

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6873054号
(P6873054)

(45) 発行日 令和3年5月19日(2021.5.19)

(24) 登録日 令和3年4月22日(2021.4.22)

(51) Int.Cl.	F I
C 1 2 N 15/34 (2006.01)	C 1 2 N 15/34 Z N A
C 1 2 N 15/63 (2006.01)	C 1 2 N 15/63 Z
C 1 2 N 7/01 (2006.01)	C 1 2 N 7/01
C 1 2 N 5/10 (2006.01)	C 1 2 N 5/10
C 1 2 N 1/15 (2006.01)	C 1 2 N 1/15

請求項の数 22 (全 136 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-564467 (P2017-564467)	(73) 特許権者 305060279 グラクソスミスクライン バイオロジカル ズ ソシエテ アノニム ベルギー ベー-1330 リクセンサー ル リュ ドランスティテュ 89
(86) (22) 出願日 平成28年6月10日 (2016.6.10)	(74) 代理人 110002572 特許業務法人平木国際特許事務所
(65) 公表番号 特表2018-523980 (P2018-523980A)	(72) 発明者 コロカ, ステファノ イタリア国 00144 ローマ, ヴィア サラリア 73
(43) 公表日 平成30年8月30日 (2018.8.30)	(72) 発明者 アmendラ, ヴァージニア イタリア国 00144 ローマ, ヴィア レ チッタデウロパ 679
(86) 国際出願番号 PCT/EP2016/063329	
(87) 国際公開番号 W02016/198621	
(87) 国際公開日 平成28年12月15日 (2016.12.15)	
審査請求日 平成30年9月14日 (2018.9.14)	
(31) 優先権主張番号 PCT/EP2015/063248	
(32) 優先日 平成27年6月12日 (2015.6.12)	
(33) 優先権主張国・地域又は機関 欧州特許庁 (EP)	
(31) 優先権主張番号 1510357.5	
(32) 優先日 平成27年6月12日 (2015.6.12)	
(33) 優先権主張国・地域又は機関 英国 (GB)	

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アデノウイルスポリヌクレオチド及びポリペプチド

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下：

- (a) 配列番号 1 のアミノ酸配列を有するポリペプチド、
- (b) 配列番号 3 のアミノ酸配列を有するポリペプチド、及び
- (c) 配列番号 5 のアミノ酸配列を有するポリペプチド

をコードするポリヌクレオチドを含む、単離されたポリヌクレオチド。

【請求項 2】

以下：

- (a) 配列番号 1 のアミノ酸配列を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド

10

、及び

- (b) 配列番号 3 のアミノ酸配列を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド

- (c) 配列番号 5 のアミノ酸配列を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを含む、組換えポリヌクレオチド。

【請求項 3】

請求項 1 又は 2 に記載のポリヌクレオチドを含む、組換えベクター。

【請求項 4】

請求項 1 又は 2 に記載のポリヌクレオチドを含む、組換えアデノウイルス。

【請求項 5】

20

以下の(a)～(d)：

- (a) 請求項 1 又は 2 に記載のポリヌクレオチド、
- (b) 請求項 3 に記載のベクター、
- (c) 請求項 4 に記載の組換えアデノウイルス、及び
- (d) 配列番号 1 のアミノ酸配列を有するポリペプチド、配列番号 3 のアミノ酸配列を有するポリペプチド、及び配列番号 5 のアミノ酸配列を有するポリペプチドの少なくとも1種、及び薬学的に許容される賦形剤を含む、組成物。

【請求項 6】

以下の(a)～(d)：

- (a) 請求項 1 又は 2 に記載のポリヌクレオチド、
- (b) 請求項 3 に記載のベクター、
- (c) 請求項 4 に記載の組換えアデノウイルス、及び
- (d) 配列番号 1 のアミノ酸配列を有するポリペプチド、配列番号 3 のアミノ酸配列を有するポリペプチド、及び配列番号 5 のアミノ酸配列を有するポリペプチドの少なくとも1種を含む、細胞。

【請求項 7】

ポリヌクレオチドが、以下：

- (a) アデノウイルス5'逆方向末端反復；
- (b) アデノウイルスE1A領域、又はE1A_280R及びE1A_243R領域から選択されるその断片；
- (c) アデノウイルスE1B若しくはIX領域、又はE1B_19K、E1B_55K若しくはIX領域からなる群より選択されるその断片；
- (d) アデノウイルスE2b領域、又はE2B_pTP、E2B_ポリメラーゼ及びE2B_IVa2領域からなる群より選択されるその断片；
- (e) アデノウイルスL1領域、又はL1_13.6kタンパク質、L1_52k及びL1_IIIaタンパク質からなる群より選択されるアデノウイルスタンパク質をコードするその断片；
- (f) アデノウイルスL2領域、又はL2_ペントンタンパク質、L2_pVII、L2_V、及びL2_pXタンパク質からなる群より選択されるアデノウイルスタンパク質をコードするその断片；
- (g) アデノウイルスL3領域、又はL3_pVIタンパク質、L3_ヘキソンタンパク質及びL3_プロテアーゼからなる群より選択されるアデノウイルスタンパク質をコードするその断片；
- (h) アデノウイルスE2A領域；
- (i) アデノウイルスL4領域、又はL4_100kタンパク質、L4_33kタンパク質及びタンパク質L4_VIIIからなる群より選択されるアデノウイルスタンパク質をコードするその断片；
- (j) アデノウイルスE3領域、又はE3_ORF1、E3_ORF2、E3_ORF3、E3_ORF4、E3_ORF5、E3_ORF6、E3_ORF7、E3_ORF8、及びE3_ORF9からなる群より選択されるその断片；
- (k) アデノウイルスL5領域、又はL5_ファイバータンパク質をコードするその断片；
- (l) アデノウイルスE4領域、又はE4_ORF7、E4_ORF6、E4_ORF4、E4_ORF3、E4_ORF2、及びE4_ORF1からなる群より選択されるその断片；
- (m) アデノウイルス3'逆方向末端反復；及び/又は
- (n) ChAd155以外のアデノウイルス由来のアデノウイルスVAI又はVAII RNA領域の少なくとも1種を含む、請求項 1～6のいずれか1項記載のポリヌクレオチド、ベクター、アデノウイルス、組成物又は細胞。

【請求項 8】

VAI又はVAII RNA領域が、ChAd155以外のアデノウイルスに由来する、請求項 7 記載のポリヌクレオチド、ベクター、アデノウイルス、組成物又は細胞。

【請求項 9】

VAI又はVAII RNA領域がAd5に由来する、請求項 8 記載のポリヌクレオチド、ベクター、アデノウイルス、組成物又は細胞。

【請求項 10】

10

20

30

40

50

ポリヌクレオチドが、E1A、E1B、E2A、E2B、E3及びE4からなる群より選択されるゲノム領域の少なくとも1種の遺伝子に変異又は欠失を含む、請求項1～7のいずれか1項記載のポリヌクレオチド、ベクター、アデノウイルス、組成物又は細胞。

【請求項11】

ポリヌクレオチドが、E1A、E1B、E2A、E2B、E3及び/又はE4からなる群より選択されるゲノム領域の少なくとも1種の遺伝子を欠く、請求項10記載のポリヌクレオチド、ベクター、アデノウイルス、組成物又は細胞。

【請求項12】

ゲノム領域がE1A及び/又はE1Bである、請求項10又は11のいずれか記載のポリヌクレオチド、ベクター、アデノウイルス、組成物又は細胞。

10

【請求項13】

組換えアデノウイルスが複製能を有さない、請求項4及び7～12のいずれか1項記載のアデノウイルス。

【請求項14】

組換えアデノウイルスがタンパク質をコードする核酸配列を含み、該核酸配列が、宿主細胞中での該タンパク質の発現を指令する1以上の配列に機能的に連結している、請求項4及び7～13のいずれか1項記載のアデノウイルス。

【請求項15】

タンパク質が抗原性タンパク質又はその断片である、請求項14記載のアデノウイルス。

20

【請求項16】

タンパク質が異種タンパク質又はその断片である、請求項14記載のアデノウイルス。

【請求項17】

アデノウイルスが、ヒト被験体中で20%未満の血清陽性率を有する、請求項4及び7～16のいずれか1項記載のアデノウイルス。

【請求項18】

細胞が、E1A、E1B、E2A、E2B、E3、E4、L1、L2、L3、L4及びL5からなる群より選択される少なくとも1種のアデノウイルス遺伝子を発現する宿主細胞である、請求項6～12のいずれか1項記載の細胞。

【請求項19】

宿主細胞が懸濁液中で増殖する、請求項18記載の細胞。

30

【請求項20】

医薬として使用するための、請求項1～19のいずれか1項記載のポリヌクレオチド、ベクター、アデノウイルス、組成物又は細胞。

【請求項21】

ワクチンとして使用するための、請求項20記載のポリヌクレオチド、ベクター、アデノウイルス、組成物又は細胞。

【請求項22】

感染性病原性生物によって引き起こされる疾患の治療又は予防のために使用される、請求項1～21のいずれか1項記載のポリヌクレオチド、ベクター、アデノウイルス、組成物又は細胞。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規のチンパンジーアデノウイルスChAd155に由来する単離されたポリヌクレオチド及びポリペプチド配列、ならびに前記ポリヌクレオチド及びポリペプチド配列を含む組換えポリヌクレオチド、ベクター、アデノウイルス、細胞及び組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

アデノウイルスは、様々な標的組織において高効率の遺伝子導入を達成するその能力の

50

ため、及び大きな導入遺伝子収容能力のため、遺伝子導入の用途に広く使用されている。通常、アデノウイルスのE1遺伝子は欠失しており、選択されたプロモーター、目的の遺伝子のcDNA配列、ポリAシグナルで構成されている導入遺伝子カセットに置換され、結果として複製欠損組換えウイルスを生じる。

【0003】

組換えアデノウイルスは、遺伝子治療において、またワクチンとして有用である。チンパンジーアデノウイルスに基づくウイルスベクターは、遺伝子ワクチンの開発のためのヒト由来Adベクターの使用の代替手段となる。チンパンジーから分離されたアデノウイルスは、ヒト由来の細胞におけるそれらの効率的な増殖によって証明されるように、ヒトから単離されたアデノウイルスと近縁である。しかし、ヒト及びチンパンジーアデノウイルスが近縁であるため、2つのウイルス種間の血清学的交差反応が起こり得る。

10

【0004】

標的に分子を効率的に送達し、その集団における選択されたアデノウイルスの血清型に対する既存の免疫の効果を最小限に抑えるベクターの需要がある。ヒトにおいて観察される既存の免疫の1つの態様は、液性免疫であり、アデノウイルスタンパク質に特異的な抗体の産生及び持続を引き起こし得る。アデノウイルスによって引き起こされる液性応答は、主に3つの主要なカプシド構造タンパク質：ファイバー、ペントン及びヘキソンに向けられる。

【0005】

本発明のベクター、組成物及び方法は、先行技術を超える1つ以上の下記の改善された特性、すなわち、より高い生産性、改善された免疫原性及び導入遺伝子発現の増加を含むがそれらに限定されない特性を有し得る。

20

【発明の概要】

【0006】

単離されたポリヌクレオチドが提供され、そのヌクレオチドは、以下：

(a) 配列番号1のアミノ酸配列を有するポリペプチド、

(b) 配列番号1のアミノ酸配列を有するポリペプチドの機能的誘導体であって、配列番号1のアミノ酸配列に対してその全長にわたって少なくとも80%同一のアミノ酸配列を有する機能的誘導体、及び、

(c) 配列番号3のアミノ酸配列を有するポリペプチド

からなる群より選択されるポリペプチドをコードする。

30

【0007】

また、以下：

(a) 配列番号1のアミノ酸配列を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド

、
(b) 配列番号1のアミノ酸配列を有するポリペプチドの機能的誘導体をコードするポリヌクレオチドであって、その機能的誘導体が配列番号1のアミノ酸配列に対してその全長にわたって少なくとも80%同一のアミノ酸配列を有する、ポリヌクレオチド、及び

(c) 配列番号3のアミノ酸配列を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチドからなる群より選択されるポリヌクレオチドを含む組換えポリヌクレオチドもまた提供される。

40

【0008】

また、以下：

(a) 配列番号1のアミノ酸配列を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド

、
(b) 配列番号1のアミノ酸配列を有するポリペプチドの機能的誘導体をコードするポリヌクレオチドであって、その機能的誘導体が配列番号1のアミノ酸配列に対してその全長にわたって少なくとも80%同一のアミノ酸配列を有する、ポリヌクレオチド、及び

(c) 配列番号3のアミノ酸配列を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチドからなる群より選択されるポリヌクレオチドを含む組換えベクターもまた提供される。

50

【0009】

また、以下：

- (a) 配列番号1のアミノ酸配列を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、
 - (b) 配列番号1のアミノ酸配列を有するポリペプチドの機能的誘導体をコードするポリヌクレオチドであって、その機能的誘導体が配列番号1のアミノ酸配列に対してその全長にわたって少なくとも80%同一のアミノ酸配列を有する、ポリヌクレオチド、
 - (c) 配列番号3のアミノ酸配列を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、
 - (d) 配列番号1のアミノ酸配列を有するポリペプチド、
 - (e) 配列番号1のアミノ酸配列を有するポリペプチドの機能的誘導体であって、配列番号1のアミノ酸配列に対してその全長にわたって少なくとも80%同一のアミノ酸配列を有する機能的誘導体、及び
 - (f) 配列番号3のアミノ酸配列を有するポリペプチド
- からなる群より選択される少なくとも1種のポリヌクレオチド又はポリペプチドを含む、組換えアデノウイルスもまた提供される。

10

【0010】

また、以下：

- (a) 配列番号1のアミノ酸配列を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、
 - (b) 配列番号1のアミノ酸配列を有するポリペプチドの機能的誘導体をコードするポリヌクレオチドであって、その機能的誘導体が配列番号1のアミノ酸配列に対してその全長にわたって少なくとも80%同一のアミノ酸配列を有する、ポリヌクレオチド、
 - (c) 配列番号3のアミノ酸配列を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、
 - (d) 配列番号1のアミノ酸配列を有するポリペプチド、
 - (e) 配列番号1のアミノ酸配列を有するポリペプチドの機能的誘導体であって、配列番号1のアミノ酸配列に対してその全長にわたって少なくとも80%同一のアミノ酸配列を有する機能的誘導体、
 - (f) 配列番号3のアミノ酸配列を有するポリペプチド、
 - (g) 上記の(a)、(b)又は(c)に記載されるようなポリヌクレオチドを含むベクター、及び
 - (h) 上記の(a)、(b)又は(c)に記載されるようなポリヌクレオチドを含む組換えアデノウイルス
- の少なくとも1種、及び薬学的に許容される賦形剤を含む組成物もまた提供される。

20

30

【0011】

また、以下：

- (a) 配列番号1のアミノ酸配列を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、
- (b) 配列番号1のアミノ酸配列を有するポリペプチドの機能的誘導体をコードするポリヌクレオチドであって、その機能的誘導体が配列番号1のアミノ酸配列に対してその全長にわたって少なくとも80%同一のアミノ酸配列を有する、ポリヌクレオチド、
- (c) 配列番号3のアミノ酸配列を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、
- (d) 配列番号1のアミノ酸配列を有するポリペプチド、
- (e) 配列番号1のアミノ酸配列を有するポリペプチドの機能的誘導体であって、配列番号1のアミノ酸配列に対してその全長にわたって少なくとも80%同一のアミノ酸配列を有する機能的誘導体、
- (f) 配列番号3のアミノ酸配列を有するポリペプチド、
- (g) 上記の(a)、(b)又は(c)に記載されるようなポリヌクレオチドを含むベク

40

50

ター、及び

(h) 上記の (a)、(b) 又は (c) に記載されるようなポリヌクレオチドを含む組換えアデノウイルス

の少なくとも1種、及び薬学的に許容される賦形剤を含む細胞もまた提供される。

【0012】

また、以下：

(a) 配列番号1のアミノ酸配列を有するポリペプチド、

(b) 配列番号1のアミノ酸配列を有するポリペプチドの機能的誘導体であって、配列番号1のアミノ酸配列に対してその全長にわたって少なくとも80%同一のアミノ酸配列を有する機能的誘導体、及び

10

(c) 配列番号3のアミノ酸配列を有するポリペプチド

からなる群より選択される単離されたアデノウイルスポリペプチドもまた提供される。

【0013】

また、配列番号6の配列を含む、若しくはその配列からなる単離されたポリヌクレオチド、ベクター、組換えアデノウイルス、組成物又は細胞もまた提供される。

【図面の簡単な説明】

【0014】

【図1-1】図1A~Cは、示されたサルアデノウイルス由来のファイバータンパク質配列のアラインメントを示す。ChAd3 (配列番号27)、PanAd3 (配列番号28)、ChAd17 (配列番号29)、ChAd19 (配列番号30)、ChAd24 (配列番号31)、ChAd155 (配列番号1)、ChAd11 (配列番号32)、ChAd20 (配列番号33)、ChAd31 (配列番号34)、PanAd1 (配列番号35)、PanAd2 (配列番号36)。

20

【図1-2】図1-1の続き。

【図1-3】図1-2の続き。

【図2】特定のChAd155 BAC及びプラスミドベクターの作製のための流れ図を示す。

【図3】C種 BACシャトル #1365の図を示す。

【図4】pArsChAd155 Ad5E4orf6-2 (#1490) の図を示す。

【図5】pChAd155/RSVの図を示す。

【図6】BAC ChAd155/RSVの図を示す。

【図7】HIV Gag導入遺伝子を発現しているChAd3及びChAd155ベクターの生産性(実験1)を示す。

30

【図8】HIV Gag導入遺伝子を発現しているChAd3及びChAd155ベクターの生産性(実験2)を示す。

【図9】RSV導入遺伝子を発現しているPanAd3及びChAd155ベクターの生産性を示す。

【図10】HIV Gag導入遺伝子を発現しているChAd3及びChAd155ベクターの発現レベルを示す。

【図11】HIV Gag導入遺伝子を発現しているPanAd3及びChAd155ベクターの発現レベル(ウェスタンブロット)を示す。

【図12】HIV Gag導入遺伝子を発現しているChAd3及びChAd155ベクターの免疫原性(IFN-ELISpot)を示す。

40

【図13】HIV Gag導入遺伝子を発現しているPanAd3及びChAd155ベクターの免疫原性(IFN-ELISpot)を示す。

【0015】

配列の説明

配列番号1 - ChAd155ファイバーのポリペプチド配列

配列番号2 - ChAd155ファイバーをコードするポリヌクレオチド配列

配列番号3 - ChAd155ペントンのポリペプチド配列

配列番号4 - ChAd155ペントンをコードするポリヌクレオチド配列

配列番号5 - ChAd155ヘキソンのポリペプチド配列

配列番号6 - ChAd155ヘキソンをコードするポリヌクレオチド配列

50

- 配列番号 7 - ChAd155#1434をコードするポリヌクレオチド配列
- 配列番号 8 - ChAd155#1390をコードするポリヌクレオチド配列
- 配列番号 9 - ChAd155#1375をコードするポリヌクレオチド配列
- 配列番号 10 - 野生型ChAd155をコードするポリヌクレオチド配列
- 配列番号 11 - ChAd155/RSVをコードするポリヌクレオチド配列
- 配列番号 12 - CASIプロモーターをコードするポリヌクレオチド配列
- 配列番号 13 - Ad5orf6プライマー1ポリヌクレオチド配列
- 配列番号 14 - Ad5orf6プライマー2ポリヌクレオチド配列
- 配列番号 15 - BAC/CHAd155 E1_TetO hCMV RpsL-Kanaプライマー1ポリヌクレオチド配列 10
- 配列番号 16 - BAC/CHAd155 E1_TetO hCMV RpsL-Kana (#1375)プライマー2ポリヌクレオチド配列
- 配列番号 17 - 1021-FW E4 Del Step1プライマーポリヌクレオチド配列
- 配列番号 18 - 1022-RW E4 Del Step1プライマーポリヌクレオチド配列
- 配列番号 19 - 1025-FW E4 Del Step2プライマーポリヌクレオチド配列
- 配列番号 20 - 1026-RW E4 Del Step2プライマーポリヌクレオチド配列
- 配列番号 21 - 91-SubMonte FW プライマーポリヌクレオチド配列
- 配列番号 22 - 890-BghPolyA RW プライマーポリヌクレオチド配列
- 配列番号 23 - CMVfor プライマーポリヌクレオチド配列
- 配列番号 24 - CMVrev プライマーポリヌクレオチド配列 20
- 配列番号 25 - CMVFAM-TAMRA qPCR プローブポリヌクレオチド配列
- 配列番号 26 - ウッドチャック肝炎ウイルス転写後調節因子(WPRE)ポリヌクレオチド配列
- 配列番号 27 - ChAd3のファイバータンパク質のアミノ酸配列
- 配列番号 28 - PanAd3のファイバータンパク質のアミノ酸配列
- 配列番号 29 - ChAd17のファイバータンパク質のアミノ酸配列
- 配列番号 30 - ChAd19のファイバータンパク質のアミノ酸配列
- 配列番号 31 - ChAd24のファイバータンパク質のアミノ酸配列
- 配列番号 32 - ChAd11のファイバータンパク質のアミノ酸配列
- 配列番号 33 - ChAd20のファイバータンパク質のアミノ酸配列 30
- 配列番号 34 - ChAd31のファイバータンパク質のアミノ酸配列
- 配列番号 35 - PanAd1のファイバータンパク質のアミノ酸配列
- 配列番号 36 - PanAd2のファイバータンパク質のアミノ酸配列
- 配列番号 37 - RSV F TMアミノ酸配列
- 配列番号 38 - HIV Gagポリヌクレオチド配列

【発明を実施するための形態】

【0016】

アデノウイルス

アデノウイルスは、3つの主要なタンパク質、ヘキソン(II)、ペントンベース(III)及びノブのあるファイバー(IV)を多数の他の微量タンパク質、VI、VIII、IX、IIIa及びIVa2とともに含む正20面体カプシドによる特徴的な形態を有する。ウイルスゲノムは直鎖状の二本鎖DNAである。ウイルスDNAは、高塩基性のタンパク質VII及び小ペプチドpX(以前はmuと呼ばれた)と密接に結び付いている。別のタンパク質、Vは、このDNA-タンパク質複合体とともにパッケージングされ、タンパク質VIを介してカプシドとの構造的結合を提供する。ウイルスはまた、ウイルスにコードされたプロテアーゼを包含し、これはいくつかの構造タンパク質をプロセッシングして成熟した感染性ウイルスを生じるために必要である。

【0017】

アデノウイルスゲノムは、よく特性解析されている。特定のオープンリーディングフレームに関して、アデノウイルスゲノムの全体構造には全般的保存性があり、例えばそれぞ

れのウイルスのE1A、E1B、E2A、E2B、E3、E4、L1、L2、L3、L4及びL5遺伝子の位置は同様に配置されている。アデノウイルスゲノムのそれぞれの末端は、逆方向末端反復（ITR）として知られる配列を含み、これはウイルス複製に必要である。ウイルスはまた、ウイルスにコードされたプロテアーゼを包含し、これは感染性ピリオンを生じるために必要ないくつかの構造タンパク質をプロセッシングするために必要である。アデノウイルスゲノムの構造は、宿主細胞の形質導入後にウイルス遺伝子が発現する順序に基づいて表される。より詳細には、ウイルス遺伝子は、転写がDNA複製の開始前に起こるか、又は開始後に起こるかによって、初期（E）又は後期（L）遺伝子と呼ばれる。形質導入の初期には、アデノウイルスのE1A、E1B、E2A、E2B、E3及びE4遺伝子が発現して、宿主細胞にウイルス複製の準備をさせる。感染の後期には、ウイルス粒子の構成成分をコードする後期遺伝子L1～L5の発現が活性化される。

10

【0018】

アデノウイルスは種特異的であり、異なる血清型、すなわち、抗体によって交差中和されないウイルスの種類が、様々な哺乳動物種から分離されている。例えば、50種以上の血清型がヒトから分離されており、それらは配列相同性及びそれらの赤血球を凝集させる能力に基づいて6つのサブグループ（A～F；BはB1とB2に更に分類される）に分類される（Tatsis及びErtl Molecular Therapy (2004) 10:616-629）。多数のアデノウイルスが、ヒト以外のサル、例えば、チンパンジー、ボノボ、アカゲザル及びゴリラ等から分離されており、それらは、ヘキソン又はファイバー配列に基づく系統発生関係に基づいて、同じヒトグループに分類される（Collocaら、(2012) Science Translational Medicine 4:1-9; Royら、(2004) Virology 324: 361-372; Royら、(2010) Journal of Gene Medicine 13:17-25）。

20

【0019】

ファイバータンパク質を含むアデノウイルスカプシドタンパク質及びこれらのタンパク質をコードするポリヌクレオチド

上記に概説されたように、アデノウイルスカプシドは、3つの主要なタンパク質、ヘキソン、ペントン及びファイバーを含む。ヘキソンは、カプシドの構成成分の大多数を占め、カプシドは240個の三量体ヘキソンカプソメア及び12個のペントンベースで構成される。ヘキソンは、3つの保存されたダブルバレル（double barrel）を有し、一方、その上端は3つのタワー（tower）を有し、それぞれのタワーはカプシドの大部分を形成するそれぞれのサブユニットからのループを含む。ヘキシソンの基部はアデノウイルス血清型の間で高度に保存されているが、一方、表面のループは可変である（Tatsis及びErtl Molecular Therapy (2004) 10:616-629）。

30

【0020】

ペントンは、ファイバーが付着する五量体のベースを形成するもう1つのアデノウイルスカプシドタンパク質である。三量体のファイバータンパク質は、カプシドの12個の頂点のそれぞれでペントンベースから突出しており、ノブのある棒状の構造である。他のほとんどの正20面体ウイルスのそれと比較したアデノウイルスカプシドの表面の顕著な違いは、長く細いファイバータンパク質の存在である。ファイバータンパク質の主な役割は、その細胞受容体との相互作用を介して細胞表面にウイルスカプシドを係留することである。

40

【0021】

多くのアデノウイルス血清型のファイバータンパク質は、共通の構造、すなわち、N-末端のテール（tail）、反復配列で作られた中央のシャフト（shaft）、及びC-末端の球状のノブドメイン（又は「ヘッド（head）」）を共有している。中央のシャフトドメインは、様々な数のリピートから成る。リピートは結び付いて、非常に固く安定した3本の撚り合わさったらせん状のストランド（strand）の伸長構造を形成する。シャフトは、N-末端のテールを球状のノブ構造とつなぎ、ノブ構造は標的細胞受容体との相互作用に関与する。アデノウイルスノブドメインの球状の性質は、側面及び先端方向に受容体を結合するための広い表面を与える。この構造の効果は、受容体結合部位をウイルスカプシドから遠く突出させることであり、その結果、比較的平坦なカプシド表面によって与えられる立

50

体障害からウイルスを解放している。

【 0 0 2 2 】

多くのアデノウイルス血清型のファイバーは同じ全体構造を有するが、それらは、それらの機能ならびに構造に影響を与える様々なアミノ酸配列を有する。例えば、ファイバーノブの表面上の多くの露出した領域は、容易に適応できる受容体結合部位を与える。ファイバーノブの球状の形は、受容体がノブの側面又はファイバーノブの上端に結合することを可能にする。これらの結合部位は通常、ヒトアデノウイルス間での保存性に乏しいストランドにつながっている表面に露出したループにある。これらのループ上の露出した側鎖は、その三次構造及び四次構造を保ちながら、ノブに様々な表面特性を与える。例えば、ノブ表面での静電ポテンシャル及び電荷分布は、Ad 8、Ad 19、及びAd 37でのpI約9からサブグループBアデノウイルスでのpI約5まで、ファイバーのノブ配列における幅広い等電点によって変化し得る。構造的に複雑なウイルスリガンドとして、ファイバータンパク質は、ウイルスカプシドから多くの方向及び距離（シャフト）で様々な結合表面（ノブ）の提示を可能にする。

10

【 0 0 2 3 】

いくつかの血清型の間で最も明らかな変異の1つは、ファイバーの長さである。研究によって、ファイバーのシャフトの長さは、ノブ及びウイルスのその標的受容体との相互作用に強い影響を及ぼすことが示された。更に、血清型の間でファイバータンパク質はまた、それらの折れ曲がる能力の点でも異なり得る。シャフトのリピートは非常に安定で不変の構造を形成するが、電子顕微鏡（EM）観察は、ファイバー中に異なるヒンジ（hinge）を示した。いくつかのアデノウイルス血清型ファイバーからのタンパク質配列の解析は、N-末端のテールから3番目のリピートでシャフトの反復配列中での中断を示し、これは、EMによって見られるような、シャフト中のヒンジの1つと強い相関がある。ファイバー中のヒンジはノブがウイルスカプシドに対して様々な方向をとることを可能にし、これは、ノブ上の受容体結合部位の的確な提示を必要としている受容体連結への立体障害を回避し得る。例えば、サブグループD Adの硬いファイバーは、それら自体が曲がることはできないため、ウイルス付着のために柔軟な受容体又は前に配置される部分（one prepositioned）を必要とする（Nicklinら Molecular Therapy 2005 12:384-393）。

20

【 0 0 2 4 】

異なるAd血清型に特異的な細胞受容体の同定及びそれらがどのように組織親和性に寄与するかの知見は、ファイバーの偽型化技術（pseudotyping technology）の使用によって達成されている。いくつかのサブグループのAdは、一次受容体としてCARを使用するが、多くのAdは別の一次受容体を使用しており、in vitro及びin vivoにおいて大きく異なる親和性をもたらしていることが明らかになってきている。これらの血清型のファイバーは、ファイバーのノブ内の正味電荷の違いとともに、ファイバーシャフトの剛性、ファイバーシャフトの長さ、ならびにCAR結合部位及びノブ又は推定HSPG結合モチーフの欠如などの、一次構造ならびに三次構造における明らかな違いを示す。別のファイバーシャフト及びノブによるAd 5粒子の偽型化は、その結果、重要な細胞結合ドメインを除去する機会を与え、加えて、Ad 5によって達成されるそれと比較して、規定の細胞型へのより効率的（且つ、より細胞選択的な可能性のある）導入遺伝子送達を可能にし得る。使用されるファイバーがヒト又は実験モデルにおいて、より低い血清陽性率を有するAdに由来する場合、ファイバーを偽型化したAd粒子の中和もまた減少させることができ、これは、ベクターの投与の成功に都合のよい状況である（NicklinらMolecular Therapy（2005）12:384-393）。更に、ヘキソン又はペントン単独ではなく、完全長のファイバーならびに単離されたファイバーのノブ領域は、樹状細胞の成熟を誘導することができ、強力なCD8+ T細胞応答の誘導と関連する（Molinier-FrenkelらJ. Biol. Chem.（2003）278:37175-37182）。総合すると、アデノウイルスファイバーは、少なくともアデノウイルスベクターの受容体結合及び免疫原性において重要な役割を果たす。

30

40

【 0 0 2 5 】

図1に示されるアラインメントは、グループCサルアデノウイルスのファイバータンバ

50

ク質間の違いを図示している。顕著な特徴は、これらのアデノウイルスのファイバー配列が、ChAd155のように長いファイバーを持つもの、又はChAd3のように短いファイバーを持つものに大別され得ることである。この長さの違いは、長いファイバーに対して短いファイバーの約321の位置での36アミノ酸の欠失による。加えて、短いファイバーと長いファイバーサブグループとの間で異なり、更に各サブグループ内で一致している、多数のアミノ酸置換がある。これらの違いの正確な機能はまだ解明されていないが、ファイバーの機能及び免疫原性を考えると、それらは重要である可能性が高い。ウイルス親和性の決定要因の1つはファイバーシャフトの長さであることが示されている。より短いシャフトを有するAd5ベクターは、CAR受容体に対するより低い結合効率及びより低い感染性を有することが実証されている (Ambriovic-Ristov A.ら: *Virology*. (2003) 312(2):425-33)。この機能障害は、細胞受容体への効率の低い付着をもたらす、より短いファイバーの剛性の増加の結果であると推測されている (Wu, E ら: *J Virol*. (2003) 77(13): 7225-7235)。これらの研究は、前述のより短いシャフトを有するファイバーを持つChAd3及びPanAd3と比較して、より長くより柔軟なファイバーを持つChAd155の改善された特性を説明し得る。

10

【0026】

本発明の1つの態様では、チンパンジーアデノウイルスChAd155の単離されたファイバー、ペントン及びヘキソンカプシドポリペプチド、ならびにチンパンジーアデノウイルスChAd155のファイバー、ペントン及びヘキソンカプシドポリペプチドをコードする単離されたポリヌクレオチドが提供される。

20

【0027】

3つのすべてのカプシドタンパク質は、低い血清陽性率に寄与することが期待され、従って、既存の中和抗体に対するアデノウイルスの親和性を抑制するため、例えば、低い血清陽性率を有する組換えアデノウイルスを製造するために、互いに独立して、又は組み合わせ使用され得る。このような組換えアデノウイルスは、少なくともChAd155由来のファイバータンパク質を有する、異なる血清型由来のカプシドタンパク質を有するキメラアデノウイルスであり得る。

【0028】

ChAd155ファイバーポリペプチド配列は、配列番号1に示される。

ChAd155ペントンポリペプチド配列は、配列番号3に示される。

ChAd155ヘキソンポリペプチド配列は、配列番号5に示される。

30

【0029】

ChAd155ファイバー若しくはその機能的誘導体のポリペプチド配列を含むポリペプチド、組換えアデノウイルス、組成物又は細胞

適切には、本発明の単離されたポリペプチド、組換えアデノウイルス、組成物又は細胞は、配列番号1のアミノ酸配列を有するポリペプチドを含む。

【0030】

適切には、本発明のポリペプチド、組換えアデノウイルス、組成物又は細胞は、配列番号1のアミノ酸配列を有するポリペプチドの機能的誘導体であるポリペプチドを含み、その機能的誘導体は、配列番号1のアミノ酸配列に対してその全長にわたって少なくとも80%同一のアミノ酸配列を有する。適切には、配列番号1のアミノ酸配列を有するポリペプチドの機能的誘導体は、配列番号1のアミノ酸配列に対してその全長にわたって少なくとも80%同一、例えば少なくとも85.0%同一、例えば少なくとも90%同一、例えば少なくとも91.0%同一、例えば少なくとも93.0%同一、例えば少なくとも95.0%同一、例えば少なくとも97.0%同一、例えば少なくとも98.0%同一、例えば少なくとも99.0%同一、例えば少なくとも99.2%同一、例えば少なくとも99.4%同一、例えば少なくとも99.5%同一、例えば少なくとも99.6%同一、例えば少なくとも99.8%同一、例えば少なくとも99.9%同一のアミノ酸配列を有する。あるいは、その機能的誘導体は、配列番号1と比較して130以下、より適切には120以下、より適切には110以下、より適切には100以下、より適切には90以下、より適切には80以下、より適切には70以下、より適切には60以下、より適切には5

40

50

0以下、より適切には40以下、より適切には30以下、より適切には20以下、より適切には10以下、より適切には5以下、より適切には4以下、より適切には3以下、より適切には2以下、より適切には1以下の付加、欠失又は置換を有する。

【0031】

適切には、本発明のポリペプチド、組換えアデノウイルス、組成物又は細胞は、以下：

(a) 配列番号3のアミノ酸配列を有するポリペプチド；若しくは

(b) 配列番号3のアミノ酸配列を有するポリペプチドの機能的誘導体であって、配列番号3のアミノ酸配列に対してその全長にわたって少なくとも50.0%同一のアミノ酸配列を有する機能的誘導体、

及び/又は

(a) 配列番号5のアミノ酸配列を有するポリペプチド；若しくは

(b) 配列番号5のアミノ酸配列を有するポリペプチドの機能的誘導体であって、配列番号5のアミノ酸配列に対してその全長にわたって少なくとも50%同一のアミノ酸配列を有する機能的誘導体、

をさらに含む。

【0032】

適切には、配列番号3のアミノ酸配列を有するポリペプチドの機能的誘導体は、配列番号3のアミノ酸配列に対してその全長にわたって少なくとも60.0%、例えば少なくとも70.0%、例えば少なくとも80.0%、例えば少なくとも85.0%、例えば少なくとも90.0%、例えば少なくとも91.0%同一、例えば少なくとも93.0%同一、例えば少なくとも95.0%同一、例えば少なくとも97.0%同一、例えば少なくとも98.0%同一、例えば少なくとも99.0%、例えば少なくとも99.2%、例えば少なくとも99.4%、例えば少なくとも99.5%同一、例えば少なくとも99.6%、例えば少なくとも99.7%同一、例えば少なくとも99.8%同一、例えば少なくとも99.9%同一のアミノ酸配列を有する。あるいは、その機能的誘導体は、配列番号3と比較して300以下、より適切には250以下、より適切には200以下、より適切には150以下、より適切には125以下、より適切には100以下、より適切には90以下、より適切には80以下、より適切には70以下、より適切には60以下、より適切には50以下、より適切には40以下、より適切には30以下、より適切には20以下、より適切には10以下、より適切には5以下、より適切には4以下、より適切には3以下、より適切には2以下、より適切には1以下の付加、欠失又は置換を有する。

【0033】

適切には、配列番号5のアミノ酸配列を有するポリペプチドの機能的誘導体は、配列番号5のアミノ酸配列に対してその全長にわたって少なくとも60.0%、例えば少なくとも70.0%、例えば少なくとも80.0%、例えば少なくとも85.0%、例えば少なくとも90.0%、例えば少なくとも91.0%同一、例えば少なくとも93.0%同一、例えば少なくとも95.0%同一、例えば少なくとも97.0%同一、例えば少なくとも98.0%同一、例えば少なくとも99.0%、例えば少なくとも99.2%、例えば少なくとも99.4%、例えば少なくとも99.5%同一、例えば少なくとも99.6%、例えば少なくとも99.7%同一、例えば少なくとも99.8%同一、例えば少なくとも99.9%同一のアミノ酸配列を有する。あるいは、その機能的誘導体は、配列番号5と比較して500以下、より適切には400以下、より適切には450以下、より適切には300以下、より適切には250以下、より適切には200以下、より適切には150以下、より適切には125以下、より適切には100以下、より適切には90以下、より適切には80以下、より適切には70以下、より適切には60以下、より適切には50以下、より適切には40以下、より適切には30以下、より適切には20以下、より適切には10以下、より適切には5以下、より適切には4以下、より適切には3以下、より適切には2以下、より適切には1以下の付加、欠失又は置換を有する。

【0034】

ChAd155ペントンのポリペプチド配列を含むポリペプチド、組換えアデノウイルス、組成物又は細胞

適切には、本発明のポリペプチド、組換えアデノウイルス、組成物又は細胞は、配列番

10

20

30

40

50

号3のアミノ酸配列を有するポリペプチドを含む。

【0035】

適切には、本発明のポリペプチド、組換えアデノウイルス、組成物又は細胞は、以下：

(a) 配列番号1のアミノ酸配列を有するポリペプチド；若しくは

(b) 配列番号1のアミノ酸配列を有するポリペプチドの機能的誘導体であって、配列番号1のアミノ酸配列に対してその全長にわたって少なくとも80%同一のアミノ酸配列を有する機能的誘導体、

及び/又は

(a) 配列番号5のアミノ酸配列を有するポリペプチド；若しくは

(b) 配列番号5のアミノ酸配列を有するポリペプチドの機能的誘導体であって、配列番号5のアミノ酸配列に対してその全長にわたって少なくとも60%同一のアミノ酸配列を有する機能的誘導体、

をさらに含む。

【0036】

適切には、配列番号1のアミノ酸配列を有するポリペプチドの機能的誘導体は、配列番号1のアミノ酸配列に対してその全長にわたって少なくとも60.0%同一、例えば少なくとも70.0%同一、例えば少なくとも80.0%同一、例えば少なくとも85.0%同一、例えば少なくとも87.0%同一、例えば少なくとも89.0%同一、例えば少なくとも91.0%同一、例えば少なくとも93.0%同一、例えば少なくとも95.0%同一、例えば少なくとも97.0%同一、例えば少なくとも98.0%同一、例えば少なくとも99.0%、例えば少なくとも99.2%、例えば少なくとも99.4%、例えば少なくとも99.5%同一、例えば少なくとも99.6%、例えば少なくとも99.8%同一、例えば少なくとも99.9%同一のアミノ酸配列を有する。あるいは、その機能的誘導体は、配列番号1と比較して130以下、より適切には120以下、より適切には110以下、より適切には100以下、より適切には90以下、より適切には80以下、より適切には70以下、より適切には60以下、より適切には50以下、より適切には40以下、より適切には30以下、より適切には20以下、より適切には10以下、より適切には5以下、より適切には4以下、より適切には3以下、より適切には2以下、より適切には1以下の付加、欠失又は置換を有する。

【0037】

適切には、配列番号5のアミノ酸配列を有するポリペプチドの機能的誘導体は、配列番号5のアミノ酸配列に対してその全長にわたって少なくとも60.0%、例えば少なくとも70.0%、例えば少なくとも80.0%、例えば少なくとも85.0%、例えば少なくとも90.0%、例えば少なくとも95.0%、例えば少なくとも97.0%、例えば少なくとも99.0%、例えば少なくとも99.0%、例えば少なくとも99.2%、例えば少なくとも99.4%、例えば少なくとも99.5%同一、例えば少なくとも99.6%、例えば少なくとも99.8%同一、例えば少なくとも99.9%同一のアミノ酸配列を有する。あるいは、その機能的誘導体は、配列番号5と比較して500以下、より適切には400以下、より適切には450以下、より適切には300以下、より適切には250以下、より適切には200以下、より適切には150以下、より適切には125以下、より適切には100以下、より適切には90以下、より適切には80以下、より適切には70以下、より適切には60以下、より適切には50以下、より適切には40以下、より適切には30以下、より適切には20以下、より適切には10以下、より適切には5以下、より適切には4以下、より適切には3以下、より適切には2以下、より適切には1以下の付加、欠失又は置換を有する。

【0038】

ChAd155ファイバー若しくはその機能的誘導体をコードするポリヌクレオチドを含む単離されたポリヌクレオチド、ベクター、組換えアデノウイルス、組成物又は細胞

適切には、本発明の単離されたポリヌクレオチド、ベクター、組換えアデノウイルス、組成物又は細胞は、配列番号1のアミノ酸配列を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを含む。適切には、そのポリヌクレオチドは、配列番号2の配列を有する。

【0039】

10

20

30

40

50

あるいは、本発明のポリヌクレオチド、ベクター、組換えアデノウイルス、組成物又は細胞は、配列番号1のアミノ酸配列を有するポリペプチドの機能的誘導体をコードするポリヌクレオチドを含み、その機能的誘導体は配列番号1のアミノ酸配列に対してその全長にわたって少なくとも80%同一のアミノ酸配列を有する。適切には、配列番号1のアミノ酸配列を有するポリペプチドの機能的誘導体は、配列番号1のアミノ酸配列に対してその全長にわたって少なくとも80%同一、例えば少なくとも85.0%同一、例えば少なくとも90%同一、例えば少なくとも91.0%同一、例えば少なくとも93.0%同一、例えば少なくとも95.0%同一、例えば少なくとも97.0%同一、例えば少なくとも98.0%同一、例えば少なくとも99.0%同一、例えば少なくとも99%同一、例えば少なくとも99.4%同一、例えば少なくとも99.6%同一、例えば少なくとも99.8%同一のアミノ酸配列を有する。あるいは、その機能的誘導体は、配列番号1と比較して130以下、より適切には120以下、より適切には110以下、より適切には100以下、より適切には90以下、より適切には80以下、より適切には70以下、より適切には60以下、より適切には50以下、より適切には40以下、より適切には30以下、より適切には20以下、より適切には10以下、より適切には5以下、より適切には4以下、より適切には3以下、より適切には2以下、より適切には1以下の付加、欠失又は置換を有する。

10

【0040】

適切には、本発明のポリヌクレオチド、ベクター、組換えアデノウイルス、組成物又は細胞は、以下：

(a) 配列番号3のアミノ酸配列を有するポリペプチド；若しくは

20

(b) 配列番号3のアミノ酸配列を有するポリペプチドの機能的誘導体であって、配列番号3のアミノ酸配列に対してその全長にわたって少なくとも50.0%同一のアミノ酸配列を有する機能的誘導体、及び/又は

(a) 配列番号5のアミノ酸配列を有するポリペプチド；若しくは

(b) 配列番号5のアミノ酸配列を有するポリペプチドの機能的誘導体であって、配列番号5のアミノ酸配列に対してその全長にわたって少なくとも50%同一のアミノ酸配列を有する機能的誘導体、

をコードするポリヌクレオチドをさらに含む。

【0041】

30

適切には、配列番号3のアミノ酸配列を有するポリペプチドの機能的誘導体は、配列番号3のアミノ酸配列に対してその全長にわたって少なくとも60.0%、例えば少なくとも70.0%、例えば少なくとも80.0%、例えば少なくとも85.0%、例えば少なくとも90.0%、例えば少なくとも91.0%同一、例えば少なくとも93.0%同一、例えば少なくとも95.0%同一、例えば少なくとも97.0%同一、例えば少なくとも98.0%同一、例えば少なくとも99.0%、例えば少なくとも99%、例えば少なくとも99.4%、例えば少なくとも99.6%、例えば少なくとも99.8%同一のアミノ酸配列を有する。あるいは、その機能的誘導体は、配列番号3と比較して300以下、より適切には250以下、より適切には200以下、より適切には150以下、より適切には125以下、より適切には100以下、より適切には90以下、より適切には80以下、より適切には70以下、より適切には60以下、より適切には50以下、より適切には40以下、より適切には30以下、より適切には20以下、より適切には10以下、より適切には5以下、より適切には4以下、より適切には3以下、より適切には2以下、より適切には1以下の付加、欠失又は置換を有する。

40

【0042】

適切には、配列番号5のアミノ酸配列を有するポリペプチドの機能的誘導体は、配列番号5のアミノ酸配列に対してその全長にわたって少なくとも60.0%、例えば少なくとも70.0%、例えば少なくとも80.0%、例えば少なくとも85.0%、例えば少なくとも90.0%、例えば少なくとも95.0%、例えば少なくとも97.0%、例えば少なくとも98.0%、例えば少なくとも99.0%、例えば少なくとも99.2%、例えば少なくとも99.4%、例えば少なくとも99.5%同一、例えば少なくとも99.6%、例えば99.7%同一、例えば少なくとも99.8%同一、

50

例えば99.9%同一のアミノ酸配列を有する。あるいは、その機能的誘導体は、配列番号5と比較して500以下、より適切には400以下、より適切には450以下、より適切には300以下、より適切には250以下、より適切には200以下、より適切には150以下、より適切には125以下、より適切には100以下、より適切には90以下、より適切には80以下、より適切には70以下、より適切には60以下、より適切には50以下、より適切には40以下、より適切には30以下、より適切には20以下、より適切には10以下、より適切には5以下、より適切には4以下、より適切には3以下、より適切には2以下、より適切には1以下の付加、欠失又は置換を有する。

【0043】

ChAd155ペントンをコードするポリヌクレオチドを含む単離されたポリヌクレオチド、ベクター、組換えアデノウイルス、組成物又は細胞

10

適切には、本発明の単離されたポリヌクレオチド、ベクター、組換えアデノウイルス、組成物又は細胞は、配列番号3のアミノ酸配列を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを含む。適切には、そのポリヌクレオチドは、配列番号4の配列を有する。

【0044】

適切には、本発明のポリヌクレオチド、ベクター、組換えアデノウイルス、組成物又は細胞は、以下：

(a) 配列番号1のアミノ酸配列を有するポリペプチド；若しくは

(b) 配列番号1のアミノ酸配列を有するポリペプチドの機能的誘導体であって、配列番号1のアミノ酸配列に対してその全長にわたって少なくとも50%同一のアミノ酸配列を有する機能的誘導体、及び/又は

20

(a) 配列番号5のアミノ酸配列を有するポリペプチド；若しくは

(b) 配列番号5のアミノ酸配列を有するポリペプチドの機能的誘導体であって、配列番号5のアミノ酸配列に対してその全長にわたって少なくとも50%同一のアミノ酸配列を有する機能的誘導体、をコードするポリヌクレオチドをさらに含む。

【0045】

適切には、配列番号1のアミノ酸配列を有するポリペプチドの機能的誘導体は、配列番号1のアミノ酸配列に対してその全長にわたって少なくとも60.0%同一、例えば少なくとも70.0%同一、例えば少なくとも80.0%同一、例えば少なくとも85.0%同一、例えば少なくとも87.0%同一、例えば少なくとも89.0%同一、例えば少なくとも91.0%同一、例えば少なくとも93.0%同一、例えば少なくとも95.0%同一、例えば少なくとも97.0%同一、例えば少なくとも98.0%同一、例えば少なくとも99.0%、例えば少なくとも99.2%、例えば少なくとも99.4%、例えば少なくとも99.5%同一、例えば少なくとも99.6%、例えば99.7%同一、例えば少なくとも99.8%同一、例えば99.9%同一のアミノ酸配列を有する。あるいは、その機能的誘導体は、配列番号1と比較して130以下、より適切には120以下、より適切には110以下、より適切には100以下、より適切には90以下、より適切には80以下、より適切には70以下、より適切には60以下、より適切には50以下、より適切には40以下、より適切には30以下、より適切には20以下、より適切には10以下、より適切には5以下、より適切には4以下、より適切には3以下、より適切には2以下、より適切には1以下の付加、欠失又は置換を有する。

30

40

【0046】

適切には、配列番号5のアミノ酸配列を有するポリペプチドの機能的誘導体は、配列番号5のアミノ酸配列に対してその全長にわたって少なくとも60.0%、例えば少なくとも70.0%、例えば少なくとも80.0%、例えば少なくとも85.0%、例えば少なくとも90.0%、例えば少なくとも95.0%、例えば少なくとも97.0%、例えば少なくとも98.0%、例えば少なくとも99.0%、例えば少なくとも99.2%、例えば少なくとも99.4%、例えば少なくとも99.5%同一、例えば少なくとも99.6%、例えば99.7%同一、例えば少なくとも99.8%同一、例えば99.9%同一のアミノ酸配列を有する。あるいは、その機能的誘導体は、配列番号5

50

と比較して500以下、より適切には400以下、より適切には450以下、より適切には300以下、より適切には250以下、より適切には200以下、より適切には150以下、より適切には125以下、より適切には100以下、より適切には90以下、より適切には80以下、より適切には70以下、より適切には60以下、より適切には50以下、より適切には40以下、より適切には30以下、より適切には20以下、より適切には10以下、より適切には5以下、より適切には4以下、より適切には3以下、より適切には2以下、より適切には1以下の付加、欠失又は置換を有する。

【 0 0 4 7 】

ChAd155骨格

本発明は、野生型、未改変のChAd155（配列番号10）及び改変されたChAd155の骨格構築物を含む、チンパンジーアデノウイルスChAd155の単離されたポリヌクレオチド配列を提供する。これらの改変された骨格構築物は、ChAd155#1434（配列番号7）、ChAd155#1390（配列番号8）及びChAd155#1375（配列番号9）を含む。ChAd155骨格は、例えば導入遺伝子の送達のための複製能を有する又は複製能を有さない組換えアデノウイルスの構築に使用され得る。

10

【 0 0 4 8 】

ChAd155野生型配列（配列番号10）の注釈は、以下に示される。

```

LOCUS       ChAd155                37830 bp    DNA        linear      10-JUN-2015
DEFINITION   Chimp adenovirus 155, complete genome.
COMMENT      Annotation according to alignment of ChAd155 against the human
              Adenovirus 2 reference strain NC_001405
              Two putative ORFs in the E3 region added manually
FEATURES             Location/Qualifiers
     source          1..37830
                     /organism="Chimpanzee adenovirus 155"
                     /mol_type="genomic DNA"
                     /acronym="ChAd155"
     repeat_region   1..101
                     /standard_name="ITR"
                     /rpt_type=inverted
     gene            466..1622
                     /gene="E1A"
     TATA_signal     466..471
                     /gene="E1A"
     prim_transcript 497..1622
                     /gene="E1A"
     CDS             join(577..1117,1231..1532)
                     /gene="E1A"
                     /product="E1A_280R"

```

20

30

CDS	join(577..979,1231..1532)	
	/gene="E1A"	
	/product="E1A_243R"	
polyA_signal	1600..1605	
	/gene="E1A"	
gene	1662..4131	
	/gene="E1B"	
TATA_signal	1662..1667	
	/gene="E1B"	
prim_transcript	1692..4131	
	/gene="E1B"	
CDS	1704..2267	
	/gene="E1B"	
	/product="E1B_19K"	10
CDS	2009..3532	
	/gene="E1B"	
	/product="E1B_55K"	
gene	3571..4131	
	/gene="IX"	
TATA_signal	3571..3576	
	/gene="IX"	
prim_transcript	3601..4131	
	/gene="IX"	
CDS	3628..4092	
	/gene="IX"	
	/product="IX"	
polyA_signal	4097..4102	
	/note="E1B, IX"	20
gene	complement(4117..27523)	
	/gene="E2B"	
prim_transcript	complement(4117..27494)	
	/gene="E2B"	
gene	complement(4117..5896)	
	/gene="IVa2"	
prim_transcript	complement(4117..5896)	
	/gene="IVa2"	
CDS	complement(join(4151..5487,5766..5778))	
	/gene="IVa2"	
	/product="E2B_IVa2"	
polyA_signal	complement(4150..4155)	
	/note="IVa2, E2B"	
CDS	complement(join(5257..8838,14209..14217))	
	/gene="E2B"	30
	/product="E2B_polymerase"	
gene	6078..34605	
	/gene="L5"	
gene	6078..28612	
	/gene="L4"	
gene	6078..22658	
	/gene="L3"	
gene	6078..18164	
	/gene="L2"	
gene	6078..14216	
	/gene="L1"	
TATA_signal	6078..6083	
	/note="L"	40
prim_transcript	6109..34605	
	/gene="L5"	
prim_transcript	6109..28612	
	/gene="L4"	
prim_transcript	6109..22658	
	/gene="L3"	
prim_transcript	6109..18164	
	/gene="L2"	
prim_transcript	6109..14216	

CDS	/gene="L1" join(8038..8457,9722..9742)	
CDS	/gene="L1" /product="L1_13.6K" complement(join(8637..10640,14209..14217))	
gene	/gene="E2B" /product="E2B_pTP" 10671..10832	
misc_RNA	/gene="VAI" 10671..10832	
gene	/gene="VAI" /product="VAI" 10902..11072	10
misc_RNA	/gene="VAII" 10902..11072	
CDS	/gene="VAII" /product="VAII" 11093..12352	
CDS	/gene="L1" /product="L1_52K" 12376..14157	
polyA_signal	/gene="L1" /product="L1_pIIIa" 14197..14202	
CDS	/gene="L1" 14254..16035	
CDS	/gene="L2" /product="L2_penton" 16050..16646	20
CDS	/gene="L2" /product="L2_pVII" 16719..17834	
CDS	/gene="L2" /product="L2_V" 17859..18104	
polyA_signal	/gene="L2" /product="L2_pX" 18143..18148	
CDS	18196..18951	
CDS	/gene="L3" /product="L3_pVI" 19063..21945	30
CDS	/gene="L3" /product="L3_hexon" 21975..22604	
polyA_signal	/gene="L3" /product="L3_protease" 22630..22635	
gene	complement(22632..27523)	
prim_transcript	/gene="E2A" complement(22632..27494)	
gene	/gene="E2A" complement(22632..26357)	
prim_transcript	/gene="E2A-L" complement(22632..26328)	40
polyA_signal	/gene="E2A-L" complement(22649..22654)	
CDS	/note="E2A, E2A-L" complement(22715..24367)	
	/gene="E2A" /note="DBP; genus-common; DBP family" /codon_start=1 /product="E2A"	

CDS	24405..26915 /gene="L4" /product="L4_100k"	
TATA_signal	complement (26352..26357) /gene="E2A-L"	
CDS	join (26602..26941,27147..27529) /gene="L4" /product="L4_33K"	
CDS	26602..27207 /gene="L4" /product="L4_22K"	
TATA_signal	complement (27518..27523) /note="E2A, E2B; nominal"	
CDS	27604..28287 /gene="L4" /product="L4_pVIII"	10
gene	27969..32686 /gene="E3B"	
gene	27969..31611 /gene="E3A"	
TATA_signal	27969..27974 /note="E3A, E3B"	
prim_transcript	27998..32686 /gene="E3B"	
prim_transcript	27998..31611 /gene="E3A"	
CDS	28288..28605 /gene="E3A" /product="E3 ORF1"	20
polyA_signal	28594..28599 /gene="L4"	
CDS	29103..29303 /gene="E3A"	
CDS	/product="E3 ORF2" 29300..29797 /gene="E3A"	
CDS	/product="E3 ORF3" 29826..30731 /gene="E3A"	
CDS	/product="E3 ORF4" 30728..31579 /gene="E3A"	30
CDS	/product="E3 ORF5" 31283..31579 /gene="E3A"	
polyA_signal	/product="E3 ORF6" 31578..31584 /gene="E3A"	
CDS	31591..31863 /gene="E3B"	
CDS	/product="E3 ORF7" 31866..32264 /gene="E3B"	
CDS	/product="E3 ORF8" 32257..32643 /gene="E3B"	40
polyA_signal	/product="E3 ORF9" 32659..32664 /gene="E3B"	
gene	complement (<32678..32838) /gene="U"	
CDS	complement (<32678..32838) /gene="U" /note="exon encoding C terminus unidentified; genus-common"	

CDS	/product="protein U" 32849..34585 /gene="L5"	
polyA_signal	/product="L5_fiber" 34581..34586 /gene="L5"	
gene	complement(34611..37520) /gene="E4"	
prim_transcript	complement(34611..37490) /gene="E4"	
polyA_signal	complement(34625..34630) /gene="E4"	
CDS	complement(join(34794..35069,35781..35954)) /gene="E4"	10
CDS	/product="E4 ORF7" complement(35070..35954) /gene="E4"	
CDS	/product="E4 ORF6" complement(35875..36219) /gene="E4"	
CDS	/product="E4 ORF4" complement(36235..36582) /gene="E4"	
CDS	/product="E4 ORF3" complement(36579..36971) /gene="E4"	
CDS	/product="E4 ORF2" complement(37029..37415) /gene="E4"	20
TATA_signal	/product="E4 ORF1" complement(37515..37520) /gene="E4"	
repeat_region	37740..37830 /standard_name="ITR" /rpt_type=inverted	

【 0 0 4 9 】

1つの実施形態では、配列番号7、8、9、10の配列の断片及びそれらの相補鎖、それらに相補的なcDNA及びRNAが提供される。適切には、断片は、少なくとも15ヌクレオチドの長さ、より適切には30ヌクレオチドの長さ、より適切には60ヌクレオチドの長さ、より適切には120ヌクレオチドの長さ、より適切には240ヌクレオチドの長さ、より適切には480ヌクレオチドの長さであり、機能的断片、すなわち、生物学的な目的のある断片を含む。例えば、機能的断片は、所望のアデノウイルス産物を発現することができる、又は組換えウイルスベクターの作製に有用であり得る。このような断片は、上記の遺伝子配列を含む。

30

【 0 0 5 0 】

本明細書に記載されるアデノウイルス核酸によってコードされる、タンパク質、酵素、及びその断片などのChAd155アデノウイルスの遺伝子産物が提供される。これらのタンパク質は、上記で特定されたオープンリーディングフレームによってコードされるもの、及び配列表に示されるポリヌクレオチドによってコードされるタンパク質を含む。

40

【 0 0 5 1 】

更なるChAd155ポリヌクレオチド及びポリペプチド

いくつかの実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、本発明のファイバーポリペプチド；ペントンポリペプチド；ヘキソンポリペプチド及びペントンポリペプチド；ヘキソンポリペプチド及びファイバーポリペプチド；ペントンポリペプチド及びファイバーポリペプチド；又はヘキソンポリペプチド、ペントンポリペプチド及びファイバーポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを含み；更なるアデノウイルスポリヌクレオチド、適切にはChAd155ポリヌクレオチドをさらに含み得る。従って、適切には、本発明のポリヌクレオチドは、以下の、先の注釈において提供された配列番号10に対する配列座標：

(a)アデノウイルス5'-逆方向末端反復(ITR)；

50

(b) アデノウイルスE1A領域、又はE1A_280R及びE1A_243R領域から選択されるその断片；

(c) アデノウイルスE1B若しくはIX領域、又はE1B_19K、E1B_55K及びIX領域からなる群より選択されるその断片；

(d) アデノウイルスE2B領域；又はE2B_pTP、E2B_ポリメラーゼ及びE2B_IVa2領域からなる群より選択されるその断片；

(e) アデノウイルスL1領域、又はL1_13.6K、L1_52K及びL1_pIIIaタンパク質からなる群より選択されるアデノウイルスタンパク質をコードするその断片；

(f) アデノウイルスL2領域若しくは本発明のペントントンパク質をコードするポリヌクレオチドを含むL2領域、又はL2_ペントントンパク質、L2_pVIIタンパク質、L2_Vタンパク質、及びL2_pXタンパク質からなる群より選択されるアデノウイルスタンパク質をコードするその断片；

(g) アデノウイルスL3領域若しくは本発明のヘキソントンパク質をコードするポリヌクレオチドを含むL3領域、又はL3_pVIタンパク質、L3_ヘキソントンパク質及びL3_プロテアーゼタンパク質からなる群より選択されるアデノウイルスタンパク質をコードするその断片；

(h) アデノウイルスE2A領域；

(i) アデノウイルスL4領域、又はL4_100kタンパク質、L4_33Kタンパク質、L4_22Kタンパク質及びタンパク質L4_VIIIからなる群より選択されるアデノウイルスタンパク質をコードするその断片；

(j) アデノウイルスE3領域、又はE3 ORF1、E3 ORF2、E3 ORF3、E3 ORF4、E3 ORF5、E3 ORF6、E3 ORF7、E3 ORF8、及びE3 ORF9からなる群より選択されるその断片；

(k) アデノウイルスL5領域、又は本発明のL5_ファイバーポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを含むL5領域；

(l) アデノウイルス（例えばAd5等）E4領域、又はE4 ORF7、E4 ORF6、E4 ORF4、E4 ORF3、E4 ORF2、及びE4 ORF1からなる群より選択されるその断片；特に前記E4領域のORF6；

(m) アデノウイルス3'-ITR；ならびに/あるいは

(n) アデノウイルスVAI又はVAII RNA領域、好ましくはChAd155以外のアデノウイルス由来、より好ましくはAd5由来のアデノウイルスVAI又はVAII RNA領域の1種以上を含む。

【0052】

定義

適切には、本発明のポリヌクレオチド又はポリペプチドは単離されている。「単離された」ポリヌクレオチドとは、その本来の環境から取り出されたものである。例えば、天然のポリヌクレオチドは、それが天然の系において共存する物質の一部又はすべてから分離された場合、単離されている。ポリヌクレオチドは、例えば、それが天然の環境の一部ではないベクターにクローニングされた場合、またはそれがcDNA中に含まれる場合、単離されていると見なされる。

【0053】

適切には、本発明のポリヌクレオチドは組換え体である。組換え体とは、ポリヌクレオチドが、クローニング、制限酵素切断（restriction）若しくはライゲーションステップ、又は自然界において見出されるポリヌクレオチドとは異なるポリヌクレオチドをもたらす他の方法の少なくとも1つの生成物であることを意味する。組換えアデノウイルスは、組換えポリヌクレオチドを含むアデノウイルスである。組換えベクターは、組換えポリヌクレオチドを含むベクターである。「組換えウイルス」は、元の組換えウイルスの子孫を含む。「組換えベクター」は、元の組換えベクターの複製物を含む。「組換えポリヌクレオチド」は、元の組換えポリヌクレオチドの複製物を含む。

【0054】

適切には、本発明のポリペプチド配列は、天然配列に対して少なくとも1つの変更を含む。適切には、本発明のポリヌクレオチド配列は、天然配列に対して少なくとも1つの変

10

20

30

40

50

更を含む。例えば、遺伝子工学技術によって異なる種（及びしばしば異なる属、亜科又は科）由来のプラスミドまたはベクター内に導入されたポリヌクレオチドは、異種ポリヌクレオチドである。その天然のコード配列から取り出され、天然では連結することが見出されないコード配列と機能的に連結しているプロモーターは、異種プロモーターである。ウイルス又はウイルスベクターのゲノム内にクローニングされており、ウイルスのゲノムが天然にはそれを含まない特異的な組換え部位は、異種組換え部位である。異種核酸配列はまた、アデノウイルスゲノムにおいて天然に見出される配列を含むが、アデノウイルスベクターの中で非天然の位置に配置される。

【0055】

通常、「異種の」とは、比較されている存在物の他の部分と遺伝子型で識別可能な存在物に由来することを意味する。異種核酸配列とは、天然に存在するアデノウイルスベクターの核酸配列から単離されない、それに由来しない、又はそれに基づかない任意の核酸配列を指す。「天然に存在する」とは、天然に見出される、合成によって作られていない、又は改変されていない配列を意味する。配列は、適切には起源遺伝子の正常な機能を破壊しないように、ある起源から単離されるが、（例えば、欠失、置換（突然変異）、挿入、又は他の変更によって）改変されている場合、起源に「由来」する。

【0056】

ポリペプチドの「機能的誘導体」とは、適切には、ポリペプチドの改変型を指し、例えば、ポリペプチドの1以上のアミノ酸が、欠失、挿入、改変及び/又は置換され得る。未改変のアデノウイルスカプシドタンパク質の誘導体は、例えば以下の場合：

(a) そのカプシド内に誘導体カプシドタンパク質を有するアデノウイルスが、未改変のカプシドタンパク質を有するアデノウイルスと比較して、実質的に同じ若しくはより低い血清陽性率を保持する場合、及び/又は

(b) そのカプシド内に誘導体カプシドタンパク質を有するアデノウイルスが、未改変のカプシドタンパク質を有するアデノウイルスと比較して、実質的に同じ若しくはより高い宿主細胞感染性を保持する場合、及び/又は

(c) そのカプシド内に誘導体カプシドタンパク質を有するアデノウイルスが、未改変のカプシドタンパク質を有するアデノウイルスと比較して、実質的に同じ若しくはより高い免疫原性を保持する場合、及び/又は

(d) そのカプシド内に誘導体カプシドタンパク質を有するアデノウイルスが、未改変のカプシドタンパク質を有するアデノウイルスと比較して、実質的に同じ若しくはより高いレベルの導入遺伝子生産性を保持する場合、機能的であると考えられる。

【0057】

上記の特性(a)~(d)は、適切には、下記の実施例の項に記載される方法を用いて測定され得る。

【0058】

適切には、ポリペプチド、ベクター又は組換えアデノウイルスは、ヒト集団において低い血清陽性率を有する。「低い血清陽性率」とは、ヒトアデノウイルス5(Ad5)と比較して低い既存の中和抗体レベルを有することを意味し得る。同様に、又は、その代わりに、「低い血清陽性率」とは、約20%より低い血清陽性率、約15%より低い血清陽性率、約10%より低い血清陽性率、約5%より低い血清陽性率、約4%より低い血清陽性率、約3%より低い血清陽性率、約2%より低い血清陽性率、約1%より低い血清陽性率又は検出不可な血清陽性率を意味し得る。血清陽性率は、Aste-Amezagaら、Hum. Gene Ther. (2004) 15(3):293-304に記載されるような方法を用いて、臨床的に意義のある中和力価を有する個体のパーセンテージ(50%中和力価>200と定義される)として測定され得る。

ポリペプチド、ペプチド及びタンパク質という用語は、本明細書において同じ意味で使用される。

【0059】

「サル」という用語は、一般的に非ヒト霊長類、例えば、旧世界ザル、新世界ザル、類

10

20

30

40

50

人猿及びテナガザルを含むことを意味する。詳細には、サルは、チンパンジー（Pan troglodyte）、ボノボ（Pan paniscus）及びゴリラ（Gorilla属）などの非ヒト類人猿を指し得る。類人猿以外のサルは、アカゲザル（Macaca mulatta）を含み得る。

【0060】

配列比較

2つの近縁のポリヌクレオチド又はポリペプチド配列の比較のために、第一配列と第二配列との間の「%同一性」が、標準設定を用いたBLAST（登録商標）（blast.ncbi.nlm.nih.govで利用可能、最終アクセス2015年3月9日）などのアラインメントプログラムを用いて計算され得る。%同一性は、一致した残基数を参照配列の残基数で割って100を掛けたものである。上記及び特許請求の範囲に示される%同一性の数字は、この方法によって計算されたパーセンテージである。%同一性の別の定義は、一致した残基数をアラインメントされた残基数で割って100を掛けたものである。別法には、アラインメント中のギャップ、例えば他方の配列に対する一方の配列での欠失が、スコアリングパラメーター（scoring parameter）中のギャップスコア又はギャップコストで説明されるギャップ法（gapped method）の使用が含まれる。更なる情報については、ftp.ncbi.nlm.nih.gov/pub/factsheets/HowTo_BLASTGuide.pdfで入手可能なBLAST（登録商標）ファクトシート、最終アクセス2015年3月9日を参照されたい。

【0061】

ポリヌクレオチド又はそれによってコードされるポリペプチドの機能性を保持する配列は、より厳密に一致している可能性が高い。ポリペプチド又はポリヌクレオチド配列は、それらがその全長にわたって100%配列同一性を共有する場合、他のポリペプチド又はポリヌクレオチド配列と同一若しくは一致していると言われる。

【0062】

配列間の「違い」とは、第一配列と比較した、第二配列のある位置での単一アミノ酸残基の挿入、欠失又は置換を指す。2つのポリペプチド配列は、1つ、2つ又はより多くのこのようなアミノ酸配列の違いを含み得る。その他の点では第一配列と同一（100%配列同一性）である第二配列中の挿入、欠失又は置換は、配列同一性のパーセントの減少をもたらす。例えば、同一配列が9アミノ酸残基の長さである場合、第二配列中の1つの置換は、88.9%の配列同一性をもたらす。同一配列が17アミノ酸残基の長さである場合、第二配列中の2つの置換は、88.2%の配列同一性をもたらす。同一配列が7アミノ酸残基の長さである場合、第二配列中の3つの置換は、57.1%の配列同一性をもたらす。第一及び第二ポリペプチド配列が9アミノ酸残基の長さで6個の同一残基を共有する場合、第一及び第二ポリペプチド配列は66%を超える同一性を共有する（第一及び第二ポリペプチド配列は、66.7%の同一性を共有する）。第一及び第二ポリペプチド配列が17アミノ酸残基の長さで16個の同一残基を共有する場合、第一及び第二ポリペプチド配列は94%を超える同一性を共有する（第一及び第二ポリペプチド配列は、94.1%の同一性を共有する）。第一及び第二ポリペプチド配列が7アミノ酸残基の長さで3個の同一残基を共有する場合、第一及び第二ポリペプチド配列は42%を超える同一性を共有する（第一及び第二ポリペプチド配列は、42.9%の同一性を共有する）。

【0063】

別法として、第一の参照ポリペプチド配列を第二の比較ポリペプチド配列と比較する目的で、第二配列を生じるために第一配列に引き起こされる付加、置換及び/又は欠失の数が確認され得る。付加とは、第一ポリペプチドの配列内への1つのアミノ酸残基の付加である（第一ポリペプチドのどちらかの末端での付加を含む）。置換とは、第一ポリペプチドの配列における1つのアミノ酸残基の1つの異なるアミノ酸残基での置換である。欠失とは、第一ポリペプチドの配列からの1つのアミノ酸残基の欠失である（第一ポリペプチドのどちらかの末端での欠失を含む）。

【0064】

第一の参照ポリヌクレオチド配列を第二の比較ポリヌクレオチド配列と比較する目的で、第二配列を生じるために第一配列に引き起こされる付加、置換及び/又は欠失の数が確

10

20

30

40

50

認められ得る。付加とは、第一ポリヌクレオチドの配列内への1つのヌクレオチド残基の付加である（第一ポリヌクレオチドのどちらかの末端での付加を含む）。置換とは、第一ポリヌクレオチドの配列における1つのヌクレオチド残基の1つの異なるヌクレオチド残基での置換である。欠失とは、第一ポリヌクレオチドの配列からの1つのヌクレオチド残基の欠失である（第一ポリヌクレオチドのどちらかの末端での欠失を含む）。

【0065】

適切には、本発明の配列中の置換は保存的置換であり得る。保存的置換は、置換されるアミノ酸と類似した化学的特性を有する別のアミノ酸によるアミノ酸の置換を含む（例えば、Stryerら、Biochemistry, 第5版2002, 44~49ページ参照）。好ましくは、保存的置換は、以下：(i) 別の異なる塩基性アミノ酸による塩基性アミノ酸の置換；(ii) 別の異なる酸性アミノ酸による酸性アミノ酸の置換；(iii) 別の異なる芳香族アミノ酸による芳香族アミノ酸の置換；(iv) 別の異なる非極性脂肪族アミノ酸による非極性脂肪族アミノ酸の置換；及び(v) 別の異なる極性無電荷アミノ酸による極性無電荷アミノ酸の置換、からなる群より選択される置換である。塩基性アミノ酸は、好ましくは、アルギニン、ヒスチジン、及びリジンからなる群より選択される。酸性アミノ酸は、好ましくは、アスパラギン酸又はグルタミン酸である。芳香族アミノ酸は、好ましくは、フェニルアラニン、チロシン及びトリプトファンからなる群より選択される。非極性脂肪族アミノ酸は、好ましくは、グリシン、アラニン、バリン、ロイシン、メチオニン及びイソロイシンからなる群より選択される。極性無電荷アミノ酸は、好ましくは、セリン、トレオニン、システイン、プロリン、アスパラギン及びグルタミンからなる群より選択される。保存的アミノ酸置換とは対照的に、非保存的アミノ酸置換は、上記の保存的置換(i)から(v)に該当しない任意のアミノ酸による1つのアミノ酸の交換である。

【0066】

ベクター及び組換えアデノウイルス

本発明のChAd155配列は、治療薬として、ならびに様々なベクター系、組換えアデノウイルス及び宿主細胞の構築に有用である。適切には、「ベクター」という用語は、野生型配列と比較して実質的に改変されている（例えば、遺伝子若しくは機能性領域が欠失及び/若しくは不活性化されている）、ならびに/あるいは、異種配列、すなわち、異なる起源から得られた核酸（「インサート」とも呼ばれる）を組み込み、細胞（例えば宿主細胞）に導入された際、挿入されたポリヌクレオチド配列を複製及び/又は発現する核酸を指す。例えば、インサートは本明細書に記載されるChAd155配列の全部又は一部であり得る。加えて、あるいは別法としては、ChAd155ベクターは、ウイルス遺伝子、例えばE1又は本明細書に記載される他のウイルス遺伝子若しくは機能性領域などの1以上の欠失又は不活性化を有するChAd155アデノウイルスであり得る。このようなChAd155は、異種配列を含んでも、含まなくてもよいが、しばしば「骨格」と呼ばれ、そのまま、又はベクターの更なる改変の開始点として使用され得る。

【0067】

ベクターは、裸のDNA、プラスミド、ウイルス、コスミド、ラムダベクターなどのファージベクター、BAC（細菌人工染色体）などの人工染色体、又はエピソームを含む任意の適切な核酸分子であり得る。あるいは、ベクターは、T7に適合した系（T7-compatible system）のような無細胞in vitro転写若しくは発現のための転写及び/又は発現ユニットであり得る。ベクターは、単独で、又は他のアデノウイルス配列若しくは断片と組み合わせ、又は非アデノウイルス配列由来の因子と組み合わせで使用され得る。ChAd155配列はまた、アンチセンス送達ベクター、遺伝子治療ベクター、またはワクチンベクターにおいても有用である。従って、ChAd155配列を含む遺伝子送達ベクター、及び宿主細胞が、更に提供される。

【0068】

「複製能を有する」アデノウイルスという用語は、細胞中に含まれるいかなる組換えヘルパータンパク質もなしに、宿主細胞中で複製できるアデノウイルスを指す。適切には、「複製能を有する」アデノウイルスは、以下の完全な又は機能的な必須の初期遺伝子：E1

A、E1B、E2A、E2B、E3及びE4を含む。特定の動物から分離された野生型のアデノウイルスは、その動物において複製能を有する。

【0069】

「複製能を有さない」あるいは「複製欠損の」アデノウイルスという用語は、少なくとも機能的欠失（又は「機能喪失」突然変異）、すなわちそれを完全に除去することなく遺伝子の機能を損なう欠失又は突然変異、例えば人為的な終止コドンの導入、活性部位若しくは相互作用ドメインの欠失若しくは突然変異、遺伝子の調節配列等の突然変異若しくは欠失、又は、ウイルス複製に必須な遺伝子産物をコードする遺伝子、例えばE1A、E1B、E2A、E2B、E3及びE4より選択される1種以上のアデノウイルス遺伝子（例えばE3 ORF1、E3 ORF2、E3 ORF3、E3 ORF4、E3 ORF5、E3 ORF6、E3 ORF7、E3 ORF8、E3 ORF9、E4 ORF7、E4 ORF6、E4 ORF4、E4 ORF3、E4 ORF2及び/若しくはE4 ORF1）などの完全除去、を有するように操作されているために、複製する能力がないアデノウイルスを指す。特に適切には、E1ならびに任意選択でE3及び/又はE4が欠失している。欠失している場合、上記の欠失遺伝子領域は、別の配列に対する%同一性を決定する際、適切にはアラインメントでは考慮されない。

【0070】

本発明は、治療又はワクチンの目的のいずれかで、タンパク質、適切には異種タンパク質を細胞に送達するベクター、例えば組換えアデノウイルス等を提供する。ベクターは、裸のDNA、ファージ、トランスポゾン、コスミド、エピソーム、プラスミド、又はウイルスなどの任意の遺伝因子を含み得る。このようなベクターは、本明細書に開示されるようなChAd155のDNA及びミニ遺伝子（minigene）を含む。「ミニ遺伝子」（又は「発現カセット」）とは、選択された異種遺伝子（導入遺伝子）ならびに宿主細胞において遺伝子産物の翻訳、転写及び/又は発現を行うために必要な他の調節因子の組合せを意味する。

【0071】

通常、ChAd155由来のアデノウイルスベクターは、ミニ遺伝子が、選択されたアデノウイルス遺伝子本来の領域に他のアデノウイルス配列を含む核酸分子中に位置するように設計される。ミニ遺伝子は、既存遺伝子領域内に挿入されて、必要であれば、その領域の機能を破壊し得る。あるいは、ミニ遺伝子は、部分的に又は完全に欠失しているアデノウイルス遺伝子の部位に挿入され得る。例えば、ミニ遺伝子は、E1A、E1B、E2A、E2B、E3及びE4からなる群より選択されるゲノム領域の少なくとも1種の遺伝子の機能を失わせる突然変異、挿入又は欠失の部位に位置し得る。「機能を失わせる」という用語は、遺伝子領域がもはや機能的な遺伝子発現の産物を産生できないように、十分な量の遺伝子領域が除去される、又は他の方法で破壊されることを意味する。必要であれば、遺伝子領域全体が除去され得る（そして適切にはミニ遺伝子で置換される）。

【0072】

例えば、組換えウイルスの生成に有用なベクターの作製のために、ベクターは、ミニ遺伝子、ならびにアデノウイルスゲノムの5'末端若しくはアデノウイルスゲノムの3'末端、又はアデノウイルスゲノムの5'末端及び3'末端の両方を含み得る。アデノウイルスゲノムの5'末端は、パッケージングならびに複製に必要な5'シス因子；すなわち、（複製の起点として機能する）5' ITR配列、並びに（直鎖状のAdゲノムのパッケージングに必要な配列及びE1プロモーターのエンハンサー因子を含む）天然の5'パッケージングエンハンサードメインを含む。アデノウイルスゲノムの3'末端は、パッケージング及びカプシド形成に必要な3'シス因子（ITRなど）を含む。適切には、組換えアデノウイルスは5'及び3'アデノウイルスシス因子の両方を含み、ミニ遺伝子（適切には導入遺伝子を含んでいる）は5'及び3'アデノウイルス配列の間に位置する。ChAd155に基づくアデノウイルスベクターはまた、更なるアデノウイルス配列をも含み得る。

【0073】

適切には、ChAd155に基づくベクターは、本発明のアデノウイルスChAd155ゲノムに由来する1種以上のアデノウイルス因子を含む。1つの実施形態では、ベクターは、ChAd155由来のアデノウイルスITR、及び同じアデノウイルス血清型由来の更なるアデノウイルス配

10

20

30

40

50

列を含む。別の実施形態では、ベクターは、ITRを供給するものとは異なるアデノウイルス血清型に由来するアデノウイルス配列を含む。

【0074】

本明細書において定義される場合、偽型 (pseudotyped) アデノウイルスとは、アデノウイルスのカプシドタンパク質が、ITRを供給するアデノウイルスとは異なるアデノウイルスに由来するアデノウイルスを指す。

【0075】

更に、本明細書に記載されるアデノウイルスを用い、当業者にとって既知の技術 (例えば、US 7,291,498) を用いて、キメラ又はハイブリッドアデノウイルスが構築され得る。

【0076】

本発明のベクター中に存在するITR及び他の任意のアデノウイルス配列は、多くの供給先から得られ得る。様々なアデノウイルス株が、アメリカン・タイプ・カルチャー・コレクション (American Type Culture Collection)、Manassas, Virginiaから入手可能であり、又は要求に応じて様々な商業的及び公共的供給先から入手可能である。更に、多くのこのような株の配列は、例えばPubMed及びGenBankなどの様々なデータベースから利用可能である。他のチンパンジー又はヒトアデノウイルスから作製された相同のアデノウイルスベクターは、既刊文献 (例えば、US 5,240,846) に記載されている。Ad5型 (GenBank受入番号M73370) など、多くのアデノウイルス型のDNA配列はGenBankから利用可能である。アデノウイルス配列は、例えば血清型2、3、4、7、12及び40など、更に任意の現在同定されているヒト型などの、任意の既知のアデノウイルス血清型から得ることができる。同様に、ヒト以外の動物 (例えば、サル) に感染することが知られているアデノウイルスもまた、本発明のベクター構築物に使用され得る (例えば、US 6,083,716)。ウイルス配列、ヘルパーウイルス (必要であれば)、及び組換えウイルス粒子、ならびに本明細書に記載されるベクターの構築に使用される他のベクター成分及び配列は、以下に記載されるように得ることができる。

【0077】

配列、ベクター及びアデノウイルスの作製

本発明の配列は、組換えによる作製、化学合成、または他の合成方法を含む任意の適切な方法によって作製され得る。適切な作製技術は、当業者によく知られている。別法として、ペプチドもまた周知の固相ペプチド合成法によって合成され得る。

【0078】

アデノウイルスプラスミド (又は他のベクター) は、アデノウイルスベクターを作製するために使用され得る。1つの実施形態では、アデノウイルスベクターは、複製能を有さないアデノウイルス粒子である。1つの実施形態では、アデノウイルス粒子は、E1A及び/又はE1B遺伝子中の欠失によって複製不能にされている。別法では、アデノウイルスは、任意選択でE1A及び/又はE1B遺伝子を保持しながら、別の手段によって複製不能にされている。同様に、いくつかの実施形態では、ベクターに対する免疫応答の減少は、E2B及び/又はDNAポリメラーゼ遺伝子中の欠失によって達成され得る。アデノウイルスベクターはまた、アデノウイルスゲノムへの他の突然変異、例えば、他の遺伝子中の温度感受性変異又は欠失を含み得る。他の実施形態では、アデノウイルスベクター中に完全なE1A及び/又はE1B領域を保持することが望ましい。このような完全なE1領域は、アデノウイルスゲノム中のその本来の位置にあってもよく、又は天然のアデノウイルスゲノム中の欠失部位 (例えば、E3領域中) に置かれてもよい。

【0079】

哺乳動物 (例えばヒト等) の細胞に遺伝子を送達するためのアデノウイルスベクターの構築では、様々な改変アデノウイルス核酸配列がベクター内で使用され得る。例えば、アデノウイルス遅延初期遺伝子 (delayed early gene) E3の全部又は一部は、組換えウイルスの一部を形成するアデノウイルス配列から除去され得る。E3の機能は、組換えウイルス粒子の機能及び生産に重要ではないと考えられている。E4遺伝子の少なくともORF6領域の欠失、より望ましくは、この領域の機能の余剰性のため、E4領域全体の欠失を有するアデ

10

20

30

40

50

ノウイルスベクターもまた構築され得る。本発明の更に別のベクターは、遅延初期遺伝子E2Aに欠失を含む。欠失はまた、アデノウイルスゲノムの任意の後期遺伝子L1～L5にも作られ得る。同様に、中間遺伝子(intermediate gene)IX及びIVa2中の欠失は、いくつかの目的のために有用であり得る。他の欠失は、他のアデノウイルス構造遺伝子又は非構造遺伝子に作られ得る。上記で議論された欠失は個別に使用され得る。すなわち、本明細書に記述されるような使用のためのアデノウイルス配列は単一領域のみに欠失を含み得る。あるいは、それらの生物学的活性を破壊するのに有効な遺伝子全体又はその一部の欠失は、任意の組合せで使用され得る。例えば、1つの例示的なベクターでは、アデノウイルス配列は、E3の欠失の有無にかかわらず、E1遺伝子及びE4遺伝子の欠失、又はE1、E2A及びE3遺伝子の欠失、又はE1及びE3遺伝子の欠失、又はE1、E2A及びE4遺伝子の欠失などを有し得る。任意の1種以上のE遺伝子は、アデノウイルスの異なる株から供給されるE遺伝子(又は1種以上のE遺伝子オープンリーディングフレーム)と適切に置換され得る。特に適切には、ChAd155 E1及びE3遺伝子は欠失しており、ChAd155 E4遺伝子はE4Ad5orf6に置換される。上記で議論されたように、このような欠失及び/又は置換は、望ましい結果を得るために、温度感受性変異のような他の突然変異と組み合わせて使用され得る。

10

【0080】

1種以上の必須アデノウイルス配列(例えば、E1A、E1B、E2A、E2B、E4 ORF6、L1、L2、L3、L4及びL5)を欠くアデノウイルスベクターは、ウイルスの感染性及びアデノウイルス粒子の増殖に必要とされる、欠けているアデノウイルス遺伝子産物の存在下で培養され得る。これらのヘルパー機能は、アデノウイルスベクターを、1種以上のヘルパー構築物(例えば、プラスミド若しくはウイルス)又はパッケージング宿主細胞の存在下で培養することによって提供され得る。

20

【0081】

複製能を有さないベクターの補完

上述の任意の遺伝子に欠失のある組換えアデノウイルスを産生するために、欠失遺伝子領域の機能は、ウイルスの複製及び感染性に必須ならば、ヘルパーウイルス又は細胞株、すなわち、補完若しくはパッケージング細胞株によって組換えウイルスに供給されなければならない。

【0082】

ヘルパーウイルス

ミニ遺伝子を運ぶために使用されるウイルスベクターのアデノウイルス遺伝子の内容に応じて、ミニ遺伝子を含む感染性組換えウイルス粒子の産生に必要な十分なアデノウイルス遺伝子配列を供給するために、ヘルパーアデノウイルス又は複製しないウイルス断片が使用され得る。有用なヘルパーウイルスは、アデノウイルスベクター構築物中に存在せず、及び/又はベクターがトランスフェクトされるパッケージング細胞株によって発現されない選択されたアデノウイルス遺伝子配列を含む。1つの実施形態では、ヘルパーウイルスは複製欠損であり、適切には本明細書に記載される1以上の配列に加えてアデノウイルス遺伝子を含む。このようなヘルパーウイルスは、適切にはE1を発現している(及び、任意選択で、更にE3を発現している)細胞株とともに使用される。

30

【0083】

ヘルパーウイルスは、任意選択でリポーター遺伝子を含み得る。多くのこのようなりポーター遺伝子は、当技術分野で知られており、また本明細書に記載されている。アデノウイルスベクター上の導入遺伝子とは異なる、ヘルパーウイルス上のリポーター遺伝子の存在は、アデノウイルスベクターとヘルパーウイルスとの両方を別々に観測することを可能にする。このリポーターは、精製時に、結果として生じる組換えウイルスとヘルパーウイルスとの分離を可能にするために使用される。

40

【0084】

補完細胞株

多くの状況において、ウイルスの複製及び感染性に必須な1種以上の欠けている遺伝子、例えばヒトE1など、を発現している細胞株は、チンパンジーアデノウイルスベクターを

50

トランス補完 (transcomplement) するために使用され得る。本発明のチンパンジーアデノウイルス配列と現在入手可能なパッケージング細胞に見られるヒトアデノウイルス配列との間の多様性のため、現在のヒトE1含有細胞の使用は、複製及び産生過程の際に複製能を有するアデノウイルスの生成を妨げるので、これは特に有益である。

【0085】

あるいは、必要であれば、選択された親細胞株での発現のためのプロモーターの転写制御下で、少なくともChAd155由来のE1遺伝子を発現するパッケージング細胞または細胞株を作製するために、本明細書において提供される配列を利用し得る。この目的のために、誘導性プロモーター又は構成的プロモーターが使用され得る。このようなプロモーターの例は、本明細書の他の部分に詳細に記載されている。親細胞は、任意の所望のChAd155遺伝子を発現する新規細胞株の作製のために選択される。限定はされないが、このような親細胞株は、数ある中でも、HeLa [ATCCアクセッション番号CCL 2]、A549 [ATCC寄託番号CCL 185]、HEK 293、KB [CCL 17]、Detroit [例えば、Detroit 510, CCL 72]及びWI-38 [CCL 75]細胞であり得る。これらの細胞株はすべて、アメリカン・タイプ・カルチャー・コレクション (American Type Culture Collection)、10801 University Boulevard, Manassas, Virginia 20110-2209から入手可能である。

10

【0086】

このようなE1発現細胞株は、組換えアデノウイルスE1欠失ベクターの作製に有用である。加えて、又は別法として、1種以上のアデノウイルス遺伝子産物、例えば、E1A、E1B、E2A、E3及び/若しくはE4を発現する細胞株は、組換えウイルスベクターの作製に使用されるものと基本的に同じ方法を用いて構築され得る。このような細胞株は、それらの産物をコードする必須遺伝子に欠失のあるアデノウイルスベクターをトランス補完する (transcomplement) ために、又はヘルパー依存性ウイルス (例えば、アデノ随伴ウイルス) のパッケージングに必要なヘルパー機能を提供するために利用され得る。宿主細胞の調製は、選択されたDNA配列の組み立て (Assembly) などの技術を含む。

20

【0087】

別の可能性では、必須アデノウイルス遺伝子産物は、アデノウイルスベクター及び/又はヘルパーウイルスによってトランスで (in trans) 供給される。このような例では、適切な宿主細胞は、原核細胞 (例えば、細菌細胞)、ならびに昆虫細胞、酵母細胞、及び哺乳動物細胞などの真核細胞を含む、任意の生物有機体から選択され得る。

30

【0088】

宿主細胞は、A549、WEHI、3T3、1011/2、HEK 293細胞又はPer.C6 (両方とも機能的なアデノウイルスE1を発現する) [Fallaux, FJら、(1998), Hum Gene Ther, 9:1909-1917]、Saos、C2C12、L細胞、HT1080、HepG2、ならびにヒト、サル、マウス、ラット、ウサギ、及びハムスターなどの哺乳動物由来の初代線維芽細胞、肝細胞及び筋芽細胞を含むが、それらに限定されない任意の哺乳動物種の細胞から選択され得る。

【0089】

特に適切な補完細胞株はProcell92細胞株である。Procell92細胞株は、アデノウイルスE1遺伝子を発現するHEK 293細胞を基にして、ヒトホスホグリセリン酸キナーゼ-1 (PGK) プロモーターの制御下にあるTetリプレッサー、及びG418-耐性遺伝子でトランスフェクトされている (VitelliらPLOS One (2013) 8(e55435):1-9)。Procell92.Sは、懸濁条件下での増殖に適しており、毒性タンパク質を発現するアデノウイルスベクターの産生に有用である (www.okairos.com/e/inner.php?m=00084, 最終アクセス2015年4月13日)。

40

【0090】

ウイルス粒子の組み立て (Assembly) 及び細胞株のトランスフェクション

通常、ミニ遺伝子を含むベクターをトランスフェクションによって送達する場合、ベクターは、約 1×10^4 細胞 ~ 約 1×10^{13} 細胞、好ましくは約 10^5 細胞に対して、約 $5 \mu\text{g}$ ~ 約 $100 \mu\text{g}$ DNA、好ましくは約 $10 \mu\text{g}$ ~ 約 $50 \mu\text{g}$ DNAの量で送達される。しかし、宿主細胞に対するベクターDNAの相対量は、選択したベクター、送達方法及び選択した宿主細胞などの要因を考慮して調整され得る。

50

【0091】

宿主細胞へのベクターの導入は、トランスフェクション及び感染を含む当技術分野において既知の任意の方法によって達成され得る。1以上のアデノウイルス遺伝子は、宿主細胞のゲノム内に安定に組み込まれてもよく、エピソームとして安定に発現されてもよく、又は一過性に発現されてもよい。遺伝子産物はすべて、一過性にエピソーム上で若しくは安定に組み込まれて発現されてもよく、又は、遺伝子産物の一部は安定に発現され、他の遺伝子産物は一過性に発現されてもよい。

【0092】

ベクターの宿主細胞への導入はまた、当業者にとって既知の技術を用いて達成され得る。適切には、標準的なトランスフェクション技術、例えば、CaPCトランスフェクション又はエレクトロポレーションが用いられる。

10

【0093】

様々な中間プラスミド内へのアデノウイルスの選択されたDNA配列（ならびに導入遺伝子及び他のベクター因子）の組み立て（Assembly）、ならびに組換えウイルス粒子を産生するためのプラスミド及びベクターの使用はすべて、従来技術を用いて達成される。このような技術は、cDNAの従来クローニング技術、アデノウイルスゲノムの重複オリゴヌクレオチド配列の使用、ポリメラーゼ連鎖反応、及び所望のヌクレオチド配列を提供する任意の適切な方法を含む。標準的なトランスフェクション及び共トランスフェクション技術、例えば、CaPC沈殿法が用いられる。使用される他の従来法は、ウイルスゲノムの相同組換え、寒天重層中のウイルスのプラーク形成、シグナル発生を測定する方法などを含む。

20

【0094】

例えば、望ましいミニ遺伝子含有ウイルスベクターの構築及び組み立て（Assembly）の後に、ベクターはヘルパーウイルスの存在下でパッケージング細胞株内にin vitroでトランスフェクトされる。ヘルパー配列とベクター配列との間で相同組換えが起こり、それは、ベクター内のアデノウイルス-導入遺伝子配列が複製され、ピリオンカプシド内にパッケージングされることを可能にし、組換えウイルスベクター粒子を生じさせる。結果として生じる組換えアデノウイルスは、選択された導入遺伝子の選択された細胞への導入に有用である。パッケージング細胞株内で増殖した組換えウイルスによるin vivo実験では、本発明のE1欠失組換えアデノウイルスベクターは、非サル哺乳動物、好ましくはヒト、細胞への導入遺伝子の導入における有用性を実証する。

30

【0095】

導入遺伝子

導入遺伝子は、その導入遺伝子と隣接しているベクター配列に対して異種の、目的のタンパク質をコードする核酸配列である。核酸コード配列は、導入遺伝子の宿主細胞内での転写、翻訳、及び/又は発現を可能にするように、調節成分と機能的に連結している。

【0096】

導入遺伝子配列の構成は、結果として生じるベクターが用いられる用途によって異なる。例えば、導入遺伝子は治療用導入遺伝子又は免疫原性導入遺伝子であり得る。あるいは、導入遺伝子配列は、リポーター配列を含んでもよく、それは発現時に検出可能なシグナルを生じる。このようなりポーター配列は、 β -ラクタマーゼ、 β -ガラクトシダーゼ（LacZ）、アルカリフォスファターゼ、チミジンキナーゼ、緑色蛍光タンパク質（GFP）、クロラムフェニコールアセチルトランスフェラーゼ（CAT）、ルシフェラーゼ、例えばCD2、CD4、CD8、インフルエンザ血球凝集素タンパク質を含む膜結合タンパク質、及びそれに対する高親和性抗体が存在する、又は従来方法によって産生され得る、当技術分野においてよく知られている他のタンパク質、及び特に血球凝集素若しくはMyc由来の抗原タグドメインに適切に融合された膜結合タンパク質を含む融合タンパク質、をコードするDNA配列を含むが、それらに限定されない。これらのコード配列は、それらの発現を行わせる調節因子と連結している場合、従来方法によって検出可能なシグナルをもたらす、それらの方法は、酵素アッセイ、放射線アッセイ、比色アッセイ、蛍光アッセイ又は他の分光ア

40

50

ッセイ、蛍光活性化細胞選別アッセイ、ならびに酵素結合免疫吸着アッセイ (ELISA)、放射免疫測定 (RIA) 及び免疫組織化学などの免疫アッセイを含む。

【0097】

1つの実施形態では、導入遺伝子は、生物学及び医学において有用な産物をコードする非マーカ配列、例えば、タンパク質、RNA、酵素、若しくは触媒RNAなどの、治療用導入遺伝子又は免疫原性導入遺伝子である。望ましいRNA分子は、tRNA、dsRNA、リボソームRNA、触媒RNA、及びアンチセンスRNAを含む。有用なRNA配列の一例は、処理された動物において標的核酸配列の発現を消去する配列である。

【0098】

導入遺伝子は、例えば、遺伝的欠損の治療のため、癌の治療薬若しくはワクチンとして、免疫応答の誘導のため、及び/又は予防ワクチンの目的のために使用され得る。本明細書において用いられる場合、免疫応答の誘導とは、タンパク質に対するT細胞及び/又は液性免疫応答を誘導するタンパク質の能力を指す。

【0099】

調節因子

導入遺伝子に加えて、ベクターはまた、プラスミドベクターでトランスフェクトされた細胞若しくは本発明によって作製されたウイルスに感染した細胞での、その転写、翻訳及び/又は発現を可能にするように、導入遺伝子に機能的に連結している従来の制御因子をも含む。本明細書において用いられる場合、「機能的に連結している」配列は、目的の遺伝子と隣接している発現制御配列、及びトランスで又は距離を置いて目的の遺伝子を制御するように作用する発現制御配列の両方を含む。

【0100】

発現制御配列は、適切な転写開始配列、終止配列、プロモーター及びエンハンサー配列；効果的なRNAプロセッシングシグナル、例えば、スプライシングシグナル及びウサギγ-グロビンpolyAを含むポリアデニル化 (poly A) シグナルなど；細胞質mRNAを安定化する配列；翻訳効率を向上させる配列 (例えば、コザックコンセンサス配列)；タンパク質安定性を向上させる配列；ならびに必要であれば、コードされる産物の分泌を促進する配列を含む。数ある配列の中でも特に、キメライントロン (chimeric intron) が使用され得る。

【0101】

いくつかの実施形態では、ウッドチャック肝炎ウイルス転写後調節因子 (WPRE) (Zuffreyら (1999) J Virol; 73(4):2886-9) が導入遺伝子に機能的に連結され得る。典型的なWPREは、配列番号26に提供される。

【0102】

「プロモーター」は、RNAポリメラーゼの結合を可能にし、遺伝子の転写を指示するヌクレオチド配列である。通常、プロモーターは、遺伝子の転写開始部位に近接した遺伝子の5'非コード領域に位置する。転写開始において機能するプロモーター内の配列因子はしばしば、コンセンサスヌクレオチド配列によって特徴付けられる。プロモーターの例は、細菌、酵母、植物、ウイルス、及び哺乳動物 (ヒトを含む) 由来のプロモーターを含むがそれらに限定されない。内部プロモーター、天然のプロモーター、構成的プロモーター、誘導性プロモーター及び/又は組織特異的プロモーターを含む非常に多くの発現制御配列が当技術分野において知られており、利用され得る。

【0103】

構成的プロモーターの例は、TBGプロモーター、レトロウイルスのラウス肉腫ウイルスLTRプロモーター (任意選択でエンハンサーを含む)、サイトメガロウイルス (CMV) プロモーター (任意選択でCMVエンハンサーを含む、例えば、Boshartら、Cell, 41:521-530 (1985)参照)、CASIプロモーター、SV40プロモーター、ジヒドロ葉酸還元酵素プロモーター、 α -アクチンプロモーター、ホスホグリセリン酸キナーゼ (PGK) プロモーター、及びEF1aプロモーター (Invitrogen) を含むが、それらに限定されない。

【0104】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、プロモーターはCASIプロモーターである（例えば、WO2012/115980参照）。CASIプロモーターは、CMVエンハンサーの一部、ニワトリ β -アクチンプロモーターの一部、及びUBCエンハンサーの一部を含む合成プロモーターである。いくつかの実施形態では、CASIプロモーターは、配列番号12に対して少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%、またはそれ以上の配列同一性を有する核酸配列を含み得る。いくつかの実施形態では、プロモーターは、配列番号12の核酸配列を含む、または配列番号12の核酸配列からなる。

【0105】

誘導性プロモーターは、遺伝子発現の調節を可能にし、外から供給される化合物、温度などの環境要因、又は例えば、急性期、細胞の特定の分化状態、若しくは複製している細胞のみにおいてなどの特定の生理状態の存在によって調節され得る。誘導性プロモーター及び誘導系は、Invitrogen、Clontech及びAriadを含むがそれらに限定されない様々な商業的供給源から入手可能である。多くの他の系が記載されており、当業者によって容易に選択され得る。例えば、誘導性プロモーターは、亜鉛誘導性ヒツジメタロチオネイン（MT）プロモーター及びデキサメタゾン（Dex）誘導性マウス乳癌ウイルス（MMTV）プロモーターを含む。他の誘導系は、T7ポリメラーゼプロモーター系（WO 98/10088）；エクジソン昆虫プロモーター（Noら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 93:3346-3351 (1996)）、テトラサイクリン抑制系（Gossenら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 89:5547-5551 (1992)）、テトラサイクリン誘導系（Gossenら、Science, 378:1766-1769 (1995)、Harveyら、Curr. Opin. Chem. Biol., 2:512-518 (1998)も参照）を含む。他の系は、FK506二量体、カストラジオール（castradiol）を用いるVP16又はp65、ジフェノールムリスレロン（diphenol murislerone）、RU486誘導系（Wangら、Nat. Biotech., 15:239-243 (1997)及びWangら、Gene Ther., 4:432-441 (1997)）ならびにラパマイシン誘導系（Magariら、J. Clin. Invest., 100:2865-2872 (1997)）を含む。いくつかの誘導性プロモーターの有効性は時間とともに増大する。このような場合、複数のリプレッサーをタンデムに挿入すること（例えば、IRESによってTetRに連結されたTetR）によって、このような系の有効性を向上させ得る。

【0106】

別の実施形態では、導入遺伝子の天然のプロモーターが使用される。導入遺伝子の発現が天然の発現を模倣することが望ましい場合、天然のプロモーターが好まれ得る。天然のプロモーターは、導入遺伝子の発現が、時間的に若しくは発達上、又は組織特異的に、又は特定の転写刺激に応答して調節されなければならない時に使用され得る。更なる実施形態では、エンハンサー因子、ポリアデニル化部位またはコザックコンセンサス配列などの他の天然の発現制御因子もまた、天然の発現を模倣するために使用され得る。

【0107】

導入遺伝子は、組織特異的プロモーターに機能的に連結され得る。例えば、骨格筋での発現が望ましい場合、筋肉で活性のあるプロモーターが用いられるべきである。これらは、骨格 β -アクチン、ミオシン軽鎖2A、ジストロフィン、筋クレアチンキナーゼをコードする遺伝子由来のプロモーター、ならびに天然に存在するプロモーターより高い活性を有する合成筋肉プロモーター（Liら、Nat. Biotech., 17:241-245 (1999)参照）を含む。組織特異的なプロモーターの例は、数ある中でも、肝臓（アルブミン、Miyatakeら、J. Virol., 71:5124-32 (1997)）；B型肝炎ウイルスコアプロモーター、Sandigら、Gene Ther., 3:1002-9 (1996)； α -フェトプロテイン（AFP）、Arbuthnotら、Hum. Gene Ther., 7:1503-14 (1996)）、骨オステオカルシン（Steinら、Mol. Biol. Rep., 24:185-96 (1997)）；骨シアロタンパク質（Chenら、J. Bone Miner. Res., 11:654-64 (1996)）、リンパ球（CD2、Hansalら、J. Immunol., 161:1063-8 (1998)）；免疫グロブリン重鎖；T細胞受容体鎖）、ニューロン特異的エノラーゼ（NSE）プロモーター（Andersenら、Cell. Mol. Neurobiol., 13:503-15 (1993)）、ニューロフィラメント軽鎖遺伝子（Piccioliら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 88:5611-5 (1991)）、及びニューロン特異的vgf遺伝子（Piccioliら、Ne

10

20

30

40

50

uron, 15:373-84 (1995)) などのニューロンで知られている。

【0108】

任意選択で、治療上有用な又は免疫原性の産物をコードする導入遺伝子を有するベクターはまた、選択マーカー又はリポーター遺伝子を含んでいてもよく、それは、数ある中でも、ジェネティシン、ハイグロマイシン若しくはピューロマイシン (purimycin) 耐性をコードする配列を含み得る。このような選択リポーター又はマーカー遺伝子 (好ましくは、ウイルス粒子内にパッケージングされるウイルスゲノムの外側に位置する) は、例えばアンピシリン耐性など、細菌細胞でのプラスミドの存在を示すために使用され得る。ベクターの他の構成要素は、複製起点を含み得る。

【0109】

これらのベクターは、当業者にとって既知の技術とともに、本明細書において提供される技術及び配列を用いて作製される。このような技術は、文献に記載されるものなどの従来のcDNAのクローニング技術、アデノウイルスゲノムの重複オリゴヌクレオチド配列の使用、ポリメラーゼ連鎖反応、及び所望のヌクレオチド配列を提供する任意の適切な方法を含む。

【0110】

治療及び予防

ChAd155を基にした組換えベクターは、*in vitro*、*ex vivo*、及び*in vivo*でのヒト又は非サル哺乳動物への遺伝子導入に有用である。

【0111】

本明細書に記載される組換えアデノウイルスベクターは、*in vitro*で異種導入遺伝子によってコードされる産物を産生するための発現ベクターとして使用され得る。例えば、導入遺伝子を含んでいる複製能を有さない組換えアデノウイルスは、上述のような補完細胞株にトランスフェクトされ得る。

【0112】

ChAd155由来の組換えアデノウイルスベクターは、1種以上のアデノウイルス血清型に対して中和抗体を有する生物であっても、*in vivo*又は*ex vivo*において選択された導入遺伝子を選択された宿主細胞に送達し得る、効果的な遺伝子導入ベヒクルを提供する。1つの実施形態では、ベクター及び細胞は*ex vivo*で混合され；感染細胞は従来の方法を用いて培養され；形質導入細胞は患者に再注入される。これらの技術は、治療目的及び防御免疫の誘導などの免疫付与のための遺伝子送達に特に適している。

【0113】

免疫原性導入遺伝子

組換えChAd155ベクターはまた、免疫原性組成物中でも投与され得る。本明細書に記載する免疫原性組成物は、哺乳動物、適切にはヒトに送達された後、ベクターによって送達された導入遺伝子産物に対して免疫応答、例えば液性 (例えば、抗体) 応答及び/又は細胞性 (例えば、細胞傷害性T細胞) 応答を誘導できる1種以上の組換えChAd155ベクターを含有している組成物である。組換えアデノウイルスは、(適切には任意のその遺伝子の欠失の中に) 所望の免疫原をコードする遺伝子を含み、その結果ワクチンに使用され得る。組換えアデノウイルスは、免疫応答の誘導に不可欠で病原体の蔓延を制限することができる抗原が同定されており、cDNAが入手可能である任意の病原体に対する、予防ワクチン又は治療ワクチンとして使用され得る。

【0114】

このようなワクチン又は他の免疫原性組成物は、適切な送達ベヒクル中に製剤化され得る。通常、免疫原性組成物の用量は、下記の「送達方法及び投与量」に記載される範囲である。もしあれば追加免疫の必要性を決定するために、選択された遺伝子の免疫のレベルが測定され得る。血清中の抗体力価の評価の後に、任意選択の追加免疫付与が必要とされ得る。

【0115】

任意選択で、本発明のワクチン又は免疫原性組成物は、例えば、アジュバント、安定剤

10

20

30

40

50

、pH調整剤、保存剤などを含む他の成分を含有するように製剤化されてもよい。適切なアジュバントの例は、下記の「アジュバント」で提供される。このようなアジュバントは、抗原をコードするDNAワクチンのみによるプライミングで生じる免疫応答と比較して、抗原特異的免疫応答を向上させるために、抗原をコードするプライミングDNAワクチンとともに投与され得る。あるいは、このようなアジュバントは、(下記の「投与計画」に記載されるように)本発明のChAd155ベクターが関与する投与計画において投与される、ポリペプチド抗原とともに投与され得る。

【0116】

組換えアデノウイルスは、免疫原性を示す量、すなわち、ある投与経路において、望ましい標的細胞をトランスフェクトし、選択された遺伝子の十分なレベルの発現を提供して、免疫応答を誘導するために有効な組換えアデノウイルスの量、で投与される。防御免疫がもたらされる場合、組換えアデノウイルスは、感染及び/又は疾患の再発の予防に有用なワクチン組成物であると考えられる。

10

【0117】

本明細書に記載される組換えベクターは、ベクターによって発現される挿入された異種抗原タンパク質に対する細胞傷害性T細胞及び抗体の誘導に非常に有効であると期待される。

【0118】

ヒト又は非ヒト動物に他の病原体に対する免疫を与えるために有用な、本発明のベクターによって発現される免疫原は、例えば、ヒト及び非ヒト脊椎動物に感染する細菌、菌類、寄生性微生物又は多細胞性寄生生物を含む、又は癌細胞もしくは腫瘍細胞に由来する。例えば、免疫原は、様々なウイルスの科より選択され得る。それに対する免疫応答が望まれるウイルスの科の例は、呼吸器系ウイルス、例えば呼吸器合胞体ウイルス(RSV)ならびに他のパラミクソウイルス、例えばヒトメタ肺炎ウイルス、hMPV及びパラインフルエンザウイルス(PIV)等を含む。

20

【0119】

ヒト又は非ヒト動物に免疫を与えるための免疫原として有用なRSVの適切な抗原は、以下：融合タンパク質(F)、付着タンパク質(G)、マトリックスタンパク質(M2)及び核タンパク質(N)より選択され得る。「Fタンパク質」又は「融合タンパク質」又は「Fタンパク質ポリペプチド」又は「融合タンパク質ポリペプチド」という用語は、RSV融合タンパク質ポリペプチドのアミノ酸配列の全部若しくは一部を有するポリペプチド又はタンパク質を指す。同様に、「Gタンパク質」又は「Gタンパク質ポリペプチド」という用語は、RSV付着タンパク質ポリペプチドのアミノ酸配列の全部若しくは一部を有するポリペプチド又はタンパク質を指す。「Mタンパク質」又は「マトリックスタンパク質」又は「Mタンパク質ポリペプチド」という用語は、RSVマトリックスタンパク質のアミノ酸配列の全部若しくは一部を有するポリペプチド又はタンパク質を指し、M2-1(本明細書においてM2.1と表され得る)とM2-2遺伝子産物のいずれか又は両方を含み得る。同様に、「Nタンパク質」又は「ヌクレオカプシドタンパク質」又は「Nタンパク質ポリペプチド」という用語は、RSV核タンパク質のアミノ酸配列の全部若しくは一部を有するポリペプチド又はタンパク質を指す。

30

40

【0120】

ヒトRSV株の2つのグループ、主にG糖タンパク質の抗原性の違いに基づくA及びBグループが記載されている。これまでに多数のRSV株が分離されており、そのいずれも、本明細書において開示される免疫原性複合物の抗原という点で適している。GenBank及び/又はEMBL受入番号によって示される例示的な株は、米国特許出願公開第2010/0203071号(WO2008114149)に見出すことができ、これは、本発明での使用に適したRSV Fタンパク質及びGタンパク質の核酸配列及びポリペプチド配列を開示する目的で、参照により本明細書に組み入れられる。ある実施形態では、RSV Fタンパク質はRSV Fタンパク質の細胞外ドメイン(F_{TM})であり得る。

【0121】

50

典型的なMタンパク質及びNタンパク質の核酸配列及びタンパク質配列は、例えば、米国特許出願公開第2014/0141042号（WO2012/089833）に見出すことができ、これは、本発明での使用に適したRSV Mタンパク質及びNタンパク質の核酸配列及びポリペプチド配列を開示する目的で、本明細書に組み入れられる。

【0122】

適切には、本発明での使用のために、核酸は、RSV F抗原ならびにRSV、M及びN抗原をコードする。より具体的には、核酸は、RSV F_{TM}抗原ならびにRSV M2-1及びN抗原をコードし、RSV F_{TM}抗原とRSV M2-1との間に自己切断部位が含まれ、RSV M2-1とN抗原との間にフレキシブルリンカーが含まれる。1つの実施形態では、適切な核酸は、配列番号37によって表されるポリペプチドをコードする。

10

【0123】

1つの実施形態では、免疫原はレトロウイルス、例えば、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）のようなレンチウイルス由来であり得る。このような実施形態では、免疫原はHIV-1又はHIV-2に由来し得る。

【0124】

HIVゲノムは、多数の異なるタンパク質をコードし、それらの各々は、本発明のベクターによって発現される場合、その全体又は断片として免疫原性であり得る。エンベロープタンパク質は、例えば、gp120、gp41及びEnv前駆体gp160を含む。HIVの非エンベロープタンパク質は、例えばgag及びpol遺伝子の産物などの内部構造タンパク質、ならびにRev、Nef、Vif及びTatなどの他の非構造タンパク質を含む。ある実施形態では、本発明のベクターは、HIV Gagを含む1種以上のポリペプチドをコードする。

20

【0125】

Gag遺伝子は、プロテアーゼによって切断され、そのすべてがGagの断片の例である、マトリックスタンパク質（p17）、カプシド（p24）、ヌクレオカプシド（p9）、p6ならびに2つのスペースペプチド、p2及びp1を含む産物を生じる前駆体ポリペプチドとして翻訳される。

【0126】

Gag遺伝子は、p55とも呼ばれる55キロダルトン（kD）のGag前駆体タンパク質を生じ、それはスプライシングされないウイルスmRNAから発現される。翻訳の間に、p55のN末端はミリストイル化され、それが細胞膜の細胞質側と結合する引き金となる。膜結合Gagポリタンパク質は、他のウイルスタンパク質及び細胞タンパク質とともに2コピーのウイルスゲノムRNAを動員し、これが感染細胞の表面からのウイルス粒子の出芽を引き起こす。出芽後、p55は、ウイルスにコードされるプロテアーゼ（pol遺伝子の産物）によって、ウイルスの成熟過程の間に、MA（マトリックス [p17]）、CA（カプシド [p24]）、NC（ヌクレオカプシド [p9]）、及びp6と呼ばれる4つのより小さいタンパク質に切断され、それらのすべてはGagの断片の例である。1つの実施形態では、本発明のベクターは、配列番号38のGagポリペプチドを含む。

30

【0127】

アジュバント

「アジュバント」は、本明細書において用いられる場合、免疫原への免疫応答を向上させる組成物を指す。このようなアジュバントの例は、無機アジュバント（例えばリン酸アルミニウム又は水酸化アルミニウム等の無機金属塩）、有機アジュバント（例えばQS21等のサポニン、又はスクアレン）、オイルベースのアジュバント（例えばフロイント完全アジュバント及びフロイント不完全アジュバント）、サイトカイン（例えばIL-1、IL-2、IL-7、IL-12、IL-18、GM-CSF、及びINF- γ ）粒子状アジュバント（例えば免疫刺激複合体（ISCOMS）、リポソーム、又は生分解性マイクロスフェア）、ピロソーム、細菌性アジュバント（例えば3-de-O-アシル化モノホスホリルリピドA（3D-MPL）等のモノホスホリルリピドA、又はムラミルペプチド）、合成アジュバント（例えば非イオン性ブロックコポリマー、ムラミルペプチド類似体、又は合成リピドA）、合成ポリヌクレオチドアジュバント（例えば、ポリアルギニン又はポリリジン）ならびに非メチル化CpGジヌクレオチドを

40

50

含む免疫刺激性オリゴヌクレオチド(「CpG」)を含むが、それらに限定されない。

【0128】

1つの適切なアジュバントは、モノホスホリルリピドA(MPL)、特に3-de-O-アシル化モノホスホリルリピドA(3D-MPL)である。化学的には、それはしばしば、4、5、又は6個のアシル化鎖のいずれかを有する3-de-O-アシル化モノホスホリルリピドAの混合物として供給される。それはGB 2122204Bにおいて教示される方法によって精製及び調製することができ、この参考文献はまたジホスホリルリピドA及びその3-O-脱アシル化型の調製も開示する。他の精製リポ多糖類ならびに合成リポ多糖類が開示されている(米国特許第6,005,099号及びEP 0 729 473 B1; Hilgersら、1986, *Int. Arch. Allergy. Immunol.*, 79(4):392-6; Hilgersら、1987, *Immunology*, 60(1):141-6; ならびにEP 0 549 074 B1)。

10

【0129】

サポニンもまた適切なアジュバントである(Lacaille-Dubois, M及びWagner H, *A review of the biological and pharmacological activities of saponins. Phytomedicine vol 2 pp 363-386 (1996)*参照)。例えば、サポニンQuil A(南米の樹木シャボンノキ(Quillaja Saponaria Molina)の樹皮から得られる)、及びその画分は、米国特許第5,057,540及びKensil, *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.*, 1996, 12:1-55; ならびにEP 0 362 279 B1に記載される。Quil Aの精製画分はまた、QS21及びQS17等の免疫刺激剤としても知られており; それらの製造方法は、米国特許第5,057,540及びEP 0 362 279 B1に開示されている。またQS7(Quil-Aの非溶血性画分)も、これらの参考文献に記載されている。QS21の使用はKensilら(1991, *J. Immunology*, 146: 431-437)に更に記載されている。QS21及びポリソルベート又はシクロデキストリンの組合せもまた知られている(WO 99/10008)。QS21及びQS7など、QuilAの画分を含有する粒子状アジュバント系は、WO 96/33739及びWO 96/11711に記載されている。

20

【0130】

別のアジュバントは、非メチル化CpGジヌクレオチドを含む免疫刺激性オリゴヌクレオチド(「CpG」)である(Krieg, *Nature* 374:546 (1995))。CpGは、DNA中に存在するシトシン-グアノシンジヌクレオチドモチーフの略語である。CpGは、全身経路と粘膜経路との両方で投与される際のアジュバントとして知られている(WO 96/02555、EP 468520、Davisら、*J. Immunol*, 1998, 160:870-876; McCluskie 及びDavis, *J. Immunol.*, 1998, 161:4463-6)。CpGは、ワクチン中に製剤化される際、遊離抗原とともに自由溶液中で投与されてもよく(WO 96/02555)、抗原に共有結合的にコンジュゲートされてもよく(WO 98/16247)、又は水酸化アルミニウムなどの担体とともに製剤化されてもよい(Brazolot-Millanら、*Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 1998, 95:15553-8)。

30

【0131】

上述のようなアジュバントは、リポソーム、水中油型エマルション、及び/又は金属塩(水酸化アルミニウムのようなアルミニウム塩を含む)などの担体とともに製剤化され得る。例えば、3D-MPLは、水酸化アルミニウム(EP 0 689 454)又は水中油型エマルション(WO 95/17210)とともに製剤化されてもよく; QS21は、コレステロール含有リポソーム(WO 96/33739)、水中油型エマルション(WO 95/17210)又はミョウバン(WO 98/15287)とともに製剤化されてもよく; CpGは、ミョウバン(Brazolot-Millan、上記)又は他の陽イオン性担体とともに製剤化されてもよい。

40

【0132】

アジュバントの組合せ、詳細にはモノホスホリルリピドA及びサポニン誘導体の組合せ(例えば、WO 94/00153; WO 95/17210; WO 96/33739; WO 98/56414; WO 99/12565; WO 99/11241参照)、より詳細にはWO 94/00153に開示されるようなQS21及び3D-MPLの組合せ、又はWO 96/33739に開示されるようなQS21がコレステロール含有リポソーム中でクエンチされている(quenched)組成物が、本発明において使用され得る。あるいは、QS21などのサポニンを加えたCpGの組合せは、本発明における使用に適したアジュバントである。水中油型エマルション中にQS21、3D-MPL及びトコフェロールを含む強力なアジュバント製剤は、WO 95/17210に記載され、本発明に使用するための別の製剤である。サポニンアジュ

50

バントは、リポソーム中に製剤化され、免疫刺激性オリゴヌクレオチドと組み合わせられ得る。このように、適切なアジュバント系は、例えば、アルミニウム塩とともにモノホスホリルリピドA、好ましくは3D-MPLの組合せを含む（例えばWO00/23105に記載される）。更なる例示アジュバントは、QS21及び/又はMPL及び/又はCpGを含有する。QS21は、WO 96/33739において開示されるようにコレステロール含有リポソーム中でクエンチされ得る。

【0133】

他の適切なアジュバントは、WO9850399若しくは米国特許第6,303,347号（AGPの調製方法もまた開示される）において開示されるようなアルキルグルコサミニドホスフェート（AGP）、又は米国特許第6,764,840号において開示されるようなAGPの製薬上許容され得る塩を含む。いくつかのAGPIはTLR4作動薬であり、いくつかはTLR4拮抗薬である。両方ともアジュバントとして有用であると考えられる。

10

【0134】

ワクチン接種のために使用される発現系に含まれる抗原への不変鎖の融合は、アデノウイルスによって投与された場合、前記抗原に対する免疫応答を増加させることが見出されている（WO 2007/062656、これはUS 2011/0293704として公開されており、不変鎖配列の開示のために参照により組み入れられる）。従って、本発明の1つの実施形態では、免疫原性導入遺伝子は、組換えChAd155ウイルスベクターにおいて不変鎖と共発現され得る。

【0135】

別の実施形態では、本発明は、被験体にChAd155カプシドを送達することによって、免疫調節効果応答（immunomodulatory effect response）を誘導するための、あるいは別の活性物質に対する細胞傷害性T細胞応答を向上させる又は補助するためのChAd155のカプシドの使用を提供する（任意選択で、インタクトな若しくは組換えウイルス粒子又は空のカプシドが使用される）。ChAd155カプシドは単独で、又は活性物質との併用投与計画において、それに対する免疫応答を向上させるために送達され得る。有利には、宿主にアデノウイルスを感染させることなく、望ましい効果が達成され得る。

20

【0136】

投与計画

通常、ChAd155組換えアデノウイルスベクターは、治療用分子又は免疫原性分子（例えばタンパク質等）の送達に用いられる。両方の用途に対して、本発明の組換えアデノウイルスベクターが、組換えアデノウイルスベクターの反復送達を含む投与計画での使用に特によく適していることが容易に理解されるであろう。

30

【0137】

このような投与計画は通常、ウイルスカプシドが入れ替えられている一連のウイルスベクターの送達を含む。ウイルスカプシドは、引き続き投与のたびに、又は特定の血清型カプシドの事前選択した回数（例えば、1回、2回、3回、4回若しくはそれ以上）の投与後に変更され得る。従って、投与計画は、第一カプシドを有する組換えアデノウイルスの送達、第二カプシドを有する組換えアデノウイルスによる送達、及び第三カプシドを有する組換えアデノウイルスによる送達を含み得る。本発明のアデノウイルスカプシドを単独で、互いに併用して、又は（好ましくは免疫学的に交差反応しない）他のアデノウイルスと併用して用いる様々な他の投与計画が当業者にとって明白であろう。任意選択で、このような投与計画は、他の非ヒト霊長類アデノウイルスのカプシド、ヒトアデノウイルスのカプシド、又は本明細書に記載されるような人工配列のカプシドを有する組換えアデノウイルスの投与を含み得る。

40

【0138】

本発明のアデノウイルスベクターは、複数のアデノウイルスを介した導入遺伝子の送達が望ましい治療計画、例えば、同一の導入遺伝子の再送達を含む投与計画、又は他の導入遺伝子の送達を含む併用投与計画に、特によく適している。このような投与計画は、ChAd155アデノウイルスベクターの投与と、それに続く同一血清型のアデノウイルス由来のベクターによる再投与を含み得る。特に望ましい投与計画は、ChAd155アデノウイルスベクターの投与を含み、その中で、第一投与において送達されるベクターのアデノウイルスカ

50

プシド配列の起源が、その後の1回以上の投与において用いられるウイルスベクターのアデノウイルスカプシド配列の起源とは異なる。例えば、治療計画は、ChAd155ベクターの投与、及び同一の又は異なる血清型の1種以上のアデノウイルスベクターによる反復投与を含む。

【0139】

別の例では、治療計画は、アデノウイルスベクターの投与と、それに続く第一送達アデノウイルスベクターのカプシドの起源とは異なるカプシドを有するChAd155ベクターによる反復投与、及び任意選択で、前の投与ステップのベクターのアデノウイルスカプシドの起源と同一若しくは、好ましくは異なる別のベクターによる更なる投与を含む。これらの投与計画は、ChAd155配列を用いて構築されたアデノウイルスベクターの送達に限定され

10

【0140】

更なる例では、治療計画は、(i) 1種以上のChAd155アデノウイルスベクター、ならびに(ii) 非アデノウイルスベクター、非ウイルスベクター、及び/又は様々な他の治療上有用な化合物若しくは分子、例えば任意選択でアジュバントと同時に投与される抗原タンパク質などの異なる成分、の同時送達(同時投与など)又は連続送達(プライム・ブーストなど)のいずれかを含み得る。同時投与の例は、同側性(homo-lateral)同時投与及び対側性(contra-lateral)同時投与を含む(下記の「送達方法及び投与量」に更に記載され

20

【0141】

1種以上のChAd155アデノウイルスベクターを用いる同時送達又は特に連続送達(プライム・ブーストなど)での使用に適切な非アデノウイルスベクターは、1種以上のボックスウイルスベクターを含む。適切には、ボックスウイルスベクターは、コルドボックスウイルス亜科に属し、より適切には、オルソボックス(orthopox)、パラボックス(parapox)、ヤタボックス(yatapox)、アビボックス(avipox)(適切にはカナリア痘(ALVAC)若しくは鶏痘(FPV))及びモルシボックス(molluscipox)からなる群より選択される前記亜科の属に属する。更に適切には、ボックスウイルスベクターは、オルソボックス(orthopox)に属し、ワクシニアウイルス、NYVAC(ワクシニアのコペンハーゲン株に由来する)、改変ワクシニアアンカラ(MVA)、牛痘ウイルス及びサル痘ウイルスからなる群より選択される。最も適切には、ボックスウイルスベクターはMVAである。

30

【0142】

「同時」投与は、適切には同じように進行する免疫応答を指す。好ましくは、両成分は同時に投与される(DNAとタンパク質両方の同時投与など)が、一方の成分は数分以内(例えば、同一の診療予約又は診察で)、数時間以内に投与され得る。このような投与もまた、同時投与と呼ばれる。いくつかの実施形態では、同時投与は、アデノウイルスベクター、アジュバント及びタンパク質成分の投与を指し得る。他の実施形態では、同時投与は、アデノウイルスベクター及び別のウイルスベクター、例えば、第二のアデノウイルスベクター又はMVAなどのボックスウイルスの投与を指す。他の実施形態では、同時投与は、アデノウイルスベクター及びタンパク質成分の投与を指し、任意選択でアジュバントが添加される。

40

【0143】

プライム・ブースト投与計画が用いられてもよい。プライム・ブーストとは、2つの個別の免疫応答:(i) 免疫系の初回刺激と、それに続く(ii) 一次免疫応答が確立した数週間又は数カ月後の免疫系の二次免疫又は追加免疫、を指す。

【0144】

このような投与計画は、従来抗原、例えばタンパク質(任意選択でアジュバントとともに同時投与される)、又はこのような抗原をコードする配列を有する組換えウイルス(例えば、WO 00/11140)などによる二次の、追加投与に対する免疫系を刺激するための、

50

組換えChAd155ベクターの投与を含み得る。あるいは、免疫付与計画は、抗原をコードする（ウイルス又はDNAベースのいずれかの）ベクターに対する免疫応答をブーストするための、組換えChAd155ベクターの投与を含み得る。別の選択肢では、免疫付与計画は、タンパク質の投与と、それに続く抗原をコードする組換えChAd155ベクターによる追加免疫を含む。一例では、プライム・ブースト投与計画は、抗原が由来するウイルス、細菌又は他の生物に対する防御免疫応答を提供し得る。別の実施形態では、プライム・ブースト投与計画は、治療が投与されている疾患の存在を検出するための従来のアッセイを用いて測定され得る治療効果を提供する。

【0145】

好ましくは、ブースト組成物は、プライム組成物を被験体に投与した約2～約27週間後に投与される。ブースト組成物の投与は、プライムワクチンによって投与されたものと同じの抗原若しくは異なる抗原を含有する又は送達することができる有効量のブースト組成物を用いて達成される。ブースト組成物は、同一のウイルス起源又は別の起源に由来する組換えウイルスベクターで構成され得る。あるいは、ブースト組成物は、プライムワクチンにおいてコードされるものと同じであるが、タンパク質の形態で抗原を含有しており、その組成物が宿主において免疫応答を誘導する組成物であり得る。ブースト組成物の第一の必要条件は、組成物の抗原が、プライム組成物によってコードされるものと同じの抗原、又は交差反応する抗原であるということである。

【0146】

送達方法及び投与量

ベクターは、製薬上又は生理学的に許容され得る担体、例えば、生理食塩水；等張塩類溶液若しくは当業者にとって明白な他の製剤等に懸濁又は溶解することによって、投与のために調製され得る。適切な担体は当業者にとって明らかであり、主に投与経路によって決まる。本明細書に記載される組成物は、生分解性の生体適合性ポリマーを用いた徐放性製剤で、又はミセル、ゲル及びリポソームを用いた現地送達（on-site delivery）によって、哺乳動物に投与され得る。

【0147】

いくつかの実施形態では、本発明の組換えアデノウイルスは、筋肉内注入、膈内注入、静脈内注入、腹腔内注入、皮下注入、経皮投与、皮内投与、鼻腔内投与又は経口投与によって、被験体に投与される。

【0148】

治療計画が、それぞれ異なる組成物に製剤化される1種以上のChAd155アデノウイルスベクター及び更なる成分の同時投与を含む場合、それらは好ましくは同一部位またはほぼ同じ部位に共に配置されて投与される。例えば、成分は、四肢の同じ側（「同側性」投与）又は四肢の反対側（「対側性」投与）に（例えば、筋肉内、経皮、皮内、皮下より選択される投与経路を介して）投与され得る。

【0149】

ウイルスベクターの投与量は、主に、治療されている疾患、患者の年齢、体重及び健康状態などの要因によって決まり、従って患者によって異なり得る。例えば、治療上有効な成人又は動物用のウイルスベクターの投与量は、通常、 $1 \times 10^5 \sim 1 \times 10^{15}$ 個のウイルス粒子、例えば $1 \times 10^8 \sim 1 \times 10^{12}$ 個の等（例えば、 1×10^8 、 2.5×10^8 、 5×10^8 、 1×10^9 、 1.5×10^9 、 2.5×10^9 、 5×10^9 、 1×10^{10} 、 1.5×10^{10} 、 2.5×10^{10} 、 5×10^{10} 、 1×10^{11} 、 1.5×10^{11} 、 2.5×10^{11} 、 5×10^{11} 、 1×10^{12} 個の粒子）を含む。あるいは、ウイルスベクターは、一般的には $1 \times 10^5 \sim 1 \times 10^{10}$ プラーク形成単位（PFU）、例えば 1×10^5 PFU、 2.5×10^5 PFU、 5×10^5 PFU、 1×10^6 PFU、 2.5×10^6 PFU、 5×10^6 PFU、 1×10^7 PFU、 2.5×10^7 PFU、 5×10^7 PFU、 1×10^8 PFU、 2.5×10^8 PFU、 5×10^8 PFU、 1×10^9 PFU、 2.5×10^9 PFU、 5×10^9 PFU、又は 1×10^{10} PFU等の用量で投与され得る。投与量は、動物の大きさ及び投与経路に応じて変わる。例えば、筋肉内注入に対する適切なヒト又は動物用の投与量（約80 kgの動物に対して）は、単一箇所約 $1 \times 10^9 \sim 約5 \times 10^{12}$ 粒子/mLの範囲である。任意選択で、複数箇所の投与が用いられ得る。別の例では、適切なヒト又は動物用の投与量は、経口製

10

20

30

40

50

剤で約 1×10^{11} ~ 約 1×10^{15} 個の粒子の範囲であり得る。

【0150】

ウイルスベクターは、例えば、標準曲線として、HCMVプロモーターを含む発現カセットを有するベクターゲノムを含有しているプラスミドDNAの段階希釈を用いて、CMVプロモーター領域上に設計されたプライマー及びプローブを用いた、定量的PCR分析(Q-PCR)によって定量化され得る。試験サンプル中のコピー数は、平行線分析法(parallel line analysis method)によって決定される。ベクター粒子定量化の別法は、分析的HPLC又は A_{260} nmに基づく分光光度法であり得る。

【0151】

免疫学的に有効な核酸の量は、適切には1 ng ~ 100 mgであり得る。例えば、適切な量は1 μ g ~ 100 mgであり得る。特定の核酸(例えば、ベクター)の適切な量は、当業者によって容易に決定され得る。核酸成分の典型的な有効量は、1 ng ~ 100 μ gの間、例えば1 ng ~ 1 μ gの間(例えば、100 ng ~ 1 μ g)又は1 μ g ~ 100 μ gの間、例えば10 ng、50 ng、100 ng、150 ng、200 ng、250 ng、500 ng、750 ng、又は1 μ g等であり得る。核酸の有効量はまた、1 μ g ~ 500 μ g、例えば1 μ g ~ 200 μ gの間、例えば10 ~ 100 μ gの間、例えば1 μ g、2 μ g、5 μ g、10 μ g、20 μ g、50 μ g、75 μ g、100 μ g、150 μ g、又は200 μ gを含み得る。あるいは、核酸の典型的な有効量は、100 μ g ~ 1 mgの間、例えば100 μ g ~ 500 μ g、例えば、100 μ g、150 μ g、200 μ g、250 μ g、300 μ g、400 μ g、500 μ g、600 μ g、700 μ g、800 μ g、900 μ g又は1 mgであり得る。

【0152】

通常、ヒト用量は0.1ml ~ 2 mlの体積である。従って、本明細書に記載される組成物は、例えば単一又は複合の免疫原性成分あたり0.1、0.15、0.2、0.5、1.0、1.5又は2.0 mlのヒト用量の体積に製剤化され得る。

【0153】

当業者は、投与経路及び組換えベクターが用いられる治療用途又はワクチン用途に応じて、これらの用量を調整し得る。導入遺伝子の、又はアジュバントのための発現レベル、循環抗体のレベルは、用量投与の頻度を決定するために測定され得る。

【0154】

1回以上のプライム及び/又はブーストステップが用いられる場合、このステップは、毎時、毎日、毎週若しくは毎月、又は毎年投与される単回投与を含み得る。一例として、哺乳動物は、担体中に約10 μ g ~ 約50 μ gのプラスミドを含有する1回又は2回の投与を受け得る。送達量又は送達部位は、哺乳動物の種類及び状態に基づいて望ましく選択される。

【0155】

選択された導入遺伝子によってコードされるタンパク質の治療レベル、またはそれに対する免疫応答のレベルは、もしあるとすれば、追加免疫の必要性を決定するために測定され得る。CD8+ T細胞応答の評価、又は任意選択で、血清中の抗体力価の評価に続いて、任意選択の追加免疫付与が要求され得る。任意選択で、組換えChAd155ベクターは、単回投与で、又は様々な併用投与計画、例えば、他の活性成分を含む投与計画若しくは治療過程との併用で、又はプライム・ブースト投与計画で、送達され得る。

本発明は、ここから下記の非限定的な実施例によって更に記載される。

【実施例】

【0156】

[実施例1]

ChAd155の分離

野生型のチンパンジーアデノウイルス155型(ChAd155)は、アデノウイルスの分離及び解析技術を記載する目的で参照により本明細書に組み入れられるCollucaら(2012)及びWO 2010086189に記載されるような標準的な手法を用いて、ニューイベリア研究センターの施設(ニューイベリア研究センター; ラファイエットのルイジアナ大学)で飼育される健康な若いチンパンジーから分離された。

10

20

30

40

50

【 0 1 5 7 】

[実施例 2]

ChAd155ベクター構築

その後、ChAd155ウイルスゲノムを、プラスミド又はBACベクターにクローニングし、続いてChAd155ウイルスゲノムの異なる領域に下記の改変：

- a) ウイルスゲノムのE1領域 (bp 449 ~ bp 3529) の欠失；
 - b) ウイルスゲノムのE4領域 (bp 34731 ~ bp 37449) の欠失；
 - c) ヒトAd5由来のE4orf6の挿入
- を有するように改変した (図 2) 。

【 0 1 5 8 】

2.1 : E1領域の欠失 : BAC/ChAd155 E1_TetO hCMV RpsL-Kana#1375の構築

ChAd155ウイルスDNA 及びサブグループC BAC シャトル (#1365) で同時形質転換したE. coli 株BJ5183エレクトロポレーションコンピテント細胞 (Stratageneカタログ番号 2000 154) における相同組換えによって、ChAd155ウイルスゲノムをBACベクターにクローニングした。図 3 に示されるように、サブグループCシャトルは、pBe1oBAC11 (GenBank U5111 3, NEB) に由来し、C種に属するChAdのクローニングに特化したBACベクターであり、従って、pIX遺伝子、及びC種 ChAdウイルスの左右の末端 (左右のITRを含む) に由来するDNA断片を含有する。

【 0 1 5 9 】

C種 BAC シャトルはまた、左末端とpIX遺伝子との間に挿入されたRpsL-Kanaカセットを有する。加えて、ISceI 制限酵素認識部位と隣接したAmp-LacZ-SacB選択カセットが、pIX遺伝子とウイルスゲノムの右末端との間に存在する。詳細には、BACシャトルは、以下の特性：左ITR: bp 27 ~ 139、hCMV(tet0) RpsL-Kanaカセット: bp 493 ~ 3396、pIX遺伝子: bp 3508 ~ 3972、ISceI制限酵素認識部位: bp 3990及び7481、Amp-LacZ-SacB選択カセット: bp 4000 ~ 7471、右ITR: bp 7805 ~ 7917を有した。

【 0 1 6 0 】

BJ5183細胞を、精製したChAd155ウイルスDNA及びISceI制限酵素で消化した後ゲルから精製したサブグループC BACシャトルベクターで、エレクトロポレーションによって同時形質転換した。pIX遺伝子及び右ITR配列 (C種BACシャトルの線状化されたDNAの末端に存在する) とChAd155ウイルスDNA中に存在する相同配列との間で起こる相同組換えは、BACシャトルベクター内へのChAd155ウイルスゲノムDNAの挿入を引き起こす。同時に、ウイルスのE1領域は欠失し、RpsL-Kanaカセットによって置換されて、BAC/ChAd155 E1/ TetO hCMV RpsL-Kana#1375を生じる。

【 0 1 6 1 】

2.2 : E. coli BJ5183での相同組換えによるプラスミド構築2.2.1 : E4領域の欠失-pChAd155 E1, E4_Ad5E4orf6/TetO hCMV RpsL-Kana (#1434) の構築

ベクターの増殖を改善するために、クローニング及びE. coliでの相同組換えのいくつかのステップを含む方法を用いて、天然E4領域をAd5 E4orf6コード配列と置換することによって、ヌクレオチド34731 ~ 37449 (ChAd155野生型配列) に及ぶE4領域の欠失をベクター骨格に導入した。E4コード領域は完全に欠失しているが、一方E4の天然のプロモーター及びポリアデニル化シグナルは保存された。この目的のために、下記に詳述されるようなE. coli BJ5183 での相同組換えによるChAd155の天然 E4領域の置換によって、Ad5orf6の挿入を可能にするようにシャトルベクターを構築した。

【 0 1 6 2 】

pARS C種 Ad5E4orf6-1の構築

鋳型としてAd5 DNAを用い、オリゴヌクレオチド5' -ATACGGACTAGTGGAGAAGTACTCGCCTACATG-3' (配列番号 1 3) 及び5' -ATACGGAAGATCTAAGACTTCAGGAAATATGACTAC-3' (配列番号 1 4) を用いるPCRによって、Ad5orf6を含むDNA断片を得た。PCR断片をBglIII及びSpeIで消化し、BglIII及びSpeIで消化したC種 RLD-EGFPシャトルにクローニングして、プラス

10

20

30

40

50

ミドpARS C種 Ad5orf6-1を作製した。シャトルに関する詳細は、Collocaら、Sci. Transl. Med. (2012) 4:115raに見ることができる。

【 0 1 6 3 】

pARS C種 Ad5E4orf6-2の構築

E4領域を欠失させるために、鋳型としてプラスミドBAC/ChAd155 E1_TetO hCMV RpsL-Kana (#1375)を用い、以下のオリゴヌクレオチド：5' -ATTCAGTGACAGGCGCGCCAAAGCATGACGCTGTTGATTTGATTC-3' (配列番号15)及び5' -ACTAGGACTAGTTATAAGCTAGAATGGGGCTTTGC-3' (配列番号16)を用いるPCRによって、ChAd155野生型配列(配列番号10)のbp 34586~bp 34730に及ぶ177 bp DNA断片を増幅した。PCR断片をBsrGI及びSpeIで消化し、BsrGI及びSpeIで消化したpARS サブグループC Ad5orf6-1にクローニングして、プラスミド pARS C種 Ad5orf6-2 (#1490)を作製した。このシャトルプラスミドの模式図は、図4に示される。詳細には、シャトルプラスミドは、以下の特性：左ITR：bp 1~113、C種の最初の460bp：bp 1~460、ChAd155 wt (配列番号10)のbp 34587~bp 34724)：bp 516~650、Ad5orf6：bp 680~1561、C種の最後の393 bp：bp 1567~1969、右ITR：bp 1857~1969を有した。

【 0 1 6 4 】

pChAd155 E1, E4_Ad5E4orf6/TetO hCMV RpsL-Kana (#1434)の構築

得られたプラスミドpARS サブグループC Ad5orf6-2はその後、ChAd155骨格中のE4領域をAd5orf6で置換するために用いられた。この目的のために、プラスミドBAC/ChAd155 E1_TetO hCMV RpsL-Kana (#1375)をPacI/PmeIで消化し、消化したプラスミドpARS サブグループC Ad5orf6-2 BsrGI/AscIとともにBJ5183細胞に同時形質転換し、pChAd155 E1, E4_Ad5E4orf6/TetO hCMV RpsL-Kana (#1434) プレアデノプラスミドを得た。

【 0 1 6 5 】

2.2.2：RSV発現カセットの挿入 pChAd155 E1, E4_Ad5E4orf6/TetO hCMV RSVの構築

HCMVプロモーターとBGH polyA配列との間に存在する相同性を利用することによるE.coli内での相同組換えによって、RSVカセットを、線状化したプレアデノアクセプターベクター中にクローニングした。プラスミドpvjTetOhCMV-bghpolyA_RSVをSfiI及びSpeIで切断し、tetO、RSV及びBGHpolyA配列とともにHCMVプロモーターを含む4,65 Kbの断片を切り出した。得られたRSV 4,65 Kb断片を、相同組換えによって、HCMV及びBGHPAの制御下でRpsL-Kana選択カセットを有するpChAd155 E1, E4_Ad5E4orf6/TetO hCMV RpsL-Kana (#1434) アクセプターベクター中にクローニングした。そのアクセプタープレアデノプラスミドを制限エンドヌクレアーゼSnaBIで線状化した。その結果生じた構築物がpChAd155 E1, E4_Ad5E4orf6/TetO hCMV RSVベクターであった(図5)。

【 0 1 6 6 】

2.3：組換え工学(recombineering)によるBACベクター構築

2.3.1：E4領域の欠失 BAC/ChAd155 E1, E4_Ad5E4orf6/TetO hCMV RpsL-Kana#1390の構築

E.Coli SW102コンピテント細胞において組換え工学の2つの異なるステップを含む方法を用いて、この天然E4領域をAd5 E4orf6コード配列と置換することによって、ChAd155 wt配列のヌクレオチド34731~37449に及ぶE4領域の欠失をベクター骨格中に導入した。

【 0 1 6 7 】

第一ステップは、組換え体の正の選択/負の選択の目的で、ChAd155のE4領域に自殺遺伝子SacB、アンピシリン-R遺伝子及びlacZ (Amp-LacZ-SacB選択カセット)を含む選択カセットの挿入を生じた。

【 0 1 6 8 】

第一ステップ ChAd155天然E4領域のAmp-LacZ-SacB選択カセットでの置換

相同組換えを可能にするためにE4隣接配列を含む下記のオリゴヌクレオチドを用いたPCRによって、Amp-LacZ-SacB選択カセットを増幅した。

1021-FW E4 Del Step1 (5' -TTAATAGACACAGTAGCTTAATAGACCCAGTAGTGCAAAGCCCCATTCTAGCTATAA

10

20

30

40

50

ChAd155の生産性を、Procell 92細胞株においてChAd3及びPanAd3と比較して評価した。

【0175】

3.1: HIV Gag導入遺伝子を含むベクターの産生

HIV Gagタンパク質を発現するベクターは、上述のように(ChAd155/GAG)又は以前に記載されたように(ChAd3/GAG Collocaら, Sci. Transl. Med. (2012) 4:115ra)調製された。ChAd3/GAG及びChAd155/GAGを、Procell 92中でレスキューし、第三継代(P3)まで増幅し; P3溶解液を用いて、2つのT75フラスコの単層で培養されたProcell 92にそれぞれのベクターを感染させた。両方の感染実験において、100 vp/細胞の感染多重度(MOI)を用いた。十分なCPEが明らかな時に(感染の72時間後)、感染細胞を回収し、プールして; 3回の凍結/融解(-70 /37)によって感染細胞からウイルスを放出させ、その後、溶解液を遠心分離によって清澄化した。CMVプロモーター領域に相補的なプライマー及びプローブを用いた定量PCR分析によって、清澄化溶解液を定量化した。そのオリゴヌクレオチド配列は、以下: CMVfor 5' -CATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCA-3' (配列番号23)、CMVrev 5' -GACTTGGAAATCCCGTGAGT-3' (配列番号24)、CMVFAM-TAMRAプローブ5' -ACATCAATGGGCGTGGATAGCGTT-3' (配列番号25) (QPCRはABI Prism 7900 Sequence detector - Applied Biosystemで行われた)である。清澄化溶解液において測定されて得られた体積力価(vp/ml)及び細胞あたりのウイルス粒子(vp/cell)で表される比生産性は、下記の表1に示され、図7において図示される。

10

【0176】

【表1】

20

P3 溶解液からのベクター生産性

ベクター	vp/ml	全 vp (20 ml conc.)	vp/細胞
ChAd3/GAG	9,82E+09	1,96E+11	6,61E+03
ChAd155/GAG	1,11E+10	2,22E+11	7,46E+03

【0177】

HIV Gag導入遺伝子を発現しているChAd155ベクターのより高い生産性を確認するために、接種原として精製されたウイルスを使用することによって、第二の実験を行った。この目的のために、Procell 92細胞をT25フラスコに播種し、細胞のコンフルエンスが約80%である時に、感染のMOI = 100 vp/細胞を用いて、ChAd3/GAG及びChAd155/GAGを感染させた。十分なCPEが明らかな時点で、感染細胞を回収し; 凍結/融解によって感染細胞からウイルスを放出させ、遠心分離によって清澄化した。以下のプライマー及びプローブ: CMV for 5' -CATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCA-3' (配列番号23)、CMV rev GACTTGGAAATCCCGTGAGT (配列番号24)、CMVプロモーター領域に相補的なCMV FAM-TAMRAプローブ5' -ACATCAATGGGCGTGGATAGCGTT-3' (配列番号25) (サンプルはABI Prism 7900 Sequence detector - Applied Biosystemsで分析された)を用いた定量PCR分析によって、清澄化溶解液を定量化した。清澄化溶解液において測定して得られた体積力価(vp/ml)及び細胞あたりのウイルス粒子(vp/細胞)で表される比生産性は、下記の表2に示され、図8において図示される。

30

40

【0178】

【表2】

精製されたウイルスからのベクター生産性

ベクター	vp/ml	全 vp/T25 フラスコ (5ml の溶解液)	vp/細胞
ChAd3/GAG	1,00E+10	5,00E+10	1,67E+04
ChAd155/GAG	1,21E+10	6,05E+10	2,02E+04

50

【 0 1 7 9 】

3.2: RSV導入遺伝子を含むベクターの産生

懸濁培養されたProcell 92.S中でのRSVワクチンベクターの生産性を評価するために、別の一連の実験を行った。実験は、 5×10^5 細胞/mlの細胞密度のProcell 92.Sに感染させることによって、同時にPanAd3/RSV (W02012/089833に記載される)とChad155/RSVとを比較した。感染3日後に感染細胞を回収し;3回の凍結/融解によって感染細胞からウイルスを放出させ、溶解液を遠心分離によって清澄化した。その後、上記に報告されたような定量PCR分析によって、清澄化溶解液を定量化した。体積生産性及び細胞比生産性は、下記の表3に示され、図9において図示される。

【 0 1 8 0 】

【表3】

ウイルス	体積生産性 (Vp/ml)	全 vp	細胞比生産性 (vp/細胞)
PanAd3/RSV	5,82E+09	2,91E+11	1,16E+4
ChAd155/RSV	3,16E+10	1,58E+12	6,31E+04

【 0 1 8 1 】

[実施例 4]

導入遺伝子発現レベル

4.1: HIV Gag導入遺伝子の発現レベル

HeLa細胞に、HIV Gag導入遺伝子を有するChAd3及びChAd155ベクターを感染させることによる並列実験において、発現レベルを比較した。HeLa細胞を24ウェルプレートに播種して、二連でMOI = 250 vp/cell を用いてChAd3/GAG及びChAd155/GAG精製ウイルスを感染させた。感染48時間後、HeLa感染細胞の上清を回収し、分泌HIV GAGタンパク質の産生を、市販のELISAキット (HIV-1 p24 ELISA Kit, PerkinElmer Life Science) の使用によって定量化した。メーカーの使用説明書に従い、HIV-1 p24抗原標準曲線を用いて、定量化を行った。GAGタンパク質のpg/mlで表された結果は、図10に図示される。

【 0 1 8 2 】

4.1: RSV F導入遺伝子の発現レベル

HeLa細胞に、RSV F導入遺伝子を含む上述のPanAd3及びChAd155ベクターを感染させることによる並列実験において、発現レベルを比較した。この目的のために、HeLa細胞を6ウェルプレートに播種して、二連でMOI = 500 vp/細胞を用いてPanAd3/RSV及びChAd155/RSV精製ウイルスを感染させた。感染48時間後、上清を回収し、分泌RSV Fタンパク質の産生を、ELISAによって定量化した。市販のマウス抗RSV Fモノクローナル抗体でコートしたマイクロプレートウェルに、5つの異なる希釈の上清を移した。二次抗RSV Fウサギ抗血清、続いてビオチンコンジュゲート抗ウサギIgGを用い、その後、ストレプトアビジン-APコンジュゲート (BD Pharmingen cat. 554065) を添加することによって、捕捉された抗原を示した。RSV Fタンパク質 (Sino Biological cat. 11049-V08B) 標準曲線を用いて、定量化を行った。RSV Fタンパク質の $\mu\text{g/ml}$ で表される、得られた結果は、下記の表4に示される。

【 0 1 8 3 】

【表4】

サンプル	$\mu\text{g/ml}$ RSV Fタンパク質
ChAd155/RSV	5,9
PanAd3/RSV	4

【 0 1 8 4 】

PanAd3 RSVベクターと比較してChAd155 RSVベクターによってもたらされる、より高レベルの導入遺伝子発現を確認するために、ウェスタンブロット解析も行われた。HeLa細胞を6ウェルプレートに播種し、MOI = 250及び500 vp/細胞を用いてPanAd3/RSVならびにChAd155/RSV精製ウイルスを感染させた。HeLa感染細胞の上清を回収し、分泌RSV Fタンパク質の産生を、非還元SDSゲルによって分析し、続いてウェスタンブロット解析を行った。等量の上清を非還元SDSゲルに乗せ；電気泳動分離後、ニトロセルロース膜にタンパク質を転写し、抗RSV Fマウスモノクローナル抗体 (antibodies-online.com (最終アクセス2015年4月13日) で入手可能なclone RSV-F-3 catalog no: ABIN308230) を用いてプローブとした。一次抗体とともにインキュベートした後、膜を洗浄し、その後、抗マウスHRPコンジュゲート二次抗体とともにインキュベートした。最後に、標準的な技術を用いた電気化学発光 (ECL検出試薬Pierceカタログ番号W3252282) によって、アッセイを現像した。ウェスタンブロットの結果は、図11に示される。矢印で示された約170 kDのバンドは、Fタンパク質に対するモノクローナル抗体mAb 13によって示され、それは三量体Fタンパク質の予想分子量に相当する。ChAd155 RSVベクターは、MOI = 250と500vp/細胞の両方でより濃いバンドを生じたことがわかる。

【0185】

[実施例5]

マウス免疫付与実験による免疫学的有効性の評価

5.1: HIV Gag導入遺伝子を含むベクターの免疫原性

BALB/cマウス (群あたり5匹) において、ChAd3/GAGベクターと並行してChAd155/GAGベクターの免疫原性を評価した。筋肉内に 10^6 個のウイルス粒子を注射することによって、実験を行った。免疫付与の3週間後に、BALB/cマウスにおいてマッピングされたGAG CD8+ T細胞エピトープを用いて、ex vivo IFN- γ 酵素結合免疫スポット (ELISpot) によって、T細胞応答を測定した。その結果は、図12に示され、100万個の脾臓細胞あたりのIFN- γ スポット形成細胞 (SFC) として表される。それぞれの点は、1匹のマウスでの応答を示し、線はそれぞれの用量群の平均に対応する。注射されたウイルス粒子の用量及びCD8免疫優勢ペプチドに対して陽性のマウスの頻度はx軸に示される。

【0186】

5.2 RSV導入遺伝子を含むベクターの免疫原性

BALB/cマウスにおいて、PanAd3/RSV及びChAd155/RSVベクターの免疫学的有効性を評価した。両方のベクターを、 10^8 、 10^7 及び 3×10^6 vpの用量で筋肉内に注射した。ワクチン接種の3週間後、免疫されたマウスの脾臓細胞を分離し、抗原としてBALB/cマウスにおいてマッピングされた免疫優勢ペプチドF及びMエピトープを用いて、IFN- γ -ELISpotによって分析した。免疫応答のレベルは、投与量の減少に従って (予想される通り) 低下したが、免疫応答は、PanAd3/RSVワクチンで免疫されたマウスの同等の群と比較して、ChAd155/RSVベクターで免疫されたマウスの群において明らかに高かった (図13)。図13において、記号は個々のマウスのデータを示し、IFN- γ スポット形成細胞 (SFC) /100万個の脾臓細胞で表され、3つの免疫優勢ペプチド (F_{51-66} 、 F_{85-93} 及び $M2-1_{282-290}$) に対する応答の和として計算され、バックグラウンドで補正されている。水平な線は、各用量群のIFN- γ SFC/100万個の脾臓細胞の平均数を表す。

【0187】

結論

総合すると、上記に報告された結果は、ChAd155がChAd3及びPanAd3ベクターと比較して改善されたアデノウイルスベクターであることを実証した。ChAd155は、より生産性が高く、従って、製造過程を容易にし、in vitroでより高レベルの導入遺伝子の発現を可能にし、また、in vivoにおいて動物モデルで発現される抗原に対して、より強力なT細胞応答をもたらすことが示された。

【0188】

配列の記載

10

20

30

40

配列番号1-ChAd155ファイバーのポリペプチド配列

MKRTKTSDESNPVYPYDTESGPPSVFPLTPPFVSPDGFQESPPGVLSLNLAEPLVTSHGMLALKMGS
 GLSLDDAGNLTSQDITTASPPLKKTKNLSLETSSPLTVSTSGALTVAAPLAVAGTSLTMQSEAPL
 TVQDAKLTATKGPLTVSEGLALQTSAPLTAADSSTLTVSATPPLSTSNGLIDMQAPIYTTNGKL
 GLNFGAPLHVVDLSNALTVVVTGQGLTINGTALQTRVSGALNYDTSGNLELRAAGGMRVDANGQLIL
 DVAYPFDAQNNLSRLGQGPLFVNSAHNLDVNYNRGLYLFTSGNTKKLEVNIKTAKGLIYDDTAIAI
 NAGDGLQFDSGSDTNPLKTKLGLGLDYDSSRAIIAKLGTGLSFDNTGAITVGNKNDDKLTWTTDPD
 SPNCRIYSEKDAKFTLVLTCKGSQVLASVSVLSVKGSLAPISGTVTSAQIVLRFDENGVLSSNSLDPQ
 YWNYRKGDLTEGTAYTNAVGFMPNLTAYPKTQSQTAKSNIVSQVYLNQDKSKPMTLTITLNGTNET
 GDATVSTYSMSFSWNWNGSNYINETFQINSFTFSYIAQE

10

配列番号2-ChAd155ファイバーをコードするポリヌクレオチド配列

ATGAAGCGCACAAAACGTCTGACGAGAGCTTCAACCCCGTGTACCCCTATGACACGGAAAGCG
 GCCCTCCCTCCGTCCTTTCCCTACCCCTCCCTTCGTGTCTCCCGATGGATTCCAAGAAAGTCCCC
 CCGGGGTCTGTCTCTGAACCTGGCCGAGCCCTGGTCACTTCCCACGGCATGCTCGCCCTGAAA
 ATGGGAAGTGGCCTCTCCCTGGACGACGCTGGCAACCTCACCTCTCAAGATATCACCACCGCTA
 GCCCTCCCCTCAAAAAACCAAGACCAACCTCAGCCTAGAAACCTCATCCCCCTAACTGTGAG
 CACCTCAGGCGCCCTCACCGTAGCAGCCGCCGCTCCCCTGGCGGTGGCCGGCACCTCCCTCACC
 ATGCAATCAGAGGCCCCCTGACAGTACAGGATGCAAAACTCACCCCTGGCCACCAAGGCCCCCT
 TGACCGTGTCTGAAGGCAAACCTGGCCTTGCAAACATCGGCCCGCTGACGGCCGCTGACAGCAG
 CACCTCACAGTCAGTGCCACACCACCCCTTAGCACAAAGCAATGGCAGCTTGGGTATTGACATG
 CAAGCCCCATTTACACCACCAATGGAAAACCTAGGACTTAACTTTGGCGCTCCCCTGCATGTGGT
 AGACAGCCTAAATGCACTGACTGTAGTTACTGGCCAAGGTCTTACGATAAACGGAACAGCCCTA
 CAAACTAGAGTCTCAGGTGCCCTCAACTATGACACATCAGGAAACCTAGAATTGAGAGCTGCAG
 GGGTATGCGAGTTGATGCAAATGGTCAACTTATCCTTGATGTAGCTTACCCATTTGATGCACAA
 AACAACTCTCAGCCTTAGGCTTGACAGGGACCCCTGTTTGTTAACTCTGCCACAACCTGGATGT
 TAACTACAACAGAGGCCTCTACCTGTTACATCTGGAAATACCAAAAAGCTAGAAGTTAATATC
 AAAACAGCCAAGGGTCTATTTATGATGACACTGCTATAGCAATCAATGCGGGTGATGGGCTAC
 AGTTTGACTCAGGCTCAGATACAAATCCATTAATAAACTAACTTGGATTAGGACTGGATTATGA
 CTCCAGCAGAGCCATAATTGCTAAACTGGGAACTGGCCTAAGCTTTGACAACACAGGTGCCATC
 ACAGTAGGCAACAAAATGATGACAAGCTTACCTTGTGGACCACACCAGACCCATCCCCCTAACT
 GTAGAATCTATTCAGAGAAAGATGCTAAATTCACACTTGTTTTACTAAATGCGGCAGTCAGGT

20

30

GTTGGCCAGCGTTTCTGTTTTATCTGTAAAAGGTAGCCTTGCGCCCATCAGTGGCACAGTAACTA
 GTGCTCAGATTGTCCTCAGATTTGATGAAAATGGAGTTCTACTAAGCAATTCTTCCCTTGACCCT
 CAATACTGGAACACTACAGAAAAGGTGACCTTACAGAGGGCACTGCATATACCAACGCAGTGGGA
 TTTATGCCCAACCTCACAGCATACCCAAAAACACAGAGCCAAACTGCTAAAAGCAACATTGTAA
 GTCAGGTTTACTTGAATGGGGACAAATCCAAACCCATGACCCTCACCATTACCCCAATGGAAC
 TAATGAAACAGGAGATGCCACAGTAAGCACTTACTCCATGTCATTCTCATGGAACCTGGAATGGA
 AGTAATTACATTAATGAAACGTTCCAAACCAACTCCTTCACCTTCTCCTACATCGCCCAAGAA

配列番号3-ChAd155ペントンのポリペプチド配列

10

MRRAAMYQEGPPPSYESVVGAAAAAPSSPFASQLLEPPYVPPRYLRPTGGRNSIRYSELAPLFDTRV
 YLVDNKSADVASLNYQNDHSNFLTTVIQNNDYSPSEASTQTINLDDRSHWGGDLKILHTNMPNVN
 EFMFTNKFARVMVSRSHTKEDRVELKYEWFELPEGNYSETMTIDLMMNAIVEHYLKVGRQNG
 VLESDIGVKFDTRNFRGLDLPVTGLVMPGVYTNEAFHPDIILLPGCGVDFTYSRLSNLLGIRKRQPFQE
 GFRITYEDLEGGNIPALLDVEAYQDSLKENEAGQEDTAPAASAAAQGEDAADTAAADGAEADPA
 MVVEAPEQEEDMNDSAVRGDTFVTRGEEKQAEAEAAAEKQLAAAAAAAAALAAEAESEGTKPA
 KEPVIKPLTEDSKRSYNLLKSTNTAYRSWYLAYNYGDPSTGVRSWTLLCTPDVTCGSEQVYWSL
 PDMMQDPVTRSTRQVSFPVVGAEELPVHKSIFYNDQAVYSQLIRQFTSLTHVFNRFENQILARPP
 APTITTVSENPALTDHGTLPLRNSIGGVQRVTVTDARRRTPYVYKALGIVSPRVLSSRTF

20

配列番号4-ChAd155ペントンをコードするポリヌクレオチド配列

ATGCGGCGCGCGGCGATGTACCAGGAGGGACCTCCTCCCTCTTACGAGAGCGTGGTGGGCGCGG
 CGGCGGCGGCGCCCTCTTCTCCCTTTGCGTCGCAGCTGCTGGAGCCGCGTACGTGCCCTCCGCGC
 TACCTGCGGCCTACGGGGGGGAGAAACAGCATCCGTTACTCGGAGCTGGCGCCCTGTTGACA
 CCACCCGGGTGTACCTGGTGGACAACAAGTCGGCGGACGTGGCCTCCCTGAACTACCAGAACGA
 CCACAGCAATTTTTTGACCACGGTCATCCAGAACAATGACTACAGCCCAGCGAGGCCAGCACC
 CAGACCATCAATCTGGATGACCGGTCGCACTGGGGCGGCGACCTGAAAACCATCCTGCACACCA
 ACATGCCCAACGTGAACGAGTTCATGTTACCAATAAGTTCAAGGCGCGGGTGTATGGTGTGCGG
 CTCGCACACCAAGGAAGACCGGGTGGAGCTGAAGTACGAGTGGGTGGAGTTCGAGCTGCCAGA
 GGGCAACTACTCCGAGACCATGACCATTGACCTGATGAACAACGCGATCGTGGAGCACTATCTG
 AAAGTGGGCAGGCAGAACGGGGTCTGGAGAGCGACATCGGGGTCAAGTTCGACACCAGGAAC
 TTCCGCCTGGGGCTGGACCCCGTGACCGGGCTGGTTATGCCCGGGGTGTACACCAACGAGGCCT
 TCCATCCCGACATCATCCTGCTGCCCGGCTGCGGGGTGGACTTCACTTACAGCCGCCTGAGCAAC
 CTCTGGGCATCCGCAAGCGGCAGCCCTTCCAGGAGGGCTTCAGGATCACCTACGAGGACCTGG
 AGGGGGGCAACATCCCCGCGCTCCTCGATGTGGAGGCCTACCAGGATAGCTTGAAGGAAAATG
 AGGCGGGACAGGAGGATACCGCCCCGCGCCTCCGCGCCGCGGAGCAGGGCGAGGATGCTG
 CTGACACCGCGGCCGCGGACGGGGCAGAGGCCGACCCGCTATGGTGGTGGAGGCTCCCGAGC
 AGGAGGAGGACATGAATGACAGTGCAGTGCAGGAGACACCTTCGTCACCCGGGGGGAGGAAA
 AGCAAGCGGAGGCCGAGGCCGCGGCCGAGGAAAAGCAACTGGCGGCAGCAGCGGCGGGCGGCG
 GCGTTGGCCGCGGCGGAGGCTGAGTCTGAGGGGACCAAGCCCGCAAGGAGCCCGTGATTAAG
 CCCCTGACCGAAGATAGCAAGAAGCGCAGTTACAACCTGCTCAAGGACAGCACCAACACCGCG
 TACCGCAGCTGGTACCTGGCCTACAACCTACGGCGACCCGTCGACGGGGGTGCGCTCCTGGACCC

30

40

TGCTGTGCACGCCGGACGTGACCTGCGGCTCGGAGCAGGTGTACTGGTCGCTGCCCCGACATGAT
 GCAAGACCCCGTGACCTTCCGCTCCACGCGGCAGGTCAGCAACTTCCCGGTGGTGGGCGCCGAG
 CTGCTGCCCCGTGACTCCAAGAGCTTCTACAACGACCAGGCCGTCTACTCCAGCTCATCCGCCA
 GTTCACCTCTCTGACCCACGTGTTCAATCGCTTTCCTGAGAACCAGATTCTGGCGCGCCCCGCCG
 CCCCCACCATCACCACCGTCAGTGAACGTTCCCTGCTCTCACAGATCACGGGACGCTACCGCT
 GCGCAACAGCATCGGAGGAGTCCAGCGAGTGACCGTTACTGACGCCAGACGCCGCACCTGCCCC
 TACGTTTACAAGGCCTTGGGCATAGTCTCGCCGCGCGTCTTTCCAGCCGCACTTTT

配列番号5-ChAd155ヘキソンのポリペプチド配列

10

MATPSMMPQWSYMHISGQDASEYLSPLVQFARATDSYFSLSNKFRNPTVAPTHDVTDRSQRLTL
 RFIPVDREDTAYSYKARFTLA VGDNRVLDMASTYFDIRGVLDRGPTFKPYSGTAYNSLAPKGAPNSC
 EWEQEETQTAEAAQDEEEDEAEAEEMPQEEQAPVKKTHVYAQAPLSGEKITKDGLQIGTDATATE
 QKPIYADPTFQPEPQIGESQWNEADASVAGGRVLKKTTPMKPCYGSYARPTNANGGQGVLEKDG
 KMESQVDMQFFSTSENARNEANNIQPKLVLYSEDVHMETPDTHISYKPAKSDDNSKVMLGQQSMPN
 RPNIYIGFRDNFIGLMYYNSTGNMGVLAGQASQLNAVVDLQDRNTELSYQLLLDSMGRTRYFSMW
 NQAVDSYDPDVRIENHGTEDLPNYCFPLGGIGVTDYQAIKTNGNGNGGGNTTWTKDETADR
 EIGVGNFAMEINLSANLWRNFLYSNVALYLPDKLKYNPSNVEISDNPNYDYMNKRVVAPGLVDC
 YINLGARWLDYMDNVNPNFHHRNAGLRYSMLLGNRYVPFHQVQKFFAIKNLLLLPGSYTYE
 WNFVKDVMVLQSSLGNDLRVDGASIKFESICLYATFFPMAHNTASTLEAMLRNDTNDQSFNDYLS
 AANMLYPIPANATNPISIPSRNWA AFRGWAFTRLKTKETPSLGSFDPYYTYSGSIPYLDGTFYLNH
 TFKKVSVTFDSSVSWPGNDRLLTPNEFEIKRSVDGEGYNVAQCNMTKDWFLIQMLANYNIGYQGFY
 IPESYKDRMYSFFRNFPMSRQVVDETKYKDYQQVGHQHNNNSGFVGYLAPTMREGQAYPANFPY
 PLIGKTAVDSVTQKKFLCDRTLWRIPFSSNFMSMGALTDLGQNLLYANSAHALDMTFEVDPMDEPT
 LLYVLFEVFDVVRVHQPHRGVIETVYLRTPFSAAGNATT

20

配列番号6-ChAd155ヘキソンをコードするポリヌクレオチド配列

ATGGCGACCCATCGATGATGCCGAGTGGTCGTACATGCACATCTCGGGCCAGGACGCCTCGG
 AGTACCTGAGCCCCGGGCTGGTGCAGTTCGCCCGCGCCACCGAGAGCTACTTCAGCCTGAGTAA
 CAAGTTTAGGAACCCACGGTGGCGCCACGCACGATGTGACCACCGACCGGTCTCAGCGCCTG
 ACGCTGCGGTTTCAATCCCGTGGACCGGAGGACACCGCGTACTCGTACAAGGCGCGGTTACCC
 TGGCCGTGGGCGACAACCGCGTGCTGGACATGGCCTCCACCTACTTTGACATCCGCGGGGTGCT
 GGACCGGGTCCCCTTTCAAGCCCTACTCTGGCACCCTACAACCTCCCTGGCCCCCAAGGGC
 GCTCCCAACTCCTGCGAGTGGGAGCAAGAGGAAACTCAGGCAGTTGAAGAAGCAGCAGAAGAG
 GAAGAAGAAGATGCTGACGGTCAAGCTGAGGAAGAGCAAGCAGCTACAAAAAGACTCATGTA
 TATGCTCAGGCTCCCCTTTCTGGCGAAAAAATTAGTAAAGATGGTCTGCAAATAGGAACGGACG
 CTACAGCTACAGAACAAAAACCTATTTATGCAGACCCTACATTCCAGCCCGAACCCCAAATCGG
 GGAGTCCCAGTGGAATGAGGCAGATGCTACAGTCCCGGCGGTAGAGTGCTAAAGAAATCTACT
 CCCATGAAACCATGCTATGGTTCCTATGCAAGACCCACAAATGCTAATGGAGGTCAGGGTGTA
 TAACGGCAAATGCCAGGGACAGCTAGAATCTCAGGTTGAAATGCAATTCTTTTCAACTTCTGA
 AAACGCCCGTAACGAGGCTAACAAACATTCAGCCCAAATGGTGCTGTATAGTGAGGATGTGCAC
 ATGGAGACCCCGGATACGCACCTTTCTTACAAGCCCGCAAAAAGCGATGACAATTCAAAAATCA

30

40

TGCTGGGTCAGCAGTCCATGCCAACAGACCTAATTACATCGGCTTCAGAGACAACCTTTATCGG
 CCTCATGTATTACAATAGCACTGGCAACATGGGAGTGCTTGCAGGTCAGGCCTCTCAGTTGAAT
 GCAGTGGTGGACTTGCAAGACAGAAACACAGAAGTGTCTACCAGCTCTTGCTTGATTCCATGG
 GTGACAGAACCAGATACTTTTCCATGTGGAATCAGGCAGTGGACAGTTATGACCCAGATGTTAG
 AATTATTGAAAATCATGGAAGTGAAGACGAGCTCCCCAACTATTGTTTCCCTCTGGGTGGCATAG
 GGGTAACTGACACTTACCAGGCTGTAAAACCAACAATGGCAATAACGGGGGCCAGGTGACTTG
 GACAAAAGATGAAACTTTTGCAGATCGCAATGAAATAGGGGTGGGAAACAATTCGCTATGGA
 GATCAACCTCAGTGCCAACCTGTGGAGAACTTCCTGTACTCCAACGTGGCGCTGTACCTACCA
 GACAAGCTTAAGTACAACCCCTCCAATGTGGACATCTCTGACAACCCCAACACCTACGATTACA
 TGAACAAGCGAGTGGTGGCCCCGGGGCTGGTGGACTGCTACATCAACCTGGGCGCGCGCTGGTC
 GCTGGACTACATGGACAACGTCAACCCCTTCAACCACCACCGCAATGCGGGCCTGCGCTACCGC
 TCCATGCTCCTGGGCAACGGGCGCTACGTGCCCTTCCACATCCAGGTGCCCCAGAAGTTCTTTGC
 CATCAAGAACCTCCTCCTCCTGCCGGGCTCCTACACCTACGAGTGGAACCTCAGGAAGGATGTC
 AACATGGTCTCCAGAGCTCTCTGGGTAACGATCTCAGGGTGGACGGGGCCAGCATCAAGTTCG
 AGAGCATCTGCCTCTACGCCACCTTCTTCCCCATGGCCACAACACGGCCTCCACGCTCGAGGCC
 ATGCTCAGGAACGACACCAACGACCAGTCCTTCAATGACTACCTCTCCGCCGCAACATGCTCT
 ACCCCATACCCGCAACGCCACCAACGTCCCCATCTCCATCCCCTCGCGCAACTGGGCGGCCTTC
 CGCGGCTGGGCCTTACCCGCTCAAGACCAAGGAGACCCCTCCCTGGGCTCGGGATTTCGACC
 CCTACTACACCTACTCGGGCTCCATTCCCTACCTGGACGGCACCTTCTACCTCAACCACACTTTC
 AAGAAGGTCTCGGTCACCTTCGACTCCTCGGTCAGCTGGCCGGCAACGACCGTCTGCTCACCC
 CCAACGAGTTCGAGATCAAGCGCTCGGTCGACGGGGAGGGCTACAACGTGGCCCAGTGCAACA
 TGACCAAGGACTGGTTCCTGGTCCAGATGCTGGCCAACTACAACATCGGCTACCAGGGCTTCTA
 CATCCCAGAGAGCTACAAGGACAGGATGTACTCCTTCTTCAGGAACTTCCAGCCCATGAGCCGG
 CAGGTGGTGGACCAGACCAAGTACAAGGACTACCAGGAGGTGGGCATCATCCACCAGCACAAAC
 AACTCGGGCTTCGTGGGCTACCTCGCCCCACCATGCGCGAGGGACAGGCCTACCCCGCAACT
 TCCCTATCCGCTCATAGGCAAGACCGCGGTCGACAGCATCACCCAGAAAAAGTTCCTCTGCGA
 CCGCACCTCTGGCGCATCCCCTTCTCCAGCAACTTCATGTCCATGGGTGCGCTCTCGGACCTGG
 GCCAGAACTTGCTCTACGCCAACTCCGCCACGCCCTCGACATGACCTTCGAGGTGACCCCATG
 GACGAGCCACCTTCTCTATGTTCTGTTTGAAGTCTTTGACGTGGTCCGGGTCCACCAGCCGCA
 CCGCGGCGTCATCGAGACCGTGTACCTGCGTACGCCCTTCTCGGCCGGCAACGCCACCACC

10

20

30

配列番号7-ChAd155#1434骨格構築物をコードするポリヌクレオチド配列

CATCATCAATAATATACCTTATTTTGGATTGAAGCCAATATGATAATGAGATGGGCGGCGCGGG
 GCGGGGCGCGGGGCGGGAGGCGGGTTTGGGGGCGGGCCGGCGGGGCGGGGCGGTGTGGCGGAA
 GTGGACTTTGTAAGTGTGGCGGATGTGACTTGCTAGTGCCGGGCGCGGTAAGAGTGACGTTTTT
 CGTGCGCGACAACGCCCCGGGAAGTGACATTTTTCCCGCGGTTTTTACCGGATGTTGTAGTGAA
 TTTGGGCGTAACCAAGTAAGATTTGGCCATTTTCGCGGGAAACTGAAACGGGGAAGTGAAATC
 TGATTAATTTTTCGTTAGTCATACCGGTAATATTTGTCTAGGGCCGAGGGACTTTGGCCGATTA
 CGTGGAGGACTCGCCAGGTGTTTTTGGAGGTGAATTTCCCGGTTCCGGGTCAAAGTCTGCGTTT
 TATTATTATAGGATATCCCATTCATACGTTGTATCCATATCATAATATGTACATTTATATTGGCT
 CATGTCCAACATTACCGCCATGTTGACATTGATTATTGACTAGTTATTAATAGTAATCAATTACG

40

GGGTCATTAGTTCATAGCCCATATATGGAGTTCCGCGTTACATAACTTACGGTAAATGGCCCCGCC
TGGCTGACCGCCCAACGACCCCCGCCATTGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCATAGTAACG
CCAATAGGGACTTTCCATTGACGTCAATGGGTGGAGTATTTACGGTAAACTGCCACTTGGCAGT
ACATCAAGTGTATCATATGCCAAGTACGCCCCCTATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCGCC
TGGCATTATGCCAGTACATGACCTTATGGGACTTTCCCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAGT
CATCGCTATTACCATGGTGATGCGGTTTTGGCAGTACATCAATGGGCGTGGATAGCGGTTTTGACT
CACGGGGATTTCCAAGTCTCCACCCCATTTGACGTCAATGGGAGTTTTGTTTTGGCACCAAAATCAA
CGGGACTTTCCAAAATGTTCGTAACAACCTCCGCCCCATTGACGCAAATGGGCGGTAGGCGTGTAC
GGTGGGAGGTCTATATAAGCAGAGCTCTCCCTATCAGTGATAGAGATCTCCCTATCAGTGATAG
AGATCGTCGACGAGCTCGTTTTAGTGAACCGTCAGATCGCCTGGAGACGCCATCCACGCTGTTTTG
ACCTCCATAGAAGACACCGGGACCGATCCAGCCTCCGCGGCCGGGAACGGTGCATTGGAACGC
GGATTCCCCGTGCCAAGAGTGAGATCTTCCGTTTATCTAGGTACCGGGCCCCCCCCCTCGAGGTCGA
CGGTATCGATAAGCTTACGCTGCCGCAAGCACTCAGGGCGCAAGGGCTGCTAAAGGAAGCGG
AACACGTAGAAAGCCAGTCCGCAGAAACGGTGCTGACCCCGGATGAATGTCAGCTACTGGGCTA
TCTGGACAAGGGAAAACGCAAGCGCAAAGAGAAAGCAGGTAGCTTGCAGTGGGCTTACATGGC
GATAGCTAGACTGGGCGGTTTTATGGACAGCAAGCGAACCGGAATTGCCAGCTGGGGCGCCCTC
TGGTAAGGTTGGGAAGCCCTGCAAAGTAAACTGGATGGCTTCTTGCCGCCAAGGATCTGATGG
CGCAGGGGATCAAGATCTAACCAGGAGCTATTTAATGGCAACAGTTAACCAGCTGGTACGCAAA
CCACGTGCTCGCAAAGTTGCGAAAAGCAACGTGCCTGCGCTGGAAGCATGCCCGCAAAAACGTG
GCGTATGTACTCGTGTATATACTACCCTCCTAAAAACCGAACTCCGCGCTGCGTAAAGTATGC
CGTGTTCGTCTGACTAACGGTTTTCGAAGTGACTTCCTACATCGGTGGTGAAGGTCACAACCTGCA
GGAGCACTCCGTGATCCTGATCCGTGGCGGTCTGTGTTAAAGACCTCCCGGGTGTTCGTTACCACA
CCGTACGTGGTGCCTTACTGCTCCGGCGTTAAAGACCGTAAGCAGGCTCGTTCCAAGTATGG
CGTGAAGCGTCCTAAGGCTTAATGGTAGATCTGATCAAGAGACAGGATGACGGTCGTTTCGCAT
GCTTGAACAAGATGGATTGCACGCAGGTTCTCCGGCCGCTTGGGTGGAGAGGCTATTCCGGCTAT
GACTGGGCACAACAGACAATCGGCTGCTCTGATGCCGCCGTGTTCCGGCTGTCAGCGCAGGGGC
GCCCGGTTCTTTTTGTCAAGACCGACCTGTCCGGTGCCCTGAATGAACTGCAGGACGAGGCAGC
GCGGCTATCGTGGCTGGCCACGACGGGCGTTCCCTTGCAGCTGTGCTCGACGTTGTCACTGAA
GCGGGAAGGGACTGGCTGCTATTGGGCGAAGTGCCGGGGCAGGATCTCCTGTCATCTCACCTTG
CTCCTGCCGAGAAAGTATCCATCATGGCTGATGCAATGCGGGCGGCTGCATACGCTTGATCCGGC
TACCTGCCCATTGACCACCAAGCGAAACATCGCATCGAGCGAGCACGTA CTGGATGGAAGCC
GGTCTTGTGATCAGGATGATCTGGACGAAGAGCATCAGGGGCTCGCGCCAGCCGAACTGTTTCG
CCAGGCTCAAGGCGCGCATGCCCGACGGCGAGGATCTCGTCGTGACCCATGGCGATGCCTGCTT
GCCGAATATCATGGTGGAAAATGGCCGTTTTCTGGATTCATCGACTGTGGCCGGCTGGGTGTG
GCGGACCGCTATCAGGACATAGCGTTGGCTACCCGTGATATTGCTGAAGAGCTTGGCGGCGAAT
GGGCTGACCGCTTCTCGTGTATTACGGTATCGCCGCTCCCGATTTCGACGCGCATCGCCTTCTAT
CGCCTTCTTGACGAGTTCTTCTGAGCGGGACTCTGGGGTTCGAAATGACCGACCAAGCGACGCC
CAACCTGCCATCACGAGATTCGATTCCACCGCCGCTTCTATGAAAGGTTGGGCTTCGGAATCG
TTTTCCGGGACGCCGGCTGGATGATCCTCCAGCGCGGGGATCTCATGCTGGAGTTCTTCGCCCAC
CCCGGGCTCGATCCCCTCGGGGGGAATCAGAATTCAGTCGACAGCGGCCGCGATCTGCTGTGCC
TTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGCCCTCCCCCGTGCCTTCTTGACCCTGGAAGGTGCCAC

10

20

30

40

TCCCCTGTCTTTTCCCTAATAAAAATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTA
TTCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATG
CTGGGGATGCGGTGGGCTCTATGGCCGATCAGCGATCGCTGAGGTGGGTGAGTGGGCGTGGCCT
GGGGTGGTCATGAAAATATATAAGTTGGGGGTCTTAGGGTCTCTTTATTTGTGTTGCAGAGACCG
CCGGAGCCATGAGCGGGAGCAGCAGCAGCAGCAGTAGCAGCAGCGCCTTGGATGGCAGCATCG
TGAGCCCTTATTGACGACGCGGATGCCCACTGGGCCGGGGTGCCTCAGAATGTGATGGGCTC
CAGCATCGACGGCCGACCCGTCTGCCCGCAAATTCCGCCACGCTGACCTATGCGACCCGTGCGG
GGGACGCCGTTGGACGCCACCGCCGCCGCCGCCGCCACCGCAGCCGCCTCGGCCGTGCGCAGCC
TGCCACGGACTTTGCATTCCTGGGACCACTGGCGACAGGGGCTACTTCTCGGGCCGCTGCTGCC
GCCGTTGCGATGACAAGCTGACCGCCCTGCTGGCGCAGTTGGATGCGCTTACTCGGGAAGTGG
GTGACCTTTCTCAGCAGGTCATGGCCCTGCGCCAGCAGGTCTCTCCCTGCAAGCTGGCGGGAAT
GCTTCTCCACAAATGCCGTTTAAGATAAATAAAACCAGACTCTGTTTGGATTAAAGAAAAGTA
GCAAGTGCATTGCTCTCTTTATTTTCATAATTTTCCGCGCGCGATAGGCCCTAGACCAGCGTTC
GGTTCGTTGAGGGTGCAGGTGTATCTTCTCCAGGACGTGGTAGAGGTGGCTCTGGACGTTGAGATA
CATGGGCATGAGCCCGTCCCGGGGTGGAGGTAGCACCACTGCAGAGCTTCATGCTCCGGGGTG
GTGTTGTAGATGATCCAGTCGTAGCAGGAGCGCTGGGCATGGTGCCTAAAAATGTCCTCAGCA
GCAGGCCGATGGCCAGGGGAGGCCCTTGGTGTAAAGTGTACAAAACGGTTAAGTTGGGAAG
GGTGCATTCGGGGAGAGATGATGTGCATCTTGGACTGTATTTTTAGATTGGCGATGTTTCCGCC
AGATCCCTTCTGGGATTCATGTTGTGCAGGACCACCAGTACAGTGTATCCGGTGCACCTGGGGA
ATTTGTCATGCAGCTTAGAGGGAAAAGCGTGGAAGAACTGGAGACGCCTTTGTGGCCTCCAG
ATTTTCCATGCATTCGTCCATGATGATGGCAATGGGCCCGCGGGAGGCAGCTTGGGCAAAGATA
TTTCTGGGGTCGCTGACGTCGTAGTTGTGTTCCAGGGTGAGGTCGTCATAGGCCATTTTTACAAA
GCGCGGGCGGAGGGTGGCCGACTGGGGGATGATGGTCCCCTCTGGCCCTGGGGCGTAGTTGCC
TCGCAGATCTGCATTTCCAGGCCTTAATCTCGGAGGGGGGAATCATATCCACCTGCGGGGCGA
TGAAGAAAACGGTTTCCGGAGCCGGGGAGATTAAGTGGGATGAGAGCAGGTTTCTAAGCAGCT
GTGATTTTCCACAACCGGTGGGCCATAAATAACACCTATAACCGGTTGCAGCTGGTAGTTTAG
AGAGCTGCAGCTGCCGTCGTCCCGGAGGAGGGGGGCCACCTCGTTGAGCATGTCCCTGACGCGC
ATGTTTCCCCGACCAGATCCGCCAGAAGGCGCTCGCCGCCAGGGACAGCAGCTTTGCAAGG
AAGCAAAGTTTTTCAGCGGCTTGAGGCCGTCCGCCGTGGGCATGTTTTTCAGGGTCTGGCTCAGC
AGCTCCAGGCGGTCCAGAGCTCGGTGACGTGCTTACGGCATCTCTATCCAGCATATCTCTCG
TTTCGCGGGTTGGGGCGACTTTCGCTGTAGGGCACCAAGCGGTGGTTCGTCAGCGGGGCCAGAG
TCATGTCCTTCCATGGGCGCAGGGTCTCGTCAGGGTGGTCTGGGTCACGGTGAAGGGGTGCGC
TCCGGGCTGAGCGCTTGCCAAGGTGCGCTTGAGGCTGGTTCTGCTGGTGTGAAGCGCTGCCGG
TCTTCGCCCTGCGCGTCGCCAGGTAGCATTGACCATGGTGTGCATAGTCCAGCCCTCCGCGGC
GTGTCCCTTGGCGCGCAGCTTGCCCTTGGAGGTGGCGCCGACGAGGGGCAGAGCAGGCTTTG
AGCGCGTAGAGCTTGGGGGCGAGGAAGACCGATTGCGGGGAGTAGGCGTCCGCGCCGACAGCC
CCGCACACGGTCTCGCACTCCACCAGCCAGGTGAGCTCGGGGCGCGCCGGGTCAAAAACCAGGT
TTCCCCCATGCTTTTTGATGCGTTTCTTACCTCGGGTCTCATGAGGTGGTGTCCCCGCTCGGTGA
CGAAGAGGCTGTCCGTGTCTCCGTAGACCGACTTGAGGGGTCTTTTCTCCAGGGGGGTCCCTCGG
TCTTCTCGTAGAGGAACTCGGACCACTCTGAGACGAAGGCCCGCGTCCAGGCCAGGACGAAGG
AGGCTATGTGGGAGGGGTAGCGGTGCTTGTCCACTAGGGGGTCCACCTTCTCCAAGGTGTGAAG

10

20

30

40

ACACATGTCGCCTTCCTCGGCGTCCAGGAAGGTGATTGGCTTGTAGGTGTAGGCCACGTGACCG
 GGGGTTCTGACGGGGGGGTATAAAAGGGGGTGGGGGCGCGCTCGTCGTCCTCTTCCGCAT
 CGCTGTCTGCGAGGGCCAGCTGCTGGGGTGAATTCCTCTCGAAGGCGGGCATGACCTCCGC
 GCTGAGGTTGTCAGTTTCCAAAAACGAGGAGGATTTGATGTTACCTGTCCCGAGGTGATACCTT
 TGAGGGTACCCGCGTCCATCTGGTCAGAAAACACGATCTTTTTATTGTCCAGCTTGGTGGCGAAC
 GACCCGTAGAGGGCGTTGGAGAGCAGCTTGGCGATGGAGCGCAGGGTCTGGTCTTGTCCCTGT
 CGGCGCGCTCCTTGGCCCGATGTTGAGCTGCACGTA CTGCGCGCGACGCAGCGCCACTCGGG
 GAAGACGGTGGTGCCTCGTCGGGCACCAGGCGCACGCGCCAGCCGCGTTGTGCAGGGTGAC
 CAGGTCCACGCTGGTGGCGACCTCGCCGCGCAGGCGCTCGTTGGTCCAGCAGAGACGGCCGCC
 TTGCGCGAGCAGAAGGGGGG CAGGGGGT CAGCTGGGTCTCGTCCGGGGGGTCCGCGTCCACG
 GTGAAAACCCCGGGGCGCAGGCGCGCTCGAAGTAGTCTATCTTGCAACCTTGCATGTCCAGCG
 CCTGCTGCCAGTCGCGGGCGGCGAGCGCGCTCGTAGGGGTTGAGCGGCGGGCCCCAGGGCAT
 GGGGTGGGTGAGTGCAGGCGTACATGCCGCAGATGTCATAGACGTAGAGGGGCTCCCGCAG
 GACCCCGATGTAGGTGGGGTAGCAGCGCCCGCCGCGGATGCTGGCGCGCACGTAGTCATACAGC
 TCGTGCAGGGGGCGAGGAGGTCGGGGCCAGGTTGGTGCGGGGCGGGGCGCTCCGCGCGGAAG
 ACGATCTGCCTGAAGATGGCATGCGAGTTGGAAGAGATGGTGGGGCGCTGGAAGACGTTGAAG
 CTGGCGTCTGCAGGCCGACGGCGTCGCGCACGAAGGAGGCGTAGGAGTCGCGCAGCTTGTGTA
 CCAGCTCGGCGGTGACCTGCACGTCGAGCGCGCAGTAGTCGAGGGTCTCGCGGATGATGTCATA
 TTTAGCCTGCCCCCTCTTTTTCCACAGCTCGCGGTTGAGGACAAACTCTTCGCGGTCTTTCCAGTA
 CTCTTGATCGGGAACCGTCCGGTCCGAACGGTAAGAGCCTAGCATGTAGA ACTGGTTGACG
 GCCTGGTAGGCGCAGCAGCCCTTCTCCACGGGAGGGCGTAGGCCTGCGCGGCCCTGCGGAGCG
 AGGTGTGGGT CAGGGCGAAGGTGTCCCTGACCATGACTTTGAGGTA CTGGTGCTTGAAGTCGGA
 GTCGTCGAGCCCGCCCGCTCCAGAGCGAGAAGTCGGTGCCTTCTTGAGCGGGGGTTGGGC
 AGAGCGAAGGTGACATCGTTGAAGAGGATTTTGCCCGCGCGGGGCATGAAGTTGCGGGTGATGC
 GGAAGGGCCCCGGCACTTCAGAGCGGTTGTTGATGACCTGGGCGGCGAGCACGATCTCGTCGAA
 GCCGTTGATGTTGTGGCCACGATGTAGAGTTCCAGGAAGCGGGGCCGGCCCTTTACGGTGGGC
 AGCTTCTTTAGCTCTTCGTAGGTGAGCTCCTCGGGCGAGGCGAGGCCGTGCTCGGCCAGGGCCC
 AGTCCGCGAGGTGCGGGTTGTCTCTGAGGAAGGACTTCCAGAGGTCGCGGGCCAGGAGGGTCTG
 CAGGCGGTCTCTGAAGGTCCTGAACTGGCGGCCACGGCCATTTTTTCGGGGGTGATGCAGTAG
 AAGGTGAGGGGGTCTTGCTGCCAGCGGTCCAGTCGAGCTGCAGGGCGAGGTCGCGCGCGGCG
 GTGACCAGGCGCTCGTCGCCCCGAATTCATGACCAGCATGAAGGGCACGAGCTGCTTTCCGA
 AGGCCCCCATCCAAGTG TAGGTCTCTACATCGTAGGTGACAAAGAGGCGCTCCGTGCGAGGATG
 CGAGCCGATCGGGAAGAACTGGATCTCCCGCCACCAGTTGGAGGAGTGGCTGTTGATGTGGTGG
 AAGTAGAAGTCCCGTCGCGGGCCGAACACTCGTGCTGGCTTTTGTAAGCGAGCGCAGTACT
 GGCAGCGCTGCACGGGCTGTACCTCATGCACGAGATGCACCTTTCGCCCCGCGCACGAGGAAGCC
 GAGGGGAAATCTGAGCCCCCGCCTGGCTCGCGGCATGGCTGGTTCTTCTACTTTGGATGCGT
 GTCCGTCTCCGTCTGGCTCCTCGAGGGGTGTTACGGTGGAGCGGACCACCACGCCGCGGAGCC
 GCAGGTCCAGATATCGGCGCGCGGCGGTCGGAGTTTGTAGTACGACATCGCGCAGCTGGGAGCTG
 TCCATGGTCTGGAGCTCCCGCGGCGGCGGAGGTCAGCCGGGAGTTCTTGCAGGTTACCTCGC
 AGAGTCGGGCCAGGGCGCGGGGCAGGTCTAGGTGGTACCTGATCTCTAGGGGCGTGTGGTGGC
 GCGTGCATGGCTTGCAGGAGCCCGCAGCCCCGGGGGGCGACGACGGTGCCCCGCGGGGTGGT

10

20

30

40

GGTGGTGGTGGCGGTGCAGCTCAGAAGCGGTGCCGCGGGCGGGCCCCCGAGGTAGGGGGGGC
TCCGGTCCCGCGGGCAGGGGCGGCAGCGGCACGTCCGGCGTGGAGCGCGGGCAGGAGTTGGTGC
TGTGCCCGGAGGTTGCTGGCGAAGGCGACGACGCGGGCGGTTGATCTCCTGGATCTGGCGCCTCT
GCGTGAAGACGACGGGCCCCGGTGAGCTTGAACCTGAAAGAGAGTTCGACAGAATCAATCTCGG
TGTCATTGACCGCGGCTGGCGCAGGATCTCCTGCACGTCTCCCGAGTTGTCTTGGTAGGCGATC
TCGGCCATGAACTGCTCGATCTCTCCTCCTGGAGGTCTCCGCGTCCGGCGCGTTCCACGGTGGC
CGCCAGGTCGTTGGAGATGCGCCCCATGAGCTGCGGAGAAGGCGTTGAGTCCGCCCTCGTTCCAG
ACTCGGCTGTAGACCACGCCCCCTGGTCATCGCGGGCGCGCATGACCACCTGCGCGAGGTTGA
GCTCCACGTGCCGCGGAAGACGGCGTAGTTGCGCAGACGCTGGAAGAGGTAGTTGAGGGTGG
TGGCGGTGTGCTCGGCCACGAAGAAGTTCATGACCCAGCGGCGCAACGTGGATTCTGTTGATGTC
CCCCAAGGCCTCCAGCCGTTCCATGGCCTCGTAGAAGTCCACGGCGAAGTTGAAAACTGGGAG
TTGCGCGCCGACACGGTCAACTCCTCCTCCAGAAGACGGATGAGCTCGGCGACGGTGTGCGCGCA
CCTCGCGCTCGAAGGCTATGGGGATCTCTCCTCCGCTAGCATCACCACCTCCTCCTCTCCTCCT
CTTCTGGCACTTCCATGATGGCTTCTCCTCTTCGGGGGGTGGCGGCGGCGGGCGGTGGGGGAGG
GGGCGCTCTGCGCCGGCGGCGGCGCACCGGGAGGCGGTCCACGAAGCGCGCGATCATCTCCCCG
CGGCGGCGGCGCATGGTCTCGGTGACGGCGCGGCCGTTCTCCCGGGGGCGCAGTTGGAAGACGC
CGCCGGACATCTGGTGTGTTGGGCGGGTGGCCGTGAGGCAGCGAGACGGCGCTGACGATGCATCT
CAACAATTGCTGCGTAGGTACGCCCGGAGGGACCTGAGGGAGTCCATATCCACCGGATCCGAA
AACCTTTCGAGGAAGGCGTCTAACCAGTCGCAGTCGCAAGGTAGGCTGAGCACCGTGGCGGGCG
GCGGGGGGTGGGGGGAGTGTCTGGCGGAGGTGCTGCTGATGATGTAATTGAAGTAGGCGGACTT
GACACGGCGGATGGTCGACAGGAGCACCATGTCTTGGGTCCGGCCTGCTGGATGCGGAGGCGG
TCGGCTATGCCCCAGGCTTCGTTCTGGCATCGGCGCAGGTCCTTGTAGTAGTCTTGCATGAGCCT
TTCCACCGGCACCTCTTCTCCTTCTTCTGCTTCTTCCATGTCTGCTTCGGCCCTGGGGCGGCG
CCGCGCCCCCTGCCCCCATGCGCGTGACCCCGAACCCCTGAGCGGTTGGAGCAGGGCCAGG
TCGGCGACGACGCGCTCGGCCAGGATGGCCTGCTGCACCTGCGTGAGGGTGGTTTGAAGTCAT
CCAAGTCCACGAAGCGGTGGTAGGCGCCCCGTGTTGATGGTGTAGGTGCAGTTGGCCATGACGGA
CCAGTTGACGGTCTGGTGGCCCCGTTGCGACATCTCGGTGTACCTGAGTCGCGAGTAGGCGCGG
GAGTCGAAGACGTAGTCGTTGCAAGTCCGCACCAGGTAAGTGGTAGCCACCAGGAAGTGCGGCG
GCGGCTGGCGGTAGAGGGGCCAGCGCAGGGTGGCGGGGGCTCCGGGGGCCAGGTCTTCCAGCA
TGAGGCGGTGGTAGGCGTAGATGTACCTGGACATCCAGGTGATAACCCGCGGCGGTGGTGGAGGC
GCGCGGGAAGTCGCGCACCCGTTCCAGATGTTGCGCAGGGGCAGAAAGTGTCCATGGTAGGC
GTGCTCTGTCCAGTCAGACGCGCGCAGTCGTTGATACTCTAGACCAGGGAAAACGAAAGCCGTT
CAGCGGGCACTCTCCGTGGTCTGGTGAATAGATCGCAAGGGTATCATGGCGGAGGGCCTCGGT
TCGAGCCCCGGTCCGGGCCGGACGGTCCGCCATGATCCACGCGGTTACCGCCCGCGTGTGCAA
CCCAGGTGTGCGACGTCAGACAACGGTGGAGTGTTCCTTTTGGCGTTTTTCTGGCCGGGCGCCGG
CGCCCGTAAGAGACTAAGCCGCGAAAGCGAAAGCAGTAAGTGGCTCGCTCCCCGTAGCCGGA
GGGATCCTTGCTAAGGGTTGCGTTGCGGCGAACCCCGTTTGAATCCCGTACTCGGGCCGGCCG
GACCCGCGGCTAAGGTGTTGGATTGGCCTCCCCCTCGTATAAAGACCCCGCTTGCGGATTGACTC
CGGACACGGGGACGAGCCCCTTTTATTTTTGCTTTCCCCAGATGCATCCGGTGTGCGGCAGATG
CGCCCCCGCCCCAGCAGCAGCAACAACACCAGCAAGAGCGGCAGCAACAGCAGCGGGAGTCA
TGCAGGGCCCCCTCACCCACCCTCGGCGGGCCGGCCACCTCGGCGTCCGCGGCGGTGTCTGGCG

10

20

30

40

CCTGCGGCGGCGGGGGGCGGGTACGACCCCGAGGAGCCCCGCGGCGCAGGGCCAGAC
 ACTACCTGGACCTGGAGGAGGGCGAGGGCCTGGCGCGGCTGGGGGCGCCGTCTCCCGAGCGCC
 ACCCGCGGGTGCAGCTGAAGCGGACTCGCGCGAGGCGTACGTGCCTCGGCAGAACCTGTTTCA
 GGACCGCGCGGGCGAGGAGCCCGAGGAGATGCGGGACAGGAGTTTCAAGCGCAGGGCGGGAGC
 TGCGGCAGGGGCTGAACCGCGAGCGGCTGCTGCGCGAGGAGGACTTTGAGCCCGACGCGCGGA
 CGGGGATCAGCCCCGCGCGCGCACGTGGCGGCGCCGACCTGGTGACGGCGTACGAGCAGA
 CGGTGAACCAGGAGATCAACTTCCAAAAGAGTTTCAACAACCACGTGCGCACGCTGGTGCGCG
 CGAGGAGGTGACCATCGGGCTGATGCACCTGTGGGACTTTGTAAGCGCGCTGGTGACAGAACCC
 AACAGCAAGCCTCTGACGGCGCAGCTGTTCTGATAGTGCAGCACAGCAGGGACAACGAGGCG
 TTTAGGGACGCGCTGCTGAACATCACCGAGCCCGAGGGTCGGTGGCTGCTGGACCTGATTAACA
 TCCTGCAGAGCATAGTGGTGCAGGAGCGCAGCCTGAGCCTGGCCGACAAGGTGGCGGCCATCA
 ACTACTCGATGCTGAGCCTGGGCAAGTTTTACGCGCGCAAGATCTACCAGACGCCGTACGTGCC
 CATAGACAAGGAGGTGAAGATCGACGGTTTTTACATGCGCATGGCGCTGAAGGTGCTCACCCTG
 AGCGACGACCTGGGCGTGTACCGCAACGAGCGCATCCACAAGGCCGTGAGCGTGAGCCGGCGG
 CGCGAGCTGAGCGACCGCGAGCTGATGCACAGCCTGCAGCGGGCGCTGGCGGGCGCCGGCAGC
 GCGACAGGGAGGCGGAGTCCACTTTCGATGCGGGGGCGGACCTGCGCTGGGCGCCAGCCGG
 CGGGCCCTGGAGGCCGCGGGGTCCGCGAGGACTATGACGAGGACGGCGAGGAGGATGAGGAG
 TACGAGCTAGAGGAGGGCGAGTACCTGGACTAAACCGCGGGTGGTGTTCGGTAGATGCAAG
 ACCCGAACGTGGTGGACCCGGCGCTGCGGGCGGCTCTGCAGAGCCAGCCGTCCGGCCTTAACTC
 CTCAGACGACTGGCGACAGGTCATGGACCCGATCATGTGCTGACGGCGCGTAACCCGGACGCG
 TTCGGCAGCAGCCGAGCCAACAGGCTCTCCGCCATCCTGGAGGCGGTGGTGCTGCGCGCT
 CGAACCCACGCACGAGAAGGTGCTGGCCATAGTGAACGCGCTGGCCGAGAACAGGGCCATCC
 GCCCCGACGAGGCCGGGCTGGTGTACGACGCGCTGCTGCAGCGCGTGGCCCCGCTACAACAGCG
 GCAACGTGCAGACCAACCTGGACCGGCTGGTGGGGGACGTGCGCGAGGCGGTGGCGCAGCGCG
 AGCGCGGGATCGGCAGGGCAACCTGGGCTCCATGGTGGCGCTGAATGCCTTCTGAGCACGCA
 GCCGGCCAACGTGCCGCGGGGCAGGAAGACTACACCAACTTTGTGAGCGCGCTGCGGCTGATG
 GTGACCGAGACCCCCAGAGCGAGGTGTACCAGTCGGGCCCCGACTACTTCTTCCAGACCAGCA
 GACAGGGCCTGCAGACGGTGAACCTGAGCCAGGCTTTCAAGAACCTGCGGGGGCTGTGGGGCG
 TGAAGGCGCCACCGGCGACCGGGCGACGGTGTCCAGCCTGCTGACGCCAACTCGCGCCTGCT
 GCTGCTGCTGATCGCGCCGTTACGGACAGCGGCAGCGTGTCCCGGGACACCTACCTGGGGCAC
 CTGCTGACCTGTACCGCGAGGCCATCGGGCAGGCGCAGGTGGACGAGCACACCTTCCAGGAGA
 TCACCAGCGTGAGCCGCGCGCTGGGGCAGGAGGACACGAGCAGCCTGGAGGCGACTCTGAACT
 ACCTGCTGACCAACCGGCGGCAGAAGATTCCCTCGCTGCACAGCCTGACCTCCGAGGAGGAGCG
 CATCTTGCCTACGTGCAGCAGAGCGTGAGCCTGAACCTGATGCGCGACGGGGTGACGCCACG
 GTGGCGCTGGACATGACCGCGCGCAACATGGAACCGGGCATGTACGCCGCGCACCGGCCTTACA
 TCAACCGCCTGATGGACTACCTGCATCGCGCGGGCGGCCGTGAACCCCGAGTACTTTACCAACGC
 CATCCTGAACCCGCACTGGCTCCCGCCGCCCCGGTTTACAGCGGGGGCTTCGAGGTCCCGGAG
 ACCAACGATGGCTTCTGTGGGACGACATGGACGACAGCGTGTTCCTCCCGCGGCCGAGGCGC
 TGCGGGAAGCGTCCCTGCTGCGTCCCAAGAAGGAGGAGGAGGAGGAGGCGAGTCGCCCGCGC
 GCAGCAGCGCGTGGCTTCTGTCCGAGCTGGGGGCGGCAGCCGCCGCGCGCCCCGGTCCCT
 GGGCGGACGCCCTTCCGAGCCTGGTGGGGTCTCTGCACAGCGAGCGCACACCACCCGCCCTCGG

10

20

30

40

CTGCTGGGCGAGGACGAGTACCTGAATAACTCCCTGCTGCAGCCGGTGCGGGAGAAAAACCTGC
 CTCCCGCCTTCCCAACAACGGGATAGAGAGCCTGGTGGACAAGATGAGCAGATGGAAGACCT
 ATGCGCAGGAGCACAGGGACGCGCCTGCGCTCCGGCCGCCACGCGGCCAGCGCCACGACC
 GGCAGCGGGGGCTGGTGTGGGATGACGAGGACTCCGCGGACGATAGCAGCGTGCTGGACCTGG
 GAGGGAGCGGCAACCCGTTTCGCGCACCTGCGCCCCCGCCTGGGGAGGATGTTTTAAAAA
 AAAAAAAGCAAGAAGCATGATGCAAAAATTAATAAAACTCACCAAGGCCATGGCGACCGAG
 CGTTGGTTTTCTTGTGTTCCCTTCAGTATGCGGCGCGGGCGATGTACCAGGAGGGACCTCCTCCC
 TCTTACGAGAGCGTGGTGGGCGCGGGCGGGCGGCCCTCTTCTCCCTTTGCGTCGCAGCTGCT
 GGAGCCGCCGTACGTGCCTCCGCGCTACCTGCGGCCTACGGGGGGGAGAAACAGCATCCGTTAC
 TCGGAGCTGGCGCCCCTGTTTCGACACCACCGGGTGTACCTGGTGGACAACAAGTCGGCGGACG
 TGGCCTCCCTGAACTACCAGAACGACCACAGCAATTTTTTGACCACGGTCATCCAGAACAATGA
 CTACAGCCCGAGCGAGGCCAGCACCCAGACCATCAATCTGGATGACCGGTCGCACTGGGGCGGC
 GACCTGAAAACCATCCTGCACACCAACATGCCAACGTGAACGAGTTCATGTTACCAATAAGT
 TCAAGGCGCGGGTGTGGTGTGCGCTCGCACACCAAGGAAGACCGGGTGGAGCTGAAGTACG
 AGTGGGTGGAGTTCGAGCTGCCAGAGGGCAACTACTCCGAGACCATGACCATTGACCTGATGAA
 CAACGCGATCGTGGAGCACTATCTGAAAGTGGGCAGGCAGAACGGGGTCTGGAGAGCGACAT
 CGGGGTCAAGTTCGACACCAGGAACTTCCGCCTGGGGCTGGACCCCGTGACCGGGCTGGTTATG
 CCCGGGGTGTACACCAACGAGGCCTTCCATCCCGACATCATCCTGCTGCCCGGCTGCGGGGTGG
 ACTTCACTTACAGCCGCTGAGCAACCTCCTGGGCATCCGCAAGCGGCAGCCCTTCCAGGAGGG
 CTTCAAGATCACCTACGAGGACCTGGAGGGGGCAACATCCCCGCGCTCCTCGATGTGGAGGCC
 TACCAGGATAGCTTGAAGGAAAATGAGGCGGGACAGGAGGATACCGCCCCCGCCCTCCGCC
 GCCCGGAGCAGGGCGAGGATGCTGCTGACACCGCGGCCGCGGACGGGGCAGAGGCCGACCCC
 GCTATGGTGGTGGAGGCTCCCGAGCAGGAGGAGGACATGAATGACAGTGCGGTGCGCGGAGAC
 ACCTTCGTCACCCGGGGGGAGGAAAAGCAAGCGGAGGCCGAGGCCGCGGCCGAGGAAAAGCA
 ACTGGCGGCAGCAGCGGCGGGCGGGCGGCTTGGCCGCGGCGGAGGCTGAGTCTGAGGGGACCAA
 GCCCGCAAGGAGCCCGTGATTAAGCCCCTGACCGAAGATAGCAAGAAGCGCAGTTACAACCT
 GCTCAAGGACAGCACCAACACCGCGTACCGCAGCTGGTACCTGGCCTACAACCTACGGCGACCCG
 TCGACGGGGGTGCGCTCCTGGACCCTGCTGTGCACGCCGACGTGACCTGCGGCTCGGAGCAGG
 TGTACTGGTTCGCTGCCGACATGATGCAAGACCCCGTGACCTTCCGCTCCACGCGGCAGGTCAG
 CAACTTCCCGGTGGTGGGCGCCGAGCTGCTGCCCGTGCACTCCAAGAGCTTCTACAACGACCAG
 GCCGTCTACTCCAGCTCATCCGCCAGTTCACCTCTCTGACCCACGTGTTCAATCGCTTTCCTGAG
 AACCAGATTCTGGCGCGCCCGCCCCCCCCACCATCACCACCGTCAGTGAAAACGTTCCCTGCTCT
 CACAGATCACGGGACGCTACCGCTGCGCAACAGCATCGGAGGAGTCCAGCGAGTGACCGTTACT
 GACGCCAGACGCCGCACCTGCCCCTACGTTTACAAGGCCTTGGGCATAGTCTCGCCGCGCTCCT
 TTCCAGCCGCACTTTTTGAGCAACACCACCATCATGTCCATCCTGATCTCACCCAGCAATAACTC
 CGGCTGGGGACTGCTGCGCGCGCCAGCAAGATGTTTCGGAGGGGCGAGGAAGCGTTCCGAGCA
 GCACCCCGTGCGGTGCGCGGGCACTTCCGCGCCCCCTGGGGAGCGCACAAACGCGGCCGCGCG
 GGGCGCACACCCTGGACGACGCCATCGACTCGGTGGTGGAGCAGGCGCGCAACTACAGGCC
 GCGGTCTCTACCGTGGACGCGGCCATCCAGACCGTGGTGGGGGCGCGCGGCGGTACGCCAAGC
 TGAAGAGCCCGGAAGCGCGTGGCCCCCGCCACCGCCGCGGACCCGGGGCCCGCCGCAAAC
 GCGCCCGCGGGCCCTGCTTCGCCGGGCAAGCGCACGGGCCGCGCGCCGATGAGGGCCGC

10

20

30

40

GCGCCGCTTGCCCGCCGGCATCACCGCCGCCACCATGGCCCCCGTACCCGAAGACGCGCGGCC
 GCCGCCGCCGCCGCCGCCATCAGTGACATGGCCAGCAGGCGCCGGGGCAACGTGTACTGGGTGC
 GCGACTCGGTGACCGGCACGCGCGTGCCCGTGCGCTTCCGCCCCCGCGGACTTGAGATGATGT
 GAAAAACAACACTGAGTCTCCTGCTGTTGTGTGTATCCCAGCGGCGGCGGCGCGCAGCGTC
 ATGTCCAAGCGCAAATCAAAGAAGAGATGCTCCAGGTCGTCGCGCCGGAGATCTATGGGCCCC
 CGAAGAAGGAAGAGCAGGATTCGAAGCCCCGCAAGATAAAGCGGGTCAAAAAGAAAAAGAAA
 GATGATGACGATGCCGATGGGGAGGTGGAGTTCCTGCGCGCCACGGCGCCAGGCGCCCGGTGC
 AGTGGAAGGGCCGCGCGTAAAGCGCGTCCTGCGCCCCGGCACCGCGGTGGTCTTCACGCCCCG
 CGAGCGCTCCACCCGGACTTTC AAGCGCGTCTATGACGAGGTGTACGGCGACGAAGACCTGCTG
 GAGCAGGCCAACGAGCGCTTCGGAGAGTTTGCTTACGGGAAGCGTCAGCGGGCGCTGGGGAAG
 GAGGACCTGCTGGCGCTGCCGCTGGACCAGGGCAACCCACCCCACTCTGAAGCCCGTGACCC
 TGCAGCAGGTGCTGCCGAGCAGCGACCCTCCGAGGCGAAGCGGGTCTGAAGCGCGAGGGCG
 GCGACCTGGCGCCACCGTGCAGCTCATGGTGCCCAAGCGGCAGAGGCTGGAGGATGTGCTGGA
 GAAAATGAAAGTAGACCCCGGTCTGCAGCCGGACATCAGGGTCCGCCCCATCAAGCAGGTGGC
 GCCGGGCTCGGCGTGCAGACCGTGGACGTGGTCATCCCCACCGGCAACTCCCCCGCCGCCGCC
 ACCACTACCGCTGCCTCCACGGACATGGAGACACAGACCGATCCCCCGCAGCCGCAGCCGCAG
 CCGCCGCCGCGACCTCCTCGGCGGAGGTGCAGACGGACCCCTGGCTGCCGCCGGCGATGTCAGC
 TCCCCGCGCGTCGCGGGCGCAGGAAGTACGGCGCCGCCAACGCGCTCCTGCCCGAGTACGCC
 TTGCATCCTTCCATCGCGCCCACCCCGGCTACCGAGGCTATACCTACCGCCCCGGAAGAGCCA
 AGGGTTCACCCGCCGTCCCCGCCGACGCGCCGCCACCACCCGCCGCCGCCGCCGAGACG
 CCAGCCCGCACTGGCTCCAGTCTCCGTGAGGAAAGTGGCGCGGACGGACACACCCTGGTGCTG
 CCCAGGGCGCGCTACCACCCAGCATCGTTTAAAAGCCTGTTGTGGTTCTTGCAGATATGGCCCT
 CACTTGCCGCCTCCGTTTCCCGGTGCCGGGATACCGAGGAGGAAGATCGCGCCGAGGAGGGGT
 CTGGCCGGCCGCGCCTGAGCGGAGGCAGCCGCCGCGGCACCGGCGGCGACGCGCCACCAGC
 CGACGCATGCGCGGCGGGGTGCTGCCCTGTTAATCCCCCTGATCGCCGCGGCGATCGGCGCCG
 TGCCCGGGATCGCCTCCGTGGCCTTGCAAGCGTCCAGAGGCATTGACAGACTTGCAAACCTGC
 AAATATGGAAAAAAAACCCCAATAAAAAAGTCTAGACTCTCACGCTCGCTTGGTCCTGTGACT
 ATTTTGTAGAATGGAAGACATCAACTTTGCGTGCCTGGCCCCGCGTCACGGCTCGCGCCCGTTCC
 TGGGACACTGGAACGATATCGGCACCAGCAACATGAGCGGTGGCGCCTTCAGTTGGGGCTCTCT
 GTGGAGCGGCATTAAGATATCGGGTCTGCCGTTAAAAATTACGGCTCCCGGGCCTGGAACAGC
 AGCACGGGCCAGATGTTGAGAGACAAGTTGAAAGAGCAGAACTTCCAGCAGAAGGTGGTGGAG
 GGCCTGGCCTCCGGCATCAACGGGGTGGTGGACCTGGCCAACCAGGCCGTGCAGAATAAGATCA
 ACAGCAGACTGGACCCCGGCCGCCGGTGGAGGAGGTGCCGCCGGCGCTGGAGACGGTGTCCC
 CCGATGGGCGTGGCGAGAAGCGCCCGCGGCCCGATAGGGAAGAGACCACTCTGGTCACGCAGA
 CCGATGAGCCGCCCGTATGAGGAGGCCCTGAAGCAAGGTCTGCCACCACGCGGCCATCGC
 GCCATGGCCACCGGGGTGGTGGGCCGCCACACCCCGCCACGCTGGACTTGCCCTCCGCCCGCC
 GATGTGCCGAGCAGCAGAAGGCGGCACAGCCGGCCCCGCCGCGACCCTCCCGTTCTCCG
 CCGTCTCTGCGCCGCGCGGCCAGCGGCCCCCGCGGGGGGTGCGGAGGCACGGCAACTGGC
 AGAGCAGCTGAACAGCATCGTGGGTCTGGGGTGGCGTCCGTGAAGCGCCGCCGATGCTACTG
 AATAGCTTAGCTAACGTGTTGTATGTGTGTATGCGCCCTATGTCGCCGCCAGAGGAGCTGCTGAG
 TCGCCCGGTTTCGCGCGCCACCACCACCGCCACTCCGCCCTCAAGATGGCGACCCCATCGAT

10

20

30

40

GATGCCGCAGTGGTTCGTACATGCACATCTCGGGCCAGGACGCCTCGGAGTACCTGAGCCCCGGG
CTGGTGCAGTTTCGCCCCGCCACCGAGAGCTACTTCAGCCTGAGTAACAAGTTTAGGAACCCCA
CGGTGGCGCCACGCACGATGTGACCACCGACCGGTCTCAGCGCCTGACGCTGCGGTTTCATTCC
CGTGGACCGCGAGGACACCGCGTACTCGTACAAGGCGCGGTTACCCCTGGCCGTGGGCGACAAC
CGCGTGTGACATGGCCTCCACCTACTTTGACATCCGCGGGGTGCTGGACCGGGTCCCCTTT
CAAGCCCTACTCTGGCACCGCCTACAACCTCCCTGGCCCCAAGGGCGCTCCCAACTCCTGCGAGT
GGGAGCAAGAGGAAACTCAGGCAGTTGAAGAAGCAGCAGAAGAGGAAGAAGAAGATGCTGAC
GGTCAAGCTGAGGAAGAGCAAGCAGCTACCAAAAAGACTCATGTATATGCTCAGGCTCCCCTTT
CTGGCGAAAAAATTAGTAAAGATGGTCTGCAAATAGGAACGGACGCTACAGCTACAGAACAAA
AACCTATTTATGCAGACCCTACATTCCAGCCCCGAACCCCAAATCGGGGAGTCCCAGTGGAATGA
GGCAGATGCTACAGTCGCCGGCGGTAGAGTGCTAAAGAAATCTACTCCCATGAAACCATGCTAT
GGTTCCTATGCAAGACCCACAAATGCTAATGGAGGTGAGGGTGTACTAACGGCAAATGCCCAGG
GACAGCTAGAATCTCAGGTTGAAATGCAATTCTTTTCAACTTCTGAAAACGCCGTAACGAGGC
TAACAACATTCAGCCCAAATTGGTGTGTATAGTGAGGATGTGCACATGGAGACCCCGGATACG
CACCTTTCTTACAAGCCCGCAAAAAGCGATGACAATTCAAAAATCATGCTGGGTGAGCAGTCCA
TGCCCAACAGACCTAATTACATCGGCTTCAGAGACAACCTTTATCGGCCTCATGTATTACAATAGC
ACTGGCAACATGGGAGTGCTTGCAAGTTCAGGCTCCTCAGTTGAATGCAGTGGTGGACTTGCAAG
ACAGAAACACAGAACTGTCCTACCAGCTCTTGCTTGATTCCATGGGTGACAGAACCAGATACTT
TTCCATGTGGAATCAGGCAGTGGACAGTTATGACCCAGATGTTAGAATTATTGAAAATCATGGA
ACTGAAGACGAGCTCCCCAACTATTGTTCCCTCTGGGTGGCATAGGGGTAAGTACACTTACCA
GGCTGTTAAAACCAACAATGGCAATAACGGGGGCCAGGTGACTTGGACAAAAGATGAAACTTTT
GCAGATCGCAATGAAATAGGGGTGGGAAACAATTTTCGCTATGGAGATCAACCTCAGTGCCAACC
TGTGGAGAACTTCCTGTACTCCAACGTGGCGCTGTACCTACCAGACAAGCTTAAGTACAACCC
CTCCAATGTGGACATCTCTGACAACCCCAACACCTACGATTACATGAACAAGCGAGTGGTGGCC
CCGGGGCTGGTGGACTGCTACATCAACCTGGGCGCGCGCTGGTCGCTGGACTACATGGACAACG
TCAACCCCTTCAACCACCACCGCAATGCGGGCCTGCGCTACCGCTCCATGCTCCTGGGCAACGG
GCGCTACGTGCCCTTCCACATCCAGGTGCCCCAGAAGTTCTTTGCCATCAAGAACCCTCCTCCTCC
TGCCGGGCTCCTACACCTACGAGTGGAACCTCAGGAAGGATGTCAACATGGTCCCTCCAGAGCTC
TCTGGGTAACGATCTCAGGGTGGACGGGGCCAGCATCAAGTTCGAGAGCATCTGCCTCTACGCC
ACCTTCTTCCCCATGGCCACAACACGGCCTCCACGCTCGAGGCCATGCTCAGGAACGACACCA
ACGACCAGTCCCTCAATGACTACCTCTCCGCCCAACATGCTCTACCCCATACCCGCCAACGCC
ACCAACGTCCCCATCTCCATCCCCTCGCGCAACTGGGCGGCCTTCCGCGGCTGGGCCTTACCCCG
CCTCAAGACCAAGGAGACCCCTCCCTGGGCTCGGGATTGACCCCTACTACACCTACTCGGGC
TCCATTCCCTACCTGGACGGCACCTTCTACCTCAACCACACTTTCAAGAAGGTCTCGGTACCTT
CGACTCCTCGGTGAGCTGGCCGGGCAACGACCGTCTGCTCACCCCAACGAGTTCGAGATCAAG
CGCTCGGTGACGGGGAGGGCTACAACGTGGCCCAGTGCAACATGACCAAGGACTGGTTCTCTGG
TCCAGATGCTGGCCAACTACAACATCGGCTACCAGGGCTTCTACATCCCAGAGAGCTACAAGGA
CAGGATGACTCCTTCTCAGGAACCTCCAGCCCATGAGCCGGCAGGTGGTGGACCAGACCAAG
TACAAGGACTACCAGGAGGTGGGCATCATCCACCAGCACAACAACCTCGGGCTTCGTGGGCTACC
TCGCCCCCACCATGCGCGAGGGACAGGCCTACCCCGCAACTTCCCCTATCCGCTCATAGGCAA
GACCGCGGTGACAGCATCACCCAGAAAAAGTTCTCTGCGACCGCACCCCTCTGGCGCATCCCC

10

20

30

40

TTCTCCAGCAACTTCATGTCCATGGGTGCGCTCTCGGACCTGGGCCAGAACTTGCTCTACGCCAA
 CTCGGCCCACGCCCTCGACATGACCTTCGAGGTCGACCCCATGGACGAGCCCACCCTTCTCTATG
 TTCTGTTTCGAAGTCTTTGACGTGGTCCGGGTCCACCAGCCGCACCGCGGCGTCATCGAGACCGTG
 TACCTGCGTACGCCCTTCTCGGCCGGCAACGCCACCACCTAAAGAAGCAAGCCGCAGTCATCGC
 CGCCTGCATGCCGTGGGTTCCACCGAGCAAGAGCTCAGGGGCCATCGTCAGAGACCTGGGATGC
 GGGCCCTATTTTTTGGGCACCTTCGACAAGCGCTTCCTGGCTTTGTCTCCCCACACAAGCTGGC
 CTGCGCCATCGTCAACACGGCCGGCCGCGAGACCGGGGCGTGC ACTGGCTGGCCTTCGCCTGG
 AACCCGCGCTCCAAAACATGCTTCCTCTTTGACCCCTTCGGCTTTTCGGACCAGCGGCTCAAGCA
 AATCTACGAGTTCGAGTACGAGGGCTTGCTGCGTCGACGCGCCATCGCCTCCTCGCCCCGACCGT
 GCGTCACCCTCGAAAAGTCCACCCAGACCGTGCAGGGGCCGACTCGGCCGCTGCGGTCTCTT
 CTGCTGCATGTTTCTGCACGCCTTTGTGCACTGGCCTCAGAGTCCCATGGACC GCAACCCACCA
 TGAACTTGCTGACGGGGTGCCAACTCCATGCTCCAGAGCCCCAGGTCGAGCCCACCCTGCG
 CCGCAACCAGGAGCAGCTCTACAGCTTCCTGGAGCGCCACTCGCCTTACTTCCGCCGCCACAGC
 GCACAGATCAGGAGGGCCACCTCCTTCTGCCACTTGCAAGAGATGCAAGAAGGGTAATAACGAT
 GTACACACTTTTTTCTCAATAAATGGCATCTTTTATTTATAACAAGCTCTCTGGGGTATTCATTT
 CCCACCACCACCCGCGTTGTGCGCCATCTGGCTCTATTTAGAAATCGAAAGGGTTCTGCCGGGAG
 TCGCCGTGCGCCACGGGCAGGGACACGTTGCGATACTGGTAGCGGGTGCCCCACTTGA ACTCGG
 GCACCACCAGGCGAGGCAGCTCGGGGAAGTTTTGCTCCACAGGCTGCGGGTCAGCACCAGCGC
 GTTCATCAGGTCGGGCGCCGAGATCTTGAAGTCGAGTTGGGGCCCGCCCTGCGCGCGCGAG
 TTGCGGTACACCGGGTTGCAGCACTGGAACACCAACAGCGCCGGGTGCTTCACGCTGGCCAGCA
 CGCTGCGGTGCGAGATCAGCTCGGCGTCCAGGTCCTCCGCGTTGCTCAGCGGAACGGGGTCAT
 CTTGGGCACTTGCCGCCCCAGGAAGGGCGGTGCCCCGGTTTCGAGTTGCAGTCGACGCGCAGC
 GGGATCAGCAGGTGCCCGTGCCGGACTCGGCGTTGGGGTACAGCGCGCGCATGAAGGCCTGCA
 TCTGGCGGAAGGCCATCTGGGCCTTGCGGCCCTCCGAGAAGAACATGCCGCAGGACTTGCCCGA
 GAACTGGTTTGCGGGCAGCTGGCGTTCGTGCAGGCAGCAGCGCGCGTTCGGTGTGGCGATCTGC
 ACCACGTTGCGCCCCACCGTTCTTCACGATCTTGGCCTTGACGATTGCTCCTTCAGCGCGCG
 CTGCCCCTTCGCTGGTCACATCCATCTCGATCACATGTTCCCTGTTACCATGCTGCTGCCGTG
 CAGACACTTCAGCTCGCCCTCCGTCTCGGTGCAGCGGTGCTGCCACAGCGCGCAGCCCCTGGGC
 TCGAAAGACTTGTAGGTCACCTCCGCGAAGGACTGCAGGTACCCCTGCAAAAAGCGGCCCATCA
 TGGTACGAAGGTCTTGTGTGCTGCTGAAGGTCAGCTGCAGCCGCGGTGCTCCTCGTTACGCCAG
 GTCTTGACACGGCCGCCAGCGCCTCCACCTGGTCGGGCAGCATCTTGAAGTTCACCTTCAGCTC
 ATTCTCCACGTGGTACTTGTCCATCAGCGTGCAGCGCCGCTCCATGCCCTTCTCCCAGGCCGACA
 CCAGCGGCAGGCTCACGGGGTTCTTACCATCACCGTGGCCGCCGCTCCGCCGCGCTTTCGCTT
 TCCGCCCCGCTGTTCTTCTCTTCTCTTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCT
 ACGGGGTCGTCTTCTTCT
 GGGCGGGTTGCTGAAGCCCACCATCACCAGCGCGCCTCTTCTTGTCTCGTCTCTCTCTCTCTCTCT
 TGACCTCCGGGGAGGGGGGGTTGGTCATCCTCAGTACCGAGGCACGCTTCTTTTTCTTCTCTGGGG
 GCGTTCCGACGCTCCGCGGCTGCGGCCGCTGCCGAGGTCGAAGGCCGAGGGCTGGGCGTGCGCG
 GCACCAGCGCTCCTGCGAGCCGCTCCTCGTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCT
 CTTCTGGGGCGCGCGGGGGCGGCGAGGCGGGCGGCGCGACGGAGACGGGGACGAGACATCGTC
 CAGGGTGGGTGGACGGCGGGCCGCGCCGCTCCGCGCTCGGGGGTGGTCTCGCGCTGGTCTCT

10

20

30

40

TCCCGACTGGCCATCTCCCACTGCTCCTTCTCCTATAGGCAGAAAGAGATCATGGAGTCTTCAT
GCGAGTCGAGAAGGAGGAGGACAGCCTAACCGCCCCCTCTGAGCCCTCCACCACCGCCGCCACC
ACCGCCAATGCCGCCGCGGACGACGCGCCACCGAGACCACCGCCAGTACCACCCTCCCCAGCG
ACGCACCCCCGCTCGAGAATGAAGTGCTGATCGAGCAGGACCCGGGTTTTGTGAGCGGAGAGG
AGGATGAGGTGGATGAGAAGGAGAAGGAGGAGGTGCGCCGCTCAGTGCCAAAAGAGGATAAA
AAGCAAGACCAGGACGACGCAGATAAGGATGAGACAGCAGTCGGGCGGGGAACGGAAGCCA
TGATGCTGATGACGGCTACCTAGACGTGGGAGACGACGTGCTGCTTAAGCACCTGCACCGCCAG
TGCGTCATCGTCTGCGACGCGCTGCAGGAGCGCTGCGAAGTGCCCCTGGACGTGGCGGAGGTCA
GCCGCGCCTACGAGCGGCACCTCTTCGCGCCGCACGTGCCCCCCAAGCGCCGGGAGAACGGCAC
CTGCGAGCCCAACCCGCGTCTCAACTTCTACCCGGTCTTCGCGGTACCCGAGGTGCTGGCCACCT
ACCACATCTTTTTCCAAAAGTCAAGATCCCCCTCTCCTGCCGCGCCAACCGCACCCGCGCCGAC
AAAACCCTGACCCTGCGGCAGGGCGCCACATACCTGATATCGCCTCTCTGGAGGAAGTGCCCA
AGATCTTCGAGGGTCTCGGTGCGGACGAGAAACGGGCGGCGAACGCTCTGCACGGAGACAGCG
AAAACGAGAGTCACTCGGGGGTGCTGGTGGAGCTCGAGGGCGACAACGCGCGCCTGGCCGTAC
TCAAGCGCAGCATAGAGGTACCCACTTTGCCTACCCGGCGCTCAACCTGCCCCCAAGGTCAT
GAGTGTGGTCATGGGCGAGTCAATCATGCGCCGCGCCAGCCCTGGCCGCGGATGCAAACCTTG
CAAGAGTCTCCGAGGAAGGCCTGCCCGCGGTCAGCGACGAGCAGCTGGCGCGCTGGCTGGAG
ACCCGCGACCCCGCGCAGCTGGAGGAGCGGCGCAAGCTCATGATGGCCGCGGTGCTGGTACCCG
TGGAGCTCGAGTGTCTGCAGCGTTCTTCGCGGACCCCGAGATGCAGCGCAAGCTCGAGGAGAC
CCTGCACTACACCTTCCGCCAGGGCTACGTGCGCCAGGCCTGCAAGATCTCCAACGTGGAGCTC
TGCAACCTGGTCTCCTACCTGGGCATCCTGCACGAGAACCGCCTCGGGCAGAACGTCTGCACT
CCACCCTCAAAGGGGAGGCGCGCCGCGACTACATCCGCGACTGCGCCTACCTCTTCTCTGCTAC
ACCTGGCAGACGGCCATGGGGGTCTGGCAGCAGTGCCTGGAGGAGCGCAACCTCAAGGAGCTG
GAAAAGCTCCTCAAGCGCACCCCTCAGGGACCTCTGGACGGGCTTCAACGAGCGCTCGGTGGCCG
CCGCGCTGGCGGACATCATCTTTCCCGAGCGCCTGCTCAAGACCCTGCAGCAGGGCCTGCCCGA
CTTACCAGCCAGAGCATGCTGCAGAACTTCAAGACTTTTATCCTGGAGCGCTCGGGCATCTGCG
CGGCCACTTGCTGCGCGCTGCCAGCGACTTCGTGCCATCAAGTACAGGGAGTGCCCGCCGCC
GCTCTGGGGCCACTGCTACCTCTTCCAGCTGGCCAACTACCTCGCCTACCACTCGGACCTCATGG
AAGACGTGAGCGGCGAGGGCCTGCTCGAGTGCCACTGCCGCTGCAACCTCTGCACGCCCCACCG
CTCTCTAGTCTGCAACCCGCAGCTGCTCAGCGAGAGTCAGATTATCGGTACCTTCGAGCTGCAGG
GTCCCTCGCCTGACGAGAAGTCCGCGGCTCCAGGGCTGAAACTCACTCCGGGGCTGTGGACTTC
CGCCTACCTACGCAAATTTGTACCTGAGGACTACCACGCCCACGAGATCAGGTTCTACGAAGAC
CAATCCCGCCCGCCAAAGGCGGAGCTCACCGCCTGCGTCATCACCCAGGGGCACATCCTGGGCC
AATTGCAAGCCATCAACAAAGCCCGCCGAGAGTTCTTGCTGAAAAAGGGTCGGGGGGTGTACCT
GGACCCCAAGTCCGGCGAGGAGCTAAACCCGCTACCCCGCCGCGCCCGCCAGCAGCGGGACCTT
GCTTCCAGGATGGCACCCAGAAAGAAGCAGCAGCCGCGCCGCGCCGCGCAGCCATACATGCTT
CTGGAGGAAGAGGAGGAGGACTGGGACAGTCAGGCAGAGGAGGTTTCGGACGAGGAGCAGGA
GGAGATGATGGAAGACTGGGAGGAGGACAGCAGCCTAGACGAGGAAGCTTCAGAGGCCGAAG
AGGTGGCAGACGCAACACCATCGCCCTCGGTGCGAGCCCCCTCGCCGGGGCCCCCTGAAATCCTC
CGAACCCAGCACCAAGCGCTATAACCTCCGCTCCTCCGGCGCCGGCGCCACCCGCCCCGAGACCC
AACCGTAGATGGGACACCACAGGAACCGGGGTGCGTAAGTCCAAGTGCCCCGCGCCGCCACCG

10

20

30

40

CAGCAGCAGCAGCAGCAGCGCCAGGGCTACCGCTCGTGGCGCGGGCACAAGAACGCCATAGTC
 GCCTGCTTGAAGACTGCGGGGGCAACATCTCTTTTCGCCCGCCGCTTCCTGCTATTCCACCACGG
 GGTCGCCTTTCCCGCAATGTCTGCATTACTACCGTCATCTCTACAGCCCCTACTGCAGCGGCG
 ACCCAGAGGGCGGCAGCGGCAGCCACAGCGGCGACCACCACCTAGGAAGATATCCTCCGCGGGC
 AAGACAGCGGCAGCAGCGGCCAGGAGACCCGCGGCAGCAGCGGCGGGAGCGGTGGGCGCACT
 GCGCCTCTCGCCAACGAACCCCTCTCGACCCGGGAGCTCAGACACAGGATCTTCCCCACTTTGT
 ATGCCATCTTCCAACAGAGCAGAGGCCAGGAGCAGGAGCTGAAAATAAAAAACAGATCTCTGC
 GCTCCCTCACCCGAGCTGTCTGTATCAGAAAAGCGAAGATCAGCTTCGGCGCACGCTGGAGGA
 CGCGGAGGCACTCTTCAGCAAATACTGCGCGCTCACTCTTAAAGACTAGCTCCGCGCCCTTCTCG
 AATTTAGGCGGGAGAAAACACTACGTCATCGCCGGCCGCCGCCAGCCCCGCCAGCCGAGATGAGC
 AAAGAGATTCCCACGCCATACATGTGGAGCTACCAGCCGAGATGGGACTCGCGGCGGGAGCG
 GCCCAGGACTACTCCACCCGCATGAACTACATGAGCGCGGGACCCACATGATCTCACAGGTCA
 ACGGGATCCGCGCCCAGCGAAACCAAATACTGCTGGAACAGGCGGCCATCACCGCCACGCCCC
 GCCATAATCTCAACCCCCGAAATTGGCCCGCCGCCCTCGTGTACCAGGAAACCCCTCCGCCAC
 CACCGTACTACTTCCGCGTGACGCCCAGGCCGAAGTCCAGATGACTAACTCAGGGGCGCAGCTC
 GCGGGCGGCTTTTCGTACGGGGCGCGGCCGCTCCGACCAGGTATAAGACACCTGATGATCAGAG
 GCCGAGGTATCCAGCTCAACGACGAGTCGGTGAGCTCTTCGCTCGGTCTCCGTCCGGACGGAAC
 TTTCCAGCTCGCCGGATCCGGCCGCTCTTCGTTACGCCCCGCCAGGCGTACCTGACTCTGCAGA
 CCTCGTCTCGGAGCCCCGCTCCGGCGGCATCGGAACCCTCCAGTTCGTGGAGGAGTTCGTGCC
 TCGGTCTACTTCAACCCCTTCTCGGGACCTCCCGGACGCTACCCCGACCAGTTCATTCCGAACTT
 TGACGCGGTGAAGGACTCGGGCGGACGGCTACGACTGAATGTCAGGTGTCGAGGCAGAGCAGCT
 TCGCCTGAGACACCTCGAGCACTGCCGCCGCCACAAGTCTTCGCCCGCGGTTCTGGTGAGTTCT
 GCTACTTTAGCTACCCGAGGAGCATAACGAGGGGGCCGGCGCACGGCGTCCGCTGACCACCCA
 GGGCGAGGTTACCTGTTCCCTCATCCGGGAGTTTACCCTCCGTCCCCTGCTAGTGGAGCGGGAGC
 GGGGTCCCTGTGTCTAACTATCGCCTGCAACTGCCCTAACCCCTGGATTACATCAAGATCTTTGC
 TGTCATCTCTGTGTGAGTTTAAATAAACGCTGAGATCAGAATCTACTGGGGCTCCTGTGCCATC
 CTGTGAACGCCACCGTCTTACCCACCCCGACCAGGCCAGGCGAACCTCACCTGCGGTCTGCA
 TCGGAGGGCCAAGAAGTACCTCACCTGGTACTTCAACGGCACCCCTTTGTGGTTTACAACAGCT
 TCGACGGGGACGGAGTCTCCCTGAAAGACCAGCTCTCCGGTCTCAGCTACTCCATCCACAAGAA
 CACCACCCTCCAACCTTCCCTCCCTACCTGCCGGGAACCTACGAGTGCCTCACCGGCCGCTGCA
 CCCACCTCACCCGCTGATCGTAAACCAGAGCTTTCCGGGAACAGATAACTCCCTTCCCCAGA
 ACAGGAGGTGAGCTCAGGAACTCCCCGGGGACCAGGGCGGAGACGTACCTTCGACCCTTGTG
 GGTTAGGATTTTTTATTACCGGGTTGCTGGCTCTTTAATCAAAGTTTCCTTGAGATTTGTTCTT
 TCCCTTACGTGATGAACACCTCAACCTCCAATAACTCTACCCTTTCTTCGGAATCAGGTGACTT
 CTCTGAAATCGGGCTTGGTGTGCTGCTTACTCTGTTGATTTTTTCTTATCATACTCAGCCTTCT
 GTGCCTCAGGCTCGCCGCTGCTGCGCACACATCTATATCTACTGCTGGTTGCTCAAGTGCAGGG
 GTCGCCACCCAAGATGAACAGGTACATGGTCCTATCGATCCTAGGCCTGCTGGCCCTGGCGGCC
 TGCAGCGCCGCCAAAAAAGAGATTACCTTTGAGGAGCCCGCTTGAATGTAACCTTTCAAGCCCG
 AGGGTGACCAATGCACCACCCTCGTCAAATGCGTTACCAATCATGAGAGGCTGCGCATCGACTA
 CAAAAACAAAACCTGGCCAGTTTTCGGTCTATAGTGTGTTTACGCCCGGAGACCCCTCTAACTACT
 CTGTCACCGTCTTCCAGGGCGGACAGTCTAAGATATTC AATTACACTTTCCTTTTTATGAGTTAT

10

20

30

40

CTGACGCCCTAGATCTAGAAAATGGACGGCATCAGTACCGAGCAGCGTCTCCTAGAGAGGCGCAG
GCAGGCGGCTGAGCAAGAGCGCCTCAATCAGGAGCTCCGAGATCTCGTTAACCTGCACCAGTGC
AAAAGAGGCATCTTTTGTCTGGTAAAGCAGGCCAAAGTCACCTACGAGAAGACCGGCAACAGC
CACCGCCTCAGTTACAAATTGCCACCCAGCGCCAGAAGCTGGTGCTCATGGTGGGTGAGAATC
CCATCACCGTCACCCAGCACTCGGTAGAGACCGAGGGGTGTCTGCACTCCCCCTGTCGGGGTCC
AGAAGACCTCTGCACCCTGGTAAAGACCCTGTGCGGTCTCAGAGATTTAGTCCCCTTTAACTAAT
CAAACACTGGAATCAATAAAAAAGAATCACTTACTTAAAATCAGACAGCAGGTCTCTGTCCAGTT
TATTCAGCAGCACCTCCTTCCCCCTCCCAACTCTGGTACTCCAAACGCCTTCTGGCGGCAAAC
TTCTCCACACCCTGAAGGGAATGTCAGATTCTTGCTCCTGTCCCTCCGCACCCACTATCTTCATG
TTGTTGCAGATGAAGCGCACCAAAACGTCTGACGAGAGCTTCAACCCCGTGTACCCCTATGACA
CGAAAGCGGCCCTCCCTCCGTCCCTTTCTCACCCCTCCCTTCGTGTCTCCCGATGGATTCCAA
GAAAGTCCCCCGGGTCTGTCTCTGAACCTGGCCGAGCCCCTGGTCACTTCCCACGGCATGCT
CGCCCTGAAAATGGGAAGTGGCCTCTCCCTGGACGACGCTGGCAACCTCACCTCTCAAGATATC
ACCACCGCTAGCCCTCCCTCAAAAAACCAAGACCAACCTCAGCCTAGAAACCTCATCCCCC
TAACTGTGAGCACCTCAGGCGCCCTACCGTAGCAGCCGCGCTCCCCTGGCGGTGGCCGGCAC
CTCCCTCACCATGCAATCAGAGGCCCCCTGACAGTACAGGATGCAAAACTCACCTGGCCACC
AAAGGCCCTGACCGTGTCTGAAGGCAAACCTGGCCTTGCAAACATCGGCCCCGCTGACGGCCG
CTGACAGCAGCACCCCTCACAGTCAGTGCCACACCACCCTTAGCACAAGCAATGGCAGCTTGGG
TATTGACATGCAAGCCCCATTTACACCACCAATGGAAAACCTAGGACTTAACTTTGGCGCTCCCC
TGCATGTGGTAGACAGCCTAAATGCACTGACTGTAGTTACTGGCCAAGGTCTTACGATAAACGG
AACAGCCCTACAACTAGAGTCTCAGGTGCCCTCAACTATGACACATCAGGAAACCTAGAATTG
AGAGCTGCAGGGGGTATGCGAGTTGATGCAAATGGTCAACTTATCCTTGATGTAGCTTACCCATT
TGATGCACAAAACAATCTCAGCCTTAGGCTTGGACAGGGACCCCTGTTTGTAACTCTGCCACA
ACTTGGATGTAACTACAACAGAGGCCTCTACCTGTTACATCTGGAAATACCAAAAAGCTAGA
AGTTAATATCAAAACAGCCAAGGGTCTCATTTATGATGACACTGCTATAGCAATCAATGCGGGT
GATGGGCTACAGTTTACTCAGGCTCAGATACAAATCCATTAATAAACTAACTTGGATTAGGAC
TGGATTATGACTCCAGCAGAGCCATAATTGCTAAACTGGGAACTGGCCTAAGCTTTGACAACAC
AGGTGCCATCACAGTAGGCAACAAAATGATGACAAGCTTACCTTGTGGACCACACCAGACCCA
TCCCCTAACTGTAGAATCTATTCAGAGAAAGATGCTAAATTCACACTTGTTTTGACTAAATGCGG
CAGTCAGGTGTTGGCCAGCGTTTCTGTTTTATCTGTAAAAGGTAGCCTTGCGCCCATCAGTGGA
CAGTAACTAGTGCTCAGATTGTCCTCAGATTTGATGAAAATGGAGTTCTACTAAGCAATTCTTCC
CTTGACCCTCAACTGGAACCTACAGAAAAGGTGACCTTACAGAGGGCACTGCATATACCAACG
CAGTGGGATTTATGCCAACCTCACAGCATAACCAAAAACACAGAGCCAAACTGCTAAAAGCAA
CATTGTAAGTCAGGTTTACTTGAATGGGGACAAATCCAAACCCATGACCCTCACCATTACCCCTCA
ATGGAACCTAATGAAACAGGAGATGCCACAGTAAGCACTTACTCCATGTCATTCTCATGGAACCTG
GAATGGAAGTAATTACATTAATGAAACGTTCCAAACCAACTCCTTACCTTCTCCTACATCGCCC
AAGAATAAAAAGCATGACGCTGTTGATTTGATTCAATGTGTTTCTGTTTTATTTTCAAGCACAAC
AAAATCATCAAGTCATTCTTCCATCTTAGCTTAATAGACACAGTAGCTTAATAGACCCAGTAGT
GCAAAGCCCCATTCTAGCTTATAACTAGTGGAGAAGTACTCGCCTACATGGGGGTAGAGTCATA
ATCGTGCATCAGGATAGGGCGGTGGTGCTGCAGCAGCGCGCAATAAACTGCTGCCGCGCCCG
TCCGTCTCTGCAGGAATACAACATGGCAGTGGTCTCCTCAGCGATGATTTCGACCCGCCGAGCA

10

20

30

40

TAAGGCGCCTTGTCTCCGGGCACAGCAGCGCACCCCTGATCTCACTTAAATCAGCACAGTAACT
GCAGCACAGCACCACAATATTGTTCAAAAATCCCACAGTGCAAGGCGCTGTATCCAAAGCTCATG
GCGGGGACCACAGAACCCACGTGGCCATCATAACCACAAGCGCAGGTAGATTAAGTGGCGACCC
CTCATAAACACGCTGGACATAAACATTACCTCTTTTGGCATGTTGTAATTCACCACCTCCCGGTA
CCATATAAACCTCTGATTAACATGGCGCCATCCACCACCATCCTAAACCAGCTGGCCAAAACC
TGCCCGCCGGCTATACACTGCAGGGAACCGGGACTGGAACAATGACAGTGGAGAGCCCAGGAC
TCGTAACCATGGATCATCATGCTCGTCATGATATCAATGTTGGCACAACACAGGCACACGTGCA
TACACTTCCTCAGGATTACAAGCTCCTCCCGCGTTAGAACCATATCCCAGGGAACAACCCATTCC
TGAATCAGCGTAAATCCCACACTGCAGGGAAGACCTCGCACGTAACCTCACGTTGTGCATTGTCA
AAGTGTACATTTCGGGCAGCAGCGGATGATCCTCCAGTATGGTAGCGCGGGTTTCTGTCTCAA
AGGAGGTAGACGATCCCTACTGTACGGAGTGCGCCGAGACAACCGAGATCGTGTTGGTCGTAGT
GTCATGCCAAATGGAACGCCGACGTAGTCATATTTCTGAAGTCTTAGATCTCTCAACGCAGC
ACCAGCACCAACACTTCGCAGTGTAAGGCAAGTGCCGAGAGAGTATATATAGGAATAAAA
AGTGACGTAAACGGGCAAAGTCCAAAAAACGCCAGAAAAACCGCACGCGAACCTACGCCCCG
AAACGAAAGCCAAAAACACTAGACACTCCCTTCCGGCGTCAACTTCCGCTTTCCCACGCTACG
TCACTTGGCCCAGTCAAACAACTACATATCCCGAAGTCCAAAGTCGCCACGCCAAAACACCG
CCTACACCTCCCCGCCCGCCGCCGCCAAACCCGCTCCCGCCCCGCGCCCCGCCCGCCG
CGCCCATCTCATTATCATATTGGCTTCAATCCAAAATAAGGTATATTATTGATGATGGTTTAAAC
GGATCCAATTCTTGAAGACGAAAGGGCCTCGTGATACGCCTATTTTTATAGGTTAATGTCATGAT
AATAATGGTTTCTTAGACGTGAGTGGCACTTTTCGGGGAAATGTGCGCGGAACCCCTATTTGTT
TATTTTTCTAAATACATTCAAATATGTATCCGCTCATGAGACAATAACCCTGATAAATGCTTCAA
TAATATTGAAAAGGAAGAGTATGAGTATCAACATTTCCGTGTGCCCCATTATCCCTTTTTTGC
GGCATTTTTGCCTTCTGTTTTTGTCTACCCAGAAACGCTGGTGAAAGTAAAAGATGCTGAAGATC
AGTTGGGTGCACGAGTGGGTTACATCGAACTGGATCTCAACAGCGGTAAGATCCTTGAGAGTTT
TCGCCCCGAAGAACGTTTTTCCAATGATGAGCACTTTTAAAGTTCTGCTATGTGGCGCGGTATTAT
CCCGTGTGACGCCGGGCAAGAGCAACTCGGTGCGCCGATACACTATTCTCAGAATGACTTGGT
TGAGTACTCACCAGTCACAGAAAAGCATCTTACGGATGGCATGACAGTAAGAGAATTATGCAGT
GCTGCCATAACCATGAGTGATAACACTGCGGCCAACTTACTTCTGACAACGATCGGAGGACCGA
AGGAGCTAACCGCTTTTTTGCACAACATGGGGGATCATGTAACCTGCCTTGATCGTTGGGAACC
GGAGCTGAATGAAGCCATACCAAACGACGAGCGTGACACCACGATGCCTGTAGCAATGGCAAC
AACGTTGCGCAAACCTATTAACCTGGCGAACTACTTACTCTAGCTTCCCGGCAACAATTAAGACT
GGATGGAGGCGGATAAAGTTGCAGGACCACTTCTGCGCTCGGCCCTCCGGCTGGCTGGTTTATT
GCTGATAAATCTGGAGCCGGTGAGCGTGGGTCTCGCGGTATCATTGCAGCACTGGGGCCAGATG
GTAAGCCCTCCCGTATCGTAGTTATCTACACGACGGGGAGTCAGGCAACTATGGATGAACGAAA
TAGACAGATCGCTGAGATAGGTGCCTCACTGATTAAGCATTGGTAACTGTCAGACCAAGTTTAC
TCATATATACTTTAGATTGATTTAAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTGATAATCTCATGACC
AAAATCCCTTAACGTGAGTTTTTCGTTCCACTGAGCGTCAGACCCCGTAGAAAAGATCAAAGGAT
CTTCTTGAGATCCTTTTTTTCTGCGGTAATCTGCTGCTTGCAACAAAAAACACCGCTACCA
GCGGTGGTTTTGTTTGGCGGATCAAGAGCTACCAACTTTTTTCCGAAGGTAACGGCTTACAGCAG
AGCGCAGATACCAAATACTGTCTTCTAGTGTAGCCGTAGTTAGGCCACCACTTCAAGAACTCTG
TAGCACCGCCTACATACCTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGCTGCTGCCAGTGGCGATAAG

10

20

30

40

TCGTGTCTTACCGGGTTGGACTCAAGACGATAGTTACCGGATAAGGCGCAGCGGTTCGGGCTGAA
 CGGGGGGTTTCGTGCACACAGCCCAGCTTGGAGCGAACGACCTACACCGAACTGAGATACCTACA
 GCGTGAGCTATGAGAAAGCGCCACGCTTCCCGAAGGGAGAAAGGCGGACAGGTATCCGGTAAG
 CGGCAGGGTCGGAACAGGAGAGCGCACGAGGGAGCTTCCAGGGGGAAACGCCTGGTATCTTTA
 TAGTCCTGTTCGGGTTTCGCCACCTCTGACTTGAGCGTCGATTTTTGTGATGCTCGTCAGGGGGGC
 GGAGCCTATGAAAAACGCCAGCAACGCGGCCTTTTTACGGTTCCTGGCCTTTTGTGGCCTTGA
 AGCTGTCCCTGATGGTCGTCATCTACCTGCCTGGACAGCATGGCCTGCAACGCGGGCATCCCGAT
 GCCGCCGGAAGCGAGAAGAATCATAATGGGGAAGGCCATCCAGCCTCGCGTCGCAGATCCGAA
 TTCGTTTAAAC

10

配列番号8 - ChAd155#1390骨格構築物をコードするポリヌクレオチド配列

CATCATCAATAATATACCTTATTTGGATTGAAGCCAATATGATAATGAGATGGGCGGCGCGGG
 GCGGGGCGCGGGGCGGGAGGCGGGTTTGGGGGCGGGCCGGCGGGGCGGGGCGGTGTGGCGGAA
 GTGGACTTTGTAAGTGTGGCGGATGTGACTTGCTAGTGCCGGGCGCGGTAAAAGTGACGTTTTTC
 CGTGCGGACAACGCCCCGGGAAGTGACATTTTTCCCGCGGTTTTTACCGGATGTTGTAGTGAA
 TTTGGGCGTAACCAAGTAAGATTTGGCCATTTTCGCGGGAAAAC TGAAACGGGGAAGTGAAATC
 TGATTAATTTTTCGTTAGTCATACCGCGTAATATTTGTCTAGGGCCGAGGGACTTTGGCCGATTA
 CGTGAGGACTCGCCAGGTGTTTTTTGAGGTGAATTTCCGCGTTCCGGGTCAAAGTCTGCGTTT
 TATTATTATAGGATATCCCATTCATACGTTGTATCCATATCATAATATGTACATTTATATTGGCT
 CATGTCCAACATTACCGCCATGTTGACATTGATTATTGACTAGTTATTAATAGTAATCAATTACG
 GGGTCATTAGTTCATAGCCATATATGGAGTTCCGCGTTACATAACTTACGGTAAATGGCCCCGC
 TGGCTGACCGCCCAACGACCCCCGCCATTGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCATAGTAACG
 CCAATAGGGACTTTCCATTGACGTCAATGGGTGGAGTATTTACGGTAAACTGCCCACTTGGCAGT
 ACATCAAGTGATCATATGCCAAGTACGCCCCCTATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCCGC
 TGGCATTATGCCAGTACATGACCTTATGGGACTTTCCCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAGT
 CATCGCTATTACCATGGTGATGCGGTTTTTGGCAGTACATCAATGGGCGTGGATAGCGGTTTACT
 CACGGGGATTTCCAAGTCTCCACCCCATTGACGTCAATGGGAGTTTGTTTTTGGCACCAAATCAA
 CGGGACTTTCCAAAATGTCGTAACAACCTCCGCCCCATTGACGCAAATGGGCGGTAGGCGTGTAC
 GGTGGGAGGTCTATATAAGCAGAGCTCTCCCTATCAGTGATAGAGATCTCCCTATCAGTGATAG
 AGATCGTCGACGAGCTCGTTTAGTGAACCGTCAGATCGCCTGGAGACGCCATCCACGCTGTTTTG
 ACCTCCATAGAAGACACCGGGACCGATCCAGCCTCCGCGGCCGGGAACGGTGCATTGGAACGC
 GGATTTCCCGTGCCAAGAGTGAGATCTTCCGTTTATCTAGGTACCGGGCCCCCCCCCTCGAGGTGCA
 CGGTATCGATAAGCTTACGCTGCCGCAAGCACTCAGGGCGCAAGGGCTGCTAAAGGAAGCGG
 AACACGTAGAAAGCCAGTCCGCAGAAACGGTGCTGACCCCGGATGAATGTCAGCTACTGGGCTA
 TCTGGACAAGGGAAAACGCAAGCGCAAAGAGAAAGCAGGTAGCTTGCAGTGGGCTTACATGGC
 GATAGCTAGACTGGGCGGTTTTATGGACAGCAAGCGAACCGGAATTGCCAGCTGGGGCGCCCTC
 TGGTAAGGTTGGGAAGCCCTGCAAAGTAAACTGGATGGCTTTCTTGCCGCCAAGGATCTGATGG
 CGCAGGGGATCAAGATCTAACCAGGAGCTATTTAATGGCAACAGTTAACCAGCTGGTACGCAAA
 CCACGTGCTCGCAAAGTTGCGAAAAGCAACGTGCCTGCGCTGGAAGCATGCCCGCAAAAACGTG

20

30

40

GCGTATGTACTCGTGTATATACTACCACTCCTAAAAAACCGAACTCCGCGCTGCGTAAAGTATGC
 CGTGTTTCGTCTGACTAACGGTTTCGAAGTGACTTCCTACATCGGTGGTGAAGGTCACAACCTGCA
 GGAGCACTCCGTGATCCTGATCCGTGGCGGTCGTGTTAAAGACCTCCCGGGTGTTCGTTACCACA
 CCGTACGTGGTGCGCTTGACTGCTCCGGCGTTAAAGACCGTAAGCAGGCTCGTTCCAAGTATGG
 CGTGAAGCGTCCTAAGGCTTAATGGTAGATCTGATCAAGAGACAGGATGACGGTCGTTTCGCAT
 GCTTGAACAAGATGGATTGCACGCAGGTTCTCCGGCCGCTTGGGTGGAGAGGCTATTTCGGCTAT
 GACTGGGCACAACAGACAATCGGCTGCTCTGATGCCGCCGTGTTCCGGCTGTCAGCGCAGGGGC
 GCCCGGTTCTTTTTGTCAAGACCGACCTGTCCGGTGCCCTGAATGAACTGCAGGACGAGGCAGC
 GCGGCTATCGTGGCTGGCCACGACGGGCGTTCCTTGCAGCTGTGCTCGACGTTGTCACTGAA
 GCGGGAAGGGACTGGCTGCTATTGGGCGAAGTGCCGGGGCAGGATCTCCTGTCATCTCACCTTG
 CTCCTGCCGAGAAAGTATCCATCATGGCTGATGCAATGCGGCGGCTGCATACGCTTGATCCGGC
 TACCTGCCATTTCGACCACCAAGCGAAACATCGCATCGAGCGAGCACGTACTIONCGGATGGAAGCC
 GGTCTTGTGATCAGGATGATCTGGACGAAGAGCATCAGGGGCTCGCGCCAGCCGAACTGTTCCG
 CCAGGCTCAAGGCGCGCATGCCCGACGGCGAGGATCTCGTCGTGACCCATGGCGATGCCTGCTT
 GCCGAATATCATGGTGGAAAATGGCCGTTTTCTGGATTTCATCGACTGTGGCCGGCTGGGTGTG
 GCGGACCGCTATCAGGACATAGCGTTGGCTACCCGTGATATTGCTGAAGAGCTTGGCGGCGAAT
 GGGCTGACCGCTTCCTCGTGCTTTACGGTATCGCCGCTCCCGATTTCGAGCGCATCGCCTTCTAT
 CGCCTTCTTGACGAGTTCTTCTGAGCGGGACTCTGGGGTTCGAAATGACCGACCAAGCGACGCC
 CAACCTGCCATCACGAGATTCGATTCCACCGCCGCTTCTATGAAAGGTTGGGCTTCGGAATCG
 TTTTCCGGGACGCCGGCTGGATGATCCTCCAGCGCGGGGATCTCATGCTGGAGTTCTTCGCCAC
 CCCGGGCTCGATCCCCTCGGGGGGAATCAGAATTCAGTCGACAGCGGCCGCGATCTGCTGTGCC
 TTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTGCCCTCCCGTGCCCTTCTTGACCCTGGAAGGTGCCAC
 TCCCCTGTCTTTCTAATAAAAATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTA
 TTCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATG
 CTGGGGATGCGGTGGGCTCTATGGCCGATCAGCGATCGCTGAGGTGGGTGAGTGGGCGTGGCCT
 GGGGTGGTCATGAAAATATAAAGTTGGGGGCTTAGGGTCTCTTTATTTGTGTTGCAGAGACCG
 CCGGAGCCATGAGCGGGAGCAGCAGCAGCAGTAGCAGCAGCGCCTTGGATGGCAGCATCG
 TGAGCCCTTATTTGACGACGCGGATGCCCACTGGGCCGGGGTGCGTCAGAATGTGATGGGCTC
 CAGCATCGACGGCCGACCCGTCTGCCCGAAATTCGCCACGCTGACCTATGCGACCGTCGCG
 GGGACGCCGTTGGACGCCACCGCCGCCCGCCGCCACCGCAGCCGCCTCGGCCGTGCGCAGCC
 TGGCCACGGACTTTGCATTCTGGGACCACTGGCGACAGGGGCTACTTCTCGGGCCGCTGCTGCC
 GCCGTTGCGGATGACAAGCTGACCGCCCTGCTGGCGCAGTTGGATGCGCTTACTCGGGAAGTGG
 GTGACCTTTCTCAGCAGGTCATGGCCCTGCGCCAGCAGGTCTCCTCCCTGCAAGCTGGCGGGAAT
 GCTTCTCCACAAAATGCCGTTAAGATAAAATAAACAGACTCTGTTTGGATTAAGAAAAGTA
 GCAAGTGCATTGCTCTCTTTATTTTATAATTTCCGCGCGCGATAGGCCCTAGACCAGCGTTCTC
 GGTCGTTGAGGGTGGCGGTATCTTCTCCAGGACGTGGTAGAGGTGGCTCTGGACGTTGAGATA
 CATGGGCATGAGCCCGTCCCGGGGGTGGAGGTAGCACTGCAGAGCTTCATGCTCCGGGGTG
 GTGTTGTAGATGATCCAGTCGTAGCAGGAGCGCTGGGCATGGTGCCTAAAATGTCCTCAGCA
 GCAGGCCGATGGCCAGGGGAGGCCCTTGGTGTAAAGTGTTTACAAAACGGTTAAGTTGGGAAG
 GGTGCATTCCGGGAGAGATGATGTGCATCTTGGACTGTATTTTTAGATTGGCGATGTTTCCGCC
 AGATCCCTTCTGGGATTCATGTTGTGAGGACCACCAGTACAGTGTATCCGGTGCACCTGGGGA

10

20

30

40

ATTTGTCATGCAGCTTAGAGGGAAAAGCGTGGAAGAACTGGAGACGCCTTTGTGGCCTCCCAG
 ATTTTCCATGCATTCGTCCATGATGATGGCAATGGGCCCCGCGGGAGGCAGCTTGGGCAAAGATA
 TTTCTGGGGTCGCTGACGTCGTAGTTGTGTTCCAGGGTGAGGTCGTCATAGGCCATTTTTACAAA
 GCGCGGGCGGAGGGTGCCCGACTGGGGGATGATGGTCCCCTCTGGCCCTGGGGCGTAGTTGCC
 TCGCAGATCTGCATTTCCCAGGCCTTAATCTCGGAGGGGGGAATCATATCCACCTGCGGGGCGA
 TGAAGAAAACGGTTTTCCGGAGCCGGGGAGATTAAGTGGGATGAGAGCAGGTTTTCTAAGCAGCT
 GTGATTTTCCACAACCGGTGGGCCATAAATAACACCTATAACCGGTTGCAGCTGGTAGTTTAG
 AGAGCTGCAGCTGCCGTCGTCGCCGAGGAGGGGGGCCACCTCGTTGAGCATGTCCCTGACGCGC
 ATGTTCTCCCCGACCAGATCCGCCAGAAGGCCTCGCCGCCAGGGACAGCAGCTCTTGCAAGG
 AAGCAAAGTTTTTCAGCGGCTTGAGGCCGTCCGCCGTGGGCATGTTTTTCAGGGTCTGGCTCAGC
 AGCTCCAGGCGGTCCCAGAGCTCGGTGACGTGCTCTACGGCATCTCTATCCAGCATATCTCCTCG
 TTTCCGCGGTTGGGGCGACTTTCGCTGTAGGGCACCAAGCGGTGGTTCGTCAGCGGGGCCAGAG
 TCATGTCCTTCCATGGGCGCAGGGTCTCGTCAGGGTGGTCTGGGTACGGTGAAGGGGTGCGC
 TCCGGGCTGAGCGCTTGCCAAGGTGCGCTTGAGGCTGGTTCTGCTGGTGTGAAGCGCTGCCGG
 TCTTCGCCCTGCGCGTCGGCCAGGTAGCATTGACCATGGTGTGCATAGTCCAGCCCCTCCGCGGC
 GTGTCCCTTGGCGCGCAGCTTGCCTTGGAGGTGGCGCCGACGAGGGGCAGAGCAGGCTCTTG
 AGCGCGTAGAGCTTGGGGGCGAGGAAGACCGATTCGGGGAGTAGGCGTCCGCGCCGACAGACC
 CCGCACACGGTCTCGCACTCCACCAGCCAGGTGAGCTCGGGGCGCGCCGGGTCAAAAACCAGGT
 TTCCCCATGCTTTTTGATGCGTTTTCTTACCTCGGGTCTCCATGAGGTGGTGTCCCCGCTCGGTGA
 CGAAGAGGCTGTCCGTGTCTCCGTAGACCGACTTGAGGGGTCTTTTCTCCAGGGGGTCCCTCGG
 TCTTCTCGTAGAGGAACTCGGACCACTCTGAGACGAAGGCCCGCGTCCAGGCCAGGACGAAGG
 AGGCTATGTGGGAGGGGTAGCGGTGCTTGTCCACTAGGGGGTCCACCTTCTCCAAGGTGTGAAG
 ACACATGTCGCCTTCCTCGGCGTCCAGGAAGGTGATTGGCTTGTAGGTGTAGGCCACGTGACCG
 GGGTTCTTGACGGGGGGGTATAAAAGGGGGTGGGGGCGCGCTCGTCGTCACTCTTCCGCAT
 CGCTGTCTGCGAGGGCCAGCTGCTGGGGTGAGTATTCCTCTCGAAGGCGGGCATGACCTCCGC
 GCTGAGGTTGTCAGTTTCCAAAACGAGGAGGATTTGATGTTACCTGTCCGAGGTGATACCTT
 TGAGGGTACCCGCGTCCATCTGGTCAGAAAACACGATCTTTTTATTGTCCAGCTTGGTGGCGAAC
 GACCCGTAGAGGGCGTTGGAGAGCAGCTTGGCGATGGAGCGCAGGGTCTGGTCTTGTCCCTGT
 CGGCGCGCTCCTTGGCCGCGATGTTGAGCTGCACGTACTCGCGCGGACGCAGCGCCACTCGGG
 GAAGACGGTGGTGCCTCGTCGGGCACCGGCGCACGCGCCAGCCGCGGTTGTGCAGGGTGAC
 CAGGTCCACGCTGGTGGCGACCTCGCCGCGCAGGCGCTCGTTGGTCCAGCAGAGACGGCCGCC
 TTGCGCGAGCAGAAGGGGGGCAGGGGGTCGAGCTGGGTCTCGTCCGGGGGGTCCGCGTCCACG
 GTGAAAACCCCGGGGCGCAGGCGCGCTCGAAGTAGTCTATCTTGCAACCTTGCATGTCCAGCG
 CCTGCTGCCAGTCGCGGGGCGCGAGCGCGCTCGTAGGGGTTGAGCGGCGGGCCCCAGGGCAT
 GGGGTGGGTGAGTGCGGAGGCGTACATGCCGACAGATGTCATAGACGTAGAGGGGCTCCCGCAG
 GACCCCGATGTAGGTGGGGTAGCAGCGCCGCCGCGGATGCTGGCGCGCACGTAGTCATACAGC
 TCGTGCAGGGGGCGAGGAGGTCGGGGCCAGGTTGGTGCGGGCGGGGCGCTCCGCGCGGAAG
 ACGATCTGCCTGAAGATGGCATGCGAGTTGGAAGAGATGGTGGGGCGCTGGAAGACGTTGAAG
 CTGGCGTCTGCAGGCCGACGGCGTCGCGCACGAAGGAGGCGTAGGAGTCGCGCAGCTTGTGTA
 CCAGCTCGGCGGTGACCTGCACGTCGAGCGCGCAGTAGTCGAGGGTCTCGCGGATGATGTCATA
 TTTAGCTGCCCTTCTTTTTCCACAGCTCGCGGTTGAGGACAAACTCTTCGCGGTCTTTCCAGTA

10

20

30

40

CTCTTGATCGGGAAACCGTCCGGTTCCGAACGGTAAGAGCCTAGCATGTAGAAGTGGTTGACG
GCCTGGTAGGCGCAGCAGCCCTTCTCCACGGGGAGGGCGTAGGCCTGCGCGCCTTGCGGAGCG
AGGTGTGGGTGAGGGCGAAGGTGTCCCTGACCATGACTTTGAGGTACTGGTGCTTGAAGTCGGA
GTCGTGCGAGCCGCCCCGCTCCAGAGCGAGAAGTCGGTGCGCTTCTTGAGCGGGGGTTGGGC
AGAGCGAAGGTGACATCGTTGAAGAGGATTTTGGCCGCGGGGCATGAAGTTGCGGGTGATGC
GGAAGGGCCCCGGCACTTCAGAGCGGTTGTTGATGACCTGGGCGGCGAGCACGATCTCGTCGAA
GCCGTTGATGTTGTGGCCACGATGTAGAGTTCAGGAAGCGGGGCCGGCCCTTTACGGTGGGC
AGCTTCTTTAGCTCTTCGTAGGTGAGCTCCTCGGGCGAGGCGAGGCCGTGCTCGGCCAGGGCCC
AGTCCGCGAGGTGCGGGTTGTCTCTGAGGAAGGACTTCCAGAGGTGCGGGGCCAGGAGGGTCTG 10
CAGGCGGTCTCTGAAGTCTGAACTGGCGGCCACGGCCATTTTTTCGGGGGTGATGCAGTAG
AAGGTGAGGGGGTCTTGCTGCCAGCGGTCCCAGTCGAGCTGCAGGGCGAGGTGCGCGCGGGCG
GTGACCAGGCGCTCGTCGCCCCGAATTCATGACCAGCATGAAGGGCACGAGCTGCTTTCGA
AGCCCCCATCCAAGTGTAGGTCTCTACATCGTAGGTGACAAAGAGGCGCTCCGTGCGAGGATG
CGAGCCGATCGGGAAGAACTGGATCTCCCGCCACCAGTTGGAGGAGTGGCTGTTGATGTGGTGG
AAGTAGAAGTCCCGTCGCCGGGCCGAACACTCGTGCTGGCTTTTGTAAGAGCGAGCGCAGTACT
GGCAGCGCTGCACGGGCTGTACCTCATGCACGAGATGCACCTTTCGCCCGCGCACGAGGAAGCC
GAGGGGAAATCTGAGCCCCCGCCTGGCTCGCGGCATGGCTGGTTCTTCTACTTTGGATGCGT
GTCCGTCTCCGTCTGGCTCCTCGAGGGGTGTTACGGTGGAGCGGACCACCACGCCGCGCGAGCC 20
GCAGGTCCAGATATCGGCGCGCGGCGGTCGGAGTTTGATGACGACATCGCGCAGCTGGGAGCTG
TCCATGGTCTGGAGCTCCCGCGGCGGCGGCGAGGTCAGCCGGGAGTTCTTGCAGGTTACCTCGC
AGAGTCGGGCCAGGGCGCGGGGCGAGGTCTAGGTGGTACCTGATCTCTAGGGGCGTGTGGTGGC
GGCGTCGATGGCTTGACAGGAGCCCGCAGCCCCGGGGGGCGACGACGGTGCCCCGCGGGGTGGT
GGTGGTGGTGGCGGTGCAGCTCAGAAGCGGTGCCGCGGGCGGGCCCCCGGAGGTAGGGGGGGC
TCCGTCCCGCGGGCAGGGGCGGCGAGCGGCACGTCCGGCGTGAGCGCGGGCAGGAGTTGGTGC
TGTGCCCGGAGGTTGCTGGCGAAGGCGACGACGCGGCGGTTGATCTCCTGGATCTGGCGCCTCT
GCGTGAAGACGACGGGCCCGGTGAGCTTGAACCTGAAAGAGAGTTTCGACAGAATCAATCTCGG
TGTCATTGACCGCGCCTGGCGCAGGATCTCCTGCACGTCTCCCGAGTTGTCTTGGTAGGCGATC 30
TCGGCCATGAACTGCTCGATCTTTCCTCCTGGAGGTCTCCGCGTCCGGCGCGTTCCACGGTGGC
CGCCAGGTCGTTGGAGATGCGCCCCATGAGCTGCGAGAAGGCGTTGAGTCCGCCCTCGTTCCAG
ACTCGGCTGTAGACCACGCCCCCTGGTCATCGCGGGCGCGCATGACCACCTGCGCGAGGTTGA
GCTCCACGTGCCGCGGAAGACGCGGTAGTTGCGCAGACGCTGGAAGAGGTAGTTGAGGGTGG
TGGCGGTGTGCTCGGCCACGAAGAAGTTCATGACCCAGCGGCGCAACGTGGATTTCGTTGATGTC
CCCCAAGGCCTCCAGCCGTTCCATGGCCTCGTAGAAGTCCACGGCGAAGTTGAAAACTGGGAG
TTGCGCGCCGACACGGTCAACTCCTCCTCCAGAAGACGGATGAGCTCGGCGACGGTGTGCGCA
CCTCGCGCTCGAAGGCTATGGGGATCTTTCCTCCGCTAGCATCACCACCTCCTCCTCCTCCT
CTTCTGGCACTTCCATGATGGCTTCTCCTCCTTCGGGGGGTGGCGGCGGCGGGTGGGGGAGG 40
GGGCGCTCTGCGCCGGCGGCGGCGCACCGGGAGGCGGTCCACGAAGCGCGCGATCATCTCCCCG
CGGCGGCGGCGCATGGTCTCGGTGACGGCGCGGCCGTTCTCCCGGGGGCGCAGTTGGAAGACGC
CGCCGACATCTGGTGTGGGGCGGGTGGCCGTGAGGCAGCGAGACGGCGCTGACGATGCATCT
CAACAATTGCTGCGTAGGTACGCCCGGAGGGACCTGAGGGAGTCCATATCCACCGGATCCGAA
AACCTTTCGAGGAAGGCGTCTAACCAGTCGAGTCGCAAGGTAGGCTGAGCACCGTGGCGGGCG

10

20

30

40

GCGGGGGGTGGGGGGAGTGTCTGGCGGAGGTGCTGCTGATGATGTAATTGAAGTAGGCGGACTT
 GACACGGCGGATGGTCGACAGGAGCACCATGTCCTTGGGTCCGGCCTGCTGGATGCGGAGGCGG
 TCGGCTATGCCCAGGCTTCGTTCTGGCATCGGCGCAGGTCCTTGTAGTAGTCTTGCATGAGCCT
 TTCCACCGGCACCTCTTCTCCTTCTCTTCTGCTTCTTCCATGTCTGCTTTCGGCCCTGGGGCGGCG
 CCGCGCCCCCTGCCCCCATGCGCGTGACCCCGAACCCCTGAGCGGTTGGAGCAGGGCCAGG
 TCGGCGACGACGCGCTCGGCCAGGATGGCCTGCTGCACCTGCGTGAGGGTGGTTTGAAGTCAT
 CCAAGTCCACGAAGCGGTGGTAGGCGCCCGTGTGATGGTGTAGGTGCAGTTGGCCATGACGGA
 CCAGTTGACGGTCTGGTGGCCCGGTTGCGACATCTCGGTGTACCTGAGTCGCGAGTAGGCGCGG
 GAGTCGAAGACGTAGTCGTTGCAAGTCCGCACCAGGTAAGTGGTAGCCACCAGGAAGTGCAGGCG
 GCGGCTGGCGGTAGAGGGGCCAGCGCAGGGTGGCGGGGGCTCCGGGGGCCAGGTCCTCCAGCA
 TGAGGCGGTGGTAGGCGTAGATGTACCTGGACATCCAGGTGATACCCGCGGCGGTGGTGGAGGC
 GCGCGGGAAGTCGCGCACCCGGTCCAGATGTTGCGCAGGGGCAGAAAGTGCTCCATGGTAGGC
 GTGCTCTGTCCAGTCAGACGCGCGCAGTCGTTGATACTCTAGACCAGGGAAAACGAAAGCCGGT
 CAGCGGGCACTCTTCCGTGGTCTGGTGAATAGATCGCAAGGGTATCATGGCGGAGGGCCTCGGT
 TCGAGCCCCGGGTCCGGGCCGACGGTCCGCCATGATCCACGCGGTTACCGCCCCGCTGTCAA
 CCCAGGTGTGCGACGTCAGACAACGGTGGAGTGTCTTTTGGCGTTTTTCTGGCCGGGCGCCGG
 CGCCCGTAAGAGACTAAGCCGCGAAAGCGAAAGCAGTAAGTGGCTCGCTCCCCGTAGCCGGA
 GGGATCCTTGCTAAGGGTTGCGTTGCGGCGAACCCCGGTTCAATCCCGTACTCGGGCCGGCCG
 GACCCGCGGCTAAGGTGTTGGATTGGCCTCCCCCTCGTATAAAGACCCCGTTGCGGATTGACTC
 CGGACACGGGGACGAGCCCTTTTATTTTTGCTTTCCCCAGATGCATCCGGTGCTGCGGCAGATG
 CGCCCCCGCCCCAGCAGCAGCAACAACACCAGCAAGAGCGGCAGCAACAGCAGCGGGAGTCA
 TGCAGGGCCCCCTCACCCACCCTCGGCGGGCCGGCCACCTCGGCGTCCGCGGCCGCTGTCTGGCG
 CCTGCGGCGGCGGGGGGGCCGGCTGACGACCCGAGGAGCCCCCGGCGCAGGGCCAGAC
 ACTACCTGGACCTGGAGGAGGGCGAGGGCCTGGCGCGGCTGGGGGCGCCGTCTCCCGAGCGCC
 ACCCGCGGGTGCAGCTGAAGCGGACTCGCGCGAGGCGTACGTGCCTCGGCAGAACCTGTTACG
 GGACCGCGGGGCGAGGAGCCCGAGGAGATGCGGGACAGGAGGTTACGCGCAGGGCGGGAGC
 TGCGGCAGGGGCTGAACCGCGAGCGGCTGCTGCGCGAGGAGGACTTTGAGCCCGACGCGCGGA
 CGGGGATCAGCCCCGCGCGCGCACGTGGCGGCCGCCGACCTGGTGACGGCGTACGAGCAGA
 CGGTGAACCAGGAGATCAACTTCCAAAAGAGTTTCAACAACCACGTGCGCACGCTGGTGGCGCG
 CGAGGAGGTGACCATCGGGCTGATGCACCTGTGGGACTTTGTAAGCGCGCTGGTGCAGAACCCC
 AACAGCAAGCCTCTGACGGCGCAGCTGTTCTGATAGTGCAGCACAGCAGGGACAACGAGGCG
 TTTAGGGACGCGCTGCTGAACATCACCGAGCCCGAGGGTCGGTGGCTGCTGGACCTGATTAACA
 TCCTGCAGAGCATAGTGGTGCAGGAGCGCAGCCTGAGCCTGGCCGACAAGGTGGCGGCCATCA
 ACTACTCGATGCTGAGCCTGGGCAAGTTTTACGCGCGCAAGATCTACCAGACGCCGTACGTGCC
 CATAGACAAGGAGGTGAAGATCGACGGTTTTTACATGCGCATGGCGCTGAAGGTGCTCACCCCTG
 AGCGACGACCTGGGCGTGTACCGCAACGAGCGCATCCACAAGGCCGTGAGCGTGAGCCGGCGG
 CGCGAGCTGAGCGACCGCGAGCTGATGCACAGCCTGCAGCGGGCGCTGGCGGGCGCCGGCAGC
 GGCGACAGGGAGGCGGAGTCCTACTTTCGATGCGGGGGCGGACCTGCGCTGGGCGCCCAGCCGG
 CGGGCCCTGGAGGCCGCGGGGGTCCGCGAGGACTATGACGAGGACGGCGAGGAGGATGAGGAG
 TACGAGCTAGAGGAGGGCGAGTACCTGGACTAAACCGCGGGTGGTGTTCGGTAGATGCAAG
 ACCCGAACGTGGTGGACCCGGCGCTGCGGGCGGCTCTGCAGAGCCAGCCGTCCGGCCTTAACTC

10

20

30

40

CTCAGACGACTGGCGACAGGTCATGGACCGCATCATGTTCGCTGACGGCGCGTAACCCGGACGCG
 TTCCGGCAGCAGCCGCAGGCCAACAGGCTCTCCGCCATCCTGGAGGCGGTGGTGCCTGCGCGCT
 CGAACCCACGCACGAGAAGGTGCTGGCCATAGTGAACGCGCTGGCCGAGAACAGGGCCATCC
 GCCCCGACGAGGCCGGGCTGGTGTACGACGCGCTGCTGCAGCGCGTGGCCCCGCTACAACAGCG
 GCAACGTGCAGACCAACCTGGACCGGCTGGTGGGGGACGTGCGCGAGGCGGTGGCGCAGCGCG
 AGCGCGCGGATCGGCAGGGCAACCTGGGCTCCATGGTGGCGCTGAATGCCTTCCCTGAGCACGCA
 GCCGGCCAACGTGCCGCGGGGGCAGGAAGACTACACCAACTTTGTGAGCGCGCTGCGGCTGATG
 GTGACCGAGACCCCCAGAGCGAGGTGTACCAGTCGGGCCCGGACTACTTCTTCCAGACCAGCA
 GACAGGGCCTGCAGACGGTGAACCTGAGCCAGGCTTTCAAGAACCTGCGGGGGCTGTGGGGCG
 TGAAGGCGCCCACCGGCGACCGGGGACGGTGTCCAGCCTGCTGACGCCAACTCGCGCCTGCT
 GCTGCTGCTGATCGCGCCGTTACGGACAGCGGCAGCGTGTCCCGGGACACCTACCTGGGGCAC
 CTGCTGACCTGTACCGCGAGGCCATCGGGCAGGCGCAGGTGGACGAGCACACCTTCCAGGAGA
 TCACCAGCGTGAGCCGCGCGCTGGGGCAGGAGGACACGAGCAGCCTGGAGGCGACTCTGAACT
 ACCTGCTGACCAACCGGCGGCAAGAATTCCCTCGCTGCACAGCCTGACCTCCGAGGAGGAGCG
 CATCTTGCCTACGTGCAGCAGAGCGTGAGCCTGAACCTGATGCGCGACGGGGTGACGCCCAGC
 GTGGCGCTGGACATGACCGCGCGCAACATGGAACCGGGCATGTACGCCGCGCACCGGCCTTACA
 TCAACCGCCTGATGGACTACCTGCATCGCGCGGCGCCGTGAACCCCGAGTACTTTACCAACGC
 CATCCTGAACCCGCACTGGCTCCC GCCCGGGTTCTACAGCGGGGGCTTCGAGGTCCCGGAG
 ACCAACGATGGCTTCCCTGTGGGACGACATGGACGACAGCGTGTCTCCCCGCGGCCGAGGCGC
 TGCGGAAGCGTCCCTGCTGCGTCCCAAGAAGGAGGAGGAGGAGGAGGCGAGTCGCCGCCGCG
 GCAGCAGCGCGTGGCTTCTCTGTCCGAGCTGGGGGCGGCAGCCGCCGCGCGCCCCGGTCCCT
 GGGCGGCAGCCCTTCCGAGCCTGGTGGGGTCTCTGCACAGCGAGCGCACACCCGCCCTCGG
 CTGCTGGGCGAGGACGAGTACCTGAATAACTCCCTGCTGCAGCCGGTGCGGGAGAAAAACCTGC
 CTCCCGCCTTCCCCAACACGGGATAGAGAGCCTGGTGGACAAGATGAGCAGATGGAAGACCT
 ATGCGCAGGAGCACAGGGACGCGCCTGCGCTCCGGCCGCCACGCGGCCAGCGCCACGACC
 GGCAGCGGGGGCTGGTGTGGGATGACGAGGACTCCGCGGACGATAGCAGCGTGTGACCTGG
 GAGGGAGCGGCAACCCGTTTCGCGCACCTGCGCCCCCGCCTGGGGAGGATGTTTTAAAAAAAAA
 AAAAAAAAAAGCAAGAAGCATGATGCAAAAATTAATAAAACTCACCAAGGCCATGGCGACCGAG
 CGTTGGTTTTCTTGTGTTCCCTTTCAGTATGCGGCGCGCGGCGATGTACCAGGAGGGACCTCCTCCC
 TCTTACGAGAGCGTGGTGGGCGCGGCGGCGGCGCCCTTCTCCCTTTGCGTCGCAGCTGCT
 GGAGCCCGCTACGTGCCTCCGCGCTACCTGCGGCCTACGGGGGGGAGAAACAGCATCCGTTAC
 TCGGAGCTGGCGCCCCTGTTTCGACACCACCCGGGTGTACCTGGTGGACAACAAGTCGGCGGACG
 TGGCCTCCCTGAACTACCAGAACGACCACAGCAATTTTTTTGACCACGGTCATCCAGAACAATGA
 CTACAGCCCGAGCGAGGCCAGCACCCAGACCATCAATCTGGATGACCGGTGCGACTGGGGCGGC
 GACCTGAAAACCATCCTGCACACCAACATGCCAACGTGAACGAGTTCATGTTACCAATAAGT
 TCAAGGCGCGGGTGTGGTGTGCGCTCGCACACCAAGGAAGACCGGGTGGAGCTGAAGTACG
 AGTGGGTGGAGTTCGAGCTGCCAGAGGGCAACTACTCCGAGACCATGACCATTGACCTGATGAA
 CAACGCGATCGTGGAGCACTATCTGAAAGTGGGCAGGCAGAACGGGGTCCCTGGAGAGCGACAT
 CGGGGTCAAGTTCGACACCAGGAACTTCCGCTGGGGCTGGACCCCGTGACCGGGCTGGTTATG
 CCCGGGTGTACACCAACGAGGCCTTCCATCCCGACATCATCCTGCTGCCCCGGCTGCGGGGTGG
 ACTTCACTTACAGCCGCTGAGCAACCTCCTGGGCATCCGCAAGCGGCAGCCCTTCCAGGAGGG

10

20

30

40

CTTCAGGATCACCTACGAGGACCTGGAGGGGGGCAACATCCCCGCGTCTCTCGATGTGGAGGCC
TACCAGGATAGCTTGAAGGAAAATGAGGCGGGACAGGAGGATACCGCCCCCGCCGCTCCGCC
GCCGCCGAGCAGGGCGAGGATGCTGCTGACACCGCGGCCGCGGACGGGGCAGAGGCCGACCCC
GCTATGGTGGTGGAGGCTCCCGAGCAGGAGGAGGACATGAATGACAGTGCGGTGC GCGGAGAC
ACCTTCGTCACCCGGGGGAGGAAAAGCAAGCGGAGGCCGAGGCCGCGGCCGAGGAAAAGCA
ACTGGCGGCAGCAGCGGCGGGCGGCGGCTTGGCCGCGGCCGAGGCTGAGTCTGAGGGGACCAA
GCCCGCCAAGGAGCCCGTGATTAAGCCCCTGACCGAAGATAGCAAGAAGCGCAGTTACAACCT
GCTCAAGGACAGCACCAACACCGCGTACCGCAGCTGGTACCTGGCCTACA ACTACGGCGACCCG
TCGACGGGGGTGCGCTCCTGGACCCTGCTGTGCACGCCGACGTGACCTGCGGCTCGGAGCAGG
TGTACTGGTCGCTGCCCGACATGATGCAAGACCCCGTGACCTTCCGCTCCACGCGGCAGGTCAG
CAACTTCCCGGTGGTGGGCGCCGAGCTGCTGCCCGTGACTCCAAGAGCTTCTACAACGACCAG
GCCGTCTACTCCAGCTCATCCGCCAGTTCACCTCTCTGACCCACGTGTTCAATCGCTTTCCTGAG
AACCAGATTCTGGCGCGCCCGCCCGCCCCACCATCACCACCGTCAGTGAAAACGTTCTCTGCTCT
CACAGATCACGGGACGCTACCGCTGCGCAACAGCATCGGAGGAGTCCAGCGAGTGACCGTTACT
GACGCCAGACGCCGCACCTGCCCTACGTTTACAAGGCCTTGGGCATAGTCTCGCCGCGGCTCT
TTCCAGCCGCACTTTTTGAGCAACACCACCATCATGTCCATCCTGATCTCACCCAGCAATAACTC
CGGCTGGGGACTGCTGCGCGCGCCAGCAAGATGTTCCGAGGGGCGAGGAAGCGTTCCGAGCA
GCACCCCGTGCGCGTGCGCGGGCACTTCCGCGCCCCCTGGGGAGCGCACAAACGCGGCCGCGCG
GGGCGCACACCCTGGACGACGCCATCGACTCGGTGGTGGAGCAGGCGCGCAACTACAGGCC
GCGGTCTTACCGTGACGCGGCCATCCAGACCGTGGTGC GGGGCGCGCGGCGGTACGCCAAGC
TGAAGAGCCGCGGAAGCGCGTGGCCCGCCGCCACCGCCCGGACCCGGGGCCGCCGCCAAAC
GCGCCCGCGCGGCCCTGCTTCGCCGGGCAAGCGCACGGGCCCGCGCGCCGCCATGAGGGCCGC
GCGCCGCTTGGCCGCCGCATACCGCCGCCACCATGGCCCCCGTACCCGAAGACGCGCGGCC
GCCGCCCGCCGCCGCCCATCAGTGACATGGCCAGCAGGCGCCGGGGCAACGTGTACTGGGTGC
GCGACTCGGTGACCGGCACGCGGTGCCCGTGCGCTTCCGCCCCCCGCGGACTTGAGATGATGT
GAAAAAACAACACTGAGTCTCTGCTGTTGTGTGTATCCAGCGGCGGCGGCGCGCAGCGTC
ATGTCCAAGCGCAAATCAAAGAAGAGATGCTCCAGGTCGTCGCGCCGGAGATCTATGGGCCCC
CGAAGAAGGAAGAGCAGGATTCGAAGCCCCGCAAGATAAAGCGGGTCAAAAAGAAAAAGAAA
GATGATGACGATGCCGATGGGGAGGTGGAGTTCCTGCGCGCCACGGCGCCAGGCGCCCGGTGC
AGTGGAAGGGCCGGCGGTAAAGCGCGTCTGCGCCCCGGCACCGCGGTGGTCTTACGCCCCG
CGAGCGCTCCACCCGACTTTCAAGCGCGTCTATGACGAGGTGTACGGCGACGAAGACCTGCTG
GAGCAGGCCAACGAGCGCTTCGGAGAGTTTGTACGGGAAGCGTCAGCGGGCGCTGGGGAAG
GAGGACCTGCTGGCGCTGCCGCTGGACCAGGGCAACCCACCCCACTGCTGAAGCCCGTGACCC
TGCAGCAGGTGCTGCCGAGCAGCGACCCCTCCGAGGCGAAGCGGGGTCTGAAGCGGAGGGCG
GCGACCTGGCGCCACCGTGACCTCATGGTGCCCAAGCGGCAGAGGCTGGAGGATGTGCTGGA
GAAAATGAAAGTAGACCCCGGTCTGCAGCCGGACATCAGGGTCCGCCCATCAAGCAGGTGGC
GCCGGCCCTCGGCGTGACAGACCGTGGACGTGGTCATCCCCACCGGCAACTCCCCGCGCCGCC
ACCACTACCGCTGCCTCCACGGACATGGAGACACAGACCGATCCCGCCGACCCGACCCGACG
CCGCCCGCGGACCTCCTCGGCGGAGGTGCAGACGGACCCCTGGCTGCCGCCGGCGATGTCAGC
TCCCCGCGCGGTCGCGGGCGCAGGAAGTACGGCGCCGCCAACGCGTCTCTGCCCGAGTACGCC
TTGCATCCTTCCATCGCGCCACCCCGGCTACCGAGGCTATACCTACCGCCCCGGAAGAGCCA

10

20

30

40

AGGGTTCCACCCGCCGTCCCCGCCGACGCGCCGCCACCACCCGCCGCCGCCGCCGACACG
 CCAGCCCGCACTGGCTCCAGTCTCCGTGAGGAAAGTGGCGCGCGACGGACACACCCTGGTGCTG
 CCCAGGGCGCGCTACCACCCAGCATCGTTTTAAAAGCCTGTTGTGGTTCTTGCAGATATGGCCCT
 CACTTGCCGCCTCCGTTTCCCGGTGCCGGGATACCGAGGAGGAAGATCGCGCCGCAGGAGGGGT
 CTGGCCGGCCGCGGCCTGAGCGGAGGCAGCCGCCGCGCGCACCCGGCGGGCAGCGGCCACCAGC
 CGACGCATGCGCGGGGGGTGCTGCCCTGTTAATCCCCCTGATCGCCGCGGGCAGTGGCGCCG
 TGCCCGGGATCGCCTCCGTGGCCTTGCAAGCGTCCCAGAGGCATTGACAGACTTGCAAACCTTGC
 AAATATGGAAAAAAAACCCCAATAAAAAAGTCTAGACTCTCACGCTCGCTTGGTCTGTGACT
 ATTTTGTAGAATGGAAGACATCAACTTTGCGTGCCTGGCCCCGCGTCACGGCTCGCGCCCGTTCC
 TGGGACACTGGAACGATATCGGCACCAGCAACATGAGCGGTGGCGCCTTCAGTTGGGGCTCTCT
 GTGGAGCGGCATTAAGAGTATCGGGTCTGCCGTTAAAAATTACGGCTCCCGGGCCTGGAACAGC
 AGCACGGGCCAGATGTTGAGAGACAAGTTGAAAGAGCAGAACTTCCAGCAGAAGGTGGTGGAG
 GGCCTGGCCTCCGGCATCAACGGGGTGGTGGACCTGGCCAACCAGGCCGTGCAGAATAAGATCA
 ACAGCAGACTGGACCCCGGCCGCCGGTGGAGGAGGTGCCGCCGGCGCTGGAGACGGTGTCCC
 CCGATGGGCGTGGCGAGAAGCGCCCGCGGCCCGATAGGGAAGAGACCACTCTGGTCACGCAGA
 CCGATGAGCCGCCCGGTATGAGGAGGCCCTGAAGCAAGGTCTGCCACCACGCGGCCCATCGC
 GCCATGGCCACCGGGTGGTGGGCCGCCACACCCCGCCACGCTGGACTTGCCTCCGCCCGCC
 GATGTGCCGCAGCAGCAGAAGGCGGCACAGCCGGGCCCGCCGCGACCCGCTCCCGTTCCCTCCG
 CCGTCTCTGCGCCGCGCGGCCAGCGGCCCGCGGGGGGGTTCGCGAGGCACGGCAACTGGC
 AGAGCACGCTGAACAGCATCGTGGGTCTGGGGTTCGGTCCGTGAAGCGCCGCCGATGCTACTG
 AATAGCTTAGCTAACGTGTGTATGTGTGTATGCGCCCTATGTCCCGCCAGAGGAGCTGCTGAG
 TCGCCGCCGTTTCGCGCGCCACCACCACCGCCACTCCGCCCTCAAGATGGCGACCCCATCGAT
 GATGCCGCAGTGGTTCGTACATGCACATCTCGGGCCAGGACGCCTCGGAGTACCTGAGCCCCGG
 CTGGTGCAGTTCGCCCGCGCCACCAGAGCTACTTCAGCCTGAGTAACAAGTTTAGGAACCCCA
 CGGTGGCGCCACGCACGATGTGACCACCGACCGGTCTCAGCGCTGACGCTGCGGTTTATTCC
 CGTGGACCGCGAGGACACCGCGTACTCGTACAAGGCGCGGTTACCCTGGCCGTGGGCGACAAC
 CGCGTGTGGACATGGCCTCCACCTACTTTGACATCCGCGGGGTGCTGGACCGGGGTCCCACTTT
 CAAGCCCTACTCTGGCACCGCCTACAACCTCCCTGGCCCCCAAGGGCGCTCCCAACTCCTGCGAGT
 GGGAGCAAGAGGAACTCAGGCAGTTGAAGAAGCAGCAGAAGAGGAAGAAGAAGATGCTGAC
 GGTCAAGCTGAGGAAGAGCAAGCAGCTACCAAAAAGACTCATGTATATGCTCAGGCTCCCCTTT
 CTGGCGAAAAAATTAGTAAAGATGGTCTGCAAATAGGAACGGACGCTACAGCTACAGAACAAA
 AACCTATTTATGCAGACCTACATTCCAGCCCGAACCCCAATCGGGGAGTCCCAGTGGAAATGA
 GGCAGATGCTACAGTCGCCGGCGGTAGAGTGCTAAAGAAATCTACTCCCATGAAACCATGCTAT
 GGTTCCTATGCAAGACCCACAAATGCTAATGGAGGTCAGGGTGTACTAACGGCAAATGCCCAGG
 GACAGCTAGAATCTCAGGTTGAAATGCAATTCTTTCAACTTCTGAAAACGCCCGTAACGAGGC
 TAACAACATTCAGCCCAAATTGGTGTGTATAGTGAGGATGTGCACATGGAGACCCCGGATACG
 CACCTTTCTTACAAGCCCGCAAAAAGCGATGACAATTCAAAAATCATGCTGGGTGACGAGTCCA
 TGCCCAACAGACCTAATTACATCGGCTTCAGAGACAACCTTATCGGCCTCATGTATTACAATAGC
 ACTGGCAACATGGGAGTGCTTGCAGGTCAGGCCTCTCAGTTGAATGCAGTGGTGGACTTGCAAG
 ACAGAAACACAGAAGTGTCTACCAGCTCTTGCTTGATTCCATGGGTGACAGAACCAGATACTT
 TTCCATGTGGAATCAGGCAGTGGACAGTTATGACCCAGATGTTAGAATTATTGAAAATCATGGA

10

20

30

40

ACTGAAGACGAGCTCCCCAACTATTGTTTCCCTCTGGGTGGCATAGGGGTAAGTACTGACTTACCA
GGCTGTTAAAACCAACAATGGCAATAACGGGGGCCAGGTGACTTGGACAAAAGATGAAACTTTT
GCAGATCGCAATGAAATAGGGGTGGGAAACAATTCGCTATGGAGATCAACCTCAGTGCCAACC
TGTGGAGAACTTCTGTACTCCAACGTGGCGCTGTACCTACCAGACAAGCTTAAGTACAACCC
CTCCAATGTGGACATCTCTGACAACCCCAACACCTACGATTACATGAACAAGCGAGTGGTGGCC
CCGGGGCTGGTGGACTGCTACATCAACCTGGGCGCGCTGGTCTGCTGGACTACATGGACAACG
TCAACCCCTTCAACCACCACCGCAATGCGGGCCTGCGCTACCGCTCCATGCTCCTGGGCAACGG
GCGCTACGTGCCCTTCCACATCCAGGTGCCCAAGAAGTTCTTTGCCATCAAGAACCTCCTCCTCC
TGCCGGGCTCCTACACCTACGAGTGGAACTTCAGGAAGGATGTCAACATGGTCTCCTCAGAGCTC
TCTGGGTAAACGATCTCAGGGTGGACGGGGCCAGCATCAAGTTTCGAGAGCATCTGCCTCTACGCC
ACCTTCTTCCCATGGCCACAACACGGCCTCCACGCTCGAGGCCATGCTCAGGAACGACACCA
ACGACCAGTCTTCAATGACTACCTCTCCGCCGCAACATGCTCTACCCCATACCCGCCAACGCC
ACCAACGTCCCATCTCCATCCCCTCGCGCAACTGGGCGGCCCTCCGCGGCTGGGCCTTACCCCG
CCTCAAGACCAAGGAGACCCCTCCCTGGGCTCGGGATTCGACCCCTACTACACCTACTCGGGC
TCCATTCCTACCTGGACGGCACCTTCTACCTCAACCACACTTTCAAGAAGGTCTCGGTACCTT
CGACTCCTCGGTGAGTGGCCGGGCAACGACCGTCTGCTCACCCCAACGAGTTCGAGATCAAG
CGCTCGGTGACGGGGAGGGCTACAACGTGGCCCAGTGCAACATGACCAAGGACTGGTTCCTGG
TCCAGATGCTGGCCAACTACAACATCGGCTACCAGGGCTTCTACATCCCAGAGAGCTACAAGGA
CAGGATGTACTCCTTCTCAGGAACTTCCAGCCATGAGCCGGCAGGTGGTGGACCAGACCAAG
TACAAGGACTACCAGGAGGTGGGCATCATCCACCAGCACAACAACCTCGGGCTTCGTGGGCTACC
TCGCCCCCACCATGCGCGAGGGACAGGCCTACCCCGCAACTTCCCCTATCCGCTCATAGGCAA
GACCGCGGTGACAGCATCACCCAGAAAAAGTTCTCTGCGACCGCACCTCTGGCGCATCCCC
TTCTCCAGCAACTTCATGTCCATGGGTGCGCTCTCGGACCTGGGCCAGAACTTGCTCTACGCCAA
CTCCGCCCACGCCCTCGACATGACCTTCGAGGTGACCCCATGGACGAGCCCACCTTCTCTATG
TTCTGTTGAAAGTCTTTGACGTGGTCCGGGTCCACCAGCCGACCGCGGGCGTCATCGAGACCGTG
TACCTGCGTACGCCCTTCTCGGCCGGCAACGCCACCACCTAAAGAAGCAAGCCGCAGTCATCGC
CGCCTGCATGCCGTGGGTTCCACCGAGCAAGAGCTCAGGGCCATCGTCAGAGACCTGGGATGC
GGGCCCTATTTTTTGGGCACCTTCGACAAGCGCTTCCCTGGCTTTGTCTCCCCACACAAGCTGGC
CTGCGCCATCGTCAACACGGCCGGCCGCGAGACCGGGGGCGTGCCTGGCTGGCCTTCGCCTGG
AACCCGCGCTCCAAAACATGCTTCTTTGACCCCTTCGGCTTTTCGGACCAGCGGCTCAAGCA
AATCTACGAGTTCGAGTACGAGGGCTTGTGCGTTCGAGCGCCATCGCCTCCTCGCCGACCGCT
GCGTACCCCTCGAAAAGTCCACCCAGACCGTGCAGGGGGCCCGACTCGGCCGCTGCGGTCTCTT
CTGCTGCATGTTTCTGCACGCCTTTGTGCACTGGCCTCAGAGTCCCATGGACCGCAACCCACCA
TGAACCTGCTGACGGGGTGGCCAACTCCATGCTCCAGAGCCCCAGGTGAGCCACCCCTGCG
CCGCAACCAGGAGCAGCTCTACAGCTTCTGGAGCGCCACTCGCCTTACTTCCGCCGCCACAGC
GCACAGATCAGGAGGGCCACCTCCTTCTGCCACTTGCAAGAGATGCAAGAAGGGTAATAACGAT
GTACACACTTTTTTCTCAATAAATGGCATCTTTTTATTTATAACAAGCTCTCTGGGGTATTCAAT
CCCACCACCACCCGCGTTGTGCGCATCTGGCTCTATTTAGAAATCGAAAGGGTTCTGCCGGGAG
TCGCCGTGCGCCACGGGCAGGGACACGTTGCGATACTGGTAGCGGGTGCCCCACTTGAACCTCGG
GCACCACCAGGCGAGGCAGCTCGGGGAAGTTTTCGCTCCACAGGCTGCGGGTACAGACCAGCGC
GTTTATCAGGTCGGGCGCCGAGATCTTGAAGTCGAGTTGGGGCCGCCGCCCTGCGCGCGCGAG

10

20

30

40

CCTGCACTACACCTTCCGCCAGGGCTACGTGCGCCAGGCCTGCAAGATCTCCAACGTGGAGCTC
 TGCAACCTGGTCTCCTACCTGGGCATCCTGCACGAGAACC GCCTCGGGCAGAACGTCTGCACT
 CCACCCTCAAAGGGGAGGCGCGCCGCGACTACATCCGCGACTGCGCCTACCTCTTCTCTGCTAC
 ACCTGGCAGACGGCCATGGGGGTCTGGCAGCAGTGCCTGGAGGAGCGCAACCTCAAGGAGCTG
 GAAAAGCTCCTCAAGCGCACCTCAGGGACCTCTGGACGGGCTTCAACGAGCGCTCGGTGGCCG
 CCGCGCTGGCGGACATCATCTTTCCCGAGCGCCTGCTCAAGACCCTGCAGCAGGGCCTGCCCGA
 CTTACCAGCCAGAGCATGCTGCAGAACTTCAGGACTTTCATCCTGGAGCGCTCGGGCATCCTGC
 CGGCCACTTGCTGCGCGCTGCCAGCGACTTCGTGCCCATCAAGTACAGGGAGTCCCCGCCGCC
 GCTCTGGGGCCACTGCTACCTCTTCCAGCTGGCCAACTACCTCGCTACCACTCGGACCTCATGG
 AAGACGTGAGCGGCGAGGGCCTGCTCGAGTGCCACTGCCGCTGCAACCTCTGCACGCCCCACCG
 CTCTCTAGTCTGCAACCCGCGAGCTGCTCAGCGAGAGTCAGATTATCGGTACCTTCGAGCTGCAGG
 GTCCCTCGCTGACGAGAAGTCCGCGGCTCCAGGGCTGAAACTCACTCCGGGGCTGTGGACTTC
 CGCCTACCTACGCAAATTTGTACCTGAGGACTACCACGCCACGAGATCAGGTTCTACGAAGAC
 CAATCCCGCCCGCCAAAGGCGGAGCTCACCGCTGCGTCATCACCCAGGGGCACATCCTGGGCC
 AATTGCAAGCCATCAACAAAGCCCGCCGAGAGTTCTTGCTGAAAAAGGGTCGGGGGGTGTACCT
 GGACCCCAAGTCCGGCGAGGAGCTAAACCCGCTACCCCGCCGCGCCCGCCAGCAGCGGGACCTT
 GCTTCCAGGATGGCACCCAGAAAGAAGCAGCAGCCGCCGCCGCCGCCAGCCATACATGCTT
 CTGGAGGAAGAGGAGGAGGACTGGGACAGTCAGGCAGAGGAGTTTCGGACGAGGAGCAGGA
 GGAGATGATGGAAGACTGGGAGGAGGACAGCAGCCTAGACGAGGAAGCTTCAGAGGCCGAAG
 AGGTGGCAGACGCAACACCATCGCCCTCGGTGCGAGCCCCCTCGCCGGGGCCCTGAAATCCTC
 CGAACCCAGCACAGCGCTATAACCTCCGCTCCTCCGGCGCCGGCGCCACCCGCCCGCAGACCC
 AACCGTAGATGGGACACCACAGGAACCGGGTTCGGTAAGTCCAAGTCCCCGCCGCCGCCACCG
 CAGCAGCAGCAGCAGCAGCGCCAGGGCTACCGCTCGTGGCGGGGCACAAGAACGCCATAGTC
 GCCTGCTTGAAGACTGCGGGGGCAACATCTCTTTCCGCCGCCGCTTCTTGCTATTCCACCACGG
 GGTGCTCTTTCCCGCAATGTCCTGCATTACTACCGTCATCTCTACAGCCCCTACTGCAGCGGGC
 ACCCAGAGGCGGCAGCGGCAGCCACAGCGGGCACCACCACCTAGGAAGATATCCTCCGCGGGC
 AAGACAGCGGCAGCAGCGGCCAGGAGACCCGCGGCAGCAGCGCGGGAGCGGTGGGGCGACT
 GCGCCTCTCGCCAACGAACCCCTCTCGACCCGGGAGCTCAGACACAGGATCTTCCCCACTTTGT
 ATGCCATCTTCCAACAGAGCAGAGGCCAGGAGCAGGAGCTGAAAATAAAAAACAGATCTCTGC
 GCTCCCTACCCGCGAGCTGTCTGTATCACAAAAGCGAAGATCAGCTTCGGCGCACGCTGGAGGA
 CGCGGAGGCACTCTTCAGCAAATACTGCGCGCTCACTCTTAAAGACTAGCTCCGCGCCCTTCTCG
 AATTTAGGCGGGAGAAAACACTACGTCATCGCCGGCCGCCGCCAGCCCGCCAGCCGAGATGAGC
 AAAGAGATTCCCACGCCATACATGTGGAGCTACCAGCCGAGATGGGACTCGCGGCGGGAGCG
 GCCAGGACTACTCCACCCGCATGAACTACATGAGCGCGGGACCCACATGATCTCACAGGTCA
 ACGGGATCCGCGCCAGCGAAACCAAATACTGCTGGAACAGGCGGCCATCACCGCCACGCCCC
 GCCATAATCTCAACCCCGAAATTGGCCCGCCGCCCTCGTGTACCAGGAAACCCCTCCGCCAC
 CACCGTACTACTTCCGCGTGACGCCAGGCCGAAGTCCAGATGACTAACTCAGGGGCGCAGCTC
 GCGGGCGGCTTTTCGTACGGGGCGCGGCCGCTCCGACCAGGTATAAGACACCTGATGATCAGAG
 GCCGAGGTATCCAGCTCAACGACGAGTCGGTGAGCTCTTCGCTCGGTCTCCGTCCGGACGGAAC
 TTTCCAGCTCGCCGGATCCGGCCGCTCTTCGTTACGCCCCGCCAGGCGTACCTGACTCTGCAGA
 CCTCGTCTCGGAGCCCCGCTCCGGCGGCATCGGAACCCTCCAGTTCGTGGAGGAGTTCGTGCC

10

20

30

40

AACTCCACGGCCGATACCCAGTGGTCGTGGAGTGGCTCAGGTAGCTACTTAACTATCTGCAATA
GCTCCACTTCCCCCGGCATATCCCCAACCAAGTACCAATGCAATGCCAGCCTGTTACCCCTCATC
AACGCTTCCACCCTGGACAATGGACTCTATGTAGGCTATGTACCCTTTGGTGGGCAAGGAAAGA
CCCACGCTTACAACCTGGAAGTTCGCCAGCCCAGAACCACTACCCAAGCTTCTCCCACCACCAC
CACCACCACCACCATCACCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCCACAGCAGCAGCAGCAGATTATT
GACTTTGGTTTTGGCCAGCTCATCTGCCGCTACCCAGGCCATCTACAGCTCTGTGCCCGAAACCA
CTCAGATCCACCGCCAGAAACGACCACCGCCACCACCCTACACACCTCCAGCGATCAGATGCC
GACCAACATCACCCCTTGGCTCTTCAAATGGGACTTACAAGCCCCACTCCAAAACCAGTGGAT
GCGGCCGAGGTCTCCGCCCTCGTCAATGACTGGGCGGGGCTGGGAATGTGGTGGTTGCCATAG
GCATGATGGCGCTCTGCCTGCTTCTGCTCTGGCTCATCTGCTGCCTCCACCGCAGGCGAGCCAGA
CCCCCATCTATAGACCCATCATTGTCTGAACCCCGATAATGATGGGATCCATAGATTGGATGG
CCTGAAAACCTACTTTTTTCTTTTACAGTATGATAAATTGAGACATGCCTCGCATTCTTTGTAC
ATGTTCTTCTCCCACCTTTTCTGGGGTGTCTACGCTGGCCGCTGTGTCTCACCTGGAGGTAGAC
TGCTCTCACCTTCACTGTCTACCTGCTTTACGGATTGGTCACCCTCACTCTCATCTGCAGCCTA
ATCACAGTAATCATCGCCTTCATCCAGTGCATTGATTACATCTGTGTGCGCCTCGCATACTTCAG
ACACCACCCGACGTACCGAGACAGGAACATTGCCAACTTCTAAGACTGCTCTAATCATGCATA
AGACTGTGATCTGCCTTCTGATCCTCTGCATCCTGCCACCCTCACCTCCTGCCAGTACACCACA
AAATCTCCGCGAAAAGACATGCCTCCTGCCGCTTACCCAACTGTGGAATATACCCAAATGCT
ACAACGAAAAGAGCGAGCTCTCCGAAGCTTGGCTGTATGGGGTCATCTGTGTCTTAGTTTTCTGC
AGCACTGTCTTTGCCCTCATAATCTACCCCTACTTTGATTTGGGATGGAACGCGATCGATGCCAT
GAATTACCCACCTTTCCCGCACCCGAGATAATCCACTGCGACAAGTTGTACCCGTTGTCTGTTA
ATCAACGCCCCCATCCCTACGCCACTGAAATCAGCTACTTTAACCTAACAGGCGGAGATGA
CTGACGCCCTAGATCTAGAAATGGACGGCATCAGTACCGAGCAGCGTCTCCTAGAGAGGCGCAG
GCAGGCGGCTGAGCAAGAGCGCCTCAATCAGGAGCTCCGAGATCTCGTTAACCTGCACCAGTGC
AAAAGAGGCATCTTTTGTCTGGTAAAGCAGGCCAAAGTCACCTACGAGAAGACCGGCAACAGC
CACCGCCTCAGTTACAAATTGCCACCAGCGCCAGAAGCTGGTGCTCATGGTGGGTGAGAATC
CCATCACCGTCACCCAGCACTCGGTAGAGACCGAGGGGTGTCTGCACTCCCCCTGTGCGGGTCC
AGAAGACCTCTGCACCCTGGTAAAGACCCTGTGCGGTCTCAGAGATTTAGTCCCCTTTAACTAAT
CAAACACTGGAATCAATAAAAAGAATCACTTACTTAAAATCAGACAGCAGGTCTCTGTCCAGTT
TATTACAGCAGCACCTCCTTCCCCTCCTCCCAACTCTGGTACTCCAAACGCCTTCTGGCGGCAAAC
TTCTCCACACCCTGAAGGGAATGTCAGATTCTTGCTCCTGTCCCTCCGCACCCACTATCTTCATG
TTGTTGCAGATGAAGCGCACCAAAACGTCTGACGAGAGCTTCAACCCCGTGTACCCCTATGACA
CGGAAAGCGGGCCCTCCCTCCGTCCCTTTCCTCACCCCTCCCTTCGTGTCTCCCGATGGATTCCAA
GAAAGTCCCCCGGGTCCCTGTCTCTGAACCTGGCCGAGCCCCTGGTCACTTCCCACGGCATGCT
CGCCCTGAAAATGGGAAGTGGCCTCTCCCTGGACGACGCTGGCAACCTCACCTCTCAAGATATC
ACCACCGTAGCCCTCCCTCAAAAAAACAAGACCAACCTCAGCCTAGAAACCTCATCCCCC
TAACTGTGAGCACCTCAGGCGCCCTCACCGTAGCAGCCCGCCTCCCTGGCGGTGGCCGGCAC
CTCCCTCACCATGCAATCAGAGGCCCCCTGACAGTACAGGATGCAAAACTCACCTGGCCACC
AAAGGCCCCCTGACCGTGTCTGAAGGCAAACCTGGCCTTGCAAACATCGGCCCGCTGACGGCCG
CTGACAGCAGCACCTCACAGTCAGTGCCACACCACCCTTAGCACAAGCAATGGCAGCTTGGG
TATTGACATGCAAGCCCCATTTACACCACCAATGGAAAACCTAGGACTTAACTTTGGCGCTCCCC

10

20

30

40

TGCATGTGGTAGACAGCCTAAATGCACTGACTGTAGTTACTGGCCAAGGTCTTACGATAAACGG
AACAGCCCTACAACTAGAGTCTCAGGTGCCCTCAACTATGACACATCAGGAAACCTAGAATTG
AGAGCTGCAGGGGGTATGCGAGTTGATGCAAATGGTCAACTTATCCTTGATGTAGCTTACCCATT
TGATGCACAAAACAATCTCAGCCTTAGGCTTGGACAGGGACCCCTGTTTGTAACTCTGCCACA
ACTTGGATGTTAACTACAACAGAGGCCTCTACCTGTTACATCTGGAAATACCAAAAAGCTAGA
AGTTAATATCAAAACAGCCAAGGGTCTCATTTATGATGACACTGCTATAGCAATCAATGCGGGT
GATGGGCTACAGTTTACTCAGGCTCAGATACAAATCCATTAAAACTAACTTGGATTAGGAC
TGGATTATGACTCCAGCAGAGCCATAATTGCTAAACTGGGAACTGGCCTAAGCTTTGACAACAC
AGGTGCCATCACAGTAGGCAACAAAATGATGACAAGCTTACCTTGTGGACCACACCAGACCCA 10
TCCCCTAACTGTAGAATCTATTACAGAGAAAGATGCTAAATTCACACTTGTTTTACTAAATGCGG
CAGTCAGGTGTTGGCCAGCGTTTCTGTTTTATCTGTAAAAGGTAGCCTTGCGCCCATCAGTGGCA
CAGTAACTAGTGCTCAGATTGTCCTCAGATTTGATGAAAATGGAGTTCTACTAAGCAATTCTTCC
CTTGACCCTCAATACTGGAACACAGAAAAGGTGACCTTACAGAGGGGCACTGCATATACCAACG
CAGTGGGATTTATGCCAACCTCACAGCATACCCAAAAACACAGAGCCAACTGCTAAAAGCAA
CATTGTAAGTCAGGTTTACTTGAATGGGGACAAATCCAAACCCATGACCCTCACCATACCCTCA
ATGGAACATAATGAAACAGGAGATGCCACAGTAAGCACTTACTCCATGTCATTCTCATGGAACGTG
GAATGGAAGTAATTACATTAATGAAACGTTCCAAACCAACTCCTTCACCTTCTCTACATCGCCC
AAGAATAAAAAGCATGACGCTGTTGATTTGATTCAATGTGTTTCTGTTTTATTTCAAGCACAAC 20
AAAATCATTCAAGTCATTCTTCCATCTTAGCTTAATAGACACAGTAGCTTAATAGACCCAGTAGT
GCAAAGCCCCATTCTAGCTTATAACTAGTGGAGAAGTACTCGCTACATGGGGGTAGAGTCATA
ATCGTGCATCAGGATAGGGCGGTGGTGTGTCAGCAGCGCGGAATAAACTGCTGCCGCCGCCGC
TCCGTCTGCAGGAATACAACATGGCAGTGGTCTCCTCAGCGATGATTTCGCACCGCCCCGAGCA
TAAGGCGCCTTGTCTCCGGGCACAGCAGCGCACCCCTGATCTCACTTAAATCAGCACAGTAACT
GCAGCACAGCACCACAATATTGTTCAAAATCCCACAGTGCAAGGCGCTGTATCCAAAGCTCATG
GCGGGGACCACAGAACCACGTGGCCATCATACCACAAGCGCAGGTAGATTAAGTGGCGACCC
CTCATAAACACGCTGGACATAAACATTACCTCTTTTGGCATGTTGTAATTCACCACCTCCCGGTA
CCATATAAACCTCTGATTAAACATGGCGCCATCCACCACCATCCTAAACCAGCTGGCCAAAACC 30
TGCCCCCGGCTATACACTGCAGGGAACCGGGACTGGAACAATGACAGTGGAGAGCCCAGGAC
TCGTAACCATGGATCATCATGCTCGTCATGATATCAATGTTGGCACAACACAGGCACACGTGCA
TACACTTCCTCAGGATTACAAGCTCCTCCCGGTTAGAACCATATCCCAGGGAACAACCCATTCC
TGAATCAGCGTAAATCCCACACTGCAGGGAAGACCTCGCACGTAACCTCACGTTGTGCATTGTCA
AAGTGTTACATTCGGGCAGCAGCGGATGATCCTCCAGTATGGTAGCGCGGGTTTCTGTCTCAA
AGGAGGTAGACGATCCCTACTGTACGGAGTGCGCCGAGACAACCGAGATCGTGTGGTTCGTAGT
GTCATGCCAAATGGAACGCCGACGTAGTCATATTTCTGAAGTCTTAGATCTCTCAACGCAGC
ACCAGCACCAACACTTCGCAGTGTAAGGCAAGTGGCGAGAGAGTATATATAGGAATAAAA
AGTGACGTAAACGGGCAAAGTCCAAAAACGCCAGAAAAACCGCACGCGAACCTACGCCCCG
AAACGAAAGCCAAAAAACACTAGACACTCCCTTCCGGCGTCAACTTCCGCTTCCCACGCTACG 40
TCACTTGCCCCAGTCAAACAACTACATATCCCGAACTTCCAAGTCGCCACGCCCAAAACACCG
CCTACACCTCCCCGCCGCCGCCGCCGCCAAACCCGCTCCCCGCCCGGCCGCCGCCGCCCGCGC
CGCCCATCTCATTATCATATTGGCTTCAATCCAAAATAAGGTATATTATTGATGATGGTTTAAAC
GGATCCTCTAGAGTCGACCTGCAGGCATGCAAGCTTGAGTATTCTATAGTGTACCTAAATAGCT

10

20

30

40

TGGCGTAATCATGGTCATAGCTGTTTCCTGTGTGAAATTGTTATCCGCTCACAATTCACACAAC
 ATACGAGCCGGAAGCATAAAGTGTAAGCCTGGGGTGCCTAATGAGTGAGCTAACTCACATTA
 TTGCGTTGCGCTCACTGCCCGCTTCCAGTCGGGAAACCTGTCGTGCCAGCTGCATTAATGAATC
 GGCCAACGCGAACCCCTTGCGGCCGCCGGCCGTCGACCAATTCTCATGTTTGACAGCTTATCA
 TCGAATTTCTGCCATTCATCCGCTTATTATCACTTATTCAGGCGTAGCAACCAGGCGTTTAAGGG
 CACCAATAACTGCCTTAAAAAAATTACGCCCCGCCCTGCCACTCATCGCAGTACTGTTGTAATTC
 ATTAAGCATTCTGCCGACATGGAAGCCATCACAACGGCATGATGAACCTGAATCGCCAGCGGC
 ATCAGCACCTTGTCGCCTTGCGTATAATATTTGCCCATGGTGAAAACGGGGGCGAAGAAGTTGT
 CCATATTGGCCACGTTTAAATCAAACTGGTGAAACTCACCCAGGGATTGGCTGAGACGAAAAA
 CATATTCTCAATAAACCCCTTTAGGGAAATAGGCCAGTTTTTCACCGTAACACGCCACATCTTGCG
 AATATATGTGTAGAACTGCCGAAATCGTCGTGGTATTCACTCCAGAGCGATGAAAACGTTTC
 AGTTTGCTCATGGAAAACGGTGTAACAAGGGTGAACACTATCCCATATCACCAGCTCACCCTCT
 TTCATTGCCATACGGAATTCCGGATGAGCATTATCAGGCGGGCAAGAATGTGAATAAAGGCCG
 GATAAACTTGTGCTTATTTTTCTTTACGGTCTTTAAAAAGGCCGTAATATCCAGCTGAACGGTC
 TGGTTATAGGTACATTGAGCAACTGACTGAAATGCCTCAAAATGTTCTTTACGATGCCATTGGGA
 TATATCAACGGTGGTATATCCAGTGATTTTTTTCTCCATTTTAGCTTCCTTAGCTCCTGAAAACT
 CGATAACTCAAAAAATACGCCCGGTAGTGATCTTATTTTATTATGGTGAAAGTTGGAACCTCTTA
 CGTGCCGATCAACGTCTCATTTTTCGCCAAAAGTTGGCCCAGGGCTTCCCGGTATCAACAGGGAC
 ACCAGGATTTATTTATTCTGCGAAGTGATCTTCCGTCACAGGTATTTATTCGCGATAAGCTCATG
 GAGCGGCGTAACCGTCGCACAGGAAGGACAGAGAAAGCGCGGATCTGGGAAGTGACGGACAG
 AACGGTCAGGACCTGGATTGGGGAGGCGGTTGCCGCCGCTGCTGCTGACGGTGTGACGTTCTCT
 GTTCCGGTCACACCACATACGTTCCGCCATTCCATGCGATGCACATGCTGTATGCCGGTATACC
 GCTGAAAGTTCTGCAAAGCCTGATGGGACATAAGTCCATCAGTTCAACGGAAGTCTACACGAAG
 GTTTTTTCGCTGGATGTGGCTGCCCGCACCGGGTGCAGTTTTCGATGCCGGAGTCTGATGCCGGT
 TGCGATGCTGAAACAATTATCCTGAGAATAAATGCCTTGGCCTTTATATGGAAATGTGGAAGT
 AGTGGATATGCTGTTTTTGTCTGTTAAACAGAGAAGCTGGCTGTTATCCACTGAGAAGCGAACG
 AAACAGTCGGGAAAATCTCCATTATCGTAGAGATCCGCATTATTAATCTCAGGAGCCTGTGTA
 GCGTTTATAGGAAGTAGTGTCTGTGCATGATGCCTGCAAGCGGTAACGAAAACGATTTGAATAT
 GCCTTCAGGAACAATAGAAATCTTCGTGCGGTGTTACGTTGAAGTGGAGCGGATTATGTCAGCA
 ATGGACAGAACAACCTAATGAACACAGAACCATGATGTGGTCTGTCCTTTTACAGCCAGTAGTG
 CTCGCCGAGTCGAGCGACAGGGCGAAGCCCTCGAGTGAGCGAGGAAGCACCAGGGAACAGCA
 CTTATATATTCTGCTTACACACGATGCCTGAAAAAACTTCCCTTGGGGTTATCCACTTATCCACG
 GGGATATTTTTATAATTATTTTTTTTATAGTTTTTAGATCTTCTTTTTTAGAGCGCCTTGTAGGCCT
 TTATCCATGCTGGTTCTAGAGAAGGTGTTGTGACAAATTGCCCTTTCAGTGTGACAAATCACCCCT
 CAAATGACAGTCCTGTCTGTGACAAATTGCCCTTAACCCTGTGACAAATTGCCCTCAGAAGAAG
 CTGTTTTTTCACAAAGTTATCCCTGCTTATTGACTCTTTTTTATTTAGTGTGACAATCTAAAACT
 TGTCACACTTCACATGGATCTGTGATGGCGGAAACAGCGGTTATCAATCACAAGAAACGTA
 AATAGCCCCGGAATCGTCCAGTCAAACGACCTCACTGAGGCGGCATATAGTCTCTCCCGGGATCA
 AAAACGTATGCTGTATCTGTTGTTGACCAGATCAGAAAATCTGATGGCACCCCTACAGGAACAT
 GACGGTATCTGCGAGATCCATGTTGCTAAATATGCTGAAATATTCGGATTGACCTCTGCGGAAG
 CCAGTAAGGATATACGGCAGGCATTGAAGAGTTTCGCGGGGAAGGAAGTGGTTTTTTATCGCCC

10

20

30

40

TGAAGAGGATGCCGGCGATGAAAAAGGCTATGAATCTTTTCCTTGGTTTATCAAACGTGCGCAC
AGTCCATCCAGAGGGCTTTACAGTGTACATATCAACCCATATCTCATTCCCTTCTTTATCGGGTT
ACAGAACCGGTTTACGCAGTTTCGGCTTAGTGAAACAAAAGAAATCACCAATCCGTATGCCATG
CGTTTATACGAATCCCTGTGTCAGTATCGTAAGCCGGATGGCTCAGGCATCGTCTCTGAAAAT
CGACTGGATCATAGAGCGTTACCAGCTGCCTCAAAGTTACCAGCGTATGCCTGACTTCCGCCGCC
GCTTCTGCAGGTCTGTGTTAATGAGATCAACAGCAGAACTCCAATGCGCCTCTCATAATTGAG
AAAAAGAAAGGCCCGCCAGACGACTCATATCGTATTTTCTTCCGCGATATCACTTCCATGACGA
CAGGATAGTCTGAGGGTTATCTGTACAGATTTGAGGGTGGTTCGTCACATTTGTTCTGACCTAC
TGAGGGTAATTTGTCACAGTTTGTCTTCCCTCAGCCTGCATGGATTTTCTCATACTTTTTGAA
CTGTAATTTTTAAGGAAGCCAAATTTGAGGGCAGTTTGTACAGTTGATTTCTTCTCTTTCCCTT
CGTCATGTGACCTGATATCGGGGGTTAGTTCGTATCATTGATGAGGGTTGATTATCACAGTTTA
TACTCTGAATTGGCTATCCGCGTGTGTACCTCTACCTGGAGTTTTTCCCACGGTGGATATTTCTT
CTTGCGCTGAGCGTAAGAGCTATCTGACAGAACAGTTCTTCTTTGCTTCCCTCGCCAGTTCGCTCG
CTATGCTCGGTTACACGGCTGCGGCGAGCGCTAGTGATAATAAGTGAAGTACTGAGGTATGTGCTCTT
TTATCTCCTTTTGTAGTGTGCTCTTATTTTAAACAACCTTGGCGGTTTTTGTGATGACTTTGCGATTT
TGTTGTTGCTTTGCAGTAAATTGCAAGATTTAATAAAAAAACGCAAAGCAATGATTAAGGATG
TTCAGAATGAACTCATGGAAACACTTAACCAGTGCATAAACGCTGGTCATGAAATGACGAAGG
CTATCGCCATTGCACAGTTAATGATGACAGCCCGGAAGCGAGGAAAATAACCCGGCGCTGGAG
AATAGGTGAAGCAGCGGATTTAGTTGGGGTTTCTTCTCAGGCTATCAGAGATGCCGAGAAAGCA
GGCGACTACCGCACCCGGATATGGAAATTCGAGGACGGGTTGAGCAACGTGTTGGTTATACAA
TTGAACAAATTAATCATATGCGTGATGTGTTTGGTACGCGATTGCGACGTGCTGAAGACGTATTT
CCACCGGTGATCGGGGTTGCTGCCATAAAGGTGGCGTTTACAAAACCTCAGTTTCTGTTTATCT
TGCTCAGGATCTGGCTCTGAAGGGGCTACGTGTTTTGCTCGTGGAAGGTAACGACCCCCAGGGA
ACAGCCTCAATGTATCACGGATGGGTACCAGATCTTCATATTCATGCAGAAGACACTCTCCTGCC
TTTCTATCTTGGGAAAAGGACGATGTCACCTTATGCAATAAAGCCCACTTGCTGGCCGGGGCTTG
ACATTATTCCTTCTGCTGGCTCTGCACCGTATGAAACTGAGTTAATGGGCAAATTTGATGAA
GGTAAACTGCCACCGATCCACACCTGATGCTCCGACTGGCCATTGAAACTGTTGCTCATGACTA
TGATGTCATAGTTATTGACAGCGCGCCTAACCTGGGTATCGGCACGATTAATGTCGTATGTGCTG
CTGATGTGCTGATTGTTCCACGCTGCTGAGTTGTTTACTACACCTCCGCACTGCAGTTTTTCG
ATATGCTTCGTGATCTGCTCAAGAACGTTGATCTTAAAGGGTTCGAGCCTGATGTACGTATTTG
CTTACCAAATACAGCAATAGTAATGGCTCTCAGTCCCGTGGATGGAGGAGCAAATTCGGGATG
CCTGGGGAAGCATGGTTCTAAAAAATGTTGTACGTGAAACGGATGAAGTTGGTAAAGGTCAGAT
CCGGATGAGAACTGTTTTTGAACAGGCCATTGATCAACGCTCTTCAACTGGTGCCTGGAGAAAT
GCTCTTCTATTTGGGAACCTGTCTGCAATGAAATTTTCGATCGTCTGATTAACCACGCTGGGA
GATTAGATAATGAAGCGTGCCTGTTATTCCAAAACATACGCTCAATACTCAACCGGTTGAAG
ATACTTCGTTATCGACACCAGCTGCCCCGATGGTGGATTTCGTTAATTGCGCGCGTAGGAGTAATG
GCTCGCGGTAATGCCATTACTTTGCCTGTATGTGGTCCGGATGTGAAGTTTACTCTTGAAGTGCT
CCGGGGTGATAGTGTGAGAAGACCTCTCGGGTATGGTCAGGTAATGAACGTGACCAGGAGCTG
CTTACTGAGGACGCACTGGATGATCTCATCCCTTCTTTTCTACTGACTGGTCAACAGACACCGGC
GTTCCGGTCAAGAGTATCTGGTGTATAGAAATTGCCGATGGGAGTCGCCGTCGTAAAGCTGCT
GCACTTACCGAAAGTGATTATCGTGTCTGGTTGGCGAGCTGGATGATGAGCAGATGGCTGCAT

10

20

30

40

TATCCAGATTGGGTAACGATTATCGCCCAACAAGTGCTTATGAACGTGGTCAGCGTTATGCAAG
 CCGATTGCAGAAATGAATTTGCTGGAATATTTCTGCGCTGGCTGATGCGGAAAATATTTACAGTA
 AGATTATTACCCGCTGTATCAACACCGCCAAATTGCCTAAATCAGTTGTTGCTCTTTTTCTCACC
 CCGGTGAACTATCTGCCCGGTCAGGTGATGCACTTCAAAAAGCCTTTACAGATAAAGAGGAATT
 ACTTAAGCAGCAGGCATCTAACCTTCATGAGCAGAAAAAGCTGGGGTGATATTTGAAGCTGAA
 GAAGTTACTACTTTTTAACTTCTGTGCTTAAAACGTCATCTGCATCAAGAAGTAGTTTAAAGCTC
 ACGACATCAGTTTGCTCCTGGAGCGACAGTATTGTATAAGGGCGATAAAATGGTGCTTAACTG
 GACAGGTCTCGTGTCCAACTGAGTGTATAGAGAAAATTGAGGCCATTCTTAAGGAACTTGAAA
 AGCCAGCACCTGATGCGACCACGTTTTAGTCTACGTTTATCTGTCTTACTTAATGTCCTTTGTT
 ACAGGCCAGAAAGCATAACTGGCCTGAATATTCTCTCTGGGCCACTGTTCCACTTGTATCGTCG
 GTCTGATAATCAGACTGGGACCACGGTCCCACTCGTATCGTCGGTCTGATTATTAGTCTGGGACC
 ACGGTCCCACTCGTATCGTCGGTCTGATTATTAGTCTGGGACCACGGTCCCACTCGTATCGTCGG
 TCTGATAATCAGACTGGGACCACGGTCCCACTCGTATCGTCGGTCTGATTATTAGTCTGGGACCA
 TGGTCCCACTCGTATCGTCGGTCTGATTATTAGTCTGGGACCACGGTCCCACTCGTATCGTCGGT
 CTGATTATTAGTCTGGAACCACGGTCCCACTCGTATCGTCGGTCTGATTATTAGTCTGGGACCAC
 GGTCCCACTCGTATCGTCGGTCTGATTATTAGTCTGGGACCACGATCCCACTCGTGTGTGCGGTC
 TGATTATCGGTCTGGGACCACGGTCCCACTTGTATTGTTCGATCAGACTATCAGCGTGAGACTACG
 ATTCCATCAATGCCTGTCAAGGGCAAGTATTGACATGTCGTCGTAACCTGTAGAACGGAGTAAC
 CTCGGTGTGCGGTTGTATGCCTGCTGTGGATTGCTGCTGTGTCTGCTTATCCACAACATTTTGGC
 CACGGTTATGTGGACAAAATACCTGGTTACCCAGGCCGTGCCGGCACGTTAACCAGGGGCTGCATC
 CGATGCAAGTGTGTCGCTGTCGACGAGCTCGCGAGCTCGGACATGAGGTTGCCCCGTATTCAGT
 GTCGCTGATTTGATTGTCTGAAGTTGTTTTACGTTAAGTTGATGCAGATCAATTAATACGATA
 CCTGCGTCATAATTGATTATTTGACGTGGTTTTGATGGCCTCCACGCACGTTGTGATATGTAGATG
 ATAATCATTATCACTTTACGGGTCCTTTCCGGTGATCCGACAGGTTACGGGGCGGGCAGCTCGCG
 GGTTTTCGCTATTTATGAAAATTTTCCGGTTTAAAGGCGTTTCCGTTCTTCTTCGTCATAACTTAAT
 GTTTTTATTTAAAATACCCTCTGAAAAGAAAGGAAACGACAGGTGCTGAAAGCGAGCTTTTTGG
 CCTCTGTCGTTTCTTTCTGTTTTTGTCCGTGGAATGAACAATGGAAGTCCGAGCTCATCGCTA
 ATAACCTCGTATAGCATAACATTATACGAAGTTATATTCGATGCGGCCGCAAGGGGTTTCGCGTCA
 GCGGGTGTGGCGGGTGTGCGGGCTGGCTTAACTATGCGGCATCAGAGCAGATTGTACTGAGAG
 TGCACCATATGCGGTGTGAAATACCGCACAGATGCGTAAGGAGAAAATACCGCATCAGGCGCC
 ATTCGCCATTCAGGCTGCGCAACTGTTGGGAAGGGCGATCGGTGCGGGCCTCTTCGCTATTACGC
 CAGCTGGCGAAAGGGGATGTGCTGCAAGGCGATTAAGTTGGGTAACGCCAGGGTTTTCCAGT
 CACGACGTTGAAAACGACGGCCAGTGAATTGTAATACGACTCACTATAGGGCGAATTCGAGCT
 CGGTACCCGGGGATCCTCGTTTAAAC

10

20

30

配列番号9-ChAd155#1375骨格構築物をコードするポリヌクレオチド配列

CATCATCAATAATACCTTATTTTGGATTGAAGCCAATATGATAATGAGATGGGCGGCGCGGG
 GCGGGGCGCGGGGCGGGAGGCGGGTTTTGGGGCGGGCCGGCGGGGCGGGGCGGTGTGGCGGAA
 GTGGACTTTGTAAGTGTGGCGGATGTGACTTGCTAGTGCCGGGCGCGGTAAGGAGTACGTTTTTC
 CGTGCGCGACAACCCCCGGGAAGTGACATTTTTCCCGCGGTTTTTACCGGATGTTGTAGTGAA
 TTTGGGCGTAACCAAGTAAGATTTGGCCATTTTCGCGGGAAAACGAAACGGGGAAGTGAATC

40

TGATTAATTTTTCGTTAGTCATACCGCGTAATATTTGTCTAGGGCCGAGGGACTTTGGCCGATTA
 CGTGGAGGACTCGCCAGGTGTTTTTTGAGGTGAATTTCCGCGTTCCGGGTCAAAGTCTGCGTTT
 TATTATTATAGGATATCCCATTGCATACGTTGTATCCATATCATAATATGTACATTTATATTGGCT
 CATGTCCAACATTACCGCCATGTTGACATTGATTATTGACTAGTTATTAATAGTAATCAATTACG
 GGGTCATTAGTTCATAGCCCATATATGGAGTTCCGCGTTACATAACTTACGGTAAATGGCCCCGCC
 TGGCTGACCGCCCAACGACCCCCGCCATTGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCATAGTAACG
 CCAATAGGGACTTTCCATTGACGTCAATGGGTGGAGTATTTACGGTAAACTGCCCACTTGGCAGT
 ACATCAAGTGTATCATATGCCAAGTACGCCCCCTATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCCGCC
 TGGCATTATGCCCAGTACATGACCTTATGGGACTTTCCCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAGT
 CATCGCTATTACCATGGTGATGCGGTTTTTGGCAGTACATCAATGGGCGTGGATAGCGGTTTGACT
 CACGGGGATTCCAAGTCTCCACCCCATTGACGTCAATGGGAGTTTGTTTTGGCACAAAATCAA
 CGGGACTTTCCAAAATGTGCGTAACAACCTCCGCCCCATTGACGCAAATGGGCGGTAGGCGTGTAC
 GGTGGGAGGTCTATATAAGCAGAGCTCTCCCTATCAGTGATAGAGATCTCCCTATCAGTGATAG
 AGATCGTCGACGAGCTCGTTTAGTGAACCGTCAGATCGCCTGGAGACGCCATCCACGCTGTTTTG
 ACCTCCATAGAAGACACCGGGACCGATCCAGCCTCCGCGGCCGGGAACGGTGCATTGGAACGC
 GGATTCCCCGTGCCAAGAGTGAGATCTTCCGTTTATCTAGGTACCGGGCCCCCCCCCTCGAGGTGCA
 CGGTATCGATAAGCTTACGCTGCCGCAAGCACTCAGGGCGCAAGGGCTGCTAAAGGAAGCGG
 AACACGTAGAAAGCCAGTCCGCAGAAACGGTGCTGACCCCGGATGAATGTCAGCTACTGGGCTA
 TCTGGACAAGGGAAAACGCAAGCGCAAAGAGAAAGCAGGTAGCTTGCAGTGGGCTTACATGGC
 GATAGCTAGACTGGGCGGTTTTATGGACAGCAAGCGAACCAGGAATTGCCAGCTGGGGCGCCCTC
 TGGTAAGGTTGGGAAGCCCTGCAAAGTAAACTGGATGGCTTTCTTGCCGCCAAGGATCTGATGG
 CGCAGGGGATCAAGATCTAACAGGAGCTATTTAATGGCAACAGTTAACAGCTGGTACGCAAAA
 CCACGTGCTCGCAAAGTTGCGAAAAGCAACGTGCCTGCGCTGGAAGCATGCCCGCAAAAACGTG
 GCGTATGTACTCGTGTATATACTACCACTCCTAAAAAACCGAACTCCGCGCTGCGTAAAGTATGC
 CGTGTTCGTCTGACTAACGGTTTTCGAAGTGACTTCCCTACATCGGTGGTGAAGGTCACAACCTGCA
 GGAGCACTCCGTGATCCTGATCCGTGGCGGTCGTGTTAAAGACCTCCCGGGTGTTCGTTACCACA
 CCGTACGTGGTGCGCTTGACTGCTCCGGCGTTAAAGACCGTAAGCAGGCTCGTTCCAAGTATGG
 CGTGAAGCGTCCCTAAGGCTTAATGGTAGATCTGATCAAGAGACAGGATGACGGTCGTTTCGCAT
 GCTTGAACAAGATGGATTGCACGCAGGTTCTCCGCGCCTTGGGTGGAGAGGCTATTTCGGCTAT
 GACTGGGCACAACAGACAATCGGCTGCTCTGATGCCGCCGTGTTCCGGCTGTCAGCGCAGGGGC
 GCCCGGTTCTTTTTGTCAAGACCGACCTGTCCGGTGCCCTGAATGAACTGCAGGACGAGGCAGC
 GCGGCTATCGTGGCTGGCCACGACGGGCGTTCCCTGCGCAGCTGTGCTCGACGTTGTCACTGAA
 GCGGGAAGGGACTGGCTGCTATTGGGCGAAGTGCCGGGGCAGGATCTCCTGTCATCTCACCTTG
 CTCTGCCGAGAAAGTATCCATCATGGCTGATGCAATGCGGCGGCTGCATACGCTTGATCCGGC
 TACCTGCCATTGACCACCAAGCGAAACATCGCATCGAGCGAGCACGTACTCGGATGGAAGCC
 GGTCTTGTGATCAGGATGATCTGGACGAAGAGCATCAGGGGCTCGCGCCAGCCGAACTGTTTCG
 CCAGGCTCAAGGCGCGCATGCCCGACGGCGAGGATCTCGTCGTGACCCATGGCGATGCCTGCTT
 GCCGAATATCATGGTGGAAAATGGCCGTTTTTCTGGATTTCATCGACTGTGGCCGGCTGGGTGTG
 GCGGACCGCTATCAGGACATAGCGTTGGCTACCCGTGATATTGCTGAAGAGCTTGGCGGCGAAT
 GGGCTGACCGCTTCCCTCGTGCTTTACGGTATCGCCGCTCCCGATTTCGACGCGCATCGCCTTCTAT
 CGCCTTCTGACGAGTTCTTCTGAGCGGGACTCTGGGGTTCGAAATGACCGACCAAGCGACGCC

10

20

30

40

CAACCTGCCATCACGAGATTTTCGATTCCACCGCCGCCTTCTATGAAAGGTTGGGCTTCGGAATCG
TTTTCCGGGACGCCGGCTGGATGATCCTCCAGCGCGGGGATCTCATGCTGGAGTTCTTCGCCAC
CCCCGGCTCGATCCCCTCGGGGGGAATCAGAATTCAGTCGACAGCGCCGCGATCTGCTGTGCC
TTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTGCCCCCTCCCCCGTGCCTTCCTTGACCCTGGAAGGTGCCAC
TCCCCTGTCTTTTCTAATAAAAATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTA
TTCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATG
CTGGGGATGCGGTGGGCTCTATGGCCGATCAGCGATCGCTGAGGTGGGTGAGTGGGCGTGGCCT
GGGGTGGTCATGAAAATATAAAGTTGGGGGTCTTAGGGTCTCTTTATTGTGTTGCAGAGACCG
CCGAGCCATGAGCGGGAGCAGCAGCAGCAGTAGCAGCAGCGCCTTGGATGGCAGCATCG
TGAGCCCTTATTTGACGACGCGGATGCCCACTGGGCCGGGGTGCCTCAGAATGTGATGGGCTC
CAGCATCGACGGCCGACCCGTCTGCCCGCAAATTCCGCCACGCTGACCTATGCGACCGTCGCG
GGGACGCCGTTGGACGCCACCGCCGCCGCCGCCACCGCAGCCGCCCTCGGCCGTGCGCAGCC
TGGCCACGGACTTTGCATTCTGGGACCACTGGCGACAGGGGCTACTTCTCGGGCCGCTGCTGCC
GCCGTTTCGCGATGACAAGCTGACCGCCCTGCTGGCGCAGTTGGATGCGCTTACTCGGGAAGTGG
GTGACCTTTCTCAGCAGGTCATGGCCCTGCGCCAGCAGGTCTCCTCCCTGCAAGCTGGCGGGAAT
GCTTCTCCACAAATGCCGTTTAAGATAAATAAAACCAGACTCTGTTTGGATTAAGAAAAAGTA
GCAAGTGCATTGCTCTCTTTATTTTCATAATTTCCGCGCGCGATAGGCCCTAGACCAGCGTTCTC
GGTCGTTGAGGGTGCGGTGTATCTTCTCCAGGACGTGGTAGAGGTGGCTCTGGACGTTGAGATA
CATGGGCATGAGCCCGTCCCGGGGGTGGAGGTAGCACCCTGCAGAGCTTCATGCTCCGGGGTG
GTGTTGTAGATGATCCAGTCGTAGCAGGAGCGCTGGGCATGGTGCCTAAAAATGTCTTCAGCA
GCAGGCCGATGGCCAGGGGGAGGCCCTTGGTGTAAGTGTTTACAAAACGGTTAAGTTGGGAAG
GGTGCATTCGGGGAGAGATGATGTGCATCTTGGACTGTATTTTTAGATTGGCGATGTTTCCGCCC
AGATCCCTTCTGGGATTCATGTTGTGCAGGACCACCAGTACAGTGTATCCGGTGCACCTTGGGGA
ATTTGTCATGCAGCTTAGAGGGAAAAGCGTGGAAGAAGTGGAGACGCCTTTGTGGCCTCCCAG
ATTTTCCATGCATTCGTCCATGATGATGGCAATGGGCCCGCGGGAGGCAGCTTGGGCAAAGATA
TTTCTGGGGTCGCTGACGTCGTAGTTGTGTTCCAGGGTGAAGTCGTCATAGGCCATTTTTACAAA
GCGCGGGCGGAGGGTGCCCGACTGGGGGATGATGGTCCCCTCTGGCCCTGGGGCGTAGTTGCC
TCGCAGATCTGCATTTCCCAGGCCTTAATCTCGGAGGGGGGAATCATATCCACCTGCGGGGGCGA
TGAAGAAAACGGTTTCCGGAGCCGGGGAGATTAAGTGGGATGAGAGCAGGTTTCTAAGCAGCT
GTGATTTTCCACAACCGGTGGGCCATAAATAACACCTATAACCGGTTGCAGCTGGTAGTTTAG
AGAGCTGCAGCTGCCGTCGTCGCCGAGGAGGGGGCCACCTCGTTGAGCATGTCCCTGACGCGC
ATGTTCTCCCCGACCAGATCCGCCAGAAGGCGCTCGCCGCCAGGGACAGCAGCTCTTGAAGG
AAGCAAAGTTTTTCAGCGGCTTGAGGCCGTCCGCCGTGGGCATGTTTTTCAGGGTCTGGCTCAGC
AGCTCCAGGCGGTCCCAGAGCTCGGTGACGTGCTCTACGGCATCTCTATCCAGCATATCTCCTCG
TTTCGCGGGTTGGGGCGACTTTCGCTGTAGGGCACCAAGCGGTGGTCGTCCAGCGGGGCCAGAG
TCATGTCTTCCATGGGCGCAGGGTCCCTCGTCAGGGTGGTCTGGGTACGGTGAAGGGGTGCGC
TCCGGGCTGAGCGCTTGCCAAGGTGCGCTTGAGGCTGGTTCTGCTGGTGCTGAAGCGCTGCCGG
TCTTCGCCCTGCGCGTCGGCCAGGTAGCATTTGACCATGGTGTGCATAGTCCAGCCCCTCCGCGGC
GTGTCCCTTGGCGCGCAGCTTGCCCTTGGAGGTGGCGCCGCACGAGGGGCAGAGCAGGCTCTTG
AGCGCGTAGAGCTTGGGGGCGAGGAAGACCGATTCCGGGGAGTAGGCGTCCGCGCCGAGACC
CCGCACACGGTCTCGCACTCCACCAGCCAGGTGAGCTCGGGGCGCGCCGGGTCAAAAACCGGT

10

20

30

40

TTCCCCATGCTTTTTGATGCGTTTCTTACCTCGGGTCTCCATGAGGTGGTGTCCCCGCTCGGTGA
 CGAAGAGGCTGTCCGTGTCTCCGTAGACCGACTTGAGGGGTCTTTTCTCCAGGGGGGTCCCTCGG
 TCTTCTCGTAGAGGAACTCGGACCACTCTGAGACGAAGGCCCGCTCCAGGCCAGGACGAAGG
 AGGCTATGTGGGAGGGGTAGCGGTCGTTGTCCACTAGGGGGTCCACCTTCTCCAAGGTGTGAAG
 ACACATGTCGCCCTCCTCGGCGTCCAGGAAGGTGATTGGCTTGTAGGTGTAGGCCACGTGACCG
 GGGTTCCTGACGGGGGGGTATAAAAGGGGGTGGGGGCGCGCTCGTCGTCCTCTTCCGCAT
 CGTGTCTGCGAGGGCCAGCTGCTGGGGTGAATATCCCTCTCGAAGGCGGGCATGACCTCCGC
 GCTGAGGTTGTCAGTTTCCAAAACGAGGAGGATTTGATGTTACCTGTCCCGAGGTGATACCTT
 TGAGGGTACCCGCGTCCATCTGGTCAGAAAACACGATCTTTTTATTGTCCAGCTTGGTGGCGAAC
 GACCCGTAGAGGGCGTTGGAGAGCAGCTTGGCGATGGAGCGCAGGGTCTGGTTCTTGTCCCTGT
 CGGCGCGCTCCTTGGCCGCGATGTTGAGCTGCACGTA CTGCGCGCGACGCAGCGCCACTCGGG
 GAAGACGGTGGTGCGCTCGTCGGGCACCAAGCGCACGCGCCAGCCGCGTTGTGCAGGGTGAC
 CAGGTCCACGCTGGTGGCGACCTCGCCGCGCAGGCGCTCGTTGGTCCAGCAGAGACGGCCGCC
 TTGCGCGAGCAGAAGGGGGGCAGGGGGTCTGAGCTGGGTCTCGTCCGGGGGGTCCGCGTCCACG
 GTGAAAACCCGGGGCGCAGGCGCGCTCGAAGTAGTCTATCTTGCAACCTTGCATGTCCAGCG
 CCTGTGCCAGTCGCGGGCGGCGAGCGCGCTCGTAGGGTTGAGCGGCGGGCCCCAGGGCAT
 GGGGTGGGTGAGTGCAGGCGTACATGCCGCAGATGTCATAGACGTAGAGGGGCTCCCGCAG
 GACCCCGATGTAGGTGGGGTAGCAGCGGCCGCCGCGGATGCTGGCGCGCACGTAGTCATACAGC
 TCGTGCAGGGGGCGAGGAGGTCGGGGCCAGGTTGGTGGGGCGGGGGCGCTCCGCGCGGAAG
 ACGATCTGCCTGAAGATGGCATGCGAGTTGGAAGAGATGGTGGGGCGCTGGAAGACGTTGAAG
 CTGGCGTCTGCAGGCCGACGGCGTCGCGCACGAAGGAGGCGTAGGAGTCGCGCAGCTTGTGTA
 CCAGCTCGGCGGTGACCTGCACGTCGAGCGCGCAGTAGTCGAGGGTCTCGCGGATGATGTCATA
 TTTAGCCTGCCCTTCTTTTTCCACAGCTCGCGGTTGAGGACAAACTCTTCGCGGTCTTTCCAGTA
 CTCTTGATCGGGAAACCGTCCGGTTCGAAACGGTAAGAGCCTAGCATGTAGA ACTGGTTGACG
 GCCTGGTAGGCGCAGCAGCCCTTCTCCACGGGGAGGGCGTAGGCCTGCGCGGCCCTTGCAGGAGCG
 AGGTGTGGGTCAGGGCGAAGGTGTCCCTGACCATGACTTTGAGGTA CTGGTGTGAAAGTCGGA
 GTCGTCGAGCCGCCCGCTCCAGAGCGAGAAGTCGGTGCCTTCTTGGAGCGGGGGTTGGGC
 AGAGCGAAGGTGACATCGTTGAAGAGGATTTTGCCCGCGCGGGGCATGAAGTTGCGGGGTGATGC
 GGAAGGGCCCCGGCACTTCAGAGCGGTTGTTGATGACCTGGGCGGGCAGCACGATCTCGTCGAA
 GCCGTTGATGTTGTGGCCACGATGTAGAGTTCCAGGAAGCGGGGCCGGCCCTTTACGGTGGGC
 AGCTTCTTTAGCTCTTCGTAGGTGAGTCTCTCGGGCGAGGCGAGGCCGTGCTCGGCCAGGGCCC
 AGTCCGCGAGGTGCGGGTGTCTCTGAGGAAGGACTTCCAGAGGTCGCGGGCCAGGAGGGTCTG
 CAGGCGGTCTCTGAAGGTCTGAACTGGCGGCCACGGCCATTTTTTCGGGGGTGATGCAGTAG
 AAGGTGAGGGGGTCTTGCTGCCAGCGTCCCAGTCGAGCTGCAGGGCGAGGTCGCGCGCGGCG
 GTGACCAGGCGCTCGTCGCCCCGAATTCATGACCAGCATGAAGGGCACGAGCTGCTTCCGA
 AGGCCCCCATCAAGTGTAGGTCTCTACATCGTAGGTGACAAAGAGGCGCTCCGTGCGAGGATG
 CGAGCCGATCGGGAAGAACTGGATCTCCC GCCACCAGTTGGAGGAGTGGCTGTTGATGTGGTGG
 AAGTAGAAGTCCCGTCGCCGGGCCGAACACTCGTGCTGGCTTTTGTA AAAGCGAGCGCAGTACT
 GGCAGCGCTGCACGGCTGTACCTCATGCACGAGATGCACCTTTCGCCC GCGCACGAGGAAGCC
 GAGGGGAAATCTGAGCCCCCGCTGGCTCGCGGCATGGCTGGTTCTCTTACTTTGGATGCGT
 GTCCGTCTCCGTCTGGCTCCTCGAGGGGTGTTACGGTGGAGCGGACCACCACGCCGCGGAGCC

10

20

30

40

GCAGGTCCAGATATCGGCGCGCGGCGGTTCGGAGTTTGATGACGACATCGCGCAGCTGGGAGCTG
TCCATGGTCTGGAGCTCCCCGCGGCGGCGGCAGGTCAGCCGGGAGTTCTTGACAGGTTACCTCGC
AGAGTCGGGCCAGGGCGCGGGGCAGGTCTAGGTGGTACCTGATCTCTAGGGGCGTGTGGTGGC
GGCGTCGATGGCTTGCAGGAGCCCCGAGCCCCGGGGGGCGACGACGGTGCCCCGCGGGGTGGT
GGTGGTGGTGGCGGTGCAGCTCAGAAGCGGTGCCGCGGGCGGGCCCCCGAGGTAGGGGGGGC
TCCGGTCCCGCGGGCAGGGGCGGCAGCGGCACGTCGGCGTGGAGCGCGGGCAGGAGTTGGTGC
TGTGCCCGGAGGTTGCTGGCGAAGGCGACGACGCGGCGGTTGATCTCCTGGATCTGGCGCCTCT
GCGTGAAGACGACGGGCCCGGTGAGCTTGAACCTGAAAGAGAGTTCGACAGAATCAATCTCGG
TGTCATTGACCGCGCCTGGCGCAGGATCTCCTGCACGTCTCCCGAGTTGCTTGGTAGGCGATC
TCGGCCATGAACTGCTCGATCTCTTCTCCTGGAGGTCTCCGCGTCCGGCGCGTTCACGGTGGC
CGCCAGGTCGTTGGAGATGCGCCCCATGAGCTGCGAGAAGGCGTTGAGTCCGCCCTCGTTCCAG
ACTCGGCTGTAGACCACGCCCCCTGGTCATCGCGGGCGCGCATGACCACCTGCGCGAGGTTGA
GCTCCACGTGCCGCGCAAGACGGCGTAGTTGCGCAGACGCTGGAAGAGGTAGTTGAGGGTGG
TGGCGGTGTGCTCGGCCACGAAGAAGTTCATGACCCAGCGGCGCAACGTGGATTTCGTTGATGTC
CCCCAAGGCCTCCAGCCGTTCCATGGCCTCGTAGAAGTCCACGGCGAAGTTGAAAACTGGGAG
TTGCGCGCCGACACGGTCAACTCCTCCTCCAGAAGACGGATGAGCTCGGCGACGGTGTGCGCA
CCTCGCGCTCGAAGGCTATGGGGATCTCTTCTCCGCTAGCATCACCACCTCCTCCTCTTCTCCT
CTTCTGGCACTTCCATGATGGCTTCTCCTCTTCGGGGGTGGCGCGGCGGGCGGTGGGGGAGG
GGGCGCTCTGCGCCGGCGGGCGGCACCCGGGAGGCGGTCCACGAAGCGCGCGATCATCTCCCCG
CGGCGGCGGCGCATGGTCTCGGTGACGGCGCGGCCGTTCTCCCGGGGGCGCAGTTGGAAGACGC
CGCCGGACATCTGGTGCTGGGGCGGGTGGCCGTGAGGCAGCGAGACGGCGCTGACGATGCATCT
CAACAATTGCTGCGTAGGTACGCCGCCGAGGGACCTGAGGGAGTCCATATCCACCGGATCCGAA
AACCTTTCGAGGAAGGCGTCTAACCAGTCGCAGTCGCAAGGTAGGCTGAGCACCGTGGCGGGCG
GCGGGGGGTGGGGGGAGTGTCTGGCGGAGGTGCTGCTGATGATGTAATTGAAGTAGGCGGACTT
GACACGGCGGATGGTCGACAGGAGCACCATGTCCTTGGGTCCGGCCTGCTGGATGCGGAGGCGG
TCGGCTATGCCCCAGGCTTCGTTCTGGCATCGGCGCAGGTCTTGTAGTAGTCTTGCATGAGCCT
TTCCACCGGCACCTCTTCTCCTTCTTCTGCTTCTTCCATGTCTGCTTCGGCCCTGGGGCGGCG
CCGCGCCCCCTGCCCCCATGCGCGTGACCCGAACCCCTGAGCGGTTGGAGCAGGGCCAGG
TCGGCGACGACGCGCTCGGCCAGGATGGCCTGCTGCACCTGCGTGAGGGTGGTTTGAAGTCAT
CCAAGTCCACGAAGCGGTGGTAGGCGCCCGTGTGATGGTGTAGGTGCAGTTGGCCATGACGGA
CCAGTTGACGGTCTGGTGGCCCGGTTGCGACATCTCGGTGTACCTGAGTCGCGAGTAGGCGCGG
GAGTCGAAGACGTAGTCGTTGCAAGTCCGCACCAGGTAAGTGGTAGCCACCAGGAAGTGCGGCG
GCGGCTGGCGGTAGAGGGGCCAGCGCAGGGTGGCGGGGGCTCCGGGGGCCAGGTCTTCCAGCA
TGAGGCGGTGGTAGGCGTAGATGTACCTGGACATCCAGGTGATACCCGCGGCGGTGGTGGAGGC
GCGCGGGAAGTCGCGCACCCGGTTCCAGATGTTGCGCAGGGGCAGAAAGTGCTCCATGGTAGGC
GTGCTCTGTCCAGTCAGACGCGCGCAGTCGTTGATACTCTAGACCAGGGAAAACGAAAGCCGGT
CAGCGGGCACTCTTCCGTGGTCTGGTGAATAGATCGCAAGGGTATCATGGCGGAGGGCCTCGGT
TCGAGCCCCGGTCCGGGCCGACGGTCCGCCATGATCCACGCGGTTACCGCCCGGTGTCGAA
CCCAGGTGTGCGACGTCAGACAACGGTGGAGTGTTCCTTTTGGCGTTTTTCTGGCCGGGCGCCGG
CGCCGCGTAAGAGACTAAGCCGCGAAAGCGAAAGCAGTAAGTGGCTCGTCCCCGTAGCCGGA
GGGATCCTTGCTAAGGGTTGCGTTGCGGCGAACCCCGGTTTCAATCCCGTACTCGGGCCGGCCG

10

20

30

40

GACCCGCGGCTAAGGTGTTGGATTGGCTCCCCCTCGTATAAAGACCCGCTTGCGGATTGACTC
 CGGACACGGGGACGAGCCCCTTTTATTTTTGCTTTCCCCAGATGCATCCGGTGCTGCGGCAGATG
 CGCCCCCGCCCCAGCAGCAGCAACAACACCAGCAAGAGCGGCAGCAACAGCAGCGGGAGTCA
 TGCAGGGCCCCCTCACCCACCCTCGGCGGGCCGGCCACCTCGGCGTCCGCGGCCGTGTCTGGCG
 CCTGCGGCGGCGGCGGGGGCCGGCTGACGACCCCGAGGAGCCCCGCGGCGCAGGGCCAGAC
 ACTACCTGGACCTGGAGGAGGGCGAGGGCCTGGCGCGGCTGGGGGGCGCCGTCTCCCGAGCGCC
 ACCCGCGGGTGCAGCTGAAGCGCGACTCGCGCGAGGCGTACGTGCCTCGGCAGAACCTGTTTCAG
 GGACCGCGGGGCGAGGAGCCCGAGGAGATGCGGGACAGGAGTTTCAGCGCAGGGCGGGAGC
 TGCGGCAGGGGCTGAACCGCGAGCGGCTGCTGCGCGAGGAGGACTTTGAGCCCGACGCGCGGA
 CGGGGATCAGCCCCGCGCGCGCACGTGGCGGCCCGCCACCTGGTGACGGCGTACGAGCAGA
 CGGTGAACCAGGAGATCAACTTCCAAAAGAGTTTCAACAACCACGTGCGCACGCTGGTGGCGCG
 CGAGGAGGTGACCATCGGGCTGATGCACCTGTGGGACTTTGTAAGCGCGCTGGTGCAACCC
 AACAGCAAGCCTCTGACGGCGCAGCTGTTCTGATAGTGCAGCACAGCAGGGACAACGAGGCG
 TTTAGGGACGCGCTGCTGAACATCACCGAGCCCCGAGGGTTCGGTGGCTGCTGGACCTGATTAACA
 TCCTGCAGAGCATAGTGGTGCAGGAGCGCAGCCTGAGCCTGGCCGACAAGGTGGCGGCCATCA
 ACTACTCGATGCTGAGCCTGGGCAAGTTTTACGCGCGCAAGATCTACCAGACGCCGTACGTGCC
 CATAGACAAGGAGGTGAAGATCGACGGTTTTTACATGCGCATGGCGCTGAAGGTGCTCACCTG
 AGCGACGACCTGGGCGTGTACCGCAACGAGCGCATCCACAAGGCCGTGAGCGTGAGCCGGCGG
 CGCGAGCTGAGCGACCGCGAGCTGATGCACAGCCTGCAGCGGGCGCTGGCGGGCGCCGGCAGC
 GCGACAGGGAGGCGGAGTCCTACTTCGATGCGGGGGCGGACCTGCGCTGGGCGCCAGCCGG
 CGGGCCCTGGAGGCCGCGGGGGTCCGCGAGGACTATGACGAGGACGCGGAGGAGGATGAGGAG
 TACGAGCTAGAGGAGGGCGAGTACCTGGACTAAACCGCGGGTGGTGTTCGCGTAGATGCAAG
 ACCCGAACGTGGTGGACCCGCGCTGCGGGCGGCTCTGCAGAGCCAGCCGTCCGGCCTTAACTC
 CTCAGACGACTGGCGACAGGTCATGGACCGCATCATGTGCTGACGGCGGTAACCCGGACGCG
 TTCCGGCAGCAGCCGAGGCCAACAGGCTCTCCGCCATCCTGGAGGGCGGTGGTGCCTGCGCGCT
 CGAACCCACGCACGAGAAGGTGCTGGCCATAGTGAACGCGCTGGCCGAGAACAGGGCCATCC
 GCCCGGACGAGGCCGGGCTGGTGTACGACGCGCTGCTGCAGCGCGTGGCCCCGCTACAACAGCG
 GCAACGTGCAGACCAACCTGGACCGGCTGGTGGGGACGTGCGCGAGGCGGTGGCGCAGCGCG
 AGCGCGCGGATCGGCAGGGCAACCTGGGCTCCATGGTGGCGCTGAATGCCTTCTGAGCACGCA
 GCCGGCCAACGTGCCGCGGGGGCAGGAAGACTACACCAACTTTGTGAGCGCGCTGCGGCTGATG
 GTGACCGAGACCCCCAGAGCGAGGTGTACCAGTCGGGCCCGGACTACTTCTTCCAGACCAGCA
 GACAGGGCCTGCAGACGGTGAACCTGAGCCAGGCTTTCAAGAACCTGCGGGGGCTGTGGGGCG
 TGAAGGCGCCACCGGCGACCGGGCGACGGTGTCCAGCCTGCTGACGCCAACCTCGCGCCTGCT
 GCTGCTGCTGATCGCGCCGTTACGGACAGCGGCAGCGTGTCCCGGACACCTACCTGGGGCAC
 CTGCTGACCCTGTACCGCGAGGCCATCGGGCAGGCGCAGGTGGACGAGCACACCTTCCAGGAGA
 TCACCAGCGTGAGCCGCGCTGGGGCAGGAGACACGAGCAGCCTGGAGGCGACTCTGAACT
 ACCTGCTGACCAACCGGCGGCAGAAGATTCCTCGCTGCACAGCCTGACCTCCGAGGAGGAGCG
 CATCTTGCCTACGTGCAGCAGAGCGTGAGCCTGAACCTGATGCGCGACGGGGTGACGCCAGC
 GTGGCGCTGGACATGACCGCGCGCAACATGGAACCGGGCATGTACGCCGCGCACCGGCCCTTACA
 TCAACCGCCTGATGGACTACCTGCATCGCGCGGCGCCGTGAACCCCGAGTACTTTACCAACGC
 CATCTGAACCCGCACTGGCTCCCGCCGCCGGTTCTACAGCGGGGGCTTCGAGGTCCCGGAG

10

20

30

40

ACCAACGATGGCTTCCTGTGGGACGACATGGACGACAGCGTGTCTCCCCGCGGCCGCAGGCGC
 TGGCGGAAGCGTCCCTGCTGCGTCCCAAGAAGGAGGAGGAGGAGGAGGCGAGTCGCCGCCGCG
 GCAGCAGCGGCGTGGCTTCTGTCCGAGCTGGGGGCGGCAGCCGCCGCGCGCCCCGGTCCCT
 GGGCGGCAGCCCCTTCCGAGCCTGGTGGGGTCTCTGCACAGCGAGCGCACCACCCGCCCTCGG
 CTGCTGGGCGAGGACGAGTACCTGAATAACTCCCTGCTGCAGCCGGTGCGGGAGAAAAACCTGC
 CTCCCGCCTTCCCAACAACGGGATAGAGAGCCTGGTGGACAAGATGAGCAGATGGAAGACCT
 ATGCGCAGGAGCACAGGACGCGCCTGCGCTCCGCGCCGCCACGCGGCGCCAGCGCCACGACC
 GGCAGCGGGGGCTGGTGTGGGATGACGAGGACTCCGCGGACGATAGCAGCGTGTGGACCTGG
 GAGGGAGCGGCAACCCGTTCCGCGCACCTGCGCCCCCGCCTGGGGAGGATGTTTTAAAAA
 AAAAAAAGCAAGAAGCATGATGCAAAAATTAATAAAACTCACCAAGGCCATGGCGACCGAG
 CGTTGGTTTTCTGTGTTCCCTTCAGTATGCGGCGCGCGGCGATGTACCAGGAGGGACCTCCTCCC
 TCTTACGAGAGCGTGGTGGGCGCGGCGGCGGCGCCCTCTTCTCCCTTTCGCTCGCAGCTGCT
 GGAGCCCGGTACGTGCCTCCGCGCTACCTGCGGCCTACGGGGGGGAGAAACAGCATCCGTTAC
 TCGGAGCTGGCGCCCCTGTTTCGACACCACCCGGGTGTACCTGGTGGACAACAAGTCGGCGGACG
 TGGCCTCCCTGAACTACCAGAACGACCACAGCAATTTTTTGACCACGGTCATCCAGAACAATGA
 CTACAGCCCGAGCGAGGCCAGCACCCAGACCATCAATCTGGATGACCGGTGCGCACTGGGGCGGC
 GACCTGAAAACCATCCTGCACACCAACATGCCAACGTGAACGAGTTCATGTTACCAATAAGT
 TCAAGGCGCGGGTGTATGGTGTGCGCTCGCACACCAAGGAAGACCCGGTGGAGCTGAAGTACG
 AGTGGGTGGAGTTCGAGCTGCCAGAGGGCAACTACTCCGAGACCATGACCATTGACCTGATGAA
 CAACGCGATCGTGGAGCACTATCTGAAAGTGGGCAGGCAGAACGGGGTCTGGAGAGCGACAT
 CGGGGTCAAGTTCGACACCAGGAACTTCCGCCTGGGGCTGGACCCCGTGACCGGGCTGGTTATG
 CCCGGGGTGTACACCAACGAGGCCTTCCATCCCAGACATCATCTGCTGCCCGGCTGCGGGGTGG
 ACTTCACTTACAGCCGCCTGAGCAACCTCCTGGGCATCCGCAAGCGGCAGCCCTTCCAGGAGGG
 CTTACAGGATCACCTACGAGGACCTGGAGGGGGCAACATCCCCGCGCTCCTCGATGTGGAGGCC
 TACCAGGATAGCTTGAAGGAAAATGAGGCGGGACAGGAGGATAACCGCCCCCGCCGCTCCGCC
 GCCGCCGAGCAGGGCGAGGATGCTGCTGACACCGCGGCCGCGGACGGGGCAGAGGCCGACCCC
 GCTATGGTGGTGGAGGCTCCCGAGCAGGAGGAGGACATGAATGACAGTGCGGTGCAGCGGAGAC
 ACCTTCGTCACCCGGGGGGAGGAAAAGCAAGCGGAGGCCGAGGCCGCGGCCGAGGAAAAGCA
 ACTGGCGGCAGCAGCGGCGGCGGCGGCGTGGCCGCGGCGGAGGCTGAGTCTGAGGGGACCAA
 GCCCGCCAAGGAGCCCGTGATTAAGCCCCTGACCGAAGATAGCAAGAAGCGCAGTTACAACCT
 GCTCAAGGACAGCACCAACACCGCGTACCGCAGCTGGTACCTGGCCTACAACCTACGGCGACCCC
 TCGACGGGGGTGCGCTCCTGGACCCTGCTGTGCACGCCGACGTGACCTGCGGCTCGGAGCAGG
 TGTACTGGTTCGCTGCCCGACATGATGCAAGACCCCGTGACCTTCCGCTCCACGCGGCAGGTCAG
 CAACTTCCCGGTGGTGGGCGCCGAGCTGCTGCCCGTGCACTCCAAGAGCTTCTACAACGACCAG
 GCCGTCTACTCCCAGTCTATCCGCCAGTTCACCTCTCTGACCCACGTGTTCAATCGCTTTCCTGAG
 AACCAGATTCTGGCGCGCCCGCCCGCCCCACCATCACCACCGTCAGTGAAAACGTTTCTGCTCT
 CACAGATCACGGGACGCTACCGCTGCGCAACAGCATCGGAGGAGTCCAGCGAGTGACCGTTACT
 GACGCCAGACGCCGCACCTGCCCTACGTTTACAAGGCCTTGGGCATAGTCTCGCCGCGCGTCC
 TTCCAGCCGCACTTTTTGAGCAACACCACCATCATGTCCATCCTGATCTCACCAGCAATAACTC
 CGGCTGGGGACTGCTGCGCGCGCCAGCAAGATGTTTCGGAGGGGCGAGGAAGCGTTCGAGCA
 GCACCCCGTGCGCGTGCAGCGGCACTTCCGCGCCCCCTGGGGAGCGCACAAACGCGGCCGCGCG

10

20

30

40

GGGCGCACCAACCGTGGACGACGCCATCGACTCGGTGGTGGAGCAGGCGCGCAACTACAGGCC
GCGGTCTCTACCGTGGACGCGGCCATCCAGACCGTGGTGGGGGCGCGCGGCGGTACGCCAAGC
TGAAGAGCCGCCGAAGCGCGTGGCCCCGCCACCGCCGCCGACCCGGGGCCGCCGCAAAC
GCGCCGCCGCGGCCCTGCTTCGCCGGGCAAGCGCACGGGCCGCGCGCCGCCATGAGGGCCGC
GCGCCGCTTGGCCGCCGCATCACCGCCGCCACCATGGCCCCCGTACCCGAAGACGCGCGGCC
GCCGCCGCCGCCGCCATCAGTGACATGGCCAGCAGGCGCCGGGCAACGTGTACTGGGTGC
GCGACTCGGTGACCGGCACGCGGTGCCCGTGCCTTCCGCCCGCGGACTTGAGATGATGT
GAAAAACAACACTGAGTCTCCTGCTGTTGTGTGTATCCCAGCGGCGGCGCGCGCAGCGTC
ATGTCCAAGCGCAAAATCAAAGAAGAGATGCTCCAGGTCGTCGCGCCGGAGATCTATGGGCCCC
CGAAGAAGGAAGAGCAGGATTCGAAGCCCCGCAAGATAAAGCGGGTCAAAAAGAAAAAGAAA
GATGATGACGATGCCGATGGGGAGGTGGAGTTCCTGCGCGCCACGGCGCCAGGCGCCCGGTGC
AGTGGAAGGGCCGGCGCGTAAAGCGCGTCTGCGCCCCGGCACCGCGGTGGTCTTACGCCCGG
CGAGCGCTCCACCCGGACTTTCAAGCGCGTCTATGACGAGGTGTACGGCGACGAAGACCTGCTG
GAGCAGGCCAACGAGCGCTTCGGAGAGTTTGTACGGGAAGCGTCAGCGGGCGCTGGGGAAG
GAGGACCTGCTGGCGCTGCCGCTGGACCAGGGCAACCCACCCCACTCTGAAGCCCGTGACCC
TGCAGCAGGTGCTGCCGAGCAGCGCACCTCCGAGGCGAAGCGGGGTCTGAAGCGCGAGGGCG
GCGACCTGGCGCCACCGTGCAGCTCATGGTGCCCAAGCGGCAGAGGCTGGAGGATGTGCTGGA
GAAAATGAAAGTAGACCCCGTCTGCAGCCGGACATCAGGGTCCGCCCATCAAGCAGGTGGC
GCCGGGCTCGGCGTGCAGACCGTGGACGTGGTCATCCCCACCGGCAACTCCCCGCCGCCGCC
ACCACTACCGCTGCCTCCACGGACATGGAGACACAGACCGATCCCGCCGACCCGACCCGAG
CCGCCGCCGACCTCTCGGCGGAGGTGCAGACGGACCCTGGCTGCCGCCGGGATGTCAGC
TCCCCGCGCGTTCGCGGGCGCAGGAAGTACGGCGCCGCCAACCGCTCCTGCCCGAGTACGCC
TTGCATCTTCCATCGCGCCACCCCGGCTACCGAGGCTATACCTACCGCCCGCAAGAGCCA
AGGGTTCCACCCGCCGTCCCCGCCGACGCGCCGCCACCACCCGCCGCCGCCGCGCAGACG
CCAGCCCGCACTGGCTCCAGTCTCCGTGAGGAAAGTGGCGCGGACGGACACACCTGGTGCTG
CCCAGGGCGCGCTACCACCCAGCATCGTTTAAAAGCCTGTTGTGGTTCTTGCAGATATGGCCCT
CACTTGCCGCTCCGTTTCCCGGTGCCGGGATACCGAGGAGGAAGATCGCGCCGAGGAGGGGT
CTGGCCGGCCGCGGCTGAGCGGAGGACCGCCGCGCGCACCGGCGGCGACGCGCCACCAGC
CGACGCATGCGCGGCGGGGTGCTGCCCTGTTAATCCCCCTGATCGCCGCGGCGATCGGCGCCG
TGCCCGGATCGCCTCCGTGGCCTTGCAAGCGTCCAGAGGCATTGACAGACTTGCAAACCTG
AAATATGGAAAAAAAACCCCAATAAAAAAGTCTAGACTCTCACGCTCGCTTGGTCTGTGACT
ATTTGTAGAATGGAAGACATCAACTTTGCGTTCGTGGCCCCGCGTCACGGCTCGCGCCCGTTCC
TGGGACACTGGAACGATATCGGCACCAGCAACATGAGCGGTGGCGCCTCAGTTGGGGCTCTCT
GTGGAGCGGCATTAAGATATCGGGTCTGCCGTTAAAAATTACGGCTCCCGGGCCTGGAACAGC
AGCACGGGCCAGATGTTGAGAGACAAGTTGAAAGAGCAGAACTTCCAGCAGAAGGTGGTGGAG
GGCCTGGCCTCCGGCATCAACGGGGTGGTGGACCTGGCCAACCAGGCCGTGCAGAATAAGATCA
ACAGCAGACTGGACCCCGGCCGCCGGTGGAGGAGGTGCCGCCGGCGCTGGAGACGGTGTCCC
CCGATGGGCGTGGCGAGAAGCGCCCCGCGCCCGATAGGGAAGAGACCACTCTGGTACGCAGA
CCGATGAGCCGCCCCGTATGAGGAGGCCCTGAAGCAAGGTCTGCCACCACGCGGCCCATCGC
GCCATGGCCACCGGGGTGGTGGGCCGCCACACCCCGCCACGCTGGACTTGCTCCGCCCGCC
GATGTGCCGAGCAGCAGAAGGCGGCACAGCCGGGCCCGCCGCGACCGCCTCCCGTTCCCTCCG

10

20

30

40

CCGGTCCTCTGCGCCGCGCGGCCAGCGGCCCGCGGGGGGTCGCGAGGCACGGCAACTGGC
 AGAGCACGCTGAACAGCATCGTGGGTCTGGGGGTGCGGTCCGTGAAGCGCCCGCATGCTACTG
 AATAGCTTAGCTAACGTGTTGTATGTGTGTATGCGCCCTATGTCGCCGCCAGAGGAGCTGCTGAG
 TCGCCCGCGTTTCGCGCGCCACCACCACCGCCACTCCGCCCTCAAGATGGCGACCCCATCGAT
 GATGCCGCAGTGGTTCGTACATGCACATCTCGGGCCAGGACGCCTCGGAGTACCTGAGCCCCGGG
 CTGGTGCAGTTCGCCC GCGCCACCGAGAGCTACTTCAGCCTGAGTAACAAGTTTAGGAACCCCA
 CGGTGGCGCCACGCACGATGTGACCACCGACCGGTCTCAGCGCCTGACGCTGCGGTTTATTCC
 CGTGGACCGCGAGGACACCGCGTACTCGTACAAGGCGCGGTTACCCTGGCCGTGGGCGACAAC
 CGCGTGCTGGACATGGCCTCCACCTACTTTGACATCCGCGGGGTGCTGGACCGGGGTCCCCTTT
 CAAGCCCTACTCTGGCACCGCCTACAACCTCCCTGGCCCCAAGGGCGCTCCCAACTCCTGCGAGT
 GGGAGCAAGAGGAAACTCAGGCAGTTGAAGAAGCAGCAGAAGAGGAAGAAGAAGATGCTGAC
 GGTCAAGCTGAGGAAGAGCAAGCAGCTACCAAAAAGACTCATGTATATGCTCAGGCTCCCCTTT
 CTGGCGAAAAAATTAGTAAAGATGGTCTGCAAATAGGAACGGACGCTACAGCTACAGAACAAA
 AACCTATTTATGCAGACCCTACATTCCAGCCCGAACCCCAAATCGGGGAGTCCCAGTGGAAATGA
 GGCAGATGCTACAGTCGCCGCGGTAGAGTGCTAAAGAAATCTACTCCCATGAAACCATGCTAT
 GGTTCCTATGCAAGACCCACAAATGCTAATGGAGGTCAGGGTGTACTAACGGCAAATGCCCAGG
 GACAGCTAGAATCTCAGGTTGAAATGCAATTCTTTTCAACTTCTGAAAACGCCCCGTAACGAGGC
 TAACAACATTCAGCCCAAATTTGGTGCTGTATAGTGAGGATGTGCACATGGAGACCCCGGATACG
 CACCTTTCTTACAAGCCCGCAAAAAGCGATGACAATTCAAAATCATGCTGGGTGAGCAGTCCA
 TGCCCAACAGACCTAATTACATCGGCTTCAGAGACAACCTTTATCGGCCCTCATGTATTACAATAGC
 ACTGGCAACATGGGAGTGCTTGCAGGTCAGGCTCTCAGTTGAATGCAGTGGTGGACTTGCAAG
 ACAGAAACACAGAACTGTCCTACCAGCTCTTGCTTGATTCCATGGGTGACAGAACCAGATACTT
 TTCCATGTGGAATCAGGCAGTGGACAGTTATGACCCAGATGTTAGAATTATTGAAAATCATGGA
 ACTGAAGACGAGCTCCCCAACTATTGTTTCCCTCTGGGTGGCATAGGGGTAAGTACACTTACCA
 GGCTGTAAAACCAACAATGGCAATAACGGGGGCCAGGTGACTTGGACAAAAGATGAAACTTTT
 GCAGATCGCAATGAAATAGGGGTGGGAAACAATTTTCGCTATGGAGATCAACCTCAGTGCCAACC
 TGTGGAGAACTTCTGTACTCCAACGTGGCGCTGTACCTACCAGACAAGCTTAAGTACAACCC
 CTCCAATGTGGACATCTCTGACAACCCCAACACCTACGATTACATGAACAAGCGAGTGGTGGCC
 CCGGGGCTGGTGGACTGCTACATCAACCTGGGCGCGCGCTGGTTCGCTGGACTACATGGACAACG
 TCAACCCCTTCAACCACCACCGCAATGCGGGCCTGCGCTACCGCTCCATGCTCCTGGGCAACGG
 GCGCTACGTGCCCTTCCACATCCAGGTGCCCGAGAAGTTCTTTGCCATCAAGAACCTCCTCCTCC
 TGCCGGGCTCCTACACCTACGAGTGGAACCTCAGGAAGGATGTCAACATGGTCTCCTCAGAGCTC
 TCTGGGTAACGATCTCAGGGTGGACGGGGCCAGCATCAAGTTCGAGAGCATCTGCCTCTACGCC
 ACCTTCTTCCCATGGCCACAACACGGCCTCCACGCTCGAGGCCATGCTCAGGAACGACACCA
 ACGACCAGTCCTTCAATGACTACCTCTCCGCCGCAACATGCTCTACCCCATACCCGCCAACGCC
 ACCAACGTCCCCATCTCCATCCCCTCGCGCAACTGGGCGGCCTTCCGCGGCTGGGCCTTACCCCG
 CCTCAAGACCAAGGAGACCCCTCCCTGGGCTCGGGATTGACCCCTACTACACCTACTCGGGC
 TCCATTCCCTACCTGGACGGCACCTTCTACCTCAACCACACTTTCAAGAAGGTCTCGGTCACCTT
 CGACTCCTCGGTGAGTGGCCGGGCAACGACCGTCTGCTCACCCCAACGAGTTCGAGATCAAG
 CGCTCGGTGACGGGGAGGGCTACAACGTGGCCCAGTGCAACATGACCAAGGACTGGTTCCTGG
 TCCAGATGCTGGCCAACTACAACATCGGCTACCAGGGCTTCTACATCCCAGAGAGCTACAAGGA

10

20

30

40

GCGTTCGCCAGCTCCGCGGCTGCGGCCGCTGCCGAGGTCGAAGGCCGAGGGCTGGGCGTGCGCG
GCACCAGCGCGTCTCGGAGCCGTCCTCGTCTCTCGGACTCGAGACGGAGGCGGGCCCGCTT
CTTCGGGGGCGCGCGGGGCGGCGGAGGCGGCGGCGGACGGAGACGGGGACGAGACATCGTC
CAGGGTGGGTGGACGGCGGGCCGCGCCGCTCCGCGCTCGGGGGTGGTCTCGCGCTGGTCTCT
TCCGACTGGCCATCTCCCACTGCTCCTTCTCCTATAGGCAGAAAGAGATCATGGAGTCTCTCAT
GCGAGTCGAGAAGGAGGAGGACAGCCTAACCGCCCCCTCTGAGCCCTCCACCACCGCCGCCACC
ACCGCCAATGCCGCCGCGGACGACGCGCCACCGAGACCACCGCCAGTACCACCTCCCCAGCG
ACGCACCCCCGCTCGAGAATGAAGTGCTGATCGAGCAGGACCCGGGTTTTGTGAGCGGAGAGG
AGGATGAGGTGGATGAGAAGGAGAAGGAGGAGGTCGCCGCTCAGTGCCAAAAGAGGATAAAA
AAGCAAGACCAGGACGACGACGATAAGGATGAGACAGCAGTCGGGGCGGGGAACGGAAGCCA
TGATGCTGATGACGGCTACCTAGACGTGGGAGACGACGTGCTGCTTAAGCACCTGCACCGCCAG
TGCGTCATCGTCTGCGACGCGCTGCAGGAGCGCTGCGAAGTGCCCCCTGGACGTGGCGGAGGTCA
GCCGCGCCTACGAGCGGCACCTCTTCGCGCCGCACGTGCCCCCAAGCGCCGGGAGAACGGCAC
CTGCGAGCCCAACCCGCGTCTCAACTTCTACCCGGTCTTCGCGGTACCCGAGGTGCTGGCCACCT
ACCACATCTTTTTCCAAAAGTGAAGATCCCCCTCTCCTGCCGCGCCAACCGCACCCGCGCCGAC
AAAACCCTGACCCTGCGGCAGGGCGCCACATACCTGATATCGCCTCTCTGGAGGAAGTGCCCA
AGATCTTCGAGGGTCTCGGTGCGGACGAGAAACGGGCGGCGAACGCTCTGCACGGAGACAGCG
AAAACGAGAGTCACTCGGGGGTGTGGTGGAGCTCGAGGGCGACAACGCGCGCCTGGCCGTAC
TCAAGCGCAGCATAGAGGTCACCCACTTTGCCTACCCGGCGCTCAACCTGCCCCCAAGGTCAT
GAGTGTGGTCATGGGCGAGCTCATCATGCGCCGCGCCAGCCCCGGCCGCGGATGCAAACCTTG
CAAGAGTCTCCGAGGAAGGCCTGCCCGCGGTCAGCGACGAGCAGCTGGCGCGCTGGCTGGAG
ACCCGCGACCCCGCGCAGCTGGAGGAGCGGCGAAGCTCATGATGGCCGCGGTGCTGGTACCG
TGGAGCTCGAGTGTCTGCAGCGTCTTCGCGGACCCCGAGATGCAGCGCAAGCTCGAGGAGAC
CCTGCACTACACCTTCCGCCAGGGCTACGTGCGCCAGGCCTGCAAGATCTCCAACGTGGAGCTC
TGCAACCTGGTCTCCTACCTGGGCATCCTGCACGAGAACCGCCTCGGGCAGAACGTCTGCACT
CCACCCTCAAAGGGGAGGCGCGCCGCGACTACATCCGCGACTGCGCCTACCTCTTCTCTGTACT
ACCTGGCAGACGGCCATGGGGGTCTGGCAGCAGTGCCTGGAGGAGCGCAACCTCAAGGAGCTG
GAAAAGCTCCTCAAGCGCACCCCTCAGGGACCTCTGGACGGGCTTCAACGAGCGCTCGGTGGCCG
CCGCGCTGGCGGACATCATCTTTCCCGAGCGCCTGCTCAAGACCCTGCAGCAGGGCCTGCCCGA
CTTACCAGCCAGAGCATGCTGCAGAACTTACGACTTTTATCCTGGAGCGCTCGGGCATCCTGCG
CGGCCACTTGCTGCGCGCTGCCAGCGACTTCGTGCCATCAAGTACAGGGAGTGCCCGCCGCC
GCTCTGGGGCCACTGCTACCTCTTCCAGCTGGCCAACTACCTCGCCTACCACTCGGACCTCATGG
AAGACGTGAGCGGCGAGGGCCTGCTCGAGTGCCACTGCCGCTGCAACCTCTGCACGCCCCACCG
CTCTTAGTCTGCAACCCGCGAGCTGCTCAGCGAGAGTCAGATTATCGGTACCTTCGAGCTGCAGG
GTCCCTCGCCTGACGAGAAGTCCGCGGCTCCAGGGCTGAAACTCACTCCGGGGCTGTGGACTTC
CGCCTACCTACGCAAATTTGTACCTGAGGACTACCACGCCCACGAGATCAGGTTCTACGAAGAC
CAATCCCGCCCGCCAAGGCGGAGCTCACCGCCTGCGTCATCACCCAGGGGCACATCCTGGGCC
AATTGCAAGCCATCAACAAAGCCC GCCGAGAGTTCTTGCTGAAAAAGGGTCGGGGGGTGTACCT
GGACCCCAAGTCCGGCGAGGAGCTAAACCCGCTACCCCGCCGCCGCCAGCAGCGGGACCTT
GCTTCCAGGATGGCACCCAGAAAGAAGCAGCAGCCGCCGCCGCCAGCCATACATGCTT
CTGGAGGAAGAGGAGGAGGACTGGGACAGTCAGGCAGAGGAGGTTTTCGGACGAGGAGCAGGA

10

20

30

40

GGAGATGATGGAAGACTGGGAGGAGGACAGCAGCCTAGACGAGGAAGCTTCAGAGGCCGAAG
AGGTGGCAGACGCAACACCATCGCCCTCGGTTCGACGCCCCCTCGCCGGGGCCCTGAAATCCTC
CGAACCCAGCACCAGCGCTATAACCTCCGCTCTCCGGCGCCGGCGCCACCCGCCGCAGACCC
AACCGTAGATGGGACACCACAGGAACCGGGGTCGGTAAGTCCAAGTGCCCGCCGCCGCCACCG
CAGCAGCAGCAGCAGCAGCGCCAGGGCTACCGCTCGTGGCGCGGGCACAAGAACGCCATAGTC
GCCTGCTTGCAAGACTGCGGGGGCAACATCTCTTTCCGCCCGCCGCTTCTGCTATTCCACCACGG
GGTCGCCTTTCCCGCAATGTCCTGCATTACTACCGTCATCTCTACAGCCCCTACTGCAGCGGGC
ACCCAGAGGCGGCAGCGGCAGCCACAGCGGCGACCACCACCTAGGAAGATATCCTCCGCGGGC
AAGACAGCGGCAGCAGCGGCCAGGAGACCCGCGGCAGCAGCGGCGGGAGCGGTGGGCGCACT
GCGCCTCTCGCCCAACGAACCCCTCTCGACCCGGGAGCTCAGACACAGGATCTTCCCACTTTGT
ATGCCATCTTCCAACAGAGCAGAGGCCAGGAGCAGGAGCTGAAAATAAAAAACAGATCTCTGC
GCTCCCTCACCCGCAGCTGTCTGTATCACAAAAGCGAAGATCAGCTTCGGCGCACGCTGGAGGA
CGCGGAGGCACTCTTCAGCAAATACTGCGCGCTACTCTTAAAGACTAGCTCCGCGCCCTTCTCG
AATTTAGGCGGGAGAAAACACTACGTCATCGCCGGCCGCCGCCAGCCCGCCAGCCGAGATGAGC
AAAGAGATTCCACGCCATACATGTGGAGCTACCAGCCGCAGATGGGACTCGCGGCGGGAGCG
GCCAGGACTACTCCACCCGCATGAACTACATGAGCGCGGGACCCACATGATCTCACAGGTCA
ACGGGATCCGCGCCAGCGAAACCAATACTGCTGGAACAGGCGGCCATCACCGCCACGCCCC
GCCATAATCTCAACCCCGAAATTGGCCCCGCCGCCCTCGTGTACCAGGAAACCCCTCCGCCAC
CACCGTACTACTTCCGCGTGACGCCAGGCCGAAGTCCAGATGACTAACTCAGGGGCGCAGCTC
GCGGGCGGCTTTCGTACGGGGCGCGGCCGCTCCGACCAGGTATAAGACACCTGATGATCAGAG
GCCGAGGTATCCAGCTCAACGACGAGTCGGTGAGCTCTTCGCTCGGTCTCCGTCCGGACGGAAC
TTCCAGCTCGCCGGATCCGGCCGCTCTTCGTTACGCCCCGCCAGGCGTACCTGACTCTGCAGA
CCTCGTCTCGGAGCCCCGCTCCGGCGGCATCGGAACCCCTCCAGTTCGTGGAGGAGTTCGTGCC
TCGGTCTACTTCAACCCCTTCTCGGGACCTCCCGGACGCTACCCCGACCAGTTCATTCCGAACTT
TGACGCGGTGAAGGACTCGGCGGACGGCTACGACTGAATGTCAGGTGTCGAGGCAGAGCAGCT
TCGCCTGAGACACCTCGAGCACTGCCGCCGCCACAAGTGCTTCGCCCCGCGTTCTGGTGAGTTCT
GCTACTTTTACGCTACCCGAGGAGCATAACCGAGGGGCCGCGCACGGCGTCCGCCTGACCACCCA
GGGCGAGGTTACCTGTTCCCTCATCCGGGAGTTTACCCTCCGTCCCCTGCTAGTGGAGCGGGAGC
GGGGTCCCTGTGTCTAACTATCGCCTGCAACTGCCCTAACCCCTGGATTACATCAAGATCTTTGC
TGTCATCTCTGTGCTGAGTTTAAATAAACGCTGAGATCAGAATCTACTGGGGCTCCTGTGCCATC
CTGTGAACGCCACCGTCTTACCCACCCCGACCAGGCCAGGCGAACCTCACCTGCGGTCTGCA
TCGGAGGGCCAAGAAGTACCTCACCTGGTACTTCAACGGCACCCCTTTGTGGTTTACAACAGCT
TCGACGGGGACGGAGTCTCCCTGAAAGACCAGCTCTCCGGTCTCAGCTACTCCATCCACAAGAA
CACCACCTCCAACCTTTCCCTCCCTACCTGCCGGGAACCTACGAGTGCGTCACCGGCCGCTGCA
CCCACCTCACCCGCTGATCGTAAACCAGAGCTTTCGGGAACAGATAACTCCCTCTTCCCCAGA
ACAGGAGGTGAGCTCAGGAAACTCCCCGGGACCAGGGCGGAGACGTACCTTCGACCCTTGTG
GGGTTAGGATTTTTTATTACCGGGTTGCTGGCTCTTTTAAATCAAAGTTTCCTTGAGATTTGTTCTT
TCCTTCTACGTGTATGAACACCTCAACCTCCAATAACTCTACCCTTTCTTCGGAATCAGGTGACTT
CTCTGAAATCGGGCTTGGTGTGCTGCTTACTCTGTTGATTTTTTTCTTATCATACTCAGCCTTCT
GTGCCTCAGGCTCGCCGCTGCTGCGCACACATCTATATCTACTGCTGGTTGCTCAAGTGCAGGG
GTCGCCACCCAAGATGAACAGGTACATGGTCCTATCGATCCTAGGCCTGCTGGCCCTGGCGGCC

10

20

30

40

ACAACGAAAAGAGCGAGCTCTCCGAAGCTTGGCTGTATGGGGTCATCTGTGTCTTAGTTTTCTGC
 AGCACTGTCTTTGCCCTCATAATCTACCCCTACTTTGATTGGGATGGAACGCGATCGATGCCAT
 GAATTACCCACCTTTCCCGCACCCGAGATAATTCCACTGCGACAAGTTGTACCCGTTGTCGTTA
 ATCAACGCCCCCATCCCCTACGCCACTGAAATCAGCTACTTTAACCTAACAGGCGGAGATGA
 CTGACGCCCTAGATCTAGAAATGGACGGCATCAGTACCGAGCAGCGTCTCCTAGAGAGGCGCAG
 GCAGGCGGCTGAGCAAGAGCGCCTCAATCAGGAGCTCCGAGATCTCGTTAACCTGCACCAGTGC
 AAAAGAGGCATCTTTTGTCTGGTAAAGCAGGCCAAAGTCACCTACGAGAAGACCGGCAACAGC
 CACCGCCTCAGTTACAAATTGCCACCCAGCGCCAGAAGCTGGTGCTCATGGTGGGTGAGAATC
 CCATCACCGTCAACCAGCACTCGGTAGAGACCGAGGGGTGTCTGCACTCCCCCTGTCGGGGTCC
 AGAAGACCTCTGCACCCTGGTAAAGACCCTGTGCGGTCTCAGAGATTTAGTCCCCTTTAACTAAT
 CAAACTGGAATCAATAAAAAGAATCACTTACTTAAAATCAGACAGCAGGTCTCTGTCCAGTT
 TATTCAGCAGCACCTCCTTCCCCTCCTCCAACTCTGGTACTCCAAACGCCTTCTGGCGGCAAAC
 TTCTCCACACCCTGAAGGGAATGTCAGATTCTTGCTCCTGTCCCTCCGCACCCACTATCTTCATG
 TTGTTGCAGATGAAGCGCACCAAAACGTCTGACGAGAGCTTCAACCCCGTGTACCCCTATGACA
 CGGAAAGCGGCCCTCCCTCCGTCCCTTTCTCACCCCTCCCTTCGTGTCTCCCGATGGATTCCAA
 GAAAGTCCCCCGGGTCTGTCTCTGAACCTGGCCGAGCCCCTGGTCACTTCCCACGGCATGCT
 CGCCCTGAAAATGGGAAGTGGCCTCTCCCTGGACGACGCTGGCAACCTCACCTCTCAAGATATC
 ACCACCGCTAGCCCTCCCCTCAAAAAACCAAGACCAACCTCAGCCTAGAAACCTCATCCCCC
 TAACTGTGAGCACCTCAGGCGCCCTCACCGTAGCAGCCGCGCTCCCCTGGCGGTGGCCGGCAC
 CTCCCTCACCATGCAATCAGAGGCCCCCTGACAGTACAGGATGCAAACTCACCTGGCCACC
 AAAGGCCCTGACCGTGTCTGAAGGCAAACCTGGCCTTGCAAACATCGGCCCGCTGACGGCCG
 CTGACAGCAGCACCTCACAGTCAGTGCCACACCACCCTTAGCACAAGCAATGGCAGCTTGGG
 TATTGACATGCAAGCCCCATTTACACCACCAATGGAAAACCTAGGACTTAACTTTGGCGCTCCCC
 TGCATGTGGTAGACAGCCTAAATGCACTGACTGTAGTTACTGGCCAAGGTCTTACGATAAACGG
 AACAGCCCTACAACTAGAGTCTCAGGTGCCCTCAACTATGACACATCAGGAAACCTAGAATTG
 AGAGCTGCAGGGGGTATGCGAGTTGATGCAAATGGTCAACTTATCCTTGATGTAGCTTACCCATT
 TGATGCACAAAACAATCTCAGCCTTAGGCTTGACAGGGACCCCTGTTTGTTAACTCTGCCACA
 ACTTGGATGTTAACTACAACAGAGGCCTCTACCTGTTACATCTGGAAATACCAAAAAGCTAGA
 AGTTAATATCAAAACAGCCAAGGGTCTCATTTATGATGACACTGCTATAGCAATCAATGCGGGT
 GATGGGCTACAGTTTACTCAGGCTCAGATACAAATCCATTA AAAACTAACTTGGATTAGGAC
 TGGATTATGACTCCAGCAGAGCCATAATGCTAAACTGGGAACCTGGCCTAAGCTTTGACAACAC
 AGGTGCCATCACAGTAGGCAACAAAATGATGACAAGCTTACCTTGTGGACCACACCAGACCCA
 TCCCCTAACTGTAGAATCTATTAGAGAAAGATGCTAAATTCACACTTGTTTTGACTAAATGCGG
 CAGTCAGGTGTTGGCCAGCGTTTCTGTTTTATCTGTAAAAGGTAGCCTTGGCCCCATCAGTGGCA
 CAGTAACTAGTGCTCAGATTGTCCTCAGATTTGATGAAAATGGAGTTCTACTAAGCAATTCTTCC
 CTTGACCCTCAATACTGGAACCTACAGAAAAGGTGACCTTACAGAGGGCACTGCATATACCAACG
 CAGTGGGATTTATGCCAACCTCACAGCATACCCAAAAACACAGAGCCAACTGCTAAAAGCAA
 CATTGTAAGTCAGGTTTACTTGAATGGGGACAAATCCAAACCCATGACCCTCACCTTACCCTCA
 ATGGAACTAATGAAACAGGAGATGCCACAGTAAGCACTTACTCCATGTCATTCTCATGGAACCTG
 GAATGGAAGTAATTACATTAATGAAACGTTCCAAACCAACTCCTTACCTTCTCCTACATCGCCC
 AAGAATAAAAAGCATGACGCTGTGATTGATTCAATGTGTTTCTGTTTTATTTCAAGCACAAAC

10

20

30

40

AAAATCATTCAAGTCATTCTTCCATCTTAGCTTAATAGACACAGTAGCTTAATAGACCCAGTAGT
 GCAAAGCCCCATTCTAGCTTATAGATCAGACAGTGATAATTAACCACCACCACCACCATACCTTT
 TGATTAGGAAATCATGATCATCACAGGATCCTAGTCTTCAGGCCGCCCCCTCCCTCCCAAGACA
 CAGAATACACAGTCCCTCCCCCGACTGGCTTTAAATAACACCATCTGGTTGGTCACAGACATG
 TTCTTAGGGGTTATATTCCACACGGTCTCCTGCCGCGCCAGGCGCTCGTCGGTGATGTTGATAAA
 CTCTCCCGGCAGCTCGCTCAAGTTCACGTCGCTGTCCAGCGGCTGAACCTCCGGCTGACGCGATA
 ACTGTGCGACCGGCTGCTGGACGAACGGAGGCCGCGCCTACAAGGGGGTAGAGTCATAATCCTC
 GGTCAGGATAGGGCGGTGATGCAGCAGCAGCGAGCGAAACATCTGCTGCCGCCGCGCTCCGTC
 CGGCAGGAAAACAACACGCCGGTGGTCTCCTCCGCGATAATCCGCACCGCCCGCAGCATCAGCT
 TCCTCGTTCTCCGCGCGCAGCACCTCACCTTATCTCGCTCAAATCGGCGCAGTAGGTACAGCAC
 AGCACCACGATGTTATTCATGATCCCACAGTGCAGGGCGCTGTATCCAAAGCTCATGCCGGGAA
 CCACCGCCCCACGTGGCCATCGTACCACAAGCGCACGTAAATCAAGTGTGACCCCTCATGAA
 CGCGCTGGACACAAACATTACTTCCCTGGGCATGTTGTAATTCACCACCTCCCGGTACCAGATAA
 ACCTCTGGTTGAACAGGGCACCTTCCACCACCATCCTGAACCAAGAGGCCAGAACCTGCCACC
 GGCTATGCACTGCAGGGAACCCGGGTTGGAACAATGACAATGCAGACTCCAAGGCTCGTAACCG
 TGATCATCCGGCTGCTGAAGGCATCGATGTTGGCACAACACAGACACACGTGCATGCACTTTC
 TCATGATTAGCAGCTTTCCTCGTCAGGATCATATCCCAAGGAATAACCCATTCTTGAATCAAC
 GTAAAACCCACACAGCAGGGAAGGCCTCGCACATAACTCACGTTGTGCATGGTCAGCGTGTTC
 ATCCGGAAACAGCGGATGATCCTCCAGTATCGAGGCGCGGGTCTCCTTCTCACAGGGAGGTAA
 AGGGTCCCTGCTGTACGGACTGCGCCGGGACGACCGAGATCGTGTTGAGCGTAGTGTCATGGAA
 AAGGGAACGCCGACGTGGTCATACTTCTTGAAGCAGAACCAGGTTCCGCGGTGGCAGGCCTCC
 TTGCGTCTGCGGTCTCGCCGTCTAGCTCGCTCCGTGTGATAGTTGTAGTACAGCCACTCCCGCAG
 AGCGTCCGAGGCGCACCTGGCTTCCGGATCTATGTAGACTCCGTCTTGCACCGCGGCCCTGATAA
 TATCCACCACCGTAGAATAAGCAACACCCAGCCAAGCAATACACTCGCTCTGCGAGCGGCAGAC
 AGGAGGAGCGGGCAGAGATGGGAGAACCATGATAAAAAACTTTTTTTAAAGAATATTTTCCAAT
 TCTTCGAAAGTAAGATCTATCAAGTGGCAGCGCTCCCCTCCACTGGCGCGGTCAAACCTCTACGG
 CCAAAGCACAGACAACGGCATTCTAAGATGTTCTTAATGGCGTCCAAAAGACACACCGCTCT
 CAAGTTGCAGTAAACTATGAATGAAAACCCATCCGGCTGATTTTCCAATATAGACGCGCCGGCA
 GCGTCCACCAAACCCAGATAATTTTCTTCTCTCCAGCGGTTTACGATCTGTCTAAGCAAATCCCT
 TATATCAAGTCCGACCATGCCAAAAATCTGCTCAAGAGCGCCCTCCACCTTCATGTACAAGCAG
 CGCATCATGATTGCAAAAATTCAGGTTCTTTCAGAGACCTGTATAAGATTCAAAAATGGGAACATT
 AACAAAAATTCCTCTGTGCGCAGATCCCTTCGCAGGGCAAGCTGAACATAATCAGACAGGTCC
 GAACGGACCAGTGAGGCCAAATCCCCACCAGGAACCAGATCCAGAGACCCTATACTGATTATGA
 CGCGCATACTCGGGGCTATGCTGACCAGCGTAGCGCCGATGTAGGCGTGCTGCATGGGCGGCGA
 GATAAAATGCAAAGTGCTGGTTAAAAAATCAGGCAAAGCCTCGCGCAAAAAAGCTAACACATC
 ATAATCATGCTCATGCAGGTAGTTGCAGGTAAGCTCAGGAACCAAAACGGAATAACACACGATT
 TTCCTCTCAAACATGACTTCGCGGATACTGCGTAAAAACAAAAAATTATAAATAAAAAATTAATT
 AAATAACTTAAACATTGGAAGCCTGTCTACAACAGGAAAAACCACTTAAATCAACATAAGACG
 GGCCACGGGCATGCCGGCATAGCCGTAAAAAATTTGGTCCCCGTGATTAACAAGTACCACAGAC
 AGCTCCCCGGTCATGTGCGGGGTCATCATGTGAGACTCTGTATACACGTCTGGATTGTGAACATC
 AGACAAACAAAGAAATCGAGCCACGTAGCCCGGAGGTATAATCACCCGCAGGCGGAGGTACAG

10

20

30

40

CAAAACGACCCCATAGGAGGAATCACAAAATTAGTAGGAGAAAAAATACATAAACACCAGA
 AAAACCCTGTTGCTGAGGCAAATAGCGCCCTCCCGATCCAAAACAACATAAAGCGCTTCCACA
 GGAGCAGCCATAACAAAGACCCGAGTCTTACCAGTAAAAGAAAAAGATCTCTCAACGCAGCA
 CCAGCACCAACTTTCGAGTGTAAGGGCCAAAGTGCCGAGAGAGTATATATAGGAATAAAAA
 GTGACGTAAACGGGCAAAGTCCAAAAACGCCAGAAAAACCGCACGCGAACCTACGCCCCGA
 AACGAAAGCCAAAAAACTAGACACTCCCTTCCGGCGTCAACTTCCGCTTTCCCACGCTACGT
 CACTTGCCCCAGTCAAACAACTACATATCCCGAACTTCCAAGTCGCCACGCCAAAAACCCGC
 CTACACCTCCCCGCCCGCCGGCCCGCCCCAAACCCGCCTCCCGCCCCGCGCCCCGCCCGGCC
 GCCATCTCATTATCATATTGGCTTCAATCCAAAATAAGGTATATTATTGATGATGGTTAAACG
 GATCCTCTAGAGTCGACCTGCAGGCATGCAAGCTTGAGTATTCTATAGTGTACCTAAATAGCTT
 GCGTAATCATGGTCATAGCTGTTTCTGTGTGAAATTGTTATCCGCTCACAATTCCACACAACA
 TACGAGCCGGAAGCATAAAGTGTAAGCCTGGGGTGCCTAATGAGTGAGCTAACTCACATTAAT
 TGCGTTGCGCTCACTGCCCGCTTTCAGTCGGGAAACCTGTCGTGCCAGCTGCATTAATGAATCG
 GCCAACGCGAACCCCTTGC GGCCGCCGGGCGTCGACCAATTCTCATGTTTGACAGCTTATCAT
 CGAATTTCTGCCATTCATCCGCTTATTACTTATTAGGCGTAGCAACCAGGCGTTTAAAGGC
 ACCAATAACTGCCTTAAAAAAATTACGCCCGCCCTGCCACTCATCGCAGTACTGTTGTAATTCA
 TTAAGCATTCTGCCGACATGGAAGCCATCACAAACGGCATGATGAACCTGAATCGCCAGCGGCA
 TCAGCACCTTGTGCTTGTGATAATAATTTGCCATGGTGAAAACGGGGGCGAAGAAGTTGTC
 CATATTGGCCACGTTTAAATCAAACCTGGTGAACTCACCCAGGGATTGGCTGAGACGAAAAAC
 ATATTCTCAATAAACCCCTTTAGGGAAATAGGCCAGGTTTTCACCGTAACACGCCACATCTTGCGA
 ATATATGTGTAGAACTGCCGGAATCGTCGTGGTATTACTCCAGAGCGATGAAAACGTTTCA
 GTTTGCTCATGGAACGGTGTAACAAGGGTGAACACTATCCCATATCACCAGCTCACCGTCTTT
 CATTGCCATACGGAATTCGGATGAGCATTATCAGGCGGGCAAGAATGTGAATAAAGGCCGGA
 TAAAACCTTGTGCTTATTTTCTTTACGGTCTTTAAAAAGGCCGTAATATCCAGCTGAACGGTCTG
 GTTATAGGTACATTGAGCAACTGACTGAAATGCCTCAAATGTTCTTTACGATGCCATTGGGATA
 TATCAACGGTGGTATATCCAGTGATTTTTTTCTCCATTTTAGCTTCCTTAGCTCCTGAAAATCTCG
 ATAACCTAAAAAATACGCCCGGTAGTGATCTTATTTTATTATGGTGAAAGTTGGAACCTCTTACG
 TGCCGATCAACGTCTCATTTTCGCCAAAAGTTGGCCCAGGGCTTCCCGGTATCAACAGGGACAC
 CAGGATTTATTTATTCTGCGAAGTGATCTTCCGTCACAGGTATTTATTCGCGATAAGCTCATGGA
 GCGGCGTAACCGTCGCACAGGAAGGACAGAGAAAGCGCGGATCTGGGAAGTGACGGACAGAAC
 GGTGAGGACCTGGATTGGGAGGCGGTTGCCGCCGCTGCTGCTGACGGTGTGACGTTCTCTGTTC
 CGGTCACACCACATACGTTCCGCCATTCTATGCGATGCACATGCTGTATGCCGGTATACCGCTG
 AAAGTTCTGCAAAGCCTGATGGGACATAAGTCCATCAGTTCAACGGAAGTCTACACGAAGGTTT
 TTGCGCTGGATGTGGCTGCCCGCACCGGGTGCAGTTTGCATGCCGGAGTCTGATGCGGTTGC
 GATGCTGAAACAATTATCTGAGAATAAATGCCTTGGCCTTTATATGGAAATGTGGAACCTGAGT
 GGATATGCTGTTTTTGTCTGTTAAACAGAGAAGCTGGCTGTTATCCACTGAGAAGCGAACGAAA
 CAGTCGGGAAAATCTCCATTATCGTAGAGATCCGCATTATTAATCTCAGGAGCCTGTGTAGCGT
 TTATAGGAAGTAGTGTCTGTGATGCTGCAAGCGGTAACGAAAACGATTTGAATATGCCTT
 CAGGAACAATAGAAATCTTCGTGCGGTGTTACGTTGAAGTGGAGCGGATTATGTGCAATGGA
 CAGAACAACCTAATGAACACAGAACCATGATGTGGTCTGTCTTTTACAGCCAGTAGTGCTCGC
 CGCAGTCGAGCGACAGGGCGAAGCCCTCGAGTGAGCGAGGAAGCACCAGGGAACAGCACTTAT

10

20

30

40

ATATTCTGCTTACACACGATGCCTGAAAAAATTCCCTTGGGGTTATCCACTTATCCACGGGGAT
 ATTTTTATAATTATTTTTTTTTATAGTTTTTAGATCTTCTTTTTTAGAGCGCCTTGTAGGCCTTTATC
 CATGCTGGTTCTAGAGAAGGTGTTGTGACAAATTGCCCTTTCAGTGTGACAAATCACCCCTCAAAT
 GACAGTCCTGTCTGTGACAAATTGCCCTTAACCCTGTGACAAATTGCCCTCAGAAGAAGCTGTTT
 TTTCACAAAGTTATCCCTGCTTATTGACTCTTTTTTATTTAGTGTGACAATCTAAAAACTTGTAC
 ACTTCACATGGATCTGTCATGGCGGAAACAGCGGTTATCAATCACAAGAAACGTAAAAATAGCC
 CGCGAATCGTCCAGTCAAACGACCTCACTGAGGCGGCATATAGTCTCTCCCGGGATCAAAAACG
 TATGCTGTATCTGTTTCGTTGACCAGATCAGAAAATCTGATGGCACCCCTACAGGAACATGACGGT
 ATCTGCGAGATCCATGTTGCTAAATATGCTGAAATATTCGGATTGACCTCTGCGGAAGCCAGTA
 AGGATATACGGCAGGCATTGAAGAGTTTCGCGGGGAAGGAAGTGGTTTTTTATCGCCCTGAAGA
 GGATGCCGGCGATGAAAAAGGCTATGAATCTTTTCCTTGGTTTATCAAACGTGCGCACAGTCCAT
 CCAGAGGGCTTTACAGTGTACATATCAACCCATATCTCATTCCCTTCTTTATCGGGTTACAGAAC
 CGGTTTACGCAGTTTCGGCTTAGTGAAACAAAAGAAATCACCAATCCGTATGCCATGCGTTTATA
 CGAATCCCTGTGTCAGTATCGTAAGCCGGATGGCTCAGGCATCGTCTCTCTGAAAATCGACTGG
 ATCATAGAGCGTTACCAGCTGCCTCAAAGTTACCAGCGTATGCCCTGACTTCCGCCGCCGCTTCCT
 GCAGGTCTGTGTTAATGAGATCAACAGCAGAACTCCAATGCGCCTCTCATACTTGTGAAAAAG
 AAAGGCCGCCAGACGACTCATATCGTATTTTCCTTCCGCGATATCACTTCCATGACGACAGGATA
 GTCTGAGGGTTATCTGTCACAGATTTGAGGGTGGTTCGTCACATTTGTTCTGACCTACTGAGGGT
 AATTTGTCACAGTTTGTCTTTCCCTTACGCTGCATGGATTTTCTCATACTTTTTGAACTGTAAT
 TTTTAAGGAAGCCAAATTTGAGGGCAGTTTGTACAGTTGATTTCCCTTCTCTTTCCCTTCGTCATG
 TGACCTGATATCGGGGGTTAGTTCGTCATCATTGATGAGGGTTGATTATCACAGTTTATTACTCT
 GAATTGGCTATCCGCGTGTGTACCTCTACCTGGAGTTTTTCCCACGGTGGATATTTCTTCTTGCGC
 TGAGCGTAAGAGCTATCTGACAGAACAGTTCTTCTTTGCTTCCTCGCCAGTTCGCTCGCTATGCT
 CGGTTACACGGCTGCGGGGAGCGCTAGTGATAATAAGTACTGAGGTATGTGCTCTTCTTATCTC
 CTTTTGTAGTGTGCTCTTATTTTAAACAACCTTTCGGTTTTTTTGTGACTTTGCGATTTTGTGTT
 GCTTTGCAGTAAATTGCAAGATTTAATAAAAAAACGCAAAGCAATGATTAAGGATGTTTCAGAA
 TGAAACTCATGGAAACACTTAACCAGTGCATAAACGCTGGTCATGAAATGACGAAGGCTATCGC
 CATTGCACAGTTTAAATGATGACAGCCCGGAAGCGAGGAAAATAACCCGGCGCTGGAGAATAGG
 TGAAGCAGCGGATTTAGTTGGGGTTTCTTCTCAGGCTATCAGAGATGCCGAGAAAGCAGGGCGA
 CTACCCGACCCGGATATGGAAATTCGAGGACGGGTTGAGCAACGTGTTGGTTATACAATTGAAC
 AAATTAATCATATGCGTGATGTGTTTGGTACGCGATTGCGACGTGCTGAAGACGTATTTCCACCG
 GTGATCGGGGTTGCTGCCATAAAGGTGGCGTTTACAAAACCTCAGTTTCTGTTTCATCTTGCTCA
 GGATCTGGCTCTGAAGGGGCTACGTGTTTTGCTCGTGGAAGGTAACGACCCCCAGGGAACAGCC
 TCAATGTATCACGGATGGGTACCAGATCTTCATATTCATGCAGAAGACACTCTCCTGCCTTTCTA
 TCTTGGGGAAAAGGACGATGTCACTTATGCAATAAAGCCCACTTGCTGGCCGGGGCTTGACATT
 ATTCCTTCTGTCTGGCTCTGCACCGTATTGAAACTGAGTTAATGGGCAAATTTGATGAAGGTAA
 ACTGCCACCGATCCACACCTGATGCTCCGACTGGCCATTGAAACTGTTGCTCATGACTATGATG
 TCATAGTTATTGACAGCGCGCCTAACCTGGGTATCGGCACGATTAATGTCGTATGTGCTGCTGAT
 GTGCTGATTGTTCCACGCCTGCTGAGTTGTTTACTACACCTCCGCACTGCAGTTTTTCGATATG
 CTTCTGATCTGCTCAAGAACGTTGATCTTAAAGGGTTCGAGCCTGATGTACGTATTTTGCTTAC
 CAAATACAGCAATAGTAATGGCTCTCAGTCCCCGTGGATGGAGGAGCAAATTCGGGATGCCTGG

10

20

30

40

GGAAGCATGGTTCTAAAAAATGTTGTACGTGAAACGGATGAAGTTGGTAAAGGTCAGATCCGGA
TGAGAACTGTTTTTGAACAGGCCATTGATCAACGCTCTTCAACTGGTGCCTGGAGAAATGCTCTT
TCTATTTGGGAACCTGTCTGCAATGAAATTTTCGATCGTCTGATTAAACCACGCTGGGAGATTAG
ATAATGAAGCGTGCGCCTGTTATTCCAAAACATACGCTCAATACTCAACCGGTTGAAGATACTTC
GTTATCGACACCAGCTGCCCCGATGGTGGATTTCGTTAATTGCGCGCGTAGGAGTAATGGCTCGC
GGTAATGCCATTACTTTGCCTGTATGTGGTCTGGGATGTGAAGTTTACTCTTGAAGTGCTCCGGGG
TGATAGTGTGAGAAGACCTCTCGGGTATGGTCAGGTAATGAACGTGACCAGGAGCTGCTTACT
GAGGACGCACTGGATGATCTCATCCCTTCTTTTCTACTGACTGGTCAACAGACACCGGCGTTCGG
TCGAAGAGTATCTGGTGTATAGAAAATTGCCGATGGGAGTCGCCGTCGTAAAGCTGCTGCACTT
ACCGAAAGTGATTATCGTGTTCTGGTTGGCGAGCTGGATGATGAGCAGATGGCTGCATTATCCA
GATTGGGTAACGATTATCGCCCAACAAGTGCTTATGAACGTGGTCAGCGTTATGCAAGCCGATT
GCAGAATGAATTTGCTGGAAATATTTCTGCGCTGGCTGATGCGGAAAATATTTACGTAAGATT
ATTACCCGCTGTATCAACACCGCCAAATGCTTAAATCAGTTGTTGCTCTTTTTTCTCACCCCGGT
GAACTATCTGCCCGGTCAGGTGATGCACTTCAAAAAGCCTTTACAGATAAAGAGGAATTACTTA
AGCAGCAGGCATCTAACCTTCATGAGCAGAAAAAAGCTGGGGTGATATTTGAAGCTGAAGAAG
TTATCACTCTTTAACTTCTGTGCTTAAAACGTCATCTGCATCAAGAACTAGTTAAAGCTCACGA
CATCAGTTTGCTCCTGGAGCGACAGTATTGTATAAGGGCGATAAAATGGTGCTTAACTGGACA
GGTCTCGTGTTCCAAGTGTATAGAGAAAATTGAGGCCATTCTTAAGGAACTTGAAGGCC
AGCACCTGATGCGACCACGTTTTAGTCTACGTTTATCTGTCTTTACTTAATGTCCTTTGTTACAG
GCCAGAAAGCATAACTGGCCTGAATATTCTCTCTGGGCCACTGTTCCACTTGTATCGTCGGTCT
GATAATCAGACTGGGACCACGGTCCCCTCGTATCGTCGGTCTGATTATTAGTCTGGGACCACG
GTCCCCTCGTATCGTCGGTCTGATTATTAGTCTGGGACCACGGTCCCCTCGTATCGTCGGTCT
GATAATCAGACTGGGACCACGGTCCCCTCGTATCGTCGGTCTGATTATTAGTCTGGGACCATGG
TCCCCTCGTATCGTCGGTCTGATTATTAGTCTGGGACCACGGTCCCCTCGTATCGTCGGTCTG
ATTATTAGTCTGGAACCACGGTCCCCTCGTATCGTCGGTCTGATTATTAGTCTGGGACCACGGT
CCCCTCGTATCGTCGGTCTGATTATTAGTCTGGGACCACGATCCCCTCGTGTTGTGCGGTCTGA
TTATCGGTCTGGGACCACGGTCCCCTTGTATTGTCGATCAGACTATCAGCGTGAGACTACGATT
CCATCAATGCCTGTCAAGGGCAAGTATTGACATGTCGTCGTAACCTGTAGAACGGAGTAACCTC
GGTGTGCGGTTGTATGCCTGCTGTGGATTGCTGCTGTGCTGCTTATCCACAACATTTTGGCGCA
CGGTTATGTGGACAAAATACCTGGTTACCCAGGCCGTGCCGGCACGTTAACCGGGCTGCATCCG
ATGCAAGTGTGTCGCTGTGACGAGCTCGCGAGCTCGGACATGAGGTTGCCCGTATTCAAGTGT
CGCTGATTTGTATTGTCTGAAGTTGTTTTTACGTTAAGTTGATGCAGATCAATTAATACGATACCT
GCGTCATAATTGATTATTTGACGTGGTTTGTATGGCCTCCACGCACGTTGTGATATGTAGATGATA
ATCATTATCACTTTACGGGTCTTTCCGGTGATCCGACAGGTTACGGGGCGGGACCTCGCGGGT
TTTTCGCTATTTATGAAAATTTTCCGGTTAAAGGCGTTTCCGTTCTTCTTCGTCATAACTTAATGTTT
TTATTTAAAATACCCTCTGAAAAGAAAGGAAACGACAGGTGCTGAAAGCGAGCTTTTTGGCCTC
TGTCGTTTCCTTTCTCTGTTTTTGTCCGTGGAATGAACAATGGAAGTCCGAGCTCATCGCTAATA
ACTTCGTATAGCATAATTATACGAAGTTATATTTCGATGCGGCCGCAAGGGGTTCCGCTCAGCG
GGTGTGGCGGGTGTGCGGGGCTGGCTTAACTATGCGGCATCAGAGCAGATTGTAAGTACTGAGAGTGC
ACCATATGCGGTGTGAAAATACCGCACAGATGCGTAAGGAGAAAATACCGCATCAGGCGCCATT
GCCATTCAAGCTGCGCAACTGTTGGGAAGGGCGATCGGTGCGGGCCTCTTCGCTATTACGCCAG

10

20

30

40

CTGGCGAAAGGGGGATGTGCTGCAAGGCGATTAAGTTGGGTAACGCCAGGGTTTTCCCAGTCAC
 GACGTTGTA AAAACGACGGCCAGTGAATTGTAATACGACTACTATAGGGCGAATTTCGAGCTCGG
 TACCCGGGGATCCTCGTTTAAAC

配列番号10ー野生型ChAd155をコードするポリヌクレオチド配列

CATCATCAATAATATACCTTATTTTGGATTGAAGCCAATATGATAATGAGATGGGCGGCGCGGG
 GCGGGAGGCGGGTCCGGGGGCGGGCCGGCGGGCGGGCGGGTGTGGCGGAAGTGGACTTTGTAA
 GTGTGGCGGATGTGACTTGCTAGTGCCGGGCGCGGTAAAAGTGACGTTTTCCGTGCGCGACAAC 10
 GCCCACGGGAAGTGACATTTTTCCCGCGGTTTTTACCGGATGTTGTAGTGAATTTGGGCGTAACC
 AAGTAAGATTTGGCCATTTTCGCGGGAAAACCTGAAACGGGGGAAGTGAATCTGATTAATTTTCGC
 GTTAGTCATACCGCGTAATATTTGTCGAGGGCCGAGGGACTTTGGCCGATTACGTGGAGGACTC
 GCCCAGGTGTTTTTTGAGGTGAATTTCCGCGTTCCGGGTCAAAGTCTCCGTTTTATTATTATAGTC
 AGCTGACGCGGAGTGTATTTATACCCTCTGATCTCGTCAAGTGGCCACTCTTGAGTGCCAGCGAG
 TAGAGTTTTCTCCTCTGCCGCTCTCCGCTCCGCTCCGCTCGGCTCTGACACCGGGGAAAAAATGA
 GACATTTACCTACGATGGCGGTGTGCTCACCGGCCAGCTGGCTGCTGAAGTCTGGACACCCT
 GATCGAGGAGGTATTGGCCGATAATTATCCTCCCTCGACTCCTTTTGAGCCACCTACACTTCACG
 AACTCTACGATCTGGATGTGGTGGGGCCAGCGATCCGAACGAGCAGGCGGTTTCCAGTTTTTTT 20
 CCAGAGTCCATGTTGTTGGCCAGCCAGGAGGGGGTGAACCTTGAGACCCCTCCTCCGATCGTGG
 ATTCCCCCGATCCGCCGAGCTGACTAGGCAGCCCGAGCGCTGTGCGGGACCTGAGACTATGCC
 CCAGCTGCTACCTGAGGTGATCGATCTACCTGTAATGAGTCTGGTTTTCCACCCAGCGAGGATG
 AGGACGAAGAGGGTGAGCAGTTTGTGTTAGATTCTGTGGAACAACCCGGGCGAGGATGCAGGT
 CTTGTCAATATCACCGGAAAAACACAGGAGACTCCCAGATTATGTGTTCTCTGTGTTATATGAAG
 ATGACCTGTATGTTTATTTACAGTAAGTTTATCATCTGTGGGCAGGTGGGCTATAGTGTGGGTGG
 TGGTCTTTGGGGGGTTTTTAATATATGTCAGGGGTTATGCTGAAGACTTTTTTTATTGTGATTTTT
 AAAGGTCCAGTGTCTGAGCCCAGCAAGAACCTGAACCGGAGCCTGAGCCTTCTCGCCCCAGGA
 GAAAGCCTGTAATCTTAACTAGACCCAGCGCACCGGTAGCGAGAGGCCTCAGCAGCGCGGAGA 30
 CCACCGACTCCGGTGCTTCCCTCATCACCCCGGAGATTCACCCCTGGTGCCCTGTGTCCCGTT
 AAGCCCGTTGCCGTGAGAGTCAGTGGGCGGCGGTCTGCTGTGGAGTGCATTGAGGACTTGCTTT
 TTGATTCACAGGAACCTTTGGACTTGAGCTTGAAACGCCCCAGGCATTAAACCTGGTCACCTGG
 ACTGAATGAGTTGACGCCTATGTTTGCTTTTGAATGACTTAATGTGTATAGATAATAAAGAGTGA
 GATAATGTTTTAATTGCATGGTGTGTTTAACTTGGGCGGAGTCTGCTGGGTATATAAGCTTCCCT
 GGGCTAAACTTGGTTACACTTGACCTCATGGAGGCCTGGGAGTGTTTGGAGA ACTTTGCCGGAG
 TTCGTGCCTTGCTGGACGAGAGCTCTAACAATACCTCTTGGTGGTGGAGGTATTTGTGGGGCTCT
 CCCCAGGGCAAGTTAGTTTTGTAGAATCAAGGAGGATTACAAGTGGGAATTTGAAGAGCTTTTGA
 AATCCTGTGGTGAGCTATTGGATTCTTTGAATCTAGGCCACCAGGCTCTCTTCCAGGAGAAGGTC
 ATCAGGACTTTGGATTTTTCCACACCGGGGCGCATTGCAGCCGCGGTTGCTTTTCTAGCTTTTTTG 40
 AAGGATAGATGGAGCGAAGAGACCCACTTGAGTTCGGGCTACGTCCTGGATTTTCTGGCCATGC
 AACTGTGGAGAGCATGGATCAGACACAAGAACAGGCTGCAACTGTTGTCTTCCGTCCGCCGTT
 GCTGATTCCGGCGGAGGAGCAACAGGCCGGGTCAGAGGACCGGGCCCGTCGGGATCCGGAGGA
 GAGGGCACCGAGGCCGGGCGAGAGGAGCGCGCTGAACCTGGGAACCGGGCTGAGCGGCCATCC

ACATCGGGAGTGAATGTCGGGCAGGTGGTGGATCTTTTTCCAGAAGTGCGGCGGATTTTACTA
 TTAGGGAGGATGGGCAATTTGTTAAGGGTCTTAAGAGGGAGAGGGGGCTTCTGAGCATAACG
 AGGAGGCCAGTAATTTAGCTTTTAGCTTGATGACCAGACACCGTCCAGAGTGCATCACTTTTCAG
 CAGATTAAGGACAATTGTGCCAATGAGTTGGATCTGTTGGGTCAGAAGTATAGCATAGAGCAGC
 TGACCACTTACTGGCTGCAGCCGGGTGATGATCTGGAGGAAGCTATTAGGGTGTATGCTAAGGT
 GGCCTGCGGCCCGATTGCAAGTACAAGCTCAAGGGGCTGGTGAATATCAGGAATTGTTGCTAC
 ATTTCTGGCAACGGGGCGGAGGTGGAGATAGAGACCGAAGACAGGGTGGCTTTCAGATGCAGC
 ATGATGAATATGTGGCCGGGGGTGCTGGGCATGGACGGGGTGGTGATTATGAATGTGAGGTTCA
 CGGGGCCCAACTTTAACGGCACGGTGTTTTTGGGGAACACCAACCTGGTCCTGCACGGGGTGAG 10
 CTTCTATGGGTTTAAACAACACCTGTGTGGAGGCTGGACCGATGTGAAGGTCCGCGGTTGCGCCT
 TTTATGGATGTTGGAAGGCCATAGTGAGCCGCCCTAAGAGCAGGAGTTCCATTAAGAAATGCTT
 GTTTGAGAGGTGCACCTTGGGGATCCTGGCCGAGGGCAACTGCAGGGTGCGCCACAATGTGGCC
 TCCGAGTGCGGTTGCTTCATGCTAGTCAAGAGCGTGGCGGTAATCAAGCATAATATGGTGTGCG
 GCAACAGCGAGGACAAGGCCTCACAGATGCTGACCTGCACGGATGGCAACTGCCACTTGCTGAA
 GACCATCCATGTAACCAGCCACAGCCGGAAGGCCTGGCCCGTTCGAGCACAACCTTGCTGACC
 CGTGCTCCTTGATCTGGCAACAGGCGGGGGTGTTCCTGCCCTATCAATGCAACTTTAGTCA
 CACCAAGATCTTGCTAGAGCCCAGAGCATGTCCAAGGTGAACTTGAACGGGGTGTGACATG
 ACCATGAAGATCTGGAAGGTGCTGAGGTACGACGAGACCAGGTCCCAGTGCAGACCCTGCGAG 20
 TGCGGGGGCAAGCATATGAGGAACCAGCCCGTGTGCTGGATGTGACCGAGGAGCTGAGGACA
 GACCACTTGGTTCTGGCCTGCACCAGGGCCGAGTTTGGTTCTAGCGATGAAGACACAGATTGAG
 GTGGGTGAGTGGGCGTGGCCTGGGGTGGTCATGAAAATATATAAGTTGGGGGTCTTAGGGTCTC
 TTTATTTGTGTTGCAGAGACCGCCGAGCCATGAGCGGGAGCAGCAGCAGCAGCAGTAGCAGCA
 GCGCCTTGGATGGCAGCATCGTGAGCCCTTATTTGACGACGCGGATGCCCCACTGGGCCGGGGT
 GCGTCAGAATGTGATGGGCTCCAGCATCGACGGCCGACCCGTCTGCCCGCAAATTCGCCACG
 CTGACCTATGCGACCGTTCGCGGGGACGCCGTTGGACGCCACCGCCGCCGCCGCCACCGCAG
 CCGCCTCGGCCGTGCGCAGCCTGGCCACGGACTTTGCATTCTGGGACCACTGGCGACAGGGGC
 TACTTCTCGGGCCGCTGCTGCCGCCGTTTCGCGATGACAAGCTGACCGCCCTGCTGGCGCAGTTGG 30
 ATGCGCTTACTCGGGAACCTGGGTGACCTTTCTCAGCAGGTCATGGCCCTGCGCCAGCAGGTCTCC
 TCCCTGCAAGCTGGCGGGAATGCTTCTCCACAAATGCCGTTTAAAGATAAATAAAACCAGACTC
 TGTTTGGATTAAAGAAAAGTAGCAAGTGCATTGCTCTCTTTATTTTCATAATTTCCGCGCGGAT
 AGGCCCTAGACCAGCGTCTCGGTCGTTGAGGGTGCGGTGTATCTTCTCCAGGACGTGGTAGAG
 GTGGCTCTGGACGTTGAGATACATGGGCATGAGCCCGTCCCAGGGGTGGAGGTAGCACCCTGC
 AGAGCTTCATGCTCCGGGGTGGTGTGTAGATGATCCAGTCGTAGCAGGAGCGCTGGGCATGGT
 GCCTAAAAATGTCCTTACGACGAGGCCGATGGCCAGGGGGAGGCCCTTGGTGTAAAGTGTTTAC
 AAAACGGTTAAGTTGGGAAGGGTGCATTCGGGGAGAGATGATGTGCATCTTGGACTGTATTTTT
 AGATTGGCGATGTTTCCGCCAGATCCCTTCTGGGATTCATGTTGTGCAGGACCACCAGTACAGT 40
 GTATCCGGTGCACCTTGGGGAATTTGTCATGCAGCTTAGAGGGAAAAGCGTGAAGAAGTGGAG
 ACGCCTTTGTGGCCTCCAGATTTTCCATGCATTTCGTCCATGATGATGGCAATGGGCCCGCGGGA
 GGCAGCTTGGGCAAAGATATTTCTGGGGTCGCTGACGTCGTAGTTGTGTTCCAGGGTGAGGTCG
 TCATAGGCCATTTTACAAAGCGCGGGCGGAGGGTGCCCGACTGGGGGATGATGGTCCCCTCTG
 GCCCTGGGGCGTAGTTGCCCTCGCAGATCTGCATTTCCAGGCCTTAATCTCGGAGGGGGGAAT

CATATCCACCTGCGGGGCGATGAAGAAAACGGTTTCCGGAGCCGGGGAGATTAACCTGGGATGA
 GAGCAGGTTTCTAAGCAGCTGTGATTTTCCACAACCGGTGGGCCATAAATAACACCTATAACC
 GGTTGCAGCTGGTAGTTTAGAGAGCTGCAGCTGCCGTCGTCCCGAGGAGGGGGGCCACCTCGT
 TGAGCATGTCCCTGACGCGCATGTTCTCCCCACCAGATCCGCCAGAAGGCGCTCGCCGCCAG
 GGACAGCAGCTCTTGCAAGGAAGCAAAGTTTTTCAGCGGCTTGAGGCCGTCCGCCGTGGGCATG
 TTTTTCAGGGTCTGGCTCAGCAGCTCCAGGCGGTCCCAGAGCTCGGTGACGTGCTCTACGGCATE
 TCTATCCAGCATAATCTCCTCGTTTCGCGGGTTGGGGCGACTTTCGCTGTAGGGCACCAAGCGGTG
 GTCGTCCAGCGGGGCCAGAGTCATGTCCTTCCATGGGCGCAGGGTCTCGTCAGGGTGGTCTGG
 GTCACGGTGAAGGGGTGCGCTCCGGGCTGAGCGCTTGCCAAGGTGCGCTTGAGGCTGGTTCTGC
 TGGTGCTGAAGCGCTGCCGGTCTTCGCCCTGCGCGTCGGCCAGGTAGCATTTGACCATGGTGTC
 TAGTCCAGCCCCTCCGCGGCGTGTCCCTTGGCGCGCAGCTTGCCCTTGAGGTTGGCGCCGCACG
 AGGGGCAGAGCAGGCTCTTGAGCGCGTAGAGCTTGGGGGCGAGGAAGACCGATTCCGGGGGAGT
 AGGCGTCCGCGCCGACACCGGTCTCGCACTCCACCAGCCAGGTGAGCTCGGGGCG
 CGCCGGGTCAAAAACCAGGTTTCCCCATGCTTTTTGATGCGTTTCTTACCTCGGGTCTCCATGA
 GGTGGTGTCCCGCTCGGTGACGAAGAGGCTGTCCGTGTCTCCGTAGACCGACTTGAGGGGTCT
 TTTCTCCAGGGGGTCCCTCGGTCTTCTCGTAGAGGAACTCGGACCACTCTGAGACGAAGGCC
 CGCGTCCAGGCCAGGACGAAGGAGGCTATGTGGGAGGGGTAGCGGTCGTTGTCCACTAGGGGG
 TCCACCTTCTCCAAGGTGTGAAGACACATGTCGCCTTCTCGGCGTCCAGGAAGGTGATTGGCTT
 GTAGGTGTAGGCCACGTGACCGGGGGTTCCTGACGGGGGGTATAAAAGGGGGTGGGGGCGCG
 CTCGTGCTACTCTTCCGCATCGCTGTCTGCGAGGGCCAGCTGCTGGGGTGAGTATCCCTCT
 CGAAGGCGGGCATGACCTCCGCGCTGAGGTTGTCAGTTTCCAAAACGAGGAGGATTTGATGTT
 CACCTGTCCCGAGGTGATACCTTTGAGGGTACCCGCGTCCATCTGGTCAGAAAACACGATCTTTT
 TATTGTCCAGCTTGGTGGCGAACGACCCGTAGAGGGCGTTGGAGAGCAGCTTGGCGATGGAGCG
 CAGGGTCTGGTTCTTGTCCCTGTCGGCGCGCTCCTTGCCGCGATGTTGAGCTGCACGTA
 CTCGC
 GCGCGACGCAGCGCCACTCGGGGAAGACGGTGGTGGCGCTCGTCCGGCCACCAGGCGCACGCGCC
 AGCCGCGGTTGTGCAGGGTGACCAGGTCCACGCTGGTGGCGACCTCGCCGCGCAGGCGCTCGTT
 GGTCCAGCAGAGACGGCCGCCCTTGCGCGAGCAGAAGGGGGCAGGGGGTTCGAGCTGGGTCTC
 GTCCGGGGGTCCGCGTCCACGGTGA
 AAAACCCCGGGGCGCAGGCGCGCGTCAAGTAGTCTATC
 TTGCAACCTTGCATGTCCAGCGCCTGCTGCCAGTCGCGGGCGGCGAGCGCGCGCTCGTAGGGGT
 TGAGCGGCGGGCCCCAGGGCATGGGGTGGGTGAGTGCGGAGGCGTACATGCCGCAGATGTCAT
 AGACGTAGAGGGGCTCCCGCAGGACCCGATGTAGGTGGGGTAGCAGCGGCCCGCGGATGC
 TGCGCGCACGTAGTCATACAGCTCGTGCAGGGGGCGAGGAGTCCGGGGCCAGGTTGGTGC
 GGGCGGGGCGCTCCGCGCGGAAGACGATCTGCCTGAAGATGGCATGCGAGTTGGAAGAGATGG
 TGGGGCGCTGGAAGACGTTGAAGCTGGCGTCCTGCAGGCCGACGGCGTCGCGCACGAAGGAGG
 CGTAGGAGTCGCGCAGCTTGTGTACCAGCTCGGCGGTGACCTGCACGTCGAGCGCGCAGTAGTC
 GAGGGTCTCGCGGATGATGTCATATTTAGCCTGCCCTTCTTTTTCCACAGCTCGCGGTTGAGGA
 CAAACTCTTCGCGGTCTTTCCAGTACTCTTGGATCGGGAAACCGTCCGGTCCGAACGGTAAGAG
 CCTAGCATGTAGAACTGGTTGACGGCCTGGTAGGCGCAGCAGCCCTTCTCCACGGGGAGGGCGT
 AGGCCTGCGCGGCTTGCAGGCGAGGTGTGGGTGAGGGCGAAGGTGTCCCTGACCATGACTTT
 GAGGTA
 CTGGTGTGAAGTCGGAGTCGTGCGAGCCGCCCGCTCCAGAGCGAGAAGTCGGTGC
 CGCTTCTTGAGCGGGGGTGGGCAGAGCGAAGGTGACATCGTTGAAGAGGATTTTGCCCGCGC

10

20

30

40

GGGGCATGAAGTTGCGGGTATGCGGAAGGGCCCCGGCACTTCAGAGCGGTTGTTGATGACCTG
GGCGGCGAGCACGATCTCGTTCGAAGCCGTTGATGTTGTGGCCCACGATGTAGAGTTCCAGGAAG
CGGGGCCGGCCCTTTACGGTGGGCAGCTTCTTTAGCTCTTCGTAGGTGAGCTCCTCGGGCGAGGC
GAGGCCGTGCTCGGCCAGGGCCCAGTCCGCGAGGTGCGGGTTGTCTCTGAGGAAGGACTTCCAG
AGGTCGCGGGCCAGGAGGGTCTGCAGGCGGTCTCTGAAGGTCTGAACTGGCGGCCACGGCCA
TTTTTTCGGGGGTGATGCAGTAGAAGGTGAGGGGGTCTTGCTGCCAGCGGTCCCAGTCGAGCTG
CAGGGCGAGGTCGCGCGCGGGTACCAGGCGCTCGTCGCCCCGAATTCATGACCAGCATG
AAGGGCACGAGCTGCTTCCGAAGGCCCCCATCCAAGTGTAGGTCTCTACATCGTAGGTGACAA
AGAGGCGCTCCGTGCGAGGATGCGAGCCGATCGGGAAGAACTGGATCTCCCGCCACCAGTTGG
AGGAGTGGCTGTTGATGTGGTGGAAAGTAGAAGTCCCGTCGCCGGGCCGAACACTCGTGCTGGCT
TTTGTAAGCGAGCGCAGTACTGGCAGCGCTGCACGGGCTGTACCTCATGCACGAGATGCACC
TTTCGCCCGCGCACGAGGAAGCCGAGGGGAAATCTGAGCCCCCGCCTGGCTCGCGGCATGGCT
GGTCTCTTCTACTTTGGATGCGTGTCCGTCTCCGTCTGGCTCCTCGAGGGGTGTTACGGTGGAG
CGGACCACCACGCCGCGGAGCCGAGGTCCAGATATCGGCGCGCGGCGGTCCGAGTTTGATGA
CGACATCGCGCAGCTGGGAGCTGTCCATGGTCTGGAGCTCCCGCGGCGGCGGAGGTCAGCCGG
GAGTTCTTGCAGGTTACCTCGCAGAGTCGGGCCAGGGCGCGGGGCAGGTCTAGGTGGTACCTG
ATCTCTAGGGGCGTGTGGTGGCGGCGTCGATGGCTTGCAGGAGCCCGCAGCCCCGGGGGGCGA
CGACGGTGCCCCGCGGGGTGGTGGTGGTGGTGGCGGTGCAGCTCAGAAGCGGTGCCGCGGGCG
GGCCCCCGGAGGTAGGGGGGGCTCCGGTCCCGCGGGCAGGGGCGGCAGCGGCACGTCCGGCGTG
GAGCGCGGGCAGGAGTTGGTGTGTGCCCGAGGTTGCTGGCGAAGGCGACGACGCGGCGGTT
GATCTCCTGGATCTGGCGCCTCTGCGTGAAGACGACGGCCCCGGTGAGCTTGAACCTGAAAGAG
AGTTCGACAGAATCAATCTCGGTGTCATTGACCGCGGCTGGCGCAGGATCTCCTGCACGTCTCC
CGAGTTGTCTTGGTAGGCGATCTCGCCATGAACTGCTCGATCTCTCCTCCTGGAGGTCTCCGC
GTCCGGCGCGTTCCACGGTGGCCGCCAGGTGCTTGGAGATGCGCCCCATGAGCTGCGAGAAGGC
GTTGAGTCCGCCCTCGTTCCAGACTCGGCTGTAGACCACGCCCCCTGGTCATCGCGGGCGCGCA
TGACCACCTGCGCGAGGTTGAGCTCCACGTGCCGCGGAAGACGGCGTAGTTGCGCAGACGCTG
GAAGAGGTAGTTGAGGGTGGTGGCGGTGTGCTCGGCCACGAAGAAGTTCATGACCCAGCGGGC
CAACGTGGATTCGTTGATGTCCCCAAGGCCTCCAGCCGTTCCATGGCCTCGTAGAAGTCCACGG
CGAAGTTGAAAACTGGGAGTTGCGCGCCGACACGGTCAACTCCTCCTCCAGAAGACGGATGAG
CTCGGCGACGGTGTGCGGCACCTCGCGCTCGAAGGCTATGGGGATCTCTCCTCCGCTAGCATCA
CCACCTCCTCCTCCTCCTCCTTCTGGCACTTCCATGATGGCTTCTCCTCCTTTCGGGGGGTGGCG
GCGGCGGCGGTGGGGGAGGGGGCGCTCTGCGCCGGCGGCGGCGCACCGGGAGGCGGTCCACGA
AGCGCGGATCATCTCCCCGCGGCGGCGGCATGGTCTCGGTGACGGCGCGGCCGTTTCCCCG
GGGGCGCAGTTGGAAGACCCGCCGACATCTGGTGTGGGGCGGTTGGCCGTGAGGCAGCGA
GACGGCGCTGACGATGCATCTCAACAATTGCTGCGTAGGTACGCCGCCGAGGGACCTGAGGGAG
TCCATATCCACCGGATCCGAAAACCTTTCGAGGAAGGCGTCTAACCAGTCGACGTCGCAAGGTA
GGCTGAGCACCGTGGCGGGCGGCGGGGGGTGGGGGAGTGTCTGGCGGAGGTGCTGCTGATGA
TGTAATTGAAGTAGGCGGACTTGACACGGCGGATGGTGCACAGGAGCACCATGTCTTGGGTCC
GGCCTGCTGGATGCGGAGGCGGTCCGCTATGCCCCAGGCTTCGTTCTGGCATCGGCGCAGGTCC
TTGTAGTAGTCTTGCATGAGCCTTTCACCGGCACCTCTTCTCCTCCTCCTTCTGCTTCTTCCATGT
CTGCTTCGGCCCCGGGGCGGCGCCCGCCCCCTGCCCCCATGCGCGTGACCCCGAACCCCTG

10

20

30

40

AGCGGTTGGAGCAGGGCCAGGTCGGCGACGACGCGCTCGGCCAGGATGGCCTGCTGCACCTGC
 GTGAGGGTGGTTTTGGAAGTCATCCAAGTCCACGAAGCGGTGGTAGGCGCCCGTGTGATGGTGT
 AGGTGCAGTTGGCCATGACGGACCAGTTGACGGTCTGGTGGCCCGGTTGCGACATCTCGGTGTA
 CCTGAGTCGCGAGTAGGCGCGGGAGTCAAGACGTAGTCGTTGCAAGTCCGCACCAGGTACTGG
 TAGCCCACCAGGAAGTGCGGGCGGCGGCTGGCGGTAGAGGGGCCAGCGCAGGGTGGCGGGGGCT
 CCGGGGGCCAGGTCTTCCAGCATGAGGCGGTGGTAGGCGTAGATGTACCTGGACATCCAGGTGA
 TACCCGCGGCGGTGGTGGAGGCGCGGGAAAGTCGCGCACCCGGTTCCAGATGTTGCGCAGGG
 GCAGAAAGTGCTCCATGGTAGGCGTGCTCTGTCCAGTCAGACGCGCGCAGTCGTTGATACTCTA
 GACCAGGGAAAACGAAAGCCGGTCAGCGGGCACTCTTCCGTGGTCTGGTGAATAGATCGCAAG
 GGTATCATGGCGGAGGGCCTCGGTTGAGCCCCGGGTCCGGGGCCGGACGGTCCGCCATGATCCA
 CGCGGTTACCGCCCGCGTGTGCAACCCAGGTGTGCGACGTCAGACAACGGTGGAGTGTTCCTTT
 TGCGGTTTTTCTGGCCGGGCGCCGGCGCCGCTAAGAGACTAAGCCGCGAAAGCGAAAGCAGTA
 AGTGGCTCGTCCCCGTAGCCGGAGGGATCCTTGCTAAGGGTTGCGTTGCGGCGAACCCCGGTT
 CGAATCCCGTACTCGGGCCGGCCGGACCCGCGGCTAAGGTGTTGGATTGGCCTCCCCCTCGTAT
 AAAGACCCCGCTTGGCGATTGACTCCGGACACGGGGACGAGCCCCTTTATTTTTGCTTTCCCCA
 GATGCATCCGGTGCTGCGGCAGATGCGCCCCCGCCCCAGCAGCAGCAACAACACCAGCAAGA
 GCGGCAGCAACAGCAGCGGGAGTCATGCAGGGCCCCCTACCCACCCTCGGCGGGCCGGCCAC
 CTCGGCGTCCGCGGCCGTGTCTGGCGCTGCGGGCGGCGGGGGGGCCGGCTGACGACCCCGAG
 GAGCCCCCGCGGCGCAGGGCCAGACTACTTGGACCTGGAGGAGGGCGAGGGCCTGGCGCGG
 CTGGGGGCGCCGTCTCCGAGCGCCACCCGCGGGTGCAGCTGAAGCGCGACTCGCGCGAGGCGT
 ACGTGCCTCGGCAGAACCTGTTCAAGGACCGCGCGGGCGAGGAGCCCGAGGAGATGCGGGACA
 GGAGGTTTCAGCGCAGGGCGGGAGCTGCGGCAGGGGCTGAACCGCGAGCGGCTGCTGCGCGAGG
 AGGACTTTGAGCCCGACGCGCGGACGGGATCAGCCCCGCGCGCGCACGTGGCGGCCGCCG
 ACCTGGTGACGGCGTACGAGCAGACGGTGAACCAGGAGATCAACTTCCAAAAGAGTTTCAACA
 ACCACGTGCGCACGCTGGTGGCGCGGAGGAGGTGACCATCGGGCTGATGCACCTGTGGGACTT
 TGTAAGCGCGCTGGTGCAGAACCCCAACAGCAAGCCTCTGACGGCGCAGCTGTTCTGATAGTG
 CAGCACAGCAGGGACAACGAGGCGTTTAGGGACGCGCTGCTGAACATCACCGAGCCCGAGGGT
 CGGTGGCTGCTGGACCTGATTAACATCCTGACAGAGCATAAGTGGTGCAGGAGCGCAGCCTGAGCC
 TGGCCGACAAGGTGGCGGCCATCAACTACTCGATGCTGAGCCTGGGCAAGTTTTACGCGCGCAA
 GATCTACCAGACGCCGTACGTGCCATAGACAAGGAGGTGAAGATCGACGGTTTTTACATGCGC
 ATGGCGCTGAAGGTGCTCACCTGAGCGACGACCTGGGCGTGTACCGCAACGAGCGCATCCACA
 AGGCCGTGAGCGTGAGCCGGCGGCGGAGCTGAGCGACCGGAGCTGATGCACAGCCTGCAGC
 GGGCGCTGGCGGGCGCCGGCAGCGGCGACAGGGAGGCGGAGTCTACTTCGATGCGGGGGCGG
 ACCTGCGCTGGGCGCCCAGCCGGCGGGCCCTGGAGGCCGCGGGGTCCGCGAGGACTATGACG
 AGGACGGCGAGGAGGATGAGGAGTACGAGCTAGAGGAGGGCGAGTACCTGGACTAAACCGCG
 GGTGGTGTTCGCGTAGATGCAAGACCCGAACGTGGTGGACCCGGCGCTGCGGGCGGCTCTGCA
 GAGCCAGCCGTCCGGCCTTAACTCCTCAGACGACTGGCGACAGGTCATGGACCGCATCATGTCC
 CTGACGGCGCGTAACCCGGACGCGTTCCGGCAGCAGCCGAGGCCAACAGGCTCTCCGCCATCC
 TGGAGGCGGTGGTGCCTGCGCGCTCGAACCCACGCACGAGAAGGTGCTGGCCATAGTGAACGC
 GCTGGCCGAGAACAGGGCCATCCGCCCGACGAGGCCGGGCTGGTGTACGACGCGCTGCTGCA
 GCGCGTGGCCCCGCTACAACAGCGGCAACGTGCAGACCAACCTGGACCGGCTGGTGGGGGACGT

10

20

30

40

GCGCGAGGCGGTGGCGCAGCGCGAGCGCGCGGATCGGCAGGGCAACCTGGGCTCCATGGTGGC
GCTGAATGCCTTCTGAGCACGCAGCCGGCCAACGTGCCGCGGGGGCAGGAAGACTACACCAA
CTTTGTGAGCGCGCTGCGGCTGATGGTGACCGAGACCCCCAGAGCGAGGTGTACCAGTCGGGC
CCGACTACTTCTTCCAGACCAGCAGACAGGGCCTGCAGACGGTGAACCTGAGCCAGGCTTTCA
AGAACCTGCGGGGGCTGTGGGGCGTGAAGGCGCCACCGGCGACCGGGCGACGGTGTCCAGCC
TGCTGACGCCAACTCGCGCTGCTGCTGCTGATCGCGCCGTTACGGACAGCGGCAGCGT
GTCCCGGGACACCTACCTGGGGACCTGCTGACCTGTACCGCGAGGCCATCGGGCAGGCGCAG
GTGGACGAGCACACCTTCCAGGAGATCACCAGCGTGAGCCGCGCGCTGGGGCAGGAGGACACG
AGCAGCCTGGAGGGGACTCTGAACTACCTGCTGACCAACCGGCGGCAGAAGATTCCCTCGCTGC
ACAGCCTGACCTCCGAGGAGGAGCGCATCTTGCCTACGTGCAGCAGAGCGTGAGCCTGAACT
GATGCGCGACGGGGTGACGCCAGCGTGGCGCTGGACATGACCGCGCGCAACATGGAACCGGG
CATGTACGCCGCGCACCGGCCTTACATCAACCGCTGATGGACTACCTGCATCGCGCGGCGGCC
GTGAACCCCGAGTACTTTACCAACGCCATCCTGAACCCGCACTGGCTCCCGCCCGCCGGTTCTA
CAGCGGGGGCTTCGAGTCCCGGAGACCAACGATGGCTTCTGTGGGACGACATGGACGACAG
CGTGTCTCCCGCGGCCCGCAGGCGCTGGCGGAAGCGTCCCTGCTGCGTCCCAAGAAGGAGGAG
GAGGAGGAGGCGAGTCGCCGCCGCGCAGCAGCGGCGTGGCTTCTGTCCGAGCTGGGGGCG
GCAGCCCGCGCGCCCCGGGTCCCTGGGCGGCAGCCCTTTCGAGCCTGGTGGGGTCTCTGC
ACAGCGAGCGCACACCCGCCCTCGGCTGCTGGGCGAGGACGAGTACCTGAATAACTCCCTGCT
GCAGCCGGTGCGGGAGAAAAACCTGCCTCCCGCCTTCCCAACAACGGGATAGAGAGCCTGGTG
GACAAGATGAGCAGATGGAAGACCTATGCGCAGGAGCACAGGGACGCGCCTGCGCTCCGGCCG
CCCACGCGGCCAGCGCCACGACCGGCAGCGGGGGCTGGTGTGGGATGACGAGGACTCCGCG
GACGATAGCAGCGTGTGGACCTGGGAGGGAGCGGCAACCCGTTTCGCGCACCTGCGCCCCCGCC
TGGGGAGGATGTTTTAAAAAAGCAAGAAGCATGATGCAAAAATTAATAAAAA
CTACCAAGGCCATGGCGACCGAGCGTTGGTTTCTTGTGTTCCCTTCAGTATGCGGCGCGGGCG
ATGTACCAGGAGGGACCTCCTCCCTTACGAGAGCGTGGTGGGCGCGGGCGGGCGGCCCT
CTTCTCCCTTTGCGTCGAGCTGCTGGAGCCGCGTACGTGCCTCCGCGCTACCTGCGGCCTACG
GGGGGAGAAACAGCATCCGTTACTCGGAGCTGGCGCCCCTGTTTCGACACCACCCGGGTGTACC
TGGTGGACAACAAGTCGGCGGACGTGGCCTCCCTGAACTACCAGAACGACCACAGCAATTTTTT
GACCACGGTCATCCAGAACAATGACTACAGCCCAGCGAGGCCAGCACCCAGACCATCAATCTG
GATGACCGGTCGCACTGGGGCGGCAGCTGAAAACCATCCTGCACACCAACATGCCAACGTGA
ACGAGTTCATGTTACCAATAAGTTCAAGGCGCGGGTGATGGTGTGCGGCTCGCACACCAAGGA
AGACCGGTGGAGCTGAAGTACGAGTGGGTGGAGTTCGAGCTGCCAGAGGGCAACTACTCCGA
GACCATGACCATTGACCTGATGAACAACGCGATCGTGGAGCACTATCTGAAAGTGGGCAGGCAG
AACGGGGTCTTGAGAGCGACATCGGGGTCAAGTTCGACACCAGGAACTTCCGCCTGGGGCTGG
ACCCCGTGACCGGGCTGGTTATGCCCGGGGTGTACACCAACGAGGCCTTCCATCCCGACATCAT
CCTGCTGCCCGGCTGCGGGGTGGACTTCACTTACAGCCGCTGAGCAACCTCCTGGGCATCCGC
AAGCGGCAGCCCTTCCAGGAGGGCTTACGATCACCTACGAGGACCTGGAGGGGGGCAACATC
CCGCGCTCCTCGATGTGGAGGCCTACCAGGATAGCTTGAAGGAAAATGAGGCGGGACAGGAG
GATACCGCCCCCGCCCTCCGCCCGCCGAGCAGGGCGAGGATGCTGCTGACACCGCGGCCG
CGGACGGGGCAGAGGCCGACCCGCTATGGTGGTGGAGGCTCCCGAGCAGGAGGAGGACATGA
ATGACAGTGCGGTGC GCGGAGACACCTTCGTCACCCGGGGGGAGGAAAAGCAAGCGGAGGCCG

10

20

30

40

AGGCCGCGGCCGAGGAAAAGCAACTGGCGGCAGCAGCGCGCGCGCGCGTGTGGCCGCGGCGG
 AGGCTGAGTCTGAGGGGACCAAGCCCGCCAAGGAGCCCGTGATTAAGCCCCTGACCGAAGATA
 GCAAGAAGCGCAGTTACAACCTGCTCAAGGACAGCACCAACACCGCGTACCGCAGCTGGTACCT
 GGCCTACAACCTACGGCGACCCGTCGACGGGGGTGCGCTCCTGGACCCTGCTGTGCACGCCGGAC
 GTGACCTGCGGCTCGGAGCAGGTGTAAGTGGTCGCTGCCCGACATGATGCAAGACCCCGTGACCT
 TCCGCTCCACGCGGCAGGTCAGCAACTTCCCAGTGGTGGGCGCCGAGCTGCTGCCCGTGCACTC
 CAAGAGCTTCTACAACGACCAGGCCGTCTACTCCCAGCTCATCCGCCAGTTCACCTCTCTGACCC
 ACGTGTTCAATCGCTTCTCTGAGAACCAGATTCTGGCGCGCCCGCCCGCCCCACCATCACCACC
 GTCAGTGAAAACGTTCTGCTCTCACAGATCACGGGACGCTACCGCTGCGCAACAGCATCGGAG
 GAGTCCAGCGAGTGACCGTTACTGACGCCAGACGCCGCACCTGCCCTACGTTTACAAGGCCTT
 GGGCATAAGTCTCGCCGCGCGTCTTTCCAGCCGCACTTTTTGAGCAACACCACCATCATGTCCAT
 CCTGATCTCACCCAGCAATAACTCCGGCTGGGGACTGCTGCGCGCGCCAGCAAGATGTTTCGGA
 GGGGCGAGGAAGCGTTCGAGCAGCACCCCGTGGCGGTGCGCGGGCACTTCCGCGCCCCCTGGG
 GAGCGCACAAACGCGGCCGCGCGGGGCGCACACCAGTGGACGACGCCATCGACTCGGTGGTGG
 AGCAGGCGCGCAACTACAGGCCCGCGGTCTCTACCGTGGACGCGGCCATCCAGACCGTGGTGGC
 GGGCGCGCGGGTACGCCAAGCTGAAGAGCCCGGAAGCGCGTGGCCCGCCGCCACCGCCG
 CCGACCCGGGGCCCGCCCAAACGCGCCGCGCGGCCCTGTTTCGCCGGGCCAAGCGCACGGGC
 CGCCGCGCCGCCATGAGGGCCGCGCGCCGCTTGGCCCGCGGCATCACCGCCGCCACCATGGCCC
 CCCGTACCCGAAGACGCGCGGCCGCGCCGCGCCGCGCCGCGCCATCAGTGACATGGCCAGCAGGCG
 CCGGGGCAACGTGTAAGTGGTGGCGACTCGGTGACCGGCACGCGCGTGGCCGTGCGCTTCCGC
 CCCCCGCGGACTTGAGATGATGTGAAAAACAACACTGAGTCTCCTGCTGTTGTGTGTATCCCA
 GCGGCGCGCGCGCGCAGCGTCATGTCCAAGCGCAAAATCAAAGAAGAGATGCTCCAGGTGCG
 TCGCGCCGGAGATCTATGGGCCCCGAAGAAGGAAGAGCAGGATTCGAAGCCCCGCAAGATAA
 AGCGGGTCAAAAAGAAAAAGAAAGATGATGACGATGCCGATGGGGAGGTGGAGTTCCTGCGCG
 CCACGGCGCCAGGCGCCCGGTGCAAGTGGAAAGGGCCGGCGCGTAAAGCGCGTCTGCGCCCCG
 GCACCGCGGTGGTCTTACGCCCGCGAGCGCTCCACCCGGACTTTCAAGCGCGTCTATGACGA
 GGTGTACGGCGACGAAGACCTGCTGGAGCAGGCCAACGAGCGCTTCGGAGAGTTTGCTTACGGG
 AAGCGTCAGCGGGCGCTGGGGAAGGAGGACCTGCTGGCGCTGCCGCTGGACCAGGGCAACCCC
 ACCCCAGTCTGAAGCCCGTGACCCTGCAGCAGGTGCTGCCGAGCAGCGCACCCCTCCGAGGCGA
 AGCGGGTCTGAAGCGCGAGGGCGGCGACCTGGCGCCACCGTGCAGCTCATGGTGCCCAAGC
 GGCAGAGGCTGGAGGATGTGCTGGAGAAAATGAAAGTAGACCCCGTCTGCAGCCGGACATCA
 GGGTCCGCCCCATCAAGCAGGTGGCGCCGGGCTCGGCGTGCAGACCGTGGACGTGGTCATCCC
 CACCGGCAACTCCCCCGCCGCCACCCTACCGCTGCCTCCACGGACATGGAGACACAGACC
 GATCCCGCCGAGCCGAGCCGAGCCGCCGCGGACCTCCTCGGCGGAGGTGCAGACGGACC
 CCTGGCTGCCCGCGGATGTGAGTCCCCGCGCGCGTCCGCGGGCGCAGGAAGTACGGCGCCGC
 CAACGCGTCTGCCCAGTACGCTTGCATCCTTCCATCGCGCCACCCCGGCTACCGAGGCT
 ATACCTACCGCCCGCAAGAGCCAAGGGTTCCACCCCGCGTCCCCCGCGACGCGCCGCCGCCAC
 CACCCCGCGCCGCCGCGCAGACGCCAGCCCGCACTGGCTCCAGTCTCCGTGAGGAAAGTGGCG
 CGCGACGGACACACCCTGGTGTGCCCAGGGCGCGCTACCACCCAGCATCGTTTAAAAGCCTG
 TTGTGGTTCTTGAGATATGGCCCTCACTTGGCGCCTCCGTTTCCCAGTGGCCGGGATACCGAGGA
 GGAAGATCGCGCCGAGGAGGGTCTGGCCGCCGCGGCTGAGCGGAGGCAGCCGCCGCGCG

10

20

30

40

CACCGGCGGCGACGCGCCACCAGCCGACGCATGCGCGGCGGGGTGCTGCCCTGTTAATCCCC
TGATCGCCGCGGCGATCGGCGCCGTGCCCGGATCGCCTCCGTGGCCTTGCAAGCGTCCCAGAG
GCATTGACAGACTTGCAAACCTTGCAAATATGGAAAAAAAAAACCCAATAAAAAAGTCTAGACTC
TCACGCTCGCTTGGTCTGTGACTATTTTGTAGAATGGAAGACATCAACTTTGCGTCGCTGGCCC
CGCGTCACGGCTCGCGCCCGTTCTGGGACACTGGAACGATATCGGCACCAGCAACATGAGCGG
TGGCGCCTCAGTTGGGGCTCTCTGTGGAGCGGCATTAAGATATCGGGTCTGCCGTTAAAAATT
ACGGCTCCCGGGCCTGGAACAGCAGCACGGGCCAGATGTTGAGAGACAAGTTGAAAGAGCAGA
ACTTCCAGCAGAAGGTGGTGGAGGGCCTGGCCTCCGGCATCAACGGGGTGGTGGACCTGGCCAA
CCAGGCCGTGCAGAATAAGATCAACAGCAGACTGGACCCCCGGCCCGCGTGGAGGAGGTGCC
GCCGGCGCTGGAGACGGTGTCCCCGATGGGCGTGGCGAGAAGCGCCCGCGGCCCGATAGGGA
AGAGACCACTCTGGTCACGCAGACCGATGAGCCGCCCGTATGAGGAGGCCCTGAAGCAAGG
TCTGCCACCACGCGGCCATCGCGCCATGGCCACCGGGTGGTGGGCCGCCACACCCCCGCC
ACGCTGGACTTGCTCCGCCCGCGATGTGCCGACGAGCAGAAGCGGCACAGCCGGGCCCGC
CCGCGACCGCTCCCGTTCTCCGCCGTCCTCTGCGCCGCGCGGCCAGCGCCCCCGCGGGGG
GGTTCGCGAGGCACGGCAACTGGCAGAGCACGCTGAACAGCATCGTGGGTCTGGGGTTCGGGTC
CGTGAAGCGCCCGGATGCTACTGAATAGCTTAGCTAACGTGTTGTATGTGTGTATGCGCCCTAT
GTCGCCGCCAGAGGAGCTGTGAGTCGCCCGCTTCGCGCGCCACCACCACCGCCACTCCGCC
CCTCAAGATGGCGACCCCATCGATGATGCCGACGTGGTCGTACATGCACATCTCGGGCCAGGAC
GCCTCGGAGTACCTGAGCCCCGGGCTGGTGCAGTTCGCCCGCGCCACCGAGAGCTACTTCAGCC
TGAGTAACAAGTTTAGGAACCCACGGTGGCGCCACGCACGATGTGACCACCGACCGGTCTCA
GCGCCTGACGCTGCGGTTCAATCCCGTGGACCGGAGGACACCGCGTACTCGTACAAGGCGCGG
TTCACCCTGGCCGTGGGCGACAACCGCGTGTGGACATGGCCTCCACCTACTTTGACATCCGCGG
GGTGTGACCGGGTCCCACTTTCAAGCCCTACTCTGGCACCGCCTACAACCTCCCTGGCCCCCA
AGGGCGCTCCCAACTCCTGCGAGTGGGAGCAAGAGGAAACTCAGGCAGTTGAAGAAGCAGCAG
AAGAGGAAGAAGAAGATGCTGACGGTCAAGCTGAGGAAGAGCAAGCAGCTACCAAAAAGACT
CATGTATATGCTCAGGCTCCCCTTTCTGGCGAAAAAATTAGTAAAGATGGTCTGCAATAGGAA
CGGACGCTACAGCTACAGAACAAAAACCTATTTATGCAGACCCTACATTCCAGCCCGAACCCCA
AATCGGGGAGTCCCAGTGGAAATGAGGCAGATGCTACAGTCGCCGCGGTAGAGTGCTAAAGAA
ATCTACTCCCATGAAACCATGCTATGGTTCCTATGCAAGACCCACAAATGCTAATGGAGGTCAG
GGTGTACTAACGGCAAATGCCAGGGACAGCTAGAATCTCAGGTTGAAATGCAATTCTTTTCAA
CTTCTGAAAACGCCCGTAACGAGGCTAACAACTTACAGCCCAAATTGGTGCTGTATAGTGAGGA
TGTGCACATGGAGACCCCGGATACGCACCTTTCTTACAAGCCCGCAAAAAGCGATGACAATTCA
AAAATCATGCTGGGTCAGCAGTCCATGCCAACAGACCTAATTACATCGGCTTACAGAGCAACT
TTATCGGCCTCATGTATTACAATAGCACTGGCAACATGGGAGTGCTTGCAGGTCAGGCCTCTCAG
TTGAATGCAGTGGTGGACTTGCAAGACAGAAACACAGAACTGTCTACCAGCTCTTGCTTGATT
CCATGGGTGACAGAACCAGATACTTTTCCATGTGGAATCAGGCAGTGGACAGTTATGACCCAGA
TGTTAGAATTATTGAAAATCATGGAACCTGAAGACGAGCTCCCAACTATTGTTTCCCTCTGGGTG
GCATAGGGGTAACGACACTTACCAGGCTGTTAAAACCAACAATGGCAATAACGGGGGCCAGG
TGACTTGGACAAAAGATGAAACTTTTGCAGATCGCAATGAAATAGGGGTGGGAAACAATTTCCG
TATGGAGATCAACCTCAGTGCCAACCTGTGGAGAACTTCCGTACTCCAACGTGGCGCTGTAC
CTACCAGACAAGCTTAAGTACAACCCCTCCAATGTGGACATCTCTGACAACCCCAACACCTACG

10

20

30

40

ATTACATGAACAAGCGAGTGGTGGCCCCGGGGCTGGTGGACTGCTACATCAACCTGGGCGCGCG
CTGGTCGCTGGACTACATGGACAACGTC AACCCTTCAACCACCACCGCAATGCGGGCCTGCGC
TACCGCTCCATGCTCCTGGGCAACGGGCGCTACGTGCCCTTCCACATCCAGGTGCCCCAGAAGTT
CTTTGCCATCAAGAACCTCCTCCTCCTGCCGGGCTCCTACACCTACGAGTGGAACCTCAGGAAGG
ATGTCAACATGGTCCTCCAGAGCTCTCTGGGTAACGATCTCAGGGTGGACGGGGCCAGCATCAA
GTTTCGAGAGCATCTGCCTCTACGCCACCTTCTTCCCCATGGCCCACAACACGGCCTCCACGCTCG
AGGCCATGCTCAGGAACGACACCAACGACCAGTCCTTCAATGACTACCTCTCCGCCGCCAACAT
GCTCTACCCCATACCCGCCAACGCCACCAACGTCCCATCTCCATCCCCTCGCGCAACTGGGCGG
CCTTCCGCGGGCTGGGCCTTCAACCCGCCTCAAGACCAAGGAGACCCCTCCCTGGGCTCGGGATT
GACCCCTACTACACCTACTCGGGCTCCATTCCCTACCTGGACGGCACCTTCTACCTCAACCACAC
TTTCAAGAAGGTCTCGGTACCTTCGACTCCTCGGTGAGCTGGCCGGGCAACGACCGTCTGCTCA
CCCCAACGAGTTCGAGATCAAGCGCTCGGTGACGGGGAGGGCTACAACGTGGCCCAGTGCA
ACATGACCAAGGACTGGTTCCTGGTCCAGATGTGGCCAACTACAACATCGGCTACCAGGGCTT
CTACATCCCAGAGAGCTACAAGGACAGGATGTACTCCTTCTTCAGGAACCTCCAGCCCATGAGC
CGGCAGGTGGTGGACCAGACCAAGTACAAGGACTACCAGGAGGTGGGCATCATCCACCAGCAC
AACTCGGGCTTCGTGGGCTACCTCGCCCCACCATGCGCGAGGGACAGGCCTACCCCGCCA
ACTTCCCCTATCCGCTCATAGGCAAGACCGCGGTGACAGCATCACCCAGAAAAAGTTCCTCTG
CGACCGCACCCCTCTGGGCGCATCCCCTTCTCCAGCAACTTCATGTCCATGGGTGCGCTCTCGGACC
TGGGCCAGAACTTGTCTACGCCAACTCCGCCACGCCCTCGACATGACCTTCGAGGTGACCC
ATGGACGAGCCACCCTTCTCTATGTTCTGTTGGAAGTCTTTGACGTGGTCCGGGTCCACCAGCC
GCACCGCGGCGTCATCGAGACCGTGTACCTGCGTACGCCCTTCTCGGCCGGCAACGCCACCACC
TAAAGAAGCAAGCCGAGTCATCGCCGCTGCATGCCGTGGGTTCCACCAGCAAGAGCTCAG
GGCCATCGTCAGAGACCTGGGATGCGGGCCCTATTTTTTGGGCACCTTCGACAAGCGCTTCCCTG
GCTTTGTCTCCCCACACAAGCTGGCCTGCGCCATCGTCAACACGGCCGGCCGCGAGACCGGGGG
CGTGC ACTGGCTGGCCTTCGCTGGAACCCGCGCTCCAAAACATGCTTCCTCTTTGACCCCTTCG
GCTTTTCGGACCAGCGGCTCAAGCAAATCTACGAGTTCGAGTACGAGGGCTTGTGCGTCGAG
CGCCATCGCCTCCTCGCCCGACCGTGCATCACCTCGAAAAGTCCACCAGACCGTGCAGGGG
CCGACTCGGCCGCTGCGGTCTTCTGCTGCATGTTTCTGCACGCCTTTGTGCACTGGCCTCAG
AGTCCCATGGACCGCAACCCACCATGAACTTGCTGACGGGGGTGCCAACTCCATGCTCCAGA
GCCCCAGGTGAGCCCACCCTGCGCCGCAACCAGGAGCAGCTCTACAGCTTCTGGAGCGCCA
CTCGCCTTACTTCCGCCGCCACAGCGCACAGATCAGGAGGGCCACCTCCTTCTGCCACTTGCAAG
AGATGCAAGAAGGGTAATAACGATGTACACACTTTTTTTCTCAATAAATGGCATCTTTTTATTTA
TACAAGCTCTCTGGGGTATTCAATTTCCCACCACCACCCGCCGTTGTGCCATCTGGCTCTATTTAG
AAATCGAAAGGGTTCTGCCGGGAGTCGCCGTGCGCCACGGGCAGGGACACGTTGCGATACTGGT
AGCGGGTGCCCCACTTGAACCTCGGGCACCACCAGGCGAGGCAGCTCGGGGAAGTTTTCGCTCCA
CAGGCTGCGGGTACGACCAGCGCGTTCATCAGGTGCGGGCGCCGAGATCTTGAAGTCGCAGTTG
GGGCCGCCGCCCTGCGCGCGGAGTTGCGGTACACCGGGTTGCAGCACTGGAACACCAACAGCG
CCGGGTGCTTACGCTGGCCAGCACGCTGCGGTGCGGAGATCAGCTCGGCGTCCAGGTCCCTCCGC
GTTGCTCAGCGCGAACGGGGTTCATCTTGGGCACTTGC CGCCCCAGGAAGGGCGCGTGC CCGGT
TTCGAGTTGCAGTCGCAGCGCAGCGGATCAGCAGGTGCCCGTGC CCGGACTCGGCGTTGGGGT
ACAGCGCGCATGAAGGCCTGCATCTGGCGGAAGGCCATCTGGGCCTTGCGCCCTCCGAGAA

10

20

30

40

GGCTTCAACGAGCGCTCGGTGGCCGCCGCGCTGGCGGACATCATCTTTCCCGAGCGCCTGCTCA
AGACCCTGCAGCAGGGCCTGCCCGACTTCACCAGCCAGAGCATGCTGCAGAACTTCAGGACTTT
CATCTGGAGCGCTCGGGCATCCTGCCGGCCACTTGCTGCGCGCTGCCAGCGACTTCGTGCCCA
TCAAGTACAGGGAGTGCCCGCCCGCTCTGGGGCCACTGCTACCTCTTCCAGCTGGCCAACTA
CCTCGCCTACCACTCGGACCTCATGGAAGACGTGAGCGGCGAGGGCCTGCTCGAGTGCCACTGC
CGTGCAACCTCTGCACGCCCCACCGCTCTTAGTCTGCAACCCGAGCTGCTCAGCGAGAGTCA
GATTATCGGTACCTTCGAGCTGCAGGGTCCCTCGCCTGACGAGAAGTCCGCGGCTCCAGGGCTG
AACTCACTCCGGGGCTGTGGACTTCCGCCTACCTACGCAAATTTGTACCTGAGGACTACCACGC
CCACGAGATCAGGTTCTACGAAGACCAATCCCGCCCGCCAAGGCGGAGCTCACCGCCTGCGTC
ATCACCCAGGGGCACATCCTGGGCCAATTGCAAGCCATCAACAAAGCCCGCCGAGAGTTCTTGC
TGAAAAAGGGTCGGGGGGTGTACCTGGACCCCCAGTCCGGCGAGGAGCTAAACCCGCTACCCCC
GCCGCCGCCAGCAGCGGGACCTTGCTTCCAGGATGGCACCCAGAAAGAAGCAGCAGCCGC
CGCCGCCGCCGAGCCATACATGCTTCTGGAGGAAGAGGAGGAGGACTGGGACAGTCAGGCAG
AGGAGGTTTCGGACGAGGAGCAGGAGGAGATGATGGAAGACTGGGAGGAGGACAGCAGCCTA
GACGAGGAAGCTTCAGAGGCCGAAGAGGTGGCAGACGCAACACCATCGCCCTCGGTTCGAGCC
CCCTCGCCGGGGCCCCTGAAATCCTCCGAACCCAGCACCAGCGCTATAACCTCCGCTCCTCCGGC
GCCGGCGCCACCCGCCCGCAGACCCAACCGTAGATGGGACACCACAGGAACCGGGGTTCGGTAA
GTCCAAGTGCCCGCCGCCACCCGAGCAGCAGCAGCAGCAGCGCCAGGGCTACCGCTCGTGG
CGCGGGACAAGAACGCCATAGTCGCCTGCTTGCAAGACTGCGGGGGCAACATCTCTTTCGCCC
GCCGTTCTCTGCTATTCCACCACGGGGTTCGCTTTCCCGCAATGTCCTGCATTACTACCGTCATC
TCTACAGCCCCTACTGCAGCGGCGACCCAGAGGGCGGCAGCGGCAGCCACAGCGGCGACCACCA
CCTAGGAAGATATCCTCCGCGGGCAAGACAGCGGCAGCAGCGGCCAGGAGACCCGCGGCAGCA
GCGGGCGGAGCGGTGGGCGCACTGCGCCTCTCGCCCAACGAACCCCTCTCGACCCGGGAGCTCA
GACACAGGATCTTCCCCACTTTGTATGCCATCTTCCAACAGAGCAGAGGCCAGGAGCAGGAGCT
GAAAATAAAAAACAGATCTCTGCGCTCCCTCACCCGAGCTGTCTGTATCACAAAAGCGAAGAT
CAGCTTCGGCGCACGCTGGAGGACGCGGAGGCACTCTTCAGCAAATACTGCGCGCTCACTCTTA
AAGACTAGCTCCGCGCCCTTCTCGAATTTAGGCGGGAGAAAACACTACGTCATCGCCGGCCGCCGC
CCAGCCCGCCAGCCGAGATGAGCAAAGAGATTCCCACGCCATACATGTGGAGCTACCAGCCGC
AGATGGGACTCGCGGCGGGAGCGGCCAGGACTACTCCACCCGCATGAACTACATGAGCGCGG
GACCCACATGATCTCACAGGTCAACGGGATCCGCGCCAGCGAAACCAAATACTGCTGGAACA
GGCGGCCATACCGCCACGCCCCGCCATAATCTCAACCCCCGAAATTGGCCCGCCGCCCTCGTG
TACCAGAAACCCCTCCGCCACCACCGTACTACTTCCGCGTGACGCCAGGCCGAAGTCCAGA
TGACTAACTCAGGGGCGCAGCTCGCGGGCGGCTTTCGTCACGGGGCGCGGCCGCTCCGACCAGG
TATAAGACACCTGATGATCAGAGGCCGAGGTATCCAGCTCAACGACGAGTCGGTGAGCTCTTCG
CTCGGTCTCCGTCCGACGGAATTTCCAGCTCGCCGGATCCGGCCGCTCTTCGTTACGCCCCG
CCAGGCGTACCTGACTCTGCAGACCTCGTCCTCGGAGCCCCGCTCCGGCGGCATCGGAACCCCTC
CAGTTCGTGGAGGAGTTCGTGCCCTCGGTCTACTTCAACCCCTTCTCGGGACCTCCCGGACGCTA
CCCCGACCAGTTCATTCCGAACCTTGACGCGGTGAAGGACTCGGCGGACGGCTACGACTGAATG
TCAGGTGTCGAGGCAGAGCAGCTTCGCCTGAGACACCTCGAGCACTGCCGCCGCCACAAGTGCT
TCGCCCGCGGTTCTGGTGAGTTCTGCTACTTTACGCTACCCGAGGAGCATACCGAGGGGCCGGC
GCACGGCGTCCGCCTGACCACCCAGGGCGAGGTTACCTGTTCCCTCATCCGGGAGTTTACCCCTCC

10

20

30

40

GTCCCCTGCTAGTGGAGCGGGAGCGGGTCCCTGTGTCCTAACTATCGCCTGCAACTGCCCTAAC
 CCTGGATTACATCAAGATCTTTGCTGTCATCTCTGTGCTGAGTTTAATAAACGCTGAGATCAGAA
 TCTACTGGGGCTCCTGTCGCCATCCTGTGAACGCCACCGTCTTCACCCACCCCGACCAGGCCAG
 GCGAACCTCACCTGCGGTCTGCATCGGAGGGCCAAGAAGTACCTCACCTGGTACTTCAACGGCA
 CCCCCTTTGTGGTTTACAACAGCTTTCGACGGGGACGGAGTCTCCCTGAAAGACCAGCTCTCCGGT
 CTCAGCTACTCCATCCACAAGAACCACCCTCCAACTCTTCCCTCCCTACCTGCCGGGAACCTA
 CGAGTGCCTCACCGGCCGCTGCACCCACCTCACCCGCCTGATCGTAAACCAGAGCTTTCCGGGA
 ACAGATAACTCCCTCTTCCCCAGAACAGGAGGTGAGCTCAGGAAACTCCCCGGGGACCAGGGCG
 GAGACGTACCTTCGACCCTTGTGGGGTTAGGATTTTTTATTACCGGGTTGCTGGCTCTTTTAATCA
 AAGTTTCCTTGAGATTTGTTCTTTCTTCTACGTGTATGAACACCTCAACCTCCAATAACTCTACC
 CTTTCTTCGGAATCAGGTGACTTCTCTGAAATCGGGCTTGGTGTGCTGCTTACTCTGTTGATTTTT
 TTCCTTATCATACTCAGCCTTCTGTGCCTCAGGCTCGCCGCCTGCTGCGCACACATCTATATCTAC
 TGCTGGTTGCTCAAGTGCAGGGGTCGCCACCCAAGATGAACAGGTACATGGTCCTATCGATCCT
 AGGCCTGCTGGCCCTGGCGGCCTGCAGCGCCGCCAAAAAAGAGATTACCTTTGAGGAGCCCGCT
 TGCAATGTAACCTTTCAAGCCCGAGGGTGACCAATGCACCACCCTCGTCAAATGCGTTACCAATC
 ATGAGAGGCTGCGCATCGACTACAAAAACAAACTGGCCAGTTTGCGGTCTATAGTGTGTTTAC
 GCCCGGAGACCCCTCTAACTACTCTGTACCCGTCTTCCAGGGCGGACAGTCTAAGATATTCAATT
 ACACTTTCCTTTTTATGAGTTATGCGATGCGGTTCATGTACATGTCAAACAGTACAACCTGTGG
 CCTCCCTCTCCCCAGGCGTGTGTGGAAAATACTGGGTCTTACTGCTGTATGGCTTTTCGCAATCAC
 TACGCTCGCTCTAATCTGCACGGTGTATACATAAAAATTCAGGCAGAGGGCAATCTTTATCGATG
 AAAAGAAAATGCCTTGATCGCTAACACCGGCTTTCTATCTGCAGAATGAATGCAATCACCTCCCT
 ACTAATCACCACCACCCTCCTTGCATTGCCATGGGTTGACACGAATCGAAGTGCCAGTGGGG
 TCCAATGTCACCATGGTGGGCCCGCCGCAATTCACCCTCATGTGGGAAAAATTTGTCCGCA
 ATCAATGGGTTTCATTTCTGCTCTAACCGAATCAGTATCAAGCCAGAGCCATCTGCGATGGGCA
 AAATCTAACTCTGATCAATGTGCAAATGATGGATGCTGGGTACTATTACGGGCAGCGGGGAGAA
 ATCATTAACTACTGGCGACCCACAAGGACTACATGCTGCATGTAGTCGAGGCACTTCCCCTACT
 CACCCCACTACCACCTCTCCCACCACCACCACCCTACTACTACTACTACTACTACTACTACTACTA
 CTACCACTACCGCTGCCCGCCATACCCGCAAAGCACCATGATTAGCACAAGCCCCCTCGTGC
 TCACTCCCACGCCGGCGGGCCCATCGGTGCGACCTCAGAAACCACCGAGCTTTGCTTCTGCCAAT
 GCACTAACGCCAGCGCTCATGAACTGTTGACCTGGAGAATGAGGATGTCCAGCAGAGCTCCGC
 TTGCCTGACCCAGGAGGCTGTGGAGCCCGTTGCCCTGAAGCAGATCGGTGATTCAATAATTGAC
 TCTTCTTCTTTTGCCACTCCCGAATACCCTCCCGATTCTACTTTCCACATCACGGGTACCAAAGAC
 CCTAACCTCTCTTTCTACCTGATGCTGCTGCTCTGTATCTCTGTGGTCTCTTCCGCGCTGATGTTA
 CTGGGGATGTTCTGCTGCCTGATCTGCCGCAGAAAGAGAAAAGCTCGCTCTCAGGGCCAACCAC
 TGATGCCCTTCCCCTACCCCGGATTTTGCAGATAACAAGATATGAGCTCGCTGCTGACACTAA
 CCGCTTACTAGCCTGCGCTCTAACCCCTTGTGCTTGGGACTCGAGATTCCACAATGTCACAGCT
 GTGGCAGGAGAAAATGTTACTTTCAACTCCACGGCCGATACCCAGTGGTTCGTGGAGTGGCTCAG
 GTAGCTACTTAACTATCTGCAATAGCTCCACTTCCCCGGCATATCCCCAACCAAGTACCAATGC
 AATGCCAGCCTGTTACCCCTCATCAACGCTTCCACCCTGGACAATGGACTCTATGTAGGCTATGT
 ACCCTTTGGTGGGCAAGGAAAGACCCACGCTTACAACCTGGAAGTTCGCCAGCCAGAACCACT
 ACCCAAGCTTCTCCCACCACCACCACCACCACCACCATCACCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCC

10

20

30

40

ACAGCAGCAGCAGCAGATTATTGACTTTGGTTTTGGCCAGCTCATCTGCCGCTACCCAGGCCATC
 TACAGCTCTGTGCCCCGAAACCACTCAGATCCACCGCCCAGAAACGACCACCGCCACCACCCTAC
 ACACCTCCAGCGATCAGATGCCGACCAACATCACCCCTTGGCTCTTCAAATGGGACTTACAAG
 CCCCCTCCAAAACCAGTGGATGCGGCCGAGGTCTCCGCCCTCGTCAATGACTGGGCGGGGCTG
 GGAATGTGGTGGTTCCGCATAGGCATGATGGCGCTCTGCCTGCTTCTGCTCTGGCTCATCTGCTG
 CCTCCACCGCAGGCGAGCCAGACCCCCATCTATAGACCCATCATTGTCTGAACCCCGATAAT
 GATGGGATCCATAGATTGGATGGCCTGAAAAACCTACTTTTTTCTTTTACAGTATGATAAATTGA
 GACATGCCTCGCATTTTCTTGTACATGTTCTTCTCCACCTTTTCTGGGGTGTCTACGCTGGCC
 GCTGTGTCTCACCTGGAGGTAGACTGCCTCTCACCTTCACTGTCTACCTGCTTACGGATTGGTG
 ACCCTCACTCTCATCTGCAGCCTAATCACAGTAATCATCGCCTTCATCCAGTGCATTGATTACAT
 CTGTGTGCGCCTCGCATACTTCAGACACCACCCGCAGTACCGAGACAGGAACATTGCCAACTT
 CTAAGACTGCTCTAATCATGCATAAGACTGTGATCTGCCTTCTGATCCTCTGCATCCTGCCACC
 CTCACCTCCTGCCAGTACACCACAAAATCTCCGCGCAAAGACATGCCTCCTGCCGTTACCCCA
 ACTGTGGAATATACCCAAATGCTACAACGAAAAGAGCGAGCTCTCCGAAGCTTGGCTGTATGGG
 GTCATCTGTGTCTTAGTTTTCTGCAGCACTGTCTTGGCCCTCATAATCTACCCCTACTTTGATTTG
 GGATGGAACGCGATCGATGCCATGAATTACCCACCTTTCCCGCACCCGAGATAATTCCACTGC
 GACAAGTTGTACCCGTTGTCGTTAATCAACGCCCCCATCCCCTACGCCCACTGAAATCAGCTAC
 TTTAACCTAACAGGCGGAGATGACTGACGCCCTAGATCTAGAAATGGACGGCATCAGTACCGAG
 CAGCGTCTCCTAGAGAGGCGCAGGCAGGCGGCTGAGCAAGAGCGCCTCAATCAGGAGCTCCGA
 GATCTCGTTAACCTGCACCAGTGCAAAAAGAGGCATCTTTTGTCTGGTAAAGCAGGCCAAAGTCA
 CCTACGAGAAGACCGGCAACAGCCACCGCCTCAGTTACAAATTGCCACCCAGCGCCAGAAGCT
 GGTGCTCATGGTGGGTGAGAATCCCATCACCGTCACCCAGCACTCGGTAGAGACCGAGGGGTGT
 CTGCACTCCCCCTGTCGGGGTCCAGAAGACCTCTGCACCCTGGTAAAGACCCTGTGCGGTCTCAG
 AGATTTAGTCCCCTTAACTAATCAAACACTGGAATCAATAAAAAGAATCACTTACTTAAAATC
 AGACAGCAGGTCTCTGTCCAGTTTATTCAGCAGCACCTCCTTCCCCTCCTCCCAACTCTGGTACT
 CCAAACGCCTTCTGGCGGCAAACCTTCTCCACACCCTGAAGGGAATGTCAGATTCTTGCTCCTGT
 CCTCCGCACCCACTATCTTCATGTTGTTGCAGATGAAGCGCACCAAAACGCTGACGAGAGCTT
 CAACCCCGTGTACCCCTATGACACGGAAAGCGGCCCTCCCTCCGTCCCTTTCTCACCCCTCCCT
 TCGTGTCTCCCGATGGATTCCAAGAAAGTCCCCCGGGGTCTGTCTCTGAACCTGGCCGAGCCC
 CTGGTCACTTCCCACGGCATGCTCGCCCTGAAAATGGGAAGTGGCCTCTCCCTGGACGACGCTG
 GCAACCTCACCTCTCAAGATATCACACCGCTAGCCCTCCCCTCAAAAAACCAAGACCAACCT
 CAGCCTAGAAACCTCATCCCCCTAACTGTGAGCACCTCAGGCGCCCTCACCGTAGCAGCCGCC
 GCTCCCCTGGCGGTGGCCGGCACCTCCCTCACCATGCAATCAGAGGCCCCCTGACAGTACAGG
 ATGCAAAACTCACCTGGCCACCAAAGGCCCCCTGACCGTGTCTGAAGGCAAACTGGCCTTGCA
 AACATCGGCCCGCTGACGGCCGCTGACAGCAGCACCTCACAGTCAGTGCCACACCACCCTT
 AGCACAAGCAATGGCAGCTTGGGTATTGACATGCAAGCCCCATTTACACCACCAATGGAAAAC
 TAGGACTTAACTTTGGCGCTCCCCTGCATGTGGTAGACAGCCTAAATGCACTGACTGTAGTTACT
 GGCCAAGGCTTACGATAAACGGAACAGCCCTACAACTAGAGTCTCAGGTGCCCTCAACTATG
 ACACATCAGGAAACCTAGAATTGAGAGCTGCAGGGGGTATGCGAGTTGATGCAAATGGTCAACT
 TATCCTTGATGTAGCTTACCCATTTGATGCACAAAACAATCTCAGCCTTAGGCTTGGACAGGGAC
 CCTGTTTGTAACTCTGCCACAACCTTGGATGTTAACTACAACAGAGGCCTCTACCTGTTTACA

10

20

30

40

TCTGGAAATACCAAAAAGCTAGAAGTTAATATCAAAACAGCCAAGGGTCTCATTATGATGACA
 CTGCTATAGCAATCAATGCGGGTGATGGGCTACAGTTTGACTCAGGCTCAGATACAAATCCATT
 AAAAATAAACTTGGATTAGGACTGGATTATGACTCCAGCAGAGCCATAATTGCTAAACTGGGA
 ACTGGCCTAAGCTTTGACAACACAGGTGCCATCACAGTAGGCAACAAAATGATGACAAGCTTA
 CCTTGTGGACCACACCAGACCCATCCCCTAACTGTAGAATCTATTCAGAGAAAGATGCTAAATT
 CACACTTGTTTTACTAAATGCGGCAGTCAGGTGTTGGCCAGCGTTTCTGTTTTATCTGTAAAAG
 GTAGCCTTGCGCCCATCAGTGGCACAGTAACTAGTGCTCAGATTGTCCTCAGATTTGATGAAAAT
 GGAGTTCTACTAAGCAATTCTTCCCTTGACCCTCAATACTGGAACCTACAGAAAAGGTGACCTTAC
 AGAGGGCACTGCATATACCAACGCAGTGGGATTTATGCCCAACCTCACAGCATACCCAAAAACA
 CAGAGCCAAACTGCTAAAAGCAACATTGTAAGTCAGGTTTACTTGAATGGGGACAAATCCAAAC
 CCATGACCCTCACCATTACCCTCAATGGAACCTAATGAAACAGGAGATGCCACAGTAAGCACTTA
 CTCCATGTCATTCTCATGGAACCTGGAATGGAAGTAATTACATTAATGAAACGTTCCAAACCAACT
 CCTTCACCTTCTCCTACATCGCCCAAGAATAAAAAGCATGACGCTGTTGATTTGATTCAATGTGT
 TTCTGTTTTATTTTCAAGCACAAACAAAATCATTCAAGTCATTCTTCCATCTTAGCTTAATAGACAC
 AGTAGCTTAATAGACCCAGTAGTGCAAAGCCCCATTCTAGCTTATAGATCAGACAGTGATAATT
 AACCACCACCACCACATAACCTTTTGATTTCAGGAAATCATGATCATCACAGGATCCTAGTCTTCA
 GGCCGCCCTCCCTCCCAAGACACAGAATACACAGTCCTCTCCCCCGACTGGCTTTAAATAAC
 ACCATCTGGTTGGTCACAGACATGTTCTTAGGGGTTATATTCCACACGGTCTCCTGCCGCGCCAG
 GCGCTCGTGGTGATGTTGATAAACTCTCCCGGCAGCTCGCTCAAGTTCACGTCGCTGTCCAGCG
 GCTGAACCTCCGGCTGACGCGATAACTGTGCGACCGGCTGCTGGACGAACGGAGGCCGCGCCTA
 CAAGGGGGTAGAGTCATAATCCTCGGTCAGGATAGGGCGGTGATGCAGCAGCAGCGAGCGAAA
 CATCTGCTGCCGCCGCGCTCCGTCCGGCAGGAAAACAACACGCCGGTGGTCTCCTCCGCGATA
 ATCCGCACCGCCCGCAGCATCAGCTTCTCGTTCTCCGCGCGCAGCACCTCACCTTATCTCGCT
 CAAATCGGCGCAGTAGGTACAGCACAGCACCACGATGTTATTTCATGATCCACAGTGCAGGGCG
 CTGTATCCAAAGCTCATGCCGGGAACCACCGCCCCACGTGGCCATCGTACCACAAGCGCACGT
 AAATCAAGTGTGACCCCTCATGAACGCGCTGGACACAAACATTACTTCCCTTGGGCATGTTGTA
 ATTCACCACCTCCCGGTACCAGATAAACCTCTGGTTGAACAGGGCACCTTCCACCACCATCCTGA
 ACCAAGAGGCCAGAACCTGCCACCGGCTATGCACTGCAGGGAACCCGGGTTGGAACAATGAC
 AATGCAGACTCCAAGGCTCGTAACCGTGGATCATCCGGCTGCTGAAGGCATCGATGTTGGCACA
 ACACAGACACACGTGCATGCACTTTCTCATGATTAGCAGCTCTTCCCTCGTCAGGATCATATCCC
 AAGGAATAACCCATTCTTGAATCAACGTAACCCACACAGCAGGGAAGGCCTCGCACATAACT
 CACGTTGTGCATGGTCAGCGTGTTCATTCCGGAAACAGCGGATGATCCTCCAGTATCGAGGCG
 CGGGTCTCCTTCTCACAGGGAGGTAAAGGGTCCCTGCTGTACGGACTGCGCCGGGACGACCGAG
 ATCGTGTGAGCGTAGTGTGCATGGAAAAGGGAACGCCGACGTGGTCATACTTCTTGAAGCAGA
 ACCAGGTTGCGCGTGGCAGGCCTCCTTGGCTGTCGGTCTCGCCGTCTAGCTCGCTCCGTGTGA
 TAGTTGTAGTACAGCCACTCCCGCAGAGCGTCGAGGCGCACCCCTGGCTTCCGGATCTATGTAGA
 CTCCGTCTTGACCCGCGGCCCTGATAATATCCACCACCGTAGAATAAGCAACACCCAGCCAAGC
 AATACACTCGCTCTGCGAGCGGCAGACAGGAGGAGCGGGCAGAGATGGGAGAACCATGATAAA
 AAACCTTTTTTAAAGAATATTTTCCAATTCTTCGAAAGTAAGATCTATCAAGTGGCAGCGCTCCC
 CTCCACTGGCGCGGTCAAACCTCTACGGCCAAAGCACAGACAACGGCATTCTAAGATGTTTCTT
 AATGGCGTCCAAAAGACACACCGCTCTCAAGTTGCAGTAAACTATGAATGAAAACCCATCCGGC

10

20

30

40

TGATTTTCCAATATAGACGCGCCGGCAGCGTCCACCAAACCCAGATAATTTTCTTCTCTCCAGCG
 GTTTACGATCTGTCTAAGCAAATCCCTTATATCAAGTCCGACCATGCCAAAAATCTGCTCAAGAG
 CGCCCTCCACCTTCATGTACAAGCAGCGCATCATGATTGCAAAAATTCAGGTTCTTCAGAGACCT
 GTATAAGATTCAAAATGGGAACATTAACAAAAATTCTCTGTCTGCGCAGATCCCTTCGCAGGGC
 AAGCTGAACATAATCAGACAGGTCCGAACGGACCAGTGAGGCCAAATCCCCACCAGGAACCAG
 ATCCAGAGACCCTATACTGATTATGACGCGCATACTCGGGGCTATGCTGACCAGCGTAGCGCCG
 ATGTAGGGCTGCTGCATGGGCGGGGAGATAAAAATGCAAAGTGCTGGTTAAAAAATCAGGCAA
 GCCTCGCGCAAAAAAGCTAACACATCATAATCATGCTCATGCAGGTAGTTGCAGGTAAGCTCAG
 GAACCAAAACGGAATAACACACGATTTTCTCTCAAACATGACTTCGCGGATACTGCGTAAAC
 AAAAAATTATAAATAAAAAATTAATTAATAACTTAAACATTGGAAGCCTGTCTCACAAACAGGA
 AAAACCACTTTAATCAACATAAGACGGGCCACGGGCATGCCGGCATAGCCGTAAAAAAATTGGT
 CCCCGTGATTAACAAGTACCACAGACAGCTCCCCGGTCATGTCGGGGGTCATCATGTGAGACTC
 TGTATACACGTCTGGATTGTGAACATCAGACAAACAAAGAAATCGAGCCACGTAGCCCCGGAGGT
 ATAATCACCCGCAGGCGGAGGTACAGCAAAACGACCCCATAGGAGGAATCACAAAATTAGTA
 GGAGAAAAAATACATAAACACCAGAAAAACCTGTTGCTGAGGCAAAATAGCGCCCTCCCGA
 TCCAAAACAACATAAAGCGCTTCCACAGGAGCAGCCATAACAAAGACCCGAGTCTTACCAGTAA
 AAGAAAAAAGATCTCTCAACGCAGCACCAGCACCAACACTTCGCAGTGTAAGGCAAGTGC
 CGAGAGAGTATATATAGGAATAAAAAGTGACGTAAACGGGCAAAGTCCAAAAACGCCAGAA
 AAACCGCACGCGAACCTACGCCCGAAACGAAAGCCAAAAAACTAGACACTCCCTTCCGGC
 GTCAACTTCCGCTTTCCACGCTACGTCACTTCCCCCGGTCAAACAACTACATATCCCGA
 CCAAGTCGCCACGCCAAAAACACCGCCTACACCTCCCCGCCCGCCGCCCCCGGACCCGC
 CTCCCGCCCCGCGCCGCCATCTCATTATCATATTGGCTTCAATCCAAAATAAGGTATATTATTG
 ATGATG

10

20

配列番号11-ChAd155/RSVをコードするポリヌクレオチド配列

CATCATCAATAATATACCTTATTTGGATTGAAGCCAATATGATAATGAGATGGGCGGCGCGGG
 GCGGGGCGCGGGGCGGGAGGCGGGTTTGGGGGCGGGCCGGCGGGCGGGGCGGTGTGGCGGAA
 GTGGACTTTGTAAGTGTGGCGGATGTGACTTGCTAGTGCCGGGCGCGGTAAAAGTGACGTTTT
 CGTGCGGACAACGCCCCGGGAAGTGACATTTTTCCCGCGGTTTTTACCAGGATGTTGTAGTGAA
 TTTGGGCGTAACCAAGTAAGATTTGGCCATTTTCGCGGGAAACTGAAACGGGGAAGTGAAATC
 TGATTAATTTTTCGTTAGTCATACCGCGTAATATTTGTCTAGGGCCGAGGGACTTTGGCCGATTA
 CGTGGAGGACTCGCCAGGTGTTTTTTGAGGTGAATTTCCGCGTTCCGGGTCAAAGTCTGCGTTT
 TATTATTATAGGATATCCCATTGCATACGTTGTATCCATATCATAATATGTACATTTATATTGGCT
 CATGTCCAACATTACCGCCATGTTGACATTGATTATTGACTAGTTATTAATAGTAATCAATTACG
 GGGTCATTAGTTCATAGCCATATATGGAGTTCCGCGTTACATAACTTACGGTAAATGGCCCCGC
 TGGCTGACCGCCAAACGACCCCCGCCATTGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCATAGTAACG
 CCAATAGGGACTTTCCATTGACGTCAATGGGTGGAGTATTTACGGTAAACTGCCCACTTGGCAGT
 ACATCAAGTGTATCATATGCCAAGTACGCCCCCTATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCCGC
 TGGCATTATGCCAGTACATGACCTTATGGGACTTTCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAGT
 CATCGCTATTACCATGGTGATGCGGTTTTTGGCAGTACATCAATGGGCGTGGATAGCGGTTTACT
 CACGGGGATTTCCAAGTCTCCACCCCATGACGTCAATGGGAGTTTGTTTTTGGCACCAAAATCAA

30

40

CGGGACTTTCCAAAATGTCGTAACAACCTCCGCCCCATTGACGCAAATGGGCGGTAGGCGTGTAC
GGTGGGAGGTCTATATAAGCAGAGCTCTCCCTATCAGTGATAGAGATCTCCCTATCAGTGATAG
AGATCGTCGACGAGCTCGTTTAGTGAACCGTCAGATCGCCTGGAGACGCCATCCACGCTGTTTTG
ACCTCCATAGAAGACACCGGGACCGATCCAGCCTCCGCGGCCGGAACGGTGCATTGGAACGC
GGATTCCCCGTGCCAAGAGTGAGATCTTCCGTTTATCTAGGTACCAGATATCGCCACCATGGAAC
TGCTGATCCTGAAGGCCAACGCCATCACCACCATCCTGACCGCCGTGACCTTCTGCTTCGCCAGC
GGCCAGAACATCACCGAGGAATTCTACCAGAGCACCTGTAGCGCCGTGAGCAAGGGCTACCTGA
GCGCCCTGAGAACCGGCTGGTACACCAGCGTGATCACCATCGAGCTGAGCAACATCAAAGAAA
ACAAGTGCAACGGCACCGACGCCAAAGTGAAGCTGATCAAGCAGGAACCTGGACAAGTACAAGA
ACGCCGTGACCGAGCTGCAGCTGCTGATGCAGAGCACCCCCGCCACCAACAACCGGGCCAGAC
GGGAGCTGCCCCGGTTCATGAACTACACCCTGAACAACGCCAAAAAGACCAACGTGACCCTGAG
CAAGAAGCGGAAGCGGCGGTTCCTGGGCTTCTGCTGGGCGTGCCGAGCGCCATTGCCAGCGGC
GTGGCCGTGTCTAAGGTGCTGCACCTGGAAGGCGAAGTGAACAAGATCAAGAGCGCCCTGCTGA
GCACCAACAAGGCCGTGGTGTCCCTGAGCAACGGCGTGAGCGTGCTGACCAGCAAGGTGCTGG
ATCTGAAGAACTACATCGACAAGCAGCTGCTGCCATCGTGAACAAGCAGAGCTGCAGCATCAG
CAACATCGAGACAGTGATCGAGTTCAGCAGAAGAACAACCGGCTGCTGGAAATCACCCGGGA
GTTTACGCGTGAACGCCGGCGTGACCACCCCTGTGTCCACCTACATGCTGACCAACAGCGAGCTG
CTGAGCCTGATCAACGACATGCCATCACCAACGACCAGAAAAAGCTGATGAGCAACAACGTG
CAGATCGTGCGGACGAGAGCTACTCCATCATGTCCATCATCAAAGAAGAGGTGCTGGCCTACG
TGGTGCAGCTGCCCTGTACGGCGTGATCGACACCCCTGCTGGAAGCTGCACACCAGCCCCCT
GTGCACCACCAACACCAAAAGAGGGCAGCAACATCTGCCTGACCCGGACCGACAGAGGCTGGTA
CTGCGACAACGCCGGCAGCGTGTATTCTTTCCACAGGCCGAGACATGCAAGGTGCAGAGCAAC
CGGGTGTCTGCGACACCATGAACAGCCTGACCCTGCCCTCCGAAGTGAACCTGTGCAACGTGG
ACATCTTCAACCCCAAGTACGACTGCAAGATCATGACCTCCAAGACCGACGTGTCCAGCTCCGT
GATCACCTCCCTGGGCGCCATCGTGTCTGCTACGGCAAGACCAAGTGCACCGCCAGCAACAAG
AACCGGGGCATCATCAAGACCTTCAGCAACGGCTGCGACTACGTGTCCAACAAGGGGGTGGAC
ACCGTGTCCGTGGGCAACACCCTGTACTACGTGAACAACAGGAAGGCAAGAGCCTGTACGTGA
AGGGCGAGCCCATCATCAACTTCTACGACCCCTGGTGTTCCTCCAGCGACGAGTTCGACGCCAG
CATCAGCCAGGTGAACGAGAAGATCAACCAGAGCCTGGCCTTCATCCGGAAGTCCGACGAGCTG
CTGCACAATGTGAATGCCGGCAAGTCCACCACCAACCGGAAGCGGAGAGCCCCTGTGAAGCAG
ACCCTGAACTTCGACCTGCTGAAGCTGGCCGGGACGTGGAGAGCAATCCCGGCCCTATGGCCC
TGAGCAAAGTGAACCTGAACGATACTGAACAAGGACCAGCTGCTGTCCAGCAGCAAGTACA
CCATCCAGCGGAGACCGGGCAGCAGCATCGATACCCCAACTACGACGTGCAGAAGCACATCA
ACAAGCTGTGCGGCATGCTGCTGATCACAGAGGACGCCAACCACAAGTTCACCGGCCTGATCGG
CATGCTGTACGCCATGAGCCGGCTGGGCCGGGAGGACACCATCAAGATCCTGCGGGACGCCGGC
TACCACGTGAAGGCCAATGGCGTGGACGTGACCACACACCGGCAGGACATCAACGGCAAAGAA
ATGAAGTTCGAGGTGCTGACCCTGGCCAGCCTGACCACCGAGATCCAGATCAATATCGAGATCG
AGAGCCGGAAGTCTACAAGAAAATGCTGAAAGAAATGGGCGAGGTGGCCCCCGAGTACAGAC
ACGACAGCCCCGACTGCGGCATGATCATCCTGTGTATCGCCGCCCTGGTGTATCACAAGCTGGC
CGCTGGCGACAGATCTGGCCTGACAGCCGTGATCAGACGGGCCAACAAATGTGCTGAAGAACGA
GATGAAGCGGTACAAGGGCCTGCTGCCAAGGACATTGCCAACAGCTTCTACGAGGTGTTTCGAG

10

20

30

40

AAGTACCCCCACTTCATCGACGTGTTCTGTCGACTTCGGCATTGCCAGAGCAGCACCAGAGGCG
 GCTCCAGAGTGGAGGGCATCTTCGCCGGCCTGTTTCATGAACGCCTACGGCGCTGGCCAGGTGAT
 GCTGAGATGGGGCGTGTGGCCAAGAGCGTGAAGAACATCATGCTGGGCCACGCCAGCGTGCA
 GGCCGAGATGGAACAGGTGGTGGAGGTGTACGAGTACGCCAGAAGCTGGGCGGAGAGGCCGG
 CTTCTACCACATCCTGAACAACCCTAAGGCCTCCCTGCTGTCCCTGACCCAGTTCCCCACTTCTC
 CAGCGTGGTGCTGGGAAATGCCCGGACTGGGCATCATGGGCGAGTACCGGGGCACCCCCAG
 AAACCAGGACCTGTACGACGCCCAAGGCCTACCCGAGCAGCTGAAAGAAAACGGCGTGAT
 CAACTACAGCGTGCTGGACCTGACCGCTGAGGAACTGGAAGCCATCAAGCACCAGCTGAACCCC
 AAGGACAACGACGTGGAGCTGGGAGGCGGAGGATCTGGCGGCGGAGGCATGAGCAGACGGAA
 CCCCTGCAAGTTCGAGATCCGGGGCCACTGCCTGAACGGCAAGCGGTGCCACTTCAGCCACAAC
 TACTTCGAGTGGCCCCCTCATGCTCTGCTGGTGCAGGAGAACTTCATGCTGAACCGGATCCTGAA
 GTCCATGGACAAGAGCATCGACACCCTGAGCGAGATCAGCGGAGCCGCCGAGCTGGACAGAAC
 CGAGGAATATGCCCTGGGCGTGGTGGGAGTGCTGGAAAGCTACATCGGCTCCATCAACAACATC
 ACAAAGCAGAGCGCCTGCGTGGCCATGAGCAAGCTGCTGACAGAGCTGAACAGCGACGACATC
 AAGAAGCTGAGGGACAACGAGGAACTGAACAGCCCCAAGATCCGGGTGTACAACACCGTGATC
 AGCTACATTGAGAGCAACCGCAAGAACAACAAGCAGACCATCCATCTGCTGAAGCGGCTGCCC
 GCCGACGTGTGAAAAAGACCATCAAGAACACCCTGGACATCCACAAGTCCATCACCATCAACA
 ATCCCAAAGAAAGCACCGTGTCTGACACCAACGATCACGCCAAGAACAACGACACCACCTGAT
 GAGCGGCCCGGATCTGCTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGCCCCCTCCCCGTGCCT
 TCCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCACTGTCCTTTCCTAATAAAATGAGGAAATTGCATCGCA
 TTGCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGAT
 TGGGAAGACAATAGCAGGCATGCTGGGGATGCGGTGGGCTCTATGGCCGATCAGCGATCGCTGA
 GGTGGGTGAGTGGGCGTGGCCTGGGGTGGTCATGAAAATATATAAGTTGGGGGTCTTAGGGTCT
 CTTTATTTGTGTTGCAGAGACCGCCGGAGCCATGAGCGGGAGCAGCAGCAGCAGCAGTAGCAGC
 AGCGCCTTGATGGCAGCATCGTGAGCCCTTATTTGACGACGCGGATGCCCCACTGGGCCGGGG
 TGGTCAGAATGTGATGGGCTCCAGCATCGACGGCCGACCCGTCCTGCCCGCAAATTCCGCCAC
 GCTGACCTATGCGACCGTCGCGGGGACGCCGTTGGACGCCACCGCCGCCGCCGCCACCGCA
 GCCGCCTCGGCCGTGCGCAGCCTGGCCACGGACTTTGCATTCTGGGACCACTGGCGACAGGGG
 CTACTTCTCGGGCCGCTGCTGCCGCCGTTCCGCGATGACAAGCTGACCGCCCTGCTGGCGCAGTTG
 GATGCGCTTACTCGGGAACGGGTGACCTTCTCAGCAGGTTCATGGCCCTGCGCCAGCAGGTCTC
 CTCCCTGCAAGCTGGCGGGAATGCTTCTCCACAAATGCCGTTTAAGATAAAATAAAACCAGACT
 CTGTTTGGATTAAAGAAAAGTAGCAAGTGCATTGCTCTCTTTATTTTCATAATTTTCCGCGCGGA
 TAGGCCCTAGACCAGCGTTCTCGGTGCTTGAGGGTGCAGGTGATCTTCTCCAGGACGTGGTAGA
 GGTGGCTCTGGACGTTGAGATACATGGGCATGAGCCCGTCCCGGGGTGGAGGTAGCACCCTG
 CAGAGCTTCATGCTCCGGGGTGGTGTGTAGATGATCCAGTTCGTAGCAGGAGCGCTGGGCATGG
 TGCCTAAAAATGTCCTTCAGCAGCAGGCCGATGGCCAGGGGGAGGCCCTTGGTGTAAGTGTTTA
 CAAAACGGTTAAGTTGGGAAGGGTGCATTTCGGGGAGAGATGATGTGCATCTTGGACTGTATTTT
 TAGATTGGCGATGTTTCCGCCAGATCCCTTCTGGGATTCATGTTGTGCAGGACCACCAGTACAG
 TGTATCCGGTGCACCTGGGGAATTTGTCATGCAGCTTAGAGGGAAAAGCGTGGAAGAACTTGA
 GACGCCTTTGTGGCCTCCAGATTTTCCATGCATTCGTCCATGATGATGGCAATGGGCCCGGGG
 AGGCAGCTTGGGCAAAGATATTTCTGGGGTGCCTGACGTCGTAGTTGTGTTCCAGGGTGAGGTC

10

20

30

40

GTCATAGGCCATTTTTACAAAGCGCGGGCGGAGGGTGCCCGACTGGGGGATGATGGTCCCCTCT
GGCCCTGGGGCGTAGTTGCCCTCGCAGATCTGCATTTCCCAGGCCTTAATCTCGGAGGGGGGAA
TCATATCCACCTGCGGGGCGATGAAGAAAACGGTTTTCCGGAGCCGGGGAGATTAACCTGGGATGA
GAGCAGGTTTCTAAGCAGCTGTGATTTCCACAACCGGTGGGCCATAAATAACACCTATAACC
GGTTGCAGCTGGTAGTTTAGAGAGCTGCAGCTGCCGTCTCCGGAGGAGGGGGGCCACCTCGT
TGAGCATGTCCCTGACGCGCATGTTCTCCCCGACCAGATCCGCCAGAAGGCGCTCGCCGCCAG
GGACAGCAGCTCTTGCAAGGAAGCAAAGTTTTTCAGCGGCTTGAGGCCGTCCGCCGTGGGCATG
TTTTTCAGGGTCTGGCTCAGCAGCTCCAGGCGGTCCCAGAGCTCGGTGACGTGCTCTACGGCATC
TCTATCCAGCATATCTCCTCGTTTCGCGGGTTGGGGCGACTTTCGCTGTAGGGCACCAAGCGGTG
GTCGTCCAGCGGGGCCAGAGTCATGTCCTTCCATGGGCGCAGGGTCTCTCGTCAGGGTGGTCTGG
GTCACGGTGAAGGGGTGCGCTCCGGGCTGAGCGCTTGCCAAGGTGCGCTTGAGGCTGGTTCTGC
TGGTGCTGAAGCGCTGCCGGTCTTCGCCCTGCGCGTCGGCCAGGTAGCATTTGACCATGGTGCTA
TAGTCCAGCCCCTCCGCGGCGTGTCCCTTGGCGCGCAGCTTGCCCTTGGAGGTGGCGCCGCACG
AGGGGCAGAGCAGGCTCTTGAGCGCGTAGAGCTTGGGGGCGAGGAAGACCGATTTCGGGGGAGT
AGGCGTCCGCGCCGACACCGGTCTCGCACTCCACCAGCCAGGTGAGCTCGGGGCG
CGCCGGTCAAAAACCAGGTTTTCCCCATGCTTTTTGATGCGTTTCTTACCTCGGGTCTCCATGA
GGTGGTGTCCCCGCTCGGTGACGAAGAGGCTGTCCGTGTCTCCGTAGACCGACTTGAGGGGTCT
TTTCTCCAGGGGGTCCCTCGGTCTTCTCGTAGAGGAACTCGGACCACTCTGAGACGAAGGCC
CGCGTCCAGGCCAGGACGAAGGAGGCTATGTGGGAGGGGTAGCGGTCTGTCCACTAGGGGG
TCCACCTTCTCAAAGGTGTGAAGACACATGTCGCCCTTCTCGGCGTCCAGGAAGGTGATTGGCTT
GTAGGTGTAGGCCACGTGACCGGGGGTTCTGACGGGGGGTATAAAAGGGGGTGGGGGCGCG
CTCGTCTACTCTCTTCCGCATCGCTGTCTGCGAGGGCCAGCTGCTGGGGTGAGTATCCCTCT
CGAAGGCGGGCATGACCTCCGCGTGTAGGTTGTGAGTTTCCAAAACGAGGAGGATTTGATGTT
CACCTGTCCCGAGGTGATACCTTTGAGGGTACCCGCGTCCATCTGGTCAGAAAACACGATCTTTT
TATTGTCCAGCTTGGTGGCGAACGACCCGTAGAGGGCGTTGGAGAGCAGCTTGGCGATGGAGCG
CAGGGTCTGGTTCTTGTCCCTGTGCGCGCGCTCCTTGGCCGCGATGTTGAGCTGCACGTACTCGC
GCGCGACGCAGCGCCACTCGGGGAAGACGGTGGTGCCTCGTCCGGCACCCAGGCGCACGCGCC
AGCCGCGGTTGTGCAGGGTGACCAGGTCCACGCTGGTGGCGACCTCGCCGCGCAGGCGCTCGTT
GGTCCAGCAGAGACGGCCGCCCTTGCAGGAGCAGAAGGGGGCAGGGGGTTCGAGCTGGGTCTC
GTCCGGGGGTCCGCGTCCACGGTGA AAAACCCCGGGGCGCAGGCGCGCTCGAAGTAGTCTATC
TTGCAACCTTGCATGTCCAGCGCCTGCTGCCAGTCCGCGGGCGGCGAGCGCGCTCGTAGGGGT
TGAGCGGCGGGCCCCAGGGCATGGGGTGGGTGAGTGCGGAGGCGTACATGCCCGAGATGTCAT
AGACGTAGAGGGGCTCCCGCAGGACCCCGATGTAGGTGGGGTAGCAGCGGCCCGCGGATGC
TGGCGCGCACGTAGTCATACAGCTCGTGCAGGGGGCGAGGAGGTCCGGGCCAGGTTGGTGC
GGGCGGGGCGCTCCGCGCGGAAGACGATCTGCCTGAAGATGGCATGCGAGTTGGAAGAGATGG
TGGGGCGCTGGAAGACGTTGAAGCTGGCGTCTGCAGGCCGACGGCGTCGCGCACGAAGGAGG
CGTAGGAGTCGCGCAGCTTGTGTACCAGCTCGGCGGTGACCTGCACGTCGAGCGCGCAGTAGTC
GAGGGTCTCGCGGATGATGTCATATTTAGCCTGCCCTTCTTTTTCCACAGCTCGCGGTTGAGGA
CAA ACTCTTCGCGGTCTTTCCAGTACTCTTGGATCGGGAAACCGTCCGGTCCGAACGGTAAGAG
CCTAGCATGTAGAACTGGTTGACGGCCTGGTAGGCGCAGCAGCCCTTCTCCACGGGGAGGGCGT
AGGCCTGCGCGGCCTTTCGGAGCGAGGTGTGGGTGAGGGCGAAGGTGTCCCTGACCATGACTTT

10

20

30

40

GAGGTA CTGGT GCTTGAAGT CGGAGT CGTCGCAGCCGCCCGCTCCCAGAGCGAGAAGTCGGTG
CGTTCTTGAGCGGGGGTTGGGCAGAGCGAAGGTGACATCGTTGAAGAGGATTTGCCCGCGC
GGGGCATGAAGTTGCGGGTGATGCGGAAGGGCCCCGGCACTTCAGAGCGGTTGTTGATGACCTG
GGCGGCGAGCACGATCTCGTCGAAGCCGTTGATGTTGTGGCCACGATGTAGAGTTCCAGGAAG
CGGGGCCGGCCCTTTACGGTGGGCAGCTTCTTTAGCTCTTCGTAGGTGAGCTCCTCGGGCGAGGC
GAGGCCGTGCTCGGCCAGGGCCAGTCCGCGAGGTGCGGGTTGTCTCTGAGGAAGGACTTCCAG
AGGTGCGGGGCCAGGAGGGTCTGCAGGCGGTCTCTGAAGGTCTGAACTGGCGGCCACGGCCA
TTTTTCGGGGGTGATGCAGTAGAAGGTGAGGGGGTCTTGCTGCCAGCGGTCCCAGTCGAGCTG
CAGGGCGAGGTCGCGCGCGGGTACCAGGCGCTCGTCGCCCCGAATTTTCATGACCAGCATG
AAGGGCACGAGCTGCTTTCCGAAGGCCCCATCCAAGTGTAGGTCTCTACATCGTAGGTGACAA
AGAGGCGCTCCGTGCGAGGATGCGAGCCGATCGGGAAGAACTGGATCTCCCGCCACCAGTTGG
AGGAGTGGCTGTTGATGTGGTGGAAGTAGAAGTCCCGTCGCCGGGCCGAACACTCGTGCTGGCT
TTTGTAAGCGAGCGCAGTACTGGCAGCGCTGCACGGGCTGTACCTCATGCACGAGATGCACC
TTTCGCCCCGCGCACGAGGAAGCCGAGGGGAAATCTGAGCCCCCGCCTGGCTCGCGGCATGGCT
GGTCTCTTCTACTTTGGATGCGTGTCCGTCTCCGTCTGGCTCCTCGAGGGGTGTTACGGTGGAG
CGGACCACCACGCCGCGCGAGCCGAGGTCCAGATATCGGCGCGCGGCGGTGCGAGTTTGATGA
CGACATCGCGCAGCTGGGAGCTGTCCATGGTCTGGAGCTCCCGCGCGCGGCGGCGAGGTCAGCCGG
GAGTTCTTGACAGTTACCTCGCAGAGTCGGGCCAGGGCGCGGGGCAGGTCTAGGTGGTACCTG
ATCTCTAGGGGCGTGTGGTGGCGGCGTCGATGGCTTGACAGAGCCCGCAGCCCCGGGGGCGA
CGACGGTGCCCCGCGGGGTGGTGGTGGTGGCGGTGCAGCTCAGAAGCGGTGCCGCGGGCG
GGCCCCGGAGGTAGGGGGGGCTCCGGTCCCGCGGGCAGGGGCGGCAGCGGCACGTCGGCGTG
GAGCGCGGGCAGGAGTTGGTGTGTGCCCGAGGTTGCTGGCGAAGGCGACGACGCGGCGGTT
GATCTCCTGGATCTGGCGCCTCTGCGTGAAGACGACGGCCCCGGTGAGCTTGAACCTGAAAGAG
AGTTGACAGAATCAATCTCGGTGTCATTGACCGCGCCTGGCGCAGGATCTCCTGCACGTCTCC
CGAGTTGTCTTGGTAGGCGATCTCGGCCATGAACTGCTCGATCTCTCCTCCTGGAGGTCTCCGC
GTCCGGCGGTTCCACGGTGGCCGCCAGGTGCTTGGAGATGCGCCCCATGAGCTGCGAGAAGGC
GTTGAGTCCGCCCTCGTTCCAGACTCGGCTGTAGACCACGCCCCCTGGTCATCGCGGGCGCGCA
TGACCACCTGCGCGAGGTTGAGCTCCACGTGCCGCGGAAGACGGCGTAGTTGCGCAGACGCTG
GAAGAGGTAGTTGAGGGTGGTGGCGGTGTGCTCGGCCACGAAGAAGTTCATGACCCAGCGGCG
CAACGTGGATTCGTTGATGTCCCCAAGGCCTCCAGCCGTTCCATGGCCTCGTAGAAGTCCACGG
CGAAGTTGAAAACTGGGAGTTGCGCGCCGACACGGTCAACTCCTCCTCAGAAAGACGGATGAG
CTCGGCGACGGTGTGCGCACCTCGCGCTCGAAGGCTATGGGGATCTCTCCTCCGCTAGCATCA
CCACCTCCTCCTCCTCCTCTTCTGGCACTTCCATGATGGCTTCCCTCCTCTTCGGGGGGTGGCG
GCGGCGGCGGTGGGGGAGGGGGCGCTCTGCGCCGGCGGCGGCGCACCGGGAGGCGGTCCACGA
AGCGCGGATCATCTCCCCGCGGCGGCGGCATGGTCTCGGTGACGCGCGGCGGCTTCTCCCG
GGGGCGCAGTTGGAAGACGCCGCCGACATCTGGTGCTGGGGCGGTTGGCCGTGAGGCAGCGA
GACGGCGCTGACGATGCATCTCAACAATTGCTGCGTAGGTACGCCCGAGGGACCTGAGGGAG
TCCATATCCACCGGATCCGAAAACCTTTCGAGGAAGGCGTCTAACCAGTCGCAGTCGCAAGGTA
GGCTGAGCACCGTGGCGGGCGGCGGGGGTGGGGGAGTGTCTGGCGGAGGTGCTGCTGATGA
TGTAATTGAAGTAGGCGGACTTGACACGGCGGATGGTCGACAGGAGCACCATGTCCTTGGGTCC
GGCCTGCTGGATGCGGAGGCGGTGCGCTATGCCCCAGGCTTCGTTCTGGCATCGGCGCAGGTCC

10

20

30

40

TTGTAGTAGTCTTGTCATGAGCCTTTCCACCGGCACCTCTTCTCCTTCTTCTGCTTCTTCCATGT
 CTGCTTCGGCCCTGGGGCGGCGCCGCGCCCCCTGCCCCCATGCGCGTGACCCCGAACCCCTG
 AGCGGTTGGAGCAGGGCCAGGTCGGCGACGACGCGCTCGGCCAGGATGGCCTGCTGCACCTGC
 GTGAGGGTGGTTTGGAAAGTCATCCAAGTCCACGAAGCGGTGGTAGGCGCCCGTGTGATGGTGT
 AGGTGCAGTTGGCCATGACGGACCAGTTGACGGTCTGGTGGCCCGGTTGCGACATCTCGGTGTA
 CCTGAGTCGCGAGTAGGCGCGGGAGTCAAGACGTAGTCGTTGCAAGTCCGCACCAGGTACTGG
 TAGCCCACCAGGAAGTGCGGCGGCGGCTGGCGGTAGAGGGGCCAGCGCAGGGTGGCGGGGGCT
 CCGGGGGCCAGGTCTTCCAGCATGAGGCGGTGGTAGGCGTAGATGTACCTGGACATCCAGGTGA
 TACCCGCGGCGGTGGTGGAGGCGCGGGAAGTCGCGCACCCGGTTCAGATGTTGCGCAGGG
 GCAGAAAGTGCTCCATGGTAGGCGTGCTCTGTCCAGTCAGACGCGCGCAGTCGTTGATACTCTA
 GACCAGGGAAAACGAAAGCCGGTCAGCGGGCACTTCCCGTGGTCTGGTGAATAGATCGCAAG
 GGTATCATGGCGGAGGGCCTCGGTTGAGCCCCGGTCCGGGCCGGACGGTCCGCCATGATCCA
 CGCGGTTACCGCCCGCGTGTGCAACCCAGGTGTGCGACGTCAGACAACGGTGGAGTGTTCTTT
 TGGCGTTTTTCTGGCCGGGCGCCGCGCCGCTAAGAGACTAAGCCGCGAAAGCGAAAGCAGTA
 AGTGGCTCGTCCCCGTAGCCGGAGGGATCCTTGCTAAGGGTTGCGTTGCGGCGAACCCCGGTT
 CGAATCCCGTACTCGGGCCGGCCGGACCCGCGGCTAAGGTGTTGGATTGGCCTCCCCCTCGTAT
 AAAGACCCCGCTTTCGGATTGACTCCGGACACGGGGACGAGCCCCTTTATTTTTGCTTTCCCA
 GATGCATCCGGTGCTGCGGCAGATGCGCCCCCGCCCAGCAGCAGCAACAACACCAGCAAGA
 GCGGCAGCAACAGCAGCGGGAGTCATGACGGGCCCCCTCACCCACCCTCGGCGGGCCGGCCAC
 CTCGGCGTCCGCGGCCGTGTCTGGCGCCTGCGGCGGCGGCGGGGGCCGGCTGACGACCCCGAG
 GAGCCCCCGCGGCGCAGGGCCAGACTACTTGGACCTGGAGGAGGGCGAGGGCCTGGCGCGG
 CTGGGGGCGCCGTCTCCCGAGCGCCACCCGCGGGTGCAGCTGAAGCGCGACTCGCGCGAGGCGT
 ACGTGCCTCGGCAGAACCTGTTCAAGGACCGCGCGGGCGAGGAGCCCGAGGAGATGCGGGACA
 GGAGGTTCAAGCGCAGGGCGGGAGCTGCGGCAGGGGCTGAACCGCGAGCGGCTGCTGCGCGAGG
 AGGACTTTGAGCCCGACGCGCGGACGGGATCAGCCCCGCGCGCGCACGTGGCGGCCCGCCG
 ACCTGGTGACGGCGTACGAGCAGACGGTGAACCAGGAGATCAACTTCCAAAAGAGTTTCAACA
 ACCACGTGCGCACGCTGGTGGCGCGGAGGAGGTGACCATCGGGCTGATGCACCTGTGGGACTT
 TGTAAGCGCGCTGGTGCAGAACCCCAACAGCAAGCCTCTGACGGCGCAGCTGTTCTGATAGTG
 CAGCACAGCAGGGACAACGAGGCGTTTtagggacgCGCTGCTGAACATCACCGAGCCCGAGGGT
 CGGTGGCTGCTGGACCTGATTAACATCCTGCAGAGCATAAGTGGTGCAGGAGCGCAGCCTGAGCC
 TGGCCGACAAGGTGGCGGCCATCAACTACTCGATGCTGAGCCTGGGCAAGTTTTACGCGCGCAA
 GATCTACCAGACGCCGTACGTGCCATAGACAAGGAGGTGAAGATCGACGGTTTTTACATGCGC
 ATGGCGCTGAAGGTGCTCACCTGAGCGACGACCTGGGCGTGTACCGCAACGAGCGCATCCACA
 AGGCCGTGAGCGTGAGCCGGCGGCGGAGCTGAGCGACCCGCGAGCTGATGCACAGCCTGCAGC
 GGGCGCTGGCGGGCGCCGGCAGCGGCGACAGGGAGGCGGAGTCTACTTCGATGCGGGGGCGG
 ACCTGCGCTGGGCGCCCAGCCGGCGGGCCCTGGAGGCCGCGGGGTCCGCGAGGACTATGACG
 AGGACGGCGAGGAGGATGAGGAGTACGAGCTAGAGGAGGGCGAGTACCTGGACTAAACCGCG
 GGTGGTGTTCGGTAGATGCAAGACCCGAACGTGGTGGACCCGGCGCTGCGGGCGGCTCTGCA
 GAGCCAGCCGTCCGGCCTTAACTCCTCAGACGACTGGCGACAGGTCATGGACCCGATCATGTCCG
 CTGACGGCGCGTAACCCGACGCGTTCCGGCAGCAGCCGACGGCCAACAGGCTCTCCGCCATCC
 TGGAGGCGGTGGTGCCTGCGCGCTCGAACCCACGCACGAGAAGGTGCTGGCCATAGTGAACGC

10

20

30

40

GCTGGCCGAGAACAGGGCCATCCGCCCCGACGAGGCCGGGCTGGTGTACGACGCGCTGCTGCA
 GCGCGTGGCCCCGCTACAACAGCGGCAACGTGCAGACCAACCTGGACCGGCTGGTGGGGGACGT
 GCGCGAGGCGGTGGCGCAGCGGAGCGCGGATCGGCAGGGCAACCTGGGCTCCATGGTGGC
 GCTGAATGCCTTCCTGAGCACGCAGCCGGCCAACGTGCCGCGGGGGCAGGAAGACTACACCAA
 CTTTGTGAGCGCGCTGCGGCTGATGGTGACCGAGACCCCCAGAGCGAGGTGTACCAGTCGGGC
 CCGGACTACTTCTTCCAGACCAGCAGACAGGGCCTGCAGACGGTGAACCTGAGCCAGGCTTTCA
 AGAACCTGCGGGGGCTGTGGGGCGTGAAGGCGCCACCGGCGACCGGGCGACGGTGTCCAGCC
 TGCTGACGCCAACTCGCGCCTGCTGCTGCTGATCGCGCCGTTACGGACAGCGGCAGCGT
 GTCCCGGGACACCTACCTGGGGCACCTGCTGACCCTGTACCGCGAGGCCATCGGGCAGGCGCAG
 GTGGACGAGCACACCTTCCAGGAGATCACCAGCGTGAGCCGCGCGCTGGGGCAGGAGGACACG
 AGCAGCCTGGAGGGGACTCTGAACTACCTGCTGACCAACCGGCGGCAGAAGATTCCTCGCTGC
 ACAGCCTGACCTCCGAGGAGGAGCGCATCTTTCGCTACGTGCAGCAGAGCGTGAGCCTGAACCT
 GATGCGCGACGGGGTGACGCCAGCGTGGCGCTGGACATGACCGCGCGCAACATGGAACCGGG
 CATGTACGCCGCGCACCGGCCTTACATCAACCGCTGATGGACTACCTGCATCGCGCGGGCGCC
 GTGAACCCCGAGTACTTTACCAACGCCATCCTGAACCCGCACTGGCTCCCGCCCGGGTTCTA
 CAGCGGGGGCTTCGAGTCCCGGAGACCAACGATGGCTTCCTGTGGGACGACATGGACGACAG
 CGTGTTCCTCCCCGCGGCCGAGGCGCTGGCGGAAGCGTCCCTGCTGCGTCCAAGAAGGAGGAG
 GAGGAGGAGGCGAGTCGCCGCCGCGGCAGCAGCGGCGTGGCTTCTCTGTCCGAGCTGGGGGCG
 GCAGCCCGCGCGCCCCGGGTCCCTGGGCGGCAGCCCCCTTCCGAGCCTGGTGGGGTCTCTGC
 ACAGCGAGCGCACCCCGCCCTCGGCTGCTGGGCGAGGACGAGTACCTGAATAACTCCCTGCT
 GCAGCCGGTGCGGGAGAAAAACCTGCCTCCCGCCTTCCCCAACACGGGATAGAGAGCCTGGTG
 GACAAGATGAGCAGATGGAAGACCTATGCGCAGGAGCACAGGGACGCGCCTGCGCTCCGGCCG
 CCCACGCGGCGCCAGCGCCACGACCGGCAGCGGGGGCTGGTGTGGGATGACGAGGACTCCGCG
 GACGATAGCAGCGTGTGGACCTGGGAGGGAGCGGCAACCCGTTTCGCGCACCTGCGCCCCCGCC
 TGGGGAGGATGTTTTAAAAAAGCAAGAAGCATGATGCAAAAATTAATAAAAA
 CTCACCAAGGCCATGGCGACCGAGCGTTGGTTTCTTGTGTTCCCTTCAGTATGCGGCGCGGGCG
 ATGTACCAGGAGGGACCTCCTCCCTTTACGAGAGCGTGGTGGGCGCGGGCGGGCGGCCCT
 CTTCTCCCTTTGCGTCGAGCTGCTGGAGCCGCGTACGTGCCTCCGCGCTACCTGCGGCCTACG
 GGGGGGAGAAACAGCATCCGTTACTCGGAGCTGGCGCCCCGTTTCGACACCACCCGGGTGTACC
 TGGTGGACAACAAGTCGGCGGACGTGGCCTCCCTGAACTACCAGAACGACCACAGCAATTTTTT
 GACCACGGTCATCCAGAACAATGACTACAGCCCAGCGAGGCCAGCACCCAGACCATCAATCTG
 GATGACCGGTTCGACTGGGGCGGCGACCTGAAAACCATCCTGCACACCAACATGCCAACGTGA
 ACGAGTTCATGTTACCAATAAGTTCAAGGCGCGGGTGATGGTGTGCGGCTCGCACACCAAGGA
 AGACCGGGTGGAGCTGAAGTACGAGTGGGTGGAGTTCGAGCTGCCAGAGGGCAACTACTCCGA
 GACCATGACCATTGACCTGATGAACAACGCGATCGTGGAGCACTATCTGAAAGTGGGCAGGCAG
 AACGGGGTCCCTGGAGAGCGACATCGGGGTCAAGTTCGACACCAGGAACTTCCGCCTGGGGCTGG
 ACCCGTGACCGGGCTGGTTATGCCCGGGGTGTACACCAACGAGGCCTTCCATCCCACATCAT
 CCTGCTGCCCCGCTGCGGGGTGGACTTCACTTACAGCCGCTGAGCAACCTCCTGGGCATCCGC
 AAGCGGCAGCCCTTCCAGGAGGGCTTACAGGATCACCTACGAGGACCTGGAGGGGGGCAACATC
 CCCGCGCTCCTCGATGTGGAGGCCTACCAGGATAGCTTGAAGGAAAATGAGGCGGGACAGGAG
 GATACCGCCCCCGCCCTCCGCCCGCGGAGCGGGCGAGGATGCTGCTGACACCGCGGCCG

10

20

30

40

CGGACGGGGCAGAGGCCGACCCCGCTATGGTGGTGGAGGCTCCCGAGCAGGAGGAGGACATGA
 ATGACAGTGCGGTGC GCGGAGACACCTTCGTCACCCGGGGGAGGAAAAGCAAGCGGAGGCCG
 AGGCCGCGGCCGAGGAAAAGCAACTGGCGGCAGCAGCGGGCGGCGGCGGCTTGGCCGCGGCGG
 AGGCTGAGTCTGAGGGGACCAAGCCCGCCAAGGAGCCCGTGATTAAGCCCCTGACCGAAGATA
 GCAAGAAGCGCAGTTACAACCTGCTCAAGGACAGCACCAACACCGCGTACCGCAGCTGGTACCT
 GGCCTACAACCTACGGCGACCCGTCGACGGGGGTGCGCTCCTGGACCCTGCTGTGCACGCCGGAC
 GTGACCTGCGGCTCGGAGCAGGTGTA CTGGTCTGCGCTGCCCGACATGATGCAAGACCCCGTGACCT
 TCCGCTCCACGCGGCAGGTCAGCAACTTCCC GGTGGTGGGCGCCGAGCTGCTGCCCGTGCACTC
 CAAGAGCTTCTACAACGACCAGGCCGTCTACTCCCAGCTCATCCGCCAGTTCACCTCTCTGACCC
 ACGTGTTCAATCGTTTTCTGAGAACCAGATTCTGGCGCGCCCGCCCGCCCCACCATCACCACC
 GTCAGTGAAAACGTTCTGCTCTCACAGATCACGGGACGCTACCGCTGCGCAACAGCATCGGAG
 GAGTCCAGCGAGTGACCGTTACTGACGCCAGACGCCGACCTGCCCTACGTTTACAAGGCCTT
 GGGCATAGTCTCGCCGCGCTCCTTTCCAGCCGCACTTTTTGAGCAACACCACCATCATGTCCAT
 CCTGATCTCACCCAGCAATAACTCCGGCTGGGGACTGCTGCGCGCGCCAGCAAGATGTTCCGA
 GGGGCGAGGAAGCGTTCGAGCAGCACCCCGTGCGCGTGCGCGGGCACTTCCGCGCCCCCTGGG
 GAGCGCACAAACGCGGCCGCGCGGGGCGCACACCCTGGACGACGCCATCGACTCGGTGGTGG
 AGCAGGCGCGCAACTACAGGCCCGCGGTCTCTACCGTGGACGCGGCCATCCAGACCCTGGTGGC
 GGGCGCGCGCGGTACGCCAAGCTGAAGAGCCGCGGAAGCGCGTGGCCCGCCGCCACCGCCG
 CCGACCCGGGGCCCGCCGCAAACGCGCCCGCGGCCCTGCTTCGCCGGGCAAGCGCACGGGC
 CGCCGCGCCGCCATGAGGGCCGCGCGCCGCTTGGCCCGCGCATCACCGCCGCCACCATGGCCC
 CCCGTACCCGAAGACGCGCGGCCGCGCCCGCCGCGCCGATCAGTGACATGGCCAGCAGGGC
 CCGGGCAACGTGTA CTGGGTGCGCGACTCGGTGACCGGCACGCGCGTGCCCGTGCGCTTCCGC
 CCCCCGCGACTTGAGATGATGTGAAAAACAACACTGAGTCTCCTGCTGTTGTGTATCCCA
 GCGGCGGCGGCGCGCAGCGTCATGTCCAAGCGCAAAATCAAAGAAGAGATGCTCCAGGTGCG
 TCGCGCCGGAGATCTATGGGCCCCCGAAGAAGGAAGAGCAGGATTCGAAGCCCCGCAAGATAA
 AGCGGGTCAAAAAGAAAAGAAAAGATGATGACGATGCCGATGGGGAGGTGGAGTTCCTGCGCG
 CCACGGCGCCAGGCGCCCGGTGCA GTGGAAGGGCCGCGCGTAAAGCGCGTCTGCGCCCCG
 GCACCGCGGTGGTCTTACGCCCCGGCAGCGCTCCACCCGGACTTTCAAGCGCGTCTATGACGA
 GGTGTACGGCGACGAAGACCTGCTGGAGCAGGCCAACGAGCGCTTCGGAGAGTTTGCTTACGGG
 AAGCGTCAGCGGGCGCTGGGGAAGGAGGACCTGCTGGCGCTGCCGCTGGACCAGGGCAACCC
 ACCCCAGTCTGAAGCCCGTGACCCTGCAGCAGGTGCTGCCGAGCAGCGCACCCCTCCGAGGCGA
 AGCGGGTCTGAAGCGCGAGGGCGGCGACCTGGCGCCACCGTGCAGCTCATGGTGCCCAAGC
 GGCAGAGGCTGGAGGATGTGCTGGAGAAAATGAAAGTAGACCCCGTCTGCAGCCGGACATCA
 GGGTCCGCCCATCAAGCAGGTGGCGCCGGGCTCGGCGTGACACCGTGGACGTGGTTCATCCC
 CACCGGCAACTCCCCCGCCGCCACC ACTACCGCTGCCTCCACGGACATGGAGACACAGACC
 GATCCC GCCGAGCCG CAGCCG CAGCCGCCGCGACCTCCTCGGCGGAGGTGCAGACGGACC
 CCTGGCTGCCGCGGCGATGT CAGCTCCCCGCGCGCTCGCGGGCGCAGGAAGTACGGCGCCG
 CAACGCGTCTGCCCCGAGTACGCCTTGCATCCTTCCATCGCGCCCACCCCGGCTACCGAGGCT
 ATACCTACCGCCCCGGAAGAGCCAAGGGTTCACCCGCGTCCCCGCGACGCGCCGCCGCCAC
 CACCCGCCGCGCCGCGCAGACGCCAGCCGCACTGGCTCCAGTCTCCGTGAGGAAAAGTGGCG
 CGCGACGGACACACCCTGGTGTGCCAGGGCGCGCTACCACCCAGCATCGTTTAAAAGCCTG

10

20

30

40

TTGTGGTTCTTGCAGATATGGCCCTCACTTGCCGCCTCCGTTTCCCGGTGCCGGGATACCGAGGA
 GGAAGATCGCGCCGAGGAGGGTCTGGCCGGCCGCGGCCTGAGCGGAGGCAGCCGCCGCGCG
 CACCGGCGGCGACGCGCCACCAGCCGACGCATGCGCGGCGGGGTGCTGCCCTGTTAATCCCC
 TGATCGCCGCGGCGATCGGCGCCGTGCCCGGGATCGCCTCCGTGGCCTTGAAGCGTCCCAGAG
 GCATTGACAGACTTGCAAATGCAAATATGGAAAAAAAAACCCCAATAAAAAAGTCTAGACTC
 TCACGCTCGCTTGGTCCTGTGACTATTTTGTAGAATGGAAGACATCAACTTTGCGTTCGCTGGCCC
 CGCGTCACGGCTCGCGCCCGTTCCTGGGACACTGGAACGATATCGGCACCAGCAACATGAGCGG
 TGGCGCCTTCAAGTTGGGGCTCTCTGTGGAGCGGCATTAAGTATCGGGTCTGCCGTTAAAAATT
 ACGGCTCCCGGGCCTGGAACAGCAGCACGGGCCAGATGTTGAGAGACAAGTTGAAAGAGCAGA
 ACTTCCAGCAGAAGGTGGTGGAGGGCCTGGCCTCCGGCATCAACGGGGTGGTGGACCTGGCCAA
 CCAGGCCGTGCAGAATAAGATCAACAGCAGACTGGACCCCCGGCCCGGTGGAGGAGGTGCC
 GCCGCGCTGGAGACGGTGTCCCCGATGGGCGTGGCGAGAAGCGCCCCGCGGCCCGATAGGGA
 AGAGACCACTCTGGTACGCAGACCGATGAGCCGCCCCCGTATGAGGAGGCCCTGAAGCAAGG
 TCTGCCACCACGCGGCCCATCGCGCCCATGGCCACCGGGTGGTGGGCCGCCACACCCCCGCC
 ACGCTGGACTTGCCTCCGCCCGCCGATGTGCCGAGCAGCAGAAGGCGGCACAGCCGGGCCCGC
 CCGGACCGCCTCCCGTTCTCCGCCGGTCTCTGCGCCGCGCGGCCAGCGCCCCCGGGGG
 GGTGCGGAGGCACGGCAACTGGCAGAGCAGCTGAACAGCATCGTGGGTCTGGGGGTGCGGTC
 CGTGAAGCGCCGCCGATGCTACTGAATAGCTTAGCTAACGTGTTGTATGTGTGTATGCGCCCTAT
 GTCCGCCCAGAGGAGCTGCTGAGTCGCCGCCGTTCCGCGGCCACCACCACCGCCACTCCGCC
 CCTCAAGATGGCGACCCATCGATGATGCCGAGTGGTCTGACATGCACATCTCGGGCCAGGAC
 GCCTCGGAGTACCTGAGCCCCGGGCTGGTGCAGTTCGCCCGCGCCACCGAGAGCTACTTCAGCC
 TGAGTAACAAGTTTAGGAACCCACGGTGGCGCCACGCACGATGTGACCACCGACCGGTCTCA
 GCGCCTGACGCTGCGGTTTCATCCCGTGGACCGGAGGACACCGCGTACTCGTACAAGGCGCGG
 TTCACCCTGGCCGTGGGCGACAACCGCGTGTGGACATGGCCTCCACCTACTTTGACATCCGCGG
 GGTGCTGGACCGGGGTCCCCTTTCAAGCCCTACTCTGGCACCGCTACAACCTCCCTGGCCCCCA
 AGGGCGCTCCCAACTCCTGCGAGTGGGAGCAAGAGGAAACTCAGGCAGTTGAAGAAGCAGCAG
 AAGAGGAAGAAGAAGATGCTGACGGTCAAGCTGAGGAAGAGCAAGCAGCTACCAAAAAGACT
 CATGTATATGCTCAGGCTCCCCCTTCTGGCGAAAAAATTAGTAAAGATGGTCTGCAAATAGGAA
 CGGACGCTACAGCTACAGAACAAAAACCTATTTATGCAGACCCTACATTCCAGCCCGAACCCCA
 AATCGGGGAGTCCAGTGGAAATGAGGCAGATGCTACAGTCGCCGCGGTAGAGTGCTAAAGAA
 ATCTACTCCCATGAAACCATGCTATGGTTCCTATGCAAGACCCACAAATGCTAATGGAGGTCAG
 GGTGACTAACGGCAAATGCCAGGGACAGCTAGAATCTCAGGTTGAAATGCAATTCCTTTTCAA
 CTTCTGAAAACGCCCGTAACGAGGCTAACAACATTCAGCCCAAATTGGTGCTGTATAGTGAGGA
 TGTGCACATGGAGACCCCGGATACGCACCTTTCTTACAAGCCCGCAAAAAGCGATGACAATTCA
 AAAATCATGCTGGGTGACGAGTCCATGCCAACAGACCTAATTACATCGGCTTCAGAGACA
 ACTTTATCGGCCTCATGTATTACAATAGCACTGGCAACATGGGAGTGTGTCAGGTCAGGCCTCTCAG
 TTGAATGCAGTGGTGGACTTGCAAGACAGAAACACAGAACTGTCTACCAGCTCTTGCTTGATT
 CCATGGGTGACAGAACCAGATACTTTTCCATGTGGAATCAGGCAGTGGACAGTTATGACCCAGA
 TGTTAGAATTATTGAAAATCATGGAACCTGAAGACGAGCTCCCCAACTATTGTTCCCTCTGGGTG
 GCATAGGGGTAACCTGACACTTACCAGGCTGTTAAAACCAACAATGGCAATAACGGGGGCCAGG
 TGAATTGGACAAAAGATGAAACTTTTGCAGATCGCAATGAAATAGGGGTGGGAAACAATTTTCG

10

20

30

40

TATGGAGATCAACCTCAGTGCCAACCTGTGGAGAACTTCCTGTACTCCAACGTGGCGCTGTAC
CTACCAGACAAGCTTAAGTACAACCCCTCCAATGTGGACATCTCTGACAACCCCAACACCTACG
ATTACATGAACAAGCGAGTGGTGGCCCCGGGGCTGGTGGACTGCTACATCAACCTGGGCGCGCG
CTGGTTCGCTGGACTACATGGACAACGTCAACCCCTTCAACCACCACCGCAATGCGGGCTGCGC
TACCGCTCCATGCTCCTGGGCAACGGGCGCTACGTGCCCTTCCACATCCAGGTGCCCCAGAAGTT
CTTTGCCATCAAGAACCTCCTCCTCCTGCCGGGCTCCTACACCTACGAGTGGAACCTCAGGAAGG
ATGTCAACATGGTCTCCAGAGCTCTCTGGGTAACGATCTCAGGGTGGACGGGGCCAGCATCAA
GTTTCGAGAGCATCTGCCTCTACGCCACCTTCTTCCCCATGGCCCACAACACGGCCTCCACGCTCG
AGGCCATGCTCAGGAACGACACCAACGACCAGTCCCTCAATGACTACCTCTCCGCCGCCAACAT 10
GCTCTACCCCATACCCGCCAACGCCACCAACGTCCCCATCTCCATCCCCTCGCGCAACTGGGCGG
CCTTCCGCGGCTGGGCTTCACCCGCCTCAAGACCAAGGAGACCCCTCCCTGGGCTCGGGATTC
GACCCCTACTACACCTACTCGGGCTCCATTCCCTACCTGGACGGCACCTTCTACCTCAACCACAC
TTTCAAGAAGGTCTCGGTACCTTCGACTCCTCGGTACAGCTGGCCGGGCAACGACCGTCTGCTCA
CCCCAACGAGTTCGAGATCAAGCGCTCGGTGACGGGGAGGGCTACAACGTGGCCCAGTGCA
ACATGACCAAGGACTGGTTCTGGTCCAGATGCTGGCCAACTACAACATCGGCTACCAGGGCTT
CTACATCCCAGAGAGCTACAAGGACAGGATGTACTCCTTCTTCAGGAACCTCCAGCCCATGAGC
CGGCAGGTGGTGGACCAGACCAAGTACAAGGACTACCAGGAGGTGGGCATCATCCACCAGCAC
AACAACTCGGGCTTCGTGGGCTACCTCGCCCCACCATGCGCGAGGGACAGGCCTACCCCGCCA 20
ACTTCCCCTATCCGCTCATAGGCAAGACCGCGGTGACAGCATCACCCAGAAAAGTTCTCTG
CGACCGCACCTCTGGCGCATCCCCTTCTCCAGCAACTTCATGTCCATGGGTGCGCTCTCGGACC
TGGGCCAGAACTTGCTCTACGCCAACTCCGCCCACGCCCTCGACATGACCTTCGAGGTGACCCCC
ATGGACGAGCCCACCCTTCTCTATGTTCTGTTTGAAGTCTTTGACGTGGTCCGGGTCCACCAGCC
GCACCGCGGCGTCATCGAGACCGTGTACCTGCGTACGCCCTTCTCGGCCGGCAACGCCACCACC
TAAAGAAGCAAGCCGCAGTCATCGCCGCCTGCATGCCGTGGGTTCCACCGAGCAAGAGCTCAG
GGCCATCGTCAGAGACCTGGGATGCGGGCCCTATTTTTTGGGCACCTTCGACAAGCGCTTCCCTG
GCTTTGTCTCCCCACACAAGCTGGCCTGCGCCATCGTCAACACGGCCGGCCGCGAGACCGGGGG
CGTGCACTGGCTGGCCTTCGCCTGGAACCCGCGCTCCAAAACATGCTTCTCTTTGACCCCTTCG 30
GCTTTTCGGACCAGCGGCTCAAGCAAATCTACGAGTTCGAGTACGAGGGCTTGCTGCGTTCGAG
CGCCATCGCTCCTCGCCCGACCGTGCCTACCCCTCGAAAAGTCCACCCAGACCGTGCAGGGG
CCCGACTCGGCCGCTGCGGTCTCTTCTGCTGCATGTTTCTGCACGCCTTTGTGCACTGGCCTCAG
AGTCCCATGGACCGCAACCCACCATGAACTTGCTGACGGGGGTGCCAACTCCATGCTCCAGA
GCCCCAGGTTCGAGCCCACCCTGCGCCGCAACCAGGAGCAGCTCTACAGCTTCTGGAGCGCCA
CTCGCCTTACTTCCGCCGCCACAGCGCACAGATCAGGAGGGCCACCTCCTTCTGCCACTTGCAAG
AGATGCAAGAAGGGTAATAACGATGTACACACTTTTTTTCTCAATAAATGGCATCTTTTTATTTA
TACAAGCTCTCTGGGGTATTCATTTCCACCACCACCCGCCGTTGTGCGCCATCTGGCTCTATTTAG
AAATCGAAAGGGTTCTGCCGGGAGTCGCCGTGCGCCACGGGCAGGGACACGTTGCGATACTGGT 40
AGCGGGTGCCCCACTTGAACCTCGGGCACCACCAGGCGAGGCAGCTCGGGGAAGTTTTCGCTCCA
CAGGCTGCGGGTCAGCACCAGCGCTTCATCAGGTGCGGGCGCCGAGATCTTGAAGTCGAGTTG
GGGCCGCCGCCCTGCGCGCGGAGTTGCGGTACACCGGGTTGCAGCACTGGAACACCAACAGCG
CCGGGTGCTTACGCTGGCCAGCACGCTGCGGTTCGGAGATCAGCTCGGCGTCCAGGTCTCCGC
GTTGCTCAGCGCGAACGGGGTTCATCTTGGGCACTTGCCGCCCCAGGAAGGGCGCGTGCCCCGGT

10

20

30

40

ACTGCGCCTACCTCTTCCTCTGCTACACCTGGCAGACGGCCATGGGGGTCTGGCAGCAGTGCCTG
 GAGGAGCGCAACCTCAAGGAGCTGGAAAAGCTCCTCAAGCGCACCCTCAGGGACCTCTGGACG
 GGCTTCAACGAGCGCTCGGTGGCCGCCGCTGGCGGACATCATCTTTCCCGAGCGCCTGCTCA
 AGACCCTGCAGCAGGGCCTGCCGACTTCACCAGCCAGAGCATGCTGCAGAACTTCAGGACTTT
 CATCCTGGAGCGCTCGGGCATCCTGCCGGCCACTTGCTGCGCGCTGCCAGCGACTTCGTGCCCA
 TCAAGTACAGGGAGTGGCCGCCGCTCTGGGGCCACTGCTACCTCTTCCAGCTGGCCAACTA
 CCTCGCCTACCACTCGGACCTCATGGAAGACGTGAGCGGCGAGGGCCTGCTCGAGTGCCACTGC
 CGCTGCAACCTCTGCACGCCCCACCGCTCTCTAGTCTGCAACCCGCAGCTGCTCAGCGAGAGTCA
 GATTATCGGTACCTTCGAGCTGCAGGGTCCCTCGCCTGACGAGAAGTCCGCGGCTCCAGGGCTG
 AACTCACTCCGGGGCTGTGGACTTCCGCCTACCTACGCAAATTTGTACCTGAGGACTACCACGC
 CCACGAGATCAGGTTCTACGAAGACCAATCCCGCCCCGCCAAGGCGGAGCTCACCGCCTGCGTC
 ATCACCCAGGGGCACATCCTGGGCCAATTGCAAGCCATCAACAAAGCCCGCCGAGAGTTCTTGC
 TGAAAAGGGTCGGGGGGTGTACCTGGACCCCCAGTCCGGCGAGGAGCTAAACCCGCTACCCCC
 GCCGCCGCCAGCAGCGGGACCTTGCTTCCAGGATGGCACCCAGAAAGAAGCAGCAGCCGC
 CGCCGCCGCCGAGCCATACATGCTTCTGGAGGAAGAGGAGGAGGACTGGGACAGTCAGGCAG
 AGGAGGTTTCGGACGAGGAGCAGGAGGAGATGATGGAAGACTGGGAGGAGGACAGCAGCCTA
 GACGAGGAAGCTTCAGAGGCCGAAGAGGTGGCAGACGCAACACCATCGCCCTCGGTTCGACGCC
 CCCTCGCCGGGGCCCTGAAATCCTCCGAACCCAGCACCAGCGCTATAACCTCCGCTCCTCCGGC
 GCCGGCGCCACCCGCCCGCAGACCCAACCGTAGATGGGACACCACAGGAACCGGGGTTCGTAA
 GTCCAAGTGCCCGCCGCCACCCGAGCAGCAGCAGCAGCAGCGCCAGGGCTACCGCTCGTGG
 CGCGGGCACAAGAACGCCATAGTCGCTGCTTGAAGACTGCGGGGGCAACATCTCTTTCCGCC
 GCCGCTTCTGCTATTCCACCACGGGGTCGCCTTTCCCGCAATGTCCTGCATTACTACCGTCATC
 TCTACAGCCCCTACTGCAGCGGCGACCCAGAGGGCGGCAGCGGCAGCCACAGCGGCGACCACCA
 CCTAGGAAGATATCCTCCGCGGGCAAGACAGCGGCAGCAGCGGCCAGGAGACCCGCGGCAGCA
 GCGGCGGGAGCGGTGGGCGCACTGCGCCTCTCGCCCAACGAACCCCTCTCGACCCGGGAGCTCA
 GACACAGGATCTTCCCACTTTGTATGCCATCTTCCAACAGAGCAGAGGCCAGGAGCAGGAGCT
 GAAAATAAAAAACAGATCTCTGCGCTCCCTCACCCGAGCTGTCTGTATCACAAAAGCGAAGAT
 CAGCTTCGGCGCACGCTGGAGGACGCGGAGGCACTCTTCAGCAAATACTGCGCGCTCACTCTTA
 AAGACTAGCTCCGCGCCCTTCTCGAATTTAGGCGGGAGAAACTACGTCATCGCCGGCCGCCGC
 CCAGCCCAGCCAGCCGAGATGAGCAAAGAGATTCCACGCCATACATGTGGAGCTACCAGCCGC
 AGATGGGACTCGCGGCGGGAGCGGCCAGGACTACTCCACCCGCATGAACTACATGAGCGCGG
 GACCCACATGATCTCACAGGTCAACGGGATCCGCGCCAGCGAAACCAAATACTGCTGGAACA
 GGCGGCCATACCGCCACGCCCCGCCATAATCTCAACCCCCGAAATTGGCCCCGCCCTCGTG
 TACCAGGAAACCCCTCCGCCACCACCGTACTACTTCCGCGTGACGCCAGGCCGAAGTCCAGA
 TGACTAACTCAGGGGCGCAGCTCGCGGGCGGCTTTTCGTACGGGGCGCGGCCGCTCCGACCAGG
 TATAAGACACCTGATGATCAGAGGCCGAGGTATCCAGCTCAACGACGAGTCGGTGAGCTCTTCG
 CTCGGTCTCCGTCCGACGGAACCTTCCAGCTCGCCGGATCCGCGCCGCTCTTCGTTACGCCCCG
 CCAGGCGTACCTGACTCTGCAGACCTCGTCCTCGGAGCCCCGCTCCGGCGGCATCGGAACCCTC
 CAGTTCGTGGAGGAGTTCGTGCCCTCGGTCTACTTCAACCCCTTCTCGGGACCTCCCGGACGCTA
 CCCCAGCAGTTCATTCCGAACCTTGTACGCGGTGAAGGACTCGGCGGACGGCTACGACTGAATG
 TCAGGTGTCGAGGCAGAGCAGCTTCGCCTGAGACACCTCGAGCACTGCCGCCGCCACAAGTGCT

10

20

30

40

TCGCCCCGGTCTGGTGTGAGTTCTGCTACTTTCAGCTACCCGAGGAGCATAACCGAGGGGCCGGC
GCACGGCGTCCGCCTGACCACCCAGGGCGAGGTTACCTGTTCCCTCATCCGGGAGTTTACCCTCC
GTCCCCTGCTAGTGGAGCGGGAGCGGGTCCCTGTGTCTAACTATCGCCTGCAACTGCCCTAAC
CCTGGATTACATCAAGATCTTTGCTGTCATCTCTGTGCTGAGTTTAATAAACGCTGAGATCAGAA
TCTACTGGGGCTCCTGTGCGCCATCCTGTGAACGCCACCGTCTTCACCCACCCCGACCAGGCCAG
GCGAACCTCACCTGCGGTCTGCATCGGAGGGCCAAGAAGTACCTCACCTGGTACTTCAACGGCA
CCCCTTTGTGGTTTACAACAGCTTCGACGGGGACGGAGTCTCCCTGAAAGACCAGCTCTCCGGT
CTCAGCTACTCCATCCACAAGAACCACCCTCCAACCTTTCCTCCCTACCTGCCGGGAACCTA
CGAGTGCCTCACCGGCCGCTGCACCCACCTACCCGCTGATCGTAAACCAGAGCTTTCGGGA
ACAGATAACTCCCTCTTCCCCAGAACAGGAGGTGAGCTCAGGAAACTCCCCGGGGACCAGGGCG
GAGACGTACCTTCGACCCTTGTGGGGTTAGGATTTTTTATTACCGGGTTGCTGGCTCTTTAATCA
AAGTTTCCTTGAGATTTGTTCTTTCCTTCTACGTGTATGAACACCTCAACCTCCAATAACTTACC
CTTCTTCGGAATCAGGTGACTTCTCTGAAATCGGGCTTGGTGTGCTGCTTACTCTGTTGATTTTT
TTCTTATCATACTCAGCCTTCTGTGCCTCAGGCTCGCCGCTGCTGCGCACACATCTATATCTAC
TGCTGGTTGCTCAAGTGCAGGGTTCGCCACCCAAGATGAACAGGTACATGGTCTATCGATCCT
AGGCCTGCTGGCCCTGGCGGCTGCAGCGCCGCAAAAAGAGATTACCTTTGAGGAGCCCGCT
TGCAATGTAACCTTCAAGCCCGAGGGTGACCAATGCACCACCCTCGTCAAATGCGTTACCAATC
ATGAGAGGCTGCGCATCGACTACAAAACAAAACCTGGCCAGTTTGGCGTCTATAGTGTGTTTAC
GCCCGGAGACCCCTCTAACTACTCTGTCACCGTCTTCCAGGGCGGACAGTCTAAGATATTCAATT
ACACTTTCCTTTTTATGAGTTATGCGATGCGGTGATGTACATGTCAAACAGTACAACCTGTGG
CCTCCCTCTCCCCAGGCGTGTGTGGAAAATACTGGGTCTTACTGCTGTATGGCTTTCGCAATCAC
TACGCTCGCTCTAATCTGCACGGTGTATACATAAAATTCAGGCAGAGGCCAATCTTTATCGATG
AAAAGAAAATGCCTTGATCGCTAACACCGGCTTCTATCTGCAGAATGAATGCAATCACCTCCCT
ACTAATCACCACCACCTCCTTGCATTGCCATGGGTTGACACGAATCGAAGTGCCAGTGGGG
TCCAATGTACCATGGTGGGCCCCCGGGCAATTCACCCTCATGTGGGAAAAATTTGTCCGCA
ATCAATGGGTTCATTTCTGCTCTAACCGAATCAGTATCAAGCCAGAGCCATCTGCGATGGGCA
AAATCTAACTCTGATCAATGTGCAAAATGATGGATGCTGGGTAATACGGGCAGCGGGGAGAA
ATCATTAACTACTGGCGACCCACAAGGACTACATGCTGCATGTAGTCGAGGCACTTCCCCTAC
CACCCCACTACCACCTCTCCCACCACCACCACCTACTACTACTACTACTACTACTACTACTACTA
CTACCACTACCGCTGCCCGCCATACCCGCAAAAAGCACCATGATTAGCACAAAGCCCCCTCGTGC
TCACTCCCACGCCGGCGGGCCCATCGGTGCGACCTCAGAAACCACCGAGCTTTGCTTCTGCCAAT
GCACTAACGCCAGCGCTCATGAACTGTTTCGACCTGGAGAATGAGGATGTCCAGCAGAGCTCCGC
TTGCCTGACCCAGGAGGCTGTGGAGCCCGTTGCCCTGAAGCAGATCGGTGATTCAATAATTGAC
TCTTCTTTTTGCCACTCCCGAATACCTCCCGATTCTACTTTCCACATCACGGGTACCAAAGAC
CCTAACCTCTTTTCTACCTGATGCTGCTGCTCTGTATCTCTGTGGTCTCTTCCGCGCTGATGTTA
CTGGGGATGTTCTGCTGCCTGATCTGCCGAGAAAAGAGAAAAGCTCGCTCTCAGGGCCAACCAC
TGATGCCCTTCCCCTACCCCGGATTTTGCAGATAACAAGATATGAGCTCGCTGCTGACACTAA
CCGCTTTACTAGCCTGCGCTCTAACCTTGTGCTTGGGACTCGAGATTCCACAATGTACAGCT
GTGGCAGGAGAAAATGTTACTTTCAACTCCACGGCCGATACCCAGTGGTTCGTGGAGTGGCTCAG
GTAGCTACTTAACTATCTGCAATAGCTCCACTTCCCCGGCATATCCCCAACCAAGTACCAATGC
AATGCCAGCCTGTTACCCCTCATCAACGCTTCCACCCTGGACAATGGACTCTATGTAGGCTATGT

10

20

30

40

ACCCTTTGGTGGGCAAGGAAAGACCCACGCTTACAACCTGGAAGTTCGCCAGCCCAGAACCACT
 ACCCAAGCTTCTCCCACCACCACCACCACCACCACCATCACCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCC
 ACAGCAGCAGCAGCAGATTATTGACTTTGGTTTTGGCCAGCTCATCTGCCGCTACCCAGGCCATC
 TACAGCTCTGTGCCCGAAACCACTCAGATCCACCGCCCAGAAACGACCACCGCCACCACCCTAC
 ACACCTCCAGCGATCAGATGCCGACCAACATCACCCCTTGGCTCTTCAAATGGGACTTACAAG
 CCCCCTCCAAAACCACTGGATGCGGCCGAGGTCTCCGCCCTCGTCAATGACTGGGCGGGGCTG
 GGAATGTGGTGGTTTCGCCATAGGCATGATGGCGCTCTGCCTGCTTCTGCTCTGGCTCATCTGCTG
 CCTCCACCGCAGGCGAGCCAGACCCCCATCTATAGACCCATCATTGTCCTGAACCCCGATAAT
 GATGGGATCCATAGATTGGATGGCCTGAAAAACCTACTTTTTTTCTTTTACAGTATGATAAATTGA
 GACATGCCTCGCATTTTCTGTACATGTTCTTCTCCCACCTTTTCTGGGGTGTCTACGCTGGCC
 GCTGTGTCTCACCTGGAGGTAGACTGCCTCTCACCTTCACTGTCTACCTGCTTACGGATTGGTC
 ACCCTCACTCTCATCTGCAGCCTAATCACAGTAATCATCGCCTTCATCCAGTGCATTGATTACAT
 CTGTGTGCGCCTCGCATACTTCAGACACCACCCGCAGTACCGAGACAGGAACATTGCCCAACTT
 CTAAGACTGCTCTAATCATGCATAAGACTGTGATCTGCCTTCTGATCCTCTGCATCCTGCCACC
 CTCACCTCCTGCCAGTACACCACAAAATCTCCGCGCAAAGACATGCCTCCTGCCGCTTACCCCA
 ACTGTGGAATATACCCAAATGCTACAACGAAAAGAGCGAGCTCTCCGAAGCTTGGCTGTATGGG
 GTCATCTGTGTCTTAGTTTTCTGCAGCACTGTCTTTGCCCTCATAATCTACCCCTACTTTGATTG
 GGATGGAACGCGATCGATGCCATGAATTACCCACCTTTCCCGCACCCGAGATAATTCCACTGC
 GACAAGTTGTACCCGTTGTGTTAATCAACGCCCCCATCCCCTACGCCCACTGAAATCAGCTAC
 TTTAACCTAACAGGCGGAGATGACTGACGCCCTAGATCTAGAAATGGACGGCATCAGTACCGAG
 CAGCGTCTCCTAGAGAGGCGCAGGCAGGCGGCTGAGCAAGAGCGCCTCAATCAGGAGCTCCGA
 GATCTCGTTAACCTGCACCAGTGCAAAAGAGGCATCTTTTGTCTGGTAAAGCAGGCCAAAGTCA
 CCTACGAGAAGACCGGCAACAGCCACCGCCTCAGTTACAAATTGCCACCCAGCGCCAGAAGCT
 GGTGCTCATGGTGGGTGAGAATCCCATCACCGTCACCCAGCACTCGGTAGAGACCGAGGGGTGT
 CTGCACTCCCCCTGTCGGGGTCCAGAAGACCTCTGCACCCTGGTAAAGACCCTGTGCGGTCTCAG
 AGATTTAGTCCCCTTTAACTAATCAAACACTGGAATCAATAAAAAAGAATCACTTACTTAAAAATC
 AGACAGCAGGTCTCTGTCCAGTTTATTACAGCAGCACCTCCTTCCCCTCCTCCCAACTCTGGTACT
 CCAAACGCCTTCTGGCGGCAAACCTTCCACACCCTGAAGGGAATGTCAGATTCTTGCTCCTGT
 CCTCCGCACCCACTATCTTCATGTTGTTGCAGATGAAGCGCACCAAAACGTCTGACGAGAGCTT
 CAACCCCGTGTACCCCTATGACACGGAAAGCGGCCCTCCCTCCGTCCCTTTCCTCACCCCTCCCT
 TCGTGTCTCCCGATGGATTCCAAGAAAGTCCCCCGGGGTCTGTCTCTGAACCTGGCCGAGCCC
 CTGGTCACTTCCCACGGCATGCTCGCCCTGAAAATGGGAAGTGGCCTCTCCCTGGACGACGCTG
 GCAACCTCACCTCTCAAGATATCACACCGCTAGCCCTCCCCTCAAAAAAACAAGACCAACCT
 CAGCCTAGAAACCTCATCCCCCTAACTGTGAGCACCTCAGGCGCCCTACCGTAGCAGCCGCC
 GCTCCCCTGGCGGTGGCCGGCACCTCCCTCACCATGCAATCAGAGGCCCCCTGACAGTACAGG
 ATGCAAAACTCACCTGGCCACCAAAGGCCCTGACCGTGTCTGAAGGCAAACCTGGCCTTGCA
 AACATCGGCCCCGCTGACGGCCGCTGACAGCAGCACCTCACAGTCAGTGCCACACCACCCTT
 AGCACAAGCAATGGCAGCTTGGGTATTGACATGCAAGCCCCATTTACACCACCAATGGAAAAC
 TAGGACTTAACTTTGGCGCTCCCCTGCATGTGGTAGACAGCCTAAATGCACTGACTGTAGTTACT
 GGCCAAGGTCTTACGATAAACGGAACAGCCCTACAACTAGAGTCTCAGGTGCCCTCAACTATG
 ACACATCAGGAAACCTAGAATTGAGAGCTGCAGGGGGTATGCGAGTTGATGCAAATGGTCAACT

10

20

30

40

TATCCTTGATGTAGCTTACCCATTTGATGCACAAAACAATCTCAGCCTTAGGCTTGGACAGGGAC
CCCTGTTTTGTTAACTCTGCCACAACCTTGGATGTAACTACAACAGAGGCCTCTACCTGTTTACA
TCTGGAAATACCAAAAAGCTAGAAGTTAATATCAAAACAGCCAAGGGTCTCATTATGATGACA
CTGCTATAGCAATCAATGCGGGTATGGGCTACAGTTTACTCAGGCTCAGATACAAATCCATT
AAAACTAACTTGGATTAGGACTGGATTATGACTCCAGCAGAGCCATAATTGCTAACTGGGA
ACTGGCCTAAGCTTTGACAACACAGGTGCCATCACAGTAGGCAACAAAATGATGACAAGCTTA
CCTTGTGGACCACACCAGACCCATCCCCTAACTGTAGAATCTATTCAGAGAAAGATGCTAAATT
CACACTTGTGTTTACTAAATGCGGCAGTCAGGTGTTGGCCAGCGTTTCTGTTTTATCTGTAAAAG
GTAGCCTTGCGCCCATCAGTGGCACAGTAACTAGTGCTCAGATTGTCCTCAGATTTGATGAAAAT 10
GGAGTTCTACTAAGCAATTCTTCCCTTGACCCTCAATACTGGAACCTACAGAAAAGGTGACCTTAC
AGAGGGCACTGCATATACCAACGCAGTGGGATTTATGCCAACCTCACAGCATAACCAAAAACA
CAGAGCCAACTGCTAAAAGCAACATTGTAAGTCAGGTTTACTTGAATGGGGACAAATCCAAAC
CCATGACCCTCACCATTACCCTCAATGGAACCTAATGAAACAGGAGATGCCACAGTAAGCACTTA
CTCCATGTCATTCTCATGGAACCTGGAATGGAAGTAATTACATTAATGAAACGTTCCAAACCACT
CCTTCACCTTCTCCTACATCGCCCAAGAATAAAAAGCATGACGCTGTTGATTGATTCAATGTGT
TTCTGTTTTATTTTCAAGCACAAAATCATTCAAGTCATTCTTCCATCTTAGCTTAATAGACAC
AGTAGCTTAATAGACCCAGTAGTGCAAAGCCCCATTCTAGCTTATAACTAGTGGAGAAGTACTC
GCCTACATGGGGGTAGAGTCATAATCGTGCATCAGGATAGGGCGGTGGTGCAGCAGCGCGC 20
GAATAAACTGCTGCCGCCGCCGCTCCGTCTGCAGGAATACAACATGGCAGTGGTCTCCTCAGC
GATGATTTCGCACCCGCCCGCAGCATAAGGCGCCTTGTCTCCGGGCACAGCAGCGCACCCCTGATC
TCACTTAAATCAGCACAGTAACTGCAGCACAGCACCACAATATTGTTCAAAATCCCACAGTGCA
AGGCGCTGTATCAAAGCTCATGGCGGGGACCACAGAACCCACGTGGCCATCATAACCACAAGCG
CAGGTAGATTAAGTGGCGACCCCTCATAAACACGCTGGACATAAACATTACCTCTTTTGGCATGT
TGTAATTCACCACCTCCCGGTACCATATAAACCTCTGATTAACATGGCGCCATCCACCACCATC
CTAAACCAGCTGGCCAAAACCTGCCCGCCGGCTATACACTGCAGGGAACCCGGGACTGGAACAAT
GACAGTGGAGAGCCAGGACTCGTAACCATGGATCATCATGCTCGTCATGATATCAATGTTGGC
ACAACACAGGCACACGTGCATACACTTCTCAGGATTACAAGCTCCTCCCGCGTTAGAACCATA 30
TCCCAGGGAACAACCCATTCTGAATCAGCGTAAATCCCACACTGCAGGGAAGACCTCGCACGT
AACTCACGTTGTGCATTGTCAAAGTGTTACATTCGGGCAGCAGCGGATGATCCTCCAGTATGGTA
GCGCGGGTTTCTGTCTCAAAGGAGGTAGACGATCCCTACTGTACGGAGTGCGCCGAGACAACC
GAGATCGTGTGGTTCGTAGTGTATGCCAAATGGAACGCCGACGTAGTCATATTTCTGAAGT
CTTAGATCTCTCAACGCAGCACCAGCACCAACACTTCGCAGTGTAAGGCAAGTGCAGGAGAG
AGTATATATAGGAATAAAAAGTGACGTAAACGGGCAAAGTCCAAAAAACGCCAGAAAAACCG
CACGCGAACCTACGCCCCGAAACGAAAGCCAAAAAACACTAGACACTCCCTTCCGGCGTCAACT
TCCGCTTTCCACGCTACGTCACCTGCCCCAGTCAAACAACTACATATCCCGAACTTCCAAGTC
GCCACGCCAAAAACACCGCTACACCTCCCCGCCCGCCGCCGCCAAAAACCCGCCTCCCGC 40
CCCGCGCCCCGCCCGCGCCGCCATCTCATTATCATATTGGCTTCAATCCAAAATAAGGTATAT
TATTGATGATG

配列番号12-CASIプロモーターをコードするポリヌクレオチド配列

GGAGTTCCGCGTTACATAACTTACGGTAAATGGCCCCGCTGGCTGACCGCCCAACGACCCCCGC
 CCATTGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCATAGTAACGCCAATAGGGACTTTCATTGACGTCA
 ATGGGTGGAGTATTTACGGTAAACTGCCACTTGGCAGTACATCAAGTGTATCATATGCCAAGT
 ACGCCCCCTATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCCGCTGGCATTATGCCCAGTACATGACCTT
 ATGGGACTTTCCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCATGGTCGAGGTGA
 GCCCCACGTTCTGCTTCACTCTCCCCATCTCCCCCCCCCTCCCCACCCCCAATTTTGTATTTATTTAT
 TTTTAAATTATTTTGTGCAGCGATGGGGGCGGGGGGGGGGGGGGGGGCGCGCGCCAGGCGGGGGCG
 GGGCGGGGGCGAGGGGCGGGGCGGGGCGAGGCGGAGAGGTGCGGCGGCAGCCAATCAGAGCGG
 CGCGCTCCGAAAGTTTCCTTTTATGGCGAGGCGGCGGCGGCGGCCCTATAAAAAGCGAAGC 10
 GCTCCCTATCAGTGATAGAGATCTCCCTATCAGTGATAGAGATCGTCGACGAGCTCGCGGCGGG
 CGGGAGTCGCTGCGCGCTGCCTTCGCCCCGTGCCCGCTCCGCCCGCCGCTCGCGCCGCCCGCCC
 CGGCTCTGACTGACCGCGTTACTAAAACAGGTAAGTCCGGCCTCCGCGCCGGGTTTTGGCGCCTC
 CCGCGGGCGCCCCCTCCTCACGGCGAGCGCTGCCACGTCAGACGAAGGGCGCAGCGAGCGTCC
 TGATCCTTCCGCCCCGACGCTCAGGACAGCGCCCCGCTGCTCATAAGACTCGGCCTTAGAACCC
 CAGTATCAGCAGAAGGACATTTTAGGACGGGACTTGGGTGACTCTAGGGCACTGGTTTTCTTTCC
 AGAGAGCGGAACAGGCGAGGAAAAGTAGTCCCTTCTCGGCGATTCTGCGGAGGGATCTCCGTG
 GGGCGGTGAACGCCGATGATGCCTCTACTAACCATGTTTCATGTTTTCTTTTTTTTTCTACAGGTCC
 TGGGTGACGAACAG 20

配列番号13—Ad5orf6プライマー1 ポリヌクレオチド配列
 ATACGGACTAGTGGAGAAGTACTCGCCTACATG

配列番号14—Ad5orf6プライマー2 ポリヌクレオチド配列
 ATACGGAAGATCTAAGACTTCAGGAAATATGACTAC

配列番号15—BAC/CHAd155ΔE1_TetO hCMV RpsL-Kanaプライマー1 ポリヌクレオチド配列
 ATTCAGTGACAGGCGCGCCAAAGCATGACGCTGTTGATTTGATTC 30

配列番号16—BAC/CHAd155ΔE1_TetO hCMV RpsL-Kana(#1375)プライマー2 ポリヌクレオチド
 配列
 ACTAGGACTAGTTATAAGCTAGAATGGGGCTTTGC

配列番号17—1021-FW E4 Del Step1プライマーポリヌクレオチド配列
 TTAATAGACACAGTAGCTTAATAGACCCAGTAGTGCAAAGCCCCATTCTAGCTTATAACCCCTAT
 TTGTTTATTTTCT 40

配列番号18—1022-RW E4 Del Step1プライマーポリヌクレオチド配列
 ATATATACTCTCTCGGCACTTGGCCTTTTACACTGCGAAGTGTGGTGCTGGTGCTGCGTTGAGA
 GATCTTTATTTGTTAACTGTTAATTGTC

配列番号19—1025-FW E4 Del Step2プライマーポリヌクレオチド配列

TTAATAGACACAGTAGCTTAATA

配列番号20－1026-RW E4 Del Step2プライマーポリヌクレオチド配列
GGAAGGGAGTGTCTAGTGTT

配列番号21－91-SubMonte FWプライマーポリヌクレオチド配列
CAATGGGCGTGGATAGCGGTTTGAC

配列番号22－90-BghPolyA RWプライマーポリヌクレオチド配列
CAGCATGCCTGCTATTGTC

10

配列番号23－CMVforプライマーポリヌクレオチド配列
CATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCA

配列番号24－CMVrevプライマーポリヌクレオチド配列
GACTTGAAATCCCCGTGAGT

配列番号25－CMVFAM-TAMRA qPCRプローブポリヌクレオチド配列
ACATCAATGGGCGTGGATAGCGTT

20

配列番号26－ウッドチャック肝炎ウイルス翻訳後調節因子(WPRE)ポリヌクレオチド配列

TAATCAACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAACTATGTTGCTCCTTT
TACGCTATGTGGATACGCTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTATGGCTTTTCAT
TTTCTCCTCCTTGATAAAATCCTGGTTGCTGTCTCTTTATGAGGAGTTGTGGCCCGTTGTCAGGCA
ACGTGGCGTGGTGTGCACTGTGTTTGTGACGCAACCCCCACTGGTTGGGGCATTGCCACCACCT
GTCAGCTCCTTCCGGGACTTTCGCTTTCCCCCTCCCTATTGCCACGGCGGAACATCGCCGCCT
GCCTTGCCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTGGGCACTGACAATTCCGTGGTGTGTCGGG
GAAATCATCGTCCTTTCCCTGGCTGCTCGCCTGTGTTGCCACCTGGATTCTGCGCGGGACGTCCTT
CTGCTACGTCCCTTCGGCCCTCAATCCAGCGGACCTTCCTTCCCGCGGCTGCTGCCGGCTCTGC
GGCCTCTTCCGCGTCTTCGCCCTTCAGACGAGTCGGATCTCCCTTTGGGCGCCTCCCCG
CCT

30

配列番号27－ChAd3ファイバーアミノ酸配列

MKRTKTSDESNPVYPYDTESGPPSVPFLTPPFVSPDGFQESPPGVLSLNLAEPLVTSHGMLALKMGS
GLSLDDAGNLTSQDITTAAPLKKTKTNLSLETSSPLTVSTSGALTVAAAAPLAVAGTSLTMQSEAPL
TVQDAKLTATKGPLTVSEGLALQTSAPLTAADSSTLTVSATPPINVSSGSLGLDMEDPMYTHDGK
LGIRIGGPLRVVDSLHTLTVVTGNLTVDNALQTRVTGALGYDTSGNLQLRAAGGMRIDANGQLI
LNVAYPFDAQNNLSRLGQPLYINTDHNLDLNCNRGLTTTTTNNTKKLETKISSGLDYDTNGAVIIK
LGTGLSFDNTGALTVGNTGDDKLTLLWTPDPSPNCRIHSDKDCKFTLVLTCKGSQILASVAALAVSG
NLASITGTVASVTIFLRFDQNGVLMENSSLDRQYWNFRNGNSTNAAPYTNAVGFMPNLAAYPKTQS

40

QTAKNNIVSQVYLNQDKSKPMTLTITLNGTNESETSQVSHYSMSFTWAWESGQYATETFATNSFTFSYIAEQ

配列番号28－PanAd3ファイバーアミノ酸配列

MKRAKTSDEFNPNVYPYDTENGPPSVFPLTPPFVSPDGFQESPPGVLSLRLSEPLVTSHGMLALKMGN
 GLSLDDAGNLTSDQDVTTPPLKKTNTLSLQTSAPLTVSSGSLTVAAAAPLAVAGTSLTMQSQAPL
 TVQDAKLGLATQGPLTVSEGLTLQTSAPLTAADSSTLTVGTTTPPISVSSGSLGLDMEDPMYTHDGK
 LGIRIGGPLQVVDSLHTLTVVTGNGITVANNALQTKVAGALGYDSSGNLELRAAGGMRINTGGQLIL
 DVAYPFDAQNNLSLRLGQGPLYVNTNHNLDLNCNRGLTTTTSSNTTKLETKIDSGLDYNANGAIIAK
 LGTGLTFDNTGAVTGVNTGDDKLTWTTDPSPNCRIHADKDKFTLVLTCKGSQLASVAALAVSGN
 LSSMTGTVSSVIFLRFQDQNGVLMENSSLDKEYWNFRNGNSTNATPYTNAVGFMPNLSAYPKTQSQ
 TAKNNIVSEVYLNQDKSKPMILTITLNGTNESETSQVSHYSMSFTWSWDSGKYATETFATNSFTFSY
 IAEQ

10

配列番号29－ChAd17ファイバーアミノ酸配列

MKRTKTSDEFNPNVYPYDTESGPPSVFPLTPPFVSPDGFQESPPGVLSLNLAEPVTSHGMLALKMGS
 GLSLDDAGNLTSDQDITSTTPPLKKTNTLSLETSSPLTVSTSGALTVAAAAPLAVAGTSLTMQSEAPL
 AVQDAKLTLATKGPLTVSEGLLALQTSAPLTAADSSTLTVSSTPPISVSSGSLGLDMEDPMYTHDGK
 LGIRIGGPLRVVDSLHTLTVVTGNGLTVDNNALQTRVTGALGYDTSGNLQLRAAGGMRIDANGQLI
 LDVAYPFDAQNNLSLRLGQGPLYVNTDHNLDLNCNRGLTTTTTNNTKKLETKISSGLDYDTNGAVII
 KLGTVSFDNTGALTVGNTGDDKLTWTTDPSPNCRIHSDKDCKFTLVLTCKGSQLASVAALAVS
 GNLASITGTVASVIFLRFQDQNGVLMENSSLDKQYWNFRNGNSTNAAPYTNAVGFMPNLAAYPKTQ
 SQTAKNNIVSQVYLNQDKSKPMTLTITLNGTNESETSQVSHYSMSFTWAWESGQYATETFATNSFT
 FSYIAEQ

20

配列番号30－ChAd19ファイバーアミノ酸配列

MKRTKTSKDFNPNVYPYDTENGPPSVFPLTPPFVSPDGFQESPPGVLSLNLAEPVTSHGMLALKMGS
 GLSLDDAGNLTSDQDVTTPPLKKTNTLSLETSAPLTVSTSGALTLAAAAPLAVAGTSLTMQSEAPL
 TVQDAKLTLATKGPLTVSEGLLALQTSAPLTAADSSTLTVSATPPISVSSGSLGLDMEDPMYTHDGK
 LGIRIGGPLRVVDSLHTLTVVTGNGIAVDNNALQTRVTGALGYDTSGNLQLRAAGGMRIDANGQLIL
 DVAYPFDAQNNLSLRLGQGPLYVNTDHNLDLNCNRGLTTTTTNNTKKLETKIGSGLDYDTNGAVIIK
 LGTVSFDSTGALSVDGNTGDDKLTWTTDPSPNCRIHSDKDCKFTLVLTCKGSQLASVAALAVSG
 NLASITGTVSSVIFLRFQDQNGVLMENSSLDKQYWNFRNGNSTNATPYTNAVGFMPNLAAYPKTQS
 QTAKNNIVSQVYLNQDKSKPMTLTITLNGTNESETSQVSHYSMSFTWAWESGQYATETFATNSFTFSYIAEQ

30

配列番号31－ChAd24ファイバーアミノ酸配列

MKRTKTSDEFNPNVYPYDTENGPPSVFPLTPPFVSPDGFQESPPGVLSLNLAEPVTSHGMLALKMGS
 GLSLDDAGNLTSDQDVTTPPLKKTNTLSLETSAPLTVSTSGALTLAAAAPLAVAGTSLTMQSEAPL
 TVQDAKLTLATKGPLTVSEGLLALQTSAPLTAADSSTLTVSATPPINVSSGSLGLDMENPMYTHDGK
 LGIRIGGPLRVVDSLHTLTVVTGNGIAVDNNALQTRVTGALGYDTSGNLQLRAAGGMRIDANGQLIL
 DVAYPFDAQNNLSLRLGQGPLYVNTDHNLDLNCNRGLTTTTTNNTKKLETKIGSGLDYDTNGAVIIK

40

LGTGVSFDSTGALSVDGNTGDDKLTWTTDPDPSNCRHSDKDCKFTLVLTCKGSQILASVAALAVSG
 NLASITGTVSSVTIFLRFQNGVLMENSSLDKQYWNFRNGNSTNATPYTNAVGFMPNLAAYPKTQS
 QTAKNNIVSQVYLNQDKSKPMILTITLNGTNESETSQVSHYSMSFTWAWESGQYATETFATNSFTFS
 YIAEQ

配列番号32－ChAd11ファイバーアミノ酸配列

MKRTKTSDESFNPVYPYDTENGPPSVPFLTPPFVSPDGFQESPPGVLSLNLAEPLVTSHGMLALKMGS
 GLSLDDAGNLTSDQVTTTTTTPPLKKTNTLSLETSAPLTVSTSGALTLAAAVPLAVAGTSLTMQSEAPL
 TVQDAKLTATKGPLTVSEGLALQTSAPLTAADSSTLTISATPPLSTSNGLGIDMQAPIYTTNGKLG
 LNFGAPLHVVDLSNALTVVVTGQGLTINGTALQTRVSGALNYDSSGNLELRAAGGMRVDANGKLILD
 VAYPFDAQNNLSRLGQGPLFVNSAHNLDVNYNRGLYLFTSGNTKKLEVNIKTAKGLIYDDTAIAIN
 PGDGLFEGSGSDTNPLKTKLGLGLEIDSSRAIIAKLGTGLSFDNTGAITVGNKNDDKLTWTTDPDPS
 NCRIYSEKDAKFTLVLTCKGSQVLAHSVSVLSVKGSLAPISGTVTSAQIILRFDENGVLSSNSSLDPQYW
 NYRKGDLEGTAYTNAVGFMPNLTAYPKTQSQTAKSNIVSQVYLNQDKSKPMILTITLNGTNETGD
 ATVSTYSMSFSWNWNGSNYINETFQNSFTFSYIAQE

10

配列番号33－ChAd20ファイバーアミノ酸配列

MKRTKTSDESFNPVYPYDTESGPPSVPFLTPPFVSPDGFQESPPGVLSLNLAEPLVTSHGMLALKMGS
 GLSLDDAGNLTSDQDITASPPLKKTNTLSLETSSPLTVSTSGALTVAAPLA VAGTSLTMQSEAPL
 TVQDAKLTATKGPLTVSEGLALQTSAPLTAADSSTLTVSATPPLSTSNGLGIDMQAPIYTTNGKL
 GLNFGAPLHVVDLSNALTVVVTGQGLTINGTALQTRVSGALNYDTSNLELRAAGGMRVDANGQLIL
 DVAYPFDAQNNLSRLGQGPLFVNSAHNLDVNYNRGLYLFTSGNTKKLEVNIKTAKGLIYDDTAIAI
 NAGDGLQFDSGSDTNPLKTKLGLGLDYDSSRAIIAKLGTGLSFDNTGAITVGNKNDDKLTWTTDPD
 SPNCRIYSEKDAKFTLVLTCKGSQVLAHSVSVLSVKGSLAPISGTVTSAQIVLRFDENGVLSSNSSLDPQ
 YWNYRKGDLEGTAYTNAVGFMPNLTAYPKTQSQTAKSNIVSQVYLNQDKSKPMTLITLNGTNET
 GDATVSTYSMSFSWNWNGSNYINETFQNSFTFSYIAQE

20

配列番号34－ChAd31ファイバーアミノ酸配列

MKRTKTSDESFNPVYPYDTESGPPSVPFLTPPFVSPDGFQESPPGVLSLNLAEPLVTSHGMLALKMGS
 GLSLDDAGNLTSDQDITASPPLKKTNTLSLETSSPLTVSTSGALTVAAPLA VAGTSLTMQSEAPL
 TVQDAKLTATKGPLTVSEGLALQTSAPLTAADSSTLTVSATPPLSTSNGLGIDMQAPIYTTNGKL
 GLNFGAPLHVVDLSNALTVVVTGQGLTINGTALQTRVSGALNYDTSNLELRAAGGMRVDANGQLIL
 DVAYPFDAQNNLSRLGQGPLFVNSAHNLDVNYNRGLYLFTSGNTKKLEVNIKTAKGLIYDDTAIAI
 NAGDGLQFDSGSDTNPLKTKLGLGLDYDSSRAIIAKLGTGLSFDNTGAITVGNKNDDKLTWTTDPD
 SPNCRIYSEKDAKFTLVLTCKGSQVLAHSVSVLSVKGSLAPISGTVTSAQIVLRFDENGVLSSNSSLDPQ
 YWNYRKGDLEGTAYTNAVGFMPNLTAYPKTQSQTAKSNIVSQVYLNQDKSKPMTLITLNGTNET
 GDATVSTYSMSFSWNWNGSNYINETFQNSFTFSYIAQE

30

40

配列番号35－PanAd1ファイバーアミノ酸配列

MKRAKTSDETFNPVYPYDTENGPPSVPFLTPPFVSPDGFQESPPGVLSRLSEPLVTSHGMLALKMGN
 GLSLDDAGNLTSDQDVTTVTPPLKKTNTLSLQTSAPLTVSSGSLTVAAAPLA VAGTSLTMQSQAPL
 TVQDAKLGATQGPLTVSEGLTLQTSAPLTAADSSTLTVSATPPLSTSNGLSIDMQAPIYTTNGKL

ALNIGAPLHVVDLNLALTVVTGQGLTINGRALQTRVTGALSVDTEGNIQLQAGGGMRIDNNGQLILN
 VAYPFDAQNNLSRLRGQGPLIVNSAHNLDLNLNRGLYLFTSGNTKKLEVNIKTAKGLFYDGTAIAN
 AGDGLQFGSGSDTNPLQTKLGLGLEYSNKAIITKLTGSLFDNTGAITVGNKNDDKLTWTPDPS
 PNCRINSEKDAKLTVLTKCGSQVLASVSVLSVKGSLAPISGTVTSAQIVLRFDENGVLSSNSLDPQY
 WNYRKGDSSTEGTAYTNAVGFMPNLTAYPKTQSQTAKSNIVSQVYLNKDGTCPMTLTITLNGTNETG
 DATVSTYSMSFSWNWNGSNYINDTFQTNSTFSYIAQE

配列番号36－PanAd2ファイバーアミノ酸配列

MKRAKTSDEFNPNVYPYDTENGPPSPVFLTPPFVSPDGFQESPPGVLSRLSEPLVTSHGMLALKMGN
 GLSLDDAGNLTSQDVTTVTPPLKKTNTLSLQTSAPLTVSSGSLTVAAAAPLAVAGTSLTMQSQAPL
 TVQDAKLGATQGPPLTVSEGLTLQTSAPLTAADSSTLTVSATPPLSTSNGLSIDMQAPIYTTNGKL
 ALNIGAPLHVVDLNLALTVVTGQGLTINGRALQTRVTGALSVDTEGNIQLQAGGGMRIDNNGQLILN
 VAYPFDAQNNLSRLRGQGPLIVNSAHNLDLNLNRGLYLFTSGNTKKLEVNIKTAKGLFYDGTAIAN
 AGDGLQFGSGSDTNPLQTKLGLGLEYSNKAIITKLTGSLFDNTGAITVGNKNDDKLTWTPDPS
 PNCRINSEKDAKLTVLTKCGSQVLASVSVLSVKGSLAPISGTVTSAQIVLRFDENGVLSSNSLDPQY
 WNYRKGDSSTEGTAYTNAVGFMPNLTAYPKTQSQTAKSNIVSQVYLNKDGTCPMTLTITLNGTNETG
 DATVSTYSMSFSWNWNGSNYINDTFQTNSTFSYIAQE

10

配列番号37－RSV FΔTMアミノ酸配列

MELLILKANAITILTAVTFCFASGQNITEEFYQSTCSAVSKGYLSALRTGWYTSVITIELSNIKENKCN
 GTDAKVKLIKQELDKYKNAVTELQLLMQSTPATNNRARELPRFMNYTLNNAKKTNTVLSKRRKR
 RFLGFLGVSASIASGVAVSKVLHLEGEVNIKISALLSTNKAVVSLNNGVSVLTSKVLDLKNYIDKQ
 LLPVINKQSCSISNIETVIEFQQKNNRLEITREFSVNAGVTTTPVSTYMLTNSSELLSLNDMPITNDQKKL
 MSNNVQIVRQQSYSIMSIIKEEVLAYVVQLPLYGVIDTPCWKLHTSPLCTTNTKEGSNICLTRDRGW
 YCDNAGSVSFFPQAETCKVQSNRVFCDTMNSLTLPSEVNLCNVDIFNPKYDCKIMTSKTDVSSSVITS
 LGAIVSCYGKTKCTASNKNRGIKTFSNGCDYVSNKGVDTVSVGNTLYYVVKQEGKSLYVKGEPIIN
 FYDPLVFPDDEFDASISQVNEKINQSLAFIRKSDELLHNVNAGKSTNRKRRAVPKQTLNFDLLKLAG
 DVESNPGPMALSKVKLNDTLNKDQLLSSSKYTIQRSTGDSIDTPNYDVQKHINKLCGMILLITEDANH
 KFTGLIGMLYAMSRLGREDTIKILRDAGYHVKANGVDVTTTHRQDINGKEMKFEVLTASLTTEIQINI
 EIESRKSYYKMLKEMGEVAPEYRHDSPCGMILCIAALVITKLAAGDRSGLTAVIRRANNVLKNEM
 KRYKGLLPKDIANS
 FYEVFEKYPHFIDVFVHFGIAQSSTRGGSRVGIFAGLFMNAYGAGQVMLRWGVLAKSVKNIMLGH
 ASVQAEMEQQVEVEYEAQKLGGEAGFYHILNNPKASLLSLTQFPHFSSVVLGNAAGLGIMGEYRGT
 PRNQDLYDAAKAYAEQLKENGVINYSVLDLTAEELEAIKHQLNPKDNDVELGGGGSGGGGMSRRN
 PCKFEIRGHCLNGKRCHFSHNYFEWPPHALLVRQNFMLNRILKSMDKSIDTLSEISGAAELDRTEEYA
 LGVVGVLSEYIGSINNITKQSACVAMSKLLTELNSDDIKLRDNEELNSPKIRVYNTVISYIESNRKNN
 KQTIHLLKRLPADVLKKTIKNTLDIHKISITINNPKESTVSDTNDHAKNNDTT

20

30

40

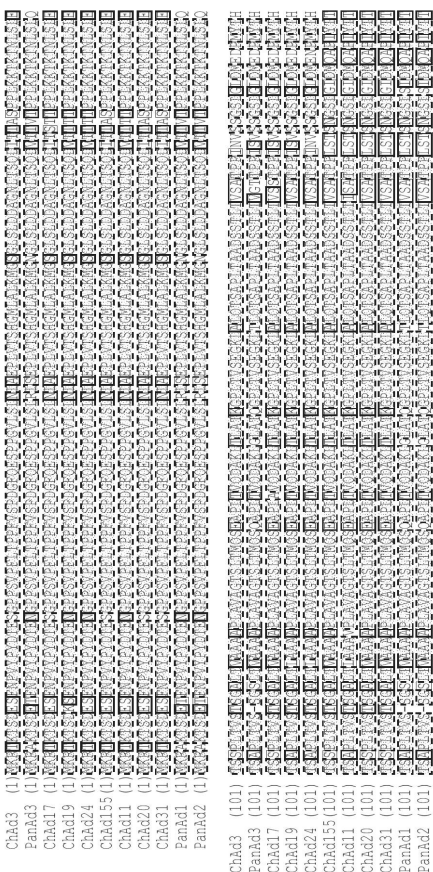
配列番号38－HIV Gagポリヌクレオチド配列

ATGGGTGCTAGGGCTTCTGTGCTGTCTGGTGGAGCTGGACAAGTGGGAGAAGATCAGGCTGA
 GGCCTGGTGGCAAGAAGAAGTACAAGCTAAAGCACATTGTGTGGCCTCCAGGGAGCTGGAGA
 GGTTTGCTGTGAACCTGGCCTGCTGGAGACCTCTGAGGGGTGCAGGCAGATCTGGGCCAGCT
 CCAGCCCTCCCTGCAAACAGGCTCTGAGGAGCTGAGGTCCCTGTACAACACAGTGGCTACCCTG
 TACTGTGTGCACCAGAAGATTGATGTGAAGGACACCAAGGAGGCCCTGGAGAAGATTGAGGAG

GAGCAGAACAAGTCCAAGAAGAAGGCCAGCAGGCTGCTGCTGGCACAGGCAACTCCAGCCAG
 GTGTCCCAGAACTACCCATTGTGCAGAACCTCCAGGGCCAGATGGTGCACCAGGCCATCTCCC
 CCCGGACCCTGAATGCCTGGGTGAAGGTGGTGGAGGAGAGGCCCTTCTCCCCTGAGGTGATCCCC
 ATGTTCTCTGCCCTGTCTGAGGGTGCCACCCCCAGGACCTGAACACCATGCTGAACACAGTGG
 GGGGCCATCAGGCTGCCATGCAGATGCTGAAGGAGACCATCAATGAGGAGGCTGCTGAGTGGG
 ACAGGCTGCATCCTGTGCACGCTGGCCCCATTGCCCCCGCCAGATGAGGGAGCCCAGGGGCTC
 TGACATTGCTGGCACCACCTCCACCCTCCAGGAGCAGATTGGCTGGATGACCAACAACCCCCC
 ATCCCTGTGGGGGAAATCTACAAGAGGTGGATCATCCTGGGCCTGAACAAGATTGTGAGGATGT
 ACTCCCCACCTCCATCCTGGACATCAGGCAGGGCCCCAAGGAGCCCTTCAGGGACTATGTGGA
 CAGTTTCTACAAGACCCTGAGGGCTGAGCAGGCCTCCAGGAGGTGAAGAACTGGATGACAGA
 GACCCTGCTGGTGCAGAATGCCAACCTGACTGCAAGACCATCCTGAAGGCCCTGGGCCCTGCT
 GCCACCTGGAGGAGATGATGACAGCCTGCCAGGGGGTGGGGGGCCCTGGTCACAAGGCCAGG
 GTGCTGGCTGAGGCCATGTCCAGGTGACCAACTCCGCCACCATCATGATGCAGAGGGGCAACT
 TCAGGAACCAGAGGAAGACAGTGAAGTGCTTCAACTGTGGCAAGGTGGGCCACATTGCCAAGA
 ACTGTAGGGCCCCCAGGAAGAAGGGCTGCTGGAAGTGTGGCAAGGAGGGGCCACCAGATGAAGG
 ACTGCAATGAGAGGCAGGCCAACTTCTGGGCAAATCTGGCCCTCCACAAGGGCAGGCCTGG
 CAACTTCTCCAGTCCAGGCCTGAGCCCACAGCCCCTCCCGAGGAGTCCTTCAGGTTTGGGGAG
 GAGAAGACCACCCCAGCCAGAAGCAGGAGCCATTGACAAGGAGCTGTACCCCTGGCCTCCC
 TGAGGTCCCTGTTTGGCAACGACCCCTCCTCCAGTAA

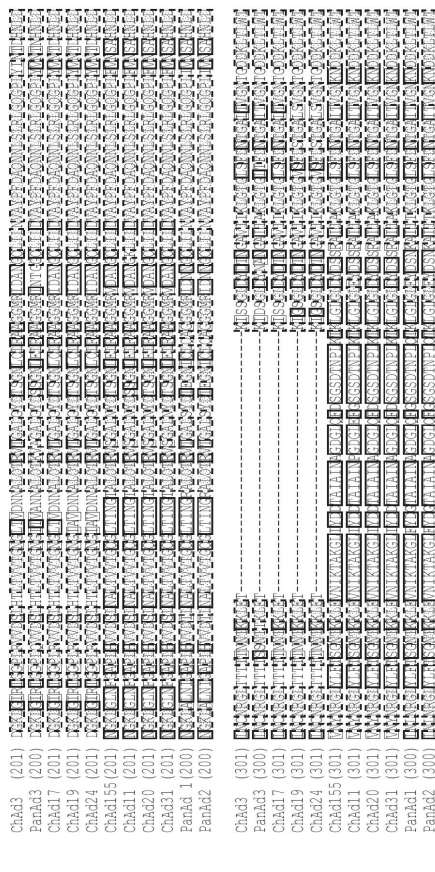
10

【 図 1 - 1 】



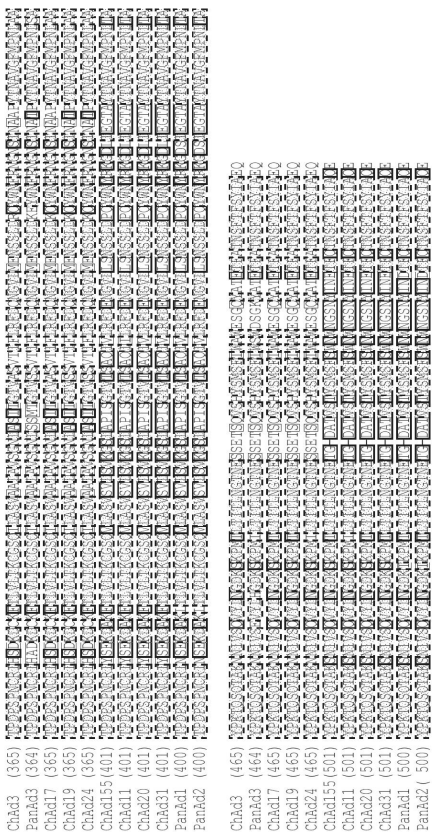
A

【 図 1 - 2 】

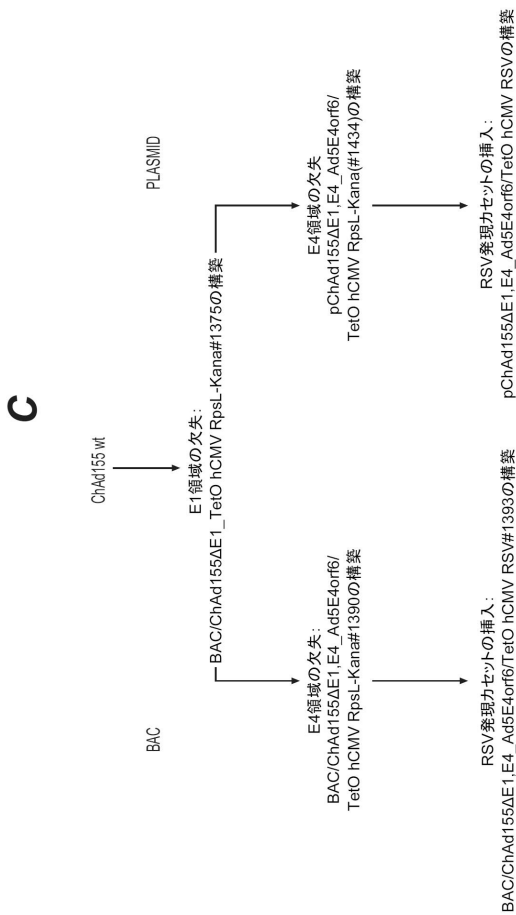


B

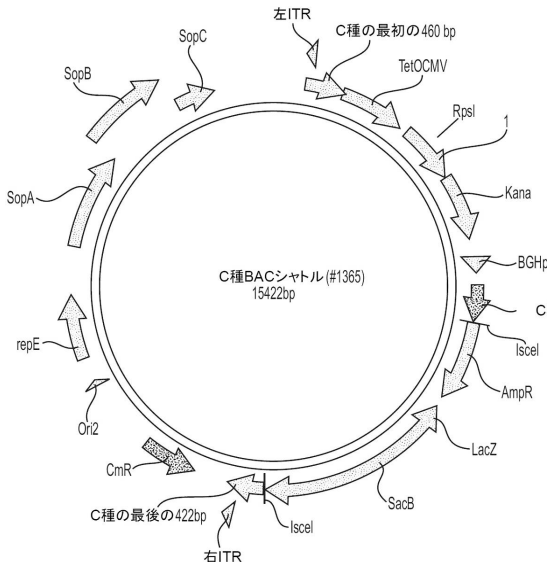
【図 1 - 3】



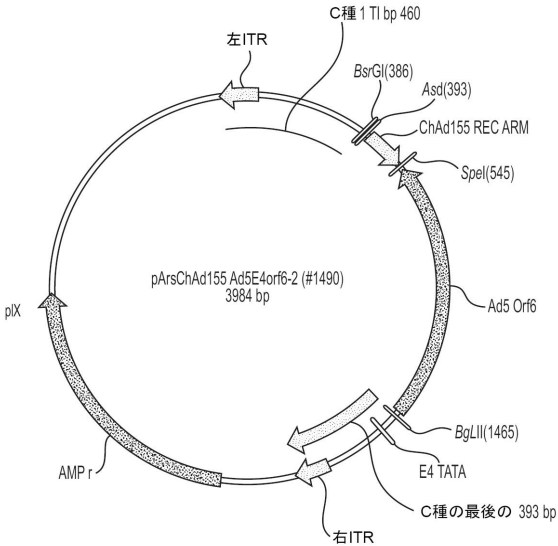
【図 2】



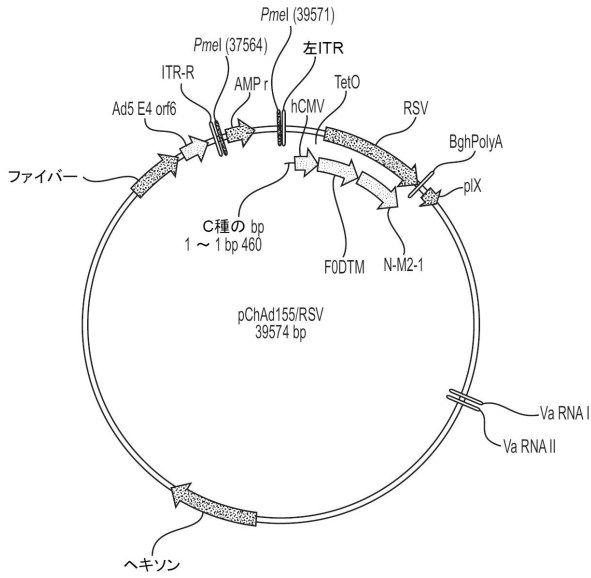
【図 3】



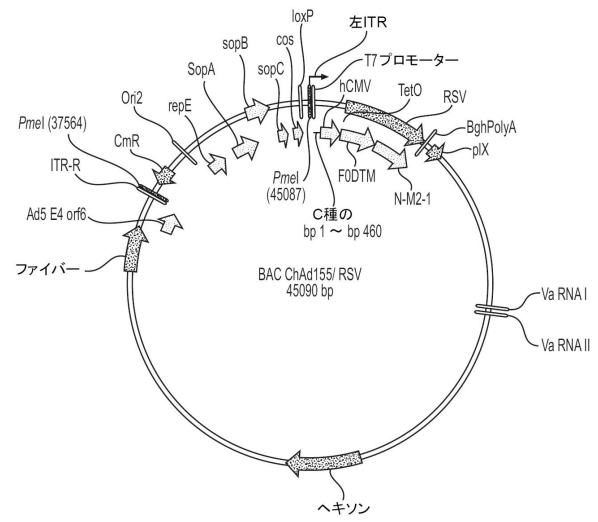
【図 4】



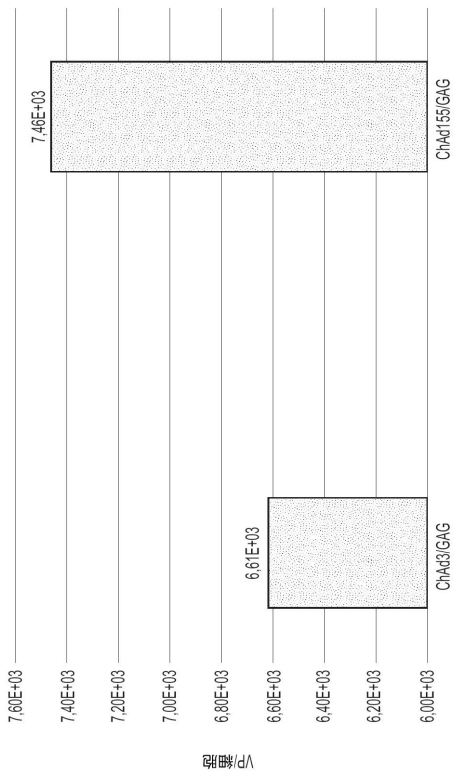
【図5】



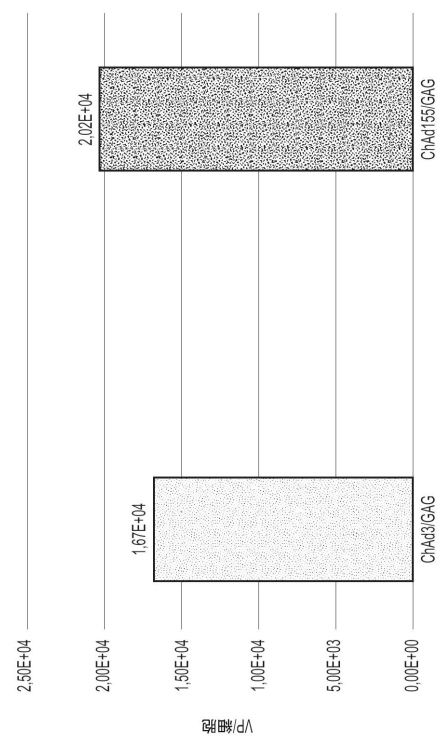
【図6】



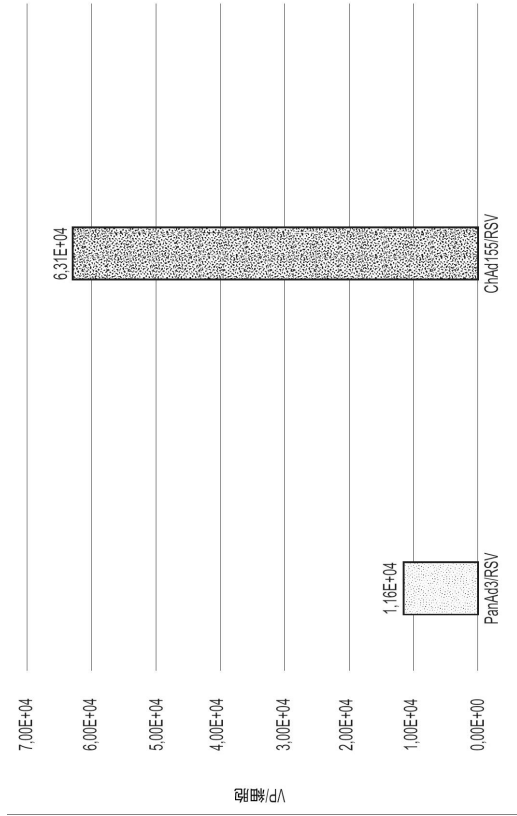
【図7】



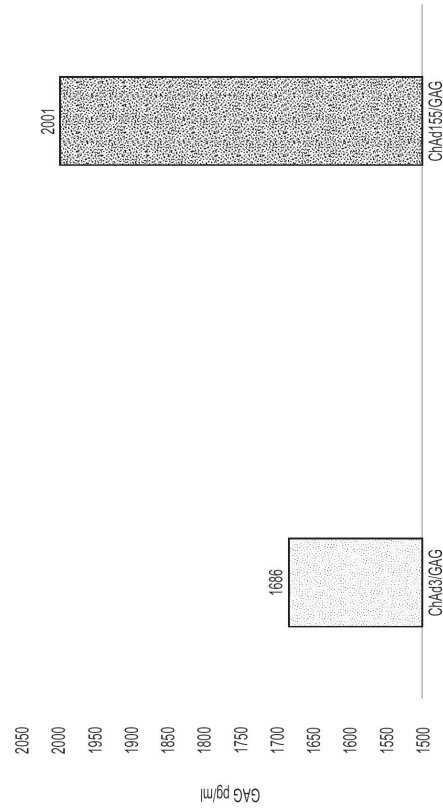
【図8】



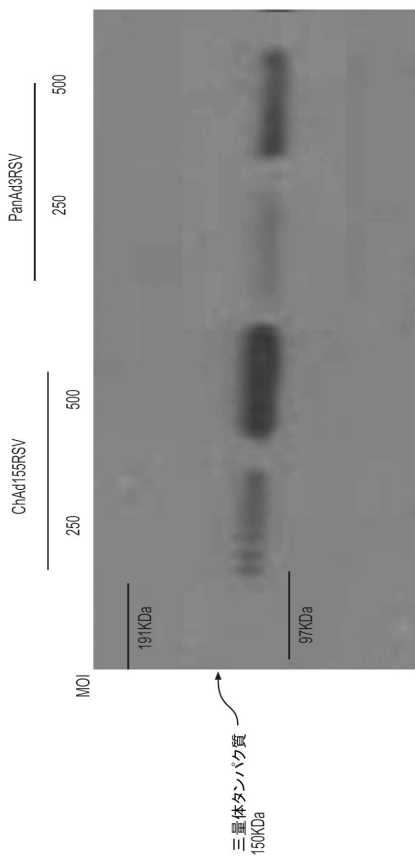
【 図 9 】



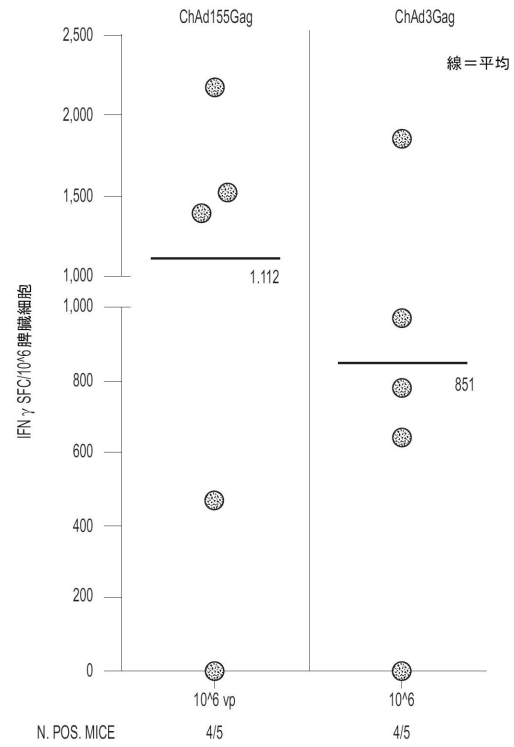
【 図 10 】



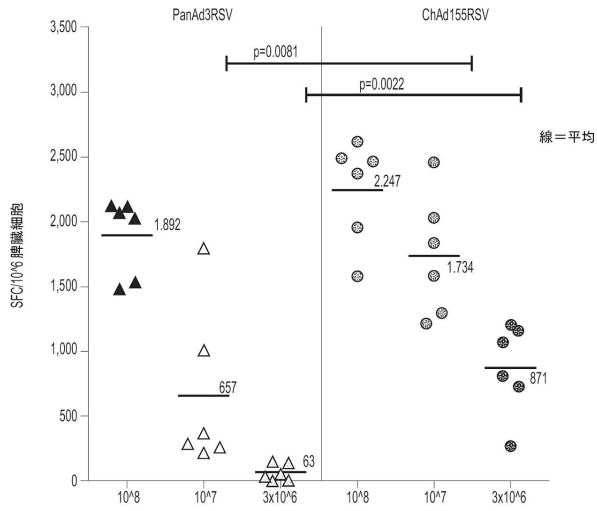
【 図 11 】



【 図 12 】



【 図 1 3 】



【 配列表 】

0006873054000001.app

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
C 1 2 N	1/19 (2006.01)	C 1 2 N	1/19
C 1 2 N	1/21 (2006.01)	C 1 2 N	1/21
C 0 7 K	14/075 (2006.01)	C 0 7 K	14/075
A 6 1 K	31/7088 (2006.01)	A 6 1 K	31/7088
A 6 1 K	38/16 (2006.01)	A 6 1 K	38/16
A 6 1 K	35/761 (2015.01)	A 6 1 K	35/761
A 6 1 K	39/00 (2006.01)	A 6 1 K	39/00 H
A 6 1 K	39/235 (2006.01)	A 6 1 K	39/235
A 6 1 K	39/12 (2006.01)	A 6 1 K	39/12
A 6 1 K	35/12 (2015.01)	A 6 1 K	35/12

- (31)優先権主張番号 1514772.1
 (32)優先日 平成27年8月19日(2015.8.19)
 (33)優先権主張国・地域又は機関
 英国(GB)

前置審査

- (72)発明者 グラツィオーリ, ファビアナ
 イタリア国 0 0 1 4 4 ローマ, ヴィアレ チッタデウロパ 6 7 9
 (72)発明者 ヴィテッリ, アレッサンドラ
 イタリア国 0 0 1 4 4 ローマ, ヴィア デル カサレット 5 2 1
 (72)発明者 ニコシア, アルフレード
 イタリア国 8 0 1 2 1 ナポリ, ヴィア パルコ カレツリ 7 0
 (72)発明者 コルテセ, リカルド
 スイス国 4 0 0 1 パーゼル, ラインシュブラング 5

審査官 鈴木 崇之

- (56)参考文献 特表2011-504751(JP,A)
 特表2012-516679(JP,A)
 特表2011-521985(JP,A)
 特表2007-508414(JP,A)
 特表2011-512840(JP,A)
 ウイルス, 2000年, Vol. 50, No. 2, pp. 209-214

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 1 2 N 1 5 / 0 0 - 1 5 / 9 0
 C 1 2 N 7 / 0 0 - 7 / 0 8
 C 1 2 N 5 / 1 0
 GenBank / EMBL / DDBJ / GeneSeq
 PubMed