAGTGGAAGACTCAATATTCCCGCAAGGAGGAGGC TATTAGGAAGATAGAATCGGAAAGAGAAAAGAGTGAGAGA GAGAAGAACAGTCTTAGGAGTGAGATCGAAAGACTCCAAG CAGAGATCAAGAGAATTGAAGAGAGGTGCAGGCGTAAGCT GGAGGATTCTACCAGGGAGACACAGTCACAGTTAGAAAACA GAACGCTCCCGATATCAGAGGGAGATTGATAAACTCAGAC
	10
	20
	30
	40

【表 2 - 2 - 1 1】

		AGCGCCCATATGGGTCCCATCGAGAGACCCAGACTGAGTG TGAGTGGACCGTTGACACCTCCAAGCTGGTGTGATGGG CTGAGGAAGAAGGTGACAGCAATGCAGCTCTATGAGTGTC AGCTGATCGACAAAACAACCTTGGACAACTATTGAAGGG GAAGAAGTCAGTGAAGAAGTTGCTTCTGAAATCCAGCCA TTCCTTCGGGGTGCAGGATCTATCGCTGGAGCATCTGCTT CTCCTAAGGAAAAATACTCTTTGGTAGAGGCCAAGAGAAA GAAATTAATCAGCCCAGAATCCACAGTCATGCTTCTGGAG GCCCAGGCAGCTACAGGTGGTATAATTGATCCCCATCGGA ATGAGAAGCTGACTGTGACAGTGCCATAGCTCGGGACCT CATTGACTTCGATGACCGTCAGCAGATATATGCAGCAGAA AAAGCTATCACTGGTTTTGATGATCCATTTTCAGGCAAGA CAGTATCTGTTTCAGAAGCCATCAAGAAAAATTTGATTGA TAGAGAAACCGGAATGCGCCTGCTGGAAGCCCAGATTGCT TCAGGGGGTGTAGTAGACCCTGTGAACAGTGTCTTTTGC CAAAAGATGTCGCCCTTGGCCGGGGGCTGATTGATAGAGA TTTGATCGATCCCTGAATGATCCCCGAGATAGTCAGAAA AACTTTGTGGATCCAGTCACCAAAAAGAAGGTCAGTTACG TGCAGCTGAAGGAACGGTGCAGAATCGAACCACATACTGG TCTGCTCTTG CTTTCAGTACAGAAGAGAAGCATGTCTTCCAAGGAATCA GACAACCTGTGACCGTCACTGAGCTAGTAGATTCTGGTAT ATTGAGACCGTCCACTGTCAATGAAGTGAATCTGGTCAG ATTTCTTATGACGAGGTTGGTGAGAGAATTAAGGACTTCC TCCAGGGTTCAAGCTGCATAGCAGGCATATACAATGAGAC CACAAAACAGAAGCTTGGCATTATGAGGCCATGAAAATT GGCTTAGTCCGACCTGGTACTGCTCTGGAGTTGCTGGAAG CCCAAGCAGCTACTGGCTTATAGTGGATCCTGTTAGCAA CTTGAGGTTACCAGTGGAGGAAGCCTACAAGAGAGGTCTG GTGGGCATTGAGTTCAAAGAGAAGCTCCTGTCTGCAGAAC GAGCTGTCACTGGGTATAATGATCCTGAAACAGGAAACAT CATCTCTTTGTCCAAGCCATGAATAAGGAACTCATCGAA AAGGGCCACGGTATTCGCTTATTAGAAGCACAGATCGCAA CCGGGGGGATCATTGACCCAAAGGAGAGCCATCGTTTACC AGTTGACATAGCATATAAGAGGGGCTATTTCAATGAGGAA CTCAGTGAGATTCTCTCAGATCCAAGTGATGATACCAAAG GATTTTTTGACCCCAACTGAAGAAAATCTTACCTATCT GCAACTAAAAGAAAGATGCATTAAGGATGAGGAAACAGGG CTCTGTCTTCTGCCCTCTGAAAGAAAAGAAGAAACAGGTGC AGACATCACAAAAGAATACCCCTCAGGAAGCGTAGAGTGGT CATAGTTGACCCAGAAACCAATAAAGAAATGTCTGTTTCA GAGGCCTACAAGAAGGGCCTAATTGATTATGAAACCTTCA AAGAACTGTGTGAGCAGGAATGTGAATGGGAAGAAATAAC CATCACGGGATCAGATGGCTCCACCAGGGTGGTCTGGTA GATAGAAAGACAGGCAGTCAGTATGATATTCAAGATGCTA TTGACAAGGGCCTTGTTGACAGGAAGTCTTTGATCAGTA CCGATCCGGCAGCCTCAGCCTCACTCAATTTGCTGACATG ATCTCCTTGAAAAATGGTGTGCGCACCCAGCAGCAGCATGG	10 20 30 40
--	--	--	---

【表 2 - 2 - 1 2】

		GCAGTGGTGTTCAGCGATGATGTTTTAGCAGCTCCCGACA TGAATCAGTAAGTAAGATTTCCACCATATCCAGCGTCAGG AATTTAACCATAAGGAGCAGCTCTTTTTCAGACACCCCTGG AGAATCGAGCCCCATTGCAGCCATCTTTGACACAGAAAA CCTGGAGAAAACTCCATTACAGAAGGTATAGAGCGGGGC ATCGTTGACAGCATCACGGGTACAGGGCTT CTGGAGGCTCAGGCCTGCACAGGTGGCATCATCCACCCAA CCACGGGCCAGAAGCTGTCACTTCAGGACGAGTCTCCCA GGGTGTGATTGACCAAGACATGGCCACCAGGCTGAAGCCT GCTCAGAAAGCCTTCATAGGCTTCGAGGGTGTGAAGGGAA AGAAGAAGATGTCAGCAGCAGAGGCAGTAAAGAAAAATG GCTCCCGTATGAGGCTGGCCAGCGCTTCTTGAGTTCAG TACCTCACGGGAGGTCTTGTGACCCGGAAGTGCATGGGA GGATAAGCACCGAAGAAGCCATCCGGAAGGGGTTCATAGA TGGCCGCGCCGCACAGAGGCTGCAAGACACCAGCAGCTAT GCCAAAACTCTGACCTGCCCAAAACCAAAATAAAAATAT CCTATAAGGATGCCATAAATCGCTCCATGGTAGAAGATAT CACTGGGCTGCGCCTTCTGGAAGCCGCTCCGTGTCGTCC AAGGGCTTACCCAGCCCTTACAACATGTCTTCGGCTCCGG GGTCCCGCTCCGGCTCCCGCTCGGGATCTCGCTCCGGATC TCGCTCCGGGTCCCGCAGTGGGTCCCGGAGAGGAAGCTTT GACGCCACAGGGAATTCTTCTACTCTTATTCTACTCAT TTAGCAGTAGTTCTATTGGGCACTAG (配列番号219)
ヒトDSP DPIIアイソ フォーム	MSCNGGSHPRINTLGRMIRAESGPDRLYE VTSGGGGTSRMYYSRRGVITDQNSDGYCQ TGMSRHNQNTIQELLQNCSDCLMRAEL IVQPELKYGDGIQLTRSRELDECFAQAND QMEILDSLIREMRQMGPCDAYQKRLLQL QEQMRALYKAISVPRVRRASSKGGGYTC QSGSGWDEFTKHVTSECLGWMRQQRAMD MVAWGVDLASVEQHINSHRGTHNSIGDYR WQLDKIKADLREKSAIYQLEEEYENLLKA SFERMDHLRQLQNI IQATSREIMWINDCE EEELLYDWSKNTNIAQKQEAFSIRMSQL EVKEKELNKLKQESDQLVLNQHPASDKIE AYMDTLQTQWSW ILQITKCIDVHLKENAAYFQFFEEAQSTE AYLKGLQDSIRKYPCKDNMPLQHLLEQI KELEKEREKILEYKRQVQNLVNKSKKIVQ LKPRNPDYRSNKPIILRALCDYKQDQKIV HKGDECILKDNERSKWWVTGPGVDMLV PSVGLIIPPPNPLAVDLSCKIEQYYEAIL ALWNQLYINMKSLVSWHYCMIDIEKIRAM TIAKLKTMREQEDYMKTIADLELHYQEFIR NSQGSEMFDDDKRKIQSQFTDAQHYQT LVIQLPGYPQHQTVTTEITHHGTCQDVN HNKVIETNRENDKQETWMLMELQKIRRI	ATGAGCTGCAACGAGGCTCCACCCGCGATCAACACTC TGGGCCGCATGATCCGCGCCGAGTCTGGCCCGGACCTCGC CTACGAGGTGACCAGCGCGCGGGGGCACCAGCAGGATG TACTATTCTCGGCGCGCGTGATCACCGACCAGAACTCGG ACGGCTACTGTCAAACCGGCACGATGTCCAGGCACCAGAA CCAGAACACCATCCAGGAGCTGCTGCAGAACTGCTCCGAC TGCTTGATGCGAGCAGAGCTCATCGTGCAGCCTGAATTGA AGTATGGAGATGGAATACAACGACTCGGAGTCGAGAATT GGATGAGTGTTTTGCCAGGCCAATGACCAAAATGGAATC CTCGACAGCTTGATCAGAGAGATGCGGCAGATGGGCCAGC CCTGTGATGCTTACCAGAAAAGGCTTCTTCAGCTCCAAGA GCAAAATGCGAGCCCTTTATAAAGCCATCAGTGTCCCTCGA GTCCGCAGGGCCAGCTCCAAGGGTGGTGGAGGCTACACTT GTCAGAGTGGCTCTGGCTGGGATGAGTTACCAAAACATGT CACCAGTGAATGTTTTGGGGTGGATGAGGCAGCAAGGGCG GAGATGGACATGGTGGCTGGGTGTGGACCTGGCCTCAG TGGAGCAGCACATTAACAGCCACCGGGGCATCCACAATC CATCGGCGACTATCGCTGGC AGCTGGACAAAATCAAAGCCGACCTGCGCGAGAAATCTGC GATCTACCAGTTGGAGGAGGAGTATGAAAACCTGCTGAAA GCGTCCTTTGAGAGGATGGATCACCTGCGACAGCTGCAGA ACATCATTAGGCCACGTCCAGGGAGATCATGTGGATCAA TGACTGCGAGGAGGAGGAGCTGCTGTACGACTGGAGCGAC AAGAACACCAACATCGCTCAGAAACAGGAGGCCTTCTCCA

10

20

30

40

50

【表 2 - 2 - 1 3】

EHCEGRMTLKNLPLADQSSHHITVKINE LKSQVNDQSAIAEVLNQLKMDLANFRGSE KYCYLQNEVFLGFKLENINGVTDGYLNS LCTVRALLQAILQTEDMLKVYEARLTEEE TVCLDLKVEAYRCGLKKIKNDLNLKKS LATMKTELQKAQIHS QTSQQYPLYDLGLKFGEKVTQLTDRWQR IDKQIDFRLWLEKQIKQLRNYRDNYQAF CKWLYDAKRRQDSLESMKFGDSNTVMRFL NEQKNLHSEISGRDKSEEVQKIAELCAN SIKDYLQLASYSGLTLLNIPKRTMI QSPSGVILQEAADVHARYIELLTRSGDYY RFLSEMLKSLEDLKLKNTKIEVLEEELRL ARDANSENCNKNFLDQNLQKYQAECQF KAKLASLEELKRQAEIDGKSAQNLDKCY GQIKELNEKITRLTYEIEDEKRRRSVED RFDQQKNDYDQLQKARQCEKENLWQKLE SEKAIKEKEYEIERLRLVLLQEEGRKREY ENELAKASNRIQESKNQCTQVQVERESLL VKIKVLEQDKARLQRLLEDELNRAKSTLEA ETRVKQRLCEKQQ IQNDLNQWKTQYSRKEEAIKIESEREKS EREKNSLRSEIERLQAEIKRIEERCRRKL ED STRETQSQLETESRYQREIDKLQRQPYG SHRETQTECEWTVDTSKLVFDGLRKVTA MQLYECQLIDKTTLDKLLKGKKSVEEVAS EIQPFRLGAGSIAGASAPKEYSLVEAK RKKLISPESTVMLLEAQAATGGIIDPHRN EKLTVDSAIARDLIDFDDRQIYAAEKAI TGFDDPFSGKTVSVSEAIKKNLIDRETGM RLLEAQIASGGVDPVNSVFLPKDVALAR GLIDRDLYRSLNDPRDSQKNFVDPVTKKK VSYVQLKERCRIEPHTGLLLSVQKRSMS FQGIQPVTVTELVDGILRPSTVNELES GQISYDEVGERIKDFLQSSCIAGIYNET TKQKLGIEAMKIGLVRPGTALELLEAQA ATGFIVDPVSNLRLPVEEAYKRGVLVIEF KEKLLSAERAVTGYNDPETGNIISLQAM NKELIEKHGIRLLEAQIATGGIIDPKES HRLPVDIAYKRGYFNEELSEILSDPSDDT KGFFDPNTEENLTYLQKERICKDEETGL CLLPLKEKKKQVQTSQKNTLRKRRVIVD PETNKEMSVQEAQKGLIDYETFKECEQ ECEWEEITITGSDGSTRVVLVDRKTGSQY DIQDAIDKGLVDRKFFDQYRSGSLSLTQF ADMISLKNVGTSSMSGVSDDFSSSR HESVSKISTISSVRNLTIRSSSFSDTLEE	TACGCATGAGTCAACTGGAAGTTAAAGAAAAAGAGCTCAA TAAGCTGAAACAAGAAAGTGACCAACTTGTCTCAATCAG CATCCAGCTTCAGACAAAATTGAGGCCTATATGGACACTC TGCAGACGCAGTGGAGTTGGATTCTTCAGATCACCAAGTG CATTGATGTTTCATCTGAAAGAAAATGCTGCCTACTTTCAG TTTTTTGAAGAGGCGCAGTCTACTGAAGCATACCTGAAGG GGCTCCAGGACTCCATCAGGAAGAAGTACCCCTGCGACAA GAACATGCCCCCTGCAGCACCTGCTGGAACAGATCAAGGAG CTGGAGAAAGAACGAGAGAAAATCCTTGAATACAAGCGTC AGGTGCAGAACTTGGTAAACAAGTCTAAGAAGATTGTACA GCTGAAGCCTCGTAACCCAGACTACAGAAGCAATAAACC ATTATTCTCAGAGCTCTCTG TGACTACAAACAAGATCAGAAAATCGTGATAAGGGGGAT GAGTGTATCCTGAAGGACAACAACGAGCGCAGCAAGTGGT ACGTGACGGGCGGGGAGCGCTTGACATGCTTGTTCCTC TGTGGGGCTGATCATCCCTCCTCCGAACCCACTGGCCGTG GACCTCTCTTGCAAGATTGAGCAGTACTACGAAGCCATCT TGGCTCTGTGAACCAAGCTCTACATCAACATGAAGAGCCT GGTGTCTGGCACTACTGCATGATTGACATAGAGAAGATC AGGGCCATGACAATCGCCAAGCTGAAAACAATGCGGCAGG AAGATTACATGAAGACGATAGCCGACCTTGAGTTACATTA CCAAGAGTTCATCAGAAAATAGCCAAGGCTCAGAGATGTTT GGAGATGATGACAAGCGGAAAATACAGTCTCAGTTCACCG ATGCCCAGAAGCATTACCAGACCCTGGTCATTGAGCTCCC TGGCTATCCCCAGCACCAGACAGTGACCACAACCTGAAATC ACTCATCATGGAACCTGCCAAGATGTCAACCATAATAAAG TAATTGAAACCAACAGAGAAAATGACAAGCAAGAAACATG GATGCTGATGGAGCTGCAGAAGATTTCGAGGCAGATAGAG CACTGCGAGGGCAGGATGACTCTCAAAAACCTCCCTCTAG CAGACCAGGGATCTTCTCACCACATCAGTGAAAATTA CGAGCTTAAGAGTGTGCAGAATGATTCAAGCAATTGCT GAGGTTCTCAACCAGCTTAAAGATATGCTTGCCAACTTCA GAGGTTCTGAAAAGTACTGCTATTTACAGAATGAAGTATT TGGACTATTTGAAAAGTGGAAAATATCAATGGTGTAC GATGGCTACTTAAATAGCTTATGCACAGTAAGGGCACTGC TCCAGGCTATTCTCCAAACAGAGACATGTTAAAGGTTTA TGAAGCCAGGCTCACTGAGGAGGAAACTGTCTGCCTGGAC CTGGATAAAGTGAAGCTTACCGCTGTGGACTGAAGAAAA TAAAAAATGA (SEQ ID NO:221) CTTGAACCTGAAGAAGTCGTTGTTGGCCACTATGAAGACA GAACTACAGAAAGCCAGCAGATCCACTCTCAGACTTCAC AGCAGTATCCACTTATGATCTGGACTTGGGCAAGTTCCG TGAAAAAGTCACACAGCTGACAGACCCTGGCAAAGGATA GATAACAGATCGACTTTAGGTTATGGGACCTGGAGAAAC AAATCAAGCAATTGAGGAATTATCGTGATAACTATCAGGC TTTCTGCAAGTGGCTCTATGATGCTAAACGCCGCCAGGAT TCCTTAGAATCCATGAAATTTGGAGATTCCAACACAGTCA TGCGGTTTTTGAATGAGCAGAAGAACTTGC
--	--

10

20

30

40

50

SSPIAAIFD TENLEKISITEGIERGIVDS ITGQRLL E A Q A C T G G I I H P T T G Q K L S L Q D A V S Q G V I D Q D M A T R L K P A Q K A F I G F E G V K G K K K M S A A E A V K E K W L P Y E A G Q R F L E F Q Y L T G G L V D P E V H G R I S T E E A I R K G F I D G R A A Q R L Q D T S S Y A K I L T C P K T K L I S Y K D A I N R S M V E D I T G L R L L E A A S V S S K G L P S P Y N M S S A P G S R S G S R S G S R S G S R S G S R S G S R R G S F D A T G N S S Y S Y S F S S S S I G H (配 列番号222)	ACAGTGAAATATCTGGCAAACGAGACAAATCAGAGGAAGT ACAAAAAATTGCTGAAC TTTGCGCCAATTC AATTAAGGAT TATGAGCTCCAGCTGGCCTCATACACCTCAGGACTGGA CTCTGCTGAACATACCTATCAAGAGGACCATGATTCAGT CCCTTCTGGGGTGATTCTGCAAGAGGCTGCAGATGTTCA GCTCGGTACATTGAACTACTTACAAGATCTGGAGACTATT ACAGGTTCTTAAGTGAGATGCTGAAGAGTTTGGAAGATCT GAAGCTGAAAAATACCAAGATCGAAGTTTGG AAGAGGAG CTCAGACTGGCCCGAGATGCCAACTCGGAA AACTGTAATAAGAACAAATTCCTGGATCAGAACCTGCAGA AATACCAGGCAGAGTGTTCCCACTTCAAAGCGAAGCTTGC GAGCCTGGAGGAGCTGAAGAGACAGGCTGAGCTGGATGGG AAGTCGGCTAAGCAAAATCTAGACAAGTGCTACGGCCAAA TAAAGAAGCTCAATGAGAAGATCACCCGACTGACTTATGA GATTGAAGATGAAAAGAGAAGAAGAAATCTGTGGAAGAC AGATTTGACCAACAGAAGAATGACTATGACCAACTGCAGA AAGCAAGGCAATGTGAAAAGGAGAACCTTG GTTGGCAGAA ATTAGAGTCTGAGAAAGCCATCAAGGAGAAGGAGTACGAG ATTGAAAGGTTGAGGGTTCTACTGCAGGAAGAAGGCACCC GGAAGAGAGAATATGAAAATGAGCTGGCAAAGGCATCTAA TAGGATT CAGGAATCAAAGAATCAGTG TACTCAGGTGGTA CAGGAAAGAGAGAGCCTTCTGGTAAAAATCAAAGTCTCTGG AGCAAGACAAGGCAAGGCTGCAGAGGCTGGAGGATGAGCT GAATCGTGCAAAATCAACTCTAGAGGCAGAAAC CAGGGTG AAACAGCGCCTGGAGTGTGAGAAACAGCAAATTCAG AATG ACCTGAATCAGTGGAAGACTCAATATTTCCCGCAAGGAGGA GGCTATTAGGAAGATAGAATCGGAAAGAGAAAAGAGTGAG AGAGAGAAGAACAGTCTTAGGAGTGAGATCGAAAGACTCC AAGCAGAGATCAAGAGAATTGAAGAGAGGTGCAGGCGTAA GCTGGAGGATTCTACCAGGGAGACACAGTCACAGTTAGAA ACAGAACGCT CCC GATATCAGAGGGAGATTGATAAACTCAGACAGCGCCC ATATGGGTCCCATCGAGAGACCCAGACTGAGTGTGAGTGG ACCGTTGACACCTCCAAGCTGGTGT TGTGAGGGCTGAGGA AGAAGGTGACAGCAATGCAGCTCTATGAGTGT CAGCTGAT CGACAAAACAACCTTGGACAAACTATTGAAGGGGAAGAAG TCAGTGGAAGAAGTTGCTTCTGAAATCCAGCCATTCTCTC GGGGTG CAGGATCTATCGCTGGAGCATCTGCTTCTCTTAA GGAAAAATACTCTTTGGTAGAGGCCAAGAGAAAGAAATTA ATCAGCCCAGAAATCCACAGTCATGCTTCTG GAGGCCCAGG CAGCTACAGGTGGTATAATTGATCCCCATCGGAATGAGAA GCTGACTGTCGACAGTGCCATAGCTCGGGACCTCATTGAC TTCGATGACCGTCAGCAGATATATGCAGCAGAAAAAGCTA TCACTGGTTTTGATGATCCATTTTCAGGCAAGACAGATATC TGTTTCAGAAAGCCATCAAGAAAAAATTTGATTGATAGAGAA ACCGGAATGCGCCTGTGTGAAGCC CAGATTGCTTCAGGGG GTGTAGTAGACCCTGTGAACAGTGTCTTTTGGCCAAAAGA TGTCGCCTTGGCCCGGGGGCTGATTGATAGAGATTTGTAT
--	--

40

【表 2 - 2 - 1 5】

	CGATCCCTGAATGATCCCCGAGATAGTCAGAAAACTTTG TGGATCCAGTCACCAAAAAGAAGGTCAGTTACGTGCAGCT GAAGGAACGGTGCAGAATCGAACCACATACTGGTCTGCTC TTGCTTTCAGTACAGAAGAGAAGCATGTCTTCCAAGGAA TCAGACAACCTGTGACCGTCACTGAGCTAGTAGATTCTGG TATATTGAGACCGTCCACTGTCAATGAACTGGAATCTGGT CAGATTTCTTATGACGAGGTTGGTGAGAGAATTAAGGACT TCCTCCAGGGTTCAAGCTGCATAGCAGGCATATACAATGA GACCACAAAACAGAAGCTTGGCATTATGAGGCCATGAAA ATTGGCTTAGTCCGACCTGGTACTGCTCTGGAGTTGCTGG AAGCCCAAGCAGCTACTGGCTTTATAGTGGATCCTGTTAG CAACTTGAGGTTACCACTGGAGGAAGCCTACAAGAGAGGT CTGGTGGGCATTGAGTTCAAAGAGAAGCTCCTGTCTGCAG AACGAGCTGTCACTGGGTATAATGATCCTGAAACAGGAAA CATCATCTCTTTGTTCCAAGCCATGAATAAGGAACTCATC GAAAAGGGCCACGGTATTGCTTATTAGAAGCACAGATCG CAACCGGGGGGATCATTGACCCAAAGGAGAGCCATCGTTT ACCAGTTGACATAGCATATAAGAGGGGCTATTTCAATGAG GAACTCAGTGAGATTCTCTCAGATCCAAGTGATGATACCA AAGGATTTTTTGACCCCAACACTGAAGAAAATCTTACCTA TCTGCAACTAAAAGAAAGATGCATTAAGGATGAGGAAACA GGGCTCTGTCTTCTGCTCTGAAAGAAAAGAAGAAACAGG TGCAGACATCACAAAAGAATACCCTCAGGAAGCGTAGAGT GGTCATAGTTGACCCAGAAACCAATAAAGAAATGTCTGTT CAGGAGGCCTACAAGAAGGGCCTAATTGATTATGAAACCT TCAAAGAACTGTGTGAGCAGGAATGTGAATGGGAAGAAAT AACCATCACGGGATCAGATGGCTCCACCAGGGTGGTCTG GTAGATAGAAAAGACAGGCAGTCAGTATGATATTCAAGATG CTATTGACAAGGGCCTTGTGACAGGAAGTTCTTTGATCA GTACCGATCCGGCAGCCTCAGCCTCACTCAATTTGCTGAC ATGATCTCCTTGAAAAATGGTGTGCGGCACCAGCAGCAGCA TGGGCAGTGGTGTGACGATGATGTTTTAGCAGCTCCCG ACATGAATCAGTAAGTAAGATTTCCACCATATCCAGCGTC AGGAATTTAACCATAAGGAGCAGCTCTTTTTCAGACACCC TGGAAGAATCGAGCCCCATTGCAGCCATCTTGACACAGA AAACCTGGAGAAAATCTCCA TTACAGAAGGTATAGAGCGGGGCATCGTTGACAGCATCAC GGGTCAGAGGCTTCTGGAGGCTCAGGCCTGCACAGGTGGC ATCATCCACCCAACCACGGGCCAGAAGCTGTCACTTCAGG ACGCAGTCTCCAGGGTGTGATTGACCAAGACATGGCCAC CAGGCTGAAGCCTGCTCAGAAAGCCTTCATAGGCTTCGAG GGTGTGAAGGGAAGAAGAAGATGTCAGCAGCAGAGGCAG TGAAAGAAAAATGGCTCCCGTATGAGGCTGGCCAGCGCTT CCTGGAGTTCCAGTACCTACGGGAGGTCTTGTTGACCCG GAAGTGCATGGGAGGATAAGCACCGAAGAAGCCATCCGGA AGGGGTTCATAGATGGCCGCGCCGACAGAGGCTGCAAGA CACCAGCAGCTATGCCAAAATCCTGACCTGCCCCAAAACC AAATTAAAAATATCCTATAAGGATGCCATAAATCGCTCCA	10
		20
		30
		40

		TGGTAGAAGATATCACTGGGCTGCGCCTTCTGGAAGCCGCCTCCGTGTCGTCCAAGGGCTTACCCAGCCCTTACAACATGTCTTCGGCTCCGGGGTCCCGCTCCGGCTCCCGCTCGGGATCTCGCTCCGGATCTCGCTCCGGGTCCCGCAGTGGGTCCCGGAGAGGAAGCTTTGACGCCACAGGGAATTCTTCTACTCTTATTCCTACTCATTTAGCAGTAGTCTATTGGGCACTAG (配列番号221)
ヒ トDSG2	MARSPGRAYALLLLICFNVGSLHLQVLSTRNENKLLPKHPLVRQKRAWITAPVALREGEDLSKKNPIAKIHSDLAERGLKITYKYTGKGITEPPFGIFVFNKDTGELNVTSLDREETPPFLLTGVALDARGNNVEKPLELRIKVLIDINDNEPVFTQDVFVGSVEELSAAHTLVMKINATDADEPNTLNSKISYRIVSLEPAYPPVFYLNKDTGEIYTTSVTLDREEHSSYTLTVEARDNGNEVTDKPVKQAQVQIRILDVNDNIPVVENKVLGEMVEENQNVNEVTRIKVFDADIEGSDNWLANFTFASGNEGGYFHLETDAQTNEGIVTLIKEVDYEEEMKNLDFSIVIVANKAAFHKSIRSKEYKPTPIPIKVKNVKEGIIHFKSSVISIYVSESMDRSSKGQIIGNFQAFDEDTGLPAHARYVKLEDRDNWISVDSVTSEIKLAKLPDFESRYVQNGTYTVKIVAISEDYPRKTIITGTVLINVEDINDNPTLIEPVQTIChDAEYVNVTAEDLDGHPNSGPFSSFSVIDKPPGMAEKWKIARQESTSVLLQQSEKKLGRSEIQFLISDNQGFSCPEKQVLTLTVCCELHSGCREAQHDSYVGLGPAAIALMILAFLLLLVPLLLLMCHCGKGAKGFTPIPGTIEMLHPWNNEGAPPEDKVPSFPLVDQGGSLVGRNGVGGMAKEATMKGSSSASIVKGQHEMSEMDGRWEEHRSLLSGRATQFTGATGAIMTTETTKTARATGASRDMAGAAAAVALNEEFLRNYFTDKAASYTEEDENHTAKDCLLVYSQEETESLNASIGCCSFIEGELDDRFLDDLGLKFKTLAEVCLGQKIDINKEIEQRQKPATETSMNTASHSLEQTMVNSENTYSSGSFPVPKSLQEANA EKVTQEI VTERSYSRRQAQKVATPLPDPMASRNV IATETS YVTGSTMPPTTVILGPSQPQSLIVTERVYAPASTLVDPQYANEGSTVVTERRV IQPHGGSNPLEGTQHLQDVPYVMVRERESFLAPSSGVQPTLAMPNIAVGQNVTVTERVLAPASTLQSSYQIPTENSMTARNTTVSGAGVPGPLPDFGLEESGHSNSTITTSSTRVTKHSTVQHSYS (配列番号224)	ATGGCGCGGAGCCCGGGACGCGCTACGCCCTGCTGCTTCTCCTGATCTGCTTTAACGTTGGAAGTGGACTTCACTTACAGGTCTTAAGCACAAAGAAATGAAAATAAGCTGCTTCCTAAACATCCTATTAGTGC GGCAAAAGCGCGCTGGATCACCGCCCCGTGGCTCTTCGGGAGGGAGAGGATCTGTCCAAGAA GAATCCAATTGCCAAGATACATTCTGATCTTGCAGAAGAAAGAGGACTCAAAATTACTTACAAATACACTGAAAAAGGGA TTACAGAGCCACCTTTTGGTATATTGTCTTTAACAAAGATACTGGAGAACTGAATGTTACCAGCATTCTTGATCGAGAA GAAACACCATTTTTCTGCTAACAGGTTACGCTTTGGATGCAAGAGGAAACAATGTAGAGAAACCCTTAGAGCTACGCATTAAGGTTCTTGATATCAATGACAACGAACCAGTGTTCCACACAGGATGTCTTTGTTGGGTCTGTTGAAGAGTTGAGTGCAGCACATACTCTTGATGAAAAATCAATGCAACAGATGCAGATGAGCCCAATACCCTGAATTCGAAAATTTCCATAGAAATCGTATCTCTGGAGCCTGCTTATCCTCCAGTGTTCTACCTAATAAAGATACAGGAGAGATTTATACAACCAGTGTTACCTTGGACAGAGAGGAACACAGCAGCTACACTTTGACAGTAGAAGCAAGAGATGGCAATGGAGAAGTTACAGACAAAACCTGTAAACAAGCTCAAGTTCAGATTCTGATTTTGGATGTCAATGACAATATACCTGTAGTAGAAAAATAAGTGCTTGAAGGGATGGTTGAAGAAAAATCAAGTCAACGTAGAAAGTTACGCGCATAAAGTGTTCTGATGCAGATGAAATAGGTTCTGATAATTGGCTGGCAAATTTTACATTTCATCAGGAAATGAGGAGGTTATTTCCACATAGAAACAGATGCTCAAACCTAAGGAAGATGTGACCCCTATTAAAGGAAGTAGATTATGAAGAAATGAAGAATCTTGACTTCAGTGTTATTGTGCTAATAAAGCAGCTTTTACAAGTCGATTAGGAGTAAATACAAGCCTACACCCATTCCCATCAAGGTCAAAGTGAAAAATGTGAAAGAAGGCATTCAATTTTAAAAGCAGCGTCATCTCAATTTATGTAGCGAGAGCATGGATAGATCAAGCAAAAGGCCAAATAATTGGAATTTTCAAGCTTTTGATGAGGACAGCTGGACTACCAGCCCATGCAAGATATGTAAAAATTAGAAGATAGAGATAATTGATCTCTGTGGATTCTGTCTACATCTGAAATTAACCTTGCAAACTTCCTGATTTTGAATCTAGATATGTTTCAAAATGGCACATACACTGTAAAGATTGTGGCCATATCAGAAGATTATCCTAGAAAAACCATCACTGGCACAGTCCTTATCAATGTTGAAAGACATCAACGACAACGTGCCACACTGATAGAGCCTGTGCAGACAATCTGTACGATGCAGAGTATGTGAATGTTACTGCAGAGGACCTGGATGGACACCCAAACAGTGCCCTTTTCAGT

40

【表 2 - 2 - 1 7】

	TTCTCCGTCATTGACAAACCACCTGGCATGGCAGAAAAAT GGAAAAATAGCACGCCAAGAAAGTACCAGTGTGCTGCTGCA ACAAAGTGAGAAAAAGCTTGGGAGAAGTGAAATTCAGTTC CTGATTTCAGACAATCAGGGTTTTAGTTGTCCTGAAAAGC AGGTCTTACACTCACAGTTTGTGAGTGTCTGCATGGCAG CGGCTGCAGGGAAGCACAGCATGACTCCTATGTGGGCCTG GGACCCGCAGCAATTGCGCTCATGATTTTGGCCTTTCTGC TCCTGCTATTGGTACCACCTTTTACTGCTGA TGTGCCATTGCGGAAAGGGCGCCAAAGGCTTTACCCCAT ACCTGGCACCATAGAGATGCTGCATCCTTGAATAATGAA GGAGCACCACCTGAAGACAAGGTGGTGCCATCATTCTGC CAGTGGATCAAGGGGGCAGTCTAGTAGGAAGAAATGGAGT AGGAGGTATGGCCAAGGAAGCCACGATGAAAGGAAGTAGC TCTGCTTCCATTGTCAAAGGGCAACATGAGATGTCCGAGA TGGATGGAAGGTGGGAAGAACACAGAAGCCTGCTTTCTGG TAGAGCTACCCAGTTTACAGGGGCCACAGGCGCTATCATG ACCACTGAAACCACGAAGACCGCAAGGGCCACAGGGGCTT CCAGAGACATGGCCGGAGCTCAGGCAGCTGCTGTTGCACT GAACGAAGAATTCTTAAGAAATTTTCACTGATAAAGCG GCCTCTTACACTGAGGAAGATGAAAATCACACAGCCAAAG ATTGCCTTCTGGTTTATTCTCAGGAAGAACTGAATCGCT GAATGCTTCTATTGGTTGTGCACTTTTATTGAAGGAGAG CTAGATGACCGCTTCTTAGATGATTTGGGACTTAAATTCA AGACACTAGCTGAAGTTTGCCTGGGTCAAAAAATAGATAT AAATAAGGAAATTGAGCAGAGACAAAAACCTGCCACAGAA ACAAGTATGAACACAGCTTC ACATTCACCTCTGTGAGCAAACTATGGTTAATTCAGAGAAT ACCTACTCCTCTGGCAGTAGCTTCCAGTTCCAAAAATCTT TGCAAGAAGCCAATGCAGAGAAAGTAACTCAGGAAATAGT CACTGAAAGATCTGTGTCTTCTAGGCAGGCGCAAAAGGTA GCTACACCTCTTCCCTGACCCAATGGCTTCTAGAAATGTGA TAGCAACAGAAACTTCCTATGTACAGGGTCCACTATGCC ACCAACCACTGTGATCCTGGGTCTAGCCAGCCACAGAGC CTTATTGTGACAGAGAGGGTGTATGCTCCAGCTTCTACCT TGGTAGATCAGCCTTATGCTAATGAAGGTACAGTTGTGGT CACTGAAAGAGTAATACAGCCTCATGGGGTGGATCGAAT CCTCTGGAAGGCACTCAGCATCTTCAAGATGTACCTTACG TCATGGTGAGGGAAAGAGAGAGCTTCTTGCCCCAGCTC AGGTGTGCAGCCTACTCTGGCCATGCCTAATATAGCAGTA GGACAGAATGTGACAGTGACAGAAAGAGTTCTAGCACCTG CTTCCACTCTGCAATCCAGTTACCAGATTCCCACTGAAAA TTCTATGACGGCTAGGAACACCACGGTGTCTGGAGCTGGA GTCCCTGGCC CTCTGCCAGATTTTGGTTTAGAGGAATCTGGTCATTCTAA TTCTACCATAACCACATCTTCCACCAGAGTTACCAAGCAT AGCACTGTACAGCATTCTTACTCCTAA (配列番号 223)	10 20 30 40
--	---	---

【表 2 - 2 - 1 8】

ヒトJUP	MEVMNLMEQPIKVTEWQQTYTYDSGIHSG ANTCVPSVSSKGIMEEDEACGRQYTLKKT TTYTQGVPPSQGDLEYQMSTTARAKRVRE AMCPGVSGEDSSLLLATQVEGQATNLQRL AEPSQLLKSIVHLINQDDAELATRALP ELTKLLNDEDPVVVTKAAMIVNQLSKKEA SRRALMGSPQLVAAVVRTMQNTSDLDAR CTTSILHNLSSHREGLLAIFKSGGIPALV RMLSSPVESVLFYAITTLHNLLLYQEGAK MAVRLADGLQKMVPLLNNKNNPKFLAITTD CLQLLAYGNQESKLIILANGGPQALVQIM RNYSEKLLWTTSRVLKLSVCPSPNKPAL VEAGGMQALGKHLTSNSPRLVQNCLWTLR NLSDVATKQEGLESVLKILVNQLSVDDVN VLTCAATGTLNLTNNKNNKTLVTQNSGV EALIHAILRAGDKDDITEPAVCALRHLS RHPEAEMAQNSVRLNY GIPAIVKLLNQPNQWPLVKATIGLIRNLA LCPANHAPLQEAIVPRLVQLLVKAHQDA QRHVAAGTQQPYTDGVRMEEIVEGCTGAL HILARDPMNRMEIFRLNTIPLFVQLLYSS VENIQRVAAGVLCALQDKAADAIDAEG ASAPLMELLSHRNEGATYAAAVLFRISE DKNPDYRKRVSVELTNSLFKHPAAWEAA QSMIPINEPYGDMDATYRPMYSSDVPLD PLEMHMDMDGDYPIDTYSGLRPPYPTAD HMLA (配列番号226)	ATGGAGGTGATGAACCTGATGGAGCAGCCTATCAAGGTGA CTGAGTGGCAGCAGACATACACCTACGACTCGGGTATCCA CTCGGGCGCCAACACCTGCGTGCCCTCCGTGAGCAGCAAG GGCATCATGGAGGAGGATGAGGCCTGCGGGCGCCAGTACA CGCTCAAGAAAACCACTTACACCCAGGGGGTGGCCCC CAGCCAAGGTGATCTGGAGTACCAGATGTCCACAACAGCC AGGGCCAAACGGGTGCGGGAGGCCATGTGCCCTGGTGTGT CAGGCGAGGACAGCTCGCTTCTGCTGGCCACCCAGGTGGA GGGGCAGGCCACCAACCTGCAGCGACTGGCCGAGCCGTCC CAGCTGCTCAAGTCGGCCATTGTGCATCTCATCAACTACC AGGACGATGCCGAGCTGGCCACTCGCGCCCTGCCCGAGCT CACCAAACTGCTCAACGACGAGGACCCGGTGGTGGTGACC AAGGCGGCCATGATTGTGAACAGCTGTGGAAGAAGGAGG CGTCGCGGGCGGGCCCTGATGGGCTCGCCCCAGCTGGTGGC CGCTGTGCTGCGTACCATGCAGAATACCAGCGACCTGGAC ACAGCCCGCTGCACCACAGCATCTGCACAACCTCTCCC ACCACGGGAGGGGGTGTCTGCCATCTTCAAGTCGGGTGG CATCCCTGCTCTGGTCCGATGCTCAGCTCCCTGTGGAG TCGGTCTGTCTATGCCATCACCACGTCGACAACCTGC TCCTGTACCAGGAGGGCGCAAGATGGCCGTGCGCCTGGC CGACGGGTGCAAAAGATGGTGGCCCTGCTCAACAAGAAC AACCCCAAGTTCCTGGCCATCACCACCGACTGCCTGCAGC TCCTGGCTACGGCAACCAGGAGAGCAAGCTGATCATCCT GGCCAATGGTGGGGCCAGGCCCTCGTGAGATCATGCGT AACTACAGTTATGAAAAGCTGCTCTGGACCACAGTCGTG TGCTCAAGGTGCTATCCGTGTGTCCAGCAATAAGCCTGC CATTGTGGAGGCTGGTGGGATGCAGGCCCTGGGCAAGCAC CTGACCAGCAACAGCCCCGCTGGTGCAGAACTGCCTGT GGACCCCTGCGCAACCTCTCAGATGTGGCCACCAAGCAGGA GGGCCTGGAGAGTGTGCTGAAGATTCTGGTGAATCAGCTG AGTGTGGATGACGTCAACGTCTCACCCTGTGCCACGGGCA CACTCTCCAACCTGACATGCAACAACAGCAAGAACAAGAC GCTGGTGACACAGAACAGCGGTGTGGAGGCTCTCATCCAT GCCATCCTGCGTGTGGTGACAAGGACGACATCAGGGAGC CTGCCGTCTGCGCTCTGCGCCACCTCACTAGCCGCCACCC TGAGGCCGAGATGGCCAGAACTCTGTGCGTCTCAACTAT GGCATCCCAGCCATCGTGAAGTGTCTCAACCAGCCCAACC AGTGGCCACTGGTCAAGGCAACCATCGGCTTGATCAGGAA TCTGGCCCTGTGCCCAGCCAACCATGCCCGCTGCAGGAG GCAGCGGTCTACCCCGCCTCGTCCAAGTGTGTTGAAGG CCCACCAGGATGCCAGCGCCACGTAGCTGCAGGCACACA GCAGCCCTACACGGATGGTGTGAGGATGGAGGAGATTGTG GAGGGCTGCACCGGAGCACTGCACATCTCGCCCGGACCC CCATGAACCGCATGGAGATCTTCCGGCTAACACCATTC CCTGTTGTGACGCTCTGTACTCGTGGTGAGAACATC CAGCGCGTGGCTGCCGGGGTGTGTGTGAGCTGGCCAGG ACAAGGAGGCGGCCGACGCCATTGATGCAGAGGGGGCTC GGCCCCACTCATGGAGTTGCTGCACTCCCGCAACGAGGGC
		10
		20
		30
		40

		ACTGCCACCTACGCTGCTGCCCTCTGTTCCGCATCTCCG AGGACAAGAACCAGACTACCGGAAGCGCGTGTCCGTGGA GCTACCAACTCCCTCTTCAAGCATGACCCGGCTGCCTGG GAGGCTGCCCAGAGCATGATTCCCATCAATGAGCCCTATG GAGATGACATGGATGCCACCTACCGCCCATGTACTCCAG CGATGTGCCCTTGACCCGCTGGAGATGCACATGGACATG GATGGAGACTACCCCATCGACACCTACAGCGACGGCCTCA GGCCCCGTACCCCACTGCAGACCACATGCTGGCCTAG (配列番号225)
ヒトJPH2 N 末端断片	MSGGRFDDGAYCGWEGGKAHGHGLC TGPKGQGEYSWNGFEVAGVYTWPSGN TFEGYWSQKKRHGLGIETKGRWLYKEWT HGFKGRYGIRQSSSSGAKYEGTWNGLQD GYGTETYADGGTYQGQFTNGMRHGYGVRQ SVPYGMAVVRSPLRTSLSSLRSEHSNGT VAPDSPASPASDGPALPSPAIPRGGFALS LLANAEAAARAPKGGFLQRGALLGKLRR AESRTSVGSQRSRVSFLKSDLSSGASDAA STASLGEAAEGADEAAPFEADIDATTTET YMGEWKNDKRSFGVRSERSSGLRYEGEWL DNLRHGYGCTTLPDGHREEGKYRHNVLVK DTKRRMLQLKSNKVRQKVEHSVEGAQRAA AIAEQKAEIAASRTSHAKAKAEAAEQAL AANQESNIARTLARELAPDFYQPGPEYQK RRLLEILENSESLEPPDRGAGAAGLPQ PPRESPLHERETPRPEGGSPSPAGTPPQ PKRPRPGVSKDGLLSPGAWNPEPSGEGSR SVTPSEGAGRRSPARPATERMAIEALQAP PAPSREPEVALYQGYHSYAVR (SEQ ID NO:228)	ATGAGTGGGGGCGCTTCGACTTTGATGATGGAGGGGCGT ACTGCGGGGGCTGGGAGGGGGGAAAGGCCATGGGCATGG ACTGTGCACAGGCCCAAGGGCCAGGGCGAATACTCTGGC TCCTGGAACCTTTGGCTTTGAGGTGGCAGGTGTCTACACCT GGCCAGCGGAAACACCTTTGAGGATACTGGAGCCAGGG CAAACGGCATGGGCTGGGCATAGAGACCAAGGGGCGCTGG CTCTACAAGGGCGAGTGGACACATGGCTTCAAGGGACGCT ACGGAATCCGGCAGAGCTCAAGCAGCGGTGCCAAGTATGA GGGCACCTGGAACAATGGCCTGCAAGACGGCTATGGCACC GAGACCTATGCTGATGGAGGGACGTACCAAGGCCAGTTCA CCAACGGCATGCGCCATGGCTACGGAGTACGCCAGAGCGT GCCCTACGGGATGGCCGTGGTGGTGCCTCGCCGCTGCGC ACGTCGCTGTCGTCCTCGCGAGCGAGCACAGCAACGGCA CGGTGGCCCCGGACTCTCCCGCCTCGCCGGCCTCCGACGG CCCC CGCTGCCCTCGCCCGCATCCCGCGTGGCGGGCTTC GCGCTCAGCCTCCTGGCCAATGCCAGGCGGGCGCGCGGG CGCCCAAGGGCGGGCGCCTCTCCAGCGGGGCGCGCTGCT GGGCAAGCTGCGGCGCGCAGAGTCGCGCACGTCCGTGGGT AGCCAGCGCAGCCGTGTCAGCTTCCTTAAGAGCGACCTCA GCTCGGGCGCCAGCGACGCCGCTCCACCGCCAGCCTGGG AGAGGCCGCGGAGGGCGCGACGAGGCCGACCCCTCGAG GCCGATATCGACGCCACCACCAGAGACCTACATGGGCG AGTGGAAGAACGACAAACGCTCGGGCTTCGGCGTGAGCGA ACGCTCCAGTGGCCTCCGCTACGAGGGCGAGTGGCTGGAC AACCTGCGCCACGGCTATGGTGCACCACGCTGCCCGACG GCCACCGCGAGGAGGGCAAGTACCGCCACAACGTGCTGGT CAAGGACACCAAGCGCCGATGCTGACAGTCAAGAGCAAC AAGGTCCGCCAGAAAGTGGAGCACAGTGTGGAGGGTGGCC AGCGCGCGCTGCTATCGCGCGCCAGAAGGCCGAGATTGC CGCCTCCAGGACAAGCCACGCCAAGGCCAAGAGTGAAGCA GCGGAACAGGCCGCCCTGGCTGCCAACGAGAGTCCAACA TTGCTCGCACTTTGGCCAGGAGCTGGCTCCGGACTTCTA CCAGCCAGGTCCGGAATATCAGAAGCGCCGGCTGCTGCAG GAGATCCTGGAGAACTCGAGAGCCTGCTGGAGCCCCCG ACCGGGGCGCGGCGCAGCGGGCCTCCACAGCCGCCCG CGAGAGCCCGCAGCTGCACGAGCGTGAGACCCCTCGGCC GAGGGTGGCTCCCGCTACCGGCCGGGACGCCCCCGCAGC CCAAGCGGCCAGGCCGGGTGTCCAAGGACGGCCTGCT

40

【表 2 - 2 - 2 0】

		GAGCCCAGGCGCCTGGAACGGCGAGCCCAGCGGTGAGGGC AGCCGGTCAGTCACTCCGTCCGAGGGCGCGGGCCGCCGA GCCCCGCGGTCCAGCCACCGAGCGCATGGCCATCGAGGC TCTGCAGGCACCGCCTGCGCCGTGCGGGAGCCGGAGGTG GCGCTTTACCAGGGCTACCACAGCTATGCTGTGCGC (SEQ ID NO:227)
ヒトPLN	MEKVQYLTRSAIRRASTIEMPQARQKLQ NLFINFCLILICLLIIVMLL (SEQ ID NO:230)	ATGGAGAAAGTCCAATACCTCACTCGCTCAGCTATAAGAA GAGCCTCAACCATTGAAATGCCTCAACAAGCACGTCAAAA GCTACAGAATCTATTTATCAATTTCTGTCTCATCTTAATA TGTCTCTTGCTGATCTGTATCATCGTGATGCTTCTCTGA (SEQ ID NO:229)

10

【0173】

プロモーター及びエンハンサー

一部の実施形態では、本開示の発現カセットは、プロモーターを含む。本明細書中で使用される用語「プロモーター」は、RNAポリメラーゼの結合を方向付け、それによりRNA合成を促進するDNA配列を指す。プロモーター及び対応するタンパク質又はポリペプチドの発現は、偏在してもよく、広範囲の細胞、組織、及び種において、又は細胞型特異的、組織特異的、もしくは種特異的に強く活性であることを意味する。偏在性プロモーターの例は、CAGプロモーター及びCMBプロモーターを含む(Yue et al. *BioTechniques* 33:672-678 (2002))。プロモーターは「構成的」であり得るが、連続的に活性である、又は「誘導性」を意味し、プロモーターが、生物又は非生物因子の存在又は非存在により活性化又は不活性化され得ることを意味する。また、本発明の核酸構築物又はベクター中に含まれるのは、プロモーター配列と連続的であってもよい、又は連続的でなくてもよいエンハンサー配列である。エンハンサー配列は、プロモーター依存性遺伝子発現に影響を及ぼし、天然遺伝子の5'又は3'領域中に位置してもよい。

20

【0174】

様々なプロモーターが使用され得る。プロモーターは細胞型特異的であり得る。構成的プロモーターは、発現カセット中で使用され、例えば、ニワトリβ-アクチンプロモーター(CAG)に融合されるサイトメガロウイルスエンハンサー、サルウイルス40(SV40)プロモーター、及び単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ(HSV-TK)プロモーター(Damdindorj et al. *PLoS One*. 9:e106472 (2014))であってもよい。他の細胞型特異的プロモーターがまた、使用され得る。心臓細胞特異的プロモーターは、例えば、MLC2vプロモーター(Phillips et al. *Hypertension*. 39:651-5 (2002))及び心臓トロポニン-T(cTnT)プロモーターであり得る(Konkalmatt et al. *Circ Cardiovasc Imaging*. 6:478-486 (2013))。発現カセット中の導入遺伝子ポリヌクレオチド配列は、例えば、タンパク質をコードするオープンリーディングフレームであり得る。発現カセット中のITRは、発現カセットのウイルスパッケージングのために使用されるマーカーとしての役割を果たす(Clarke et al. *Hum Gene Ther*. 6:1329-41 (1995))。

30

40

【0175】

有利には、プロモーターは、場合によりエンハンサーと併せて、標的細胞においてポリペプチド(例、DWORKポリペプチド)、又はその機能的バリエーションをコードするポリヌクレオチドの発現を可能にする。

【0176】

一部の実施形態では、発現カセットは、単一のプロモーターを含む。一部の実施形態で

50

は、発現カセットは、少なくとも一つのプロモーターを含む。一部の実施形態では、発現カセットは、二つのプロモーターを含む。一部の実施形態では、発現カセットはユビキタスプロモーターを含む。一部の実施形態では、発現カセットは誘導性プロモーターを含む。一部の実施形態では、発現カセットは細胞型特異的プロモーターを含む。一部の実施形態では、プロモーターは、心臓細胞（例、心筋細胞）においてポリペプチド、又はその機能的バリエーションをコードするポリヌクレオチドの発現を特異的に促進する。一部の実施形態では、プロモーターは、心臓細胞においてD W O R Fポリペプチド、又はその機能的バリエーションをコードするポリヌクレオチドの発現を特異的に促進する。一部の実施形態では、プロモーターは、心筋細胞においてD W O R Fポリペプチド、又はその機能的バリエーションをコードするポリヌクレオチドの発現を特異的に促進する。例証的なプロモーター配列及びエンハンサー配列を表3中に提供する。

10

【0177】

一部の実施形態では、プロモーターは、ニワトリ心臓トロポニン-T（c T n T又はc c T n T）プロモーターである。一部の実施形態では、ニワトリc T n Tプロモーターは、配列番号11と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、99%、又は100%の同一性を共有するポリヌクレオチド配列を含む。一部の実施形態では、ニワトリc T n Tプロモーターは、配列番号11を含む。

【0178】

一部の実施形態では、プロモーターはヒトc T n Tプロモーターである。一部の実施形態では、プロモーターは、短いヒトc T n Tプロモーターである。一部の実施形態では、短いヒトc T n Tプロモーターは、配列番号12と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、99%、又は100%の同一性を共有するポリヌクレオチド配列を含む。一部の実施形態では、短いヒトc T n Tプロモーターは、配列番号12を含む。一部の実施形態では、プロモーターは、長いヒトc T n Tプロモーターである。一部の実施形態では、長いヒトc T n Tプロモーターは、配列番号13と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、99%、又は100%の同一性を共有するポリヌクレオチド配列を含む。一部の実施形態では、長いヒトc T n Tプロモーターは、配列番号13を含む。

20

【0179】

発現カセットは、一つ又は複数のエンハンサーを含み得る。本明細書中で使用される用語「エンハンサー」は、転写調節タンパク質（例、転写機構）及びRNAポリメラーゼの結合を方向付け、それにより、RNA合成を促進するDNA配列を指す。エンハンサーは、プロモーターに作動可能に連結され、プロモーターに作動可能に連結された導入遺伝子の発現を調節することができる。エンハンサーの存在は、例えば、発現を増加させる又は発現を減少させることにより導入遺伝子発現を調節することができる。エンハンサーは、例えば、所望の細胞型、例えば、心臓細胞において発現レベルを増加させることにより、導入遺伝子発現を調節することができる。エンハンサーは、例えば、「オフターゲット」細胞型、又は発現が望ましくない細胞型において発現レベルを減少させることにより、導入遺伝子発現を調節することができる。

30

【0180】

一部の実施形態では、発現カセットは、単一のエンハンサーを含む。一部の実施形態では、発現カセットは、少なくとも一つのエンハンサーを含む。一部の実施形態では、発現カセットは、二つのエンハンサーを含む。一部の実施形態では、発現カセットは、三つのエンハンサーを含む。一部の実施形態では、発現カセットは、四つのエンハンサーを含む。一部の実施形態では、発現カセットは、プロモーターに作動可能に連結されたエンハンサーを含む。例えば、A C T C 1心臓エンハンサーは、ヒトc T n Tプロモーターに連結され得る。一部の実施形態では、発現カセットは、別のエンハンサーに作動可能に連結されたエンハンサーを含む。例えば、A C T C 1心臓エンハンサーは、α M H Cエンハンサーに作動可能に連結され得る。一部の実施形態では、発現カセットは、プロモーターに作動可能に連結され、別のエンハンサーに作動可能に連結されたエンハンサーを含む。

40

【0181】

50

一部の実施形態では、エンハンサーは、A C T C 1 心臓エンハンサー（A C T C 1 e）を含む。一部の実施形態では、A C T C 1 心臓エンハンサーは、配列番号 7 8 と少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、又は 1 0 0 % の同一性を共有する。一部の実施形態では、A C T C 1 心臓エンハンサーは、配列番号 7 8 を含む。一部の実施形態では、エンハンサーは、α M H C エンハンサー（α M H C e）を含む。一部の実施形態では、α M H C エンハンサーは、配列番号 7 9 と少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、又は 1 0 0 % の同一性を共有する。一部の実施形態では、α M H C エンハンサーは配列番号 7 9 を含む。

【表 3 - 1】

表 3：例証的なプロモーター配列及びエンハンサー配列

プロモーター/ エンハンサー 名	配列
ニワトリ cTnT	GGGATAAAAGCAGTCTGGGCTTTACATGACAGCATCTGGGGCTGCGGCAGAGGGTCGGGTCCGAAGC GCTGCCTTATCAGCGTCCCCAGCCCTGGGAGGTGACAGCTGGCTGGCTTGTGTACAGCCCTCGGGCAC TCACGTATCTCCGTCCGACGGGTTTAAATAGCAAACTCTGAGGCCACACAATAGCTTGGGCTTATA TGGGCTCCTGTGGGGAAGGGGAGCACGGAGGGGCCGGGGCCGCTGCTGCCAAAATAGCAGCTCAC AAGTGTGCAATTCCTCTGCGCGCCGGGCACATTCCTGCTGGCTCTGCCCGCCCCGGGGTGGGCGCC GGGGGACCTTAAAGCCTCTGCCCCCAAGGAGCCCTTCCCAGACAGCCGCCGCCACCCACCGCTCCG TGGGA（配列番号11）
短いヒト cTnT	GTCATGGAGAAGACCCACCTTGCAGATGTCCTCACTGGGGCTGGCAGAGCCGGCAACCTGCCTAAGGC TGCTCAGTCCATTAGGAGCCAGTAGCCTGGAAGATGTCTTTACCCCCAGCATCAGTTCAAGTGGAGCA GCACATAACTCTTGCCCTCTGCCTTCCAAGATTCTGGTGTGAGACTTATGGAGTGTCTTGGAGGTG CCTTCTGCCCCCAACCTGCTCCAGCTGGCCCTCCAGGCCCTGGGTGCTGGCCTCTGCTTTATCA GGATTCTCAAGAGGGACAGCTGGTTTATGTTGCATGACTGTTCCCTGCATATCTGCTCTGGTTTTAA TAGCTTATCTGAGCAGCTGGAGGACCACATGGGCTTATATGGCGTGGGGTACATGTTCCCTGTAGCCTT GTCCCTGGCACCTGCCAAAATAGCAGCCAACACCCCCACCCCAACCGCCATCCCCCTGCCCCACCCG TCCCTGTGCGACATTCTCCCTCCGAGGGCTGGCTCACCAGGCCCCAGCCACATGCCTGCTTAA GCCCTCTCCATCCTCTGCCTCACCAGTCCCCGCTGAGACTGAGCAGACGCCTCCA（配列番号 12）
長ヒト cTnT	AGAGGACCCTTTCAAGGACATTAGTGGTGGAGGCAGCATAGTAGCTCCCAAGGCAGAGGGATTGAGAG AAGAGTTTGAGGACTGGGAAGGCGGACACATGATTGGGTGATGGGAGAAGGGGCAGAGAATAGCGA GATTGCTTTCTTTGCCACGGAGAAACAGAGGAGTGTGGATCATGAATGGGCAAGATCTTTAAGTGCC AGGGGGGTCATGGAGGAGGGAGGGCCTGCTCCAGAGGAGGACCATTCCTGCTTCAGAGCCAAGCAG GACCTAGGCTGTGAAGATTCGAGAAAGAGATGGAGGGGAGAGTCAGCTCAGCTGCTTACTGGCTTGC TTTCTCTGTCTCTTTCAATTTTATAATCTACCAAACCTGCAATGGGCCAGCCTGAACATAACAAG TGCATGTGCATGGTCAGACACAGGCAAGCAAGACCCCTAGGCCTGACCTATGCATCTGCAATCT AGTAGGTTTAGCAGATCATAGCCCGCACTGCTTGATTTTAAAGCCGTTAGGGGATGACCTTTGACAG TCCGCATCACCCCTCTCACACAACGAGCGCTGTCAAGGTTCTTGACTGGAAGTTCTACCTTGATC TGGCCTCCTGTAGCAGTTTCAGTCCATTCCCTGTGAGGAGGGTGTGCCACATGGCTTTGGGGGTGATG GAGAAGACCACCTTGAGATGTCTCACTGGGGCTGGCAGAGCCGGCAACCTGCCTAAGGCTGCTCA GTCCATTAGGAGCCAGTAGCCTGGAAGATGTCTTTACCCCCAGCATCAGTTCAAGTGGAGCAGCACAT AACTCTTGCCCTCTGCCTTCCAAGATTCTGGTGTGAGACTTATGGAGTGTCTTGGAGGTTGCCTTCT GCCCCCAACCTGCTCCAGCTGGCCCTCCAGGCCTGGGTGCTGGCCTCTGCTTTATCAGGATTCT TCAAGAGGACAGCTGGTTTATGTTGCATGACTGTTCCCTGCATATCTGCTCTGGTTTTAAATAGCTT ATCTGAGCAGCTGGAGGACCACATGGGCTTATATGGCGTGGGTACATGTTCTCTGTAGCCTTGTCCCT GGCACCTGCCAAAATAGCAGCCAACACCCCCACCCCAACCGCCATCCCCCTGCCCCACCCGTCCCT GTGCGCATTCCTCCCTCCGAGGGCTGGCTCACCAGGCCCCAGCCACATGCCTGCTTAAAGCCCTC TCCATCCTCTGCCTCACCAGTCCCGCTGAGACTGAGCAGACGCCTCCAGGATCTGTGCGCAGCTGC TGTCTGAGGTAAGGCTCGGGCAGGGCTCTGGGGAAGAGGAGAGCAGAGAATGGACGGGGAGATGTGA GGGTCTTGGGCCCTGGCATATTTACCCAGAGTCTGCCTGTGTCCGAGAAGTCCATGGCCCTCCTGG TGGAGGCCACACTTCAGAGGACAGGTTGCCAGGTCTGGGCTCCAAGATTGGTACAATAGAGCAGAGAG A（配列番号13）
ACTC1心臓エン	AACTGGCCTGCCGAGACCAACGTGCGGAACGTAGTTAAGTGTAGAGGTAGGATTGAAGCCTGTC

10

20

30

40

50

【表 3 - 2】

ハンサー (ACTC1e)	GATCATTCTGATTCTCCTTTTCTCTACGTCTGCTTCCTGTCAATGGGCATCCTCACTGTCAAATGCAG ATGGTACAGCAGGGCTTGGTCTCAGCCAGGCAGGCCTCTCCCCAGTCTCCATGGCTCAGCTGTCCAGC AGTTTCATCCCTAGACCATCCCAAACATGGTTGAGAACTCTGAGGGGAGGACCCAGCACTGCCCCGGC CCCTGAAGATAATCAGCAGTCTGCTCAGCATATCAATCCAAGCCCACTCTAGACAGAGATGCCGGTG CCAGTTTTCTATTTTAACTGGTGTGAAGTGAAGGAAAAGCACAGCATTAGAAGTCCAAGCA (配 列番号78)
α MHC心臓エン ハンサー (α MHCe)	CCCTCAGATTAATAAATACTAAGGTAAGGGCCATGTGGGTAGGGGAGGTGGTGTGAGACGGTCCTGTC TCTCCTCTATCTGCCCATCGGCCCTTTGGGGAGGAGGAATGTGCCCAAGGACTAAAAAAGGCCCTGG AGCCAGAGGGGCGAGGGCAGCAGACCTTTCATGGGCAAACCTCAGGGCTGCTGTC (配列番号79)

10

【0182】

イントロン

発現カセットは、イントロン配列、例えば、合成イントロン配列又はキメライントロン配列を含み得る。イントロン配列を使用して、組換え A A V パッケージングを改善するために、発現カセットの長さ（即ち、サイズ）を調節することができる。イントロン配列を使用して、発現カセットを含む宿主細胞において導入遺伝子発現（即ち、mRNA 産生又は転写）の効率を改善することができる。一部の実施形態では、発現カセットはイントロンを含む。一部の実施形態では、イントロンは CMV イントロン（CMV int）を含む。一部の実施形態では、CMV イントロンは、配列番号 80 と少なくとも 90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 %、又は 100 % の同一性を共有する。一部の実施形態では、CMV イントロンは配列番号 80 を含む。一部の実施形態では、イントロンはキメライントロンを含む。一部の実施形態では、キメライントロンは、配列番号 81 と少なくとも 90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 %、又は 100 % の同一性を共有する。一部の実施形態では、キメライントロンは配列番号 81 を含む。

20

【表 9】

表 9. 例証的なイントロン配列

イントロン	イントロン配列
CMV イントロン	GTAAGTACCGCCTATAGACTCTATAGGCACACCCCTTTGGCTCTTATGCATGCTGACAGAC TAACAGACTGTTCCCTTCTGCGTCTTTCTGCAG (配列番号80)
キメライントロン (Chimint)	GTAAGTATCAAGGTTACAAGACAGGTTTAAGGAGACCAATAGAACTGGGCTTGTCGAGAC AGAGAAGACTCTTGCCTTCTGATAGGCACCTATTGGTCTTACTGACATCCACTTTGCCTT TCTCTCCACAG (配列番号81)

30

【0183】

WPRE 配列及び他の転写後エレメント

一部の実施形態では、発現カセットは、転写後調節エレメントを含む。

【0184】

一部の実施形態では、発現カセットは、ウッドチャック肝炎ウイルス転写後エレメント（WPRE）を含む。WPRE 配列は、例えば、ウイルスベクター中の導入遺伝子の 3' 末端の近位に挿入されて、例えば、ウイルスベクター中の遺伝子発現を最適化することができる（Lee et al. Exp Physiol. 90:33-37 (2005)）。一部の実施形態では、WPRE は、配列番号 26 と少なくとも 90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 %、又は 100 % の同一性を共有するポリヌクレオチド配列を含む。一部の実施形態では、WPRE は配列番号 26 を含む。

40

【表 4】

表 4：例証的な WPRE 配列

WPRE配列
TCAACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAACATATGTTGCTCCTTTTACGCTATGTGGATACGCTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTATGGCTTTCATTTTCTCCTCCTTGATAAATCCTGGTTGCTGTCTCTTTATGAGGAGTTGTGGCCCGTTGTCAGGCAACGTGGCGTGGTGTGCACTGTGTTTGCTGACGCAACCCCCACTGGTTGGGGCATTGCCACCACCTGTCAGCTCCTTCCGGGACTTTCGCTTTCCTCCCTATTGCCACGGCGGAACATCATCGCCGCTGCCTTGCCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACTGACAATCCGTGGTGTGTCGGGGAAATCATCGTCCTTTCCTTGGCTGCTCGCCTGTGTTGCCACCTGGATTCTGCGCGGGACGTCCTTCTGCTACGTCCCTTCGGCCCTCAATCCAGCGGACCTTCCTTCCCGCGGCCTGCTGCCGGCTCTGCGGCCTCTCCGCGTCTTCG (配列番号26)

10

【0185】

ポリアデニル化配列

一部の実施形態では、発現カセットは、ポリ（A）シグナル配列を含む。一部の実施形態では、ポリ（A）シグナルは、BGHポリ（A）配列である。一部の実施形態では、BGHポリ（A）シグナル配列は、配列番号27と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、99%、又は100%の同一性を共有するポリヌクレオチド配列を含む。一部の実施形態では、ポリ（A）シグナルは、SV40ポリ（A）シグナルである。一部の実施形態では、SV40ポリ（A）シグナル配列は、配列番号28と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、99%、又は100%の同一性を共有するポリヌクレオチド配列を含む。

20

【表 5】

表 5：例証的なポリ（A）配列

ポリ(A)配列	配列
BGH	GCCTCGACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGCCCTCCCCCGTGCCTTCCTTGACCCGTGAAGGTGCCACTCCCCTGTCCTTTCCTAATAAAATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGTGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGCTGGGGA (配列番号27)
SV40	GATCCAGACATGATAAGATACATTGATGAGTTTGGACAAACCACAAGTAGAATGCAGTGAAAAAATGCTTTATTGTGAAATTTGTGATGCTATTGCTTTATTGTAAACCATTATAAGCTGCAATAACAAGT (配列番号28)

30

【0186】

逆位末端反復配列

一部の実施形態では、発現カセットは、AAV逆位末端反復（ITR）により隣接されている。一部の実施形態では、ITRは、配列番号14及び／又は配列番号15と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、99%、又は100%の同一性を共有するポリヌクレオチド配列を含む。

【表 6】

表 6：例証的な ITR 配列

ITR配列
CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAGCCCGGGCGTCGGGCGACCTTTGGTCGCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATCACTAGGGGTTCCT (配列番号14)
AGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAAAGGTCGCCCGACGCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAG (配列番号15)

40

【0187】

例証的な発現カセット

本開示は、エレメントの5'から3'配置（時折、配向として言及される）を含むポリヌクレオチドを含む発現カセットを提供する。一部の実施形態では、エレメントは、一つ又

50

は複数のプロモーター；場合により、一つ又は複数のエンハンサー；場合により、一つ又は複数のイントロン；一つ又は複数の導入遺伝子；場合により、一つ又は複数のWPRE配列；及び場合により、一つ又は複数のポリアデニル化配列（p（A））を含む。ポリヌクレオチド中のエレメントの例証的な順番が、図1、図7A、図7B、図7C及び表1中に示される。ポリヌクレオチド上のエレメントの例証的な配向がまた、図1、図7A、図7B、図7C及び表1中に示される。一部の実施形態では、エレメントの5'から3'配置は、以下から選択される：

- 【0188】
5'－プロモーター－導入遺伝子－WPRE－p（A）－3'；
- 【0189】
5'－プロモーター－イントロン－導入遺伝子－WPRE－p（A）－3'；
- 【0190】
5'－プロモーター－導入遺伝子－WPRE－p（A）－プロモーター－導入遺伝子－WPRE－p（A）；
- 【0191】
5'－エンハンサー－プロモーター－導入遺伝子－WPRE－p（A）－3'；
- 【0192】
5'－エンハンサー－プロモーター－イントロン－導入遺伝子－WPRE－p（A）－3'；
- 【0193】
5'－エンハンサー－エンハンサー－プロモーター－導入遺伝子－WPRE－p（A）－3'；
- 【0194】
5'－エンハンサー－エンハンサー－プロモーター－イントロン－導入遺伝子－WPRE－p（A）－3'；
- 【0195】
5'－エンハンサー－プロモーター－イントロン－導入遺伝子－WPRE－p（A）－p（A）－導入遺伝子－イントロン－プロモーター－エンハンサー－3'；
- 【0196】
5'－エンハンサー－プロモーター－イントロン－導入遺伝子－WPRE－p（A）－エンハンサー－プロモーター－イントロン－導入遺伝子－p（A）－3'；
- 【0197】
5'－p（A）－WPRE－導入遺伝子－イントロン－プロモーター－エンハンサー－エンハンサー－プロモーター－イントロン－導入遺伝子－p（A）－3'；
- 【0198】
5'－プロモーター－イントロン－導入遺伝子－WPRE－p（A）－p（A）－導入遺伝子－イントロン－プロモーター－3'；
- 【0199】
5'－プロモーター－イントロン－導入遺伝子－WPRE－p（A）－プロモーター－イントロン－導入遺伝子－p（A）－3'；及び
- 【0200】
5'－p（A）－WPRE－導入遺伝子－イントロン－プロモーター－プロモーター－イントロン－導入遺伝子－p（A）－3'。
- 【0201】
一部の実施形態では、本明細書中に記載される発現カセットは、5'－プロモーター－導入遺伝子－WPRE－p（A）－3'を含む、5'から3'のエレメントの配置を有するポリヌクレオチドを含む第二の発現カセットと比較して、導入遺伝子の増加した発現レベルを達成する。一部の実施形態では、発現レベルは、第二の発現カセットと比較して約1.5倍～約150倍の間で増加する。
- 【0202】

10

20

30

40

50

一部の実施形態では、本明細書中に提供される発現カセットは、以下のエレメント（ここで、エレメントは、本明細書中に記載されるものであってもよく、例えば、その配列は本明細書中に提供される）を含む：

- 【0203】
5' - プロモーター - 導入遺伝子 - WPRE - p (A) - 3' ;
- 【0204】
5' - プロモーター - イントロン - 導入遺伝子 - WPRE - p (A) - 3' ;
- 【0205】
5' - プロモーター - 導入遺伝子 - WPRE - p (A) - プロモーター - 導入遺伝子 - WPRE - p (A) ; 10
- 【0206】
5' - エンハンサー - プロモーター - 導入遺伝子 - WPRE - p (A) - 3' ;
- 【0207】
5' - エンハンサー - プロモーター - イントロン - 導入遺伝子 - WPRE - p (A) - 3' ;
- 【0208】
5' - エンハンサー - エンハンサー - プロモーター - 導入遺伝子 - WPRE - p (A) - 3' ;
- 【0209】
5' - エンハンサー - エンハンサー - プロモーター - イントロン - 導入遺伝子 - WPRE - p (A) - 3' ; 20
- 【0210】
5' - エンハンサー - プロモーター - イントロン - 導入遺伝子 - WPRE - p (A) - p (A) - 導入遺伝子 - イントロン - プロモーター - エンハンサー - 3' ;
- 【0211】
5' - エンハンサー - プロモーター - イントロン - 導入遺伝子 - WPRE - p (A) - エンハンサー - プロモーター - イントロン - 導入遺伝子 - p (A) - 3' ;
- 【0212】
5' - p (A) - WPRE - 導入遺伝子 - イントロン - プロモーター - エンハンサー - エンハンサー - プロモーター - イントロン - 導入遺伝子 - p (A) - 3' ; 30
- 【0213】
5' - プロモーター - イントロン - 導入遺伝子 - WPRE - p (A) - p (A) - 導入遺伝子 - イントロン - プロモーター - 3' ;
- 【0214】
5' - プロモーター - イントロン - 導入遺伝子 - WPRE - p (A) - プロモーター - イントロン - 導入遺伝子 - p (A) - 3' ; 又は
- 【0215】
5' - p (A) - WPRE - 導入遺伝子 - イントロン - プロモーター - プロモーター - イントロン - 導入遺伝子 - p (A) - 3' 。
- 【0216】 40

本明細書中に記載される発現カセット（例えば、上に列挙されるものなど）では、プロモーター、エンハンサー、導入遺伝子、及びポリ (A) エレメントの配向は、前方又は逆であってもよい（例、二つ以上のプロモーター、一つのプロモーター、場合により、エンハンサー、及び作動可能に連結された導入遺伝子が存在する場合は、別のプロモーター、場合により、エンハンサー、及び作動可能に連結された導入遺伝子は、逆方向に配向され得る）。

【0217】
一部の実施形態では、本明細書中で提供される発現カセットは、以下のエレメントを含む：

- 【0218】 50

5' - 心臓特異的プロモーター - 導入遺伝子 - WPRE - p (A) - 3' ;

【0219】

5' - 心臓特異的プロモーター - イントロン (例、キメライントロン) - 導入遺伝子 - WPRE - p (A) - 3' ;

【0220】

5' - 心臓特異的プロモーター - 導入遺伝子 - WPRE - p (A) - プロモーター - 導入遺伝子 - WPRE - p (A) 、ここで、プロモーター及び導入遺伝子配列の両方が、同じ順配向にある ;

【0221】

5' - 心臓特異的プロモーター - 導入遺伝子 - WPRE - p (A) (例、bGHPA) - 3' ;

10

【0222】

5' - 心臓特異的プロモーター - イントロン (例、CMVイントロン) - 導入遺伝子 - WPRE - p (A) (例、bGHPA) - 3' ;

【0223】

5' - エンハンサー (例、ACTC1e) - 心臓特異的プロモーター - 導入遺伝子 - WPRE - p (A) (例、bGHPA) - 3' ;

【0224】

5' - エンハンサー (例、αMHCE) - 心臓特異的プロモーター - 導入遺伝子 - WPRE - p (A) (例、bGHPA) - 3' ;

20

【0225】

5' - エンハンサー (例、ACTC1e) - 心臓特異的プロモーター - イントロン (例、CMVイントロン) - 導入遺伝子 - WPRE - p (A) (例、bGHPA) - 3' ;

【0226】

5' - エンハンサー (例、αMHCE) - 心臓特異的プロモーター - イントロン (例、CMVイントロン) - 導入遺伝子 - WPRE - p (A) (例、bGHPA) - 3' ;

【0227】

5' - エンハンサー (例、ACTC1e) - エンハンサー (例、αMHCE) - 心臓特異的プロモーター - 導入遺伝子 - WPRE - p (A) (例、bGHPA) - 3' ;

【0228】

5' - エンハンサー (例、αMHCE) - エンハンサー (例、ACTC1e) - 心臓特異的プロモーター - 導入遺伝子 - WPRE - p (A) (例、bGHPA) - 3' ;

30

【0229】

5' - エンハンサー (例、ACTC1e) - エンハンサー (例、αMHCE) - 心臓特異的プロモーター - イントロン (例、CMVイントロン) - 導入遺伝子 - WPRE - p (A) (例、bGHPA) - 3' ;

【0230】

5' - エンハンサー (例、αMHCE) - エンハンサー (例、ACTC1e) - 心臓特異的プロモーター - イントロン (例、CMVイントロン) - 導入遺伝子 - WPRE - p (A) (例、bGHPA) - 3' ;

40

【0231】

コドン最適化ポリヌクレオチド配列 - WPRE - p (A) (例、bGHPA) - 3' を伴う 5' - 心臓特異的プロモーター - 導入遺伝子 ;

【0232】

5' - エンハンサー (例、αMHCE) - 心臓特異的プロモーター - イントロン (例、CMVイントロン) - 導入遺伝子 - WPRE - p (A) (例、bGHPA) - p (A) (例、SV40pA) 導入遺伝子 (例、コドン最適化ポリヌクレオチド配列を伴う) - イントロン (例、キメライントロン) 心臓特異的プロモーター - エンハンサー (例、ACTC1e) - 3' 、場合により、第一の順番の導入遺伝子及びそれに作動可能に連結されたプロモーター／エンハンサー配列が、順配向にあり、第二の順番の導入遺伝子及びそれに作動

50

可能に連結されたプロモーター／エンハンサー配列が逆配向にある；

【0233】

5' - エンハンサー（例、 α MHCe） - 心臓特異的プロモーター - イントロン（例、CMVイントロン） - 導入遺伝子 - WPRE - p（A）（例、bGHPA） - エンハンサー（例、ACTC1e） - 心臓特異的プロモーター - イントロン（例、キメライントロン） - 導入遺伝子（例、コドン最適化ポリヌクレオチド配列を伴う） - p（A）（例、SV40pA） - 3'、場合により、第一及び第二の順番の両方の導入遺伝子ならびにそれに作動可能に連結されたプロモーター／エンハンサー配列が、順配向にある；

【0234】

5' - p（A）（例、bGHPA） - WPRE - 導入遺伝子 - イントロン（例、CMVイントロン） - 心臓特異的プロモーター - エンハンサー（例、 α MHCe） - エンハンサー（例、ACTC1e） - 心臓特異的プロモーター - イントロン（例、キメライントロン） - 導入遺伝子（例、コドン最適化ポリヌクレオチド配列を伴う） - p（A）（例、SV40pA） - 3'、場合により、第一の順番の導入遺伝子及びそれに作動可能に連結されたプロモーター／エンハンサー配列が、逆配向にあり、第二の順番の導入遺伝子及びそれに作動可能に連結されたプロモーター／エンハンサー配列が、順配向にある；

【0235】

5' - 心臓特異的プロモーター - イントロン（例、CMVイントロン） - 導入遺伝子 - WPRE - p（A）（例、bGHPA） - p（A）（例、SV40pA） - 導入遺伝子（例、コドン最適化ポリヌクレオチド配列を伴う） - イントロン（例、キメライントロン） - 心臓特異的プロモーター - 3'、場合により、第一の順番の導入遺伝子及び及びそれに作動可能に連結されたプロモーター／エンハンサー配列が、順配向にあり、第二の順番の導入遺伝子及び及びそれに作動可能に連結されたプロモーター／エンハンサー配列が、逆配向にある；

【0236】

5' - 心臓特異的プロモーター - イントロン（例、CMVイントロン） - 導入遺伝子 - WPRE - p（A）（例、bGHPA） - 心臓特異的プロモーター - イントロン（例、キメライントロン） - 導入遺伝子（例、コドン最適化ポリヌクレオチド配列を伴う） - p（A）（例、SV40pA） - 3'、場合により、第一及び第二の順番の両方の導入遺伝子ならびにそれに作動可能に連結されたプロモーター／エンハンサー配列が、順配向にある；又は

【0237】

5' - p（A）（例、bGHPA） - WPRE - 導入遺伝子 - イントロン（例、CMVイントロン） - 心臓特異的プロモーター - 心臓特異的プロモーター - イントロン（例、キメライントロン） - 導入遺伝子（例、コドン最適化ポリヌクレオチド配列を伴う） - p（A）（例、SV40pA） - 3'、場合により、第一の順番の導入遺伝子及びそれに作動可能に連結されたプロモーター／エンハンサー配列が、逆配向にあり、第二の順番の導入遺伝子及びそれに作動可能に連結されたプロモーター／エンハンサー配列が、順配向にある。

【0238】

本明細書中に記載される発現カセット（例えば、上に列挙されるものなど）において、心臓特異的プロモーターは、短いヒトcTnTプロモーター（例えばhcTnTpなど）又はニワトリcTnTプロモーター（例えばccTnTpなど）であってもよい。上に記載される発現カセットのより具体的な実施例は、例えば、図1、図7A、図7B、図7C及び表1中に見出すことができる。

【0239】

一部の実施形態では、本明細書中に記載される発現カセットは、5' - プロモーター - 導入遺伝子 - WPRE - p（A） - 3' を含む、5' から 3' のエレメントの配置を有するポリヌクレオチドを含む第二の発現カセットと比較して、導入遺伝子の増加した発現レベルを可能にする。一部の実施形態では、発現レベルは、第二の発現カセットと比較して約

10

20

30

40

50

1. 5 倍～約 1 5 0 倍の間で増加する。

【0 2 4 0】

一部の実施形態では、本明細書中に記載される発現カセットの一つ又は複数（例、一つ、二つ、三つ、又は四つ）のエレメントを省略することができる。

【0 2 4 1】

一部の実施形態では、本明細書中に記載される発現カセットの一つ又は複数（例、一つ、二つ、三つ、又は四つ）のエレメントは、他のエレメント、例えば機能的に等価なエレメントなどにより置換され得る。

【0 2 4 2】

本明細書中で提供される発現カセットの一部の実施形態では、W P R E エレメントは、当技術分野において公知の任意の他の転写後調節エレメントにより置換される。一部の実施形態では、本明細書中で提供される発現カセットは、当技術分野において公知の任意の転写後調節エレメントを含む。一部の実施形態では、本明細書中で提供される発現カセットは、転写後調節エレメントを含まない（例、W P R E エレメントを含まない）。一部の実施形態では、本明細書中で提供される発現カセットは、W P R E を含む。

【0 2 4 3】

本明細書中で提供される発現カセットの一部の実施形態では、b G H p A 及び／又は S V 4 0 p A ポリ（A）エレメントは、当技術分野において公知の任意の他のポリ（A）エレメントにより置換される。一部の実施形態では、本明細書中で提供される発現カセットは、当技術分野において公知の任意のポリ（A）エレメントを含む。一部の実施形態では、本明細書中で提供される発現カセットは、ポリ（A）エレメントを含まない。一部の実施形態では、本明細書中で提供される発現カセットは、b G H p A を含まない。一部の実施形態では、本明細書中で提供される発現カセットは、S V 4 0 p A を含まない。一部の実施形態では、本明細書中で提供される発現カセットは、b G H p A 又は S V 4 0 p A を含まない。一部の実施形態では、本明細書中で提供される発現カセットは、b G H p A 及び S V 4 0 p A の一方又は両方を含む。

【0 2 4 4】

本明細書中で提供される発現カセットの一部の実施形態では、C M V イントロン及び／又はキメライントロンエレメントは、当技術分野において公知の任意の他のイントロンエレメントにより置換される。一部の実施形態では、本明細書中で提供される発現カセットは、当技術分野において公知の任意のイントロンエレメントを含む。一部の実施形態では、本明細書中で提供される発現カセットは、イントロンを含まない。一部の実施形態では、本明細書中で提供される発現カセットは、C M V イントロンを含まない。一部の実施形態では、本明細書中で提供される発現カセットは、キメライントロンを含まない（例、C h i m i n t を含まない）。一部の実施形態では、本明細書中で提供される発現カセットは、C M V イントロン又は C h i m i n t を含まない。一部の実施形態では、本明細書中で提供される発現カセットは、C M V イントロン及び C h i m i n t の一方又は両方を含む。

【0 2 4 5】

発現カセットの例証的な配向は、発現カセットの 5' 末端及び 3' 末端に、隣接する逆位末端反復（I T R）配列を含み得ることが理解されるべきである。I T R 配列は任意であってもよいことが理解されるべきである。一部の実施形態では、本明細書中に記載される発現カセットは、I T R 配列（例、非 A A V、例えば D N A プラスミドベースの発現カセットなど）を含まない。

【0 2 4 6】

作動可能に連結されたエレメント、例えば上の例証的な配向中にあるものなどは、ポリヌクレオチドの一方又は両方の鎖上にあり得る。

【0 2 4 7】

一部の実施形態では、発現カセットは、ポリペプチドをコードする配列の一つのコピー（即ち、導入遺伝子の一つのコピー）を含む。一部の実施形態では、発現カセットは、ポ

リペプチドをコードする配列の二つのコピー（即ち、導入遺伝子の二つのコピー）を含む。一部の実施形態では、発現カセットが、ポリペプチドをコードする配列の二つのコピーを含む場合、二つの「コピー」は同一ではない。任意の理論により拘束されないが、同一ではないポリペプチドをコードする二つの配列を使用することによって、ベクター内のDNA組換えが防止され得る。一部の実施形態では、発現カセットは、ポリペプチドをコードする本来のDNA配列を有する一つのコピー及びポリペプチドをコードするコドン最適化DNA配列を有する一つのコピーを含む。一部の実施形態では、発現カセットが、ポリペプチドをコードする配列の二つのコピーを含む場合、二つのコピーは同一である。

【0248】

一部の実施形態では、発現カセットは、導入遺伝子（本明細書中に記載される任意の導入遺伝子など）の一つ又は複数のコピーを駆動する、（本明細書中に記載される一つ又は複数のエンハンサーを伴う、又は伴わない）本明細書中に記載される一つ又は複数のプロモーターを含む。一部の実施形態では、発現カセットは、エンハンサー（例、 α MHCe及び／又はACTC1e）を含まない。一部の実施形態では、発現カセットは、一つ又は複数のエンハンサー、例えば心臓特異的エンハンサー（例、 α MHCe及び／又はACTC1e）などを含む。一部の実施形態では、発現カセットは α MHCeエンハンサーを含む（及び、場合により、ACTC1eエンハンサーを含まない）。一部の実施形態では、発現カセットはACTC1eエンハンサーを含む（及び、場合により、 α MHCeエンハンサーを含まない）。一部の実施形態では、発現カセットは、第一の α MHCe及び次にACTC1eの順番において少なくとも二つのエンハンサーを含む。一部の実施形態では、発現カセットは、第一のACTC1e及び次に α MHCeの順番において少なくとも二つのエンハンサーを含む。一部の実施形態では、発現カセットは、イントロンエレメント、例えば、CMVイントロンエレメント及び／又はキメライントロン（例えば本明細書中に記載されるChimintなど）を含む。一部の実施形態では、発現カセットは、イントロンエレメントを含むが、しかし、エンハンサーを含まない。一部の実施形態では、発現カセットは、イントロンエレメント（例、CMVイントロン及び／又はキメライントロン）を含み、エンハンサー（例、 α MHCe及び／又はACTC1e）をさらに含む。一部の実施形態では、発現カセットは、コドン最適化ポリヌクレオチド配列を伴う導入遺伝子を含む。一部の実施形態では、発現カセットは、コドン最適化ポリヌクレオチド配列を伴う導入遺伝子を含むが、しかし、エンハンサーを含まない。一部の実施形態では、発現カセットは、コドン最適化ポリヌクレオチド配列を伴う導入遺伝子を含み、エンハンサー（例、 α MHCe及び／又はACTC1e）をさらに含む。一部の実施形態では、発現カセットは、本明細書中に記載される一つ又は複数のプロモーター、及び（CMVイントロンエレメント又はキメライントロンエレメントを伴わない又は伴わない）導入遺伝子の一つ又は複数のコピーの発現を駆動する、本明細書中に記載される一つ、二つ又はそれ以上のエンハンサーを含む（例、 α MHCe及び／又はACTC1eエンハンサーを含む）。一部の実施形態では、プロモーターは、心臓特異的プロモーター、例えば、ヒトcTnTプロモーター（例えば短いヒトプロモーター、hcTnTpなど）及び／又はニワトリcTnTプロモーター（例えばccTnTpなど）である。実施形態の一部では、エンハンサーは、心臓特異的エンハンサー、例えば、 α MHCe及び／又はACTC1eである。一部の実施形態では、二つ又はそれ以上の心臓特異的エンハンサーが使用され、エンハンサーの二つ又はそれ以上は、同じ又は異なり得る（例、両方もしくは全ての α MHCe、両方もしくは全てのACTC1e、又は少なくとも一つの α MHCe及び少なくとも一つのACTC1e）。一部の実施形態では、二つの心臓特異的エンハンサーが使用され、二つのエンハンサーは、同一であり得る、又は異なり得る（例、両方の α MHCe、両方のACTC1e、又は一つの α MHCe及び一つのACTC1e）。一部の実施形態では、導入遺伝子は、遺伝子産物をコードする非コドン最適化ポリヌクレオチド配列を含む。一部の実施形態では、エレメントの順番は、図1、図7A、図7B、図7C及び表1中に描写される発現カセットのいずれかにおいて示されるとおりである。例えば、（i）プロモーター及び導入遺伝子エレメントの順番は、図1、図7A、図7B、図7C又は表1中

10

20

30

40

50

に示されるとおりであり得る、(i i) プロモーター、エンハンサー、及び導入遺伝子エレメントの順番は、図1、図7A、図7B、図7C又は表1中に示されるとおりであり得る、(i i i) プロモーター、導入遺伝子、WPRE、及びポリ(A)エレメントの順番は、図1、図7A、図7B、図7C又は表1中に示されるとおりであり得る、場合により、図1、図7A、図7B、図7C又は表1中に示されるのと同じ順番にあるエンハンサーエレメントを伴う又は伴わない、あるいは(i v) プロモーター、導入遺伝子、WPRE、ポリ(A)、CMVイントロン(例えばCMV i n tなど)エレメントの順番は、図1、図7A、図7B、図7C又は表1中に示されるとおりであり得る、場合により、図1、図7A、図7B、図7C又は表1中に示されるのと同じ順番にあるエンハンサーエレメントを伴う又は伴わない。一部の実施形態では、エレメントのいずれかの配向は、図1、図7A、図7B、図7C及び表1中に描写される発現カセットのいずれかにおいて示されるとおりである。本明細書中で考察される個々の発現カセットエレメント(例えばプロモーター、エンハンサー、導入遺伝子、WPRE、ポリ(A)、CMVイントロン、及びキメライントロンなど)の配列は、本明細書中で提供されるそのようなエレメントの配列のいずれか、又はそれらと少なくとも、例えば、75%、80%、85%、90%、95%、97%、98%、99%、もしくは100%の配列同一性を伴う任意の配列であり得る。

10

20

30

40

50

【0249】

一部の実施形態では、発現カセットは、導入遺伝子(例えば本明細書中に記載される任意の導入遺伝子など)の一つのコピーを駆動する、(本明細書中に記載される一つ又は複数のエンハンサーを伴う又は伴わない)本明細書中に記載される一つのプロモーターを含む。一部の実施形態では、発現カセットは、導入遺伝子の一つのコピーを駆動する任意のエンハンサーを伴わない(例、本明細書中に記載される任意のエンハンサーを伴わない、例えば、 α MHCeを伴わない及び/又はACTC1eを伴わない)、本明細書中に記載される一つのプロモーターを含み、場合により、そのような発現カセットは、イントロンエレメント、例えば、CMVイントロンエレメント及び/又はキメライントロン(例えば、本明細書中に記載されるChim i n tなど)を含み、及び/又はコドン最適化ポリヌクレオチド配列を伴う導入遺伝子を含む。一部の実施形態では、発現カセットは、導入遺伝子の一つのコピーを駆動する任意のエンハンサーを伴わない(例、本明細書中に記載される任意のエンハンサーを伴わない、例えば、 α MHCeを含まない、及び/又はACTC1eを含まない)、本明細書中に記載される一つのプロモーターを含み、CMVイントロン及び/又はキメライントロン(例えばChim i n tなど)をさらに含む。一部の実施形態では、発現カセットは、導入遺伝子の一つのコピーを駆動する任意のエンハンサーを伴わない(例、本明細書中に記載される任意のエンハンサーを伴わない、例えば、 α MHCeを伴わない、及び/又はACTC1eを伴わない)、本明細書中に記載される一つのプロモーターを含み、CMVイントロンをさらに含む。一部の実施形態では、発現カセットは、導入遺伝子の一つのコピーを駆動する任意のエンハンサーを伴わない(例、本明細書中に記載される任意のエンハンサーを伴わない、例えば、 α MHCeを伴わない、及び/又はACTC1eを伴わない)、本明細書中に記載される一つのプロモーターを含み、導入遺伝子は、コドン最適化ポリヌクレオチド配列を含む。一部の実施形態では、発現カセットは、本明細書中に記載される一つのプロモーター、及び導入遺伝子の一つのコピーの発現を駆動する、本明細書中に記載される一つ、二つ又はそれ以上のエンハンサーを含む(例、 α MHCe及び/又はACTC1eエンハンサーを含む)。一部の実施形態では、発現カセットは、導入遺伝子の一つのコピーの発現を駆動する、本明細書中に記載される一つのプロモーター及び本明細書中に記載される一つのエ

ー（例えばccTnTpなど）である。一つ又は複数のエンハンサーが使用される実施形態の一部では、エンハンサーは、心臓特異的エンハンサー、例えば、 α MHCe及び／又はACTC1eである。一部の実施形態では、二つ又はそれ以上の心臓特異的エンハンサーが使用され、エンハンサーの二つ又はそれ以上は、同じ又は異なり得る（例、両方もしくは全ての α MHCe、両方もしくは全てのACTC1e、又は少なくとも一つの α MHCe及び少なくとも一つのACTC1e）。一部の実施形態では、二つの心臓特異的エンハンサーが使用され、二つのエンハンサーは、同一であり得る、又は異なり得る（例、両方の α MHCe、両方のACTC1e、又は一つの α MHCe及び一つのACTC1e）。一部の実施形態では、発現カセットは、第一の α MHCe及び次にACTC1eの順番において少なくとも二つのエンハンサーを含む。一部の実施形態では、発現カセットは、第一のACTC1e及び次に α MHCeの順番において少なくとも二つのエンハンサーを含む。一部の実施形態では、導入遺伝子は、遺伝子産物をコードする非コドン最適化ポリヌクレオチド配列を含む。一部の実施形態では、導入遺伝子は、遺伝子産物をコードするコドン最適化ポリヌクレオチド配列を含む。一部の実施形態では、一つ又は複数のイントロンエレメントがまた、プロモーター及びエンハンサーエレメントに加えて、使用される。一部の実施形態では、CMVイントロンエレメントが使用される。一部の実施形態では、キメライントロンエレメント（Chimint）が使用される。一部の実施形態では、CMVイントロン及びキメライントロン（Chimint）の両方が使用される。一つのプロモーターが使用される一部の実施形態では、エレメントの順番は、図7B中に描写される発現カセットのいずれかにおいて示されたとおりである。例えば、（i）プロモーター及び導入遺伝子エレメントの順番は、図7B中に示されたとおりであり得る、（ii）プロモーター、エンハンサー、及び導入遺伝子エレメントの順番は、図7B中に示されたとおりであり得る、（iii）プロモーター、導入遺伝子、WPRE、及びポリ（A）エレメントの順番は、図7B中に示されたとおりであり得る、場合により、図7B中に示されるのと同じ順番にあるエンハンサーエレメントを伴う又は伴わない、あるいは（iv）プロモーター、導入遺伝子、WPRE、ポリ（A）、CMVイントロン（例えばCMVintなど）エレメントの順番は、図7B中に示されたとおりであり得る、場合により、図7B中に示されるのと同じ順番にあるエンハンサーエレメントを伴う又は伴わない。一つのプロモーターが使用される一部の実施形態では、エレメントのいずれかの配向は、図7B中に示される発現カセットのいずれかにおいて示されたとおりである。一部の実施形態では、エレメントの配向は順配向である。一部の実施形態では、エレメントの配向は逆配向である。本明細書中で考察される個々の発現カセットエレメント（例えばプロモーター、エンハンサー、導入遺伝子、WPRE、ポリ（A）、CMVイントロン、及びキメライントロンなど）の配列は、本明細書中で提供されるそのようなエレメントの配列のいずれか、又はそれらと少なくとも、例えば、75%、80%、85%、90%、95%、97%、98%、99%、もしくは100%の配列同一性を伴う任意の配列であり得る。

【0250】

一部の実施形態では、発現カセットは、導入遺伝子の二つのコピー（例えば本明細書中に記載される任意の導入遺伝子など）の発現を駆動する、（本明細書中に記載される一つ又は複数のエンハンサーを伴う又は伴わない）本明細書中に記載される二つのプロモーターを含む。一部の実施形態では、発現カセットは、（本明細書中に記載される一つ又は複数のエンハンサーを伴う又は伴わない）本明細書中に記載される二つのプロモーターを含み、各プロモーターは、導入遺伝子（例えば本明細書中に記載される任意の導入遺伝子など）の一つのコピーに作動可能に連結される。一部の実施形態では、発現カセットは、導入遺伝子の二つのコピーの発現を駆動する任意のエンハンサーを伴わない（例、本明細書中に記載される任意のエンハンサーを伴わない、例えば、 α MHCeを伴わない及び／又はACTC1eを伴わない）、本明細書中に記載される二つのプロモーターを含む。一部の実施形態では、発現カセットは、導入遺伝子の二つのコピーの発現を駆動する、本明細書中に記載される二つのプロモーター及び本明細書中に記載される一つ、二つ又はそれ以上のエンハンサー（例、 α MHCe及び／又はACTC1eエンハンサーを含む）を含む

10

20

30

40

50

。一部の実施形態では、発現カセットは、導入遺伝子の二つのコピーに作動可能に連結された、本明細書中に記載される二つのプロモーター及び本明細書中に記載される二つのエンハンサー（例、 α MHCe及び／又はACTC1eエンハンサーを含む）を含み、各導入遺伝子は、一つのプロモーター及び一つのエンハンサーに作動可能に連結される。一部の実施形態では、プロモーターは、心臓特異的プロモーター、例えば、ヒトcTnTプロモーター（例えば短いヒトプロモーター、hcTnTpなど）及び／又はニワトリcTnTプロモーター（例えばccTnTpなど）である。二つのプロモーターが使用される実施形態では、二つのプロモーターは、同じであり得る、又は異なり得る。一部の実施形態では、二つのプロモーターが、導入遺伝子の二つのコピーの発現を駆動する（各プロモーターが、導入遺伝子の一つのコピーの発現を駆動する）場合、両方のプロモーターは、心臓特異的プロモーター、同じ心臓特異的プロモーターであり得る又は互いに異なり得る。一部の実施形態では、両方のプロモーターは、ヒトcTnTプロモーターであり得る（例、両方が短いヒトプロモーター、hcTnTpであり得る）。一部の実施形態では、両方のプロモーターは、ニワトリcTnTプロモーター（例えばccTnTpなど）であり得る。一部の実施形態では、二つのプロモーターは異なっており、例えば、一つはヒトcTnTプロモーター（例えば短いヒトcTnTプロモーター、hcTnTpなど）であり、一つはニワトリcTnTプロモーター（例えばccTnTpなど）である。二つのプロモーター及び二つの導入遺伝子が使用される一部の実施形態では、二つの導入遺伝子は、同じ又は異なり得る（例えば同じ導入遺伝子の同じ又は異なるバリエーションなど）。例えば、導入遺伝子の第一のコピーは、遺伝子産物をコードする非コドン最適化ポリヌクレオチド配列であってもよく、導入遺伝子の第二のコピーは、遺伝子産物をコードするコドン最適化ポリヌクレオチド配列であってもよい。一部の実施形態では、発現カセット中で使用される導入遺伝子の両方のコピーは、同じである。一つ又は複数のエンハンサーが使用される実施形態の一部では、エンハンサーは、心臓特異的エンハンサー、例えば、 α MHCe及び／又はACTC1eである。一部の実施形態では、二つ又はそれ以上の心臓特異的エンハンサーが使用され、エンハンサーの二つ又はそれ以上は、同じ又は異なり得る（例、両方もしくは全ての α MHCe、両方もしくは全てのACTC1e、又は少なくとも一つの α MHCe及び少なくとも一つのACTC1e）。一部の実施形態では、二つの心臓特異的エンハンサーが使用され、二つのエンハンサーは、同一であり得る、又は異なり得る（例、両方の α MHCe、両方のACTC1e、又は一つの α MHCe及び一つのACTC1e）。二つのプロモーターが使用される一部の実施形態では、導入遺伝子に作動可能に連結された二つの心臓特異的エンハンサーも使用され、場合により、一つのエンハンサーは α MHCeであり、別はACTC1eである。一部の実施形態では、発現カセットは、第一の α MHCe及び次にACTC1eの順番において少なくとも二つのエンハンサーを含む。一部の実施形態では、発現カセットは、第一のACTC1e及び次に α MHCeの順番において少なくとも二つのエンハンサーを含む。二つのプロモーターが使用される一部の実施形態では、一つ又は複数のイントロンエレメントがまた、使用される。二つのプロモーターが使用される一部の実施形態では、CMVイントロンエレメントがまた、使用される。二つのプロモーターが使用される一部の実施形態では、キメライントロンエレメント（Chimint）がまた、使用される。二つのプロモーターが使用される一部の実施形態では、CMVイントロン及びキメライントロン（Chimint）が使用される。二つのプロモーターが使用される一部の実施形態では、エレメントの順番は、図7C中に描写される発現カセットのいずれかにおいて示されるとおりである。例えば、（i）プロモーター及び導入遺伝子エレメントの順番は、図7C中に示されるとおりであり得る、（ii）プロモーター、エンハンサー、及び導入遺伝子エレメントの順番は、図7C中に示されるとおりであり得る、（iii）プロモーター、導入遺伝子、WPRE、及びポリ（A）エレメントの順番は、図7C中に示されるとおりであり得る、場合により、図7C中に示されるのと同じ順番にあるエンハンサーエレメントを伴う又は伴わない、あるいは（iv）プロモーター、導入遺伝子、WPRE、ポリ（A）、CMVイントロン（例えばCMVintなど）及びキメライントロン（例えばChimintなど）エレメントの

10

20

30

40

50

順番は、図 7 C 中に示されるとおりであり得る、場合により、図 7 C 中に示されるのと同じ順番にあるエンハンサーエレメントを伴う又は伴わない。二つのプロモーターが使用される一部の実施形態では、第一のプロモーター及び関連付けられる導入遺伝子（及び場合によりエンハンサー）は、前方 5' から 3' 方向に配向され、第二のプロモーター及び関連付けられる導入遺伝子（及び場合によりエンハンサー）は、逆方向に配向される。二つのプロモーターが使用される一部の実施形態では、第一のプロモーター及び関連付けられる導入遺伝子（及び場合によりエンハンサー）は、5' から 3' 方向に対して逆向きに配向され、第二のプロモーター及び関連付けられる導入遺伝子（及び場合によりエンハンサー）は、前方方向に配向される。二つのプロモーターが使用される一部の実施形態では、プロモーター及び関連する導入遺伝子の両方（及び、場合により、エンハンサー）は、前方 5' から 3' 方向において配向される。二つのプロモーターが使用される一部の実施形態では、プロモーター及び関連する導入遺伝子の両方（及び、場合により、エンハンサー）は、5' から 3' 方向に対して逆向きに配向される。二つのプロモーターが使用される一部の実施形態では、エレメントのいずれかの配向（例えば 5' から 3' 方向における順又は逆配向など）は、図 7 C 中に描写される発現カセットのいずれかにおいて示されるとおりである。二つのプロモーターが使用される一部の実施形態では、プロモーター、エンハンサー（ある場合）、導入遺伝子、WPRE、ポリ（A）、CMVイントロン、及びキメライントロンエレメントの配向（例えば 5' から 3' 方向における順又は逆配向）は、図 7 C 中に描写される発現カセットのいずれかにおいて示されるとおりである。本明細書中で考察される個々の発現カセットエレメント（例えばプロモーター、エンハンサー、導入遺伝子、WPRE、ポリ（A）、CMVイントロン、及びキメライントロンなど）の配列は、本明細書中で提供されるそのようなエレメントの配列のいずれか、又はそれらと少なくとも、例えば、75%、80%、85%、90%、95%、97%、98%、99%、もしくは100%の配列同一性を伴う任意の配列であり得る。

10

20

30

40

50

【0251】

本開示の発現カセット配列は、限定されないが、表 1 中に見出すことができる。一部の実施形態では、発現カセットは、約 3.2 kb、3.3 kb、3.4 kb、3.5 kb、3.6 kb、3.7 kb、又はそれ以下を含む。一部の実施形態では、発現カセットは、約 1.9 kb、2.1 kb、2.2 kb、2.3 kb、2.4 kb、2.5 kb、2.6 kb、2.7 kb、2.8 kb、2.9 kb、3.0 kb、3.1 kb、3.2 kb、又はそれ以上を含む。

【0252】

一部の実施形態では、発現カセットは、配列番号 20～24 又は配列番号 45～63 と少なくとも 75%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、又は 100% の同一性を共有するポリヌクレオチド配列を含む。一部の実施形態では、発現カセットは、配列番号 64～75 と少なくとも 75%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、又は 100% の同一性を共有するポリヌクレオチド配列を含む。一部の実施形態では、発現カセットは、配列番号 61 と少なくとも 75%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、又は 100% の同一性を共有するポリヌクレオチド配列を含む。一部の実施形態では、発現カセットは配列番号 61 を含む。一部の実施形態では、発現カセットは、配列番号 62 と少なくとも 75%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、又は 100% の同一性を共有するポリヌクレオチド配列を含む。一部の実施形態では、発現カセットは配列番号 62 を含む。一部の実施形態では、発現カセットは、配列番号 63 と少なくとも 75%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、又は 100% の同一性を共有するポリヌクレオチド配列を含む。一部の実施形態では、発現カセットは配列番号 63 を含む。一部の実施形態では、発現カセットは、配列番号 49 と少なくとも 75%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、又は 100% の同一性を共有するポリヌクレオチド配列を含む。一部の実施形態では、発現カセットは、配列番号 51 と少なくとも 75%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、又は 100% の同一性を共有

するポリヌクレオチド配列を含む。一部の実施形態では、発現カセットは、配列番号 55 と少なくとも 75 %、80 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 %、又は 100 % の同一性を共有するポリヌクレオチド配列を含む。一部の実施形態では、発現カセットは、配列番号 56 と少なくとも 75 %、80 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 %、又は 100 % の同一性を共有するポリヌクレオチド配列を含む。一部の実施形態では、発現カセットは、配列番号 57 と少なくとも 75 %、80 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 %、又は 100 % の同一性を共有するポリヌクレオチド配列を含む。一部の実施形態では、発現カセットは、配列番号 58 と少なくとも 75 %、80 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 %、又は 100 % の同一性を共有するポリヌクレオチド配列を含む。一部の実施形態では、発現カセットは、配列番号 59 と少なくとも 75 %、80 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 %、又は 100 % の同一性を共有するポリヌクレオチド配列を含む。一部の実施形態では、発現カセットは、配列番号 60 と少なくとも 75 %、80 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 %、又は 100 % の同一性を共有するポリヌクレオチド配列を含む。一部の実施形態では、発現カセットは、配列番号 67 と少なくとも 75 %、80 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 %、又は 100 % の同一性を共有するポリヌクレオチド配列を含む。一部の実施形態では、発現カセットは、配列番号 69 と少なくとも 75 %、80 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 %、又は 100 % の同一性を共有するポリヌクレオチド配列を含む。一部の実施形態では、発現カセットは、配列番号 74 と少なくとも 75 %、80 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 %、又は 100 % の同一性を共有するポリヌクレオチド配列を含む。一部の実施形態では、発現カセットは、配列番号 75 と少なくとも 75 %、80 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 %、又は 100 % の同一性を共有するポリヌクレオチド配列を含む。これらの実施形態の一部では、D W O R F (D W O R F オープンリーディングフレーム) をコードする配列は、本明細書中に記載される別のポリペプチドをコードする配列により置換することができ、上で参照された配列同一性は、D W O R F (D W O R F オープンリーディングフレーム) をコードするポリヌクレオチド配列の一部を考慮しない。

10

20

30

40

50

【0253】

一部の実施形態では、発現カセット中の導入遺伝子は、心臓疾患又は障害を治療又は予防する際の使用のためのポリペプチドをコードする。一部の実施形態では、発現カセット中の導入遺伝子は、以下から選択されるポリペプチドをコードする：D W O R F、ジャンクトフィリン（例、J P H 2）、B A G ファミリー分子シャペロン調節因子 3（B A G 3）、アルファークリスタリン B 鎖（C R Y A B）、L M N A（例えばラミン A 及びラミン C アイソフォームなど）、トロポニン I 型 3（T N N I 3）、ホスホランバン（P L N）、リソソーム関連膜タンパク質 2（L A M P 2、例えば L A M P 2 a、L A M P 2 b、及び L A M P 2 c アイソフォーム）、デスモプラキン（D S P、例えば D P I 及び D P I アイソフォームなど）、デスモグレイン 2（D S G 2）、及び接合部プラコグロビン（J U P）、又はこれらのポリペプチドのいずれかのバリエーション（例、それと少なくとも 75 %、少なくとも 85 %、少なくとも 95 %、少なくとも 97 %、又は少なくとも 99 % の配列同一性を有する）。一部の実施形態では、発現カセット中の導入遺伝子は、D W O R F（又はそのバリエーション）をコードする。一部の実施形態では、発現カセット中の導入遺伝子は、J P H 2（例、全長 J P H 2 もしくは J P H 2 の N 末端断片）（又はそのバリエーション）をコードする。一部の実施形態では、発現カセット中の導入遺伝子は、B A G 3（又はそのバリエーション）をコードする。一部の実施形態では、発現カセット中の導入遺伝子は、C R Y A B（又はそのバリエーション）をコードする。一部の実施形態では、発現カセット中の導入遺伝子は、L M N A ラミン A アイソフォーム（又はそのバリエーション）をコードする。一部の実施形態では、発現カセット中の導入遺伝子は、L M N A ラミン C アイソフォーム（又はそのバリエーション）をコードする。一部の実施形態では、発現カセット中の導入遺伝子は、T N N I 3（又はそのバリエーション）をコードする。一部の実施形態では、

発現カセット中の導入遺伝子は、P L N（又はそのバリエーション）をコードする。一部の実施形態では、発現カセット中の導入遺伝子は、L A M P 2 a（又はそのバリエーション）をコードする。一部の実施形態では、発現カセット中の導入遺伝子は、L A M P 2 b（又はそのバリエーション）をコードする。一部の実施形態では、発現カセット中の導入遺伝子は、L A M P 2 c（又はそのバリエーション）をコードする。一部の実施形態では、発現カセット中の導入遺伝子は、D S P D P I アイソフォーム（又はそのバリエーション）をコードする。一部の実施形態では、発現カセット中の導入遺伝子は、D S P D P I I アイソフォーム（又はそのバリエーション）をコードする。一部の実施形態では、発現カセット中の導入遺伝子は、D S G 2（又はそのバリエーション）をコードする。一部の実施形態では、発現カセット中の導入遺伝子は、J U P（又はそのバリエーション）をコードする。一部の実施形態では、発現カセット中の導入遺伝子は、ヒトポリペプチド（例えば本明細書中に記載される任意のヒトポリペプチドなど）をコードする。

10

【0254】

一部の実施形態では、本明細書中に記載される発現カセットは、導入遺伝子の心臓細胞特異的発現に導く。一部の実施形態では、本明細書中に記載される発現カセットは、導入遺伝子の心筋細胞特異的発現に導く。一部の実施形態では、本明細書中に記載される発現カセットは、心臓細胞（例、心筋細胞）における導入遺伝子の高発現、及び他の細胞における低又は無発現（例、肝臓細胞における低又は無発現、心臓の筋肉細胞を除く筋肉細胞における低又は無発現、心臓線維芽細胞における低又は無発現）を可能にする。一部の実施形態では、本明細書中に記載される発現カセットは、対象の心組織（例、ヒト心臓）における導入遺伝子の高発現を可能にする。一部の実施形態では、本明細書中に記載される発現カセットは、心臓以外の対象の組織における（例、肝臓における又は心臓のものを除く筋肉における）導入遺伝子の無又は低発現を可能にする。「高」及び「低」は、互いに相対的であり得る、例えば、心臓細胞（例、心筋細胞）及び／又は心組織における導入遺伝子の発現は、他の細胞及び組織（例、肝臓、心臓を除く筋肉）におけるその発現よりも少なくとも2倍、5倍、10倍、15倍、20倍、50倍、100倍、150倍、又は200倍高くてもよい。

20

30

40

50

【表 1 - 1】

表 1. 例証的な発現カセット配列

発現カセット	配列
pCR-MD1 別個の配列エレメントが太字で示されており、ITR、hcTnTp、DWORF（それも下線付き）、WPRE、ポリA（hGHpA）、ITRから始まる。	CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAGCCCGGGCGTCGGGCGACCTT TGGTCGCCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACCTCCATCA CTAGGGGTTCTCTGTAGTTAATGATTAAACCCGCCATGCTACTTATCTACGTAGCCATGCT CTAGGAAGATCGGAATTCGCCCTTAAAGTCATGGAGAAGACCCACCTTGCAGATGTCCTC ACTGGGGCTGGCAGAGCCGGCAACCTGCCTAAGGCTGCTCAGTCCATTAGGAGCCAGTA GCCTGGAAGATGCTTTACCCCCAGCATCAGTTCAAGTGGAGCAGCACATAACTCTTGC CCTCTGCCTTCCAAGATTCTGGTGCTGAGACTTATGGAGTGTCTTGGAGGTTGCCTTCT GCCCCCAACCTGCTCCAGCTGGCCCTCCAGGCCTGGGTTGCTGGCCTCTGCTTTA TCAGGATTCTCAAGAGGGACAGCTGGTTTATGTTGCATGACTGTTCCCTGCATATCTGC TCTGGTTTTAAATAGCTTATCTGAGCAGCTGGAGGACCACATGGGCTTATATGGCGTGG GGTACATGTTCTGTAGCCTTGTCCCTGGCACCTGCCAAAATAGCAGCCAACACCCCCC ACCCCCACCGCCATCCCCTGCCCCACCCGTCCCTGTCGCACATTCTCCCTCCGCAG GGCTGGCTACCCAGCCCCAGCCCATGCTGCTTAAAGCCCTCTCCATCCTCTGCCT CACCAGTCCCCGCTGAGACTGAGCAGACGCCTCCA <u>GCGGCCGCCGCCACATGGCTG</u> <u>AGAAAGAGTCAACATCACCACACCTCATGGTCCCATTCTTCTCCTGGTTGGATGGATT</u> <u>GTAGGCTGCATCATCGTTATTACATTGTCTTCTTCTAAAGCTTTGGATCCAATCAAC</u> CTCTGGATTACAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAACTATGTTGCTCCTTTT ACGCTATGTGGATACGCTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTATGGC TTTCATTTTCTCCTCCTTGATAAATCCTGGTTGCTGTCTCTTTATGAGGAGTTGTGGC CCGTTGTCAGGCAACGTGGCGTGGTGTGACTGTGTTTGTGACGCAACCCCCACTGGT TGGGGCATTGCCACCACCTGTCAGCTCCTTTCCGGGACTTTGCTTTCCCCCTCCCTAT TGCCACGGCGGAACATCGCCGCCTGCCTTGCCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGCTGT TGGGCACTGACAATTCCGTGGTGTGTCGGGGAAATCATCGTCCTTTCTTGGCTGCTC GCCTGTGTTGCCACCTGGATTCTGCGCGGGACGTCCTTCTGCTACGTCCTTCGGCCCT CAATCCAGCGGACCTTCTTCCCGCGCCTGCTGCCGCTCTGCGGCTCTTCCGCGTC TTCGAGATCTGCCTCGACTGTGCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGGCCCTCCC CCGTGCCTTCTTGACCTGGAAGGTGCCACTCCACTGTCCTTTCCTAATAAAATGAG GAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGTGGGGTGGGGCA GGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGCTGGGGA <u>CTCGAGTTAAG</u> <u>GGCGAATTCGGATTAGGATCTTCTTAGAGCATGGCTACGTAGATAAGTAGCATGGCGGG</u> <u>TTAATCATTAACTACAAGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGC</u> TCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAAAGGTCGCCCGACGCCGGGCTTTGCCCGGG CGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAG (配列番号20)
pCR-MD2	CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAGCCCGGGCGTCGGGCGACCTTT GGTCGCCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACCTCCATCACT AGGGGTTCTTGTAGTTAATGATTAAACCCGCCATGCTACTTATCTACGTAGCCATGCTCT AGGAAGATCGGAATTCGCCCTTAAGAGAGGACCCTTCAAGGACATTAGTGGTGGAGGCA GCATAGTAGCTCCAAGGCAGAGGATTGAGAGAAGAGTTTGAAGACTGGGAAGGCGGGA CACATGATTGGGTGATGGGAGAAGGGGGCAGAGAATAGCGAGATTGCTTTCTTTGCCAC GGAGAAACAGAGGAGTGTGGATCATGAATGGCAAGATCTTAAAGTCCAGGGGGGTCA TGGAGGAGGGGAGGCCTGCTCCAGAGGAGGACCTTCTGCTTCAGAGCCAAGCAGGAC CTAGGCTGTGAAGATTCGGAGAAAGAGATGGAGGGGAGAGTCAGCTCAGCTGCTTACTGG CTTGCTTTCTCCTGTCTCTTTTCATTTTCATAATCTACCAAACCTGCAATGGGCCAGCC

10

20

30

40

【表 1 - 2】

	TTGAACATACAAGTGCATGTGCATGGTCAGACACAGGCAAGCAAGCAAGACCCCTAGGCC TGACCTATGCATCTGCAATCTAGTAGGTTTAGCAGATCATAGCCCCGCACTGCTTGATTT TAAAGCCGTTAGGGGATGACCTTTGACAGTCCGCATCACCCTCTCACACAACGAGCGCC TGTTCAGGTTCTTGACTGGAAGTTCTACCTTGTATCTGGCCTCCTGTAGCAGTTTCAGT CCATTCCCTGTGAGGAGGGTGTGCCACATGGCTTTGGGGGTCATGGAGAAGACCCACCTT GCAGATGTCTCACTGGGGCTGGCAGAGCCGGCAACCTGCCTAAGGCTGCTCAGTCCATT AGGAGCCAGTAGCCTGGAAGATGTCTTTACCCCCAGCATCAGTTCAAGTGGAGCAGCACA TAACTCTTGCCCTCTGCCTTCCAAGATTCTGGTGCTGAGACTTATGGAGTGTCTTGGAGG TTGCCCTTGCCCCCAACCTGCTCCAGCTGGCCCTCCAGGCCTGGGTTGCTGGCCT CTGCTTTATCAGGATTCTCAAGAGGGACAGCTGGTTTATGTTGCATGACTGTTCCCTGCA TATCTGCTCTGGTTTTAAATAGCTTATCTGAGCAGCTGGAGGACCACATGGGCTTATATG GCGTGGGTACATGTTCTGTAGCCTTGTCCCTGGCACCTGCCAAATAGCAGCCAAACAC CCCCACCCCAACCGCATCCCCTGCCCCACCCGTCCCTGTGCGACATTCTCCCTCC GCAGGGCTGGCTCACCAGGCCCCAGCCACATGCCTGCTTAAAGCCCTCTCCATCCTCTG CCTCACCAGTCCCCGCTGAGACTGAGCAGACGCCTCCAGGATCTGTCGGCAGCTGCTGT TCTGAGGTAAGGCTCGGGCAGGGCTCTGGGAAGAGGAGAGCAGAGAATGGACGGGGAGA TGTGAGGGTCTTGGGCCCTGGCATATTTACCCAGAGTCTGCCGTGTGCCGAGAAGTCCA TGGCCCCCTCCTGGTGGAGGCCACACTTCAGAGGACAGGTTGCCAGGCTGGGCTCCAAGA TTGGTACAATAGAGCAGAGAGAGGAGTCTGCTGCGACGCTGCCCTTCGCCCCGTGCCCGCT CCGCCCGCGCTCGCGCCGCCCGCCCGGCTCTGACTGACCGGCTTACTCCACAGGTGA GCGGGCGGACGGCCCTTCTCTCCGGGCTGTAATTAGCGCTTGGTTTAATGACGGCTTG TTTCTTTCTGTGGCTGCGTGAAGCCTTGAGGGGCTCCGGGAGCTAGAGCCTCTGCTAA CCATGTTTCATGCCTTCTTCTTTTCTACAGCTCCTGGGCAACGTGCTGGTTATTGTGCT GTCTCATCTTTTGGCAAAGAATTCCCAATCGATAACCAATCGATACAGATCTAGCGGCC GCGCCGCCACCATGGCTGAGAAAGAGTCAACATCACCACACCTCATGGTTCCCATCTTC TCCTGGTTGGATGGATTGTAGGCTGCATCATCGTTATTTACATTGTCTTCTTCTAACCAG AGGTTGATTGGATCCAAGCTTTGGATCCAATGGATCCAATCAACCTCTGGATTACAAAAT TTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAACATATGTTGCTCCTTTTACGCTATGTGGATACGC TGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTATGGCTTTCATTTTCTCCTCCTT GTATAAATCCTGGTTGCTGTCTCTTATGAGGAGTTGTGGCCGTTGTCAGGCAACGTGG CGTGGTGTGCACTGTGTTTGTGACGCAACCCCACTGGTTGGGGCATTGCCACCACTG TCAGCTCCTTTCCGGGACTTTCGCTTCCCCCTCCCTATTGCCACGGCGGAACCTCATCGC CGCTGCTTGGCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACTGACAATTCCGTGGT GTTGTGCGGGAAATCATCGTCTTTCCTTGGCTGCTCGCCTGTGTTGCCACCTGGATTCT GCGCGGGACGTCTTCTGCTACGTCCCTTCGGCCCTCAATCCAGCGGACCTTCTTCCCG CGGCTGCTGCCGGCTCTGCGGCCTTTCGCGCTTTCGAGATCTGCCTCGACTGTGCCT TCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGCCCTCCCCCGTGCCTTCTTGACCCTGGAAGGT GCCACTCCCACTGCTCTTTCCTAATAAAATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGG TGTCATTCTATTCTGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGAGGATTGGGAAGAC AATAGCAGGCATGCTGGGGACTCGAGTTAAGGGCGAATTCCCGATTAGGATCTTCTAGA GCATGGCTACGTAGATAAGTAGCATGGCGGGTTAATCATTAACTACAAGGAACCCCTAGT GATGGAGTTGGCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAAA GGTCGCCCCGACCGCGGGCTTGGCCGGGCGGCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAG (配列番号21)	10
	CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAGCCCGGGCTCGGGCGACCTTT GGTCGCCCCGCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAATCCATCACT AGGGGTTCTTGTAGTTAATGATTAAACCGCATGCTACTTATCTACGTAGCCATGCTCT	20
pCR-HD1	CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAGCCCGGGCTCGGGCGACCTTT GGTCGCCCCGCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAATCCATCACT AGGGGTTCTTGTAGTTAATGATTAAACCGCATGCTACTTATCTACGTAGCCATGCTCT	30
		40

【表 1 - 3】

	AGGAAGATCGGAATTCGCCCTTAAGGTCATGGAGAAGACCCACCTTGCAGATGTCCTCAC TGGGGCTGGCAGAGCCGGCAACCTGCCTAAGGCTGCTCAGTCCATTAGGAGCCAGTAGCC TGGAAAGATGTCCTTACCCCCAGCATCAGTTCAAGTGGAGCAGCACATAACTCTTGCCCTC TGCCTTCCAAGATTCTGGTGTGAGACTTATGGAGTGTCTTGGAGGTGCGCTTCTGCCCC CCAACCTGCTCCCAGCTGGCCCTCCCAGGCCTGGGTTGCTGGCCTCTGCTTTATCAGGA TTCTCAAGAGGGACAGCTGGTTTATGTTGCATGACTGTTCCCTGCATATCTGCTCTGGTT TTAAATAGCTTATCTGAGCAGCTGGAGGACCACATGGGCTTATATGGCGTGGGGTACATG TTCCTGTAGCCTTGTCCCTGGCACCTGCCAAAATAGCAGCCAACACCCCCACCCCCACC GCCATCCCCCTGCCCCACCCGTCCCTGTGCGACATTCTCCCTCCGCAGGGCTGGCTCA CCAGGCCCCAGCCACATGCCTGCTTAAAGCCCTCTCCATCCTCTGCCTCACCCAGTCCC CGCTGAGACTGAGCAGACGCCTCCAGCGGCCGCCACCATTGGCAGAGAAGGCTGGAA GCACTTTCTCTCACCTGCTCGTGGCGATTTTGCTTTTGATTGGGTGGATAGTTGGCTGTA TCATAATGATCTACGTTGCTTTTATAGAAAGCTTTGGATCCAATCAACCTCTGGATTAC AAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAACATATGTTGCTCCTTTTACGCTATGTGGA TACGCTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTATGGCTTTTACCTTTCTCC TCCTTGATATAAATCCTGGTTGCTGTCTTTATGAGGAGTTGTGGCCCGTTGTCAGGCAA CGTGGCGTGGTGTGCACTGTGTTTGTGACGCAACCCCACTGGTTGGGGCATTGCCACC ACCTGTCAGCTCCTTTCCGGGACTTTGCTTTCCCTTCCCTATTGCCACGGCGGAATC ATCGCCGCTGCTTGGCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACTGACAATTCC GTGGTGTGTGCGGGAAATCATGTCCTTTCTTGGCTGCTCGCCTGTGTTGCCACCTGG ATTCTGCGCGGACGTCCTTCTGCTACGTCCTTCCGCCCTCAATCCAGCGGACCTTCCT TCCCGCGGCTGCTGCGGCTCTGCGGCTCTTCCGCGCTTCGAGATCTGCCTCGACTG TGCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGGCCCTCCCGTGCTTCTTGACCCTGG AAGGTGCCACTCCCACTGTCTTTCTAATAAAATGAGGAAATGCATCGCATTGTCTGA GTAGGTGTCTATTCTGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGAGGATTGGG AAGACAATAGCAGGCATGCTGGGACTCGAGTTAAGGGCAATTCCCGATTAGGATCTTC CTAGAGCATGGCTACGTAGATAAGTAGCATGGCGGGTTAATCATTAACTACAAGGAACCC CTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGA CCAAAGGTCGCCCGACGCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGC AG (配列番号22)	10
pCR-HD2	CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAGCCCGGGCTCGGGCGACCTTT GGTCGCCCGGCCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACCTCCATCACT AGGGGTTCCCTTGTAGTTAATGATTAAACCGCCATGCTACTTATCTACGTAGCCATGCTCT AGGAAGATCGGAATTCGCCCTTAAGAGAGGACCTTTCAAGGACATTAGTGGTGGAGGCA GCATAGTAGCTCCCAAGCGAGAGGATTGAGAGAAGAGTTTGAGGACTGGGAAGGCGGGA CACATGATTGGGTGATGGGAGAAGGGGGCAGAGAATAGCGAGATTGCTTTCTTTGCCAC GGAGAAACAGAGGAGTGTGGATCATGAATGGGCAAGATCTTAAAGTCCAGGGGGGTCA TGGAGGAGGGGAGGGCTGCTCCAGAGGAGGACCTTCTGCTTCAAGCCAAGCAGGAC CTAGGCTGTGAAGATTGAGAGAAAGAGATGGAGGGGAGAGTCAGCTCAGCTGCTTACTGG CTTGCTTTCTCTGTCTCTTTTATTTTCTAATCTACCAAACCTGCAATGGGCCAGCC TTGAACATACAAGTGCATGTGCATGGTCAGACACAGGCAAGCAAGCAAGACCCCTAGGCC TGACCTATGCATCTGCAATCTAGTAGGTTTAGCAGATCATAGCCCCGCACTGCTTGATTT TAAAGCCGTTAGGGGATGACCTTTGACAGTCCGCATACCCCTCTCACACAACGAGCGCC TGTTCAGGTTCTTACTGGAAGTTCTACCTTGTATCTGGCCTCCTGTAGCAGTTTCACT CCATTCCCTGTGAGGAGGGTGTGCCACATGGCTTTGGGGGTGATGGAGAAGACCCACCTT GCAGATGTCCTCACTGGGGCTGGCAGAGCCGGCAACCTGCCTAAGGCTGCTCAGTCCATT AGGAGCCAGTAGCTGGAAGATGTCTTTACCCCCAGCATCAGTTCAAGTGGAGCAGCACA	30
		40

【表 1 - 4】

	TAACTCTTGCCCTCTGCCTTCCAAGATTCTGGTGTGAGACTTATGGAGTGTCTTGAGG TTGCCTTCTGCCCCCAACCTGTCTCCAGCTGGCCCTCCAGGCCTGGGTGTCTGGCCT CTGCTTTATCAGGATTCTCAAGAGGGACAGCTGGTTTATGTTGCATGACTGTTCCCTGCA TATCTGCTCTGGTTTTAAATAGCTTATCTGAGCAGCTGGAGGACCACATGGGCTTATATG GCGTGGGGTACATGTTCTGTAGCCTTGTCCTGGCACCTGCCAAAATAGCAGCCAACAC CCCCCACCCCAACCGCATCCCCCTGCCCCACCCGTCCCCTGTGCGACATTCTCCCTCC GCAGGGCTGGCTACACAGGCCCCAGCCCACATGCCTGCTTAAAGCCCTCTCCATCCTCTG CCTCACCCAGTCCCCGTGAGACTGAGCAGACGCCTCCAGGATCTGTCCGCAGCTGCTGT TCTGAGGTAAGGCTCGGGCAGGGCTCTGGGAAGAGGAGAGCAGAGAATGGACGGGGAGA TGTGAGGGTCTTGGGCCCTGGCATATTTACCCAGAGTCTGCCTGTGTCCGCAGAAGTCCA TGGCCCTCCTGGTGGAGGCCACACTTCAGAGGACAGGTTGCCAGGTCTGGGCTCCAAGA TTGGTACAATAGAGCAGAGAGAGGAGTCTGCTGCGACGCTGCCTTCGCCCCGTGCCCCGT CCGCCGCCCTCGCGCCGCCCGCCCGGCTCTGACTGACCGCTTACTCCACAGGTGA GCGGGCGGACGGCCCTTCTCCTCCGGGCTGTAATTAGCGCTTGTTTAAATGACGGCTTG TTTCTTTCTGTGGCTGCGTGAAAGCCTTGAGGGGCTCCGGGAGCTAGAGCCTCTGCTAA CCATGTTTCATGCCTTCTTCTTTTCTACAGCTCCTGGGCAACGTGCTGGTTATTGTGCT GTCTCATCTTTTGGCAAAGAATTCCCAATCGATACCCAATCGATACAGATCTAGCGGCC GCGCCGCCACCATGGCAGAGAAGGCTGGAAGCACTTCTCTCACCTGCTCGTGCCGATTT TGCTTTTGATTGGGTGGATAGTTGGCTGTATCATAATGATCTACGTTGTCTTTTCATAGC CAGAGGTTGATTGGATCCAAGCTTTGGATCCAATGGATCCAATCAACCTCTGGATTACAA AATTTGTGAAAGATTGACTGGTATCTTAACTATGTTGCTCCTTTTACGCTATGTGGATA CGCTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTATGGCTTTTCAATTTCTCCTC CTTGTATAAATCCTGGTTGCTGTCTCTTTATGAGGAGTTGTGGCCGTTGTGAGGCAACG TGGCGTGGTGTGCACTGTGTTGTGCTGACGCAACCCCACTGGTTGGGGCATTGCCACCAC CTGTCAGCTCCTTCCGGGACTTTGCTTTCCCCCTCCCTATTGCCACGGCGGAACCTCAT CGCCGCTGCTTCCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACTGACAATTCCGT GGTGTTGTGCGGGAAATCATGTCCTTTCTTGGCTGCTCGCTGTGTTGCCACCTGGAT TCTGCGCGGGACGTCCTTCTGCTACGTCCTTCCGGCCTCAATCCAGCGGACCTTCCTTC CCGCGGCTGCTGCCGGCTCTGCGGCTCTTCCGCGCTTCGAGATCTGCCTCGACTGTG CCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGGCCCTCCCCCGTGCCTTCCTTGACCCTGGAA GGTGCCACTCCCACTGTCCTTTCTAATAAAATGAGGAAATGTCATCGCATTGTCTGAGT AGGTGTCATTCTATTCTGGGGGTGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAA GACAATAGCAGGCATGCTGGGGAATCGAGTTAAGGGCGAATTCCTGATTAGGATCTTCCT AGAGCATGGCTACGTAGATAAGTAGCATGGCGGTTAATCATTAACTACAAGGAACCCCT AGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGCGACC AAAGGTCGCCCCGACCCCGGCTTTGCCCGGGCGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAG (配列番号23)	10
	CTGCGGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGCAAAAGCCCGGCGTCGGGCGACCTTT GGTGCCCCGGCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCAGAGAGGAGTGGCCAATCCATCACT AGGGGTTCTTGTAGTTAATGATTAAACCGCCATGCTACTTATCTACCAGGTAATGGGG ATCCTCTAGAACTATAGCTAGAAATCGCCCTTACGGGCCCCCCTCGAGGTCGGGATAAA AGCAGTCTGGGCTTTACATGACAGCATCTGGGGCTGCGGCAGAGGGTCGGGTCCGAAGC GCTGCCTTATCAGCGTCCCCAGCCCTGGGAGGTGACAGCTGGCTGGCTTGTGTACGCCCC TCGGGCACTACGTATCTCCGTCCGACGGGTTAAAAATAGCAAACTCTGAGGCCACACA ATAGCTTGGGCTTATATGGGCTCCTGTGGGGGAAGGGGAGCACGGAGGGGGCCGGGGCC GCTGCTGCCAAAATAGCAGCTCACAAGTGTGCAATCTCTCTGCGCGCCGGGCACATTC CTGCTGGCTCTGCCCGCCCCGGGGTGGGCGCCGGGGGACCTTAAAGCCTCTGCCCCCA	40

	AGGAGCCCTTCCCAGACAGCCGCCGCCGACCCACCCGCTCCGTGGGACGATCCCCGAAGCTC TAGAGCTTTATTGCGGTAGTTTATCACAGTTAAATTGCTAACGCAGTCAGTGCTTCTGAC ACAACAGTCTCGAAGTTAAGCTGCAGAAGTTGGTCGTGAGGCACTGGGCAGGTAAGTATC AAGGTTACAAGACAGGTTTAAAGGAGACCAATAGAACTGGGCTTGTGAGACAGAGAAGA CTCTTGCGTTTCTGATAGGCACCTATTGGTCTTACTGACATCCACTTTGCCTTTCTCTCC ACAGGTGTCCACTCCCAGTTCAATTACAGCTCTTAAGGCTAGAGTACTTAATACGACTCA CTATAGGCTAGCCGCCACCATTGGCTGAGAAAAGAGTCAACATCACCACACCTCATGGTTCC CATTCTTCTCCTGGTTGGATGGATTGTAGGCTGCATCATCGTTATTTACATTGTCTTCTT CTAACGGCCGCGCGGATCCAGACATGATAAGATACATTGATGAGTTTGGACAAACCACAA CTAGAATGCAGTGAAAAAATGCTTTATTTGTGAAATTTGTGATGCTATTGCTTTATTTG TAACCATTATAAGCTGCAATAAACAAGTTAACAACAACAATTGCATTCATTTTATGTTTC AGGTTACAGGGGAGGTGTGGGAGGTTTTTGTAGTCAGCCGGGCGGCTCGAGGACGGGGT GAACTACGCCTGAGGATCCGATCTTTTCCCTCTGCCAAAAATATGGGGACATCATGAA GCCCCCTTGAGCATCTGACTTCTGGCTAATAAAGGAAATTTATTTTCATTGCAATAGTGTG TTGGAATTTTTTGTGTCTCTCACTCGGAAGCAATTTCGTTGATCTGAATTCGACCACCCA TAATACCCATTACCCTGGTAGATAAGTAGCATGGCGGGTTAATCATTAACTACAAGGAAC CCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGC GACCAAAGGTCGCCCAGCGCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCTCAGTGAGCGAGCGAGCGC GCAG (配列番号24)
pHZ15	CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCGGGCAAAGCCCGGGCGTCGGGCGACCTTT GGTCGCCCGGCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATCACT AGGGGTTCCTTGTAGTTAATGATTAACCCGCCATGCTACTTATCTACGTAGCCATGCTCT AGGAAGATCGGAATTCGCCCTTAAGAACTGGCCTGCCCGAGACCAAACGTGCGGAACGTA GTTAAGTGTTAGAGGTAGGATTTGAAGCCTGTGATCATTCTGATTCTCCTTTTCTCTAC GTCTGCTTCTGTCAATGGGCATCCTCACTGTCAAATGCAGATGGTACAGCAGGGCTTGG TCTCAGCCAGGCAGGCCTCTCCCCAGTCTCCATGGCTCAGCTGTCCAGCAGTTTCATCCC TAGACCATCCCAAACATGGTTGAGAAGCTCTGAGGGGAGGACCCAGCACTGCCCGGCCCC TGAAGATAATCAGCAGTCTGTCTCAGCATATCAATCCAAGCCCACTCTAGACAGAGATGC CGGTGCCAGTTTTCTATTTTAACTGGTGTGAACTGAAGGAAAAGCAGCATTAGAAG TCCAAGCAGTCATGGAGAAGACCCACCTTGAGATGTCTCTCACTGGGGCTGGCAGAGCCG GCAACCTGCCTAAGGCTGTCTCAGTCCATTAGGAGCCAGTAGCCTGGAAGATGTCTTTACC CCCAGCATCAGTTCAAGTGGAGCAGCACATAACTCTTGCCCTCTGCGCTTCCAAGATTCTG GTGCTGAGACTTATGGAGTGTCTTGGAGGTTGCCCTCTGCCCCCAACCCTGCTCCCAGC TGGCCCTCCCAGGCCTGGGTTGCTGGCCTCTGCTTTATCAGGATTCTCAAGAGGGACAGC TGGTTTATGTTGCATGACTGTTCCCTGCATATCTGCTCTGGTTTTAAATAGCTTATCTGA GCAGCTGGAGGACCACATGGGCTTATATGGCGTGGGGTACATGTTCTGTAGCCTTGTC CTGGCACCTGCCAAAAATAGCAGCCAACACCCCCACCCCCACCGCCATCCCCCTGCCCA CCCGTCCCCTGTGACATTCCTCCCTCCGAGGGCTGGCTCACCAGGCCCCAGCCCCACA TGCCCTGCTTAAAGCCCTCTCCATCCTCTGCCTCACCAGTCCCCGTGAGACTGAGCAGA CGCCTCCAGCGGCCCGCCGACCATGGCTGAGAAAAGATCAACATCACCACACCTCATG GTTCCCATTTCTCTCTGGTTGGATGGATTGTAGGCTGCATCATCGTTATTTACATTGTG TTCTTCTAAAAGCTTTGGATCCAATCAACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGAC TGGTATTCTTAACTATGTTGCTCCTTTTACGCTATGTGGATACGCTGCTTTAATGCCTTT GTATCATGCTATTGCTTCCCGTATGGCTTTTCAATTTCTCCTCTGTATAAATCCTGGTT GCTGTCTCTTTATGAGGAGTTGTGGCCCGTTGTACGGCAACGTGGCGTGGTGTGCACTGT GTTTGTGACGCAACCCCCACTGGTTGGGGCATTGCCACCACCTGTGAGCTCCTTTCCGG GACTTTTCGCTTTCCCCCTCCCTATTGCCACGGCGGAACATCGCCGCTGCCTTGCCCG

40

【表 1 - 6】

	CTGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACTGACAATTCCGTGGTGTGTGCGGGAAATC ATCGTCCCTTTCCCTTGGCTGCTCGCCTGTGTTGCCACCTGGATTCTGCGCGGGACGTCCTT CTGCTACGTCCCTTCGGCCCTCAATCCAGCGGACCTTCCCTCCCGCGGCCTGCTGCCGGC TCTGCGGCCTCTTCCGCGTCTTCGAGATCTGCCTCGACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCA TCTGTTGTTTGGCCCTCCCCCGTGCTTCCCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCAGTGTG CTTTCCTAATAAAATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTG GGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGCT GGGGACTCGAGTTAAGGGCGAATTCCCGATTAGGATCTTCTAGAGCATGGCTACGTAGA TAAGTAGCATGGCGGGTTAATCATTAACAAGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCAC TCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAAAGGTGCGCCGACGCCC GGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAG (配列番号45)	10
pHZ16	CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAGCCCGGGCGCTCGGGCGACCTTT GGTCGCCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACCTCCATCACT AGGGGTTCCTTGTAGTTAATGATTAAACCGCCATGCTACTTATCTACGTAGCCATGCTCT AGGAAGATCGGAATTCGCCCTTAAGAACTGGCCTGCCCGAGACCAAACGTGCGGAACGTA GTTAAGTGTTAGAGGTAGGATTGAAGCCTGTCGATCATTCTGATTCTCCTTTTCTCTAC GTCTGCTTCTGTCAATGGGCATCCTCACTGTCAAATGCAGATGGTACAGCAGGGCTTGG TCTCAGCCAGGCAGGCCTCTCCCCAGTCTCCATGGCTCAGCTGTCCAGCAGTTTCATCCC TAGACCATCCCAAACATGGTTGAGAAGCTCTGAGGGGAGGACCCAGCACTGCCCGGCCCC TGAAGATAATCAGCAGTCCTGCTCAGCATATCAATCCAAGCCCACTCTAGACAGAGATGC CGGTGCCCAGTTTCTATTTTAACTGGTGTGAAGTGAAGGAAAAGCACAGCATTAGAAG TCCAAGCACCTTCAGATTAATAAATAAGGTAAGGGCCATGTGGGTAGGGGAGGTGGT GTGAGACGGTCTGTCTCTCTCTATCTGCCCATCGGCCCTTTGGGGAGGAGGAATGTGC CCAAGGACTAAAAAAGGCCCTGGAGCCAGAGGGGCGAGGGCAGCAGACCTTTCATGGGC AAACCTCAGGGCTGCTGTGTCATGGAGAAGACCCACCTTGCAGATGTCTCACTGGGGC TGGCAGAGCCGCAACCTGCCCTAAGGCTGCTCAGTCCATTAGGAGCCAGTAGCCTGGAAG ATGTCTTTACCCCAAGCATCAGTTCAAGTGGAGCAGCACATAACTCTTGCCCTCTGCCTT CCAAGATTCTGGTGTGAGACTTATGGAGTGTCTTGGAGGTTGCCTTCTGCCCCCAACC CTGCTCCCAGCTGGCCCTCCAGGCCTGGGTTGCTGGCCTCTGCTTTATCAGGATTCTCA AGAGGGACAGCTGGTTTATGTTGCATGACTGTTCCCTGCATATCTGCTCTGGTTTTAAAT AGCTTATCTGAGCAGCTGGAGGACCACATGGGCTTATATGGCGTGGGGTACATGTTCTTG TAGCCTTGTCCCTGGCACCTGCCAAAATAGCAGCCAACACCCCCACCCCCACCGCCATC CCCCTGCCCAACCCGTCCCCTGTGCGCACATTCCCTCCCGAGGGGTGGCTCACCAGGC CCCAGCCACATGCCTGCTTAAAGCCCTCTCCATCCTCTGCCTCACCAGTCCCCGCTGA GACTGAGCAGACGCCTCCAGCGGCCGCCGCCACCATGGCTGAGAAAGAGTCAACATCAC CACACCTCATGGTTCCCATTTCTCTCTGTTGGATGGATTGTAGGCTGCATCATCGTTA TTTACATTGTCTTCTTCTAAAGCTTTGGATCCAATCAACCTCTGGATTACAAAATTTGT GAAAGATTGACTGGTATTCTTAAGTATGTTGCTCCTTTACGCTATGTGGATACGCTGCT TTAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTATGGCTTTTCTCTCTCTGTTAT AAATCCTGGTTGCTGTCTTTTATGAGGAGTTGTGGCCCGTTGTCAGGCAACGTGGCGTG GTGTGCACTGTGTTTGTGACGCAACCCCACTGGTTGGGGCATTGCCACCACCTGTCAG CTCCTTTCCGGGACTTTCGCTTTCCCTCCCTATTGCCACGGCGGAACATCGCCGCC TGCTTGGCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTGGGCACTGACAATCCGTGGTGTG TCGGGGAATCATCGTCTTTCTTTGGCTGCTCGCTGTGTTGCCACCTGGATTCTGCGC GGGACGTCCTTCTGTACGTCCTTTCGGCCCTCAATCCAGCGGACCTTCTTCCCGCGGC CTGCTGCCGGCTCTGCGGCCCTTCCGCGTCTTCGAGATCTGCCTCGACTGTGCCTTCTA GTTGCCAGCCATCTGTGTTTGGCCCTCCCCCGTGCTTCTTGACCCTGGAAGGTGCCA	20 30 40

【表 1 - 7】

	CTCCCACTGTCTTTCTTAATAAAATGAGGAAATGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTC ATTCTATTCTGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGAGGATTGGGAAGACAATA GCAGGCATGCTGGGGACTCGAGTTAAGGGCGAATTCCCGATTAGGATCTTCTAGAGCAT GGCTACGTAGATAAGTAGCATGGCGGGTTAATCATTAACTACAAGGAACCCCTAGTGATG GAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAAGGTC GCCCGACGCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGAG (配列 番号46)
pHZ17	CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCGGGCAAAGCCCGGGCGTCGGGCGACCTTT GGTCGCCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACCTCCATCACT AGGGGTTCTTGTAGTTAATGATTAAACCCGCCATGCTACTTATCTACGTAGCCATGCTCT AGGAAGATCGGAATTCGCCCTTAAGCCTTCAGATTAAAAATACTAAGGTAAGGGCCATG TGGGTAGGGGAGGTGGTGTGAGACGGTCTGTCTCTCTCTATCTGCCCATCGGCCCTTT GGGGAGGAGGAATGTGCCAAGGACTAAAAAAGGCCCTGGAGCCAGAGGGGCGAGGGCA GCAGACCTTTCATGGGCAAACCTCAGGGCTGCTGTCTCATGGAGAAGACCCACCTTGCA GATGTCTCACTGGGGCTGGCAGAGCCGGCAACCTGCCTAAGGCTGCTCAGTCCATTAGG AGCCAGTAGCCTGGAAGATGTCTTTACCCCGAGCATCAGTTCAAGTGGAGCAGCATAAA CTCTTGCCCTCTGCCTTCCAAGATTCTGGTGTGAGACTTATGGAGTGTCTTGGAGGTTG CCTTCTGCCCCCAACCTGCTCCAGCTGGCCCTCCAGGCCTGGGTTGCTGGCCTCTG CTTTATCAGGATTCTCAAGAGGGACAGCTGGTTTATGTTGCATGACTGTTCCCTGCATAT CTGCTCTGGTTTTAAATAGCTTATCTGAGCAGCTGGAGGACCACATGGGCTTATATGGCG TGGGTACATGTTCTGTAGCCTTGTCCTGGCACCTGCCAAAATAGCAGCCAACACCCC CCACCCCAACGCCATCCCCTGCCCAACCGTCCCCTGTGCGACATTCTCCCTCCGCA GGGCTGGCTCACCAGGCCCGAGCCACATGCCTGCTTAAAGCCCTCTCCATCCTCTGCCT CACCAGTCCCGCTGAGACTGAGCAGACGCCTCCAGCGGCCGCCGCCACCATGGCTGA GAAAGAGTCAACATCACCACACCTCATGGTTCCCATTTCTCTCTGGTTGGATGGATTGT AGGCTGCATATCGTTATTTACATTGTCTTCTTCTAAAGCTTTGGATCCAATCAACCTC TGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAACTATGTTGCTCCTTTTACGC TATGTGGATACGCTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTATGGCTTTCA TTTTCTCCTCCTGTATAAATCCTGGTTGCTGTCTCTTATGAGGAGTTGGGCCCGTTG TCAGGCAACGTGGCGTGGTGTGCACTGTGTTTGTGACGCAACCCCACTGGTTGGGGCA TTGCCACCACCTGTCACTCCTTTCCGGGACTTTCGCTTCCCCCTCCCTATTGCCACGG CGGAACATCATGCCGCTGCTTGCCCGCTGTGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACTG ACAATTCGTGGTGTGTGTCGGGAAATCATCGTCCTTTCTTGGCTGCTCGCCTGTGTTG CCACCTGGATTCTGCGCGGGACGTCCTTCTGCTACGTCCTTCGGCCCTCAATCCAGCGG ACCTTCTTCCCGCGGCTGCTGCCGGCTCTGCGGCTCTTCCGCGTCTTCGAGATCTGC CTCGACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGGCCCTCCCCCGTGCCTTCCTT GACCCTGGAAGGTGCCACTCCCACTGTCTTTCTTAATAAAATGAGGAAATGCATCGCA TTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGA GGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGCTGGGACTCGAGTTAAGGGCGAATTCCCGATT GGATCTTCTAGAGCATGGCTACGTAGATAAGTAGCATGGCGGGTTAATCATTAACTACA AGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGG CCGGGCGACCAAGGTCGCCGACGCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGC GAGCGCGCAG (配列番号47)
pHZ18	CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCGGGCAAAGCCCGGGCGTCGGGCGACCTTT GGTCGCCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACCTCCATCACT AGGGGTTCTTGTAGTTAATGATTAAACCCGCCATGCTACTTATCTACGTAGCCATGCTCT AGGAAGATCGGAATTCGCCCTTAAGCCTTCAGATTAAAAATACTAAGGTAAGGGCCATG

10

20

30

40

50

【表 1 - 8】

	TGGGTAGGGGAGGTGGTGTGAGACGGTCCTGTCTCTCTATCTGCCCATCGGCCCTTT GGGGAGGAGGAATGTGCCAAGGACTAAAAAAGGCCCTGGAGCCAGAGGGGCGAGGGCA GCAGACCTTTCATGGGCAAACCTCAGGGCTGCTGTCAACTGGCTGCCGAGACCAAACG TGCGGAACGTAGTTAAGTGTTAGAGGTAGGATTGAAGCCTGTCGATCATTCTGATTCTC CTTTTCTCTACGTCTGCTTCTGTCAATGGGCATCCTCACTGTCAAATGCAGATGGTACA GCAGGGCTTGGTCTCAGCCAGGCAGGCCCTCCCCAGTCTCCATGGCTCAGCTGTCCAGC AGTTTCATCCCTAGACCATCCCAAACATGGTTGAGAAGCTCTGAGGGGAGGACCCAGCAC TGCCCGGCCCTGAAGATAATCAGCAGTCCTGCTCAGCATATCAATCCAAGCCCACTCTA GACAGAGATGCCGGTGCCAGTTTTCTATTTTAACTGGTGTGAAGTGAAGGAAAAGCAC AGCATTAGAAGTCCAAGCAGTCATGGAGAAGACCCACCTTGAGATGTCTCACTGGGGC TGGCAGAGCCGGCAACCTGCCTAAGGCTGCTCAGTCCATTAGGAGCCAGTAGCCTGGAAG ATGCTTTTACCCAGCATCAGTTCAAGTGGAGCAGCACATAACTCTTGCCCTCTGCCTT CCAAGATTCTGGTGTGAGACTTATGGAGTGTCTTGGAGGTTGCCTTCTGCCCCCAACC CTGCTCCAGCTGGCCCTCCAGGCCCTGGGTTGCTGGCCTCTGCTTTATCAGGATTCTCA AGAGGGACAGCTGGTTATGTTGCATGACTGTTCCCTGCATATCTGCTCTGGTTTTAAAT AGCTTATCTGAGCAGCTGGAGGACCATGGGCTTATATGGCGTGGGGTACATGTTCTCTG TAGCCTTGTCCCTGGCACCTGCCAAAATAGCAGCCAACACCCCCACCCCAACCCGATC CCCCTGCCCCACCCGTCCTTGTGCGACATTCTCCCTCCGAGGGCTGGCTCACCAGGC CCCAGCCACATGCCTGCTTAAAGCCCTCTCCATCCTGCTCACCAGTCCCCGCTGA GACTGAGCAGACGCTCCAGCGGCCGCCGCCACCATGGCTGAGAAAGAGTCAACATCAC CACACCTCATGGTTCCATTCTTCTCTGGTTGGATGGATTGTAGGCTGCATCATCGTTA TTTACATTGTCTTCTTCTAAAAGCTTTGGATCCAATCAACCTCTGGATTACAAAATTTGT GAAAGATTGACTGGTATTCTTAACTATGTTGCTCCTTTTACGCTATGTGGATACGCTGCT TTAATGCCCTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTATGGCTTTCATTTCTCCTCCTTGTAT AAATCCTGGTTGCTGTCTCTTATGAGGAGTTGTGGCCGTTGTGAGGCAACGTGGCGTG GTGTGCACTGTGTTGCTGACGCAACCCCACTGGTTGGGGCATTGCCACCACCTGTCAG CTCCTTTCGGGACTTTCGCTTTCCTTCCCTTCCCTATTGCCACGGCGGAACATCGCCGCC TGCTTGGCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACTGACAATTCCTGGTGTG TCGGGAAATCATCGTCTTCTTCTTGGCTGCTCGCTGTGTTGCCACCTGGATTCTGCGC GGGACGTCCTTCTGCTACGTCCCTTCGGCCCTCAATCCAGCGGACCTTCCTTCCCGCGC CTGCTGCGGCTCTGCGGCTCTTCCGCGCTTCGAGATCTGCTCGACTGTGCCTTCTA GTTGCCAGCATCTGTTGTTTGGCCCTCCCCGTCCTTCTTGACCCTGGAAGGTGCCA CTCCCACTGTCTTCTTAATAAAATGAGGAAATGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTC ATTCTATTCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGAGGATTGGGAAGACAATA GCAGGCATGCTGGGGAAGTGAAGTAAAGGGCGAATTCCCGATTAGGATCTTCTAGAGCAT GGCTACGTAGATAAGTAGCATGGCGGTTAATCATTAACTACAAGGAACCCCTAGTGATG GAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAAAGGTC GCCCGACGCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAG (配列 番号48)	10
	CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCGGGCAAAGCCCGGGCGTGGGGCGACCTT TGGTCGCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACCTCATCA CTAGGGGTTCTT <i>TGTAGTTAATGATTAAACCCGCCATGCTACTTATCTACGTAGCCATGCT</i> <i>CTAGGAAGATCGGAATTGCCCCCTTAAACCTTCAGATTAAAAATAACTAAGGTAAGGGCCA</i> TGTGGGTAGGGGAGGTGGTGTGAGACGGTCCTGTCTCTCTCTATCTGCCCATCGGGCC TTTGGGGAGGAGGAATGTGCCAAGGACTAAAAAAGGCCCTGGAGCCAGAGGGGCGAG GGCAGCAGACCTTTCATGGGCAAACCTCAGGGCTGCTGTCAACTGGCTGCCGAGACC AAACGTGCGGAACGTAGTTAAGTGTTAGAGGTAGGATTGAAGCCTGTCGATCATTCTG	20
pHZ19 別個配列エレメント が太字で示され、 ITR、エンハンサー/プ ロモーターの組み合わ せ (α MHCe、それに続 く ACTC1e、それに続く hcTnTp)、DWORF (ま	CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCGGGCAAAGCCCGGGCGTGGGGCGACCTT TGGTCGCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACCTCATCA CTAGGGGTTCTT <i>TGTAGTTAATGATTAAACCCGCCATGCTACTTATCTACGTAGCCATGCT</i> <i>CTAGGAAGATCGGAATTGCCCCCTTAAACCTTCAGATTAAAAATAACTAAGGTAAGGGCCA</i> TGTGGGTAGGGGAGGTGGTGTGAGACGGTCCTGTCTCTCTCTATCTGCCCATCGGGCC TTTGGGGAGGAGGAATGTGCCAAGGACTAAAAAAGGCCCTGGAGCCAGAGGGGCGAG GGCAGCAGACCTTTCATGGGCAAACCTCAGGGCTGCTGTCAACTGGCTGCCGAGACC AAACGTGCGGAACGTAGTTAAGTGTTAGAGGTAGGATTGAAGCCTGTCGATCATTCTG	30
	CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCGGGCAAAGCCCGGGCGTGGGGCGACCTT TGGTCGCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACCTCATCA CTAGGGGTTCTT <i>TGTAGTTAATGATTAAACCCGCCATGCTACTTATCTACGTAGCCATGCT</i> <i>CTAGGAAGATCGGAATTGCCCCCTTAAACCTTCAGATTAAAAATAACTAAGGTAAGGGCCA</i> TGTGGGTAGGGGAGGTGGTGTGAGACGGTCCTGTCTCTCTCTATCTGCCCATCGGGCC TTTGGGGAGGAGGAATGTGCCAAGGACTAAAAAAGGCCCTGGAGCCAGAGGGGCGAG GGCAGCAGACCTTTCATGGGCAAACCTCAGGGCTGCTGTCAACTGGCTGCCGAGACC AAACGTGCGGAACGTAGTTAAGTGTTAGAGGTAGGATTGAAGCCTGTCGATCATTCTG	40

【表 1 - 9】

た、下線付き)、 WPRE、ポリA (hGHpA)、ITRで始ま る。	ATTCTCCTTTTCTCTACGTCTGCTTCCTGTCAATGGGCATCCTCACTGTCAAATGCAGA TGGTACAGCAGGGCTTGGTCTCAGCCAGGCAGGCCTCTCCCCAGTCTCCATGGCTCAGC TGTCAGCAGTTTCATCCCTAGACCATCCCAAACATGGTTGAGAAGCTCTGAGGGGAGG ACCCAGCACTGCCCCGGCCCCGTAAGATAATCAGCAGTCTGCTCAGCATATCAATCCAA GCCCACTCTAGACAGAGATGCCGGTGCCAGTTTTCTATTTTAACTGGTGTGAAGTGA AGGAAAAGCACAGCATTAGAAGTCCAAGCAGTCATGGAGAAGACCCACCTTGAGATGT CCTCACTGGGGCTGGCAGAGCCGCAACCTGCCTAAGGCTGCTCAGTCCATTAGGAGCC AGTAGCCTGGAAGATGTCTTTACCCCGAGCATCAGTTCAAGTGGAGCAGCACATAACTC TTGCCCTCTGCCCTTCCAAGATTCTGGTGTGAGACTTATGGAGTGTCTTGGAGGTTGCC TTCTGCCCCCAACCTGCTCCAGCTGGCCCTCCAGGCCTGGGTTGCTGGCCTCTGC TTTATCAGGATTCTCAAGAGGGACAGCTGGTTTATGTTGCATGACTGTTCCCTGCATAT CTGCTCTGGTTTTAAATAGCTTATCTGAGCAGCTGGAGGACCACATGGGCTTATATGGC GTGGGGTACATGTTCTGTAGCCTTGTCCCTGGCACCTGCCAAAATAGCAGCCAACACC CCCCACCCCAACGCCATCCCCCTGCCCCACCCGTCCCTGTGCGACATTCTCCCTCC GCAGGGCTGGCTCACCAGGCCCCAGCCACATGCCTGCTTAAAGCCCTCTCCATCCTCT GCCTCACCAGTCCCCGCTGAGACTGAGCAGACGCCTCCATAACTGGTAAGTACGCCT ATAGACTCTATAGGCACACCCCTTTGGCTCTTATGCATGCTGACAGACTAACAGACTGT TCCTTTCTGGGTCTTTCTGCGGCCTGTACGGAAGTGTACTTCTGCTCTAAAAGCT GCGGAATTGTACCCGCGGCCGATCCAATCGATACAGATCTAGCGGCCGCCGCCACAT GGCTGAGAAAGAGTCAACATCACCACACCTCATGGTTCCCATTTCTCTCTGGTTGGAT GGATTGTAGGCTGCATCATCGTTATTACATTGTCTTCTCTAAAGCTTTGGATCCAA TCAACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAACTATGTTGCTC CTTTTACGCTATGTGGATACGCTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGT ATGGCTTTCATTTTCTCCTCCTTGTATAAATCCTGGTTGCTGTCTTTATGAGGAGTT GTGGCCCGTGTGAGGCAACGTGGCGTGGTGTGCACTGTGTTTGTGCTGACGCAACCCCA CTGTTTGGGGCATTGCCACCACTGTGAGTCTCTTCCGGGACTTTCGCTTTCCCCCTC CCTATTGCCACGGCGGAACATCATCGCCGCTGCCTTGGCCGCTGCTGGACAGGGCTCG GCTGTTGGGCACTGACAATTCCGTGGTGTGTGCGGGAAATCATCGTCTTTCTTGGC TGCTCGCTGTGTTGCCACCTGGATTCTGCGCGGGACGCTCTCTGCTACGTCCTTTCG GCCCTCAATCCAGCGGACCTTCCTTCCCGCGGCTGCTGCCGGCTCTGCGGCTCTTCC GCGTCTTCGAGATCTGCTCGACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTGGCC CTCCCCGCTGCCTTCCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCACTGTCCTTTCCTAATAAA ATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGTGGGGTG GGGAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGCTGGGGACTCGAG TTAAGGGCGAATTCCCGATTAGGATCTTCTTAGAGCATGGCTACGTAGATAAGTAGCAT GGCGGGTTAATCATTAACACAGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCT GCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAAAGGTGCGCCGACGCCGGGCTTTG CCCGGGCGGCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAG (配列番号49)	10
pHZ20	CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCGGGCAAAAGCCGGGCGTGGGCGACCTTT GGTCGCCCGGCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGAGTGGCCAACCTCCATCACT AGGGGTTCTTGTAGTTAATGATTAAACCCGCCATGCTACTTATCTACGTAGCCATGCTCT AGGAAGATCGGAATTCGCCCTTAAGGTTCATGGAGAAGACCCACCTTGAGATGTCTCAC TGGGGCTGGCAGAGCCGGCAACCTGCCTAAGGCTGCTCAGTCCATTAGGAGCCAGTAGCC TGGAAGATGTCTTTACCCCGAGCATCAGTTCAAGTGGAGCAGCACATAACTTTGCCCTC TGCCTTCCAAGATTCTGGTGTGAGACTTATGGAGTGTCTTGGAGGTTGCCTTCTGCCCC CCAACCTGCTCCAGCTGGCCCTCCAGGCCTGGGTTGCTGGCCTCTGCTTTATCAGGA TTCTCAAGAGGGACAGCTGGTTTATGTTGCATGACTGTTCCCTGCATATCTGCTCTGGTT	20
		30
		40

【表 1 - 10】

	TTAAATAGCTTATCTGAGCAGCTGGAGGACCACATGGGCTTATATGGCGTGGGGTACATG TTCCTGTAGCCTTGTCCCTGGCACCTGCCAAAATAGCAGCCAACACCCCCACCCCCACC GCCATCCCCCTGCCCCACCCGTCCCTGTGCGACATTCCCTCCCTCCGAGGGCTGGCTCA CCAGGCCCCAGCCACATGCCTGCTTAAAGCCCTCTCCATCCTCTGCCTCAGCCAGTCCC CGCTGAGACTGAGCAGACGCCCTCCATAACTGGTAAGTACCGCCTATAGACTCTATAGGCA CACCCTTTGGCTCTTATGCATGCTGACAGACTAACAGACTGTTCTTTCTGGGTCTTT TCTGCAGGCCTGTACGGAAGTGTACTTCTGCTCTAAAAGCTGCGGAATTGTACCCGCGG CCGATCCAATCGATACAGATCTAGCGGCCGCCGCCACCATGGCTGAGAAAGAGTCAACA TCACCACACCTCATGGTTCCTTCTCTGCTTGGATGGATTGTAGGCTGCATCATC GTTATTTACATTGTCTTCTTCTAAAAGCTTTGGATCCAATCAACCTCTGGATTACAAAAT TTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAACTATGTTGCTCCTTTTACGTATGTGGATACGC TGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTATGGCTTTTATTCTCTCCTT GTATAAATCCTGGTGTCTCTTTATGAGGAGTTGTGGCCGTTGTGAGCAACGTGG CGTGGTGTGACTGTGTTGTGACGCAACCCCACTGGTTGGGGCATTGCCACCACCTG TCAGTCTCTTCCGGGACTTTCGCTTTCCTTCCCTATTGCCACGGCGGAATCATCGC CGCCTGCCTTCCCGCTGTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACTGACAATCCGTGGT GTTGTGCGGGAATCATCGTCTTCTTCTGGCTGCTCGCTGTGTTGCCACCTGGATTCT GCGCGGACGTCTTCTGCTACGTCCTTCCGCCCTCAATCCAGCGGACCTTCTTCCCG CGGCTGCTGCGGCTCTGCGGCTCTTCCGCTCTTCGAGATCTGCTCGACTGTGCCT TCTAGTTGCCAGCATCTGTTGTTTGGCCCTCCCGCTGCCTTCTTGAACCTGGAAGGT GCCACTCCCACTGTCTTCTTAATAAAATGAGGAAATGTCATCGCATTGTCTGAGTAGG TGTCATTCTATTCTGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGAC AATAGCAGGATGCTGGGACTCGAGTTAAGGGCGAATTCCTGATTAGGATCTTCTTAGA GCATGGCTACGTAGATAAGTAGCATGGCGGTTAATCATTAATACTACAAGAACCCCTAGT GATGGAGTTGGCACTCCCTCTCTGCGGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACAAA GGTCGCGCGACGCCGGGCTTTGCGCGGGCGGCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAG (配列番号50)	10
	CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCGGGCAAAGCCGGGCGTGGGGCGACCTT TGGTCGCCCGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAATCCATCA CTAGGGGTTCTT <i>TGTAGTTAATGATTAAACCGCCATGCTACTTATCTACGTAGCCATGCT</i> <i>CTAGGAAGATCGGAATTCGCCCTTAAGAACTGGCCTGCCGAGACCAACGTGCGGAACG</i> <i>TAGTTAAGTGTAGAGGTAGGATTGAAGCCTGTCGATCATTCTGATTCTCCTTTTCTC</i> <i>TACGTCTGCTTCTGTCAATGGGCATCCTCACTGTCAAATGCAGATGGTACAGCAGGGC</i> <i>TTGGTCTCAGCCAGGCGGCTCTCCCGAGTCTCCATGGCTCAGCTGTCCAGCAGTTTC</i> <i>ATCCCTAGACCATCCCAAAACATGGTTGAGAAGCTCTGAGGGGAGGACCCAGCACTGCC</i> <i>GGCCCTGAAGATAATCAGCAGTCTGCTCAGCATATCAATCCAAGCCCACTTAGACA</i> <i>GAGATGCCGGTGCCAGTTTTCTATTTTAACTGGTGTGAATGAAGGAAAAGCACAGC</i> <i>ATTAGAAGTCCAAGCACCTTCAGATTAAAAATACTAAGGTAAGGGCCATGTGGGTAGG</i> <i>GGAGGTGGTGTGAGACGGTCTGTCTCTCTCTATCTGCCCATCGGCCCTTTGGGGAGG</i> <i>AGGAATGTGCCCAAGGACTAAAAAAAGGCCCTGGAGCCAGAGGGCGAGGGCAGCAGAC</i> <i>CTTTCATGGGCAACCTCAGGGCTGCTGTGCTCATGGAGAAGACCCACCTTGAGATGT</i> <i>CCTCACTGGGGCTGGCAGAGCGGCAACCTGCCTAAGGCTGCTCAGTCCATTAGGAGCC</i> <i>AGTAGCCTGGAAGATGTCTTTACCCCGAGCATCAGTTCAAGTGAGCAGCACATAACTC</i> <i>TTGCCCTCTGCCTTCCAAGATTCTGGTGCTGAGACTTATGGAGTGTCTTGGAGGTTGCC</i> <i>TTCTGCCCCCAACCTGCTCCAGCTGGCCCTCCAGGCCTGGGTTGCTGGCCTCTGC</i> <i>TTTATCAGGATTCTAAGAGGGACAGCTGGTTTATGTTGCATGACTGTTCCCTGCATAT</i> <i>CTGCTCTGGTTTTAAATAGCTTATCTGAGCAGCTGGAGGACCACATGGGCTTATATGGC</i>	20
pHZ21 別個 ¹ の配列エレメント が太字で示され、 ITR、エンハンサー/プ ロモーターの組み合わ せ (ACTC1e、それに続 くαMHCe、それに続く heTnTp)、DWORF (ま た、下線付き)、 WPRE、ポリA (hGHpA)、ITRで始ま る。	CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCGGGCAAAGCCGGGCGTGGGGCGACCTT TGGTCGCCCGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAATCCATCA CTAGGGGTTCTT <i>TGTAGTTAATGATTAAACCGCCATGCTACTTATCTACGTAGCCATGCT</i> <i>CTAGGAAGATCGGAATTCGCCCTTAAGAACTGGCCTGCCGAGACCAACGTGCGGAACG</i> <i>TAGTTAAGTGTAGAGGTAGGATTGAAGCCTGTCGATCATTCTGATTCTCCTTTTCTC</i> <i>TACGTCTGCTTCTGTCAATGGGCATCCTCACTGTCAAATGCAGATGGTACAGCAGGGC</i> <i>TTGGTCTCAGCCAGGCGGCTCTCCCGAGTCTCCATGGCTCAGCTGTCCAGCAGTTTC</i> <i>ATCCCTAGACCATCCCAAAACATGGTTGAGAAGCTCTGAGGGGAGGACCCAGCACTGCC</i> <i>GGCCCTGAAGATAATCAGCAGTCTGCTCAGCATATCAATCCAAGCCCACTTAGACA</i> <i>GAGATGCCGGTGCCAGTTTTCTATTTTAACTGGTGTGAATGAAGGAAAAGCACAGC</i> <i>ATTAGAAGTCCAAGCACCTTCAGATTAAAAATACTAAGGTAAGGGCCATGTGGGTAGG</i> <i>GGAGGTGGTGTGAGACGGTCTGTCTCTCTCTATCTGCCCATCGGCCCTTTGGGGAGG</i> <i>AGGAATGTGCCCAAGGACTAAAAAAAGGCCCTGGAGCCAGAGGGCGAGGGCAGCAGAC</i> <i>CTTTCATGGGCAACCTCAGGGCTGCTGTGCTCATGGAGAAGACCCACCTTGAGATGT</i> <i>CCTCACTGGGGCTGGCAGAGCGGCAACCTGCCTAAGGCTGCTCAGTCCATTAGGAGCC</i> <i>AGTAGCCTGGAAGATGTCTTTACCCCGAGCATCAGTTCAAGTGAGCAGCACATAACTC</i> <i>TTGCCCTCTGCCTTCCAAGATTCTGGTGCTGAGACTTATGGAGTGTCTTGGAGGTTGCC</i> <i>TTCTGCCCCCAACCTGCTCCAGCTGGCCCTCCAGGCCTGGGTTGCTGGCCTCTGC</i> <i>TTTATCAGGATTCTAAGAGGGACAGCTGGTTTATGTTGCATGACTGTTCCCTGCATAT</i> <i>CTGCTCTGGTTTTAAATAGCTTATCTGAGCAGCTGGAGGACCACATGGGCTTATATGGC</i>	30
	CTGCTCTGGTTTTAAATAGCTTATCTGAGCAGCTGGAGGACCACATGGGCTTATATGGC	40

【表 1 - 1 1】

	GTGGGGTACATGTTCTGTAGCCTTGTCCTGGCACCTGCCAAAATAGCAGCCAACACC CCCCACCCCCACCGCCATCCCCCTGCCCCACCGTCCCCGTGCGACATTCTCCCTCC GCAGGGCTGGCTCACCAGGCCCCAGCCACATGCCTGCTTAAAGCCCTCTCCATCCTCT GCCTCACCAGTCCCGCTGAGACTGAGCAGACGCCTCCATAACTGGTAAGTACCGCCT ATAGACTCTATAGGCACACCCCTTTGGCTCTTATGCATGCTGACAGACTAACAGACTGT TCCTTTCTGGGTCTTTTCTGCAGGCCTGTACGGAAGTGTTACTTCTGCTCTAAAAGCT GCGGAATTGTACCCGCGGCCGATCCAATCGATACAGATCTA <u>GCGGCCGCCGCCACCAT</u> <u>GGCTGAGAAAGAGTCAACATCACACACCTCATGGTTCCCATTTCTCTCTGGTTGGAT</u> <u>GGATTGTAGGCTGCATCATCGTTATTTACATTGTCTTCTCTAA</u> <u>AAGCTTTGGATCCAA</u> TCAACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAACTATGTTGCTC CTTTTACGCTATGTGGATACGCTGCTTAAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGT ATGGCTTTCATTTTCTCCTCCTGTATAAATCCTGGTTGCTGTCTCTTTATGAGGAGTT GTGGCCCGTTGTACGGCAACGTGGCGTGGTGTGCACTGTGTTTGTGTGACGCAACCCCA CTGGTTGGGGCATTGCCACCACCTGTCAGCTCCTTTCCGGGACTTTCGCTTCCCCCTC CCTATTGCCACGGCGGAACCTCATCGCCGCTGCCTTGCCCGCTGCTGGACAGGGGCTCG GCTGTTGGGCACTGACAATTCCGTGGTGTGTGCGGGAAATCATGTCCTTTCTTGGC TGCTCGCCTGTGTTGCCACCTGGATTCTGCGCGGGACGCTCTTCTGCTACGTCCTTTCG GCCCTCAATCCAGCGGACCTTCTTCCCGCGGCTGCTGCCGGCTCTGCGGCCTCTTCC GCGTCTTCG <u>AGATC</u> <u>7GCCTCGACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGCC</u> CTCCCCGTGCCTTCTTGACCTGGAAGGTGCCACTCCCACTGTCCTTTCCTAATAAA ATGAGGAAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCTATTCTGTTGGGGGTGGGGTG GGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGCTGGGGA <u>CTCGAG</u> <u>TTAAGGGCGAATTCCCGATTAGGATCTTCTTAGAGCATGGCTACGTAGATAAGTAGCATG</u> <u>GCGGGTTAATCATTAACTACAAGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGC</u> <u>GCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAAAGTGCCTCGACGCCCGGGCTTTGCC</u> <u>CGGGCGGCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAG</u> (配列番号51)	10
pHZ22	CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGCAAGCCCGGCGTGGGGCGACCTT GGTGCGCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGCCAACTCCATCACT AGGGGTTCTTGTAGTTAATGATTAACCCGCCATGCTACTTATCTACGTAGCCATGCTCT AGGAAGATCGGAATTCGCCCTTAAGAACTGGCCTGCCCGAGACCAACGTGCGGAACGTA GTTAAGTGTTAGAGGTAGGATTGAAGCCTGTGATCATTCTGATTCTCCTTTTCTCTAC GTCTGCTTCTGTCAATGGGCATCCTCACTGTCAAATGCAGATGGTACAGCAGGGCTTGG TCTCAGCCAGGCAGGCCTCTCCCGAGTCTCCATGGCTCAGCTGTCCAGCAGTTTCATCCC TAGACCATCCCAAACATGGTTGAGAAGCTCTGAGGGGAGGACCCAGCACTGCCCGGCCCC TGAAGATAATCAGCAGTCTGCTCAGCATATCAATCCAAGCCCACTCTAGACAGAGATGC CGGTGCCCAGTTTTCTATTTTAACTGGTGTGAAGTGAAGGAAAAGCACAGCATTAGAAG TCCAAGCAGTCATGGAGAAGACCCACCTTGCAAGATGTCTCACTGGGGCTGGCAGAGCCG GCAACCTGCCTAAGGCTGCTCAGTCCATTAGGAGCCAGTAGCCTGGAAGATGTCTTTACC CCCAGCATCAGTTCAAGTGGAGCAGCACATAACTCTTGCCCTCTGCCTTCCAAGATTCTG GTGCTGAGACTTATGGAGTGTCTTGAGGTTGCCTTCTGCCCCCAACCCTGCTCCAGC TGGCCCTCCAGGCCTGGGTTGCTGGCCTCTGCTTTATCAGGATTCTCAAGAGGGACAGC TGGTTTATGTTGCATGACTGTTCCCTGCATATCTGCTCTGGTTTAAATAGCTTATCTGA GCAGCTGGAGGACCACATGGGCTTATATGGCGTGGGGTACATGTTCTGTAGCCTTGTCC CTGGCACCTGCCAAAATAGCAGCCAACACCCCCACCCCAACCGCCATCCCCCTGCCCA CCGTCCCCTGTGCGACATTCTCCCTCCGAGGGCTGGCTCACCAGGCCCCAGCCACACA TGCTGTCTTAAAGCCCTCTCCATCTCTGCCTCACCAGTCCCCGTGAGACTGAGCAGA CGCTCCATAACTGGTAAGTACCGCCTATAGACTCTATAGGCACACCCCTTTGGCTCTTA	30
		40

【表 1 - 1 2】

	TGCATGCTGACAGACTAACAGACTGTTCCCTTCTGGGTCTTTCTGCAGGCCTGTACGG AAGTGTTACTTCTGCTCTAAAGCTGCGGAATTGTACCCGCGGCCGATCCAATCGATACA GATCTAGCGGGCCCGCCGCCACCATGGCTGAGAAAGAGTCAACATCACCACACCTCATGGT TCCCATTCTTCTCCTGGTTGGATGGATTGTAGGCTGCATCATCGTTATTTACATTGTCTT CTTCTAAAGCTTTGGATCCAATCAACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTG GTATTCTTAACATATTGCTCCTTTTACGCTATGTGGATACGCTGCTTTAATGCCTTTGT ATCATGCTATTGCTTCCCGTATGGCTTTCATTTTCTCCTCTGTATAAATCCTGGTTGC TGTCTCTTTATGAGGAGTTGTGGCCCGTTGTCAGGCAACGTGGCGTGGTGTGCACTGTGT TTGCTGACGCAACCCCACTGGTTGGGGCATTGCCACCACCTGTCAGCTCCTTTCCGGGA CTTTCGCTTTCCCGCTCCCTATTGCCACGGCGGAACATCGCCGCTGCGTTGCCCGCT GCTGGACAGGGCTCGGCTGTTGGGCACTGACAATTCCGTGGTGTGTCGGGGAAATCAT CGTCTTTCTTGGCTGCTCGCTGTGTTGCCACCTGGATTGCGCGGGACGTCCTTCT GCTACGTCCTTCGGCCCTCAATCCAGCGGACCTTCCTTCCCGCGGCTGCTGCCGGCTC TGGCGCTCTTCCGCGCTTCGAGATCTGCCTCGACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATC TGTGTTTGGCCCTCCCGTGCCCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCACTGTCTCT TTCCTAATAAAATGAGGAAATGTCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCACTTATTCTGGG GGGTGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGCTGG GGACTCGAGTTAAGGGCGAATTCCCGATTAGGATCTTCTAGAGCATGGCTACGTAGATA AGTAGCATGGCGGTTAATCATTAACATAAGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTC CCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAAGGTGCGCCGACGCCCGG GCTTTGCCCGGGCGGCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAG (配列番号52)	10
pHZ23	CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCGCGGCAAGCCCGGCGTCGGGCGACCTTT GGTCGCGCGGCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACCTCCATCACT AGGGGTTCTTGTAGTTAATGATTAAACCCGCCATGCTACTTATCTACGTAGCCATGCTCT AGGAAGATCGGAATTCGCCCTTAAGCCTTCAGATTAAAAATAACTAAGGTAAGGGCATG TGGGTAGGGAGGTGGTGTGAGACGGTCTGTCTCTCCTCTATCTGCCATCGGCCCTTT GGGGAGGAGGAATGTGCCAAGGACTAAAAAAGGCCCTGGAGCCAGAGGGGCGAGGGCA GCAGACCTTTTCATGGGCAACCTCAGGGCTGCTGTGTCATGGAGAAGACCCACCTTGCA GATGTCTCACTGGGGCTGGCAGAGCCGCAACCTGCCTAAGGCTGCTCAGTCCATTAGG AGCCAGTAGCCTGGAAGATGTCTTACCCCGAGCATCAGTTCAAGTGAGCAGCACATAA CTCTTGCCCTCTGCCTTCCAAGATTCTGGTGTGAGACTTATGGAGTGTCTTGGAGGTTG CCTTCTGCCCCCAACCTGCTCCAGCTGGCCCTCCAGGCTGGGTTGCTGGCCTCTG CTTTATCAGGATTCTCAAGAGGGACAGCTGGTTTATGTTGCATGACTGTTCCCTGCATAT CTGCTCTGGTTTAAATAGCTTATCTGAGCAGCTGGAGGACCACATGGGCTTATATGGCG TGGGTACATGTTCTGTAGCCTTGTCCCTGGCACCTGCCAAAATAGCAGCCAACACCCC CCACCCCAACCGCATCCCCCTGCCCAACCGTCCCCTGTCGCACATTCTCCTCCGCA GGGCTGGCTACCCAGGCCCCAGCCACATGCCTGCTTAAAGCCTCTCCATCCTCTGCCT CACCCAGTCCCCTGAGACTGAGCAGACGCTCCATAACTGGTAAGTACCGCTATAGA CTCTATAGGCACACCCCTTTGGCTCTTATGCATGCTGACAGACTAACAGACTGTTCTCTT CCTGGGTCTTTTCTGCAGGCTGTACGGAAGTGTACTTCTGCTCTAAAAGCTGCGGAAT TGTACCCGCGCCGATCCAATCGATACAGATCTAGCGCCGCGCCGCCACCATGGCTGAGA AAGAGTCAACATCACCACACCTCATGGTTCCCATTTCTCTCCTGGTTGGATGGATTGTAG GCTGCATCATCGTTATTTACATTGTCTTCTTCTAAAAGCTTTGGATCCAATCAACCTCTG GATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAACATATGTTGCTCCTTTTACGCTA TGTGGATACGCTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTATGGCTTTTATT TTCTCCTCCTTGATAAATCTGGTTGCTGTCTTTTATGAGGAGTTGTGGCCCGTTGTC AGGCAACGTGGCGTGGTGTGCACTGTGTTTGTGACGCAACCCCACTGGTTGGGGCATT	20 30 40

【表 1 - 1 3】

	GCCACCACCTGTCAGCTCCTTTCCGGGACTTTCGCTTTCCCCCTCCCTATTGCCACGGCG GAACTCATCGCCGCTGCCTTGCCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACTGAC AATTCCTGGTGTGTGTCGGGAAATCATCGTCCTTCCCTGGCTGCTCGCCTGTGTTGCC ACCTGGATTCTGCGCGGACGTCCTTCTGCTACGTCCCTTCGGCCCTCAATCCAGCGGAC CTTCCTTCCCGCGGCTGCTGCCGGCTCTGCGGCTCTTCCGCGTCTTCGAGATCTGCCT CGACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTGCCCTCCCCCGTGCCTTCCCTGA CCCTGGAAGGTGCCACTCCCACTGTCCTTTCCTAATAAAATGAGGAAATTGCATCGCATT GTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGTGGGGTGGGCAGGACAGCAAGGGGAGG ATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGCTGGGGAAGTTCGAGTTAAGGGCGAATTCCCGATTAGG ATCTTCCTAGAGCATGGCTACGTAGATAAGTAGCATGGCGGGTAAATCATTAACTACAAG GAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCC GGGCGACCAAGGTGCGCCGACGCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCTCAGTGAGCGAGCGA GCGCGCAG (配列番号53)	10
pHZ24	CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAGCCCGGGCGTCGGGCGACCTTT GGTCGCCCGGCCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCAGAGAGGGAGTGCCAACTCCATCACT AGGGGTTCCTTGTAGTTAATGATTAAACCCGCCATGCTACTTATCTACGTAGCCATGCTCT AGGAAGATCGGAATTCGCCCTTAAGGTCAATGGAGAAGACCCACCTTGAGATGTCTCTAC TGGGGCTGGCAGAGCCGGCAACCTGCCTAAGGCTGCTCAGTCCATTAGGAGCCAGTAGCC TGGAAGATGTCTTACCCCGAGCATCAGTTCAAGTGGAGCAGCACATAACTTTGCCCTC TGCCTTCCAAGATTCTGGTGTGAGACTTATGGAGTGTCTTGGAGGTGCTTTCGCCCTC CCAACCTGCTCCAGCTGGCCCTCCAGGCCCTGGGTGCTGGCCTTGCTTTATCAGGA TTCTCAAGAGGGACAGCTGGTTTATGTTGCATGACTGTTCCCTGCATATCTGCTCTGGTT TTAAATAGCTTATCTGAGCAGCTGGAGGACACATGGGCTTATATGGCGTGGGGTACATG TTCTGTAGCCTTGTCCCTGGCACCTGCCAAAATAGCAGCCAACACCCCCACCCACC GCCATCCCCCTGCCCCACCCGTCCCTGTGCGACATTCTCCCTCCGCGAGGCTGGCTCA CCAGGCCCCAGCCACATGCCTGCTTAAAGCCCTCTCCATCCTTGCTCAACCAGTCCC CGCTGAGACTGAGCAGACGCCTCCAGCGCGCCCGCCACCATGGCCGAGAAGGAATCTA CCAGCCCCACCTGATGGTGCCTATTCTGCTGCTGGTGGCTGGATCGTCGGCTGCATCA TCGTGATCTACATCGTGTCTTCTGAAAGCTTTGGATCCAATCAACCTCTGGATTACAAA ATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAACTATGTTGCTCCTTTTACGCTATGTGGATAC GCTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGTATTGCTTCCCGTATGGCTTTTCAATTTCTCCTCC TTGTATAAATCCTGGTTGCTGTCTTTATGAGGAGTTGTGGCCCGTTGTCAGGCAACGT GGCGTGGTGTGCACTGTGTTTGTGACGCAACCCCACTGGTTGGGGCATTGCCACCACC TGTGAGCTCCTTTCGGGACTTTCGCTTTCCTTCCCTCCCTATTGCCACGGCGGAACATC GCCGCTGCCTTGCCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACTGACAATTCGCTG GTGTTGTGCGGGAAATCATCGTCCTTTCCTTGGCTGCTCGCCTGTGTTGCCACCTGGATT CTGCGCGGACGTCCTTCTGCTACGTCCCTTCGGCCCTCAATCCAGCGGACCTTCCCTCC CGCGGCTGCTGCGCGCTCTGCGGCTCTTCCGCGTCTTCGAGATCTGCCTCGACTGTGC CTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGGCCCTCCCCCGTGCCTTCCCTGACCCCTGGAAG GTGCCACTCCCACTGTCTTTCCTAATAAAATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTA GGTGTCAATTCTATTCTGGGGGTGGGGTGGGCAGGACAGCAAGGGGAGGATTGGGAAG ACAATAGCAGGCATGCTGGGGAAGTTCGAGTTAAGGGCGAATTCCCGATTAGGATCTTCCTA GAGCATGGCTACGTAGATAAGTAGCATGGCGGGTAAATCATTAACTACAAGGAACCCCTA GTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCA AAGGTCGCCCGACGCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAG (配列番号54)	20
		30
pHZ25	CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAGCCCGGGCGTCGGGCGACCTT	40

【表 1 - 1 4】

別個に配列エレメントが太字で示され、ITR、プロモーター/エンハンサーの組み合わせ (αMHCE、それに続くhcTnTp)、DWORF (また、下線付き)、WPRE、ポリA (hGHpA)、SV40pA、最適化DWORF (また、下線付き)、プロモーター/エンハンサーの組み合わせ (ccTnTp、それに続くACTC1e)、ITRで始まる。	TGGTCGCCCCGCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACCTCCATCACTAGGGGTTTCCT <i>TGTAGTTAATGATTAAACCCGCCATGCTACTTATCTACGTAGCCATGCTCTAGGAAGATCGGAATTCGCCCTTAAGCCTTCAGATTAAAAATAACTAAGGTAAGGGCCA</i> TGTGGGTAGGGGAGGTGGTGTGAGACGGTCTGTCTCTCTCTATCTGCCCATCGGGCC TTTGGGGAGGAGGAATGTGCCAAGGACTAAAAAAGGCCCTGGAGCCAGAGGGGCGAG GGCAGCAGACCTTTTCATGGGCAACCTCAGGGCTGCTGTGCTCATGGAGAAGACCCACC TTGCAGATGTCCTCACTGGGGCTGGCAGAGCCGGCAACCTGCCTAAGGCTGCTCAGTCC ATTAGGAGCCAGTAGCCTGGAAGATGTCTTTACCCCCAGCATCAGTTCAAGTGGAGCAG CACATAACTCTTGCCCTCTGCCTTCCAAGATTCTGGTGTGAGACTTATGGAGTGTCTT GGGAGTTGCCTTTCTGCCCCCAACCTGTCTCCAGCTGGCCCTCCAGGCCTGGGTTCG TGCCCTCTGCTTTATCAGGATTCTCAAGAGGGACAGCTGGTTTATGTTGCATGACTGTT CCCTGCATATCTGCTCTGGTTTTAAATAGCTTATCTGAGCAGCTGGAGGACCACATGGG CTTATATGGCGTGGGTACATGTTCTGTAGCCTTGTCCCTGGCACCTGCCAAAATAGC AGCCAAACACCCCCACCCACCGCCATCCCCCTGCCACCCGTCCTTAAAGCCCTC TCCTCCCTCCGACGGGCTCAGCAGGCCCCAGCCACATGCCTGCTTAAAGCCCTC TCATCCTCTGCCTCACCAGTCCCCGCTGAGACTGAGCAGACGCTCCATAAAGTGGTA AGTACCGCTATAGACTCTATAGGCACACCCCTTTGGCTTTATGCATGCTGACAGACT AACAGACTGTTCTTTCTGGGTCTTTTCTGAGGCTGTACGGAAGTGTACTTCTGC TCTAAAAGCTGCGGAATTGTACCCGCGGCCGATCCAATCGATACAGATCTAGCGGCC <i>CCGCCACCATGGCTGAGAAAGAGTCAACATCACCACACCTCATGGTTCCCATTTCTCTC CTGGTTGGATGGATTGTAGGCTGCATCATCGTTATTTACATTGTCTTCTTCTAAAGCT TTGGATCCAATCAACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAAC TATGTTGCTCCTTTTACGCTATGTGGATACGCTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTAT TGCTTCCCGTATGGCTTTCATTTTCTCCTCTGTATAAATCCTGGTGTGCTCTCTTT ATGAGGAGTTGTGGCCGTTGTGACGCAACGTTGGCGTGGTGTGCACTGTGTTTGTGAC GCAACCCCACTGGTTGGGGCATTGCCACCACCTGTCAGCTCCTTTCCGGGACTTTCCG TTTCCCTCCCTATTGCCACGGCGGAACATCGCCGCTGCCTTGCCGCTGCTGGA CAGGGGCTCGGCTGTGGGCACCTGACAATTCCGTGGTGTGTGCGGGGAAATCATGTCCT TTTCTTGGCTGCTGCGCTGTGTGCCACCTGGATTCTGCGCGGACGTCCTTCTGCTA CGTCCCTTCGCGCCCTCAATCCAGCGGACCTTCCTTCCCGCGGCTGCTGCCGCTCTGC GGCTCTTCCGCGTCTTCG <i>AGATCTGCCTGCACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTG TTGTTTGGCCCTCCCCGTCCTTCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCACTGTCCTT TCCTAATAAAATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGG GGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGCTG GGGAC</i> <i>CTCGAGTTAAGGGCAGCCAGAAGTCAGATGCTCAAGGGGCTTCATGATGTCCCAT AATTTTGGCAGAGGGAAAAAGATCGGATCCTCAGGCGTAGTTACCCCGTCTCGAGGC CGCCCGGGTCGACTAAAAAACCTCCACACCTCCCCCTGAACCTGAAACATAAAATGAAT GCAATTGTTGTTGTTAACTTGTTTATTGCAGCTTATAATGGTTACAAATAAAGCAATAG CATCACAATTTACAAATAAAGCATTTTTTTCACTGCATTCTAGTTGTGGTTTGTCCA AACTCATCAATGTATCTTATCATGTCTGGATC</i> <i>CGCGCGGCGCTCAGAAGAACACGATG AGATCAGATGATGCAGCCGACGATCCAGCCACCAGCAGCAGAATAGGCACCATCAGG TGGGGGCTGGTAGATTCTTCTCGGCCAT</i> <i>GGTGGCGGCTAGCCTATAGTGAGTCGTATTA</i> AGTACTCTAGCCTTAAGAGCTGTAATTGAACTGGGAGTGGACACCTGTGGAGAGAAAG CAAAGTGGATGTGAGTAAGACCAATAGGTGCCTATCAGAAACGCAAGAGTCTTCTGTG CTCGACAAGCCAGTTTCTATTGGTCTCCTTAAACCTGTCTTGAACCTTGATACTTAC CTGCCCCAGTGCTCAGACCAACTTCTGCAGCTTAAGTTGAGACTGTTGTGTGAGAAG CACTGACTGCGTTAGCAATTTAACTGTGATAAACTACCGCAATAAAGCTCTAGAGCTTC GGGGATCGTCCACGAGCGGTGGGTGCCGCGGCTGTCTGGGAAGGGCTCCTTGGGGG</i>
---	--

10

20

30

40

50

【表 1 - 15】

	GCAGAGGCTTTAAGGTCCCCCGGCGCCACCCCGGGCGGGCAGAGCCAGCAGGAATG TGCCCGGCGCCAGAGAGGAATGCAACACTTGTGAGCTGCTATTTTGGCAGCAGCGGCC CCGGCCCCCTCCGTGCTCCCCCTTCCCCACAGGAGCCCATATAAGCCCAAGCTATTGT GTGGCCTCAGAGTTTTGCTATTTAAACCGTCGGACGGAGATACGTGAGTCCCCGAGG GGCTGACACAAGCCAGCCAGCTGTACCTCCAGGGCTGGGGACGCTGATAAGGCAGCG CTTCGGACCCGACCTCTGCCGACGCCCCAGATGCTGTCATGTGAAAGCCAGAGTGCT TTTATCCCTGCTTGGACTTCTAATGCTGTGCTTTTCCTTCAGTTCACACCAGTTAAAAA TAGAAAACTGGGCACCGGCATCTCTGTCTAGAGTGGGCTTGGATTGATATGCTGAGCAG GACTGCTGATTATCTTCAGGGGCCGGGCAGTGCTGGGTCTCCCTCAGAGCTTCTCAA CCATGTTTGGGATGGTCTAGGGATGAAACTGCTGGACAGCTGAGCCATGGAGACTGGGG AGAGGCCCTGCCTGGCTGAGACCAAGCCCTGCTGTACCATCTGCATTTGACAGTGAGGAT GCCATTGACAGGAAGCAGACGTAGAGAAAAGGAGAATCAGAATGATCGACAGGCTTCA AATCCTACCTCTAACCTTAACTACGTTCGCGACGTTTGGTCTCGGGCAGGCCAGTTGA ATTCCCGATTAGGATCTTCTAGAGCATGGCTACGTAGATAAGTAGCATGGCGGGTTAAT CATTAACACAAAGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCT CGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAAGGTCGCCCCGACGCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCC TCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAG (配列番号55)	10
pHZ33 別個に配列エレメント が太字で示され、 ITR、プロモーター/エ ンハンサーの組み合わ せ (αMHCe、それに続 くhcTnTp)、DWORF (また、下線付き)、 WPRE、ポリA (hGHpA)、プロモー ター/エンハンサーの 組み合わせ (ACTC1e、 それに続くccTnTp)、 最適化DWORF (また、 下線付き)、SV40pA、 ITRで始まる。	CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAGCCCGGGCGTCGGGCGACCTT TGCTCGCCCGGCTCAGTGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATCA CTAGGGGTTTCCT <i>TGTAGTTAATGATTAAACCGCCATGCTACTTATCTACGTAGCCATGCT</i> <i>CTAGGAAGATCGGAATTCGCCCTTAA</i> CCCTTCAGATTAAAAATAACTAAGGTAAGGGCCA TGTGGGTAGGGAGGTGGTGTGAGACGGTCTGTCTCTCCTCTATCTGCCCATCGGCCC TTTGGGGAGGAGGAATGTGCCAAGGACTAAAAAAGGCCCTGGAGCCAGAGGGGCGAG GGCAGCAGACCTTTTATGGGCAAACCTCAGGGCTGCTGTCTCATGGAGAAGACCCACC TTGCAGATGTCTCACTGGGGCTGGCAGAGCCGGCAACCTGCCCTAAGGCTGCTCAGTCC ATTAGGAGCCAGTAGCCTGGAAGATGTCTTTACCCCCAGCATCAGTTCAAGTGGAGCAG CACATAACTCTTGCCCTCTGCCTTCCAAGATTCTGGTGTGAGACTTATGGAGTGTCTT GGAGGTTGCCTTCTGCCCCCAACCTGTCTCCAGCTGGCCCTCCAGGCCCTGGGTTGC TGGCCTCTGCTTTATCAGGATTCTCAAGAGGGACAGCTGGTTTATGTTGCATGACTGTT CCCTGCATATCTGCTCTGGTTTTAAATAGCTTATCTGAGCAGCTGGAGGACCACATGGG CTTATATGGCGTGGGTACATGTTCTGTAGCCTTGTCCCTGGCACCTGCCAAAAATAGC AGCCAACACCCCCACCCCCACCGCCATCCCCCTGCCCCACCCGTCCCTGTGCGACAT TCCTCCCTCCGAGGGCTGGCTCACCAGGCCCCAGCCACATGCCTGCTTAAAGCCCTC TCCATCCTCTGCCTCACCCAGTCCCCGCTGAGACTGAGCAGACGCCTCCATAACTGGTA AGTACCGCCTATAGACTCTATAGGCACACCCCTTGGCTCTTATGCATGCTGACAGACT AACAGACTGTTCTTCTTCTGGGTCTTTTCTGAGGCCTGTACGGAAGTGTTACTTCTGC TCTAAAAGCTGCGGAATTGTACCCGCGGCCGATCCAATCGATACAGATCTAGCGGCCGC <u>CCGCCACCATGGCTGAGAAAGAGTCAACATCACCACACCTCATGGTTCCCATCTTCTC</u> <u>CTGGTTGGATGGATTGTAGGCTGCATCATCGTTATTTACATTGTCTTCTTCTAA</u> <u>AAGCT</u> <u>TTGGATCCAATCAACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAAC</u> TATGTTGCTCCTTTTACGCTATGTGGATACGCTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTAT TGCTTCCCGTATGGCTTTTCAATTTCTCCTCCTGTATAAATCCTGGTTGCTGTCTCTTT ATGAGGAGTTGTGGCCGTTGTGAGCAACGTGGCGTGGTGTGCACTGTGTTGCTGAC GCAACCCCACTGGTTGGGGCATTGCCACCACCTGTGAGCTCCTTTCCGGGACTTTGCG TTTCCCCCTCCCTATTGCCACGGCGGAATCATCGCCGCTGCCTTGCCCGCTGCTGGA CAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACTGACAATCCGCTGGTGTGTGCGGGAAATCATCGTCC TTTCTTGGCTGCTCGCTGTGTTGCCACCTGGATTCTGCGCGGACGTCTTCTGCTA	20 30 40

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 6】

	CGTCCCTTCGGCCCTCAATCCAGCGGACCTTCCTTCCCGCGGCCTGCTGCCGGCTCTGC GGCCTCTTCCGCGTCTTCGAGATCTGCCTCGACTGTGCCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTG TTGTTTGGCCCTCCCCGTGCCTTCCTTGACCTGGAAGGTGCCACTCCCACTGTCCCTT TCCTAATAAAATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGG GGGTGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGCTG GGGACTCGAGTTAAGGGCAGCCAGAAGTCAGATGCTCAAGGGGCTTCATGATGTCCCAT AATTTTGGCAGAGGGAAAAAGATCGGATCCTCAGGCGTAGTTACCCCGTCTCGAGGGC CGCCCGGGTCGACTAAAAAACCTCCACACCTCCCCCTGAACCTGAAACATAAAATGAAT GCAATTGTTGTTTAACTGGCCTGCCCGAGACCAAACGTGCCGAACGTAGTTAAGTG TTAGAGGTAGGATTGAAGCCTGTCGATCATTCTGATTCTCCTTTTCTCTACGTCTGCT TCCTGTCAATGGGCATCCTCACTGTCAAATGCAGATGGTACAGCAGGGCTTGGTCTCAG CCAGGCAGGCCTCTCCCACTCTCCATGGCTCAGCTGTCCAGCAGTTTCATCCCTAGAC CATCCCAAACATGGTTGAGAAGCTCTGAGGGGAGGACCCAGCACTGCCCGGCCCTGAA GATAATCAGCAGTCTGCTCAGCATATCAATCCAAGCCCACTCTAGACAGAGATGCCGG TGCCCACTTTTCTATTTTAACTGGTGTGAAGTGAAGGAAAAGCACAGCATTAGAAGTC CAAGCAGGGATAAAAGCAGTCTGGGCTTTCACATGACAGCATCTGGGGTGCAGCAGAG GGTCGGGTCCGAAGCGCTGCCCTATCAGCGTCCCAAGCCCTGGGAGGTGACAGCTGGCT GGCTTGTGTCAGCCCCCGGGCACTCAGTATCTCCGTCCGACGGGTTAAATAGCAA AACTCTGAGGCCACACAATAGCTTGGGCTTATATGGGCTCCTGTGGGGAAGGGGAGC ACGGAGGGGGCCGGGCGCTGCTGCCAAAATAGCAGCTCACAAGTGTGCAATTCCTCT CTGGGCGCCGGGCACATTCTGCTGGCTCTGCCCGCCCGGGGTGGGCGCCGGGGGAC CTTAAAGCCTCTGCCCCCAAGGAGCCCTTCCAGACAGCCGGGCACCCACCGCTCC GTGGGACGATCCCGAAGCTCTAGAGCTTTATTGCGGTAGTTTATCACAGTTAAATTGC TAACGCAGTCAGTGCTTCTGACACAACAGTCTCGAACTTAAGCTGCAGAAGTTGGTCGT GAGGCACTGGGCAGGTAAGTATCAAGGTTACAAGACAGGTTAAGGAGACCAATAGAAA CTGGGCTTGTGAGACAGAGAAGACTCTTGCGTTTCTGATAGGCACCTATTGGTCTTAC TGACATCCACTTTGCCTTTCTCTCCACAGGTGTCCACTCCCACTCAATTACAGCTCTT AAGGCTAGAGTACTTAATACGACTCACTATAGGCTAGCCGCCACCATGGCCGAGAAGGAA TCTACCAGCCCCACCTGATGGTGCTTATTCTGCTGCTGGTGGGCTGGATCGTCGGCTG CATCATCGTGATCTACATCGTGTTCTTCTGACGGCCGCGGATCCAGACATGATAAGA TACATTGATGAGTTTGGACAAACCACTAGAAATGCAGTGAAAAAATGCTTTATTG TGAAATTTGTGATGCTATTGCTTTATTGTAACCATTAAGCTGCAATAAACAAGTGA ATTCCCGATTAGGATCTTCTAGAGCATGGCTACGTAGATAAGTAGCATGGCGGGTTAAT CATTAACTACAAGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCT CGCTCACTGAGGCGGGCGACCAAAGGTGCGCCGACGCCGGGCTTTGCCGGGCGGCC TCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAG (配列番号56)	10
		20
		30
pHZ34 別個に配列エレメント が太字で示され、 ITR、ポリA (hGHpA)、 WPRE、DWORF (また、下 線付き)、プロモータ ー/エンハンサーの組 み合わせ (heTnTp、そ れに続く αMHCE、それ に続く ACTC1e、それに 続く ccTnTp)、最適化	CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCGGGCAAAGCCGGGCGTGGGGGACCTT TGGTCGCCCGGCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAATCCATCA CTAGGGGTTCTTGTAGTTAATGATTAAACCCGCCATGCTACTTATCTACGTAGCCATGCT CTAGGAAGATCGGAATTCTCCCAAGCATGCCTGCTATTGTCTTCCCAATCCTCCCCCTT GCTGTCTGCCCCACCCACCCCAAGAAATAGAATGACACCTACTCAGACAATGCGATG CAATTTCTCATTTTATTAGGAAAGGACAGTGGGAGTGGCACCTTCCAGGGTCAAGGAA GGCACGGGGAGGGGCAACAACAGATGGCTGGCAACTAGAAGGCACAGTCGAGGCAGA TCTCGAAGACGCGGAAGAGGCGCAGAGCCGGCAGCAGGCCGGAAGGAAGGTCCGC TGGATTGAGGGCGAAGGGACGTAGCAGAAGGACGTCCCGCGCAGAATCCAGGTGGCAA CACAGGCGAGCAGCAAGGAAAGGACGATGATTTCCCGACAACACCAGGAATTGTCA GTGCCAACAGCCGAGCCCTGTCCAGCAGCGGGCAAGGCAGGCGGCGATGAGTTCCGC	40

【表 1 - 17】

DWORF (また、下線付き)、SV40pA、ITRで始まる。	CGTGGCAATAGGGAGGGGGAAAGCGAAAGTCCCGGAAAGGAGCTGACAGGTGGTGGCAA TGCCCCAACCAAGTGGGGGTTGCGTCAGCAAACACAGTGCACACCACGCCACGTTGCCTG ACAACGGGCCACAACCTCCTCATAAAGAGACAGCAACCAGGATTTATACAAGGAGGAGAA AATGAAAGCCATACGGGAAGCAATAGCATGATACAAAGGCATTAAAGCAGCGTATCCAC ATAGCGTAAAAGGAGCAACATAGTTAAGAATACCAGTCAATCTTTCACAAATTTTGTA TCCAGAGGTTGA <u>TTGGATCCAAAGCTTTAGAGAAGACAATGTAAATAACGATGATGC</u> <u>AGCCTACAATCCATCCAACCAGGAGAAGAATGGGAACCATGAGGTGTGGTGATGTTGAC</u> <u>TCTTCTCAGCCAT</u> <u>GGTGGCGGGCGCCGCTAGATCTGTATCGATTGGATCGGCCGCGG</u> GTACAATCCGCAGCTTTTAGAGCAGAAGTAACACTTCCGTACAGGCTGCAGAAAAGA CCCAGGAAAGGAACAGTCTGTTAGTCTGTGTCAGCATGCATAAGAGCCAAAGGGGTGTGCC TATAGAGTCTATAGCGGTACTTACCAGTTATGGAGGCGTCTGCTCAGTCTCAGCGGGG ACTGGGTGAGGCAGAGGATGGAGAGGGCTTTAAGCAGGCATGTGGCTGGGGCCTGGTG AGCCAGCCCTGCGGAGGGAGGAATGTGCGACAGGGGACGGGTGGGGCAGGGGATGGCG TGTGGGGGTGGGGGTGTTGGCTGCTATTTTGGCAGGTGCCAGGACAAGGCTACAGGAA CATGTATCCCCACGCCATATAAGCCCATGTGGTCTCCAGTGTCTCAGATAAGCTATTTA AAACCAGAGCAGATATGCAGGGAACAGTCATGCAACATAAACCAGCTGTCCCTCTTGAG AATCCTGATAAAGCAGAGGCCAGCAACCCAGGCTGGGAGGGCCAGCTGGGAGCAGGGT TGGGGGGCAGAAGGCAACCTCCAAGACACTCCATAAGTCTCAGCACCAGAATCTTGGA GGCAGAGGGCAAGAGTTATGTGCTGCTCCACTTGAAGTATGCTGGGGGTAAAGACATC TTCCAGGCTACTGGCTCCTAATGGACTGAGCAGCCTTAGGCAGGTTGCCGGCTCTGCCA GCCCCAGTGAGGACATCTGCAAGGTGGGTCTTCTCCATGACGACAGCAGCCCTGAGGTT TGCCCCATGAAAGGTCTGCTGCCCTCGCCCTCTGGCTCCAGGGCCTTTTTTTAGTCCTT GGGCACATTCTCTCCCCAAAGGGCCGATGGGCAGATAGAGGAGAGACAGGACCGTCT CACACCACCTCCCCTACCCACATGGCCCTTACCTTAGTTATTTTAACTCTGAAGG <i>CTCG</i> <i>AGTTAAGGGCAGCCAGAAGTCAGATGCTCAAGGGGCTTCATGATGTCCCATATTTTTG</i> <i>GCAGAGGGAAAAAGATCGGATCCTCAGGCGTAGTTACCCCGTCTCGAGGGCGCCCGGG</i> <i>TCGACTAAAAAACCTCCACACCTCCCCCTGAACCTGAACATAAAAATGAATGCAATTGT</i> <i>TGTTGTTAACTGGCCTGCCGAGACCAAACGTGCGGAACGTAGTTAAGTGTAGAGGT</i> AGGATTTGAAGCCTGTGATCATTCTGATTCTCCTTTTCTCTACGTCTGCTTCCTGTCA ATGGGATCCTCACTGTCAAATGCAGATGGTACAGCAGGGCTTGGTCTCAGCCAGGCAG GCCTCTCCCCAGTCTCCATGGCTCAGCTGTCCAGCAGTTTCATCCCTAGACCATCCCAA ACATGGTTGAGAAGCTCTGAGGGGAGGACCCAGCACTGCCCGGCCCTGAAGATAATCA GCAGTCTGTCTCAGCATATCAATCCAAGCCCACTCTAGACAGAGATGCCGGTGCCAGT TTTCTATTTTTAACTGGTGTGAAGTGAAGGAAAAGCACAGCATTAGAAGTCCAAGCAGG GATAAAAGCAGTCTGGGCTTTCACATGACAGCATCTGGGGCTGCGGCAGAGGGTCGGGT CCGAAGCGCTGCCTTATCAGCGTCCCCAGCCCTGGGAGGTGACAGCTGGCTGGCTTGTG TCAGCCCTCGGGCACTCACGTATCTCCGTCCGACGGGTTAAAAATAGCAAACTCTGA GGCCACACAATAGCTTGGGCTTATATGGGCTCCTGTGGGGGAAGGGGAGCACGGAGGG GGCCGGGGCGCTGCTGCCAAAATAGCAGCTCACAAGTGTGCAATTCCTCTCTGGGCGC CGGGCACATTCTGCTGGCTCTGCCGCCCGGGGTGGGGCGCGGGGGGACCTTAAAGC CTCTGCCCCCAAGGAGCCCTTCCCAGACAGCCCGCGCACCCACCGCTCCGTGGGACG ATCCCCGAAGCTCTAGAGCTTTATTGCGGTAGTTTATCACAGTTAAATTGCTAACGCAG TCAGTGCTTCTGACACAACAGTCTCGAACTTAAGCTGCAGAAGTTGGTCGTGAGGCACT GGGCAGGTAAGTATCAAGGTTACAAGACAGGTTTAAAGGAGACCAATAGAAACTGGGCTT GTGAGACAGAGAAGACTCTTGCCTTCTGATAGGCACCTATTGGTCTTACTGACATCC ACTTTGCCTTTCTCTCCACAGGTGTCCACTCCCAGTTCAATTACAGCTCTTAAAGGCTAG AGTACT <i>TAATACGACTCACTATAGGCTAGCCGCCACCATGGCCGAGAAGGAATCTACCAG</i> CCCCACCTGATGGTGCCTATTCTGCTGCTGGTGGGCTGGATCGTCGGCTGCATCATCG
---------------------------------	---

10

20

30

40

【表 1 - 18】

	TGATCTACATCGTGTCTTCTGA <i>CGGCCGCGCG</i> GATCCAGACATGATAAGATACATTGA TGAGTTTGGACAAACCACAAC TAGAATGCAGTGAAAAAATGCTTTATTTGTGAAATTT GTGATGCTATTGCTTTATTTGTAACCATTATAAGCTGCAATAAACAAGT <i>GAATTCCCGA</i> <i>TTAGGATCTTCTAGAGCATGGCTACGTAGATAAGTAGCATGGCGGGTTAATCATTAAC</i> <i>ACAAGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACT</i> GAGGCCGGGCGACCAAAGGTCGCCGACGCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCTCAGTGAG CGAGCGAGCGCGCAG (配列番号57)
pHZ69 別個 of 配列エレメント が太字で示され、 ITR、hcTnTp、DWORF (また、下線付き)、 WPRE、ポリA (hGHPA)、SV40pA、 最適化DWORF (また、 下線付き)、ccTnTp、 ITRで始まる。	CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCGGGCAAAGCCCGGGCGTGGGGCGACCTT TGGTCGCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACATCCATCA CTAGGGGTTCTT <i>TGTAGTTAATGATTAAACCGCCATGCTACTTATCTACGTAGCCATGCT</i> <i>CTAGGAAGATCGGAATTCGCCCTTAAGT</i> CATGGAGAAGACCCACCTTGCAGATGTCCTC ACTGGGGCTGGCAGAGCCGCAACCTGCCTAAGGCTGCTCAGTCCATTAGGAGCCAGTA GCCTGGAAGATGCTTTACCCCCAGCATCAGTTCAAGTGGAGCAGCACATAACTCTTGCG CCTCTGCCTTCCAAGATTCTGGTGCTGAGACTTATGGAGTGTCTGGAGGTTGCCTTCT GCCCCCCAACCTGCTCCAGCTGGCCCTCCAGGCCTGGGTTGCTGGCCTCTGCTTTA TCAGGATTCTCAAGAGGGACAGCTGGTTTATGTTGCATGACTGTTCCCTGCATATCTGC TCTGGTTTTAAATAGCTTATCTGAGCAGCTGGAGGACCACATGGGCTTATATGGCGTGG GGTACATGTTCTGTAGCCTTGTCCCTGGCACCTGCCAAATAGCAGCCAACACCCCC ACCCCACCGCCATCCCCCTGCCACCCCGTCCCTGTGCGACATTCTCCCTCCGCGAG GGCTGGCTCACCAGGCCAGCCACATGCCTGCTTAAAGCCCTCTCCATCCTCTGCCT CACCCAGTCCCGCTGAGACTGAGCAGACGCTCCATAACTGGTAAGTACCGCTATAG ACTCTATAGGCACACCCCTTTGGCTTTATGCATGCTGACAGACTAACAGACTGTTCT TTCTGGGTCTTTCTGCGAGCCTGTACGGAAGTGTACTTCTGCTCTAAAAGCTGCGG AATTGTACCCGCGGCGATCCAATCGATACAGATCTAGCGGCC <i>GGCCGCCACCATGGCT</i> <i>GAGAAAGAGTCAACATACCACACCTCATGGTTCCCATCTTCTCTCTGGTTGGATGGAT</i> <i>TGTAGGCTGCATCATCGTTATTTACATTGCTTCTCTCTA</i> <i>AAAGCTTTGGATCCAATCAA</i> CCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAACTATGTTGCTCCTTT TACGCTATGTGGATACGCTGCTTAAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTATGG CTTTCATTTTCTCCTCTGTATATAAATCCTGGTTGCTGCTCTTTATGAGGAGTTGTGG CCCGTTGTGAGCAACGTGGCGTGGTGTGCACTGTGTTTGTGACGCAACCCCGCTGG TTGGGCACTTGGCACCCTGTCAGCTCCTTTCCGGGACTTTGCTTTCCCTCCCTA TTGCCACGGCGGAACATCGCCCGCTGCTTGGCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGCTG TTGGGCACTGACAATCCGTGGTGTGTCGGGAAATCATCGTCTTCTCTGGCTGCT CGCCTGTGTTGCCACCTGGATTCTGCGCGGACGTCTTCTGCTACGTCCCTTCGGGCC TCAATCCAGCGGACCTTCTTCCCGCGGCTGCTGCCGCTCTGCGGCTCTTCCGCGT CTTGAGATCTGCTCGACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCATCTGTTGTTTGCCCTCC CCCGTGCTTCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCACTGTCTTTCTAATAAAATGA GGAATTTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCTTCTATTCTGGGGGTGGGGTGGGGC AGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGCTGGGGA <i>CTCGAGTTAA</i> <i>GGGCAGCCAGAAGTCAGATGCTCAAGGGGCTTCATGATGTCCCATATAATTTTGGCAGAG</i> <i>GGAAAAAGATCGGATCCTCAGGCGTAGTTACCCCGTCTCGAGGCCGCCGGGTGCACT</i> <i>AAAAAACCTCCACACCTCCCTGAACCTGAAACATAAAATGAATGCAATTGTTGTTGT</i> <i>TA</i>ACTTGTATTATGCACTTATAATGGTTACAAATAAAGCAATAGCATCACAAATTTCA CAAATAAAGCATTTTTTCTACGCTTCTAGTTGTGGTTTGTCCAACTCATCAATGTA TCTTATCATGTCTGGATC <i>CGCGCGGCCGTCAGAAGAACACGATGTAGATCACGATGATG</i> <i>CAGCCGACGATCCAGCCACCAGCAGCAGAATAGGCACCATCAGGTGGGGGCTGGTAGA</i> <i>TTCTTCTCGGCCAT</i> <i>GGTGGCGGCTAGCCTATAGTGAGTCGTATTAA</i>GTACTCTAGCCTT

10

20

30

40

【表 1 - 19】

	AAGAGCTGTAATTGAACTGGGAGTGGACACCTGTGGAGAGAAAGGCAAAGTGGATGTCA GTAAGACCAATAGGTGCCTATCAGAAACGCAAGAGTCTTCTGTCTCGACAAGCCCAG TTTCTATTGGTCTCCTTAAACCTGTCTTGTAACCTTGATACTTACCTGCCAGTGCCTC ACGACCAACTTCTGCAGCTTAAGTTCGAGACTGTTGTGTGAGAAGCACTGACTGCGTTA GCAATTTAACTGTGATAAACTACCGCAATAAAGCTCTAGAGCTTCGGGGATCGTCCAC GGAGCGGTGGGTGCCGGCGGCTGTCTGGGAAGGGCTCCTTGGGGGGCAGAGGCTTTAAG GTCCCCCGGGCGCCACCCCGGGCGGGCAGAGCCAGCAGGAATGTGCCGGCGCCAG AGAGGAATGCAACACTTGTGAGCTGCTATTTTGGCAGCAGCGGCCCGGCCCTCCGT GCTCCCCCTTCCCCACAGGAGCCATATAAGCCCAAGCTATTGTGTGGCTCAGAGTT TTGCTATTTTAAACCGTCGGACGGAGATACGTGAGTGCCGAGGGGTGACACAAGCC AGCCAGCTGTACCTCCAGGGCTGGGGACGCTGATAAGGCAGCGCTTCGGACCCGACC CTCTGCCGCGAGCCAGATGCTGTGATGTGAAAGCCAGACTGCTTTATCCC <i>GAATTC</i> <i>CCGATTAGGATCTTCCTAGAGCATGGCTACGTAGATAAGTAGCATGGCGGGTTAATCATT</i> <i>AACTACAAGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCT</i> <i>CACTGAGGCGGGCGACCAAAGTCCGCCGACGCCGGGCTTGCCCGGGCGGCTCAG</i> <i>TGAGCGAGCGAGCGCGCAG</i> (配列番号58)
pHZ72 別個の配列エレメント が太字で示され、 ITR、hcTnTp、DWORF (また、下線付き)、 WPRE、ポリA (hGHpA)、ccTnTp、 最適化DWORF (また、 下線付き)、SV40pA、 ITRで始まる。	CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCGGGCAAAGCCGGGCGTGGGCGACCTT TGGTCGCCGGCTCAGTGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGCCAACTCCATCA CTAGGGGTTCTT <i>TGTAGTTAATGATTAAACCCGCCATGCTACTTATCTACGTAGCCATGCT</i> <i>CTAGGAAGATCGGAATTCGCCCTTAAGTTCATGGAGAAGACCCACCTTGAGATGTCTCT</i> ACTGGGGTGGCAGAGCGGCAACCTGCCTAAGGCTGCTCAGTCCATTAGGAGCCAGTA GCCTGGAAGATGTCTTTACCCCGAGCATCAGTTCAAGTGAGCAGCACATAACTCTTGC CCTCTGCCTTCCAAGATTCTGGTGCTGAGACTTATGGAGTGTCTTGGAGGTTGCCTTCT GCCCCCCAACCTGTCTCCAGCTGGCCCTCCAGGCTGGGTTGCTGGCTCTGCTTTA TCAGGATTCTCAAGAGGGACAGCTGGTTTATGTTGCATGACTGTTCCCTGCATATCTGC TCTGGTTTTAAATAGCTTATCTGAGCAGCTGGAGGACCACATGGGCTTATATGGCGTGG GGTACATGTTCTGTAGCCTTGTCCCTGGCACCTGCCAAAATAGCAGCCAACACCCCC ACCCCCACCGCCATCCCCCTGCCACCCGTCCTGTCGCACATTCTCCCTCCGCGAG GGCTGGCTCACCAGGCCCCAGCCACATGCCTGCTTAAAGCCCTCTCCATCCTCTGCCT CACCAGTCCCCGCTGAGACTGAGCAGACGCTCCATAACTGGTAAGTACCGCTATAG ACTCTATAGGCACACCCCTTTGGCTCTTATGCATGCTGACAGACTAACAGACTGTTCTCT TTCCTGGGTCTTTTCTGCAGGCTGTACGGAAGTGTTACTTCTGCTCTAAAAGCTGCGG AATTGTACCCGCGCGGATCCAATCGATACAGATCTAGCGGCC <i>GCCCCGCCACCATGGCT</i> <i>GAGAAAGAGTCAACATCACCACCTCATGGTTCCCATTTCTCTCTGCTTGGATGGAT</i> <i>TGTAGGCTGCATCATCGTTATTTACATTGTCTTCTCTAAAGCTTTGGATCCAATCAA</i> CCTCTGGATTACAAAATTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAATATGTTGCTCCTTT TACGTATGTGGATACGTGCTTTAATGCCCTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTATGG CTTTCATTTTCTCCTCCTGTATAAATCCTGGTTGCTGTCTCTTATGAGGAGTTGTGG CCCCGTTGTCAGGCAACGTGGCGTGGTGTGCACTGTGTTTGTGACGCAACCCCCACTGG TTGGGGCATTGCCACCACCTGTCAGCTCCTTTCCGGGACTTTCGCTTTCCCCCTCCCTA TTGCCACGGCGGAATCATCGCCGCTGCCTTGCCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGCTG TTGGGCACTGACAATTCCGTGGTGTGTGCGGGAAATCATCGTCTTTCTTGGCTGCT CGCCTGTGTTGCCACCTGGATTCTGCGGGGACGTCCTTCTGCTACGTCCCTTCGGCCC TCAATCCAGCGGACCTTCTTCCCGCGCCTGCTGCCGGCTCTGCGGCCTCTTCCGCGT CTTCG <i>AGATCT</i> GCCTCGACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGGCCCTCC CCCGTGCCCTTCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCACTGTCCTTCTCTAATAAAATGA GGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGTGGGGTGGGGC

10

20

30

40

【表 1 - 20】

	AGGACAGCAAGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGCTGGGGA <i>CTCGAGTTAA</i> <i>GGGCAGCCAGAAGTCAGATGCTCAAGGGGCTTCATGATGTCCCCATAATTTTGGCAGAG</i> <i>GGAAAAAGATCGGATCCTCAGGCGTAGTTACCCCGTCTCGAGGCCGCCGGGTCGACT</i> <i>AAAAAACCTCCCACACCTCCCTGAACTGAAACATAAAATGAATGCAATTGTTGTTGT</i> <i>TAGGATAAAAGCAGTCTGGGCTTTCACATGACAGCATCTGGGGCTGCGGCAGAGGGTC</i> <i>GGGTCCGAAGCGTGCCTTATCAGCGTCCCAGCCCTGGGAGGTGACAGCTGGCTGGCT</i> <i>TGTGTCAGCCCCTCGGGCACTACGTATCTCCGTCCGACGGGTTAAAAATAGCAAACT</i> <i>CTGAGGCCACACAATAGCTTGGGCTTATATGGGCTCCTGTGGGGAAGGGGAGCACGG</i> <i>AGGGGGCCGGGGCGCTGCTGCCAAAATAGCAGCTCACAAAGTGTGCATTCTCTCTGG</i> <i>GCGCCGGGCACATTCTGTGGCTCTGCCGCCCGGGGTGGGCGCCGGGGGACCTTA</i> <i>AAGCTCTGCCCCCAAGGAGCCCTTCCCAGACAGCCGCCGACCCACCGCTCCGTGG</i> <i>GACGATCCCCGAAGCTCTAGAGCTTTATTGCGGTAGTTTATCACAGTTAAATTGCTAAC</i> <i>GCAGTCAGTGCTTCTGACACAACAGTCTCGAACTTAAGCTGCAGAAGTTGGTCGTGAGG</i> <i>CACTGGGCAGGTAAGTATCAAGGTTACAAGACAGGTTTAAGGAGACCAATAGAACTGG</i> <i>GCTTGTGCGAGACAGAAGACTCTTGCCTTCTGATAGGCACCTATTGGTCTTACTGAC</i> <i>ATCCACTTTGCCTTTCTCTCCACAGGTGTCCACTCCAGTCAATTACAGCTCTTAAGG</i> <i>CTAGAGTACT TAATACGACTCACTATAGGCTAGCCGCCACCTAGGCCGAGAAGGAATCTA</i> <i>CCAGCCCCACCTGATGGTGCTATTCTGTGCTGGTGGGCTGGATCGTCGGCTGCATC</i> <i>ATCGTGATCTACATCGTGTCTTCTGA</i> <i>CGGCCGCGCG</i> <i>GATCCAGACATGATAAGATACATTGATGAGTTTGGACAAACCACAAGTGAATGCAGTG</i> <i>AAAAAAATGCTTTATTGTGAAATTTGTGATGCTATTGCTTTATTGTAAACCATTATAA</i> <i>GCTGCAATAAACAAAGT GAATTCCCGATTAGGATCTTCTAGAGCATGGCTACGTAGATAA</i> <i>GTAGCATGGCGGGTTAATCATTAACTACAAGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCC</i> <i>CTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAAAGGTCGCCCGACGCCCGG</i> <i>GCTTTGCCCGGGCGGCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAG</i> (配列番号59)	10
pHZ75 別個配列エレメント が太字で示され、 ITR、ポリA (hGHpA)、WPRE、 DWORF (また、下線付 き)、hcTnTp/ccTnTp の組み合わせ、最適化 DWORF (また、下線付 き)、SV40pA、ITRで 始まる。	CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCGGGCAAAGCCCGGCGTGGGGGACCTT TGGTCGCCCGGCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGAGAGGGAGTGCCAACTCCATCA CTAGGGGTTCT <i>TGTAGTTAATGATTAAACCCGCGATGCTACTTATCTACGTAGCCATGCT</i> <i>CTAGGAAGATCGGAATTCTCCCAGCATGCCTGCTATTGTCTTCCCAATCCTCCCCCTT</i> <i>GCTGTCTGCCCCACCCACCCCGAGAATAGAATGACACCTACTCAGACAATGCGATG</i> <i>CAATTTCTCATTTTATTAGGAAAGGACAGTGGGAGTGGCACCTTCCAGGGTCAAGGAA</i> <i>GGCACGGGGAGGGGCAAACAACAGATGGCTGGCAACTAGAAGGCACAGTCGAGGC</i> <i>AGA</i> <i>TC</i> <i>TCGAAGACGCGGAAGAGGCCGAGAGCCGGCAGCAGGCCGCGGAAGGAAGGTCCGC</i> <i>TGGATTGAGGGCCGAAGGACGTAGCAGAAGGACGTCCCGCGCAGAATCCAGGTGGCAA</i> <i>CACAGGCGAGCAGCCAAGGAAAGGACGATGATTTCCCGACAACACCAGGAATTGTCA</i> <i>GTGCCAACAGCGAGCCCTGTCCAGCAGCGGGCAAGGCAGGCGGCGATGAGTTCCGC</i> <i>CGTGGCAATAGGAGGGGGAAAGCGAAAGTCCCGAAAGGAGCTGACAGGTGGTGGCAA</i> <i>TGCCCAACCACTGGGGTTGCGTCAGCAAACACAGTGCACACCACGCCACGTTCCTG</i> <i>ACAACGGGCCACAACCTCTATAAAGAGACAGCAACCAGGATTTATACAAGGAGAGAA</i> <i>AATGAAAGCCATACGGGAAGCAATAGCATGATACAAAGGCATTAAAGCAGCGTATCCAC</i> <i>ATAGCGTAAAAGGAGCAACATAGTTAAGAATACCAGTCAATCTTTCACAAATTTGTAA</i> <i>TCCAGAGGTTGA</i> <i>TTGGATCCAAAGCTTT</i> <i>TAGAAGAAGACAATGTAAATAACGATGATGC</i> <i>AGCCTACAATCCATCCAACAGGAGAAGATGGGAACCATGAGGTGTGGTATGTTGAC</i> <i>TCTTTCTAGCCATGGTGGCGG</i> <i>GCGGCCGCTAGATCTGTATCGATTGGATCGGCCGCGG</i> <i>GTACAATTCCGCAGCTTTTAGAGCAGAAGTAACACTTCCGTACAGGCCTGCAGAAAAGA</i> <i>CCCAGGAAAGGAACAGTCTGTTAGTCTGTGTCAGCATGCATAAGAGCCAAAGGGGTGTGCC</i> <i>TATAGAGTCTATAGGCGGTACTTACCAGTTATGGAGGCGTCTGCTCAGTCTCAGCGGGG</i>	30
		40

【表 1 - 2 1】

	ACTGGGTGAGGCAGAGGATGGAGAGGGCTTTAAGCAGGCATGTGGGCTGGGGCTGGTG AGCCAGCCCTGCGGAGGGAGGAATGTGCGACAGGGGACGGGTGGGGCAGGGGATGGCG GTGGGGTGGGGGTGTTGGCTGCTATTTTGGCAGGTGCCAGGGACAAGGCTACAGGAA CATGTACCCACGCCATATAAGCCCATGTGGTCTCCAGCTGCTCAGATAAGCTATTTA AAACCAGAGCAGATATGCAGGGAACAGTCATGCAACATAAAACCAGCTGTCCCTCTTGAG AATCCTGATAAAGCAGAGGCCAGCAACCCAGGCCTGGGAGGGCCAGCTGGGAGCAGGGT TGGGGGCGAGAAGGCAACCTCCAAGACATCCATAAGTCTCAGCACCAGAATCTTGAA GGCAGAGGGCAAGAGTTATGTGCTGCTCCACTTGAAGTATGCTGGGGTAAAGACATC TTCCAGGCTACTGGCTCCTAATGGACTGAGCAGCCTTAGGCAGGTTGCCGGCTCTGCCA GCCCCAGTGAGGACATCTGCAAGGTGGGTCTTCTCCATGACCTCGAGTTAAGGGCAGCC AGAAGTCAGATGCTCAAGGGGCTTCATGATGTCCCATATAATTTTGGCAGAGGGAAAAAG ATCGGATCCTCAGGCGTAGTTACCCCGTCTCGAGGCCGCCGGGTCGACTAAAAAAC TCCCACACCTCCCCCTGAACCTGAAACATAAAATGAATGCAATTGTTGTTAGGGATA AAAGCAGTCTGGGCTTTCACATGACAGCATCTGGGGCTGCGGCAGAGGGTCGGGTCCGA AGCGCTGCCTTATCAGCGTCCCAGCCCTGGGAGGTGACAGCTGGCTGGCTTGTGTGAG CCCCTCGGGCACTCAGTATCTCCGTCCGACGGGTTAAATAGCAAACTCTGAGGCC ACACAATAGCTTGGGCTTATATGGGCTCCTGTGGGGAAGGGGAGCAGGAGGGGGCC GGGGCCGCTGCTGCCAAATAGCAGCTCACAAGTGTGATTCTCTCTGGGCGCCGGG CACATTCTGCTGGCTCTGCCCGCCCGGGTGGGCGCCGGGGGACCTTAAAGCCTCT GCCCCCAAGGAGCCCTTCCCAGACAGCCCGCCGACCCACCGCTCCGTGGGAAGATCC CCGAAGCTCTAGAGCTTTATTGCGGTAGTTTATCAGAGTAAATTGCTAACGCAGTCAGT GCTTCTGACACAACAGTCTCGAACTTAAGCTGCAGAAGTTGGTCTGAGGCACTGGGCAG GTAAGTATCAAGGTTACAAGACAGGTTAAGGAGACCAATAGAACTGGGCTTGTGAGA CAGAGAAGACTCTTGGCTTCTGATAGGCACCTATTGGTCTTACTGACATCCACTTTGCC TTTCTCTCCACAGGTGTCACCTCCAGTTCAATTACAGCTCTTAAGGCTAGAGTACTTAA TAGGACTACTATAGGCTAGCCGCCACCTAGGCCGAGAAGGAATCTACCAGCCCCACCT GATGGTGCCTATTCTGCTGCTGGTGGGCTGGATCGTCGGCTGCATCATCGTGATCTACA TCGTGTTCTTCTGAAGGCCCGCGGATCCAGACATGATAAGATACATTGATGAGTTTGG ACAAAGCACAACTAGAATGCAGTGAAAAAATGCTTTATTGTGAAATTGTGATGCTA TTGCTTTATTGTAAACATTATAAGCTGCAATAAACAAGTGAATTCGCGATTAGGATCT TCCTAGATGGCTACGTAGATAAGTAGCATGGCGGGTTAATCATTAACTACAAGGAAC CCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGCCGGG CGACCAAAGGTGCCCCGACGCCCGGGCTTTGCCCGGGCGCCTCAGTGAGCGAGCGAGC GCGCAG (配列番号60)	10
	CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCGCCCGGGCAAAGCCCGGGCGTCGGGCGACCTTT GGTCGCCCCGCCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATCACT AGGGGTTCCTTGTAGTTAATGATTAACCCGCCATGCTACTTATCTACGTAGCCATGCTCT AGGAAGATCGGAATTCGCCCTTAAGAACTGGCCTGCCGAGACCAACGTGCGGAACGTA GTTAAGTGTTAGAGGTAGGATTTGAAGCCTGTCGATCATTCTGATTCTCCTTTTCTCTAC GTCTGCTTCTGTCAATGGGCATCCTCACTGTCAAATGCAGATGGTACAGCAGGGCTTGG TCTCAGCCAGGCAGGCCTCTCCCCAGTCTCCATGGCTCAGCTGTCCAGCAGTTTCATCCC TAGACCATCCCAAACATGGTTGAGAAGCTCTGAGGGGAGGACCCAGCACTGCCCGGCCCC TGAAGATAATCAGCAGTCCTGCTCAGCATATCAATCCAAGCCCACTCTAGACAGAGATGC CGGTGCCAGTTTTCTATTTTAACTGGTGTGAAGTGAAGGAAAAGCACAGCATTAGAAG TCCAAGCAGTCATGGAGAAGACCCACCTTGAGATGTCTCACTGGGGCTGGCAGAGCCG GCAACCTGCCTAAGGCTGCTCAGTCCATTAGGAGCCAGTAGCCTGGAAGATGTCTTTACC CCCAGCATCAGTTCAAGTGGAGCAGCACATAACTCTTGCCTCTGCCTTCCAAGATTCTG	20
pHZ51 (pHZ15のヒト DWORFパージョン)	CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCGCCCGGGCAAAGCCCGGGCGTCGGGCGACCTTT GGTCGCCCCGCCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATCACT AGGGGTTCCTTGTAGTTAATGATTAACCCGCCATGCTACTTATCTACGTAGCCATGCTCT AGGAAGATCGGAATTCGCCCTTAAGAACTGGCCTGCCGAGACCAACGTGCGGAACGTA GTTAAGTGTTAGAGGTAGGATTTGAAGCCTGTCGATCATTCTGATTCTCCTTTTCTCTAC GTCTGCTTCTGTCAATGGGCATCCTCACTGTCAAATGCAGATGGTACAGCAGGGCTTGG TCTCAGCCAGGCAGGCCTCTCCCCAGTCTCCATGGCTCAGCTGTCCAGCAGTTTCATCCC TAGACCATCCCAAACATGGTTGAGAAGCTCTGAGGGGAGGACCCAGCACTGCCCGGCCCC TGAAGATAATCAGCAGTCCTGCTCAGCATATCAATCCAAGCCCACTCTAGACAGAGATGC CGGTGCCAGTTTTCTATTTTAACTGGTGTGAAGTGAAGGAAAAGCACAGCATTAGAAG TCCAAGCAGTCATGGAGAAGACCCACCTTGAGATGTCTCACTGGGGCTGGCAGAGCCG GCAACCTGCCTAAGGCTGCTCAGTCCATTAGGAGCCAGTAGCCTGGAAGATGTCTTTACC CCCAGCATCAGTTCAAGTGGAGCAGCACATAACTCTTGCCTCTGCCTTCCAAGATTCTG	30
		40

【表 1 - 2 2】

	GTGCTGAGACTTATGGAGTGTCTTGGAGGTTGCCTTCTGCCCCCAACCTGCTCCCAGC TGGCCCTCCCAGGCTGGGTGTCTGGCCTCTGCTTTATCAGGATTCTCAAGAGGGACAGC TGGTTTATGTTGCATGACTGTTCCCTGCATATCTGCTCTGGTTTTAAATAGCTTATCTGA GCAGCTGGAGGACCACATGGGCTTATATGGCGTGGGGTACATGTTCTGTAGCCTTGTCC CTGGCACCTGCCAAAATAGCAGCCAACACCCCCACCCACCGCCATCCCCCTGCCCA CCCGTCCCCTGTGCGACATTCTCCCTCCGAGGGCTGGCTCACCAGGCCCCAGCCCACA TGCCTGCTTAAAGCCCTCTCCATCCTCTGCCTCACCAGTCCCGCTGAGACTGAGCAGA CGCCTCCAGCGGCCGCCGCCACCATGGCTGAAAAAGCGGGTCTACATTTTCACACCTT CTGGTTCCTATTCTTCTCCTGATTGGCTGGATTGTGGGCTGCATCATAATGATTTATGTT GTCTTCTCTTAGAAGCTTTGGATCCAATCAACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATT GACTGGTATTCTTAACATATGTTGCTCCTTTACGCTATGTGGATACGCTGCTTTAATGCC TTTGATCATGCTATTGCTTCCCGTATGGCTTTCATTTCTCCTCCTGTATAAACTCTG GTTGCTGTCTCTTATGAGGAGTTGTGGCCGTTGTGAGCAACGTGGCGTGGTGTGCAC TGTGTTTGTGCTGACGAACCCCACTGGTTGGGGCATTGCCACCACCTGTGAGCTCCTTTC CGGGACTTTCGCTTTCCTCCCTATTGCCACGGCGGAACATCGCCGCTGCTTGC CCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACTGACAATCCGTGGTGTGTGCGGGAA ATCATCGTCTCTTTCCTTGGCTGCTCGCCTGTGTTGCCACCTGGATTCTGCGCGGACGTC CTTCTGCTACGTCCCTTCGGCCCTCAATCCAGCGGACCTTCTTCCCGCGGCTGCTGCC GGCTCTGCGGCTCTTCCGCGTCTTCGAGATCTGCCTCGACTGTGCCTTCTAGTTGCCAG CCATCTGTGTTGTTGCCCTCCCCGTGCCCTTCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCACT GTCCTTTCCTAATAAAATGAGGAAATGCAATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCTTCTATT CTGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCAT GCTGGGGACTCGAGTTAAGGGCGAATTCCCGATTAGGATCTTCTAGAGCATGGCTACGT AGATAAGTAGCATGGCGGGTTAATCATTAACACAAGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGC CACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAAGGTGCGCCGACG CCCCGGCTTTGCCCGGGCGGCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAG (配列番号61)	10
pHZ100 (pHZ72のヒト DWORFノベーション)	CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCGGGCAAAGCCCGGGCTCGGGCGACCTTT GGTCGCGCGGCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACCTCCATCACT AGGGGTTCCTTGTAGTTAATGATTAAACCCGCCATGCTACTTATCTACGTAGCCATGCTCT AGGAAGATCGGAATTCGCCCTTAAGGTCATGGAGAAGACCCACCTTGAGATGTCCTCAC TGGGGCTGGCAGAGCCGGCAACCTGCCTAAGGCTGCTCAGTCCATTAGGAGCCAGTAGCC TGGAAGATGTCTTTACCCCGAGCATCAGTTCAAGTGGAGCAGCACATAACTCTTGCCCTC TGCCTTCCAAGATTCTGGTGCTGAGACTTATGGAGTGTCTTGAGGTTGCCTTCTGCCCC CCAACCTGCTCCAGCTGGCCCTCCAGGCTGGGTTGCTGGCCTCTGCTTTATCAGGA TTCTCAAGAGGGACAGCTGGTTTATGTTGCATGACTGTTCCCTGCATATCTGCTCTGGTT TTAAATAGCTTATCTGAGCAGCTGGAGGACCACATGGGCTTATATGGCGTGGGGTACATG TTCTGTAGCCTTGTCCCTGGCACCTGCCAAAATAGCAGCCAACACCCCAACCCCAACC GCCATCCCCTGCCCCACCGTCCCTGTGCGACATTCTCCCTCCGAGGGCTGGCTCA CCAGGCCCCAGCCACATGCCTGCTTAAAGCCCTCTCCATCCTCTGCCTCAGCCAGTCCC CGCTGAGACTGAGCAGACGCTCCATAACTGGTAAGTACCGCTATAGACTCTATAGGCA CACCCCTTTGGCTCTTATGCATGCTGACAGACTAACAGACTGTTCCCTTCTGGGTCTTT TCTGCAGGCTGTACGGAAGTGTACTTCTGCTCTAAAAGCTGCGGAATTGTACCCGCGG CCGATCCAATCGATACAGATCTAGCGGCCGCCGCCACCATGGCTGAAAAAGCGGGTCT ACATTTTCACACCTTCTGGTTCCCTATTCTTCTCCTGATTGGCTGGATTGTGGGCTGCATC ATAATGATTTATGTTGTCTTCTCTTAGAAGCTTTGGATCCAATCAACCTCTGGATTACAA AATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAACATATGTTGCTCCTTTTACGCTATGTGGATA CGCTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTATGGCTTTCATTTTCTCCTC	20 30 40

【表 1 - 2 3】

	CTTGATAAAATCCTGGTTGCTGTCTCTTTATGAGGAGTTGTGGCCCGTTGTCAGGCAACG TGGCGTGGTGTGCACTGTGTTTGTCTGACGCAACCCCACTGGTTGGGGCATTGCCACCAC CTGTACAGCTCCTTTCCGGGACTTTTCGCTTTCCCCCTCCCTATTGCCACGGCGGAACATCAT CGCGCGCTGCCTTGCCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACTGACAATTCCGT GGTGTGTGCGGGAAATCATCGTCCCTTTCCTTGGCTGCTCGCCTGTGTTGCCACCTGGAT TCTGCGCGGGACGTCCTTCTGCTACGTCCCTTCGGCCCTCAATCCAGCGGACCTTCCTTC CCGCGGCTGCTGCCGGCTCTGCGGCTCTTCCGCGTCTTCGAGATCTGCCTCGACTGTG CCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGGCCCTCCCCCGTGCCTTCCTTGACCCTGGAA GGTGCCACTCCCCTGTCTTTCCTAATAAAATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGT AGGTGTCAATTCTATTCTGGGGGGTGGGGTGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAA GACAATAGCAGGCATGCTGGGACTCGAGTTAAGGGCAGCCAGAAGTCAGATGCTCAAGG GGCTTCATGATGTCCCATATAATTTTGGCAGAGGGAAAAAGATCGGATCCTCAGGCGTAG TTCACCCCGTCTCGAGGCGCGCGGGTTCGACTAAAAAACCTCCCACACCTCCCCGTGAA CCTGAAACATAAAATGAATGCAATTGTTGTTGTTAGGGATAAAAGCAGTCTGGGCTTTCA CATGACAGCATCTGGGGCTGCGGCAGAGGGTCCGAGCGCTGCCTTATCAGCGTC CCCAGCCCTGGGAGGTGACAGCTGGCTGGCTTGTGTGAGCCCTCGGGCACTCACGTATC TCCGTCCGACGGGTTTAAATAGCAAACTCTGAGGCCACACAATAGCTTGGGCTTATAT GGGCTCCTGTGGGGGAAGGGGAGCACGGAGGGGGCCGGGGCCGCTGCTGCCAAATAGC AGCTCACAAAGTGTGCAATTCCTCTCTGGGCGCCGGGCACATTCTGTGGCTCTGCCCGC CCCGGGTGGGCGCCGGGGGACCTTAAAGCCTCTGCCCCCAAGGAGCCCTTCCAGAC AGCCGCGGCGACCCACCGCTCCGTGGGACGATCCCGAAGCTCTAGAGCTTTATTGCGGT AGTTTATCACAGTTAAATTGCTAACGCAGTCAGTGCTTCTGACACAACAGTCTCGAACTT AAGCTGCAGAAGTTGGTCGTGAGGCACTGGGCAGGTAAGTATCAAGGTTACAAGACAGGT TTAAGGAGACCAATAGAACTGGGCTTGTGAGACAGAGAAGACTCTTGCGTTTCTGATA GGCACCTATTGGTCTTACTGACATCCACTTTGCCTTTCTCTCCACAGGTGTCCACTCCCA GTTCAATTACAGCTCTTAAGGCTAGAGTACTTAATACGACTCACTATAGGCTAGCCGCCA CCATGGCCGAGAAGGCCGATCTACCTTCAGCCACCTGCTGGTCCCTATTCTGTCTGTGA TCGGCTGGATCGTGGGCTGCATCATGATCTACGTGGTGTTCAGCTGACGGCCGCGCG GATCCAGACATGATAAGATACATTGATGAGTTTGGACAAACCACAACATAAGTGCAGTGA AAAAATGCTTTATTTGTGAAATTTGTGATGCTATTGCTTTATTTGTAACCATTAAGC TGCAATAAACAAAGTGAATTCGATTAGGATCTTCTAGAGCATGGCTACGTAGATAAGT AGCATGGCGGGTTAATCATTAACTACAAGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCT CTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAAAGGTCGCCCCGACGCCCGGCT TTGCCCGGGCGGCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAG (配列番号62)	10
	CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCGGGCAAAGCCCGGGCGTCGGGCGACCTTT GGTCGCCCCGCCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACCTCCATCACT AGGGGTTCCCTTGTAGTTAATGATTAACCCGCCATGCTACTTATCTACGTAGCCATGCTCT AGGAAGATCGGAATTCCTCCAGCATGCCTGCTATTGTCTTCCCAATCCTCCCCCTTGCT GTCCTGCCCCACCCACCCCCAGAATAGAATGACACCTACTCAGACAATGCGATGCAAT TTCCTCATTTTATTAGGAAAGGACAGTGGGAGTGGCACCTTCCAGGGTCAAGGAAGGCAC GGGGGAGGGGCAAAACACAGATGGCTGGCAACTAGAAGGCACAGTCGAGGCAGATCTCGA AGACGCGGAAGAGGCCGAGCGCGCAGAGGCCGCGGAAGGAAGGTCCGCTGGATTG AGGGCCGAAGGGACGTAGCAGAAGGACGTCCCGCGCAGAATCCAGGTGGCAACACAGGCG AGCAGCCAAGGAAAGGACGATGATTTCCCGGACAAACACCGGAATTGTCAGTGCCCAAC AGCCGAGCCCTGTCCAGCAGCGGGCAAGGCAGGCGGCGATGAGTTCCGCGGTGGCAATA GGGAGGGGAAAGCGAAAGTCCCGGAAAGGAGCTGACAGGTGGTGGCAATGCCCCAACCA GTGGGGTTGCGTCAGCAAACACAGTGCACACCACGCCACGTTGCCTGACAACGGGCCAC	20
pHZ101 (pHZ75のヒト DWORFパージョン)	CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCGGGCAAAGCCCGGGCGTCGGGCGACCTTT GGTCGCCCCGCCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACCTCCATCACT AGGGGTTCCCTTGTAGTTAATGATTAACCCGCCATGCTACTTATCTACGTAGCCATGCTCT AGGAAGATCGGAATTCCTCCAGCATGCCTGCTATTGTCTTCCCAATCCTCCCCCTTGCT GTCCTGCCCCACCCACCCCCAGAATAGAATGACACCTACTCAGACAATGCGATGCAAT TTCCTCATTTTATTAGGAAAGGACAGTGGGAGTGGCACCTTCCAGGGTCAAGGAAGGCAC GGGGGAGGGGCAAAACACAGATGGCTGGCAACTAGAAGGCACAGTCGAGGCAGATCTCGA AGACGCGGAAGAGGCCGAGCGCGCAGAGGCCGCGGAAGGAAGGTCCGCTGGATTG AGGGCCGAAGGGACGTAGCAGAAGGACGTCCCGCGCAGAATCCAGGTGGCAACACAGGCG AGCAGCCAAGGAAAGGACGATGATTTCCCGGACAAACACCGGAATTGTCAGTGCCCAAC AGCCGAGCCCTGTCCAGCAGCGGGCAAGGCAGGCGGCGATGAGTTCCGCGGTGGCAATA GGGAGGGGAAAGCGAAAGTCCCGGAAAGGAGCTGACAGGTGGTGGCAATGCCCCAACCA GTGGGGTTGCGTCAGCAAACACAGTGCACACCACGCCACGTTGCCTGACAACGGGCCAC	30
		40

【表 1 - 2 4】

	A A C T C C T C A T A A A G A G A C A G C A A C C A G G A T T T A T A C A A G G A G A G A A A T G A A A G C C A T A C G G G A A G C A A T A G C A T G A T A C A A A G G C A T T A A A G C A G C G T A T C C A C A T A G C G T A A A A G G A G C A A C A T A G T T A A G A A T A C C A G T C A A T C T T T C A C A A A T T T G T A A T C C A G A G G T T G A T T G G A T C C A A A G C T T C T A A G A G A A G A C A A C A T A A A T C A T T A T G A T G C A G C C C A C A A T C C A G C C A A T C A G G A G A A A T A G G A A C C A G A A G G T G T G A A A A T G T A G A C C C C G C T T T T C A G C C A T G G T G G C G G G C G C C G C T A G A T C T G T A T C G A T T G G A T C G G C C G G G T A C A A T T C C G C A G C T T T T A G A G C A G A G T A A C A C T T C C G T A C A G G C C T G C A G A A A G A C C C A G G A A A G G A A C A G T C T G T T A G T C T G T C A G C A T G C A T A A G A G C C A A A G G G G T G T G C C T A T A G A G T C T A T A G G C G G T A C T T A C C A G T T A T G G A G G C G T C T G C T C A G T C T C A G C G G G A C T G G G T G A G G C A G A G G A T G G A G A G G G C T T T A A G C A G G C A T G T G G G C T G G G G C C T G G T G A G C C A G C C T G C G G A G G G A G G A A T G T G C G A C A G G G A C G G G T G G G C A G G G G A T G G C G G T G G G G T G G G G G T G T T G G C T G C T A T T T T G G C A G G T G C C A G G G A C A A G G C T A C A G G A A C A T G T A C C C C A C G C C A T A A G C C C A T G T G G T C C T C A G C T G C T C A G A T A A G C T A T T T A A A C C A G A G C A G A T A T G C A G G G A A C A G T C A T G C A A C A T A A A C C A G C T G T C C C T C T T G A G A A T C C T G A T A A A G C A G A G C C A G C A A C C C A G G C C T G G G A G G C C A G C T G G G A G C A G G G T T G G G G G C A G A A G G C A A C C T C C A A G A C A C T C C A T A A G T C T C A G C A C C A G A A T C T T G G A A G G C A G A G G C A A G A G T T A T G T G C T G C T C C A C T T G A A C T G A T G C T G G G G T A A A G A C A T C T T C A G G C T A C T G G C T C C T A A T G G A C T G A G C A G C C T T A G G C A G G T T G C C G G C T C T G C C A G C C C A G T G A G G A C A T C T G C A A G G T G G G T C T T C T C C A T G A C C T C G A G T T A A G G C A G C C A G A A G T C A G A T G C T C A A G G G C T T C A T G A T G T C C C C A T A A T T T T G G C A G A G G G A A A A G A T C G G A T C C T C A G G C G T A G T T C A C C C C G T C C T C G A G C C C G C C G G G T C G A C T A A A A A C C T C C C A C A C C T C C C C T G A A C C T G A A A C A T A A A A T G A A T G C A A T T G T G T T G T T A G G G A T A A A A G C A G T C T G G G C T T C A C A T G A C A G C A T C T G G G G C T G C G C A G A G G G T C G G G T C C G A A G C G C T G C C T T A T C A G C G T C C C C A G C C C T G G G A G G T G A C A G C T G G C T G G C T T G T G T C A G C C C C T C G G G C A C T A C G T A T C T C C G T C C G A C G G G T T A A A A T A G C A A A A C T C T G A G G C C A C A A T A G C T T G G G C T T A T A T G G G C T C C T G T G G G G A A A G G G G A G C A C G G A G G G G C C G G G C C G C T G C T G C C A A A A T A G C A G C T C A C A A G T G T T G C A T T C C T C T C T G G G C G C C G G G C A C A T T C C T G C T G G C T C T G C C C G C C C G G G G T G G G C G C G G G G G A C C T T A A A G C C T C T G C C C C C A A G G A G C C C T T C C C A G A C A G C C G C C G G C A C C C A C C G C T C C G T G G G A C G A T C C C C G A A G C T C T A G A G C T T A T T G C G G T A G T T T A T C A C A G T T A A A T T G C T A A C G C A G T C A G T G C T T C T G A C A C A A C A G T C T C G A A C T T A A G C T G C A G A A G T T G G T C G T G A G G C A C T G G G C A G G T A A G T A T C A A G G T T A C A A G A C A G G T T T A A G G A G A C C A A T A G A A A C T G G G C T T G T C G A G A C A G A G A A G A C T C T T G C G T T T C T G A T A G G C A C C T A T T G G T C T T A C T G A C A T C C A C T T T G C C T T T C T C C C A C A G G T G T C C A C T C C C A G T T C A A T T A C A G C T C T T A A G G C T A G A G T A C T T A A T A C G A C T C A C T A T A G G C T A G C C G C C A C C A T G G C C G A G A A G G C C G G A T C A C C T T C A G C C A C C T G C T G G T C C C T A T T C T G C T G C T G A T C G G C T G G A T C G T G G G C T G C A T C A T C A T G A T C A C G T G G T G T T C A G C T G A C G G C C G C G G A T C C A G A C A T G A T A A G A T A C A T T G A T G A G T T T G G A C A A C C A C A A C T A G A A T G C A G T G A A A A A A A T G C T T T A T T T G T G A A A T T T G T G A T G C T A T T G C T T A T T T G T A A C C A T T A A A G C T G C A A T A A A C A A G T G A A T T C C C G A T T A G G A T C T C C T A G A G C A T G G C T A C G T A G A T A A G T A G C A T G G C G G G T T A A T C A T T A A C T A C A A G G A A C C C T A G T G A T G G A G T T G G C C A C T C C C T C T G C G C G C T C G C T C G C T C A C T G A G G C C G G G C G A C C A A A G G T C G C C C A C G C C C G G G C T T T G C C C G G G C G G C C T A G T G A G C G A G C G A G C G C G C A G (配列番号63)
pHZ52 (pHZ16のヒト DWORFバージョン)	C T G C G C G C T C G C T C A C T G A G G C C G C C C G G G C A A A G C C C G G G C G T C G G G C G A C C T T T G G T C G C C C G C C T C A G T G A G C G A G C G C G C A G A G G G A G T G G C C A A C C C A T C A C T A G G G G T T C C T T G T A G T T A A T G A T T A A C C C G C C A T G C T A C T T A T C T A C G T A G C C A T G C T C T A G G A A G A T C G G A A T T C G C C C T T A A G A A C T G G C C T G C C C G A G A C C A A C G T G C G G A A C G T A G T T A A G T G T T A G A G G T A G G A T T T G A A G C C T G T C G A T C A T T C T G A T T C T C C T T T T C T A C

10

20

30

40

50

【表 1 - 2 5】

	GTCTGCTTCCTGTCAATGGGCATCCTCACTGTCAAATGCAGATGGTACAGCAGGGCTTGG TCTCAGCCAGGCAGGCCTCTCCCCAGTCTCCATGGCTCAGCTGTCCAGCAGTTTCATCCC TAGACCATCCCAAACATGGTTGAGAAGCTCTGAGGGGAGGACCCAGCACTGCCCGGCCCC TGAAGATAATCAGCAGTCCTGCTCAGCATATCAATCCAAGCCCACTCTAGACAGAGATGC CGGTGCCCAGTTTCTATTTTAACTGGTGTGAAGTGAAGGAAAAGCACAGCATTAGAAG TCCAAGCACCTTCAGATTAATAAATAAAGGTAAGGGCCATGTGGGTAGGGGAGGTGGT GTGAGACGGTCCTGTCTCTCTCTATCTGCCCATCGGCCCTTTGGGGAGGAGGAATGTGC CCAAGGACTAAAAAAGGCCCTGGAGCCAGAGGGGCGAGGGCAGCAGACCTTTCATGGGC AAACCTCAGGGCTGCTGTCTCATGGAGAAGACCACCTTGCAGATGTCCTCACTGGGGC TGGCAGAGCCGCAACCTGCCTAAGGCTGCTCAGTCCATTAGGAGCCAGTAGCCTGGAAG ATGTCTTTACCCAGCATCAGTTCAAGTGGAGCAGCACATAACTCTTGCCCTCTGCCTT CCAAGATTCTGGTGCTGAGACTTATGGAGTGTCTTGGAGGTTGCCTTCTGCCCCCAACC CTGCTCCAGCTGGCCCTCCAGGCCTGGGTTGCTGGCCTCTGCTTTATCAGGATTCTCA AGAGGGACAGCTGGTTTATGTGTCATGACTGTTCCCTGCATATCTGCTCTGGTTTAAAT AGCTTATCTGAGCAGCTGGAGGACCACATGGGCTTATATGGCGTGGGGTACATGTTCTTG TAGCCTTGTCCCTGGCACCTGCCAAAATAGCAGCCAACACCCCCACCCCCACCGCCATC CCCCTGCCCCACCGTCCCTGTGCGACATTCTCCCTCCGAGGGCTGGCTCACCAGGC CCCAGCCACATGCCTGCTTAAAGCCCTCTCCATCCTCTGCCTCACCAGTCCCCGCTGA GACTGAGCAGACGCCTCCAGCGCCGCGCCGCCACCATGGCTGAAAAGCGGGGTCTACAT TTTCACACCTTCTGGTTCCTATTCTTCTCCTGATTGGCTGGATTGTGGGCTGCATATAA TGATTTATGTTGTCTTCTCTTAGAAGCTTTGGATCCAATCAACCTCTGGATTACAAAATT TGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAACTATGTTGCTCCTTTACGCTATGTGGATACGCT GCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTATGGCTTTCATTTTCTCCTCCTTG TATAAATCCTGGTTGCTGTCTCTTATGAGGAGTTGTGGCCCGTTGTGAGCAACGTGGC GTGGTGTGCACTGTGTTGCTGACGCAACCCCACTGGTTGGGGCATTGCCACCACCTGT CAGCTCCTTTCCGGGACTTTCGCTTTCCTCCCTCCCTATTGCCACGGCGGAATCATCGCC GCCTGCTTGGCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACTGACAATCCGCTGGATTCTG CGCGGGACGTCCTTCTGCTACGTCCCTTCGGCCCTCAATCCAGCGGACCTTCCTTCCCGC GGCCTGTGCCCGCTCTGCGCCCTTTCGCGCTCTTCGAGATCTGCCTCGACTGTGCCCTT CTAGTTGCGAGCATCTGTTGTTTGGCCCTCCCGTGCCTTCTTGACCCTGGAAGGTG CCACTCCCACTGTCTTTCCTAATAAAATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGT GTCATTCTATTCTGGGGGTTGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGAGGATTGGGAAGACA ATAGCAGGCATGCTGGGACTCGAGTTAAGGGCGAATTCCCGATTAGGATCTTCCTAGAG CATGGCTACGTAGATAAGTAGCATGGCGGGTTAATCATTAACTACAAGGAACCCCTAGTG ATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAAAG GTCGCCCCGAGCCCGGCTTTGCCCGGGCGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAG (配 列番号64)	10
		20
		30
pHZ53 (pHZ17のヒト DWARFバージョン)	CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAGCCCGGGCTCGGGCGACCTTT GGTCGCCCAGGCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAATCCATCACT AGGGGTTCCCTGTAGTTAATGATTAAACCCGCATGCTACTTATCTACGTAGCCATGCTCT AGGAAGATCGGAATTCGCCCTTAAGCCTTCAGATTAAAAATACTAAGGTAAGGGCCATG TGGGTAGGGGAGGTGGTGTGAGACGGTCCTGTCTCTCTCTATCTGCCATCGGCCCTTT GGGGAGGAGGAATGTGCCAAGGACTAAAAAAGGCCCTGGAGCCAGAGGGGCGAGGGCA GCAGACCTTTCATGGGCAAACCTCAGGGCTGCTGTCTCATGGAGAAGACCCACCTTGCA GATGTCTCACTGGGGCTGGCAGAGCCGGCAACCTGCCTAAGGCTGCTCAGTCCATTAGG AGCCAGTAGCCTGGAAGATGTCTTTACCCAGCATCAGTTCAAGTGGAGCAGCACATAA	40

【表 1 - 2 6】

	CTCTTGCCCTCTGCCTTCCAAGATTCTGGTGCTGAGACTTATGGAGTGTCTTGAGGTTG CCTTCTGCCCCCAACCCTGCTCCCAGCTGGCCCTCCCAGGCCTGGGTTGCTGGCCTCTG CTTTATCAGGATTCTCAAGAGGGACAGCTGGTTTATGTTGCATGACTGTTCCCTGCATAT CTGCTCTGGTTTTAAATAGCTTATCTGAGCAGCTGGAGGACCACATGGGCTTATATGGCG TGGGTACATGTTCTGTAGCCTTGTCCTGGCACCTGCCAAAATAGCAGCCAACACCCC CCACCCCAACGCCATCCCCCTGCCCCACCGTCCCCTGTGCGACATTCCCTCCCTCCGCA GGGCTGGCTCACCAGGCCCCAGCCACATGCCTGCTTAAAGCCCTCTCCATCCTCTGCCT CACCCAGTCCCGCTGAGACTGAGCAGACGCCTCCAGCGGCCGCCGCCACCATGGCTGA AAAAGCGGGTCTACATTTTACACCTTCTGGTTCTTCTTCTCTCTGATTGGCTGGAT TGTGGGCTGCATCATAATGATTTATGTTGTCTTCTCTTAGAAGCTTTGGATCCAATCAAC CTCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAACTATGTTGCTCCTTTTA CGTATGTGGATACGTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTATGGCTT TCATTTTCTCCTCTGTATAAATCCTGGTTGCTGTCTCTTTATGAGGAGTTGTGGCCCG TTGTCAGGCAACGTGGCGTGGTGTGCACTGTGTTTGCTGACGCAACCCCACTGGTTGGG GCATTGCCACCACCTGTCAGTCTCTTCCGGGACTTTCGCTTTCCCCCTCCCTATTGCCA CGGCGGAACCTCATCGCCGCTGCCTTGCCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCA CTGACAATTCCGTGGTGTGTCGGGAAATCATCGTCTTTCCTTGCTGCTCGCCTGTG TTGCCACCTGGATTCTGCGCGGGACGTCTTCTGCTACGTCCCTTCGGCCCTCAATCCAG CGGACCTTCTTCCCGCGGCTGCTGCGGCTCTGCGGCTCTTCCGCGTCTTCGAGATC TGCTCGACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGCCCTCCCCCGTGCCTTC CTTGACCTTGGAAAGGTGCCACTCCACTGTCTTCTTAATAAAATGAGGAAATTGCATC GCATTGTCTGAGTAGGTGTCAATTCTATTCTGGGGGTGGGTTGGGCGAGGACAGCAAGGG GGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGCTGGGACTCGAGTTAAGGGCGAATTCCCGA TTAGGATCTTCTAGAGCATGGCTACGTAGATAAGTAGCATGGCGGGTTAATCATTAACT ACAAGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTG AGGCCGGGCGACCAAGGTCCGCCGACGCCCGGGCTTTGCCCCGGCGCCTCAGTGAGCG AGCGAGCGCGCAG (配列番号65)	10
pHZ54 (pHZ18のヒト DWARFバージョン)	CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAGCCCGGCGTGGGCGACCTTT GGTCCCGCGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCAGAGAGGAGTGGCCAACTCCATCACT AGGGGTTCTTGTAGTTAATGATTAAACCCGCATGCTACTTATCTACGTAGCCATGCTCT AGGAAGATCGGAATTCGCCCTTAAGCCTTCAGATTAAAAATAACTAAGGTAAAGGGCCATG TGGGTAGGGGAGGTGGTGTGAGACGTCCTGTCTCTCTCTATCTGCCATCGGCCCTTT GGGGAGGAGGAATGTGCCAAGGACTAAAAAAGGCCCTGGAGCCAGAGGGCGAGGGCA GCAGACCTTTCATGGGCAACCTCAGGGCTGCTGTCAACTGGCCTGCCGAGACCAAACG TGCGGAACGTAGTTAAGTGTTAGAGGTAGGATTTGAAGCCTGTCGATCATTCTGATTCTC CTTTTCTACGTCTGCTTCTGTCAATGGGCATCCTCACTGTCAAATGCAGATGGTACA GCAGGGCTTGGTCTCAGCCAGGCAGGCTCTCCCGAGTCTCCATGGCTCAGCTGTCCAGC AGTTTCATCCCTAGACCATCCCAAACATGGTTGAGAAGCTCTGAGGGGAGGACCCAGCAC TGCCCGGCCCTGAAGATAATCAGCAGTCTGCTCAGCATATCAATCCAAGCCCACTCTA GACAGAGATGCCGGTGCCTAGTTTCTATTTTAACTGGTGTGAACTGAAGGAAAAGCAC AGCATTAGAAGTCCAAGCAGTCATGGAGAAGACCCACCTTGAGATGTCCTCACTGGGGC TGGCAGAGCCGCAACCTGCCTAAGGCTGCTCAGTCCATTAGGAGCCAGTAGCCTGGAAG ATGCTTTTACCCCAAGCATAGTTCAAGTGGAGCAGCACATAACTCTTGCCCTCTGCCTT CCAAGATTCTGGTGTGAGACTTATGGAGTGTCTTGGAGGTTGCCTTCTGCCCCCAACC CTGCTCCAGCTGGCCCTCCAGGCTGGGTTGCTGGCCTCTGCTTTATCAGGATTCTCA AGAGGGACAGCTGGTTTATGTTGCATGACTGTTCCCTGCATATCTGCTCTGGTTTTAAAT AGCTTATCTGAGCAGCTGGAGGACCACATGGGCTTATATGGCGTGGGGTACATGTTCTCTG	20 30 40

【表 1 - 27】

	TAGCCTTGTCCTGGCACCTGCCAAATAGCAGCCAACACCCCCACCCCAACGCCATC CCCCGCCCCACCGTCCCCTGTGCGACATTCCCTCCCTCCGAGGGCTGGCTCACCAGGC CCCAGCCCACATGCCTGCTTAAAGCCCTCTCCATCCTCTGCCTCACCAGTCCCCGCTGA GACTGAGCAGACGCCTCCAGCGGCGCCCGCCACCATTGGCTGAAAAAGCGGGGTCTACAT TTTCACACCTTCTGGTTCTATTCTTCTCCTGATTGGCTGGATTGTGGGCTGCATCATAA TGATTATGTTGTCTTCTTTAGAAGCTTTGGATCCAATCAACCTCTGGATTACAAAATT TGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAAGTATGTTGCTCCTTTACGCTATGTGGATACGCT GCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTATGGCTTTCATTTCTCCTCCTTG TATAAATCCTGGTTGCTGCTCTTTATGAGGAGTTGTGGCCGTTGTGAGCAACGTGGC GTGGTGTGCACTGTGTTTGTGACGCAACCCCACTGGTTGGGGCATTGCCACCACCTGT CAGCTCCTTTCCGGGACTTTCGCTTTCCCTCCCTATTGCCACGGCGGAATCATCGCC GCCTGCCTTGCCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACTGACAATCCGTGGTG TTGTGCGGGAATCATCGTCTTCTTGGCTGCTCGCTGTGTTGCCACCTGGATTCTG CGCGGGACGTCCTTCTGCTACGTCCCTTCGCGCTCAATCCAGCGGACCTTCTTCCCGC GGCCTGCTGCCGGCTCTGCGGCTCTTCCGCGTCTTCGAGATCTGCCTCGACTGTGCCTT CTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTGCCCTCCCCCGTGCCTTCTTGACCTGGAAGGTG CCACTCCCACTGTCTTCTTAATAAAATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGT GTCATTCTATTCTGGGGGTGGGGTGGGCAGGACAGCAAGGGGAGGATTGGGAAGACA ATAGCAGGCATGCTGGGACTCGAGTTAAGGGCGAATCCCGATTAGGATCTTCCTAGAG CATGGCTACGTAGATAAGTAGCATGGCGGGTAAATCATTAACTACAAGGAACCCCTAGTG ATGGAGTTGGCCACTCCTCTCTGCGGCTCGCTCGCTCACTGAGGCGGGCGACCAAAG GTCGCGCGACGCGCGGGCTTTGCCGGGCGGCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAG (配 列番号66)	10
pHZ55 (pHZ19のヒト DWORFバージョン)	CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCGCGCGGGCAAAGCCCGGCGTGGGGCGACCTT GGTCGCCCCGCTCAGTGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAATCCATCACT AGGGGTTCCTTGTAGTTAATGATTAACCCGCGATGCTACTTATCTACGTAGCCATGCTCT AGGAAGATCGGAATTGCGCCTTAAGCCTTCAGATTAAAAATAACTAAGGTAAGGGCCATG TGGGTAGGGGAGGTGGTGTGAGACGGTCTGTCTCCTCTATCTGCCATCGGCCCTTT GGGGAGGAGGAATGTGCCAAGGACTAAAAAAGGCCCTGGAGCCAGAGGGGCGAGGCA GCAGACCTTTCATGGGCAACCTCAGGGCTGCTGCAACTGGCCTGCCGAGACCAAAG TGCGGAACGTAGTTAAGTGTAGAGGTAGGATTGAAGCCTGTCGATCATTCTGATTCTC CTTTTCTCTACGTCTGCTTCTGTCAATGGGCATCCTCACTGTCAAATGCAGATGGTACA GCAGGGCTTGGTCTCAGCCAGGCGGCTCTCCCCAGTCTCCATGGCTCAGCTGTCCAGC AGTTTCATCCCTAGACCATCCAAACATGGTTGAGAAGCTCTGAGGGGAGGACCCAGCAC TGCCCGGGCCCTGAAGATAATCAGCAGTCTGCTCAGCATATCAATCCAAGCCCACTCTA GACAGAGATGCCGGTGCCAGTTTCTATTTTAACTGGTGTGAAGTGAAGGAAAAGCAC AGCATTAGAAGTCCAAGCAGTCATGGAGAAGACCCACCTTGAGATGTCTCACTGGGGC TGGCAGAGCCGGCAACCTGCCTAAGGCTGCTCAGTCCATTAGGAGCCAGTAGCTGGAAG ATGCTCTTACCCCGAGCATCAGTTCAAGTGGAGCAGCACATAACTCTTGCCCTCTGCCTT CCAAGATTCTGGTGTGAGACTTATGGAGTGTCTTGGAGGTGCTTCTGCCCCCAACC CTGCTCCCAGCTGGCCCTCCCAGGCTGGGTGCTGGCCTCTGCTTTATCAGGATTCTCA AGAGGGACAGCTGGTTTATGTTGCATGACTGTTCCCTGCATATCTGCTCTGGTTTAAAT AGCTTATCTGAGCAGCTGGAGGACCACATGGGCTTATATGGCGTGGGGTACATGTTCTG TAGCCTTGTCCTTGGCACCTGCCAAATAGCAGCCAACACCCCCACCCCAACGCCATC CCCCGCCCCACCGTCCCCTGTGCGACATTCCCTCCCTCCGAGGGCTGGCTCACCAGGC CCCAGCCCACATGCCTGCTTAAAGCCCTCTCCATCCTCTGCCTCACCAGTCCCCGCTGA GACTGAGCAGACGCTCCATAACTGGTAAGTACCGCTATAGACTCTATAGGCACACCCC	20
		30
		40

【表 1 - 2 8】

	TTTGGCTCTTATGCATGCTGACAGACTAACAGACTGTTCTTTCTCTGGGTCTTTCTGCA GGCCTGTACGGAAGTGTACTTCTGCTCTAAAAGCTGCGGAATTGTACCCGCGGCCGATC CAATCGATACAGATCTAGCGGCCGCCGCCACCATGGCTGAAAAAGCGGGGTCTACATTT TCACACCTTCTGGTTCCTATTCTTCTCCTGATTGGCTGGATTGTGGGCTGCATCATAATG ATTTATGTTGTCTTCTCTTAGAAGCTTTGGATCCAATCAACCTCTGGATTACAAAAATTTG TGAAAGATTGACTGGTATTCTTAACATATGTTGCTCCTTTACGCTATGTGGATACGCTGC TTTAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTATGGCTTTTCAATTTCTCCTCCTTGTA TAAATCCTGGTTGCTGTCTCTTTATGAGGAGTTGTGGCCCGTTGTCAGGCAACGTGGCGT GGTGTGCACTGTGTTTGTGACGCAACCCCACTGGTTGGGGCATTGCCACCACCTGTCA GCTCCTTTCCGGGACTTTCGCTTTCCCCCTCCCTATTGCCACGGCGGAACATCGCCGC CTGCCCTGGCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACTGACAATTCCGTGGTGTT GTCGGGGAATCATCGTCCTTTCCTTGGCTGCTCGCCTGTGTTGCCACCTGGATTCTGCG CGGACGTCCTTCTGTACGTCCTTTCGCGCCTCAATCCAGCGGACCTTCTTCCCGCGG CCTGCTGCCGGCTCTGCGGCCCTTCCGCGCTCTTCGAGATCTGCCTCGACTGTGCCTTCT AGTTGCCAGCATCTGTTGTTTGGCCCTCCCCGTGCCCTTCTTGACCCTGGAAGGTGCC ACTCCCACTGTCTTTCTAATAAAATGAGGAAATGTCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGT CATTTCTATTCTGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAAT AGCAGGATGCTGGGGAAGTTCGAGTTAAGGGCAATTCCCGATTAGGATCTTCTAGAGCA TGGCTACGTAGATAAGTAGCATGGCGGGTTAATCATTAACTACAAGGAACCCCTAGTGAT GGAGTTGGCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTACTGAGGCCGGGCGACCAAGGT CGCCCGACGCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAG (配列 番号67)	10
pHZ56 (pHZ20のヒト DWORFバージョン)	CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCGGGCAAAGCCCGGGCGTGGGCGACCTTT GGTCGCCCGGCCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACCTCCATCACT AGGGGTTCTTGTAGTTAATGATTAAACCCGCCATGCTACTTATCTACGTAGCCATGCTCT AGGAAGATCGGAATTGCGCCCTAAGGTCATGGAGAAGACCCACCTTGAGATGTCCTCAC TGGGGCTGGCAGAGCCGGCAACCTGCCTAAGGCTGCTCAGTCCATTAGGAGCCAGTAGCC TGGAAAGATGTCCTTACCCCAAGCATCAGTTCAAGTGGAGCAGCACATAACTCTTGCCCTC TGCCTTCCAAGATTCTGGTGTGAGACTTATGGAGTGTCTTGAGGTTGCCTTCTGCCCC CCAACCTGCTCCAGCTGGCCCTCCAGGCTGGGTTGCTGGCCTCTGCTTTATCAGGA TTCTCAAGAGGGACAGCTGGTTTATGTTGCATGACTGTTCCCTGCATATCTGCTCTGGTT TTCTGTAGCCTTGTCCTGGCACCTGCCAAAATAGCAGCCAACCCCCCAACCCCAACCC GCCATCCCCCTGCCCCACCCGTCCCTGTGCGACATTCTCCCTCCGAGGGCTGGCTCA CCAGGCCCCAGCCACATGCCTGCTTAAAGCCCTCTCCATCCTCTGCCTCAGCCAGTCCC CGCTGAGACTGAGCAGACGCTCCATAACTGGTAAGTACCGCTATAGACTCTATAGGCA CACCCTTTGGCTCTTATGCATGCTGACAGACTAACAGACTGTTCCCTTCTGGGTCTTT TCTGCAGGCCTGTACGGAAGTGTACTTCTGCTCTAAAAGCTGCGGAATTGTACCCGCGG CCGATCCAATCGATACAGATCTAGCGGCCGCCGCCACCATGGCTGAAAAAGCGGGGTCT ACATTTTACACCTTCTGGTTCTTCTCTCTCTGATTGGCTGGATTGTGGGCTGCATC ATAATGATTTATGTTGCTTCTCTTAGAAGCTTTGGATCCAATCAACCTCTGGATTACAA AATTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAACATATGTTGCTCCTTTTACGCTATGTGATA CGTGCTTTAATGCCTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTATGGCTTCAATTTCTCCTC CTTGATAAATCCTGGTTGCTGTCTCTTTATGAGGAGTTGTGGCCCGTTGTCAGGCAACG TGGCGTGGTGTGCACTGTGTTGCTGACGCAACCCCACTGGTTGGGGCATTGCCACCAC CTGTGAGCTCCTTTCCGGGACTTTCGCTTTCCCCCTCCCTATTGCCACGGCGGAACCTCAT CGCCGCTGCCTTGCCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACTGACAATTCCGT	20
		30
		40

【表 1 - 2 9】

	GGTGTGTGCGGGAAATCATCGTCCTTTCTTGGCTGCTCGCCTGTGTTGCCACCTGGAT TCTGCGCGGGACGTCTTCTGCTACGTCCCTTCGGCCCTCAATCCAGCGGACCTTCCTTC CCGCGCCCTGTGCGCGCTCTGCGGCCTCTCCGCGTCTTCGAGATCTGCCTCGACTGTG CCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGCCCTCCCCCGTGCCTTCCTTGACCTGGAA GGTGCCACTCCCACTGTCTTTCCTAATAAAATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGT AGGTGTCAATTCTATTCTGGGGGTGGGGTGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAA GACAATAGCAGGCATGCTGGGGACTCGAGTTAAGGGCGAATTCCCGATTAGGATCTTCCT AGAGCATGGCTACGTAGATAAGTAGCATGGCGGGTTAATCATTAACTACAAGGAACCCCT AGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACC AAAGTTCGCCCAGCGCCGGGCTTTGCCCGGGCGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAG (配列番号68)
pHZ57 (pHZ21のヒト DWORFバージョン)	CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCGGGCAAAGCCCGGGCGTCGGGCGACCTTT GGTCGCCCGGCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCAGAGAGGGAGTGCCCACTCCATCACT AGGGGTTCTTGTAGTTAATGATTAAACCCGCCATGCTACTTATCTACGTAGCCATGCTCT AGGAAGATCGGAATTCGCCCTTAAGAACTGGCCTGCCCGAGACCAAACGTGCGGAACGTA GTTAAGTGTTAGAGGTAGGATTGAAGCCTGTCGATCATTCTGATTCTCCTTTTCTCTAC GTCTGCTTCTGTCAATGGGCATCCTCACTGTCAAATGCAGATGGTACAGCAGGGCTTGG TCTCAGCCAGGCGGCTCTCCCCAGTCTCCATGGCTCAGCTGTCCAGCAGTTTCATCCC TAGACCATCCCAAACATGGTTGAGAAGCTCTGAGGGGAGGACCCAGCACTGCCCGGCCCC TGAAGATAATCAGCAGTCCTGCTCAGCATATCAATCCAAGCCCACTCTAGACAGAGATGC CGGTGCCCAGTTTCTATTTTAACTGGTGTGAAGTGAAGGAAAAGCACAGCATTAGAAG TCCAAGCACCTTCAGATTAATAAATAACTAAGGTAAGGGCCATGTGGGTAGGGGAGGTGGT GTGAGACGGTCTGTCTCTCTCTATCTGCCATCGGCCCTTTGGGGAGGAGGAATGTGC CCAAGGACTAAAAAAGGCCCTGGAGCCAGAGGGGCGAGGGCAGCAGACCTTTCATGGGC AAACCTCAGGGCTGTGTGTCATGGAGAAGACCCACCTTGCAGATGTCTCACTGGGGC TGGCAGAGCCGCAACCTGCCTAAGGTGCTCAGTCCATTAGGAGCCAGTAGCCTGGAAG ATGTCTTTACCCCAAGCATCAGTTCAAGTGGAGCAGCACATAACTCTTGCCCTCTGCCTT CCAAGATTCTGGTGCTGAGACTTATGGAGTGTCTGGAGGTTGCCTTCTGCCCCCAACC CTGCTCCCACTGGCCCTCCAGGCCTGGGTTGCTGGCCTCTGCTTTATCAGGATTCTCA AGAGGGACAGCTGGTTTATGTTGCATGACTGTTCCCTGCATATCTGCTCTGGTTTAAAT AGCTTATCTGAGCAGCTGGAGGACCACATGGGCTTATATGGCGTGGGGTACATGTTCTG TAGCCTTGTCCCTGGCACCTGCCAAAATAGCAGCCAACACCCCCACCCCAACCGCCATC CCCCTGCCCCACCCGTCCCTGTGCGACATTCTCCCTCCGCGAGGGCTGGCTACCCAGGC CCCAGCCACATGCCTGCTTAAAGCCCTCTCCATCCTCTGCCTCACCCAGTCCCCGCTGA GACTGAGCAGACGCCTCCATAACTGGTAAGTACCGCCTATAGACTCTATAGGCACACCCC TTTGGCTCTTATGCATGCTGACAGACTAACAGACTGTTCCCTTCCCTGGGTCTTTTCTGCA GGCCTGTACGGAAGTTACTTCTGCTCTAAAAGCTGCGGAATTGTACCCGCGGCCGATC CAATCGATACAGATCTAGCGGCCGCCGCCACCATGGCTGAAAAAGCGGGGTCTACATTT TCACACCTTCTGGTTCTTCTTCTCTGATTGGCTGGATTGTGGGCTGCATCATAATG ATTTATGTTGCTTCTCTTAGAAGCTTTGGATCCAATCAACCTCTGGATTACAAAATTTG TGAAAGATTGACTGGTATTCTTAAGTATGTTGCTCTTTACGCTATGTGGATACGCTGC TTTAATGCCTTTGTATCATGTATTGCTTCCCGTATGGCTTTTCAATTTCTCCTCTTGTA TAAATCCTGGTTGCTGTCTCTTTATGAGGAGTTGTGGCCGTTGTACGGCAACGTGGCGT GGTGTGCACTGTGTTTGTGACGCAACCCCACTGGTTGGGGCATTGCCACCACTGTCA GCTCCTTTCCGGGACTTTCGCTTTCCCTTCCCTATTGCCACGGCGGAACATCGCCGC CTGCCCTTCCCGCTGTGAGCAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACTGACAATCCGTGGTGT GTCGGGGAAATCATCGTCCTTTCCTTGGCTGCTCGCCTGTGTTGCCACCTGGATTCTGCG

10

20

30

40

	CGGGACGTCCTTCTGCTACGTCCTTCGGCCCTCAATCCAGCGGACCTTCCTTCCCGCGG CCTGCTGCCGGCTCTGCGGCCCTTTCGCGCTCTTCGAGATCTGCCTCGACTGTGCCTTCT AGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGCCCTCCCCGTCCTTCCTTGACCCTGGAAGGTGCC ACTCCCACTGTCCTTTCTAATAAAATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGT CATTCTATTCTGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGAGGATTGGGAAGACAAT AGCAGGCATGCTGGGACTCGAGTTAAGGGCGAATTCCTCGATTAGGATCTTCTAGAGCA TGGCTACGTAGATAAGTAGCATGGCGGTTAATCATTAACTACAAGGAACCCCTAGTGAT GGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAAAGGT CGCCCGACGCCCGGCTTTGCCCGGGCGGCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAG (配列 番号69)
pHZ58 (pHZ22のヒト DWORFバージョン)	CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCGGGCAAAGCCCGGGCGTCGGGCGACCTTT GGTCCGCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATCACT AGGGGTTCCTTGTAGTTAATGATTAAACCCGCCATGCTACTTATCTACGTAGCCATGCTCT AGGAAGATCGGAATTCGCCCTAAGAACTGGCCTGCCGAGACCAAACGTGCGGAACGTA GTTAAGTGTAGAGGTAGGATTGAAAGCCTGTCGATCATTCTGATTCTCCTTTTCTCTAC GTCTGCTTCCTGTCAATGGGCATCCTCACTGTCAAATGCAGATGTTACAGCAGGGCTTGG TCTCAGCCAGGCAGGCTCTCCCACTCTCCATGGCTCAGCTGTCCAGCAGTTTCATCCC TAGACCATCCAAACATGGTTGAGAAGCTCTGAGGGGAGGACCCAGCACTGCCCGGCCCG TGAAGATAATCAGCAGTCCTGCTCAGCATATCAATCCAAGCCCACTCTAGACAGAGATGC CGGTGCCAGTTTTCTATTTTTAACTGGTGTGAAGTGAAGGAAAGCAGCAGATTAGAAG TCCAAGCACCTTCAGATTAAAAATAACTAAGGTAAGGGCCATGTGGGTAGGGGAGGTGGT GTGAGACGGTCCTGTCTCTCTCTATCTGCCCCATCGGCCCTTTGGGGAGGAGGAATGTGC CCAAGGACTAAAAAAGGCCCTGGAGCCAGAGGGGCGAGGGCAGCAGACCTTTTCATGGGC AAACCTCAGGGCTGCTGTGTCATGGAGAAGACCCACCTTGCAGATGTCTCACTGGGGC TGGCAGAGCCGCAACCTGCCATAAGGCTGCTCAGTCCATTAGGAGCCAGTAGCCTGGAAG ATGTCTTTACCCCCAGCATCAGTTCAAGTGGAGCAGCACATAACTCTTGCCCTCTGCCTT CCAAGATTCTGGTGCTGAGACTTATGGAGTGTCTTGGAGGTTGCCTTCTGCCCCCAACC CTGCTCCCAGCTGGCCCTCCCAGGCCTGGGTGTGCTGGCCCTGCTTTATCAGGATTCTCA AGAGGGACAGCTGGTTTATGTTGCATGACTGTTCCCTGCATATCTGCTCTGGTTTTAAAT AGCTTATCTGAGCAGCTGGAGGACCACATGGGCTTATATGGCGTGGGGTACATGTTCTCG TAGCCTTGTCCTTGGCACCTGCCAAAATAGCAGCCAACACCCCCACCCCCACCGCCATC CCCCTGCCCCACCGTGCCCCGTGCGCATTCTCTCCCTCCGAGGGCTGGCTCACCAGGC CCCAGCCACATGCCTGCTTAAAGCCCTCTCCATCCTCTGCCTCACCCAGTCCCCGCTGA GACTGAGCAGACGCCTCCATAACTGGTAAGTACCGCCATAGACTCTATAGGCACACCCC TTTGGCTCTTATGCATGCTGACAGACTAACAGACTGTTCCCTTTCCTGGGTCTTTTCTGCA GGCCTGTACGGAAGTGTACTTCTGCTCTAAAAGCTGCGGAATTGTACCCGCGGCCGATC CAATCGATACAGATCTAGCGGCCGCCGCCACCATGGCTGAAAAGCGGGGTCTACATTT TCACACCTTCTGGTTCTTCTTCTCTGATTGGCTGGATTGTGGGCTGCATCATAATGT ATTTATGTTGCTTCTCTTAGAAGCTTTGGATCCAATCAACCTCTGGATTACAAAATTTG TGAAAGATTGACTGGTATTCTTAACTATGTTGCTCCTTTTACGCTATGTGGATACGCTGC TTTAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTATGGCTTTCATTTTCTCCTCCTGTGA TAAATCCTGGTTGCTGTCTCTTTATGAGGAGTTGTGGCCCGTTGTACGCAACGTGGCGT GGTGTGCACTGTGTTTGTGACGCAACCCCACTGGTTGGGGCATTGCCACCACCTGTCA GCTCCTTTCCGGGACTTTTCGCTTTCCCCCTCCCTATTGCCACGGCGGAACTCATCGCCGC CTGCCTTGCCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACTGACAATTCGGTGGTGT GTCGGGGAAATCATCGTCCTTTCTTGGCTGCTCGCTGTGTTGCCACCTGGATTCTGCG CGGGACGTCCTTCTGCTACGTCCTTTCGGCCCTCAATCCAGCGGACCTTCCTTCCCGCG

40

	CCTGCTGCCGGCTCTGCGGCTCTTCCGCGTCTTCGAGATCTGCCTCGACTGTGCCTTCT AGTTGCCAGCATCTGTTGTTTGGCCCTCCCCGTCCTTCTTGACCCTGGAAGGTGCC ACTCCCACGTGCTTTTCTAATAAAATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGT CATTCTATTCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAAT AGCAGGCATGCTGGGGACTCGAGTTAAGGGCGAATCCCGATTAGGATCTTCTAGAGCA TGGCTACGTAGATAAGTAGCATGGCGGGTTAATCATTAACACAAGGAACCCCTAGTGAT GGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAAAGGT CGCCCGACGCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGAG (配列 番号70)
pHZ59 (pHZ23のヒト DWARFバージョン)	CTGCGGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCGGGCAAAAGCCCGGGCGTCGGGCGACCTTT GGTCGCCCGGCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACCTCCATCACT AGGGGTTCCTTGTAGTTAATGATTAACCCGCCATGCTACTTATCTACGTAGCCATGCTCT AGGAAGATCGGAATTCGCCCTTAAGCCTTCAGATTAATAAATACTAAGGTAAGGGCCATG TGGGTAGGGGAGGTGGTGTGAGACGGTCTGTCTCTCTCTATCTGCCCATCGGCCCTTT GGGGAGGAGGAATGTGCCCAAGGACTAAAAAAGGCCCTGGAGCCAGAGGGGCGAGGGCA GCAGACCTTTTCATGGGCAAACTCAGGGCTGCTGTCTGTCATGGAGAAGACCCACCTTGCA GATGTCTCACTGGGGCTGGCAGAGCCGGCAACCTGCCTAAGGCTGCTCAGTCCATTAGG AGCCAGTAGCCTGGAAGATGTCTTTACCCCCAGCATCAGTTCAAGTGGAGCAGCACATAA CTCTTGCCCTCTGCCTTCCAAGATTCTGGTGCTGAGACTTATGGAGTGTCTTGGAGGTTG CCTTCTGCCCCCAACCTGCTCCACGCTGGCCCTCCAGGCCCTGGGTTGCTGGCCTCTG CTTTATCAGGATTCTCAAGAGGGACAGCTGGTTTATGTTGCATGACTGTTCCCTGCATAT CTGCTCTGGTTTAAATAGCTTATCTGAGCAGCTGGAGGACCACATGGGCTTATATGGCG TGGGGTACATGTTCTCTGTAGCCTTGTCCCTGGCACCTGCCAAAATAGCAGCCAACACCCC CCACCCCAACCGCATCCCCCTGCCCCACCCGTCCCCGTGTCGACATTCTCTCCCTCCGCA GGGCTGGCTCACCAGGCCCCAGCCACATGCCTGCTTAAAGCCCTCTCCATCCTCTGCCT CACCAGTCCCGCTGAGACTGAGCAGACGCCTCCATAACTGGTAAGTACCGCCTATAGA CTCTATAGGCACACCCCTTTGGCTCTTATGCATGCTGACAGACTAACAGACTGTTCCCTT CCTGGGTCTTTTCTGCAGGCCTGTACGGAAGTGTTACTTCTGCTCTAAAAGCTGCGGAAT TGTACCCGCGGCCGATCCAATCGATACAGATCTAGCGGCCGCCCGCCACCATGGCTGAAA AAGCGGGGTCTACATTTTACACCTTCTGGTTCTTCTTCTCTGATTGGCTGGATTG TGGGCTGCATCATAATGATTATGTTGTCTTCTCTAGAAGCTTTGGATCCAATCAACCT CTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAACATATGTTGCTCCTTTTACG CTATGTGGATACGCTGCTTAAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTATGGCTTTC ATTTTCTCCTCCTTGTATAAATCCTGGTTGCTGTCTTTATGAGGAGTTGTGGCCCGTT GTCAGGCAACGTTGGGTGGTGTGCACTGTGTTTGTCTGACGCAACCCCACTGAGTTGGGG ATTGCCACCACCTGTGAGCTCCTTCCGGGACTTTCGCTTCCCCCTCCCTATTGCCACG GCGGAACTCATCGCGCCTGCCTTGCCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACT GACAATTCGTGGTGTGTGCGGGAAATCATCGTCCTTTCCTTGGCTGCTCGCCTGTGTT GCCACCTGGATTCTGCGCGGGACGTCCTTCTGCTACGTCCCTTCGGCCCTCAATCCAGCG GACCTTCTTCCCGCGGCTGCTGCCGGCTCTGCGGCTCTTCCGCGTCTTCGAGATCTG CCTCGACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGGCCCTCCCCGTGCCTTCT TGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCACTGTCTTTTCTAATAAAATGAGGAAATTGCATCGC ATTGTCTGAGTAGGTGTCTATTCTATTCTGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGG AGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGCTGGGGACTCGAGTTAAGGGCGAATCCCGATT AGGATCTTCTAGAGCATGGCTACGTAGATAAGTAGCATGGCGGGTTAATCATTAACATAC AAGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAG GCCGGGCGACCAAAGGTGCGCCGACGCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCTCAGTGAGCGAG

40

【表 1 - 3 2】

	CGAGCGCGCAG (配列番号71)
pHZ60 (pHZ24のヒト DWORFバージョン)	CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAGCCCGGGCGTCGGGCGACCTTT GGTCGCCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATCACT AGGGGTTCCCTTGTAAGTTAATGATTAACCCGCCATGCTACTTATCTACGTAGCCATGCTCT AGGAAGATCGGAATTCGCCCTTAAGGTCATGGAGAAGACCCACCTGCGAGATGTCCTCAC TGGGGCTGGCAGAGCCGGCAACCTGCCTAAGGCTGCTCAGTCCATTAGGAGCCAGTAGCC TGGAAGATGTCTTTACCCCCAGCATCAGTTCAAGTGGAGCAGCACATAACTCTTGCCCTC TGCCTTCCAAGATTCTGGTGTGAGACTTATGGAGTGTCTTGGAGGTTGCCTTCTGCCCC CCAACCCCTGCTCCCAGCTGGCCCTCCCAGGCCCTGGGTTGCTGGCCTCTGCTTTATCAGGA TTCTCAAGAGGGACAGCTGGTTTATGTTGCATGACTGTTCCCTGCATATCTGCTCTGGTT TTAAATAGCTTATCTGAGCAGCTGGAGGACCACATGGGCTTATATGGCGTGGGGTACATG TTCTGTAGCCTTGTCCTTGGCACCTGCCAAAATAGCAGCCAAACCCCCACCCCCACC GCCATCCCCCTGCCCCACCCGTCCTGTGCGACATTCTCCCTCCGAGGGCTGGCTCA CCAGGCCCCAGCCACATGCCTGCTTAAAGCCCTCTCCATCCTCTGCCTACCCAGTCCC CGCTGAGACTGAGCAGACGCCTCCAGCGGCCCGCCGCCACCATGGCCGAGAAGGCCGGAT CTACCTTCAGCCACCTGCTGGTCCCTATTCTGCTGCTGATCGGCTGGATCGTGGGCTGCA TCATCATGATCTACGTGGTGTTCAGCTGAAAGCTTTGGATCCAATCAACCTCTGGATTAC AAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAACATATGTTGCTCCTTTACGCTATGTGGA TACGCTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTATGGCTTTCAATTTCTCC TCCTTGATATAAATCCTGGTTGCTGTCTTTATGAGGAGTTGTGGCCCGTTGTGAGGCAA CGTGGCGTGTTGTGCACTGTGTTTGTGACGCAACCCCCACTGGTTGGGGCATTGCCACC ACCTGTGAGCTCCTTTCCGGGACTTTCGCTTTCCCTCCCTATTGCCACGGCGGAATC ATCGCCGCTGCCTTGCCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTGGGCACTGACAATTC GTGGTGTGTGCGGGAAATCATGCTCCTTTCTTGGCTGCTCGCTGTGTTGCCACCTGG ATTCTGCGCGGACGCTCCTTCTGTACGTCCTTCGCGCTCAATCCAGCGGACCTTCCT TCCCGCGGCTGCTGCGCGCTCTGCGGCTCTTCCGCGTCTTCGAGATCTGCCTCGACTG TGCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTGCCCCCCCCCGTGCCTTCTTGACCCTGG AAGGTGCCACTCCACTGTCTTTCTAATAAAATGAGGAAATGCATCGCATGTCTGA GTAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGTGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGAGGATTGGG AAGACAATAGCAGGCATGCTGGGACTCGAGTTAAGGGCGAATCCCGATTAGGATCTTC CTAGAGCATGGCTACGTAGATAAGTAGCATGGCGGTTAATCATTAACTACAAGGAACCC CTAGTGATGGAGTTGGCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGCGGA CCAAAGGTCGCCGACGCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGC AG (配列番号72)
pHZ61 (pHZ25のヒト DWORFバージョン)	CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAGCCCGGGCGTCGGGCGACCTTT GGTCGCCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATCACT AGGGGTTCCCTTGTAAGTTAATGATTAACCCGCCATGCTACTTATCTACGTAGCCATGCTCT AGGAAGATCGGAATTCGCCCTTAAGCCTTCAGATTAAAAATAACTAAGGTAAGGGCCATG TGGGTAGGGAGGTGGTGTGAGACGGTCTGTCTCTCTCTATCTGCCATCGGCCCTTT GGGAGAGGAATGTGCCAAGGACTAAAAAAGGCCCTGGAGCCAGGGGGCGAGGGCA GCAGACCTTTCATGGGCAAACTCAGGGCTGCTGTGTCATGGAGAAGACCCACCTTGCA GATGTCCTCACTGGGGCTGGCAGAGCCGCAACCTGCCTAAGGCTGCTCAGTCCATTAGG AGCCAGTAGCCTGGAAGATGTCTTACCCCCAGCATCAGTTCAAGTGGAGCAGCACATAA CTCTTGCCCTCTGCCTTCCAAGATTCTGGTGTGAGACTTATGGAGTGTCTTGGAGGTTG CCTTCTGCCCCCAACCTGCTCCAGCTGGCCCTCCAGGCCTGGGTTGCTGGCCTCTG CTTTATCAGGATTCTCAAGAGGGACAGCTGGTTTATGTTGCATGACTGTTCCCTGCATAT CTGCTCTGGTTTAAATAGCTTATCTGAGCAGCTGGAGGACCACATGGGCTTATATGGCG

10

20

30

40

【表 1 - 3 3】

	TGGGGTACATGTTCTGTAGCCTTGTCCTGGCACCTGCCAAAATAGCAGCCAACACCC CCACCCACCCGCCATCCCCGCCCCACCCGTCCTGTGCGACATTCTCCCTCCGCA GGGCTGGCTCACCAGGCCCCAGCCACATGCCTGCTTAAAGCCCTCTCCATCCTCTGCCT CACCCAGTCCCCGCTGAGACTGAGCAGACGCTCCATAACTGGTAAGTACCGCCTATAGA CTCTATAGGCACACCCCTTTGGCTCTTATGCATGCTGACAGACTAACAGACTGTTCTTT CCTGGGTCTTTCTGCAGGCTGTACGGAAGTGTTACTTCTGCTCTAAAAGCTGCGGAAT TGTACCCGCGCGGATCCAATCGATACAGATCTAGCGGCCGCCGCCACCATGGCTGAAA AAGCGGGGTCTACATTTTACACCTTCTGGTTCTTCTTCTCTAGAAAGCTTTGGATCCAATCAACCT TGGGCTGCATCATAATGATTTATGTTGTCTTCTCTTAGAAGCTTTGGATCCAATCAACCT CTGGATTACAAAATTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAACATGTTGCTCCTTTTACG CTATGTGGATACGCTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTATGGCTTTC ATTTTCTCCTCCTGTATATAAATCCTGGTTGCTGTCTCTTATGAGGAGTTGTGGCCGTT GTCAGGCAACGTGGCGTGGTGTGCACTGTGTTTGTGACGCAACCCCACTGGTTGGGGC ATTGCCACACCTGTCAGCTCCTTTCGGGACTTTCGCTTTCCTCCCTCCTATTGCCACG GCGGAATCATCGCGCCTGCCTTGCCTGCTGACAGGGCTCGGCTGTTGGGCACT GACAATCCGTGGTGTGTCGGGGAATCATCGTCTTTCCTTGGCTGCTCGCTGTGTT GCCACCTGGATTCTGCGCGGACGTCTTCTGCTACGTCCCTTCGGCCCTCAATCCAGCG GACCTTCTTCCCGCGCCTGCTGCGGCTCTGCGGCTCTTCCGCTCTTCGAGATCTG CCTCGACTGTGCTTCTAGTTGCCAGCATCTGTTGTTTGGCCCTCCCCGCTGCCTTCCT TGACCTGGAAGGTGCCACTCCACTGTCCTTTCCTAATAAAATGAGGAAATGCATCGC ATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGTGGGTGGGCAGGACAGCAAGGGGG AGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGCTGGGACTCGAGTTAAGGCAGCCAGAAGTCA GATGCTCAAGGGGCTCATGATGTCCCATAAATTTTGGCAGAGGGAAAAAGATCGGATC CTCAGGCGTAGTTCACCCGCTCCTCGAGGCCGCCGGGTCGACTAAAAACCTCCACAC CTCCCCCTGAACCTGAAACATAAAATGAATGCAATTGTTGTTGTTAACTGTTTATTGCA GCTTATAATGGTTACAAATAAAGCAATAGCATCAGAAATTCACAAATAAAGCATTTTTT TCACTGCATTCTAGTTGTGGTTTGTCCAACTCATCAATGTATCTTATCATGTCTGGATC CGCGCGGCCGTCAGCTGAACACCACGTAGATCATGATGACGCCACGATCCAGCCGA TCAGCAGCAGAAATAGGGACCAGCAGGTGGCTGAAGGTAGATCCGGCCTTCTCGGCCATGG TGGCGCTAGCCTATAGTGAGTCGTATTAAGTACTCTAGCCTTAAGAGCTGTAATTGAAC TGGGAGTGGACACCTGTGGAGAGAAAAGGCAAAAGTGGATGTCAGTAAGACCAATAGGTGCC TATCAGAAACGCAAGAGTCTTCTGTCTCGACAAGCCAGTTTCTATTGGTCTCCTTAA ACCTGTCTTGAACCTTGATACTTACCTGCCAGTGCCTCACGACCAACTTCTGCAGCTT AAGTTCGAGACTGTTGTGTCAGAAGCACTGACTGCGTTAGCAATTTAACTGTGATAAACT ACCGCAATAAAGCTCTAGAGCTTCGGGGATCGTCCACGGAGCGGTGGGTGCCGGCGCT GTCTGGGAAGGGCTCCTTGGGGGCGAGAGGCTTTAAGGTCCCCCGCGGCCACCCCGG GCGGGCAGAGCCAGCAGGAATGTGCCCCGCGCCCAGAGAGGAATGCAACTTGTGAGCT GCTATTTTGGCAGCAGCGGCCCGGCCCTCCGCTGCTCCCCCTCCCCACAGGAGCCC ATATAAGCCCAAGCTATTGTGTGCCCTCAGAGTTTGTCTATTTTAAACCCGTCGGACGGA GATACGTGATGAGGAGGGGCTGACACAAGCCAGCCAGCTGTACCTCCAGGGCTGGG GACGCTGATAAGGCAGCGCTTCGGACCCGACCTCTGCCGAGCCCCAGATGCTGTATG TGAAAGCCAGACTGCTTTTATCCCTGCTTGGACTTCTAATGCTGTGCTTTTCTTCACT TCACACCAGTTAAAAATAGAAAATGGGCACCGGCATCTGTCTAGAGTGGGCTTGGAT TGATATGCTGAGCAGGACTGCTGATTATCTTACGGGGCCGGCAGTGTGGTCTCCTCCC TCAGAGCTTCTCAACCATGTTTGGGATGGTCTAGGGATGAAACTGCTGGACAGCTGAGCC ATGGAGACTGGGGAGAGGCTGCCTGGCTGAGACCAAGCCCTGCTGTACCATCTGCATTT GACAGTGAGGATGCCATTGACAGGAAGCAGACGTAGAGAAAAGGAGAATCAGAATGATC GACAGGCTTCAATCCTACCTTAACACTTAACTACGTTCCGCACGTTTGGTCTCGGGCA	10 20 30 40
--	---	---

【表 1 - 3 4】

	GGCCAGTTGAATTCCCGATTAGGATCTTCCTAGAGCATGGCTACGTAGATAAGTAGCATG GCGGGTTAATCATTAACACAAAGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGC GCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAAAGGTCGCCCAGCCCCGGGCTTTGCC GGGCGGCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAG (配列番号73)
pHZ62 (pHZ33のヒト DWORFバージョン)	CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCGGGCAAAGCCCGGGCTCGGGCGACCTTT GGTCGCCCCGGCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGAGTGGCCAACTCCATCACT AGGGGTTCTTGTAGTTAATGATTAAACCCGCCATGCTACTTATCTACGTAGCCATGCTCT AGGAAGATCGGAATTCGCCCTTAAGCCTTCAGATTAAAAATACTAAGGTAAGGGCCATG TGGGTAGGGGAGGTGGTGTGAGACGGTCCTGTCTCTCTCTATCTGCCCATCGGCCCTTT GGGGAGGAGGAATGTGCCAAGGACTAAAAAAGGCCCTGGAGCCAGAGGGGCGAGGGCA GCAGACCTTTTCATGGGCAAACCTCAGGGCTGCTGTCTCATGGAGAAGACCCACCTTGCA GATGTCTCACTGGGGCTGGCAGAGCCGGCAACCTGCCTAAGGCTGCTCAGTCCATTAGG AGCCAGTAGCCTGGAAGATGTCTTTACCCCGCAGCATCAGTTCAAGTGAGCAGCACATAA CTCTTGCCCTCTGCCTTCCAAGATTCTGGTGCTGAGACTTATGGAGTGTCTTGAGAGTTG CCTTCTGCCCCCAACCCTGCTCCAGCTGGCCCTCCAGGCCTGGGTTGCTGGCCTCTG CTTTATCAGGATTCTCAAGAGGGACAGCTGGTTTATGTTGCATGACTGTTCCCTGCATAT CTGCTCTGGTTTTAAATAGCTTATCTGAGCAGCTGGAGGACCACATGGGCTTATATGGCG TGGGTACATGTTCTGTAGCCTTGTCCTGGCACCTGCCAAATAGCAGCCAACACCCC CCACCCCAACGCCATCCCCCTGCCACCCGTCCTGTCGCACATTCTCCCTCCGCA GGGCTGGCTACCAAGGCCCGAGCCACATGCCTGCTTAAAGCCCTCTCCATCCTCTGCCT CACCAGTCCCGCTGAGACTGAGCAGACGCTCCATAACTGGTAAGTACCGCTATAGA CTCTATAGGCACACCCCTTTGGCTCTTATGCATGCTGACAGACTAACAGACTGTTCTTTT CCTGGGCTCTTTCTGCAGGCTGTACGGAAGTGTACTTCTGCTCTAAAAGCTGCGGAAT TGTACCCGCGCGGATCCAATCGATACAGATCTAGCGGCGCCCGCCACCATGGCTGAAA AAGCGGGTCTACATTTTACACCTTCTGGTTCTTCTCTTAGAAGCTTTGGATCCAATCAACCT TGGCTGCATCATAATGATTATGTTGTCTTCTCTTAGAAGCTTTGGATCCAATCAACCT CTGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAACATATGTTGCTCCTTTTACG CTATGTGGATACGCTGCTTTAATGCCCTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTATGGCTTTC ATTTCTCTCTCTGTATAAATCCTGGTTGCTGTCTCTTATGAGGAGTTGTGGCCCGTT GTCAGGCAACGTGGCGTGGTGTGCACTGTGTTGCTGACGCAACCCCACTGGTTGGGGC ATTGCCACCACTGTGCACTCCTTTCCGGGACTTCGCTTTCCCTTCCCTATTGCCAG GCGGAACCTATCGCCGCTGCCTTGCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACT GACAATTCCGTGGTGTGTGCGGGAAATCATCGCTCTTCTTGGCTGCTCGCTGTGTT GCCACCTGGATTCTGCGGGGACGCTCTTCTGTACGTCCTTCGGCCCTCAATCCAGCG GACCTTCTTCCGCGGCTGCTGCGGCTCTGCGGCTCTTCCGCTCTTCGAGATCTG CCTCGACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTGTTTGGCCCTCCCCGTGCCTTCT TGACCCTGGAAGTGCCACTCCACTGTCTTTCTTAATAAAATGAGGAAATGCATCGC ATTGTCTGAGTAGGTGTCTTCTATTCTGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGG AGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGCTGGGACTCGAGTTAAGGGCAGCCAGAAGTCA GATGCTCAAGGGGCTTCATGATGTCCCCATAATTTTGGCAGAGGAAAAAGATCGGATC CTCAGGCGTAGTTACCCCGCTCGAGGCGCCCGGGTCGACTAAAAAACCTCCACAC CTCCCCCTGAACCTGAAACATAAAATGAATGCAATTGTTGTTGTTAACTGGCCTGCCCCG AGACCAACCGTGCGAACGTAGTTAAGTGTAGAGGTAGGATTGAAGCCTGTGCATCAT TCTGATTCTCTTTCTCTACGTCTGCTTCTGTCAATGGGCATCCTCACTGTCAAATGC AGATGGTACAGCAGGGCTTGGTCTCAGCCAGGAGGCTCTCCCGAGTCTCCATGGCTCA GCTGTCCAGCAGTTTCATCCCTAGACCATCCAAACATGGTTGAGAAGCTCTGAGGGGAG GACCCAGCACTGCCCGGCCCTGAAGATAATCAGCAGTCTGCTCAGCATATCAATCCAA

10

20

30

40

50

【表 1 - 3 5】

	GCCCACTCTAGACAGAGATGCCGGTGCCAGTTTTCTATTTTAACTGGTGTGAACTGAA GGAAAAGCACAGCATTAGAAGTCCAAGCAGGGATAAAAGCAGTCTGGGCTTTCACATGAC AGCATCTGGGGCTGCGGCAGAGGGTCGGGTCCGAAGCGTGCCTTATCAGCGTCCCCAGC CCTGGGAGGTGACAGCTGGCTGGCTTGTGTACAGCCCTCGGGCACTCACGTATCTCCGTC CGACGGGTTTAAATAGCAAACTCTGAGGCCACACAATAGCTTGGGCTTATATGGGCTC CTGTGGGGGAAGGGGAGCACGGAGGGGGCCGGGGCCGCTGCTGCCAAAATAGCAGCTCA CAAGTGTTGCATTCTCTCTGGGCGCCGGGCACATTCTGTGGCTCTGCCCGCCCCGGG GTGGGCGCCGGGGGACCTTAAAGCCTCTGCCCCCAAGGAGCCCTTCCAGACAGCCGC CGGCACCCACCGCTCCGTGGGACGATCCCGAAGCTCTAGAGCTTTATTGCGGTAGTTTA TCACAGTTAAATTGCTAACGCAGTCAGTGCTTCTGACACAACAGTCTCGAACTTAAGCTG CAGAAGTTGGTCGTGAGGCACTGGGCAGGTAAGTATCAAGGTTACAAGACAGGTTAAGG AGACCAATAGAACTGGGCTTGTGAGACAGAGAAGACTCTTGCGTTTCTGATAGGCACC TATTGGTCTTACTGACATCCACTTTGCCTTTCTCTCCACAGGTGTCCACTCCCAGTTCAA TTACAGCTCTTAAGGCTAGAGTACTTAATACGACTCACTATAGGCTAGCCGCCACCATGG CCGAGAAGGCCGATCTACCTTCAGCCACCTGCTGGTCCCTATTCTGCTGCTGATCGGCT GGATCGTGGGCTGCATCATCATGATCTACGTGGTGTTCAGCTGACGGCCGCGCGGATCCA GACATGATAAGATACATTGATGAGTTTGGACAAACCACAAGTGAATGCAGTGAAAAAAA TGCTTTATTGTGAAATTTGTGATGCTATTGCTTTATTGTAAACCATTATAAGCTGCAAT AAACAAGTGAATTCGGATTAGGATCTTCTAGAGCATGGCTACGTAGATAAGTAGCATG GCGGGTTAATCATTAACTACAAGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGC GCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAAGGTCGCCCAGCCCGGGCTTTGCC GGGCGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAG (配列番号74)	10
pHZ63 (pHZ34のヒト DWORFバージョン)	CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCGGGCAAGCCCGGCGTCGGGCGACCTTT GGTCGCCCCGCCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACCTCCATCACT AGGGGTTCCCTTGTAGTTAATGATTAACCCGCCATGCTACTTATCTACGTAGCCATGCTCT AGGAAGATCGGAATTCCTCCAGCATGCCGTGCTATTGTCTTCCCAATCTCCCCCTTGCT GTCCTGCCCCACCCACCCCCAGAAATAGAATGACACCTACTCAGACAATGCGATGCAAT TTCCTCATTTTATTAGGAAAGGACAGTGGGAGTGGACCTTCCAGGGTCAAGGAAGGCAC GGGGGAGGGGCAAAACAGATGGCTGGCAACTAGAAGGCACAGTCGAGGCAGATCTCGA AGACGCGGAAGAGGCCGAGAGCCGCGCAGGCGCGGGAAGGAAGGTCCGCTGGATTG AGGGCCGAAGGGACGTAGCAGAAGGACGTCCCGCGCAGAAATCCAGGTGGCAACACAGGCG AGCAGCCAAAGGAAGGACGATGATTTCCCGGACAAACACCGGAATTGTCACTGCCCAAC AGCCGAGCCCCCTGTCCAGCAGCGGGCAAGGCAGGCGGCGATGAGTTCCGCGGTGGCAATA GGGAGGGGGAAAGCGAAAGTCCCGAAAGGAGCTGACAGGTGGTGGCAATGCCCAACCA GTGGGGTTGCGTCAGCAAAACACAGTGACACACCAGCCACGTTGCTGACAAACGGGCCAC AACTCCTCATAAAGAGACAGCAACCAGGATTTATACAAGGAGGAGAAAATGAAAGCCATA CGGGAAGCAATAGCATGATACAAAGGCATTAAAGCAGCGTATCCACATAGCGTAAAGGA GCAACATAGTTAAGAATACCAGTCAATCTTTCACAAATTTTGAATCCAGAGGTTGATTG GATCCAAAGCTTCTAAGAGAAGACAACATAAATCATTATGATGCAGCCACAATCCAGCC AATCAGGAGAAGAATAGGAACCAGAAGGTGTGAAAATGTAGACCCCGCTTTTTCAGCCAT GGTGGCGGGCGGCCGCTAGATCTGTATCGATTGGATCGGCGCGGGTACAATTCCGCAGC TTTTAGAGCAGAAGTAACACTTCCGTACAGGCCTGCAGAAAAGACCCAGGAAAGGAACAG TCTGTAGTCTGTGAGCATGCATAAGAGCCAAAGGGTGTGCCTATAGAGTCTATAGGCG GTACTTACCAGTTATGGAGGCGTCTGCTCAGTCTCAGCGGGGACTGGGTGAGGCAGAGGA TGGAGAGGGCTTTAAGCAGGCATGTGGGCTGGGGCTGGTGAGCCAGCCCTGCGGAGGGA GGAATGTGCGACAGGGGACGGGTGGGGCAGGGGATGGCGGTGGGGGTGGGGGTGTTGG CTGCTATTTTGGCAGGTGCCAGGACAAGGCTACAGGAACATGTACCCACGCCATATAA	20 30 40

【表 1 - 3 6】

	GCCCATGTGGTCCTCCAGCTGCTCAGATAAGCTATTTAAAAACCAGAGCAGATATGCAGGG AACAGTCATGCAACATAAACAGCTGTCCCTCTTGAGAATCCTGATAAAGCAGAGGCCAG CAACCCAGGCCTGGGAGGGCCAGCTGGGAGCAGGGTTGGGGGCGAGAAGGCAACCTCCAA GACACTCCATAAGTCTCAGCACCAGAATCTTGGAAGGCAGAGGGCAAGAGTTATGTGCTG CTCCACTTGAAGTATGCTGGGGGTAAGACATCTTCCAGGCTACTGGCTCCTAATGGAC TGAGCAGCCTTAGGCAGGTTGCCGGCTCTGCCAGCCCCAGTGAGGACATCTGCAAGGTGG GTCTTCTCCATGACGACAGCAGCCCTGAGGTTTGCCCATGAAAGGTCTGCTGCCCTCGCC CCTCTGGCTCCAGGGCCTTTTTTAGTCCTTGGGCACATTCCTCCTCCCAAAGGGCCGA TGGGCAGATAGAGGAGAGACAGGACCGTCTCACACCACCTCCCCTACCCACATGGCCCTT ACCTTAGTTATTTTTAATCTGAAGGCTCGAGTTAAGGGCAGCCAGAAGTCAGATGCTCAA GGGGCTTCATGATGTCCCATAAATTTTGGCAGAGGGAAAAAGATCGGATCCTCAGGCGT AGTTCACCCCGTCTCGAGGCCGCCGGGTGCGACTAAAAACCTCCCACACCTCCCCCTG AACCTGAAACATAAAATGAATGCAATTGTTGTTGTTAACTGGCCTGCCCAGACCAAAC GTGCGGAACGTAGTTAAGTGTTAGAGGTAGGATTTGAAGCCTGTCGATCATTCTGATTCT CCTTTTCTCTACGTCTGCTTCTGTCAATGGGCATCCTCACTGTCAAATGCAGATGGTAC AGCAGGGCTTGGTCTCAGCCAGGCAGGCCCTCTCCCCAGTCTCCATGGCTCAGCTGTCCAG CAGTTTCATCCCTAGACCATCCCAAACATGGTTGAGAAGCTCTGAGGGGAGGACCCAGCA CTGCCCCGCCCTGAAGATAATCAGCAGTCCTGCTCAGCATATCAATCCAAGCCACTCT AGACAGAGATGCCGGTGCCAGTTTTCTATTTTAACTGGTGTGAAGTGAAGGAAAAGCA CAGCATTAGAAGTCCAAGCAGGGATAAAAGCAGTCTGGGCTTTCACATGACAGCATCTGG GGCTGCGGCAGAGGGTCGGGTCCGAAGCGCTGCCTTATCAGCGTCCCCAGCCCTGGGAGG TGACAGCTGGCTGGCTTGTGTGACGCCCTCGGGCACTCACGTATCTCCGTCCGACGGGTT TAAAAAGCAAACTCTGAGGCCACACAATAGCTTGGGCTTATATGGGCTCCTGTGGGGG AAGGGGAGCACGGAGGGGGCCGGGGCCGCTGCTGCCAAAATAGCAGCTCACAAGTGTTG CATTCTCTCTGGGCGCCGGGCACATTCCTGCTGGCTCTGCCCGCCCCGGGGTGGGCGCC GGGGGGACCTTAAAGCCTCTGCCCCCAAGGAGCCCTTCCCAGACAGCCGCCGCCACCCA CCGCTCCGTGGGACGATCCCCGAAGCTCTAGAGCTTTATTGCGGTAGTTTATCACAGTTA AATTGCTAACGCAGTCAGTGCTTCTGACACAACAGTCTCGAACTTAAGCTGCAGAAGTTG GTCGTGAGGCACTGGGCAGGTAAGTATCAAGGTTACAAGACAGGTTTAAGGAGACCAATA GAAACTGGGCTTGTGAGACAGAGAAGACTCTTGCGTTTCTGATAGGCACCTATTGGTCT TACTGACATCCACTTTGCCCTTCTCTCCACAGGTGTCCACTCCCAGTTCAATTACAGCTC TTAAGGCTAGAGTACTTAATACGACTCACTATAGGCTAGCCGCCACCATGGCCGAGAAGG CCGGATCTACCTTCAGCCACCTGCTGGTCCCTATTCTGCTGCTGATCGGCTGGATCGTGG GCTGCATCATCATGATCTACGTGGTGTTCAGCTGACGGCCGCGCGGATCCAGACATGATA AGATACATTGATGAGTTTGGAACAACCAACTAGAATGCAGTGAAAAAATGCTTTATT TGTGAAATTTGTGATGCTATTGCTTTATTGTAACCATTATAAGCTGCAATAAACAAGTG AATTCCCGATTAGGATCTTCCTAGAGCATGGCTACGTAGATAAGTAGCATGGCGGGTTAA TCATTAACATAAAGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCT CGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAAAGGTCGCCCCGACGCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCT CAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAG (配列番号75)	10
		20
		30
		40

【0255】

ベクター

一部の態様では、本開示は、本明細書中に提供される発現カセットを含むベクターを提供する。ベクターは、当技術分野において公知の、又は本明細書中に記載される任意のウイルスベクター又は任意の非ウイルスベクターであってもよい。

【0256】

一部の実施形態では、ベクターはウイルスベクターである。一部の実施形態では、ウイルスベクターは、アデノ随伴ウイルスベクター（AAV）、アデノウイルスベクター（AV）、レンチウイルスベクター（LV）、レトロウイルスベクター（RV）、単純ヘルペ

スウイルスベクター（HSV）、又はボックスウイルスベクターである。

【0257】

一部の実施形態では、本明細書中で提供するものは、本明細書中に記載される任意の発現カセットを含むAAVである。一部の実施形態では、本明細書中で提供するものは、本明細書中に記載される任意の発現カセットを含むAVである。一部の実施形態では、本明細書中で提供するものは、本明細書中に記載される任意の発現カセットを含むLVである。一部の実施形態では、本明細書中で提供するものは、本明細書中に記載される任意の発現カセットを含むRVである。一部の実施形態では、本明細書中で提供するものは、本明細書中に記載される任意の発現カセットを含むHSVである。一部の実施形態では、本明細書中で提供するものは、本明細書中に記載される任意の発現カセットを含むボックスウイルスベクターである。

10

【0258】

一部の実施形態では、ベクターは非ウイルスベクターである。一部の実施形態では、非ウイルスベクターはネイキッドDNA（例、DNAプラスミド）である。一部の実施形態では、非ウイルスベクターはプラスミドである。一部の実施形態では、非ウイルスベクターは、プラスミドDNA及び脂質溶液を含むリポソーム又は脂質ベクターである。

【0259】

例えば、ウイルスベクター及び非ウイルスベクターならびに送達システムは、Sung & Kim 2019, Biomaterials Research 23:8; Mali, 2013, Indian Journal of Human Genetics, 19(1):3-8; Hardee et al., 2017, Genes 8:65; Bulcha et al., 2020, Signal Transduction and Targeted Therapy; Ghosh et al., 2020, Applied Bio Safety: Journal of ABSA International 25(1):7-18において記載されており、それらの各々の開示が、本明細書中の参照によりそれらの全体において本明細書により援用される。

20

【0260】

一部の実施形態では、ベクターは組換えベクターである。

【0261】

一部の実施形態では、本明細書中に記載されるベクターは、本明細書中に記載される任意の遺伝子産物をコードするポリヌクレオチドを含む発現カセットを含む。一部の実施形態では、発現カセットは、配列番号201、203、205、207、209、211、213、215、217、219、221、223、225と少なくとも75%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、又は100%の同一性を共有する配列を含む。

30

【0262】

一部の実施形態では、本明細書中に記載されるベクターは、DWARFをコードするポリヌクレオチドを含む発現カセットを含む。一部の実施形態では、発現カセットは、配列番号20～24及び配列番号45～75と少なくとも75%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、又は100%の同一性を共有するポリヌクレオチド配列を含む。

40

【0263】

本開示の一部の態様では、ベクターは、例えば、心筋症を治療するために、本明細書中に記載される発現カセットを、対象の心臓細胞に送達するために使用される。一部の実施形態では、本開示は、プロモーターに作動的に連結された遺伝子産物（本明細書中に記載される任意の遺伝子産物、例えば、DWARFポリペプチドなど）をコードするポリヌクレオチドを含む発現カセット及び医薬的に許容可能な担体を含むウイルスベクターを提供する。一部の実施形態では、本開示は、キャプシド、及びプロモーターに作動的に連結された遺伝子産物（例えば、本明細書中に記載される任意の遺伝子産物、例えば、DWARFポリペプチド）をコードするポリヌクレオチドを含む発現カセット及び医薬的に許容

50

可能な担体を含むビリオンを提供する。一部の実施形態では、本開示は、プロモーターに作動的に連結された遺伝子産物（例えば、本明細書中に記載される任意の遺伝子産物、例えば、D W O R F ポリペプチドなど）をコードするポリヌクレオチドを含む発現カセット及び医薬的に許容可能な担体を含むプラスミドを提供する。

【0264】

一部の実施形態では、本明細書中に記載されるウイルスベクターは、それが独立してそのゲノムをさらに複製及びパッケージングすることができないという点において複製欠損である。例えば、心臓細胞がビリオンで標的化されている場合、導入遺伝子は標的化心臓細胞中で発現されるが、しかし、標的化心臓細胞がパッケージング及びアクセサリ機能遺伝子を欠くという事実に起因して、ビリオンは複製することができない。一部の実施形態では、本明細書中に記載されるウイルスベクターは、複製能力がある。

10

【0265】

一部の実施形態では、本明細書中に記載されるベクターは、分裂細胞及び非分裂細胞の両方に送達されることが可能である。一部の実施形態では、本明細書中に記載されるベクターは、非分裂細胞に送達されることが可能である。一部の実施形態では、本明細書中に記載されるベクターは、分裂細胞に送達されることが可能である。

【0266】

一部の実施形態では、本明細書中に記載される発現カセットを含むベクターは、導入遺伝子の心臓細胞特異的発現に導く。一部の実施形態では、本明細書中に記載される発現カセットを含むベクターは、導入遺伝子の心筋細胞特異的発現に導く。一部の実施形態では、本明細書中に記載される発現カセットを含むベクターは、心臓細胞（例、心筋細胞）における導入遺伝子の高発現、及び他の細胞における低又は無発現（例、肝臓細胞における低又は無発現、心臓の筋肉細胞を除く筋肉細胞における低又は無発現、心臓線維芽細胞における低又は無発現）を可能にする。一部の実施形態では、本明細書中に記載される発現カセットを含むベクターは、対象の心組織における（例、ヒト心臓における）導入遺伝子の高発現を可能にする。一部の実施形態では、本明細書中に記載される発現カセットを含むベクターは、心臓以外の、対象の組織における（例、肝臓における、又は心臓のものを除く筋肉における）導入遺伝子の無又は低発現を可能にする。「高」及び「低」は、互いに相対的であり得る、例えば、心臓細胞（例、心筋細胞）及び／又は心組織における導入遺伝子の発現は、他の細胞及び組織（例、肝臓、心臓を除く筋肉）におけるその発現よりも少なくとも2倍、5倍、10倍、15倍、20倍、50倍、100倍、150倍、又は200倍高くてもよい。

20

30

【0267】

組換えAAVビリオン

一部の態様では、本開示は、本明細書中に提供される発現カセットを含む組換えAAV（rAAV）ビリオンを提供する。一部の実施形態では、rAAVビリオンは、キャプシドタンパク質及び発現カセットを含む。一部の実施形態では、発現カセットは、本明細書中に記載される任意の遺伝子産物をコードするポリヌクレオチドを含む。

【0268】

一部の実施形態では、発現カセットは、D W O R F をコードするポリヌクレオチドを含む。一部の実施形態では、発現カセットは、配列番号20～24又は配列番号45～63と少なくとも75%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、又は100%の同一性を共有するポリヌクレオチド配列を含む。一部の実施形態では、発現カセットは、配列番号61と少なくとも75%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、又は100%の同一性を共有するポリヌクレオチド配列を含む。一部の実施形態では、発現カセットは配列番号61を含む。一部の実施形態では、発現カセットは、配列番号62と少なくとも75%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、又は100%の同一性を共有するポリヌクレオチド配列を含む。一部の実施形態では、発現カセットは配列番号62を含む。一部の実施形態では、発現カセットは、配列番号63と少なくとも75%、80%、90%、95%、96%、97%、98%

40

50

、99%、又は100%の同一性を共有するポリヌクレオチド配列を含む。一部の実施形態では、発現カセットは配列番号63を含む。

【0269】

本開示の一部の態様では、rAAVビリオンは、本明細書中に記載される発現カセットを、例えば、心筋症を治療するために、対象の心臓細胞に送達するために使用される。したがって、本開示は、rAAVビリオン、AAVキャプシドならびにプロモーターに作動的に連結されたDWFポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを含む発現カセット及び医薬的に許容可能な担体を含むrAAVビリオンを提供する。

【0270】

本開示のrAAVビリオンは、キャプシドタンパク質を含む。キャプシドタンパク質は、発タンパク質は、発現カセットを含むrAAVビリオンのアSEMBルされた正二十面体パッケージを構成する構造タンパク質である。キャプシドタンパク質は、血清型によって分類される。rAAVビリオン中の野生型キャプシド血清型は、例えば、AAV1、AAV2、AAV3、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AAV9、AAV10、AAV11、又はAAV12であってもよい(Naso et al. BioDrugs 31:317-334 (2017))。操作されたキャプシドタイプは、キメラキャプシド及びモザイクキャプシドを含む(Choi et al. Curr Gene Ther. 5:299-310 (2005))。キャプシドは、特定の組織又は細胞型を形質導入するそれらの能力に基づいて、rAAVビリオンについて選択される(Liu et al. Curr Pharm Des. 21:3248-56 (2015))。

【0271】

本明細書中に記載される導入遺伝子の送達のために、心臓細胞中へのrAAVビリオン形質導入を促進することができる任意のキャプシドタンパク質を使用することができる。高発現をもたらす心臓細胞への導入遺伝子送達のためのrAAVビリオンにおいて使用されるキャプシドタンパク質は、例えば、AAV4、AAV6、AAV7、AAV8、及びAAV9があり得る(Zincarelli et al. Mol. Ther. 16:P1073-1080 (2008))。複合ライブラリーを介して生成されたキメラキャプシドなどの人工キャプシドは、高発現をもたらす心臓細胞への導入遺伝子送達にも使用され得る(米国特許第63/012,703号を参照、その内容物は参照により本明細書に組み込まれる)。様々な特徴を有する他のキャプシドタンパク質も、本開示のrAAVビリオンに使用することができる。AAVベクター及びキャプシドは、米国特許出願公開番号US10011640B2; US7892809B2、US8632764B2、US8889641B2、US9475845B2、US10889833B2、US10480011B2、及びUS10894949B2、それらの内容は、参照により本明細書中に援用される; ならびに国際特許公開番号WO2020198737A1、WO2019028306A2、WO2016054554A1、WO2018152333A1、WO2017106236A1、WO2008124724A1、WO2017212019A1、WO2020117898A1、WO2017192750A1、WO2020191300A1、及びWO2017100671A1、それらの内容は、参照により本明細書中に援用される、において提供されている。

【0272】

一部の実施形態では、本開示のrAAVビリオンは、操作されたキャプシドタンパク質を含む。操作されたキャプシドタンパク質は、親、例えば、野生型、キャプシドから由来し得るが、例えば、一つ又は複数の部位で親キャプシド配列に関してバリエーションポリペプチド配列を含む。例えば、親キャプシドのバリエーション部位は、VR-IV部位、VR-V部位、VR-VII部位、及び/又はVR-VIII部位で生じ得る(例、Buning and Srivastava. Mol Ther Methods Clin Dev. 12:248-265 (2019)を参照のこと)。

【0273】

一部の実施形態では、キャプシドタンパク質はAAV5/AAV9キメラキャプシドタ

ンパク質である。一部の実施形態では、キメラキャプシドタンパク質は、A A V 5 キャプシドタンパク質（配列番号 1 4 4）から由来する少なくとも 1、2、3、4、5 又はそれ以上のポリペプチドセグメントを含む。一部の実施形態では、キメラキャプシドタンパク質は、A A V 9 キャプシドタンパク質（配列番号 1 4 3）から由来する少なくとも 1、2、3、4、5 又はそれ以上のポリペプチドセグメントを含む。一部の実施形態では、少なくとも一つのポリペプチドセグメントは、A A V 5 キャプシドタンパク質から由来し、少なくとも一つのポリペプチドセグメントは、A A V 9 キャプシドタンパク質から由来している。

【 0 2 7 4 】

一部の実施形態では、キャプシドタンパク質は組合せキャプシドタンパク質である。本明細書中で使用される場合、「組合せキャプシドタンパク質」は、A A V 5 / A A V 9 キメラキャプシドタンパク質を指し、それは、一つ又は複数の部位でのキメラ親配列に対するアミノ酸バリエーションをさらに含む。一部の実施形態では、キメラ親配列の一つ又は複数の部位は、A A V 9 キャプシドタンパク質の V R - I V 部位、V R - V 部位、V R - V I I 部位、及び V R - V I I I 部位に等価の部位から選択される。

【 0 2 7 5 】

一部の実施形態では、r A A V ビリオンは、表 7 から選択される操作されたキャプシドタンパク質を含む。

10

20

30

40

50

【表 7】

表 7. 操作されたキャプシドタンパク質

操作されたキャプシド	配列番号
CR9-01	145
CR9-07	146
CR9-08	147
CR9-09	148
CR9-10	149
CR9-11	150
CR9-13	151
CR9-14	152
CR9-15	153
CR9-16	154
CR9-17	155
CR9-20	156
CR9-21	157
CR9-22	158
ZC23	159
ZC24	160
ZC25	161
ZC26	162
ZC27	163
ZC28	164
ZC29	165
ZC30	166
ZC31	167
ZC32	168
ZC33	169
ZC34	170
ZC35	171
ZC40	172

操作されたキャプシド	配列番号
ZC41	173
ZC42	174
ZC43	175
ZC44	176
ZC45	177
ZC46	178
ZC47	179
ZC48	180
ZC49	181
ZC50	182
TN47-07	183
TN47-10	184
TN47-13	185
TN47-14	186
TN47-17	187
TN47-22	188
TN40-07	189
TN40-10	190
TN40-13	191
TN40-14	192
TN40-17	193
TN40-22	194
TN44-07	195
TN44-10	196
TN44-13	197
TN44-14	198
TN44-17	199
TN44-22	200

10

20

30

【0276】

一部の実施形態では、rAAVは、rAAVビリオンが独立してそのゲノムをさらに複製及びパッケージングすることができないという点で、複製欠損である。例えば、心臓細胞がrAAVビリオンで標的化されている場合、導入遺伝子は、標的化された心臓細胞において発現されるが、しかし、標的化された心臓細胞がAAV rep 遺伝子及びcap 遺伝子ならびにアクセサリ機能遺伝子を欠くという事実起因して、rAAVは複製することができない。

40

【0277】

一部の実施形態では、本明細書中に記載される発現カセットを封入する、本開示のrAAVビリオンは、ヘルパーフリー産生を使用して産生させることができる。rAAVは複製欠損ウイルスであり、通常、感染性rAAVビリオンのパッケージングのために宿主細胞において、生きたヘルパーウイルス、例えばアデノウイルスなどからの成分を要求する。rAAVヘルパーフリー産生システムは、生きたヘルパーウイルスの使用を伴わずに、感染性rAAVビリオンの産生を可能にする。ヘルパーフリーシステムでは、宿主パッケ

50

ージング細胞株は、三つのプラスミドと同時導入される。第一のプラスミドは、r A A V ビリオンのパッケージングのために必要とされるアデノウイルス遺伝子産物（例、E 2 A、E 4 及び V A R N A 遺伝子）を含み得る。第二のプラスミドは、要求される A A V 遺伝子（例、R E P 遺伝子及び C A P 遺伝子）を含み得る。第三のプラスミドは、対象の導入遺伝子をコードするポリヌクレオチド配列と、I T R に隣接したプロモーターを含有する。宿主細胞パッケージング細胞株は、例えば、A A V - 2 9 3 宿主細胞であってもよい。適切な宿主細胞は、プラスミドにより供給されない感染性 r A A V ビリオンのパッケージングのために要求される追加成分を含む。一部の実施形態では、C A P 遺伝子は、例えば、本明細書中に記載される A A V キャプシドタンパク質をコードすることができる。

【0278】

一部の実施形態では、C A P 遺伝子は、例えば、本明細書中に記載される A A V キャプシドタンパク質をコードすることができる。一部の実施形態では、プロモーターは、本明細書中に記載されるプロモーター配列である。一部の実施形態では、プロモーター配列は c T n T プロモーター配列である。一部の実施形態では、目的のポリペプチドは、D W O R F ポリペプチドである。

【0279】

A A V ビリオンに関して本明細書中に記載される発現カセット、エンハンサー、及び／又はプロモーターは、A A V ビリオンにおけるそれらの使用に限定される必要はなく、遺伝子産物をコードするポリヌクレオチドの発現が望ましい本質的に任意の他の構築物中に援用され得る。

【0280】

r A A V ビリオンは、対象において細胞に導入遺伝子を送達することができ、それは次に、細胞中で発現される。r A A V ビリオンにより送達される導入遺伝子は、標的化細胞のゲノム中に組み入れられてもよく、導入遺伝子産物の潜在的な長期発現を可能にする。他のウイルス導入遺伝子送達システム、例えばアデノウイルスなどと比較して、r A A V ビリオンは、低い免疫原性の利点を有する。r A A V ビリオンを使用して、眼、血液、肝臓、心臓、関節組織、筋肉、脳腎臓、又は肺細胞を含む、多くの細胞型に導入遺伝子を形質導入し、送達することができる（米国特許第 1 0 , 3 0 8 , 9 5 7 号；米国特許第 9 , 8 0 3 , 2 1 8 号）。r A A V ビリオンは、ゲノムを約 5 . 2 キロベース（k b）まで含むことができ、宿主細胞中に組み込まれ得るポリヌクレオチドのサイズを約 4 . 4 k b に制限する（C h o i e t a l . M o l B r a i n . 7 : 1 (2 0 1 4) ）。

【0281】

使用の方法

ポリペプチド発現を増加させる方法

本開示は、細胞を本明細書中に記載される任意のベクター又はビリオン（例、r A A V ビリオン）と接触させることを含む、細胞においてポリペプチド発現を増加させる方法を提供する。一部の実施形態では、細胞は心臓細胞である。一部の実施形態では、細胞は心筋細胞である。一部の実施形態では、接触はインビトロである。一部の実施形態では、接触はインビボである。一部の実施形態では、ポリペプチドは、心臓疾患を治療又は予防する際の使用のための任意のポリペプチドである。一部の実施形態では、ポリペプチドは、本明細書中に記載される任意のポリペプチドである。一部の実施形態では、ポリペプチドは、本明細書中に記載される任意の導入遺伝子によりコードされる。

【0282】

本開示は、組織を、本明細書中に記載される任意のベクター又はビリオン（例、r A A V ビリオン）と接触させることを含む、組織におけるポリペプチド発現を増加させる方法を提供する。一部の実施形態では、組織は心臓組織である。一部の実施形態では、接触はインビトロである。一部の実施形態では、接触はインビボである。

【0283】

本開示は、器官を、本明細書中に記載される任意のベクター又はビリオン（例、r A A V ビリオン）と接触させることを含む、器官においてポリペプチド発現を増加させる方法

を提供する。一部の実施形態では、器官は心臓である。一部の実施形態では、心臓は疾患がある、又は疾患のリスクがある。一部の実施形態では、心臓は、ボーダーラインの又は低下した駆出率を有する。一部の実施形態では、心臓は、正常な駆出率を有する。一部の実施形態では、心臓は、心臓疾患に関連付けられる遺伝子変異を含む。一部の実施形態では、遺伝子変異は P L N 変異である。一部の実施形態では、心臓は、健常な心臓と比較して、低い又は検出不能なポリペプチド発現を有する。一部の実施形態では、接触はインビトロである。一部の実施形態では、接触はインビボである。

【0284】

本開示は、本明細書中に記載される任意のベクター又はビリオン（例、r A A V ビリオン）を対象に投与することを含む、対象においてポリペプチド発現を増加させる方法を提供する。一部の実施形態では、対象は動物である。動物は、限定されないが、マウス、ラット、イヌ、又は非ヒト霊長類であり得る。一部の実施形態では、対象はヒトである。一部の実施形態では、増加したポリペプチド発現は、対象の心臓中である。一部の実施形態では、対象は心臓疾患を有する、又は心臓疾患のリスクがある。一部の実施形態では、対象は、ボーダーラインの又は低下した駆出率を有する。一部の実施形態では、対象は、正常な駆出率を有する。一部の実施形態では、対象は、心臓疾患に関連付けられる遺伝子変異を有する。一部の実施形態では、遺伝子変異は P L N 変異である。一部の実施形態では、対象は、健常な対象と比較して、低い又は検出不能なレベルの D W O R F 発現を有する。

10

【0285】

一部の実施形態では、ポリペプチドは、所望の発現レベルで細胞、組織、器官、又は対象において発現される。「所望の発現レベル」は、発現のレベルが、健常な又は疾患のある細胞、組織、器官、又は対象におけるポリペプチド発現に対して相対的であるように選択され得る。例えば、罹患した心臓細胞、心臓組織、心臓、又は心臓疾患もしくは障害を伴う対象と比べた、ポリペプチド発現における増加したレベルは、所望の発現レベルであり得る。所望の発現レベルは、異なる発現カセットを含む、異なるベクター又はビリオン（例、r A A V ビリオン）の間で達成される発現における差に対して表現され得る。例えば、プロモーター及びエンハンサーを含む発現カセットを含むベクター又はビリオン（例、r A A V ビリオン）は、プロモーターのみを含むベクター又はビリオン（例、r A A V ビリオン）と比較して、所望の発現レベルを達成し得る。

20

30

【0286】

発現カセットを含む任意のベクター又はビリオン（例、r A A V ビリオン）により達成されるポリペプチド発現レベルは、基礎ポリペプチド発現と比較して、「倍率」変化（即ち、増加又は減少）として記載され得る。発現カセットを含むベクター又はビリオン（例、r A A V ビリオン）により達成されるポリペプチド発現レベルは、単一のプロモーター、無エンハンサー、及びポリペプチドをコードする配列を含む発現カセットにより達成されるポリペプチド発現と比較して、「倍率変化」として記載され得る。倍率変化は相対量であり、発現カセットにより達成される発現レベルと参照発現レベルの間での発現のレベルが、比率として表現されるようにする。ポリペプチド発現の倍率変化を記載する場合、「約」は±0.5倍を指すことが理解される。ポリペプチド発現レベルは、「低発現」、「中程度発現」、又は「高発現」として分類することができる。「低発現」は、ポリペプチド発現における約1.5倍〜20倍増加の間の発現レベルを含むことを意味する。「中程度発現」は、ポリペプチド発現における約20倍の増加と約60倍の増加の間の発現レベルを含むことを意味する。「高発現」は、ポリペプチド発現における約60倍〜140倍の間の増加の発現レベルを含むことを意味する。

40

【0287】

一部の実施形態では、ポリペプチド発現レベルは、約1.5倍〜150倍の間の増加である。一部の実施形態では、ポリペプチド発現レベルは、少なくとも約1.5倍、約3.5倍、約5.5倍、約7.5倍、約9.5倍、約11.5倍、約13.5倍、約15.5倍、約17.5倍、約19.5倍、約21.5倍、約23.5倍、約25.5倍、約27

50

． 5 倍、約 29． 5 倍、約 31． 5 倍、約 33． 5 倍、約 35． 5 倍、約 37． 5 倍、約 39． 5 倍、約 41． 5 倍、約 43． 5 倍、約 45． 5 倍、約 47． 5 倍、約 49． 5 倍、約 51． 5 倍、約 53． 5 倍、約 55． 5 倍、約 57． 5 倍、約 59． 5 倍、約 61． 5 倍、約 63． 5 倍、約 65． 5 倍、約 67． 5 倍、約 69． 5 倍、約 71． 5 倍、約 73． 5 倍、約 75． 5 倍、約 77． 5 倍、約 79． 5 倍、約 81． 5 倍、約 83． 5 倍、約 85． 5 倍、約 87． 5 倍、約 89． 5 倍、約 91． 5 倍、約 93． 5 倍、約 95． 5 倍、約 97． 5 倍、約 99． 5 倍、約 101． 5 倍、約 103． 5 倍、約 105． 5 倍、約 107． 5 倍、約 109． 5 倍、約 111． 5 倍、約 113． 5 倍、約 115． 5 倍、約 117． 5 倍、約 119． 5 倍、約 121． 5 倍、約 123． 5 倍、約 125． 5 倍、約 127． 5 倍、約 129． 5 倍、約 131． 5 倍、約 133． 5 倍、約 135． 5 倍、約 137． 5 倍、約 139． 5 倍、約 141． 5 倍、約 143． 5 倍、約 145． 5 倍、約 147． 5 倍、又は約 149． 5 倍増加する。

10

【0288】

一部の実施形態では、ポリペプチド発現レベルは、少なくとも約 5 倍又はそれを上回って増加する。一部の実施形態では、ポリペプチド発現レベルは、少なくとも約 10 倍又はそれを上回って増加する。一部の実施形態では、ポリペプチド発現レベルは、少なくとも約 15 倍又はそれを上回って増加する。一部の実施形態では、ポリペプチド発現レベルは、少なくとも約 25 倍又はそれを上回って増加する。一部の実施形態では、ポリペプチド発現レベルは、少なくとも約 35 倍又はそれを上回って増加する。一部の実施形態では、ポリペプチド発現レベルは、少なくとも約 50 倍又はそれを上回って増加する。一部の実施形態では、ポリペプチド発現レベルは、少なくとも約 60 倍又はそれを上回って増加する。一部の実施形態では、ポリペプチド発現レベルは、少なくとも約 75 倍又はそれを上回って増加する。一部の実施形態では、ポリペプチド発現レベルは、少なくとも約 85 倍又はそれを上回って増加する。一部の実施形態では、ポリペプチド発現レベルは、少なくとも約 100 倍又はそれを上回って増加する。一部の実施形態では、ポリペプチド発現レベルは、少なくとも約 110 倍又はそれを上回って増加する。一部の実施形態では、ポリペプチド発現レベルは、少なくとも約 125 倍又はそれを上回って増加する。

20

【0289】

一部の実施形態では、倍率増加は、単一のプロモーター、無エンハンサー、及びポリペプチドをコードする配列を含む発現カセットに対して相対的である。一部の実施形態では、倍率増加は、健全な細胞、組織、器官、又は対象に対して相対的である。一部の実施形態では、倍率増加は、罹患細胞、組織、器官、又は対象に対して相対的である。

30

【0290】

DWORF 発現を増加させる方法

本開示は、細胞を、本明細書中に記載される rAAV ビリオンと接触させることを含む、細胞において DWORF 発現を増加させる方法を提供する。一部の実施形態では、細胞は心臓細胞である。一部の実施形態では、細胞は心筋細胞である。一部の実施形態では、接触はインビトロである。一部の実施形態では、接触はインビボである。

【0291】

本開示は、組織を、本明細書中に記載される rAAV ビリオンと接触させることを含む、組織において DWORF 発現を増加させる方法を提供する。一部の実施形態では、組織は心臓組織である。一部の実施形態では、接触はインビトロである。一部の実施形態では、接触はインビボである。

40

【0292】

本開示は、器官を、本明細書中に記載される rAAV ビリオンと接触させることを含む、器官において DWORF 発現を増加させる方法を提供する。一部の実施形態では、器官は心臓である。一部の実施形態では、心臓は疾患がある、又は疾患のリスクがある。一部の実施形態では、心臓は、ボーダーラインの又は低下した駆出率を有する。一部の実施形態では、心臓は、正常な駆出率を有する。一部の実施形態では、心臓は、心臓疾患に関連付けられる遺伝子変異を含む。一部の実施形態では、遺伝子変異は PLN 変異である。一

50

部の実施形態では、心臓は、健常な心臓と比較して、低い又は検出不能なD W O R F発現を有する。一部の実施形態では、接触はインビトロである。一部の実施形態では、接触はインビボである。

【0293】

本開示は、本明細書中に記載されるr A A Vビリオンを対象に投与することを含む、対象においてD W O R F発現を増加させる方法を提供する。一部の実施形態では、対象は動物である。動物は、限定されないが、マウス、ラット、イヌ、又は非ヒト霊長類であり得る。一部の実施形態では、対象はヒトである。一部の実施形態では、増加したD W O R F発現は、対象の心臓にある。一部の実施形態では、対象は心臓疾患を有する、又は心臓疾患のリスクがある。一部の実施形態では、対象は、ボーダーラインの又は低下した駆出率を有する。一部の実施形態では、対象は、正常な駆出率を有する。一部の実施形態では、対象は、心臓疾患に関連付けられる遺伝子変異を有する。一部の実施形態では、遺伝子変異はP L N変異である。一部の実施形態では、対象は、健常な対象と比較して、低い又は検出不能なレベルのD W O R F発現を有する。

【0294】

一部の実施形態では、D W O R Fは、所望の発現レベルで細胞、組織、器官、又は対象において発現される。「所望の発現レベル」は、発現のレベルが、健常又は罹患細胞、組織、器官、又は対象におけるD W O R F発現に対して相対的であるように選択され得る。例えば、罹患心臓細胞、心臓組織、心臓、又は心臓疾患もしくは障害を伴う対象と比べた、D W O R F発現において増加したレベルは、所望の発現レベルであり得る。所望の発現レベルは、異なる発現カセットを含む異なるr A A Vビリオン間で達成される発現における差に比べて表現され得る。例えば、プロモーター及びエンハンサーを含む発現カセットを含むr A A Vビリオンは、プロモーターのみを含むr A A Vビリオンと比較して、所望の発現レベルを達成し得る。

【0295】

発現カセットを含むr A A Vビリオンにより達成されるD W O R F発現レベルは、基礎D W O R F発現と比較して、「倍率」変化（即ち、増加又は減少）として記載され得る。発現カセットを含むr A A Vビリオンにより達成されるD W O R F発現レベルは、単一のプロモーター、無エンハンサー、及びD W O R Fをコードする配列を含む発現カセットにより達成されるD W O R F発現と比較して、「倍率変化」として記載され得る。倍率変化は相対量であり、発現カセットにより達成される発現レベルと参照発現レベルの間での発現のレベルが、比率として表現されるようにする。D W O R F発現の倍率変化を記載する場合、「約」は±0.5倍を指すことが理解される。D W O R F発現レベルは、「低発現」、「中程度発現」、又は「高発現」として分類することができる。「低発現」は、D W O R F発現における約1.5倍～20倍増加の間の発現レベルを含むことを意味する。「中程度発現」は、D W O R F発現における約20倍増加と約60倍増加の間の発現レベルを含むことを意味する。「高発現」は、D W O R F発現における約60倍と140倍増加の間の発現レベルを含むことを意味する。

【0296】

一部の実施形態では、D W O R F発現レベルは、約1.5倍～150倍増加の間である。一部の実施形態では、D W O R F発現レベルは、約1.5倍、約3.5倍、約5.5倍、約7.5倍、約9.5倍、約11.5倍、約13.5倍、約15.5倍、約17.5倍、約19.5倍、約21.5倍、約23.5倍、約25.5倍、約27.5倍、約29.5倍、約31.5倍、約33.5倍、約35.5倍、約37.5倍、約39.5倍、約41.5倍、約43.5倍、約45.5倍、約47.5倍、約49.5倍、約51.5倍、約53.5倍、約55.5倍、約57.5倍、約59.5倍、約61.5倍、約63.5倍、約65.5倍、約67.5倍、約69.5倍、約71.5倍、約73.5倍、約75.5倍、約77.5倍、約79.5倍、約81.5倍、約83.5倍、約85.5倍、約87.5倍、約89.5倍、約91.5倍、約93.5倍、約95.5倍、約97.5倍、約99.5倍、約101.5倍、約103.5倍、約105.5倍、約107.5倍、

約 109.5 倍、約 111.5 倍、約 113.5 倍、約 115.5 倍、約 117.5 倍、
約 119.5 倍、約 121.5 倍、約 123.5 倍、約 125.5 倍、約 127.5 倍、
約 129.5 倍、約 131.5 倍、約 133.5 倍、約 135.5 倍、約 137.5 倍、
約 139.5 倍、約 141.5 倍、約 143.5 倍、約 145.5 倍、約 147.5 倍、
又は約 149.5 倍増加する。

【0297】

一部の実施形態では、D W O R F 発現レベルは、少なくとも約 5 倍又はそれを上回って増加する。一部の実施形態では、D W O R F 発現レベルは、少なくとも約 10 倍又はそれを上回って増加する。一部の実施形態では、D W O R F 発現レベルは、少なくとも約 15 倍又はそれを上回って増加する。一部の実施形態では、D W O R F 発現レベルは、少なくとも約 25 倍又はそれを上回って増加する。一部の実施形態では、D W O R F 発現レベルは、少なくとも約 35 倍又はそれを上回って増加する。一部の実施形態では、D W O R F 発現レベルは、少なくとも約 50 倍又はそれを上回って増加する。一部の実施形態では、D W O R F 発現レベルは、少なくとも約 60 倍又はそれを上回って増加する。一部の実施形態では、D W O R F 発現レベルは、少なくとも約 75 倍又はそれを上回って増加する。一部の実施形態では、D W O R F 発現レベルは、少なくとも約 85 倍又はそれを上回って増加する。一部の実施形態では、D W O R F 発現レベルは、少なくとも約 100 倍又はそれを上回って増加する。一部の実施形態では、D W O R F 発現レベルは、少なくとも約 110 倍又はそれを上回って増加する。一部の実施形態では、D W O R F 発現レベルは、少なくとも約 125 倍又はそれを上回って増加する。

【0298】

一部の実施形態では、倍率増加は、単一のプロモーター、無エンハンサー、及び D W O R F をコードする配列を含む発現カセットに対して相対的である。一部の実施形態では、倍率増加は、健常な細胞、組織、器官、又は対象に対して相対的である。一部の実施形態では、倍率増加は、罹患細胞、組織、器官、又は対象に対して相対的である。

【0299】

治療の方法

一態様では、本明細書中に記載される発現カセットを含む任意のベクターが、疾患、例えば心臓疾患などを治療するために使用され得る。

【0300】

一態様では、本明細書中に記載される発現カセットを含む r A A V ビリオンが、疾患を治療するために使用され得る (Wang et al. Nat Rev Drug Discov. 18:358-378 (2019))。治療のために、r A A V ビリオンを使用して、ポリペプチド、例えばマイクロジストロフィン (Chamberlain et al. Mol Ther. 25:1125-1131 (2017))、グリア細胞株由来神経栄養因子 (McFarthing et al. J Parkinsons Dis. 9:251-264 (2019))、及び第 IX 因子 (Nathwani et al. N Engl J Med. 371:1994-2004 (2014))などをコードする導入遺伝子を送達している。

【0301】

導入遺伝子の r A A V ベースの送達を使用して心不全を治療するための様々な戦略が、インビボで追求されている。心不全のブタモデルでは、 β -アドレナリン受容体は、収縮性の調節因子であり、 β -アドレナリン受容体シグナル伝達の破壊を間接的に防止する小さなポリペプチドである β A R K c t の送達により標的化されている (Raake et al. Eur Heart J. 34:1437-47 (2013))。イヌモデルでは、心筋細胞の生存率は、血管内皮成長因子 (V E G F) アイソフォームの r A A V ベースの送達により増強された。ヒト臨床試験では、心臓への、S E R C A カルシウムポンプ、S E R C A 2 a のアイソフォームの r A A V ベースの送達を、心不全の治療としてテストした。S E R C A、又は筋/小胞体 $C a^{2+}$ -A T P a s e、又は S R $C a^{2+}$ -A T P a s e は、カルシウム A T P a s e 型 P-A T P a s e である。S E R C A は、筋肉

細胞内の筋小胞体（SR）中に存在する。筋弛緩中でのATP加水分解を犠牲にして、 Ca^{2+} を細胞のサイトゾルからSRの内腔に移送するのは Ca^{2+} ATPaseである。SERCA活性が、心臓の適切な収縮機能のために必要である。しかし、SERCA 2aアイソフォームのrAAVベースの送達によるSERCA活性の直接的な置換は、臨床試験において有意な効果を示さなかった（Bass-Stringer et al. Heart, Lung and Circulation. 27:1285-1300 (2018)）。代替的な戦略を使用してSERCA活性を増強することは、心臓の疾患、例えば、心不全及び心筋症を治療するために望まれる。

【0302】

SERCAの細胞質面には三つの主要なドメインがある：触媒部位を形成するリン酸化ドメイン及びヌクレオチド結合ドメイン、ならびに主要な立体構造変化の伝達において含まれるアクチュエータドメイン。SERCAがSR膜を横切って Ca^{2+} を動かす速度は、調節性タンパク質ホスホランパン（PLN）により制御することができる。SERCAは通常、PLNにより阻害され、それは密接に関連付けられている。増加した β -アドレナリン刺激は、PKAによるPLNのリン酸化によるSERCAとPLNの間での会合を低下する。PLNがSERCAと関連付けられる場合、 Ca^{2+} 移動の速度が低下し；PLNの解離時に、 Ca^{2+} 移動が増加する。

【0303】

SERCA 2aアイソフォームを送達することによりSERCA活性を増強するための代替の戦略は、PLNを置換することにより天然に発現されるSERCAの活性を増強することである。DWORKFポリペプチドとSERCAを接触させることは、上に詳細に記載されており、PLNを置換し、SERCA活性を増強することができる。

【0304】

一部の実施形態では、本開示は、心臓疾患又は障害を治療する方法を、それを必要とする対象において提供し、方法は、プロモーターに作動的に連結された治療用ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを含む発現カセットを含むベクターの有効量を投与することを含み、治療用ポリペプチドは、心臓疾患を治療するために有用な任意のポリペプチドであり得る。本明細書中に記載されるように、ベクターは、任意のウイルスベクター又は非ウイルスベクターであり得る。

【0305】

一部の実施形態では、本開示は、心臓疾患又は障害を治療する方法を、それを必要とする対象において提供し、方法は、有効量の組換えアデノ随伴ウイルス（rAAV）ビリオンを投与することを含み、rAAVビリオンは、AAVキャプシド、及びプロモーターに作動的に連結されたDWORKFポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを含む発現カセットを含む。

【0306】

本明細書中に記載されるように対象を治療する方法において、「治療すること」又は「それを必要とする状態又は対象の治療」は、（1）臨床結果、例えば症状の低下などを含む、有益な又は所望の結果を得るための工程を取ること；（2）疾患を阻害すること、例えば、疾患又はその臨床症状の発生を停止又は低下させること；（3）疾患を軽減すること、例えば、疾患又はその臨床症状の退縮を起こすこと；あるいは（4）疾患を遅延させることを指す。本明細書中に記載される方法の目的のために、有益な又は所望の臨床結果は、限定されないが、心不全、心筋症、拡張型心筋症、心筋梗塞、急性心筋梗塞、及び慢性心筋梗塞に関連付けられる症状の低下を含む。

【0307】

他の態様では、本開示は、心臓疾患又は障害を予防する方法を、それを必要とする対象において提供し、方法は、プロモーターに作動的に連結された治療用ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを含む発現カセットを含むベクターの有効量を投与することを含み、治療用ポリペプチドは、心臓疾患を予防するのに有用な任意のポリペプチドであり得る。本明細書中に記載されるように、ベクターは、任意のウイルスベクター又は非ウイル

10

20

30

40

50

スペクターであり得る。一部の実施形態では、疾患の予防によって、疾患の臨床症状が、疾患の素因があり得るが、しかし、まだ疾患の症状を経験又は呈していない患者において発生しない。

【0308】

本開示の組成物及び方法を使用した治療を必要とする対象は、限定されないが、心不全に罹患している、又は心不全のリスクがある対象を含む。心不全「を患う」対象は、本明細書中に記載される心臓疾患のいずれかに関連付けられる症状、又はそのいずれかの確定診断を有すると考えられる。心不全「のリスクがある」対象は、本明細書中に記載される心臓疾患のいずれかに関連付けられる一つ又は複数のリスク因子を有すると考えられる。

【0309】

一部の実施形態では、本明細書中に記載される方法は、低下した駆出率（HFrEF）を伴う心臓疾患又は障害を治療するのに有用である。一部の実施形態では、本明細書中に記載される方法は、保たれた駆出率（HFpEF）を伴う心臓疾患又は障害を治療するのに有用である。

【0310】

一部の実施形態では、本明細書中に記載される方法は、心筋症を治療するのに有用である。一部の実施形態では、本明細書中に記載される方法は、拡張型心筋症を治療するのに有用である。一部の実施形態では、対象は心筋症に罹患している、又はそのリスクがある。一部の実施形態では、心筋症は拡張型心筋症（DCM）である。一部の実施形態では、DCMは、遺伝性DCM（例、治療される対象においてPLN変異に関連付けられるDCM）である。一部の実施形態では、本明細書中に記載される方法は、PLN変異関連心筋症を治療するのに有用である。一部の実施形態では、DCMは非遺伝性DCMである。一部の実施形態では、対象は、心筋梗塞に罹患している、又はそのリスクがある。一部の実施形態では、心筋梗塞は慢性心筋梗塞である。一部の実施形態では、心筋梗塞は急性心筋梗塞である。

【0311】

心筋症表現型は、多数の分子機構を通じて対象において現れ得る。トランスジェニック動物が、特定の機構の分子病態生理学ならびに心筋症表現型についての潜在的な治療及び予防戦略の有効性を研究するために開発されている（Law et al., J Clin Med. 9:520 (2020)）。これらの動物モデルを使用して、本明細書中に記載されるrAAVウイルスゲノム、rAAVビリオン、及びそれらの組成物の態様を評価することができる。MLP^{-/-}トランスジェニックマウスモデルは、例えば、アクチン系細胞骨格に関連付けられる筋原性分化の陽性調節因子である筋LIMタンパク質をノックアウトすることにより、拡張型心筋症の表現型を再現する。LIMタンパク質の非存在は、細胞骨格構造の破壊及び減少したCa²⁺サイクルをもたらす（Minamisawa et al., Cell. 99:313-22 (1999)）。rAAVにより送達されるホスホミメティックPLN導入遺伝子での人工的置換によって、改善された駆出率を含め、動物においてDCM症状が低下された（Iwanaga Y et al., J Clin Invest. 113:727-736 (2004)）。MLP^{-/-}モデルは一般的な方法においてDCM表現型を再現する一方で、DCMの他のトランスジェニックマウスモデルは、特定のDCM表現型、例えばPLN遺伝子への変異により駆動されるものなどについてより適切である。例えば、臨床的に観察されたPLN-R14Del変異を再現するためのトランスジェニックマウスモデルが開発されている（Haghighi et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 103:1388-1393 (2006)）。DCM表現型を誘導するための異なるトランスジェニック改変を伴うマウスモデルは、所与の治療戦略又は予防戦略の有効性を評価する目的のために互換性がなく、各モデルが、治療の翻訳についての異なる情報を提供することが期待される。

【0312】

一部の実施形態では、治療を必要とする対象は、心臓疾患又は障害についての遺伝性リスク対立遺伝子（即ち、変異）を有する。リスク対立遺伝子は、例えば、PLN遺伝子に

10

20

30

40

50

対する変異であり得る。PLN遺伝子への変異は、SERCA活性に対する機能不全阻害効果を起こし得る。PLN遺伝子及びタンパク質における臨床的に観察可能な変異は、PLNプロモーターにおける変異、PLN^{L39stop}変異体をもたらす切断、異常なR9C、R9L、及びR9H変異、PLN遺伝子重複、ならびにPLNの調節ドメインにおけるアルギニン14（R14del）の欠失を含む。これらの変異の各々は、拡張型心筋症、肥大型心筋症、又は不整脈性右心室心筋症に直接関連付けられてきた（表8）（Landstrom et al. Am Heart J. 161:165-171 (2011); Lee et al. Cardiol Young. 24:953-954 (2014); Haghighi et al. J. Clin. Invest. 111:869-876 (2003); Schmitt et al. Science 299:1410-1413 (2003); Haghighi et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A 103:1388-1393 (2006); Medeiros A et al. Am. Heart J. 162:1088-1095 (2011)）。

10

20

30

40

50

【表8】

表8. PLN変異及び関連付けられる心臓疾患

PLN変異	関連付けられる心臓疾患
PLNプロモーター変異	拡張型心筋症；肥大型心筋症
PLN ^{L39stop}	拡張型心筋症；肥大型心筋症
R9C	拡張型心筋症
R9L	拡張型心筋症
R9H	拡張型心筋症
PLN遺伝子重複	拡張型心筋症
R14del	拡張型心筋症；不整脈原性右室心筋症

【0313】

PLNにおける様々な変異は、心筋症表現型を誘導する異なる機構を有する。例えば、R9C変異は、PKAによるPLNのリン酸化を間接的に遮断し、SERCAに結合することができる単量体PLNの形成を防止する。一部の実施形態では、治療を必要とする対象は、PLNプロモーター変異を有する。一部の実施形態では、治療を必要とする対象は、PLN^{L39stop}変異を有する。一部の実施形態では、治療を必要とする対象は、R9C変異を有する。一部の実施形態では、治療を必要とする対象は、R9L変異を有する。一部の実施形態では、治療を必要とする対象は、R9H変異を有する。一部の実施形態では、治療を必要とする対象は、PLN遺伝子重複を有する。一部の実施形態では、治療を必要とする対象は、R14del変異を有する。

【0314】

変異は、当技術分野において公知の多くのタイプの遺伝子解析により検出することができる。遺伝子解析は、例えば、対象からサンプリングされたポリヌクレオチドの配列特性を決定するための、直接配列決定、蛍光in situハイブリダイゼーションアッセイ、ポリメラーゼ鎖反応ベースのアッセイ、ヌクレオチドマイクロアレイアッセイ、又は当技術分野において公知の任意の他の技術であり得る。例えば、DNAを、拡張型心筋症（DCM）又は不整脈性右心室心筋症（ARVC）のいずれかと診断された末梢血サンプル患者から単離した。単離DNA中のPLN遺伝子のコード領域を、3730 Genetic analyzer（Applied Biosystems、Foster City、CA、USA）上のBigDyeターミネーターDNAシーケンシングキット（バージョン2.0）を使用して配列決定した。DCM又はARVCのいずれかと診断された患者は両方とも、PLN R14del変異を保有した（van der Zwaag et al. Eur J Heart Fail. 14:1199-1207 (2012)）。

【0315】

症状を低下、改善、及び予防する方法

一部の実施形態では、本開示は、本明細書中に記載される発現カセットを含む任意のベクターの投与を含む、対象において心臓疾患又は障害の一つ又は複数の症状を低下させる方法を提供する。一部の実施形態では、症状は、対象への、本明細書中に記載される発現カセットを含むベクターの投与前に、心臓疾患又は障害の症状と比較して低下される。一部の実施形態では、本開示は、本明細書中に記載される r A A V ビリオンの投与を含む、対象において心臓疾患又は障害の一つ又は複数の症状を低下させる方法を提供する。一部の実施形態では、症状は、対象への r A A V ビリオンの投与前の心臓疾患又は障害の症状と比較して低下される。一部の実施形態では、心臓疾患又は障害は心不全である。一部の実施形態では、心臓疾患又は障害は心筋症である。一部の実施形態では、心臓疾患又は障害は拡張型心筋症である。一部の実施形態では、心臓疾患又は障害は心筋梗塞である。一部の実施形態では、心臓疾患又は障害は慢性心筋梗塞である。一部の実施形態では、心臓疾患又は障害は急性心筋梗塞である。

10

【0316】

一部の実施形態では、本開示は、本明細書中に記載される発現カセットを含むベクターの投与を含む、対象において心臓疾患又は障害の一つ又は複数の症状を改善する方法を提供する。一部の実施形態では、症状は、対象へのベクターの投与前の心臓疾患又は障害の症状と比較して改善される。一部の実施形態では、本開示は、本明細書中に記載される r A A V ビリオンの投与を含む、対象において心臓疾患又は障害の一つ又は複数の症状を改善する方法を提供する。一部の実施形態では、症状は、対象への r A A V ビリオンの投与前の心臓疾患又は障害の症状と比較して改善される。一部の実施形態では、心臓疾患又は障害は心不全である。一部の実施形態では、心臓疾患又は障害は心筋症である。一部の実施形態では、心臓疾患又は障害は拡張型心筋症である。一部の実施形態では、心臓疾患又は障害は心筋梗塞である。一部の実施形態では、心臓疾患又は障害は慢性心筋梗塞である。一部の実施形態では、心臓疾患又は障害は急性心筋梗塞である。

20

【0317】

一部の実施形態では、本開示は、本明細書中に記載される発現カセットを含むベクターの投与を含む、対象において心臓疾患又は障害の一つ又は複数の症状を防止する方法を提供する。一部の実施形態では、本開示は、本明細書中に記載される r A A V ビリオンの投与を含む、対象において心臓疾患又は障害の一つ又は複数の症状を防止する方法を提供する。一部の実施形態では、症状は、心臓疾患又は障害のリスクがあると考えられる対象において予防される。一部の実施形態では、心臓疾患又は障害は心不全である。一部の実施形態では、心臓疾患又は障害は心筋症である。一部の実施形態では、心臓疾患又は障害は拡張型心筋症である。一部の実施形態では、心臓疾患又は障害は心筋梗塞である。一部の実施形態では、心臓疾患又は障害は慢性心筋梗塞である。一部の実施形態では、心臓疾患又は障害は急性心筋梗塞である。

30

【0318】

一部の実施形態では、症状は、対象へのベクターの投与前の心臓疾患又は障害の症状と比較して低下される。一部の実施形態では、症状は、対象への r A A V ビリオンの投与前の心臓疾患又は障害の症状と比較して低下される。一部の実施形態では、心臓疾患又は障害は心不全である。一部の実施形態では、心臓疾患又は障害は心筋症である。一部の実施形態では、心臓疾患又は障害は拡張型心筋症である。一部の実施形態では、心臓疾患又は障害は心筋梗塞である。一部の実施形態では、心臓疾患又は障害は慢性心筋梗塞である。一部の実施形態では、心臓疾患又は障害は急性心筋梗塞である。

40

【0319】

本明細書中で使用されるように、「症状」は、例えば、本明細書中に記載される心臓疾患に関連付けられる診断基準又は症状のいずれかを含む。症状及び診断結果の重症度及び変化は、評価を行い、そのような評価の結果を分析する資格を有する医療専門家により決定される。

【0320】

50

心臓疾患を伴う、又は発生するリスクのある対象における一般の症状は、疲労、呼吸困難、浮腫、胸痛、不整脈、血栓、心臓弁機能障害、及び心雑音である。一部の実施形態では、対象は、本開示のベクター、r A A Vビリオン、又は組成物の投与後に、本明細書中に記載される心臓疾患に関連付けられる、低下した症状を経験する。一部の実施形態では、改善された症状は、増強した収縮性；低下した疲労；低下した呼吸困難；低下した浮腫；低下した胸痛；低下した不整脈；低下した血栓；改善した心臓弁機能；及び低下した心雑音の一つ又は複数である。一部の実施形態では、症状は、6分間歩行距離における変化である。一部の実施形態では、症状は、ミネソタ心不全質問表により決定される。一部の実施形態では、症状は、B型ナトリウム利尿ペプチド（即ち、BNP、NT-proBNP）の異常レベルである。一部の実施形態では、症状の重症度は、LVリモデリングを測定することにより決定される。本明細書中に記載される方法の一部の実施形態では、心臓機能の一つ又は複数の測定値を改善する。一部の実施形態では、心臓機能の測定値は、短縮率及び／又は左心室内径（LVID）を含む。一部の実施形態では、心臓機能の測定値は、左室収縮末期容積（LVESV）を含む。一部の実施形態では、心臓機能の改善は、駆出率である。一部の実施形態では、心臓機能の改善は、2週目～12週目で観察される。一部の実施形態では、方法は、心臓リモデリングを低下させる。一部の実施形態では、方法は、心筋梗塞に罹患している対象において、DWORF発現における減少に対抗する。

10

【0321】

駆出率は、収縮するたびに心臓から出る血液のパーセンテージの測定値である。駆出率は、脳卒中容積（SV）及び拡張末期容積（EDV）を使用して決定され、 $EF(\%) = (SV / EDV) \times 100$ として計算される。駆出率は、心エコー図、心臓カテーテル挿入、磁気共鳴画像法（MRI）、コンピューター断層撮影（CT）、及び／又は核医学スキャンを含む、撮像検査を用いて対象において測定することができる。通常の駆出率は、約50%～約75%の間である。ボーダーラインの駆出率は、約41%～約50%の間の範囲であり得る。低下した駆出率は、約41%未満である。ボーダーラインの又は低下した駆出率は、心臓疾患又は障害を診断する際の症状として使用することができる。正常な、ボーダーラインの、及び低下した駆出率間のカットオフ値は近似であり、当業者、例えば、心臓専門医が最終的に決定を行うことが理解される。

20

【0322】

本明細書中に提供される方法の一部の実施形態では、駆出率を改善することが望ましいであろう。駆出率は、駆出率のパーセンテージが増加する場合、改善されていると考えることができる。一部の実施形態では、駆出率

30

【0323】

本明細書中に提供される方法の一部の実施形態では、駆出率を保持することが望ましいであろう。駆出率を保存することは、心臓疾患もしくは障害の発症を、そのリスクがある対象において予防する、心臓疾患もしくは障害の進行を予防する、又は心臓疾患もしくは障害に関連付けられる症状の悪化を、そのリスクがある、もしくはそれに罹患している対象において予防するために使用することができる。

【0324】

本開示は、心臓疾患又は障害のリスクがある又は罹患している対象において駆出率を改善する方法を提供する。一部の実施形態では、駆出率は、本明細書中に記載される発現力セットを含むベクターの投与後に、対象において改善される（即ち、増加される）。一部の実施形態では、駆出率は、本明細書中に記載されるベクター又はr A A Vビリオンの投与後に、対象において改善される（即ち、増加される）。一部の実施形態では、駆出率は、対象へのベクター又はr A A Vビリオンの投与後約1週間、約2週間、約3週間、約4週間、約5週間、約6週間、約7週間、約8週間、約9週間、約10週間、約11週間、約12週間、約13週間、約14週間、約15週間、約16週間、約17週間、約18週間、約22週間、又は約24週間で改善される。一部の実施形態では、駆出率は、対象へのベクター又はr A A Vビリオンの投与後、約1%、約2%、約3%、約4%、約5%、

40

50

約 6 %、約 7 %、約 8 %、約 9 %、約 10 %、約 11 %、約 12 %、約 13 %、約 14 %、約 15 %、約 16 %、約 17 %、約 18 %、約 19 %、又は約 20 % 改善される。

【0325】

本開示は、心臓疾患又は障害のリスクがある、あるいは心臓疾患又は障害に罹患している対象において駆出率を保存する方法を提供する。例えば、対象は、本開示のベクター又は rAAV ビリオン又は医薬組成物の非存在において、そうでなければ低下することが予想されるであろう駆出率を維持し得る。一部の実施形態では、駆出率は、本開示のベクター又は rAAV ビリオンの投与後、対象において保存される。一部の実施形態では、駆出率は、対象へのベクター又は rAAV ビリオンの投与後、約 1 週間、約 2 週間、約 3 週間、約 4 週間、約 5 週間、約 6 週間、約 7 週間、約 8 週間、約 9 週間、約 10 週間、約 11 週間、約 12 週間、約 13 週間、約 14 週間、約 15 週間、約 16 週間、約 17 週間、約 18 週間、約 22 週間、又は約 24 週間に保存される。一部の実施形態では、駆出率は、対象へのベクター又は rAAV ビリオンの投与後、約 1 %、約 2 %、約 3 %、約 4 %、約 5 %、約 6 %、約 7 %、約 8 %、約 9 %、約 10 %、約 11 %、約 12 %、約 13 %、約 14 %、約 15 %、約 16 %、約 17 %、約 18 %、約 19 %、又は約 20 % だけ保存される。

10

【0326】

心臓収縮性の評価を使用して、心不全の急性及び慢性形態を評価することができる。心臓収縮性は、侵襲的血流力学的モニタリング、連続 ECG モニタリング、中心静脈圧、腎機能、パルスオキシメトリ、動脈圧モニタリング、肺動脈カテーテル、及び／又は経食道的心エコー図を使用することによりモニタリングされ得る (Kuhn C, Werdan K. Surgical Treatment: Evidence-Based and Problem-Oriented. Munich: Zuckschwerdt; 2001. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6895/> から入手可能である)。

20

【0327】

本明細書中に記載される心臓疾患に関連付けられる呼吸困難及び疲労は、質問票を使用して測定することができる。改変肺機能状態及び呼吸困難質問票 (PFSDQ-M) 10 (Huang et al. Am J Crit Care. 17:436-442 (2008)) 及びミネソタ心不全質問表 (MLHFQ) 11 (Bilbao et al. Health Qual Life Outcomes. 14:23 (2016)) を使用して、例えば、本明細書中に記載される心臓疾患を伴う対象を測定することができる。質問票は自己管理され、呼吸困難、疲労、及び他の心臓の健康関連症状についての症状の重症度を評価するために使用されるスコアが導出される。

30

【0328】

心筋症、心筋梗塞、及び心臓弁機能は、運動ストレステスト、心電図、心エコー図、胸部 X 線、心臓 CT スキャン、又は心臓カテーテル挿入を伴う血管グラム、心臓 MRI、血液中の B 型ナトリウム利尿ペプチド (BNP) レベル、及び／又は遺伝子スクリーニングの一つ又は複数を使用して評価され得る。さらなるテストが、特定の型の心筋症、心筋梗塞、又は心臓弁機能不全を診断するために要求される。

40

【0329】

一部の態様では、対象への、本明細書中に記載される発現カセットを含むベクターの投与は、対象の運動能力における改善 (例、走行距離及び／又は消耗までの時間における改善) をもたらす。一部の態様では、対象への、DWORK をコードする本明細書中に記載される発現カセットを含む rAAV の投与は、対象の運動能力における改善 (例、走行距離及び／又は消耗までの時間における改善) をもたらす。

【0330】

拡張型心筋症 (DCM) は、慢性圧力及び／又は容量過負荷の非存在における左心室のチャンバー拡大及び収縮機能不全により特徴付けられる心筋の進行性疾患である。DCM は、主に心エコーを使用して診断される。

50

【0331】

2D/MモードにおけるPHEビューを伴う心エコー図を使用して、駆出率、LVIDD/s、IVSd、LVPWd、及び短縮率を含むいくつかのパラメータを測定する。これらのパラメータは、左心室腔サイズ、壁厚、及び放射状機能の評価するために使用される。DCMについての診断基準は、年齢及び体表面積(BSA)について補正された112%(2S.D)を上回るLVIDD/sを含む。25%未満の短縮率は、拡張心室の存在におけるDCMの診断のための基準である(Mathew et al. Echo Res Pract. 4:G1-G13(2017))。

【0332】

放射状及び縦機能ならびに局所壁運動異常を特に参照した左心室及び右心室の構造及び機能の定性的評価は、2Dモードにおいて頂端四チャンバー(A4C)視野における心エコーにより評価される。駆出率(EF)は、例えば、バイプレーンSimpsons方法を使用して推定することができる。45%未満のEFは、拡張心室の存在におけるDCMについての診断基準である(Mathew et al. Echo Res Pract. 4:G1-G13(2017))。

【0333】

投与

一部の実施形態では、本開示のベクター及び組成物は、全身適用により、例えば、静脈内、動脈内、又は腹腔内送達により、それを必要とする対象に投与することができる。一部の実施形態では、本開示のrAAVビリオン及び組成物は、全身適用により、例えば、動物モデルにおいて示されたものと類似のベクターの静脈内、動脈内、又は腹腔内送達により、それを必要とする対象に投与することができる(Katz et al., Gene Ther 19:659-669(2012))。一部の実施形態では、本開示のベクター、rAAVビリオン、及び組成物は、心不全を治療又は予防する。一部の実施形態では、心筋症、ベクターが全身投与される。一部の実施形態では、rAAVビリオンは、静脈内又は冠動脈内注射により投与される。

【0334】

本開示は、インビトロ、エクスビボ、又はインビボで細胞においてポリペプチドを発現するための方法を提供する。一部の実施形態では、本開示は、インビトロ、エクスビボ、又はインビボで細胞においてDWARFポリペプチドを発現する方法を提供する。方法は、例えば、本明細書中に記載されるベクター、rAAVビリオン、又は医薬組成物に標的細胞を曝露することを含む。標的細胞は、例えば、限定されないが、心臓細胞、筋細胞、人工多能性幹細胞由来心筋細胞(iPSC-CM)、及び／又は心筋細胞であり得る。一部の実施形態では、細胞においてポリペプチド(例、DWARFポリペプチド)を発現する方法は、本明細書中に記載されるベクターを用いて標的細胞又は標的細胞の集団をトランスフェクト又は形質導入(あるいは、「感染」として言及される)することを含む。一部の実施形態では、細胞においてポリペプチド(例、DWARFポリペプチド)を発現する方法は、本明細書中に記載されるrAAVビリオン又は医薬組成物を用いて標的細胞又は標的細胞の集団を形質導入(あるいは、「感染」として言及される)することを含む。一部の実施形態では、rAAVは、心臓細胞を形質導入する。一部の実施形態では、rAAVは、心筋細胞を形質導入する。一部の実施形態では、rAAVは、人工多能性幹細胞由来心筋細胞(iPSC-CM)を形質導入する。

【0335】

一部の実施形態では、ベクタートランスフェクション又は形質導入は、対象の心臓においてポリペプチド発現を増加させる。一部の実施形態では、rAAV形質導入は、対象の心臓においてDWARFポリペプチド発現を増加させる。「増加したポリペプチド発現」は、典型的には、ベクターで治療されていない対照対象又は組織と比較して、少なくとも5%、10%、15%、20%又はそれ以上の発現を指す。「増加したDWARFポリペプチド発現」は、典型的には、ベクターで治療されていない対照対象又は組織と比較して、少なくとも5%、10%、15%、20%又はそれ以上の発現を指す。一部の実施形態

では、検出可能な発現は、ベクターなし対照よりも1.5倍、2倍、2.5倍、又は3倍大きい発現を意味する。発現は、続く実施例において記載されるように、ウェスタンブロット、又は酵素結合免疫吸着アッセイ（ELISA）、又は当技術分野において公知の他の方法により評価することができる。一部の事例では、発現は、標準曲線を使用して定量的に測定される。標準曲線は、精製タンパク質、例えば、精製DWARFポリペプチドを使用して、実施例において記載される又は当技術分野において公知の方法により生成することができる。あるいは、治療用遺伝子産物の発現は、対応するmRNAの定量により評価することができる。一部の実施形態では、方法は、対象の心臓においてポリペプチド（例、DWARFポリペプチド）の発現を起こす。

【0336】

一部の実施形態では、方法は、心臓を除く、対象の筋肉において、対象の肝臓において、及び／又は心臓線維芽細胞においてポリペプチドの検出可能な発現を起こさない。一部の実施形態では、方法は、心筋細胞においてポリペプチドの発現を起こす。

【0337】

一部の実施形態では、方法は、心臓を除く、対象の筋肉においてDWARFポリペプチドの検出可能な発現を起こさない。一部の実施形態では、方法は、対象の肝臓においてDWARFポリペプチドの検出可能な発現を起こさない。一部の実施形態では、方法は、心筋細胞においてDWARFポリペプチドの発現を起こす。一部の実施形態では、方法は、心臓線維芽細胞においてDWARFポリペプチドの検出可能な発現を起こさない。

【0338】

一部の実施形態では、心組織における増加したポリペプチド発現は、対象の体重キログラム（kg）当たりのベクターゲノム中で、 3×10^{14} vg/kg又はそれ以下、 2×10^{14} vg/kg又はそれ以下、 1×10^{14} vg/kg又はそれ以下、 9×10^{13} vg/kg又はそれ以下、 8×10^{13} vg/kg又はそれ以下、 7×10^{13} vg/kg又はそれ以下、 6×10^{13} vg/kg又はそれ以下、 5×10^{13} vg/kg又はそれ以下、 4×10^{13} vg/kg又はそれ以下、 3×10^{13} vg/kg又はそれ以下、 2×10^{13} vg/kg又はそれ以下、あるいは 1×10^{13} vg/kg又はそれ以下の用量で生じる。

【0339】

一部の実施形態では、心組織における増加したDWARF発現は、対象の体重キログラム（kg）当たりのベクターゲノム中で、 3×10^{14} vg/kg又はそれ以下、 2×10^{14} vg/kg又はそれ以下、 1×10^{14} vg/kg又はそれ以下、 9×10^{13} vg/kg又はそれ以下、 8×10^{13} vg/kg又はそれ以下、 7×10^{13} vg/kg又はそれ以下、 6×10^{13} vg/kg又はそれ以下、 5×10^{13} vg/kg又はそれ以下、 4×10^{13} vg/kg又はそれ以下、 3×10^{13} vg/kg又はそれ以下、 2×10^{13} vg/kg又はそれ以下、あるいは 1×10^{13} vg/kg以下の用量で生じる。

【0340】

医薬組成物及びキット

本開示のベクターは、一般的に、医薬組成物として対象に送達される。一部の実施形態では、本開示のrAAVピリオンは、医薬組成物として対象に送達される。医薬組成物は、医薬的に許容可能な溶媒（例、水など）及び一つ又は複数の賦形剤を含む。一部の実施形態では、医薬組成物は、約中性pH（pH5、6、7、8、又は9）での緩衝液を含む。一部の実施形態では、医薬組成物は、リン酸緩衝生理食塩水（例、約7のpHでのPBS）を含む。医薬組成物は、医薬的に許容可能な塩を含み得る。塩の濃度は、医薬組成物が標的組織に対して等張性である、又は標的組織に対してほぼ等張性であることを確実にするように選択され得る。

【0341】

様々な実施形態では、本明細書中に記載される組成物は、注射されることが可能である製剤のための医薬的に許容可能である溶媒（例、担体、希釈剤、及び賦形剤）を含む。こ

10

20

30

40

50

れらは、特に、等張性の滅菌生理食塩水溶液（リン酸ナトリウムもしくはリン酸二ナトリウム、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウムもしくは塩化マグネシウム及び同様のもの又はそのような塩の混合物）であってもよく、又は、添加時に、滅菌水もしくは生理食塩水の場合に依存して、注射用溶液の構成を可能にする、乾燥、特に凍結乾燥組成物であり得る。注射用の使用のために適切な例証的な医薬形態は、例えば、滅菌水溶液又は分散液；ゴマ油、ピーナッツ油、又は水性プロピレングリコールを含む製剤；及び滅菌注射用溶液又は分散液の即時調製のための滅菌粉末を含む。

【0342】

様々な実施形態では、本開示の医薬組成物は、約 1×10^8 ゲノムコピー／ミリリットル（GC／mL）、約 5×10^8 GC／mL、約 1×10^9 GC／mL、約 5×10^9 GC／mL、約 1×10^{10} GC／mL、約 5×10^{10} GC／mL、約 1×10^{11} GC／mL、約 5×10^{11} GC／mL、約 1×10^{12} GC／mL、約 5×10^{12} GC／mL、約 5×10^{13} GC／mL、約 1×10^{14} GC／mL、又は約 5×10^{14} GC／mLのウイルスベクター（例、rAAVビリオン）を含む。

10

【0343】

様々な実施形態では、本開示の医薬組成物は、約 1×10^8 ウイルスゲノム／ミリリットル（vg／mL）、 5×10^8 vg／mL、約 1×10^9 vg／mL、約 5×10^9 vg／mL、約 1×10^{10} vg／mL、約 5×10^{10} vg／mL、約 1×10^{11} vg／mL、約 5×10^{11} vg／mL、約 1×10^{12} vg／mL、約 5×10^{12} vg／mL、約 5×10^{13} vg／mL、約 1×10^{14} vg／mL、又は約 5×10^{14} vg／mLのウイルスベクター（例、rAAVビリオン）を含む。

20

【0344】

一部の実施形態では、本開示の医薬組成物は、約1mL、5mL、10mL、約20mL、約25mL、約30mL、約35mL、約40mL、約45mL、約50mL、約55mL、約60mL、65mL、約70mL、約75mL、約80mL、約85mL、約90mL、約95mL、約100mL、約105mL、約110mL、約115mL、約120mL、約125mL、約130mL、約135mL、約140mL、約145mL、約150mL、約155mL、約160mL、約165mL、約170mL、約175mL、約180mL、約185mL、約190mL、約200mL、約205mL、約210mL、約215mL、又は約220mLの合計量において投与される。

30

【0345】

1ミリリットル当たりのゲノムコピーは、ウイルスのポリヌクレオチドゲノムの既知の濃度を有する参照サンプルを用いて生成された標準曲線を使用して、定量的ポリメラーゼ変化反応（qPCR）により決定することができる。AAVについては、参照試料は、rAAVビリオンの生成に使用されるトランスファープラスミドであることが多いが、他の参照サンプルを使用してもよい。

【0346】

あるいは、又は追加的に、ウイルスベクターの濃度を、細胞株でのベクターの力価を測定することにより決定することができる。ウイルス力価は、一般的に、単位容積当たりのウイルス粒子（vp）（例えば、vp／mL）として表される。様々な実施形態では、本開示の医薬組成物は、約 1×10^8 ウイルス粒子／ミリリットル（vp／mL）、約 5×10^8 vp／mL、約 1×10^9 vp／mL、約 5×10^9 vp／mL、約 1×10^{10} vp／mL、約 5×10^{10} vp／mL、約 1×10^{11} vp／mL、約 5×10^{11} vp／mL、約 1×10^{12} vp／mL、約 5×10^{12} vp／mL、約 5×10^{13} vp／mL、又は約 1×10^{14} vp／mL、又は約 5×10^{14} のウイルスベクター（例、rAAVビリオン）を含む。

40

【0347】

一実施形態では、本開示は、本明細書中に記載される医薬組成物を収容する容器を含むキットを提供する。

【0348】

50

本発明の番号付けされた実施形態 I**実施形態 1 :**

キャプシドタンパク質、及びプロモーターに作動的に連結された dwarf オープンリーディングフレーム (D W O R F) ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド配列を含む発現カセットを含むウイルスゲノムを含む、組換えアデノ随伴ウイルス (r A A V) ビリオンであって、発現カセットが、逆位末端反復により隣接されている、組換えアデノ随伴ウイルス (r A A V) ビリオン。

【 0 3 4 9 】

実施形態 2 :

D W O R F ポリペプチドが、配列番号 1、3、4、7、9、23、及び 43 から選択される配列と少なくとも 90%、95%、96%、97%、98%、又は 99% の同一性を共有する、実施形態 1 の r A A V ビリオン。

【 0 3 5 0 】

実施形態 3 :

D W O R F ポリペプチドが、配列番号 1、3、4、7、9、23、及び 43 から選択される、実施形態 1 の r A A V ビリオン。

【 0 3 5 1 】

実施形態 4 :

プロモーターがニワトリ c T n T プロモーターである、実施形態 1 又は 2 の r A A V ビリオン。

【 0 3 5 2 】

実施形態 5 :

ニワトリ c T n T プロモーターが、配列番号 11 と少なくとも 90%、95%、96%、97%、98%、又は 99% の同一性を共有する、実施形態 4 の r A A V ビリオン。

【 0 3 5 3 】

実施形態 6 :

ニワトリ c T n T プロモーターが配列番号 11 を含む、実施形態 4 の r A A V ビリオン。

【 0 3 5 4 】

実施形態 7 :

プロモーターがヒト c T n T プロモーターである、実施形態 1 又は 2 の r A A V ビリオン。

【 0 3 5 5 】

実施形態 8 :

ヒト c T n T プロモーターが、配列番号 12 又は配列番号 13 と少なくとも 90%、95%、96%、97%、98%、又は 99% の同一性を共有する、実施形態 7 の r A A V ビリオン。

【 0 3 5 6 】

実施形態 9 :

ヒト c T n T プロモーターが配列番号 12 又は配列番号 13 を含む、実施形態 7 の r A A V ビリオン。

【 0 3 5 7 】

実施形態 10 :

発現カセットが、一つ又は複数のエンハンサーをさらに含む、実施形態 1 ~ 9 のいずれか一つの r A A V ビリオン。

【 0 3 5 8 】

実施形態 11 :

エンハンサー、一つ又は複数のエンハンサーが、A C T C 1 心臓エンハンサー及び α M H C エンハンサーから選択される、実施形態 10 の r A A V ビリオン。

【 0 3 5 9 】

実施形態 12 :

A C T C 1 心臓エンハンサーが、配列番号 78 と少なくとも 90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は 99 % の同一性を共有する、実施形態 11 の r A A V ビリオン。

【0360】

実施形態 13 :

A C T C 1 心臓エンハンサーが配列番号 78 を含む、実施形態 11 の r A A V ビリオン。

【0361】

実施形態 14 :

α M H C エンハンサーが、配列番号 79 と少なくとも 90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は 99 % の同一性を共有する、実施形態 11 の r A A V ビリオン。 10

【0362】

実施形態 15 :

α M H C エンハンサーが配列番号 79 を含む、実施形態 11 の r A A V ビリオン。

【0363】

実施形態 16 :

発現カセットが、イントロンをさらに含む、実施形態 1 ~ 15 のいずれか一つの r A A V ビリオン。

【0364】

実施形態 17 :

イントロンが、C M V イントロン及びキメライントロンから選択される、実施形態 16 の r A A V ビリオン。 20

【0365】

実施形態 18 :

C M V イントロンが、配列番号 80 と少なくとも 90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は 99 % の同一性を共有する、実施形態 17 の r A A V ビリオン。

【0366】

実施形態 19 :

C M V イントロンが配列番号 80 を含む、実施形態 17 の r A A V ビリオン。

【0367】

実施形態 20 :

キメライントロンが、配列番号 81 と少なくとも 90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は 99 % の同一性を共有する、実施形態 17 の r A A V ビリオン。

【0368】

実施形態 21 :

キメライントロンが配列番号 81 を含む、実施形態 17 の r A A V ビリオン。

【0369】

実施形態 22 :

発現カセットが、W P R E 配列をさらに含む、実施形態 1 ~ 21 のいずれか一つの r A A V ビリオン。 40

【0370】

実施形態 23 :

W P R E 配列が、配列番号 26 と少なくとも 90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は 99 % の同一性を共有する、実施形態 22 の r A A V ビリオン。

【0371】

実施形態 24 :

W P R E 配列が配列番号 26 を含む、実施形態 22 の r A A V ビリオン。

【0372】

実施形態 25 :

発現カセットが、ポリアデニル化配列をさらに含む、実施形態 1 ~ 24 のいずれか一つ 50

の r A A V ビリオン。

【 0 3 7 3 】

実施形態 2 6 :

ポリアデニル化配列が、B G H ポリアデニル化配列及び S V 4 0 ポリアデニル化配列から選択される、実施形態 2 5 の r A A V ビリオン。

【 0 3 7 4 】

実施形態 2 7 :

B G H ポリアデニル化配列が、配列番号 2 7 と少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、又は 9 9 % の同一性を共有する、実施形態 2 6 の r A A V ビリオン。

【 0 3 7 5 】

実施形態 2 8 :

B G H ポリアデニル化配列が配列番号 2 7 を含む、実施形態 2 6 の r A A V ビリオン。

【 0 3 7 6 】

実施形態 2 9 :

S V 4 0 ポリアデニル化配列が、配列番号 2 8 と少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、又は 9 9 % の同一性を共有する、実施形態 2 6 の r A A V ビリオン。

【 0 3 7 7 】

実施形態 3 0 :

S V 4 0 ポリアデニル化配列が配列番号 2 8 を含む、実施形態 2 6 の r A A V ビリオン

。

【 0 3 7 8 】

実施形態 3 1 :

発現カセットが、I T R により隣接されている、実施形態 1 ~ 3 0 のいずれか一つの r A A V ビリオン。

【 0 3 7 9 】

実施形態 3 2 :

I T R が、配列番号 1 4 及び配列番号 1 5 の一つ又は複数と少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、又は 9 9 % の同一性を共有する、実施形態 3 1 の r A A V ビリオン。

【 0 3 8 0 】

実施形態 3 3 :

I T R が、配列番号 1 4 及び配列番号 1 5 の一つ又は複数を含む、実施形態 3 1 の r A A V ビリオン。

【 0 3 8 1 】

実施形態 3 4 :

発現カセットが、単一のプロモーターを含む、実施形態 1 ~ 3 3 のいずれか一つの r A A V ビリオン。

【 0 3 8 2 】

実施形態 3 5 :

発現カセットが、二つのプロモーターを含む、実施形態 1 ~ 3 3 のいずれか一つの r A A V ビリオン。

【 0 3 8 3 】

実施形態 3 6 :

発現カセットが、D W O R F ポリペプチドをコードする配列の単一のコピーを含む、実施形態 1 ~ 3 5 のいずれか一つの r A A V ビリオン。

【 0 3 8 4 】

実施形態 3 7 :

発現カセットが、D W O R F ポリペプチドをコードする配列の二つのコピーを含む、実施形態 1 ~ 3 5 のいずれか一つの r A A V ビリオン。

【 0 3 8 5 】

10

20

30

40

50

実施形態 38 :

発現カセットが、一つ、二つ、三つ、又は四つのエンハンサーを含む、実施形態 1 ~ 37 のいずれか一つの r A A V ビリオン。

【0386】

実施形態 39 :

発現カセットが、一つ又は二つのイントロンを含む、実施形態 1 ~ 38 のいずれか一つの r A A V ビリオン。

【0387】

実施形態 40 :

発現カセットが、一つ又は二つの W P R E 配列を含む、実施形態 1 ~ 39 のいずれか一つの r A A V ビリオン。

【0388】

実施形態 41 :

発現カセットが、一つ又は二つのポリアデニル化配列を含む、実施形態 1 ~ 40 のいずれか一つの r A A V ビリオン。

【0389】

実施形態 42 :

発現カセットが、約 3 . 2 k b、約、約 3 . 3 k b、約 3 . 4 k b、約 3 . 5 k b、約 3 . 6 k b、約 3 . 7 k b、又はそれ以下を含む、実施形態 1 ~ 41 のいずれか一つの r A A V ビリオン。

【0390】

実施形態 43 :

発現カセットが、約 1 . 9 k b、約 2 . 1 k b、約 2 . 2 k b、約 2 . 3 k b、約 2 . 4 k b、約 2 . 5 k b、約 2 . 6 k b、約 2 . 7 k b、約 2 . 8 k b、約 2 . 9 k b、約 3 . 0 k b、約 3 . 1 k b、約 3 . 2 k b、又はそれ以上を含む、実施形態 1 ~ 41 のいずれか一つの r A A V ビリオン。

【0391】

実施形態 44 :

発現カセットが、配列番号 20 ~ 24 又は配列番号 45 ~ 75 のいずれか一つと少なくとも 75 %、80 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 %、又は 100 % の同一性を共有するポリヌクレオチド配列を含む、実施形態 1 の r A A V ビリオン。

【0392】

実施形態 45 :

発現カセットが、配列番号 20 ~ 24 又は配列番号 45 ~ 75 のいずれか一つを含む、実施形態 1 の r A A V ビリオン。

【0393】

実施形態 46 :

発現カセットが、配列番号 61 と少なくとも 75 %、80 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は 99 % の同一性を共有するポリヌクレオチド配列を含む、実施形態 1 の r A A V ビリオン。

【0394】

実施形態 47 :

発現カセットが配列番号 61 を含む、実施形態 1 の r A A V ビリオン。

【0395】

実施形態 48 :

発現カセットが、配列番号 62 と少なくとも 75 %、80 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は 99 % の同一性を共有するポリヌクレオチド配列を含む、実施形態 1 の r A A V ビリオン。

【0396】

実施形態 49 :

10

20

30

40

50

発現カセットが配列番号 6 2 を含む、実施形態 1 の r A A V ビリオン。

【0 3 9 7】

実施形態 5 0 :

発現カセットが、配列番号 6 3 と少なくとも 7 5 %、8 0 %、9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、又は 9 9 % の同一性を共有するポリヌクレオチド配列を含む、実施形態 1 の r A A V ビリオン。

【0 3 9 8】

実施形態 5 1 :

発現カセットが配列番号 6 3 を含む、実施形態 1 の r A A V ビリオン。

【0 3 9 9】

実施形態 5 2 :

キャプシドタンパク質が、A A V 9 キャプシドタンパク質（配列番号 1 4 3）と少なくとも 9 8 %、少なくとも 9 9 %、又は 1 0 0 % の同一性を共有する、実施形態 1 ~ 5 1 のいずれか一つの r A A V ビリオン。

【0 4 0 0】

実施形態 5 3 :

キャプシドタンパク質が、A A V 5 キャプシドタンパク質（配列番号 1 4 4）と少なくとも 9 8 %、少なくとも 9 9 %、又は 1 0 0 % の同一性を共有する、実施形態 1 ~ 5 1 のいずれか一つの r A A V ビリオン。

【0 4 0 1】

実施形態 5 4 :

キャプシドタンパク質がキメラキャプシドタンパク質である、実施形態 1 ~ 5 1 のいずれか一つの r A A V ビリオン。

【0 4 0 2】

実施形態 5 5 :

キャプシドタンパク質が A A V 5 / A A V 9 キメラキャプシドタンパク質である、実施形態 1 ~ 5 1 のいずれか一つの r A A V ビリオン。

【0 4 0 3】

実施形態 5 6 :

キャプシドタンパク質が、配列番号 1 4 5 ~ 2 0 0 のいずれか一つから選択される、実施形態 1 ~ 5 1 のいずれか一つの r A A V ビリオン。

【0 4 0 4】

実施形態 5 7 :

プロモーターに作動的に連結された d w a r f オープンリーディングフレーム（D W O R F）ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド配列を含む発現カセット。

【0 4 0 5】

実施形態 5 8 :

D W O R F ポリペプチドが、配列番号 1、3、4、7、9、2 3、及び 4 3 から選択される、実施形態 5 7 の発現カセット。

【0 4 0 6】

実施形態 5 9 :

プロモーターがニワトリ c T n T プロモーターである、実施形態 5 7 又は 5 8 の発現カセット。

【0 4 0 7】

実施形態 6 0 :

ニワトリ c T n T プロモーターが、配列番号 1 1 と少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、又は 9 9 % の同一性を共有する、実施形態 5 9 の発現カセット。

【0 4 0 8】

実施形態 6 1 :

ニワトリ c T n T プロモーターが配列番号 1 1 を含む、実施形態 5 9 の発現カセット。

10

20

30

40

50

【0409】

実施形態62：

プロモーターがヒトcTnTプロモーターである、実施形態57又は58の発現カセット。

【0410】

実施形態63：

ヒトcTnTプロモーターが、配列番号12又は配列番号13と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、又は99%の同一性を共有する、実施形態62の発現カセット。

【0411】

実施形態64：

ヒトcTnTプロモーターが配列番号12又は配列番号13を含む、実施形態62の発現カセット。

【0412】

実施形態65：

発現カセットが、一つ又は複数のエンハンサーをさらに含む、実施形態57～64のいずれか一つの発現カセット。

【0413】

実施形態66：

一つ又は複数のエンハンサーが、ACTC1心臓エンハンサー及びαMHCエンハンサーから選択される、実施形態65の発現カセット。

【0414】

実施形態67：

ACTC1心臓エンハンサーが、配列番号78と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、又は99%の同一性を共有する、実施形態66の発現カセット。

【0415】

実施形態68：

ACTC1心臓エンハンサーが配列番号78を含む、実施形態66の発現カセット。

【0416】

実施形態69：

αMHCエンハンサーが、配列番号79と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、又は99%の同一性を共有する、実施形態66の発現カセット。

【0417】

実施形態70：

αMHCエンハンサーが配列番号79を含む、実施形態66の発現カセット。

【0418】

実施形態71：

発現カセットが、イントロンをさらに含む、実施形態57～70のいずれか一つの発現カセット。

【0419】

実施形態72：

イントロンが、CMVイントロン及びキメライントロンから選択される、実施形態57～70のいずれか一つの発現カセット。

【0420】

実施形態73：

CMVイントロンが、配列番号80と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、又は99%の同一性を共有する、実施形態72の発現カセット。

【0421】

実施形態74：

CMVイントロンが配列番号80を含む、実施形態72の発現カセット。

10

20

30

40

50

【0422】

実施形態75：

キメライントロンが、配列番号81と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、又は99%の同一性を共有する、実施形態72の発現カセット。

【0423】

実施形態76：

キメライントロンが配列番号81を含む、実施形態72の発現カセット。

【0424】

実施形態77：

発現カセットが、WPRE配列をさらに含む、実施形態57～76のいずれか一つの発現カセット。 10

【0425】

実施形態78：

WPRE配列が、配列番号26と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、又は99%の同一性を共有する、実施形態77の発現カセット。

【0426】

実施形態79：

WPRE配列が配列番号26を含む、実施形態77の発現カセット。

【0427】

実施形態80：

発現カセットが、ポリアデニル化配列をさらに含む、実施形態57～79のいずれか一つの発現カセット。 20

【0428】

実施形態81：

ポリアデニル化配列が、BGHポリアデニル化配列及びSV40ポリアデニル化配列から選択される、実施形態80の発現カセット。

【0429】

実施形態82：

BGHポリアデニル化配列が、配列番号27と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、又は99%の同一性を共有する、実施形態81の発現カセット。 30

【0430】

実施形態83：

BGHポリアデニル化配列が配列番号27を含む、実施形態81の発現カセット。

【0431】

実施形態84：

SV40ポリアデニル化配列が、配列番号28と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、又は99%の同一性を共有する、実施形態81の発現カセット。

【0432】

実施形態85：

SV40ポリアデニル化配列が配列番号28を含む、実施形態81の発現カセット。 40

【0433】

実施形態86：

発現カセットが、ITRにより隣接されている、実施形態57～85のいずれか一つの発現カセット。

【0434】

実施形態87：

ITRが、配列番号14及び配列番号15の一つ又は複数と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、又は99%の同一性を共有する、実施形態86の発現カセット。

【0435】

実施形態 88 :

ITR が、配列番号 14 及び配列番号 15 の一つ又は複数を含む、実施形態 86 の発現カセット。

【0436】

実施形態 89 :

単一のプロモーターを含む、実施形態 57 ~ 88 のいずれか一つの発現カセット。

【0437】

実施形態 90 :

二つのプロモーターを含む、実施形態 57 ~ 88 のいずれか一つの発現カセット。

【0438】

実施形態 91 :

DWOLF ポリペプチドをコードする配列の単一のコピーを含む、実施形態 57 ~ 90 のいずれか一つの発現カセット。

【0439】

実施形態 92 :

DWOLF ポリペプチドをコードする配列の二つのコピーを含む、実施形態 57 ~ 90 のいずれか一つの発現カセット。

【0440】

実施形態 93 :

一つ、二つ、三つ、又は四つのエンハンサーを含む、実施形態 57 ~ 92 のいずれか一つの発現カセット。

【0441】

実施形態 94 :

一つ又は二つのイントロンを含む、実施形態 57 ~ 93 のいずれか一つの発現カセット。

【0442】

実施形態 95 :

一つ又は二つの WPRE 配列を含む、実施形態 57 ~ 94 のいずれか一つの発現カセット。

【0443】

実施形態 96 :

一つ又は二つのポリアデニル化配列を含む、実施形態 57 ~ 95 のいずれか一つの発現カセット。

【0444】

実施形態 97 :

約 3.2 kb、約 3.3 kb、約 3.4 kb、約 3.5 kb、約 3.6 kb、約 3.7 kb、又はそれ以下を含む、実施形態 57 ~ 96 のいずれか一つの発現カセット。

【0445】

実施形態 98 :

約 1.9 kb、約 2.1 kb、約 2.2 kb、約 2.3 kb、約 2.4 kb、約 2.5 kb、約 2.6 kb、約 2.7 kb、約 2.8 kb、約 2.9 kb、約 3.0 kb、約 3.1 kb、約 3.2 kb、又はそれ以上を含む、実施形態 57 ~ 96 のいずれか一つの発現カセット。

【0446】

実施形態 99 :

配列番号 20 ~ 24 又は配列番号 45 ~ 75 のいずれか一つと少なくとも 75 %、80 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 %、又は 100 % の同一性を共有するポリヌクレオチド配列を含む、実施形態 1 の発現カセット。

【0447】

実施形態 100 :

配列番号 20～24 又は配列番号 45～75 のいずれか一つを含む、実施形態 57 の発現カセット。

【0448】

実施形態 101：

配列番号 61 と少なくとも 75 %、80 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は 99 % の同一性を共有するポリヌクレオチド配列を含む、実施形態 57 の発現カセット。

【0449】

実施形態 102：

配列番号 61 を含む、実施形態 57 の発現カセット。

10

【0450】

実施形態 103：

配列番号 62 と少なくとも 75 %、80 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は 99 % の同一性を共有するポリヌクレオチド配列を含む、実施形態 57 の発現カセット。

【0451】

実施形態 104：

配列番号 62 を含む、実施形態 57 の発現カセット。

【0452】

実施形態 105：

配列番号 63 と少なくとも 75 %、80 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は 99 % の同一性を共有するポリヌクレオチド配列を含む、実施形態 57 の発現カセット。

20

【0453】

実施形態 106：

配列番号 63 を含む、実施形態 57 の発現カセット。

【0454】

実施形態 107：

5' 逆位末端反復及び 3' 逆位末端反復をさらに含む、実施形態 57～98 のいずれか一つの発現カセット。

30

【0455】

実施形態 108：

実施形態 1～56 のいずれか一つの rAAV ビリオン及び医薬的に許容可能な希釈剤を含む医薬組成物。

【0456】

実施形態 109：

実施形態 108 の医薬組成物を含むキット。

【0457】

実施形態 110：

細胞を、実施形態 1～56 のいずれか一つの rAAV ビリオン又は実施形態 108 の組成物と接触させることを含む、細胞において DWORF 発現を増加させる方法。

40

【0458】

実施形態 111：

細胞が心臓細胞である、実施形態 110 の方法。

【0459】

実施形態 112：

心臓細胞が心筋細胞である、実施形態 111 の方法。

【0460】

実施形態 113：

DWORF 発現が約 1.5 倍～150 倍の間で増加する、実施形態 110～112 のい

50

ずれか一つの方法。

【0461】

実施形態114：

接触がインビトロである、実施形態110～113のいずれか一つの方法。

【0462】

実施形態115：

接触がインビボである、実施形態110～113のいずれか一つの方法。

【0463】

実施形態116：

組織を、実施形態1～56のいずれか一つのrAAVビリオン又は実施形態108の組成物と接触させることを含む、組織においてDWARF発現を増加させる方法。 10

【0464】

実施形態117：

組織が心臓組織である、実施形態116の方法。

【0465】

実施形態118：

DWARF発現が約1.5倍～150倍の間で増加する、実施形態116又は117の方法。

【0466】

実施形態119：

接触がインビトロである、実施形態116～118のいずれか一つの方法。 20

【0467】

実施形態120：

接触がインビボである、実施形態116又は118の方法。

【0468】

実施形態121：

器官を実施形態1～56のいずれか一つのrAAVビリオン又は実施形態108の組成物と接触させることを含む、器官においてDWARF発現を増加させる方法。

【0469】

実施形態122：

器官が心臓である、実施形態121の方法。 30

【0470】

実施形態123：

心臓が、疾患がある、又は疾患のリスクがある、実施形態122の方法。

【0471】

実施形態124：

心臓が、低下した又はボーダーラインの駆出率を有する、実施形態122又は実施形態123の方法。

【0472】

実施形態125：

心臓が、正常な駆出率を有する、実施形態122又は実施形態123の方法。 40

【0473】

実施形態126：

心臓が、心臓疾患に関連付けられる遺伝子変異を含む、実施形態122～125のいずれか一つの方法。

【0474】

実施形態127：

遺伝子変異がPLN変異である、実施形態126の方法。

【0475】

実施形態128：

50

心臓が、健常な心臓と比較して、低い又は検出不能なD W O R F発現を有する、実施形態1 2 1～1 2 7のいずれか一つの方法。

【0 4 7 6】

実施形態1 2 9：

D W O R F発現が約1. 5倍～1 5 0倍の間で増加する、実施形態1 2 1～1 2 8のいずれか一つの方法。

【0 4 7 7】

実施形態1 3 0：

接触がインビトロである、実施形態1 2 1～1 2 9のいずれか一つの方法。

【0 4 7 8】

実施形態1 3 1：

接触がインビボである、実施形態1 2 1～1 2 9のいずれか一つの方法。

【0 4 7 9】

実施形態1 3 2：

実施形態1～5 6のいずれか一つのr A A Vビリオン又は実施形態1 0 8の組成物を対象に投与することを含む、対象においてD W O R F発現を増加させる方法。

【0 4 8 0】

実施形態1 3 3：

対象が動物である、実施形態1 3 2の方法。

【0 4 8 1】

実施形態1 3 4：

対象がヒトである、実施形態1 3 2の方法。

【0 4 8 2】

実施形態1 3 5：

D W O R F発現が、対象の心臓において増加する、実施形態1 3 2～1 3 4のいずれか一つの方法。

【0 4 8 3】

実施形態1 3 6：

対象が、心臓疾患を有する、又は心臓疾患のリスクがある、実施形態1 3 2～1 3 5のいずれか一つの方法。

【0 4 8 4】

実施形態1 3 7：

対象が、ボーダーラインの又は低下した駆出率を有する、実施形態1 3 2～1 3 6のいずれか一つの方法。

【0 4 8 5】

実施形態1 3 8：

対象が、正常な駆出率を有する、実施形態1 3 2～1 3 6のいずれか一つの方法。

【0 4 8 6】

実施形態1 3 9：

対象が、心臓疾患に関連付けられる遺伝子変異を有する、実施形態1 3 2～1 3 8のいずれか一つの方法。

【0 4 8 7】

実施形態1 4 0：

遺伝子変異がP L N変異である、実施形態1 3 9の方法。

【0 4 8 8】

実施形態1 4 1：

対象が、健常な対象と比較して、低い又は検出不能なレベルのD W O R F発現を有する、実施形態1 3 2～1 4 0のいずれか一つの方法。

【0 4 8 9】

実施形態1 4 2：

10

20

30

40

50

実施形態 1～56 のいずれか一つの rAAV ビリオン又は実施形態 108 の組成物を対象に投与することを含む、それを必要とする対象において心臓疾患又は障害を治療する方法。

【0490】

実施形態 143：

対象が心臓疾患又は障害を有する、実施形態 142 の方法。

【0491】

実施形態 144：

対象が、心臓疾患又は障害を発生するリスクがある、実施形態 142 の方法。

【0492】

実施形態 145：

心臓疾患又は障害が心筋症である、実施形態 142～144 のいずれか一つの方法。

【0493】

実施形態 146：

心臓疾患又は障害が拡張型心筋症である、実施形態 142～144 のいずれか一つの方法。

【0494】

実施形態 147：

心臓疾患又は障害が心筋梗塞である、実施形態 142～144 のいずれか一つの方法。

【0495】

実施形態 148：

心臓疾患又は障害が慢性心筋梗塞である、実施形態 142～144 のいずれか一つの方法。

【0496】

実施形態 149：

心臓疾患又は障害が急性心筋梗塞である、実施形態 142～144 のいずれか一つの方法。

【0497】

実施形態 150：

対象が、心臓疾患又は障害についての遺伝性リスク対立遺伝子を有する、実施形態 142～149 のいずれか一つの方法。

【0498】

実施形態 151：

遺伝性リスク対立遺伝子が、PLN 遺伝子に対する変異を含む、実施形態 142～150 のいずれか一つの方法。

【0499】

実施形態 152：

PLN 遺伝子に対する変異が、PLN プロモーター変異である、実施形態 151 の方法。

【0500】

実施形態 153：

PLN 遺伝子に対する変異が、PLN^{L39stop} 変異である、実施形態 151 の方法。

【0501】

実施形態 154：

PLN 遺伝子に対する変異が、RC9 変異である、実施形態 151 の方法。

【0502】

実施形態 155：

PLN 遺伝子に対する変異が、R9L 変異である、実施形態 151 の方法。

【0503】

10

20

30

40

50

実施形態 156 :

PLN 遺伝子に対する変異が、PLN 遺伝子重複である、実施形態 151 の方法。

【0504】

実施形態 157 :

PLN 遺伝子に対する変異が、R14del 変異である、実施形態 151 の方法。

【0505】

実施形態 158 :

心臓疾患又は障害が、低下した駆出率 (HFREF) を伴う、実施形態 142 ~ 157 のいずれか一つの方法。

【0506】

実施形態 159 :

障害の心臓疾患が、保たれた駆出率 (HFpEF) を伴う、実施形態 142 ~ 157 のいずれか一つの方法。

【0507】

実施形態 160 :

方法が、対象の心臓において DWORF ポリペプチドの発現を起こす、実施形態 142 ~ 159 のいずれか一つの方法。

【0508】

実施形態 161 :

方法が、心筋細胞において DWORF ポリペプチドの発現を起こす、実施形態 142 ~ 160 のいずれか一つの方法。

【0509】

実施形態 162 :

方法が、心臓を除く、対象の筋肉において DWORF ポリペプチドの検出可能な発現を起こさない、実施形態 142 ~ 161 のいずれか一つの方法。

【0510】

実施形態 163 :

方法が、対象の肝臓において DWORF ポリペプチドの検出可能な発現を起こさない、実施形態 142 ~ 162 のいずれか一つの方法。

【0511】

実施形態 164 :

方法が、心臓線維芽細胞において DWORF ポリペプチドの検出可能な発現を起こさない、実施形態 142 ~ 163 のいずれか一つの方法。

【0512】

実施形態 165 :

方法が、心臓機能の一つ又は複数の測定値、場合により、短縮率及び／又は左心室内径 (LVID) を改善する、実施形態 142 ~ 164 のいずれか一つの方法。

【0513】

実施形態 166 :

心臓機能における改善が、2 週 ~ 16 週目で観察される、実施形態 142 ~ 165 のいずれか一つの方法。

【0514】

実施形態 167 :

方法が、心臓リモデリングを低下させる、実施形態 142 ~ 166 のいずれか一つの方法。

【0515】

実施形態 168 :

心臓疾患に罹患している、又は心臓疾患のリスクがある対象において DWORF 発現における減少に対抗する、実施形態 142 ~ 166 のいずれか一つの方法。

【0516】

10

20

30

40

50

実施形態 169 :

rAAV ビリオンが、全身投与により投与される、実施形態 142 ~ 168 のいずれか一つの方法。

【0517】

実施形態 170 :

全身投与が、静脈内注射又は冠動脈内注射から選択される、実施形態 169 の方法。

【0518】

実施形態 171 :

rAAV が、単位用量として投与される、実施形態 169 又は 170 の方法。

【0519】

実施形態 172 :

単位用量が、約 3×10^{14} vg / kg 又はそれ以下、約 2×10^{14} vg / kg 又はそれ以下、約 1×10^{14} vg / kg 又はそれ以下、約 9×10^{13} vg / kg 又はそれ以下、約 8×10^{13} vg / kg 又はそれ以下、約 7×10^{13} vg / kg 又はそれ以下、約 6×10^{13} vg / kg 又はそれ以下、約 5×10^{13} vg / kg 又はそれ以下、約 4×10^{13} vg / kg 又はそれ以下、約 3×10^{13} vg / kg 又はそれ以下、約 2×10^{13} vg / kg 又はそれ以下、あるいは約 1×10^{13} vg / kg 又はそれ以下を含む、実施形態 171 の方法。

【0520】

実施形態 173 :

実施形態 1 ~ 56 のいずれか一つの rAAV ビリオン又は実施形態 108 の組成物を投与することを含む、心臓疾患又は障害の一つ又は複数の症状を、それを必要とする対象において軽減する方法。

【0521】

実施形態 174 :

実施形態 1 ~ 56 のいずれか一つの rAAV ビリオン又は実施形態 108 の組成物を投与することを含む、心臓疾患又は障害の一つ又は複数の症状を、それを必要とする対象において改善する方法。

【0522】

実施形態 175 :

実施形態 1 ~ 56 のいずれか一つの rAAV ビリオン又は実施形態 108 の組成物を投与することを含む、心臓疾患又は障害の一つ又は複数の症状を、それを必要とする対象において予防する方法。

【0523】

実施形態 176 :

エレメントの 5' から 3' 配置を含むポリヌクレオチドを含む発現カセットであって、エレメントが以下 :

i . 一つ又は複数のプロモーター ;

ii . 場合により、一つ又は複数のエンハンサー ;

iii . 場合により、一つ又は複数のイントロン ;

iv . 一つ又は複数の導入遺伝子 ;

v . 場合により、一つ又は複数の WPRE 配列 ; 及び

vi . 場合により、一つ又は複数のポリアデニル化配列、p (A) を含む、発現カセット。

【0524】

実施形態 177 :

エレメントの 5' から 3' 配置が、以下から選択される、実施形態 176 の発現カセット :

i . 5' - プロモーター - イントロン - 導入遺伝子 - WPRE - p (A) - 3' ;

ii . 5' - エンハンサー - プロモーター - 導入遺伝子 - WPRE - p (A) - 3' ;

10

20

30

40

50

i i i . 5' - エンハンサー - エンハンサー - プロモーター - 導入遺伝子 - W P R E - p (A) - 3' ;
i v . 5' - エンハンサー - エンハンサー - プロモーター - イントロン - 導入遺伝子 - W P R E - p (A) - 3' ;
v . 5' - エンハンサー - エンハンサー - プロモーター - イントロン - 導入遺伝子 - W P R E - p (A) - 3' ;
v i . 5' - エンハンサー - プロモーター - イントロン - 導入遺伝子 - W P R E - p (A) - p (A) - 導入遺伝子 - イントロン - プロモーター - エンハンサー - 3' ;
v i i . 5' - エンハンサー - プロモーター - イントロン - 導入遺伝子 - W P R E - p (A) - エンハンサー - プロモーター - イントロン - 導入遺伝子 - p (A) - 3' ;
v i i i . 5' - p (A) - W P R E - 導入遺伝子 - イントロン - プロモーター - エンハンサー - エンハンサー - プロモーター - イントロン - 導入遺伝子 - p (A) - 3' ;
i x . 5' - プロモーター - イントロン - 導入遺伝子 - W P R E - p (A) - p (A) - 導入遺伝子 - イントロン - プロモーター - 3' ;
x . 5' - プロモーター - イントロン - 導入遺伝子 - W P R E - p (A) - プロモーター - イントロン - 導入遺伝子 - p (A) - 3' ; 及び
x i . 5' - p (A) - W P R E - 導入遺伝子 - イントロン - プロモーター - プロモーター - イントロン - 導入遺伝子 - p (A) - 3' 。

10

20

30

40

50

【0525】

実施形態178:

導入遺伝子が、5' - プロモーター - 導入遺伝子 - W P R E - p (A) - 3' を含む、5' から3' のエレメントの配置を有するポリヌクレオチドを含む第二の発現カセットと比較して、増加した発現レベルを有する、実施形態176又は実施形態177に記載の発現カセット。

【0526】

実施形態179:

増加した発現レベルが、第二の発現カセットと比較して約1.5倍～約150倍の間である、実施形態178の発現カセット。

【0527】

実施形態180:

キャプシドタンパク質及び実施形態176～179のいずれか一つの発現カセットを含むウイルスゲノムを含み、発現カセットが、逆位末端反復により隣接されている、組換えアデノ随伴ウイルス (r A A V) ビリオン。

【0528】

実施形態181:

発現カセットが導入遺伝子を含み、導入遺伝子が、心臓疾患を治療もしくは予防するための、又は心臓疾患に関連付けられる症状を軽減するためのポリペプチド使用をコードする、実施形態180に記載の r A A V 。

【0529】

実施形態182:

キャプシドタンパク質が、配列番号145～200のいずれか一つから選択される、実施形態180又は実施形態181の r A A V 。

【0530】

本発明の番号付けされた実施形態II

実施形態1:

キャプシドタンパク質、及びプロモーターに作動的に連結されたポリペプチドをコードするポリヌクレオチド配列を含む発現カセットを含むウイルスゲノムを含む組換えアデノ随伴ウイルス (r A A V) ビリオンであって、発現カセットが、逆位末端反復により隣接され、場合により、ポリペプチドが、心臓細胞もしくは組織における発現のためであり、及び／又は心臓疾患を治療もしくは予防する際での使用のためである、組換えアデノ随伴

ウイルス (r A A V) ビリオン。

【 0 5 3 1 】

実施形態 2 :

ポリペプチドが、D W O R F、J P H 2、B A G 3、C R Y A B、L M N A のラミン A アイソフォーム、L M N A のラミン C アイソフォーム、T N N I 3、P L N、L A M P 2 a、L A M P 2 b、L A M P 2 c、D S P の D P I アイソフォーム、D S P の D P I I アイソフォーム、D S G 2、及び J U P から選択される、実施形態 1 の r A A V ビリオン。

【 0 5 3 2 】

実施形態 3 :

ポリペプチドが、表 2 a 及び 2 b 中のポリペプチド配列から選択される配列と少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、又は 1 0 0 % の配列同一性を共有する、実施形態 1 又は 2 の r A A V ビリオン。

【 0 5 3 3 】

実施形態 4 :

プロモーターがニワトリ c T n T プロモーターである、実施形態 1 ~ 3 のいずれか一つの r A A V ビリオン。

【 0 5 3 4 】

実施形態 5 :

ニワトリ c T n T プロモーターが、配列番号 1 1 と少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、又は 9 9 % の同一性を共有する、実施形態 4 の r A A V ビリオン。

【 0 5 3 5 】

実施形態 6 :

ニワトリ c T n T プロモーターが配列番号 1 1 を含む、実施形態 4 の r A A V ビリオン。

【 0 5 3 6 】

実施形態 7 :

プロモーターがヒト c T n T プロモーターである、実施形態 1 ~ 3 のいずれか一つの r A A V ビリオン。

【 0 5 3 7 】

実施形態 8 :

ヒト c T n T プロモーターが、配列番号 1 2 又は配列番号 1 3 と少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、又は 9 9 % の同一性を共有する、実施形態 7 の r A A V ビリオン。

【 0 5 3 8 】

実施形態 9 :

ヒト c T n T プロモーターが配列番号 1 2 又は配列番号 1 3 を含む、実施形態 7 の r A A V ビリオン。

【 0 5 3 9 】

実施形態 1 0 :

発現カセットが、一つ又は複数のエンハンサーをさらに含む、実施形態 1 ~ 9 のいずれか一つの r A A V ビリオン。

【 0 5 4 0 】

実施形態 1 1 :

エンハンサー、一つ又は複数のエンハンサーが、A C T C 1 心臓エンハンサー及び α M H C エンハンサーから選択される、実施形態 1 0 の r A A V ビリオン。

【 0 5 4 1 】

実施形態 1 2 :

A C T C 1 心臓エンハンサーが、配列番号 7 8 と少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、又は 9 9 % の同一性を共有する、実施形態 1 1 の r A A V ビリオン。

【 0 5 4 2 】

実施形態 13 :

A C T C 1 心臓エンハンサーが配列番号 78 を含む、実施形態 11 の r A A V ビリオン

。

【0543】

実施形態 14 :

α M H C エンハンサーが、配列番号 79 と少なくとも 90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は 99 % の同一性を共有する、実施形態 11 の r A A V ビリオン。

【0544】

実施形態 15 :

α M H C エンハンサーが配列番号 79 を含む、実施形態 11 の r A A V ビリオン。

10

【0545】

実施形態 16 :

発現カセットが、イントロンをさらに含む、実施形態 1 ~ 15 のいずれか一つの r A A V ビリオン。

【0546】

実施形態 17 :

イントロンが、C M V イントロン及びキメライントロンから選択される、実施形態 16 の r A A V ビリオン。

【0547】

実施形態 18 :

C M V イントロンが、配列番号 80 と少なくとも 90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は 99 % の同一性を共有する、実施形態 17 の r A A V ビリオン。

20

【0548】

実施形態 19 :

C M V イントロンが配列番号 80 を含む、実施形態 17 の r A A V ビリオン。

【0549】

実施形態 20 :

キメライントロンが、配列番号 81 と少なくとも 90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は 99 % の同一性を共有する、実施形態 17 の r A A V ビリオン。

【0550】

実施形態 21 :

キメライントロンが配列番号 81 を含む、実施形態 17 の r A A V ビリオン。

30

【0551】

実施形態 22 :

発現カセットが、W P R E 配列をさらに含む、実施形態 1 ~ 21 のいずれか一つの r A A V ビリオン。

【0552】

実施形態 23 :

W P R E 配列が、配列番号 26 と少なくとも 90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は 99 % の同一性を共有する、実施形態 22 の r A A V ビリオン。

40

【0553】

実施形態 24 :

W P R E 配列が配列番号 26 を含む、実施形態 22 の r A A V ビリオン。

【0554】

実施形態 25 :

発現カセットが、ポリアデニル化配列をさらに含む、実施形態 0 ~ 24 のいずれか一つの r A A V ビリオン。

【0555】

実施形態 26 :

ポリアデニル化配列が、B G H ポリアデニル化配列及び S V 40 ポリアデニル化配列が

50

ら選択される、実施形態 25 の r A A V ビリオン。

【0556】

実施形態 27：

B G H ポリアデニル化配列が、配列番号 27 と少なくとも 90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は 99 % の同一性を共有する、実施形態 26 の r A A V ビリオン。

【0557】

実施形態 28：

B G H ポリアデニル化配列が配列番号 27 を含む、実施形態 26 の r A A V ビリオン。

【0558】

実施形態 29：

S V 40 ポリアデニル化配列が、配列番号 28 と少なくとも 90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は 99 % の同一性を共有する、実施形態 26 の r A A V ビリオン。

【0559】

実施形態 30：

S V 40 ポリアデニル化配列が配列番号 28 を含む、実施形態 26 の r A A V ビリオン

。

【0560】

実施形態 31：

発現カセットが、I T R により隣接されている、実施形態 1 ~ 30 のいずれか一つの r A A V ビリオン。

【0561】

実施形態 32：

I T R が、配列番号 14 及び配列番号 15 の一つ又は複数と少なくとも 90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は 99 % の同一性を共有する、実施形態 31 の r A A V ビリオン。

【0562】

実施形態 33：

I T R が、配列番号 14 及び配列番号 15 の一つ又は複数を含む、実施形態 31 の r A A V ビリオン。

【0563】

実施形態 34：

発現カセットが、単一のプロモーターを含む、実施形態 1 ~ 33 のいずれか一つの r A A V ビリオン。

【0564】

実施形態 35：

発現カセットが、二つのプロモーターを含む、実施形態 1 ~ 33 のいずれか一つの r A A V ビリオン。

【0565】

実施形態 36：

発現カセットが、ポリペプチドをコードする配列の単一のコピーを含む、実施形態 1 ~ 35 のいずれか一つの r A A V ビリオン。

【0566】

実施形態 37：

発現カセットが、ポリペプチドをコードする配列の二つのコピーを含む、実施形態 1 ~ 35 のいずれか一つの r A A V ビリオン。

【0567】

実施形態 38：

発現カセットが、一つ、二つ、三つ、又は四つのエンハンサーを含む、実施形態 1 ~ 37 のいずれか一つの r A A V ビリオン。

【0568】

10

20

30

40

50

実施形態 39 :

発現カセットが、一つ又は二つのイントロンを含む、実施形態 1 ~ 38 のいずれか一つの r A A V ビリオン。

【0569】

実施形態 40 :

発現カセットが、一つ又は二つの W P R E 配列を含む、実施形態 1 ~ 39 のいずれか一つの r A A V ビリオン。

【0570】

実施形態 41 :

発現カセットが、一つ又は二つのポリアデニル化配列を含む、実施形態 1 ~ 40 のいずれか一つの r A A V ビリオン。

【0571】

実施形態 42 :

発現カセットが、約 3 . 2 k b、約、約 3 . 3 k b、約 3 . 4 k b、約 3 . 5 k b、約 3 . 6 k b、約 3 . 7 k b、又はそれ以下を含む、実施形態 1 ~ 41 のいずれか一つの r A A V ビリオン。

【0572】

実施形態 43 :

発現カセットが、約 1 . 9 k b、約 2 . 1 k b、約 2 . 2 k b、約 2 . 3 k b、約 2 . 4 k b、約 2 . 5 k b、約 2 . 6 k b、約 2 . 7 k b、約 2 . 8 k b、約 2 . 9 k b、約 3 . 0 k b、約 3 . 1 k b、約 3 . 2 k b、又はそれ以上を含む、実施形態 1 ~ 42 のいずれか一つの r A A V ビリオン。

【0573】

実施形態 44 :

発現カセットが、場合により、D W O R F をコードする配列又は配列（D W O R F をコードするオープンリーディングフレーム又はオープンリーディングフレーム）を伴わずに、配列番号 20 ~ 24 又は配列番号 45 ~ 75 のいずれか一つと少なくとも 75 %、80 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 %、又は 100 % の配列同一性を共有するポリヌクレオチド配列を含む、実施形態 1 ~ 3 のいずれか一つに記載の r A A V ビリオン。一部の実施形態では、発現カセットが、D W O R F 以外のポリペプチドの発現のためである場合、ポリヌクレオチド配列が、配列番号 20 ~ 24 又は配列番号 45 ~ 75 のいずれか一つの内の配列と少なくとも 75 %、80 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 %、又は 100 % の同一性を共有し、ここで、D W O R F をコードする配列又は配列（D W O R F をコードするオープンリーディングフレーム又はオープンリーディングフレーム）が、D W O R F 以外のポリペプチド（例、本明細書中に記載される任意のポリペプチド、例えば、そのようなポリペプチドの配列も提供する、表 2 b 中に列挙される任意のポリペプチドなど）をコードする配列又は配列により置換される。

【0574】

実施形態 45 :

発現カセットが、場合により、D W O R F をコードする配列又は配列（D W O R F をコードするオープンリーディングフレーム又はオープンリーディングフレーム）を伴わずに、配列番号 20 ~ 24 又は配列番号 45 ~ 75 のいずれか一つを含む、実施形態 1 ~ 3 のいずれか一つの r A A V ビリオン。一部の実施形態では、発現カセットが、D W O R F 以外のポリペプチドの発現のためである場合、ポリヌクレオチド配列が、配列番号 20 ~ 24 又は配列番号 45 ~ 75 のいずれか一つの内の配列を含み、ここで、D W O R F をコードする配列又は配列（D W O R F をコードするオープンリーディングフレーム又はオープンリーディングフレーム）が、D W O R F 以外のポリペプチド（例、本明細書中に記載される任意のポリペプチド、例えば、そのようなポリペプチドの配列も提供する、表 2 b 中に列挙される任意のポリペプチドなど）をコードする配列又は配列により置換される。

【0575】

10

20

30

40

50

実施形態 46 :

発現カセットが、場合により、D W O R F をコードする配列又は配列（D W O R F をコードするオープンリーディングフレーム又はオープンリーディングフレーム）を伴わずに、配列番号 49、配列番号 51、配列番号 55、配列番号 56、配列番号 57、配列番号 58、配列番号 59、及び配列番号 60 のいずれか一つと少なくとも 75 %、80 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は 99 % の同一性を共有するポリヌクレオチド配列を含む、実施形態 1 ~ 3 のいずれか一つに記載の r A A V ビリオン。一部の実施形態では、発現カセットが、D W O R F 以外のポリペプチドの発現のためである場合、ポリヌクレオチド配列が、配列番号 49、配列番号 51、配列番号 55、配列番号 56、配列番号 57、配列番号 58、配列番号 59、及び配列番号 60 と少なくとも 75 %、80 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は 99 % の同一性を共有する配列を含み、それにおいて、D W O R F をコードする配列又は配列（D W O R F をコードするオープンリーディングフレーム又はオープンリーディングフレーム）が、D W O R F 以外のポリペプチド（例、本明細書中に記載される任意のポリペプチド、例えば、そのようなポリペプチドの配列も提供する、表 2 b 中に列挙される任意のポリペプチドなど）をコードする配列又は配列により置換される。

10

【0576】**実施形態 47 :**

発現カセットが、場合により、D W O R F をコードする配列又は配列（D W O R F をコードするオープンリーディングフレーム又はオープンリーディングフレーム）を伴わずに、配列番号 49、配列番号 51、配列番号 55、配列番号 56、配列番号 57、配列番号 58、配列番号 59、及び配列番号 60 のいずれか一つを含む、実施形態 1 ~ 3 のいずれか一つの r A A V ビリオン。一部の実施形態では、発現カセットが、D W O R F 以外のポリペプチドの発現のためである場合、ポリヌクレオチド配列が、配列番号 49、配列番号 51、配列番号 55、配列番号 56、配列番号 57、配列番号 58、配列番号 59、及び配列番号 60 の配列を含み、それにおいて、D W O R F をコードする配列又は配列（D W O R F をコードするオープンリーディングフレーム又はオープンリーディングフレーム）が、D W O R F 以外のポリペプチド（例、本明細書中に記載される任意のポリペプチド、例えば、そのようなポリペプチドの配列も提供する、表 2 b 中に列挙される任意のポリペプチドなど）をコードする配列又は配列により置換される。

20

30

【0577】**実施形態 48 :**

発現カセットが、場合により、D W O R F をコードする配列又は配列（D W O R F をコードするオープンリーディングフレーム又はオープンリーディングフレーム）を伴わずに、配列番号 55、配列番号 56、配列番号 57、及び配列番号 58 のいずれか一つと少なくとも 75 %、80 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は 99 % の同一性を共有するポリヌクレオチド配列を含む、実施形態 1 ~ 3 のいずれか一つに記載の r A A V ビリオン。一部の実施形態では、発現カセットが、D W O R F 以外のポリペプチドの発現のためである場合、ポリヌクレオチド配列が、配列番号 55、配列番号 56、配列番号 57、及び配列番号 58 のいずれか一つと少なくとも 75 %、80 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は 99 % の同一性を共有する配列を含み、それにおいて、D W O R F をコードする配列又は配列（D W O R F をコードするオープンリーディングフレーム又はオープンリーディングフレーム）が、D W O R F 以外のポリペプチド（例、本明細書中に記載される任意のポリペプチド、例えば、そのようなポリペプチドの配列も提供する、表 2 b 中に列挙される任意のポリペプチドなど）をコードする配列又は配列により置換される。

40

【0578】**実施形態 49 :**

発現カセットが、場合により、D W O R F をコードする配列又は配列（D W O R F をコードするオープンリーディングフレーム又はオープンリーディングフレーム）を伴わずに

50

、配列番号 55、配列番号 56、配列番号 57、及び配列番号 58 のいずれか一つを含む、実施形態 1～3 のいずれか一つの rAAV ビリオン。一部の実施形態では、発現カセットが、D W O R F 以外のポリペプチドの発現のためである場合、ポリヌクレオチド配列が、配列番号 55、配列番号 56、配列番号 57、及び配列番号 58 のいずれか一つの配列を含み、それにおいて、D W O R F をコードする配列又は配列（D W O R F をコードするオープンリーディングフレーム又はオープンリーディングフレーム）が、D W O R F 以外のポリペプチド（例、本明細書中に記載される任意のポリペプチド、例えば、そのようなポリペプチドの配列も提供する、表 2 b 中に列挙される任意のポリペプチドなど）をコードする配列又は配列により置換される。

【0579】

10

実施形態 50：

発現カセットが、場合により、D W O R F をコードする配列又は配列（D W O R F をコードするオープンリーディングフレーム又はオープンリーディングフレーム）を伴わずに、配列番号 62、配列番号 63、配列番号 67、配列番号 69、配列番号 74、及び配列番号 75 のいずれか一つと少なくとも 75%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、又は 99% の同一性を共有するポリヌクレオチド配列を含む、実施形態 1～3 のいずれか一つに記載の rAAV ビリオン。一部の実施形態では、発現カセットが、D W O R F 以外のポリペプチドの発現のためである場合、ポリヌクレオチド配列が、配列番号 62、配列番号 63、配列番号 67、配列番号 69、配列番号 74、及び配列番号 75 のいずれか一つと少なくとも 75%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、又は 99% の同一性を共有する配列を含み、それにおいて、D W O R F をコードする配列又は配列（D W O R F をコードするオープンリーディングフレーム又はオープンリーディングフレーム）が、D W O R F 以外のポリペプチド（例、本明細書中に記載される任意のポリペプチド、例えば、そのようなポリペプチドの配列も提供する、表 2 b 中に列挙される任意のポリペプチドなど）をコードする配列又は配列により置換される。

20

【0580】

実施形態 51：

発現カセットが、場合により、D W O R F をコードする配列又は配列（D W O R F をコードするオープンリーディングフレーム又はオープンリーディングフレーム）を伴わずに、配列番号 62、配列番号 63、配列番号 67、配列番号 69、配列番号 74、及び配列番号 75 のいずれか一つを含む、実施形態 1～3 のいずれか一つの rAAV ビリオン。一部の実施形態では、発現カセットが、D W O R F 以外のポリペプチドの発現のためである場合、ポリヌクレオチド配列が、配列番号 62、配列番号 63、配列番号 67、配列番号 69、配列番号 74、及び配列番号 75 のいずれか一つの配列を含み、それにおいて、D W O R F をコードする配列又は配列（D W O R F をコードするオープンリーディングフレーム又はオープンリーディングフレーム）が、D W O R F 以外のポリペプチド（例、本明細書中に記載される任意のポリペプチド、例えば、そのようなポリペプチドの配列も提供する、表 2 b 中に列挙される任意のポリペプチドなど）をコードする配列又は配列により置換される。

30

【0581】

40

実施形態 52：

キャプシドタンパク質が、AAV9 キャプシドタンパク質（配列番号 143）と少なくとも 98%、少なくとも 99%、又は 100% の同一性を共有する、実施形態 1～51 のいずれか一つの rAAV ビリオン。

【0582】

実施形態 53：

キャプシドタンパク質が、AAV5 キャプシドタンパク質（配列番号 144）と少なくとも 98%、少なくとも 99%、又は 100% の同一性を共有する、実施形態 1～51 のいずれか一つの rAAV ビリオン。

【0583】

50

実施形態 54 :

キャプシドタンパク質がキメラキャプシドタンパク質である、実施形態 1 ～ 51 のいずれか一つの r A A V ビリオン。

【0584】**実施形態 55 :**

キャプシドタンパク質が A A V 5 / A A V 9 キメラキャプシドタンパク質である、実施形態 1 ～ 51 のいずれか一つの r A A V ビリオン。

【0585】**実施形態 56 :**

キャプシドタンパク質が、配列番号 145 ～ 200 のいずれか一つから選択される、実施形態 1 ～ 51 のいずれか一つの r A A V ビリオン。

【0586】**実施形態 57 :**

プロモーターに作動的に連結されたポリペプチドをコードするポリヌクレオチド配列を含む発現カセットであって、場合により、ポリペプチドが、心臓細胞もしくは組織における発現のためであり、及び／又は心臓疾患を治療もしくは予防する際での使用のためである、発現カセット。

【0587】**実施形態 58 :**

ポリペプチドが、D W O R F、J P H 2、B A G 3、C R Y A B、L M N A のラミン A アイソフォーム、L M N A のラミン C アイソフォーム、T N N I 3、P L N、L A M P 2 a、L A M P 2 b、L A M P 2 c、D S P の D P I アイソフォーム、D S P の D P I I アイソフォーム、D S G 2、及び J U P から選択される、場合により、ポリペプチドが、表 2 a 及び 2 b 中のポリペプチド配列から選択される配列と少なくとも 90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 %、又は 100 % の配列同一性を共有する、実施形態 57 の発現カセット。

【0588】**実施形態 59 :**

プロモーターがニワトリ c T n T プロモーターである、実施形態 57 又は 58 の発現カセット。

【0589】**実施形態 60 :**

ニワトリ c T n T プロモーターが、配列番号 11 と少なくとも 90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は 99 % の同一性を共有する、実施形態 59 の発現カセット。

【0590】**実施形態 61 :**

ニワトリ c T n T プロモーターが配列番号 11 を含む、実施形態 59 の発現カセット。

【0591】**実施形態 62 :**

プロモーターがヒト c T n T プロモーターである、実施形態 57 又は 58 の発現カセット。

【0592】**実施形態 63 :**

ヒト c T n T プロモーターが、配列番号 12 又は配列番号 13 と少なくとも 90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は 99 % の同一性を共有する、実施形態 62 の発現カセット。

【0593】**実施形態 64 :**

ヒト c T n T プロモーターが配列番号 12 又は配列番号 13 を含む、実施形態 62 の発現カセット。

10

20

30

40

50

【0594】

実施形態65：

発現カセットが、一つ又は複数のエンハンサーをさらに含む、実施形態57～64のいずれか一つの発現カセット。

【0595】

実施形態66：

一つ又は複数のエンハンサーが、ACTC1心臓エンハンサー及び α MHCエンハンサーから選択される、実施形態65の発現カセット。

【0596】

実施形態67：

ACTC1心臓エンハンサーが、配列番号78と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、又は99%の同一性を共有する、実施形態66の発現カセット。

【0597】

実施形態68：

ACTC1心臓エンハンサーが配列番号78を含む、実施形態66の発現カセット。

【0598】

実施形態69：

α MHCエンハンサーが、配列番号79と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、又は99%の同一性を共有する、実施形態66の発現カセット。

【0599】

実施形態70：

α MHCエンハンサーが配列番号79を含む、実施形態66の発現カセット。

【0600】

実施形態71：

発現カセットが、イントロンをさらに含む、実施形態57～70のいずれか一つの発現カセット。

【0601】

実施形態72：

イントロンが、CMVイントロン及びキメライントロンから選択される、実施形態57～70のいずれか一つの発現カセット。

【0602】

実施形態73：

CMVイントロンが、配列番号80と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、又は99%の同一性を共有する、実施形態72の発現カセット。

【0603】

実施形態74：

CMVイントロンが配列番号80を含む、実施形態72の発現カセット。

【0604】

実施形態75：

キメライントロンが、配列番号81と少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、又は99%の同一性を共有する、実施形態72の発現カセット。

【0605】

実施形態76：

キメライントロンが配列番号81を含む、実施形態72の発現カセット。

【0606】

実施形態77：

発現カセットが、WPRE配列をさらに含む、実施形態57～76のいずれか一つの発現カセット。

【0607】

実施形態78：

10

20

30

40

50

WPRE 配列が、配列番号 26 と少なくとも 90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は 99 % の同一性を共有する、実施形態 77 の発現カセット。

【0608】

実施形態 79 :

WPRE 配列が配列番号 26 を含む、実施形態 77 の発現カセット。

【0609】

実施形態 80 :

発現カセットが、ポリアデニル化配列をさらに含む、実施形態 57 ~ 79 のいずれか一つの発現カセット。

【0610】

実施形態 81 :

ポリアデニル化配列が、BGH ポリアデニル化配列及び SV40 ポリアデニル化配列から選択される、実施形態 80 の発現カセット。

【0611】

実施形態 82 :

BGH ポリアデニル化配列が、配列番号 27 と少なくとも 90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は 99 % の同一性を共有する、実施形態 81 の発現カセット。

【0612】

実施形態 83 :

BGH ポリアデニル化配列が配列番号 27 を含む、実施形態 81 の発現カセット。

【0613】

実施形態 84 :

SV40 ポリアデニル化配列が、配列番号 28 と少なくとも 90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は 99 % の同一性を共有する、実施形態 81 の発現カセット。

【0614】

実施形態 85 :

SV40 ポリアデニル化配列が配列番号 28 を含む、実施形態 81 の発現カセット。

【0615】

実施形態 86 :

発現カセットが、ITR により隣接されている、実施形態 57 ~ 85 のいずれか一つの発現カセット。

【0616】

実施形態 87 :

ITR が、配列番号 14 及び配列番号 15 の一つ又は複数と少なくとも 90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は 99 % の同一性を共有する、実施形態 86 の発現カセット。

【0617】

実施形態 88 :

ITR が、配列番号 14 及び配列番号 15 の一つ又は複数を含む、実施形態 86 の発現カセット。

【0618】

実施形態 89 :

単一のプロモーターを含む、実施形態 57 ~ 88 のいずれか一つの発現カセット。

【0619】

実施形態 90 :

二つのプロモーターを含む、実施形態 57 ~ 88 のいずれか一つの発現カセット。

【0620】

実施形態 91 :

ポリペプチドをコードする配列の単一のコピーを含む、実施形態 57 ~ 90 のいずれか一つの発現カセット。

10

20

30

40

50

【0621】

実施形態92：

ポリペプチドをコードする配列の二つのコピーを含む、実施形態57～90のいずれか一つの発現カセット。

【0622】

実施形態93：

一つ、二つ、三つ、又は四つのエンハンサーを含む、実施形態57～92のいずれか一つの発現カセット。

【0623】

実施形態94：

一つ又は二つのイントロンを含む、実施形態57～93のいずれか一つの発現カセット。

10

【0624】

実施形態95：

一つ又は二つのWPRE配列を含む、実施形態57～94のいずれか一つの発現カセット。

【0625】

実施形態96：

一つ又は二つのポリアデニル化配列を含む、実施形態57～95のいずれか一つの発現カセット。

20

【0626】

実施形態97：

約3.2kb、約、約3.3kb、約3.4kb、約3.5kb、約3.6kb、約3.7kb、又はそれ以下を含む、実施形態57～96のいずれか一つの発現カセット。

【0627】

実施形態98：

約1.9kb、約2.1kb、約2.2kb、約2.3kb、約2.4kb、約2.5kb、約2.6kb、約2.7kb、約2.8kb、約2.9kb、約3.0kb、約3.1kb、約3.2kb、又はそれ以上を含む、実施形態57～97のいずれか一つの発現カセット。

30

【0628】

実施形態99：

場合により、DWORFをコードする配列又は配列（DWORFをコードするオープンリーディングフレーム又はオープンリーディングフレーム）を伴わずに、配列番号20～24又は配列番号45～75のいずれか一つと少なくとも75%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、又は100%の同一性を共有するポリヌクレオチド配列を含む、実施形態57又は58の発現カセット。一部の実施形態では、発現カセットが、DWORF以外のポリペプチドの発現のためである場合、ポリヌクレオチド配列が、配列番号20～24又は配列番号45～75のいずれか一つと少なくとも75%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、又は100%の同一性を共有し、それにおいて、DWORFをコードする配列又は配列（DWORFをコードするオープンリーディングフレーム又はオープンリーディングフレーム）が、DWORF以外のポリペプチド（例、本明細書中に記載される任意のポリペプチド、例えば、そのようなポリペプチドの配列も提供する、表2b中に列挙される任意のポリペプチドなど）をコードする配列又は配列により置換される。

40

【0629】

実施形態100：

場合により、DWORFをコードする配列又は配列（DWORFをコードするオープンリーディングフレーム又はオープンリーディングフレーム）を伴わずに、配列番号20～24又は配列番号45～75のいずれか一つのポリヌクレオチド配列を含む、実施形態5

50

7又は58の発現カセット。一部の実施形態では、発現カセットが、D W O R F以外のポリペプチドの発現のためである場合、ポリヌクレオチド配列が、配列番号20～24又は配列番号45～75のいずれか一つを含み、それにおいて、D W O R Fをコードする配列又は配列（D W O R Fをコードするオープンリーディングフレーム又はオープンリーディングフレーム）が、D W O R F以外のポリペプチド（例、本明細書中に記載される任意のポリペプチド、例えば、そのようなポリペプチドの配列も提供する、表2b中に列挙される任意のポリペプチドなど）をコードする配列又は配列により置換される。

【0630】

実施形態101：

場合により、D W O R Fをコードする配列又は配列（D W O R Fをコードするオープンリーディングフレーム又はオープンリーディングフレーム）を伴わずに、配列番号49、配列番号51、配列番号55、配列番号56、配列番号57、配列番号58、配列番号59、及び配列番号60のいずれか一つと少なくとも75%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、又は99%の同一性を共有するポリヌクレオチド配列を含む、実施形態57又は58の発現カセット。一部の実施形態では、発現カセットが、D W O R F以外のポリペプチドの発現のためである場合、ポリヌクレオチド配列が、配列番号49、配列番号51、配列番号55、配列番号56、配列番号57、配列番号58、配列番号59、及び配列番号60のいずれか一つと少なくとも75%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、又は99%の同一性を共有し、それにおいて、D W O R Fをコードする配列又は配列（D W O R Fをコードするオープンリーディングフレーム又はオープンリーディングフレーム）が、D W O R F以外のポリペプチド（例、本明細書中に記載される任意のポリペプチド、例えば、そのようなポリペプチドの配列も提供する、表2b中に列挙される任意のポリペプチドなど）をコードする配列又は配列により置換される。

10

20

【0631】

実施形態102：

場合により、D W O R Fをコードする配列又は配列（D W O R Fをコードするオープンリーディングフレーム又はオープンリーディングフレーム）を伴わずに、配列番号49、配列番号51、配列番号55、配列番号56、配列番号57、配列番号58、配列番号59、及び配列番号60のいずれか一つのポリヌクレオチド配列を含む、実施形態57又は58の発現カセット。一部の実施形態では、発現カセットが、D W O R F以外のポリペプチドの発現のためである場合、ポリヌクレオチド配列が、配列番号49、配列番号51、配列番号55、配列番号56、配列番号57、配列番号58、配列番号59、及び配列番号60のいずれか一つの配列を含み、それにおいて、D W O R Fをコードする配列又は配列（D W O R Fをコードするオープンリーディングフレーム又はオープンリーディングフレーム）が、D W O R F以外のポリペプチド（例、本明細書中に記載される任意のポリペプチド、例えば、そのようなポリペプチドの配列も提供する、表2b中に列挙される任意のポリペプチドなど）をコードする配列又は配列により置換される。

30

【0632】

実施形態103：

場合により、D W O R Fをコードする配列又は配列（D W O R Fをコードするオープンリーディングフレーム又はオープンリーディングフレーム）を伴わずに、配列番号55、配列番号56、配列番号57、及び配列番号58のいずれか一つと少なくとも75%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、又は99%の同一性を共有するポリヌクレオチド配列を含む、実施形態57又は58の発現カセット。一部の実施形態では、発現カセットが、D W O R F以外のポリペプチドの発現のためである場合、ポリヌクレオチド配列が、配列番号55、配列番号56、配列番号57、及び配列番号58のいずれか一つと少なくとも75%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、又は99%の同一性を共有し、それにおいて、D W O R Fをコードする配列又は配列（D W O R Fをコードするオープンリーディングフレーム又はオープンリーディングフレーム）が、D W O R F以外のポリペプチド（例、本明細書中に記載される任意のポリペプチド、例えば、

40

50

そのようなポリペプチドの配列も提供する、表 2 b 中に列挙される任意のポリペプチドなど)をコードする配列又は配列により置換される。

【0633】

実施形態 104 :

場合により、D W O R F をコードする配列又は配列 (D W O R F をコードするオープンリーディングフレーム又はオープンリーディングフレーム) を伴わずに、配列番号 55、配列番号 56、配列番号 57、及び配列番号 58 のいずれか一つを含む、実施形態 57 の発現カセット。一部の実施形態では、発現カセットが、D W O R F 以外のポリペプチドの発現のためである場合、ポリヌクレオチド配列が、配列番号 55、配列番号 56、配列番号 57、及び配列番号 58 のいずれか一つの配列を含み、それにおいて、D W O R F をコードする配列又は配列 (D W O R F をコードするオープンリーディングフレーム又はオープンリーディングフレーム) が、D W O R F 以外のポリペプチド (例、本明細書中に記載される任意のポリペプチド、例えば、そのようなポリペプチドの配列も提供する、表 2 b 中に列挙される任意のポリペプチドなど) をコードする配列又は配列により置換される。

10

【0634】

実施形態 105 :

場合により、D W O R F をコードする配列又は配列 (D W O R F をコードするオープンリーディングフレーム又はオープンリーディングフレーム) を伴わずに、配列番号 62、配列番号 63、配列番号 67、配列番号 69、配列番号 74、及び配列番号 75 のいずれか一つと少なくとも 75 %、80 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は 99 % の同一性を共有するポリヌクレオチド配列を含む、実施形態 57 又は 58 の発現カセット。一部の実施形態では、発現カセットが、D W O R F 以外のポリペプチドの発現のためである場合、ポリヌクレオチド配列が、配列番号 62、配列番号 63、配列番号 67、配列番号 69、配列番号 74、及び配列番号 75 のいずれか一つと少なくとも 75 %、80 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は 99 % の同一性を共有する配列を含み、それにおいて、D W O R F をコードする配列又は配列 (D W O R F をコードするオープンリーディングフレーム又はオープンリーディングフレーム) が、D W O R F 以外のポリペプチド (例、本明細書中に記載される任意のポリペプチド、例えば、そのようなポリペプチドの配列も提供する、表 2 b 中に列挙される任意のポリペプチドなど) をコードする配列又は配列により置換される。

20

30

【0635】

実施形態 106 :

場合により、D W O R F をコードする配列又は配列 (D W O R F をコードするオープンリーディングフレーム又はオープンリーディングフレーム) を伴わずに、配列番号 62、配列番号 63、配列番号 67、配列番号 69、配列番号 74、及び配列番号 75 のいずれか一つを含む、実施形態 57 又は 58 の発現カセット。一部の実施形態では、発現カセットが、D W O R F 以外のポリペプチドの発現のためである場合、ポリヌクレオチド配列が、配列番号 62、配列番号 63、配列番号 67、配列番号 69、配列番号 74、及び配列番号 75 のいずれか一つの配列を含み、それにおいて、D W O R F をコードする配列又は配列 (D W O R F をコードするオープンリーディングフレーム又はオープンリーディングフレーム) が、D W O R F 以外のポリペプチド (例、本明細書中に記載される任意のポリペプチド、例えば、そのようなポリペプチドの配列も提供する、表 2 b 中に列挙される任意のポリペプチドなど) をコードする配列又は配列により置換される。

40

【0636】

実施形態 107 :

発現カセットが、ポリヌクレオチド配列の 5' 逆位末端反復及び 3' 逆位末端反復を含まない、実施形態 99 ~ 106 のいずれか一つの発現カセット。

【0637】

実施形態 108 :

実施形態 1 ~ 56 のいずれか一つの r A A V ビリオン及び医薬的に許容可能な担体を含

50

む医薬組成物、又は実施形態 57～107 のいずれかの発現カセットを含むベクター及び医薬的に許容可能な担体を含む医薬組成物。

【0638】

実施形態 109：

実施形態 108 の医薬組成物を含むキット。

【0639】

実施形態 110：

細胞を、実施形態 1～56 のいずれか一つの rAAV ビリオン、実施形態 57～107 のいずれか一つの発現カセットを含むベクター、又は実施形態 108 の組成物と接触させることを含む、細胞においてポリペプチド発現を増加させる方法。

10

【0640】

実施形態 111：

細胞が心臓細胞である、実施形態 110 の方法。

【0641】

実施形態 112：

心臓細胞が心筋細胞である、実施形態 111 の方法。

【0642】

実施形態 113：

ポリペプチド発現が、約 1.5 倍～150 倍の間で増加する、実施形態 110～112 のいずれか一つの方法。

20

【0643】

実施形態 114：

接触がインビトロである、実施形態 110～113 のいずれか一つの方法。

【0644】

実施形態 115：

接触がインビボである、実施形態 110～113 のいずれか一つの方法。

【0645】

実施形態 116：

組織を、実施形態 1～56 のいずれか一つの rAAV ビリオン、実施形態 57～107 のいずれか一つの発現カセットを含むベクター、又は実施形態 108 の組成物と接触させることを含む、組織においてポリペプチド発現を増加させる方法。

30

【0646】

実施形態 117：

組織が心臓組織である、実施形態 116 の方法。

【0647】

実施形態 118：

ポリペプチド発現が、約 1.5 倍～150 倍の間で増加する、実施形態 116 又は 117 の方法。

【0648】

実施形態 119：

接触がインビトロである、実施形態 116～118 のいずれか一つの方法。

40

【0649】

実施形態 120：

接触がインビボである、実施形態 116 又は 118 の方法。

【0650】

実施形態 121：

器官を、実施形態 1～56 のいずれか一つの rAAV ビリオン、実施形態 57～107 のいずれか一つの発現カセットを含むベクター、又は実施形態 108 の組成物と接触させることを含む、器官においてポリペプチド発現を増加させる方法。

【0651】

50

実施形態 1 2 2 :

器官が心臓である、実施形態 1 2 1 の方法。

【0 6 5 2】

実施形態 1 2 3 :

心臓が、疾患がある、又は疾患のリスクがある、実施形態 1 2 2 の方法。

【0 6 5 3】

実施形態 1 2 4 :

心臓が、低下した又はボーダーラインの駆出率を有する、実施形態 1 2 2 又は実施形態 1 2 3 の方法。

【0 6 5 4】

実施形態 1 2 5 :

心臓が、正常な駆出率を有する、実施形態 1 2 2 又は実施形態 1 2 3 の方法。

【0 6 5 5】

実施形態 1 2 6 :

心臓が、心臓疾患に関連付けられる遺伝子変異を含む、実施形態 1 2 2 ~ 1 2 5 のいずれか一つの方法。

【0 6 5 6】

実施形態 1 2 7 :

遺伝子変異が P L N 変異である、実施形態 1 2 6 の方法。

【0 6 5 7】

実施形態 1 2 8 :

心臓が、健常な心臓と比較して、低い又は検出不能なポリペプチド発現を有する、実施形態 1 2 1 ~ 1 2 7 のいずれか一つの方法。

【0 6 5 8】

実施形態 1 2 9 :

ポリペプチド発現が約 1 . 5 倍 ~ 1 5 0 倍の間で増加する、実施形態 1 2 1 ~ 1 2 8 のいずれか一つの方法。

【0 6 5 9】

実施形態 1 3 0 :

接触がインビトロである、実施形態 1 2 1 ~ 1 2 9 のいずれか一つの方法。

【0 6 6 0】

実施形態 1 3 1 :

接触がインビボである、実施形態 1 2 1 ~ 1 2 9 のいずれか一つの方法。

【0 6 6 1】

実施形態 1 3 2 :

実施形態 1 ~ 5 6 のいずれか一つの r A A V ビリオン、実施形態 5 7 ~ 1 0 7 のいずれか一つの発現カセットを含むベクター、又は実施形態 1 0 8 の組成物を対象に投与することを含む、対象においてポリペプチド発現を増加させる方法。

【0 6 6 2】

実施形態 1 3 3 :

対象が動物である、実施形態 1 3 2 の方法。

【0 6 6 3】

実施形態 1 3 4 :

対象がヒトである、実施形態 1 3 2 の方法。

【0 6 6 4】

実施形態 1 3 5 :

ポリペプチド発現が、対象の心臓において増加する、実施形態 1 3 2 ~ 1 3 4 のいずれか一つの方法。

【0 6 6 5】

実施形態 1 3 6 :

10

20

30

40

50

対象が、心臓疾患を有する、又は心臓疾患のリスクがある、実施形態 132～135 のいずれか一つの方法。

【0666】

実施形態 137：

対象が、ボーダーラインの又は低下した駆出率を有する、実施形態 132～136 のいずれか一つの方法。

【0667】

実施形態 138：

対象が、正常な駆出率を有する、実施形態 132～136 のいずれか一つの方法。

【0668】

実施形態 139：

対象が、心臓疾患に関連付けられる遺伝子変異を有する、実施形態 132～138 のいずれか一つの方法。

【0669】

実施形態 140：

遺伝子変異が PLN 変異である、実施形態 139 の方法。

【0670】

実施形態 141：

対象が、健常な対象と比較して、低い又は検出不能なレベルのポリペプチド発現を有する、実施形態 132～140 のいずれか一つの方法。

【0671】

実施形態 142：

実施形態 1～56 のいずれか一つの rAAV ビリオン、実施形態 57～107 のいずれか一つの発現カセットを含むベクター、又は実施形態 108 の組成物を対象に投与することを含む、心臓疾患又は障害を、それを必要とする対象において治療する方法。

【0672】

実施形態 143：

対象が心臓疾患又は障害を有する、実施形態 142 の方法。

【0673】

実施形態 144：

対象が、心臓疾患又は障害を発生するリスクがある、実施形態 142 の方法。

【0674】

実施形態 145：

心臓疾患又は障害が心筋症である、実施形態 142～144 のいずれか一つの方法。

【0675】

実施形態 146：

心臓疾患又は障害が拡張型心筋症である、実施形態 142～144 のいずれか一つの方法。

【0676】

実施形態 147：

心臓疾患又は障害が心筋梗塞である、実施形態 142～144 のいずれか一つの方法。

【0677】

実施形態 148：

心臓疾患又は障害が慢性心筋梗塞である、実施形態 142～144 のいずれか一つの方法。

【0678】

実施形態 149：

心臓疾患又は障害が急性心筋梗塞である、実施形態 142～144 のいずれか一つの方法。

【0679】

10

20

30

40

50

実施形態 150 :

対象が、心臓疾患又は障害についての遺伝性リスク対立遺伝子を有する、実施形態 142 ~ 149 のいずれか一つの方法。

【0680】

実施形態 151 :

遺伝性リスク対立遺伝子が、PLN 遺伝子に対する変異を含む、実施形態 142 ~ 150 のいずれか一つの方法。

【0681】

実施形態 152 :

PLN 遺伝子に対する変異が、PLN プロモーター変異である、実施形態 151 の方法

10

【0682】

実施形態 153 :

PLN 遺伝子に対する変異が、PLN^{L39stop}変異である、実施形態 151 の方法。

【0683】

実施形態 154 :

PLN 遺伝子に対する変異が、RC9 変異である、実施形態 151 の方法。

【0684】

実施形態 155 :

PLN 遺伝子に対する変異が、R9L 変異である、実施形態 151 の方法。

20

【0685】

実施形態 156 :

PLN 遺伝子に対する変異が、PLN 遺伝子重複である、実施形態 151 の方法。

【0686】

実施形態 157 :

PLN 遺伝子に対する変異が、R14del 変異である、実施形態 151 の方法。

【0687】

実施形態 158 :

心臓疾患又は障害が、低下した駆出率 (HFREF) を伴う、実施形態 142 ~ 157 のいずれか一つの方法。

30

【0688】

実施形態 159 :

障害の心臓疾患が、保たれた駆出率 (HFpEF) を伴う、実施形態 142 ~ 157 のいずれか一つの方法。

【0689】

実施形態 160 :

方法が、対象の心臓においてポリペプチドの発現を起こす、実施形態 142 ~ 159 のいずれか一つの方法。

【0690】

実施形態 161 :

方法が、心筋細胞においてポリペプチドの発現を起こす、実施形態 142 ~ 160 のいずれか一つの方法。

40

【0691】

実施形態 162 :

方法が、心臓を除く、対象の筋肉においてポリペプチドの検出可能な発現を起こさない、実施形態 142 ~ 161 のいずれか一つの方法。

【0692】

実施形態 163 :

方法が、対象の肝臓においてポリペプチドの検出可能な発現を起こさない、実施形態 1

50

4 2 ~ 1 6 2 のいずれか一つの方法。

【0 6 9 3】

実施形態 1 6 4 :

方法が、心臓線維芽細胞においてポリペプチドの検出可能な発現を起こさない、実施形態 1 4 2 ~ 1 6 3 のいずれか一つの方法。

【0 6 9 4】

実施形態 1 6 5 :

方法が、心臓機能の一つ又は複数の測定値、場合により、短縮率及び／又は左心室内径 (L V I D) を改善する、実施形態 1 4 2 ~ 1 6 4 のいずれか一つの方法。

【0 6 9 5】

実施形態 1 6 6 :

心臓機能における改善が、2 週目 ~ 2 4 週目で観察される、実施形態 1 4 2 ~ 1 6 5 のいずれか一つの方法。

【0 6 9 6】

実施形態 1 6 7 :

方法が、心臓リモデリングを低下させる、実施形態 1 4 2 ~ 1 6 6 のいずれか一つの方法。

【0 6 9 7】

実施形態 1 6 8 :

方法が、心疾患に罹患している、又は心臓疾患のリスクがある対象においてポリペプチド発現における減少に対抗する、実施形態 1 4 2 ~ 1 6 6 のいずれか一つの方法。

【0 6 9 8】

実施形態 1 6 9 :

投与が全身投与による、実施形態 1 4 2 ~ 1 6 8 のいずれか一つの方法。

【0 6 9 9】

実施形態 1 7 0 :

全身投与が、静脈内注射又は冠動脈内注射から選択される、実施形態 1 6 9 の方法。

【0 7 0 0】

実施形態 1 7 1 :

r A A V が、単位用量として投与される、実施形態 1 6 9 又は 1 7 0 の方法。

【0 7 0 1】

実施形態 1 7 2 :

単位用量が、約 3×10^{14} v g / k g 又はそれ以下、約 2×10^{14} v g / k g 又はそれ以下、約 1×10^{14} v g / k g 又はそれ以下、約 9×10^{13} v g / k g 又はそれ以下、約 8×10^{13} v g / k g 又はそれ以下、約 7×10^{13} v g / k g 又はそれ以下、約 6×10^{13} v g / k g 又はそれ以下、約 5×10^{13} v g / k g 又はそれ以下、約 4×10^{13} v g / k g 又はそれ以下、約 3×10^{13} v g / k g 又はそれ以下、約 2×10^{13} v g / k g 又はそれ以下、あるいは約 1×10^{13} v g / k g 又はそれ以下を含む、実施形態 1 7 1 の方法。

【0 7 0 2】

実施形態 1 7 3 :

実施形態 1 ~ 5 6 のいずれか一つの r A A V ビリオン、実施形態 5 7 ~ 1 0 7 のいずれか一つの発現カセットを含むベクター、又は実施形態 1 0 8 の組成物を投与することを含む、心臓疾患又は障害の一つ又は複数の症状を、それを必要とする対象において軽減する方法。

【0 7 0 3】

実施形態 1 7 4 :

実施形態 1 ~ 5 6 のいずれか一つの r A A V ビリオン、実施形態 5 7 ~ 1 0 7 のいずれか一つの発現カセットを含むベクター、又は実施形態 1 0 8 の組成物を投与することを含む、心臓疾患又は障害の一つ又は複数の症状を、それを必要とする対象において改善する

10

20

30

40

50

方法。

【0704】

実施形態175：

実施形態1～56のいずれか一つのrAAVビリオン、実施形態57～107のいずれか一つの発現カセットを含むベクター、又は実施形態108の組成物を投与することを含む、心臓疾患又は障害の一つ又は複数の症状を、それを必要とする対象において予防する方法。

【0705】

実施形態176：

ポリヌクレオチドを含む発現カセットであって、

- i. 一つ又は複数のプロモーター；
- ii. 場合により、一つ又は複数のエンハンサー；
- iii. 場合により、一つ又は複数のイントロン；
- iv. 一つ又は複数の導入遺伝子であって、場合により、一つ又は複数の導入遺伝子が、心臓疾患を治療又は予防する際での使用のための一つ又は複数のポリペプチドをコードする；
- v. 場合により、一つ又は複数のWPRE配列；及び
- vi. 場合により、一つ又は複数のポリアデニル化配列、p(A)を含む、発現カセット。

10

【0706】

実施形態177：

エレメントの5'から3'配置が、以下から選択される、実施形態176の発現カセット：

- (i) 5' - プロモーター - 導入遺伝子 - WPRE - p(A) - 3'；
 - (ii) 5' - プロモーター - イントロン - 導入遺伝子 - WPRE - p(A) - 3'；
 - (iii) 5' - プロモーター - 導入遺伝子 - WPRE - p(A) - プロモーター - 導入遺伝子 - WPRE - p(A)；
 - (iv) 5' - エンハンサー - プロモーター - 導入遺伝子 - WPRE - p(A) - 3'；
 - (v) 5' - エンハンサー - プロモーター - イントロン - 導入遺伝子 - WPRE - p(A) - 3'；
 - (vi) 5' - エンハンサー - エンハンサー - プロモーター - 導入遺伝子 - WPRE - p(A) - 3'；
 - (vii) 5' - エンハンサー - エンハンサー - プロモーター - イントロン - 導入遺伝子 - WPRE - p(A) - 3'；
 - (viii) 5' - エンハンサー - プロモーター - イントロン - 導入遺伝子 - WPRE - p(A) - p(A) - 導入遺伝子 - イントロン - プロモーター - エンハンサー - 3'；
 - (ix) 5' - エンハンサー - プロモーター - イントロン - 導入遺伝子 - WPRE - p(A) - エンハンサー - プロモーター - イントロン - 導入遺伝子 - p(A) - 3'；
 - (x) 5' - p(A) - WPRE - 導入遺伝子 - イントロン - プロモーター - エンハンサー - エンハンサー - プロモーター - イントロン - 導入遺伝子 - p(A) - 3'；
 - (xi) 5' - プロモーター - イントロン - 導入遺伝子 - WPRE - p(A) - p(A) - 導入遺伝子 - イントロン - プロモーター - 3'；
 - (xii) 5' - プロモーター - イントロン - 導入遺伝子 - WPRE - p(A) - プロモーター - イントロン - 導入遺伝子 - p(A) - 3'；及び
 - (xiii) 5' - p(A) - WPRE - 導入遺伝子 - イントロン - プロモーター - プロモーター - イントロン - 導入遺伝子 - p(A) - 3'；
- 場合により、導入遺伝子が、心臓疾患を治療又は予防する際での使用のためのポリペプチドをコードする。

20

30

40

【0707】

実施形態178：

50

導入遺伝子が、5' - プロモーター - 導入遺伝子 - WPRE - p(A) - 3' を含む、5' から 3' のエレメントの配置を有するポリヌクレオチドを含む第二の発現カセットと比較して、増加した発現レベルを有する、実施形態 176 又は実施形態 177 に記載の発現カセット。

【0708】

実施形態 179：

増加した発現レベルが、第二の発現カセットと比較して約 1.5 倍～約 150 倍の間である、実施形態 178 の発現カセット。

【0709】

実施形態 180：

キャプシドタンパク質及び実施形態 176～179 のいずれか一つの発現カセットを含むウイルスゲノムを含み、発現カセットが、逆位末端反復により隣接されている、組換えアデノ随伴ウイルス (rAAV) ビリオン。

【0710】

実施形態 181：

発現カセットが導入遺伝子を含み、導入遺伝子が、心臓疾患を治療もしくは予防する、又は心臓疾患に関連付けられる症状を軽減する際での使用のためのポリペプチドをコードする、実施形態 180 の rAAV。

【0711】

実施形態 182：

キャプシドタンパク質が、配列番号 145～200 のいずれか一つから選択される、実施形態 180 又は実施形態 181 の rAAV。

【実施例】

【0712】

実施例 1：新規発現カセット

本試験の目的は、ヒト人工多能性幹細胞由来心筋細胞 (hiPSC-CM) 及びマウスモデルにおいて導入遺伝子を発現する能力について、いくつかの操作された発現カセットを評価することであった。

【0713】

ヒト DWORF (hDWORF) ポリヌクレオチド (配列番号 33) を、3～4.7 kb の長さの総サイズを維持しながら、強力な心筋細胞特異的発現を誘導するように設計された発現カセット中に挿入した。三つの固有の発現カセット、pCR-HD1 (配列番号 22)、pCR-HD2 (配列番号 23)、及び pCR-HD3 を生成した。図 1 は、各発現カセットの例証的な実施形態を示し、それらは、心臓トロポニン T プロモーター (表 3 を参照のこと)、WPRE (配列番号 26)、及び BGH ポリ (A) シグナル (配列番号 27) の反復を含んだ。hiPSC-CM における各発現カセットによりコードされる導入遺伝子の発現を評価するために、DWORF 導入遺伝子を、それぞれ pCR-HD1、pCR-HD2、及び pCR-HD3 に対応する CR-G1、CR-G2、及び CR-G3 と命名された各発現カセットにおいて GFP で置換した。CR-G1、CR-G2、及び CR-G3 発現カセットを、AAV6 キャプシド (配列番号 39) タンパク質を使用して rAAV ビリオン中にパッケージングした。細胞を、50,000 の MOI で発現カセットバリエーションを含む各 rAAV ビリオンで感染させ、GFP 発現をフローサイトメトリーにより定量化した。図 2 は、pCR-G1、pCR-G2、及び pCR-G3 発現カセットが、hiPSC-CM において高レベルの発現を示したことを示す。驚くべきことに、二重導入遺伝子構築物は、恐らくはタンデム反復配列間の相同組換えに起因する、より低い発現を示した。次に、hDWORF、pCR-HD1、及び pCR-HD2 を含む発現カセットを、野生型 CD1 マウスモデルにおいて評価した。各カセットを、AAV9 キャプシドタンパク質を使用して rAAV ビリオン中にパッケージングした。rAAV ビリオン (5×10^{11} v.g) を、野生型 CD1 マウス (N=2) 中への後眼窩注射により全身投与した。注射後の二週間に、動物を殺し、hDWORF 発現を心臓において評

10

20

30

40

50

価した。図 3 は、p C R - H D 2 発現カセットが、h D W O R F 発現における約 2 倍増加をもたらすことを示す。標準 h T N N T 2 プロモーターの長さを 6 0 0 b p から 1 . 5 k b に増加させ、総ベクターサイズを 1 . 9 k b から 3 . 2 k b に増加させ、及び／又はイントロンを挿入することによって、驚くべきことに、遺伝子発現が二倍になると結論付けられた。

【 0 7 1 4 】

実施例 2 : h i P S C - C M における評価

本試験の目的は、H A タグ付き h D W O R F タンパク質及びキメラキャプシドタンパク質をコードする発現カセットを含む r A A V ビリオンを用いた h i P S C - C M の感染を促すキメラキャプシドタンパク質の能力を評価することであった。

10

【 0 7 1 5 】

H A タグ付き h D W O R F タンパク質をコードする発現カセットを、五つのキメラキャプシドタンパク質の一つを使用して r A A V ビリオン中にパッケージングした。テストされたキメラキャプシドタンパク質は、C R 9 - 0 1 (配列番号 2 9)、C R 9 - 1 0 (配列番号 1 9)、C R 9 - 1 4 (配列番号 3 0)、T N 4 4 - 0 7 (配列番号 3 1)、又は T N 4 7 - 1 0 (配列番号 1 8) を含み、A A V 9 キャプシドタンパク質 (配列番号 1 6) を対照として使用した。野生型 h i P S C - C M を 3 , 9 0 0 の M O I で感染させた。感染後五日に、細胞を固定し、S E R C A 2 a 及び H A タグ付き h D W O R F について染色した。染色された細胞を、c y t a t i o n 撮像装置を使用して、撮像 (図 4 B) 及び定量化 (図 4 A) し、発現を A A V 9 に対して標準化した。図 4 A は、C R C R 9 - 0 1、C R 9 - 1 0、C R 9 - 1 4、又は T N 4 4 - 0 7 キメラキャプシドタンパク質を含む r A A V ビリオンで感染された h i P S C - C M 細胞培養物中での H A タグ付き h D W O R F 発現を示す。これらのキャプシドの各々は、機能的発現カセットを送達する際に、A A V 9 キャプシドタンパク質と同様に、又はそれよりも良好に行われた。

20

【 0 7 1 6 】

実施例 3 : マウスモデルにおける評価

本試験の目的は、H A タグ付き h D W O R F タンパク質及びキメラキャプシドタンパク質をコードする発現カセットを含む r A A V ビリオンを用いて、野生型マウスにおける心組織の感染を促すキメラキャプシドタンパク質の能力を評価することであった。

【 0 7 1 7 】

30

H A タグ付き h D W O R F タンパク質をコードする発現カセットを、五つのキメラキャプシドタンパク質の一つを使用して r A A V ビリオン中にパッケージングした。テストされたキメラキャプシドタンパク質は、C R 9 - 0 1 (配列番号 2 9)、C R 9 - 1 0 (配列番号 1 9)、C R 9 - 1 4 (配列番号 3 0)、T N 4 4 - 0 7 (配列番号 3 1)、又は T N 4 7 - 1 0 (配列番号 1 8) を含み、A A V 9 キャプシドタンパク質 (配列番号 1 6) を対照として使用した。r A A V ビリオンを、 5×10^{11} v g / マウス (N = 3) の用量で、野生型マウス中に後眼窩注射により送達した。注射後 1 4 日に、動物を殺し、心組織を R N A 及びタンパク質分析のために回収した。図 5 A は、示されたキャプシドで感染された心組織における h D W O R F R N A 発現を示す。全ての発現レベルを、A A V 9 群における発現レベルに対して標準化した。結果は、C R 9 - 0 1、C R 9 - 1 0、C R 9 - 1 4、T N 4 4 - 0 7、及び T N 4 7 - 1 0 でパッケージングされた r A A V ビリオンのインビボ送達が、各々、親 A A V 9 と比較して、増加した h D W O R F 発現を示したことを示す。C R 9 - 1 0 及び T N 4 7 - 1 0 キャプシドを含む r A A V ビリオンは、他のテストされたキャプシドと比較して最も高い発現レベルを示した (それぞれ、約 9 倍及び約 1 1 倍の増加)。図 5 B は、h D W O R F タンパク質発現によって、心組織中の R N A 発現レベルが確認されたことを示し、h D W O R F R N A が感染細胞中でタンパク質に翻訳され、修飾キャプシドによって、タンパク質発現が劇的に増加したことを示している。

40

【 0 7 1 8 】

実施例 4 : P L N - R 1 4 Δ / Δ モデルにおける D W O R F 遺伝子治療

50

本試験の目的は、PLN-R14欠失変異を持つマウスにおいて、心筋症に関連付けられる症状を低下させるmDWORFタンパク質をコードする発現カセットを含むrAAVビリオンの能力を評価することであった。

【0719】

アルギニン14欠失 (PLN-R14 Δ/Δ) を持つホモ接合性PLN遺伝子を発現するトランスジェニックマウスは、ヒト心筋症を再現し、類似の病理組織学的異常及び早期死亡を示す (Haghighi K et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A 103:1388-1393 (2006))。特に、トランスジェニックマウスは、拡張型心筋症のモデルとして使用することができる。モデルは、公知のMLPノックアウト心筋症患者がないため、MLP-/-ノックアウトよりも有意に重度であり、臨床的に関連する。

【0720】

この試験では、三週齢のホモ接合性PLN-R14del動物に、偽対照としてのハंक平衡塩溶液 (HBSS)、又はpCR-MD1発現カセット (配列番号20) 及びAAV9キャプシドタンパク質で構成されるrAAVビリオンのいずれかで注射した。PLN-R14 Δ/Δ マウスに、 5×10^{12} vg/kg $\sim$ 5×10^{13} vg/kgの範囲の用量 (N=7~8/群) で、後眼窩注射によりrAAVビリオンを投与した。駆出率及び短縮率を、6.5週齢での心臓機能のマーカーとして心エコーにより評価した。図6Aは、偽対照と比較して、駆出率における用量依存的な改善を示す (p=0.035)。図6Bは、偽対照と比較して、短縮率における用量依存的な改善を示す (p=0.028)。

【0721】

まとめると、これらの結果は、DWORFを発現するrAAVビリオンの全身投与によって、心筋症の動物モデルにおいて心臓機能が改善されることを示す。三週齢で処置されたマウスにおけるこの効果の観察は、この遺伝子治療によって、肥大型心筋症 (HCM) の発生を処置及び予防することができることを実証する。

【0722】

実施例5：rAAV媒介性DWORF発現

発現カセットを、AAV9キャプシドを用いてrAAVビリオン中にパッケージングし、 5×10^{13} vg/kgの用量で4週齢の野生型C57BL/6マウス中に注射した (N=4)。マウス心臓を注射後3週間に採取した。DWORFタンパク質発現をウェスタンブロットにより決定し、定量化した (図8C、表10)。高DWORF発現レベルを伴うトランスジェニックマウス (Tg-dworf) を陽性対照として使用した。

【0723】

結果は、特定のプロモーター及びエンハンサーの組み合わせ、ならびに発現カセット中でのそれらの配向が、異なるレベルのDWORF発現に導くことを示す。この実施例において使用される特定の発現カセットならびに関連するエレメント及びそれらの配向が、図7A~7C中に示される。DWORF発現は、プロモーター単独と比較して追加エレメントと共に増加したが、しかし、増加したDWORF発現の程度は、エレメント及び配向単独に基づいて予測可能ではなかった。

【0724】

図8Aは、未処置マウスの心筋細胞における導入遺伝子 (DWORF) の発現を評価するための戦略を示す。注射後三週間に、動物を殺し、心臓におけるDWORF発現を評価した。図8Bは、導入遺伝子 (DWORF) のCM選択的発現を増加させるための様々な調節エレメント及び配置を伴う16のAAV構築物についての発現分析結果を示す。特に、図8Bは、ウェスタンブロットにより評価された、AAV9:DWORFベクターでの後眼窩注射後三週間に採取された野生型C57BL/6マウス心筋細胞におけるDWORFの発現を示す；下のウェスタンブロットパネルが、GAPDHの発現を陽性対照として表示する。図8C中のこれらのデータの定量化は、特定のプロモーター及びエンハンサーの組み合わせ、ならびに発現カセット中でのそれらの配向によって、異なるレベルの導入遺伝子発現がもたらされることを明らかにした。高DWORF発現レベルを伴うトランス

ジェニックマウス (Tg-dwarf) を、この実施例における陽性対照として使用した。

【0725】

各発現カセットについて、DWORF発現を、加えられたエンハンサーエレメントを伴わないヒトcTnTプロモーターのみを有するpCRmD1発現カセットについての観察レベルに対して標準化した。ACTC1エンハンサー (pHZ15) 又はαMHCエンハンサー (pHZ17) を加えることによって、pCRmD1と比べて約3倍～約4倍DWORF発現が増加した。CMVイントロン (pHZ20) を加えることによって、DWORF発現が約5倍増加することが観察された。プロモーター、単一のエンハンサー、及びイントロン (pHZ22及びpHZ23) を組み合わせることによって、任意のエレメント単独と比較して、DWORF発現は有意に増加しなかった。両方のエンハンサーをプロモーターと組み合わせることによって、プロモーター単独と比較して、DWORF発現は約6～8倍にわずかに増加しただけである。驚くべきことに、両方のエンハンサー、プロモーター、及びイントロンの組み合わせによって、DWORF発現は約10～16倍増加した。興味深いことに、エンハンサーの5'から3'の順番は、タンパク質発現を調節する際に微細な役割を果たす。ACTC1エンハンサーを第二のエンハンサー (pHZ16又はpHZ21) の5'に配向することは、ACTC1エンハンサーを第二のエンハンサー (pHZ18又はpHZ19) の3'に配向することと比較して、DWORF発現を増加させるように見える。コドン最適化DWORF導入遺伝子 (pHZ24) を含むことによって、また、発現が増加した。

【表10】

表10. DWORF発現

発現カセット	プロモーターのみを上回るDWORF発現の倍率増加
pCRmD1	1.0
pHZ15	3.9
pHZ16	8.2
pHZ17	3.3
pHZ18	6.0
pHZ19	10.0
pHZ20	4.8
pHZ21	16.6
pHZ22	5.0
pHZ23	6.5
pHZ24	8.2
pHZ25	108.0
pHZ33	94.2
pHZ34	112.6
pHZ69	139.3
pHZ72	41.2
pHZ75	60.6
Tg-DWORF (陽性対照)	113.7

【0726】

様々な調節エレメントを加えることによって、DWORF発現が大幅に増加したが、導入遺伝子 (pHZ25、pHZ33、pHZ34、pHZ69、pHZ72、及びpHZ75) のより多くのコピーを加えることによって、DWORFレベルに対する予想外の相乗的效果を有する。本発明者らは、タンデム反復配列間の相同組換えを回避するために、

各コピーにおいて異なるエンハンサー、プロモーター、イントロン、及びコドン最適化 D W O R F を使用した。二重コピーベクターは、プロモーター単独の転写制御下で、D W O R F よりも約 40 ～ 140 倍多い発現を有する。驚くべきことに、二つのコピーの配向は、遺伝子発現を調節する際に予想外の役割を有する。例えば、テールツーテール配向は、最良の表現を示し、その後にヘッドツーヘッド及びヘッドツーテールの配置が続く。結果はまた、導入遺伝子の二つのコピーの異なる配置を、導入遺伝子発現を微調整するために使用することができることを示唆する。

【0727】

実施例 6：駆出率に対する D W O R F 発現の効果

駆出率に対する r A A V 媒介性 D W O R F 発現の効果を、M L P ノックアウト (M L P - K O) 拡張型心筋症 (D C M) モデルにおいて決定した。r A A V ビリオンの三つをテストし、単一のコピー発現カセット p H Z 19 及び p H Z 21 を有するベクターゲノムを伴うもの、ならびに二重コピー発現カセット p H Z 34 を有するものを含む。M L P - K O マウスに、 5×10^{13} v g / k g の p H Z 19、 5×10^{13} v g / k g の p H Z 21、又は 1×10^{13} v g / k g の p H Z 34 のいずれかを投薬した。ビリオンは、6 週齢で後眼窩注射により送達され、その時点でマウスは、中程度の心不全を呈していた。心臓機能は、処置後 3 週、6 週、9 週、12 週、16 週、及び 20 週時点で心エコーによりアクセスされた。図 9 中に示されるように、 5×10^{13} v g / k g 用量の p H Z 21 によって、H B S S 群と比較して、ウイルス注射後 16 週間までに駆出率 (14.4%) が有意に改善された。p H Z 21 は、p H Z 19 よりも 1.6 倍多い D W O R F 発現のみを有するが、発現におけるこの適度な改善は、心臓機能の改善に対する非常に顕著な効果を有するようである。p H Z 34 の用量は、p H Z 19 及び p H Z 21 よりも五倍低いが、しかし、それは、p H Z 21 と同様の改善、及び p H Z 19 よりも良好な改善を達成し、D W O R F 発現の重要性を強調する。

【0728】

D W O R F 発現カセットの三つを、別の十分に特徴付けられた D C M モデル、B A G 3 心臓条件ノックアウト (B A G 3 - c K O) モデルにおいてテストした。D W O R F 発現カセットをこのモデルにおいてテストし、一つの単一のコピーベクター、p H Z 21、及び二つの二重コピーベクター、p H Z 72 及び p H Z 75 を含んだ。B A G 3 - c K O マウスに、 5×10^{13} v g / k g の A A V 9 - p H Z 21、A A V 9 - p H Z 72、及び A A V 9 - p H Z 75 のいずれかを投薬した。ビリオンを、マウスが中程度の心不全を既に有している場合に、8 週齢での後眼窩注射により送達した。心臓機能は、処置後 3 週及び 6 週目に心エコーによりアクセスされた。図 10 中に示されるように、 5×10^{13} v g / k g 用量での p H Z 72 は、H B S S 群と比較して、ウイルス注射後 6 週までに駆出率 (7.4%) を実質的に改善し、そのような最適化された D W O R F 遺伝子治療が、このモデルにおいて心臓機能を改善し得ることを示唆している。

【0729】

実施例 7：重度の M L P - K O D C M マウスモデルにおける D W O R F 構築物の効果

この試験の目的は、最適化された D W O R F ベクターが、十分に特徴付けられた M L P ノックアウト (M L P - K O) 拡張型心筋症モデルにおいて、心臓機能及び運動能力をどのように改善できるかをテストすることであった。

【0730】

図 11 A は、試験デザインの概略図である。r A A V ビリオンの三つをテストし、単一のコピー発現カセット p H Z 19 及び p H Z 21 を有するベクターゲノムを伴うもの、ならびに二重コピー発現カセット p H Z 34 を有するものを含む。M L P - K O マウスに、 5×10^{13} v g / k g の p H Z 19、 5×10^{13} v g / k g の p H Z 21、又は 1×10^{13} v g / k g の p H Z 34 のいずれかを投薬した。ビリオンは、6 週齢で後眼窩注射により送達され、その時点でマウスは、中程度の心不全を呈していた。心臓機能は、処置後 3 ～ 4 週及び 24 週までの心エコーによりアクセスされた。M L P - K O マウスは、それらの野生型同腹仔と比較して、限定された運動能力を有する。どのくらいの D W O R

F 遺伝子治療が、MLP-KOマウスにおける運動能力を改善することができるかを評価するために、マウスを齧歯類トレッドミル上で走らせ、それらの走行時間を26週目にモニタリングした。

【0731】

図11B及び図11C中に示されるように、 5×10^{13} vg/kg用量のpHZ21によって、HBSS群と比較して、ウイルス注射後の24週までに駆出率(14.3%)が有意に改善した。pHZ21は、pHZ19よりも1.6倍多いDWARF発現のみを有するが、発現におけるこの適度な改善は、心臓機能の改善に対する非常に顕著な効果を有するようである。pHZ34の用量は、pHZ19及びpHZ21よりも五倍低いが、しかし、それは、pHZ21と同様の改善、及びpHZ19よりも良好な改善を達成し、DWARF発現の重要性を強調している。図11D及び図11Eは、MLP-KOマウスが、それらの野生型同腹仔と比較して、限定された運動能力を有することを示す。pHZ21は、駆出率を改善するための最良のDWARFベクターであり、また、食塩水対照と比較して、処置後26週のMLP-KO DCMマウスモデルにおいて、走行距離及び消耗までの時間を含む運動能力を有意に改善した。

10

【0732】

全体的には、この試験は、AAV送達DWARFが、このMLP-KO DCMモデルにおいて収縮機能不全を軽減し、運動能力を改善したことを示す。AAV:DWARFカセットは、より高いレベルのDWARFを発現し、24週間まで持続した最も有意な程度の有効性を裏付けている。これらの結果は、DWARF遺伝子治療がカルシウム恒常性を正常化し、疾患進行を限定するために使用され得ることを示す。

20

【0733】

実施例8：無処置マウスにおけるDWARF遺伝子治療の忍容性

本試験の目的は、未処置マウスにおけるDWARF遺伝子治療の忍容性を評価することであった。図12Aは、試験デザインの概略図である。未処置マウスに、HBSS生理食塩水対照又はAAV9:pHZ21ベクターのいずれかを、二つの用量： 5×10^{13} vg/kg及び 2×10^{14} vg/kgで投薬した。ウイルスは、生後3日目(P3)に腹腔内(IP)注射を介して送達された。心臓機能は、ウイルス注射後の4週間に心エコーにより評価された。

【0734】

図12Bは、AAV9:pHZ21が、野生型マウスにおいて 2×10^{14} vg/kgまで十分に忍容されることを示す。生理食塩水対照群と比較して、AAV9:pHZ21で投薬された群について、体重、駆出率、心拍数、及び左室質量(LV質量)において差はない。

30

【0735】

参照による援用

様々な参考文献、例えば特許、特許出願、及び刊行物などが、本明細書中で引用され、それらの開示は、参照によりそれらの全体において本明細書中に援用される。また、本明細書中で言及される全ての参考文献は、その刊行物が引用されることとの関連において、方法及び／又は材料を開示及び記載するために、参照により援用される。

40

【図面】

【図 1】

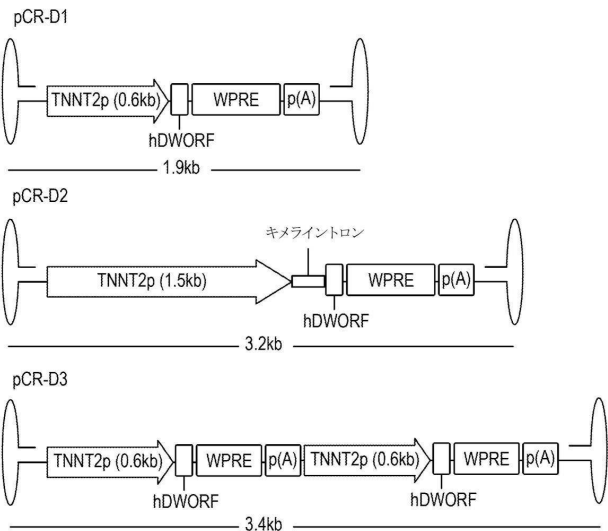


図 1

【図 2】

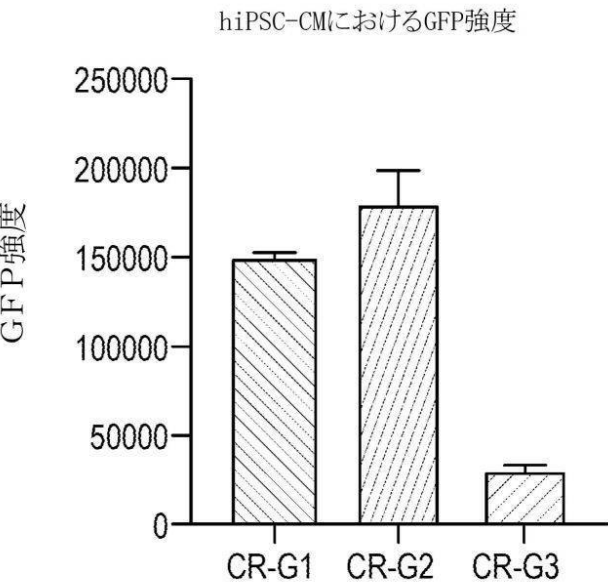


図 2

【図 3】

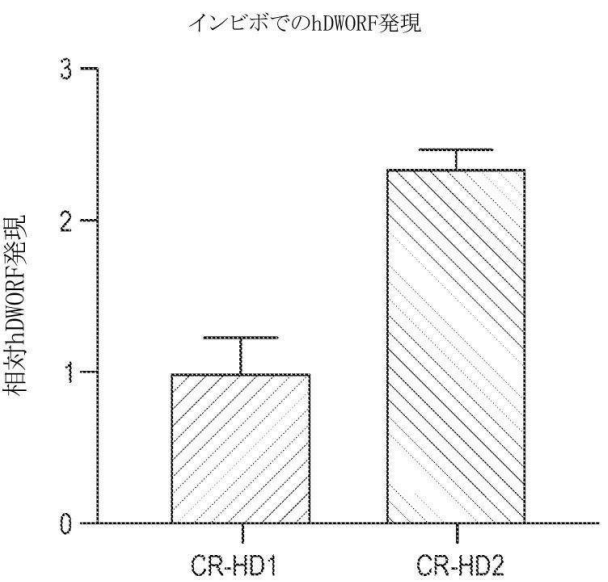


図 3

【図 4 - 1】

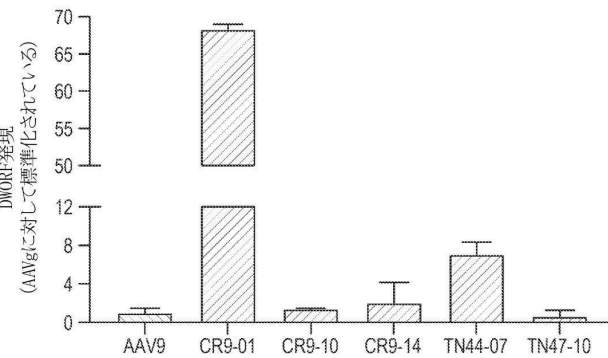


図 4 A

10

20

30

40

50

【図 4 - 2】

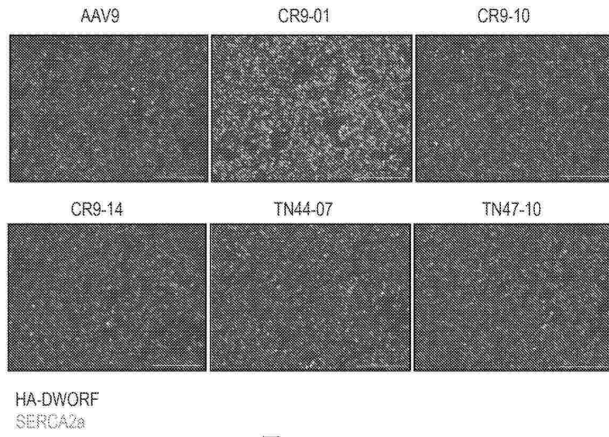


図4 B

【図 5 - 1】

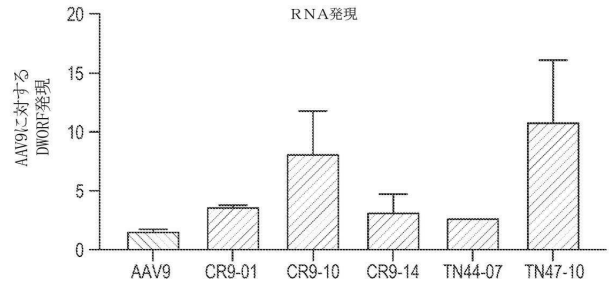


図5 A

10

【図 5 - 2】

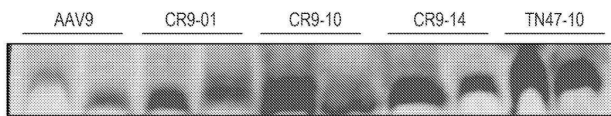


図5 B

【図 6 - 1】

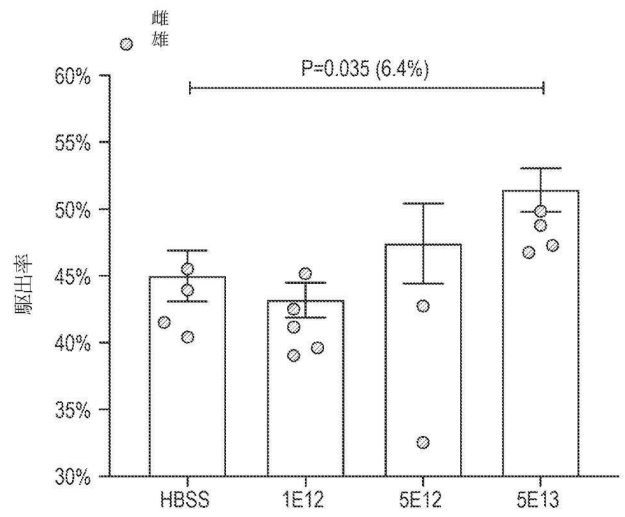


図6 A

20

30

40

50

【図 6 - 2】

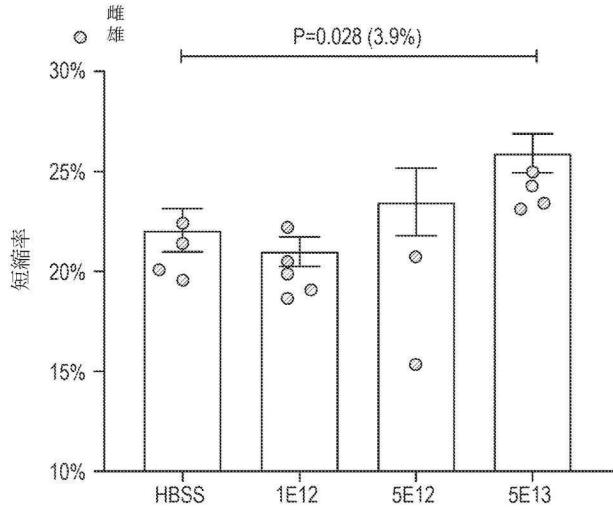


図 6 B

【図 7 - 1】

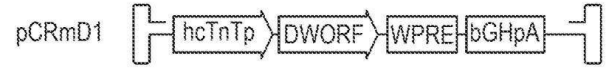


図 7 A

【図 7 - 2】

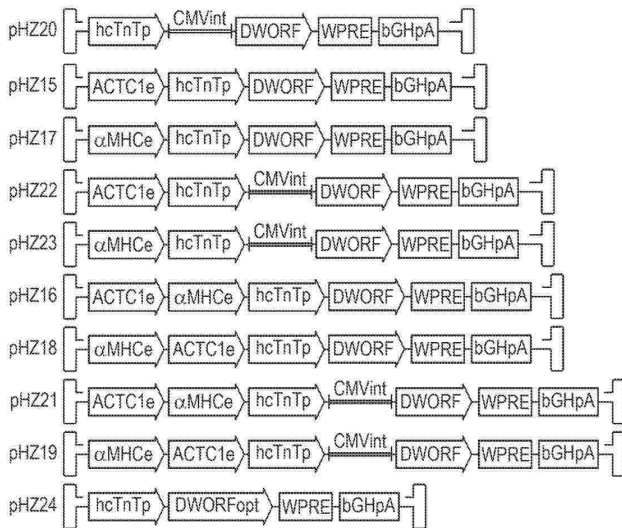


図 7 B

【図 7 - 3】

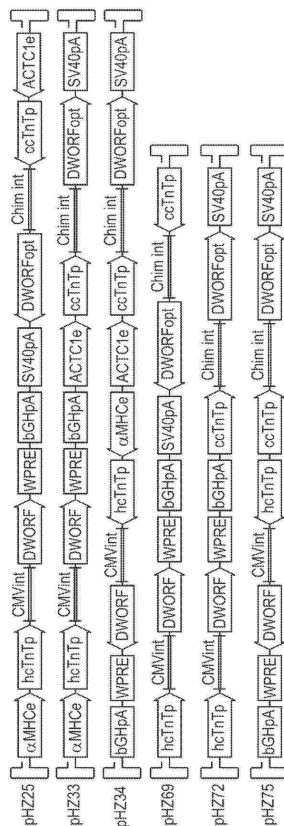


図 7 C

10

20

30

40

50

【図 8 - 1】

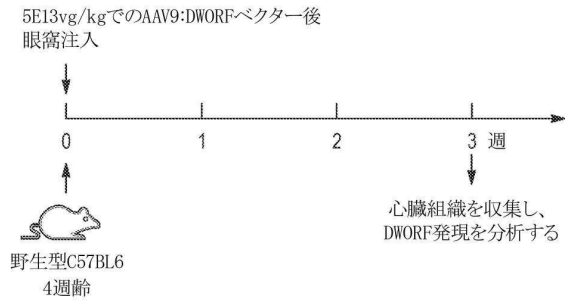


図8A

【図 8 - 2】

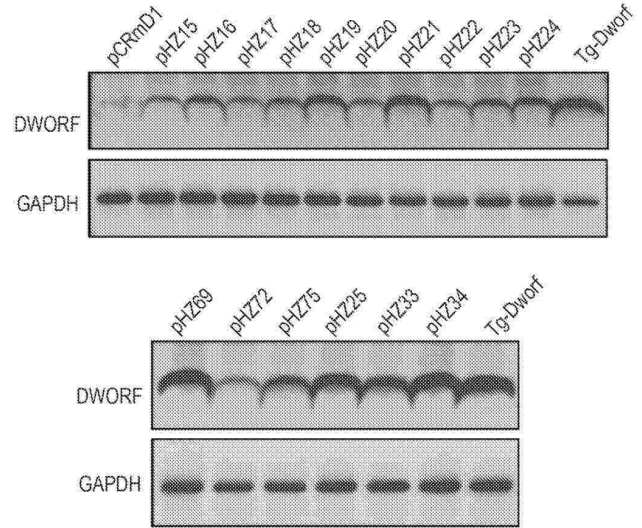


図8B

【図 8 - 3】

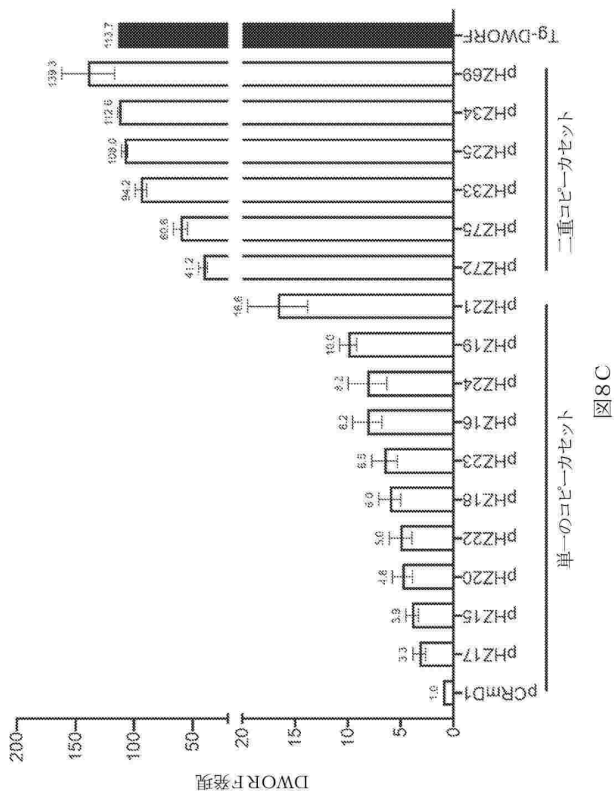


図8C

【図 9】

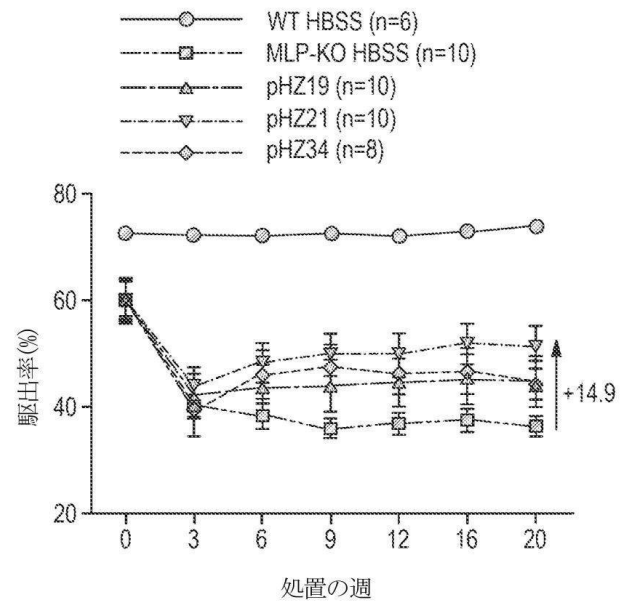


図 9

10

20

30

40

50

【図10】

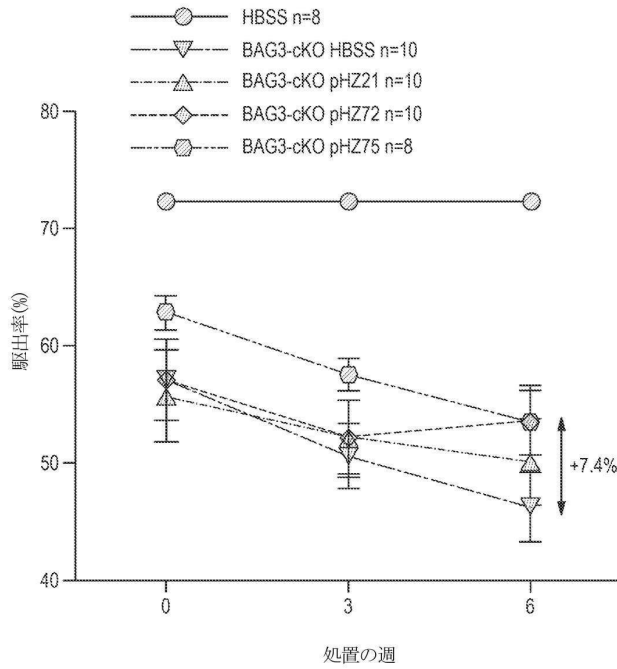


図10

【図11-1】

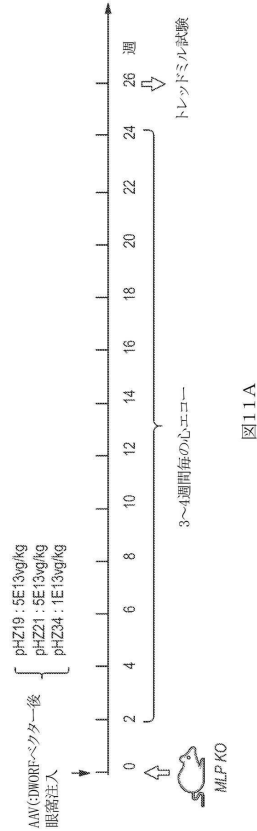


図11A

【図11-2】

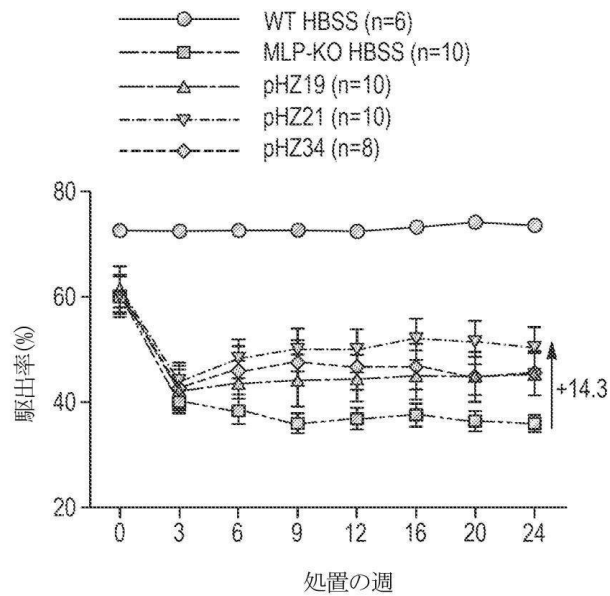


図11B

【図11-3】

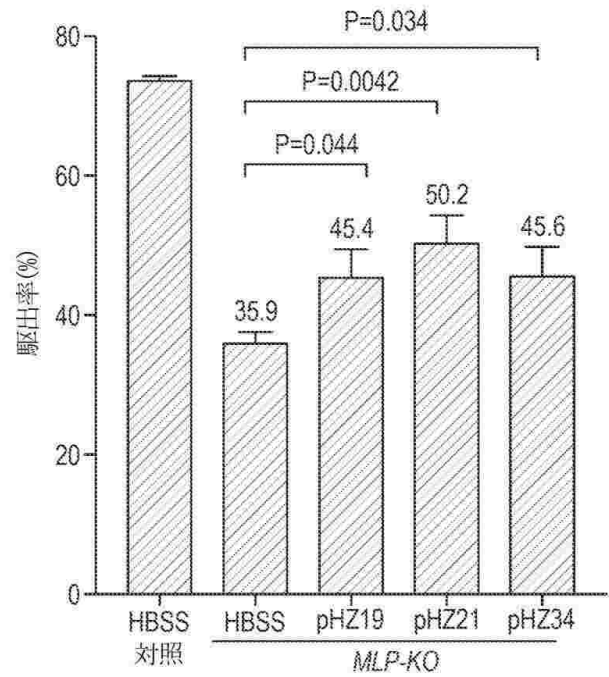


図11C

10

20

30

40

50

【図 1 1 - 4】

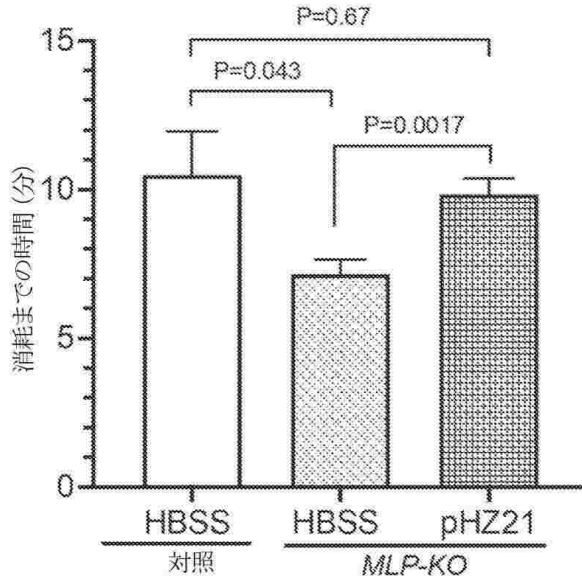


図11D

【図 1 1 - 5】

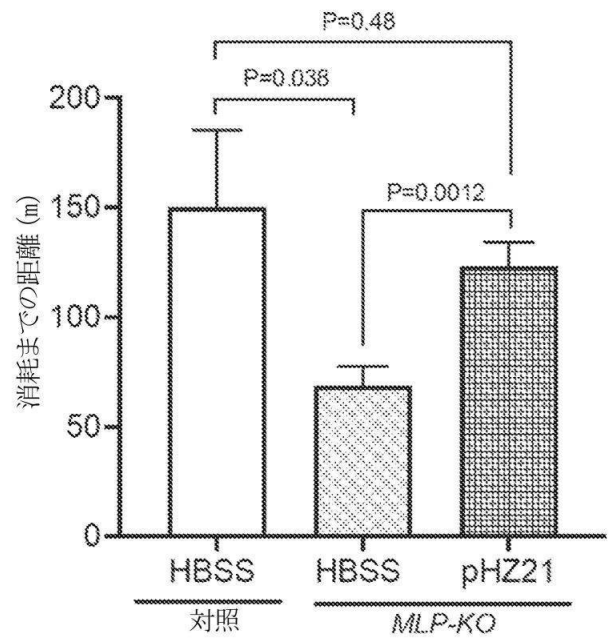


図11E

【図 1 2 - 1】

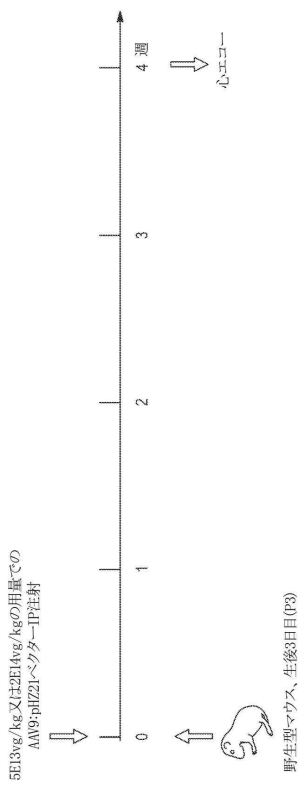


図12A

【図 1 2 - 2】

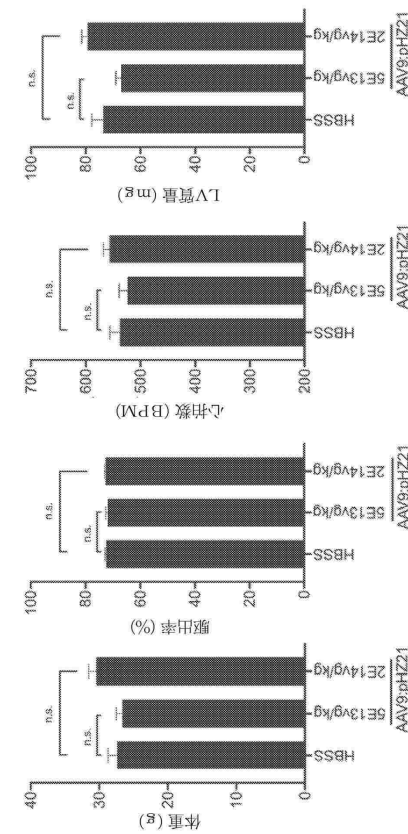


図12B

10

20

30

40

50

【配列表】
2024523707000001.xml

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/073574

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C12N15/86 A61K48/00 C07K14/435 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C12N A61K C07K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2020/014523 A1 (ROCKET PHARMACEUTICALS LTD [US]) 16 January 2020 (2020-01-16) figures 1A, 1B page 8, line 29 examples 1-4 -----	1-101
X	WO 2020/047467 A2 (TENAYA THERAPEUTICS INC [US]) 5 March 2020 (2020-03-05) figures 8B, 13C paragraphs [0139], [0168], [0306] examples 8, 9, 12 -----	1-101
X, P	WO 2022/032226 A1 (SPACECRAFT SEVEN LLC [US]) 10 February 2022 (2022-02-10) the whole document ----- -/--	1-101
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 7 November 2022		Date of mailing of the international search report 18/11/2022
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Mauhin, Viviane

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/073574

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X, P	WO 2021/163357 A2 (TENAYA THERAPEUTICS INC [US]) 19 August 2021 (2021-08-19) figure 1A the whole document -----	1-101
A	WO 2018/170473 A1 (ADVERUM BIOTECHNOLOGIES INC [US]) 20 September 2018 (2018-09-20) the whole document -----	1-101

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2022/073574

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
- a. ☒ forming part of the international application as filed.
- b. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13ter.1(a)).
- ☐ accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.
2. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.
3. Additional comments:

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2022/073574

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2020014523 A1	16-01-2020	AU 2019299970 A1	28-01-2021	
		BR 112021000509 A2	06-04-2021	
		CA 3106010 A1	16-01-2020	
		CN 112512596 A	16-03-2021	
		EP 3820537 A1	19-05-2021	
		IL 279918 A	01-03-2021	
		JP 2021531752 A	25-11-2021	
		KR 20210030965 A	18-03-2021	
		SG 112021000228 A	28-01-2021	
		US 2020148745 A1	14-05-2020	
		US 2021381003 A1	09-12-2021	
		WO 2020014523 A1	16-01-2020	
		WO 2020047467 A2	05-03-2020	AU 2019333315 A1
AU 2022231649 A1	06-10-2022			
BR 112021003897 A2	25-05-2021			
CA 3111076 A1	05-03-2020			
CN 113164556 A	23-07-2021			
EP 3843774 A2	07-07-2021			
IL 281145 A	29-04-2021			
JP 2022513308 A	07-02-2022			
KR 20210102870 A	20-08-2021			
SG 11202102058U A	30-03-2021			
US 2021032659 A1	04-02-2021			
US 2021207170 A1	08-07-2021			
WO 2020047467 A2	05-03-2020			
WO 2022032226 A1	10-02-2022	US 2022168446 A1	02-06-2022	
		US 2022168447 A1	02-06-2022	
		WO 2022032226 A1	10-02-2022	
WO 2021163357 A2	19-08-2021	NONE		
WO 2018170473 A1	20-09-2018	AU 2018234918 A1	12-09-2019	
		BR 112019019158 A2	05-05-2020	
		CA 3054942 A1	20-09-2018	
		CN 110546257 A	06-12-2019	
		EA 201992001 A1	24-01-2020	
		EP 3596213 A1	22-01-2020	
		IL 268788 A	31-10-2019	
		JP 2020513792 A	21-05-2020	
		JP 2022092057 A	21-06-2022	
		KR 20190132626 A	28-11-2019	
		SG 11201907653Q A	27-09-2019	
		US 2020010851 A1	09-01-2020	
		US 2021040501 A1	11-02-2021	
		WO 2018170473 A1	20-09-2018	

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K 38/17 (2006.01)
A 6 1 P 9/04 (2006.01)
A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 K 38/17
A 6 1 P 9/04
A 6 1 P 9/00

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,J
M,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY
,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,T
H,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 ジョウ, ファンユー

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 8 0, サウス サンフランシスコ, オイスター ポイント
ブルバード 1 7 1, スイート 5 0 0, テナヤ セラピューティクス, インコーポレイテッド
気付

(72)発明者 リード, クリストファー エー.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 8 0, サウス サンフランシスコ, オイスター ポイント
ブルバード 1 7 1, スイート 5 0 0, テナヤ セラピューティクス, インコーポレイテッド
気付

F ターム (参考)

4B065 AA95X AB01 AC14 BA02 CA24 CA44
4C084 AA02 AA07 BA01 BA22 CA01 MA17 MA65 MA66 NA05 NA14
ZA36 ZA37
4C087 AA01 AA02 BC83 MA17 MA65 MA66 NA05 NA14 ZA36 ZA37