

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2021-530501

(P2021-530501A)

(43) 公表日 令和3年11月11日(2021.11.11)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 35/768 (2015.01)	A 6 1 K 35/768	4 B 0 6 5
C 1 2 N 7/01 (2006.01)	C 1 2 N 7/01 Z N A	4 C 0 8 5
C 1 2 N 15/86 (2006.01)	C 1 2 N 15/86 Z	4 C 0 8 7
C 1 2 N 15/26 (2006.01)	C 1 2 N 15/26	
C 1 2 N 15/24 (2006.01)	C 1 2 N 15/24	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 193 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2021-500920 (P2021-500920)	(71) 出願人	513321467
(86) (22) 出願日	令和1年7月12日 (2019.7.12)		アイカーン スクール オブ メディシン
(85) 翻訳文提出日	令和3年3月10日 (2021.3.10)		アット マウント サイナイ
(86) 国際出願番号	PCT/US2019/041568		アメリカ合衆国 ニューヨーク州 ニュー
(87) 国際公開番号	W02020/014591		ヨーク ワン グスタフ エル. レビー
(87) 国際公開日	令和2年1月16日 (2020.1.16)		プレイス
(31) 優先権主張番号	62/697, 944	(74) 代理人	100097456
(32) 優先日	平成30年7月13日 (2018.7.13)		弁理士 石川 徹
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)	(72) 発明者	アドルフォ ガルシア-サストレ
			アメリカ合衆国 ニューヨーク州 100
			29 ニューヨーク ワン グスタフ エ
			エル. レビー プレイス
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 癌の治療のための APMV 及びその使用

(57) 【要約】

一態様では、本明細書に提供されるのは、天然に存在するトリパラミクソウイルス (APMV) 及び組換え生成されたトリパラミクソウイルス (APMV) (例えば、APMV-2、APMV-3、APMV-4、APMV-6、APMV-7、APMV-8、及び APMV-9 株) 及び癌の治療のためのそのような APMV の使用である。特に、本明細書に提供されるのは、癌を治療する方法であって、天然の又は組換え生成された APMV-4 株を、それを必要とする対象に投与することを含む、前記方法である。別の態様では、本明細書に提供されるのは、導入遺伝子を含むパッケージ化ゲノムを含む組換え APMV である。特に、本明細書に記載されるのは、組換え APMV (例えば、APMV-2、APMV-3、APMV-4、APMV-6、APMV-7、APMV-8、及び APMV-9) である。別の態様では、本明細書に提供されるのは、癌を治療する方法であって、組換え APMV (例えば、APMV-2、APMV-3、APMV-4、APMV-6、APMV-7、APMV-8、及び APMV-9) を、それを必要とする対象に投与することを含み、組換え APMV が導入遺伝子を含むパッケージ化ゲノムを含む、前記方法である。特に、本明細書に提供されるのは、癌を治療する方法であって、それを必要

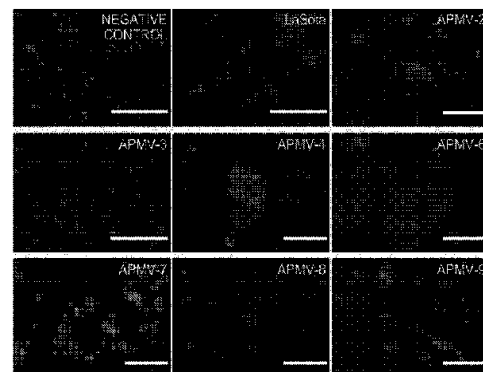


FIG. 1A

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

癌を治療する方法であって、それを必要とするヒト対象に、天然のトリパラミクソウイルス血清型4(APMV-4)を投与することを含み、セキショクヤケイ種の1日齢のヒヨコにおける前記APMV-4の脳内病原性指数が0.7未満である、前記方法。

【請求項 2】

癌を治療する方法であって、それを必要とするヒト対象に組換えAPMV-4を投与することを含み、セキショクヤケイ種の1日齢のヒヨコにおける該組換えAPMV-4の脳内病原性指数が0.7未満である、前記方法。

【請求項 3】

前記APMV-4の投与が、リン酸緩衝化生理食塩水(PBS)を投与したB16-F10同系マウス黒色腫モデルにおける腫瘍成長及び生存と比較して、B16-F10同系マウス黒色腫モデルにおいて腫瘍成長を減少させ、生存を増加させる、請求項1又は2記載の方法。

【請求項 4】

前記APMV-4の投与が、遺伝子改変ニューカッスル病ウイルス(NDV)を投与したB16-F10同系マウス黒色腫モデルにおける腫瘍成長及び生存期間と比較して、B16-F10同系マウス黒色腫モデルにおいて腫瘍成長をより減少させ、より長い生存期間をもたらし、該遺伝子改変NDVがパッケージ化ゲノムを含むNDV LaSota株であり、該パッケージ化ゲノムが変異NDV LaSota Fタンパク質をコードするヌクレオチド配列を含み、該変異LaSota Fタンパク質が変異L289Aを有する、請求項1又は2記載の方法。

【請求項 5】

前記改変されたNDV LaSotaのパッケージ化ゲノムが、配列番号13に記載のcDNA配列から転写されるマイナスセンスRNAを含む、請求項4記載の方法。

【請求項 6】

前記APMV-4の投与が、リン酸緩衝生理食塩水(PBS)を投与したBALBc同系マウス結腸癌腫瘍モデルにおける腫瘍成長及び生存と比較して、BALBc同系マウス結腸癌腫瘍モデルにおいて腫瘍成長を減少させ、生存を増加させる、請求項1又は2記載の方法。

【請求項 7】

前記APMV-4の投与が、遺伝子改変ニューカッスル病ウイルス(NDV)を投与したBALBc同系マウス結腸癌腫瘍モデルにおける腫瘍成長及び生存期間と比較して、BALBc同系マウス結腸癌腫瘍モデルにおいて腫瘍成長をより減少させ、より長い生存期間をもたらし、該遺伝子改変NDVがパッケージ化ゲノムを含むNDV LaSota株であり、該パッケージ化ゲノムが変異NDV LaSota Fタンパク質をコードするヌクレオチド配列を含み、該変異LaSota Fタンパク質が変異L289Aを有する、請求項1又は2記載の方法。

【請求項 8】

前記改変されたNDV LaSotaのパッケージ化ゲノムが、配列番号13に記載のcDNA配列から転写されるマイナスセンスRNAを含む、請求項7記載の方法。

【請求項 9】

前記APMV-4の投与が、リン酸緩衝生理食塩水(PBS)を投与したC57BL/6同系マウス肺癌腫瘍モデルにおける腫瘍成長及び生存と比較して、C57BL/6同系マウス肺癌腫瘍モデルにおいて腫瘍成長を減少させ、生存を増加させる、請求項1又は2記載の方法。

【請求項 10】

前記APMV-4の投与が、遺伝子改変ニューカッスル病ウイルス(NDV)を投与したC57BL/6同系マウス肺癌腫瘍モデルにおける腫瘍成長及び生存期間と比較して、C57BL/6同系マウス肺癌腫瘍モデルにおいて腫瘍成長をより減少させ、より長い生存期間をもたらし、該遺伝子改変NDVがパッケージ化ゲノムを含むNDV LaSota株であり、該パッケージ化ゲノムが変異NDV LaSota Fタンパク質をコードするヌクレオチド配列を含み、該変異LaSota Fタンパク質が変異L289Aを有する、請求項1又は2記載の方法。

【請求項 11】

前記改変されたNDV LaSotaのパッケージ化ゲノムが、配列番号13に記載のcDNA配列から

10

20

30

40

50

転写されるマイナスセンスRNAを含む、請求項10記載の方法。

【請求項 1 2】

前記APMV-4が前記ヒト対象に腫瘍内投与される、請求項1～11のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 3】

前記APMV-4が、 $10^6 \sim 10^{12}$ pfuの用量で投与される、請求項1～12のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 4】

パッケージ化ゲノムを含む組換えAPMV-4であって、該パッケージ化ゲノムが、インターロイキン-12(IL-12)、インターロイキン-2(IL-2)、顆粒球-マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)、インターロイキン-15(IL-15)受容体アルファ(IL-15Ra)-IL-15、ヒトパピローマウイルス(HPV)-16 E6タンパク質又はHPV-16 E7タンパク質をコードするヌクレオチド配列を含む導入遺伝子を含み、セキショクヤケイ種の1日齢のヒヨコにおける該APMV-4の脳内病原性指数が0.7未満である、前記組換えAPMV-4。

10

【請求項 1 5】

前記導入遺伝子が、前記パッケージ化ゲノムのAPMV-4のMとPの転写ユニットの間に挿入される、請求項14記載の組換えAPMV-4。

【請求項 1 6】

前記導入遺伝子がIL-12をコードするヌクレオチド配列を含む、請求項14又は15記載の組換えAPMV-4。

20

【請求項 1 7】

IL-12をコードする前記ヌクレオチド配列が、配列番号16又は17のヌクレオチド配列から転写されるマイナスセンスRNAを含む、請求項16記載の組換えAPMV-4。

【請求項 1 8】

前記APMV-4のパッケージ化ゲノムが、配列番号14記載のcDNA配列から転写されるマイナスセンスRNAを含む、請求項16記載の組換えAPMV-4。

【請求項 1 9】

前記導入遺伝子がIL-2をコードするヌクレオチド配列を含む、請求項14又は15記載の組換えAPMV-4。

【請求項 2 0】

IL-2をコードする前記ヌクレオチド配列が、配列番号15のヌクレオチド配列から転写されるマイナスセンスRNAを含む、請求項19記載の組換えAPMV-4。

30

【請求項 2 1】

前記導入遺伝子がIL-15Ra-IL15をコードするヌクレオチド配列を含む、請求項14又は15記載の組換えAPMV-4。

【請求項 2 2】

IL-15Ra-IL-15をコードする前記ヌクレオチド配列が、配列番号18のヌクレオチド配列から転写されるマイナスセンスRNAを含む、請求項21記載の組換えAPMV-4。

【請求項 2 3】

前記導入遺伝子がGM-CSFをコードするヌクレオチド配列を含む、請求項14又は15記載の組換えAPMV-4。

40

【請求項 2 4】

GM-CSFをコードする前記ヌクレオチド配列が、配列番号21のヌクレオチド配列から転写されるマイナスセンスRNAを含む、請求項23記載の組換えAPMV-4。

【請求項 2 5】

前記導入遺伝子が、HPV-16 E6タンパク質をコードするヌクレオチド配列を含む、請求項14又は15記載の組換えAPMV-4。

【請求項 2 6】

前記HPV-16 E6タンパク質をコードするヌクレオチド配列が、配列番号19のヌクレオチド配列から転写されるマイナスセンスRNAを含む、請求項25記載の組換えAPMV-4。

50

【請求項 27】

前記導入遺伝子が、HPV-16 E7タンパク質をコードするヌクレオチド配列を含む、請求項14又は15記載の組換えAPMV-4。

【請求項 28】

前記HPV-16 E7タンパク質をコードするヌクレオチド配列が、配列番号20のヌクレオチド配列から転写されるマイナスセンスRNAを含む、請求項27記載の組換えAPMV-4。

【請求項 29】

前記組換えAPMV-4が、APMV-4/アヒル/香港/D3/1975株の骨格を含む、請求項14～17又は19～28のいずれか一項記載の組換えAPMV-4。

【請求項 30】

前記組換えAPMV-4が、APMV-4/アヒル/中国/G302/2012株の骨格、APMV4/マガモ/ベルギー/15129/07株の骨格、APMV4ウミガラス/ロシア/チュレニー島/115/2015株の骨格、APMV4/エジプトガチョウ/南アフリカ/NJ468/2010株の骨格、又はAPMV-4/アヒル/デラウェア/549227/2010株の骨格を含む、請求項14～17又は19～28のいずれか一項記載の組換えAPMV-4。

【請求項 31】

癌を治療する方法であって、それを必要とするヒト対象に、天然のトリパラミクスウイルス血清型8(APMV-8)を投与することを含み、セキショクヤケイ種の1日齢のヒヨコにおける前記APMV-8の脳内病原性指数が0.7未満である、前記方法。

【請求項 32】

前記APMV-8が、APMV-8ガチョウ/デラウェア/1053/1976である、請求項31記載の方法。

【請求項 33】

前記APMV-8の投与が、リン酸緩衝生理食塩水(PBS)を投与したBALBc同系マウス結腸癌腫瘍モデルにおける腫瘍成長及び生存と比較して、BALBc同系マウス結腸癌腫瘍モデルにおいて腫瘍成長を減少させ、生存を増加させる、請求項31又は32記載の方法。

【請求項 34】

前記APMV-8の投与が、遺伝子改変ニューカッスル病ウイルス(NDV)を投与したBALBc同系マウス結腸癌腫瘍モデルにおける腫瘍成長及び生存期間と比較して、BALBc同系マウス結腸癌腫瘍モデルにおいて腫瘍成長をより減少させ、より長い生存期間をもたらす、該遺伝子改変NDVがパッケージ化ゲノムを含むNDV LaSota株であり、該パッケージ化ゲノムが変異NDV LaSota Fタンパク質をコードするヌクレオチド配列を含み、該変異LaSota Fタンパク質が変異L289Aを有する、請求項31又は32記載の方法。

【請求項 35】

前記改変されたNDV LaSotaのパッケージ化ゲノムが、配列番号13に記載のcDNA配列から転写されるマイナスセンスRNAを含む、請求項34記載の方法。

【請求項 36】

パッケージ化ゲノムを含む組換えAPMVであって、該パッケージ化ゲノムが、インターロイキン-12(IL-12)、インターロイキン-2(IL-2)、顆粒球-マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)、インターロイキン-15(IL-15)受容体アルファ(IL-15Ra)-IL-15、ヒトパピローマウイルス(HPV)-16 E6タンパク質又はHPV-16 E7タンパク質をコードするヌクレオチド配列を含む導入遺伝子を含み、セキショクヤケイ種の1日齢のヒヨコにおける該組換えAPMVの脳内病原性指数が0.7未満であり、APMV-6、APMV-7、APMV-8又はAPMV-9の骨格を含む、前記組換えAPMV。

【請求項 37】

前記組換えAPMVがAPMV-8の骨格を含む、請求項36記載の組換えAPMV。

【請求項 38】

前記組換えAPMVが、APMV-8ガチョウ/デラウェア/1053/1976の骨格を含む、請求項37の組換えAPMV。

【請求項 39】

前記組換えAPMVがAPMV-7の骨格を含む、請求項36記載の組換えAPMV。

10

20

30

40

50

【請求項 4 0】

前記組換えAPMVがAPMV-7ハト/テネシー/4/1975の骨格を含む、請求項39記載の組換えAPMV。

【請求項 4 1】

前記組換えAPMVがAPMV-6の骨格を含む、請求項36記載の組換えAPMV。

【請求項 4 2】

前記APMVがAPMV-6/アヒル/香港/199/1977の骨格を含む、請求項41記載の組換えAPMV。

【請求項 4 3】

前記組換えAPMVがAPMV-9の骨格を含む、請求項36記載の組換えAPMV。

【請求項 4 4】

10

前記組換えAPMVがAPMV-9アヒル/ニューヨーク/22/1978の骨格を含む、請求項43記載の組換えAPMV。

【請求項 4 5】

前記導入遺伝子が、前記APMVパッケージ化ゲノムのAMPVのMとPの転写ユニットの間に挿入される、請求項36～44のいずれか一項記載の組換えAPMV。

【請求項 4 6】

前記導入遺伝子が、IL-12をコードするヌクレオチド配列を含む、請求項36～45のいずれか一項記載の組換えAPMV。

【請求項 4 7】

20

IL-12をコードする前記ヌクレオチド配列が、配列番号16又は17のヌクレオチド配列から転写されるマイナスセンスRNAを含む、請求項46記載の組換えAPMV。

【請求項 4 8】

前記導入遺伝子が、IL-2をコードするヌクレオチド配列を含む、請求項36～45のいずれか一項記載の組換えAPMV。

【請求項 4 9】

IL-2をコードする前記ヌクレオチド配列が、配列番号15のヌクレオチド配列から転写されるマイナスセンスRNAを含む、請求項48記載の組換えAPMV。

【請求項 5 0】

前記導入遺伝子が、IL-15Ra-IL15をコードするヌクレオチド配列を含む、請求項36～45のいずれか一項記載の組換えAPMV。

30

【請求項 5 1】

IL-15Ra-IL-15をコードする前記ヌクレオチド配列が、配列番号18のヌクレオチド配列から転写されるマイナスセンスRNAを含む、請求項50記載の組換えAPMV。

【請求項 5 2】

前記導入遺伝子がGM-CSFをコードするヌクレオチド配列を含む、請求項36～45のいずれか一項記載の組換えAPMV。

【請求項 5 3】

GM-CSFをコードする前記ヌクレオチド配列が、配列番号21のヌクレオチド配列から転写されるマイナスセンスRNAを含む、請求項52記載の組換えAPMV。

【請求項 5 4】

40

前記導入遺伝子が、HPV-16 E6タンパク質をコードするヌクレオチド配列を含む、請求項36～45のいずれか一項記載の組換えAPMV。

【請求項 5 5】

前記HPV-16 E6タンパク質をコードするヌクレオチド配列が、配列番号19のヌクレオチド配列から転写されるマイナスセンスRNAを含む、請求項54記載の組換えAPMV。

【請求項 5 6】

前記導入遺伝子が、HPV-16 E7タンパク質をコードするヌクレオチド配列を含む、請求項36～45のいずれか一項記載の組換えAPMV。

【請求項 5 7】

50

前記HPV-16 E7タンパク質をコードするヌクレオチド配列が、配列番号20のヌクレオチ

ド配列から転写されるマイナスセンスRNAを含む、請求項56記載の組換えAPMV。

【請求項58】

癌を治療する方法であって、それを必要とするヒト対象に、請求項14～30のいずれか一項記載の組換えAPMV-4を投与することを含む、前記方法。

【請求項59】

前記組換えAPMV-4が前記ヒト対象に腫瘍内投与される、請求項58記載の方法。

【請求項60】

前記組換えAPMV-4が、 $10^6 \sim 10^{12}$ pfuの用量で投与される、請求項58又は59記載の方法。

【請求項61】

癌を治療する方法であって、それを必要とするヒト対象に、請求項36～57のいずれか一項記載の組換えAPMVを投与することを含む、前記方法。

【請求項62】

前記組換えAPMVが前記ヒト対象に腫瘍内投与される、請求項61記載の方法。

【請求項63】

前記組換えAPMVが、 $10^6 \sim 10^{12}$ pfuの用量で投与される、請求項61又は62記載の方法。

【請求項64】

前記APMV-8が前記ヒト対象に腫瘍内投与される、請求項31～35のいずれか一項記載の方法。

【請求項65】

前記APMV-8が、 $10^6 \sim 10^{12}$ pfuの用量で投与される、請求項31～35、又は64のいずれか一項記載の方法。

【請求項66】

癌を治療する方法であって、天然のトリパラミクスウイルス血清型6(APMV-6)又は9(APMV-9)を投与することを含み、セキショクヤケイ種の1日齢のヒヨコにおける該APMV-6又はAPMV-9の脳内病原性指数が0.7未満である、前記方法。

【請求項67】

前記APMV-6が、APMV-6/アヒル/香港/199/1977である、請求項66記載の方法。

【請求項68】

前記APMV-9が、APMV-9アヒル/ニューヨーク/22/1978である、請求項66記載の方法。

【請求項69】

前記APMV-6又はAPMV-9の投与が、リン酸緩衝生理食塩水(PBS)を投与したBALBc同系マウス結腸癌腫瘍モデルにおける腫瘍成長及び生存と比較して、BALBc同系マウス結腸癌腫瘍モデルにおいて腫瘍成長を減少させ、生存を増加させる、請求項66、67又は68記載の方法。

【請求項70】

前記APMV-6又はAPMV-9の投与が、遺伝子改変ニューカッスル病ウイルス(NDV)を投与したBALBc同系マウス結腸癌腫瘍モデルにおける腫瘍成長及び生存期間と比較して、BALBc同系マウス結腸癌腫瘍モデルにおいて腫瘍成長をより減少させ、より長い生存期間をもたらす、該遺伝子改変NDVがパッケージ化ゲノムを含むNDV LaSota株であり、該パッケージ化ゲノムが変異NDV LaSota Fタンパク質をコードするヌクレオチド配列を含み、該変異LaSota Fタンパク質が変異L289Aを有する、請求項66、67又は68記載の方法。

【請求項71】

前記改変されたNDV LaSotaのパッケージ化ゲノムが、配列番号13に記載のcDNA配列から転写されるマイナスセンスRNAを含む、請求項70記載の方法。

【請求項72】

前記癌が、黒色腫、肺癌、結腸癌、B細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫、又は乳癌である、請求項1～13、31～35、又は58～71のいずれか一項記載の方法。

【請求項73】

前記癌が転移性である、請求項1～13、31～35、又は58～72のいずれか一項記載の方法

10

20

30

40

50

。

【請求項 7 4】

前記癌が切除不能である、請求項1～13、31～35、又は58～73のいずれか一項記載の方法。

【請求項 7 5】

前記対象にチェックポイント阻害剤を投与することをさらに含む、請求項1～13、31～35、又は58～74のいずれか一項記載の方法。

【請求項 7 6】

PD-1に特異的に結合し、PD-1のPD-L1及びPD-L2への結合を阻止するモノクローナル抗体を前記対象に投与することをさらに含む、請求項1～13、31～35、又は58～75のいずれか一項記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、引用によりその全体が本明細書中に組み込まれている、2018年7月13日出願の米国仮特許出願第62/697,944号の優先権の恩典を主張する。

【0002】

本出願は、ASCII形式で電子的に提出され、引用によりその全体が本明細書中に組み込まれている配列表を含む。2019年7月9日に作成された前記ASCIIコピーは、6923-282-228_SL.txtという名前で、サイズは322,198バイトである。

【0003】

(1. 序論)

一態様では、本明細書に提供されるのは、天然のトリパラミクソウイルス (APMV) 及び組換え生成されたトリパラミクソウイルス (APMV) (例えば、APMV-2、APMV-3、APMV-4、APMV-6、APMV-7、APMV-8、及びAPMV-9株) 並びに癌の治療のためのそのようなAPMVの使用である。特に、本明細書に提供されるのは、癌を治療する方法であって、天然の又は組換え生成されたAPMV-4株を、それを必要とする対象に投与することを含む、前記方法である。別の態様では、本明細書に提供されるのは、パッケージ化ゲノムを含む組換えAPMVであり、パッケージ化ゲノムが導入遺伝子を含む。特に、本明細書に記載されるのは、組換えAPMV (例えば、APMV-2、APMV-3、APMV-4、APMV-6、APMV-7、APMV-8、及びAPMV-9) である。別の態様では、本明細書に提供されるのは、癌を治療する方法であって、組換えAPMV (例えば、APMV-2、APMV-3、APMV-4、APMV-6、APMV-7、APMV-8、及びAPMV-9) を、それを必要とする対象に投与することを含み、該組換えAPMVが導入遺伝子を含むパッケージ化ゲノムを含む、前記方法である。特に、本明細書に提供されるのは、癌を治療する方法であって、組換えAPMV-4を、それを必要とする対象に投与することを含み、該組換えAPMV-4が導入遺伝子を含むパッケージ化ゲノムを含む、前記方法である。具体的な態様では、癌を治療するためのAPMV-1以外のAPMV血清型 (本明細書に記載のものなど、特にAMPV-4) の使用は、腫瘍溶解性NDV La Sota-L289A株と比較した場合に、同様の又は増強されたインビボ抗腫瘍活性に部分的に基づく。

【背景技術】

【0004】

(2. 背景)

パラミクソウイルス科は、ヒト (流行性耳下腺炎、麻疹、ヒトパラインフルエンザウイルス)、及びいくつかの動物由来感染症の新興ウイルス (ヘンドラウイルス及びニパウイルス) を含む動物 (センダイウイルス、イヌジステンパーウイルス、ニューカッスル病ウイルス) の重要な呼吸器及び全身の病原体を含む。パラミクソウイルスは、6～10個のウイルス遺伝子をコードし、宿主細胞の細胞質で複製する、セグメント化されていないマイナスセンスの一本鎖RNAゲノムを含むエンベロープを持つ多形性ウイルスである。トリメタニューモウイルスのみを除いて、トリ種から分離された全てのパラミクソウイルスは、アブラウイルス属に分類される (1)。14900～17000ヌクレオチドのサイズ範囲で、全てのトリア

10

20

30

40

50

ブラウイルスのゲノムは、ウイルス複製サイクルに關与する6つの構造タンパク質をコードする:核タンパク質(NP)、リン酸化タンパク質(P)、及びラージポリマーゼタンパク質(L)は、ウイルスRNA、リボヌクレオチドタンパク質複合体(RNP)の構成要素と関連づけられる。RNPは、ヌクレオカプシド(i)及びウイルスの複製機構(ii)として作用する二重の機能を發揮する。マトリックスタンパク質(M)は、ウイルス外被とヌクレオカプシドの間に集合し、ウイルス構築と出芽の過程で積極的に關与する(2)。血球凝集素-ノイラミニダーゼ(HN)及び融合(F)糖タンパク質は、宿主由来の脂質二重層と組み合わせあって、ウイルスの外被を構成する。

【0005】

アブラウイルス属は、血球凝集阻害(HI)アッセイ及びノイラミニダーゼ阻害(NI)アッセイに基づいて、異なる血清型にさらに分類される(3、4)。グループの最新の分類学的改訂では、APMV(トリパラミクソウイルス由来)として記載されるトリアブラウイルスの13種の血清型が認められている(表1)。

表1: アブラウイルス遺伝子内に含まれる許容される血清型の概説

【表1】

血清型	年	宿主	ニワトリの病原性	分離の場所	参考文献
APMV-1	1926	ニワトリ	非病原性/病原性	ジャワ(インドネシア)、ニューカッスル・アボン・タイン(イングランド)	[61]
APMV-2	1956	ニワトリ及びシチメンチョウ	非病原性/病原性	ユカイバ及びカリフォルニア(米国)、イングランド及びケニア	[62]
APMV-3	1967	シチメンチョウ及びインコ	非病原性	オンタリオ、ウィスコンシン(米国)、イングランド、フランス及びオランダ	[63-65]
APMV-4	1976	野生のアヒル、ニワトリ、ガチョウ及びマガモ	非病原性/病原性	ミシシッピ、ホンコン、韓国及び南アフリカ	[66,67]
APMV-5	1974	セキセイインコ	非病原性/病原性	日本及びイギリス	[68,69]
APMV-6	1977	家畜のアヒル、ガチョウ、シチメンチョウ及びマガモ	非病原性	香港、台湾、イタリア及びニュージーランド	[70-71]
APMV-7	1975	ハンターが殺すハト、シチメンチョウ及びダチョウ	病原性	テネシー(米国)	[72-74]
APMV-8	1976	野生のカナダのガシヨウ及びオナガガモ	非病原性	米国及び日本	[75,76]
APMV-9	1978	家畜及び野生のアヒル	病原性	ニューヨーク(米国)及びイタリア	[77-78]
APMV-10	2007	イワトビペンギン	非病原性	フォークランド諸島	[79]
APMV-11	2010	タシギ	非病原性	フランス	[80]
APMV-12	2005	ヒドリガモ	非病原性	イタリア	[81]
APMV-13	2000	ガチョウ	N.D	島根(日本)及びカザフスタン	[82-83]

APMVは、広範囲の家禽及び野生の鳥類から分離されている。感染の臨床的兆候は、株特異的及び宿主依存的に無症候性から高い罹患率及び死亡率までさまざまである(5)。ニューカッスル病ウイルス(NDV)として一般に知られているトリアブラウイルス1(APMV-1)は、家禽産業における毒性株によって引き起こされる高い死亡率及び経済的損失のために唯一よく特徴付けられた血清型である(6、7)。病原性の高い株の壊滅的な影響にかかわらず、ニューカッスル病は、弱毒生ワクチン及び/又は死滅ウイルスワクチンの予防的投与によって制御することができる(8、9)。APMV-1株は、影響を受けたニワトリによって示される臨床的兆候の重症度に応じてペロジェニック(高毒性)、メソゲニック(中毒性)及び長潜伏期性(低毒性又は非毒性)の3つの異なる病原型に分類されている(10)。その蔓延と世界的な分布にもかかわらず、APMV-1ウイルスはヒトの脅威を表すものではない。時折のヒトの

感染症は、病気の鳥類との直接接触に限定され、軽度のインフルエンザのような症状又は結膜炎を伴って回復する(11)。哺乳類で報告されたAPMV-1感染は、これらのトリウイルスが持続感染を確立することも、哺乳類細胞内での抗ウイルス自然免疫応答を打ち消すこともできないことが実証された(12~14)。さらに、NDVの異なる株が、局所レベルと全身レベルの両方で体液性免疫応答及び細胞性免疫応答の強力な刺激因子として作用することが示されている(15~19)。NDVゲノムの遺伝子操作を可能にする逆遺伝学システムが開発された(20~22)。哺乳類におけるAPMV-1株によって示される安全性及び免疫刺激特性に基づいて、いくつかの組換えNDVワクチン株が、異なる病原体の抗原を発現するために、家禽類及び哺乳類におけるワクチンベクターとして使用されてきた(22~28)。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

過去30年にわたって、抗悪性腫瘍剤としてのAPMV-1の使用への関心が高まってきた(29)。APMV-1株の固有の抗腫瘍能力は、腫瘍溶解性ウイルス(OV)を定義する2つの特性:抗腫瘍免疫の誘発を伴う特定の腫瘍細胞死の誘導(30)と長期の腫瘍寛解(31~34)を兼ね備えている。NDVの抗腫瘍の可能性に関する60年代の最初の報告(35、36)から現在まで、異なるAPMV-1株が、動物モデル及び/又は癌患者の抗癌療法として異なる経路(腫瘍内、局所若しくは全身)によって直接適用されているか(37~39)、又は腫瘍を治療するためにウイルス腫瘍溶解物(40、41)、細胞腫瘍生ワクチン(NDV-ATV)(34、42~46)、又はウイルス腫瘍溶解物でパルスされたDCワクチン(47~49)として使用されている。APMV-1は、その抗がん効果を調べるための臨床試験が行われているが、いかなるヒト癌の治療にも承認されていない。

【0007】

今日、複数の研究グループが、腫瘍に関連する耐性機構を克服することができる、より効率的なAPMV-1ベースの抗腫瘍戦略の発展に向けて取り組んでいる(50~59)。例えば、最近の研究から、APMV-1が、最終的に腫瘍細胞及び腫瘍浸潤免疫細胞におけるPD-L1発現の上方制御を誘導することが示され(Zamarinらの文献, 2018, J. Clin. Invest. 128: 1413-1428)、免疫調節抗体の組み合わせの臨床的調査に強力な理論的根拠を提供する。

【課題を解決するための手段】

【0008】

APMV-1株について知られていることとは対照的に、他のトリアブラウイルス血清型の生物学に関連付けられる情報は限られている。NDVの抗腫瘍の可能性が試験されたが、NDVベースの抗腫瘍療法は癌の治療のために承認されていない。そのため、癌の治療のための治療法が必要である。

【発明の効果】

【0009】

(3.概要)

一態様では、本明細書に提供されるのは、天然のトリパラミクソウイルス(APMV)及び組換え生成されたトリパラミクソウイルス(APMV)(例えば、APMV-2、APMV-3、APMV-4、APMV-6、APMV-7、APMV-8、及びAPMV-9株)並びに癌の治療のためのそのようなAPMVの使用である。具体的な実施態様では、APMV(例えば、APMV-4)は、ヒト対象に腫瘍内又は静脈内投与される。別の具体的な実施態様では、APMV(例えば、APMV-4)は、 $10^6 \sim 10^{12}$ のプラーク形成単位(pfu)の用量で投与される。

【0010】

癌を治療するためのAPMV-1以外のAPMV血清型の使用は、腫瘍溶解性NDV La Sota-L289A株と比較した場合に、同様の又は増強されたインビボ抗腫瘍活性に部分的に基づく。特に、癌を治療するためのAPMV-4の使用は、様々な腫瘍について異なる動物モデルで観察された統計的に有意な抗腫瘍活性に部分的に基づく。以下の節6を参照されたい。

【0011】

具体的な実施態様では、本明細書に提供されるのは、癌を治療する方法であって、それ

10

20

30

40

50

を必要とするヒト対象に、天然のAPMV(例えば、APMV-2、APMV-3、APMV-4、APMV-6、APMV-7、APMV-8、及びAPMV-9株)を投与することを含み、セキショクヤケイ種の1日齢のヒヨコにおけるAPMVの脳内病原性指数が0.7未満である、前記方法である。別の具体的な実施態様では、本明細書に提供されるのは、癌を治療する方法であって、それを必要とするヒト対象に、組換えAPMV(例えば、APMV-2、APMV-3、APMV-4、APMV-6、APMV-7、APMV-8、及びAPMV-9株)を投与することを含み、セキショクヤケイ種の1日齢のヒヨコにおける組換えAPMVの脳内病原性指数が0.7未満である、前記方法である。具体的な実施態様では、APMV(例えば、APMV-2、APMV-3、APMV-4、APMV-6、APMV-7、APMV-8、及びAPMV-9株)は、ヒト対象に腫瘍内又は静脈内投与される。別の具体的な実施態様では、APMVは、 $10^6 \sim 10^{12}$ pfuの用量で投与される。いくつかの実施態様では、癌を治療する方法は、対象にチェックポイント阻害剤を投与することをさらに含む。ある実施態様では、癌を治療する方法は、PD-1に特異的に結合し、PD-1のPD-L1及びPD-L2への結合を阻止するモノクローナル抗体を対象に投与することをさらに含む。

10

【0012】

具体的な実施態様では、本明細書に提供されるのは、癌を治療する方法であって、それを必要とするヒト対象に、天然のAPMV-4を投与することを含み、セキショクヤケイ種の1日齢のヒヨコにおけるAPMV-4の脳内病原性指数が0.7未満である、前記方法である。別の具体的な実施態様では、本明細書に提供されるのは、癌を治療する方法であって、それを必要とするヒト対象に組換えAPMV-4を投与することを含み、セキショクヤケイ種の1日齢のヒヨコにおける組換えAPMV-4の脳内病原性指数が0.7未満である、前記方法である。具体的な実施態様では、APMV-4はヒト対象に腫瘍内又は静脈内投与される。別の具体的な実施態様では、APMV-4は、 $10^6 \sim 10^{12}$ pfuの用量で投与される。いくつかの実施態様では、癌を治療する方法は、対象にチェックポイント阻害剤を投与することをさらに含む。ある実施態様では、癌を治療する方法は、PD-1に特異的に結合し、PD-1のPD-L1及びPD-L2への結合を阻止するモノクローナル抗体を対象に投与することをさらに含む。

20

【0013】

ある実施態様では、本明細書に記載の方法に従って対象に投与されるAPMV-4は、B16-F10同系マウス黒色腫モデルに投与すると、リン酸緩衝生理食塩水(PBS)を投与したB16-F10同系マウス黒色腫モデルにおける腫瘍成長及び生存と比較して、B16-F10同系マウス黒色腫モデルの腫瘍成長を減少させ、生存を増加させるAPMV-4である。いくつかの実施態様では、本明細書に記載の方法に従って対象に投与されるAPMV-4は、B16-F10同系マウス黒色腫モデルに投与すると、遺伝子改変ニューカッスル病ウイルス(NDV)を投与したB16-F10同系マウス黒色腫モデルにおける腫瘍成長及び生存期間と比較して、B16-F10同系マウス黒色腫モデルの腫瘍成長をより減少させ、より長い生存期間をもたらす、遺伝子改変NDVがパッケージ化ゲノムを含むNDV LaSota株であり、パッケージ化ゲノムが変異NDV LaSota Fタンパク質をコードするヌクレオチド配列を含み、変異LaSota Fタンパク質が変異L289Aを有するAPMV-4である。具体的な実施態様では、改変されたNDV LaSotaのパッケージ化ゲノムが、配列番号13に記載のcDNA配列から転写されるマイナスセンスRNAを含む。

30

【0014】

ある実施態様では、本明細書に記載の方法に従って対象に投与されるAPMV-4は、BALBc同系マウス結腸癌腫瘍モデルに投与すると、PBSを投与したBALBc同系マウス結腸癌腫瘍モデルの腫瘍成長及び生存と比較して、BALBc同系マウス結腸癌腫瘍モデルの腫瘍成長を減少させ、生存を増加させるAPMV-4である。いくつかの実施態様では、本明細書に記載の方法に従って対象に投与されるAPMV-4は、BALBc同系マウス結腸癌腫瘍モデルに投与すると、遺伝子改変ニューカッスル病ウイルス(NDV)を投与したBALBc同系マウス結腸癌腫瘍モデルにおける腫瘍成長及び生存期間と比較して、BALBc同系マウス結腸癌腫瘍モデルの腫瘍成長をより減少させ、より長い生存期間をもたらす、遺伝子改変NDVがパッケージ化ゲノムを含むNDV LaSota株であり、パッケージ化ゲノムが変異NDV LaSota Fタンパク質をコードするヌクレオチド配列を含み、変異LaSota Fタンパク質が変異L289Aを有するAPMV-4である。具体的な実施態様では、改変されたNDV LaSotaのパッケージ化ゲノムが、配列番号

40

50

13に記載のcDNA配列から転写されるマイナスセンスRNAを含む。

【0015】

ある実施態様では、本明細書に記載の方法に従って対象に投与されるAPMV-4は、C57BL/6同系肺癌腫瘍モデルに投与すると、リン酸緩衝生理食塩水(PBS)を投与したC57BL/6同系マウス肺癌腫瘍モデルにおける腫瘍成長及び生存と比較して、C57BL/6同系マウス肺癌腫瘍モデルの腫瘍成長を減少させ、生存を増加させるAPMV-4である。いくつかの実施態様では、本明細書に記載の方法に従って対象に投与されるAPMV-4は、C57BL/6同系マウス肺癌腫瘍モデルに投与すると、遺伝子改変ニューカッスル病ウイルス(NDV)を投与したC57BL/6同系マウス肺癌腫瘍モデルにおける腫瘍成長及び生存期間と比較して、C57BL/6同系マウス肺癌腫瘍モデルにおいて腫瘍成長をより減少させ、より長い生存期間をもたらす、遺伝子改変NDVがパッケージ化ゲノムを含むNDV LaSota株であり、パッケージ化ゲノムが変異NDV LaSota Fタンパク質をコードするヌクレオチド配列を含み、変異LaSota Fタンパク質が変異L289Aを有するAPMV-4である。具体的な実施態様では、改変されたNDV LaSotaのパッケージ化ゲノムが、配列番号13に記載のcDNA配列から転写されるマイナスセンスRNAを含む。

10

【0016】

具体的な実施態様では、本明細書に提供されるのは、癌を治療する方法であって、それを必要とするヒト対象に、天然のAPMV-8を投与することを含み、セキショクヤケイ種の1日齢のヒヨコにおけるAPMV-8の脳内病原性指数が0.7未満である、前記方法である。具体的な実施態様では、本明細書に提供されるのは、癌を治療する方法であって、それを必要とするヒト対象に組換えAPMV-8を投与することを含み、セキショクヤケイ種の1日齢のヒヨコにおける組換えAPMV-8の脳内病原性指数が0.7未満である、前記方法である。特定の実施態様では、APMV-8は、APMV-8ガチョウ/デラウェア/1053/1976である。ある実施態様では、本明細書に記載の方法に従って対象に投与されるAPMV-8は、PBSを投与したBALBc同系マウス結腸癌腫瘍モデルにおける腫瘍成長及び生存と比較して、BALBc同系マウス結腸癌腫瘍モデルにおける腫瘍成長を減少させ、生存を増加させるAPMV-8である。いくつかの実施態様では、本明細書に記載の方法に従って対象に投与されるAPMV-8は、遺伝子改変NDVを投与したBALBc同系マウス結腸癌腫瘍モデルにおける腫瘍成長及び生存期間と比較して、BALBc同系マウス結腸癌腫瘍モデルにおいて腫瘍成長をより減少させ、より長い生存期間をもたらす、遺伝子改変NDVがパッケージ化ゲノムを含むNDV LaSota株であり、パッケージ化ゲノムが変異NDV LaSota Fタンパク質をコードするヌクレオチド配列を含み、変異LaSota Fタンパク質が変異L289Aを有するAPMV-8である。具体的な実施態様では、改変されたNDV LaSotaのパッケージ化ゲノムが、配列番号13に記載のcDNA配列から転写されるマイナスセンスRNAを含む。

20

30

【0017】

別の態様では、本明細書に提供されるのは、異種配列をコードする導入遺伝子を含むパッケージ化ゲノムを含む組換えAPMV(例えば、APMV-2、APMV-3、APMV-4、APMV-6、APMV-7、APMV-8、及びAPMV-9株)である。具体的な実施態様では、本明細書に提供されるのは、サイトカイン、インターロイキン-15(IL-15)受容体アルファ(IL-15Ra)-IL-15、ヒトパピローマウイルス(HPV)-16 E6タンパク質又はHPV-16 E7タンパク質をコードする導入遺伝子を含むパッケージ化ゲノムを含む組換えAPMV(例えば、APMV-2、APMV-3、APMV-4、APMV-6、APMV-7、APMV-8、及びAPMV-9株)である。ある実施態様では、セキショクヤケイ種の1日齢のヒヨコにおけるAPMV(例えば、APMV-2、APMV-3、APMV-4、APMV-6、APMV-7、APMV-8、及びAPMV-9株)の脳内病原性指数は、0.7未満である。具体的な実施態様では、本明細書に記載の組換えAPMVは、APMV-7又はAPMV-8の骨格を含む。別の具体的な実施態様では、本明細書に記載の組換えAPMVは、APMV-8ガチョウ/デラウェア/1053/1976の骨格を含む。別の具体的な実施態様では、本明細書に記載の組換えAPMVは、APMV-7ハト/テネシー/4/1975の骨格を含む。別の具体的な実施態様では、組換えAPMVは、APMV-4の骨格を含む。具体的な実施態様では、本明細書に記載の組換えAPMVは、APMV-4アヒル/香港/D3/1975株の骨格、APMV-4アヒル/中国/G302/2012株の骨格、APMV-4/マガモ/ベルギー/15129/07株の骨格;APMV

40

50

-4ウミガラス/ロシア/チュレニー島/115/2015株の骨格、APMV-4/エジプトガチョウ/南アフリカ/NJ468/2010株の骨格、又はAPMV-4/アヒル/デラウェア/549227/2010株の骨格を含む。具体的な実施態様では、導入遺伝子は、APMVパッケージ化ゲノムの2つの転写ユニット(例えば、APMVのMとPの転写ユニット)の間に挿入される。一実施態様では、サイトカインはインターロイキン-12(IL-12)である。具体的な実施態様では、IL-12は、配列番号16又は17のヌクレオチド配列を含むヌクレオチド配列によってコードされる。別の実施態様では、サイトカインは、インターロイキン-2(IL-2)である。具体的な実施態様では、IL-2は、配列番号15のヌクレオチド配列を含むヌクレオチド配列によってコードされる。別の実施態様では、サイトカインは、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)である。具体的な実施態様では、GM-CSFは、配列番号21のヌクレオチド配列を含むヌクレオチド配列によってコードされる。別の実施態様では、導入遺伝子は、IL-15Ra-IL15をコードするヌクレオチド配列を含む。具体的な実施態様では、IL-15Ra-IL-15をコードするヌクレオチド配列は、配列番号18のヌクレオチド配列から転写されるマイナスセンスRNAを含む。別の実施態様では、導入遺伝子は、HPV-16 E6タンパク質をコードするヌクレオチド配列を含む。具体的な実施態様では、HPV-16 E6タンパク質をコードするヌクレオチド配列は、配列番号19のヌクレオチド配列から転写されるマイナスセンスRNAを含む。別の実施態様では、導入遺伝子は、HPV-16 E7タンパク質をコードするヌクレオチド配列を含む。具体的な実施態様では、HPV-16 E7タンパク質をコードするヌクレオチド配列は、配列番号20のヌクレオチド配列から転写されるマイナスセンスRNAを含む。

10

【0018】

20

具体的な実施態様では、本明細書に提供されるのは、サイトカイン、IL-15Ra-IL-15、HPV-16 E6タンパク質又はHPV-16 E7タンパク質をコードする導入遺伝子を含むパッケージ化ゲノムを含む組換えAPMV-4であり、セキショクヤケイ種の1日齢のヒヨコにおけるAPMV-4の脳内病原性指数は、0.7未満である。具体的な実施態様では、導入遺伝子は、APMV-4パッケージ化ゲノムの2つの転写ユニット(例えば、APMV-4のMとPの転写ユニット)の間に挿入される。一実施態様では、サイトカインはIL-12である。具体的な実施態様では、IL-12は、配列番号16又は17のヌクレオチド配列を含むヌクレオチド配列によってコードされる。別の実施態様では、サイトカインはIL-2である。具体的な実施態様では、IL-2は、配列番号15のヌクレオチド配列を含むヌクレオチド配列によってコードされる。別の実施態様では、サイトカインはGM-CSFである。具体的な実施態様では、GM-CSFは、配列番号21のヌクレオチド配列を含むヌクレオチド配列によってコードされる。別の実施態様では、導入遺伝子は、IL-15Ra-IL15をコードするヌクレオチド配列を含む。具体的な実施態様では、IL-15Ra-IL-15をコードするヌクレオチド配列は、配列番号18のヌクレオチド配列から転写されるマイナスセンスRNAを含む。別の実施態様では、導入遺伝子は、HPV-16 E6タンパク質をコードするヌクレオチド配列を含む。具体的な実施態様では、HPV-16 E6タンパク質をコードするヌクレオチド配列は、配列番号19のヌクレオチド配列から転写されるマイナスセンスRNAを含む。別の実施態様では、導入遺伝子は、HPV-16 E7タンパク質をコードするヌクレオチド配列を含む。具体的な実施態様では、HPV-16 E7タンパク質をコードするヌクレオチド配列は、配列番号20のヌクレオチド配列から転写されるマイナスセンスRNAを含む。

30

40

【0019】

別の特定の実施態様では、本明細書に提供されるのは、IL-12をコードする導入遺伝子を含むパッケージ化ゲノムを含む組換えAPMV-4である。具体的な実施態様では、セキショクヤケイ種の1日齢のヒヨコにおけるAPMV-4の脳内病原性指数は、0.7未満である。別の具体的な実施態様では、APMV-4のパッケージ化ゲノムは、配列番号14に示されるcDNA配列から転写されるマイナスセンスRNAを含む。

【0020】

具体的な実施態様では、本明細書に記載の組換えAPMV-4は、APMV-4アヒル/香港/D3/1975株の骨格を含む。別の実施態様では、本明細書に記載の組換えAPMV-4は、APMV-4アヒル/中国/G302/2012株の骨格、APMV4/マガモ/ベルギー/15129/07株の骨格;APMV4ウミガラス/

50

ロシア/チュレニー島/115/2015株の骨格、APMV4/エジプトガチョウ/南アフリカ/NJ468/2010株の骨格、又はAPMV4/アヒル/デラウェア/549227/2010株の骨格を含む。

【0021】

具体的な実施態様では、本明細書に提供されるのは、癌を治療する方法であって、それを必要とするヒト対象に、本明細書に記載の組換えAPMVを投与することを含む、前記方法である。ある実施態様では、本明細書に記載の組換えAPMVは、ヒト対象に腫瘍内又は静脈内投与される。いくつかの実施態様では、本明細書に記載の組換えAPMVは、 $10^6 \sim 10^{12}$ pfuの用量で投与される。具体的な実施態様では、本明細書に記載の組換えAPMVは、APMV-4又はAPMV-8の骨格を含む。いくつかの実施態様では、癌を治療する方法は、対象にチェックポイント阻害剤を投与することをさらに含む。ある実施態様では、癌を治療する方法は、PD-1に特異的に結合し、PD-1のPD-L1及びPD-L2への結合を阻止するモノクローナル抗体を対象に投与することをさらに含む。

10

【0022】

ある実施態様では、本明細書に記載の方法に従って治療される癌は、黒色腫、肺癌、結腸癌、B細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫、又は乳癌である。具体的な実施態様では、本明細書に記載の方法に従って治療される癌は転移性である。別の具体的な実施態様では、本明細書に記載の方法に従って治療された癌は切除不能である。

【0023】

(3.1用語)

本明細書で使用される場合、「約」又は「おおよそ」という用語は、数と組み合わせて使用される場合に、参照される数の1、5又は10%以内の任意の数を指す。

20

【0024】

本明細書で使用される場合、「抗体(antibody)」及び「抗体(antibodies)」という用語は、抗原結合部位を含む分子、例えば、免疫グロブリンを指す。抗体には、モノクローナル抗体、二重特異性抗体、多重特異性抗体、ヒト抗体、ヒト化抗体、合成抗体、キメラ抗体、ポリクローナル抗体、単一ドメイン抗体、ラクダ化抗体、一本鎖Fvs (scFv)、一本鎖抗体、Fab断片、F(ab')断片、ジスルフィド結合二重特異性Fvs (scFv)、細胞内抗体、及び抗イディオタイプ(抗-Id)抗体(例えば、抗体に対する抗Id及び抗抗Id抗体を含む)、及び上記のいずれかのエピトープ結合断片が含まれるが、これらに限定されない。特に、抗体には、免疫グロブリン分子及び免疫グロブリン分子の免疫学的に活性のある断片が含まれる。免疫グロブリン分子は、任意のタイプ(例えば、IgG、IgE、IgM、IgD、IgA及びIgY)、クラス(例えば、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1及びIgA2)又はサブクラスであり得る。具体的な実施態様では、抗体は、ヒト又はヒト化抗体である。別の具体的な実施態様では、抗体は、モノクローナル抗体又はscFvである。ある実施態様では、抗体は、ヒト若しくはヒト化モノクローナル抗体又はscFvである。他の具体的な実施態様では、抗体は二重特異性抗体である。

30

【0025】

本明細書で使用される場合、タンパク質又はポリペプチドの文脈における「誘導體」という用語は、(a)天然ポリペプチドと少なくとも80%、85%、90%、95%、98%、若しくは99%、又は80%~85%、80%~90%、80%~95%、90%~95%、85%~99%、若しくは95%~99%同一であるポリペプチド；(b)天然ポリペプチドをコードする核酸配列と少なくとも80%、85%、90%、95%、98%、若しくは99%、又は80%~85%、80%~90%、80%~95%、90%~95%、85%~99%、若しくは95%~99%同一である核酸配列によってコードされるポリペプチド；(c)天然ポリペプチドと比較して1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20個若しくはそれ以上、又は2~5、2~10、5~10、5~15、5~20、10~15、又は15~20個のアミノ酸変異(すなわち、付加(複数可)、欠失(複数可)又は置換(複数可)の任意の1以上、又は全て)を含むポリペプチド；(d)高い、中程度の、又は典型的なストリンジェンシーハイブリダイゼーション条件下で天然ポリペプチドをコードする核酸配列にハイブリダイズすることができる核酸配列によってコードされるポリペプチド；(e)高い、中程度の、又は典型的なストリンジェンシーハイブリダイゼ

40

50

ーション条件下で、少なくとも10個の連続アミノ酸、少なくとも12個の連続アミノ酸、少なくとも15個の連続アミノ酸、少なくとも20個の連続アミノ酸、少なくとも30個の連続アミノ酸、少なくとも40個の連続アミノ酸、少なくとも50個の連続アミノ酸、少なくとも75個の連続アミノ酸、少なくとも100個の連続アミノ酸、少なくとも125個の連続アミノ酸、少なくとも150個の連続アミノ酸、又は10～20、20～50、25～75、25～100、25～150、50～75、50～100、75～100、50～150、75～150、100～150、若しくは100～200の連続アミノ酸の天然ポリペプチドの断片をコードする核酸配列にハイブリダイズすることができる核酸配列によってコードされるポリペプチド；又は(f)天然ポリペプチドの断片を含む。誘導体には、哺乳類ポリペプチドの天然の成熟形態のアミノ酸配列及び異種シグナルペプチドアミノ酸配列を含むポリペプチドも含む。加えて、誘導体には、例えば、グリコシル化、アセチル化、ペグ化、リン酸化、アミド化、既知の保護基/ブロック基による誘導体化、タンパク質分解切断、細胞リガンド又は他のタンパク質部分への結合などによって化学的に修飾されたポリペプチドが含まれる。さらに、誘導体には、1以上の非古典的アミノ酸を含むポリペプチドが含まれる。一実施態様では、誘導体が分離される。具体的な実施態様では、誘導体は、それが由来する天然ポリペプチドの1以上の機能を保持している。

10

【0026】

本明細書で使用される場合、「高齢のヒト」という用語は、65歳以上のヒトを指す。

【0027】

本明細書で使用される場合、ヌクレオチド配列の文脈における「断片」という用語は、目的の遺伝子のヌクレオチド配列の少なくとも5個の連続核酸塩基、少なくとも10個の連続核酸塩基、少なくとも15個の連続核酸塩基、少なくとも20個の連続核酸塩基、少なくとも25個の連続核酸塩基、少なくとも40個の連続核酸塩基、少なくとも50個の連続核酸塩基、少なくとも60個の連続核酸塩基、少なくとも70個の連続核酸塩基、少なくとも80個の連続核酸塩基、少なくとも90個の連続核酸塩基、少なくとも100個の連続核酸塩基、少なくとも125個の連続核酸塩基、少なくとも150個の連続核酸塩基、少なくとも175個の連続核酸塩基、少なくとも200個の連続核酸塩基、又は少なくとも250個の連続核酸塩基の核酸配列を含むヌクレオチド配列を指す。核酸は、RNA、DNA、又はそれらの化学的に修飾された変異体であり得る。

20

【0028】

本明細書で使用される場合、タンパク質性薬剤(例えば、タンパク質又はポリペプチド)の断片の文脈における「断片」という用語は、タンパク質性薬剤の8個以上の連続アミノ酸、10個以上の連続アミノ酸、15個以上の連続アミノ酸、20個以上の連続アミノ酸、25個以上の連続アミノ酸、50個以上の連続アミノ酸、75個以上の連続アミノ酸、100個以上の連続アミノ酸、150個以上の連続アミノ酸、200個以上の連続アミノ酸、10～150個の連続アミノ酸、10～200個の連続アミノ酸、10～250個の連続アミノ酸、10～300個の連続アミノ酸、50～100個の連続アミノ酸、50～150個の連続アミノ酸、50～200個の連続アミノ酸、50～250個の連続アミノ酸又は50～300個の連続アミノ酸で構成される断片を指す。

30

【0029】

本明細書で使用される場合、「異種」という用語は、天然のAPMVと関連付けられる(例えば、によってコードされる、そのゲノムによって発現される、又はその両方)、自然界には見られない実体を指す。具体的な実施態様では、異種配列は、天然のAPMVと関連付けられるとみなされないタンパク質をコードする。

40

【0030】

本明細書で使用される場合、「ヒトの成人」という用語は、18歳以上のヒトを指す。

【0031】

本明細書で使用される場合、「ヒトの子供」という用語は、1歳～18歳のヒトを指す。

【0032】

本明細書で使用される場合、「ヒトの乳児」という用語は、新生児から1歳までのヒトを指す。

50

【0033】

本明細書で使用される場合、「ヒトの幼児」という用語は、1歳～3歳のヒトを指す。

【0034】

本明細書で使用される場合、対象への(a)治療法(複数可)の投与の文脈における「組み合わせ」という用語は、2種以上の治療法の使用を指す。「組み合わせ」という用語の使用は、治療法が対象に投与される順序を制限するものではない。第1の治療法は、対象への第2の治療法の投与の前(例えば、5分、15分、30分、45分、1時間、2時間、4時間、6時間、12時間、24時間、48時間、72時間、96時間、1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、8週間、又は12週間前)、それと同時に、又はその後(例えば、5分、15分、30分、45分、1時間、2時間、4時間、6時間、12時間、24時間、48時間、72時間、96時間、1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、8週間、又は12週間後)に投与することができる。例えば、本明細書に記載の組換えAPMVは、別の治療法の投与の前(例えば、5分、15分、30分、45分、1時間、2時間、4時間、6時間、12時間、24時間、48時間、72時間、96時間、1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、8週間、又は12週間前)、それと同時に、又はその後(例えば、5分、15分、30分、45分、1時間、2時間、4時間、6時間、12時間、24時間、48時間、72時間、96時間、1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、8週間、又は12週間後)に投与され得る。

【0035】

本明細書で使用される場合、「インターフェロン欠損システム」、「インターフェロン欠損物質」、「IFN欠損システム」又は「IFN欠損物質」という語句は、1、2若しくはそれ以上の種類のIFNを産生しない、又はどの種類のIFNも産生しない、又は低レベルの1、2若しくはそれ以上の種類のIFNを産生する、又は低レベルのIFNを生成する(すなわち、同じ条件下でのIFNコンピテントシステムと比較した場合に、5～10%、10～20%、20～30%、30～40%、40～50%、50～60%、60～70%、70～80%、80～90%又はそれ以上のIFN発現の減少)、1、2若しくはそれ以上の種類のIFNに応答しないか若しくはあまり効率的に応答しない、又はどの種類のIFNにも応答しない、1、2若しくはそれ以上の種類のIFNへの応答が遅延するか、かつ/又は1、2若しくはそれ以上の種類のIFNによって誘導されるか、若しくは任意の種類のIFNによって誘導される抗ウイルス遺伝子の活性が不足しているシステム、例えば、細胞、細胞株、及びマウス、ニワトリ、シチメンチョウ、ウサギ、ラット、ウマなどの動物を指す。

【0036】

本明細書で使用される場合、「感染多重度」又は「MOI」という語句は、その慣習的な意味を有する。一般に、MOIは、感染細胞あたりのウイルスの平均数である。MOIは、添加されたウイルスの数(添加されたmlxPfu)を添加された細胞の数(添加されたmlx細胞/ml)で割ることによって決定される。

【0037】

本明細書で使用される場合、タンパク質又はポリペプチドの文脈における「天然」という用語は、タンパク質の未成熟又は前駆体及び成熟した形態を含む、任意の天然のアミノ酸配列を指す。具体的な実施態様では、天然ポリペプチドは、ヒトタンパク質又はポリペプチドである。

【0038】

本明細書で使用される場合、APMVの文脈における「天然の」という用語は、人間の手によって改変されない、自然界に見出されるAPMVを指す。言い換えれば、天然のAPMVは、人間の手によって遺伝子操作されていないか、又は別の方法で変更されていない。

【0039】

本明細書で使用される場合、「対象」又は「患者」という用語は互換的に使用される。本明細書で使用される場合、「対象(subject)」及び「対象(subjects)」という用語は動物を指す。いくつかの実施態様では、対象は、非霊長類(例えば、ラクダ、ロバ、シマウマ、ウシ、ウマ、ウマ、ネコ、イヌ、ラット、及びマウス)並びに霊長類(例えば、サル、チンパンジー、及びヒト)を含む哺乳類である。いくつかの実施態様では、対象は非ヒト

哺乳類である。ある実施態様では、対象は、ペット(例えば、イヌ又はネコ)又は家畜(例えば、ウマ、ブタ又はウシ)である。具体的な実施態様では、対象はヒトである。ある実施態様では、哺乳類(例えば、ヒト)は、4~6ヶ月、6~12ヶ月、1~5歳、5~10歳、10~15歳、15~20歳、20~25歳、25~30歳、30~35歳、35~40歳、40~45歳、45~50歳、50~55歳、55~60歳、60~65歳、65~70歳、70~75歳、75~80歳、80~85歳、85~90歳、90~95歳又は95~100歳である。具体的な実施態様では、対象は、トリではない動物である。

【0040】

本明細書で使用される場合、「治療法(therapies)」及び「治療法(therapy)」という用語は、癌の治療に使用することができる任意のプロトコル(複数可)、方法(複数可)、薬剤(複数可)、又はそれらの組み合わせを指すことができる。ある実施態様では、「治療法」という用語は、本明細書に記載のAPMVを指す。他の実施態様では、「治療法」という用語は、本明細書に記載のAPMVではない薬剤を指す。

10

【図面の簡単な説明】

【0041】

(4. 図の簡単な説明)

【図1】 B16-F10マウス黒色腫瘍細胞株におけるAPMVの感染性と細胞傷害性。図1Aは、APMVに感染したB16-F10マウス黒色腫細胞の顕微鏡画像を示す。細胞に1 FFU/細胞のMOIで感染させ、感染後20時間固定し、ポリクローナル抗APMV種特異的血清(赤)、ポリクローナル抗NDV血清(緑)、及び核コントラストのためのヘキストで染色した。図1Bは、インビトロ細胞傷害性を示す。B16-F10細胞に1 FFU/細胞のMOIで感染させ、それらの生存率を感染後24時間の時点でCellTiter-Fluor™生存率アッセイによって決定した。バーは平均値±標準偏差(SD)を表す(n=3; **, P<0.01; ***, P<0.001; ****, P<0.0001)。

20

【0042】

【図2】 同系マウス黒色腫の腫瘍モデルにおけるAPMVの腫瘍溶解能。図2Aは、個々の腫瘍成長曲線を示す。各点は、示された時点でのマウスあたりの腫瘍体積を表す。図2Bは、腫瘍成長速度の分析を示す。ポイントは、示された時点での実験群ごとの腫瘍体積の平均を表す。エラーバーは各群のSDに対応する。図2Cは、治療されたB16-F10腫瘍担持マウスの全生存を示す(*, P<0.03)。

【0043】

【図3】 同系マウス結腸癌モデルにおけるAPMVの腫瘍溶解能。図3Aは、個々の腫瘍成長曲線を示す。各点は、示された時点でのマウスあたりの腫瘍体積を表す。図3Bは、腫瘍成長速度の分析を表す。各点は、示された時点での治療群ごとの腫瘍体積を表す。図3Cは、処置されたCT26腫瘍担持マウスの全生存を示す。図3Dは、処置されたCT26腫瘍担持マウスの全生存を示し、腫瘍のない生存動物の後左肢の脇(反対側)にCT26細胞の皮内注射によって再負荷した。

30

【0044】

【図4】 同系マウス肺癌モデルにおけるAPMV-4の腫瘍溶解能。図4Aは、個々の腫瘍成長曲線を示す。各点は、示された時点でのマウスあたりの腫瘍体積を表す。図4Bは、腫瘍成長率の分析を表す。ポイントは、示された時点での実験群ごとの平均腫瘍体積を表す;右側: 3回目の注射後の腫瘍成長の制御の統計解析。エラーバーは各群のSDに対応する。図4Cは、処置されたTC-1腫瘍担持マウスの全生存を示す(*, P<0.03)。

40

【発明を実施するための形態】

【0045】

(5. 詳細な説明)

(5.1 トリパラミクスウイルス)

(5.1.1 APMV)

天然の株、バリエーション又は変異体、変異誘発されたウイルス、遺伝子操作ウイルス、又はそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない、任意のAPMV-2、APMV-3、APMV-4、APMV-6、APMV-7、APMV-8、又はAPMV-9株が提供され、本明細書に記載の癌を治療する方法で使用され得る。ある実施態様では、本明細書に記載の癌を治療する方法で使用されるAP

50

MV-2、APMV-3、APMV-4、APMV-6、APMV-7、APMV-8、又はAPMV-9株は、溶解性株である。他の実施態様では、本明細書に記載の癌を治療する方法で使用されるAPMV-2、APMV-3、APMV-4、APMV-6、APMV-7、APMV-8、又はAPMV-9株は、非溶解性である。具体的な実施態様では、本明細書に記載の癌を治療する方法で使用されるAPMV-2、APMV-3、APMV-4、APMV-6、APMV-7、APMV-8、又はAPMV-9株は、天然に存在する。具体的な実施態様では、本明細書に記載の癌を治療する方法で使用されるAPMV-2、APMV-3、APMV-4、APMV-6、APMV-7、APMV-8、又はAPMV-9株は、本明細書に記載されているか、又は当業者に知られている方法(複数可)によってトリ(複数可)において非病原性である。具体的な実施態様では、本明細書に記載の癌を治療する方法で使用されるAPMV-2、APMV-3、APMV-4、APMV-6、APMV-7、APMV-8、又はAPMV-9株は、組換え生成される。ある実施態様では、本明細書に記載の癌を治療する方法で使用されるAPMV-2、APMV-3、APMV-4、APMV-6、APMV-7、APMV-8、又はAPMV-9株は、鳥類においてウイルスの病原性を弱めるように遺伝子操作されて、弱められている。

【0046】

別の具体的な実施態様では、本明細書に記載の癌を治療する方法で使用されるAPMV-2、APMV-3、APMV-4、APMV-6、APMV-7、APMV-8、又はAPMV-9株の脳内病原性指数は、セキショクヤケイ種の1日齢のヒヨコにおいて0.7未満である。ある具体的な実施態様では、本明細書に記載の癌を治療する方法で使用されるAPMV-2、APMV-3、APMV-4、APMV-6、APMV-7、APMV-8、又はAPMV-9株は、1日齢のヒヨコにウイルスを頭蓋内注射し、8日間スコア化した疾患の発症及び死亡によって評価した場合、病原性ではない。いくつかの実施態様では、本明細書に記載の癌を治療する方法で使用されるAPMV-2、APMV-3、APMV-4、APMV-6、APMV-7、APMV-8、又はAPMV-9株の頭蓋内病原性指数は、0.7未満、0.6未満、0.5未満、0.4未満、0.3未満、0.2未満又は0.1未満である。いくつかの実施態様では、本明細書に記載の癌を治療する方法で使用されるAPMV-2、APMV-3、APMV-4、APMV-6、APMV-7、APMV-8、又はAPMV-9株の頭蓋内病原性指数は、0.7から0.1、0.6から0.1、0.5から0.1又は0.4から0.1である。ある実施態様では、本明細書に記載の癌を治療する方法で使用されるAPMV-2、APMV-3、APMV-4、APMV-6、APMV-7、APMV-8、又はAPMV-9株の頭蓋内病原性指数は、ゼロである。例えば、鳥類におけるAPMVの病原性を評価するために使用され得るアッセイの説明については、以下の参考文献:Hines, N.L.及びC.L. Millerの文献、「トリパラミクソウイルス血清型-1：疾患分布、臨床症状、及び実験室診断の概説(Avian paramyxovirus serotype-1: a review of disease distribution, clinical symptoms, and laboratory diagnostics)」 Vet Med Int, 2012. 2012: p. 708216; Kim S-H, Xiao S, Shive H, Collins PL, Samal SK.の文献, 2012: 「ニワトリとアヒルにおけるトリパラミクソウイルス血清型1~9の複製、向神経性、及び病原性(Replication, Neurotropism, and Pathogenicity of Avian Paramyxovirus Serotypes 1-9 in Chickens and Ducks)」 PLoS ONE. ;7(4): e34927; Subbiah, M., Xiao, S., Khattar, S. K., Dias, F. M., Collins, P. L., & Samal, S. K. の文献, 2010: 「ニワトリとシチメンチョウにおけるトリパラミクソウイルス血清型2の2つの株であるユカイパ(Yucaipa)とバンゴール(Bangor)の病因(Pathogenesis of two strains of Avian Paramyxovirus serotype 2, Yucaipa and Bangor, in chickens and turkeys)」 Avian Diseases, 54(3), 1050-1057; Kumar S, Militino Dias F, Nayak B, Collins PL, Samal S.K.の文献, 2010: 「ニワトリとシチメンチョウにおける実験的なトリパラミクソウイルス血清型3の感染(Experimental avian paramyxovirus serotype-3 infection in chickens and turkeys)」 Veterinary Research.;41(5):72; Ryota Tsunekuni, Hirokazu Hikono, Takehiko Saito.の文献, 2014: 「ニューカッスル病ウイルスに対して以前に免疫されたニワトリにおけるワクチンベクターとしてのトリパラミクソウイルス血清型2~10の評価(Evaluation of avian paramyxovirus serotypes 2 to 10 as vaccine vectors in chickens previously immunized against Newcastle disease virus)」 Veterinary Immunology and Immunopathology; 160(3-4):184-191;及びwww.oie.int/fileadmin/Home/fr/Health_standards/tahm/2.03.14_NEWCASTLE_DIS.pdfのうちの1以上を参照されたく、これらの各々は引用によりその全体が本明細書中に組み込まれている。具体的な実施態様では、APMV-2、APMV-3、APMV-4、APMV-6、APMV-7、APMV-8、又はAPMV-9株は、それぞ

れ組換えAPMV-2、APMV-3、APMV-4、APMV-6、APMV-7、APMV-8、又はAPMV-9株である。

【0047】

別の具体的な実施態様では、本明細書に記載の癌を治療する方法で使用されるAPMV-2、APMV-3、APMV-4、APMV-6、APMV-7、APMV-8、又はAPMV-9株は、天然に存在し、セキショクヤケイ種の1日齢のヒヨコにおけるそれらの脳内病原性指数は0.7未満である。具体的な実施態様では、本明細書に記載の癌を治療する方法で使用されるAPMV-2、APMV-3、APMV-4、APMV-6、APMV-7、APMV-8、又はAPMV-9株は、それぞれ組換えAPMV-2、APMV-3、APMV-4、APMV-6、APMV-7、APMV-8、又はAPMV-9株であり、セキショクヤケイ種の1日齢のヒヨコにおけるそれらの脳内病原性指数は0.7未満である。

【0048】

具体的な実施態様では、本明細書に記載の癌を治療する方法で使用されるAPMV-2、APMV-3、APMV-4、APMV-6、APMV-7、APMV-8、又はAPMV-9は、リン酸緩衝生理食塩水(PBS)を投与したB16-F10同系マウス黒色腫モデルにおける腫瘍成長及び生存と比較して、B16-F10同系マウス黒色腫モデルにおいて腫瘍成長を減少させ、生存を増加させる。別の具体的な実施態様では、本明細書に記載の癌を治療する方法で使用されるAPMV-2、APMV-3、APMV-4、APMV-6、APMV-7、APMV-8、又はAPMV-9は、遺伝子改変ニューカッスル病ウイルス(NDV)を投与したB16-F10同系マウス黒色腫モデルにおける腫瘍成長及び生存期間と比較して、B16-F10同系マウス黒色腫モデルにおいて腫瘍成長をより減少させ、より長い生存期間をもたらす、遺伝子改変NDVがパッケージ化ゲノムを含むNDV LaSota株であり、パッケージ化ゲノムが、変異NDV LaSota Fタンパク質をコードするヌクレオチド配列を含み、変異LaSota Fタンパク質が変異L289Aを有する(L289A変異の説明については、例えば、引用によりその全体が本明細書中に組み込まれているSergelらの文献(2000)「ニューカッスル病ウイルス融合タンパク質の単一アミノ酸変化が融合におけるHNタンパク質の要件を変える(A Single Amino Acid Change in the Newcastle Disease Virus Fusion Protein Alters the Requirement for HN Protein in Fusion)」Journal of Virology 74(11): 5101-5107参照)。別の具体的な実施態様では、本明細書に記載の癌を治療する方法で使用されるAPMV-2、APMV-3、APMV-4、APMV-6、APMV-7、APMV-8、又はAPMV-9は、遺伝子改変ニューカッスル病ウイルス(NDV)を投与したB16-F10同系マウス黒色腫モデルにおける腫瘍成長及び生存期間と比較して、B16-F10同系マウス黒色腫モデルにおいて同等の腫瘍成長の減少及び生存期間の増加をもたらす、遺伝子改変NDVが、パッケージ化ゲノムを含むNDV LaSota株であり、パッケージ化ゲノムが、変異NDV LaSota Fタンパク質をコードするヌクレオチド配列を含み、変異LaSota Fタンパク質が変異L289Aを有する。具体的な実施態様では、改変NDVがパッケージ化ゲノムを含み、パッケージ化ゲノムが、配列番号13に記載のcDNA配列から転写されるマイナスセンスRNAを含む。

【0049】

具体的な実施態様では、本明細書に記載の癌を治療する方法で使用されるAPMV-2、APMV-3、APMV-4、APMV-6、APMV-7、APMV-8、又はAPMV-9は、リン酸緩衝生理食塩水(PBS)を投与したBALBc同系マウス結腸癌腫瘍モデルにおける腫瘍成長及び生存と比較して、BALBc同系マウス結腸癌腫瘍モデルにおいて腫瘍成長を減少させ、生存を増加させる。具体的な実施態様では、本明細書に記載の癌を治療する方法で使用されるAPMV-2、APMV-3、APMV-4、APMV-6、APMV-7、APMV-8、又はAPMV-9は、遺伝子改変ニューカッスル病ウイルス(NDV)を投与したBALBc同系マウス結腸癌腫瘍モデルにおける腫瘍成長及び生存期間と比較して、BALBc同系マウス結腸癌腫瘍モデルにおいて腫瘍成長をより減少させ、より長い生存期間をもたらす、遺伝子改変NDVがパッケージ化ゲノムを含むNDV LaSota株であり、パッケージ化ゲノムが、変異NDV LaSota Fタンパク質をコードするヌクレオチド配列を含み、変異LaSota Fタンパク質が変異L289Aを有する。具体的な実施態様では、本明細書に記載の癌を治療する方法で使用されるAPMV-2、APMV-3、APMV-4、APMV-6、APMV-7、APMV-8、又はAPMV-9は、遺伝子改変ニューカッスル病ウイルス(NDV)を投与したBALBc同系マウス結腸癌腫瘍モデルにおける腫瘍成長及び生存期間と比較して、BALBc同系マウス結腸癌腫瘍モデルにおいて同等の腫瘍成長の減少及び生存期間の増加をもたらす、遺伝子改変NDVがパッケー

ジ化ゲノムを含むNDV LaSota株であって、パッケージ化ゲノムが、変異NDV LaSota Fタンパク質をコードするヌクレオチド配列を含み、変異LaSota Fタンパク質が変異L289Aを有する。具体的な実施態様では、改変NDVがパッケージ化ゲノムを含み、パッケージ化ゲノムが、配列番号13に記載のcDNA配列から転写されるマイナスセンスRNAを含む。

【0050】

具体的な実施態様では、本明細書に記載の癌を治療する方法で使用されるAPMV-2、APMV-3、APMV-4、APMV-6、APMV-7、APMV-8、又はAPMV-9は、リン酸緩衝生理食塩水(PBS)を投与したC57BL/6同系マウス肺癌腫瘍モデルにおける腫瘍成長及び生存と比較して、C57BL/6同系マウス肺癌腫瘍モデルにおいて腫瘍成長を減少させ、生存を増加させる。具体的な実施態様では、本明細書に記載の癌を治療する方法で使用されるAPMV-2、APMV-3、APMV-4、APMV-6、APMV-7、APMV-8、又はAPMV-9は、遺伝子改変ニューカッスル病ウイルス(NDV)を投与したC57BL/6同系マウス肺癌腫瘍モデルにおける腫瘍成長及び生存期間と比較して、C57BL/6同系マウス肺癌腫瘍モデルにおいて腫瘍成長をより減少させ、より長い生存期間をもたらす。遺伝子改変NDVがパッケージ化ゲノムを含むNDV LaSota株であり、パッケージ化ゲノムが、変異NDV LaSota Fタンパク質をコードするヌクレオチド配列を含み、変異LaSota Fタンパク質が変異L289Aを有する。具体的な実施態様では、本明細書に記載の癌を治療する方法で使用されるAPMV-2、APMV-3、APMV-4、APMV-6、APMV-7、APMV-8、又はAPMV-9は、遺伝子改変ニューカッスル病ウイルス(NDV)を投与したC57BL/6同系マウス肺癌腫瘍モデルにおける腫瘍成長及び生存期間と比較して、C57BL/6同系マウス肺癌腫瘍モデルにおいて同等の腫瘍成長の減少及び生存期間の増加をもたらす。遺伝子改変NDVが、パッケージ化ゲノムを含むNDV LaSota株であり、パッケージ化ゲノムが、変異NDV LaSota Fタンパク質をコードするヌクレオチド配列を含み、変異LaSota Fタンパク質が変異L289Aを有する。具体的な実施態様では、改変NDVがパッケージ化ゲノムを含み、パッケージ化ゲノムが、配列番号13に記載のcDNA配列から転写されるマイナスセンスRNAを含む。

【0051】

具体的な実施態様では、本明細書に記載の癌を治療する方法で使用されるAPMV株は、以下の節6に記載のAPMV-2、APMV-3、APMV-4、APMV-6、APMV-7、APMV-8、又はAPMV-9である。一実施態様では、APMV-2株は、本明細書に記載の癌を治療する方法で使用され、APMV-2株は、APMV-2ニワトリ/カリフォルニア/ユカイバ/1956である。例えば、APMV-2ニワトリ/カリフォルニア/ユカイバ/1956の完全なゲノムcDNA配列については、GenBank番号EU338414.1又は配列番号1を参照されたい。別の実施態様では、APMV-3株は、本明細書に記載の癌を治療する方法で使用され、APMV-3株は、APMV-3シチメンチョウ/ウィスコンシン/68である。例えば、APMV-3シチメンチョウ/ウィスコンシン/68の完全なゲノムcDNA配列については、GenBank番号EU782025.1又は配列番号2を参照されたい。別の実施態様では、APMV-6株は、本明細書に記載の癌を治療する方法で使用され、APMV-6株は、APMV-6/アヒル/香港/18/199/77である。例えば、APMV-6/アヒル/香港/18/199/77の完全なゲノムcDNA配列については、GenBank番号EU622637.2又は配列番号9を参照されたい。別の実施態様では、APMV-7株は、本明細書に記載の癌を治療する方法で使用され、APMV-7株は、APMV-7/ハト/テネシー/4/75である。例えば、APMV-7/ハト/テネシー/4/75の完全なゲノムcDNA配列についてはGenBank番号FJ231524.1又は配列番号10を参照されたい。別の実施態様では、APMV-8株は、本明細書に記載の癌を治療する方法において使用され、APMV-8株は、APMV-8/ガチョウ/デラウェア/1053/76である。例えば、APMV-8/ガチョウ/デラウェア/1053/76の完全なゲノムcDNA配列については、GenBank番号FJ619036.1又は配列番号11を参照されたい。別の実施態様では、APMV-9は、本明細書に記載の癌を治療する方法で使用され、APMV-9株は、APMV-9アヒル/ニューヨーク/22/1978である。例えば、APMV-9アヒル/ニューヨーク/22/1978の完全なゲノムcDNA配列については、GenBank番号NC_025390.1又は配列番号12を参照されたい。

【0052】

具体的な実施態様では、APMV-4株は、本明細書に記載の癌を治療する方法で使用される。別の実施態様では、天然に存在するAPMV-4株が、本明細書に記載の癌を治療する方法で

使用される。好ましい実施態様では、天然に存在し、セキショクヤケイ種の1日齢のヒヨコにおける脳内病原性指数が0.7未満であるAPMV-4株が、本明細書に記載の癌を治療する方法で使用される。好ましい実施態様では、本明細書に記載の癌を治療する方法で使用されるAPMV-4は、APMV-4/アヒル/香港/D3/1975株である。例えば、APMV-4/アヒル/香港/D3/75の完全なゲノムcDNA配列についてはGenBank番号FJ177514.1又は配列番号4を参照されたい。具体的な実施態様では、本明細書に記載の癌の治療方法で使用されるAPMV-4は、APMV-4/アヒル/中国/G302/2012株、APMV-4/マガモ/ベルギー/15129/07株、APMV4/ウミガラス/ロシア/チュレニー島/115/2015株、APMV-4/エジプトガチョウ/南アフリカ/N1468/2010株、又はAPMV4/アヒル/デラウェア/549227/2010株である。具体的な実施態様では、本明細書に記載の癌を治療する方法で使用されるAPMV-4は、APMV-4/アヒル/香港/D3/1975株のゲノムに対して80%、85%、90%、95%又はそれ以上のパーセント同一性を有するゲノムを有するAPMV-4である。

10

【0053】

一実施態様では、本明細書に記載の癌を治療する方法で使用されるAPMV-4は、APMV-4/アヒル/中国/G302/2012株である。例えば、APMV-4/アヒル/中国/G302/2012株の完全なゲノムcDNA配列については、GenBank番号KC439346.1又は配列番号7を参照されたい。別の実施態様では、本明細書に記載の癌を治療する方法で使用されるAPMV-4は、APMV-4/ウミガラス/ロシア/チュレニー島/115/2015株である。例えば、APMV-4/ウミガラス/ロシア/チュレニー島/115/2015株の完全なゲノムcDNA配列については、GenBank番号KU601399.1又は配列番号5を参照されたい。別の実施態様では、本明細書に記載の癌を治療する方法で使用されるAPMV-4は、APMV4/アヒル/デラウェア/549227/2010株である。例えば、APMV4/アヒル/デラウェア/549227/2010株の完全なゲノムcDNA配列については、GenBank番号JX987283.1又は配列番号8を参照されたい。別の実施態様では、本明細書に記載の癌を治療する方法で使用されるAPMV-4は、APMV4/マガモ/ベルギー/15129/07株である。例えば、APMV4/マガモ/ベルギー/15129/07株の完全なゲノムcDNA配列については、GenBank番号JN571485又は配列番号3を参照されたい。別の実施態様では、本明細書に記載の癌を治療する方法で使用されるAPMV-4は、APMV-4/エジプトガチョウ/南アフリカ/N1468/2010株である。例えば、APMV-4/エジプトガチョウ/南アフリカ/N1468/2010株の完全なゲノムcDNA配列については、GenBank番号JX133079.1又は配列番号6を参照されたい。

20

【0054】

具体的な実施態様では、本明細書に記載の癌を治療する方法で使用されるAPMV-4は、リン酸緩衝生理食塩水(PBS)を投与したB16-F10同系マウス黒色腫モデルにおける腫瘍成長及び生存と比較して、B16-F10同系マウス黒色腫モデルにおいて腫瘍成長を減少させ、生存を増加させる。別の具体的な実施態様では、本明細書に記載の癌を治療する方法で使用されるAPMV-4は、遺伝子改変ニューカッスル病ウイルス(NDV)を投与したB16-F10同系マウス黒色腫モデルにおける腫瘍成長及び生存期間と比較して、B16-F10同系マウス黒色腫モデルにおいて腫瘍成長をより減少させ、より長い生存期間をもたらす、遺伝子改変NDVがパッケージ化ゲノムを含むNDV LaSota株であり、パッケージ化ゲノムが、変異NDV LaSota Fタンパク質をコードするヌクレオチド配列を含み、変異LaSota Fタンパク質が変異L289Aを有する。具体的な実施態様では、改変NDVがパッケージ化ゲノムを含み、パッケージ化ゲノムが、配列番号13に記載のcDNA配列から転写されるマイナスセンスRNAを含む。

30

40

【0055】

具体的な実施態様では、本明細書に記載の癌を治療する方法で使用されるAPMV-4は、リン酸緩衝生理食塩水(PBS)を投与したBALBc同系マウス結腸癌腫瘍モデルにおける腫瘍成長及び生存と比較して、BALBc同系マウス結腸癌腫瘍モデルにおいて腫瘍成長を減少させ、生存を増加させる。具体的な実施態様では、本明細書に記載の癌を治療する方法で使用されるAPMV-4は、遺伝子改変ニューカッスル病ウイルス(NDV)を投与したBALBcの同系マウス結腸癌腫瘍モデルにおける腫瘍成長及び生存期間と比較して、BALBc同系マウス結腸癌腫瘍モデルにおいて腫瘍成長をより減少させ、より長い生存期間をもたらす、遺伝子改変NDVがパッケージ化ゲノムを含むNDV LaSota株であり、パッケージ化ゲノムが、変異NDV LaS

50

ota Fタンパク質をコードするヌクレオチド配列を含み、変異LaSota Fタンパク質が変異L289Aを有する。具体的な実施態様では、改変NDVがパッケージ化ゲノムを含み、パッケージ化ゲノムが、配列番号13に記載のcDNA配列から転写されるマイナスセンスRNAを含む。

【0056】

具体的な実施態様では、本明細書に記載の癌を治療する方法で使用されるAPMV-4は、リン酸緩衝生理食塩水(PBS)を投与したC57BL/6同系マウス肺癌腫瘍モデルにおける腫瘍成長及び生存と比較して、C57BL/6同系マウス肺癌腫瘍モデルにおいて腫瘍成長を減少させ、生存を増加させる。具体的な実施態様では、本明細書に記載の癌を治療する方法で使用されるAPMV-4は、遺伝子改変ニューカッスル病ウイルス(NDV)を投与したC57BL/6同系マウス肺癌腫瘍モデルにおける腫瘍成長及び生存期間と比較して、C57BL/6同系マウス肺癌腫瘍モデルにおいて腫瘍成長をより減少させ、より長い生存期間をもたらす、遺伝子改変NDVがパッケージ化ゲノムを含むNDV LaSota株であり、パッケージ化ゲノムが、変異NDV LaSota Fタンパク質をコードするヌクレオチド配列を含み、変異LaSota Fタンパク質が変異L289Aを有する。具体的な実施態様では、改変NDVがパッケージ化ゲノムを含み、パッケージ化ゲノムが、配列番号13に記載のcDNA配列から転写されるマイナスセンスRNAを含む。

10

【0057】

具体的な実施態様では、APMV-8株は、本明細書に記載の癌を治療する方法で使用される。別の実施態様では、天然に存在するAPMV-8株が、本明細書に記載の癌を治療する方法で使用される。具体的な実施態様では、天然に存在し、セキショクヤケイ種の1日齢のヒヨコにおける脳内病原性指数が0.7未満であるAPMV-8株が、本明細書に記載の癌を治療する方法で使用される。具体的な実施態様では、本明細書に記載の癌を治療する方法で使用されるAPMV-8は、APMV-8/ガチョウ/デラウェア/1053/76である。例えば、APMV-8/ガチョウ/デラウェア/1053/76の完全なゲノムcDNA配列については、GenBank番号FJ619036.1又は配列番号11を参照されたい。具体的な実施態様では、APMV-8/ガチョウ/デラウェア/1053/76のゲノムに対して80%、85%、90%、95%又はそれ以上のパーセント同一性を有するゲノムを有するAPMV-8である。

20

【0058】

具体的な実施態様では、APMV-7株は、本明細書に記載の癌を治療する方法で使用される。別の実施態様では、天然に存在するAPMV-7株が、本明細書に記載の癌を治療する方法で使用される。好ましい実施態様では、天然に存在し、セキショクヤケイ種の1日齢のヒヨコにおける脳内病原性指数が0.7未満であるAPMV-7株が、本明細書に記載の癌を治療する方法で使用される。具体的な実施態様では、本明細書に記載の癌を治療する方法で使用されるAPMV-7は、APMV-7/ハト/テネシー/4/75である。例えば、APMV-7/ハト/テネシー/4/75の完全なゲノムcDNAについては、GenBank番号FJ231524.1又は配列番号10を参照されたい。具体的な実施態様では、本明細書に記載の癌を治療する方法で使用されるAPMV-7は、APMV-7/ハト/テネシー/4/75のゲノムに対して80%、85%、90%、95%又はそれ以上のパーセント同一性を有するゲノムを有するAPMV-7である。

30

【0059】

具体的な実施態様では、APMV-2株は、本明細書に記載の癌を治療する方法で使用される。別の実施態様では、天然に存在するAPMV-2株が、本明細書に記載の癌を治療する方法で使用される。好ましい実施態様では、天然に存在し、セキショクヤケイ種の1日齢のヒヨコにおける脳内病原性指数が0.7未満であるAPMV-2株が、本明細書に記載の癌を治療する方法で使用される。具体的な実施態様では、本明細書に記載の癌を治療する方法で使用されるAPMV-2は、APMV-2ニワトリ/カリフォルニア/ユカイバ/1956である。例えば、APMV-2ニワトリ/カリフォルニア/ユカイバ/1956の完全なゲノムcDNA配列については、GenBank番号EU338414.1又は配列番号1を参照されたい。具体的な実施態様では、本明細書に記載の癌を治療する方法で使用されるAPMV-2は、APMV-2ニワトリ/カリフォルニア/ユカイバ/1956のゲノムに対して80%、85%、90%、95%又はそれ以上のパーセント同一性を有するゲノムを有するAPMV-2である。

40

【0060】

50

具体的な実施態様では、APMV-3株は、本明細書に記載の癌を治療する方法で使用される。別の実施態様では、天然に存在するAPMV-3株が、本明細書に記載の癌を治療する方法で使用される。好ましい実施態様では、天然に存在し、セキショクヤケイ種の1日齢のヒヨコにおける脳内病原性指数が0.7未満であるAPMV-3株が、本明細書に記載の癌を治療する方法で使用される。具体的な実施態様では、本明細書に記載の癌を治療する方法で使用されるAPMV-3は、APMV-3シチメンチョウ/ウィスコンシン/68である。例えば、APMV-3シチメンチョウ/ウィスコンシン/68の完全なゲノムcDNA配列については、GenBank番号EU782025.1又は配列番号2を参照されたい。具体的な実施態様では、本明細書に記載の癌を治療する方法で使用されるAPMV-3は、APMV-3シチメンチョウ/ウィスコンシン/68のゲノムに対して80%、85%、90%、95%又はそれ以上のパーセント同一性を有するゲノムを有するAPMV-3である。 10

【0061】

具体的な実施態様では、APMV-6株は、本明細書に記載の癌を治療する方法で使用される。別の実施態様では、天然に存在するAPMV-6株が、本明細書に記載の癌を治療する方法で使用される。好ましい実施態様では、天然に存在し、セキショクヤケイ種の1日齢のヒヨコにおける脳内病原性指数が0.7未満であるAPMV-6株が、本明細書に記載の癌を治療する方法で使用される。具体的な実施態様では、本明細書に記載の癌を治療する方法で使用されるAPMV-6は、APMV-6/アヒル/香港/18/199/77である。例えば、APMV-6/アヒル/香港/18/199/77の完全なゲノムcDNA配列については、GenBank番号EU622637.2又は配列番号9を参照されたい。具体的な実施態様では、本明細書に記載の癌を治療する方法で使用されるAPMV-6は、APMV-6/アヒル/香港/18/199/77のゲノムに対して80%、85%、90%、95%又はそれ以上のパーセント同一性を有するゲノムを有するAPMV-6である。 20

【0062】

具体的な実施態様では、APMV-9株は、本明細書に記載の癌を治療する方法で使用される。別の実施態様では、天然に存在するAPMV-9株が、本明細書に記載の癌を治療する方法で使用される。好ましい実施態様では、天然に存在し、セキショクヤケイ種の1日齢のヒヨコにおける脳内病原性指数が0.7未満であるAPMV-9株が、本明細書に記載の癌を治療する方法で使用される。具体的な実施態様では、本明細書に記載の癌を治療する方法で使用されるAPMV-9は、APMV-9アヒル/ニューヨーク/22/1978である。例えば、APMV-9アヒル/ニューヨーク/22/1978の完全なゲノムcDNA配列については、GenBank番号NC_025390.1又は配列番号12を参照されたい。具体的な実施態様では、本明細書に記載の癌を治療する方法で使用されるAPMV-9は、APMV-9アヒル/ニューヨーク/22/1978のゲノムに対して80%、85%、90%、95%又はそれ以上のパーセント同一性を有するゲノムを有するAPMV-9である。 30

【0063】

(5.1.2 組換えAPMV)

一態様では、本明細書に提示されるのは、パッケージ化ゲノムを含む組換えAPMVであり、パッケージ化ゲノムが導入遺伝子を含む。例えば、本明細書に記載のAPMVのゲノムに組み込まれ得る導入遺伝子の例については、節5.1.2.2及び節7を参照されたい。例えば、APMVの例、導入遺伝子が組み込まれ得るゲノムについては、節5.1.2.1及び節6を参照されたい。特定の実施態様では、導入遺伝子が組み込まれているAPMVのゲノムは、APMV-4(例えば、本明細書に記載のAPMV-4株)、APMV-7株(例えば、本明細書に記載のAPMV-7株)又はAPMV-8株(例えば、本明細書に記載のAPMV-8株)のゲノムである。別の実施態様では、導入遺伝子が組み込まれているAPMVのゲノムは、APMV-6(例えば、本明細書に記載のAPMV-6株)又はAPMV-9株(例えば、本明細書に記載のAPMV-9株)のゲノムである。具体的な実施態様では、本明細書に提供されるのは、パッケージ化ゲノムを含む組換えAPMV-4であり、パッケージ化ゲノムが導入遺伝子を含む。好ましい実施態様では、本明細書に提供されるのは、パッケージ化ゲノムを含む組換えAPMV-4であり、パッケージ化ゲノムが、配列番号14に記載のcDNA配列から転写されるマイナスセンスRNAを含む(からなる)。具体的な実施態様では、導入遺伝子によってコードされるタンパク質は、組換えAPMVに感染した細胞が発現する。 40

【0064】

ある実施態様では、組換えAPMVのゲノムは、導入遺伝子によってコードされるタンパク質以外の異種タンパク質をコードする異種配列を含まない。ある実施態様では、本明細書に記載の組換えAPMVは、パッケージ化ゲノムを含み、該ゲノムは、APMV及び導入遺伝子に見られる遺伝子を含む(又はからなる)。ある実施態様では、本明細書に記載の組換えAPMVは、パッケージ化ゲノムを含み、該ゲノムは、APMVに見られる転写ユニット(例えば、APMVヌクレオカプシド、タンパク質、ホスホタンパク質、マトリックスタンパク質、融合タンパク質、血球凝集素ノイラミニダーゼタンパク質、及びラージポリメラーゼタンパク質の転写ユニット)及び導入遺伝子(例えば、節5.1.2.2)を含む(又はからなる)が、別の他の導入遺伝子を含まない。

10

【0065】

(5.1.2.1 組換えAPMVの骨格)

天然の株、バリエーション又は変異体、変異誘発されたウイルス、又は遺伝子操作されたウイルス、又はそれらの任意の組み合わせを含むが、これらに限定されない任意のAPMV-2、APMV-3、APMV-4、APMV-6、APMV-7、APMV-8、又はAPMV-9株は、本明細書に記載の導入遺伝子をコードするように操作された「骨格」として作用し得る。ある実施態様では、本明細書に記載の導入遺伝子をコードするように操作されたAPMV-2、APMV-3、APMV-4、APMV-6、APMV-7、APMV-8、又はAPMV-9株は、溶解性株である。他の実施態様では、本明細書に記載の導入遺伝子をコードするように操作されたAPMV-2、APMV-3、APMV-4、APMV-6、APMV-7、APMV-8、又はAPMV-9株は、非溶解性株である。具体的な実施態様では、本明細書に記載の導入遺伝子は、本明細書に記載の方法(複数可)によって、又は当業者に知られている方法(複数可)によってトリ類(複数可)において非病原性であるAPMV-2、APMV-3、APMV-4、APMV-6、APMV-7、APMV-8又は、APMV-9株のゲノムに組み込まれる。ある実施態様では、本明細書に記載の導入遺伝子をコードするように操作されたAPMV-2、APMV-3、APMV-4、APMV-6、APMV-7、APMV-8、又はAPMV-9株は、鳥類におけるウイルスの病原性を弱めるように遺伝子操作され、弱められている。

20

【0066】

別の具体的な実施態様では、導入遺伝子は、セキショクヤケイ種の1日齢のヒヨコにおける脳内病原性指数が0.7未満であるAPMV-2、APMV-3、APMV-4、APMV-6、APMV-7、APMV-8、又はAPMV-9株のゲノムに組み込まれる。ある具体的な実施態様では、本明細書に記載の導入遺伝子をコードするように操作されたAPMV-2、APMV-3、APMV-4、APMV-6、APMV-7、APMV-8、又はAPMV-9株は、1日齢のヒヨコにウイルスを頭蓋内注射し、8日間スコア化した疾患の発症及び死亡によって評価した場合、病原性ではない。いくつかの実施態様では、本明細書に記載の導入遺伝子をコードするように操作されたAPMV-2、APMV-3、APMV-4、APMV-6、APMV-7、APMV-8、又はAPMV-9株の頭蓋内病原性指数は、0.7未満、0.6未満、0.5未満、0.4未満、0.3未満、0.2未満又は0.1未満である。いくつかの実施態様では、本明細書に記載の導入遺伝子をコードするように操作されたAPMV-2、APMV-3、APMV-4、APMV-6、APMV-7、APMV-8、又はAPMV-9株の頭蓋内病原性指数は、0.7から0.1、0.6から0.1、0.5から0.1又は0.4から0.1である。ある実施態様では、本明細書に記載の導入遺伝子をコードするように操作されたAPMV-2、APMV-3、APMV-4、APMV-6、APMV-7、APMV-8、又はAPMV-9株の頭蓋内病原性指数は、ゼロである。例えば、鳥類におけるAPMVの病原性を評価するために使用され得るアッセイの説明については、以下の参考文献:Hines, N.L.及びC.L. Millerの文献,「トリパラミクソウイルス血清型-1: 疾患分布、臨床症状、及び実験室診断の概説(Avian paramyxovirus serotype-1: a review of disease distribution, clinical symptoms, and laboratory diagnostics)」Vet Med Int, 2012. 2012: p. 708216; Kim S-H, Xiao S, Shive H, Collins PL, Samal SK.の文献, 2012:「ニワトリとアヒルにおけるトリパラミクソウイルス血清型1~9の複製、向神経性、及び病原性(Replication, Neurotropism, and Pathogenicity of Avian Paramyxovirus Serotypes 1-9 in Chickens and Ducks)」PLoS ONE. ;7(4): e34927; Subbiah, M., Xiao, S., Khattar, S. K., Dias, F. M., Collins, P. L., & Samal, S. K.の文献, 2010:「ニワトリとシチメンチョウにおけるト

30

40

50

リパラミクソウイルス血清型2の2つの株であるユカイパとバンゴールの病因(Pathogenesis of two strains of Avian Paramyxovirus serotype 2, Yucaipa and Bangor, in chickens and turkeys)」 Avian Diseases, 54(3), 1050-1057; Kumar S, Militino Dias F, N ayak B, Collins PL, Samal S.K.の文献, 2010: 「ニワトリとシチメンチョウにおける実験的なトリパラミクソウイルス血清型3の感染(Experimental avian paramyxovirus serotype-3 infection in chickens and turkeys)」 Veterinary Research.;41(5):72; Ryota Tsunekuni, Hirokazu Hikono, Takehiko Saito.の文献, 2014: 「ニューカッスル病ウイルスに対して以前に免疫されたニワトリにおけるワクチンベクターとしてのトリパラミクソウイルス血清型2～10の評価(Evaluation of avian paramyxovirus serotypes 2 to 10 as vaccine vectors in chickens previously immunized against Newcastle disease virus)」. Veterinary Immunology and Immunopathology; 160(3-4):184-191; 及びwww.oie.int/fileadmin/Home/fr/Health_standards/tahm/2.03.14_NEWCASTLE_DIS.pdfのうちの1以上を参照されたく、これらの各々は引用によりその全体が本明細書中に組み込まれている。

【0067】

具体的な実施態様では、本明細書に記載の導入遺伝子は、リン酸緩衝生理食塩水(PBS)を投与したB16-F10同系マウス黒色腫モデルの腫瘍成長及び生存と比較して、B16-F10同系マウス黒色腫モデルにおいて腫瘍成長を減少させ、生存を増加させるAPMV-2、APMV-3、APMV-4、APMV-6、APMV-7、APMV-8、又はAPMV-9のゲノムに組み込まれる。別の具体的な実施態様では、本明細書に記載の導入遺伝子は、遺伝子改変ニューカッスル病ウイルス(NDV)を投与したB16-F10同系マウス黒色腫モデルの腫瘍成長及び生存期間と比較して、B16-F10同系マウス黒色腫モデルの腫瘍成長より減少させ、より長い生存期間をもたらすAPMV-2、APMV-3、APMV-4、APMV-6、APMV-7、APMV-8、又はAPMV-9のゲノムに組み込まれ、遺伝子改変NDVがパッケージ化ゲノムを含むNDV LaSota株であり、パッケージ化ゲノムが、変異NDV LaSota Fタンパク質をコードするヌクレオチド配列を含み、変異LaSota Fタンパク質が変異L289Aを有する。別の具体的な実施態様では、本明細書に記載の導入遺伝子は、遺伝子改変ニューカッスル病ウイルス(NDV)を投与したB16-F10同系マウス黒色腫モデルにおける腫瘍成長及び生存期間と比較して、B16-F10同系マウス黒色腫モデルにおいて同等の腫瘍成長の減少及び生存期間の増加をもたらすAPMV-2、APMV-3、APMV-4、APMV-6、APMV-7、APMV-8、又はAPMV-9のゲノムに組み込まれ、遺伝子改変NDVがパッケージ化ゲノムを含むNDV LaSota株であり、パッケージ化ゲノムが、変異NDV LaSota Fタンパク質をコードするヌクレオチド配列を含み、変異LaSota Fタンパク質が変異L289Aを有する。具体的な実施態様では、改変NDVがパッケージ化ゲノムを含み、パッケージ化ゲノムが、配列番号13に記載のcDNA配列から転写されるマイナスセンスRNAを含む。

【0068】

具体的な実施態様では、本明細書に記載の導入遺伝子は、リン酸緩衝生理食塩水(PBS)を投与したBALBc同系マウス結腸癌腫瘍モデルにおける腫瘍成長及び生存と比較して、BALBc同系マウス結腸癌腫瘍モデルにおいて腫瘍成長を減少させ、生存を増加させるAPMV-2、APMV-3、APMV-4、APMV-6、APMV-7、APMV-8、又はAPMV-9のゲノムに組み込まれる。具体的な実施態様では、本明細書に記載の導入遺伝子は、遺伝子改変ニューカッスル病ウイルス(NDV)を投与したBALBc同系マウス結腸癌腫瘍モデルにおける腫瘍成長及び生存期間と比較して、BALBc同系マウス結腸癌腫瘍モデルにおいて腫瘍成長をより減少させ、より長い生存期間をもたらすAPMV-2、APMV-3、APMV-4、APMV-6、APMV-7、APMV-8、又はAPMV-9のゲノムに組み込まれ、遺伝子改変NDVが、パッケージ化ゲノムを含むNDV LaSota株であり、パッケージ化ゲノムが、変異NDV LaSota Fタンパク質をコードするヌクレオチド配列を含み、変異LaSota Fタンパク質が変異L289Aを有する。具体的な実施態様では、本明細書に記載の導入遺伝子は、遺伝子改変ニューカッスル病ウイルス(NDV)を投与したBALBc同系マウス結腸癌腫瘍モデルにおける腫瘍成長及び生存期間と比較して、BALBc同系マウス結腸癌腫瘍モデルにおいて同等の腫瘍成長の減少及び生存期間の増加をもたらすAPMV-2、APMV-3、APMV-4、APMV-6、APMV-7、APMV-8又はAPMV-9のゲノムに組み込まれ、遺伝子改変NDVが

パッケージ化ゲノムを含むNDV LaSota株であり、パッケージ化ゲノムが、変異NDV LaSota Fタンパク質をコードするヌクレオチド配列を含み、変異LaSota Fタンパク質が変異L289Aを有する。具体的な実施態様では、改変NDVがパッケージ化ゲノムを含み、パッケージ化ゲノムが、配列番号13に記載のcDNA配列から転写されるマイナスセンスRNAを含む。

【0069】

具体的な実施態様では、本明細書に記載の導入遺伝子は、リン酸緩衝生理食塩水(PBS)を投与したC57BL/6同系マウス肺癌腫瘍モデルにおける腫瘍成長及び生存と比較して、C57BL/6同系マウス肺癌腫瘍モデルにおいて腫瘍成長を減少させ、生存を増加させるAPMV-2、APMV-3、APMV-4、APMV-6、APMV-7、APMV-8、又はAPMV-9のゲノムに組み込まれる。具体的な実施態様では、本明細書に記載の導入遺伝子は、遺伝子改変ニューカッスル病ウイルス(NDV)を投与したC57BL/6同系マウス肺癌腫瘍モデルにおける腫瘍成長及び生存期間と比較して、C57BL/6同系マウス肺癌腫瘍モデルにおいて腫瘍成長をより減少させ、より長い生存期間をもたらすAPMV-2、APMV-3、APMV-4、APMV-6、APMV-7、APMV-8、又はAPMV-9のゲノムに組み込まれ、遺伝子改変NDVが、パッケージ化ゲノムを含むNDV LaSota株であり、パッケージ化ゲノムが、変異NDV LaSota Fタンパク質をコードするヌクレオチド配列を含み、変異LaSota Fタンパク質が変異L289Aを有する。具体的な実施態様では、本明細書に記載の導入遺伝子は、遺伝子改変ニューカッスル病ウイルス(NDV)を投与したC57BL/6同系マウス肺癌腫瘍モデルにおける腫瘍成長及び生存期間と比較して、C57BL/6同系マウス肺癌腫瘍モデルにおいて同等の腫瘍成長の減少及び生存期間の増加をもたらすAPMV-2、APMV-3、APMV-4、APMV-6、APMV-7、APMV-8又はAPMV-9のゲノムに組み込まれ、遺伝子改変NDVがパッケージ化ゲノムを含むNDV LaSota株であり、パッケージ化ゲノムが、変異NDV LaSota Fタンパク質をコードするヌクレオチド配列を含み、変異LaSota Fタンパク質が変異L289Aを有する。具体的な実施態様では、改変NDVがパッケージ化ゲノムを含み、パッケージ化ゲノムが、配列番号13に記載のcDNA配列から転写されるマイナスセンスRNAを含む。

【0070】

具体的な実施態様では、本明細書に記載の導入遺伝子は、APMV-4株のゲノムに組み込まれる。好ましい実施態様では、本明細書に記載の導入遺伝子は、APMV-4/アヒル/香港/D3/1975株のゲノムに組み込まれる。APMV-4/アヒル/香港/D3/1975株のゲノムのcDNA配列の一例は、配列番号4に見出され得る。具体的な実施態様では、本明細書に記載の導入遺伝子のヌクレオチド配列は、APMV-4/アヒル/中国/G302/2012株、APMV4/マガモ/ベルギー/15129/07株、APMV4/ウミガラス/ロシア/チュレニー島/115/2015株、APMV4/エジプトガチョウ/南アフリカ/N1468/2010株、又はAPMV-4/アヒル/デラウェア/549227/2010株のゲノムに組み込まれる。APMV-4/アヒル/中国/G302/2012株のゲノムのcDNA配列の一例は、配列番号7に見出され得る。APMV4/マガモ/ベルギー/15129/07株のゲノムのcDNA配列の例は、配列番号3に見出され得る。APMV4/ウミガラス/ロシア/チュレニー島/115/2015株のゲノムのcDNA配列の例は、配列番号5に見出され得る。APMV4/エジプトガチョウ/南アフリカ/N1468/2010株のゲノムのcDNA配列の例は、配列番号6に見出され得る。APMV-4/アヒル/デラウェア/549227/2010株のゲノムのcDNA配列の例は、配列番号8に見出され得る。

【0071】

具体的な実施態様では、本明細書に記載の導入遺伝子は、リン酸緩衝生理食塩水(PBS)を投与したB16-F10同系マウス黒色腫モデルにおける腫瘍成長及び生存と比較して、B16-F10同系マウス黒色腫モデルにおいて腫瘍成長を減少させ、生存を増加させるAPMV-4のゲノムに組み込まれる。別の具体的な実施態様では、本明細書に記載の導入遺伝子は、遺伝子改変ニューカッスル病ウイルス(NDV)を投与したB16-F10同系マウス黒色腫モデルにおける腫瘍成長及び生存期間と比較して、B16-F10同系マウス黒色腫モデルにおいて腫瘍成長をより減少させ、より長い生存期間をもたらすAPMV-4のゲノムに組み込まれ、遺伝子改変NDVが、パッケージ化ゲノムを含むNDV LaSota株であり、パッケージ化ゲノムが、変異NDV LaSota Fタンパク質をコードするヌクレオチド配列を含み、変異LaSota Fタンパク質が変異L289Aを有する。具体的な実施態様では、改変NDVがパッケージ化ゲノムを含み、パッケージ化ゲノムが、配列番号13に記載のcDNA配列から転写されるマイナスセンスRNAを含む

。

【0072】

具体的な実施態様では、本明細書に記載の導入遺伝子は、リン酸緩衝生理食塩水(PBS)を投与した、BALBc同系マウス結腸癌腫瘍モデルにおける腫瘍成長及び生存と比較して、BALBc同系マウス結腸癌腫瘍モデルにおいて腫瘍成長を減少させ、生存を増加させるAPMV-4のゲノムに組み込まれる。具体的な実施態様では、本明細書に記載の導入遺伝子は、遺伝子改変ニューカッスル病ウイルス(NDV)を投与したBALBc同系マウス結腸癌腫瘍モデルにおける腫瘍成長及び生存期間と比較して、BALBc同系マウス結腸癌腫瘍モデルにおいて腫瘍成長をより減少させ、より長い生存期間をもたらすAPMV-4のゲノムに組み込まれ、遺伝子改変NDVが、パッケージ化ゲノムを含むNDV LaSota株であり、パッケージ化ゲノムが、変異NDV LaSota Fタンパク質をコードするヌクレオチド配列を含み、変異LaSota Fタンパク質が変異L289Aを有する。具体的な実施態様では、改変NDVがパッケージ化ゲノムを含み、パッケージ化ゲノムが、配列番号13に記載のcDNA配列から転写されるマイナスセンスRNAを含む。

10

【0073】

具体的な実施態様では、本明細書に記載の導入遺伝子は、リン酸緩衝生理食塩水(PBS)を投与した、C57BL/6同系マウス肺癌腫瘍モデルにおける腫瘍成長及び生存と比較して、C57BL/6同系マウス肺癌腫瘍モデルにおいて腫瘍成長を減少させ、生存を増加させるAPMV-4のゲノムに組み込まれる。具体的な実施態様では、本明細書に記載の導入遺伝子は、遺伝子改変ニューカッスル病ウイルス(NDV)を投与したC57BL/6同系マウス肺癌腫瘍モデルにおける腫瘍成長及び生存期間と比較して、C57BL/6同系マウス肺癌腫瘍モデルにおいて腫瘍成長をより減少させ、より長い生存期間をもたらすAPMV-4のゲノムに組み込まれ、遺伝子改変NDVが、パッケージ化ゲノムを含むNDV LaSota株であり、パッケージ化ゲノムが、変異NDV LaSota Fタンパク質をコードするヌクレオチド配列を含み、変異LaSota Fタンパク質が変異L289Aを有する。具体的な実施態様では、改変NDVがパッケージ化ゲノムを含み、パッケージ化ゲノムが、配列番号13に記載のcDNA配列から転写されるマイナスセンスRNAを含む。

20

【0074】

具体的な実施態様では、本明細書に記載の導入遺伝子は、APMV-7株のゲノムに組み込まれる。特定の実施態様では、本明細書に記載の導入遺伝子は、APMV-7/ハト/テネシー/4/75のゲノムに組み込まれる。例えば、APMV-7/ハト/テネシー/4/75の完全なゲノムcDNAについては、GenBank番号FJ231524.1又は配列番号10を参照されたい。

30

【0075】

具体的な実施態様では、本明細書に記載の導入遺伝子は、APMV-8株のゲノムに組み込まれる。特定の実施態様では、本明細書に記載の導入遺伝子は、APMV-8/ガチョウ/デラウェア/1053/76のゲノムに組み込まれる。例えば、APMV-8/ガチョウ/デラウェア/1053/76の完全なゲノムcDNA配列については、GenBank番号FJ619036.1又は配列番号11を参照されたい。

。

【0076】

具体的な実施態様では、本明細書に記載の導入遺伝子は、APMV-9株のゲノムに組み込まれる。特定の実施態様では、本明細書に記載の導入遺伝子は、APMV-9アヒル/ニューヨーク/22/1978のゲノムに組み込まれる。例えば、APMV-9アヒル/ニューヨーク/22/1978の完全なゲノムcDNA配列については、GenBank番号NC_025390.1又は配列番号12を参照されたい。

40

。

【0077】

具体的な実施態様では、本明細書に記載の導入遺伝子は、APMV-2株のゲノムに組み込まれる。特定の実施態様では、本明細書に記載の導入遺伝子は、APMV-2ニワトリ/カリフォルニア/ユカイパ/1956のゲノムに組み込まれる。例えば、APMV-2ニワトリ/カリフォルニア/ユカイパ/1956の完全なゲノムcDNA配列については、GenBank番号EU338414.1又は配列番号1を参照されたい。

50

【0078】

具体的な実施態様では、本明細書に記載の導入遺伝子は、APMV-3株のゲノムに組み込まれる。特定の実施態様では、本明細書に記載の導入遺伝子は、APMV-3シチメンチョウ/ウィスコンシン/68のゲノムに組み込まれる。例えば、APMV-3シチメンチョウ/ウィスコンシン/68の完全なゲノムcDNA配列については、GenBank番号EU782025.1又は配列番号2を参照されたい。

【0079】

具体的な実施態様では、本明細書に記載の導入遺伝子は、APMV-6株のゲノムに組み込まれる。特定の実施態様では、本明細書に記載の導入遺伝子は、APMV-6/アヒル/香港/18/199/77のゲノムに組み込まれる。例えば、APMV-6/アヒル/香港/18/199/77の完全なゲノムcDNA配列については、GenBank番号EU622637.2又は配列番号9を参照されたい。

【0080】

当業者は、APMVゲノムRNA配列が、APMVゲノムをコードするcDNA配列の逆相補体であることを理解するであろう。そのため、ヌクレオチド配列をその逆相補体配列に変換する任意のプログラムを利用して、APMVゲノムをコードするcDNA配列をゲノムRNA配列に変換し得る(例えば、www.bioinformatics.org/sms/rev_comp.html, www.fr33.net/seqedit.php、及びDNASstar参照)。したがって、以下の表2及び3に提供されるヌクレオチド配列は、当業者によって、APMVゲノムのマイナスセンスRNA配列に容易に変換され得る。

【0081】

具体的な実施態様では、導入遺伝子は、APMV-4株のゲノムに組み込まれ、該ゲノムは、物質(例えば、APMV-4感染に感受性のある細胞株)、対象(例えば、ヒト対象)、又はその両方におけるウイルスの感染及び複製に必要なAPMV-4株の転写ユニットを含む。具体的な実施態様では、導入遺伝子はAPMV-4株のゲノムに組み込まれ、該ゲノムは、APMV-4ヌクレオカプシド(N)タンパク質をコードする転写ユニット、APMV-4リン酸化タンパク質(P)をコードする転写ユニット、APMV-4マトリックス(M)タンパク質をコードする転写ユニット、APMV-4融合(F)タンパク質をコードする転写ユニット、APMV-4血球凝集素-ノイラミニダーゼ(HN)タンパク質をコードする転写ユニット、及びAPMV-4ラージポリメラーゼ(L)タンパク質をコードする転写ユニットを含む。導入遺伝子は、本明細書に記載のAPMV-4の2つの転写ユニット間(例えば、MとPの転写ユニット間、又はHNとLの転写ユニット間)でAPMV-4ゲノムに組み込まれ得る。ある実施態様では、APMV-4のゲノムは、本明細書に記載の導入遺伝子以外の異種タンパク質をコードしない。具体的な実施態様では、APMV-4株は、APMV-4/アヒル/香港/D3/1975株、APMV-4/アヒル/中国/G302/2012株、APMV4/マガモ/ベルギー/15129/07株、APMV4/ウミガラス/ロシア/チュレニー島/115/2015株、APMV4/エジプトガチョウ/南アフリカ/NJ468/2010株、又はAPMV4/アヒル/デラウェア/549227/2010株である。

【0082】

具体的な実施態様では、導入遺伝子は、APMV-8株のゲノムに組み込まれ、該ゲノムは、物質(例えば、APMV-8感染に感受性のある細胞株)、対象(例えば、ヒト対象)、又はその両方におけるウイルスの感染及び複製に必要なAPMV-8株の転写ユニットを含む。具体的な実施態様では、導入遺伝子はAPMV-8株のゲノムに組み込まれ、該ゲノムは、APMV-8ヌクレオカプシド(N)タンパク質をコードする転写ユニット、APMV-8リン酸化タンパク質(P)をコードする転写ユニット、APMV-8マトリックス(M)タンパク質をコードする転写ユニット、APMV-8融合(F)タンパク質をコードする転写ユニット、APMV-8血球凝集素-ノイラミニダーゼ(HN)タンパク質をコードする転写ユニット、及びAPMV-8ラージポリメラーゼ(L)タンパク質をコードする転写ユニットを含む。導入遺伝子は、本明細書に記載のAPMV-8の2つの転写ユニット間(例えば、MとPの転写ユニット間、又はHNとLの転写ユニット間)でAPMV-8ゲノムに組み込まれ得る。ある実施態様では、APMV-8のゲノムは、本明細書に記載の導入遺伝子以外の異種タンパク質をコードしない。具体的な実施態様では、APMV-8株は、APMV-8/ガチョウ/デラウェア/1053/76株である。

【0083】

具体的な実施態様では、導入遺伝子は、APMV-9株のゲノムに組み込まれ、該ゲノムは、

物質(例えば、APMV-9感染に感受性のある細胞株)、対象(例えば、ヒト対象)、又はその両方におけるウイルスの感染及び複製に必要なAPMV-9株の転写ユニットを含む。具体的な実施態様では、導入遺伝子はAPMV-9株のゲノムに組み込まれ、該ゲノムは、APMV-9ヌクレオカプシド(N)タンパク質をコードする転写ユニット、APMV-9リン酸化タンパク質(P)をコードする転写ユニット、APMV-9マトリックス(M)タンパク質をコードする転写ユニット、APMV-9融合(F)タンパク質をコードする転写ユニット、APMV-9血球凝集素-ノイラミニダーゼ(HN)タンパク質をコードする転写ユニット、及びAPMV-9ラージポリメラーゼ(L)タンパク質をコードする転写ユニットを含む。導入遺伝子は、本明細書に記載のAPMV-9の2つの転写ユニット間(例えば、MとPの転写ユニット間、又はHNとLの転写ユニット間)でAPMV-9ゲノムに組み込まれ得る。ある実施態様では、APMV-9のゲノムは、本明細書に記載の導入遺伝子以外の異種タンパク質をコードしない。具体的な実施態様では、APMV-9株は、APMV-9アヒル/ニューヨーク/22/1978株である。

【0084】

具体的な実施態様では、導入遺伝子は、APMV-7株のゲノムに組み込まれ、該ゲノムは、物質(例えば、APMV-7感染に感受性のある細胞株)、対象(例えば、ヒト対象)、又はその両方におけるウイルスの感染及び複製に必要なAPMV-7株の転写ユニットを含む。具体的な実施態様では、導入遺伝子はAPMV-7株のゲノムに組み込まれ、該ゲノムは、APMV-7ヌクレオカプシド(N)タンパク質をコードする転写ユニット、APMV-7リン酸化タンパク質(P)をコードする転写ユニット、APMV-7マトリックス(M)タンパク質をコードする転写ユニット、APMV-7融合(F)タンパク質をコードする転写ユニット、APMV-7血球凝集素-ノイラミニダーゼ(HN)タンパク質をコードする転写ユニット、及びAPMV-7ラージポリメラーゼ(L)タンパク質をコードする転写ユニットを含む。導入遺伝子は、本明細書に記載のAPMV-7の2つの転写ユニット間(例えば、MとPの転写ユニット間、又はHNとLの転写ユニット間)でAPMV-7ゲノムに組み込まれ得る。ある実施態様では、APMV-7のゲノムは、本明細書に記載の導入遺伝子以外の異種タンパク質をコードしない。具体的な実施態様では、APMV-7株は、APMV-7/ハト/テネシー/4/75株である。

【0085】

具体的な実施態様では、導入遺伝子は、APMV-2株のゲノムに組み込まれ、該ゲノムは、物質(例えば、APMV-2感染に感受性のある細胞株)、対象(例えば、ヒト対象)、又はその両方におけるウイルスの感染及び複製に必要なAPMV-2株の転写ユニットを含む。具体的な実施態様では、導入遺伝子はAPMV-2株のゲノムに組み込まれ、該ゲノムは、APMV-2ヌクレオカプシド(N)タンパク質をコードする転写ユニット、APMV-2リン酸化タンパク質(P)をコードする転写ユニット、APMV-2マトリックス(M)タンパク質をコードする転写ユニット、APMV-2融合(F)タンパク質をコードする転写ユニット、APMV-2血球凝集素-ノイラミニダーゼ(HN)タンパク質をコードする転写ユニット、及びAPMV-2ラージポリメラーゼ(L)タンパク質をコードする転写ユニットを含む。導入遺伝子は、本明細書に記載のAPMV-2の2つの転写ユニット間(例えば、MとPの転写ユニット間、又はHNとLの転写ユニット間)でAPMV-2ゲノムに組み込まれ得る。ある実施態様では、APMV-2のゲノムは、本明細書に記載の導入遺伝子以外の異種タンパク質をコードしない。具体的な実施態様では、APMV-2株は、APMV-2チキン/カリフォルニア/ユカイバ/1956株である。

【0086】

具体的な実施態様では、導入遺伝子は、APMV-3株のゲノムに組み込まれ、該ゲノムは、物質(例えば、APMV-3感染に感受性のある細胞株)、対象(例えば、ヒト対象)、又はその両方におけるウイルスの感染及び複製に必要なAPMV-3株の転写ユニットを含む。具体的な実施態様では、導入遺伝子はAPMV-3株のゲノムに組み込まれ、該ゲノムは、APMV-3ヌクレオカプシド(N)タンパク質をコードする転写ユニット、APMV-3リン酸化タンパク質(P)をコードする転写ユニット、APMV-3マトリックス(M)タンパク質をコードする転写ユニット、APMV-3融合(F)タンパク質をコードする転写ユニット、APMV-3血球凝集素-ノイラミニダーゼ(HN)タンパク質をコードする転写ユニット、及びAPMV-3ラージポリメラーゼ(L)タンパク質をコードする転写ユニットを含む。導入遺伝子は、本明細書に記載のAPMV-3の2つの転写

ユニット間(例えば、MとPの転写ユニット間、又はHNとLの転写ユニット間)でAPMV-3ゲノムに組み込まれ得る。ある実施態様では、APMV-3のゲノムは、本明細書に記載の導入遺伝子以外の異種タンパク質をコードしない。具体的な実施態様では、APMV-3株は、APMV-3シメンチョウ/ウィスコンシン/68株である。

【0087】

具体的な実施態様では、導入遺伝子は、APMV-6株のゲノムに組み込まれ、該ゲノムは、物質(例えば、APMV-6感染に感受性のある細胞株)、対象(例えば、ヒト対象)、又はその両方におけるウイルスの感染及び複製に必要なAPMV-6株の転写ユニットを含む。具体的な実施態様では、導入遺伝子はAPMV-6株のゲノムに組み込まれ、該ゲノムは、APMV-6ヌクレオカプシド(N)タンパク質をコードする転写ユニット、APMV-6リン酸化タンパク質(P)をコードする転写ユニット、APMV-6マトリックス(M)タンパク質をコードする転写ユニット、APMV-6融合(F)タンパク質をコードする転写ユニット、APMV-6血球凝集素-ノイラミニダーゼ(HN)タンパク質をコードする転写ユニット、及びAPMV-6ラージポリメラーゼ(L)タンパク質をコードする転写ユニットを含む。導入遺伝子は、本明細書に記載のAPMV-6の2つの転写ユニット間(例えば、MとPの転写ユニット間、又はHNとLの転写ユニット間)でAPMV-6ゲノムに組み込まれ得る。ある実施態様では、APMV-6のゲノムは、本明細書に記載の導入遺伝子以外の異種タンパク質をコードしない。具体的な実施態様では、APMV-6株は、APMV-6/アヒル/香港/18/199/77株である。

【0088】

(5.1.2.2 導入遺伝子)

具体的な実施態様では、サイトカインをコードする導入遺伝子は、本明細書に記載のAPMVのゲノムに組み込まれる。例えば、導入遺伝子は、IL-2、IL-15Ra-IL-15、又はGM-CSFをコードし得る。別の具体的な実施態様では、腫瘍抗原をコードする導入遺伝子は、本明細書に記載のAPMVのゲノムに組み込まれる。例えば、導入遺伝子は、E6又はE7(例えば、HPV-16 E6又はE7タンパク質)などのヒトパピローマウイルス(HPV)抗原をコードし得るか、又は他の腫瘍抗原は、本明細書に記載のAPMVのゲノムに組み込まれ得る。例えば、使用され得るAPMVの種類及び株については、上記の節5.1.1及び節5.1.2.1を参照されたい。

【0089】

ある実施態様では、本明細書に記載のタンパク質(例えば、ヒトIL-2、ヒトIL-12、ヒトGM-CSF、又はヒトIL-15Ra-IL-15タンパク質、又は腫瘍抗原)をコードする導入遺伝子は、APMV調節シグナル(例えば、遺伝子末端、遺伝子間、及び遺伝子開始の配列)及びコザック配列を含む。いくつかの実施態様では、本明細書に記載のタンパク質(例えば、ヒトIL-2、ヒトIL-12、ヒトGM-CSF、ヒトIL-15Ra-IL15タンパク質又は腫瘍抗原)をコードする導入遺伝子は、APMV調節シグナル(例えば、遺伝子末端、遺伝子間、及び遺伝子開始の配列)、コザック配列及びクロニングを容易にするための制限部位を含む。ある実施態様では、本明細書に記載のタンパク質(例えば、ヒトIL-2、ヒトIL-12、ヒトGM-CSF、ヒトIL-15Ra-IL15タンパク質又は腫瘍抗原)をコードする導入遺伝子は、APMV調節シグナル(例えば、遺伝子末端、遺伝子間及び遺伝子開始の配列)、コザック配列、クロニングを容易にする制限部位、及び6のルールへの準拠を確実にするための非コード領域内の追加ヌクレオチドを含む。好ましい実施態様では、導入遺伝子は6のルールに従う。

【0090】

IL-2

【0091】

具体的な実施態様では、IL-2をコードする導入遺伝子は、本明細書に記載のAPMVのゲノムに組み込まれる。例えば、使用され得るAPMVの種類及び株については、上記の節5.1.1及び節5.1.2.1を参照されたい。具体的な実施態様では、導入遺伝子は、ヒトIL-2をコードする。当業者は、そのような配列情報を使用して、本明細書に記載のAPMVのゲノムに組み込むための導入遺伝子を生成することができる。例えば、GenBank番号NO_000577.2に記載のアミノ酸配列を含むヒトIL-2をコードする導入遺伝子は、本明細書に記載の任意のAPMVの種類又は株のゲノムに組み込まれ得る。具体的な実施態様では、そのような導入遺伝

子は、配列番号15に記載の配列を含む。しかし、核酸コードの縮重を考えると、同じIL-2タンパク質をコードし得るいくつかの異なる核酸配列がある。具体的な実施態様では、IL-2(例えば、ヒトIL-2)をコードするヌクレオチド配列を含む導入遺伝子は、コドン最適化される。例えば、コドン最適化に関する考察については、以下の節5.1.2.3を参照されたい。いくつかの実施態様では、ヒトIL-2タンパク質をコードする導入遺伝子は、配列番号15に記載の配列を含む核酸配列によってコードされるアミノ酸配列を含む。IL-2(例えば、ヒトIL-2)をコードする導入遺伝子は、任意の2つのAPMV転写ユニット間(例えば、APMVのPとMの転写ユニット間、又はHNとLの転写ユニット間)に組み込まれ得る。

【0092】

「インターロイキン-2」及び「IL-2」は、当業者に知られている任意のIL-2を指す。ある実施態様では、IL-2は、ヒト、イヌ、ネコ、ウマ、ブタ、又はウシのIL-2であり得る。具体的な実施態様では、IL-2はヒトIL-2である。GenBank(商標)登録番号NG_016779.1(GI番号291219938)は、例示的なヒトIL-2核酸配列を提供する。GenBank(商標)登録番号NP_000577.2(GI番号28178861)は、例示的なヒトIL-2アミノ酸配列を提供する。本明細書で使用される場合、「インターロイキン-2」及び「IL-2」という用語は、シグナルペプチド切断、ジスルフィド結合形成、グリコシル化(例えば、N結合型グリコシル化)、プロテアーゼ切断及び脂質修飾(例えば、S-パルミトイル化)などの翻訳後プロセッシングによって修飾されるインターロイキン-2ポリペプチドを包含する。いくつかの実施態様では、IL-2は、シグナル配列を含む単一のポリペプチド鎖からなる。他の実施態様では、IL-2は、シグナル配列を含まない単一のポリペプチド鎖からなる。シグナル配列は、天然のシグナルペプチド配列又はそのバリエーションであり得る。いくつかの実施態様では、シグナルペプチドは、IL-2シグナルペプチドである。いくつかの実施態様では、シグナルペプチドは、IL-2シグナルペプチドに対して異種である。

【0093】

具体的な実施態様では、IL-2誘導体をコードする導入遺伝子は、本明細書に記載のAPMVのゲノムに組み込まれる。例えば、使用され得るAPMVの種類及び株については、上記の節5.1.2.1を参照されたい。具体的な実施態様では、導入遺伝子は、ヒトIL-2誘導体をコードする。当業者は、そのような配列情報を使用して、本明細書に記載のAPMVのゲノムに組み込むための導入遺伝子を生成することができる。具体的な実施態様では、IL-2誘導体は、当業者に知られているIL-2と少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、98%、又は99%のアミノ酸配列同一性を有する。当技術分野で知られている方法/技術を使用して、配列同一性を決定することができる(例えば、配列解析ソフトウェアパッケージ、バージョン10の「ベストフィット」又は「ギャップ」プログラム;Genetics Computer Group社参照)。具体的な実施態様では、IL-2誘導体は、最大約20、15、10、9、8、7、6、5、4、3、2又は1個のアミノ酸残基が、既知のIL-2(例えば、ヒトIL-2)から欠失している既知のIL-2(例えば、ヒトIL-2)の欠失型を含む。また本明細書に提供されるのは、約1~3、3~5、5~7、7~10、10~15、又は15~20個のアミノ酸残基が既知のIL-2(例えば、ヒトIL-2)から欠失している既知のIL-2の欠失型を含むIL-2誘導体である。本明細書でさらに提供されるのは、既知のIL-2の最大約20、15、10、9、8、7、6、5、4、3、2又は1個のアミノ酸残基が、他のアミノ酸と置換されている(例えば、保存的置換されている)既知のIL-2(例えば、ヒトIL-2)の改変型を含むIL-2誘導体である。具体的な実施態様では、既知のIL-2は、例えば、GenBank(商標)登録番号NP_000577.2 (GI番号28178861)で提供されるものなどのヒトIL-2である。いくつかの実施態様では、IL-2誘導体は、最大約20、15、10、9、8、7、6、5、4、3、2又は1個の保存的置換されたアミノ酸を含む。保存的アミノ酸置換の例には、例えば、あるクラスのアミノ酸を同じクラスの別のアミノ酸で置き換えることが含まれる。特定の実施態様では、保存的置換は、ポリペプチドの構造若しくは機能、又はその両方を変更しない。アミノ酸のクラスには、疎水性(Met、Ala、Val、Leu、Ile)、中性親水性(Cys、Ser、Thr)、酸性(Asp、Glu)、塩基性(Asn、Gln、His、Lys、Arg)、立体構造を破壊させるもの(Gly、Pro)及び芳香族(Trp、Tyr、Phe)が含まれ得る。

【0094】

具体的な実施態様では、IL-2誘導体は、天然IL-2(例えば、ヒトIL-2)と少なくとも80%、85%、90%、95%、98%、若しくは99%、又は80%～85%、80%～90%、80%～95%、90%～95%、85%～99%、若しくは95%～99%同一(例えば、配列同一性)である。別の具体的な実施態様では、IL-2誘導体は、天然IL-2をコードする核酸配列と少なくとも80%、85%、90%、95%、98%、若しくは99%、又は80%～85%、80%～90%、80%～95%、90%～95%、85%～99%、若しくは95%～99%同一(例えば、配列同一性)である核酸配列によってコードされるポリペプチドである。具体的な実施態様では、天然IL-2は、例えば、GenBank(商標)登録番号NP_000577.2(GI番号28178861)又はGenBank(商標)登録番号NG_016779.1(GI番号291219938)で提供されるものなどのヒトIL-2である。別の具体的な実施態様では、IL-2誘導体は、天然IL-2(例えば、ヒトIL-2)に対して1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20若しくはそれ以上、又は2～5、2～10、5～10、5～15、5～20、10～15、若しくは15～20個のアミノ酸変異(すなわち、付加、欠失、置換又はそれらの任意の組合せ)を含む。別の具体的な実施態様では、IL-2誘導体は、高い、中程度の、又は典型的なストリンジェンシーハイブリダイゼーション条件下で、天然IL-2(例えば、ヒトIL-2)をコードする核酸配列にハイブリダイズすることができる核酸配列によってコードされるポリペプチドである。ハイブリダイゼーション条件は当業者に知られている(例えば、米国特許出願第2005/0048549、例えば、パラグラフ72及び73参照)。別の具体的な実施態様では、IL-2誘導体は、高い、中程度の、又は典型的なストリンジェンシーハイブリダイゼーション条件下で、少なくとも10個の連続アミノ酸、少なくとも12個の連続アミノ酸、少なくとも15個の連続アミノ酸、少なくとも20個の連続アミノ酸、少なくとも30個の連続アミノ酸、少なくとも40個の連続アミノ酸、少なくとも50個の連続アミノ酸、少なくとも75個の連続アミノ酸、少なくとも100個の連続アミノ酸、少なくとも125個の連続アミノ酸、少なくとも150個の連続アミノ酸、又は10～20、20～50、25～75、25～100、25～150、50～75、50～100、75～100、50～150、75～150、100～150、又は100～200個の連続アミノ酸の天然IL-2(例えば、ヒトIL-2)の断片をコードする核酸配列にハイブリダイズすることができる核酸配列によってコードされるポリペプチドである。別の具体的な実施態様では、IL-2誘導体は、天然のIL-2(例えば、ヒトIL-2)の断片である。IL-2誘導体はまた、IL-2の天然の成熟型のアミノ酸配列及び異種シグナルペプチドアミノ酸配列を含むポリペプチドを含む。加えて、IL-2誘導体には、例えば、グリコシル化、アセチル化、ペグ化、リン酸化、アミド化、既知の保護基/ブロック基による誘導体化、タンパク質分解切断、細胞リガンド又は他のタンパク質部分への結合などによって化学的に修飾されたポリペプチドが含まれる。さらに、IL-2誘導体には、1以上の非古典的アミノ酸を含むポリペプチドが含まれる。具体的な実施態様では、IL-2誘導体は、それが由来する天然のIL-2(例えば、ヒトIL-2)の機能の1、2、又はそれ以上、又は全てを保持している。IL-2の機能の例には、T細胞、B細胞、及びNK細胞へのシグナルの調節、T調節細胞の発達の促進、及び自己寛容の維持が含まれる。IL-2誘導体が、それが由来する天然IL-2(例えば、ヒトIL-2)の1以上の機能を保持するかどうかを決定するための試験は、当業者に知られており、例が本明細書に提供される。

【0095】

具体的な実施態様では、本明細書に記載の組換えAPMVのパッケージ化ゲノムにおけるIL-2又はその誘導体をコードする導入遺伝子は、コドン最適化される。

【0096】

IL-12

【0097】

具体的な実施態様では、IL-12をコードする導入遺伝子は、本明細書に記載のAPMVのゲノムに組み込まれる。例えば、使用され得るAPMVの種類と株については、上記の節5.1.1及び5.1.2.1を参照されたい。具体的な実施態様では、導入遺伝子は、ヒトIL-12をコードする。当業者は、そのような配列情報を使用して、本明細書に記載のAPMVのゲノムに組み込むための導入遺伝子を生成することができる。例えば、配列番号34に記載のアミノ酸配列を含むヒトIL-12をコードする導入遺伝子は、本明細書に記載の任意のAPMVの種類又は

株のゲノムに組み込まれ得る。具体的な実施態様では、そのような導入遺伝子は、配列番号16に記載のヌクレオチド配列から転写されるマイナスセンスRNAを含む。しかし、核酸コードの縮重を考えると、同じIL-12タンパク質をコードし得るいくつかの異なる核酸配列がある。具体的な実施態様では、IL-12(例えば、ヒトIL-12)をコードするヌクレオチド配列を含む導入遺伝子は、コドン最適化される。例えば、コドン最適化に関する考察については、以下の節5.1.2.3を参照されたい。具体的な実施態様では、導入遺伝子は、配列番号17に記載のコドン最適化配列から転写されるマイナスセンスRNAを含む。いくつかの実施態様では、ヒトIL-12タンパク質をコードする導入遺伝子は、配列番号16又は17に記載のヌクレオチド配列を含む核酸配列によってコードされるアミノ酸配列を含む。IL-12(例えば、ヒトIL-12)をコードする導入遺伝子は、任意の2つのAPMV転写ユニット間(例えば、APMVのPとMの転写ユニット間、又はHNとLの転写ユニット間)に組み込まれ得る。

10

【0098】

「インターロイキン-12」及び「IL-12」は、当業者に知られている任意のIL-12を指す。ある実施態様では、IL-12は、ヒト、イヌ、ネコ、ウマ、ブタ、又はウシのIL-12であり得る。具体的な実施態様では、IL-12はヒトIL-12である。典型的なIL-12は、当業者に知られている2つの別々の遺伝子であるIL-12A(p35サブユニット)及びIL-12B(p40サブユニット)によってコードされるヘテロダイマーからなる。GenBank(商標)登録番号NM_000882.3(GI番号325974478)又は配列番号49は、例示的なヒトIL-12A核酸配列を提供する。GenBank(商標)登録番号NM_002187.2(GI番号24497437)又は配列番号47は、例示的なヒトIL-12B核酸配列を提供する。GenBank(商標)登録番号NP_000873.2(GI番号24430219)又は配列番号48は、例示的なヒトIL-12A(p35サブユニット)アミノ酸配列を提供する。GenBank(商標)登録番号NP_002178.2(GI番号24497438)又は配列番号46は、例示的なヒトIL-12B(p40サブユニット)アミノ酸配列を提供する。ある実施態様では、IL-12は、リンカー配列(例えば、配列番号35(配列番号45に記載のヌクレオチド配列によってコードされるなど)によって任意選択で分離されたp35サブユニット及びp40サブユニットを含む単一のポリペプチド鎖からなる。ある実施態様では、IL-12は、四次会合における2以上のポリペプチド鎖、例えば、p35及びp40からなる。本明細書で使用される場合、「インターロイキン-12」及び「IL-12」という用語は、シグナルペプチド切断、ジスルフィド結合形成、グリコシル化(例えば、N-結合型グリコシル化)、プロテアーゼ切断及び脂質修飾(例えば、S-パルミトイル化)などの翻訳後プロセッシングによって修飾されるインターロイキン-12ポリペプチドを包含する。いくつかの実施態様では、IL-12のサブユニット若しくは単一のポリペプチド鎖からなるIL-12の一方又は両方は、シグナル配列を含む。他の実施態様では、IL-12のサブユニット若しくは単一のポリペプチド鎖からなるIL-12の一方又は両方は、シグナル配列を含まない。シグナル配列は、天然のシグナルペプチド配列又はそのバリエーションであり得る。いくつかの実施態様では、シグナルペプチドは、IL-12シグナルペプチドである。いくつかの実施態様では、シグナルペプチドは、IL-12シグナルペプチドに対して異種である。

20

30

【0099】

具体的な実施態様では、互いに直接融合されたIL-12のp35サブユニット及びIL-12のp40サブユニットを含むポリペプチドは、機能的である(例えば、IL-12受容体に特異的に結合し、IL-12媒介シグナル伝達及び/又はIL-12媒介免疫機能を誘導することができる)。具体的な実施態様では、IL-12のp35サブユニット及びIL-12のp40サブユニット又はそれらの誘導体(複数可)は、1以上のリンカーを使用して互いに間接的に融合される。IL-12のp35サブユニット/p40サブユニット融合タンパク質を調製するのに適するリンカーは、1以上のアミノ酸(例えば、ペプチド)を含み得る。具体的な実施態様では、アミノ酸リンカー(例えば、ペプチドリナー)を使用して互いに間接的に融合されたIL-12のp35サブユニット及びIL-12のp40サブユニットを含むポリペプチドは、機能的である(例えば、IL-12受容体に特異的に結合し、IL-12媒介シグナル伝達及び/又はIL-12媒介免疫機能を誘導することができる)。具体的な実施態様では、リンカーは、IL-12受容体に結合して、IL-12媒介シグナル伝達を誘導することができる機能的IL-12ヘテロ二量体複合体を形成するIL-12のp35サブユニット及びIL-12のp40サブユニットの能力を維持するのに十分な長さである。い

40

50

くつかの実施態様では、リンカーは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20個又はそれ以上のアミノ酸長であるアミノ酸配列(例えば、ペプチド)である。いくつかの実施態様では、リンカーは、長さが5~20又は5~15個のアミノ酸であるアミノ酸配列(例えば、ペプチド)である。ある実施態様では、本明細書に記載の組換えAPMVのパッケージ化ゲノム中の導入遺伝子によってコードされるIL-12は、四次会合(quaternary association)内の2種以上のポリペプチド鎖、例えば、IL-12のp40サブユニット又はその誘導体を含むポリペプチド鎖との四次会合内にIL-12のp35サブユニット又はその誘導体を含むポリペプチド鎖からなる。ある実施態様では、リンカーは、配列番号35に記載のアミノ酸配列である。ある実施態様では、エラスチン様ポリペプチド配列は、アミノ酸配列

10

【化1】

VPGXG(配列番号:22)

を含み、Xはプロリンを除く任意のアミノ酸である。特定の実施態様では、エラスチン様ポリペプチド配列は、アミノ酸配列

【化2】

VPGXGVPGXG(配列番号:23)

を含み、Xはプロリンを除く任意のアミノ酸である。ある実施態様では、リンカーは、引用によりその全体が本明細書中に組み込まれている米国特許第5,891,680号に記載のリンカーであり得る。

20

【0100】

具体的な実施態様では、IL-12誘導体をコードする導入遺伝子は、本明細書に記載のAPMVのゲノムに組み込まれる。例えば、使用され得るAPMVの種類及び株については、上記の節5.1.2.1を参照されたい。具体的な実施態様では、導入遺伝子は、ヒトIL-12誘導体をコードする。当業者は、そのような配列情報を使用して、本明細書に記載のAPMVのゲノムに組み込むための導入遺伝子を生成することができる。具体的な実施態様では、IL-12誘導体は、当業者に知られているIL-12と少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、98%、若しくは99%のアミノ酸配列同一性を有する。当技術分野で知られている方法/技術を使用して、配列同一性を決定することができる(例えば、配列解析ソフトウェアパッケージ、バージョン10の「ベストフィット」又は「ギャップ」プログラム;Genetics Computer Group社参照)。具体的な実施態様では、IL-12誘導体は、最大約20、15、10、9、8、7、6、5、4、3、2又は1個のアミノ酸残基が、既知のIL-12から欠失している既知のIL-12の欠失型を含む。また本明細書に提供されるのは、約1~3、3~5、5~7、7~10、10~15、又は15~20個のアミノ酸残基が既知のIL-12から欠失している既知のIL-12の欠失型を含むIL-12誘導体である。本明細書でさらに提供されるのは、既知のIL-12の最大約20、15、10、9、8、7、6、5、4、3、2又は1個のアミノ酸残基が、他のアミノ酸と置換されている(例えば、保存的置換されている)既知のIL-12の改変型を含むIL-12誘導体である。いくつかの実施態様では、IL-12誘導体は、最大約20、15、10、9、8、7、6、5、4、3、2又は1個の保存的置換されたアミノ酸を含む(例えば、引用によりその全体が本明細書中に組み込まれているHuangらの文献、2016、「前臨床検証:AMLの免疫療法のための患者白血病細胞のLV/IL-12形質導入(Preliminary validation:LV/IL-12 transduction of patient leukemia cells for immunotherapy of AML)」, Molecular Therapy - Methods & Clinical Development, 3, 16074; doi:10.1038/mtm.2016.74参照)。いくつかの実施態様では、保存的置換されたアミノ酸は、サイトカイン/受容体インターフェース内に存在すると予測されない(例えば、Huangらの文献、2016、「前臨床検証:AMLの免疫療法のための患者白血病細胞のLV/IL-12形質導入(Preliminary validation:LV/IL-12 transduction of patient leukemia cells for immunotherapy of AML)」, Molecular Therapy - Methods & Clinical Development, 3, 16074; doi:10.1038/mtm.2016.74; Jones & Vignaliの文献、2011、「IL-6/IL-12サイトカイン/受容体スーパーファミリー内の分子相互作用(Molecular Interactions

30

40

50

within the IL-6/IL-12 cytokine/receptor superfamily)」, Immunol Res., 51(1):5-14, doi:10.1007/s12026-011-8209-y参照;これらの各々は引用によりその全体が本明細書中に組み込まれている)。いくつかの実施態様では、IL-12誘導体は、アミノ酸置換L165Sを有するIL-12のp35サブユニットを含む(すなわち、IL-12誘導体におけるIL-12のp35サブユニットの165位のロイシンがセリンで置換されている)。いくつかの実施態様では、IL-12誘導体は、C2Gのアミノ酸置換を有するIL-12のp40サブユニットを含む(すなわち、IL-12誘導体におけるIL-12のp40サブユニット(シグナルペプチドを含むIL-12のp40サブユニット)の2位のシステインがグリシンで置換されている)。

【0101】

具体的な実施態様では、IL-12誘導体は、天然IL-12のp35サブユニット(例えば、ヒトIL-12のp35サブユニット)と少なくとも80%、85%、90%、95%、98%、若しくは99%、又は80%~85%、80%~90%、80%~95%、90%~95%、85%~99%、若しくは95%~99%同一(例えば、配列同一性)であるIL-12のp35サブユニットを含む。別の具体的な実施態様では、IL-12誘導体は、核酸配列によってコードされるポリペプチドであり、核酸配列の一部は、IL-12のp35サブユニットをコードし、前記部分の前記核酸配列は、天然IL-12のp35サブユニット(例えば、ヒトIL-12のp35サブユニット)をコードする核酸配列と少なくとも80%、85%、90%、95%、98%、若しくは99%、又は80%~85%、80%~90%、80%~95%、90%~95%、85%~99%、若しくは95%~99%同一(例えば、配列同一性)である。具体的な実施態様では、IL-12誘導体は、天然IL-12のp40サブユニット(例えば、ヒトIL-12のp40サブユニット)と少なくとも80%、85%、90%、95%、98%、若しくは99%、又は80%~85%、80%~90%、80%~95%、90%~95%、85%~99%、若しくは95%~99%同一(例えば、配列同一性)であるIL-12のp40サブユニットを含む。別の具体的な実施態様では、IL-12誘導体は、核酸配列によってコードされるポリペプチドであり、核酸配列の一部は、IL-12のp40サブユニットをコードし、前記部分の前記核酸配列は、天然IL-12のp40サブユニット(例えば、ヒトIL-12のp40サブユニット)をコードする核酸配列と少なくとも80%、85%、90%、95%、98%、若しくは99%、又は80%~85%、80%~90%、80%~95%、90%~95%、85%~99%、若しくは95%~99%同一(例えば、配列同一性)である。別の具体的な実施態様では、IL-12誘導体は、天然IL-12のp35サブユニット、天然IL-12のp40サブユニット、又はその両方に対して1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20若しくはそれ以上、又は2~5、2~10、5~10、5~15、5~20、10~15、若しくは15~20個のアミノ酸変異(すなわち、付加、欠失、置換又はそれらの任意の組合せ)を含むIL-12のp35サブユニット、IL-12のp40サブユニット、又はその両方を含む。別の具体的な実施態様では、IL-12誘導体は、高い、中程度の、又は典型的なストリンジェンシーハイブリダイゼーション条件下で、天然IL-12のp35サブユニット、天然IL-12のp40サブユニット、又はその両方をコードする核酸配列にハイブリダイズすることができる核酸配列によってコードされるポリペプチドである。ハイブリダイゼーション条件は当業者に知られている(例えば、米国特許出願第2005/0048549、例えば、パラグラフ72及び73参照)。別の具体的な実施態様では、IL-12誘導体は、高い、中程度の、又は典型的なストリンジェンシーハイブリダイゼーション条件下で、天然IL-12のp35サブユニットの断片、天然IL-12のp40サブユニットの断片、又は天然IL-12のp35サブユニットと天然IL-12のp40サブユニットの両方の断片をコードする核酸配列にハイブリダイズすることができる核酸配列によってコードされるポリペプチドであり、該断片(複数可)は、少なくとも10個の連続アミノ酸、少なくとも12個の連続アミノ酸、少なくとも15個の連続アミノ酸、少なくとも20個の連続アミノ酸、少なくとも30個の連続アミノ酸、少なくとも40個の連続アミノ酸、少なくとも50個の連続アミノ酸、少なくとも75個の連続アミノ酸、少なくとも100個の連続アミノ酸、少なくとも125個の連続アミノ酸、少なくとも150個の連続アミノ酸、又は10~20、20~50、25~75、25~100、25~150、50~75、50~100、75~100、50~150、75~150、100~150、又は100~200個の連続アミノ酸である。別の具体的な実施態様では、IL-12誘導体は、天然IL-12のp35サブユニットの断片、天然IL-12のp40サブユニットの断片、又はその両方を含む。別の具体的な実施態様では、IL-12誘導体は、天然IL-12の

10

20

30

40

50

p35サブユニットの断片、天然IL-12のp40サブユニットの断片、又はその両方を含む。別の具体的な実施態様では、IL-12誘導体は、その全長にわたって、天然サブユニット(例えば、天然p40サブユニット又は天然p35サブユニット)をコードするヌクレオチドにハイブリダイズするヌクレオチド配列によってコードされるサブユニット(例えば、p35又はp40)を含む。具体的な実施態様では、IL-12誘導体は、天然IL-12のp40サブユニットとIL-12のp35サブユニットの誘導体を含む。具体的な実施態様では、IL-12誘導体は、天然のIL-12のp35サブユニット及びIL-12のp40サブユニットの誘導体を含む。IL-12誘導体はまた、IL-12の天然の成熟型のアミノ酸配列及び異種シグナルペプチドアミノ酸配列を含むポリペプチドを含む。加えて、IL-12誘導体には、例えば、グリコシル化、アセチル化、ペグ化、リン酸化、アミド化、既知の保護基/ブロック基による誘導体化、タンパク質分解切断、細胞リガンド又は他のタンパク質部分への結合などによって化学的に修飾されたポリペプチドが含まれる。さらに、IL-12誘導体には、1以上の非古典的アミノ酸を含むポリペプチドが含まれる。具体的な実施態様では、IL-12誘導体は、それが由来する天然のIL-12の機能の1、2、又はそれ以上、又は全てを保持している。IL-12の機能の例には、Tヘルパー1細胞の発達の促進及び炎症誘発性免疫応答経路の活性化が含まれる。IL-12誘導体が、それが由来する天然IL-12(例えば、ヒトIL-12)の1以上の機能を保持するかどうかを決定するための試験は、当業者に知られており、例が本明細書に提供される。

【0102】

具体的な実施態様では、本明細書に記載の組換えAPMVのパッケージ化ゲノムにおいてIL-12又はその誘導体をコードする導入遺伝子は、コドン最適化される。具体的な実施態様では、天然IL-12の一方又は両方のサブユニットをコードするヌクレオチド配列(複数可)は、コドン最適化され得る。IL-12をコードするコドン最適化配列の非限定的な例には、配列番号17が含まれる。

【0103】

IL-15Ra-IL-15

【0104】

具体的な実施態様では、IL-15Ra-IL-15をコードする導入遺伝子は、本明細書に記載のAPMVのゲノムに組み込まれる。例えば、使用され得るAPMVの種類と株については、上記の節5.1.1及び節5.1.2.1を参照されたい。具体的な実施態様では、導入遺伝子は、ヒトIL-15Ra-IL-15をコードする。当業者は、そのような配列情報を使用して、本明細書に記載のAPMVのゲノムに組み込むための導入遺伝子を生成することができる。例えば、配列番号37に記載のアミノ酸配列を含むヒトIL-15Ra-IL-15をコードする導入遺伝子は、本明細書に記載の任意のAPMVの種類又は株のゲノムに組み込まれ得る。具体的な実施態様では、そのような導入遺伝子は、配列番号18に記載のヌクレオチド配列から転写されるマイナスセンスRNAを含む。しかし、核酸コードの縮重を考えると、同じIL-15Ra-IL-15タンパク質をコードし得るいくつかの異なる核酸配列がある。具体的な実施態様では、IL-15Ra-IL-15(例えば、ヒトIL-15Ra-IL-15)をコードするヌクレオチド配列を含む導入遺伝子は、コドン最適化される。例えば、コドン最適化に関する考察については、以下の節5.1.2.3を参照されたい。いくつかの実施態様では、ヒトIL-15Ra-IL-15タンパク質をコードする導入遺伝子は、配列番号18に記載の配列を含む核酸配列によってコードされるアミノ酸配列を含む。IL-15Ra-IL-15をコードする導入遺伝子(例えば、ヒトIL-15Ra-IL-15)は、任意の2つのAPMV転写ユニット間(例えば、APMVのPとMの転写ユニット間、又はHNとLの転写ユニット間)に組み込まれ得る。

【0105】

本明細書で使用される場合、「IL-15Ra-IL-15」という用語は、IL-15又はその誘導体、及び互いに共有結合若しくは非共有結合しているIL-15Ra又はその誘導体を含む複合体を指す。具体的な実施態様では、IL-15Ra又はその誘導体は、当技術分野で知られている技術、例えば、KinEx Aアッセイ、プラズマ表面共鳴(例えば、BIAcoreアッセイ)によって測定した場合にIL-15又はその誘導体に対して比較的高い親和性、例えば、 $10 \sim 50 \text{ pM}$ の K_d を有する。好ましい実施態様では、IL-15Ra-IL-15は、当技術分野で周知のアッセイ、例え

ば、電気移動度シフトアッセイ、ELISA及び他のイムノアッセイによって測定した場合に、IL-15媒介シグナル伝達を誘導する。いくつかの実施態様では、IL-15Ra-IL-15複合体は、 β γ 鎖に特異的に結合する能力を保持している。好ましい実施態様では、IL-15Ra-IL-15複合体は、 β γ 鎖に特異的に結合し、IL-15シグナル伝達を誘導/媒介する能力を保持している。

【0106】

具体的な実施態様では、IL-15Ra-IL-15(例えば、ヒトIL-15Ra-IL-15)は、非共有結合又は共有結合のいずれかを使用して(例えば、ペプチド結合を介してアミノ酸配列を組み合わせることにより)、IL-15Ra又はその誘導体(例えば、ヒトIL-15Ra又はその誘導体)をIL-15又はその誘導体(例えば、ヒトIL-15又はその誘導体)に直接融合することによって形成され得る。具体的な実施態様では、IL-15Ra-IL-15(例えば、ヒトIL-15Ra-IL-15)は、1以上のリンカーを使用して、IL-15Ra又はその誘導体(例えば、ヒトIL-15Ra又はその誘導体)をIL-15又はその誘導体(例えば、ヒトIL-15又はその誘導体)に間接的に融合することによって形成され得る。IL-15Ra-IL-15(例えば、ヒトIL-15Ra-IL-15)を調製するのに適するリンカーは、ペプチド、アルキル基、化学的に置換されたアルキル基、ポリマー、又は2種以上の成分を共に結合することができる任意の他の共有結合又は非共有結合の化学物質を含む。ポリマーリンカーは、ポリエチレングリコール(「PEG」)を含む、当技術分野で知られている任意のポリマーを含む。いくつかの実施態様では、リンカーは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20又はそれ以上のアミノ酸長であるペプチドである。具体的な実施態様では、リンカーは、IL-15Ra又はその誘導体(例えば、ヒトIL-15Ra又はその誘導体)に結合するIL-15又はその誘導体(例えば、ヒトIL-15又はその誘導体)の能力を保存するのに十分な長さである。他の実施態様では、リンカーは、IL-15Ra-IL-15複合体が β γ 受容体複合体に結合し、IL-15シグナル伝達を媒介するアゴニストとして作用する能力を維持するのに十分な長さである。ある実施態様では、リンカーは、配列番号36に記載のアミノ酸配列を有する(そのようなリンカー配列をコードするヌクレオチド配列は配列番号42に記載されている)。

【0107】

ある実施態様では、IL-15Ra-IL-15(例えば、ヒトIL-15Ra-IL-15)は、IL-15(例えば、ヒトIL-15)のシグナル配列を含む。他の実施態様では、IL-15Ra-IL-15(例えば、ヒトIL-15Ra-IL-15)は、IL-15Ra(例えば、ヒトIL-15Ra)のシグナル配列を含む。さらに他の実施態様では、IL-15Ra-IL-15(例えば、ヒトIL-15Ra-IL-15)は、IL-15(例えば、ヒトIL-15)及びIL-15Ra(例えば、ヒトIL-15Ra)に対して異種のシグナル配列を含む。具体的な実施態様では、IL-15Ra-IL-15(例えば、ヒトIL-15Ra-IL-15)は、配列番号41に記載のシグナル配列を含む(そのようなシグナル配列をコードするヌクレオチド配列は、配列番号43に記載されている)。

【0108】

具体的な実施態様では、IL-15Ra-IL-15(例えば、ヒトIL-15Ra-IL-15)は、シグナル配列、タグ(例えば、フラグタグ)、可溶型のIL-15Ra(例えば、IL-15Raスシ(sushi)ドメイン)、リンカー、及びIL-15を含む。別の具体的な実施態様では、ヒトIL-15Ra-IL-15は、(1)配列番号41に記載のアミノ酸配列を含む(からなる)シグナル配列;(2)配列番号38に記載のアミノ酸配列を含む(からなる)フラグタグ;(3)配列番号39に記載のアミノ酸配列を含む(からなる)可溶型のヒトIL-15Ra;(4)配列番号36に記載のアミノ酸配列を含む(からなる)リンカー;(5)配列番号40に記載のアミノ酸配列を含む(からなる)ヒトIL-15、を含むアミノ酸配列を含む。核酸コードの縮重により、同じヒトIL-15Ra-IL-15タンパク質をコードし得るいくつかの異なる核酸配列がある。別の具体的な実施態様では、ヒトIL-15Ra-IL-15は、(1)配列番号43に記載のヌクレオチド配列を含む(からなる)ヌクレオチド配列によってコードされるシグナル配列;(2)配列番号44に記載のヌクレオチド配列を含む(からなる)ヌクレオチド配列によってコードされるフラグタグ;(3)配列番号50に記載のヌクレオチド配列を含む(からなる)ヌクレオチド配列によってコードされる可溶型のヒトIL-15Ra;(4)配列番号42に記載のヌクレオチド配列を含む(からなる)ヌクレオチド配列によってコード

されるリンカー；(5)配列番号51に記載のヌクレオチド配列を含む(からなる)ヌクレオチド配列によってコードされるヒトIL-15、を含む。

【0109】

本明細書で使用される場合、「インターロイキン-15」及び「IL-15」という用語は、当業者に知られている任意のIL-15を指す。ある実施態様では、IL-15は、ヒト、イヌ、ネコ、ウマ、ブタ、又はウシのIL-15であり得る。IL-15の様々な種のアミノ酸配列のGeneBank登録番号の例には、NP_000576(ヒト、未成熟型)、CAA62616(ヒト、未成熟型)、NP_001009207(ネコ、未成熟型)、AAB94536(ラット、未成熟型)、AAB41697(ラット、未成熟型)、NP_032383(ハツカネズミ、未成熟型)、AAR19080(イヌ)、AAB60398(アカゲザル、未成熟型)、AAI00964(ヒト、未成熟型)、AAH23698(ハツカネズミ、未成熟型)、及びAAH18149(ヒト)が含まれる。IL-15の様々な種のヌクレオチド配列のGeneBank登録番号の例には、NM_000585(ヒト)、NM_008357(ハツカネズミ)、及びRNU69272(ドブネズミ)が含まれる。本明細書で
10 使用される場合、「インターロイキン-15」及び「IL-15」という用語は、シグナルペプチド切断、ジスルフィド結合形成、グリコシル化(例えば、N結合型グリコシル化)、プロテアーゼ切断及び脂質修飾(例えば、S-パルミトイル化)などの翻訳後プロセッシングによって修飾されるインターロイキン-15ポリペプチドを包含する。いくつかの実施態様では、IL-15は、シグナル配列を含む単一のポリペプチド鎖からなる。他の実施態様では、IL-15は、シグナル配列を含まない単一のポリペプチド鎖からなる。

【0110】

具体的な実施態様では、ヒトIL-15Ra-IL-15配列のヒトIL-15成分は、配列番号40に記載
20 のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施態様では、ヒトIL-15Ra-IL-15のヒトIL-15成分は、配列番号51に記載のヌクレオチド配列を含む。しかし、核酸コードの縮重を考えると、同じIL-15タンパク質をコードし得るいくつかの異なる核酸配列がある。具体的な実施態様では、ヒトIL-15Ra-IL15導入遺伝子のヒトIL-15成分をコードするヌクレオチド配列は、コドン最適化される。例えば、コドン最適化に関する考察については、以下の節5.1.2.3を参照されたい。

【0111】

具体的な実施態様では、IL-15Ra-IL-15(例えば、ヒトIL-15Ra-IL-15)配列のIL-15(例えば、ヒトIL-15)成分は、IL-15誘導体である。具体的な実施態様では、IL-15誘導体は、当
30 業者に知られているIL-15と少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、98%、又は99%のアミノ酸配列同一性を有する。当技術分野で知られている方法/技術を使用して、配列同一性を決定することができる(例えば、配列解析ソフトウェアパッケージ、バージョン10の「ベストフィット」又は「ギャップ」プログラム;Genetics Computer Group社参照)。具体的な実施態様では、IL-15誘導体は、最大約20、15、10、9、8、7、6、5、4、3、2又は1個のアミノ酸残基が、既知のIL-15から欠失している既知のIL-15(例えば、ヒトIL-15)の欠失型を含む。また本明細書に提供されるのは、約1~3、3~5、5~7、7~10、10~15、又は15~20個のアミノ酸残基が既知のIL-15から欠失している既知のIL-15
40 (例えば、ヒトIL-15)の欠失型を含むIL-15誘導体である。本明細書でさらに提供されるのは、既知のIL-15の最大約20、15、10、9、8、7、6、5、4、3、2又は1個のアミノ酸残基が、他のアミノ酸と置換されている(例えば、保存的置換されている)既知のIL-15(例えば、ヒトIL-15)の改変型を含むIL-15誘導体である。いくつかの実施態様では、IL-15誘導体は、最大約20、15、10、9、8、7、6、5、4、3、2又は1個の保存的置換されたアミノ酸を含む。保存的アミノ酸置換の例には、例えば、あるクラスのアミノ酸を同じクラスの別のアミノ酸で置き換えることが含まれる。特定の実施態様では、保存的置換は、ポリペプチドの構造若しくは機能、又はその両方を変更しない。アミノ酸のクラスには、疎水性(Met、Ala、Val、Leu、Ile)、中性親水性(Cys、Ser、Thr)、酸性(Asp、Glu)、塩基性(Asn、Gln、His、Lys、Arg)、立体構造を破壊させるもの(Gly、Pro)及び芳香族(Trp、Tyr、Phe)が含まれ得る。

【0112】

具体的な実施態様では、IL-15誘導体は、天然IL-15(例えば、ヒトIL-15)と少なくとも8
50

0%、85%、90%、95%、98%、若しくは99%、又は80%～85%、80%～90%、80%～95%、90%～95%、85%～99%、若しくは95%～99%同一(例えば、配列同一性)である。別の具体的な実施態様では、IL-15誘導体は、天然IL-15(例えば、ヒトIL-15)をコードする核酸配列と少なくとも80%、85%、90%、95%、98%、若しくは99%、又は80%～85%、80%～90%、80%～95%、90%～95%、85%～99%、若しくは95%～99%同一(例えば、配列同一性)である核酸配列によってコードされるポリペプチドである。別の具体的な実施態様では、IL-15誘導体は、天然IL-15(例えば、ヒトIL-15)と1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20若しくはそれ以上、又は2～5、2～10、5～10、5～15、5～20、10～15、若しくは15～20個のアミノ酸変異(すなわち、付加、欠失、置換又はそれらの任意の組合せ)を含む。別の具体的な実施態様では、IL-15誘導体は、高い、中程度の、又は典型的なストリンジェンシーハイブリダイゼーション条件下で、天然IL-15(例えば、ヒトIL-15)をコードする核酸配列にハイブリダイズすることができる核酸配列によってコードされるポリペプチドである。ハイブリダイゼーション条件は当業者に知られている(例えば、米国特許出願第2005/0048549、例えば、パラグラフ72及び73参照)。別の具体的な実施態様では、IL-15誘導体は、高い、中程度の、又は典型的なストリンジェンシーハイブリダイゼーション条件下で、少なくとも10個の連続アミノ酸、少なくとも12個の連続アミノ酸、少なくとも15個の連続アミノ酸、少なくとも20個の連続アミノ酸、少なくとも30個の連続アミノ酸、少なくとも40個の連続アミノ酸、少なくとも50個の連続アミノ酸、少なくとも75個の連続アミノ酸、少なくとも100個の連続アミノ酸、少なくとも125個の連続アミノ酸、少なくとも150個の連続アミノ酸、又は10～20、20～50、25～75、25～100、25～150、50～75、50～100、75～100、50～150、75～150、100～150、又は100～200個の連続アミノ酸の天然IL-15(例えば、ヒトIL-15)の断片をコードする核酸配列にハイブリダイズすることができる核酸配列によってコードされるポリペプチドである。別の具体的な実施態様では、IL-15誘導体は、天然のIL-15(例えば、ヒトIL-15)の断片である。IL-15誘導体はまた、IL-15の天然の成熟型のアミノ酸配列及び異種シグナルペプチドアミノ酸配列を含むポリペプチドを含む。加えて、IL-15誘導体には、例えば、グリコシル化、アセチル化、ペグ化、リン酸化、アミド化、既知の保護基/ブロックング基による誘導体化、タンパク質分解切断、細胞リガンド又は他のタンパク質部分への結合などによって化学的に修飾されたポリペプチドが含まれる。さらに、IL-15誘導体には、1以上の非古典的アミノ酸を含むポリペプチドが含まれる。具体的な実施態様では、IL-15誘導体は、それが由来する天然のIL-15(例えば、ヒトIL-15)の機能の1、2、又はそれ以上、又は全てを保持している。IL-15の機能の例には、NK細胞の発達と分化、及び記憶CD8⁺ T細胞の生存と増殖の促進が含まれる。IL-15誘導体が、それが由来する天然のIL-15(例えば、ヒトIL-15)の1以上の機能を保持するかどうかを決定するための試験は、当業者に知られており、例が本明細書に提供される。

【0113】

本明細書で使用される場合、「IL-15Ra」及び「インターロイキン-15受容体アルファ」という用語は、当業者に知られている任意のIL-15Raを指す。ある実施態様では、IL-15は、ヒト、イヌ、ネコ、ウマ、ブタ、又はウシのIL-15Raであり得る。様々な天然哺乳類IL-15Raのアミノ酸配列のGeneBank登録番号の例には、NP_002180(ヒト)、ABK41438(アカゲザル)、NP_032384(ハツカネズミ)、Q60819(ハツカネズミ)、CAI41082(ヒト)が含まれる。天然哺乳類IL-15Raの様々な種のヌクレオチド配列のGeneBank登録番号の例には、NM_002189(ヒト)、EF033114(アカゲザル)、及びNM_008358(ハツカネズミ)が含まれる。具体的な実施態様では、IL-15Raは可溶性である。

【0114】

本明細書で使用される場合、「インターロイキン-15受容体アルファ」及び「IL-15Ra」という用語は、シグナルペプチド切断、ジスルフィド結合形成、グリコシル化(例えば、N結合型グリコシル化)、プロテアーゼ切断及び脂質修飾(例えば、S-パルミトイル化)などの翻訳後プロセッシングによって修飾されるIL-15Raポリペプチドを包含する。いくつかの実施態様では、IL-15Raは、シグナル配列を含む単一のポリペプチド鎖からなる。他の

実施態様では、IL-15Raは、シグナル配列を含まない単一のポリペプチド鎖からなる。シグナル配列は、天然のシグナルペプチド配列又はそのバリエーションであり得る。いくつかの実施態様では、シグナルペプチドは、IL-15Raシグナルペプチドである。

【0115】

具体的な実施態様では、IL-15Ra-IL-15配列のIL-15Ra成分は、ヒトIL-15Ra誘導体を含む。具体的な実施態様では、IL-15Ra誘導体は、当業者に知られているIL-15Ra(例えば、ヒトIL-15Ra)と少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、98%、又は99%のアミノ酸配列同一性を有する。当技術分野で知られている方法/技術を使用して、配列同一性を決定することができる(例えば、配列解析ソフトウェアパッケージ、バージョン10の「ベストフィット」又は「ギャップ」プログラム;Genetics Computer Group社参照)。具体的な実施態様では、IL-15Ra誘導体は、最大約20、15、10、9、8、7、6、5、4、3、2又は1個のアミノ酸残基が、既知のIL-15Ra(例えば、ヒトIL-15Ra)から欠失している既知のIL-15Raの欠失型を含む。また本明細書に提供されるのは、約1~3、3~5、5~7、7~10、10~15、又は15~20個のアミノ酸残基が既知のIL-15Raから欠失している既知のIL-15Ra(例えば、ヒトIL-15Ra)の欠失型を含むIL-15Ra誘導体である。さらに本明細書で提供されるのは、既知のIL-15Raの最大約20、15、10、9、8、7、6、5、4、3、2又は1個のアミノ酸残基が、他のアミノ酸と置換されている(例えば、保存的置換されている)既知のIL-15Raの改変型を含むIL-15Ra誘導体である。いくつかの実施態様では、IL-15Ra誘導体は、最大約20、15、10、9、8、7、6、5、4、3、2又は1個の保存的置換されたアミノ酸を含む。保存的アミノ酸置換の例には、例えば、あるクラスのアミノ酸を同じクラスの別のアミノ酸で置き換えることが含まれる。特定の実施態様では、保存的置換は、ポリペプチドの構造若しくは機能、又はその両方を変更しない。アミノ酸のクラスには、疎水性(Met、Ala、Val、Leu、Ile)、中性親水性(Cys、Ser、Thr)、酸性(Asp、Glu)、塩基性(Asn、Gln、His、Lys、Arg)、立体構造を破壊させるもの(Gly、Pro)及び芳香族(Trp、Tyr、Phe)が含まれ得る。

【0116】

具体的な実施態様では、IL-15Ra誘導体は、天然IL-15Raと少なくとも80%、85%、90%、95%、98%、若しくは99%、又は80%~85%、80%~90%、80%~95%、90%~95%、85%~99%、若しくは95%~99%同一(例えば、配列同一性)である。別の具体的な実施態様では、IL-15Ra誘導体は、天然IL-15Raをコードする核酸配列と少なくとも80%、85%、90%、95%、98%、若しくは99%、又は80%~85%、80%~90%、80%~95%、90%~95%、85%~99%、若しくは95%~99%同一(例えば、配列同一性)である核酸配列によってコードされるポリペプチドである。別の具体的な実施態様では、IL-15Ra誘導体は、天然IL-15Raと1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20若しくはそれ以上、又は2~5、2~10、5~10、5~15、5~20、10~15、若しくは15~20個のアミノ酸変異(すなわち、付加、欠失及び/又は置換)を含む。別の具体的な実施態様では、IL-15Ra誘導体は、高い、中程度の、又は典型的なストリンジェンシーハイブリダイゼーション条件下で、天然IL-15Raをコードする核酸配列にハイブリダイズすることができる核酸配列によってコードされるポリペプチドである。ハイブリダイゼーション条件は当業者に知られている(例えば、米国特許出願第2005/0048549、例えば、パラグラフ72及び73参照)。別の具体的な実施態様では、IL-15Ra誘導体は、高い、中程度の、又は典型的なストリンジェンシーハイブリダイゼーション条件下で、少なくとも10個の連続アミノ酸、少なくとも12個の連続アミノ酸、少なくとも15個の連続アミノ酸、少なくとも20個の連続アミノ酸、少なくとも30個の連続アミノ酸、少なくとも40個の連続アミノ酸、少なくとも50個の連続アミノ酸、少なくとも75個の連続アミノ酸、少なくとも100個の連続アミノ酸、少なくとも125個の連続アミノ酸、少なくとも150個の連続アミノ酸、又は10~20、20~50、25~75、25~100、25~150、50~75、50~100、75~100、50~150、75~150、100~150、又は100~200個の連続アミノ酸の天然IL-15Raの断片をコードするヌクレオチド配列にハイブリダイズすることができる核酸配列によってコードされるポリペプチドである。

【0117】

好ましい実施態様では、IL-15Raの誘導体は、IL-15Raの膜貫通ドメインを欠き、任意選択で、天然のIL-15Raの細胞内ドメインを欠く可溶性のIL-15Raである。特定の実施態様では、IL-15Raの誘導体は、IL-15Raの細胞外ドメインからなり、IL-15Raの膜貫通ドメイン及び細胞内ドメインを欠いている。別の実施態様では、IL-15Raの誘導体は、IL-15Raの細胞外ドメイン又はその断片を含む(からなる)可溶性のIL-15Raである。ある実施態様では、IL-15Raの誘導体は、天然のIL-15Raのスシドメイン又はエキソン2を含む細胞外ドメインの断片を含む(からなる)可溶性のIL-15Raである。ある実施態様では、IL-15Raの誘導体は、天然IL-15Raのスシドメイン又はエキソン2を含む(からなる)可溶性のIL-15Raである。いくつかの実施態様では、IL-15Raの誘導体は、IL-15Raのスシドメイン又はエキソン2を含む細胞外ドメインの断片、及びエキソン3にコードされる少なくとも1個のアミノ酸を含む(からなる)可溶性のIL-15Raである。ある実施態様では、IL-15Raの誘導体は、IL-15Raのスシドメイン又はエキソン2を含む細胞外ドメインの断片及びIL-15Raヒンジ領域又はその断片を含む(からなる)可溶性のIL-15Raである。

10

【0118】

別の具体的な実施態様では、IL-15Ra誘導体は、天然のIL-15Raの断片である。IL-15Ra誘導体はまた、IL-15Raの天然の成熟型のアミノ酸配列及び異種シグナルペプチドアミノ酸配列を含むポリペプチドを含む。加えて、IL-15Ra誘導体には、例えば、グリコシル化、アセチル化、ペグ化、リン酸化、アミド化、既知の保護基/ブロック基による誘導体化、タンパク質分解切断、細胞リガンド又は他のタンパク質部分への結合などによって化学的に修飾されたポリペプチドが含まれる。さらに、IL-15Ra誘導体には、1以上の非古典的アミノ酸を含むポリペプチドが含まれる。具体的な実施態様では、IL-15Ra誘導体は、それが由来する天然のIL-15Raの機能の1、2、又はそれ以上、又は全てを保持している。IL-15Raの機能の例には、細胞増殖の増強及びアポトーシス阻害剤の発現が含まれる。IL-15Ra誘導体が、それが由来する天然のIL-15Raの1以上の機能を保持するかどうかを決定するための試験は、当業者に知られており、例が本明細書に提供される。

20

【0119】

具体的な実施態様では、ヒトIL-15Ra-IL-15配列のヒトIL-15Ra成分は、配列番号39に記載のアミノ酸配列を含む(からなる)。いくつかの実施態様では、ヒトIL-15Ra-IL-15のヒトIL-15Ra成分は、配列番号50に記載のヌクレオチド配列を含む(からなる)。しかし、核酸コードの縮重を考えると、同じヒトIL-15Raタンパク質をコードし得るいくつかの異なる核酸配列がある。具体的な実施態様では、ヒトIL-15Raをコードするヌクレオチド配列は、コドン最適化される。例えば、コドン最適化に関する考察については、以下の節5.1.2.3を参照されたい。

30

【0120】

腫瘍抗原

【0121】

具体的な実施態様では、腫瘍抗原(例えば、HPV-16 E6又はE7タンパク質)をコードする導入遺伝子は、本明細書に記載のAPMVのゲノムに組み込まれる。例えば、使用され得るAPMVの種類及び株については、上記の節5.1.1及び節5.1.2.1を参照されたい。具体的な実施態様では、HPV-16 E6タンパク質をコードする導入遺伝子は、本明細書に記載のAPMVのゲノムに組み込まれ得る。HPV-16 E6タンパク質の例示的なアミノ酸配列には、GenBank登録番号AKN79013.1が含まれる。HPV-16 E6タンパク質をコードする例示的な核酸配列には、GenBank登録番号KP677555.1が含まれる。当業者は、そのような配列情報を使用して、本明細書に記載のAPMVのゲノムに組み込むための導入遺伝子を生成することができる。例えば、GenBank登録番号AKN79013.1に記載のアミノ酸配列を含むHPV-16 E-6タンパク質をコードする導入遺伝子は、本明細書に記載の任意のAPMVの種類又は株のゲノムに組み込むことができる。具体的な実施態様では、そのような導入遺伝子は、配列番号19に記載のヌクレオチド配列から転写されるマイナスセンスRNAを含む。しかし、核酸コードの縮重を考えると、同じHPV-E6タンパク質をコードし得るいくつかの異なる核酸配列がある。具体的な

40

50

実施態様では、HPV-16 E6タンパク質をコードするヌクレオチド配列を含む導入遺伝子は、コドン最適化される。例えば、コドン最適化に関する考察については、以下の節5.1.2.3を参照されたい。いくつかの実施態様では、HPV-16 E6タンパク質をコードする導入遺伝子は、配列番号19に記載のヌクレオチド配列を含む核酸配列によってコードされるアミノ酸配列を含む。HPV-16 E6タンパク質をコードする導入遺伝子は、任意の2つのAPMV転写ユニット間(例えば、APMVのPとMの転写ユニット間、又はHNとLの転写ユニット間)に組み込まれ得る。

【0122】

具体的な実施態様では、HPV-16 E7タンパク質をコードする導入遺伝子は、本明細書に記載のAPMVのゲノムに組み込まれ得る。HPV-16 E7タンパク質の例示的なアミノ酸配列には、GenBank登録番号AIQ82815.1が含まれる。HPV-16 E7タンパク質をコードする例示的な核酸配列には、GenBank登録番号KM058635.1が含まれる。当業者は、そのような配列情報を使用して、本明細書に記載のAPMVのゲノムに組み込むための導入遺伝子を生成することができる。例えば、GenBank登録番号AIQ82815.1に記載のアミノ酸配列を含むHPV16 E-7タンパク質をコードする導入遺伝子は、本明細書に記載の任意のAPMVの種類又は株のゲノムに組み込まれ得る。具体的な実施態様では、そのような導入遺伝子は、配列番号20に記載のヌクレオチド配列から転写されるマイナスセンスRNAを含む。しかし、核酸コードの縮重を考えると、同じHPV-16 E7タンパク質をコードし得るいくつかの異なる核酸配列がある。具体的な実施態様では、HPV-16 E7タンパク質をコードするヌクレオチド配列を含む導入遺伝子は、コドン最適化される。例えば、コドン最適化に関する考察のために、以下の節5.1.2.3を参照されたい。いくつかの実施態様では、HPV-16 E7タンパク質をコードする導入遺伝子は、配列番号20に記載の配列を含む核酸配列によってコードされるアミノ酸配列を含む。HPV-16 E7タンパク質をコードする導入遺伝子は、任意の2つのAPMV転写ユニット間(例えば、APMVのPとMの転写ユニット間、又はHNとLの転写ユニット間)に組み込まれ得る。

【0123】

GM-CSF

【0124】

具体的な実施態様では、顆粒球-マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF;例えば、ヒトGM-CSF)をコードする導入遺伝子は、本明細書に記載のAPMVのゲノムに組み込まれる。例えば、使用され得るAPMVの種類及び株については、上記の節5.1.1及び節5.1.2.1を参照されたい。具体的な実施態様では、導入遺伝子は、ヒトGM-CSFをコードする。当業者は、そのような配列情報を使用して、本明細書に記載のAPMVのゲノムに組み込むための導入遺伝子を生成することができる。例えば、GenBank登録番号X03021.1に記載のアミノ酸配列を含むヒトGM-CSFをコードする導入遺伝子は、本明細書に記載の任意のAPMVの種類又は株のゲノムに組み込むことができる。具体的な実施態様では、そのような導入遺伝子は、配列番号21に記載のヌクレオチド配列から転写されるマイナスセンスRNAを含む。しかし、核酸コードの縮重を考えると、同じGM-CSFタンパク質をコードし得るいくつかの異なる核酸配列がある。具体的な実施態様では、GM-CSF(例えば、ヒトGM-CSF)をコードするヌクレオチド配列を含む導入遺伝子は、コドン最適化される。例えば、コドン最適化に関する考察については、以下の節5.1.2.3を参照されたい。いくつかの実施態様では、ヒトGM-CSFタンパク質をコードする導入遺伝子は、配列番号21に記載の配列を含む核酸配列によってコードされるアミノ酸配列を含む。GM-CSF(例えば、ヒトGM-CSF)をコードする導入遺伝子は、任意の2つのAPMV転写ユニット間(例えば、APMVのPとMの転写ユニット間、又はHNとLの転写ユニット間)に組み込まれ得る。

【0125】

本明細書で使用される場合、「顆粒球-マクロファージコロニー刺激因子」及び「GM-CSF」という用語は、当業者に知られている任意のGM-CSFを指す。ある実施態様では、GM-CSFは、ヒト、イヌ、ネコ、ウマ、ブタ、又はウシのGM-CSFであり得る。GM-CSFの様々な種のアミノ酸配列のGeneBank登録番号の例には、NP_000749.2(ヒト、前駆体)、AAA52578.1(

ヒト)、AAC06041.1(ネコ)、NP_446304.1(ドブネズミ、前駆体)、NP_034099.2(ハツカネズミ、前駆体)、CAA26820.1(ハツカネズミ)、AAB19466.1(イヌ)、AAG16626.1(アカゲザル、未成熟型)、及びAAH18149(ヒト)が含まれる。GM-CSFの様々な種のヌクレオチド配列のGeneBank登録番号の例には、NM_000758.3(ヒト)、NM_009969.4(ハツカネズミ)、及びNM_053852.1(ドブネズミ)が含まれる。具体的な実施態様では、GM-CSFはヒトGM-CSFである。本明細書で使用される場合、「顆粒球-マクロファージコロニー刺激因子」及び「GM-CSF」という用語は、シグナルペプチド切断、ジスルフィド結合形成、グリコシル化(例えば、N-結合型グリコシル化)、プロテアーゼ切断及び脂質修飾(例えば、S-パルミトイル化)などの翻訳後プロセッシングによって修飾されるGM-CSFポリペプチドを包含する。いくつかの実施態様では、GM-CSFは、シグナル配列を含む単一ポリペプチド鎖からなる。他の実施態様では、GM-CSFは、シグナル配列を含まない単一ポリペプチド鎖からなる。シグナル配列は、天然のシグナルペプチド配列又はそのバリエーションであり得る。いくつかの実施態様では、シグナルペプチドは、GM-CSFシグナルペプチドである。いくつかの実施態様では、シグナルペプチドは、GM-CSFシグナルペプチドに対して異種である。

10

【0126】

具体的な実施態様では、GM-CSF誘導体をコードする導入遺伝子は、本明細書に記載のAPMVのゲノムに組み込まれる。例えば、使用され得るAPMVの種類及び株については、上記の節5.1.2.1を参照されたい。具体的な実施態様では、導入遺伝子は、ヒトGM-CSF誘導体をコードする。当業者は、そのような配列情報を使用して、本明細書に記載のAPMVのゲノムに組み込むための導入遺伝子を生成することができる。具体的な実施態様では、GM-CSF誘導体は、当業者に知られているGM-CSFと少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、98%、又は99%のアミノ酸配列同一性を有する。当技術分野で知られている方法/技術を使用して、配列同一性を決定することができる(例えば、配列解析ソフトウェアパッケージ、バージョン10の「ベストフィット」又は「ギャップ」プログラム;Genetics Computer Group社参照)。具体的な実施態様では、GM-CSF誘導体は、最大約20、15、10、9、8、7、6、5、4、3、2又は1個のアミノ酸残基が、既知のGM-CSF(例えば、ヒトGM-CSF)から欠失している既知のGM-CSFの欠失型を含む。また本明細書に提供されるのは、約1~3、3~5、5~7、7~10、10~15、又は15~20個のアミノ酸残基が既知のGM-CSF(例えば、ヒトGM-CSF)から欠失している既知のGM-CSFの欠失型を含むGM-CSF誘導体である。さらに本明細書で提供されるのは、既知のGM-CSFの最大約20、15、10、9、8、7、6、5、4、3、2又は1個のアミノ酸残基が、他のアミノ酸と置換されている(例えば、保存的置換されている)既知のGM-CSF(例えば、ヒトGM-CSF)の改変型を含むGM-CSF誘導体である。いくつかの実施態様では、GM-CSF誘導体は、最大約20、15、10、9、8、7、6、5、4、3、2又は1個の保存的置換されたアミノ酸を含む。保存的アミノ酸置換の例には、例えば、あるクラスのアミノ酸を同じクラスの別のアミノ酸で置き換えることが含まれる。特定の実施態様では、保存的置換は、ポリペプチドの構造若しくは機能、又はその両方を変更しない。アミノ酸のクラスには、疎水性(Met、Ala、Val、Leu、Ile)、中性親水性(Cys、Ser、Thr)、酸性(Asp、Glu)、塩基性(Asn、Gln、His、Lys、Arg)、立体構造を破壊させるもの(Gly、Pro)及び芳香族(Trp、Tyr、Phe)が含まれ得る。

20

30

【0127】

具体的な実施態様では、GM-CSF誘導体は、天然GM-CSF(例えば、ヒトGM-CSF)と少なくとも80%、85%、90%、95%、98%、若しくは99%、又は80%~85%、80%~90%、80%~95%、90%~95%、85%~99%、若しくは95%~99%同一(例えば、配列同一性)である。別の具体的な実施態様では、GM-CSF誘導体は、天然GM-CSF(例えば、ヒトGM-CSF)をコードする核酸配列と少なくとも80%、85%、90%、95%、98%、若しくは99%、又は80%~85%、80%~90%、80%~95%、90%~95%、85%~99%、若しくは95%~99%同一(例えば、配列同一性)である核酸配列によってコードされるポリペプチドである。別の具体的な実施態様では、GM-CSF誘導体は、天然のGM-CSF(例えば、ヒトGM-CSF)と1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20若しくはそれ以上、又は2~5、2~10、5~10、5~15、5~20、10~15、若しくは15~20個のアミノ酸変異(すなわ

40

50

ち、付加、欠失及び/又は置換)を含む。別の具体的な実施態様では、GM-CSF誘導体は、高い、中程度の、又は典型的なストリンジェンシーハイブリダイゼーション条件下で、天然のGM-CSF(例えば、ヒトGM-CSF)をコードする核酸配列にハイブリダイズすることができる核酸配列によってコードされるポリペプチドである。ハイブリダイゼーション条件は当業者に知られている(例えば、米国特許出願第2005/0048549、例えば、パラグラフ72及び73参照)。別の具体的な実施態様では、GM-CSF誘導体は、高い、中程度の、又は典型的なストリンジェンシーハイブリダイゼーション条件下で、少なくとも10個の連続アミノ酸、少なくとも12個の連続アミノ酸、少なくとも15個の連続アミノ酸、少なくとも20個の連続アミノ酸、少なくとも30個の連続アミノ酸、少なくとも40個の連続アミノ酸、少なくとも50個の連続アミノ酸、少なくとも75個の連続アミノ酸、少なくとも100個の連続アミノ酸、10 10 少なくとも125個の連続アミノ酸、少なくとも150個の連続アミノ酸、又は10~20、20~50、25~75、25~100、25~150、50~75、50~100、75~100、50~150、75~150、100~150、又は100~200個の連続アミノ酸の天然GM-CSF(例えば、ヒトGM-CSF)の断片をコードする核酸配列にハイブリダイズすることができる核酸配列によってコードされるポリペプチドである。別の具体的な実施態様では、GM-CSF誘導体は、天然のGM-CSF(例えば、ヒトGM-CSF)の断片である。GM-CSF誘導体はまた、GM-CSFの天然の成熟型のアミノ酸配列及び異種シグナルペプチドアミノ酸配列を含むポリペプチドを含む。加えて、GM-CSF誘導体には、例えば、グリコシル化、アセチル化、ペグ化、リン酸化、アミド化、既知の保護基/ブロッキング基による誘導体化、タンパク質分解切断、細胞リガンド又は他のタンパク質部分への結合などによって化学的に修飾されたポリペプチドが含まれる。さらに、GM-CSF誘導体 20 には、1以上の非古典的アミノ酸を含むポリペプチドが含まれる。具体的な実施態様では、GM-CSF誘導体は、それが由来する天然のGM-CSFの機能の1、2、又はそれ以上、又は全てを保持している。GM-CSFの機能の例には、骨髄前駆細胞から顆粒球及びマクロファージを増殖させるための刺激、並びに循環する好中球、単球及びリンパ球の動員が含まれる。GM-CSF誘導体が、それが由来する天然のGM-CSFの1以上の機能を保持するかどうかを決定するための試験は、当業者に知られており、例が本明細書に提供される。

【0128】

具体的な実施態様では、本明細書に記載の組換えAPMVのパッケージ化ゲノムにおいてGM-CSF又はその誘導体をコードする導入遺伝子は、コドン最適化される。具体的な実施態様では、天然GM-CSFの一方又は両方のサブユニットをコードするヌクレオチド配列(複数可) 30 は、コドン最適化され得る。

【0129】

(5.1.2.3 コドン最適化)

当業者に知られている任意のコドン最適化技術を使用して、目的のタンパク質(例えば、IL-2、IL-15Ra-IL-15、GM-CSF、HPV-16 E6、又はHPV-16 E7)をコードする核酸配列をコドン最適化することができる。コドン最適化の方法は、当技術分野で知られており、例えば、OptimumGene(商標)(GenScript(登録商標))プロトコル及びGenewiz(登録商標)プロトコルは、引用によりその全体が本明細書中に組み込まれている。コドン最適化の方法については、引用によりその全体が本明細書中に組み込まれている米国特許第8,326,547号も 40 参照されたい。

【0130】

コドン最適化のための例示的な方法として、目的のタンパク質又はそのドメイン(例えば、IL-2、IL-15Ra-IL-15、GM-CSF、HPV-16 E6、又はHPV-16 E7)をコードする核酸配列のオープンフレーム内の各コドンは、哺乳類のタンパク質で最も頻繁に使用されるコドンに置き換えられる。これは、日本のかずさ植物遺伝子研究部門によって維持されているコドン使用データベースを使用するWebベースのプログラム(www.encorbio.com/protocols/Codon.htm)を使用して実行され得る。哺乳類の発現のために最適化されたこの核酸配列は、(1)転写ターミネーターとして作用し得る5xA又はそれ以上のストレッチの存在;(2)サブクローニングに干渉し得る制限部位の存在;及び(3)6のルールの順守について検査することができる。検査後、(1)転写ターミネーターとして作用し得る5xA又はそれ以上のストレッ 50

チは、同義の変異に置き換えられ得る；(2)サブクローニングに干渉し得る制限部位は、同義の変異によって置き換えられ得る；(3)APMV調節シグナル(遺伝子末端、遺伝子間及び遺伝子開始の配列)、及び最適なタンパク質発現のためのコザック配列が追加され得る；(4)ヌクレオチドが、6のルールへの準拠を確実にするために非コード領域に付加され得る。同義変異は、典型的には、コードされているアミノ酸を変更しないヌクレオチドの変更である。例えば、配列がLys-Lysをコードする6A

【化3】

(AAAAAA)

のストレッチの場合、同義の配列は

【化4】

AAGAAG

であり、この配列もLys-Lysをコードする。

【0131】

(5.2 APMVの構築)

本明細書に記載のAPMV(例えば、節5.1、6及び7参照)は、逆遺伝学技術を使用して作製することができる。逆遺伝学技術は、ウイルスポリメラーゼによる認識及び成熟ビリオンを作製するのに必要なシグナルのパッケージングに不可欠なウイルスRNAのマイナス鎖の非コード領域を含む合成組換えウイルスRNAの調製を含む。組換えRNAは、組換えDNAテンプレートから合成され、精製されたウイルスポリメラーゼ複合体と共にインビトロで再構成され、細胞をトランスフェクトするために使用できる組換えリボ核タンパク質(RNP)を形成する。ウイルスポリメラーゼタンパク質がインビトロ又はインビボのいずれかで合成RNAの転写中に存在する場合に、より効率的なトランスフェクションが達成される。合成組換えRNPは、感染性ウイルス粒子内にレスキューされ得る。前述の技術は、1992年11月24日に発行された米国特許第5,166,057号；1998年12月29日に発行された米国特許第5,854,037号；2000年11月14日に発行された米国特許第6,146,642号；1996年2月20日に公開された欧州特許公開EP 0702085A1；米国特許出願シリアル番号09/152,845；1997年4月3日に公開された国際特許公開PCT WO97/12032；1996年11月7日に公開されたWO96/34625；欧州特許公開EP A780475；1999年1月21日に公開されたWO 99/02657；1998年11月26日に公開されたWO 98/53078；1998年1月22日に公開されたWO 98/02530；1999年4月1日に公開されたWO 99/15672；1998年4月2日に公開されたWO 98/13501；1997年2月20日に公開されたWO 97/06270；及び1997年6月25日に公開されたEPO 780 475A1に記載されており、これらの各々は、引用によりその全体が本明細書中に組み込まれている。

【0132】

ヘルパーフリープラスミド技術を利用して、本明細書に記載のAPMVを操作することもできる。特に、ヘルパーフリープラスミド技術を利用して、本明細書に記載の組換えAPMVを操作することができる。簡単に説明すると、APMV(例えば、APMV-4株)の完全なcDNAが構築され、プラスミドベクターに挿入され、2つの転写ユニット(例えば、APMVのPとMの転写ユニット；又はAPMVのHNとLの転写ユニット)の間に固有の制限部位を含むように操作される。異種アミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列(例えば、導入遺伝子又は他の配列)は、固有の制限部位でウイルスゲノムに挿入され得る。あるいは、異種アミノ酸配列(例えば、導入遺伝子又は他の配列)をコードするヌクレオチド配列は、挿入がウイルスの感染及び複製の能力に影響を及ぼさない限り、APMV転写ユニットに操作され得る。単一のセグメントは、T7ポリメラーゼから正確なマイナス又はプラスの転写産物を生成するように、T7プロモーターとデルタ肝炎ウイルスリボザイムの間に配置される。必要なウイルスタンパク質を含むプラスミドベクター及び発現ベクターが細胞にトランスフェクトされると、組換えウイルス粒子が生成される(例えば、国際公開番号WO 01/04333；米国特許第7,442,379号、同第6,146,642号、同第6,649,372号、同第6,544,785号及び同第7,384,774号；Swayneらの文献(2003). Avian Dis. 47:1047-1050；及びSwayneらの文献(2001). J. Virol. 11

10

20

30

40

50

868-11873を参照されたく、これらの各々は引用によりその全体が組み込まれている)。例えば、マイナス鎖のRNAウイルスを作製するための逆遺伝学的手法については、引用により本明細書中に組み込まれているNoldenらの文献、Scientific Reports 6: 23887 (2016)も参照されたい。

【0133】

単一のmRNAから複数のタンパク質を生成するためのバイシストロン技術が、当業者に知られている。バイシストロン技術により、IRES配列を使用して、複数のタンパク質のコード配列を1つのmRNAに操作することが可能である。IRES配列は、RNA分子にリボソームの内部動員を指示し、キャップに依存しない方法で下流の翻訳を可能にする。簡単に説明すると、1つのタンパク質のコード領域が、第2のタンパク質のORFの下流に挿入される。挿入には、IRESと、適切な発現及び/又は機能に必要な任意の非翻訳シグナル配列が隣接している。挿入は、第2のタンパク質のオープンリーディングフレーム、ポリアデニル化又は転写プロモーターを破壊してはならない(例えば、Garcia-Sastreらの文献、1994, J. Virol. 68:6254-6261及びGarcia-Sastreらの文献、1994 Dev. Biol. Stand. 82:237-246を参照されたく、これらの各々は、引用によりその全体が本明細書中に組み込まれている)。

【0134】

例えば、APMVゲノム内に操作された制限部位への導入遺伝子の挿入、APMV RNA依存性RNAポリメラーゼによる認識のための適切なシグナルの導入遺伝子への包含(例えば、単一のヌクレオチド遺伝子間配列によって隔てられ得る、前の遺伝子の末端及び導入遺伝子の開始をAPMVポリメラーゼが認識するのを可能にする導入遺伝子のオープンリーディングフレームの上流の配列)、有効なコザック配列の包含(例えば、真核生物のリボソーム翻訳を改善するため);APMVクローニングの「6のルール」を満たす導入遺伝子の組み込み;導入遺伝子内の外来の遺伝子末端及び/又は遺伝子開始配列を除去するためのサイレント変異の包含などの、導入遺伝子をコードする組換えAPMVをクローニングし、導入遺伝子によってコードされる異種タンパク質を発現させる方法が、当業者に知られている。6の法則に関して、当業者なら、APMV(及びより一般的には、パラミクソウイルス科のほとんどのメンバー)の効率的な複製が、「6の法則」として知られる、6の倍数であるゲノム長に依存することを理解するであろう(例えば、Calain, P. & Roux, L.の文献「6の法則、センダイウイルス欠損干渉RNAの効率的な複製の基本的特徴(The rule of six, a basic feature of efficient replication of Sendai virus defective interfering RNA)」J. Virol. 67, 4822-4830 (1993)参照)。そのため、本明細書に記載の組換えAPMVを構築する場合、APMVクローニングのための「6のルール」を満たすように注意を払うべきである。例えば、導入遺伝子の下流のヌクレオチドの付加などの、当業者に知られているAPMVクローニングのための6のルールを満たすための方法が使用され得る。例えば、APMV(例えば、組換えAPMV)のクローニング及びレスキューの方法の考察については、引用によりその全体が本明細書中に組み込まれているAyllonらの文献、「cDNAからの組換えニューカッスル病ウイルスのレスキュー(Rescue of Recombinant Newcastle Disease Virus from cDNA)」J. Vis. Exp. (80), e50830, doi:10.3791/50830 (2013)を参照されたい。

【0135】

(5.3 APMVSの増殖)

本明細書に記載のAPMV(例えば、天然のAPMV又は組換えAPMV;また、例えば、節5.1、6及び7参照)は、本明細書に記載のウイルスの使用を可能にする力価までウイルスを増殖させるのを可能にする任意の物質内で増殖され得る。一実施態様では、該物質は、本明細書に記載のAPMV(例えば、天然のAPMV又は組換えAPMV;また、例えば、節5.1、6及び7参照)を可能にする。具体的な実施態様では、該物質は、本明細書に記載のAPMV(例えば、天然のAPMV又は組換えAPMV;また、例えば、節5.1、6及び7参照)が、対応する野生型ウイルスについて決定されたものに匹敵する力価まで成長させることを可能にする。

【0136】

本明細書に記載のAPMV(例えば、天然のAPMV又は組換えAPMV;また、例えば、節5.1、6及び7参照)は、ウイルス、発育卵(例えば、鶏卵又はウズラ卵)又は動物(例えば、鳥類)に

よる感染の影響を受けやすい細胞(例えば、トリ細胞、ニワトリ細胞など)内で成長させることができる。そのような方法は当業者に周知である。具体的な実施態様では、本明細書に記載のAPMV(例えば、天然のAPMV又は組換えAPMV;また、例えば、節5.1、6及び7参照)は、癌細胞、例えば、癌腫細胞(例えば、乳癌細胞及び前立腺癌細胞)、肉腫細胞、白血病細胞、リンパ腫細胞、及び胚細胞腫瘍細胞(例えば、精巣癌細胞及び卵巣癌細胞)において増殖させることができる。別の具体的な実施態様では、本明細書に記載のAPMV(例えば、天然のAPMV又は組換えAPMV;また、例えば、節5.1、6及び7参照)は、細胞株、例えば、HeLa細胞、MCF7細胞、B16-F10細胞、CT26細胞、TC-1細胞、THP-1細胞、U87細胞、DU145細胞、Lncap細胞、及びT47D細胞などの癌細胞株において増殖させることができる。ある実施態様では、細胞又は細胞株(例えば、癌細胞又は癌細胞株)は、ヒト(複数可)から得られ、かつ/又は由来する。別の実施態様では、本明細書に記載のAPMV(例えば、天然のAPMV又は組換えAPMV;例えば、節5.1、6及び7参照)は、ニワトリ細胞又は発育卵内で増殖される。代表的なニワトリ細胞には、ニワトリ胚線維芽細胞及びニワトリ胚腎臓細胞が含まれるが、これらに限定されない。具体的な実施態様では、本明細書に記載のAPMV(例えば、天然のAPMV又は組換えAPMV;例えば、節5.1、6及び7参照)は、IFN欠損細胞(例えば、IFN欠損細胞株)内で増殖される。具体的な実施態様では、本明細書に記載のAPMV(例えば、天然のAPMV又は組換えAPMV;また、例えば、節5.1、6及び7参照)は、Vero細胞内で増殖される。別の具体的な実施態様では、本明細書に記載のAPMV(例えば、天然のAPMV又は組換えAPMV;また、例えば、節5.1、6及び7参照)は、以下の節6に記載の方法に従って癌細胞内で増殖される。別の具体的な実施態様では、本明細書に記載のAPMV(例えば、天然のAPMV又は組換えAPMV;また、例えば、節5.1、6及び7参照)は、鶏卵又はウズラ卵内で増殖される。ある実施態様では、本明細書に記載のAPMV(例えば、天然のAPMV又は組換えAPMV;また、例えば、節5.1、6及び7参照)は、最初に発育卵内で増殖され、次いで、細胞(例えば、細胞株)内で増殖される。

【0137】

本明細書に記載のAPMV(例えば、天然のAPMV又は組換えAPMV;また、例えば、節5.1、6及び7参照)は、例えば、6~14日齢、6~12日齢、6~10日齢、6~9日齢、6~8日齢、8日齢、9日齢、10日齢、8~10日齢、12日齢、又は10~12日齢の発育卵内で増殖され得る。若い又は未成熟の発育卵を使用して、本明細書に記載のAPMV(例えば、天然のAPMV又は組換えAPMV;また、例えば、節5.1、6及び7参照)を増殖させることができる。未成熟の発育卵は、IFN欠損である10日齢未満の卵、例えば、6~9日齢又は6~8日齢の卵を包含する。未成熟の発育卵には、成長条件の変更、例えば、インキュベーション温度の変化;薬物での治療;又は10~12日齢の卵と比較してIFNシステムが完全に発達していないなどの発育が遅れた卵をもたらす任意の他の変更の結果として最高で10日齢、しかし10日齢未満の未成熟卵を人工的に模倣した卵も包含する。具体的な実施態様では、本明細書に記載のAPMV(例えば、天然のAPMV又は組換えAPMV;また、例えば、節5.1、6及び7参照)は、8日又は9日齢の発育鶏卵内で増殖される。別の具体的な実施態様では、本明細書に記載のAPMV(例えば、天然のAPMV又は組換えAPMV;例えば、節5.1、6及び7参照)は、10日齢の発育鶏卵内で増殖される。本明細書に記載のAPMV(例えば、天然のAPMV又は組換えAPMV;例えば、節5.1、6及び7参照)は、発育卵の異なる場所、例えば、尿膜腔内で増殖され得る。例えば、ウイルスの成長と増殖に関する詳細な考察については、米国特許第6,852,522号及び同第7,494,808号を参照されたく、これらの両方は、引用によりその全体が本明細書中に組み込まれている。

【0138】

具体的な実施態様では、本明細書に提供されるのは、本明細書に記載のAPMV(例えば、天然のAPMV又は組換えAPMV;また、例えば、節5.1、6及び7参照)を含む細胞(例えば、細胞株)又は発育卵(例えば、ニワトリ発育卵)である。本明細書に記載のAPMVを含み得る細胞及び発育卵の例は、上記に見出され得る。具体的な実施態様では、本明細書に提供されるのは、本明細書に記載のAPMV(例えば、天然のAPMV又は組換えAPMV;例えば、節5.1、6及び7参照)を増殖させる方法であって、APMVに感染させた物質(例えば、細胞株又は発育

卵)の培養を含む、前記方法である。別の具体的な実施態様では、本明細書に提供されるのは、本明細書に記載のAPMV(例えば、天然のAPMV又は組換えAPMV;また、例えば、節5.1、6及び7)を増殖させる方法であって、(a)APMVに感染した物質(例えば、細胞株又は発育卵)を培養すること;(b)APMVを物質から単離又は精製することを含む、前記方法である。ある実施態様では、これらの方法は、物質を培養する前に、物質をAPMVで感染させることを含む。例えば、本明細書に記載のAPMV(例えば、本明細書に記載の天然のAPMV又は組換えAPMV)を増殖させるために使用され得る方法については、以下の節6を参照されたい。

【0139】

ウイルス単離のために、本明細書に記載のAPMV(例えば、天然のAPMV又は組換えAPMV;また、例えば、節5.1、6及び7参照)は、典型的には、例えば、遠心分離、深層濾過、及び精密濾過などの周知の澄清化手順によって、発育卵又は細胞培養物から除去され、細胞成分から分離され、当技術分野に周知の手順、例えば、タンジェンシャルフロー濾過(TFF)、密度勾配遠心分離、分画抽出、又はクロマトグラフィーを使用して、必要に応じてさらに精製され得る。

【0140】

具体的な実施態様では、本明細書に提供されるのは、本明細書に記載のAPMV(例えば、天然のAPMV又は組換えAPMV;また、例えば、節5.1及び6参照)を含む医薬組成物(例えば、免疫原性組成物)を生成する方法であって、(a)本明細書に記載のAPMV(例えば、天然のAPMV又は組換えAPMV;また、例えば、節5.1、6及び7参照)を細胞(例えば、細胞株)又は発育卵内で増殖させること;及び(b)APMVを細胞又は発育卵から分離することを含む、前記方法である。本方法は、APMVを医薬として許容し得る担体と共に容器に加えることをさらに含む得る。

【0141】

具体的な実施態様では、本明細書に記載のAPMV(例えば、天然のAPMV又は組換えAPMV;また、例えば、節5.1、6及び7参照)は、節6に記載の方法に従って増殖、分離、及び/又は精製される。具体的な実施態様では、本明細書に記載のAPMV(例えば、天然のAPMV又は組換えAPMV;また、例えば、節5.1、6及び7参照)は、節6に記載の方法を用いて、増殖、分離、又は精製されるか、又は前述の任意の2つ又は全てが行われる。

【0142】

(5.4 投与の組成物及び経路)

本明細書に包含されるのは、組成物における本明細書に記載のAPMV(例えば、本明細書に記載の天然のAPMV又は組換えAPMV)の使用である。具体的な実施態様では、該組成物は医薬組成物である。該組成物は、癌を治療する方法で使用され得る。

【0143】

一実施態様では、医薬組成物は、医薬として許容し得る担体との混合物中に、本明細書に記載のAPMV(例えば、本明細書に記載の天然のAPMV又は組換えAPMV)を含む。具体的な実施態様では、APMVは、本明細書に記載のAPMV-4である。他の実施態様では、APMVは、本明細書に記載のAPMV-6、APMV-7、APMV-8又はAPMV-9である。具体的な実施態様では、APMVは、本明細書に記載の組換えAPMVである。特定の実施態様では、APMVは、パッケージ化ゲノムを含む組換えAPMV-4であり、パッケージ化ゲノムが、配列番号14に記載のcDNA配列から転写されるマイナスセンスRNAを含む。いくつかの実施態様では、該医薬組成物はさらに、以下の節5.5.2に記載のものなどの、1以上の追加の予防薬又は治療薬を含む。具体的な実施態様では、医薬組成物は、医薬として許容し得る担体中に有効量の本明細書に記載のAPMV(例えば、本明細書に記載の天然のAPMV又は組換えAPMV)、及び任意選択で、1以上の追加の予防薬又は治療薬を含む。いくつかの実施態様では、本明細書に記載のAPMV(例えば、本明細書に記載の天然のAPMV又は組換えAPMV)は、医薬組成物に含まれる唯一の有効成分である。

【0144】

別の実施態様では、医薬組成物(例えば、腫瘍溶解物ワクチン)は、医薬として許容し得る担体との混合物中に、タンパク質濃縮物又はAPMV感染癌細胞からの原形質膜断片の調製

物を含む。いくつかの実施態様では、該医薬組成物は、以下の節5.5.2に記載のものなどの、1以上の追加の予防薬又は治療薬をさらに含む。別の実施態様では、医薬組成物(例えば、全細胞ワクチン)は、医薬として許容し得る担体との混合物中にAPMVに感染した癌細胞を含む。いくつかの実施態様では、該医薬組成物は、以下の節5.5.2に記載のものなどの、1以上の追加の予防剤又は治療剤をさらに含む。

【0145】

本明細書に提供される医薬組成物は、該組成物が対象に投与されることを可能にする任意の形態であり得る。具体的な実施態様では、該医薬組成物は、動物投与、ヒト投与、又はその両方に適している。本明細書で使用される場合、「医薬として許容し得る」という用語は、動物、より具体的にはヒトでの使用について連邦政府又は州政府の規制機関によって承認されたか、又は米国薬局方若しくは他の一般に認められた薬局方に記載されていることを意味する。「担体」という用語は、該医薬組成物と共に投与される希釈剤、アジュバント、賦形剤、又はビヒクルを指す。生理食塩水並びにデキストロース及びグリセロールの水溶液も、特に注射可能な溶液の場合、液体担体として使用することができる。適切な賦形剤には、デンプン、グルコース、ラクトース、ショ糖、ゼラチン、麦芽、米、小麦粉、チョーク、シリカゲル、ステアリン酸ナトリウム、モノステアリン酸グリセロール、タルク、塩化ナトリウム、乾燥スキムミルク、グリセロール、プロピレン、グリコール、水、及びエタノールなどが含まれる。適切な医薬担体の例は、E.W. Martinによる「レミントンの薬学(Remington's Pharmaceutical Sciences)」に記載されている。製剤は投与様式に適合する必要がある。

【0146】

具体的な実施態様では、該医薬組成物は、対象への意図される投与経路に適するように製剤化される。該医薬組成物は、対象への全身投与又は局所投与用に製剤化され得る。例えば、該医薬組成物は、非経口、静脈内、動脈内、胸膜内、吸入、腹腔内、経口、皮内、結腸直腸、腹腔内、頭蓋内、及び腫瘍内投与に適するように製剤化され得る。具体的な実施態様では、該医薬組成物は、静脈内、動脈内、経口、腹腔内、鼻腔内、気管内、胸膜内、頭蓋内、皮下、筋肉内、局所、肺、又は腫瘍内投与用に製剤化され得る。

【0147】

具体的な実施態様では、本明細書に記載のAPMV(例えば、本明細書に記載の天然のAPMV又は組換えAPMV)を含む医薬組成物は、対象(例えば、ヒト対象)への腫瘍内投与に適するように製剤化される。具体的な実施態様では、本明細書に記載のAPMV-4を含む医薬組成物は、対象(例えば、ヒト対象)への腫瘍内投与のために製剤化される。他の具体的な実施態様では、本明細書に記載のAPMV-6、APMV-7、APMV-8又はAPMV-9を含む医薬組成物は、対象(例えば、ヒト対象)への腫瘍内投与のために製剤化される。別の実施態様では、本明細書に記載の組換えAPMVを含む医薬組成物は、対象(例えば、ヒト対象)への腫瘍内投与のために製剤化される。

【0148】

具体的な実施態様では、本明細書に記載のAPMV(例えば、本明細書に記載の天然のAPMV又は組換えAPMV)を含む医薬組成物は、対象(例えば、ヒト対象)への静脈内投与に適するように製剤化される。具体的な実施態様では、本明細書に記載のAPMV-4を含む医薬組成物は、対象(例えば、ヒト対象)への静脈内投与のために製剤化される。他の具体的な実施態様では、本明細書に記載のAPMV-6、APMV-7、APMV-8又はAPMV-9を含む医薬組成物は、対象(例えば、ヒト対象)への静脈内投与のために製剤化される。別の実施態様では、本明細書に記載の組換えAPMVを含む医薬組成物は、対象(例えば、ヒト対象)への静脈内投与のために製剤化される。

【0149】

本明細書に記載のAPMV(例えば、本明細書に記載の天然のAPMV又は組換えAPMV)が別の療法と組み合わせて投与される程度まで、他の療法(例えば、予防薬又は治療薬)は、別々の医薬組成物で投与され得る。言い換えれば、2種類の別々の医薬組成物は、癌を治療するために対象に投与される。1つの医薬組成物は、医薬として許容し得る担体との混合物中

に本明細書に記載のAPMV(例えば、本明細書に記載の天然のAPMV又は組換えAPMV)を含み、第2の医薬組成物は、医薬として許容し得る担体との混合物中に別の治療法(例えば、以下の節5.5.2に記載されているものなど)を含む。2種類の医薬組成物は、対象(例えば、ヒト対象)への同じ投与経路又は対象(例えば、ヒト対象)への異なる投与経路のために製剤化され得る。例えば、本明細書に記載のAPMVを含む医薬組成物は、対象(例えば、ヒト対象)の腫瘍への局所投与のために製剤化され得るが、別の治療法(例えば、以下の節5.5.2に記載のものなど)を含む医薬組成物は、対象(例えば、ヒト対象)への全身投与のために製剤化される。1つの具体的な例において、本明細書に記載のAPMVを含む医薬組成物は、対象(例えば、ヒト対象)への腫瘍内投与のために製剤化され得るが、別の治療法(例えば、以下の節5.5.2に記載のものなど)を含む医薬組成物は、対象(例えば、ヒト対象)への静脈内投与、皮下投与又は別の投与経路のために製剤化される。別の例では、本明細書に記載のAPMVを含む医薬組成物、及び別の治療法(例えば、以下の節5.5.2に記載のものなど)を含む医薬組成物は両方とも、対象(例えば、ヒト対象)への静脈内投与のために製剤化され得る。ある実施態様では、例えば、以下の節5.5.2に記載のものなどの治療法を含み、本明細書に記載のAPMV又はその組成物と組み合わせて使用される医薬組成物は、医師用卓上参考書(the Physicians' Desk Reference) 第71版 (2017)に記載のものなどの承認された経路による投与のために製剤化される。

【0150】

(5.5 APMVの使用)

一態様では、本明細書に記載のAPMV(例えば、本明細書に記載の天然のAPMV又は組換えAPMV)又はその組成物、本明細書に記載の腫瘍溶解物又はその組成物、又は全細胞ワクチンは癌の治療に使用され得る。一実施態様では、本明細書に提供されるのは、癌を治療する方法であって、それを必要とする対象に、本明細書に記載のAPMV(例えば、本明細書に記載の天然のAPMV又は組換えAPMV)又はその組成物を投与することを含む、前記方法である。具体的な実施態様では、本明細書に提供されるのは、癌を治療する方法であって、それを必要とする対象に、有効量の本明細書に記載のAPMV(例えば、本明細書に記載の天然のAPMV又は組換えAPMV)又はその組成物を投与することを含む、前記方法である。別の実施態様では、本明細書に記載の腫瘍溶解物又は全細胞ワクチンを使用して、本明細書に記載の癌を治療することができる。本明細書に記載の方法に従って治療できる癌の種類については節5.5.4を、本明細書に記載の方法に従って治療できる患者の種類については節5.5.3を、及び本明細書に記載の方法に従って癌を治療するための例示的な投与量及び投与計画については節5.5.1を参照されたい。

【0151】

ある実施態様では、本明細書に記載のAPMV(例えば、本明細書に記載の天然のAPMV又は組換えAPMV)又はその組成物は、癌を治療するために投与される唯一の有効成分である。具体的な実施態様では、本明細書に記載のAPMV(例えば、本明細書に記載の天然のAPMV又は組換えAPMV)は、癌を治療するために投与される組成物中の唯一の有効成分である。

【0152】

本明細書に記載のAPMV(例えば、本明細書に記載の天然のAPMV又は組換えAPMV)又はその組成物は、対象に局所的又は全身的に投与され得る。例えば、本明細書に記載のAPMV(例えば、本明細書に記載の天然のAPMV又は組換えAPMV)又はその組成物は、非経口(例えば、腹腔内、静脈内、動脈内、皮内、筋肉内、又は皮下)、腫瘍内、結節内、胸膜内、鼻腔内、腔内、頭蓋内、経口、直腸、吸入、又は局所的に対象に投与され得る。具体的な実施態様では、本明細書に記載のAPMV(例えば、本明細書に記載の天然のAPMV又は組換えAPMV)又はその組成物は、腫瘍内に投与される。画像ガイダンスを用いて、本明細書に記載のAPMV(例えば、本明細書に記載の天然のAPMV又は組換えAPMV)又はその組成物を対象に投与してよい。具体的な実施態様では、本明細書に記載のAPMV(例えば、本明細書に記載の天然のAPMV又は組換えAPMV)又はその組成物は、静脈内投与される。

【0153】

ある実施態様では、本明細書に記載の方法は、治療が利用できない癌の治療を含む。い

くつかの実施態様では、本明細書に記載のAPMV(例えば、本明細書に記載の天然のAPMV又は組換えAPMV)又はその組成物は、他の従来の治療法の代替として癌を治療するために対象に投与される。

【0154】

一実施態様では、本明細書に提供されるのは、癌を治療する方法であって、それを必要とする対象に、本明細書に記載のAPMV(例えば、本明細書に記載の天然のAPMV又は組換えAPMV)又はその組成物及び以下の節5.5.2に記載のものなどの1以上の追加の治療法を投与することを含む、前記方法である。具体的な実施態様では、本明細書に提供されるのは、癌を治療する方法であって、それを必要とする対象に、有効量の本明細書に記載のAPMV(例えば、本明細書に記載の天然のAPMV又は組換えAPMV)又はその組成物及び以下の節5.5.2に記載のものなどの有効量の1以上の追加の治療法を投与することを含む、前記方法である。10
。特定の実施態様では、1以上の治療法は、癌を治療するために、本明細書に記載のAPMV(例えば、本明細書に記載の天然のAPMV又は組換えAPMV)又はその組成物と組み合わせて対象に投与される。具体的な実施態様では、追加の治療法が、癌の治療に現在使用されているか、使用されていたか、又は癌の治療に有用であることが知られている。別の実施態様では、本明細書に記載の組換えAPMV(例えば、上記の節5.1、又は節7に記載の組換えAPMV)又はその組成物は、支持療法、除痛法、又は癌に対して治療効果がない他の療法と組み合わせて対象に投与される。ある実施態様では、本明細書に記載のAPMV(例えば、本明細書に記載の天然のAPMV又は組換えAPMV)及び1以上の追加の治療法は、同じ組成物で投与される。他の実施態様では、本明細書に記載のAPMV(例えば、本明細書に記載の天然のAPMV又は組換えAPMV)及び1以上の追加の治療法は、異なる組成物で投与される。以下の節5.5.2
20
に記載のものなどの1以上の追加の治療法と組み合わせた本明細書に記載のAPMV(例えば、本明細書に記載の天然のAPMV又は組換えAPMV)又はその組成物は、本明細書に記載の方法に従って癌を治療するためにあらゆる治療法(例えば、第1選択治療、第2選択治療、第3選択治療、第4選択治療又は第5選択治療)として使用され得る。

【0155】

ある実施態様では、2、3、又は複数のAPMV(本明細書に記載の1、2又はそれ以上の組換えAPMVを含む)は、癌を治療するために対象に投与される。

【0156】

具体的な実施態様では、本明細書に記載の癌を治療する方法は、癌若しくはその症状の発生又は進行の低下、減少、減弱、縮小、安定化、寛解、抑制、阻害又は停止などの、対象に有益な効果をもたらし得る。ある実施態様では、本明細書に記載の癌を治療する方法は、以下の効果:(i)癌の重症度及び/若しくはそれに関連付けられる症状の低下又は改善; (ii)癌に関連付けられる症状の持続期間の短縮;(iii)癌に関連付けられる症状の再発の予防;(iv)癌及び/又はそれに関連付けられる症状の退行;(v)対象の入院の低下;(vi)入院期間の短縮;(vii)対象の生存の増加;(viii)癌及び/又はそれに関連付けられる症状の進行の阻害;(ix)別の治療法の治療効果の増強又は改善;(x)癌細胞集団の低下又は排除;(xi)腫瘍又は新生物の成長の低下;(xii)腫瘍サイズの減少;(xiii)腫瘍の形成の低下;(xiv)原発性、局所性及び/若しくは転移性の癌の根絶、除去、又は制御;(xv)転移の数又は大きさの減少;(xvi)死亡率の低下;(xvii)患者の無癌生存率の増加;(xviii)無増悪生存期間の増加;(xix)寛解期の患者数の増加;(xx)入院率の減少;(xxi)MRI、X線、CTスキャン及びPETスキャンなどの当業者に利用可能な従来の方法によって測定した場合に、腫瘍のサイズは、維持されるか、サイズが増加しないか、又は治療法の投与後に腫瘍のサイズが5%又は10%未満しか増加させない;(xxii)癌及び/若しくはそれに関連付けられる症状の発生又は発症の予防;(xxiii)患者の寛解期間の延長;(xxiv)癌に関連付けられる症状の数の低下;(xxv)癌患者の無症状生存の増加;(xxvi)転移の制限又は低下;(xxvii)全生存;(xxviii)無増悪生存期間(例えば、RECIST v1.1によって評価される);(xxix)全体的な応答率;並びに/又は(xxx)応答期間の増加、のうちの少なくとも1、2又はそれ以上をもたらす。いくつかの実施態様では、対象が受ける治療/治療法は、癌を治癒しないが、疾患の進行又は悪化を予防する。ある実施態様では、本明細書に記載の癌を治療する方法は、癌の発症/発生を予防し
30
40
50

ないが、癌症状の発症を予防し得る。当業者に知られている任意の方法を利用して、対象が受ける治療/治療法が評価され得る。具体的な実施態様では、治療/治療法の有効性は、固形腫瘍における応答評価基準(「RECIST」)の公開された規則に従って評価される。具体的な実施態様では、治療/治療法の有効性は、2000年2月に公開されたRECIST規則(「RECIST1」とも呼ばれる)に従って評価される(例えば、引用によりその全体が本明細書中に組み込まれているTherasseらの文献, 2000, Journal of National Cancer Institute, 92(3): 205-216参照)。具体的な実施態様では、治療/治療法の有効性は、2009年1月に公開されたRECIST規則(「RECIST1.1」とも呼ばれる)に従って評価される(例えば、引用によりその全体が本明細書中に組み込まれているEisenhauerらの文献, 2009, European Journal of Cancer, 45:228-247参照)。具体的な実施態様では、治療/治療法の有効性は、評価時に当業者によって利用されるRECIST規則に従って評価される。具体的な実施態様では、有効性は、免疫関連のRECIST(「irRECIST」)公開規則に従って評価される(例えば、引用によりその全体が本明細書中に組み込まれているBohnsackらの文献, 2014, ESMO Abstract 4958参照)。具体的な実施態様では、有効性治療/治療法は、評価時に当業者によって利用されるirRECIST規則に従って評価される。具体的な実施態様では、有効性は、腫瘍関連血清マーカーの低下を通じて評価される。

【0157】

(5.5.1 投与量及び頻度)

癌の治療に有効である本明細書に記載のAPMV(例えば、本明細書に記載の天然のAPMV又は組換えAPMV)又はその組成物の量は、癌の性質、投与経路、対象の一般的な健康状態などに依存し、医師の判断に従って決定されるべきである。用量範囲を特定するのを助けるために、インビトロアッセイなどの標準的な臨床技術を任意選択で使用してよい。しかし、投与のための本明細書に記載のAPMV(例えば、本明細書に記載の天然の又は組換えの)の適切な用量範囲は、一般的に、約 10^2 、 5×10^2 、 10^3 、 5×10^3 、 10^4 、 5×10^4 、 10^5 、 5×10^5 、 10^6 、 5×10^6 、 10^7 、 5×10^7 、 10^8 、 5×10^8 、 1×10^9 、 5×10^9 、 1×10^{10} 、 5×10^{10} 、 1×10^{11} 、 5×10^{11} 又は 10^{12} pfu、及び最も好ましくは約 $10^4 \sim 10^{12}$ 、 $10^6 \sim 10^{12}$ 、 $10^8 \sim 10^{12}$ 、 $10^9 \sim 10^{12}$ 又は $10^9 \sim 10^{11}$ pfuであり、必要に応じて間隔をあけて1回、2回、3回、4回又はそれ以上対象に投与することができる。投与用の腫瘍溶解物ワクチンの投与範囲は、0.001mg、0.005mg、0.01mg、0.05mg、0.1mg、0.5mg、1.0mg、2.0mg、3.0mg、4.0mg、5.0mg、10.0mg、0.001mg $\sim$ 10.0mg、0.01mg $\sim$ 1.0mg、0.1mg $\sim$ 1mg、及び0.1mg $\sim$ 5.0mgを含み得、必要に応じて間隔を空けて1回、2回、3回又はそれ以上対象に投与することができる。投与のための全細胞ワクチンの投与量の範囲は、 10^2 、 5×10^2 、 10^3 、 5×10^3 、 10^4 、 5×10^4 、 10^5 、 5×10^5 、 10^6 、 5×10^6 、 10^7 、 5×10^7 、 10^8 、 5×10^8 、 1×10^9 、 5×10^9 、 1×10^{10} 、 5×10^{10} 、 1×10^{11} 、 5×10^{11} 又は 10^{12} 個の細胞を含み得、必要に応じて間隔を空けて1回、2回、3回又はそれ以上対象に投与することができる。ある実施態様では、NDVの臨床試験で現在使用されている投与量(複数可)と同様の、本明細書に記載のAPMVの投与量(複数可)が対象に投与される。

【0158】

ある実施態様では、本明細書に記載のAPMV(例えば、本明細書に記載の天然の又は組換えの)又はその組成物は、単回用量として対象に投与され、続いて1 $\sim$ 6週間、1 $\sim$ 5週間、1 $\sim$ 4週間、1 $\sim$ 3週間、1 $\sim$ 2週間後に第2の用量が投与される。これらの実施態様によれば、追加免疫接種は、2回目の接種後3 $\sim$ 6ヶ月又は6 $\sim$ 12ヶ月の間隔で対象に投与され得る。

【0159】

ある実施態様では、本明細書に記載のAPMV(例えば、本明細書に記載の天然又は組換えの)又はその組成物は、以下の節5.5.2に記載の治療法などの1以上の追加の治療法と組み合わせ対象に投与される。他の1以上の追加の治療法の投与量は、例えば、治療法、癌の性質、投与経路、対象の一般的な健康状態などを含む様々な要因に依存し、医師の判断に従って決定されるべきである。具体的な実施態様では、他の治療法の用量は、本明細書に開示される方法に従って使用される単剤として使用するための治療法に推奨される治療法の用量及び/又は投与頻度である。他の実施態様では、他の治療法の用量は、本明細書に開示される方法に従って使用される単剤として使用するための治療法に推奨されるもの

よりも低用量であり、かつ/又は治療法の投与頻度が少ない。承認された治療法の推奨用量は、医師用卓上参考書(例えば、the Physicians' Desk Referenceの第71版(2017))で見出すことができる。

【0160】

ある実施態様では、本明細書に記載のAPMV(例えば、本明細書に記載の天然のAPMV又は組換えAPMV)又はその組成物は、1以上の追加の治療法の投与と同時に対象に投与される。他の実施態様では、記載されるAPMV(例えば、本明細書に記載の天然のAPMV又は組換えAPMV)又はその組成物は、3～7日、1～6週間、1～5週間、1～4週間、2～4週間、1～3週間、又は1～2週間ごとに対象に投与され、1以上の追加の治療法(以下の節5.5.2に記載のものなど)は、3～7日、1～6週間、1～5週間、1～4週間、1～3週間、又は1～2週間ごとに投与される。

10

【0161】

(5.5.2 追加の治療法)

癌の治療のための本明細書に記載のAPMV(例えば、本明細書に記載の天然のAPMV又は組換えAPMV)又はその組成物と組み合わせて使用できる追加の治療法には、小分子、合成薬物、ペプチド(環状ペプチドを含む)、ポリペプチド、タンパク質、核酸(例えば、アンチセンスヌクレオチド配列、トリプルヘリックス、RNAi、及び生物学的に活性のあるタンパク質、ポリペプチド若しくはペプチドをコードするヌクレオチド配列を含むがこれらに限定されないDNA及びRNAヌクレオチド)、抗体、合成又は天然の無機分子、模倣剤、並びに合成又は天然の有機分子が含まれるが、これらに限定されない。具体的な実施態様では、追加の治療法は化学療法剤である。具体的な実施態様では、本明細書に記載の追加の治療法は、本明細書に記載の腫瘍溶解物又は全細胞ワクチンと組み合わせて使用され得る。

20

【0162】

いくつかの実施態様では、本明細書に記載のAPMV(例えば、本明細書に記載の天然のAPMV又は組換えAPMV)又はその組成物は、X線、ガンマ線、及び癌細胞を破壊する他の放射線源の使用を含む放射線療法と組み合わせて使用される。具体的な実施態様では、放射線療法は、外部ビーム放射線又は遠隔療法として投与され、放射線は遠隔源から向けられる。他の実施態様では、放射線療法は、放射線源が癌細胞及び/又は腫瘍塊の近くの体内に配置される内部療法又は小線源療法として投与される。

【0163】

本明細書に記載のAPMV又はその組成物と組み合わせて使用され得る抗癌剤の具体例には、ホルモン剤(例えば、アロマターゼ阻害剤、選択的エストロゲン受容体モジュレーター(SERM)、及びエストロゲン受容体拮抗薬)、化学療法剤(例えば、微小管分解阻止薬(microtubule disassembly blocker)、代謝拮抗剤、トポイソメラーゼ阻害剤、及びDNA架橋剤又は損傷剤)、抗血管新生剤(例えば、VEGF拮抗薬、受容体拮抗薬、インテグリン拮抗薬、血管標的剤(VTA)/血管破壊剤(VDA))、放射線療法、並びに従来の手術が含まれる。

30

【0164】

特定の実施態様では、本明細書に記載のAPMV(例えば、本明細書に記載の天然のAPMV又は組換えAPMV)又はその組成物は、免疫調節剤と組み合わせて使用される。具体的な実施態様では、本明細書に記載のAPMV(例えば、本明細書に記載の天然のAPMV又は組換えAPMV)又はその組成物は、例えば、T-リンパ球(例えば、CD4+又はCD8+Tリンパ球)、NK細胞及び/又は抗原提示細胞(例えば、樹状細胞又はマクロファージ)などの免疫細胞上に見られる共刺激受容体のアゴニスト又はそれらの組成物と組み合わせて使用される。共刺激受容体の具体例には、糖質コルチコイド誘発性腫瘍壊死因子受容体(GITR)、誘導性T細胞共刺激因子(ICOS又はCD278)、OX40(CD134)、CD27、CD28、4-1BB(CD137)、CD40、リンホトキシンα(LTアルファ)、LIGHT(リンホトキシン様、誘導性発現を示し、HVEMのための単純ヘルペスウイルス糖タンパク質Dと競合する、Tリンパ球によって発現される受容体)、CD226、細胞傷害性及び調節性T細胞分子(CRTAM)、デス受容体3(DR3)、リンホトキシンベータ受容体(LTBR)、膜貫通活性化因子及びCAML相互作用因子(TACI)、B細胞活性化因子受容体(BAFFR)、又はB細胞成熟タンパク質(BCMA)が含まれる。具体的な実施態様では、共刺激分子のア

40

50

ゴニストは、細胞上の受容体(例えば、GITR、ICOS、OX40、CD70、4-1BB、CD40、LIGHTなど)に結合し、1以上のシグナル伝達経路を誘発又は増強する。特定の実施態様では、共刺激受容体のアゴニストは、共刺激受容体に結合し、1以上のシグナル伝達経路を誘導若しくは増強する抗体又はリガンドである。ある実施態様では、アゴニストは、共刺激受容体とそのリガンド(複数可)との間の相互作用を促進する。ある実施態様では、共刺激受容体のアゴニストは、糖質コルチコイド誘発性腫瘍壊死因子受容体(GITR)、誘導性T細胞共刺激因子(ICOS又はCD278)、OX40 (CD134)、CD27、CD28、4-1BB(CD137)、CD40、リンホトキシンアルファ(LTアルファ)、LIGHT(リンホトキシン様、誘導性発現を示し、HVEMのための単純ヘルペスウイルス糖タンパク質Dと競合する、Tリンパ球によって発現される受容体)、CD226、細胞傷害性及び調節性T細胞分子(CRTAM)、デス受容体3(DR3)、リンホトキシンベータ受容体(LTBR)、膜貫通活性化因子及びCAML相互作用因子(TACI)、B細胞活性化因子受容体(BAFFR)、又はB細胞成熟タンパク質(BCMA)に結合する抗体(例えば、モノクローナル抗体)である。具体的な実施態様では、共刺激受容体のアゴニストは、4-1BB又はOX40に結合する抗体(例えば、モノクローナル抗体)である。

10

【0165】

具体的な実施態様では、本明細書に記載のAPMV(例えば、本明細書に記載の天然のAPMV又は組換えAPMV)又はその組成物は、例えば、T-リンパ球(例えば、CD4+又はCD8+Tリンパ球)、NK細胞及び/又は抗原提示細胞(例えば、樹状細胞又はマクロファージ)などの免疫細胞上に見られる抑制性受容体の拮抗薬又はその組成物と組み合わせて使用される。抑制性受容体の具体例には、細胞傷害性Tリンパ球関連抗原4(CTLA-4又はCD52)、プログラム細胞死タンパク質1(PD-1又はCD279)、B及びTリンパ球アテニューエータ(BTLA)、キラー細胞免疫グロブリン様受容体(KIR)、リンパ球活性化遺伝子3(LAG3)、T細胞膜タンパク質3(TIM3)、CD160、アデノシンA2a受容体(A2aR)、免疫グロブリン及びITIMドメインを有するT細胞免疫受容体(TIGIT)、白血球関連免疫グロブリン様受容体1(LAIR1)、及びCD160が含まれる。具体的な実施態様では、拮抗薬は、生物学的応答自体を誘発することなく、抑制性受容体の作用を阻害する。具体的な実施態様では、拮抗薬は、免疫細胞上の阻害性受容体に結合し、受容体の1以上のそのリガンドへの結合を阻止するか若しくは弱める抗体又はリガンドである。特定の実施態様では、抑制性受容体の拮抗薬は、抑制性受容体のリガンドに特異的に結合し、リガンドが抑制性受容体に結合して、抑制性シグナル(複数可)を伝達するのを阻止する抗体又は可溶性受容体である。抑制性受容体のリガンドの具体例には、PD-L1、PD-L2、B7-H3、B7-H4、HVEM、Gal9及びアデノシンが含まれる。抑制性受容体の具体例には、CTLA-4、PD-1、BTLA、KIR、LAG3、TIM3、及びA2aRが含まれる。

20

30

【0166】

具体的な実施態様では、抑制性受容体の拮抗薬は、抑制性受容体のリガンドに特異的に結合し、リガンドが抑制性受容体に結合して、抑制性シグナル(複数可)を伝達するのを阻止する可溶性受容体である。ある実施態様では、可溶性受容体は、抑制性受容体の断片(例えば、抑制性受容体の細胞外ドメイン)である。いくつかの実施態様では、可溶性受容体は、抑制性受容体の少なくとも一部(例えば、天然の抑制性受容体の細胞外ドメイン)、及び異種アミノ酸配列を含む融合タンパク質である。具体的な実施態様では、融合タンパク質は、抑制性受容体の少なくとも一部、及び免疫グロブリンのFc部分又はその断片を含む。具体的な実施態様では、抑制性受容体の拮抗薬は、LAG3-Ig融合タンパク質(例えば、IMP321)である。

40

【0167】

別の実施態様では、抑制性受容体の拮抗薬は、抑制性受容体のリガンド(複数可)に特異的に結合し、リガンド(複数可)が抑制性受容体に結合して、抑制性シグナル(複数可)を伝達するのを阻止する抗体である。抑制性受容体のリガンドの具体例には、PD-L1、PD-L2、B7-H3、B7-H4、HVEM、Gal9及びアデノシンが含まれる。抑制性受容体の具体例には、CTLA-4、PD-1、BTLA、KIR、LAG3、TIM3、及びA2aRが含まれる。具体的な実施態様では、拮抗薬は、PD-L1又はPD-L2に結合する抗体である。

【0168】

50

別の実施態様では、抑制性受容体の拮抗薬は、抑制性受容体に結合し、その1、2又はそれ以上のリガンドへの抑制性受容体の結合を阻止する抗体である。具体的な実施態様では、抑制性受容体への抗体の結合は、抑制性シグナル(複数可)を伝達しないか、又は抑制性シグナル(複数可)を阻止しない。抑制性受容体の具体例には、CTLA-4、PD-1、BTLA、KIR、LAG3、TIM3、及びA2aRが含まれる。抑制性受容体に対する抗体の具体例は、抗CTLA-4抗体である(Leach DRらの文献 Science 1996; 271: 1734-1736)。具体的な実施態様では、抑制性受容体の拮抗薬は、例えば、イピリムマブ又はトレメリムマブなどのCTLA-4の拮抗薬である。

【0169】

ある実施態様では、抑制性受容体の拮抗薬は、例えば、ニボルマブ(MDX-1106又はBMS-936558)、ペンブロリズマブ(MK3475)、ピドリズマブ(CT-011)、AMP-224(PD-L2融合タンパク質)、アテゾリズマブ(MPDL3280A;抗PD-L1モノクローナル抗体)、アベルマブ(抗PD-L1モノクローナル抗体)又はMDX-1105(抗PD-L1モノクローナル抗体)などのPD-1の拮抗薬である。ある実施態様では、抑制性受容体の拮抗薬は、例えば、IMP321などのLAG3の拮抗薬である。

【0170】

具体的な実施態様では、抑制性受容体の拮抗薬は、PD-1とそのリガンド(PD-L1及びPD-L2)の相互作用を阻止する抗PD-1抗体である。PD-1に結合する抗体の非限定的な例には、ペンブロリズマブ(「KEYTRUDA(登録商標)」;例えば、Hamidらの文献, N Engl J Med. 2013;369:134-44及びKEYTRUDAの完全処方情報、参照ID: 3862712参照)、ニボルマブ(「OPDIVO(登録商標)」;例えば、Topalianらの文献, N Engl J Med. 2012;366:2443-54及びOPDIVO(ニボルマブ)の完全処方情報、参照ID: 3677021)、及びMEDI0680(「AMP-514」とも呼ばれる;例えば、Hamidらの文献, Ann Oncol. 2016;27(suppl_6):1050PD参照)が含まれる。具体的な実施態様では、抑制性受容体の拮抗薬は、抗PD1抗体(例えば、ペンブロリズマブ)である。

【0171】

具体的な実施態様では、本明細書に記載のAPMV(例えば、本明細書に記載の天然のAPMV又は組換えAPMV)又はその組成物は、チェックポイント阻害剤と組み合わせて使用される。具体的な実施態様では、チェックポイント阻害剤は、PD-1、CTLA-4、LAG-3、又はTIM-3などのT細胞上に見られる抑制性受容体に結合する抗体であり得る。別の実施態様では、チェックポイント阻害剤は、PD-1、CTLA-4、LAG-3、又はTIM-3などのT細胞上に見られる抑制性受容体に結合し、そのリガンド(複数可)への抑制性受容体の結合を阻止する抗体であり得る。

【0172】

具体的な実施態様では、本明細書に記載のAPMV(例えば、本明細書に記載の天然のAPMV又は組換えAPMV)又はその組成物は、PD1が本明細書に記載の又は当業者に知られているものなどのそのリガンド(複数可)(例えば、PD-L1、PD-L2、又はその両方)に結合するのを阻止する抗PD1抗体又はその組成物と組み合わせて使用される。具体的な実施態様では、抗体はモノクローナル抗体である。

【0173】

具体的な実施態様では、本明細書に記載のAPMV(例えば、本明細書に記載の天然のAPMV又は組換えAPMV)又はその組成物は、抗PD-L1抗体(例えば、本明細書に記載の又は当業者に知られている抗PD-L1抗体)又はその組成物と組み合わせて使用される。具体的な実施態様では、抗体はモノクローナル抗体である。

【0174】

具体的な実施態様では、本明細書に記載のAPMV(例えば、本明細書に記載の天然のAPMV又は組換えAPMV)又はその組成物は、抗PD-L2抗体(例えば、本明細書に記載の又は当業者に知られている抗PD-L2抗体)又はその組成物と組み合わせて使用される。具体的な実施態様では、抗体はモノクローナル抗体である。

【0175】

具体的な実施態様では、本明細書に記載のAPMV(例えば、本明細書に記載の天然のAPMV又は組換えAPMV)又はその組成物は、RIG-1アゴニスト(例えば、ポリdA-dT(別名、ポリ(デオキシアデニル酸-デオキシチミジル酸ナトリウム塩)又はその組成物と組み合わせて使用される。別の具体的な実施態様では、本明細書に記載のAPMV(例えば、本明細書に記載の天然のAPMV又は組換えAPMV)又はその組成物は、MDA-5アゴニスト又はその組成物と組み合わせて使用される。別の具体的な実施態様では、本明細書に記載のAPMV(例えば、本明細書に記載の天然のAPMV又は組換えAPMV)又はその組成物は、NOD1/NOD2アゴニスト(例えば、MurNAc-L-Ala- γ -D-Glu-mDAP)又はその組成物と組み合わせて使用される。

【0176】

具体的な実施態様では、本明細書に記載のAPMV(例えば、本明細書に記載の天然のAPMV又は組換えAPMV)又はその組成物は、化学療法剤又はその組成物と組み合わせて使用される。いくつかの実施態様では、本明細書に記載のAPMV(例えば、本明細書に記載の天然のAPMV又は組換えAPMV)又はその組成物は、抗腫瘍剤(複数可)、アルキル化剤(複数可)、代謝拮抗薬(複数可)、植物由来の抗腫瘍剤(複数可)、ホルモン療法剤(複数可)、トポイソメラーゼ阻害剤(複数可)、カンプトテシン誘導体(複数可)、キナーゼ阻害剤(複数可)、標的薬(複数可)、抗体(複数可)、インターフェロン(複数可)又は生物学的応答修飾因子、又は前述の1以上の組み合わせと組み合わせて使用される。アルキル化剤には、例えば、ナイトロジェンマスタードN-オキシド、シクロホスファミド、イホスファミド、チオテパ、ラムスチン、ニムスチン、テモゾロミド、アルトレタミン、アバジクオン、プロスタリシン、ベンダムスチン、カルムスチン、エストラムスチン、フォテムスチン、グルホスファミド、イホスファミド、マフォスファミド、ベンダムスチン及びミトラクトール;並びに、例えば、シスプラチン、カルボプラチン、エプタプラチン、ロバプラチン、ネダプラチン、オキサリプラチン又はサトラプラチンなどの白金配位アルキル化化合物が含まれる。代謝拮抗薬には、例えば、メトトレキサート、6-メルカプトプリンリボシド、メルカプトプリン、5-フルオロウラシル、ロイコボリン、テガフル、ドキシフルリジン、カルモフル、シタラビン、シタラビンオクホスフェート、エノシタビン、ゲムシタビン、フルダラビン、5-アザシチジン、カペシタビン、クラドリビン、クロファラビン、デシタビン、エフロルニチン、エチニルシチジン、シトシンアラビノシド、ヒドロキシ尿素、メルファラン、ネララビン、ノラトレキシド、オクホスファイト、ペメトレキセドニナトリウム(disodium premetrexed)、ペントスタチン、ペリトレキソール、ラルチトレキセド、トリアピン、トリメトレキサート、ビダラビン、ビンクリスチン及びビンORELビンが含まれる。ホルモン療法剤には、例えば、エキセメスタン、ルプロン、アナストロゾール、ドキシセルカルシフェロール、ファドロゾール、フォルメスタン、11 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ1阻害剤、17-アルファヒドロキシラーゼ/酢酸アビラテロンなどの17,20リアーゼ阻害剤、ベアフィナ(フィナスチリド)及びエプリステリドなどの5-アルファレダクターゼ阻害剤、クエン酸タモキシフェン及びフルベストラントなどの抗エストロゲン、トレルスター、トレミフェン、ラロキシフェン、ラソフォキシフェン、レトロゾール、又はビカルタミド、フルタミド、ミフェプリストン、ニルタミド、カソデックスなどの抗アンドロゲン、又は抗プロゲステロン及びそれらの組み合わせが含まれる。

【0177】

植物由来の抗腫瘍物質には、例えば、有糸分裂阻害剤、例えば、サゴピロン、イクサベピロン又はエポチロンBなどのエポチロン、ビンブラスチン、ビンフルニン、ドセタキセル及びパクリタキセルから選択されるものが含まれる。細胞傷害性トポイソメラーゼ阻害剤には、例えば、アクリラルビシン、アモナフィド、ペロテカン、カンプトテシン、10-ヒドロキシカンプトテシン、9-アミノカンプトテシン、ジフロモテカン、イリノテカン(カンプトサル)、エドテカン(edotecahn)、エピルビシン(エレンス)、エトポシド、エキサテカン、ギマテカン、ラルトテカン、ミトキサントロン、ルビテカン、ソブゾキサン、タフルポシド、及びトポテカン、及びそれらの組み合わせが含まれる。

【0178】

具体的な実施態様では、本明細書に記載のAPMV(例えば、本明細書に記載の天然のAPMV

10

20

30

40

50

又は組換えAPMV)又はその組成物は、インターフェロン(複数可)又はその組成物と組み合わせて使用される。インターフェロンには、例えば、インターフェロンアルファ、インターフェロンアルファ-2a、インターフェロンアルファ-2b、インターフェロンベータ、インターフェロンガンマ-1a、及びインターフェロンガンマ-1bが含まれる。いくつかの実施態様では、本明細書に記載のAPMV(例えば、本明細書に記載の天然のAPMV又は組換えAPMV)又はその組成物は、L19-IL2又は他のL19誘導体、フィルグラスチム、レンチナン、シゾフィラン、TheraCys、ウベニメクス、アルデスロイキン、アレムツズマブ、BAM-002、ダカルバジン、ダクリズマブ、デニロイキン、ゲムツズマブオゾガマイシン、イブリットモマブ、イミキモド、レノグラスチム、レンチナン、黒色腫ワクチン(Corixa)、モルグラモスチム、サルグラモスチム、タソネルミン、テクロイキン、チマラシン、トシツモマブ、ビムリジン、エブラツズマブ、ミツモマブ、オレゴボマブ、ペムツモマブ、又はプロベンジと組み合わせて使用される。

10

【0179】

いくつかの実施態様では、本明細書に記載のAPMV(例えば、本明細書に記載の天然のAPMV又は組換えAPMV)又はその組成物は、生物の防御機構、又は抗腫瘍活性を有するように指示する組織細胞の生存、成長、若しくは分化などの生物応答を改変する薬剤である生物応答修飾因子(複数可)と組み合わせて使用される。具体的な実施態様では、本明細書に記載のAPMV(例えば、本明細書に記載の天然の又は組換えの)又はその組成物は、クレスチン、レンチナン、シゾフィラン、ピシバニール、プロミューン又はウベニメクスなどの生物応答修飾因子と組み合わせて使用される。

20

【0180】

具体的な実施態様では、本明細書に記載のAPMV(例えば、本明細書に記載の天然のAPMV又は組換えAPMV)又はその組成物は、YM155、AMG 655、AP02L/TRAIL、又はCHR-2797などのアポトーシス促進剤(複数可)と組み合わせて使用される。別の具体的な実施態様では、本明細書に記載のAPMV(例えば、本明細書に記載の天然のAPMV又は組換えAPMV)又はその組成物は、例えば、アシトレチン、アフリベルセプト、アンギオスタチン、アブリジン、アセントール、アキシチニブ、レセンチン、ベバシズマブ、プリバニブアラニナト、シレンギチド、コンプレタスタチン、DAST、エンドスタチン、フェンレチニド、ハロフジノン、パゾパニブ、ラニビズマブ、レビマスタット、リムバブ、レブリミド、ソラフェニブ、バタラニブ、スクアラミン、スニチニブ、テラチニブ、サリドマイド、ウクライン、又はビタキシニンなどの抗血管新生化合物と組み合わせて使用される。

30

【0181】

具体的な実施態様では、本明細書に記載のAPMV(例えば、本明細書に記載の天然のAPMV又は組換えAPMV)又はその組成物は、例えば、シスプラチン、カルボプラチン、ネダプラチン、サトラプラチン又はオキサリプラチンなどの白金配位化合物と組み合わせて使用される。別の具体的な実施態様では、本明細書に記載のAPMV(例えば、本明細書に記載の天然のAPMV又は組換えAPMV)又はその組成物は、例えば、カンプトテシン、10-ヒドロキシカンプトテシン、9-アミノカンプトテシン、イリノテカン、エドテカリン、又はトポテカンなどのカンプトテシン誘導体(複数可)と組み合わせて使用される。

【0182】

具体的な実施態様では、本明細書に記載のAPMV(例えば、本明細書に記載の天然のAPMV又は組換えAPMV)又はその組成物は、トラスツズマブ、セツキシマブ、ベバシズマブ、リツキシマブ、チシリムマブ、イピリムマブ、ルミリキシマブ、カツマキシマブ、アタシセプト、オレゴボマブ、又はアレムツズマブと組み合わせて使用される。別の具体的な実施態様では、本明細書に記載のAPMV(例えば、本明細書に記載の天然のAPMV又は組換えAPMV)又はその組成物は、例えば、ソラフェニブ、DAST、ベバシズマブ、スニチニブ、レセンチン、アキシチニブ、アフリベルセプト、テラチニブ、プリバニブアラニネート、バタラニブ、パゾパニブ又はラニビズマブなどのVEGF阻害剤(複数可)と組み合わせて使用される。

40

【0183】

具体的な実施態様では、本明細書に記載のAPMV(例えば、本明細書に記載の天然のAPMV

50

又は組換えAPMV)又はその組成物は、例えば、セツキシマブ、パニツムマブ、ベクティビックス、ゲフィチニブ、エルロチニブ、又はザクチマなどのEGFR(HER1)阻害剤(複数可)と組み合わせて使用される。具体的な実施態様では、本明細書に記載のAPMV(例えば、自然に本明細書に記載の発生又は組換えAPMV)又はその組成物は、例えば、ラパチニブ、トラツズマブ、又はペルツズマブなどのHER2阻害剤(複数可)と組み合わせて使用される。

【0184】

具体的な実施態様では、本明細書に記載のAPMV(例えば、本明細書に記載の天然のAPMV又は組換えAPMV)又はその組成物は、例えば、テムシロリムス、シロリムス/ラパマイシン、又はエベロリムスなどのmTOR阻害剤(複数可)と組み合わせて使用される。別の具体的な実施態様では、本明細書に記載のAPMV(例えば、本明細書に記載の天然のAPMV又は組換えAPMV)又はその組成物は、cMet阻害剤(複数可)と組み合わせて使用される。別の具体的な実施態様では、本明細書に記載のAPMV(例えば、本明細書に記載の天然のAPMV又は組換えAPMV)又はその組成物は、PI3K阻害剤(複数可)及びAKT阻害剤(複数可)と組み合わせて使用される。具体的な実施態様では、本明細書に記載のAPMV(例えば、本明細書に記載の天然のAPMV又は組換えAPMV)又はその組成物は、ロスコビチン又はフラボピリドールなどのCDK阻害剤(複数可)と組み合わせて使用される。

【0185】

具体的な実施態様では、本明細書に記載のAPMV(例えば、本明細書に記載の天然のAPMV又は組換えAPMV)又はその組成物は、紡錘体アセンブリチェックポイント阻害剤(複数可)、標的化抗有糸分裂薬、又はその両方と組み合わせて使用される。標的化抗有糸分裂薬の例は、PLK阻害剤及びヘスペラジンなどのオーロラ阻害剤、チェックポイントキナーゼ阻害剤、及びKSP阻害剤である。

【0186】

具体的な実施態様では、本明細書に記載のAPMV(例えば、本明細書に記載の天然のAPMV又は組換えAPMV)又はその組成物は、例えば、パノビノスタット、ボリノスタット、MS275、ベリノスタット又はLBH589などのHDAC阻害剤(複数可)と組み合わせて使用される。別の具体的な実施態様では、本明細書に記載のAPMV(例えば、本明細書に記載の天然のAPMV又は組換えAPMV)又はその組成物は、HSP90阻害剤(複数可)、HSP70阻害剤(複数可)、又はその両方と組み合わせて使用される。

【0187】

具体的な実施態様では、本明細書に記載のAPMV(例えば、本明細書に記載の天然のAPMV又は組換えAPMV)又はその組成物は、例えば、ボルテゾミブ又はカルフィルゾミブなどのプロテアソーム阻害剤(複数可)と組み合わせて使用される。別の具体的な実施態様では、本明細書に記載のAPMV(例えば、本明細書に記載の天然のAPMV又は組換えAPMV)又はその組成物は、例えば、MEK阻害剤(複数可)などのセリン/スレオニンキナーゼ阻害剤(複数可)又はソラフェニブなどのRaf阻害剤(複数可)と組み合わせて使用される。具体的な実施態様では、本明細書に記載のAPMV(例えば、本明細書に記載の天然のAPMV又は組換えAPMV)又はその組成物は、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤(複数可)、例えば、チピファルニブと組み合わせて使用される。

【0188】

具体的な実施態様では、本明細書に記載のAPMV(例えば、本明細書に記載の天然のAPMV又は組換えAPMV)又はその組成物は、例えば、ダサチニブ、ニロチニブ(Nilotibib)、DAST、ボスチニブ、ソラフェニブ、ベバシズマブ、スニチニブ、AZD2171、アキシチニブ、アフリベルセプト、テラチニブ、メシル酸イマチニブ、アラニン酸ブリバニブ、パゾパニブ、ラニビズマブ、バタラニブ、セツキシマブ、パニツムマブ、ベクティビックス、ゲフィチニブ、エルロチニブ、ラパチニブ、トラツズマブ、ペルツズマブ又はc-Kit阻害剤(複数可)などのチロシンキナーゼ阻害剤(複数可)と組み合わせて使用される。別の具体的な実施態様では、本明細書に記載のAPMV(例えば、本明細書に記載の天然のAPMV又は組換えAPMV)又はその組成物は、オパトクラックス、オブリメルセンナトリウム及びゴシポールなどのビタミンD受容体アゴニスト(複数可)又はBcl-2タンパク質阻害剤(複数可)と組み合わせ

て使用される。

【0189】

具体的な実施態様では、本明細書に記載のAPMV(例えば、本明細書に記載の天然のAPMV又は組換えAPMV)又はその組成物は、例えば、リツキシマブなどの分化の20種の受容体拮抗薬(複数可)のクラスターと組み合わせて使用される。別の具体的な実施態様では、本明細書に記載のAPMV(例えば、本明細書に記載の天然のAPMV又は組換えAPMV)又はその組成物は、例えば、ゲムシタビンなどのリボヌクレオチドレダクターゼ阻害剤(複数可)と組み合わせて使用される。別の具体的な実施態様では、本明細書に記載のAPMV(例えば、本明細書に記載の天然のAPMV又は組換えAPMV)又はその組成物は、例えば、カンプトサル(イリノテカン)又はドキソルビシンなどのトポイソメラーゼI及びII阻害剤と組み合わせて使用される。

10

【0190】

具体的な実施態様では、本明細書に記載のAPMV(例えば、本明細書に記載の天然のAPMV又は組換えAPMV)又はその組成物は、例えば、マバツムマブなどの腫瘍壊死アポトーシス誘導リガンド受容体1アゴニスト(複数可)と組み合わせて使用される。別の具体的な実施態様では、本明細書に記載のAPMV(例えば、本明細書に記載の天然のAPMV又は組換えAPMV)又はその組成物は、例えば、rEV598、キサリプロデン、パロノセトロン塩酸塩、グラニセトロン、ジンドル、パロノセトロン塩酸塩又はAB-1001などの5-ヒドロキシトリプタミン受容体拮抗薬(複数可)と組み合わせて使用される。

【0191】

具体的な実施態様では、本明細書に記載のAPMV(例えば、本明細書に記載の天然のAPMV又は組換えAPMV)又はその組成物は、例えば、E7820、JSM 6425、ボロキシマブ又はエンドスタチンなどのアルファ-5ベータ-1インテグリン阻害剤などのインテグリン阻害剤(複数可)と組み合わせて使用される。具体的な実施態様では、本明細書に記載のAPMV(例えば、本明細書に記載の天然のAPMV又は組換えAPMV)又はその組成物は、例えば、デカン酸ナンドロロン、フルオキシメステロン、フルオキシメステロン、アンドロイド、プロストエイド(Prost-aid)、アンドロムスチン、ビカルタミド、フルタミド、アポ-シプロテロン、アポ-フルタミド、酢酸クロルマジノン、ビカルタミド、アンドロクール、タビ、酢酸シプロテロン、シプロテロン錠、又はニルタミドなどのアンドロゲン受容体拮抗薬(複数可)と組み合わせて使用される。別の具体的な実施態様では、本明細書に記載のAPMV(例えば、本明細書に記載の天然のAPMV又は組換えAPMV)又はその組成物は、例えば、アナストロゾール、レトロゾール、テストトラクトン、エキセメスタン、アミノグルテチミド又はフォルメスタンなどのアロマターゼ阻害剤(複数可)と組み合わせて使用される。別の具体的な実施態様では、本明細書に記載のAPMV(例えば、本明細書に記載の天然のAPMV又は組換えAPMV)又はその組成物は、マトリックスメタロプロテインナーゼ阻害剤(複数可)と組み合わせて使用される。別の具体的な実施態様では、本明細書に記載のAPMV(例えば、本明細書に記載の天然のAPMV又は組換えAPMV)又はその組成物は、例えば、アリトレチノイン、アンプリゲン、アトラセンタンベキサロテン、ボルテゾミブ、ボセンタン、カルシトリオール、エキシスリンド、フィナステリド、フォテムスチン、イバンドロン酸、ミルテフォシン、ミトキサントロン、1-アスパラギナーゼ、プロカルバジン、ダカルバジン、ヒドロキシカルバミド、ヒドロキシカルバミド、ペグアスパラガーゼ、ペントスタチン、タザロテン、ベルケイド、硝酸ガリウム、カンフォスファミドダリナパルシン(Canfosfamide darinaparsin)又はトレチノインと組み合わせて使用される。

20

30

40

【0192】

現在利用可能な癌の治療法及びそれらの投与量、投与経路、及び推奨される使用法は、当技術分野で知られており、医師用卓上参考書(第71版(2017)などの文献に記載されている。

【0193】

(5.5.3 患者集団)

いくつかの実施態様では、本明細書に記載のAPMV(例えば、本明細書に記載の天然のAPM

50

V又は組換えAPMV)又はその組成物、又は本明細書に記載の併用療法は、癌を患う対象に投与される。他の実施態様では、本明細書に記載のAPMV(例えば、本明細書に記載の天然のAPMV又は組換えAPMV)又はその組成物、又は本明細書に記載の併用療法は、癌にかかりやすい又は敏感な対象に投与される。いくつかの実施態様では、本明細書に記載のAPMV(例えば、本明細書に記載の天然のAPMV又は組換えAPMV)又はその組成物、又は本明細書に記載の併用療法は、癌と診断された対象に投与される。癌の種類の具体例が、本明細書に記載されている(例えば、節5.5.4及び節6参照)。一実施態様では、対象は転移性癌を有する。別の実施態様では、対象は、ステージ1、ステージ2、ステージ3、又はステージ4の癌を有する。別の実施態様では、対象は寛解状態にある。さらに別の実施態様では、対象は癌の再発を有する。

10

【0194】

ある実施態様では、本明細書に記載のAPMV(例えば、本明細書に記載の天然のAPMV又は組換えAPMV)又はその組成物、又は本明細書に記載の併用療法は、0～6ヶ月齢、6～12ヶ月齢、6～18ヶ月齢、18～36ヶ月齢、1～5歳、5～10歳、10～15歳、15～20歳、20～25歳、25～30歳、30～35歳、35～40歳、40～45歳、45～50歳、50～55歳、55～60歳、60～65歳、65～70歳、70～75歳、75～80歳、80～85歳、85～90歳、90～95歳又は95～100歳であるヒトに投与される。いくつかの実施態様では、本明細書に記載のAPMV(例えば、本明細書に記載の天然のAPMV又は組換えAPMV)又はその組成物、又は本明細書に記載の併用療法は、ヒトの乳児に投与される。他の実施態様では、本明細書に記載のAPMV(例えば、本明細書に記載の天然のAPMV又は組換えAPMV)又はその組成物、又は本明細書に記載の併用療法は、ヒト幼児に投与される。他の実施態様では、本明細書に記載のAPMV(例えば、本明細書に記載の天然のAPMV又は組換えAPMV)又はその組成物、又は本明細書に記載の併用療法は、ヒトの子供に投与される。他の実施態様では、本明細書に記載のAPMV(例えば、本明細書に記載の天然のAPMV又は組換えAPMV)又はその組成物、又は本明細書に記載の併用療法は、高齡のヒトに投与される。

20

【0195】

ある実施態様では、本明細書に記載のAPMV(例えば、本明細書に記載の天然のAPMV又は組換えAPMV)又はその組成物、又は本明細書に記載の併用療法は、免疫不全状態若しくは免疫抑制状態にあるか、又は免疫不全若しくは免疫抑制になる危険性のある対象に投与される。ある実施態様では、本明細書に記載のAPMV(例えば、本明細書に記載の天然のAPMV又は組換えAPMV)又はその組成物、又は本明細書に記載の併用療法は、免疫抑制療法を受けている又は免疫抑制療法から回復している対象に投与される。ある実施態様では、本明細書に記載のAPMV(例えば、本明細書に記載の天然のAPMV又は組換えAPMV)又はその組成物、又は本明細書に記載の併用療法は、癌を有するか、又は癌になるリスクがある対象に投与される。ある実施態様では、対象は、外科手術、化学療法及び/又は放射線療法を受けているか、又は受ける予定でいるか、又は受けたことがある。ある実施態様では、患者は、腫瘍又は新生物を除去するための手術を受けたことがある。具体的な実施態様では、患者は、腫瘍又は新生物を除去するための手術後に、本明細書に記載のAPMV(例えば、本明細書に記載の天然のAPMV又は組換えAPMV)又はその組成物、又は本明細書に記載の併用療法を投与される。他の実施態様では、患者は、腫瘍又は新生物を除去するための手術を受ける前に、本明細書に記載のAPMV(例えば、本明細書に記載の天然のAPMV又は組換えAPMV)又はその組成物、又は本明細書に記載の併用療法を投与される。ある実施態様では、本明細書に記載のAPMV(例えば、本明細書に記載の天然のAPMV又は組換えAPMV)又はその組成物、又は本明細書に記載の併用療法は、組織移植、臓器移植若しくは輸血をしている、する予定である、又はしたことがある対象に投与される。

30

40

【0196】

いくつかの実施態様では、本明細書に記載のAPMV(例えば、本明細書に記載の天然のAPMV又は組換えAPMV)又はその組成物、又は本明細書に記載の併用療法は、APMV若しくはその

50

組成物以外の治療法、又は併用療法に不応性であることが証明されたが、これらの療法にはもはや含まれていない患者に投与される。具体的な実施態様では、本明細書に記載のAPMV(例えば、本明細書に記載の天然のAPMV又は組換えAPMV)又はその組成物、又は本明細書に記載の併用療法は、化学療法に抵抗性であることが証明された患者に投与される。癌が難治性であるかどうかの決定は、当技術分野で知られている任意の方法によって行うことができる。ある実施態様では、難治性の患者は、標準的な治療に難治性の患者である。いくつかの実施態様では、癌を有する患者は、最初は治療法に応答するが、その後、難治性になる。

【0197】

(5.5.4 癌の種類)

本明細書に記載の方法に従って治療することができる癌の具体例には、黒色腫、白血病、リンパ腫、多発性骨髄腫、肉腫、及び癌腫が含まれるが、これらに限定されない。一実施態様では、本明細書に記載の方法に従って治療される癌は、急性白血病、急性リンパ性白血病などの白血病、骨髄芽球性、前骨髄球性、骨髄単球性、単球性、赤芽球性白血病、及び骨髄異形成症候群などの急性骨髄性白血病である。別の実施態様では、本明細書に記載の方法に従って治療される癌は、慢性骨髄性(顆粒球性)白血病、慢性リンパ性白血病、及び有毛細胞白血病などの慢性白血病である。別の実施態様では、本明細書に記載の方法に従って治療される癌は、ホジキン病及び非ホジキン病などのリンパ腫である。別の実施態様では、本明細書に記載の方法に従って治療される癌は、くすぶり型多発性骨髄腫、非分泌型骨髄腫、骨硬化性骨髄腫、孤立性形質細胞腫及び髓外形質細胞腫などの多発性骨髄腫である。別の実施態様では、本明細書に記載の方法に従って治療される癌は、重要性が不明のワルデンストレームマクログロブリン血症単クローン性免疫グロブリン血症、良性単クローン性免疫グロブリン血症、ウィルムス腫瘍、又は重鎖疾患である。

【0198】

一実施態様では、本明細書に記載の方法に従って治療される癌は、骨癌、脳癌、乳癌、副腎癌、甲状腺癌、膵臓癌、下垂体癌、眼癌、腔癌、外陰癌、子宮頸癌、子宮癌、卵巣癌、食道癌、胃癌、結腸癌、直腸癌、肝臓癌、胆嚢癌、肺癌、精巣癌、前立腺癌、陰茎癌、口腔癌、基底癌、唾液腺癌、咽頭癌、皮膚癌、腎臓癌、又は膀胱癌である。別の実施態様では、本明細書に記載の方法に従って治療される癌は、脳癌、乳癌、肺癌、結腸直腸癌、肝臓癌、腎臓癌、又は皮膚癌である。

【0199】

別の実施態様では、本明細書に記載の方法に従って治療される癌は、骨肉腫(bone sarcoma)、骨肉腫(osteosarcoma)、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性巨細胞腫、骨線維肉腫、脊索腫、骨膜肉腫、軟部肉腫、血管肉腫(angiosarcoma)(血管肉腫(hemangiosarcoma))、線維肉腫、カポシ肉腫、平滑筋肉腫、脂肪肉腫、リンパ管肉腫、神経鞘腫、横紋筋肉腫、又は滑膜肉腫などの骨及び結合組織の肉腫である。別の実施態様では、本明細書に記載の方法に従って治療される癌は、神経膠腫、星状細胞腫、脳幹神経膠腫、上衣腫、乏突起膠腫、非神経膠腫、多形性膠芽腫、聴神経膠腫、頭蓋咽頭腫、髓芽腫、髓膜腫、松果体細胞腫、松果体芽細胞腫、又は原発性脳リンパ腫などの脳腫瘍である。別の実施態様では、本明細書に記載の方法に従って治療される癌は、トリプルネガティブ乳癌、ER+/HER2-乳癌、乳管癌、腺癌、小葉(癌細胞)癌、乳管癌、髓質乳癌、粘液性乳癌、尿細管乳癌、乳頭乳癌、パジェット病、又は炎症性乳癌などの乳癌である。別の実施態様では、本明細書に記載の方法に従って治療される癌は、褐色細胞腫又は副腎皮質癌などの副腎癌である。別の実施態様では、本明細書に記載の方法に従って治療される癌は、乳頭癌又は濾胞性甲状腺癌、髓様甲状腺癌又は組織非形成性甲状腺癌などの甲状腺癌である。別の実施態様では、本明細書に記載の方法に従って治療される癌は、インスリノーマ、ガストリノーマ、グルカゴノーマ、ビポマ、ソマトスタチン分泌腫瘍、又はカルチノイド又は膵島細胞腫瘍などの膵臓癌である。別の実施態様では、本明細書に記載の方法に従って治療される癌は、クッシング病、プロラクチン分泌腫瘍、末端肥大症、又は尿崩症などの下垂体癌である。別の実施態様では、本明細書に記載の方法に従って治療される癌は、虹彩黒色腫などの眼黒

色腫、脈絡膜黒色腫、毛様体黒色腫、又は網膜芽細胞腫などの眼の癌である。別の実施態様では、本明細書に記載の方法に従って治療される癌は、扁平上皮癌、腺癌、又は黒色腫などの腔癌である。別の実施態様では、本明細書に記載の方法に従って治療される癌は、扁平上皮癌、黒色腫、腺癌、基底細胞癌、肉腫、又はパジェット病などの外陰癌である。別の実施態様では、本明細書に記載の方法に従って治療される癌は、扁平上皮癌又は腺癌などの子宮頸癌である。別の実施態様では、本明細書に記載の方法に従って治療される癌は、子宮内膜癌又は子宮肉腫などの子宮癌である。

【0200】

別の実施態様では、本明細書に記載の方法に従って治療される癌は、卵巣上皮癌、境界腫瘍、胚細胞腫瘍、又は間質腫瘍などの卵巣癌である。別の実施態様では、本明細書に記載の方法に従って治療される癌は、扁平上皮癌、腺癌、腺様嚢胞癌、粘表皮癌、腺扁平上皮癌、肉腫、黒色腫、プラカンサー細胞腫(placancercytoma)、疣贅癌、又は燕麦細胞(癌細胞)癌などの食道癌である。別の実施態様では、本明細書に記載の方法に従って治療される癌は、腺癌、真菌性(fungating)(ポリープ状)、潰瘍性、表在拡大性、びまん性拡散性、悪性のリンパ腫、脂肪肉腫、線維肉腫、又は癌肉腫などの胃癌である。別の実施態様では、本明細書に記載の方法に従って治療される癌は、肝細胞癌又は肝芽腫などの肝臓癌である。別の実施態様では、本明細書に記載の方法に従って治療される癌は、腺癌などの胆嚢癌である。別の実施態様では、本明細書に記載の方法に従って治療される癌は、乳頭状、結節状、又はびまん性などの胆管細胞癌である。別の実施態様では、本明細書に記載の方法に従って治療される癌は、非小細胞肺癌、扁平上皮癌(類表皮癌)、腺癌、大細胞癌又は癌細胞肺癌などの肺癌である。別の実施態様では、本明細書に記載の方法に従って治療される癌は、胚性腫瘍、セミノーマ、未分化の、古典的(典型的)、精母細胞性、非セミノーマ、胚性の癌腫、奇形腫癌腫、又は絨毛癌(卵黄嚢腫瘍)などの精巣癌である。別の実施態様では、本明細書に記載の方法に従って治療される癌は、前立腺上皮内腫瘍、腺癌、平滑筋肉腫、又は横紋筋肉腫などの前立腺癌である。別の実施態様では、本明細書に記載の方法に従って治療される癌は、ペナル(penal)癌である。別の実施態様では、本明細書に記載の方法に従って治療される癌は、扁平上皮癌などの口腔癌である。別の実施態様では、本明細書に記載の方法に従って治療される癌は、腺癌、粘表皮癌、又は腺様嚢胞癌などの唾液腺癌である。別の実施態様では、本明細書に記載の方法に従って治療される癌は、扁平上皮癌又は疣贅などの咽頭癌である。別の実施態様では、本明細書に記載の方法に従って治療される癌は、基底細胞癌、扁平上皮癌及び黒色腫、表在性拡散黒色腫、結節型黒色腫、悪性黒子由来黒色腫、又は末端黒子型黒色腫などの皮膚癌である。別の実施態様では、本明細書に記載の方法に従って治療される癌は、腎細胞癌、腺癌、副腎腫、線維肉腫、又は移行上皮癌(腎盂及び/又は子宮)などの腎臓癌である。別の実施態様では、本明細書に記載の方法に従って治療される癌は、移行上皮癌、扁平上皮癌、腺癌、又は癌肉腫などの膀胱癌である。

【0201】

具体的な実施態様では、本明細書に記載の方法に従って治療される癌は黒色腫である。別の具体的な実施態様では、本明細書に記載の方法に従って治療される癌は、肺癌である。別の具体的な実施態様では、本明細書に記載の方法に従って治療される癌は、結腸直腸癌である。具体的な実施態様では、本明細書に記載の方法に従って治療される癌は、黒色腫、非小細胞肺癌、頭頸部扁平上皮癌、古典的ホジキンリンパ腫、原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫、尿路上皮癌、高頻度マイクロサテライト不安定性癌、胃癌、又は子宮頸癌である。

【0202】

具体的な実施態様では、本明細書に記載のAPMV又はその組成物、又は本明細書に記載の併用療法は、以下のもの:膀胱、乳房、結腸、腎臓、肝臓、肺、卵巣、脾臓、胃、子宮頸部、甲状腺及び皮膚の癌;扁平上皮癌;白血病、急性リンパ性白血病、急性リンパ芽球性白血病、B細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫、パーキットリンパ腫を含むリンパ系の造血器腫瘍;急性及び慢性骨髄性白血病並びに前骨髄球性白血病を含む骨髄系の造血腫瘍;線維肉腫及

10

20

30

40

50

び横紋筋肉腫を含む間葉起源の腫瘍;黒色腫、セミノーマ、奇形腫、神経芽細胞腫及び神経膠腫を含む他の腫瘍;星状細胞腫、神経芽細胞腫、神経膠腫、及びシュワン細胞腫を含む中枢並びに末梢神経系の腫瘍;線維肉腫、横紋筋肉腫、及び骨肉腫を含む間葉起源の腫瘍;黒色腫、色素性乾皮症、ケラトアカントーマ、セミノーマ、甲状腺濾胞癌及び奇形腫を含む他の腫瘍を含む(がこれらに限定されない)様々な癌及び異常増殖性疾患の治療に有用である。

【0203】

いくつかの実施態様では、アポトーシス異常に関連付けられる癌は、本明細書に記載の方法に従って治療される。そのような癌には、濾胞性リンパ腫、p53変異を伴う癌腫、乳房、前立腺及び卵巣のホルモン依存性腫瘍、並びに家族性大腸腺腫症などの前癌病変、並びに骨髄異形成症候群が含まれ得るが、これらに限定されない。具体的な実施態様では、悪性腫瘍若しくは増殖異常変化(化生及び異形成など)、又は皮膚、肺、肝臓、骨、脳、胃、結腸、乳房、前立腺、膀胱、腎臓、膵臓、卵巣、子宮の過剰増殖性障害又は任意の前述の組み合わせは、本明細書に記載の方法に従って治療される。他の具体的な実施態様では、肉腫又は黒色腫は、本明細書に記載の方法に従って治療される。

【0204】

具体的な実施態様では、本明細書に記載の方法に従って治療される癌は、白血病、リンパ腫又は骨髄腫(例えば、多発性骨髄腫)である。本明細書に記載の方法に従って治療することができる白血病及び他の血液由来の癌の具体例には、急性リンパ芽球性白血病「ALL」、急性リンパ芽球性B細胞白血病、急性リンパ芽球性T細胞白血病、急性骨髄芽球性白血病「AML」、急性前骨髄球性白血病「APL」、急性単芽球性白血病、急性赤白血病性白血病、急性巨核芽球性白血病、急性骨髄単球性白血病、急性非リンパ球性白血病、急性未分化白血病、慢性骨髄性白血病「CML」、慢性リンパ性白血病「CLL」、及び有毛細胞白血病が含まれるが、これらに限定されない。

【0205】

本明細書に記載の方法に従って治療することができるリンパ腫の具体例には、ホジキン病、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫などの非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫、ワルデンストレームマクログロブリン血症、重鎖病、及び真性多血症が含まれるが、これらに限定されない。

【0206】

別の実施態様では、本明細書に記載の方法に従って治療されている癌は、固形腫瘍である。本明細書に記載の方法に従って治療することができる固形腫瘍の例には、線維肉腫、粘液肉腫、脂肪肉腫、軟骨肉腫、骨形成肉腫、脊索腫、血管肉腫、内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ管内皮肉腫、滑膜腫、中皮腫、ユーイング腫瘍、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、結腸癌、結腸直腸癌、腎臓癌、膵臓癌、骨癌、乳癌、卵巣癌、前立腺癌、食道癌、胃癌、口腔癌、鼻癌、喉癌、扁平上皮癌、基底細胞癌、腺癌、汗腺癌、脂腺癌、乳頭状癌、乳頭状腺癌、嚢胞腺癌、髄様癌、気管支原性癌、腎細胞癌、肝細胞癌、胆管癌、絨毛癌、セミノーマ、胚性癌、ウィルムス腫瘍、子宮頸癌、子宮癌、精巣癌、癌細胞肺癌、膀胱癌、肺癌、上皮癌腫、神経膠腫、多形神経膠芽腫、星状細胞腫、髄芽細胞腫、頭蓋咽頭腫、上衣腫、松果体腫、血管芽細胞腫、聴神経腫、乏突起神経膠腫、髄膜腫、皮膚癌、黒色腫、神経芽細胞腫、及び網膜芽細胞腫が含まれるが、これらに限定されない。別の実施態様では、本明細書に記載の方法に従って治療されている癌は転移性である。別の実施態様では、本明細書に記載の方法に従って治療されている癌は悪性である。

【0207】

具体的な実施態様では、本明細書に記載の方法に従って治療される癌は、予後不良であり、かつ/又は化学療法及び放射線療法などの従来の治療法に対する応答が不良である癌である。別の具体的な実施態様では、本明細書に記載の方法に従って治療される癌は、悪性黒色腫、悪性神経膠腫、腎細胞癌、膵臓腺癌、悪性胸膜中皮腫、肺腺癌、肺小細胞癌、肺扁平上皮癌、未分化甲状腺癌、又は頭頸部扁平上皮癌である。別の具体的な実施態様では、本明細書に記載の方法に従って治療される癌は、以下の節6に記載の種類の癌である

。

【0208】

具体的な実施態様では、本明細書に記載の方法に従って治療されている癌は、転移性の癌である。具体的な実施態様では、癌は、皮膚、皮下、又はリンパ節転移を含む。具体的な実施態様では、癌は、腹膜又は胸膜転移を含む。具体的な実施態様では、癌は、肝臓、腎臓、脾臓、又は肺転移などの内臓転移を含む。

【0209】

具体的な実施態様では、本明細書に記載の方法に従って治療されている癌は、切除不能な癌である。当業者に知られている任意の方法を利用して、癌が切除不能であるかどうかを判断することができる。

10

【0210】

(5.6 生物学的アッセイ)

具体的な実施態様では、節6に記載されているアッセイのうちの1、2又はそれ以上は、本明細書に記載のAPMVを特徴付けるために使用され得る。

【0211】

(5.6.1 インビトロアッセイ)

ウイルスアッセイには、当技術分野でよく知られている方法を使用して、インビトロでの培養細胞におけるウイルス複製(例えば、プラーク形成によって決定される)又はウイルスタンパク質(例えば、ウエスタンブロット分析によって決定される)又はウイルスRNA(例えば、RT-PCR又はノーザンブロット分析によって決定される)の生成を間接的に測定するものが含まれる。

20

【0212】

本明細書に記載のAPMVの成長は、当技術分野で知られているか、又は本明細書に記載の任意の方法によって評価することができる(例えば、細胞培養物において(例えば、ニワトリの胚性腎臓細胞の培養物又はニワトリの胚性線維芽細胞(CEF)の培養物)(例えば、節6参照)。ウイルス力価は、細胞培養物(例えば、CEF、MDCK、EFK-2細胞、Vero細胞、初代ヒト臍帯静脈血管内皮細胞(HUVEC)、H292ヒト上皮細胞株又はHeLa細胞)、ヒヨコの胚、又は生きている動物(例えば、トリ)に本明細書に記載の組換えAPMVの連続希釈物を接種することによって決定され得る。特定の時間、ウイルスをインキュベートした後に、ウイルスを標準的な方法を用いて分離する。ウイルス上清(Quinn & Trevorの文献, 1997; Morganらの文献, 1990)に適用されるPCR、血球凝集アッセイ、組織培養感染量(TCID50)又は卵感染量(EID50)を用いて、ウイルス力価の物理的定量を実行することができる。ウイルス力価を評価する例示的な方法は、以下の節6に記載されている。

30

【0213】

異種ペプチド又はタンパク質をコードするヌクレオチド配列の組み込み(例えば、本明細書に記載のAPMVのゲノムへの導入遺伝子は、当技術分野で知られているか、又は本明細書に記載の任意の方法によって評価することができる(例えば、細胞培養、動物モデル又は発育卵におけるウイルス培養において))。例えば、発育卵の尿膜液の細胞培養からのウイルス粒子は、ショ糖クッションを介した遠心分離によって精製され、その後、当技術分野で周知の方法を使用するウエスタンブロッティングによってタンパク質発現について分析することができる。

40

【0214】

免疫蛍光法に基づく手法も、ウイルスを検出し、ウイルス増殖を評価するために使用され得る。そのような手法は、当業者によく知られている。例えば、蛍光顕微鏡法及びフローサイトメトリー(例えば、以下の節6参照)。蛍光活性化細胞選別(FACS)を含むフローサイトメトリーの方法が利用可能である(例えば、Owensらの文献(1994)「臨床検査実践のためのフローサイトメトリーの原則(Flow Cytometry Principles for Clinical Laboratory Practice)」, John Wiley and Sons, Hoboken, NJ; Givanの文献(2001) Flow Cytometry, 第2版; Wiley-Liss, Hoboken, NJ; Shapiro(2003)「実践的フローサイトメトリー(Practical Flow Cytometry)」, John Wiley and Sons, Hoboken, NJ参照)。例えば、診

50

断試薬として使用するための、核酸プライマー及びプローブ、ポリペプチド、及び抗体を含む核酸を修飾するのに適する蛍光試薬が利用可能である(Molecular Probes (2003) カタログ, Molecular Probes社, Eugene, OR; Sigma-Aldrich (2003) カタログ, St. Louis, MO)。例えば、以下の節6に記載されているアッセイを参照されたい。

【0215】

免疫系の組織診断の標準的な方法が記載されている(例えば、Muller-Harmelink (編) (1986) 「ヒト胸腺:病理組織診断及び病理(Human Thymus: Histopathology and Pathology)」, Springer Verlag, New York, NY; Hiattらの文献 (2000) Color Atlas of Histology, Lippincott, Williams, and Wilkins, Phila, PA; Louisらの文献 (2002) 「基本的な組織診断(Basic Histology)」: Text and Atlas, McGraw-Hill, New York, NY参照)。使用され得る組織診断及び免疫組織化学アッセイについては、以下の節6も参照されたい。

【0216】

(5.6.2 インターフェロンアッセイ)

本明細書に記載のAPMVによるIFN誘導及び放出は、当業者に知られている技術を使用して決定され得る。例えば、本明細書に記載の組換えAPMVによる感染後に細胞に誘導されるIFNの量は、IFN発現を測定するか、又は発現がIFNによって誘導されるタンパク質の発現を測定するためのイムノアッセイ(例えば、ELISA又はウエスタンブロットアッセイ)を使用して決定され得る。あるいは、誘導されたIFNの量は、当業者に知られているノーザンブロット及び定量的RT-PCRなどのアッセイによってRNAレベルで測定され得る。具体的な実施態様では、放出されたIFNの量は、ELISPOTアッセイを使用して測定され得る。さらに、サイトカインの誘導と放出及び/又はインターフェロン刺激遺伝子は、例えば、タンパク質レベルでのイムノアッセイ又はELISPOTアッセイ、及び/又はRNAレベルでの定量的RT-PCR又はノーザンブロットによって決定され得る。

【0217】

(5.6.3 活性化マーカーアッセイ及び免疫細胞浸潤アッセイ)

APMVによって誘導される免疫細胞によるT細胞マーカー、B細胞マーカー、活性化マーカー、共刺激分子、リガンド、又は阻害分子の発現が評価され得る。免疫細胞によるT細胞マーカー、B細胞マーカー、活性化マーカー、共刺激分子、リガンド、又は阻害分子の発現を評価するための技術は、当業者に知られている。例えば、免疫細胞によるT細胞マーカー、B細胞マーカー、活性化マーカー、共刺激分子、リガンド、又は阻害分子の発現は、フローサイトメトリーによって評価することができる。

【0218】

(5.6.4 毒性試験)

いくつかの実施態様では、本明細書に記載のAPMV若しくはその組成物、又は本明細書に記載の併用療法は、哺乳類、好ましくはヒトの細胞株における細胞傷害性について試験される。ある実施態様では、細胞傷害性は、細胞株の以下の非限定的な例:U937、ヒト単球細胞株;初代末梢血単核細胞(PBMC);Huh7、ヒト肝芽腫細胞株;HL60細胞、HT1080、HEK 293T及び293H、MLPC細胞、ヒト胎児腎臓細胞株;SkMe12、SkMe1-119及びSkMe1-197などのヒト黒色腫細胞株;THP-1、単球細胞;HeLa細胞株;並びにMC-IXC、SK-N-MC、SK-N-MC、SK-N-DZ、SH-SY5Y、及びBE(2)-Cなどの神経芽細胞腫の細胞株のうちの1以上において評価される。いくつかの実施態様では、ToxLiteアッセイは、細胞傷害性を評価するために使用される。

【0219】

当技術分野で周知の多くのアッセイを使用して、本明細書に記載のAPMV又はその組成物による感染後の細胞又は細胞株の生存率を評価し、したがって、APMV又はその組成物の細胞傷害性を決定することができる。例えば、細胞増殖は、プロモデオキシウリジン(BrdU)の取り込み、(³H)チミジンの取り込みを測定することによって、直接の細胞計数によって、又はプロトオンコジーン(例えば、fos、myc)又は細胞周期マーカー(Rb、cdc2、サイクリンA、D1、D2、D3、Eなど)などの既知の遺伝子の転写、翻訳又は活性の変化を検出することによってアッセイすることができる。そのようなタンパク質及びmRNAのレベル並びに

活性は、当技術分野で周知の任意の方法によって決定することができる。例えば、タンパク質は、市販の抗体を含む抗体を使用するELISA、ウエスタンブロッティング又は免疫沈降などの既知の免疫診断法によって定量することができる。mRNAは、当技術分野で周知かつ日常的な方法を使用して、例えば、ノーザン分析、RNase保護、又は逆転写に関連するポリメラーゼ連鎖反応を使用して定量することができる。細胞生存率は、当技術分野で知られているトリパンブルー染色又は他の細胞死若しくは生存マーカーを使用することによって評価することができる。具体的な実施態様では、細胞ATPのレベルは、決定された細胞生存率に対して測定される。好ましい実施態様では、本明細書に記載のAPMV又はその組成物は、健康な(すなわち、非癌性の)細胞を死滅させない。

【0220】

具体的な実施態様では、細胞生存率は、細胞内ATPのレベルを測定するCellTiter-Gloアッセイキット(Promega)などの当技術分野で標準的なアッセイを使用して、3日及び7日の期間で測定され得る。細胞のATPの低下は、細胞傷害効果を示す。別の具体的な実施態様では、細胞生存率は、ニュートラルレッド取り込みアッセイで測定することができる。他の実施態様では、形態変化の目視観察には、肥大、粒状度、ギザギザの縁を有する細胞、薄膜状の外観、円形化、ウェル表面からの剥離、又は他の変化が含まれ得る。

【0221】

本明細書に記載のAPMV若しくはその組成物、又は併用療法は、動物モデルにおけるインビボ毒性について試験することができる。例えば、癌に対する化合物の効果を試験することが当技術分野で知られている動物モデルを使用して、本明細書に記載のAPMV若しくはその組成物、又は併用療法のインビボ毒性を決定することもできる。例えば、動物は、本明細書に記載のAPMVの一連のpfuを投与され、その後、その動物は、以下のもの:致死率、体重減少又は体重増加の失敗、及び組織損傷を示し得る血清マーカーのレベル(例えば、一般的な組織損傷の指標としてのクレアチンホスホキナーゼレベル、肝障害の可能性の指標としてのグルタミン酸シュウ酸トランスアミナーゼ又はピルビン酸トランスアミナーゼのレベル)のうちの1、2又はそれ以上などの様々なパラメーターについて経時的に監視される。これらのインビボアッセイはまた、投与量に加えて、様々な投与様式及び投与計画の毒性を試験するように適合され得る。

【0222】

本明細書に記載のAPMV若しくはその組成物、又は本明細書に記載の併用療法の毒性、有効性、又はその両方は、細胞培養又は実験動物における標準的な製薬手順によって決定することができる。具体的な実施態様では、APMVの細胞傷害性は、以下の節6に記載の方法によって決定される。

【0223】

細胞培養アッセイ及び動物研究から得られたデータは、対象で使用するための治療法の投与量の範囲を定める際に使用することができる。

【0224】

(5.6.5 生物活性アッセイ)

本明細書に記載のAPMV若しくはその組成物、又は本明細書に記載の併用療法は、癌を治療するために動物モデルを使用して生物学的活性について試験することができる(例えば、節6参照)。そのような動物モデルシステムには、ラット、マウス、ハムスター、コットンラット、ニワトリ、ウシ、サル(例えば、アフリカングリーンモンキー)、ブタ、イヌ、ウサギなどが含まれるが、これらに限定されない。具体的な実施態様では、以下の節6に記載のものなどの動物モデルは、癌を治療するためのAPMV又はその組成物の有用性を試験するために使用される。

【0225】

(5.6.6 導入遺伝子の発現)

本明細書に記載の組換えAPMVに感染した細胞におけるタンパク質の発現は、組換えAPMVが、異種タンパク質をコードする導入遺伝子を含むパッケージ化ゲノムを含む場合、例えば、ウエスタンブロット、免疫蛍光、フローサイトメトリー、及びELISA、又は本明細書

10

20

30

40

50

に記載の任意のアッセイなどの当技術分野で知られている任意のアッセイを使用して実施され得る(例えば、節6参照)。

【0226】

具体的な態様では、ELISAを利用して、導入遺伝子を含むパッケージ化ゲノムを含む組換えAPMVに感染した細胞において、導入遺伝子がコードする異種タンパク質の発現を検出する。

【0227】

導入遺伝子の発現はまた、当業者に知られているノーザンブロット及び定量的RT-PCRなどのアッセイによってRNAレベルで測定され得る。

【0228】

導入遺伝子の発現に加えて、導入遺伝子がコードするタンパク質の機能は、当業者に知られている技術によって評価され得る。例えば、本明細書に記載の、又は当業者に知られているタンパク質の1以上の機能は、当業者に知られている技術を使用して評価され得る。

【0229】

(5.7 キット)

一態様では、本明細書に提供されるのは、本明細書に記載の組成物(例えば、医薬組成物)の1以上の成分で満たされた1以上の容器を含む医薬品パック又はキットである。具体的な実施態様では、本明細書に提供されるのは、容器を含む医薬品パック又はキットであり、該容器は、本明細書に記載のAPMV(例えば、AMP-2、APMV-3、APMV-4、APMV-6、APMV-7、APMV-8又はAPMV-9)、又は本明細書に記載のAPMV(例えば、AMP-2、APMV-3、APMV-4、APMV-6、APMV-7、APMV-8又はAPMV-9)を含む医薬組成物を含む。特定の実施態様では、本明細書に提供されるのは、容器を含む医薬品パック又はキットであり、該容器は、本明細書に記載のAPMV-4、又は本明細書に記載のAPMV-4を含む医薬組成物を含む。ある実施態様では、該医薬品パック又はキットは第2の容器を含み、第2の容器は、例えば、節5.5.2に記載のものなどの追加の予防薬又は治療薬を含む。任意選択で、そのような容器(複数可)に付随するのは、医薬品若しくは生物製品の製造、使用又は販売を規制する政府機関によって規定された形式の通知であり、この通知は、ヒトへの投与のための製造、使用又は販売の機関による承認を反映している。具体的な実施態様では、医薬品パック又はキットは、癌の治療のためのAPMV又はその組成物の使用のための説明書を含む。

【0230】

(5.8 配列)

表2. APMVの配列

10

20

30

【表 2】

説明	配列	配列 番号
トリ パラミクソウイ ルス2株 APMV- 2/ニワトリ/カ リフォルニア/ユ カイパ/56, 完全ゲノム Genbank: EU338414.1	ACCAAACAAGGAATAGGTAAGCAACGTAAATCTTAGATAAAAACCATAG AATCCGTGGGGGCGACATCGCCTGAAGCCGATCTCGAGATCGATAACTC CGGTAAATTGGTCTCAGCGTGAGGAGCTTATCTGTCTGTGGCAATGTCTT CTGTGTTTTTCAGAATACCAGGCTCTTCAGGACCAACTGGTCAAGCCTGC CACTCGAAGGGCTGATGTGGCATCGACTGGATTGTTGAGAGCGGAGAT ACCAGTTTGTGTAAACCTTGTCTCAGGACCCAACCTGATAGATGGAACCTC GCATGTCTCAATCTGCGATGGCTGATAAGTGAGTCCTCTACTACTCCCAT GAGACAAGGGGCGATCCTGTCACTGCTGAGCTTGCACTCTGACAACATG CGAGCTCACGCAACCCTTGACGCGAGATCCGCTGATGCTGCCATCACTG TGCTTGAGGTTGACGCCATAGACATGGCGGATGGCACAATCACTTTTAA TGCCAGAAGTGAGTATCCGAGAGGCGCAGCACACAGCTCATGGCAAT CGCAAAAGATCTGCCCCGCTCTTGTTCCAATGACTCACCATTCAAAGAT GACACTATCGAGGATCGCGACCCCTTGACCTGTCCGAGACTATCGATA GACTGCAGGGGATTGCTGCCCAAATCTGGATAGCGGCCATCAAGAGCA TGA CTGCCCCGGATACTGCTGCGGAGTCAGAAGGCAAGAGGCTTGCAA AGTACCAACAACAAGGCCGCTTGGTGCGACAGGTGTTAGTGCATGATGC GGTGCGTGCGGAATTCTACGTGTCATCAGAGGCAGCCTGGTCTTACGG CAATTCATGGTATCAGAATGTAAGAGGGCAGCATCCATGGGTAGCGAG ACATCTAGGTACTATGCCATGGTGGGTGACATCAGCCTCTACATCAAGA ATGCAGGACTTACCGCCTTCTTCTTGACACTCAGATTTGGTATTGGGACA CACTACCCCACTCTTGCCATGAGTGTGTTCTCTGGAGAACTGAAGAAGA TGTCGTCTTGATCAGGCTGTATAAGTCAAAAGGGGAAAATGCTGCATA CATGGCATTCTTGAGGATGCGGACATGGGAACTTTGCGCCTGCTAAC TTTAGTACTCTCTACTCCTATGCAATGGGGGTAGGTACAGTGCTGGAAG	配列 番号:1

10

20

	CATCAGTTGCGAAATACCAGTTCGCTCGAGAGTTCACCAAGTGAGACATA CTTCAAGGCTTGGGGTTGAGACCGCACAGAACCAACAGTGCGCTCTAGAT GAAAAGACCGCCAAGGAGATGGGGCTTACTGATGAAGCCAGAAAGCAG GTGCAAGCATTGGCTAGCAACATCGAGCAGGGGCAACATTCAATGCCC ATGCAACAACAGCCCACATTCATGAGTCAGCCCTACCAGGATGACGATC GTGACCAGCCAAGCACCAGCAGACCAGAGCCAAGACCATCGCAATTGA CAAGCCAATCAGCAGCACAGGACAATGATGCGGCCTCATTAGATTGGT GACCGCAATCAGCTCAGCCAAGCCATTGTTGGACGCAGGACATTCAAAT CATAATTGCCCTAAGAGTATTAAGTGATTTAAGAAAAAAGGACCCTG GGGGCGAAGTTGTCCCAATCCAGGCAGGCGCTGAAACCGAATCCCTCC AACCTCCGAGCCCCAGGCGACCATGGAGTTCACCGATGATGCCGAAATT GCTGAGCTGTTGGACCTCGGGACCTCAGTGATCCAAGAGCTGCAGCGAG CCGAAGTCAAGGGCCCGCAAACAACCGGAAAGGCCAAAGTTCCCCCGG GGAACACTAAGAGCCTGGCTACTCTCTGGGAGCATGAGACTAGCACCC AAGGGAGTGCAATTGGGCACACCCGAGAACAACACCCAGGCACCCGATG ACAACAACGCAGGTGCAGATACGCCAGCGACTACCGACGTCCATCGCA CTCTGGATACCATAGACACCGACACACCACCGGAAGGGAGCAAGCCCA GCTCCACTAACTCCCAACCCGGTGATGACCTTGACAAGGCTCTTTCGAA GCTAGAGGCGCGCGCCAAGCTCGGACCAGATAGGGCCAGACAGGTTAA AAAGGGGAAGGAGATCGGGTCGAGCACAGGGACGAGGGAGGCAGCCA GTCACCACATGGAAGGGAGCCGACAGTTCGAGCCAGGAGCGGGCAGCC GAGCACAGCCACAAGGCCATGGCGACCGGGACACAGGAGGGAGTACTC ATTCATCTCTCGAGATGGGAGACTGGAAGTCACAAGCTGGTGCAACCCA GTCTGCTCTCCCATTAGAAGCGAGCCCAGGAGAGAAAAAGTGACATGT GGAAGTTGCCAGAAATCCTGCATTTTATGCAGGCAACCCAACTGATGCA ATTATGGGGTTGACAAAGAAAGTCAATGATCTAGAGACAAAATTGGCT GAGGTATTGCGTCTGTTAGGAATACTCCCCGGAATAAAGAATGAGATTA GTCAGCTGAAAGCAACCGTGGCTCTGATGTCAAATCAGATTGCCTCCAT TCAGATTCTTGATCCTGGGAATGCCGGAGTCAAATCCCTTAATGAGATG AAAGCCCTGTCAAAAGCAGCCAGCATAGTTGTGGCAGGTCCAGGAGTC CTTCTCTCTGAGGTACAGAAGGAGGACTGATCGCGAAAGATGAGCTA GCAAGGCCCATCCCCATCCAACCGCAACGAGACTCCAAACCCAAAGAC GACCCGCACACATCACAAATGATGTCCTTGCTGTACGCGCTATGATCG ACACCCTTGTGGATGATGAGAAGAAGAGAAAGAGATTAAACCAGGCCC TTGACAAGGCAAAGACCAAGGATGACGTCTTAAGGGTCAAGCGGCAGA TATACAATGCCTAGGAGTCCATTTGTCTAAAGAACCTCCAATCATATCA CCAGTTTCGTGCCACATGCTTCCCTGCCGAGAATCTAGCCGACACAAAA ACTAAATCATAGTTTAACAAAAAAGAAGTTTGGGGGCGAAGTCTCACAT CATAGAGCACCCCTTGCAATTCTAAAATGGCTCAAACAACCGTCAGGCTGT ATATCGATGAAGCTAGTCCCGACATTGAACTGTTGTCTTACCCACTGAT AATGAAAGACACAGGACATGGGACCAAAGAGTTGCAGCAGCAAATCAG AGTTGCAGAGATCGGTGCATTGCAGGGAGGGAAGAATGAATCAGTTTT CATCAATGCATATGGCTTTGTTTCAGCAATGCAAAGTTAAACCGGGGCA ACCCAATTCTTCCAGGTAGATGCAGCTACAAAGCCAGAAAGTGGTCACTG CAGGGATGATTATAATCGGTGCAGTCAAGGGGGTGGCAGGCATCACTA AGCTGGCAGAAGAGGTGTTTCGAGCTGGACATCTCCATCAAGAAGTCCG CATCATTCCATGAGAAGGTTGCGGTGTCTTTAATACTGTGCCACTATCA CTCATGAATTTCGACCGCATGCAGAAATCTGGGTTATGTCACAAACGCTG	10 20 30 40
--	---	---

	AGGAGGCGATCAAATGCCCCGAGCAAAATACAAGCGGGTGTGACGTACA AATTTAAGATAATGTTTGTCTCCTTGACACGACTGCATAACGGGAAATT GTACCGTGTCCCCAAGGCAGTGTATGCTGTAGAGGCATCAGCTCTATAT AAAGTGCAACTGGAAGTCGGGTTCAAGCTTGACGTGGCCAAGGATCAC CCACACGTTAAGATGTTGAAGAAAGTGGAACGGAATGGTGAGACTCTG TATCTTGGTTATGCATGGTTCACCTGTGCAACTTCAAGAAGACAAATG CCAAGGGTGAGTCCCGGACAATCTCCAACCTAGAAGGGAAAGTCAGAG CTATGGGGATCAAGGTTTCCTTGTACGACTTATGGGGGCCTACTTTGGT GGTGCAAATCACAGGTAAGACCAGCAAGTATGCACAAGGTTTCTTTTCA ACCACAGGTACCTGCTGCCTCCAGTGTGCAAGGCTGCCCCTGAGCTGG CCAAACTTATGTGGTCCTGCAATGCAACAATCGTTGAAGCTGCAGTGAT TATCCAAGGGAGTGATAGGAGGGCAGTCGTGACCTCAGAGGACTTGGA AGTATACGGGGCAGTTGCAAAAGAGAAGCAGGCTGCAAAAGGATTTCA CCCGTTCCGCAAGTGACACGTGGGGCCGCACACCTCATTACCCCAAG CCCGGGCAACTGCAAATTCACGCTTATATAATCCAATTACCATGATCTA GAACTGCAATCGATACTAATCGCTCATTGATCGTATTAAGAAAAAACTT AACTACATAACTTCAACATTGGGGGCGACAGCTCCAGACTAAGTGGGTG GCTAAGCTCTGACTGATAAGGAATCATGAATCAAGCACTCGTGATTTTG TTGGTATCTTCCAGCTCGGCGTTGCCTTAGATAACTCAGTGTTGGCTCC AATAGGAGTAGCTAGCGCACAGGAGTGGCAACTGGCGGCATATACAAC GACCCTCACAGGGACCATCGCAGTGAGATTTATCCCGGTCTGCCTGGG AACCTATCAACATGTGCACAGGAGACGCTGCAGGAATATAATAGAACT GTGACTAATATCTTAGGCCCGTTGAGAGAGAACTTGGATGCTCTCCTAT CTGACTTCGATAAACCTGCATCGAGGTTTCGTGGGCGCCATCATTGGGTC GGTGGCCTTGGGGGTAGCAACAGCTGCACAAATCACAGCCGCCGTGGC TCTCAATCAAGCACAAAGAGAATGCCCGGAATATATGGCGTCTCAAGGA ATCGATAAAGAAAACCAATGCGGCTGTGTTGGAATTGAAGGATGGACT TGCAACGACTGCTATAGCTTTGGACAAAGTGCAAAAGTTTATCAATGAT GATATTATACCACAGATTAAGGACATTGACTGCCAGGTAGTTGCAAATA AATTAGGCGTCTACCTCTCCTTATACTTAACAGAGCTTACAACGTATTT GGTTCTCAGATCACTAATCCTGCATTATCAACGCTCTCTTACCAGGCGCT GTACAGCTTATGTGGAGGGGATATGGGAAAGCTAACTGAGCTGATCGG TGTCATGCAAAGGATGTGGGATCCCTCTACGAGGCTAACCTCATAACC GGCCAAATCGTTGGATATGACCCTGAACTACAGATAATCCTCATAAAG TATCTTACCCAAGTGTGTCTGAAGTGACAGGAGTCCGGGCTACTGAGTT AGTCACTGTCAGTGTCACTACACAAAAGGAGAAGGGCAGGCAATTGT TCCGAGATATGTGGCACAGAGTAGAGTGCTGACAGAGGAGTTGGATGT CTCGACTTGTAGGTTTAGCAAAACAACTCTTTATTGTAGGTCGATTCTCA CACGGCCCCCTACCAACTTTGATCGCCAGCTGCCTGTCAGGGAAGTACGA CGATTGTCAGTACACAACAGAGATAGGAGCGCTATCTTCGAGATTCATC ACAGTCAATGGTGGAGTCCTTGCAAACTGCAGAGCAATTGTGTGTAAGT GTGTCTCACCCCCGCATATAATACCACAAAACGACATTGGCTCCGTAAC AGTTATTGACTCAAGTATATGCAAGGAAGTTGTCTTAGAGAGTGTGCAG CTTAGGTTAGAAGGAAAGCTGTCATCCCAATACTTCTCCAACGTGACAA TTGACCTTTCCCAAATCACAACGTCAGGGTCGCTGGATATAAGCAGTGA AATTGGTAGCATTAAACAACACAGTTAATCGGGTCGACGAGTTAATCAAG GAATCCAACGAGTGGCTGAACGCTGTGAACCCCCGCTTGTGAACAATA CGAGCATCATAGTCCTCTGTGTCTTGCCGCCCTGATTATTGTCTGGCTA	10 20 30 40
--	---	---

	ATAGCGCTGACAGTATGCTTCTGTACTCCGCAAGATACTCAGCTAAGT CAAAACAGATGAGGGGCGCTATGACAGGGATCGATAATCCATATGTAA TACAGAGTGCAACTAAGATGTAGAGAGGTTGAATAAGCCTAAACATGA TATGATTTAAGAAAAAATTGGAAGGTGGGGGCGACAGCCCATTCAATG AAGGGTGTACACTCCAACCTTGATCTTGTGACTTGATCATCATACTCGAG GCACCATGGATTTCCCATCTAGGGAGAACCTGGCAGCAGGTGACATATC GGGGCGGAAGACTTGGAGATTACTGTTCCGGATCCTCACATTGAGCATA GGTGTGGTCTGTCTTGCCATCAATATTGCCACAATTGCAAATTTGGATC ACCTGGATAACATGGCTTCGAACACATGGACAACAAGTGGGCTGACC GTGTGATATCTAGCATCACGACTCCGCTCAAAGTCCCTGTCAACCAGAT TAATGACATGTTTTCCGATTGTAGCGCTTGACCTACCTCTGCAGATGACA TCATTACAGAAAGAAATAACATCCCAAGTCGGGTTCTTGGCTGAAAGTA TCAACAATGTTTTATCCAAGAATGGATCTGCAGGCCTGGTTCTTGTTAAT GACCCTGAATATGCAGGGGGGATCGCTGTCAGCTTGTACCAAGGAGAT GCATCTGCAGGCCTAAATTTCCAGCCCATTCTTTAATAGAACATCCAA GTTTTGTCCCTGGTCCTACTACTGCTAAGGGCTGTATAAGGATCCCGACC TTCCATATGGGCCCTTCACATTGGTGTTACTCACATAACATCATTGCATC AGGTTGCCAGGATGCGAGCCACTCCAGTATGTATATCTCTCTGGGGGTG CTGAAAGCATCGCAGACCGGGTCGCCTATCTTCTTGACAACGGCCAGCC ATCTCGTGGATGACAACATCAACCGGAAGTCATGCAGCATCGTAGCCTC AAAATACGGTTGTGATATCCTATGCAGTATTGTGATTGAAACAGAGAAT GAGGATTATAGGTCTGATCCGGCTACTAGCATGATTATAGGTAGGCTGT TCTTCAACGGGTCATACACAGAGAGCAAGATTAACACAGGGTCCATCTT CAGTCTATTCTCTGCTAACTACCCTGCGGTGGGGTTCGGGTATTGTAGTCG GGGATGAAGCCGCATTCCCAATATATGGTGGGGTCAAGCAGAACACAT GGTGTTCAACCAGCTCAAGGATTTTGGTTACTTCACCCATAATGATGTG TACAAGTGCAATCGGACTGATATACAGCAAACCTATCCTGGATGCATACA GGCCACCTAAAATCTCAGGAAGGTTATGGGTACAAGGCATCCTATTGTG CCCAGTTTCACTGAGACCTGATCCTGGCTGTCGCTTAAAGGTGTTCAAT ACCAGCAATGTGATGATGGGGGCGAGAAGCGAGGTTGATCCAAGTAGGC TCAACCGTGTATCTATACCAACGCTCATCCTCATGGTGGGTGGTAGGAC TGACTTACAAATTAGATGTGTCAGAAATAACTTCACAGACAGGTAACAC ACTCAACCATGTAGACCCCATTTGCCCATACAAAGTTCCCAAGACCATCT TTCAGGCGAGATGCGTGTGCGAGGCCAAACATATGCCCTGCTGTCTGTG TCTCCGGAGTTTATCAGGACATTTGGCCGATCAGTACAGCCACCAATAA CAGCAACATTGTGTGGGTTGGACAGTACTTAGAAGCATTCTATTCCAGG AAAGACCCAAGAATAGGGATAGCAACCCAGTATGAGTGGAAAGTCACC AACCAGCTGTTCAATTCGAATACTGAGGGAGGGTACTCAACCACAACAT GCTTCCGGAACACCAAACGGGACAAGGCATATTGTGTAGTGATATCAG AGTACGCTGATGGGGTGTTCGGATCATAAGGATCGTTTCTCAGCTTAT AGAGATTAGAACAACACCGGTAAATCTGAGTGATGCATCAATCCTAA ATTGGAATGACCAATCAAAAGCTACGTAGTGTCTAACAGCATTGCGAAG CCTGGTTTAAGAAAAAATTGGGGGCGAATGCCCATCAACCATGGATCA AACTCAAGCTGACACTATAATAACCTGAAGTCCATCTGAATTCACCA CTTGTTTCGCGCAAAATTGGTTCTTCTATGGAAATTGACTGGGTTACCTTT GCCGTCTGATTTGAGATCATTTGTACTAACTACACATGCAGCTGATGAC CAAATCGCAAAAAATGAGACTAGGATCAAGGCCAAAATTAATTCCTTA ATCGATAACTTAATCAAACACTGCAAGGCAAGGCAAGTGGCACTTTCAG	10 20 30 40
--	--	---

	GGTTGACACCTGTCGTACATCCAACAACCTCTACAGTGGTTGCTATCCAT CACATGTGAACGAGCAGACCACCTTGCAAAAGTACGCGAGAAATCAGT TAAGCAAGCAATGTCAGAGAAGCAACACGGGTTTAGACATCTCTTTTCG GCAGTAAGTCATCAGTTAGTTGGAACGCCACACTGTTCTGTGCACAAG ACTCTAGCACCGTGAATGTCGACTCTCCTTGCTCATCAGGTTGTGAGAG GCTGATAATAGACTCTATTGGAGCCTTACAAACACGATGGACAAGATGT AGGTGGGCTTGGCTTCACATTAAACAGGTAATGAGATACCAGGTGCTTC AGAGTCGCCTACACGCTCATGCCAATTCTGTTAGCACATGGTCTGAGGC GTGGGGGTTTATTGGGATCACACCAGATATAGTCCTTATTGTAGACTAT AAGAGCAAAATGTTTACTATCCTGACCTTCGAAATGATGCTGATGTATT CAGATGTCATAGAGGGTCGTGATAATGTGGTAGCTGTAGGAAGTATGTC ACCAAACCTACAGCCTGTGGTGGAGAGGATTGAGGTGCTGTTTGATGTA GTGGACACCTTGGCGAGGAGGATTCATGATCCTATTTATGATCTGGTTG CTGCCTTAGAAAGCATGGCATAACGCTGCCGTCCAATTGCACGATGCTAG TGAGACACACGCAGGGGAATTCTTTTCGTTCAATTTGACAGAAATAGAG TCCACTCTTGCCCCCTTGCTGGATCCTGGCCAAGTCCTATCGGTGATGAG GACTATCAGTTATTGTTACAGTGGGCTATCGCCTGACCAAGCTGCAGAG TTGCTCTGTGTGATGCGCTTATTTGGACACCCTCTGCTCTCCGCACAACA AGCAGCCAAAAAAGTCCGGGAGTCTATGTGTGCCCTAAACTGTTAGAG CATGATGCAATACTGCAAACTCTATCTTTCTTCAAGGGAATCATAATCA ATGGCTACAGGAAAAGTCATTCTGGAGTATGGCCTGCAATTGACCCAGA TTCTATAGTGGACGATGACCTTAGACAGCTGTATTACGAGTCGGCAGAA ATTTACATGCTTTCATGCTTAAGAAATATCGGTACCTTAGTATGATTGA GTTCCGCAAGAGCATAGAGTTTGACTTAAATGATGACCTGAGCACATTC CTTAAAGACAAAGCAATCTGCAGGCCAAAAGATCAATGGGCACGCATC TTCCGGAAATCATTGTTCCCTTGCAAAACGAACCTTGGCACTAGTATAG ATGTTAAAAGTAATCGACTGTTGATAGATTTTTTGGAGTCACATGACTTC AATCCTGAGGAAGAAATGAAGTATGTGACTACGCTAGCATACCTGGCA GATAATCAATTCTCAGCATCATATTCCTGAAGGAGAAAGAGATCAAG ACTACTGGCCGGATCTTCGCCAAAATGACCAGGAAAATGAGGAGCTGT CAAGTAATATTGGAATCACTATTGTCCAGTCACGTCTGCAAATTCCTTAA GGAGAACGGTGTGTCAATGGAACAACCTGTCTTTGACAAAGAGCTTGCTT GCAATGTCACAGTTAGCACCCAGGATATCTTCAGTTCGCCAGGCGACAG CACGTAGACAGGACCCAGGACTCAGCCACTCTAATGGTTGTAATCATAT TGTAAGGAGACTTAGGCCACACCAGCAGGACAGACCGGCCCGGAAGAG TGTAAGTCGCAACCTTCCTTACAACAGATCTTCAAAAATATTGCTTGAATT GGCGATATGGGAGTATCAAGCTTTTCGCCCAAGCCTTAAACCAGCTATT CGGAATCGAGCATGGGTTTGAATGGATACACCTGAGACTGATGAATAG CACCTGTTTGTGCGGGACCCATTCTCGCCTCCTGAAAGCAAAGTGCTG AGTGATCTTGATGATGCGCCCAATTCAGACATATTTATCGTGTCCGCCA GAGGGGGGATTGAAGGGTTATGCCAGAAGCTGTGGACCATGATTTCAA TAAGCATAATCCATTGCGTGGCTGAGAAGATAGGAGCAAGGGTTGCGG CGATGGTTCAGGGAGATAATCAGGTAATTGCAATCACGAGAGAGCTGT ATAAGGGAGAGACTTACACGCAGATTCAGCCGGAGTTAGATCGATTAG GCAATGCATTTTTTGTGTAATTCAAAAGACACAACCTATGCAATGGGACA TAATCTGAAGCCCAAAGAGACAATCCAAAGTCAATCATTCTTTGTGTAT TCGAAACGGATTTTCTGGGAAGGGAGAATTCTTAGTCAAGCACTGAAGA ATGCTACCAAACCTATGCTTCATTGCAGATCACCTCGGGGATAATACTGT	10 20 30 40
--	---	---

	CTCATCATGCAGCAATCTAGCCTCTACGATAAACCCGCTTGGTTGAGAAT GGGTATGAAAAGGACACAGCATTCTGAATATCATCTCAGCAATGA CTCAGTTGCTGATTGATGAGCAATATTCCTACAAGGAGACTACTCAGC TGTGAGAAAAGTATTGGGTCATCAAATTACCGTAATCTCTTAGTGGCG TCGCTCATGCCTGGTCAGGTTGGCGGCTATAATTTCTTGAATATCAGTCG CCTATTCACACGCAATATTGGTGATCCAGTAACATGCGCCATAGCAGAT CTGAAGTGGTTCATTAGGAGCGGGTTAATCCCAGAGTTCATCCTGAAGA ATATATTACTACGAGATCCCGGAGACGATATGTGGAGTACTCTATGTGC TGACCCCTTACGCATTAAATATCCCCTACACTCAGCTACCCACAACATAC CTGAAGAAGCATACTCAGAGGGCATTACTATCCGATTCTAATAATCCGC TTCTTGAGGGGTGCAATTGGACAATCAATACATTGAAGAGGAGGAGTT TGCACGATTCTTTTTGGATCGGGAATCCGTGATGCCTCGAGTGGCACAC ACAATCATGGAGTCAAGTATACTAGGGAAGAGAAAGAACATCCAGGGT TTAATCGACACTACCCCTACAATCATTAAAGACTGCACTCATGAGGCAGC CCATATCTCGTAGAAAGTGTGATAAAATAGTTAATTACTCGATTAACTA CCTGACTGAGTGCCACGATTCATTATTGTCCTGTAGGACATTTCGAGCCA AGGAAGGAAATAATATGGGAGTCAGCTATGATCTCAGTAGAAACTTGC AGTGTACAAATTGCGGAGTTCCTGCGCGCCACCAGCTGGTCCAACATCC TGAACGGTAGGACTATTTGGGGTGTAAACATCTCCAGACACTATAGAGCT GCTCAAGGGGTCATTAATTGGAGAGAATGCCATTGTATTCTTTGTGAG CAGGGAGACGAGACATTCACGTGGATGCACTTAGCCGGGGCCCATCTATA TACCAGACCCGGGGGTGACCGCATCCAAGATGAGAGTGCCGTATCTTGG GTCAAAGACAGAGGAAAGGCGTACGGCATCCATGGCCACCATTAAGGG CATGTCTCACCACCTAAAGGCCGCTTTGCGAGGAGCCTCTGTGATGGTG TGGGCCCTTTGGTGATACTGAAGAAAGTTGGGAACATGCCTGCCTTGTGG CCAATACAAGGTGCAAGATTAATCTTCCGCAGCTACGCCTGCTGACCCC GACACCAAGCAGCTCTAACATCCAACATCGACTAAATGATGGTATCAGC GTGCAAAAATTTACACCTGCTAGCTTATCCCGAGTGGCGTCATTTGTTCA CATTTGCAACGATTTCCAAAAGCTAGAGAGAGATGGATCTTCCGTAGAC TCTAACTTGATATATCAGCAAAATCATGCTGACTGGTCTAAGTATTATGG AGACACTTCATCCTATGCACGTCTCATGGGTATACAACAATCAGACAAT TCACTTACATACCGGAACATCGTGTTGTCTAGGGAAATAGAGACAAGC ATTGTTAATCCCGCTAGGGGAGAATTCCCAACAATAACTCTCACAACTA ACAATCAGTTTCTGTTTGATTGTAATCCCATACATGATGAGGCACTTACA AAACTGTCAGTAAGTGAGTTCAAGTTCCAGGAGCTTAATATAGACTCAA TGCAGGGTTACAGTGCTGTGAACCTGCTGAGCAGATGTGTGGCTAAGCT GATAGGGGAATGCATTCTGGAAGACGGTATCGGATCGTCAATCAAGAA TGAAGCAATGATATCATTTGATAACTCTATCAACTGGATTTCTGAAGCA CTCAATAGTGACCTGCGTTTGGTATTCTCCAGCTGGGGCAAGAACTAC TTTGTGACCTGGCGTACCAAATGTACTATCTGAGGGTCATCGGCTATCA TTCCATCGTGGCATATCTGCAGAATACTCTAGAAAGAATTCTGTATCC AACTCGCAAACATGGCACTCACCATATCCCACCCAGAAGTATGGAGGA GAGTGACAGTGAGCGGATTCAACCAAGGTTACCGGAGTCCCTATCTGGC CACTGTGCACTTTATCGCCGCATGTCGTGATATCATTGTGCAAGGTGCC AGCATTATATGGCTGATTTGTTGTCAGGAGTAGAGTGCCAATATACATT CTTTAATGTTCAAGACGGCGATCTGACACCGAAGATGGAACAATTTTA GCCCCGGCGCATGTGCTTGTGTTGATTGTTAACTGGGACGATCCGACCAC TCCCAATCATACGATCCCTTAATGCGATTGAGAAATGTGCAATTCTCAC	10 20 30 40
--	--	---

[illegible]

[illegible]

	CGGGCTCCAGTAGTGATTTGCGGACCGGGCGACCCTCACC GCAGTCTGA TCAAAAGCGAGAACCCGACTATCTGCCTGGATGAACTAGCTCGGCCAAC TCAAGCCAACAGTCTCTCAAAAATCTCAAGATAACCAAAGGGATCTATCC GCTCAACGACACGCAATCACAGCTCTGCTAGAAACCCGCGTTGCACCCG GACCTAAGAGAGATCGCCTGATGGAAATGGTAGTAGCAGCGAAATCAG CAAGTGATCTCATCAAAGTCAAGAGAATGGCAATTCTTGGTCAATAAAC CGACTCAGCACCACATTGTCTGTGACTCTACACTTGTGCGGCAAACCAA CATTGACCTCCAAACACTTTTCTGCAGTACGCAAGGCTTAACACAATCA GCAGCATGCATATCGAGCGGCCACCCTCACAACCCATCTAGCTCTCTT ATTTTATCTATTGCTTTATAAAAAACCAAATGATTATAACTAAACAAT CTCAACAATTTGCAATGATAACAACACCATACGATCACTAGGGGCGGA AGCCCAAAATAACCCAAGGACCAATCTCCGAGTCCAGGCCAGACACAG GCAACCCATCAGCACAGAGCCAAGCAACCAAAATGGCAGCACACCCCA ACCATGCCAACCCATCCTCGTCAATCAGCCTCATGCATGATGATCCATC CATCCAGACGCAACTTCTTGCTTTCCGCTGATCAGTGAAAAGACCGAG ACGGGCACTACCAAACCTTCAACCTCAAGTCAGAATGCAGTCATTTCTCT CAACTGACAGCCAAAAGTACCACCTGGTATTCATAAATACGTATGGTTT CATAGCCGAGGACTTCAACTGTAGTCTACCAATGGATTTCGTTCTGCG TTGTTTCAACCGAAATCTAAGGTATTGTCTTCAGCAATGGTTACCCTTGG TGCAGTTCTGCAGATACAGTCTGCAGGACTTACAAAAAGACCTTATA GCCATGCGATTTAAGGTCAGGAAGAGTGCATCTGCTAAAGAACTCATAC TATTCTCTACTGATAATATTCCAGCAACACTTACAGGATCATCTGTTTGG AAAAACAGGGGTGTTATTGCAGACACCGCCACATCCGTGAAGGCCCCC GGCAGAATCTCCTGTGATGCAGTCTGCAGTTATTGCATTACTTTTCATATC ATTCTGTTTCTTCCACTCATCTGCCTTATTCAAGGTGCCCAAGCCACTGC TTAATTTTGAGACAGCCGTTGCCTATTCTCTAGTCCTGCAGGTTGAATTG GAATTCCC GAACATAAAGGACACCCTACATGAGAAATATTTAAAGAAC AAGGACTCTAAATGGTACTGTACCATTGACATACACATAGGGAACCTCC TGAAAAGGACTGCAAAACAGAGAAGGCGTACACCATCTGAAATCACTC AAAAGGTGCGCAGAATGGGCTTTCGGATTGGACTCTACGATCTTTGGGG CCCTACAATAGTGGTCGAATTA ACTGGCTCATCGAGCAAATCGCTCCAG GGATTCTTCTCCAGTGAGAGACTGGCTTGCCATCCTATTTACAATACA ACCCACATGTCGGTCAACTGATTTGGGCACATGATGTTTCAATAACAGG CTGTCATATGATAATATCTGAACTTGAGAAAAAGAAAGCTTTGGCCATG GCTGACCTCACTGTAAGTGATGCAGTTGCTATCAATACTACAATAAAGG AGTTGGTTCCTTCCGCTTGTTTCAGGAAATAAATCACTCACTGCCGCCAG CTTACCACTAGTAACAAATTACAACCATCACCTATAACCTAACAAACCA AATGCATGCACCTAACCTTCTGGGTTGAATGAGAAGCTTGGATTATATT CATGATTAGCTAACACGAATTTATTGCTTAAATTGCTTATACCGGTAATA ACTCAAATATTCCACTAACCAAAATTTAATTA AAAATATTAATAATCATT AGCAACATCCGATCGGAATCTTCAGGGGCGGAAGGACCACCGCCACAA CACCCACACACACAGACCTCCCCGCGCCCCCACAAGACCGGCCACACC AAACAAAAGCCCCCCCCAACCCCCACACCTCCCCGACAGCCCGACA AAAAACCCCCCAAAAAACAGATCGCCACACACAGATCAGAATGGCC TCCCAATGGTCCCACTACTCATCATAACGGTAGTACCCGCACTCATTTT AAGTCAATCAGCTAATATTGATAAGCTCATTCAAGCAGGGATTATCATG GGCTCAGGGAAGGAACCTCACATTTATCAAGAATCTGGCTCTCTTGATT TGTATCTTAGACTATTGCCAGTTATCCCTTCAAATCTTTCTCATTGCCAG	10 20 30 40
--	--	---

	AGTGAAGTAATAACACAATATAACTCGACTGTAACGAGACTATTATCAC CAATTGCAAAAAATCTAAACCATTTGCTACAACCGAGACCGTCTGGCAG GTTATTTGGCGCTGTAATTGGATCGATTGCCTTAGGGGTAGCTACATCC GCACAGATTTTCAGCTGCTATAGCATTGGTCCGTGCTCAACAGAATGCAA ACGATATCCTCGCTCTTAAAGCTGCAATACAATCTAGTAATGAGGCAAT AAAACAACCTTACTTATGGCCAAGAAAAGCAACTACTAGCAATATCAAA AATACAAAAAGCCGTAAATGAACAAGTAATCCCTGCATTGACTGCACTT GACTGTGCAGTTCTTGGAAATAAACTAGCTGCACAACTGAACCTCTACC TCATTGAAATGACGACTATTTTTGGTGACCAAATAAATAAACCAGTCCT AACTCCAATACCACTCAGTTATCTCCTGCGGTTGACAGGCTCTGAGTTA AATGATGTATTATTACAACAGACTCGATCCTCTTTGAGCCTAATCCACCT TGTCTCTAAAGGCTTATTAAGTGGTCAGATTATAGGATATGACCCTTCA GTACAAGGCATCATTATCAGAATAGGACTGATCAGGACTCAAAGAATA GATCGGTCAGTAGTTTTCCWACCTTACGTATTACCAATTACTATTAGTTC TAACATAGCCACACCAATTATACCCGACTGTGTGGTCAAGAAGGGAGTA ATAATTGAGGGAATGCTTAAGAGTAATTGTATAGAATTGGAACGAGAT ATAATTTGCAAGACTATCAACACATACCAAATAACTAAGGAACTAGA GCATGCTTACAAGGTAATATAACAATGTGTAAGTACCAGCAGTCCAGGA CACAGTTGAGCACCCCTTTATTACATATAATGGAGTTGTAATTGCAAA TTGTGATTTGGTATCATGCCGATGCATAAGACCCCTATGATTATCACAC AAGTAAAAGGTTACCCTCTGACAATTATAAATAGGAATTTATGTACCGA GTTGTGCGGTGGATAATTTAATTTTAAATATTGAAACAAACCATAACTTTT CATTAAACCCTACTATTATAGATTCACAATCCCGGCTTATAGCTACTAGT CCATTAGAAATAGATGCCCTTATTCAAGATGCGCAACATCACGCGGCTG CGGCCCTTCTTAAAGTAGAAGAAAGCAATGCTCACTTATTAAGAGTTAC AGGGCTGGGCTCATCAAGTTGGCACATCATACTTATATTAACATTGCTT GTATGCACCATAGCATGGCTCATTGGTTTATCTATTTATGTCTGCCGCAT TAAAAATGATGACTCGACCGACAAAGAACCTACAACCCAATCATCGAA CCGCGGCATTGGGGTTGGATCTATACAATATATGACATAATGAGCCGCC TGTATATCAAGCCCAAGTATCGACCCCTCCCACCATCCTCGACCGCCGC CACTAGCAGCACAGGAAGTAATCAGTTACAGTGGCATCAGCAGTCCCAT GTTGAGACACACCAGTACACCCTAGTTTCTAGTAAAACCCCAAGTTCTA TTTTCTGCATTCCATTAATTTATAAAAAAATGCCATGATACTCGTGCGAG TGTAACATAGTAAGTAGGGGCGGAAGCCTACCGCCAAATCAGCACACA CCCCCCCAACATGGAGCCGACAGGATCAAAAGTTGACATTGTCCCTTCC CAAGGTACCAAGAGAACATGTCGAACCTTTTATCGCCTCTTAATTCTTAT TTTGAATCTTATTATAATTATATTAACAATTATCAGTATTTATGTCTCTAT CTCAACAGATCAACACAAATTGTGCAATAATGAGGCTGACTCACTTTTA CACTCAATAGTAGAACCCATAACAGTCCCCCTAGGAACAGACTCGGATG TTGAGGATGAATTACGTGAGATTGACGTGATACAGGCATAAATATTCC TATCCAAATTGACAACACAGAGAACATCATATTAACACTACATTAGCAAGT ATCAACTCTAACATTGCACGCCTTCATAACGCCACCGATGAAAGCCCAA CATGCCTGTCACCAGTTAATGATCCCAGGTTTATAGCAGGGATTAATAA GATAACCAAAGGGTCGATGATATATAGGAATTTAGCAATTTGATAGAA CATGTAACTTTATACCATCTCCAACGACATTATCAGGCTGTACAAGAA TTCCATCTTTTCACTATCTAAAACACATTGGTGTACTCGCATAATGTA ATATCTACTGGTTGTCAAGACCATGCTGCGAGTTCACAGTATATTTCCAT AGGAATAGTAGATACAGGATTGAATAATGAGCCCTATTTGCGTACAATG	10 20 30 40
--	--	---

	TCTTCACGCTTGCTAAATGATGGCCTAAATAGAAAGAGCTGCTCTGTCA CAGCCGGCGCTGGTGTCTGTTGGCTATTGTGTAGTGTGTAACAGAAAG TGAATCAGCTGACTACAGATCAAGAGCCCCACTGCAATGATTCTCGGA AGGTTCAATTTTTATGGTGATTACACTGAATCCCCTGTTCTGCATCTTT GTTACAGCGGTGCTTTCACTGCTAATTACCCTGGAGTTGGCTCAGGAACC CAATTAAATGGGACCCTTTATTTTCCAATATATGGGGGTGTTGTTAACG ACTCTGATATTGAGTTATCGAACCGAGGGAAGTCATTAGACCTAGGAA CCCTACAAACCCATGTCCAGATCCTGAGGTGACCCAAAGTCAGAGGGCT CAGGCAAGTTACTATCCGACAAGGTTTGGCAGGCTGCTCATACAACAAG CAATACTAGCTTGTCTGATTAGTGACACTACATGCACTGATTATTATCTT CTATACTTTGATAATAATCAAGTCATGATGGGTGCAGAAGCCCGAATTT ATTATTTAAACAATCAGATGTACTTATATCAAAGATCTTCGAGTTGGTG GCCGCATCCGCTTTTTTACAGATTCTCACTGCCTCATTGTGAACCTATGT CTGTCTGTATGATCACCGATACACACTTAATATTGACATATGCTACCTCA CGCCCTGGCACTTCAATTTGTACAGGGGCCTCGCGATGTCTAATAACT GTGTTGATGGTGTCTATACAGACGTTTGGCCCTTGACTGAGGGTACAAC ACAAGATCCAGATTCCCTACTACACAGTATTCCTCAACAGTCCCAACCGC AGGATCAGTCCTACAATTAGCATTTACAGCTACAACCAGAAGATTAGCT CTCGTCTGGCTGTAGGAAGTGAAATAGGAGCTGCTTACACGACCAGTAC ATGTTTTAGCAGGACAGACACTGGGGCACTATACTGCATCACTATAATA GAAGCTGTAAACACAATCTTTGGACAATACCGAATAGTACCGATCCTTG TTCAACTAATTAGTGACTAGGAAATGATGTTTAACTCGATGTTGAG TAAATGATCCTAGAACTTCTCCTTAGAATGATATACATCGCTTGACTAT AATCAAGTAACGGGCAGCGGGTGATCCATATTAATAATATATGCATTA AGCAGATACAAATCTTCACTTTGTCAATCAGAATTGATTATTGCACCTTT GCCACGTAGATAACTAAGCATTTAAGAAAAAACTTCACTATCACTCTTT GAGTCGCTGAAGTGAGATTTAGAAAAGGTATGCATCTAAGAAGTAGGA GCGGAAGTGCTCTTGTTCATAATGTCTTCCCACAATATTATCTTACCTGA CCATCACTTAAATTCTCCTATAGTACTAAATAAATTAATGTATTACTGCA AATTGCTCAATGTATTGCCTGGGCCTGATTCTCCTTGGTTTGAGAAAACA AGAGGATGGACTAATTGCTGTATCCGTCTTTCTGACTGCAACCGCTTAA CTCTAGCACGCGCCTCAAGAATTAGAGATCAATTAGCAACAATGGGAAT ATATTCAAAGAATCAATCAACATGTTTTAAAACAATTATTCATCCACAA TCCTTGCAACCAATTATGCATAGTGCATCAGAATTAGGACGGACTCTAC CTACATGGTCGCGAATGAGAAGCGAGGTGTCATACAGTGTAACAACAC AATCAGCAAAAATTTGGAGACCTATTCCAAGGCATATCTACTGATCTAAC AGGGAAGACAAAATTTGTTTGGCGGATTCTGCGATTTAAATCACTCCCTT AGCCCACCTGCACATGCATTAATGACTAAGCCTGGGATGTATCTAGAGA CTAGTGATGCTTACGCTTGCCAATTTTTGTTCCACATTA AAACTTGTCAA CGAGAGTTGATCTTACTCATGAGGCAAAATGCAACAGCCGAAGTATTGA AGCAATTCCAGTATCCAGGATTGACAATTATAACCACACCTGAATATTC AGTTTGGGTCTTCCATGAAAGCAAACAAGTCACTATCCTTACTTTTGATT GCCTTTTAAATGTACTGTGATCTCGCTGATGGGCGTCACAATATCCTCTTT ACATGCCAATTACTTCCGCACTTAAATCATCTAGGTATAAGGATCCGAG ACCTCTTAGGGCTAATAGATAATCTCGGGAAGAATCATCCCTTGATTGT GTATGATGTTGTTGCTAGTTTAGAATCATTGGCATATGGGGCCATACAA CTCCATGACAAAGTTGTTGATTATGCAGGTACCTTCTTCACTTTTATTCT GGCTGAGATATATGAATCTTTAGAGTCCTCTCTACCAAGTGGAATAGT	10 20 30 40
--	---	---

	GAAGCGATTGTTACTCAAATTAGGAACATATATACAGGGTTAACAGTAA ATGAAGCAGCTGAGCTCTTATGTGTAATGAGACTCTGGGGGCATCCTGC ATTAAGCAGTATAGATGCAGCAAATAAGGTGCGGCAAAGTATGTGCGC AGGGAAACTGTTAAAATTTGATACGATCCAACTGGTATTAGCCTTCTTC AATACGTTAATTATCAATGGCTATCGCAGGAAACATCATGGTAGGTGGC CAAATGTGGATAGTAATTCAATCTTAGGAACAGATCTTAAGAGGATGTA TTATGATCAATGTGAAATCCCCCATGAGTTTACACTTAAACATTATCATA CTGTGAGTCTAATTGAGTTTGATTGTACGTTTCCAATCGAGCTATCCGAC AAATTAAACATATTTCTTAAAGATAAGGCAATTGCATTCCCTAAGTCAA AGTGGACATCTCCTTTTAAAGCCGATATCACACCTAAACAATTACTCAT CCCTCCCGAATTTAAAGTTCGTGCAAATCGCCTTCTCTTGACTTTCCTGC AGTTAGATGAGTTTCTATCGAATCAGAATTAGAATATGTTACAACCAA AGCATATCTCGAAGATGATGAGTTCAATGTATCATACTCTCTCAAGGAG AAAGAAGTGAAGACAGATGGTCGCATATTTGCTAAATTAACTCGTAAG ATGAGGAGTTGTCAAGTAATCTTTGAAGAGCTCCTTGCCGAACATGTGT CCCCCTTTTCAAAGACAACGGTGTAAGTATGGCTGAATTATCATTGAC CAAAAGCCTACTTGCAATAAGCAATTTAAGTTCCACATTGTTTGAGACA CAAACCCGTCAGGGCGACAGAAATTCAAGATTTACTCATGCTCATTTTA TTACAAGTACTTACAAAAGTACTGTCTTAATTGGAGATATCAAAGCGT GAAGCTCTTTGCACGCCAATTGAATCGTCTATTGCGGTACAGCATGGT TTTGAATGGATCCATTGTATCCTCATGCAGTCCACCATGTATGTAGCTGA TCCCTTCAATCCTCCAAACGGGAACGCAAGCCCAAATTTAGATGATAAC CCAAATAATGACATCTTTATTGTATCACCTCGAGGAGCAATTGAGGGCC TGTGTCAGAAGATGTGGACAATTATATCAATCTCAGCAATTCATGCAGC TGCAGCTGTAGCAGGCCTAAGAGTCGCATCAATGGTTCAAGGTGACAAC CAGGTTATCGGTGTCACTCGAGAATTCCTTGCAGGACATGATCAAAGTC ATGTGGATAGTCAACTTACTGCATCATTAGAAAACCTTACACAAATATT CAAGGAGATAAATTATGGGCTTGGCCATAACCTCAAATTACGGGAAAC AATTAAGTCTAGTCACATGTTTCATTTATTCTAAAAGAATTTTTTACGATG GGAGGATTCTCCCTCAATTGTTAAAGAATATAAGTAAACTAACTTTGTC GGCAACTACAACAGGGGAGAATTGCTTAACTAGCTGTGGGGACTTATCT TCATGTATTACCCGCTGTATTGAGAATGGTTTCCCAAAGGATGCTGCATT CATTCTAAATCAGCTTACAATTAGGACTCAGATACTTGCAGACCATTTTT ACTCAATACTTGGTGGGTGCTTCACTGGGCTAAATCAACATGATATTG CTTACTGCTCTCTGATGGTTCTATATTGCCAGCTCAGCTGGGGGGATTTA ACAATTGAATATATCCCGATTATTCTGTAGAAATATAGGTGACCCTCT AGTAGCCTCAATTGCAGATACAAAACGCTATGTGAAATGCGGCCTTTTG ACTCCATCTATACTTGACTCAGTCGTCTCCATCACTGATAGGAAAGGCT CATTTACTACCCTGATGATGGATCCCTATTCAATCAATCTCGATTATATT CAACAGCCAGAAACCCGCTTAAACGTCATGTGCAGAAAGTTCTCCTTC AAGAATCAGTAAATCCTCTACTGCAGGGCGTATTTCTCGAGACTCAGCA GGATGAAGAGGAAGCACTAGCTGCGTTTTTATTAGACAGAGATATTGTG ATGCCCCGTGTAGCTCACGCAATTTTGAATGTACGAGTCTCGGACGCC GTAGACACATACAGGGGCTGATTGATACAACAAAGACTATAATAGCCC TGGCATTGGACACACAGAATCTGAGTCACACTAAGCGTGAGCAAATAG TTACGTATAATGCAACCTATATGAGGTCCTTAACACAAATGCTTAAATT AAGCAGAACTGTTTATAAGGGGATGACCAGGATGCTGCCTATTTTCAAT ATCAATGATTGTTCTGTAATACTAGCACAAACAAGTTAGGCGTGCAAGCT	10 20 30 40
--	---	---

	GGGCTCCGCTGCTAAATTGGCGCACCTTGGAAGGGCTTGAGGTCCCTGA TCCAATTGAATCCGTGTCTGGATACCTTGGTCTTGACTCCAACAATTGCT TCCTCTGTTGCCATGAACAAAATAGCTACTCTTGGTTTTCTCCCCAAA TTGTGCCATTTTGACGATTGAGACAATCATACTCAACCCAACGTGTAC CTTATATAGGTTCAAAAACAGATGAGAGACAAATGTCTACAATTAACCT CCTAGAGAAAAACAACCTGTCATGCCCGTGCCGCAACAAGGTTAGCGTCA TTATATATATGGGCATATGGTGATTTCGGAAGACAGCTGGGATGCAGTAG AATCACTATCAAATAGCCGATGCCAAATTACACGAGAGCAATTGCAGG CCCTTTGCCCCATGCCGTCATCAGTAAATTTACATCATAGACTCAATGAC GGTATTACCCAAGTTAAGTTCATGCCATCAACAAACAGCAGAGTATCCA GATTTGTACATATTTCTAATGACAGGCAGAATTACGTCCTGGACGACAC TGTCAGTATAGTAACCTTGATATATCAGCAGGTTCATGCTTTTGGGTTTGA GCATATTGGAGACATACTTTGAGAACCAACAACCTGTGAACCTGTGCGAG TATCGTCTCCATTTGCATACTGACGTGTCCTGTTGTCTCCGTGAATGCC CTATGACACAGTATGCACCACCACTCAGAGACCTCCCTGAACTAACCAT AACAATGACAAATCCATTCCCTTATGACCAAGCACCTATCAGTGAAGCA GATCTATGTCGGCTTTCGAAGGTAGCCTTCCGTAAAGCAGGAGACAATT ATGAACATATGATCAATTCCAACCTGCGATCCACACTCTCTTCAACCAC AGGGAAGGATGTTGCGGCAACTATTTTTGGACCACTTGCGGCAGTATCT GCAAAAAATGATGCAATTGTTACTAATGACTACAGTGGTAACTGGATCT CAGAGTTCAGGTACAGTGATTACTACCTACTGAGTACGAGTTTGGGTTA CGAGATTTTACTAATATTTGCTTACCAACTCTACTATCTAAGGATTAGGT ATAAGCAAAACATCATTTGTTACATGGAGTCTGTATTCCGCCGTTGCCA CTCATTATGCTTAGGTGACCTGATTCAAACAATCTCCCACTCAGAAATA CTGACTGGATTAAATGCTGCAGGCTTCAACTTGATGTTGGATAGGAGTG ATTTGAAGAATAACCAATTGTCTCGCCTAGCCGTCAAGTATCTCACGCT CTGTGTCCAGGCTGCCATTAACAACCTTGGAGGTTGGCTCAGAACCTCTC TGTATTATTGGAGGTCAACTCGATGATGACATCTCGTTTCAGGTAGCGC ATTTTCTATGTAGAAGGCTTTGCATTCTAAGTCTTGTACACTCAAATTTA CAGAATCTCCCCACGATCCGTGATAATGAGGTTGATGTGAAATCTAAAT TAATTTATGACCATCTCAAACCTGGTTGCTACAACCTTTGAATGATCGAGA CCAATCGTATCTGTTAAAGCTGTTAAATAACCCAAATTTGGAATTACAC ACACCGCAAGTCTACTTCATAATGAGGAAGTGTCTAGGTTTGTCTAAGG CGTATGGCGCAGTACCATACAAACAACCTTTTCCAACATCACCTATTGT ACCATTCCTAATCTGAGTGGGTCTAAGTGGCACCTTGAACGTGTTATA GACAGTATTGAGGCACCAAAATCTTACACTTGGGTTCTTAACACAACAC TCCCACTGGCCAAGGATCATGTATCCCCAATCCAAGCAGAATTCTTGA CAAAATCAACTTGTTTAGATCACTGAGCCCCAGACACTCAGTTTGGTAC CGTAATCGTCAATACAAACTTATCCTTTCCAGCTGAGTCATGATATTCT TGGGGGCTCTACACTTTACCTAGGTGAAGGAGGGGGCTCAACTATCCTC ACAATTGAACCCACATTAGAAGTGACAAAATATACTACCATACTACT TCCCTGCCGATCAGAGTCCGGCTCAACGCAACTTTATACCCAGCCTAC GACATTCTTGAGATCTAACTTTTATCACTTTGAACTGGAACCATCAGGAT GTGAGTTTGTAAATTGCTGGTCTGAGGATGCAAACGCCACAAATCTTAC AGAACTTAGGTGTATTAACCACATCATGACAGTGATACCAGTTGGCTCG TTAAACAGAATCATATGTGACATAGAGCTAGCTAGAGACACATCAATCA AGTCGATAGCCMCMGTTTATCTTAATCTAGGAATTCTAGCTCATGCATT GCTTAGTCCAGGGGAATCTGCATATGCAGGTGCCATTTACTGAACGCT	10 20 30 40
--	---	---

	TCAAATCTTGCAGATTGTATCTTTTGTACTAAAAACATTGTCAAGCAAGCT GGCAATTTTCATTCTCTGGATTTAGCGGTGTGAATGATCCTTCTTGTGTGG TTGGAACCTACCAAGGAAAAGCACTATTAGCTTAGATGTTCTCAGTTCAAT TGCTTCTGCATTACATAAACGAATTGACATCGAATGAAGTACCGATTCCC CAAGAGGTATTGACATTACTATCTTGTACACAGAGCAGCTAGGGAACT TAGGGCAATTGATTGAGAAAACCTGGATCCGCGAGATACGGAACCCGC ATTTAATGCAGTGTGAAATGGAGTGGATCGGGCTTTTGGGAAATGATGC ATTGAGTGACGTAGACAATTTCTGAACTATTACAACCCATCATGCTCA TCAGTTCCAGAACTAATTACACCTACAGTTAGTTCATTGCTTTTTGAACT GGTTAGCCTAACTCCAGAAGTCTGCTCTTACGATGAATCTAATTATAAA CGAACAATTCAGGTAGGGCAGGCATATAACATTACAGTTTCTGGCAAAG TAAGCACTATGATAAGGACCTGTTGCGAACAATGCATTAAGCTTCTAAT AGCTAATAGTGAAGTACTAATTGATACTGATTTGGCGTATCTTGTTAGA GGCATTTCGCGATGGGTCATTCACTCTAGGCTCGATCATAAGCCAAAACC AAATACTAAAAGCATCCAGAGCACCACGTTACCTCAAAACACCCAAAA TTCAATTATGGGTATCAACACTGTTAGCCATTAGGATTGAGGAAGTCTT CTCACGCCATTATAGAAAGGTCTCTTACGATCAATCCGCTTTTGTAC TCTACAAGTATCTCCAGGACAAGACGAAGTAGATAACCATTTATCATAG AGTCAGACGGGTTCTAGTTCAATCCCTGCGTTATTCTTCGCTCACAGAAT CTTGGATTCCATCCGGGGCTGTGCTGACATAATATGTAAATATGTAATA TATTGGTTACTGGACATAATCAATGAGGCTTCTGTAGTATTTATCCCAAC TCCTTAATATTAGTTTCAAATGAGAACATTATATGTTAATAAAAAACT AAAAATGATAACCAGTTGAATCTGGACCGAACTGGCAATTGCATAAAA AATAAAAAATTTATTAATAAATAAATTGAAATCATATAACAACACGTTT AAGGGGAATAAAAAACAAGATTGGGAATAAAAAATAATAATAATAAAG GAATAAAACAAAAAATAAAAAATAAAAAATGGGAATAAAAAATAAAAA AAAATAAAGAAAAAAATGGGAGAAAAGCTCCAATTAACAAACAAATCA AACTAACTTAAGATTACAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATA GACTGAGAAGTAGAATCGTAAATAAAGACCGGCAGTCAGTTTAGTATGG AAAATAAGACCCAGATTACTTACACATCCTGCCTTAGTTTCCCCCTTATT TAATTTTAAGTGGATTTAGGGAGTCACTGATCCAGCTAAGAACCTATTT TCTTATAGCTAAAATCTCAATCTTGATGTCTCCAATCAATTAACCCGGT TGTTTAATTAAGTTGTTTCTCAATCAATTCACCTCAGTAGATCCAGTGTGA ATCGCACTGGTCCAATCCAACATGGGTCTAATTAATAAAACGACTGTA ATAGGTGCAATGCGGCCTCGATCAACAGAGTAACAAACATTACAAATT ACAAATCAGAGTTGTTAATTAACCATTTATATAACTTTTTGTTTAGT	10
		20
		30
トリ パラミクソウイ ルス4株 APMV4/マ ガモ/ベルギー/ 15129/07 完全 ゲノム Genbank: JN571485.1	GCGAAAAAGAAGAATAAAAAGGCAGAAGCCTTTTAAAAGGAACCCTGGG CTGTCGTAGGTGTGGGAAGGTTGTATTCCGAGTGCGCCTCCGAGGCATC TACTCTACACCTATCACAATGGCTGGTGTCTTCTCCAGTATGAGAGGTT TGTGGACAATCAATCCCAAGTATCAAGGAAGGATCATCGGTCCCTGGCA GGGGGATGCCTTAAAGTCAACATCCCTATGCTTGTCATCTGATCTGAAG ATCCCACCACTCGTTGGCAACTAGCATGTTTATCTCTAAGGCTCTTGATC TCCAATCATCAACCAGTGCTATCCGACAGGGGGCAATACTGACTCTCA TGTCATACCGTCACAAAATATGAGAGCAACGGCAGCTATTGCTGGTTC CACAAATGCAGCTGTTATCAACACTATGGAAGTCTTGAGTGTCAATGAC TGGACCCCATCCTTCGACCCTAGGAGCGGTCTCTCTGAAGAGGATGCTC AGGTTTTTCAGAGACATGGCAAGGGACCTGCCCCCTCAGTTCACCTCCGG ATCACCTTTACATCAGCATTGGCGGAGGGGTTTACCCCAAGACACC	配列 番号:3
		40

	CACGACCTAATGGAGGCCCTTGACCAGTGTGCTGATACAGATCTGGATCC TGGTGGCTAAGGCCATGACCAACATTGATGGCTCTGGGGAGGCCAATG AGAGACGTCTTGCAAAGTACATCCAAAAGGGACAGCTTAATCGCCAGTT TGCAATTGGTAATCCTGCTCGTCTGATAATCCAACAGACGATCAAAAGC TCCTTAAGTGTCCGCAGGTTCTTGGTCTCTGAGCTTCGTGCATCACGAGG TGCAGTGAAAGAAGGATCCCCCTTACTATGCAGCTGTTGGGGATATCCAC GCTTACATCTTTAACGCAGGACTGACACCATTCTTGACTACCTTAAGAT ATGGGATAGGCACCAAGTATGCTGCTGTTGCACTCAGTGTGTTTCGCTGC AGACATTGCAAAATTAAAGAGCCTACTTACCCTGTACCAAGACAAGGGT GTGGAGGCCGGATACATGGCACTCCTTGAAGATCCAGATTCCATGCACT TTGCACCCGGAAATTTCCACACATGTACTCCTATGCGATGGGGGTGGC TTCTTACCATGACCCCAGCATGCGCCAATACCAATATGCCAGGAGGTTTC CTCAGCCGTCCCTTCTACTTGCTAGGGAGGGACATGGCCGCCAAGAACA CAGGCACGCTGGATGAGCAACTGGCAAAGGAACTGCAAGTGTGAGAAA GAGACCGCGCCGCATTGTCCGCTGCGATTCAATCAGCAATGGAGGGGG GAGAATCTGACGACTTCCCCTGTGCGGATCCATGCCGGCTCTCTCCGA CACTGCGCAACCAGTTACCCCAAGAACCCAACAGTCCCAGCTTTCCCTT CCACAATCATCAAGCATGTCTCAATCAGCGCCCAGGACCCCGGACTACC AGCCTGATTTTGAAGTGTAGGCTGCATCCACGCACCAACAACAGGCAAA AGAAATCACCTCCTCCCCACACATCCCACCCACTCACCCGCCGAGATC CAATCCAACACCCAGCATCCCCATCATTAAATTAATAAAACTGACCAATA GGGTGGGGAAGGAGAGTTATTGGCTGTTGCCAAGTTTGTGTCAGCAATGG ATTTACCGACATTGATGCTGTCAACTCATTAATTGAATCATCATCAGCA ATCATAGATTCCATACAGCATGGAGGGCTGCAACCATCGGGCACTGTCTG GCCTATCGCAAATCCCAAAGGGGATAACCAGCGCTTTAACTAAGGCCTG GGAGGCTGAGGCAGCAACTGCTGGCAATGGGGACACCCAACACAAACC TGACAGTCCGGAGGATCATCAGGCCAACGACACAGACTCCCCCGAAGA CACAGGCACCAACCAGACCATCCAGGAAGCCAATATCGTTGAAACACC CCACCCCGAAGTGCTATCGGCAGCCAAAGCCAGACTCAAGAGGCCCAA GGCAGGGAGGGACACCCACGACAATCCCTCTGCGCAACCTGATCATTTT TTAAAGGGGGGGCCCCCTGAGCCCACAACCAGCGGCACCATGGGTGCAA AGTCCACCCATTTCATGGAGGTCCCGGCACCGTCGATCCCCGCCATCAC AACTCAGGATCATTCCTCACCGGAGAGAAATGGCAATCGTCACCGAC AAAGCAACCGGAGACATTGAACTGGTGGAATGGTGCAACCCGGGGTGC ACCGCAATCCGAAGTGAACCAACCAGACTCGACTGTGTATGCGGACACT GCCCCACCATCTGCAGCCTCTGCATGTATGACGACTGATCAGGTACAAC TATTAATGAAGGAGGTTGCCGATATGAAATCACTCCTTCAGGCATTAGT AAAGAACCTAGCTGTCCTGCCTCAACTAAGGAACGAGGTTGCAGCAATC AGGACATCACAGGCCATGATAGAGGGGACACTCAATTCAATCAAGATT CTCGATCCTGGGAATTATCAAGAATCATCACTAAACAGCTGGTTCAAAC CACGCCAAGATCACGCGGTTGTTGTGTCCGGACCAGGGAATCCATTGAC CATGCCAACCCCAATCCAAGACAACACCATATTCCTGGATGAACTGGCA AGACCTCATCCTAGTTTGGTCAATCCGTCCCCGCCACTACCAACACTA ATGTTGATCTTGGCCACAGAAGCAGGCTGCGATAGCTTATATCTCAGC AAAATGCAAGGATCCAGGGAACGAGATCAGCTCTCAAAGCTCATCGA GCGAGCAACCACCTTGAGCGAGATCAACAAAGTCAAAAGACAGGCCCT CGGCCTCTAGATCACTCGACCACCCCAAGTAATGAATACAACAATAATC AGAACCCCCCTAAAACACATGGTCAACCCAACACACCACCCGCACCAC	10 20 30 40
--	---	---

	CCGCTACTATCCTTTGCCAGAACTCCGCCGAGCCGATTTATTCAAAA GAAGCCATTTGATATGACTTAGCAACCGCAAGATAGGGTGGGGAAGGT GCTTTGCCTGCAAGAGGGCTCCCTCATCTTCAGACACGTACCCGCCAAC CCACCAGTGACGCAATGGCAGACATGGACACCGTATATATCAATCTGAT GGCAGATGATCCAACCCACCAAAAAGAACTGCTGTCCTTTCCCCTCGTT CCCGTGACTGGTCCTGACGGGAAAAAGGAACTCCAACACCAGGTCCGG ACTCAATCCTTGCTCGCCTCAGACAAGCAAAGTGAAGAGGTTTATCTTCC TCAACACTTACGGGTTTATCTATGACACTACACCGGACAAGACAACCTT TTCCACCCCAGAGCACATCAATCAGCCCAAGAGAACGATGGTGAGTGCT GCGATGATGACCATTGGCCTGGTCCCCGCCAATATACCCTTGAACGAAT TAACAGCTACTGTGTTTCGGCCTGAAAGTAAGAGTGAGGAAGAGTGCGA GATATCGAGAGGTGGTCTGGTATCAGTGCAATCCTGTACCAGCCCTGCT TGCAGCCACCAGGTTTCGGTCGCCAAGGAGGTCTCGAATCAAGCACTGG AGTCAGCGTAAAGGCCCCCGAGAAGATAGATTGCGAGAAGGATTATAC TTACTACCCTTATTTCTATCTGTGTGCTACATCGCCACTTCCAACCTGTT CAAGGTACCAAAAATGGTTGCTAATGCGACCAACAGTCAATTATACCAC CTGACTATGCAGGTCACATTTGCCTTTCAAAAAACATCCCCCAGCTA ACCAGAACTTCTGACACAAGTGGATGAAGGATTTCGAGGGCACTGTGG ACTGCCATTTTGGGAACATGCTGAAAAAGGATCGGAAAGGGAATATGA GGACATTGTGCGAGGCGGCAGACAAGGTCAGACGGATGAATATCCTTG TTGGTATCTTTGACTTGCATGGGCCGACACTCTTCCTGGAGTATACTGGG AAACTAACAAAAGCTCTGTAGGGTTCATGTCTACTAGCCGAACAGCAA TCATCCCCATATCTCAGCTCAATCCTATGCTGGGTCAACTTATGTGGAGC AGTGATGCCCAGATAGTAAAATTAAGAGTGGTCATAACTACATCCAAAC GCGGCCCATGCGGGGGTGAGCAGGAGTATGTGCTGGATCCCAAAATCA CAGTTAAAAAAGAGAAAAGCCCCGACTCAACCCTTTCAAGAAGGCAGCCC AATGATCAAATCTGCAGGATCTCAAGAATCAGACCACTCTATACTATTC ACCGATCAATAGACATGTAAGTATACAGTTGATGGACCTATGAAGAATC AATTAGCAAACCGAATCCTTACTAGGGTGGGGAAGGAGTTGATTGGGT GTCTAAACAAAAGCATTCTTTTACACCTCCTCGCTACGAAACAACCATA ATGAGGTTATCACGCACAATCCTGACTTTGATTCTCAGCACACTTACCG GCTATTTAATGAATGCCCACTCCACCAATGTGAATGAGAAACCAAAGTC TGAGGGGATTAGGGGGGATCTTATACCAGGCGCAGGTATTTTTGTAAGT CAAGTCCGACAACTACAGATCTACCAACAGTCTGGGTATCATGACCTTG TCATCAGGTTATTACCTCTTCTACCGGCAGAACTTAATGATTGTCAAAG GGAAGTTGTACAGAGTACAACAACACGGTATCACAGCTGTTGCAGCCT ATCAAAACCAACCTGGATACCTTATTGGCTGATGGTAGCACAAGGGATG CCGATATACAGCCACGGTTCATTGGGGCAATAATAGCCACAGGTGCCCT GGCGGTGGCTACGGTAGCTGAGGTGACTGCAGCCCAAGCACTATCTCAG TCGAAAACAAACGCTCAAAATATTCTCAAGTTGAGAGATAGTATTGAGG CTACCAACCAAGCAGTTTTTCGAAATTTACAAGGACTCGAGGCAACTGC AACTGTGCTATCAAACTGCAAAGTGAAGTCAATGAGAACATTATCCCA AGCCTGAACAACCTTGCTGTGCTGCCATGGGGAATCGCCTTGGTGTAT CACTATCACTCTACTTGACCTTAATGACCACTCTATTTGGGGACCAGATC ACAAACCCAGTGCTGACACCAATCTCCTATAGCACTCTATCGGCAATGG CAGGCGGTACATTGGCCCGGTGATGAGTAAAATATTAGCTGGATCTGT CACAAGTCAGTTGGGGGCAGAACAGTTGATTGCTAGCGGCTTAATACAG TCACAGGTAGTAGGTTATGATTCCCAATATCAATTATTGGTTATCAGGG	10 20 30 40
--	--	---

	TCAACCTTGTACGGATTCAAGAGGTCCAGAATACGAGGGTCGTATCACT AAGAACACTAGCGGTCAATAGGGATGGTGGACTTTATAGAGCCCAGGT GCCTCCCGAGGTAGTTGAACGGTCTGGCATTGCAGAGCGATTTTATGCA GATGATTGTGTTCTTACTACAACCTGATTACATTTGCTCATCGATCCGATC TTCTCGGCTTAATCCAGAGTTAGTCAAGTGTCTCAGTGGTGCACCTTGATT CATGCACATTTGAGAGGGAAAGTGCATTATTGTGACCCCTTTCTTTGTA TACAACAAGGCAGTCGTCGCAAATTGTAAAGCAGCAACATGTAGATGT AATAAACC GCCATCTATTATTGCCCAATACTCTGCATCAGCTCTAGTCAC CATCACCACCGACACCTGTGCCGACCTTGAAATTGAGGGTTATCGCTTC AACATACAGACTGAATCCAACCTCATGGGTTGCACCAAACCTTCACGGTCT CGACTTCACAGATTGTATCAGTTGATCCAATAGACATCTCCTCTGACATT GCCAAAATCAACAGTTCCATCGAGGCTGCGAGAGAGCAGCTGGAAGT AGCAACCAGATCCTTTCCCGGATCAACCCACGAATTGTGAATGATGAAT CACTGATAGCTATTATCGTGACAATTGTTGTGCTTAGTCTCCTTGTAATC GGTCTGATTGTTGTTCTCGGTGTGATGTATAAGAATCTTAAGAAAGTCC AACGAGCTCAAGCTGCCATGATGATGCAGCAAATGAGCTCATCACAGC CTGTGACCACTAAATTAGGGACGCCTTTCTAGGAGAATAATCATATCAC TCTACTCAATGATGAGCAAAACGTACCAATCGTCAATGATTGTGTACG AGGCCGGTTGGGAATGCATCGAATCTCTCCCTTTCTTTTAAATTAATA CATTTGAAGTGAGGGTGAGAGGGGGGAGTGTATGGTAGGGTGGGGAA GGTAGCCAATTCCTGCCTATTGGGCGGACCGTATCAAAAGAACTCAACA GAAGTCTAGATACAGGGTGACATGGAGGGCAGCCGTGATAATCTTACA GTGGATGATGAATTAAGACAACATGGAGGTTAGCTTATAGAGTTGTGT CCCTTCTATTGATGGTGAGCGCTTTGATAATCTCTATAGTAATCCTGACA AGAGATAACAGCCAAAGCATAATCACAGCGATCAACCAGTCATCCGAC GCAGACTCAAAGTGGAACCGGAATAGAAGGGAAAATCACCTCCATT ATGACTGATACGCTCGATACCAGGAATGCAGCCCTTCTCCACATTCCAC TCCAGCTCAACACGCTTGAGGCGAACCTTTTGTCCGCCCTTGGGGGCAA CACAGGAATTGGTCCCGGGGATCTAGATCACTGCCGTTACCCTGTTTAT GACTCCGCTTACCTGCATGGAGTTAATCGATTACTCATCAACCAGACAG CTGATTACACAGCAGAAGGCCCCCTAGATCATGTGAACCTTTATTCCAGC CCCGGTTACGACCACTGGATGCACAAGGATACCATCCTTTTCCGTGTCA TCGTCCATTTGGTGCTATACACACAACGTGATCGAAACCGGTTGCAATG ACCACTCAGGTAGTAACCAATATATCAGCATGGGAGTCATTAAGAGAG CGGGCAACGGCCTACCTTACTTCTCGACAGTTGTAAGTAAATATCTGAC TGATGGGTTGAATAGGAAAAGCTGTTCTGTAGCCGCCGGATCCGGGCAT TGCTACCTCCTTTGCAGCTTAGTGTGCGGAACCCGAACCTGATGACTATGT GTCACCTGATCCCACACCGATGAGGTTAGGGGTGCTAACGTGGGATGGG TCTTACACTGAACAGGTGGTACCCGAAAGAATATTCAAGAACATATGGA GTGCAAACTACCCAGGAGTAGGGTCAGGTGCTATAGTAGGGAATAAGG TGTTATTCCCATTTTACGGCGGAGTGAGAAATGGATCGACCCCGGAGGT GATGAATAGGGGAAGATACTACTACATCCAGGATCCAAATGACTATTGT CCTGACCCGCTACAAGATCAGATCTTAAGGGCGGAACAATCGTATTACC CAACTCGATTTGGTAGGAGGATGGTAATGCAAGGGGTCTAGCATGTCC AGTATCCAACAATTCAACAATAGCAAGCCAATGTCAATCTTACTATTTT AATAACTCATTAGGATTCATTGGGGCAGAATCTAGAATCTATTACCTCA ATGGTAACATTTACCTTTATCAGAGAAGCTCGAGCTGGTGGCCTCATCC CCAGATTTACCTGCTTGATTCCAGGATTGCAAGTCCGGGTACTCAGAAC	10 20 30 40
--	---	---

	ATTGACTCAGGTGTTAATCTCAAGATGTTAAATGTTACTGTGATTACAC GACCATCATCTGGTTTTTGTAAATAGTCAGTCACGATGCCCTAATGACTGC TTATTCGGGGTCTACTCGGATATCTGGCCTCTTAGCCTTACCTCAGATAG CATATTCGCGTTCACAAATGTATTTACAGGGGAAGACAACACGTATTGAC CCGGCTTGGGCACTATTCTCCAATCATGCGATTGGGCATGAGGCTCGTC TGTTCAATAAGRAGGTTAGTGCTGCTTATTCTACCACCACTTGTTTTTCG GACACTATCCAAAATCAGGTGTATTGCCTGAGTATACTTGAGGTCAGGA GTGAGCTCTTGGGAGCATTCAAATAGTACCATTCTCTATCGCGTCTTG TAGGCATCCATTGAGCCAAAAAACTTGAGTGACCATGAGGTAAACACCT GATCCCCCTCAAAAACATCTATCTTAATTACCGTTCTAGATCCATGATTA GGTACCTTTCCAATCAATCATTTGGTTTTTAATTA AAAACGAAAGAATG GGCCTAGTTCCAAGAAAGGGCTGGAACCCATTAGGGTGGGGAAGGATT GCTTTGCTCCTTGACTCACACCTGCGTACACTCGATCTCACTTCTATAAA GAAGGAATCCTTCTCAAATTCGCCCCACAATGTCCAATCAGGCAGCTGA GATTATACTACCCACCTTCCATCTAGAATCACCCCTTAATCGAGAATAAG TGCTTCTATTATATGCAATTACTTGGTCTCGTGTTGCCACATGATCACTG GAGATGGAGGGCATTTCGTTAACTTTACAGTGGATCAGGTGCACCTTAAA AATCGTAATCCCCGCTTAATGGCCACATCGACCACACTAAAGATAGAT TAAGGACTCATGGTGTCTTAGGTTTCCACCAGACTCAGACAAGTATGAG CCGTTACCGTGTTTTGCTTCATCCTGAAACCTTACCTTGGCTATCAGCCA TGGGAGGATGCATCAATCAGGTTCTAAAGCATGGCGGAACACTCTGA AATCGATCGAGCACAGTGTAAGCAGGAGGCACCTCAACTAAAGTTAC TCATGGAGAGAACCTCATTAAAATTA ACTGGAGTACCTTACTTGTCTCT AATTGCAATCCCGGGAAAACACAGCAGGA ACTATGCCTGTCCTAAGTG AGATGGCATCGGA ACTCTTATCAAATCCTATCTCCCAATTCCAATCAAC ATGGGGGTGTGCTGCTTCGGGGTGGCACCATGTAGTCAGTATCATGAGG CTCCAACAATATCAAAGAAGGACAGGTAAGGAAGAGAAAGCAATCACT GAAGTTCAGTATGGCACGGACACCTGTCTCATTAACGCAGACTACACCG TTGTTTTTTCCACACAGAACCGTGTTATAACGGTCTTGCCTTTCGATGTT GTCCTCATGATGCAAGACCTGCTAGAATCCCGACGGAATGTCCTGTTCT GTGCCCCGCTTTATGTATCCCAGAAGCCA ACTTCATGAGAGGATAAGTAC AATATTAGCCCTTGGAGACCAACTGGGGAGAAAAGCACCCCAAGTCCT GTATGATTTTGTAGCAACCCTTGAGTCATTTGCATACGCAGCTGTTCAAC TTCATGACAACAATCCTACCTACGGTGGGGCCTTCTTTGAATTCAATATC CAAGAGTTAGAATCTATTCTGTCCCCTGCACTTAGTAAGGATCAGGTCA ACTTCTACATAGGTCAAGTTTGCTCAGCGTACAGTAACCTTCTCCATCT GAATCGGCAGAATTGCTGTGCCTGCTACGCCTGTGGGGTCATCCCTTGC TAAACAGCCTTGATGCAGCAAAGAAAGTCAGGGAATCTATGTGTGCCG GGAAGGTTCTCGATTACAACGCCATTGACTCGTCTTGCTTTTTTATCAT ACGTTACTAATCAATGGGTATCGGAAGAAGCACAAGGGTTCGCTGGCCA AATGTGAATCAACATTCACCTCTCAACCCGATAGTGAGGCAGCTTTATT TTGATCAGGAGGAGATCCCACTCTGTTGCCCTTGAGCACTATTTGGA TGTCTCAATGATAGAATTTGAGAAAAC TTTTGAAGTGGA ACTATCTGAC AGCCTAAGCATCTTCCTGAAGGATAAGTCGATAGCTTTGGACAAGCAAG AATGGTACAGTGTTTTGTCTCAGAAGTGACTCCGAAGCACCTGCGAAT GTCCCGTCATGATCGCAAGTCTACCAATAGGCTCCTGTTAGCCTTCATTA ACTCCCCTGAATTCGATGTAAAGGAAGAGCTTAAATACTTGACTACGGG TGAGTACGCTACTGACCCAAATTTCAATGTCTCTTACTCACTCAAAGAG	10 20 30 40
--	--	---

	AAGGAAGTAAAGAAAGAAGGGCGCATTTTCGCAAAAATGTCACAAAAG ATGAGAGCATGCCAGGTTATTTGTGAAGAATTGCTAGCACATCATGTGG CTCCTTTGTTTAAAGAGAATGGTGTTACTCAATCGGAGCTATCCCTGAC AAAAAATTTGTTGGCTATTAGCCAACTGAGTTACAACCTCGATGGCCGCT AAGGTGCGATTGCTGAGGCCAGGGGACAAGTTCACTGCTGCACACTATA TGACCACAGACCTAAAGAAGTACTGTCTCAATTGGCGGCACCAGTCAGT CAAACCTGTTCCGAGAAAGCCTGGATCGACTGTTTGGGCTAGACCATGCT TTTTCTTGATACATGTCCGTCTACCAACAGCACTATGTACGTTGCTGA CCCCTTCAATCCACCAGACTCAGATGCATGCACAACTTAGACGACAAT AAGAACACCCGGGATTTTTATTATAAGTGCACGAGGTGGTATAGAAGGCC TCCAACAAAACTATGGACTGGCATATCAATCGCAATTGCCCAAGCAGC AGCAGCCCTCGAAGGCTTACGAATTGCTGCTACTCTGCAGGGGGATAAC CAAGTTTGGCGATTACAAAGGAGTTCATGACCCAGTCCCGGAGGATG TAATCCATGAGCAGCTATCTGAGGCGATGTCCCGATACAAAAGGACTTT CACATACCTCAATTATTTAATGGGGCATCAGTTGAAGGATAAGGAAACC ATCCAATCCAGTGATTTCTTTGTGTACTCCAAAAGAATCTTCTTCAATGG ATCAATCTTAAGTCAATGCCTCAAGAACTTCAGTAACTCACTACTAAT GCCACTACCCTTGCTGAGAACTGTGGCCGGCTGCAGTGACATCTCTT CATGCATTGCCCCGTTGTGTGGAACCGGGTTGCCTAAGGATGCCGCATA TATTCAGAATATAATCATGACTCGGCTTCACTATTGCTAGATCATTACT ATTCAATGCATGGCGGCATAAACTCAGAATTAGAGCAGCCAACCTTAAG TATCTCTGTTGAAACGCGACCTACTTACCATCTCAACTAGGCGGTTAC AATCATTTGAATATGACCCGACTATTCTGCCGCAATATCGGCGACCCGC TTACCAGTTCTTGGGCGGAGTCAAAAAGACTAATGGATGTTGGCCTTCT CAGTCGTAAGTTCTTAGAGGGGATATTATGGAGACCCCCGGGAAGTGG GACATTTTCAACACTCATGCTTGATCCGTTTCGCACTTAACATTGATTACC TGAGGCCGCCAGAGACAATTATCCGAAAACACACCCAAAAAGTCTTGTT GCAAGATTGCCCAAATCCCTATTAGCAGGTGTCGTTGACCCGAACACTAC AACCAAGAATTAGAGCTATTAGCTCAGTTCTTGCTTGATCGGGAAACCG TTATCCCCAGGGCTGCCCATGCCATCTTTGAATTGTCTGTCTTGGAAGG AAAAACATATACAAGGATTGGTAGATACTACAAAAACAATTATTAG TGCTCATTGGAAAGACAGCCATTGTCTGGAGGAAAGTTGAGAACATTG TTACCTACAACGCGCAGTATTTCTCGGGGCCACCCAACAGGCTGATAC TAATGTCTCAGAAGGGCAGTGGGTGATGCCAGGTAACCTCAAGAAGCTT GTGTCCCTTGACGATTGCTCAGTCACGTTGTCCACTGTATCGCGGCGCAT ATCGTGGGCAATCTACTGAACTGGAGAGCTATAGATGGTTTAGAAACC CCGATGTGATAGAGAGTATTGATGGCCGCCTTGTAATCATCCAATC AATGTGGCCTATGTAATCAAGGGTTGGGATCCTACTCCTGGTTCTTCTTG CCCTCTGGGTGTGTGTTTCGACCGTCCACAAGATTCTCGGGTAGTTCCAA AGATGCCATACGTGGGGTCCAAAACAGATGAGAGACAGACTGCATCAG TGCAAGCTATACAGGGATCCACTTGTACCTCAGAGCAGCATTGAGGCT TGTATCACTCTATCTATGGGCCTATGGAGATTCTGACATATCATGGCTAG AAGCTGCGACACTGGCTCAAACACGGTGCAATGTTTCTTGTGACTT GCGAATCTTGAGCCCTCTCCCTTCTTCGGCGAATTTACACCACAGATTAA ATGACGGGGTAACACAGGTTAAATTCATGCCCCGCCACATCGAGCCGAGT GTCAAAGTTCGTCCAAATTTGCAATGACAACCAGAATCTTATCCGTGAT GATGGGAGTGTGATTCCAATATGATTTATCAACAAGTTATGATATTGG GGCTTGAGAGATTGAATGCTTGCTAGCTGACCCAATCGATACAAACCC	10 20 30 40
--	---	---

	AGAACAATTGATTCTTCATCTACACTCTGATAATTCTTGCTGTCTCCGGG AGATGCCAACGACCGGCTTTGTACCTGCTCTAGGACTAACCCCATGTTT AACTGTCCCAAAGCACAAATCCTTACATTTATGATGATAGCCCAATACCC GGTGATTTGGACCAGAGGCTCATCCAGACCAAATTTTTTCATGGGTTCTG ACAATTTGGATAATCTTGATATCTACCAACAGCGGGCTTTATTGAGTAG GTGTGTGGCTTATGATGTTATCCAATCGATATTTGCTTGTGATGCACCAG TCTCTCAGAAGAATGACGCAATCCTTCACACTGACTATCATGAGAATTG GATCTCAGAGTTCCGATGGGGTGACCCTCGTATTATCCAAGTAACGGCA GGCTACGAGTTAATTCTGTTCCCTTGCCATACCAGCTTTATTATCTCAGAGT GAGGGGTGACCGTGCAATCCTATGTTATATTGACAGGATACTCAACAGG ATGGTATCTTCCAATCTAGGCAGTCTCATCCAGACACTCTCTCATCCAGA GATTAGGAGGAGATTCTCATTGAGTGATCAAGGGTTCCTTGTTGAAAGG GAGCTAGAGCCAGGTAAGCCCTTGTTAAACAAGCGGTTATGTTCTTGA GGGACTCGGTCCGCTGCGCTTTAGCAACTATCAAGGCAGGAATTGAGCC TGAGATCTCCCGAGGTGGCTGTACTCAGGATGAGCTGAGCTTTACTCTT AAGCACTTACTGTGTCGGCGTCTCTGTGTAATCGCTCTCATGCATTGAGA AGCAAAGAAGTGGTTAAAGTTAGAAACCTTCCTGTAGAAGAGAAAAC CGCCTTACTGTACCAGATGTTGGTCACTGAGGCCAATGCTAGGAAATCA GGATCTGCTAGCATCATCATAAATCTAGTCTCGGCACCCCAAGTGGGACA TTCATACACCAGCATTGTATTTGTATCAAAGAAAATGCTAGGGATGCT TAAAAGGTCAACCACACCCCTTGATATAAGTGACCTCTCCGAGAGCCAG AATCCCGCACTTGACAGAGCTGAATGATGTTCCCGGTCACATGGCAGAAG AATTTCCCTGTTTGTTTAGTAGTTATAACGCCACATATGAAGACACAATT ACTTACAATCCAATGACTGAAAACTCGCCTTACACTTGGACAACAGTT CCACCCCATCCAGAGCACTTGGTCGTCACTACATCCTGCGGCCCTCTTGG GCTCTACTCATCCGCATGGTACCGGTCTGCAGCACTACTAGCGTCAGGG GCCCTAAATGGGTGCTGAGGGGTCGAGCCTGTACCTAGGAGAAGGG TACGGGACCACCATGACTCTGCTTGAGCCCGTTGTCAAGTCTTCAACTG TTTACTACCATACATTGTTTGACCCAACCCGGAATCCTTCACAGCGGAA CTATAAACCAGAACCACGGGTATTACGGATTCTATTTGGTACAAGGAT GATTTACACGGCCACCTGGTGGTATTATCAATCTGTGGGGTGAAGATA TACGTCAGAGTGATATCACACAGAAAGACACGGTCAACTTCATACTATC TCAGATCCCGCCAAAATCACTTAAGTTGATACACGTTGATATTGAGTTC TCACCAGACTCCGATGTACGGACACTACTATCTGGCTATTCTCATTGTGC ACTATTGGCCTACTGGCTATTGCAACCTGGAGGGCGATTTGCAGTTAGA GTTTTCTTAAGTGACCATATCATAGTAACTTGGTCACTGCAATCCTGTC TGCTTTTGACTCTAATCTGGTGTGCATTGCATCAGGATTGACACACAAG GATGATGGGGCAGGTTATATTTGCGCAAAAAGCTTGCAAATGTTGAGG CTTCAAGGATCGAGTACTACTTGAGGATGGTCCATGGTTGTGTTGACTC ATTAAAGATCCCTCATCAATTAGGAATCATTAAATGGGCCGAGGGCGAG GTGTCCCAACTTACCAGAAAGGCGGATGATGAAATAAATTGGCGGTTA GGTGATCCAGTTACCAGATCATTTGATCCAGTTTCTGAGCTAATAATTGC ACGAACAGGGGGGTCTGTATTAATGGAATACGGGGCTTTTACTAACCTC AGGTGTGCGAACTTGGCAGATACATAAACTTCTGGCTTCAATTGTAG AGACCACCCTAATGGAAATAAGGGTTGAGCAAGATCAATTAGAAGATA ATTCGAGGAGACAAATCCAAGTAGTTCCTGCTTCAACACTAGATCTGG GGGAAGGATCCGTACGCTGATTGAGTGTGCTCAGCTGCAGATTATAGAT GTTATTTGTGTAAACATAGATCACCTCTTTCCTAAACACCGACATGTTCT	10 20 30 40
--	---	---

[illegible]

	CCCACCCCGAGGTGCTGTCAGCAGCCAAAGCCAGACTCAAGAGGCCCA AAGCAGGGGAGGGACACCCGCGACAACCTCCCCTGCGCAACCCGATCATC TTTTAAAGGGGGGCCCTCTGAGCCCACAACCAGCAGCATCATGGGTGCA AAATCCACCCAGTCATGGAGGTCCCGGCACCGCCGATCCCCGCCCATCA CAAACTCAGGATCATTCCCCACCGGAGAGAAATGGCGATTGTCACCGA CAAAGCAACCGGAGACATTGAACTGGTGGAGTGGTGCAACCCGGGGTG CACAGCAGTCCGAATTGAACCCACCAGACTCGACTGTGTATGCGGACAC TGCCCCACCATCTGTAGCCTCTGCATGTATGACGACTGATCAGGTACAA CTAATAATGAAGGAGGTTGCTGACATAAAATCACTCCTTCAGGCGTTAG TGAGGAACCTCGCTGTCTTGCCCCAATTGAGGAATGAGGTTGCAGCAAT CAGAACATCACAGGCCATGATAGAGGGGACACTCAATTCGATCAAGAT TCTTGACCCCTGGGAATTATCAGGAATCATCTAAACAGTTGGTTCAA CCTCGCCAAGATCACACTGTTGTTGTGTCTGGACCAGGGAATCCATTGG CCATGCCAACCCAGTCCAAGACAACACCATATTCCTGGACGAGCTAGC CAGACCTCATCCTAGTGTGGTCAATCCTTCCCCACCCATCACCAACACC AATGTTGACCTTGCCCCACAGAAGCAGGCTGCAATAGCCTATATCTCCG CTAAATGCAAGGATCCGGGGAACGAGATCAGCTATCAAGGCTCATTG AGCGAGCAACCACCCCAAGTGAGATCAACAAAGTTAAAAGACAAGCCC TTGGGCTCTAGATCACTCGATCACCCCTCATGGTGATCACAACAATAAT CAGAACCCTTCCGAACCACATGACCAACCCAGCCCACCGCCCACACCGT CCATCGACATCCCTTGCCAAACATCCTGCCGTAGCTGATTTATTCAAAA GAGCTCATTTGATATGACCTGGTAATCATAAAATAGGGTGGGGAAGGTG CTTTGCCTGTAAGGGGGCTCCCTCATCTTCAGACACGTGCCCCGCCATCTC ACCAACAGTGCAATGGCAGACATGGACACGGTGTATATCAATCTGATG GCAGATGACCCAACCCACCAAAAAGAACTGCTGTCTTCTCTCATCC CTGTGACCGGTCTGACGGGAAGAAGGAACTCCAACACCAGATCCGGA CCAATCCTTGCTCGCCTCAGACAAACAACTGAACGGTTCATCTTCCT CAACACTTACGGATTCTATGACACCACACCGGACAAGACAACCTTTT TCCACCCCAGAGCATATTAATCAGCCTAAGAGGACGACGGTGAGTGCC GCGATGATGACCATTGGCCTGGTTCCCGCCAATATACCCCTGAACGAAC TAACGGCTACTGTGTTGAGCCTTAAAGTAAGAGTGAGGAAAAGTGCGA GGTATCGGGAAGTGGTCTGGTATCAATGCAATCCAGTACCGGCCCTGCT TGCAGCCACCAGGTTTGGTCCGAAGGAGGTCTCGAGTCGAGCACTGGA GTCAGTGTAAGGCTCCCGAGAAGATAGATTGTGAGAAGGATTATACCT ACTACCCTTATTTCTTATCTGTGTGCTACATCGCCACCTCCAACCTGTT AAGGTACCGAGGATGGTTGCTAATGCAACCAACAGTCAATTATACCACC TTACCATGCAGGTCACATTTGCCTTTCCAAAAACATCCCTCCAGCCAA CCAGAACTCCTGACACAGGTGGATGAGGGATTTCGAGGGCACTGTGGA TTGCCATTTTGGGAACATGCTGAAAAAGGATCGGAAAGGGAACATGAG GACACTGTCCCAGGCGGCAGATAAGGTCAGACGAATGAATATTCTTGTT GGTATCTTTGACTTGATGGGCCAACGCTCTTCCTGGAGTATACCGGGA AACTGACAAAGGCTCTGCTAGGGTTCATGTCCACCAGCCGAACAGCAAT CATCCCCATATCTCAGCTCAATCCCATGCTGAGTCAACTCATGTGGAGC AGTGATGCCCAGATAGTAAAGTTAAGGGTTGTCATAACTACATCCAAAC GCGGCCCGTGCGGGGGTGAGCAGGAGTATGTGCTGGATCCCAAATTCA CAGTTAAGAAAGAAAAGGCTCGACTCAACCCTTTCGAGAAGGCAGCCT AATGATTTAATCCGCAAGATCCCAGAAATCAGACCACTCTATACTATCC ACTGATCACTGGAAATGTAATTGTACAGTTGATGAATCTGTGAAGAATC	10 20 30 40
--	--	---

	AATTAAAAAACCGGATCCTTATTAGGGTGGGGAAGTAGTTGATTGGGTG TCTAAACAAAAGCATTCTTTCACACCTCCCCGCCACGAAACAACCACAA TGAGGCTATCAAAACAAATCTTGACCTTGATTCTCATCATACTTACCGGC TATTTGATAGGTGTCCACTCCACCGATGTGAATGAGAAACCAAAGTCCG AAGGGATTAGGGGTGATCTTACACCAGGTGCGGGTATTTTCGTAACCTCA AGTCCGACAGCTCCAGATCTACCAACAGTCTGGGTACCATGATCTTGTC ATCAGATTGTTACCTCTTCTACCAACAGAGCTTAATGATTGTCAAAGGG AAGTTGTCACAGAGTACAATAACACTGTATCACAGCTGTTGCAGCCTAT CAAAACCAACCTGGATACTTTGTTGGCAGATGGTAGCACAAGGGATGTT GATATACAGCCGCGATTTCATTGGGGCAATAATAGCCACAGGTGCCCTGG CTGTAGCAACGGTAGCTGAGGTAAGTGCAGCTCAAGCACTATCTCAGTC AAAAACGAATGCTCAAAATATTCTCAAGTTGAGAGATAGTATTCAGGCC ACCAACCAAGCAGTTTTTGAATTTTACAGGGACTCGAAGCAACTGCAA CCGTGCTATCAAACTGCAAACTGAGCTCAATGAGAATATCATCCCAAG TCTGAACAACCTTGTCTGTGCTGCCATGGGGAATCGCCTTGGTGTATCA CTCTCACTCTATTTGACCTTAATGACCACTCTATTTGGGGACCAGATCAC AAACCCAGTGCTGACGCCAATCTCTTACAGCACCTTATCGGCAATGGCG GGTGGTCACATTGGTCCAGTGATGAGTAAGATATTAGCCGGATCTGTCA CAAGTCAGTTGGGGGCAGAACAACCTGATTGCTAGTGGCTTAATACAGTC ACAGGTAGTAGGTTATGATTCCCAGTATCAGCTGTTGGTTATCAGGGTC AACCTTGTACGGATTCAGGAAGTCCAGAATACTAGGGTTGTATCACTAA GAACACTAGCAGTCAATAGGGATGGTGGACTTTACAGAGCCCAGGTGC CACCCGAGGTAGTTGAGCGATCTGGCATTGCAGAGCGGTTTTATGCAGA TGATTGTGTTCTAACTACAACCTGATTACATCTGCTCATCGATCCGATCTT CTCGGCTTAATCCAGAGTTAGTCAAGTGTCTCAGTGGGGCACTTGATTC ATGCACATTTGAGAGGGGAAAGTGCATTACTGTCAACTCCCTTCTTTGTAT ACAACAAGGCAGTCGTCGCAAATTGTAAAGCAGCGACATGTAGATGTA ATAAACC GCCATCTATCATTGCCAATACTCTGCATCAGCTCTAGTAAC CATCACCACCGACACTTGTGCTGACCTTGAAATTGAGGGTTATCGTTTC AACATACAGACTGAATCCAACCTCATGGGTTGCACCAAACCTTCACGGTCT CAACCTCACAAATAGTATCGGTTGATCCAATAGACATATCCTCTGACAT TGCCAAAATTAACAATTCTATCGAGGCTGCGCGAGAGCAGCTGGAAGT AGCAACCAGATCCTTTCCCGAATCAACCCACGGATTGTGAACGACGAAT CACTAATAGCTATTATCGTGACAATTGTTGTGCTTAGTCTCCTTGTAATT GGTCTTATTATTGTTCTCGGTGTGATGTACAAGAATCTTAAGAAAGTCC AACGAGCTCAAGCTGCTATGATGATGCAGCAAATGAGCTCATCACAGCC TGTGACCACCAAATTGGGGACACCTTCTAGGTGAATAATCATATCAAT CCATTCAATAATGAGCGGGACATACCAATCACCAACGACTGTGTCACAA GGCCGGTTAGGAATGCACCGGATCTCTCTCCTTCCTTTTAAATAAAAAC GGTTGAACTGAGGGTGAGGGGGGGGGTGTGCATGGTAGGGTGGGGAAG GTAGCCAATTCCTGCCCATTGGGCCGACCGTACCAAGAGAAGTCAACAG AAGTATAGATGCAGGGCGACATGGAGGGTAGCCGTGATAACCTCACAG TAGATGATGAATTAAGACAACATGGAGGTTAGCTTATAGAGTTGTATC CCTCCTATTGATGGTGAGTGCTTGATAATCTCTATAGTAATCCTGACGA GAGATAACAGCCAAAGCATAATCACGGCGATCAACCAGTCGTATGACG CAGACTCAAAGTGGCAAACAGGGATAGAAGGGAAAATCACCTCAATCA TGACTGATACGCTCGATACCAGGAATGCAGCTCTTCTCCACATTCCACT CCAGCTCAATACACTTGAGGCAAACCTGTTGTCCGCCCTCGGAGGTTAC	10 20 30 40
--	--	---

	ACGGAATTGGCCCCGGAGATCTAGAGCACTGTCGTTATCCGGTTCATG ACTCCGCTTACCTGCATGGAGTCAATCGATTACTCATCAATCAAACAGC TGACTACACAGCAGAAGGCCCCCTGGATCATGTGAACTTCATTCCGGCA CCAGTTACGACTACTGGATGCACAAGGATCCCATCCTTTTCTGTATCATC ATCCATTTGGTGCTATACACACAATGTGATTGAAACAGGTTGCAATGAC CACTCAGGTAGTAATCAATATATCAGTATGGGGGTGATTAAGAGGGCTG GCAACGGCTTACCTTACTTCTCAACAGTCGTGAGTAAGTATCTGACCGA TGGGTTGAATAGAAAAAGCTGTTCCGTAGCTGCGGGATCCGGGCATTGT TACCTCCTTTGTAGCCTAGTGTGAGAGCCCGAACCTGATGACTATGTGTC ACCAGATCCACACCGATGAGGTTAGGGGTGCTAACAAGGGATGGGTC TTACACTGAACAGGTGGTACCCGAAAGAATATTTAAGAACATATGGAG CGAAACTACCCTGGGGTAGGGTCAGGTGCTATAGCAGGAAATAAGGT GTTATTCCCATTTTACGGCGGAGTGAAGAATGGATCAACCCCTGAGGTG ATGAATAGGGGAAGATATTACTACATCCAGGATCCAAATGACTATTGCC CTGACCCGCTGCAAGATCAGATCTTAAGGGCAGAACAAATCGTATTATCC TACTCGATTTGGTAGGAGGATGGTAATGCAGGGAGTCCTAACATGTCCA GTATCCAACAATTCAACAATAGCCAGCCAATGCCAATCTTACTATTTCA ACAACCTATTAGGATTCATCGGGGCGGAATCTAGGATCTATTACCTCAA TGGTAACATTTACCTTTATCAAAGAAGCTCGAGCTGGTGGCCTACCCC CAAATTTACCTACTTGATTCCAGGATTGCAAGTCCGGGTACGCAGAACAA TTGACTCAGGCGTTAACCTCAAGATGTTAAATGTTACTGTCATTACACG ACCATCATCTGGCTTTTGTAAATAGTCAGTCAAGATGCCCTAATGACTGCT TATTCGGGGTTTATTAGATGTCTGGCCTCTTAGCCTTACCTCAGACAGC ATATTTGCATTTACAATGTACTTACAAGGGAAGACGACACGTATTGACC CAGCTTGGGCGCTATTCTCCAATCATGTAATTGGGCATGAGGCTCGTTT GTTCAACAAGGAGGTTAGTGCTGCTTATTCTACCACCACTTGTTTTTCGG ACACCATCCAAAACCAGGTGTATTGTCTGAGTATACTTGAAGTCAGAAAG TGAGCTCTTGGGGGCATTCAAGATAGTGCCATTCTCTATCGTGTCTTAT AGGCACCTGCTTGGTCAAGAACCCTGAGCAGCCATAAAATTAACACTTG ATCTTCCTTAAAAACACCTATCTAAATTACTGTCTGAGATCCCTGATTAG TTACCCTTTCAATCAATCAATTAATTTTAAATTAATAAACGGAAAAATGG GCCTAGTTCCAAGGAAAGGATGGGACCCATTAGGGTGGGGAAGGATTA CTTTGTTCTTGACTCGCACCCACGTACACCCAATCCCATTCTGTCAAG AAGGAACCCTTCCCAAACCTCACCTTGCAATGTCCAATCAGGCAGCTGAG ATTATACTACCCACCTTCCATCTTTTATCACCCCTTGATCGAGAATAAGTG CTTCTACTACATGCAATTACTTGGTCTCGTGTTACCACATGATCACTGGA GATGGAGGGCATTCTGTAATTTTACAGTGGATCAAGCACACCTTAAAAA TCGTAATCCCCGCTTAATGGCCCACATCGATCACACTAAGGATAGACTA AGGGCTCATGGTGTCTTGGGTTTCCACCAGACTCAGACAAGTGAGAGCC GTTTCCGTGTCTTGCTCCATCCTGAACTTTACCTTGGCTATCAGCAATG GGAGGATGCATCAACCAGGTTCCTAAGGCATGGCGGAACACTCTGAAA TCTATCGAGCACAGTGTGAAGCAGGAGGCGACTCAACTGAAGTTACTCA TGGAATAAACCTCACTAAAGCTAACAGGAGTATCTTACTTATTCTCAA TTGCAATCCCGGGAAACTGCAGCGGGAATATGCCCCGCTACTAAGTGA GATGGCATCAGAACTCTTGTCAAATCCCATCTCCCAATTCCAATCAACA TGGGGGTGTGCTGCTTCAGGGTGGCACCATGTAGTCAGCATCATGAGGC TCCAACAGTATCAAAGAAGGACAGGTAAGGAAGAGAAAGCAATCACTG AAGTTCAGTATGGCTCGGACACCTGTCTCATTAATGCAGACTACACCGT	10 20 30 40
--	--	---

	CGTTTTTCCGCACAGGACCGTGTGCATAGCAGTCTTGCCTTTCGATGTTG TCCTCATGATGCAAGACCTGCTTGAATCCCGACGGAATGTCTTGTCTGT GCCCCGCTTTATGTATCCAGAAAGCCAACTACATGAGAGGATAAGTACAA TACTGGCCCTTGGAGACCAACTCGGGAGAAAAGCACCCCAAGTCCTGTA TGATTTTCGTAGCTACCCCTCGAATCATTTGCATACGCTGCTGTCCAACCTC ATGACAACAACCCCTATCTACGGTGGGGCTTTCTTTGAGTTCAATATCCA AGAACTGGAAGCTATTTTGTCCCCTGCACTTAATAAGGATCAAGTCAAC TTCTACATAAGTCAAGTTGTCTCAGCATACAGTAACCTTCCCCCATCTGA ATCAGCAGAATTGCTATGCTTACTACGCCTGTGGGGTCATCCCTTGCTA AACAGTCTTGATGCAGCAAAGAAAGTCAGAGAATCTATGTGTGCTGGG AAGGTTCTTGATTATAATGCTATTTCGACTAGTTTTGTCTTTTTATCATAC GTTATTAATCAATGGGTATCGGAAGAAACATAAGGGTCGCTGGCCAAAT GTGAATCAACATTCACACTCAACCCGATAGTGAAGCAGCTTTACTTTG ATCAGGAGGAGATCCCACACTCTGTTGCCCTTGAGCACTATTTAGATAT CTCGATGATAGAATTTGAGAAGACTTTTGAAGTGGAATATCTGATAGT CTAAGCATCTTTCTGAAGGATAAGTCGATAGCTTTGGATAAACAAGAAT GGCACAGTGGTTTTGTCTCAGAAGTGACTCCAAAGCACCTACGAATGTC TCGTCATGATCGCAAGTCTACCAATAGGCTATTGTTAGCCTTTATTAAC CCCCTGAATTTCGATGTTAAGGAAGAGCTTAAATATTTGACTACAGGTGA GTATGCCACTGACCCAAATTTCAATGTCTCTTACTACTGAAAGAGAAG GAAGTTAAGAAAGAAGGGCGCATTTTCGCAAAGATGTCACAGAAAATG AGAGCATGCCAGGTTATTTGTGAAGAGTTACTAGCACATCATGTGGCTC CTTTGTTTAAAGAGAATGGTGTTACACAATCGGAGCTATCCCTGACAAA GAATTTGTTGGCTATTAGCCAACTGAGTTACAACCTCGATGGCCGCTAAG GTGCGATTGCTGAGGCCAGGGGACAAGTTCACCGCTGCACACTATATGA CCACAGACCTAAAAAAGTACTGCCTTAACTGGCGGCACCAGTCAGTCAA ATTGTTTCGCCAGAAGCCTGGATCGACTATTTGGGTAGACCATGCTTTTT CTTGATACACGTCCGTCTCACCATAAGCACTATGTACGTTGCTGACCC ATTCAATCCACCAGACTCAGATGCATGCACAAATTTAGACGACAATAAG AACACTGGGATTTTTATTATAAGTGCTCGAGGTGGTATAGAAGGCCTTC AACAGAACTATGGACTGGCATATCAATTGCAATCGCCCAGGCGGCAG CAGCCCTCGAGGGCTTACGAATTGCTGCCACTTTGCAGGGGGATAACCA GGTTTTAGCGATTACGAAAGAATTCATGACCCAGTCTCGGAGGATGTA ATCCACGAGCAGCTATCTGAAGCGATGTCGCGATACAAGAGGACTTTCA CATACCTTAATTATTTAATGGGGCACCAATTGAAGGATAAAGAAACCAT CCAATCCAGTGACTTCTTCGTTTACTCCAAAAGGATCTTCTTCAATGGGT CAATCCTAAGTCAATGCCTCAAGAACTTCAGTAACTCACTACCAATGC CACTACCCCTTGCTGAGAACACTGTAGCCGGCTGCAGTGACATCTCCTCA TGCATAGCCCGTTGTGTGGAAAACGGGTTCCTAAGGATGCTGCATATG TTCAGAATATAATCATGACTCGGCTTCAACTGTTGCTAGATCACTACTAT TCTATGCATGGTGGCATAAACTCAGAGTTAGAGCAGCCAACTCTAAGTA TCCCTGTCCGAAACGCAACCTATTTACCATCTCAATTAGGCGGTTACAA TCATTTGAATATGACCCGACTATTCTGTGCAATATCGGTGACCCGCTTA CTAGTTCTTGGGCAGAGTCAAAAAGACTAATGGATGTTGGCCTTCTCAG TCGTAAGTTCTTAGAGGGGATATTATGGAGACCCCGGGAAGTGGGAC ATTTTCAACACTCATGCTTGATCCGTTTCGCACTTAACATTGATTACTTAA GGCCACCAGAGACAATAATCCGAAAACACACCCAAAAAGTCTTGTTGC AGGATTGTCCTAATCCTCTATTAGCAGGTGTAGTTGACCCGAACCTACAA	10 20 30 40
--	---	---

	CCAGGAATTAGAATTATTAGCTCAGTTCCTGCTTGATCGGGAAACCGTT ATTCCCAGGGCTGCCCATGCCATCTTTGAACTGTCTGTCTTGGGAAGGA AAAAACATATACAAGGATTGGTTGATACTACAAAAACAATTATTCAGTG CTCATTAGAAAGACAGCCACTGTCCTGGAGGAAAAGTTGAGAACATTGTA ACCTACAATGCGCAGTATTTCTCGGGGCCACCCAGCAGGTTGACACCA ATATCTCAGAAAGGCAGTGGGTGATGCCAGGTAATTTCAAGAAGCTTGT ATCTCTTGACGATTGCTCAGTCACGTTGTCCACTGTGTCACGGCGCATT CTTGGGCCAATCTACTTAACTGGAGGGCTATAGATGGTTTGGAACTCC AGATGTGATAGAGAGTATTGATGGCCGCCTTGTGCAATCATCCAATCAA TGCGGCCTATGTAATCAAGGATTGGGCTCCTACTCCTGGTTCTTCTTGCC CTCCGGGTGTGTGTTGACCGTCCACAAGATTCTCGAGTGGTTCCAAAG ATGCCATACGTGGGATCCAAAACGGATGAGAGACAGACTGCGTCAGTG CAGGCTATACAGGGATCCACATGTCACCTTAGAGCAGCATTGAGACTTG TATCACTCTACCTTTGGGCCTATGGAGATTCTGACATATCATGGCTAGA AGCCGCGACATTGGCTCAAAACCGGTGCAATATTTCTCTTGATGACCTG CGGATCCTGAGCCCTCTTCTTCTCGGCAAATTTACACCACAGATTGA ATGACGGGGTAACACAAGTGAAATTCATGCCC GCCACATCGAGCCGGG TGTCAAAGTTCGTCCAAATTTGCAATGACAACCAGAATCTTATCCGTGA TGATGGGAGTGTTGATTCCAATATGATTTATCAGCAGGTTATGATATTA GGGCTTGGAGAGATTGAATGTTTGTAGCTGACCCAATCGATACAAACC CAGAACAACCTGATTCTTCACCTACACTCTGATAATTCTTGCTGTCTCCGG GAGATGCCAACGACCGGTTTTGTACCTGCTTTAGGATTGACCCCATGCT TAACTGTCCCAAAGCACAATCCGTATATTTATGATGATAGCCCAATACC CGGTGATTGGATCAGAGGCTCATTCAAACCAAATTTCTTTATGGGTTCT GACAATCTAGATAATCTTGATATCTACCAGCAGCGAGCTTTACTGAGTC GGTGTGTGGCTTATGACATTATCCAATCAGTATTCGCTTGCGATGCACC AGTATCTCAGAAGAATGATGCAATCCTTCACACTGACTACCATGAAAAT TGGATCTCAGAGTTCCGATGGGGTGACCCTCGCATAATCCAAGTAACAG CAGGTTACGAGTTAATTCTGTTCTTGCATACCAGCTTTATTATCTCAGA GTGAGGGGTGACCGTGCAATCCTGTGTTATATTGATAGGATACTCAACA GGATGGTATCTTCCAATCTAGGCAGTCTCATCCAGACGCTCTCTCATCCG GAGATTAGGAGGAGATTTTCATTGAGTGATCAAGGGTTCCTTGTCGAAA GGGAGCTAGAGCCAGGTAAGCCACTGGTAAACAAGCGGTTATGTTCC TAAGGGACTCAGTCCGCTGCGCTTTAGCAACTATCAAGGCAGGAATTGA GCCTGAGATCTCCCGAGGTGGCTGTACCCAGGATGAGCTGAGCTTTACC CTTAAGCACTTACTATGTGCGCGTCTCTGTATAATTGCTCTCATGCATT GGAAGCAAAGAACTTGGTCAAAGTTAGAAACCTTCCAGTAGAGGAAAA AACCGCCTTACTATACCAGATGTTGATCACTGAGGCCAATGCCAGGAGA TCAGGGTCTGCTAGTATCATCATAAGCTTAGTTTCAGCACCCCAGTGGG ACATTATACACCAGCGTTGTATTTTGTATCAAAGAAAATGCTGGGGAT GCTCAAAAGGTCAACCACACCCTTGGATATAAGTGACCTTTCTGAGAGC CAGAACCTCACACCAACAGAATTGAATGATGTTTCTGGTCACATGGCAG AGGAATTTCCCTGTTTGTAGCAGTTATAACGCTACATATGAAGACAC AATTACTTACAATCCAATGACTGAAAACTCGCAGTGCACTTGGACAAT GGTTCCACCCCTTCCAGAGCGCTTGGTCGTCACATCCTGCGACCCCT TGGGCTTTACTCGTCTGCATGGTACCGGTCTGCAGCACTATTAGCGTCA GGGGCCCTCAGTGGGTTGCCTGAGGGGTCAAGCCTGTACTTGGGAGAG GGGTATGGGACCACCATGACTCTACTTGAGCCCGTTGTCAAGTCCTCAA	10 20 30 40
--	---	---

	CTGTTTACTACCATACATTGTTTGACCCAACCCGGAATCCTTCACAGCGG AACTACAAACCAGAACCGCGGGTATTCACTGATTCCATTTGGTACAAGG ATGATTTACACGACCACCTGGTGGCATTGTAAATCTATGGGGTGAAGA CGTACGTCAGAGTGATATTACACAGAAAGACACGGTTAATTTTCATATTA TCTCGGGTCCCCGCCAAAATCACTCAAATTGATACACGTTGATATTGAGT TCTCCCCAGACTCTGATGTACGGACGCTACTATCTGGCTATTCCCATTGT GCACTATTGGCCTACTGGCTACTGCAACCTGGAGGGCGATTGCGGGTTA GAGTTTTCTTAAGTGACCATATCATAGTCAACTTGGTCACTGCCATTCTG TCCGCTTTTGACTCTAATCTGGTGTGCATTGCGTCAGGATTGACACACAA GGATGATGGGGCAGGTTATATTTGTGCAAAGAAGCTTGCAAATGTTGAG GCTTCAAGAATTGAGTATTACTTGAGGATGGTCCACGGCTGTGTTGACT CATTAAAAATTCCTCATCAATTAGGAATCATTAAATGGGCTGAGGGTGA AGTGTCCCGACTTACCAAAAAGGCGGATGATGAAATAAACTGGCGGTT AGGTGATCCAGTTACCAGATCATTTGATCCGGTTTCTGAGCTAATAATT GCGCGAACAGGGGGGATCAGTATTAATGGAATACGGGACTTTTACTAACC TCAGGTGTGCGAACTTGGCAGATACATATAAACTTTTGGCTTCAATTGT AGAGACCACCTTAATGGAAATAAGGGTTGAGCAAGATCAGTTGGAAGA TGATTTCGAGGAGACAAATCCAGGTAGTCCCTGCTTTTAATACAAGATCC GGGGGAAGGATCCGTACATTGATTGAGTGTGCTCAGCTGCAGGTCATAG ATGTTATCTGTGTGAACATAGATCACCTCTTTCCCAAACACCGACATGCT CTTGTACACAACTTACTTACCAGTCAGTGTGCCTTGGGGACTTGATTGA AGGCCCCCAAATTAAGACATATCTAAGGGCCAGGAAGTGGATCCAACG TAGGGGACTCAATGAGACAATTAACCATATCATCACTGGACAAGTGTCG CGGAATAAGGCAAGGGATTTTTTCAAGAGGCGCCTGAAGTTGGTTGGCT TTTCGCTCTGTGGCGGTTGGGGCTACCTCTCACTTTAGCTGCTTAGATTG TTGATTATTATGAATAATCGGAGTCGAAATCGTAAATAGAAAGACATAA AATTGCAAATAAGCAATGATCGTATTAATATTTAATAAAAAATATGTCT TTTATTTTCGT	10
トリ バラミクソウイ ルス4 分離 ウミガラス/ ロシア/チュレ ニー島/1 15/2015, ゲノム Genbank: KU601399.1	ACGAAAAAGAAGAATAAAAGGCAGAAGCCTTTTAAAAGGAACCCTGGG CTGTCGTAGGTGTGGGAAGGTTGTATTCCGAGTGC GCCTCCGAGGCATC TACTCTACACCTATCACAATGGCTGGTGTCTTCTCCAGTATGAGAGGTT TGTGGATAACCAATCCCAAGTGTCAAGGAAGGATCATCGGTCCCTGGCA GGGGGATGCCTCAAAGTCAACATCCCTATGCTTGTCACTGCATCTGAAG ATCCCACCACTCGTTGGCAACTAGCATGTTTATCTTTAAGGCTCTTGATC TCCAACCTCATCAACCAGCGCTATCCGCCAGGGGGCAATACTGACTCTCA TGTCCTACTACCATCACAAAATATGAGAGCAACGGCAGCTATTGCTGGTTC CACAAATGCAGCTGTTATCAACACTATGGAAGTCCTAAGTGTCAACGAC TGGACCCCATCCTTCGACCCTAGGAGCGGTCTCTCTGAAGAGGATGCTC AGGTTTTTTAGAGACATGGCAAGGGATCTGCCCCCTCAGTTCACCTCCGG ATCACCCCTTACATCAGCTTTGGCGGAGGGGTTTACCCCAAGACACC CACGACCTAATGGAGGCCTTGACCAGTGTGCTGATACAGATCTGGATCC TGGTGGCTAAGGCCATGACCAACATTGATGGTTCTGGGGAGGCCAATGA GAGACGCTTTGCAAAGTATATCCAGAAGGGACAGCTCAATCGCCAGTTT GCAATTGGTAATCCTGCTCGTCTAATAATCCAACAGACGATCAAAAGCT CCTTAACCTGTCCGCAGGTTCTTGGTCTCTGAGCTTCGTGCATCACGAGGT GCGGTGAAAGAAGGATCCCCTTATTATGCAGCTGTTGGGGATATCCACG CATACATCTTTAACGCAGGACTGACACCATTCTTGACTACTTTAAGATAT GGGATCGGCACCAAGTATGCTGCTGTTGCACTCAGTGTGTTTCGCTGCAG	配列 番号:5 30 40

	ACATTGCAAAATTAAAGAGTCTACTTACCTTATACCAAGATAAGGGTGT GGAGGCCGGATACATGGCACTCCTTGAAGATCCAGACTCCATGCACTTT GCACCTGGAACTTCCCACACATGTACTCCTACGCGATGGGGGTGGCTT CTTACCATGACCCAGCATGCGCCAGTACCAATATGCCAGGAGGTTCTT CAGCCGACCCTTCTACTTGCTAGGAAGGGACATGGCCGCCAAGAATACA GGCACGCTGGATGAGCAACTGGCAAAGGAACTGCAAGTGTGAGAGAGA GACCGCGCCGCACTGTCCGCTGCGATTCAATCAGCAATGGAAGGGGGA GAATCCGACGACTTCCCCTGTCTGGGATCCATGCCGGCTCTCTCCGACA ATGCACAACCAGTTACCCCAAGAACCCAACAGTCCCAGCTCTCCCCTCC CCAATCATCAAGCATGTCTCAATCAGCGCCCAGGACCCCGGACTACCAG CCTGATTTTGAAGTGTAGGCTGCATCCATGCACCAGCAGCAGGCCAAAG AAACCACCCTCCTCTCCACACATCCCACCCAATCACCCGCTGAGACTCA ATCCAACACCCTAGCATCCCCCTCATTTAATTAATAAACTGACCAATAGG GTGGGGAAGGAGAGTTATTGGCTATTGCCAAGTTCGTGCAGCAATGGAT TTTACCGATATTGATGCTGTCAACTCATTAAATCGAATCATCATCAGCAAT CATAGATTCCATACAGCATGGAGGGCTGCAACCATCAGGCACTGTCTGGC CTATCGCAAATCCCAAAGGGGATAACCAGCGCTTTAACCAAAGCCTGG GAGGCTGAGGCAGCAAATGCTGGCAATGGGGACACCCAACAAAAGTCT GACAGTCTGGAGGATCATCAGGCCAACGACACAGACTCCCCCGAAGAC ACAGGCACTAACAGACCATCCAGGAAACCAATATCGTTGAAACACCC CACCCCGAAGTGCTATCGGCAGCCAAAGCCAGACTCAAGAGGCCCAAG GCAGGGAAGGACACCCACGACAATCCCTCTGCGCAACCTGATCATCTTT TAAAGGGGGGGCCCTTGAGCCCAACCAAGTGGCACCGTGCGGTGCAAA ATCCGCCCATTATGAGGTTCCCGGCACCGCCGATCCCCGCCCATCACA AACTCAGGATCATTCCCTCACCGGAGAGAGATGGCAATCGTCACCGACA AAGCAACCGGAGCCATCGAACTGGTGGAAATGGTGCAACCCGGGGTGCA CAGCAATCCGAATTGAACCTACCAGACTCGACTGTGTATGCGGACACTG CCCCACCATCTGCAGCCTCTGCATGTATGACGACTGATCAGGTACAAT ATTAATGAAGGAGGTTGCCGATATGAAATCACTCCTTCAGGCACTAGTG AGGAACCTAGCTGTCCTGCCTCAACTAAGGAACGAGGTTGCAGCAATCA GGACATCACAGGCTATGATAGAGGGGACACTTAATTCAATCAAGATTCT CGACCCTGGGAATTATCAGGAATCATCACTAAACAGTTGGTTCAAACCA CGACAAGATCACGCGGTTGTTGTGTCCGGACCAGGGAATCCATTGACCA TGCCAACCCCAATCCAGGACAATACCATATTCTGGATGAATTGGCAAG ACCTCATCCTAGTTTGGTCAATCCGTCCCCGCCCACTACCAACACTAATG TTGATCTTGGCCACAGAAGCAGGCTGCGATAGCTTATATCTCAGCAAA ATGCAAGGATCAAGGGAAACGAGATCAGCTCTCAAAGCTCATCGAGCG AGCAACCACCTTGAGTGAGATCAACAAAGTTAAAAGACAGGCTCTTGG CCTCTAGATCACCCAATCACCCCCAGTAATGAGTACAACAATAATCAGA ACCTCCCTAAACCACATGGCCAACCAAGCACACCATCCACACCACCCCT TACTATCCTTTGCCAGAACTCCGCCGACGCTGATTTATTCAAAGAAG CCACTTGGTATAACCTAGCAACCGCAAGATAGGGTGGGGAAGGTGCTTT GCCTGCAAGAGGGCTCCCTCATCTTCAGACACTTACCCGCCAACCACCC AGTGACACAATGGCAGACATGGACACTGTATATATCAATCTGATGGCAG ATGATCCAACCCACCAAAAAGAACTGCTGTCTTTCCCCTCATTCCAGT GACTGGTCCCGACGGGAAAAAGGAACTCCAACACCAGGTTCCGACTCA ATCCTTGCTCGCCTCAGACAAGCAAAGTGAAGGTTTCATCTTCCTCAAC ACTTACGGGTTTATCTATGACACTACACCGGACAAGACAACCTTTTCCA	10 20 30 40
--	---	---

	CCCCAGAGCATATCAATCAGCCCAAGAGAACGATGGTGAGTGCTGCAA TGATGACCATCGGCCTGGTCCCCGCCAATATACCCTTGAACGAACTAAC AGCTACTGTGTTTGGCCTGAAGGTGAGAGTGAGGAAGAGTGCGAGATA TCGAGAGGTGGTCTGGTATCAGTGCAACCCTGTACCAGCCCTGCTGGCA GCCACCAGGTTCCGGTCGCCAAGGGGGTCTCGAATCGAGCACTGGAGTC AGTGTGAAGGCCCCCTGAGAAGATAGATTGTGAGAAGGATTATACTTACT ACCCTTATTTCTATCTGTGTGCTACATCGCTACTTCCAACCTGTTCAAG GTACCAAAAATGGTTGCTAATGCGACCAACAGTCAATTATACCATCTGA CCATGCAGGTCACATTTGCCTTTCCAAAAAACATCCCCCAGCTAACCA GAAACTCCTGACACAAGTGGATGAAGGATTCGAGGGCACTGTGGACTG CCATTTTGGGAACATGCTGAAAAAGGATCGGAAAGGGAATATGAGGAC ATTGTGCGAGGCGGCAGATAAGGTCAGACGGATGAACATCCTTGTTGGT ATCTTTGACTTGCATGGGCCGACACTCTTCCTGGAGTATACCGGGAAAC TAACAAAAGCTCTGCTAGGGTTCATGTCTACCAGCCGAACAGCAATCAT CCCCATATCTCAGCTCAATCCTATGCTGAGTCAACTCATGTGGAGTAGT GATGCCCAGATAGTAAATTAAGAGTGGTCATAACTACATCCAAACGC GGCCCATGCGGGGGTGAGCAGGAGTATGTGCTGGATCCCAAATTCACA GTTAAAAAAGAAAAAGCCCCGACTCAATCCTTTCAAGAAGGCAGCCCAA TGATCAAATCTGCAGGATCTCAGAAATCAGACCACTCTATACTATCCAC TGATTAATAGACACGTAGCTATACAGTTGATGAACCTATGAAGAATCAA TTAGCAAACCGAATCCTTGCTAGGGTGGGGAAGGAGTTGATTGGGTGTC TAAACAAAAGCACTCCTTTGCACCTCCTCGCCACGAAACAACCATAATG AGGTTATCACGCACAATCCTGGCCCTGATTCTAGGCACACTTACCGGCT ATTTAATGGATGCCCACTCCACCACTGTGAACGAGAGACCAAAGTCTGA AGGGATTAGGGGTGATCTTATACCAGGCGCAGGTATCTTTGTAACCTAA GTCCGACAACCTACAGATCTACCAACAGTCTGGGTATCATGACCTTGTC TCAGGTTATTACCTCTTCTACCGGCAGAACTCAATGATTGTCAAAGGGA AGTTGTACAGAGTACAACAATACGGTATCACAGCTGTTGCAGCCTATC AAAACCAACCTGGATACCTTATTGGCTGATGGTGGTACAAGGGATGCCG ATATACAGCCGCGGTTCAATTGGGGCGATAATAGCCACAGGTGCCCTGGC GGTGGCTACGGTAGCTGAGGTGACTGCAGCCCAAGCACTATCGCAGTCG AAAACGAACGCTCAAAATATTCTCAAGTTGAGAGATAGTATTCAGGCCA CCAACCAGGCAGTTTTTTGAAATTCACAAGGACTTGAGGCAACTGCAAC TGTGCTATCAAACTGCAAACTGAGCTCAATGAGAACATTATCCCAAGC CTGAACAACCTTGTCCTGTGCTGCTATGGGGAATCGCCTTGGTGTATCACT ATCACTCTACTTGACCTTAATGACCACCCTATTTGGGGACCAGATCACA AACCCAGTGCTGACACCAATCTCCTATAGCACTCTATCGGCAATGGCAG GTGGTCACATTGGCCCGGTGATGAGTAAGATATTAGCCGGATCTGTAC AAGTCAGTTGGGGGCAGAACAGTTGATTGCTAGCGGCTTAATACAGTCA CAAGTAGTGGGTTATGATTCCCAATATCAATTATTGGTTATCAGGGTCA ATCTTGACGGATTCAAGAGGTCCAGAATACGAGGGTCGTATCACTAAG AACACTAGCGGTCAATAGGGATGGTGGACTTTATAGAGCCCAGGTGCCT CCTGAGGTAGTTGAACGGTCTGGCATTGCAGAGCGATTTTACGCAGATG ATTGCGTTCTTACTACAACCTGATTACATTTGCTCATCGATCCGATCTTCT CGGCTTAATCCAGAGTTAGTCAAGTGTCTCAGTGGGGCACTTGATTCAT GCACATTTGAGAGGGAAAGTGCATTATTGTCAACCCCTTTCTTTGTATAC AACAAGGCAGTTGTCGCAAATTGTAAAGCAGCAACATGTAGATGTAAT AAACCGCCGTCTATTATTGCCCAATACTCTGCATCGGCTCTGGTCACCAT	10 20 30 40
--	--	---

	CACCAGTACACCTGCGCCGACCTTGAAATTGAGGGTTATCGCTTCAAC ATACAGACTGAATCCAACCTCATGGGTTGCACCAAACCTTCACTGTCTCGA CTTCACAGATTGTATCAGTTGATCCAATAGACATCTCCTCTGACATTGCC AAAATCAACAGTTCCATCGAGGCTGCAAGAGAGCAGCTGGAACCTAAGC AACCAGATCCTCTCCCGGATTAACCCACGAATCGTGAATGATGAATCAC TGATAGCTATTATCGTGACAATTGTTGTGCTTAGTCTCCTCGTAATCGGT CTGATTGTTGTTCTCGGTGTGATGTATAAGAATCTTAAGAAAAGTCCAAC GAGCTCAAGCTGCCATGATGATGAAGCAAATGAGCTCATCACAGCCTGT GACCACTAAATTAGGGACGCCTTTCTAGGAGGATAATCATATTACTCTA CTCAATGATGAGCAAGACGTACCAATTATCAATGATTGTGTGTCACAAGGC CGGTTGGGAATGCACCGAATCTCTCCCTTTCTTTTTTAATTAATAAACATT TGAAGTGAGGATAAGAGGGGGGAAGAGTATGGTAGGGTGGGGAAGGT AGCCAATCCCTGCCTATTAGGCTGATCGTATCAAAGAACCCAACAGAA GTCTAGATACAGGGCAACATGGAGGGCAGCCGTGATAATCTAACAGTG GATGATGAATTAAGACAACATGGAGGTTAGCTTATAGAGTTGTGTCCC TCCTATTGATGGTGAGCGCTTTGATAATCTCTATAGTAATCCTGACAAG AGATAACAGCCAAAGCATAATCACGGCGATCAACCAGTCATCTGACGC AGACTCTAAGTGGCAAACGGGAATAGAAGGGGAAAATCACCTCCATTAT GACTGATACGCTCGATACCAGAAATGCAGCCCTTCTCCACATTCCACTC CAGCTCAACACGCTTGCGGCGAACCTATTGTCCGCCCTTGGAGGCAACA CAGGAATTGGCCCCGGAGATCTGGAACACTGCCGTTACCCTGTTTCATGA CACCGCTTACCTGCATGGAGTTAATCGATTACTCATCAACCAGACAGCT GATTATACAGCAGAAGGCCCCCTAGATCATGTGAACCTTCATACCAGCCC CGGTTACGACCACTGGATGCACAAGGATACCATCCTTTTCTGTGTATC GTCCATTTGGTGCTATACACACAACGTGATTGAAACCGGTTGCAATGAC CACTCAGGTAGTAACCAATATATCAGCATGGGAGTCATTAAGAGAGCA GGCAACGGCTTACCTTACTTCTCAACAGTTGTAAGTAAGTATCTGACTG ATGGGTTGAATAGGAAGAGCTGTTCTGTAGCTGCCGGATCTGGGCATTG CTACCTCCTTTGCAGCTTAGTGTCGGAGCCTGAACCTGATGACTATGTAT CACCTGATCCACACCGATGAGGTTAGGGGTGCTAACGTGGGATGGGTC TTACACTGAACAGGTGGTACCCGAAAGAATATTCAAGAACATATGGAG TGCAAACACTACCCGGGAGTAGGGTCAGGTGCTATAGTAGGAAATAAAGT GTTATTCCCATTTTACGGCGGAGTGAGGAATGGATCGACCCCGGAGGTG ATGAATAGGGGAAGATACTACTACATCCAGGATCCAAATGACTATTGCC CTGACCCGCTGCAAGATCAGATCTTAAGAGCGGAACAATCGTATTACCC AACTCGATTTCGGTAGGAGGATGGTAATGCAAGGGGTCTAGCATGTCCA GTATCCAACAATTCAACAATAGCAAGCCAATGTCAATCTTACTATTTTA ATAACTCATTAGGGTTCATCGGGGCAGAATCTAGAATCTATTATCTCAA TGGTAACATTTATCTTTATCAGAGAAGCTCGAGTTGGTGGCCTCACCCC CAAATCTACCTGCTTGATTCTAGAATTGCAAGTCCGGGTACTCAGACCA TTGACTCAGGTGTCAATCTCAAAATGTTAAATGTCACTGTGATTACACG ACCATCATCTGGTTTTTTGTAATAGTCAGTCACGATGCCCTAATGATTGCT TATTCGGGGTCTATTCGGATATCTGGCCTCTTAGCCTTACCTCAGATAGC ATATTCGCATTCACAATGTATTTACAGGGGAAGACAACACGTATTGACC CGGCTTGGGCGCTATTCTCCAATCATGCAATTGGGCATGAGGCTCGTCT GTTTAATAAGGAAGTTAGTGCTGCTTATTCTACCACCACTTGTTTTTCGG ACACCATCCAAATCAGGTGTATTGCCTGAGTATACTTGAGGTCAGAAG TGAGCTCTTGGGAGCATTCAAAATAGTACCATTCTCTACC GCGTCTTGT	10 20 30 40
--	---	---

	AGGCATCCATTTCAGCCAAAAAAGTTGAGTGACCATGAGATTGACACCTG ATCCCCCTCAAAGACACCTATCTAAATTACTGTTCTAGACCCATGATTA GGTACCTTCTTAATCAATCATTTGGTTTTTAATTAAAAATGGAAAAATG GACCTAGTTCCAAGAGAGGGCTGGAACCCATTAGGGTGGGGAAGGATT GCTTTGCTCCTTGACTCACACTCACGTACACTCGATCAGACTTCTGTTAA AAAGGAAACCTTCTCAAACCTCGCCCCACGATGTCCAATCAGGCAGCTGA GATTATACTACCTAGCTTCCATCTAGAATCACCTTAATCGAGAATAAG TGCTTCTATTATATGCAATTACTTGGTCTCGTGTTGCCACATGATCACTG GAGATGGAGGGCATTTCGTTAACTTTACAGTGGATCAGGTGCACCTTAAA AATCGTAATCCCCGCTTAATGGCCACATCGACTACACTAAAGATAGAT TGAGGACTCATGGTGTCTTAGGTTTCCACCAGACTCAGACAAGTTTGAG CCGTTATCGTGTTTTGCTCCATCCTGAAACCTTACCTTGGCTGTCAGCCA TGGGAGGATGCATCAATCAGGTGCCTAAAGCATGGCGGAACACCCTGA AATCGATCGAGCACAGTGTAAGCAGGAGGCACCTCAACTAAAGCTAC TCATGGAGAGAACCTCATTAAAATTAAGTGGGGTACCTTACTTGTCTCT AATTGCAATCCCGGGAAAACCAAAGCAGGAAGTATACCTGTCCTAAGT GAGATGGCATCGGAAGTCTTGTCAAATCCTATCTCCCAATTCCAATCAA CATGGGGATGTGCTGCTTCGGGGTGGCACCATGTAGTCAGTATCATGAG GCTTCAGCAATATCAAAGAAGGACAGGTAAGGAGGAAAAAGCAATCAC TGAAGTTCAGTATGGCACAGACACCTGTCTCATTAAACGCAGACTACACC GTTGTTTTTCCACACAGAACCGTATCATAACGGTCTTGCCTTTCGATGT TGTCTCATGATGCAAGACCTGCTCGAATCCCGACGGAATGTCCTGTTT TGTGCCCCGCTTTATGTATCCCAGAAGCCAACCTCATGAGAGGATAAGTA CAATATTAGCCCTTGGAGACCAATTGGGGAGGAAAGCACCCCAAGTCCT GTATGATTTTGTAGCAACCCTTGAGTCATTTGCATACGCAGCGGTTCAA CTTCATGACAACAATCCTACCTACGGTGGGGCCTTCTTTGAATTCAACAT CCAAGAGTTAGAATCGATTCTGTCCCCTGCACTTAGTAAGGATCAGGTC AACTTCTACATAAGTCAAGTTGTCTCAGCGTACAGTAACCTTCTCCATC CGAATCGGCAGAGCTGCTGTGCCTGTTACGCCTGTGGGGTTCATCCCTTG CTAAACAGCCTTGATGCAGCAAAGAAAGTCAGGGAGTCTATGTGCGCC GGGAAGGTTCTCGATTACAACGCCATTTCGACTTGTCTTGTCTTTTTATCA TACGTTGCTAATCAATGGGTACCGGAAGAAACACAAGGGTCGCTGGCC AAATGTGAATCAACATTCATTCTCAACCCGATAGTGAGGCAGCTTTAT TTTGATCAGGAGGAGATCCCACACTCTGTTGCCCTTGAGCACTATTTGG ATGTTTCAATGATAGAAATTTGAAAAAAGTTTGAAGTGGAAGTATCTGA CAGCCTAAGCATCTTCCTGAAGGATAAGTCGATAGCTTTGGATAAGCAA GAATGGTATAGTGGTTTTGTCTCAGAAGTGACTCCGAAGCACCTGCGAA TGTCCCGTCATGATCGCAAGTCTACCAATAGGCTCCTGTTAGCCTTCATT AACTCCCCTGAATTCGATGTTAAGGAAGAGCTTAAATACTTGACTACGG GTGAGTACGCCACTGACCCAAATTTCAATGTCTCATACTCACTTAAAGA GAAGGAGGTAAAGAAAGAAGGGCGCATTTCGCAAAAATGTCACAAAA GATGAGAGCGTGCCAGGTTATTTGTGAAGAATTGCTAGCACATCATGTG GCTCCTTTGTTTAAAGAGAATGGTGTACTCAATCAGAGCTATCCCTGA CAAAAAATTTGTTGGCTATTAGCCAACTGAGTTACAACTCGATGGCCGC TAAGGTTTCGATTGCTGCGGCCAGGGACAAGTTCAGTCTGCACACTAT ATGACCACAGACCTAAAAAAGTACTGTCTTAATTGGCGGCACCAGTCAG TCAAAGTTCGCCAGAAGCCTGGATCGACTGTTTGGGTTAGACCATGC TTTTTCTTGGATACATGTCCGTCTACCAACAGCACTATGTACGTTGCTG	10 20 30 40
--	--	---

	ACCCCTTTAATCCACCAGACTCAGATGCATGCACAAATTTAGACGACAA TAAGAATACCGGATCTTTATTATAAGTGCACGAGGTGGTATAGAAGGC CTCCAACAAAAGCTATGGACTGGCATATCAATTGCAATTGCCAAGCGG CAGCGGCCCTCGAAGGCTTACGAATTGCTGCTACTCTGCAGGGGGATAA CCAAGTTTTGGCGATTACAAAGGAATTCATGACCCCAGTCCCAGAAGAT GTAATCCATGAGCAGCTATCTGAGGCGATGTCTCGATACAAAAGGACTT TCACATACCTCAATTATTTAATGGGACATCAGTTGAAGGATAAGGAAAC CATCCAATCTAGTGATTTCTTTGTTTACTCCAAAAGAATCTTCTTCAATG GATCAATCTTAAGTCAATGCCTCAAGAACTTCAGTAAACTCACTACTAA TGCCACTACCCTTGCTGAGAATACTGTGGCCGGCTGCAGTGACATCTCT TCATGCATTGCCCCGTTGTGTGGAAAACGGGTTGCCAAAGGATGCCGCAT ACATCCAGAATATAATCATGACTCGGCTTCAACTATTGCTAGATCATT CTATTCAATGCATGGCGGCATAAACTCAGAGTTAGAGCAGCCAACGTTA AGTATCTCTGTTTCGAAACGCAACCTACTTACCATCTCAACTAGGCGGTT ACAATCATTTAAATATGACTCGACTATTCTGCCGCAATATCGGCGACCC GCTTACCAGTTCTTGGGCAGAGTCAAAAAGACTAATGGATGTTGGTCTC CTCAGTCGTAAGTTCTTGGAGGGGATATTATGGAGACCCCCGGGAAGTG GGACGTTTTCAACACTCATGCTTGATCCGTTTCGCACTTAACATTGATTAC CTGAGGCCGCCAGAGACAATTATCCGAAAACACACCCAAAAAGTCTTA TTGCAAGATTGTCAAACCCCCCTATTAGCAGGTGTCGTTGACCCAAACT ACAACCAAGAATTAGAGCTGTTAGCTCAGTTCTTGCTTGATCGGGAAAC CGTTATTCCCAGGGCTGCCCATGCCATCTTTGAGTTGTCTGTCTTGGGGA GGAAAAAACATATACAAGGATTGGTAGATACTACAAAAACAATTATTC AGTGCTCATTGGAAAGACAGCCATTGTCCTGGAGGAAAGTTGAGAACA TTGTTACCTACAACGCGCAGTATTCCTCGGGGCCACCCAACAGGCTGA CACTAATGTCTCAGAAGGGCAGTGGGTGATGCCAGGTAACCTCAAGAA GCTTGTGTCCCTTGACGATTGCTCGGTCACGTTGTCTACCGTATCACGGC GCATATCGTGGGCCAATCTACTGAAGTGGAGAGCTATAGACGGTTTGGA AACCCCGGATGTGATAGAGAGTATCGATGGCCGCCTTGTACAATCATCC AATCAATGTGGCCTATGTAATCAAGGGTTGGGGTCCTACTCCTGGTTCTT CTGCCCCTCTGGGTGTGTGTTTCGACCGTCCACAAGATTCCCAGGTGTTT CAAAGATGCCATATGTGGGGTCCAAAACAGATGAGAGACAGACTGCAT CAGTGCAAGCTATACAAGGATCCACTTGTCACCTCAGGGCGGCATTGAG GCTTGTATCACTCTACCTATGGGCCTATGGGGATTCTGACATATCATGGC TAGAAGCTGCGACACTGGCTCAAACACGGTGCAACGTTTCTCTTGATGA CTTGCGAATCTTGAGCCCTCTCCCTTCTTCGGCGAATTTACACCACAGAT TAAATGACGGGGTAACACAGGTTAAATTCATGCCCGCCACATCGAGCCG AGTGTCAAAGTTTCGTCCAAATTTGCAATGACAACCAGAATCTTATCCGT GACGATGGAAGTGTTGATTCCAATATGATTTATCAACAGGTTATGATAT TAGGGCTTGGGGAGATTGAATGCTTGTTAGCTGACCCAATTGATACAAA CCCAGAACAATTGATTCTTCATCTACACTCTGATAATTCTTGCTGTCTCC GGGAGATGCCAACGACCGGCTTTGTACCAGCTCTAGGACTGACCCCATG TTAACTGTCCCAAAGCACAAATCCTTACATATATGATGATAGCCCAATA CCTGGTGATTGGATCAGAGGCTCATTACAGACCAAAATTTTCATGGGTTC TGACAATTTGGATAATCTTGATATCTACCAACAGCGAGCTTTACTGAGT AGGTGTGTGGCTTATGATGTTATCCAATCGATCTTTGCTTGTGATGCACC AGTCTCTCAGAAGAATGACGCAATCCTTCACACTGACTATCATGAGAAT TGGATCTCAGAGTTCCGATGGGGTGACCCTCGTATTATCCAAGTAACGG	10 20 30 40
--	---	---

	CAGGCTACGAGTTAATTCTGTTCCCTGTCATACCAGCTTTATTATCTCAGA GTGAGAGGTGATCGTGCAATCCTGTGTTATGTTGACAGGATACTCAATA GGATGGTATCTTCCAATCTAGGCAGTCTCATCCAGACACTCTCTCATCCA GAGATTAGGAGGAGATTCTCGTTGAGTGATCAAGGGTTCCTTGTTGAGA GGGAAGTAGAGCCAAGTAAGCCCTTGTTAAACAAGCGGTTATGTTCTT GAGGGACTCAGTCCGCTGCGCTCTAGCTACTATCAAGGCAGGAATTGAG CCTGAGATCTCCCGAGGTGGCTGTACTCAGGATGAGCTAAGCTTTACTC TTAAGCACTTACTGTGTCGGCGTCTCTGTGTAATCGCTCTCATGCATTCA GAGGCAAAGAACTTGGTTAAGGTTAGAAACCTTCCTGTAGAAGAGAAA ACCGCCTTACTGTATCAGATGTTGGTCACTGAGGCCAATGCTAGGAAAT CAGGATCTGCTAGCATTATCATAAACCTAGTATCGGCACCCAGTGGGA TATTCATACACCAGCATTGTATTTTGTGTCAAAGAAAATGTTAGGGATG CTTAAGAGGTCAACCACACCCTTGGATATAAGTGACCTCTCTGAGAGCC AGAATCCCGCACCGGCAGAGCTGAATGATGTTCCCTGATCACATGGCAGA AGAATTTCCCTGTTTGTGTTAGTAGTTATAACGCTACATATGAAGACACA ATCACTTACAATCCAATGACTGAAAACTCGCCTTGCACTTGGACAATA GTTCCACCCCATCCAGAGCACTTGGTCGTCACTACATCCTGCGGCCTCTT GGGCTTTACTCATCTGCATGGTACCGGTCTGCAGCACTACTAGCATCAG GGGCCCTAAATGGGTTGCCTGAGGGGTCAAGCCTGTATCTAGGAGAAG GGTACGGGACCACCATGACTCTGCTTGAGCCCGTTGTCAAGTCTTCAAC TGTTTACTACCACACATTGTTTGACCCAACCCGGAATCCTTCACAGCGG AACTATAAACAGAACACGGGTATTACGGATTCTATTTGGTACAAGG ATGATTTACACGGCCACCTGGTGGTATTATCAACCTGTGGGGTGAAGA TATACGTCAGAGTGATATCACACAGAAAGACACGGTCAACTTCATACTA TCTCAGATCCCGCCAAAGTCACTTAAGTTGATACACGTTGATATTGAAT TCTCACCAGACTCCGATGTACGGACACTACTTTCTGGCTATTCTCATTGT GCATTATTGGCCTACTGGCTATTGCAACCTGGAGGGCGATTTGCGGTTA GGGTTTTCTTAAGTGACCATGTCATAGTAACTTGGTCACTGCAATTCTG TCTGCTTTTGACTCTAATTTGGTGTGCATTGCATCAGGATTGACACACAA GGATGATGGGGCAGGTTATATTTGCGCAAAGAAGCTTGCAAATGTTGAG GCTTCAAGGATTGAATACTACCTGAGGATGGTCCATGGTTGTGTTGACT CATTAAAGATCCCTCATCAATTAGGAATCATTAAATGGGCCGAGGGTGA GGTGTCCCAACTTACCAGAAAGGCAGATGATGAAATAAATTGGCGGTT AGGTGATCCGGTTACCAGATCATTTGATCCAGTTTCTGAGCTAATCATTG CACGAACAGGGGGTCTGTATTGATGGAATACGGGGCTTTTACTAACCT CAGGTGTGCGAACTTGGCAGATACATACAACTTCTGGCTTCAATTGTA GAGACCACCTTAATGGAAATAAGGGTTGAACAAGACCAGTTGGAAGAT AATTCGAGGAGGCAAATCCAAATAGTCCCCGCTTTTAAACACGAGATCTG GGGAAGGATCCGTACACTGATTGAGTGTGCTCAGCTGCAGATTATAGA TGTTATTTGTGTAAACATAGATCACCTCTTTCCTAGACACCGACATGTTT TTGTCACGCAACTTACCTACCAGTCGGTGTGCCTTGGGGACTTGATTGA AGGCCCCCAAATTAAGACGTATCTGAGGGCCAGAAAGTGGATCCAACG TCGGGGACTCAATGAGACAGTTAACCATATCATCACTGGACAAGTGTC CGGAATAAAGCAAGGGATTTTTTCAAGAGGCGCCTGAAGTTGGTTGGCT TTTCACTCTGCGGTGGTTGGAGCTACCTCTCACTTTAACTGTTCAAGTTG TTGATTATTATGAATAATCGGAGTCGGAATCGTAAATAGTAAGCCACAA AGTCGTGAATAAACAATGATTGCATTAGTATTTAATAAAAAAATATGTCT TTTATTTCTG	10 20 30 40
--	--	---

トリ パラミクソウイ ルス 4 分離 APMV- 4/エジプト ガチョウ/南 アフリカ/N146 8/2010, 完全 ゲノム Genbank: JX133079.1	ACGAAAAAGAAGAATAAAAGGCAGAACGCTTTTAAAAGGAACCTGGG CTGTCGTAGGTGTGGGAAGGTTGTATTCCGAGCGCGCCTCCGAGGCATC TACTCTACACCTATCACAATGGCTGGTGTCTTCTCCCAATATGAGAGGTT TGTGGACAATCAATCCCAAGTGTCAAGGAAGGATCATCGGTCCCTGGCA GGGGGATGCCTTAAAGTCAACATTCTATGCTTGTCACTGCATCTGAAG ATCCCACTACTCGTTGGCAACTAGCGTGTATCTTTGAGGCTCTTGATC TCCAACCTCATCAACCAGTGCTATCCGCCAGGGGGCAATACTGACTCTCA TGTCATACTACATCACAATAATGAGAGCAACGGCAGCTATTGCTGGTTC CACAAATGCAGCTGTTATCAACACTATGGAAGTCTTGAGTGTCAATGAC TGGACCCCATCCTTCGACCCTAGGAGCGGTCTCTCTGAAGAGGATGCTC AGGTTTTTCAGAGACATGGCAAAGGACCTGCCCCCTCAGTTCACCTCCGG ATCACCTTTACATCAGCATTGGCGGAGGGGTTTACCCCAAGAGACACC CACGACCTAATGGAGGCCTTGACTAGTGTGCTGATACAGATCTGGATCC TGGTGGCTAAGGCCATGACCAACATTGATGGCTCTGGAGAGGCCAATG AGAGACGTCTTGCAAAGTACATCCAGAAGGGACAACCTCAATCGCCAGT TTGCAATTGGTAATCCTGCTCGTCTGATAATCCAACAGACGATCAAAAG CTCCTTAACTGTCCGCAGATTCTTGGTCTCTGAACCTCGTGCATCACGAG GTGCGGTGAAAGAAGGATCCCCTTACTATGCAGCTGTTGGGGACATCCA CGCTTACATCTTTAACGCAGGACTGACACCAATTCTTGACTACCTTAAGAT ATGGGATCGGCACCAAGTATGCTGCAGTTGCACTCAGTGTGTTTCGCTGC AGACATTGCAAAATTAAGAGCCTACTTACCCTATATCAAGACAAGGGT GTGGAGGCTGGATACATGGCACTCCTTGAAGATCCAGACTCCATGCACT TTGCACCTGGAAACTTCCCACACATGTACTCCTACGCGATGGGGGTGGC TTCTTACCATGACCCAGCATGCGCCAGTACCAATATGCTAGGAGGTTT CTCAGCCGACCTTTCTACTTGCTAGGGAGGGACATGGCCGCCAAGAACA CAGGCACGCTGGATGAGCAACTGGCAAAGGAAGTCAAGTGTGAGAAA GAGACCGCGCCGATTGTCCGCTGCGATTCAAGTCAAGCAATAGAGGGGG GAGAATCCGACGACTTCCCCTGTCGGGATCCATGCCGGCTCTCTCCGA CAATGCGCAACCAGTTACCCCAAGAACCAACAGTCCCAGCCCTCCCCT CCCCAATCATCAAGCATGTCTCAATCAGCACCCAAGACCCCGGACTACC AGCCTGATTTTGAAGTGTAGGCTGCATCAGTGCACCAACAGCAGGCCAA AGGGACCAACCTCCTCCCCACACATCCCACCAATCACCCGCTGAGACC CAATCCAACACCCAGCATCCCCCTCATTTAATTAATAAACTGACCAATA GGGTGGGGAAGGAGAGCTGTTGGCTATCGCCAAGATCGTGCAGCGATG GATTTTACCGATATTGATGCTGTCAACTCATTAAATTGAATCATCATCAGC AATCATAGATTCCATACAGCATGGAGGGCTGCAACCATCAGGTACTGTT GGCCTATCGCAAATCCCCAAGGGGATAACCAGCGCTTTAACCAAGGCCT GGGAGGCTGAGACAGCAACTGCTGGCTACGGGGACACCAACACAAAT CTGACAGTCCGGAGGATCATCAGGCCAACGACACAGACTCCCCCGAAG ACACAGGCACCAACCAGACCATCCAGGAAGCCAACATCGTCGAAACAC CCCACCCCGAAGTTCTATCGGCAGCCAAAGCCAGACTCAAGAGGCCCA AGGCAGGGAAGGACACCCACGACAATCCCCCTGCGCAACCCGATCCCC TTTTAAAGGGGGGGCCCCCTGAGCCCAACACAGCAGCACCGTGGGTGC AAAATTCACCCATTATGAGAGTCCCGGCACCGCCGATCCCCGCCCATC ACAACTCAGGATCATTCCCTCACCGGAGAGAGATGGCAATCGTCACCG ATAAAGCAACCGGAGACATTGAACTGGTGAATGGTGCAACCCGGGGT GCACAGCAATCCGAAGTGAACCAACAGACTCGACTGTGTATGCGGAT ACTGCCCCACCATCTGCAGCCTCTGCATGTATGACGACTGATCAGGTAC	配列 番号 : 6
		10
		20
		30
		40

	AACTATTAATGAAGGAGGTTGCCGATATGAAATCACTCCTTCAGGCACT AGTGAGGAACCTAGCTGTCCTGCCTCAACTAAGGAACGAGGTTGCAGC AATCAGGACATCACAGGCTATGATAGAGGGGACACTCAATTCAATCAA GATTCTCGACCCTGGGAATTATCAAGAATCATCACTGAACAGTTGGTTC AAACCACGCCAAGATCACGCGGTTGCTGTGTCCGGACCAGGGAATCCAT TGACCATGCCAACTCCAATCCAAGACAACACCATATTCCTGGATGAACT GGCAAGACCTCATCCTAGTTTGGTCAATCCGTCCCCGCCCCTACCAAC ACTAATGTTGACCTTGCCCCACAGAAGCAGGCTGCGATAGCTTATATCT CAGCAAAATGCAAGGATCAAGGGAGACGAGATCAGCTCTCAAAGCTCA TCGAGCGAGCAACCACCTTGAGTGAGATCAACAAAGTCAAAAGACAGG CCCTTGGCCTCTAGACCACTCGACCACCCCCAGTAATGAACACAACAAT AATCAGAACCTCCCTAAACCACACGGCCAACCCAGCACACCATCCACAC CGCCCCACCACTATCCCCCGCCAAAACTCCGCTGCAGCCGATTTATTCA AAAGAAGCCACTTGATATGACTTATCAACCGCAAGGTAGGGTGGGGAA GGTGCTTTGCCTGCAAGAGGGGCTCCCTCATCTTCAGACACGTACCCGCC AACCCACCAGTGACGCAATGGCAGACATGGACACTGTATATATCAATCT GATGGCAGATGATCCAACCCACCAAAAAGAACTGCTGTCCTTCCCTCTC ATTCCAGTGACTGGTCCCGACGGGAAAAAGGAACTCCAACACCAGGTT CGGACTCAATCCTTGCTCGCCTCAGACAAGCAAACTGAGAGGTTTCATCT TCCTCAACACTTACGGGTTTATCTATGACACTACCCGGACAAGACAAC TTTTTCCACCCCAGAGCATATCAATCAGCCCAAGAGAACGATGGTGAGT GCTGCAATGATGACCATCGGCCTGGTCCCCGCCAATATACCCTTGAACG AACTAACAGCTACTGTGTTTGGCCTGAAAGTAAGAGTGAGGAAGAGTG CGAGATATCGAGAGGTGGTCTGGTATCAGTGCAACCCTGTACCAGCCCT GCTTGCAGCCACCAGGTTTGGTCGCCAAGGAGGTCTCGAATCGAGCACT GGAGTCAGTGTAAGGCCCCCCGAGAAGATAGATTGCGAGAAGGATTAT ACTTACTACCCTTATTTCTTATCTGTGTGCTACATCGCCACTTCTAACCT GTTCAAGGTACCAAAAATGGTTGCTAATGCGACCAACAGTCAATTATAC CACCTGACGATGCAGGTCACATTTGCCTTTCCAAAAAACATTCCCCCAG CTAACCCAGAACTCCTGACACAAGTGATGAAGGATTCGAGGGCACTG TGGACTGCCATTTTGGGAACATGCTGAAAAAGGATCGGAAAGGGAATA TGAGGACATTGTCGAGGCGGCAGATAAGGTCCGACGGATGAACATCC TTGTTGGTATCTTTGACTTGTCATGGGCCGACACTCTTCTGGAGTATACC GGGAAACTAACGAAAGCTCTGTTAGGGTTCATGTCTACCAGCCGAACAG CAATCATCCCCATATCTCAGCTCAATCCTATGCTGAGTCAACTCATGTGG AGCAGTGATGCTCAGATAGTAAAATTAAGAGTGGTCATAACTACATCCA AACGCGGCCCATGCGGGGGTGAGCAGGAATATGTGCTGGACCCCAAT TCACAGTTAAAAAAGAAAAAGCCCGACTCAACCCTTTCAAGAAGGCAG CTTAATGATCAAATCTGCAGGATCTCAGGAATCAGACCACTCTATACTA TCTACTGATCAATAGATATGTAGCTATACAGTTGATGAACCTATGAAGA ATCAATTAGCAAACCGAATCCTTGCTAGGGTGGGGAAGGAATTGATTGG GTGTCTAAACAAAAGCACTTCTTTGCACCTACTCACCAAAAACAATCA TAATGAGGTTATCACGAACAATCCTGGCCCTGATTCTCGGCGCACTTAC CGGCTATTTAATGGATGCCCACTCCACCACTGTGAATGAGAGACCAAAG TCTGAGGGGATTAGGGGTGACCTTATACCAGGTGCAGGAATCTTTGTAA CTCAATCCGGCAACTACAGATCTACCAACAATCTGGGTATCATGACCT TGTCATCAGGTTATTACCTCTTTTACCGGCAGAACTCAATGATTGCCAAA GGGAAGTTGTACAGAGTACAACAATACAGTATCACAGCTGTTGCAGCC	10 20 30 40
--	--	---

	TATCAAAACTAACCTGGATACCTTATTGGCTGATGGTGGCACAAGGGAT GCCGATATACAGCCGCGGTTTCATTGGGGCGATAATAGCCACAGGTGCCC TGGCAGTGGCTACGGTAGCTGAGGTGACTGCAGCCCAAGCACTATCTCA GTCGAAAACGAACGCTCAAAATATTCTCAAGTTGAGAGATAGTATTCAG GCCACCAACCAGGCAGTTTTTTGAAATTTTACAAGGACTTGAGGCAACTG CAACTGTACTATCAAAACTGCAAGCTGAGCTCAATGAGAACATTATCCC AAGTCTGAACAACTTGTCTGTGCTGCCATGGGGAATCGCCTTGGTGT TCACTATCACTCTACTTGACCCTAATGACTACCCTATTTGGGGACCAGAT CACAAACCCAGTGCTGACACCAATCTCCTATAGCACTTTATCGGCAATG GCAGGTGGTCACATTGGCCCCGGTGATGAGTAAAATATTAGCCGGATCTG TCACAAGTCAGTTGGGGGCAGAACAGTTGATTGCTAGCGGCTTAATACA ATCACAGGTAGTAGGTTATGATTCCCAATATCAATTATTGGTTATCAGG GTCAACCTTGTACGGATTCAAGAGGTCCAGAATACGAGGGTTCGTATCAC TAAGAACACTAGCGGTCAATAGGGATGGTGGACTTTATAGAGCCCAGG TGCCTCCCGAGGTAGTCGAACGGTCTGGCATTGCAGAGCGATTTTATGC AGATGATTGTGTTCTTACTACAACCTGATTACATTTGCTCCTCGATCCGAT CTTCTCGGCTTAATCCAGAGTTAGTCAAATGTCTCAGTGGGGCACTTGA TTCATGCACATTTGAGAGGGAAAGTGCATTATTGTCAACCCCTTTCTTTG TATACAACAAGGCAGTTGTGCGAAATTGTAAAGCGGCAACATGTAGAT GCAATAAACCGCCGTCTATTATTGCCCAATACTCTGCATCAGCTCTGGTC ACCATCACCACCGACACCTGCGCCGACCTTGAAATTGAGGGCTATCGCT TCAATATACAGACTGAATCCAACCTCATGGGTTGCACCAAACCTTCACTGT CTCGACTTCACAGATTGTATCAGTTGATCCAATAGACATCTCCTCTGACA TTGCTAAAATCAACAGTTCCATCGAGGCTGCAAGAGAGCAGCTGGAAC AAGCAACCAGATCCTTTCCCGAATTAACCCACGAATTGTGAATGATGAA TCATTGATAGCTATTATCGTGACAATTGTTGTGCTTAGTCTCCTCGTAAT CGGTCTGATTGTTGTTCTCGGTGTGATGTATAAGAATCTTAAAAAAGTC CAACGAGCTCAAGCTGCCATGATGATGCAGCAGATGAGCTCATCACAG CCCGTGACCACTAAATTAGGGACGCCCTTCTAGGATAATAATCATATCA CTCTACTCAATGATGAGCAAGACGTACCAATCATCAATGATTGTGTAC AAGGCCGGTAGGGAATGCACCGAATTTCTCCCTTTCTTTTAAATAAA AACATTTGTAGTGAGGATGAGAAGGGGAAAATGTTTGGTAGGGTGGGG AAGGTAGCCAATTCCTGCCTATTAGGCCGACCGTATCAAAAGAACTCAA CAGAAGTCCAGATACAAGGTAACATGGAGGGCAGCCGTGATAATCTTA CAGTGGATGATGAATTAAGACAACGTGGAGGTTAGCTTATAGAGTTGT GTCCCTTCTATTGATGGTGAGCGCTTTGATAATCTCTATAGTAATCCTGA CGAGAGATAACAGCCAAAGCGTAATCACGGCGATCAACCAGTCATCTG AAGCTGACTCCAAGTGGCAAACGGGAATAGAAGGGAAAATCACCTCCA TTATGACTGATACGCTCGATACCAGGAATGCAGCCCTTCTCCACATTCC ACTCCAGCTCAACTCGCTTGAGGCGAACCTATTGTCCGCCCTTGGGGGC AACACAGGAATTGGCCCCGGAGATATAGAGCACTGCCGTTACCCTGTT ATGACACCGCTTACCTGCATGGAGTTAATCGATTACTCATCAACCAGAC AGCTGATTATACAGCAGAAGGCCCCCTAGATCATGTGAACTTCATTCCA GCCCCGGTTACGACCACTGGATGCACAAGGATACCATCCTTTTCCGTGT CATCGTCCATTTGGTGCTATACACACAACGTGATTGAAACCGGTTGCAA TGACCACTCAGGTAGTAACCAATATATCAGCATGGGAGTCATTAAGAGA GCGGGCAACGGCCTACCTTACTTCTCAACAGTTGTAAGTAAGTATCTGA CTGATGGGTTGAATAGGAAAAGCTGTTCTGTAGCTGCCGGATCTGGGCA	10 20 30 40
--	--	---

	TTGCTACCTCCTTTGCAGCTTGGTGTCTGGAGCCCCGAATCTGATGACTATG TGTCACCTGATCCTACACCGATGAGGTTAGGGGTGCTAACGTGGGATGG GTCTTACACTGAGCAGGTGGTACCCGAAAGAATATTCAAGAACATATGG AGTGCAAACCTACCCAGGAGTAGGGTCAGGTGCTATAGTAGGAAATAAG GTGTTATTCCCATTTTACGGCGGAGTGAGTAATGGATCGACCCCGGAGG TGATGAATAGGGGAAGATATTACTACATCCAGGATCCAAATGACTATTG CCCTGACCCGCTGCAAGATCAGATCTTAAGGGCGGAACAATCGTATTAC CCAACTCGATTCTGGTAGGAGGATGGTGATGCAAGGGGTCCTAGCATGTC CAGTATCCAACAATTCAACAATAGCAAGCCAATGTCAATCTTACTATTT TAATAACTCATTAGGGTTTCATTGGGGCAGAATCTAGGATCTATTACCTC AATGATAACATTTATCTTTACCAGAGAAGCTCGAGCTGGTGGCCTCACC CCCAGATTTACCTGCTTGATTCTAGGATTGCAAGTCCGGGTACTCAGAA CATTGACTCAGGTGTCAATCTCAAGATGTTAAATGTCACTGTAATTACA CGACCATCATCTGGTTTTTGTAAATAGTCAGTCACGATGCCCTAATGACTG CTTATTCGGGGTCTACTCGGATATCTGGCCTCTTAGCCTTACCTCAGATA GCATATTCGCATTCACAATGTATTTACAGGGGAAGACAACACGTATTGA CCCGGCTTGGGCGCTATTCTCCAATCATGCGATTGGGCATGAGGCTCGT CTGTTTAAATAAGAAGGTTAGTGCTGCTTATTCTACCACCACTTGTTTTTC GGACACCGTCCAAAATCAGGTGTATTGCCTGAGTATACTTGAGGTCAGG AGTGAGCTCTTGGGAGCATTCAAAATAGTACCATTCTCTATCGCGTCTT GTAGGCATCCATTCAGCCAGAAAACCTTGAGTGACCATGATATTAACACC TGATCCCCCTCAAAGACACCTATCTAAATTACTGTTCTAGACTCATGATT AGGTACCTTCTTAATCAATCATTTGGTTTTTAATTAAAAATGAAAAAAT AGGCCTAGTTCCAAGAGAGGGGCTGGAACCCATTAGGGTGGGGAAGGAT TGCTTTGCTCCTTGACTCACACACACGTACACTCGATCAGACTCCTGTTT AAAAGGAATCCTTCTCAAACCTCGCCCCACGATGTCCAATCAGGCGGCTG AGATTATACTACCCACCTTCCATCTAGAATCACCTTAATCGAAAATAA GTGCTTCTATTATATGCAATTACTTGGTCTCGTGTTGCCACATGATCACT GGAGATGGAGGGCATTCTGTTAACTTTACAGTGGATCAGGTGCACCTTAA AAATCGTAATCCCCGCTTGATGGCCACATCGACTACACTAAGGATAGA TTAAGGACTCATGGTGTCTTAGGTTTCCACCAGACTCAGACAAGTTTGA GCCGTTATCGTGTTTTGCTCCATCCTGAAACCTTATCTTGGCTATCAGCC ATGGGGGGATGCATCAATCAGGTTCTTAAAGCATGGCGGAACACTCTG AAATCGATCGAGCACAGTGTAAGCAGGAGGCACCTCAACTAAAGCTA CTCATGGAGAGAACCTCATTAAAATTAAGTGGAGTACCTTACTTGTTCT CTAATTGCAATCCCGGGAAAACACAGCAGGTACTATGCCTGTCCTAAG TGAGATGGCATCGGAACTCTTGTCGAATCCTATCTCCCAATTCCAATCA ACATGGGGGTGTGCTGCTTCGGGGTGGCACCATGTAGTCAGTATCATGA GGCTCCAACAATACCAAAGAAGGACAGGTAAAGAAGAGAAAGCGATC ACTGAAGTTCAGTATGGCACAGACACCTGTCTCATTAAATGCAGACTACA CTGTTGTGTTTTCCACACAGAACCGTATCATAACAGTCTTGCCTTTTGAT GTTGTCCTCATGATGCAAGACCTGCTCGAATCCCGACGGAATGTCCTGT TCTGTGCCCGCTTTATGTATCCCAGAAGCCAACCTTCATGAGAGGATAAG TACAATATTAGCTCTTGGAGACCAACTGGGGAGAAAAGCACCCCAAGT CCTGTATGATTTTCGTAGCAACCCTTGAGTCATTGTCATACGCGGCTGTTT AACTTCATGACAACAATCCTACCTACGGTGGGGCCTTCTTTGAATTCAA TATCCAAGAGTTAGAATCCATTCTGTCCCCTGCACTTAGTAAGGATCAG GTCAACTTCTACATAAATCAAGTTGTCTCAGCGTACAGTAACCTTCCCCC	10 20 30 40
--	---	---

	ATCTGAATCGGCAGAATTGCTGTGCCTGTTACGCCTGTGGGGTCACCCC CTGCTAAACAGCCTTGATGCAGCAAAGAAAGTCAGGGAGTCTATGTGC GCCGGGAAGGTTCTCGATTACAACGCCATTCGACTTGTCTTGTCTTTTA TCATACGTTGCTAATCAACGGATACCGGAAGAAACACAAGGGTCGCTG GCCAAATGTGAATCAACATTCCTCAACCCGATAGTGAGGCAGCTT TATTTTGATCAGGAGGAGATCCCACACTCTGTTGCTCTTGAGCACTATTT GGACGTCTCAATGGTAGAATTTGAAAAAACTTTTGAAGTGGAATTATCT GACAGCCTAAGCATCTTCCTAAAGGATAAGTCGATAGCTTTGGATAAGC AAGAGTGGTACAGTGGTTTTGTCTCAGAAGTGAAGTCCGAAGCACCTGCG AATGTCCCGTCATGATCGCAAGTCTACCAATAGGCTCCTGTTAGCCTTC ATTAATCCCCTGAATTCGATGTTAAGGAAGAGCTTAAATACTTGACTA CGGGTGAGTACGCCACTGACCCAAATTTCAATGTCTCATACTCACTTAA AGAGAAGGAAGTAAAGAAAGAGGGGCGCATTTTCGCAAAAATGTCACA AAAGATGAGAGCATGCCAGGTTATTTGTGAAGAATTGCTAGCACATCAT GTGGCTCCTTTGTTTAAAGAGAATGGTGTACTCAATCAGAGCTATCCCT GACAAAAAATTTGTTGGCTATTAGCCAACTGAGTTACAACCTCGATGGCC GCTAAGGTGCGATTGCTGAGACCAGGGGACAAGTTCACTGCTGCACACT ATATGACCACAGACCTAAAAAAGTACTGTCTTAATTGGCGGCACCAGTC AGTCAAACCTGTTCCGCGAGAAGCCTGGATCGACTGTTTGGGTTAGACCAT GCTTTTTCTTGATACATGTCCGCCTCACCAACAGCACTATGTACGTTGC TGACCCCTTCAATCCACCAGACTCAGATGCATGCATTAATTTAGACGAC AATAAGAACTGGGATTTTTATTATAAGTGCACGAGGTGGTATAGAAG GCCTCCAACAAAACTATGGACTGGCATATCAATTGCAATTGCCCAAGC GGCAGCGGCCCTCGAAGGCTTACGAATTGCTGCTACTCTGCAGGGGGAT AACCAAGTTTTGGCGATTACAAAGGAATTCATGACCCAGTCCCAGAGG ATGTAATCCATGAGCAGCTATCTGAGGCGATGTCTCGATACAAAAGGAC TTTCACATACCTCAATTATTTAATGGGACATCAATTGAAGGATAAGGAA ACCATCCAATCCAGTGATTTCTTTGTCTATTCCAAAAGAATCTTCTTCAA TGGATCAATCTTAAGTCAATGCCTCAAGAACTTCAGTAACTCACTACT AATGCCACTACCTTGCTGAGAATACTGTGGCCGGCTGCAGTGACATCT CTTCATGCATTGCCCGTTGTGTGGAAAACGGGTTGCCTAAGGATGCCGC ATATATCCAGAATATAATCATGACTCGGCTTCAATTATTGCTAGATCATT ACTATTCAATGCATGGCGGCATAAACTCAGAATTAGAGCAGCCAACTTT AAGTATCTCTGTTTCGAAACGCAACCTACTTACCATCTCAACTAGGCGGT TACAATCATCTAAATATGACCCGACTATTCTGCCGCAATATCGGCGACC CGTTACCAGTTCTTGGGCGGAGTCAAAAAGACTAATGGATGTTGGTCT CCTCAGTCGTAAGTTCTTGGAGGGGATATTATGGAGACCCCCGGGAAGT GGGACGTTTTCAACACTCATGCTTGACCCGTTTCGCACTTAACATTGATTA CCTGAGGCCGCCAGAAACAATTATCCGAAAACACACCCAAAAAAGTCTT GTTGCAAGATTGCCCAAACCCCTATTAGCAGGTGTCGTTGACCCAAAC TACAACCAAGAATTAGAGCTGTTAGCTCAGTTCTTGCTTGATCGGGAGA CCGTTATTCCCAGGGCTGCCCATGCCATCTTTGAGTTGTCTGTCTGGGG AGGAAAAAACATATACAAGGATTGGTGGACACTACAAAAACAATTATT CAGTGCTCATTGGAAAGACAGCCATTGTCCTGGAGGAAAGTTGAGAAC ATTGTTACCTACAACGCGCAGTATTTCTCGGGGCCACCCAACAGGCTG ATACTAATGTCTCAGAAGGGCAGTGGGTGATGCCAGGTAACCTCAAGA AGCTTGTGTCCCTTGACGATTGCTCGGTACGTTGTCTACTGTATCACGG CGCATATCGTGGGCCAATCTACTGAACTGGAGAGCTATAGATGGTTTG	10 20 30 40
--	--	---

[illegible]

	GTCTGCTTTTGA CTCTAATTTGGTGTGCATTGCATCAGGATTGACACACA AGGATGATGGGGCAGGTTATATTTGCGCAAAGAAGCTTGCAAATGTTGA GGCTTCAAGGATTGAGCACTACTTGAGGATGGTCCATGGTTGCGTTGAC TCATTAAGATCCCTCATCAATTAGGAATCATTAATGGGCCGAGGGTG AGGTGTCCCAACTTACCAGAAAGGCGGATGATGAAATAAATTGGCGGT TAGGCGATCCTGTTACCAGATCATTGATCCAGTTTCTGAGCTAATCATT GCACGAACAGGGGGGTCTGTATTAATGGAATACGGGGCTTTTACTAACC TCAGGTGTGCGAACTTGGCAGATACATAACAAGCTTCTGGCTTCAATTGT AGAGACCACCCTAATGGAAATAAGGGTTGAGCAAGATCAGTTGGAAGA TAATTGAGGAGACAAATCCAAGTAGTCCCCGCTTCAACACGAGATCT GGGGGAAGGATCCGTACGCTGATTGAGTGTGCTCAGCTGCAGATTATAG ATGTTATTTGTGTAAACATAGACCACCTCTTTCCTAAACACCGACATGTT CTTGTCACGCAACTTACCTACCAGTCGGTGTGCCTTGGGGACCTGATTG AAGGCCCCCAAATTAAGACGTATCTAAGGGCCAGAAAGTGGATCCAAC GTCAGGGACTCAATGAGACAGTTAACCATATCATCACTGGACAAGTGTG ACGGAATAAAGCAAGGGATTTTTCAAGAGGCGCTTGAAGTTGGTTGGG TTTTCACTCTGCGGTGGTTGGAGCTACCTCTCACTTTAGCTGTTCAAGGT GTCGATTATTATGAATAATCGGAGTCGGAATCGCAAATAGGAAGCCAC AAAGTTGTGGAGAAACAATGATTGCATTAGTATTTAATAAAAAATATGT CTTTTATTTTCGT		10
トリ パラミクソウイ ルス 4 株 APMV4/アヒ ル/中国/G30 2/2012, 完全 ゲノム Genbank: KC439346.1	ACGAAAAAGAAGAATAAAAGGCAGAGCCTTTTAAAAGGAACCCTGGG CTGTCGTAGGTGTGGGAAGGTTGTATTCCGAGTGCGCCTTCGAGGCATC TACTCTACACCTATCACAATGGCTGGTGTCTTCTCCAGTATGAGAGGTT TGTGGACAATCAATCCCAAGTGTCAAGGAAGGATCATCGTTCCCTGGCA GGGGGATGCCTAAAAGTCAACATCCCTATGCTTGTCAGTGCATCTGAAG ATCCCACTCGTTGGCAACTAGCATGTTTATCCTTAAGGCTCTTGGTC TCCAACCTCATCAACCAGTGCTATCCGCCAGGGGGCGATACTGACTCTCA TGTCAGTACCATCACAAAATATGAGAGCAACGGCAGCTATTGCTGGTTC CACAAATGCGGCTGTTATCAACACTATGGAAGTCTTGAGTGTCAACGAC TGGACCCCATCCTTCGACCCAGGAGCGGTCTCTCTGAAGAGGATGCTC AGGTTTTTCAGAGACATGGCAAGGGACCTGCCCCCTCAGTTCACCTCCGG GTCACCCCTTACATCGGCATTGGCGGAGGGGTTTACCCCGGAGGACACC CACGACCTAATGGAGGCCCTGACCAGTGTGCTGATACAGATCTGGATCC TGGTGGCTAAGGCCATGACCAACATTGATGGCTCTGGGGAAGCCAATG AGAGACGTCTTGCAAAGTACATCCAGAAGGGACAGCTTAATCGCCAGTT TGCAATTGGTAATCCTGCTCGTCTGATAATCCAACAGACGATCAAAAGC TCCTTAACCTGTCGCGAGGTTCTTGGTCTCTGAGCTTCGTGCATCACGAGG TGCGGTGAAAGAAGGATCCCCTTACTATGCGGCTGTTGGGGATATCCAC GCTTACATCTTTAACGCAGGACTGACACCATTCTTGACTACCTTAAGAT ACGGGATAGGCACCAAATATGCTGCTGTTGCACTCAGTGTGTTGCTGTC AGACATTGCAAAATTAAGAGTCTACTTACCCTATACCAGGACAAGGGT GTGGAGGCCGGATACATGGCACTCCTCGAAGATCCAGACTCTATGCACT TTGCGCCTGGAAACTTCCCACACATGTACTCCTACGCGATGGGGGTGGC TTCTTACCATGACCCAGCATGCGCCAGTACCAATATGCTAGGAGGTTT CTCAGCCGTCTTTCTACTTGCTAGGGAGGGACATGGCTGCCAAGAACA CAGGCACGCTGGATGAGCAACTGGCAAAGGAACTACAAGTGTGAGAAA GAGACCGTGCCGATTGTCCGCTGCGATTCAATCAGCAATGGAGGGGG GAGAATCTGACGACTTCCCACTATCGGGATCCATGCCGGCTCTCTCCGA	配列 番号 : 7	20 30 40

	CAATGCGCAACCAGTTACCCCAAGAACTCAACAGTCCCAGCTCTCCCT CCCCACATCAAGCATGTCTCAATCAGCGCCCAGGACCCCGGACTACC AGCCTGATTTTGAAGTGTAGGCTGCATCCACGCACCAACAGCAGGCCAA AGAAACCACCCCCCTCCTCACACATCCCACCCAATCACCCGCCAAGACC CAATCCAACACCCCAGCATCCCCCTCATTTAATTAATAAACTGACCAATA GGGTGGGGAAGGAGAGTTATTGGCTATTGCCAAGTTCGTGCAGCAATG GATTTTACCGATATTGATGCTGTCAACTCATTAATTGAATCATCATCAGC AATCATAGATTCCATACAGCATGGAGGGCTGCAACCATCAGGCACTGTC GGCCTATCACAAATCCCAAAGGGGATAACCAGCGCCTTAACCAAGGCC TGGGAGGCCGAGGCAGCAACTGCTGGCAACGGGGACACCCAACACAAA TCTGACAGTCCGGAAGACCATCAGGCCAACGACGCAGACTCCCCGAA GACACAGGCACCAACCAGACCATCCAAGAAGCCAATATCGTTGAAACA CCCCACCCGAAGTGCTATCGGCAGCCAAAGCCAGACTCAAGAGGCC AAGACAGGGAGGGACACCCACGACAATCCCTCTGCGCAACCTGATCAT CTTTTAAAGGGGGCCCCCTGAGCCACAACCAGCGGCACCGTGGGTG AAAGATCCATCCATTCATGGAGGTCCCGGCACCGCCGATCCCCGCCAT CACAACTCAGGATCATTCCCTCACCGGAGAGAGATGGCAATCGTCACC GACAAAGCAACCGGAGACATCGAACTGGTGGAATGGTGCAACCCGGGG TGCACAGCTATCCGAGCTGAACCAACCAGACTCGACTGTGTATGCGGAC ACTGCCCCACCATCTGCAGCCTCTGCATGTATGACGACTGATCAGGTAC AACTATTAATGAAGGAGGTTGCCGACATGAAATCACTCCTTCAGGCACT AGTGAGGAACCTAGCTGTCTGCCTCAACTAAGGAATGAGGTTGCAGCA ATCAGGACATCACAGGCCATGATAGAGGGGACACTCAATTCAATCAAG ATTCTCGACCCTGGGAATTATCAAGAATCATCACTAAACAGTTGGTTCA AACCACGCCAAGATCACGCGGTTGTTGTGTCCGGACCAGGGAATCCATT GGCCATGCCAACCCCGATCCAAGACAACACCATATTCCTAGATGAACTG GCAAGACCTCATCCTAGTTTGGTCAATCCGTCCCCGCCCGCTACCAACA CCAATGCTGATCTTGGCCACAGAAGCAGGCTGCGATAGCTTATATCTC AGCAAAATGCAAGGATCAAGGGAAACGAGACCAGCTCTCAAAGCTCAT CGAGCGAGCAACCACCTGAGCGAGATCAACAAAGTCAAAAGACAGGC CTTGGCCTCTAGACCACTCGACCACCCCAAGTATGAATACAACAATA ATCAGAACCTCCCTAAACCACATGGCCAACCCAGCGCACCATCCACACC ACCTATTACTACCCTTCGCCAGAACTCCGCCGCAGCCGATTTATTCAA AAGAAGCCACTCGATATGACTTAGCAACCGCAAGATAGGGTGGGGAAG GTGCTTTACCTGCAAGAGGGCTCCCTCATCTTCAGACACGCACCCGCCA ACCCACCAGTGACGCAATGGCAGACATGGACACTGTATATATCAATCTG ATGGCAGATGATCCAACCCACCAAAAAGAACTGCTGTCTTTCCCTCA TTCCCGTGACTGGTCCTGACGGGAAAAAGGAACTCCAACACCAGGTCCG GACTCAATCCTTGCTCGCCTCAGACAAGCAAAGTGAAGGTTTCATCTTC CTCAACACTTACGGGTTTATCTATGACACTACACCGGACAAGACAATT TTTCTACCCAGAGCATATCAATCAACCAAGAGAACGATGGTGAGTGC TGCAATGATGACCATCGGCCTGGTCCCCGCCAATATACCCTTGAACGAA CTAACAGCTACTGTGTTTGGCCTGAAAATAAGAGTGAGGAAGAGTGCG AGATATCGAGAGGTGGTCTGGTACCAGTGCAACCCTGTACCAGCCCTGC TTGCAGCCACAAGGTTTGGTCGCCAAGGAGGTCTCGAATCGAGCACTGG AGTTAGTGTAAGGGCCCCCGAGAAGATAGACTGCGAGAAGGATTATAC TTAATACCCTTATTTCTATCTGTGTGCTACATCGCCACTTCCAACCTGTT CAAGGTACCAAAAATGGTCGCTAATGCGACCAACAGTCAATTATACCAC	10 20 30 40
--	--	---

	CTGACCATGCAGATCACATTTGCCTTTCCAAAAAACATCCCCCAGCTA ACCAGAACTCCTGACACTAGTGGATGAAGGATTCGAGGGCACTGTGG ACTGCCATTTTGGGAACATGCTGAAAAAGGATCGGAAAGGGAACATGA GGACACTGTGCGCAGGCGGCAGACAAGGTCAGACGGATGAACATCCTTG TTGGTATCTTTGACTTGCATGGGCCAACACTCTTCCTGGAGTACACCGG GAAGCTAACAAAAGCTCTGTTAGGGTTCATGTCTACCAGCCGAACAGCA ATCATCCCCATATCTCAGCTCAATCCTATGCTGAGTCAACTCATGTGGA GCAGTGATGCCCAGATAGTAAATTAAGAGTGGTCATAACTACATCCAA ACGCGGGCCCATGCGGGGGTGAGCAGGAGTATGTGCTGGATCCCAAATT CACTGTTAAAAAAGAGAAAGCCCGACTCAACCCTTTCAAGAAGGCAGC CCAATGATCAAATCTACAAGATCTCAGGAATCAGACCACTCTATACTAT CCACTGATCAATAGACATGTAGCTATACAGTTGATGAACCTATGAAGAA TCAGTTAGAAAACCGAATCCTTACTAGGGTGGGGAAGGAGTTGATTGG GTGTCTAAACAAAAACATTCCCTTTACACCTCCTCGCCACGAAACAACCA TAATGAGGTTATCACGCACAATCCTGACCTTGATTCTCGGCACACTTACT GATTATTTAATGGGTGCTCACTCCACCAATGTAAGTGAAGAGACCAAAGT CTGAGGGGATTAGGGGTGATCTTACACCAGGCGCAGGTATCTTTGTAAC TCAAGTCCGACAACACTACAGATCTACCAACAGTCTGGGTATCATGACCTT GTCATCAGATTATTACCTCTTCTACCGGCAGAACTCAATGATTGTCAA GGGAAGTTGTACAGAGTACAACAATACGGTATCACAGCTGTTGCAGCC TATCAAAACCAACCTGGATACCTTACTGGCTGGTGGTGGCACAAGGGAT GCCGATATACAGCCGCGGTTCAATTGGGGCAATCATAGCCACAGGTGCC TGGCGGTGGCTACGGTAGCTGAGGTGACTGCAGCCCAAGCACTATCTCA GTCGAAAACAAACGCTCAAAATATTCTCAAGTTGAGGGATAGTATTCAG GCCACCAACCAGGCAGTTTTTCGAAATTTCAAGGACTCGAGGCAACTG CAACTGTGCTATCAAACTGCAAACTGAGCTCAATGAGAACATTATCCC AAGCCTGAACAACCTTGCTGTGCTGCCATGGGTAATCGCCTTGGTGTA TCACTATCACTCTACTTGACCTTAATGACCACCCTATTTGGGGACCAGAT CACAAACCCAGTGCTGACACCGATCTCCTATAGCACTCTATCGGCAATG GCAGGTGGTCATATTGGCCCGGTAATGAGTAAAATATTAGCCGGATCTA TCACAAGTCAGTTGGGGGCGGAACAGTTGATTGCTAGCGGCTTAATACA GTCACAGGTAGTAGGTTATGATTCCCAATACCAATTATTGGTTATCAGG GTCAACCTTGTACGGATTCAAGAGGTCCAGAATACGAGAGTCGTATCAC TAAGAACACTAGCAGTCAATAGGGACGGTGGACTCTATAGAGCCCAGG TGCCTCCCGAGGTAGTTGAACGGTCTGGCATTGCAGAACGATTTTATGC AGATGATTGTGTTCTTACTACAACCGATTACATTTGCTCATCGATCCGAT CTTCTCGGCTTAATCCAGAGTTAGTTAGATGTCTCAGTGGGGCACTTGAT TCATGCACATTTGAGAGGGAAAGTGCATTATTGTCAACCCCTTTCTTTGT ATACAACAAGGCAGTTGTCGCAAATTGTAAAGCAGCAACATGTAGATG TAATAAACCGCCGTCTATTATTGCCCAATACTCTGCATCAGCTCTGGTCA CCATCACCACCGACACCTGTGCCGACCTCGAAATTGAGGGTTATCGCTT CAACATACAGACTGAATCCAACCTCATGGGTTGCACCAAACTTCACTGTC TCGACTTCACAGATTGTATCAGTTGATCCCATAGACATCTCTTCTGACAT TGCCAAAATCAACAGTTCCATCGAGGCTGCAAGAGAGCAGCTGGAAC AAGCAACCAGATCCTTTCCCGGATCAACCCACGAATCGTGAATGATGAA TCACTGATAGCTATTATCGTGACAATTGTTGTGCTTAGTCCCCTCGTAAT CGGTCTGATTGTTGTTCTCGGTGTGATGTATAAGAATCTTAGGAAAGTC CAACGAGCTCAAGCTGCCATGATGATGCAGCAAATGAGCTCATCACAG	10 20 30 40
--	---	---

	CCTGTGACCACTAAATTAGGGACGCCTTTCTAGGAGAACAACCATATCA CTCCACTCAATGATGAGCAAGACGTACCAATCATCAATGATTGTGTAC AAGGCCGGTTGGGAATGCATCGAATCTCTCCCCTTTCTTTTAAATAAAA ACATTTGAAGTGAAGATGAGAGGGGGGAAGTGTATGGTAGGGTGGGGA AGGCAGCCAATTCCTGCCCATTAGGCCGACCGTATCAAAAGGATTCAAT AGAAGTCTAGGTACAGGGTAACATGGAGGGCAGCCGCGATAATCTTAC AGTGGATGATGAATTAAAGACAACATGGAGGTTAGCTTATAGAGTTGTG TCTCTTCTATTGATGGTGAGCGCTTTGATAATCTCTATAGTAATCCTGAC GAGAGATAACAGCCAAAGCATAATCACGGCGATCAACCAGTCATCTGA CGCAGACTCTAAGTGGCAAACGGGAATAGAAGGGAAAATCACCTCCAT TATGGCTGATACGCTCGATACCAGGAATGCAGTTCTTCTCCACATTCCA CTCCAGCTCAACACTCTTGAGGCGAACCTATTGTCTGCCCTTGGGGGCA ACACAGGAATTGGCCCCGGAGATCTAGAGCACTGCCGTTACCCTGTTCA TGACACCGCTTACCTGCATGGAGTTAATCGATTACTCATCAATCAGACA GCTGATTATACAGCAGAAGGCCCCCTAGATCATGTGAACCTCATTCCAG CCCCGGTTACGACTACTGGATGCACAAGGATACCATCCTTTTCCGTGTC ATCGTCCATTTGGTGCTATACACATAACGTGATTGAAACCGGTTGCAAT GACCACTCAGGTAGTAATCAATATATCAGCATGGGAGTCATTAAGAGA GCGGGCAACGGCCTACCTTACTTCTCAACAGTTGTAAGTAAGTATCTGA CTGATGGGTTGAATAGGAAAAGCTGTTCTGTGGCTGCCGGATCTGGGCA TTGCTACCTCCTTTGCAGCTTAGTGTCGGAGCCCGAACCTGATGACTATG TGTCACCTGATCCTACACCGATGAGGTTAGGGGTGCTAACGTGGGATGG ATCTTACACTGAACAGGTGGTACCCGAAAGAATATTCAGGAACATATGG AGTGCAAACCTACCCAGGAGTAGGGTCAGGTGCTATAGTAGGAAATAAG GTGTTATTCCCATTTTACGGCGGAGTGAGGAATGGATCGACCCCGGAGG TGATGAATAGGGGAAGGTACTACTACATCCAGGATCCAAATGACTATTG CCCTGACCCGCTGCAAGATCAGATCTTAAGGGCGGAACAATCGTATTAC CCAACCTCGATTCCGTAGGAGGATGATAATGCAGGGGGTCCTAGCATGTC CAGTATCCAACAATTCAACAATAGCAAGCCAATGTCAATCTTACTATTT TAATAACTCATTAGGGTTCATTGGAGCAGAATCTAGAATCTATTACCTC AATAGTAACATTTACCTTTATCAGAGGAGCTCGAGCTGGTGGCCTCACC CCCAGATTTACCTGCTTGATTCTAGGATTGCAAGTCCGGGTACTCAGAA CATTGACTCAGGTGTCAATCTCAAGATGTTAAACGTCAGTGTGATTACA CGACCATCATCTGGTTTTTGTAAATAGTCAGTCACGATGCCCTAATGACTG CTTATTCGGGGTCTACTCGGATATCTGGCCTCTTAGCCTTACCTCGGATA GCATATTCGCGTTCACTATGTATTTACAGGGGAAGACAACACGTATTGA CCCGGCTTGGGCGCTATTCTCCAATCATGCGATTGGGCATGAGGCTCGT CTGTTTAAATAAGGAGGTTAGTGCTGCTTATTCTACCACCCTTGTTTTTT GGACACCATCCAAAACCAGGTGTATTGCCTGAGTATACTTGAGGTCAGG AGTGAGCTCTTGGGAGCATTCAAAATAGTACCATTCCTCTATCGTGTCTT GTAGGCATCCATTCGGCCAAAAAAGTGTAGTGACTATGAGGTTAACT TGATCCCCCTTAAAGACACCTATCTAAATTACTGTCTAGACCCATGATT AGGTACCTTTTAAATCAATCATTTGGTTTTTAATTAATAAATGAAAAAT GGGCCTAGTTTCAAGAGAGGGCTGGAACCCACTAGGGTGGGGAAGGAT TGCTTTGCTCCTTGACTCACACCCACGTATACTCGATCTCACTTCTGTAA AGAAGGGATCCTTCTCAAACCTCGCCCCACAATGTCCAATCAGGCAGCTG AGATTATACTACCCACCTTCATCTAGAATCACCTTAATCGAGAATAA GTGCTTTTATTATATGCAATTACTTGGTCTCGTGTTGCCACATGATCATT	10 20 30 40
--	---	---

	GGAGATGGAGGGCATTTCGTAACTTTACAGTGGATCAGGTGCACCTTAA AAATCGTAATCCCCGCTTAATGGCCCATATCGACCACACTAAAGATAGA TTAAGGACTCATGGTGTCTTAGGTTTCCACCAGACTCAGACAAGTTTGA GCCGTTATCGTGTTTTGCTCCATCCTGAAACCTTACCTTGCTATCAGCC ATGGGAGGATGCATCAATCAGGTTCCCTAAAGCATGGCGGAATACTCTGA AATCGATCGAGCATAGTGTAAGCAGGAGGCACCTCAACTAAAGCTAC TCATGGAGAGAACCTCATTAATAAATTAAGTGGAGTACCTTACTTGTCTCT AATTGCAATCCCGGGAAAACCACAGCAGGAAGTATGCCTGTCTTAAGTG AGATGGCATCGGAAGTCTTGTCAAATCCTATCTCCCAATTCCAATCAAC ATGGGGGTGTGCTGCTTCGGGGTGGCACCATGTAGTCAGTATCATGAGG CTCCAACAATATCAAAGAAGGACAGGTAAGGAAGAGAAAAGCAATCACC GAAGTTCAGTATGGCACAGACACTTGTCTCATTAAACGCAGACTATACCG TTGTTTTTTCCACACAGAACCGTGTATAACGGTCTTGCCCTTCGATGTT GTCCTCATGATGCAAGACCTACTCGAATCCCGACGGAATGTTCTGTTCT GTGCCCCGCTTTATGTATCCCAGAAGCCAACTTCATGAGAGGATAAGTGC AATATTAGCCCTTGAGACCAACTGGGGAGAAAAGCACCCCAAGTCTT GTATGATTTTCGTGGCGACCCTCGAGTCATTTGCATACGCAGCTGTTCAA CTTCATGACAACAATCCTACCTACGGTGGGGCCTTCTTTGAATTCAATAT CCAAGAGTTAGAATCTATTCTGTCCCCTGCACTTAGTAAGGATCAGGTC AATTCTACATAGGTCAAGTTGTCTCAGCGTACAGTAACCTTCCTCCATC TGAATCGGCAGAATTGTTGTGCCTGCTACGCCTGTGGGGTCATCCCTTG CTAAACAGCCTTGATGCAGCAAAGAAAGTCAGGGAGTCTATGTGTGCC GGGAAGGTTCTCGATTACAACGCCATTCGACTCGTCTTGTCTTTTACCA TACATTGTTAATCAATGGGTACCGAAAGAAACACAAGGGTCGCTGGCC AAATGTGAATCAACATTCCTCCTCAACCCGATAGTGAGGCAGCTCTAT TTTGATCAGGAAGAGATCCCACACTCTGTTGCCCTTGAGCACTATTTGG ATGTCTCAATGATAGAATTTGAAAAAACTTTTGAAGTGGAAGTATCTGA CAGCCTAAGCATCTTCCTGAAGGATAAGTCGATAGCTTTGGATAAGCAA GAATGGTACAGTGGTTTTGTCTCAGAAGTGAAGTCCGAAGCACCTACGAA TGTCTCGTCATGATCGCAAGTCTACCAATAGGCTCCTGTTAGCTTTTCATT AACTCCCCTGAATTCGACGTTAAGGAGGAGCTTAAGTACTTGACTACGG GTGAGTACGCCACTGACCCAAATTTCAATGTCTCATACTCACTTAAAGA GAAGGAAGTAAAAAAGAAGGGCGCATATTCGCAAAAATGTCACAAAA GATGAGAGCATGCCAGGTTATTTGTGAAGAATTGCTAGCACATCATGTG GCTCCTTTGTTTAAAGAGAATGGTGTACTCAATCAGAGCTATCCCTGA CAAAAAATTTGTTGGCTATTAGCCAAGTGAAGTACAAGTCAAGTGGCTGC TAAGGTGCGATTGCTGAGGCCAGGGGACAAGTTCAGTGTGCACACTAT ATGACCACAGACCTAAAGAAGTACTGTCTCAATTGGCGGCACCAGTCAG TCAAAGTGTTCGCCAGAAGCCTGGATCGACTGTTTGGATTAGACCATGC GTTTTCTTGGATACATGTCCGTCTACCAACAGCACTATGTACGTTGCTG ACCCCTTCAATCCACCAGACTCAGAGGCATGCACAGATTTAGACGACAA TAAGAACACCGGGATTTTTATTATAAGTGCAAGAGGTGGTATAGAAGGC CTCCAACAAAAATTATGGACTGGCATATCGATTGCAATTGCCCAAGCGG CAGCGGCCCTCGAAGGCTTACGAATTGCTGCTACTCTGCAGGGGGATAA CCAAGTTTTGGCGATTACGAAGGAATTCATGACCCCAAGTCCAGAGGAT GTAATCCATGAGCAGCTATCTGAGGCGATGTCTCGATACAAAAGGACTT TCACATACCTCAATTATTTAATGGGGCATCAGTTGAAGGATAAAGAAAC CATCCAATCCAGTGAAGTCTTTGTTTATTCCAAAAGAATCTTCTTCAATG	10 20 30 40
--	--	---

	GATCGATCTTAAGTCAATGCCTCAAAAACCTTCAGTAAACTCACTACTAA TGCCACTACCCTTGCTGAGAATACTGTGGCCGGCTGCAGTGACATCTCT TCATGCATTGCCCCTTGTGTGGAAAACGGGTTGCCTAAGGATGCCGCAT ATATCCAGAATATAATCATGACTCGGCTTCAACTATTGCTAGATCATT CTATTCAATGCATGGCGGCATAAATTCAGAATTAGAGCAGCCAACCTTA AGTATCTCTGTTTCGAAACGCAACCTACTTACCATCTCAACTAGGCGGTT ACAATCATTTGAATATGACCCGACTATTCTGCCGCAATATCGGCGACCC GCTTACCAGTTCTTGGGCGGAGTCAAAAAGACTAATGGATGTTGGTCTC CTCAGTCGTAAGTTCTTAGAGGGGATATTATGGAGACCCCCGGGAAGTG GGACGTTTTCAACACTCATGCTTGACCCGTTTCGCACTTAACATTGATTAC CTGAGGCCCGCCAGAGACAATTATCCGAAAACACACCCAAAAAGTCTTG TTGCAAGATTGCCCAAATCCCCTATTAGCAGGTGTCGTTGACCCGAAC ACAACCAAGAATTAGAGCTGTTAGCTCAGTTCTTGCTTGATCGGGAAAC CGTTATTCCCAGGGCTGCCCATGCCATCTTCGAGTTATCTGTCTTGGGAA GGAAAAAACATATACAAGGATTGGTAGATACTACAAAGACAATTATTC AGTGCTCATTGGAAAGACAGCCATTGTCTTGGAGGAAAGTTGAGAACAT TGTTACCTACAACGCGCAGTATTTCTCGGGGCCACCCAACAGGCTGAT ACTAATGTCTCAGAAGGGCAGTGGGTGATGCCAGGTAACCTTAAGAAG CTTGTGTCCCTCGACGATTGCTCGGTACGCTGTCTACTGTATCACGGCG CATATCATGGGCCAATCTACTGAACTGGAGAGCTATAGATGGTCTGGAA ACCCCGGATGTGATAGAGAGTATTGATGGTCGCTTGTACAATCATCCA ATCAATGTGGCCTATGTAATCAAGGGTTGGGATCCTACTCCTGGTTTTTC TTGCCCTCTGGGTGTGTGTTTCGACCGTCCACAAGATTCTCGGGTAGTTCC AAAGATGCCATACGTGGGGTCCAAAACAGATGAGAGACAGACTGCATC AGTGCAAGCTATACAAGGATCCACTTGTACCTCAGGGCAGCATTGAGG CTTGTATCACTCTACCTATGGGCCTATGGAGATTCTGACATATCATGGCT AGAAGCTGCAACGCTGGCTCAAACACGGTGCAATGTCTCTCTCGATGAT TTGCGAATCTTGAGCCCTCTTCCTTCTTCGGCGAATTTACACCACAGATT AAATGACGGGGTAACACAGGTTAAATTCATGCCC GCCACATCTAGCCGA GTGTCAAAGTTTCGTCCAAATTTGCAATGACAACCAGAATCTTATCCGTG ATGATGGGAGTGTGATTCCAATATGATTTATCAACAGGTTATGATATT AGGGCTTGGAGAGATTGAATGCTTGTAGCTGACCCAATTGATACAAAC CCAGAACAATTGATTCTTCATCTACACTCTGATAATTCTTGCTGTCTCCG GGAGATGCCAACGACCGGCTTTGTACCTGCTCTAGGACTAACCCCATGT TTAACTGTCCCAAAGCATAATCCTTACATTTATGACGATAGCCCAATAC CCGGTGATTTGGATCAGAGGCTCATTACAGACCAAATTTTTTCATGGGGTC TGACAATTTGGATAATCTTGATATCTACCAGCAGCGAGCTTTACTGAGT AGGTGTGTAGCTTATGATGTCATCCAATCGATCTTTGCCTGTGATGCACC AGTCTCTCAGAAGAATGACGCAATCCTTCACACTGATTACCATGAGAAT TGGATCTCAGAGTTCCGATGGGGTGACCCTCGTATTATCCAAGTAACGG CAGGCTATGAGTTAATTCTGTTCTTGCATACCAGCTTTATTATCTCAGA GTGAGGGGGTGACCGTGCAATCCTGTGCTATATCGACAGGATACTCAATA GGATGGTATCTTCCAATCTAGGTAGTCTCATCCAGACACTCTCTCATCCA GAGATTAGGAGGAGATTCTCGTTGAGTGATCAAGGGTTTCTTGTTGAAA GAGAACTAGAGCCAGGTAAGCCCTTGGTTAAACAAGCGGTTATGTTCTT AAGGGACTCGGTCCGCTGCGCTTTAGCAACTATCAAGGCAGGAATTGAG CCTGAAATCTCCCGAGGTGGTTGTACTCAGGATGAGCTGAGCTTTACTC TTAAGCACTTACTATGTCGGCGTCTCTGTGTAATCGCTCTCATGCATTCA	10 20 30 40
--	--	---

	GAAGCAAAGAACTTGGTTAAAGTTAGAAACCTTCCTGTAGAAGAGAAA ACCGCCTTATTGTACCAGATGTTGGTCACTGAGGCCAATGCTAGGAAAT CAGGGTCTGCCAGCATTATCATAAACCTAGTCTCGGCACCCCAGTGGGA CATTCATACACCAGCATTGTATTTTGTGTCAAAGAAAATGCTAGGGATG CTTAAGAGGGTCAACCACACCCCTTGGATATAAGTGACCTCTCTGAGAACC AGAACCCCGCACCTGCAGAGCTTAGTGATGCTCCTGGTCACATGGCAGA AGAATTCCCCTGTTTGTAGTAGTTATAACGCTACATATGAAGACACA ATCACTTACAATCCAATGACTGAAAACTCGCCTTGCATTTGGACAACA GTTCCACCCCATCCAGAGCACTTGGTCGTCACATCCTGCGGCCTCTT GGGCTTTACTCATCCGCATGGTACCGGTCTGCGGCACTACTAGCGTCAG GGGCCCTAAATGGGTTGCCTGAGGGGTCGAGCCTGTATTTAGGAGAAG GGTACGGGACCACCATGACTCTGCTTGAGCCCGTTGTCAAGTCTTCAAC TGTTTACTACCATAATTGTTTGACCCAACCCGGAACCCCTTCACAGCGG AACTATAAACCAGAACCACGGGTATTCACGGATTCTATTTGGTACAAGG ATGATTTTACACGGCCACCCGGTGGTATTATCAACCTGTGGGGTGAAGA TATACGTCAGAGTGATATCACACAGAAAGACACGGTCAACTTCATACTA TCTCAGATCCCGCCAAAATCACTTAAGTTGATACACGTTGATATTGAGT TCTCACCAGACTCCGATGTACGGACACTACTATCCGGCTATTCTCATTGT GCACTATTGGCCTACTGGCTATTGCAACCTGGAGGGCGATTTCGCAGTTA GGGTTTTCTTAAGTGACCATATCATAGTTAACTTGGTCACTGCGATCCTG TCTGCTTTTGACTCCAATTTGGTGTGCATTGCGTCAGGATTGACACACAA GGATGATGGGGCAGGTTATTTTGC GCGAAAAAGCTTGCAAATGTTGAG GCTTCAAGAATTGAGTACTACTTGAGGATGGTCCATGGTTGTGTTGACT CATTAAAGATCCCTCATCAATTAGGAATCATTAAATGGGCCGAGGGTGA GGTGTCCCAGCTTACCAGAAAGGCGGATGATGAAATAAATTGGCGGTT AGGTGATCCAGTTACCAGATCATTTGATCCAGTTTCTGAGCTAATAATT GCACGAACAGGGGGGTCTGTATTAATGGAATACGGGGCTTTTACTAACC TCAGGTGTGCGAACTTGGTAGATACATACAACTTCTGGCTTCAATTGT AGAGACCACCCTAATGGAATAAAGGGTTGAGCAAGATCAGTTGGAAGA TAGTTCGAGGAGACAAATCCAAGTAATCCCCGCTTTCAACACAAGATCT GGGGGAAGGATCCGTACACTGATTGAGTGTGCTCAGCTGCAGATTATAG ATGTTATTTGTGTAAACATAGATCACCTCTTTCTAAACACCGACATGTT CTTGTCACACAACCTTACCTACCAGTCGGTGTGCCTTGGGGATTTGATTGA AGGTCCCCAAATTAAGACGTATCTAAGGGCCAGAAAGTGATCCAACG TCGGGGACTCAATGAGACAGTTAACCATATCATCACTGGACAAGTGTCA CGGAATAAAGCAAGGGATTTTTTTAAGAGGCGCCTGAAGTTGGTTGGCT TTTCACTCTGCGGAGGTTGGAGCTACCTCTCACTTTAGCTGTTCAAGGTTG CTGATCATCATGAACAATCGGAGTCGGAATCGTAAACAGAAAGTCACA AAATTGTGGATAAACAATGATTGCATTAGTATTTAATAAAAAATATGTC TTTTATTTTCGT	
トリ パラミクソウイ ルス 4 株 APMV- 4/アヒル/デラ ウェア/549227 /2010,	ACGAAAAAGAAGAATAAAAGGCAGAAGCCTTTTAAAGGAACCCTGGG CTGTCGTAGGTGTGGGAAGGTTGTATTCCGAGTGCGCCTCCGAGGCATC TACTCTACACCTATCACAATGGCTGGTGTCTTTTCCCAGTATGAGAGGTT TGTGGACAATCAATCTCAGGTGTCAAGGAAGGATCATCGGTCCCTAGCA GGAGGGTGCCTTAAAGTGAACATCCCTATGCTTGTCACTGCATCCGAAG ACCCACACGCGTTGGCAACTAGCATGCTTATCTCTGAGGCTCTTGATT TCCAATTCATCAACCAAGTGCTATCCGCCAGGGAGCAATACTGACCCTCA TGTCATTGCCATCGCAAAACATGAGAGCAACAGCAGCTATTGCTGGGTC	配列 番号 : 8

完全 ゲノム Genbank: JX987283.1	CACGAATGCGGCTGTTATCAACACTATGGAAGTCTTAAGTGTCAATGAC TGGACCCCATCTTTTGACCCAAGAAGTGGTCTATCTGAGGAGGACGCTC AGGTGTTTACAGACATGGCAAGAGATCTGCCTCCTCAGTTCACCTTCTGG ATCACCTTTACATCAGCATTGGCGGAGGGGTTTACTCCCGAGGACACT CATGACCTGATGGAGGCACTGACTAGTGTACTGATACAGATCTGGATTCT TGGTGGCCAAGGCCATGACCAATATTGATGGATCTGGGGAGGCTAACG AAAGACGCCTTGCAAAATACATCCAAAAGGGACAGCTCAATCGTCAGT TTGCAATTGGCAATCCTGCCCCGCTGATAATCCAACAGACAATCAAAAG CTCATTAAGTGTCCGAGGTTCTTGGTCTCTGAGCTCCGCGCATCACGTG GTGCAGTAAAGGAGGGTTCCCCTTACTATGCAGCCGTTGGGGATATCCA CGCTTACATCTTCAATGCAGGATTGACACCATTCTTGACCACCCTGAGA TATGGCATTGGCACCAAGTACGCCGCTGTGCGCACTCAGTGTGTTTGCTG CAGACATTGCAAAATTGAAGAGTCTACTCACCTGTATCAAGACAAAGG TGTAAGCTGGATACATGGCACTCCTTGAAGATCCAGATTCCATGCAC TTTGACCTGGAACTTCCCACACATGTATTCCTATGCGATGGGAGTGG CCTCCTATCACGACCCTAGCATGCGCAATACCAGTATGCCAGGAGGTT TCTCAGTCGTCCCTTCTACCTGCTAGGAAGAGACATGGCTGCTAAGAAC ACAGGAAGTCTGGATGAGCAGCTGGCGAAAGAACTGCAAGTGTGAGAG AGGGACCGCGCTGCACTGTCTGCCGCGATTCAATCAGCAATGGAGGGG GGAGAGTCAGATGACTTCCCATTGTCAGGATCCATGCCGGCCCTCTCTG AGAGCACACAACCGGTACCCCCAGGACTCAACAGTCCCAGCTCTCTCC TCCTCAATCATCAAACATGTCCCAATCGGCGCCTAGGACCCCGGACTAT CAACCCGACTTTGAGCTGTAGACTATATCCACACACCGACAATAGCTCC AGAAGACCCCTTCCCCCCCCATACCCCCACCCGGTCATCCACAAAGAC CCAGTCCAACATCCCAGCACTATTCCCTTTTAATTAATAAACTGGCCGAC AGGGTGGGGAAGGAGGACTGTTAGCTGCCACCAACGGTGTGCAGCAAT GGATTTTACAGACATTGACGCTGTCAACTCACTGATTGAGTCATCATCG GCAATTATAGACTCCATACAGCATGGAGGGCTGCAACCAGCAGGCACT GTTGGCTTATCTCAAATTCCAAAAGGGATAACCAGTGCCTGAATAAAG CCTGGGAAGCTGAGGCGGCAACTGCCGGCAGTGGAGACACCCAACACA AACCCGATGACCCAGAGGACCACAGGCTAGGGACACGGAGTCCCTGG AAGACACAGGCAACGACCCGGCCACACAGGGGACTAACATTGTTGAGA CACCCACCCAGAACTACTGTGAGCAGCCAAAGCTAGACTCAAGAGAC CCAAAGCAGGGAAAGACACCCATGGCAATCCCCCACTCAACCCGATC ACTTTTTAAAGGGGGGCTCCCGAGTCCACAACCGACAGCACCGCGGAT GCAAAGTCCACCAACCATGGAAGCTCCAGCACCGCCGATCCCCGCCA ATCACAAGTCAAGGATCATTCACCCACCGGAGAGAAATGGCAATTGTCA CCGACAAAGCAACCGGAGACATCGAACTGGTGGAGTGGTGCAACCCAG GGTGTACAGCAGTCCGAATTGAACCAGCCAGACTTGACTGTGTATGCGG AACTGCCCCACCATCTGCAGTCTCTGCATGTATGACGACTGATCAGGT ACAGTTGTTGATGAAGGAGGTTGCTGACATAAAATCACTCCTCCAGGCA CTAGTAAGGAATCTAGCTGTCTTGCCCCAACTAAGGAATGAGGTTGCAG CAATCAGAACATCACAGGCCATGATAGAGGGGACACTCAATTCAATTA AGATTCTTGATCCTGGAAATTATCAGGAATCATCACTAAACAGTTGGTT CAAACCTCGCCAGGAACACACTGTTATTGTGTCAGGACCAGGGAATCCA CTGGCCATGCCGACTCCAGTTCAGGACAGTACCATATTCTTAGATGAGC TAGCAAGACCTCATCCTAATTTGGTCAATCCGTCTCCGCCCGTCACCAG CACCAATGTTGACCTTGGCCACAGAAGCAGGCTGCAATAGCCTACGTT	10 20 30 40
-------------------------------------	---	---

	TCCGCCAAGTGCAAGGACCCAGGGAAACGGGACCAGCTTTCAAGGCTT ATTGAACGGGCGGCTACCTTGAGTGAGATCAACAAGGTAAAAGACAG GCTCTCGGGCTCTAAATTAATCAACCACCCGTTGCAACGATCGAGACAA CAATAAAAATCCCCCTGAATCACATGACCAAATCTGCATACCACTCACA TCATCCGCCTATACCCCTCACCATAAATACCACCTTAGCCGATTTATTTA AAAGAAATCATTTCATCACAACCTGGTAATCATAAACTAGGGTGGGGAA GGTCTCTTGTCTGCAGGAAGGCTCCTCTGTCTCCAGGCACGCACCCGTC AACCCACCAATAACACAATGGCGGACATGGACACGATATACATCAACT TGATGGCAGATGATCCAACCCATCAAAAAGAATTGCTGTCATTCCCTCT GATTCCAGTGACTGGACCTGATGGGAAGAAAGTGCTCCAACACCAGAT CCGGACCCAATCCTTGCTCACCTCAGACAAACAAACGGAGAGGTTTCATC TTTCTCAACACTTACGGGTTCATCTATGACACAACCCCGGACAAGACAA CTTTTCCACCCCTGAGCATATCAATCAGCCTAAGAGGACAATGGTGAG TGCTGCGATGATGACTATTGGTCTGGTTCTGCTACAATACCCCTGAATG AATTGACGGCCACTGTGTTTAACTTAAAGTAAGAGTGAGGAAAAGTGC GAGGTATCGAGAAGTGGTTTGGTACCAGTGCAACCCCGTACCAGCTCTG CTCGCAGCCACCAGATTTGGCCGCCAAGGGGGTCTTGAGTCGAGACCCG GAGTCAGTGTAAGGCACCTGAGAAGATTGATTGTGAGAAAGATTATA CTTACTACCCCTATTTCCTATCTGTGTGCTACATCGCCACTTCCAACCTCT TTAAGGTACCGAAGATGGTTGCCAATGCAACCAACAGTCAATTGTATCA CCTAACCATGCAGGTCACATTTGCATTTCCGAAAAACATTCCCCCAGCC AATCAGAACTCCTGACACAGGTAGATGAAGGATTTGAGGGTACCGTG GATTGCCATTTTGGGAACATGCTAAAAAAGGATAGGAAAGGGAACATG AGGACTTTGTCTCAAGCAGCAGATAAGGTCAGAAGAATGAATATCCTTG TGGAATATTTGACTTGCACGGACCTACACTATTCTTGGAATATACTGG GAAATTGACAAAAGCCCTGTTGGGGTTCATGTCCACCAGCCGAACAGCA ATCATCCCCATATCACAACCTCAATCCTATGCTGAGTCAACTCATGTGA GCAGTGACGCCCAGATAGTAAAGTTACGGGTGGTCATCACTACATCTAA ACGTGGCCCGTGTGGGGGCGAGCAGGAATATGTGCTGGATCCTAAATTC ACAGTTAAGAAAGAAAAGGCTCGACTCAATCCATTCAAGAAGGCAGCC TAATAATTAAACCTACAAGATCCCAAGAATTAAACAGCTCTATACAATT CATAGGTTGATAGAAATGCCACTACACAGCTAATGATTTTCCAGAAAAT CACTTAGAAAACCAAATCCTTATTAGGGTGGGGAAGTAGTTGATTGGGT GTCTAAACAAAAGTGCTTCTTTGCAACTCCCCACCCGAAGCAATCACA ATGAGACCATTAAACACGCTTTTGACCGTGATTCTTATCATACTCATCAG CTATTTGGTGATTGTTTCATTCTAGTGATGCGGTTGAGAGGCCAAGGACT GAGGGAATTAGGGGCGACCTCATTCCAGGTGCGGGTATCTTCGTGACTC AAGTCCGACAACTGCAAATCTATCAGCAGTCAGGGTACCACGACCTTGT CATAAGATTATTACCCCTTTTACCAACGGAACCTCAATGATTGCCAAAAA GAAGTAGTCACAGAATACAATAATACAGTATCACAATTGTTGCAGCCTA TCAAAACCAACTTGATACCCCTATTAGCAGATGGTAATACGAGGGAAG CGGATATACAGCCGCGGTTTATTGGAGCAATAATAGCCACAGGTGCCTT GGCGGTAGCAACAGTGGCAGAAGTAACTGCAGCTCAGGCACTCTCCCA GTCCAAAACAAATGCTCAAAATATTCTCAAGCTAAGAGATAGTATCCAG GCCACCAACCAAGCGGTCTTTGAAATTTTACAAGGGCTTGAGGCAACTG CAACTGTGCTATCGAAACTACAGACAGAGCTCAATGAGAATATTATCCC AAGCCTGAACAATTTATCCTGTGCTGCCATGGGGAATCGTCTTGGTGTA TCACTCTCACTCTATTTAACTCTAATGACTACCCTCTTTGGGGACCAAAT	10 20 30 40
--	--	---

	TACGAACCCAGTGCTGACACCAATTTCTTACAGCACACTATCGGCAATG GCAGGTGGTCATATTGGCCCAGTGATGAGTAAAATATTAGCCGGATCGG TCACGAGCCAGTTGGGGGCAGAACAATTGATTGCTAGTGGCTTAATACA ATCACAGGTGGTAGGCTATGATTCCCAGTATCAATTATTGGTAATCAGG GTAAACCTTGTTTCGGATTTCAGGAAGTCCAGAATACCAGGGTTGTATCAT TAAGAACGCTAGCTGTCAATAGAGATGGTGGACTTTATAGAGCCCAAGT TCCACCTGAGGTAGTCGAACGATCCGGCATTGCAGAGCGGTTTTACGCA GATGATTGTGTTCTCACCACGACCGACTATATTTGCTCATCAATCAGATC CTCTCGGCTTAATCCAGAATTAGTCAAGTGTCTCAGTGGGGCACTTGAT TCATGTACATTTCGAGAGGGAGAGTGCCCTGTTATCAACTCCTTTCTTTGT GTACAATAAGGCTGTCTGATGCAAATTGCAAAGCGGCAACATGCAGATG CAACAAACCACCGTCAATTATTGCTCAATATTCTGCATCAGCTCTAGTA ACCATCACCCTGACACCTGTGCCGATCTCGAAATTGAGGGTTACCGTT TCAACATACAGACTGAATCTAACTCGTGGGTTGCACCTAACTTTACTGT CTCAACCTCACAGATAGTGTCAAGTTGATCCAATAGACATATCCTCTGAC ATCGCAAAAATCAACAATTCGATTGAGGCCGCACGAGAGCAGCTAGAA CTGAGCAACCAGATCCTATCCCGGATTAACCCCGAATCGTGAATGACG AATCACTGATAGCTATTATCGTGACAATTGTTGTGCTTAGTCTCCTTGTA GTCGGTCTTATCATTGTTCTCGGCGTGATGTATAAAAATCTCAAGAAGG TCCAACGAGCTCAGGCTGCTATGATGATGCAGCAAATGAGTTCATCGCA GCCTGTAACCACAAAATGAGGACACCCTTCTAGGTGAATAAATGCATC ACCTCTTCTCTTGATGAGCGAGATGTCTTAATCATTGATAATTATGCCGT AAGGCTGGTAGGGAATGTGCTGAATCTCTCCTCTTCTTTTAAATAAAA ACGGTTGAACTGAGGGGGAGAATGTGCATGGTAGGGTGGGGAAGGTGT CTGATTCTACCTATCGGGCCAACTGTACCAAGTAGAAGCTAACAGGAAT TCTAATGCAGAGTGACATGGAGGGCAGTCGTGATAACCTCACAGTGGAT GATGAGTTAAAGACAACATGGAGGTTAGCTTACAGAGTTGTATCTCTCC TATTAATGGTGAGTGCTTTGATAATTTCTATAGTAATCTTGACGAGGGAT AACAGCCAAAGCATAATCACGGCAATCAACCAGTCATATGATGCAGAC TCAAAGTGGCAAACAGGGATAGAGGGGAAAATCACCTCTATCATGACT GATACGCTTGATACTAGGAATGCAGCTCTCCTCCACATTCCACTCCAAC TTAATACACTTGAAGCAAACCTATTATCAGCCCTCGGTGGCAACACAGG AATCGGCCCCGGGGATCTAGAGCATTGCCGTTATCCAGTTCATGATTCT GCTTACCTGCATGGAGTCAACCGATTACTTATCAATCAAACGGCTGATT ATACAGCAGAGGGTCCACTAGATCATGTGAACTTCATACCGGCACCAGT TACGACCACTGGATGCACTAGGATACCATCTTTTTCCGTGTCCTCATCCA TTTGGTGTTATACTCACAATGTGATTGAACTGGTTTTAATGATCACTCA GGCAGCAATCAGTATATTAGCATGGGGGTGATTAAGAGGGCTGGCAAC GGCTTGCTTATTTCTCAACCGTTGTGAGTAAGTATCTGACCGACGGATT GAATAGGAAAAGTTGTTCTGTGGCTGCTGGGTCTGGGCATTGCTATCTT CTCTGCAGCCTAGTATCAGAGCCCGAGCCTGACGACTATGTATCACCAG ACCCACACCGATGAGGTTAGGGGTTCTGACATGGGATGGGTCTATAC TGAACAGGTGGTGCCTGAAAGGATATTCAAAAACATATGGAGTGCAAA TTACCCTGGGGTGGGATCAGGTGCTATTGTGGGAAATAAGGTGTTGTT CCATTTTACGGAGGAGTGAGGAATGGGTGACACCTGAGGTTATGAATA GGGGAAGGTATTACTACATTCAAGATCCTAATGATTATTGTCCTGATCC ACTGCAAGACCAAATCTTAAGGGCAGAACAATCATATTATCCTACACGG TTTGGTAGGAGGATGGTGATGCAGGGTGTCTTAGCGTGCCAGTGTCCA	10 20 30 40
--	--	---

	ACAACTCAACAATTGCCAGCCAATGCCAGTCTACTATTTCAACAACCTC ATTAGGGTTCATTGGGGCGGAATCTAGGATTTATTACCTAAATGGGAAC CTCTACCTTTACCAAAGAAGCTCGAGCTGGTGGCCCCACCCCAGATTT ATCTGCTTGACCCCAGAATTGCAAGCCCGGGCACTCAGAACATCGACTC AGGCATTAATCTCAAGATGTTGAATGTTACCGTTATTACACGACCGTCA TCTGGTTTTTTGTAATAGTCAGTCAAGATGCCCTAATGACTGCTTATTCGG GGTCTATTCAGACGTCTGGCCTCTTAGCCTAACCTCAGATAGTATATTCG CATTACGATGTATTTACAAGGGAAGACAACACGTATTGACCCGGCGTG GGCCTGTTCTCCAATCACGCAATTGGGCATGAAGCTCGTCTATTCAAC AAGGAGGTCAGTGCTGCTTACTCCACTACCCTTGCTTTTTCGGACACCA TCCAAAACCAGGTGTATTGCCTGAGTATACTTGAAGTTAGAAGTGAGCT TTTGGGGCCATTCAAGATAGTACCATTCTCTACCGTGTCTATAGGTGC CTGCTCGATCGAGAACTCCAAATAATCGTGGAATTAGTACTTAATCTTC CCTATGGATATCTGCCTTAATTACTGTCCTAGGTCTCTGGATTAGCGCCC TTAAACCAGTTTTTTGATTTTAATTAATAAAGATTAGACCTGGA CTCGGGGAGGGAGAAGAACCTATTAGGGTGGGGAAGGATTACTTTACT CCATGACTCACAATCGCACACACCTGACCTCATTTCCACTGAGAAGGAA CCCTCTCAAATTTGATTTGCAATGTCCAATCAAGCAGCTGAGATTATA CTCCTACCTTTCACCTAGAGTCAACCCTTAATCGAGAACAATGCTTCTA CTATATGCAATTACTTGGTCTTATGTTGCCGCATGATCATTGGAGATGGA GGGCATTGTGCAACTTTACAGTGGATCAAGCACACCTTAGAAACCGTAA TCCTCGCTTGATGGCCCACATCGACCACACTAAGGATAAACTAAGGGCT CATGGTGTCTTAGGTTTCCATCAGACCCAAACAGGTGAGAGCCGTTTCC GTGTCTTGCTTCACCCGGAAACCTTACCATGGCTATCAGCAATGGGAGG ATGCATAAACCAAGTCCCCAAAGCATGGCGGAACACTCTGAAGTCCATC GAGCACAGTGTGAAGCAGGAGGCAACACAACACTACAATCGCTTATGAAA AAAACCTCATTGAAATTAACAGGAGTACCCTACTTATTTTCCAACGTGA ATCCCGGGAAAACCACAACAGGCACTATGCCTGTATTAAGCGAGATGG CATCAGAGCTCCTATCAAATCCCATCTCCAATTCCAATCAACATGGGG GTGTGCTGCTTCAGGGTGGCACCATATTGTTAGCATCATGAGGCTTCAA CAGTATCAAAGAAGGACAGGTAAAGAGGAGAAGGCGATCACTGAGGTT CATTTTGGTTCAGACACCTGTCTCATTAATGCAGACTACACCGTTATCTT TTCCTTACAGAGCCGTGTAATAACAGTTTTACCTTTTGACGTTGTCTCA TGATGCAAGACCTGCTCGAATCTCGACGAAATGTCTGTCTGTGCCCG CTTTATGTACCCCAGAAGCCAATTGCATGAGAGGATAAGCATGATACTA GCTCTCGGAGATCAACTTGGGAAAAAGGCACCCCAAGTTCTATATGACT TTGTTGCAACCCTTGAATCATTTGCATACGCAGCTGTCCAACCTTCATGAC AATAACCCTATCTACGGTGGGACTTTCTTTGAATTCAATATCCAAGAATT AGAATCTATCTTGTCTCCTGCGCTTAGCAAGGACCAGGTCAACTTCTAC ATTAGTCAGGTTGTCTCAGCATAACAGTAACCTCCCCCATCTGAATCGG CAGAATTGCTATGCCTGTTACGCCTATGGGGTCACCCCTTACTAAATAG CCTCGATGCAGCAAAGAAAGTCAGAGAATCAATGTGTGCCGGGAAGGT TCTTGACTACAATGCCATTGATAGTCTTGTCTTTTTACCATACATTATT GATCAATGGATATCGGAAGAAACACAAGGGACGCTGGCCAAATGTGAA TCAACATTCATACTCAACCCAATAGTGAGGCAGCTTTACTTTGATCAA GAAGAGATCCCACATTCTGTGCGCCCTCGAACATTACTTAGACATCTCAA TGATAGAATTTGAGAAAACCTTTGAGGTTGAACTATCTGACAGCCTAAG CATCTTTTTGAAAGACAAGTCGATTGCCTTGGACAAACAAGAGTGGTAC	10 20 30 40
--	---	---

	AGCGGTTTTGTTTCAGAAGTGACCCCAAAGCACTTGCGGATGTCTCGTC ATGACCGCAAGTCCACCAACAGGCTCCTGCTGGCCTTTATCAACTCCCC TGAATTCGATGTTAAAGAAGAGCTAAAATACTTGACTACAGGTGAGTAT GCTACTGATCCAAATTTCAACGTTTCTTACTCACTTAAAGAGAAGGAAG TAAAGAAAGAAGGACGAATCTTTGCAAAAATGTCACAAAAGATGAGAG CGTGCCAGGTTATTTGTGAAGAGTTGCTAGCACATCATGTAGCCCCTTT GTTTAAAGAGAATGGTGTACACAGTCGGAACCTATCTCTGACAAAAAAT CTGCTAGCTATCAGTCAGTTGAGTTATAACTCAATGGCTGCTAAGGTGC GGTTGCTGAGACCAGGGGACAAATTCAGTGCCGCACACTATATGACCAC AGACCTGAAAAAGTACTGCCTTAATTGGCGTCACCAGTCAGTCAAACCTG TTTGCCAGAAGCCTAGATCGACTGTTCCGGGCTAGATCATGCTTTTTCTTG GATACATGTCCGCCTCACCAACAGCACCATGTATGTGGCTGATCCATTC AATCCACCAGACTCAGATGCATGCCCAAACCTTAGACGACAACAAAAAC ACGGGAATTTTCATCATAAGTGCACGAGGTGGGATAGAAGGCCTCCAA CAAAAACCTGTGGACCGGCATATCAATCGCAATCGCGCAAGCAGCTGCA GCCCTCGAAGGCTTGAGAATTGCTGCTACTTTGCAGGGGGACAACCAGG TTCTAGCGATCACGAAGGAATTTGTAACCCCAAGTCCCGGAAGGTGTCTT CCATGAGCAATTATCTGAGGCGATGTCCCGATATAAAAAGACTTTTACA TACCTTAATTACTTAATGGGGCATCAACTGAAAGATAAAGAGACAATCC AATCCAGTGATTTCTTTGTTTACTCTAAAAGGATATTCTTTAATGGGTCC ATTCTGAGTCAATGTCTCAAAAACCTTCAGTAAGCTCACCACTAATGCCA CCACCCTTGCCGAGAACACTGTAGCCGGCTGCAGTGACATCTCATCATG CATCGCTCGTTGTGTAGAAAACGGGTTGCCAAAGGATGCTGCATACATC CAGAACATAGTCATGACTCGACTTCAACTGTTGCTAGATCACTACTATT CCATGCATGGTGGCATAAACTCAGAATTAGAACAGCCGACCCTAAGTAT TTCTGTTCCGAATGCAACCTATTTACCATCTCAGTTGGGCGGTTACAATC ATCTAAATATGACCCGACTATTTTGCCGCAACATCGGTGACCCGCTCAC TAGTTCTTGGGCAGAAGCAAAGAGACTAATGGAAGTTGGCCTGCTCAAT CGTAAATTCCTGGAGGGAATATTGTGGCGACCTCCGGGAAGTGGGACAT TCTCAACACTTATGCTTGACCCGTTTGCGCTGAACATTGATTACCTCAGA CCACCAGAGACAATAATCCGAAAGCATAACCAGAAGGTCTTGCTGCAA GATTGCCCTAATCCCCTATTAGCCGGTGTGGTTGATCCGAACCTACAACC AGGAACTGGAACCTATTAGCGCAGTTCTTGCTCGACCGAGAGACCGTTAT TCCCAGGGCAGCTCATGCTATCTTTGAGCTGTCTGTCTTGGGGAGGAAA AAACATATACAAGGGTTGGTGGACACTACAAAAACGATTATCCAGTGTT CGCTGGAAAGACAACCATTTGCTCTGGAGGAAAGTTGAGAACATTATCA CCTATAATGCGCAGTATTTCTTGGAGCCACTCAGCAGATTGATACAGA TTCCCCTGAAAAGCAGTGGGTGATGCCAAGCAACTTCAAGAAGCTCGTG TCTCTTGACGATTGTTTCAAGTACATTGTCTACTGTTTCCCGGCGTATATC TTGGGCCAACCTACTTAATTGGAGGGCAATAGATGGCTTGGAACCCCA GATGTGATAGAAAGTATTGATGGGCGCCTTGTCGAATCATCCAATCAGT GTGGCCTATGTAATCAAGGATTAAGTTCCTACTCCTGGTTCTTCTCCCC TCCGGATGTGTGTTTGATCGTCCACAAGACTCCAGGGTAGTACCGAAAA TGCCGTATGTGGGATCCAAGACAGATGAGAGGCAGACTGCGTCGGTAC AAGCTATACAGGGATCCACATGTCACCTTAGAGCAGCATTGAGACTTGT ATCACTCTACCTTTGGGCTTATGGGGATTCTGATATATCATGGCTGGAA GCCGCGACACTAGCCCAAACACGGTGCAATATTTCCCTTGATGATCTGC GAATCCTGAGCCCTCTACCTTCCTCGGCAAAATTTACACCACAGATTAAA	10 20 30 40
--	--	---

	TGACGGGGTAACACAAGTGAAATTCATGCCTGCTACATCAAGCCGAGTA TCAAAGTTTGTCCAGATTTGCAATGACAACCAGAATCTTATCCGTGATG ATGGGAGTGTGGATTCCAATATGATTTATCAGCAAGTCATGATATTAGG ACTTGGGGAATTTGAGTGCTTGTGGCCGACCCAATCGATACTAACCCA GAGCAATTGATTCTTCATCTACACTCTGACAATTCTTGCTGCCTCCGGGA GATGCCAACAACCGGCTTTGTGCCTGCTTTGGGATTAACCCCATGCTTA ACTGTACCAAAGCAAAATCCATATATTTATGACGAGAGTCCAATACCTG GTGACCTGGATCAACGGCTCATCCAAACAAAGTTTTTCATGGGTTCTGA TAATCTAGACAACCTTGATATCTATCAGCAACGAGCGTTACTAAGTCGG TGTGTGGCTTATGATGTTATCCAATCAGTATTTGCTTGTGATGCACCAGT TTCTCAGAAGAATGATGCAATCCTCCATACTGACTATCATGAGAATTGG ATCTCAGAGTTCCGATGGGGTGACCCTCGGATAATTCAAGTGACAGCAG GTTATGAATTGATCTTGTTCCTTGCTTACCAGCTTTATTACCTTAGAGTG AGGGGTGACCGTGCAATCCTGTGCTATATTGATAGGATACTGAATAGGA TGGTGTGTCATCAATCTAGGCAGCCTTATCCAGACACTCTCCCATCCGGA GATTAGGAGGAGGTTTTTCATTAAGTGATCAAGGATTCCTTGTTGAAAGG GAACTAGAGCCAGGCAAACCTTTGGTAAAACAAGCAGTCATGTTCTTAA GGGACTCAGTCCGATGTGCTTTAGCAACTATCAAGGCAGGAGTCGAGCC GGAGATCTCCCGAGGTGGCTGTACCCAAGATGAGTTGAGTTTCACCCTC AAGCACTTGCTATGTGCGACGTCTCTGTATAATTGCTCTCATGCATTGAGA AGCAAAGAAGCTTGGTCAAGGTCAGAAATCTCCCAGTAGAGGAAAAATC TGCTTTACTATACCAGATGTTGGTCACCGAAGCTAATGCCCGGAAATCA GGATCTGCTAGCATCATCATAGGCTTAATTCGGCACCTCAGTGGGATA TCCATACCCAGCACTGTACTTTGTATCAAAGAAGATGCTAGGAATGCT CAAAAGGTCAACTACACCATTGGATGTAAATGATCTGTCTGAGAGCCAG GACCTTATGCCAACAGAGTTGAGTGATGGTCCTGGTCACATGGCAGAGG GATTTCCCTGTCTATTTAGTAGTTTTAACGCTACATATGAAGACACAATT GTTTATAATCCGATGACTGAAAAGCCTGCAGTACATTTGGACAATGGAT CCACCCCATCCAGGGCGCTAGGTGCGCCACTACATCTTGCGGGCCCTCGG GCTTTACTCGTCTGCATGGTACCGGTCTGCAGCACTCTTAGCATCAGGTG CTCTCAATGGGTTACCGGAGGGATCAAGCCTATACTTGGGAGAAGGGTA TGGGACCACCATGACTCTGCTCGAACCCGTCGTCAAGTCCTCAACTGTT TATTACCACACATTGTTTGACCCGACCCGGAATCCCTCACAGCGGAATT ACAAACCAGAGCCGCGAGTCTTCACTGATTCCATCTGGTACAAGGATGA CTTACACGACCGCCTGGTGGCATTGTAAATCTATGGGGTGAAGATGTG CGTCAGAGTGACGTCACACAGAAAGACACAGTTAATTTTCATATTATCCC GGATCCCACCCAAATCACTCAAACCTGATCCATGTTGACATTGAATTCTC ACCAGACTCCAATGTACGGACACTACTATCTGGTTACTCCCATTGCGCA TTATTGGCCTACTGGCTATTGCAACCTGGAGGGCGATTTGCGGTTAGGG TCTTCCTGAGTGACCATCTCTTAGTAACTTGGTCACTGCTATTCTGTCT GCTTTCGACTCTAATCTACTGTGTATTGCATCTGGATTGACACACAAAG ATGATGGGGCAGGTTACATTTGTGCTAAGAAGCTTGCCAATGTTGAGGC ATCAAGGATTGAGCACTACTTAAGGATGGTCCATGGTTGCGTTGATTCA TTAAAGATCCCCCACCACCTAGGGATCATTAAAGTGGGCTGAAGGTGAG GTGTCTCGGCTCAGAAAAAGGCAGATGAAGAAATAAATTGGCGATTA GGTGACCCGGTTACTAGATCATTTGATCCAGTTTCCGAGTTAATAATCG CACGGACAGGGGGGTCTGTATTAATGGAATATGGGACTTTCATTAATCT CAGGTGTTCAAACCTGGCAGATACATATAAACTTTTGGCTTCAATCGTG	10 20 30 40
--	---	---

[illegible]

	CAACACGCCGAGACCCAGCCAGCGCACACTGTTCGGCAAATCTGCCATTC GGAAAGGAAACACATCCGAGCTGCGAGCAGCCTGGGAAGCCGAGACAC AACCAGCCCCGAGCAGAAAAACAAGCCCCGAGGAACACCCAGAGCAAGCC GCCCCGGGATCTCGACAGCAAGGGCAACACGGAAAGCCCACAACCTACGA TCCAATGCAGATGAGACACCCCAACCAGAAAGCCACGACAGGCAAGCC ACTGCCCCATCCCCAGACACCACAATAGGGGTCAACGGGACTAATGGA CTTGAAGCTGCTCTAAAAAAGCTAGAAAAACAAGGGAAAGGTCCTGGG AAAGGCCAAGTGGATCGCAACACTCCTCAGAGAGATCCAACCACTGCTT CGGGTTCAAAAAAGGGGAAAGGGGGCGAGCCAAGGAACAATGCCCTTC ATCAGGGGCCACCCACAGGGGACCAACCTGATCCTGCCACTCAGAAGC CCTCTCATGCCAGACTGGCGCAGCAAGCATCACAGGAGATAACTCGCCA TGCACTGCAACCCAGGATTCCGGCGGCATAGAAGGGAATTCTCCATTT CTTGAGACACGGCCAGTGCATCTTGCTGAGTGGTGCAACCCAGTCTG CGCACCCGTACACCTGAACCCAGAACATTCAAATGCATTTGCGGGAGA TGCCCTCGGGTATGCATCAACTGTTCGCAATGATAGTGGAGACTCTGAAA TTTGTAGTTAGCAGGTTAGAAGCACTTGAGAATAGGGTGGCGGAGCTTA CCAAGTTTGTCTCTCCATTTCAGCAAATCAAAGCAGACATGCAGATTGT AAAGACATCCTGCGCTGTCAATTGAGGGCCAACTTGCCACAGTGCAAATA TTGGAGCCGGGCCACTCATCGATCCGCTCACTTGAAGAAATGAAGCAAT ATACCAAGCCAGGGGTTGTCGTCCAAACAGGGACGACTCAAGACATGG GCGCCGTATGAGGGACGGCACGATCGTGAAAGATGCTCTTGCCCGCCC AGTCAATCCGGACAGGTGGTCAGCAACAATCAACGCTCAATCAACAAC AACAAAGGTGACTCAAGAGGATATAAAGACAGTGTATACACTATTGGA CAATTTTGGCATCACCGGCCCCGAAAAGAGCGAAAATCGAGGCAGAACT GGCTAATGTCAGTGACCGGGACGCACTAGTAAGGATAAAGAAACGTGT TATGAATGCATAAACAGCAAGAAGATCACAACAATCAGTACAGATGAC ATCCCAATATCAGATCATGATTCTATTGCCAAATCACAGCATTTTTTTCT CCTGATCACACCTAACAATTTGCTTCAGACACCCTTGACACTGATTAAT AAAAAAGTGAGGGGGAACCTGGTGGTGTCGGGACTGGGCCATCCAGAGT CACCCAGTCCGAACCAAAACACCCGCCAGTTCCTCCGCCGGCACAGCGCG CCACCAACTGCCCCAACTCCAACCATGGCCACATCAGAACTCAACCTCT ACATCGACAAAGACTCACCCAGGTGAGATTGCTAGCATTCCCCATCAT CATGAAACCCAAAGAAAGTGGGGTTAGAGAGCTGCAACCGCAATTGAG GACCCAGTACCTCGGTGACGTTACCGGAGGAAAGAAAAGCGCGATATT TGTGAATTGCTATGGGTTCTGTGGAAGATCACGGGGGGCGAGACAGCGG ATTCTCACCCATCAGCGAGGAATCCAAAGGATCGACAGTCACTGCAGCT TGCATCACTCTCGGCAGCATCGAGTATGATAGTGACATCAAGGAGGTGG CAAAGGCCTGCTATAATCTTCAGGTGTGAGTCAGGATGTCCGCTGATTC AACTCAGAAGGTAGTTTACACAATCAATGCCAAACCTGCACTGTTGTTT TCCTCCCGTGTTGTCAGGGCTGGGGGTTGTGTGGTTGCAGCAGAAGGTG CAATCAAGTGCCCCGAGAAAATGACATCTGATCGCCTCTACAAATTCCG CGTAATGTTTGTGTCATTGACCTTCTACATCGCAGCAGCCTTTTTAAAG TTAGCCGTACAGTGCTGTCAATGAGGAATTCTGCTCTAATAGCAGTACA GGCCGAAGTGAAGCTGGGGTTCGATCTGCCACTGGACCATCCGATGGCA AAATATTTGAGCAAAGAGGATGGACAGCTATTTGCAACTGTGTGGGTAC ACTTGTGCAACTTTAAGCGCACAGACAGACGCGGAGTAGACCGATCGG TGGAGAACATCAGGAACAAAGTACGAGCCATGGGGCTGAAGCTCACCT TGTGTGATCTATGGGGTCCCACACTTGTGTTGTGAAGCCACGGGGAAGAT	10 20 30 40
--	--	---

	GAGCAAGTACGCGCTAGGTTTCTTCTCGGAGACTAAGGTTGGCTGTCAC CCAATCTGGAAATGCAACTCGACTGTGCGAAAGATCATGTGGTCATGCA CAACTTGGATCGCATCAGCAAAGGCCATCATACAGGCCTCCTCTGCTCG TACCTTGTGACATCAGAGGACATAGAAGCCAAGGGGGCCATCTCCACT GACAAGAAGAAAACAGATGGATTCAATCCCTTCATCAAGACAGCAAAG TAGTCATCTGGATTTTCATCAATGAACCCACTGGCCTATGTTTCAGCTGTAC CTTCCCTTGATAATCACTAAATCAATACACAGAGTGCCATTTGATTAAGA TATTGATTGTGCCAGTATGTGGATCACTTATACTTTGAAGATTGACCTTC CTAGCTGTTCCCTCCCTTAGAAGTCCTGTCATATTAATCAAAAAAATCAGT TTGCTGGTAAATAGTATGCTGCAGGATCCAATACCTCCCACCAATGAG CAGCCGAGGGGGAAGGCATGGGAGCCCGACTGGGGCCCTTTACAATGG CACCCGGCCGGTATGTGATTATTTTCAACCTCATCCTTCTCCACAAGGTT GTGTCACTAGACAATTCAAGATTACTACAGCAGGGGATTATGAGTGCAA CCGAAAGAGAAATCAAAGTGTACACAACTCCATAACTGGAAGCATTG CTGTGAGATTGATTCCCAACCTACCTCAAGAAGTGCTTAAATGTTCTGCT GGGCAGATCAAATCATACAATGACACCCTTAATCGAATTTTCACACCTA TCAAGGCGAATCTTGAGAGGTTACTGGCTACACCGAGTATGCTTGAACA CAACCAGAACCCTGCCCCAGAACCTCGCCTGATTGGAGCAATTATAGGC ACAGCAGCACTGGGGCTGGCAACAGCAGCTCAGGTTACAGCTGCACTC GCCCTTAACCAGGCCCAGGATAATGCTAAGGCCATCTTAAACCTCAAAG AGTCCATAACAAAAACAAATGAAGCTGTGCTTGAGCTTAAAGGATGCAA CAGGGCAAATTGCGATAGCGCTAGATAAGACTCAAAGATTCATAAATG ACAATATCTTACCGGCAATCAATAATCTGACATGTGAAGTAGCAGGTGC TAAAGTAGGTGTGGAACCTATCATTATACTTGACCGAGTTAAGCACTGTG TTTGGGTGCGAGATAACCAATCCAGCACTCTCCACTCTATCCATTCAAG CCCTCATGTCACTCTGCGGTAATGATTTTAATTACCTCCTGAACCTAATG GGGGCCAAACACTCCGATCTGGGTGCACTTTATGAGGCAAACCTTAATCA ATGGCAGAATCATTCAATATGACCAAGCAAGCCAAATCATGGTTATCCA GGTCTCCGTGCCTAGCATATCATCGATTTTCGGGGTTGCGACTGACAGAA TTGTTTACTCTGAGCATTGAAACACCTGTGCGGTGAGGGCAAGGCAGTGG TACCTCAGTTTGTGTAGAATCTGGCCAGCTTCTTGAAGAGATCGACAC CCAGGCATGCACACTCACTGACACCACCGCTTACTGTACTATAGTTAGA AAAAAACCATTGCCAGAACTAGTCGCACAATGTCTCCGAGGGGGATGAG TCTAGATGCCAATATACGACTGGAATCGGTATGCTTGAATCTCGATTTG GGGTATTTGATGGACTTGTTATTGCTAATTGTAAGGCCACCATCTGCCG ATGTCTAGCCCCTGAGATGATAATAACTCAAAACAAGGGACTCCCCCTT ACAGTCATATCACAAGAACTTGCAAGAGAATCCTGATAGATGGGGTT ACTCTGCAGATAGAAGCTCAAGTTAGCGGATCGTATTCCAGGAATATAA CGGTCGGGAACAGCCAAATTGCCCCATCTGGACCCCTTGACATCTCAAG CGAACTCGGAAAGGTCAACCAGAGTCTATCTAATGTGCGAGGATCTTATT GACCAGAGCAATCAGCTCTTGAATAGGGTGAATCCAAACATAGTAAAC AACACCGCAATTATAGTCACAATAGTATTGCTAGTTATCCTGGTATTAT GGTGTTTGGCCCTAACGATTAGTATCTTGTATGTATCAAAACATGCTGTG CGAATGATAAAGACAGTTCCGAATCCGTATGTAATGCAAGCAAAGTCG CCGGGAAGTGCCACACAGTTCTAACAGTATAGCTAGTCCTAATGATTAA ACCATATACTTGATTACATAATAACACTATGTCAAGGGATGACATTAAT GAGACTCCTTATTCTCTCTCAAACCGAGACAGTGATCCATCAAGAATGC AACGATCCTACCTTCTCTGCTTTAATCAAAAAATGCAGAATAATCTAAC	10 20 30 40
--	--	---

	AGCCCAACCAAACCACCCAGGAGAGAACGCCTGAGGGGGGAAGGAGG TTGACTACAACCTCTACTGATCAGAGGTTGTAGTATCAATTCTTAACAA CCCCAAGATGAGACCACAAGTGGCAATTTGGGGCTTGCGCTTATTGGC TACCGGCCCTAGCTATGGTCTCCTTAGTGTTCTGCCTAAACCAGGTAATCA TGCAGGTGCTAATTAGGGACATTAGAGGCTTGTTGACATCCTCGGACAT CAAGACTACACATGAGGCGCTGCGTGAGCATCTCTCATCTATTACTCTTT TCATGTCGTTTGCGTTGACTTGCTCAATAAGTGGGTGTGTTCTTAGCCTG GTCGCCTTATATCCAAGCAAGAATACTAGCGGCACTAATCCTCAGCCGC AAGTAGAGGAGGCTAGATCGGAAAACCTGTCTCACTCTTCCATGCACAC GATCAATAGGCCAGCAACCCCTCCCCACCGTATTATGTTGCAATACAG CTCAGCGCTGAGATGCAACCTGGGTACCATTCAAGTGATTGATCCCCTT GACGCACTGGCAGAGTCTACCCACCAAGATCCGTTCTTGCTCTACTTG TTTGATTAAAGAAAAAATTGTAATTTATACAGAAAGATAATAGCTGAGG GGGAAGCCTGGTGTACCGCTGGTGACCATTCCCCAGCCGGTGGCAATG GCTTCTCAGGCGATATGAGACAGAGTCAGGCAACTCTATATGAGGGTG ACCCTAACAGCAAAAAGGACATGGAGGACTGTGTACCGGGTTGTCACCA TATTGCTAGATATAACCGTCCTTTGTGTTGGCATAGTGGCAATAGTTAG GATGTCAACCATTACAACAAAAGATATTGATAACAGTATCTCATCATCT ATTACATCCCTGAGTGCCGATTACCAGCCAATATGGTCAGATACCCATC AGAAAGTTAACAGTATTTTCAAGGAAGTTGGAATCACTATCCCTGTCAC ACTCGACAAGATGCAAGTAGAAATGGGAACAGCGTTAACATAATCAC TGATGCTGTAAGACAACTACAAGGAGTCAATGGGTGAGCAGGATTTAG CATTACCAATTCCCCAGAGTATAGTGGAGGGATAGACACACTGATATAC CCTCTTAATTCACCTAATGGAAAGGCTCTAGCTGTATCAGACTTACTAG AACACCCGAGCTTCATACCGACGCCTACCACCTCTCACGGTTGTACCCG CATTCTACATTCCACCTAGGGTACCGTCATTGGTGTATAGTCACAACA CGATAGAGTCTGGTTGTCACGATGCAGGAGAAAGCATTATGTACGTATC CATGGGTGCGGTAGGGGTCGGCCATCGCGGGAAACCTGTGTTTACGACA AGTGCAGCGACAATCCTAGATGATGGAAGGAACAGGAAAAGTTGTAGC ATCATAGCAAACCCTAATGGGTGTGATGTCTTATGCAGCTTGTTAAGC AGACAGAAAATGAAGGCTACGCTGACCCTACACCGACCCCAATGATCC ACGGTAGGCTCCACTTCAATGGCACATACACTGAGTCTGAACCTTGACCC TGGCCTATTTAATAACCATTGGGTGCTCAATATCCAGCAGTTGGTAGC GGTGTGCTCAGCCACAGAAAACCTATTTTCCCGCTCTACGGAGGGATAT CACCGAAGTCAAACTGTTCAATGAGCTCAAGTCATTTGCTTACTTTACT CATAATGCTGAATTGAAATGTGAGAACCTGACAGAGAGACAGAAGGAA GACCTTTATAACGCATATAGGCCTGGGAAAATAGCAGGATCTCTCTGGG CTCAAGGGGTTGTAACATGTAATCTGACCAATTTAGCTGATTGCAAAGT TGCAATTGCGAACACGAGCACCATGATGATGGCTGCCGAGGGGAGGTT ACAGCTTGTGCAAGATAAGATTGTCTTCTACCAAAGATCCTCATCATGG TGGCCAGTCCTAATATATTATGATATCCCTATTAGTGACCTTATCAGTGC CGATCATTTAGGGATAGTGAACCTGGACTCCGTATCCACAGTCTAAGTTT CCGAGGCCCACCTGGACAAAGGGCGTATGTGAGAAACCGGCGATATGC CCCGCTGTATGTGTAACGGGTGTTTACCAAGATGTTTGGGTAGTTAGTA TAGGGTCACAGAGCAATGAGACTGTTGTGGTTGGCGGGTACTTAGATGC TGCAGCAGCCCGTCAGGATCCATGGATTGCAGCAGCTAACCAGTACAAC TGGCTGGTTAGGCGTCGCCTCTTTACATCCCAAATAAGCAGCATACT CATCAACCACTTGCTTCAGAAACACGAAGCAGGATAGAGTGTTCTGCCT	10 20 30 40
--	--	---

	GACTATAATGGAAGTCACAGACAACCTACTCGGAGACTGGAGGATCGC CCCGCTGTTGTATGAAGTTACTGTGGCTGATAAGCAGCAGGGCAATCGC AATTACGTGCCTATGGGGAGGGTGGGGACAGATAAGTTCCAATATTATA CCCCAGGTGACAGATATACTCCTCAGCATTGATGACTCACTGCAGCTTA TACATAACAATTTTCTCATTTTCTCTATTTCGCAGAGTGAATCAGTAGAAT GACGGTCAGTGATTGACCAAGCTCAATTAGATAATGAAGTGCAGCCCGC AATTGTCTTGATTTAATAAAAAAATTGAGGGGCTGTTATAACATAGCAGA CTGACGGGGCAAGACCCGCTGAGAAAAAAAATGCAGTGAGGGGGAAG GCAGGCTGAGATCACGTCCCAGTTGTAGCCTTCCCCGATTCAATTTACTT AGTATTAACAAGTCAATTCTGCTCACAGAGGTCATCTCTAAGGGCCGCT GTGATGGATCCACAAGTCCAAATACACCATATCATCAAGCCAGAGTGCC ATCTCAACTCACCTGTTGTGGAAAAGAACTGACATTATTATGGAAGCT CACAGGTTTACCGTTGCCACCCGACCTTAACGGTTGCGTCACACACAAA GACGTGACGTGGGATGAAGTGCTCCGGTTGGAGGCTAATTTGACGAAG GAGTTACGGCAATTAGTACGAAGCCTGACCAATAGAATGCATGAAAAG GGGGAGTTCATTGACACATATAAACCTTTATGTCATCCACGGACATTAA GTTGGTTGACCAATATCAACTTGATCAAGAGTGACAACATTCTAGCAAG CCACAAGAAAATGTTGATCCGAATCGGCAGTATGCTGCATGAACCAAC AGACCAATCGTTTGTCACTCTTGGCAGGAAATTAGCAGGCGACCCTTGC TTGTTCCATCAACTAGGCCATCTACCTGGATGCCACCTAATTCCAGATT TGAAGAACAGGTAGGAGACTGCAGTTTGTGGTCACCCATAAGCGATCC AGCTCTAGTCACAGGTGGTGAATACGCTAACTGTGTGTATGCGTGGTAC TTAATACGTCAGACCATGCGGTACATGGCCCTCCAGAGAAAGCAAACA AGAGTGCAATCACAGCAGAATGTTCTAATTGGATCAGATACTATCGTGG GAATCCATCCAGAATTAGTGATAATTACTGGAATTAGAGACAGGGTATT CACCTGTTTGACTTTTGATATGGTGCTAATGTATGCAGATGTGGTGAA GGTGCTGCCATGACAAAGTTGGTTGCACTCACTGAGCCAACAATGGTAG AAGTCATTGAGAGAGTCGAAAAATTGTGGTTCTTAGTTGACAACATCTT CGAGGAAATCGGTGGTGAGGTTACAATATTGTTGCATCTCTGGAGAGC TTGGCATATGGTACTGTTCAACTGTGGGATAAATCACTGGAACATGCTG GTGAGTTCTTTTCATTCAATCTTACCGAGATAAAGAGTGAGCTAGAGAA CCATTTAGATCCTGGTATGGCATTAGAGTAGTCGAGCAGGTGCGGTTG CTATATACTGGACTAAGTGTGAACCAAGCAGGTGAGATGTTATGCATTT TACGTCACTGGGGGCATCCCTTACTATGCGCTGTGAAGGCGGCAAAGAA AGTCAGAGAGTCAATGTGTGCACCAAAATTAACCTCTCTAGACACCACA CTCAAGGTGTTAGCATTCTTTATTGCAGATATCATCAATGGACATAGAC GATCACATTCAGGGTTATGGCCAAGCGTCAGACAGGAGTCATTAGTGTC TCCATTGCTCCAGAACCTCTATAGAGAATCTGCCGAGCTTCAATACGCA GTTGTGCTTAAGCACTATAGAGAAGTATCCCTTATAGAATTCCAAAAAA GTATTGATTTTGACTTAGTTGAAGATCTAAGTGTGTTTCTTAAGGATAAA GCCATTTGTCGACCGAAGAGTAACTGGTTAGCTGTATTCAGGAAATCCC TACTCCCTGGACATTTGAAAGATAAACTGCAATCTGAGGGCCCTTCTAA CCGGCTTCTGCTTGACTTTTGTCAATCAAGCGAATTTGACCCGGCTAAA GAATTCGAATACGTGACATCGCTGGAGTATCTTCAGGATCCAGAGTTCT GCGCATCTTATTCCTTAAAAGAGCGGGAAGTCAAAACTGATGGGCGCAT ATTTGCAAAAATGACTAGAAAAATGAGGAACTGCCAAGTCTTGTTAGA GAGTCTGCTCGCATGCCATGTATGCGATTACTTCAAGGAGAACGGAGTA GTACAAGAGCAAATCAGTTTAAACAAAATCACTGCTTGCAATGTGCAAC	10 20 30 40
--	---	---

	TTGCTCCTCGTGTGTCTGAGTATCAAGGGAGAGTTCTCCGCTCGACTGAT AGGTGCAGTAGAGCTACAGCCACACCTAGTCAGGACACAGGCCAGGC GAGGGGGTTCAGGCGACGGAAAAACAATTATAGCATCATTCTTGACTACTG ACCTACAGAAGTATTGTCTCAATTGGAGGTACACCGTAATAAAACCTTT TGCCAGAGGGCTTAACCAAGTTATTTGGGATACCCACGGCTTTGAGTGG ATTACCTCCGCTTGATGAACACAACCTATGTTTGTAGGAGACCCACATA ATGTCCCTCAGTTTTTCATCGACACACGACTTAGAATCCCAAGAGAACGA TGGAATATTTATTGTGTACCTCGGGGTGGTATAGAAGGGCTATGCCAA AAAATGTGGACCATGATCTCCATTGCGGCAATTCATCTAGCAGCCACAG AATCGGGTTGTGGGTTCATCCATGGTCCAGGGGGACAACCAAGCAAT TGCAATTACTACGGAGATCGAAGAGGGTGAGGACGCGTCTGTAGCATC AATAAGGTTGAAAGAGATATCTGAGAGGTTCTTTAGGGTGTTGAGAGAG ATCAACAGGGGTATAGGACACAACCTTAAAAGTCCAAGAAACAATTCAT AGTGAGTCATTCTTCGTGTACTCAAAACGGATCTTCTTTGAGGGGAAGA TCCTCAGCCAGCTACTGAAAAATGCAAGCAGGTTGGTGGTATCCGA GACTGTGGGTGAGAATTGTGTTGGCAATTGCTCAAATATCAGTTCCACA GTTGCTAGACTCATTGAAAATGGATTAGATAAGAGAGTCGCATGGGGG CTCAATATCCTGATGATCGTAAAACAAATTCTTTTTGACATTGATTTTTT CTTGAGCCTGAACCATCTCAGGGCTTGAGTCATGCTATTCGCCAAGAC CCAAACAACATGAAAAACATCTCTATCACTCCTGCTCAGTTAGGTGGAT TAAATTTTCTGGCCCTATCTCGGCTATTTACAAGGAACATAGGAGACCC CGTCTCATCAGCCATGGCAGATATGAAGTTCTATATACAGGTCGGATTA TTATCCCTCATCTGCTGAGGAATGCAATTTTCAGAGAACCCGGAGATG GAACATGGACAACACTGTGTGCCGACCCGTAATTAACCAACCATA TGTGCAATTACCAACGTCATACTTAAAAAAGCACACACAACGTATGCTG CTCACTGCCTCAACAAACCTTTATTGCAAGGTACCCGGGTAGAGAATC AATACACTGAGGAAGAAAGACTAGCAAAGTTCCTTCTGGACCGAGAAT TGGTTATGCCACGTGTGGCACATACAGTCTTTGAGACCACTGTTGCCGG GAGACGAAAGCATCTGCAAGGGTTAATTGACACTACACCGACTATTATT AAATATGCCCTTCATCACCAACCTATTTCTTTCAAGAAAAGTATGCTGAT ATCATCTTACTCAGCTGACTACATTATGTCGTTTATTGAGACTATCGCAA CAGTGGAATACCCAAAGCGTGACACCATGCAGCTCTGGAACAGAGGAC TAATTGGTGTGACACTTGC GCGGTACACTTGC GGTATTACGCAAGAAC ATATTGCTGGTGGGAGATCCTGAAGGGTAGGTCAATAAAGGGAGTTAC CACACCTGATACATTAGAATTTGCTCTGGGAGCTTAATAGAGCAAGGC CATCCATGTTCTCAGTGCACAATGGGTGATGAATCCTTTTCATGGTTCTT CCTCCCAGGGAATATTGATATTGAAAGACCGGACTTTTCTAGGGTGGCC CAGAGAATCGCTTATGTGCGCTCAAAAACGGAAGAAAGGCGGGCAGCT TCGTTGACGACAATCAAAGGGATGTCAACTCACCTTAGGGCGGCACTAA GAGGGGCGAGTGTTTACATCTGGGCGTATGGAGACAGCGACAAAAATT GGGACGACGCTACAAAGCTTGCTAACACAAGATGTGTAATATCTGAAG ACCATCTGCGTGCCCTTTGCCCAATCCCGAGTTCAGCAAACATACAGCA TAGGCTGATGGATGGGATAAGCGTAACGAAGTTCACCTCCGCATCCCTA GCAAGAGTGTATCGTATATTCATATTTTGAATGACCGGCATCAGAGTA GAATTGACGGTCAAGTGATCGAATCAAATGTGATTTTCCAACAAGTTAT GCTTCTCGGTCTCGGTATTTTGTAGACATTTACCCCTTGTCTCACAGGT TTGTGACTAACCCCATGACACTCCACTTACACACAGGGTACTCGTGTTG CATAAGGGAAGCTGATAATGGTGATTTCTTAGAATCCCGGCTAGTGTA	10 20 30 40
--	--	---

	CCAGACATGACTATCACGACTGGTAATAAGTTCCTTTTTGACCCCGTGC CCATTCAAGATGACGATGCTGCAAACTACAGGTATCTTCATTCAAGTA CTGTGAGATGGGCCTCGAAGTGCTTGACCCACCAGGACTTGTAACCCTA CTATCTCTAGTGACTGCACGTATCTCTATTGATACATCTATAGGGGAGA GTGCATACAACTCGATACACAATGATGCTATTGTCTCATTCGACAATTC CATCAATTGGATATCTGAGTACACATACTGTGATCTTAGACTACTGGCA GTAGCAATGGCTCGGGAGTTTTGTGACAACCTCTCTTATCAGCTTTACTA TCTGAGGGTTAAAGGGCGACGGGCAATCCGGGATTATATCCGCCAAGC CCTCTCGAGGATACCAGGGTTACAACCTTGCTAATATAGCCTTGACTATA TCTCATCCGGGAATTTGGGCAAGACTGAGGCTAATTGGGGCAGTAAGTG CTGGAAATAGTCCCATCAGTGCAACCGTAAATTATCCTGCTGCTGTGTG TGAGCTCATATTATGGGGTTACGAACAATATACTGCACAACCTACTAGAT GGTTACGAGTTAGAAATTATAGTCCCGAATTATAAGGATGATGACCTGA ACAGGAAGGTTGAACATATACTAGCAAGACGGGCTTGCCTGCTGAGTCT GCTGTGTGAGTATCCAGGAAAATACCCGAATATTAAAGACCTTGAACCT ATTGAGAAATGCACTGCTCTGTCTGACCTGAATAAATTGTGGATGGCGA CAGATCACAGAACTCGGGAATGTTTTTCCGGGATATCTCAGATATTTGA TTCCCCCAAATTAATCCGTTTCATCACTAATCTTTACTTCTTGAGTAGAA AGCTGCTCAACGCGATTATAAGCAGCACGGACTGTAGGGCCTACGTTGA GAACCTTTATGAAGATATCGACATTGAACCTAACATCTCTCACTGAGGTT TTGCCCTTAGGAGAGGATGATCAAATGATCACTGGGCCTCTGCGCTTTG ACCTTGAACCTAAAAGAACTCACCCCGGATTTTACTATCACTTGGTGTGTG TTTGACTCTACAGCAGCACTGATGTCACGGTGCATTAATCATGCCACAG AAGGCGCAGAGCGCTACATCCGAAGAACGGTTGGGACAGCTTCAACAT CTTGGTATAAAGCAGCAGGAATATTAACCTACACCTGGCTTTCTCAACCT CCCTAAAGGCAATGGCTTATATCTAGCTGAGTCATCAGGGGCCATCATG ACTGTGATGGAGCATCTTGTCTGCTCTAATAAAATATGGTATAACACCT TGTTTAGCAATGAGCTCAACCCACCTCAGAGGAATTTTGGTCCCAACCC AATTCAATTTGAAGAAAGTATCGTGGGTAAACATATTGCAGCCGGGATT CCTTGCAAGGCAGGACATGTGCAAGAGTTTGAGGTACTTTGGAGAGAG GTAGATGAAGAGACAGATCTGACCTCCATGAGATGTGTGAATTTTATCA TGTCGAAAGTTGAACAGCACTCGTGTCTATATTGTATGCTGTGACTTAGA ATTGGCTATGGGGACTCCCTTAGAAGTGGCCCAATCTGCATATACGCAT ATTGTAACCCTCGCCTTGCATTGCCTAATGATTAGCGGAAAATTAGTAC TAAAGTTGTATTTCTCACAAAATGCCCTCTTACACCATGTTCTCTCTTTA TTGCTTGTATTGCCATTCCATGTAACAATCCACACTAACGGTTATTGCTC TCACCGAGGCTCTGAAGGGTATATCATTGCCACGAGAACAGGAGTTGCT CTGGGTTCAAATGTGTCCCAAGTACTAGGTGGTGTGACTGAGATGGTAC GGAAAGGTCAGACCCTTGTCCCTGTAAAGGTACTTACAGCGATCTCCAA TGGGTTTCAAGACTGTGTCAAGCTCTTTAGGCAGACTAAGGGGTGAGCTC TATTCGCCATCGTGTAGCATTCCGCAGTCAGCTACCGACATGTTTCCTCAT TCAACTTGGAGGGAAGGTGCAGTCAGATTGGAATACGAACTCTCGAGG CTATAGAGTGGGTGAGACTGATCTCGTATTACAGGACATTATATCAATA TTGAGCACACTACTTAAAGAAATAATACACGTAAGGGAATCCAGGGAG TCAGTGGACAGGGTTCTGTTGCTCGGGGCATACAACCTACAGGTGTCTG GAAAAGTAAGAACAATGGCCGCGGCTGCAACAAGGAACATATTGCATC TACATATAGTTAGACTTATTGGAGACTCAATGTCCAATGTAAGGAGACT AGTACCTCTGCTAGATAAGGGCTTTATAGTAATATCAGACATGTATAGT	10 20 30 40
--	--	---

[illegible]

	CCTGCAGGTAATACCAAACGCTTAGAGAAATTATGGGAGAAAGAATCT GTTCCCTAATCATGATAATATGATTCACTCTTCCATGAGTGCAGAACCTAT AAGCGGGGAACCTACCTGAGGAAAACGCTAAACTGAACCAACAGGGAC TCAAGAAATGCCAGAACAAATTCAAAAAGAATGACAATCTCCAACCTGC ATCCATCGATAACATATTGAGCAGCATTAAATGCATTAGAGTCAAAACAG GTTAAAAAAGGGTTAGTGCTATCGCCCCAATCACTGAAAGGTGTGTCCC CCTTAATCAAGAACCAGGATCTGAAGAACACCATGCAGGACCTGGAAA CCAAACCCAAGGCTGTAACGACTGTAAATCCATTAGCAAACCGACAAG TGTCACCTGGAAGCCTGGTCATAGACGAGAGTATTCCTTTGCTTGGAGT GCAGGAACAAACAAATTTATTGTCTCCTCGTGGTGTAAACCAACTTGCG CCCCAATCAGACCCTATCCTACAGTCGAACGATGCAGGTGCGGGAATTG CCCAAATTCTGCCCTGGATGTCAATCAGCTCTGGGATGTAATCAATCA GCAACACAAGATGCTGATAAACCTACAAAATCAAGTAACAAAGATCAC TGAGCTGGTTGCTTTAATTCCAATTCTTCGAAGTGATATTCAGGCTGTAA AGGGAAGTTGCGCATTATTAGAAGCACAGCTAGCATCTATAAGAATACT AGATCCTGGGAACATCGGGGTATCTTCATTAGATGATCTTAAAACAGCA GGGAAACAAAGTGATGTTATTAATCAAGGGAGCTATACTGATGCAAAG GATCTGATGGTTGGGGGAGGATTGATTCTTGATGAACTTGCTAGACCTA CTAAATTAGTCAATCCAAAGCCACAACAATCTTCCAAAATATTGGATCA GGCAGAAATTGAAAGTGTCAAGGCCCTAATCCATACCTACACTCACGAT GATAAGAAGCGGAACAAATTCTTAACTGCACTTGACAAGGTGACAACC CAGGATCAGCTAACTCGCATCAAGCAGCAAGTATTAATCAATAGATA GACAATTAGCATTCAATTCAAGCTATACTCATTTAAGTGCTTTGATTGTG TGCGGAAACTATATTGAGATAATTTAGTCTTACATGCAAAATAACATTA AAAATTAATTATGAGCAATCTTGATTTTTCTAACTCATAATCAACCTCCT TCTCTATAAAGGCATACTTAGTATTGCAAAAAGAGAAAATTAAGAAAA AAAGAAAAAGAAAATTGAGGGAGACCGCTTGATAGATCTGTGATCGGT CTCATAACCTCAAATTAATGGAATCTATATCTCTGGGGTTATATGTTG ATGAAAGTGATCCAGCATGCTCATTACTTGCAATCCCCATAATCATGCA GACTACAAGTGAAGGAAAGAAGGTCTTACAACCGCAAGTCAGAATAAA CCGTCTAGGGAGTATATCGATAGAAGGAGTTCGGGCAATGTTCAATAAT ACATATGGCTTCATTGAGGAGAGGCCTACGGAAAGGACAGGTTTCTTTC AGCCAGGCGAAAAAAATCAGCAGCAAGTTGTGACAGCTGGTATGCTGA CATTGGGCCAAATAAGGACCAATATAGACCCGGACGAAATTGGAGAGG CATGCTTGAGACTCAAAGTGAATGCTAAAAAATCAGCAGCAAGTGAGG AGAAGATAGTATTTAGCATTCTTGAAAAGCCTCCCGCCCTGATGACTGC ACCTGTAGTACAAGATGGGGGCTTAATTGCTAAAGCAGAAGGATCAAT CAAATGCCCAGGTAAGATGATGAGTGAAATTCCTACTCATTAGAGTA ATGTTTGTGAGTATCACAATGCTGGATAATCAGAGCCTATACAGAGTAC CAACAGCCATCAGCTCGTTCAAAAATAAAGCTCTATATTCTATTAGTT AGAGGTATTGCTGGAAGTTGATGTGAAGCCTGAGAGCCCCCAGTGTA ATTTCTAGCAGACCAGAAAGGGAAGAAAGTTGCTTCTGTATGGTTCCAT CTCTGCAATTCTAAAAAGACGAATGCCAGCGGGAACCGAGATCATT GAGGATATGAGAAAGAAGGTCCGAGATATGGGAATCAAAGTGTCTCTG GCCGACCTTTGGGGCCCTACGATCATCGTCAGGGCCACAGGGAAGATG AGTAAATATATGCTAGGATTTTTCTCTACCTCAGGGACTTCATGTCATCC AGTAACAAAGAGTTCACCAGATTTGGCAAAAATATTATGGTCATGCTCA AGCACAAATCATCAAAGCAAATGCCATTGTTCAAGGGTCAGTCAAAGTCG	10 20 30 40
--	---	---

	ATGTCCTGACCCTCGAAGATATCCAAGTTTCCAGTGCTGCAAAAATCAA CAAATCAGGAATAGGGAAGTTTAATCCATTTAAGAAATAAAGTCATATG CAGATTAAAATTTGATCAAGATTGGTCTTAGCAAATTAACCTGAATGTAA TTATAAAATACCTCAGTAAAATGCTAATGAATCAGTGGATGATATTGAA TTAGCAGATTGAAAATTAAGAAAACCTTATGAGGGCGAATGAGCTTA GATGATTTAATAAAGGAGACTAATCCAACATTTCCCTCAAATTAACAAA ATCAGAAAGTAAAAAGAAAGGGAGCAATGAGAGTACGACCTTTAATAA TAATCCTGGTGCTTTTAGTGTTGCTGTGGTTAAATATTCTACCCGTAATT GGCTTAGACAATTCAAAGATTGCACAAGCAGGTATTATCAGTGCACAAG AATATGCAGTTAATGTGTATTACAGAGTAATGAGGCTTACATTGCACT GCGCACTGTGCCATATATACCTCCACACAATCTCTCTTGTTCAGGATT TAATCAACACATACAATACAACGATTCAAAACATATTCTCACCAATTCA GGATCAAATCACATCTATAACATCGGCGTCAACGCTCCCCTCATCAAGA TTTGCAAGGATTAGTAGTCGGTGCAATCGCTCTCGGAGTAGCGACATCTG CACAAATAACTGCAGCCGTGGCACTCACAAAGGCACAGCAGAACGCTC AAGAAATAATACGATTACGTGATTCTATCCAAAATACTATCAATGCTGT GAATGACATAACAGTAGGGTTAAGTTCAATAGGAGTAGCACTAAGCAA GGTCCAAAACCTACTTGAATGATGTGATAAACCTGCTCTGCAGAACCTG AGCTGCCAGGTTTCTGCATTAACTTAGGGATCCAATTAAATCTTTATTT AACCGAAATTACAACCTATCTTTGGACCGCAAATTACAAATCCATCATTG ACCCCATTTGTCAATTCAGGCATTATACACCCTAGCAGGAGATAACCTGA TGCAATTTCTTACCAGGTATGGCTATGGAGAGACAAGTGTTAGCAGTAT TCTCGAGTCAGGACTAATATCAGCACAAATTGTATCTTTTGATAAACAG ACAGGCATTGCAATATTGTATGTCACATTACCATCAATTGCGACTCTTTC CGGTTCTAGAGTTACCAAATTGATGTCAGTTAGTGTCCAAACTGGAGTT GGAGAGGGTTCTGCTATTGTACCATCATACTGTTATTCAGCAGGGAACAG TAATAGAAGAATTTATTCCTGACAGTTGCATCTTCACAAGATCAGATGT TTATTGTACTCAATTGTACAGTAAATTATTGCCTGATAGCATATTGCAAT GCCTCCAGGGATCAATGGCAGATTGCCAATTTACTCGCTCATTGGGTTC ATTTGCAAACAGATTTCATGACCGTTGCAGGTGGGGTGATAGCAAATTGT CAGACAGTCCTGTGCCGATGCTATAATCCAGTTATGATTATTCCCCAGA ACAATGGAATTGCTGTCACTCTGATAGATGGTAGTTTATGTAAAGAACT TGAATTGGAGGGGATAAGACTAACAATGGCAGACCCAGTATTTGCTTCA TACTCTCGTGATCTGATTATAAATGGGAATCAATTTGCTCCGTCTGATGC TTTAGACATTAGTAGCGAATTAGGTCAACTGAATAACTCAATTAGCTCA GCAACTGATAATTTACAGAAGGCACAGGAATCATTGAATAAGAGTATC ATTCCAGCTGCGACTTCCAGCTGGTTAATTATATTACTATTTGTATTAGT ATCAATCTCATTAGTGATAGGATGTATCTCCATTTATTTTATATATAAAC ATTCAACCACAAATAGATCACGAAATCTCTCAAGTGACATCATCAGTAA TCCTTATATACAGAAAGCTAATTGATGAATTAATTTCTAAAAAATAATT TGATGTTCTAATAGGAGAATGCAATATCAATATGTCCATTATAATATAC TTGATTGATTGAAAGATCTGATAATAATAGTTTATAAGACACTAAGTAA GAGTTAAATGCTAAAGCAAGTTGATTCCCTAAATTTCTGCACAATAGGAC CATACTATATCATATTAGATAATTAATAAAAAACGCCCTATCCTGAGGG CGAAAGGCCGATCATTAGTGACTTTAACCGTTGCTCTCCCAATTTAAAA TATATTTACATGGAGTCAATCGGGAAAGGAACCTGGAGAACTGTGTAT AGAGTCCTTACGATTCTATTAGATGTAGTGATCATTATTCTCTCTGTGAT TGCTCTGATTTCAATTGGGTCTGAAGCCAGGTGAGAGGATCATCAATGAA	10 20 30 40
--	---	---

	GTCAATGGATCTATCCATAATCAACTTGTTCCTTATCGGGGATTACTTC CGATATTCAGGCAAAAGTCAGCAGCATATATCGGAGCAACTTGCTAAGT ATCCCACTACAACCTTGATCAAATCAACCAGGCAATATCATCATCTGCTA GGCAAAATTGCTGATACAATCAACTCGTTTCTCGCTCTGAATGGCAGTGG AACTTTTATTTATACAAATTCACCTGAGTTTGCAAATGGTTTCAATAGAG CAATGTTCCCAACCTAAATCAAAGCTTAAATATGCTAACACCTGGTAA TCTAATTGAATTTACTAATTTTATTCCAACCTCCAACAACAAAATCAGGAT GTATCAGAATACCATCATTTTCAATGTCATCAAGTCACTGGTGTATACC CATAATATCATTGCTAGTGGATGTCAGGATCATTCAACCAGTAGTGAAT ACATATCGATGGGGGTTGTTGAAGTGACTGATCAGGCTTACCCGAACTT TCGGACAACCTCTTTCTATTACATTAGCTGATAATCTAAACAGAAAGTCA TGTAGCATTGCAGCAACTGGGTTTCGGGTGTGATATATTATGTAGTGTG TCACTGAGACAGAAAATGATGATTATCAATCACCAGAACCGACTCAGAT GATCTATGGAAGATTATTTTTTAATGGCACATATTCAGAGATGTCATTG AATGTGAACCAAATGTTTCGCAGATTGGGTTGCAAATTATCCAGCAGTTG GATCAGGAGTAGAGTTAGCAGATTTTGTCAATTTTCCCACTCTATGGAGG TGTTAAAATCACTTCAACCCTAGGAGCATCTTTAAGCCAGTATTACTAT ATTCCCAAGGTGCCACAGTCAATTGCTCTGAGACAGATGCACAACAAA TAGAGAAGGCAAAAGCATCCTATTACCACCTAAAGTGGCTCCAAATAT CTGGGCTCAGGCAGTCGTTAGGTGCAATAAATCTGTTAATCTTGCAAT TCATGTGAAATTCTGACATTTAACACTAGCACTATGATGATGGGTGCTG AGGGAAGACTCTTGATGATAGGAAAGAATGTATACTTTTATCAACGATC TAGTTTCGTATTGGCCAGTGGGAATTATATATAAATTAGATCTACAAGAA TTGACAACATTTTCATCAAATCAATTGCTGTCAACAATACCAATTCCATT TGAGAAATTCCCTAGACCTGCATCTACTGCTGGTGTATGTTCAAAACCA AATGTGTGTCCTGCAGTATGCCAGACTGGTGTATCAAGATCTCTGGG TACTATATGATCTTGCAAATTAGAAAATACCACAGCAGTAGGATTGTA TCTAAACTCAGCAGTAGGCCGAATGAACCCTTTTATTGGGATTGCAAT ACGCTATCTTGGTATAATACAACCTAGATTATTCGCACAGGGTACTCCAG CATCATATTCAACAACGACCTGCTTCAAAAATACTAAGATTGACACGGC ATACTGCTTATCAATATTAGAATTAAGTGATTCTTTGTTAGGATCATGGA GAATTACACCATTATTGTACAATATCACTTTAAGTATTATGAGCTAGATC CTGTTTTAACATTGAATCGTATGAACTTATAAGACTGAAGGATGTCTGTT GGTATTAAGCATCATAAAACACGGTTGTTTTTGATTTGACACCTAATCGT ACTCAATACTCTCCATAGATTTAATCTAACAGATTTAGATACTATTGATC ATATAGGCATAGATGGTATATGGGCAATTAGATTGAACTGAGTTAAATC CGATTGATACTTATCAAATTAAGATCTAGATTATTTAATAAAAAATCTA AGTTAGAAAATGAGGGGGACCTCATTATGGAGTTCAGACAATCTGATCA AATAATACATCCTGAAGTGCATCTAGATTACCTATTATTGGGAATAAA ATACTCTATTTATGGCGAATTACAGGCTTACCTACTCCGCCTGTTCTTGA GCTTAACTCTACTATATCGCCTGAAGTCTGGACAACTTGAAAGCCAAT GATCCTAGAGTAGCCTTTAAATGGGACAACTAAGACCACGGTTGCTAA CATGGGCAGCATCAAGGGATATCACTATCGGATCTGATCCCTATTAC ACATCCTGAGTCATTGCAGTGGTTAACAACAATATCCTGTCCTAAAATT GATGAAAATTTTGCGTTAATTAAGAAGTGCCTTCTTAGAACAAGGGACT ATACAGCATCAGGATTTAAGAATTTATTCCAAATGATCTCACAGAAATT GACGTCGACGAATATTCTATTTTGCAGCAAAAATCCGACAACCTCCCCC ATCTCCGACGAAGCATCCTGGGCATTAAAGAATCCTGAGCACTGGTTTA	10 20 30 40
--	---	---

	ATACACCTTGGTCATCTTGTTGTATGTTTTGGTTACATGTGAAACAGACT ATGAGGAACTTAATTAGAATACAACGATCTCAACCAGAATCACAAAGC ATATACAGTATCACGGTTGATAACTTGTTTGGATTGACTCCTGACTT GTGTGTCATAGCTGATTCTCAAAGACAATCAATTACAGTACTGTCATTT GAGTGTGTATTGATGTATTGTGACTTAATTGAAGGTCGTAACAATGTTT ATGACCTCTGTCAATTGTCTCCTGTGCTAAGTCCTCTTCAAGATAGAATT TTACTTTTACTGAGATTAATTGATTCTTTAGCATATGACATCGGAGCGCC AATTTTTGATGTAATTGCTTCTCTTGAATCTTTAGCATATGGAGCTATTC AGCTATATGATTACGACACAGAGGCAGCCGGTGATTTTTTCTCATTTAA TTAAAGAGAAATTTCCCAGGTCATAGAAGAGAGCAAATGTAGGAATCA AACCCATACTATAATCAGTGCAATTAGTAAGATTACACAGGGATCAAT CCTGATCAAGCAGCTGAAATGCTGTGTATCATGAGACTGTGGGGTCACC CATTGCTTTATGCATCCAAGGCTGCATCTAAGGTTTCGCGAGTCAATGTG TGCACCTAAAGTTATCCAATTTGATGCAATGCTGCTTGTATTAGCATTCT TTAAGAGAAGCATCATAAATGGATATAGACGAAAGCATGGTGGGCTAT GGCCGAACATCATAGTTGAGTCACTTCTTTCTGCAGAACTTGTCGCGGC ACATCATGATGCAGTTGAATTGACAGACACTTTTGTTATTAAACACTAT AGAGAAGTAGCCATGATTGACTTCAAAAAATCATTCGACTACGATATAG GGGATGACTTAAGTTTATACCTCAAGGATAAAGCAATTTGTCGACAGAA ATCAGAGTGCGTTAATATCTTCAAGGGTCAATTGCTTGAGCCCGCTGTA CGATCGAAGCGAATTCGTGGAATAGGTGAAAACCGATTACTGTTACATT TCTTGAATTCAGTCGATTTTGATCCTGAACAAGAATTCAAATACGTCCT GATATGGAGTACCTCTACGATGAAACATTCTGTGCATCCTATTCACTGA AGGAAAAAGAAGTGAAAAGAGATGGAAGAATATTCGCAAAAATGACA CCAAAAATGAGAAGCTGTCAAGTTTTATTAGAGGCATTGTTAGCAAAAC ATGTAAGCGAACTTTTCAAGGAGAATGGAGTCTCAATGGAGCAGATATC CCTCACAAAGTCATTGGTAGCCATGTCACAATTAGCTCCCCGAGTGAAT ATGAGAGGTGGGAGAGCAGCTAGATCAACAGACGTTAAAATCAATCAA CGAAGGGTCAAGTCAATCAAAGAGCATGTTAAATCGAGAAATGATTGCG AATCAAGAGAAAATTGTAATTGCAGGTTATCTGACTACTGATTTACAAA AATACTGCCTCAATTGGAGATATGAATCAATAAAATTATTTGCAAGAGC ACTTAACCAATTATTTGGAATACCCCATGGATTTGAATGGATACACTTA AGGCTCATAAGAAGTACAATGTTTGTGGGGATCCTTACAATCCTCCTG CATCAATCCAATCTTTGGATCTCGATGAACAGCCTAATGATGATTTTTT ATTGTCTCGCCACGTGGTGGGATTGAAGGATTATGTCAGAAGATGTGGA CACTCATCTCAATTGCATTAATTCAAGCTGCAGCTGCAAAAATAGGATG TCGGGTTACAAGTATGGTACAGGGAGATAATCAGGTTATTGCTATCACC AGAGAAGTGCGAGTGGGGGAACCTGTGAGGGAGGCGTCACGAGAACTC AGATTATTGTGTGATGAGTTCTTCACTGAATTCAAACAATTAAACTACG GAATAGGGCACAATCTTAAAGCAAAAGAACTATCAAGAGTCAATCGT TTTTGTATATAGCAAGAGAGTTTTCTTTGAGGGAAGAGTGTTAAGTCA GATATTGAAGAATGCCTCAAAATTGAATCTAATTTCTGACTGTCTGGCT GAAAATACAGTTGCTTCATGTAGCAATATTTCTTCTACTGTAGCAAGGC TAATAGAGAATGGCCTTGGGAAAGACGTAGCCTTCATTTTAACTTTCA GACTATTATAAGGCAACTGATTTTTGATGAAGTATATACGATTTTCATTG AACTATAGTACAGCAAGACGGCAGGTGGGAAGCGAGAATCCTCACGCA TTGGCTATAGCCGCTTTGATTCTGTGCTCAACTTGGGGGATTCAATTTCT AAACGTTGCTAGGTTATTTACACGGAATATCGGGGATCCAATCACTTGC	10 20 30 40
--	---	---

	TCATTGAGTGATATCAAATGGTTTGCAAAAGTTGGATTGATGCCTGAGT ACATCCTTAAAAACATTGTTTTGAGGGCACCAGGTTTCAGGAACATGGAC AACTTTAGTCGCTGATCCCTACTCCTTAAACATTACGTACACAAAATTGC CTACGTCGTACCTAAAGAAACATACACAGAGGACATTAGTTGCTGATT CCCTAATCCGTTGCTTCAGGGGGTGTCTTCTATTAAATCAGCAGCAGGAG GATGAAGCATTATGTAAATTTCTTCTTGACCGAGAACAAGTGATGCCAC GAGCTGCCCATGTAATCTATGATCAGTCAGTTCTCGGCCGGAGGAAATA TTTACAAGGGCTTGTTGATACTACACAGACAATCATAAGGTATGCACTC CAAAAAATGCCGGTATCATACAAAAAGAGTGAAAAAATCCAAAATTAC AATCTCCTCTACATACAATCACTTTTTTGATGAGGTCTTGACACAGAATGT CATTCATAGTGGATTGGATACTATATGGAAAAGAGATCTAATTAGCATT GAGACCTGTTCTGTCACACTTGCCAATTTTACGAGGACTTGCTCGTGGTC TAATATTCTACAGGGCAGGCAAATTGTTGGAGTTACAACCTCCAGACACG ATAGAATTGTGTACCGGTTCTTTGATTTCTTGCAACAGTGCATGTGAGTT TTGTAGAATTGGAGATAAAAAGCTACTCTTGGTTTCATACACCAGGGGGT ATCTCATTTGATACAATGAGCCCTGGCAATCTGATTCAAAGAGTGCCGT ACCTAGGATCAAAGACTGATGAACAGCGAGCTGCCTCTCTAACAACCAT CAAGGGGATGGATTACCATCTGAGACAAGCTCTTCGAGGAGCATCATTG TATGTGTGGGCATATGGAGAGACTGATCAGAATTGGTTAGATGCGCTGA AGTTAGCAAACACCCGGTGCAATGTAAACATTACAAGCTTTGACTGCACT CTGCCCAATACCGAGTACCGCAAATCTACAACACCGGCTTGCGGATGGA ATAAGTACAGTTAAATTCACACCTGCAAGTTTGTACGAATAGCAGCTT ATATTCACATTTGTAATGACCAACAAAAGCATGATAACCTAGGGAATAG TTTTGAATCAAATCTGATTTACCAGCAAATAATGCTTCTTGGAACAGGA ATATTTGAAACAATTTTCCCACTATCAGTTCAATATATCCACGAGGAAC AAACACTTCACTTGCACACTGGATTTTCTGTGTGTCAGGGAAGCTGA CACAATGATTATAGATGAGAGCAGAACTGGATTCCCAGGATTGACAGT GACTAAGAGTAATAAGTTTTATTCAACCCTGACCCTATTCCTGCAGTGT GGGCAGATAAAAATATTCACGACTGAATTTAGATTCTTCGAGTACAATAT AGAGAATCAAGGAACCTTATGAACTAATAAAAATTTCTTTCTTCTGCTGC GCGAAAGTTGTTACAGAATCGCTAGTTCAGGATACTTTCCATAGTTCTG TCAAAAATGATGCAATAATTGCGTATGACAATTCAATTAATTACATCAG TGAGCTACAACAATGTGACATTGTTCTGTTTAGCAGTGAACCTTGAAAG GAATTACTTCTAGATTTAGCTTACCAGCTGTACTACCTTCGAATTAGATC GAAACGAGGTATAATTAGTTACTTGAAGGTACTGCTGACTCGGCTTCCA ATTATTCAGTTTGCACCGCTTGCGTTGACAATATCACATCCTGTAATCTA CGAGCGATTACGCCAACGGAGGTTGGTTATGGAACCGTTGCAACCTTAT TTGGCTTCGATAGATTATGTCAAAGCCGCAAGAGAGCTTGTTTTGATTG GTGCTTCTTCTTACCTCTCAATGCTTGAGACAGGTTTAGATACCACTTAC AACATATACAGTCATTTAGACGGGGATTTCAGAGGGCAAGATTGATCAG GCGATGGCAAGGAGACTGTGCCTAATCATTATTAGTGAATCCTGGAT ATGCATTACCTGTGATCAAAGGACTAACTGCAATTGAGAAATGTAGACT ATTAACAGATTTTTTACAATCAGATATCATTTCTGTTTCTTTATCTGAGC AGATTGCAACACTTATTCTAACACCAAAGATTGAAGTGCACCCGACAAA TTTATACTATATGATGCGGAAGACCTTGAATCTAATCCGGTCACGAGAT GATACAGTTGTGATCATGGCAGAATTGTATAATATAGATCAAGAGTCTG CGATAATGAGGGTTGAATCAGAAGAGGACGGCCCTGTAGACAAAATGA ATCTTGCACCCATACTAAGGCTTGTGCCAATCACATTCAAATCAATGGA	10 20 30 40
--	--	---

	CTTGCATGCCTTAACTGGGCTAGGTAGAAAAGAGGTGGAAGTATGAGGT AGCCAGTTTGCAAAATCACTCAGAGATTAGATAAGTACATCTATCGCA CAATTGGCACCATACTACTGCATGGTATAAAGCAAGTAGTTTAATCGC CAGTGACATACTTAAGGGGGGCCATTGGGGGACAGCTTATATTTATGT GAGGGAAGTGGTAGTAGTATGACATGTTTGGAATATTGTTTCCCTTCGA AAACAATCTGGTATAATTCATTCTTCTCAAATGAGCTAAATCCACCTCA ACGGAACATCGGCCCATACCAACACAATTTTGTTCAGCATTGTCTAT CACAATTTGAATGCTGAAGTCCCGTGCTCTGCAGGGTTTATCCAAGATT TCAAAGTACTCTGGGCCGACAAATCAGTGGAGACTGATATTTCTACAAC TGAATGTGTGAATTCATCCTAAGCAAAGTTGAACTGAAACATGCAAA TTGATACATGCAGACCTTGATCTACCTATTGAGACCCCAAGATCTGTCT GGATGGCTTGTGTCACAAATACATTCATTTTGGGAAATGCCTTATTGAA GTCAGGAGGGAAATTGGTCATGAAATTATATGCAGTAGATGAGCTCCTC TTTTCATCTTGCTTAGGATTCGCATGGTGCCTTATGGACGATATAAATAT CCTCCGAAATGGCTACTTCAATGACAAATCAAAGGAATGCTACCTCATT GGGACAAAAAAGGTGACAATCCCGCACCAGAAAAATCCAGGATATCCAG CAGCAAAATAAATAAGATTGCTAGTCAAGGGTTAAGTGTACATACCTGAAG CTGTAATTCATGACATTTACAACCAGCTTGAGGACAGTATTAGATGTGA GAAAAAATTCAAAAATGATAATGCACCGACTTGGTCCAATGGGATCCTC AATTCGACAGATCTATTACTAATAAGACTTGGAGGGAAACCAATTGGGG AATCACTATTAGAGTTAACATCCATACAAGGCATGGATTATGATGATTT AACAGGGGATATAATTCAAGTAATAGACACAGCGCTAAATGAGATTAT TCACCTCAAGTCTGATACTTCGAGCTTAGATCTTGTACTGCTAATGTCTC CTTACAATCTGGCACTTGGAGGGGAAAATAAGCACAATTCTGAAATCTGT TGTTACCAGACTCTAATACTCAGGATTATCCAATCTAGGCAGAATAAG GATATACCATTAAAAGGATGGTTGTCTCTGTTGAATCAAGGAGTCATCT CACTATCTTCATTGATCCCGTTGCATGATTATCTGAGGAAGAGTAAGTT GAGAAAATTTATAGTTCAAAAATTAGGCCAACAGGAATTACAAGCATT TGGCAGAGCAGGTCTCAACAAATGCTGAGTAGAAGTGAGACCAAGTTG CTAATAAAAGTGCTGAGTGCTGCTTGGAAGGGATTGTTGTAAAATTGTA AATATACACTGCATGTATATAAATTGGTTGCTACCTTATCAGCTAACC ACAGGTGTAAATTTTCATATGGAATGCATATCAATAAAGATAGGCATTT AAATTATACAATGATAACATATTTTAGGTTGACAACAATCATTGATATA ATCACCAATAGTAGCTCTATTACTTATTTGTTAATAATAAATGGTACACT TTGAATTTAAGAAAAAATTAGAATTGCTATATTTTATCGCTATAGTGGG CCTGTCGGCTGCGTTAGCGGTAAGACAAAGAGGACTTGTCTTTTAAAAA TTTATTAAAAAATCATTAAATTGATCATATTGCTTTCCTTGTTTGGT	10 20 30
--	--	-------------------------------

トリ パラミクソウイ ルス 8 分離 APMV- 8/ガチョウ/デラ ウェア/1053/7 6, 完全 ゲノム Genbank: FJ619036.1	ACCAAACAAGGAATGCAAGACCAACGGGAACCTTTAAATAAAAACAATCG AATCATTGGGGGCGAAGCAAGTGGATCTCGGGCTCGAGGCCGAAACAC TGGATTTTCGCTGGAGGTTTTGAATAGGTCGCTATAAGACTCAATATGTC ATCTGTATTCAATGAATATCAGGCACCTTCAAGAACAACCTTGTAAGCCG GCTGTCAGGAGACCTGATGTTGCCTCAACAGGTTTACTCAGGGCGGAAA TACCTGTCTGTGTTACATTGTCTCAAGACCCCGGTGAGAGATGGAGCCT TGCTTGCTTAATATCCGATGGCTTGTGAGTGATTCAACACACCA ATGAAGCAGGGAGCAATATTGTCACTGCTGAGTCTACATTCAGACAATA TGCAGCTCACGCAACATTAGCAGCAAGGTCTGCAGATGCTTCACTCAC CATACTTGAGGTAGATGAAGTAGATATTGGCAACTCCCTAATCAAATTC AACGCTAGAAGTGGTGTATCTGATAAACGATCAAATCAATTGCTTGCAA TTGCGGATGACATCCCCAAAAGTTGCAGTAATGGGCATCCATTTCTTGA CACAGACATTGAGACCAGAGACCCGCTCGATCTATCAGAGACCATAGA CCGCCTGCAGGGTATTGCAGCTCAGATATGGGTGTCAGCCATAAAGAGC ATGACAGCGCCTGACACCGCATCAGAGTCAGAAAGTAAGAGGCTGGCC AAATACCAACAACAAGGCCGACTGGTTAAGCAAGTACTTTTGCATTCTG TAGTCAGGACAGAATTTATGAGAGTTATTCGGGGCAGCTTGGTACTGCG CCAGTTTATGGTTAGCGAGTGCAAGAGGGCTTCAGCCATGGGCGGAGA CACATCTAGGTACTATGCTATGGTGGGTGACATCAGTCTGTACATCAAG AATGCAGGATTGACTGCATTTTTCTCACCCTGAAGTTCGGGGTTGGTA CCCAGTATCCAACCTTAGCAATGAGTGTCTTCTCCAGTGACCTTAAAAG ACTTGCTGCACTCATCAGGCTGTACAAAACCAAGGGAGACAATGCACC ATACATGGCATTCTCGGAGGACTCCGATATGGGAAATTTTGCTCCAGCA AATTATAGCACAAATGTACTCTTATGCCATGGGCATTGGGACGATTCTGG AAGCATCTGTATCTCGATACCAGTATGCTAGAGACTTTACCAGTGAGAA TTATTTCCGTCTTGGAGTTGAGACAGCCCAAAGCCAGCAGGGAGCGTTT GACGAGAGAACAGCCCGAGAGATGGGCTTGACTGAGGAATCAAACAG CAGGTTAGATCACTGCTAATGTCAGTAGACATGGGTCCCAGTTCAGTTC GCGAGCCATCCCGCCCTGCATTTCATCAGTCAAGAAGAAAATAGGCAGC CTGCCCAGAATTCTTCAGATACTCAGGGTCAGACCAAGCCAGTCCCGAA TCAACCCGCACCAAGGGCCGACCCAGATGACATTGATCCATACGAGAA CGGGCTAGAATGGTAATTCAATCACCTCGACACATCCACCTATACACCA ATTCTGTGACATATTAACCTAATCAAACATTTTATAAACTATAGTAGTC ATTGATTTAAGAAAAAATTGGGGGCGACCTCAACTGTGAAACACGCCA GATCTGTCCACAACACCACTCAACAACCCACACAAGATGGACTTCGCCA ATGATGAAGAAATTGCAGAACTTCTGAACCTCAGCACCCTGTAATCAA GGAGATTCAAGAAATCTGAACTCAAGCCTCCCCAAACCACTGGGCGACC ACCTGTCAGTCAAGGGAACACAAGAAATCTAACTGATCTATGGGAAAA GGAGACTGCAAGTCAGAACAAGACATCGGCTCAATCTCCACAAACCAC ACAAGTTCAGTCTGATGGAAATGAGGAGGAAGAAATCAAATCAGAGTC AATTGATGGCCACATCAGTGGAAGTGTAAATCAATTAGAGCAAGTCCCA GAACAAAACAGAGCAGATCTTACCAGGTGATGATCTCGACAGAGCT CTCAACAAGCTTGAAGGGAGAATCAACTCAATCAGCTCAATGGATAAA GAAATTAAGGGCCCTCGCATCCAGAATCTCCCTGGGTCCCAAGCAG CAACTCAACAGGCGACCCACCCATTGGCAGGGGACACCCCGAACATGC AGGCACGGACAAAACCCCTGACCAAGCCACATCAAGAGGCAATCAATC CTGGCAACCAGGACACAGGAGAGAATATTCATTTACCACCTTCCATGGC ACCACCAGAGTCATTAGTTGGTGCAATCCGCAATGTACCCCAATTCGTG	配列 番号: 11
		10
		20
		30
		40

	CCAGACCAATCTATGACGAATGTAGATGCGGGGAGTGTCCAACCTACATG CATCATGTGCAGAGATGATAAGTAGAATGCTTGTAGAAGTTATATCTAA GCTTGATAAACTCGAGTCGAGACTGAATGATATAGCAAAAAGTTGTAAAC ACCACCCCCCTTATCAGGAATGATATTAACCAACTTAAGGCCACAACCTG CACTGATGTCCAACCAAATTGCTTCCATACAAATTCTTGACCCAGGGAA TGCAGGGGTGAGGTCCCTCTCTGAAATGAGATCTGTGACGAAGAAAGCT GCTGTTGTAATTGCAGGATTTGGAGACGACCAACTCAAATTATTGAAG AAGGTATCATGGCCAAAGATGCTCTTGGAACCTGTGCCTCCAACATC TGTTATCGCAGCCAAAGCTCAGACTTCTTCCGGTGTGAGTAAGGGTGAA ATAGAAGGATTGATTGCATTGGTGGAAACATTAGTTGACAATGACAAG AAGGCAGCGAACTGATTAATGATTGATCAAGTTAAATCCACGCC GATTACGCCCAGTCAAGCAGGCAATATATAATGCATAATATTGTAATT ATACAAACAATCAATACTGCTGTCGGTTGCACCCACCTTAGCAAATCAA TAATCTTTTAAAATTGATTGATTAAGAAAAAATTGACTACAATAAGGAA AGAACACCAAGTTGGGGGCGAAGTCACGATTGACCACAGTCGCTATCT GTAAGGCTCCTCACCAAAAATGGCATATACAACACTAAAACCTGTGGGTG GATGAGGGTGACATGTCGTCTTCGCTTCTATCATTCCCGTTGGTACTAAA AGAGACAGACAGAGGCACAAAGAAGCTTCAACCACAGGTAAGGGTAG ATTCAATTGGCGATGTGCAGAATGCCAAAGAGTCCTCGATATTCGTGAC TCTATATGGTTTTCATCCAAGCAATTAAGGAGAATTCAGATCGATCGAAA TTCTTCCATCCAAAAGATGACTTCAAACCTGAGACAGTCACTGCAGGAC TGGTAGTAGTGGGTGCAATCCGAATGATGGCTGATGTCAATACCATCTC TAATGATGCACTAGCGCTGGAGATCACTGTTAAGAAATCTGCAACTTCT CAAGAGAAAATGACGGTGATGTTCCACAATAGCCCCCTTCATTGAGAA CTGCAATAACTATCCGAGCAGGAGGTTTCATCTCGAATGCAGACGAAAA TATAAATGTGCCAGCAAGTTGACTGCAGGAGTGCAGTACATATTCCGT CCAATGTTTGTTCATCACTAAATTACACAATGGCAAACCTATATAGGG TGCCCAAAAGTATCCACAGCATCTCGTCTACCCTACTGTATAGTGTGAT GTTGGAGGTAGGATTCAAAGTGGACATCGGGAAGGATCATCCCCAGGC AAAAATGCTGAAGAGGGTCACAATTGGCGATGCAGACACATACTGGGG ATTTGCATGGTTCCACCTGTGCAATTTCAAAAAGACATCCTCTAAGGGA AAGCCGAGAACGCTAGACGAACTGAGGACAAAAGTCAAAAATATGGGG TTGAAATTGGAGTTACATGACCTATGGGGTCCGACTATTGTGGTCCAAA TCACTGGCAAGAGCAGCAATATGCTCAAGGATTTTTTCTTCCAATGG TACTTGTTGCCTCCCAATCAGCAGATCTGCACCAGAGCTTGGGAAGCTT CTGTGGTCCTGCTCAGCAACTATTGGTGACGCAACAGTTGTTATCCAAT CAAGCGAGAAGGGGGAACCTCCTAAGGTCTGATGATCTCGAGATACGAG GTGCTGTGGCCTCCAAGAAAGGTAGACTGAGCTCATTTACCCCTTCAA AAAATGATGCAGGACATAGTACAGAGAATGAAAGGGCCATCAGACGTG CGAAAAAACTAAATCTGAAAAAACTGCCAGACTCCACATTAATCT AGGTTGCAGGGAAATAATACCCGACATGCACAATACTATCACGGTCACC AGCAATCAGCAAAGTTGATCAATCACTATATAAGGAATCAAGTGGGAT AACAATTATTAATCCAATTTTATAATTATAAAAAAATTGCTTTAAAGTT ACTGACGAGTCGGGGGCGAAACCTTGCCACTTAAGCTGCAGTCAATTTT AGAATCTACATATTGAATTATGGGTAAAATATCAATATATCTAATTAAT AGCGTGCTATTATTGCTGGTATATCCTGTGAATTCGATTGACAATACACT CGTTGCCCCAATCGGAGTCGCCAGCGCAAATGAATGGCAGCTTGCTGCA TATACAACATCACTTTTCAGGGACAATTGCCGTGCGATTCTACCTGTGCT	10 20 30 40
--	---	---

	CCCGGATAATATGACTACCTGTCTTAGAGAAACAATAACTACATATAAT AATACTGTCAACAACATCTTAGGCCCCACTCAAATCCAATCTGGATGCAC TGCTCTCATCTGAGACTTATCCCCAGACAAGATTAATTGGGGCAGTTAT AGGTTCAATTGCTCTTGGTGTGCAACATCGGCTCAAATCACTGCTGCA GTCGCTCTCAAGCAAGCACAAGATAATGCAAGAAACATACTGGCACTC AAAGAGGCACTGTCCAAAATAATGAGGCGGTCAAGGAGCTTAGCAGT GGATTGCAACAAACAGCTATTGCACTTGGTAAGATACAGAGCTTTGTGA ATGAGGAAATTCTGCCATCTATCAACCAACTGAGCTGCGAGGTGACAGC CAATAAACTTGGGGTGTATTTATCTCTGTATCTCACAGAACTGACCACT ATATTCCGGTGCACAGTTGACTAACCCTGCATTGACTTCATTATCATATCA AGCGCTGTACAACCTGTGTGGTGGCAACATGGCAATGCTTACTCAGAAG ATTGGAATTAACAGCAAGACGTTAATTTCGCTATATGAAGCCGGACTAA TCACAGGACAAGTCATTGGTTATGACTCTCAGTACCAGCTGCTGGTCAT CCAGGTCAATTATCCAAGCATTTCTGAGGTAAGTGGTGTGCGTGCGACA GAATTAGTCACTGTTAGTGTAAACAACAGACAAGGGTGAAGGGAAAGCA ATTGTACCCCAATTTGTAGCTGAAAGTCGGGTGACTATTGAGGAGCTTG ATGTAGCATCTTGTAATTCAGCAGCACAACCCTATACTGCAGGCAGGT CAACACAAGGGCACTTCCCCCGCTAGTGGCTAGCTGTCTCCGAGGTAAC TATGATGATTGTCAATATACCACAGAGATTGGAGCATTATCATCCCGGT ATATAACACTAGATGGAGGGGTCTTAGTCAATTGTAAGTCAATTGTTTG TAGGTGCCTTAATCCAAGTAAGATCATCTCTCAAAATACAAATGCTGCA GTAACATATGTTGATGCTACAATATGCAAAACAATTCAATTGGATGACA TACAACTCCAGTTGGAAGGGTCACTATCATCAGTTTATGCAAGGAACAT CTCAATTGAGATCAGTCAGGTGACTACCTCCGGTTCTTTGGATATCAGC AGTGAGATAGGGAACATCAATAATACGGTGAATCGTGTGGAGGATTTA ATCCACCAATCGGAGGAATGGCTGGCAAAAGTTAACCACACATTGTTA ATAATACTACACTAATTGTACTCTGTGTGTTAAGTGCGCTTGCTGTGATC TGGCTGGCAGTATTAACGGCTATTATAATATACTTGAGAACAAAGTTGA AGACTATATCGGCATTGGCTGTAACCAATACAATACAGTCTAATCCCTA TGTTAACCAAACGAAACGTGAATCTAAGTTTTGATCATTACAGGCCAAAA CAGAGGGTCTAGGCTCGGGTTAATAAAAGTTCAATCAATGTTTGATTTA TTAGGCTTTCCCTACTAATTATTAATGTATTTGTGATTATATGATAACGT TAAAAGTCTTAAATATTTAATAAAAAATGTAACTGGGGGCGACCTATT TACAGGCTAGTATATATTAGGAAGTCCTCATATTGCACTATAATCTCAA ACAATTATATTACCTCGTATCCACCTTGTCTAAAGACATCATGAGTAAC ATTGCATCCAGTTTAGAAAAATATTGTGGAGCAGGATAGTCGAAAAACA ACTTGGAGGGCCATCTTTAGATGGTCCGTTCTTCTTATTACAACAGGATG CTTAGCCTTATCCATTGTTAGCATAGTTCAAATTGGGAATTTGAAAATTC CTTCTGTAGGGGATCTGGCGGACGAGGTGGTAACACCTTTGAAAACCAC TCTGTCTGATACACTCAGGAATCCAATTAACCAGATAAATGACATATTC AGGATTGTTGCCCTTGATATTCCATTGCAAGTAACTAGTATCCAAAAAG ACCTCGCAAGTCAATTTAGCATGTTGATAGATAGTTTAAATGCTATCAA ATTGGGCAACGGGACCAACCTTATCATACCTACATCAGATAAGGAGTAT GCAGGAGGAATTGGAACCCCTGTCTTACTGTGCGATGCTGGAGGTTCTA TAGGATTCAAGCAATTTAGCTTAATAGAACATCCGAGCTTTATTGCTGG ACCTACAACGACCCGAGGCTGTACAAGAATACCCACTTTTCACATGTCA GAAAGTCATTGGTGCTACTCACACAACATCATCGCTGCTGGCTGTCAAG ATGCCAGTGCATCTAGTATGTATATCTCAATGGGGGTTCTCCATGTGTCT	10 20 30 40
--	--	---

10 20 30 40	TCATCTGGCACTCCTATCTTTCTTACTACTGCAAGTGAAGTGAATGATAGACGA TGGAGTTAATCGTAAGTCATGCAGTATTGTAGCAACCCAATTCGGCTGT GACATTTTGTGCAGTATTGTGCATAGAGAAGGAGGGAGATGATTATTGGT CTGATACTCCGACTCCAATGCGCCACGGCCGTTTTTTCATTCAATGGGAG TTTTGTAGAAACCGAACTACCCGTGTCCAGTATGTTCTCGTCATTCTCTG CCAACTACCCTGCTGTGGGATCAGGCGAAATTGTAAAAGATAGAATATT ATTCCTCAATTTACGGAGGTATAAAGCAGACTTCACCAGAGTTTACCGAA TTAGTGAAATATGGACTCTTTGTGTCAACACCTACAAGTGTATGTCAGA GTAGCTGGACTTATGACCAGGTAAAAGCAGCGTATAGGCCAGATTACAT ATCAGGCCGGTTCTGGGCACAAGTGATACTCAGCTGCGCTCTTGATGCA GTCGACTTATCAAGTTGTATTGTAAAGATTATGAATAGCAGCACAGTGA TGATGGCAGCAGAAGGAAGGATAATAAAGATAGGGATTGATTACTTTT ACTATCAGCGGTCATCTTCTTGGTGGCCATTGGCATTGTGTTACAAAATA GACCCGCAAGAGTTAGCAGACACAACTCGATATGGCTGACCAATTCC ATACCAATCCCACAATCAAAGTTCCTCGGCCTTCATATTCAGAAAATT ATTGCACAAAGCCAGCAGTTTGGCCTGCTACTTGTGTCACTGGTGTATA CTCTGATATTTGGCCCTTGACCTCATCTTCATCACTCCCAGCATAATTT GGATCGGCCAGTACCTTGATGCCCTGTTGGAAGGACTTATCCCAGATT TGGAATTGCAAATCAATCACACTGGTACCTTCAAGAAGATATTCTACCC ACCTCCACTGCAAGTGCGTATTCAACCACTACATGTTTTAAGAATACTG CCAGGAATAGAGTGTTCTGCGTCACCATTTGCTGAATTTGCAGATGGGTT GTTTGGAGAGTACAGGATAACACCTCAGTTGTATGAATTAGTGAGAAAT AATTGAATCACGATAATTTTGGGACTCATTTAATTGCAGAGTGAAATTG TCATCTTAGGAAATAATCAATTCCATGATTTTTATTGAACATGATCAAGC AATCATGTGGGAAATTTATTATCACATAACTTCTAATAGTTTTAAATGAC GAATTAAGAAAAAATGGAGGGCGACCTCTACACAAACATGGATGTAAA ACAAGTTGACCTAATAATACAACCCGAGGTTTCATCTCGATTACCCATC ATATTGAATAAACTGGCACTATTATGGCGCTTGAGTGGTTTTACCCATGC CTGCAGACTTACGACAAAAATCCGTAGTGATGCACATCCCAGACCACAT CTTAGAAAAATCAGAATATCGGATCAAGCACCGTCTAGGGAAAAATCAA GAGTGACATAGCACATTACTGTCAGTATTTTAATATTAATTTGGCAAAT CTTGATCCGATAACCCACCCCAAAAGTTTGTATTGGTTATCCAGACTAA CAATAGCTAGTGCTGGAACCTTTAGACATATGAAAGATAGAATCTTATG TACAGTTGGCTCCGAATTCGGACACAAAATTCAAGATTTATTTTCACTG CTGAGCCATAAATTAGTAGGTAACGGTGATTTATTTAATCAAAGTCTCT CAGGTACACGTTTGACTGCGAGTCCGTTATCCCCTTTATGCAATCAATTT GTCTCTGACATCAAGTCTGCAGTCACGACACCCTGGTCAGAAGCTCGTT GGTCTTGGCTTCATATCAAACAAACAATGAGATACCTGATAAAACAATC ACGCACTACAAATTCAGCTCATTTAACAGAAATTATAAAAGAGGAATG GGGTTTAGTAGGTATTACTCCAGATCTTGTCACTCTTTTTGACAGAGTCA ATAATAGTCTAACTGCATTAACATTTGAGATGGTTCTAATGTATTCAGAT GTATTAGAATCCCGTGACAATATTGTGCTAGTGGGGCGATTATCTACTTT TCTGCAGCCAGTAGTTAGTAGACTGGAGGTGTTGTTTGATCTAGTAGAT TCATTGGCAAAAACCTTAGGTGACACAATATACGAAATTATTGCGGTGT TAGAGAGCTTGTCTTATGGGTCCGTTCAACTACATGATGCAAGTCACTC TCATGCAGGGTCTTTCTTTTCATTTAACATGAATGAACCTTGATAACACAC TATCAAAGAGGGTGGATCCGAAACACAAGAACACCATAATGAGCATTAA TAAGACAATGCTTTTCTAATCTAGATGTTGATCAAGCTGCAGAGATGCT	10 20 30 40
---	--	---

	ATGCCTGATGAGATTATTTGGACACCCAATGTAACTGCACCGGATGCA GCAGCCAAAGTAAGGAAAAGCAATGTGTGCTCCAAAAC TTGTTGAACAT GACACCATCTTGCAGACATTATCCTTCTTCAAGGGAATAATTATAAATG GGTACAGAAGATCACACTCTGGCCTGTGGCCCAATGTAGAGCCGCTTC AATCTATGATGATGATCTCAGACAGCTGTACTTAGAGTCAGCAGAGATT TCCCATCATTTTCATGCTTAAAAACTACAAGAGTTTGAGCATGATAGAAT TCAAGAAGAGCATAGACTACGATCTTCACGACGACTTAAGTACTTTCTT AAAGGATAGAGCAATTTGCCGGCCAAAATCCCAGTGGGATGTTATATTC CGTAAGTCTTTACGCAGATCCCACACGCGGTCCCAGTATATGGACGAAA TTAAGAGCAACCGATTGCTAATTGATTTTCTTGATTCTGCTGATTTTGAC CCTGAAAAGGAATTTGCATATGTAACCACAATGGATTATTTGCACGATA ATGAATTTTGTGCTTCATATTCTCTAAAGGAAAAGGAGATCAAAACTAC CGGGAGGATATTTGCAAAAATGACACGCAATATGAGAAGTTGCCAAGT GATACTTGAATCTCTGTTATCAAAACATATATGCAAGTTCCTCAAAGAG AACGGCGTTTCGATGGAGCAATTGTCAATTGACCAAGAGTCTACTTGCAA TGTCTCAACTCTCACCAAAAGTCTCGACTCTGCAGGACACTGCATCACG TCATGTAGGCAACTCAAAATCTCAGATCGCAACCAGCAACCCATCTCGG CATCACTCAACAACCAATCAGATGTCACTCTCAAATCGGAAAACGGTTG TAGCAACTTTCTTAACAACCTGATTTGGAAAAATACTGCCTGCAGTGGCG ATACTCGACTATTAAGTTGTTTGCACAAGCTCTAAATCAACTCTTTGGGA TTGATCACGGATTTGAATGGATACATTTAAGACTCATGAACAGCACCTT ATTTGTGCGGTGATCCTTACTCGCCTCCTGAAGATCCAACACTAGAGGAT ATAGATAAAGCACCAAAATGACGATATCTTCATAGTTTCTCCAAGGGGAG GCATAGAGGGTTTATGTCAGAAGATGTGGACCATGATATCAATTAGTGC GATACACTGTGTAGCAGAGAGAAAATTGGTGCACGAGTGGCAGCAATGGT GCAGGGTGATAATCAAGTAATAGCTATCACCAAGAAGTATTGAGAGG AGAGAAAGCCTGTGATGTCAGAGATGAGTTAGACGAGCTCGGTGAGGT GTTTTTTGATGAGTTCAAGAGGCACAATTATGCAATTGGACACAACCTT AAGCTAAATGAGACAATACAAAGCCAATCCTTTTTTGTATATTCCAAAC GAATATTCTTTGAAGGGCGATTGCTTAGTCAAGTCCTCAAAAATGCTGC CAAGTTATGTATGGTTGCTGACCATCTAGGTGAAAACACAGTATCTTCC TG TAGCAACCTGAGCTCTACAATTGCCCGGTTGGTGGAAAATGGGTTTG AGAAGGACACTGCTTTTGTGTTGAACCTAGTCTACATCATGACTCAAAT TCTTTTGTGATGAGCATTACTCGATTGTATGCGATCACAATAGTGTCAAAA GCTTGATCGGATCAAAAAACTATCGGAATCTATTGTACTCATCTCTAAT ACCAGGTCAGCTCGGTGGTTTCAACTTCTCAATATAAGTCGGTTGTTCA CTAGGAATATAGGTGACCCAGTAACATGTAGTCTGTCTGATCTCAAATG CTTCATAGCCGCAGGTCTCCTTCCACCCTATGTACTTAAAAATGTGGTTC TGCGTGAGCCTGGTCCTGGGACATGGTTGACGTTGTGCTCTGATCCTTAC ACCTTAACATAACCATACACACAGCTACCAACCACATATCTCAAAAAGC ACACCCAGCGATCGTTGCTTTCACGTGCAGTAAATCCTTTATTAGCAGG TG TACAAGTGCCAAATCAGCATGAGGAAGAAGAGATGTTGGCTCGCTTT CTCCTTGATCGTGAATATGTGATGCCCCGCGTTGCTCATGTAACACTAG AAACATCGGTCCCTTGGCAAACGGAAACAAATCCAAGGCTTAATTGATAC AACTCCAACATATCATTAGAACATCTCTAGTCAATCTACCAGTGTCTAGG AAGAAATGCGAAAAAATAATCAATTATTCTCTCAATTATATTGCTGAGT GTCATGACTCCTTACTTAGTCAGATCTGCTTCAGTGATAATAAGGAATA CTTGTGGTCCACCTCCTTAATATCAGTTGAGACCTGTAGTGTGACAATTG	10 20 30 40
--	---	---

	CGGACTATTTGAGAGCTGTCAGCTGGTCTAATATATTAGGGGGAAGAAG CATATCCGGGGTGACTACACCTGATACTATTGAATTAATTCAAGGTTGT TTAATAGGTGAAAATTCCAGTTGTACTCTTTGTGAATCGCATGACGACG CATTACATGGATGCACTTGCCTGGCCCACTTTACATCCCTGAACCATCA GTTACTAACTCTAAAATGCGTGTGCCATATCTGGGTTCAAAAACAGAGG AGCGTAAAACAGCTTCAATGGCAGCAATAAAAGGAATGTCACATCACC TGCGTGCAGTCTTAAGAGGTACATCCGTATTTATTTGGGCATCTGGGGA CACAGATATTAATTGGGATAATGCATTGCAGATTGCCCAATCACGGTGT AACATCACATTGGATCAAATGAGATTACTTACACCAATTCCTAGCAGTT CAAATATCCAACGTAGACTCGATGACGGAATCAGCACGCAGAAATTTA CTCCTGCAAGCCTTGCTCGAATCACATCCTCTGTTCACATCTGTAATGAC AGCCAAAGGTTAGAGAAGGATGGCTCCTCTGTCTGACTCAAACCTTGATTT ACCAGCAAATTATGTTACTTGGACTCAGCATCTTTGAAACAATGTACTC AATGGACCAAAAGTGGGTATTCAATAACCATAACCTTACATTTGCACACT GGACACTCCTGTTGTCCAAGGGAAGTAGACATAAGTTTAGTGAACCCGC CAAGACATCAGACCCCGGAGCTGACTAGCACACAACCAACCCGTTTCCT ATATGATCAGCTCCCACTAAATCAGGATAATCTGACAACACTTGAGATT AAGACATTCAAATTTAATGAGCTCAACATTGATGGTTTAGATTTTGGTG AAGGAATACAATTATTGAGTCGTTGTACTGCAAGATTAATGGCAGAATG TATTCTAGAGGAGGGAATAGGCTCGTCAGTTAAAAATGAAGCAATTGTC AATTTTGATAATTCAGTCAATTGGATTTTCAGAGTGCCTAATGTGTGATAT TCGCTCACTTTGTGTTAATTTAGGTCAAGAGATACTATGTAGCCTGGCAT ACCAAATGTATTACTTGCGAATCAGGGGTAGAAGGGCCATTCTTAATTA CTTGACACAACCTTTGCAAAGGATCCCTGTGATACAGTTAGCCAACATT GCACTCACCATTTACACCCTGAGATATTTTCGCAGAATTGTCAACACCG GGATCCATAACCAGATTAAGGGCCCATATGTGGCAACAACAGATTTTCAT AGCTGCAAGTAGAGATATCATATTATCAGGTGCAAGGGAGTATCTATCT TATCTAAGCAGTGGACAGGAAGACTGTTACACATTCTTCAACTGTCAAG ATGGGGATCTTACTCCAAAAATGGAACAGTATCTTGCAAGGAGGGCAT GCCTTTTAACATTACTGTATAATACTGGGCACCAGATCCCCATTATCCGA TCACTGACACCAATAGAGAAGTGCAAGGTGCTCACAGAATACAATCAA CAAATTGAGTATGCAGATCAAGAGTTTAGCTCTGTATTGAAAGTGGTCA ATGCACTACTACAAAATCCTAATATAGATGCATTGGTTTCAAATCTCTA CTTCAACCACCAGACGTGTTTTATCAAACCTCAGATCATGTGATAAGGCT ATATCATATATTGAATATTTGTACACTGAGGACTTCGGAGAAAAAGAAG ATACAGTACAATATGACATCATGACAACAACGATATCATACTTACTCA TGGTCTATTACACAGATCGAAATATCTTACCAAGGGAGTAGTCTCCAT AAATTCCTAACTCCGGATAACGCGCCTGGATCATTGATCCCATTCTCTAT TTCACCAAATTCGCTTGCATGTGATCCTCTTCAACCACTTACTCAAGTCGG TCGGTACATCAAGCACAAGCTGGTACAAGTATGCAATCGCCTATGCAGT GTCTGAAAAGAGGTGCGCTCGATTAGGAGGGAGCTTGTACATTGGTGA AGGGAGCGGAAGTGTGATGACTTTGCTAGAGTATCTTGAGCCATCTGTT GACATATTTTACAATTCCTCTCTCAAATGGTATGAACCCACCACAAC GAAATTATGGGCTTATGCCACTACAATTTGTGAATTCGGTGTTTATAA GAACTTAACGGCTAAATCAGAATGTAAGCTAGGATTTGTCCAGCAATTT AAACCGTTGTGGAGAGACATAGACATTGAGACTAATGTTACAGATCCAT CATTTGTCAATTTTGCATTGAATGAAATCCCAATGCAATCATTAAACG AGTAAATTGTGATGTGGAATTTGACCGTGGTATGCCGATTGAACGGGT	10 20 30 40
--	--	---

	ATTCAGGGTTACACTCATATCTTACTTGTGCTACTTACGGATTGCAGCA AGATTCAATACTGTGGGTGAAAGTATATAGGACATCTGAAAAAGTATTT CAGTTCTTACTGAGTGCCATGATCATGATCTTTGGTTATGTCAAAATCCA CAGGAATGGTTATATGTTCGGCAAAGGATGAGGAGTACATATTGATGTCT GACTGCAAGGAACCTGTAAACTATACAGCTGTCCCTAACATTCTTACAC GTGTAAGTGATTTAGTGTCGAAGAATCTGAGTCTTATCCATCCAGAAGA CCTCAGAAAGGTAAGGTGTGAAACAGATTCCCTGAATTTGAAGTGCAAT CATATTTATGAGAAAATAATTGCTAGAAAAATTCCATTACAGGTGTCAT CAACTGATTCTTTGCTCCTCCAGTTAGGCGGTGTCATCAACTCGGTGGGC TCAACTGATCCTAGAGAGGTTGCAACGTTATCTTCCATTGAGTGTATGG ACTATGTTGTCTCATCAATTGATTTGGCTATATTAGAGGCAAATATTGTG ATCTCAGAGAGTGCTGATCTTGACCTCGCTTTAATGTTAGGCCCATCAA CTTGAATAAGCTTAAGAAAATTGACACAATCCTTAAGTCAAGCACCTAT CAGCTAATCCCGTATTGGTTGCGCTATGAGTACTCTATTAATCCGAGATC TTTGTCATTTCTAATCACTAAATTACAACAATGCCGAATTTTCATGGTCAG ATATGATAACAATCTCTGAATTTTGCAAGAAATCCAAGCGGCCTATATT TATTAACGAGTAATAGGGAATCAACGGCTGAAATCATTCTTTAATGAA AGCTCAAGTATTGTTTTGACCCGGGCTGAAGTCAAAGTCTGTATAAAGT TCCTCGGTGCGATCATCAAGTTGAAATAATTTCTGTGTTTTTTAAGGGGT ATAGTATTCTAAGTTGCACTTGAAGTAATATAGCTTGTAAATCATTGCTA GGGGATAGAATAATTCCTATAATCTCTGAATATATATCTCTAGGTTATA ACAAATATATACATAATAAAATTGATTTTAAGAAAAAATCCGACTTTCA AAGAAGATTGGTGCCTGTAATATTCTTCTTGCCAGATGATTATGGAGGG TCTAGCCTAACTTAAAACAATCGTATTTCGATAGGGAAGAATGACATATA AAGTAATAATAAAAAATTGTATTAGTGAAAATTACCGTATTTCTCTGTA TTCCATTTCTGGT	10 <
--	---	---

	CAGATGAGATTTGCACCTGCTGAATACGCACAGCTATACTCATACGCTA TGGGAATGGCATCAGTCATAGACAAAGGGACCTCAAGGTATCAGTACG CTCGTGACTTCCTAAACCCCAGCTTCTGGAGGCTGGGAGTGGAGTATGC CCAGACTCAAGGAAGCAACATCAACGAAGAGATGGCATCAGAACTGAA ACTCAGCCCAATAGCTAGAAAGGATGCTGACCACTGCCGTCACAAAAGT AGCAACCGGAGCGTCTGATTATTCGGTACCTCAGCATACAGCAGGAGTC CTAACTGGCTTGAATTCAACAGACGGCAACCTTGGGTCTCAGAAGCTGC CCACCTCAATTCAGCAGGATCAGAATGATGATACTGCCATGTTGAACTT CATGAGGGCCGTAGCACAAGGAATGAAGGAGACACCAATTCAGGCTCC TCCCACCCCTGGATTCTGGATCTCAACAGGCCGCGACGACGATGACTCG CGGGATCAAGCAGACTCCTGGGGGCTCTAATGAAATACGGAGGTTGAC TCCAGCCCCAAACGAACCTCTAGCAACTCCTAATCCCTCATCCACCTACA AACTCCACATCTACATGACCAATCCGCTCACACAACACGGCGGAAGAC ACCATCCATCCCCAACTGTCCCAACCCGAAGAACATCCTCAACTTAGCC CGCTAATTTACGAACCATTACAAAAAACTTATCAACAGAAAAAACTAC GGGTAGAACTGTCTGCCACTGCGAGAAAGCAAACGCATCAACGCAGTC AGCACTCATCGCAGCTCTCCATCACACCAATTCTAGCTCAGGCACACGC CTCCAGAGAGAACCATGGCATCTTTCACAGACGACGAGATATCAGATCT GATGGAACAAAGTGGTCTTGTAAATAGATGAGATCATGACATCCCAAGG GATGCCTAAAGAGACCCTAGGGCGAAGTGCAATCCCACCAGGGAAAAAC TCAGGCCCTAACTGATGCCTGGGAGAAACACAACAAGTCACAGAGATC CAATGCGGATCACAGCACCGGATCAAATAACAAAACTGATGTCAACAC ACCCCAACAATGCTGAGCCGCCACAATCCACCGGCGATCCCTCCGCATCT CCAGAAATGGACGGCGACACAACCCCACTCCCAAAGCAGGAAACCGCC GAAAAGCACCCCTGCAAAGAAGGGGCCACTGGAGGGCTGCTGGATATG CTTGACCGGATTGCTGCCAAGCAGGATAGAGCTAAAAAAGGGCTCAAT CCGAGATCACAAGACACGGGCACCCTGCACTCAGGCCAATTCCCTACGC AGACGCAAGACCCGACATCCCGCCGATCAACCAACTCATCGGGACACA GCATGGAGTCCAGAACGCCCCGCCAGCTGCCAATCCCGAGGAGAGACG ACAGCCCGCATCAGGTAAGAAGAGAGAGGAGGAGGGCATCGCAGAGAAC ACAGCATGGTCTGGAATGCAAACGGGATTGTCACCATCAGCTGGTGCAA CCCAGTTTGCTCTCCAGTCACCTACGAACCAAGAGAATTCACATGTTCA TGCGGGAGCTGCCCTACAGAATGCCGACTTTGTGCAGGCTCTCATAGGG ATATTAGAAAGCATTACAGCAGAGAGTGAGTAAAATGGAATATCAGATG GATTTAGTCCTGCGTCACCTGTCTAGTATGCCAGCCATTGCAAATGACA TTCAACAAGTTAAGACCGCTATGGCAGTGCTTGAGGCCAACATTGGGAT GATGAAAATCCTTGACCCTGGATCAGCACATATTTCTTCGCTCAATGAT CTTCGAGCAGTTGCAAGGTATCATCCAGTCCTTGAGCAGGCCCCGGTG ACCCAATAAAACAATTGCTGATGATAAAACCATCACTGTCAATCGGCT CTCCAGCCGGTAACTGATCAGCGCAGCTTGGTAAGAGAACTCACACCC CCTTCCGGTGATTTGAGGCAGAAAAATGCGCAATCAAGGCGTTATTAG CTGCGAGACCACTACATCCATCGGCTGCAAACGAATGTCTGATAGGTT AGATGCAGCCAAGACATGTGAAGAATTGAGGAAGGTGAAGAGACAGAT TCTGAATAACTGACCCAAATAGTGTGGTTTCCGCCAATGATCAAGCGTG ATCCGCCTTGGACAACTTTTTTGGCGATCTTAAGGAGAGACAAATCAAT TTACACCGATCTAAAATATCATCAGACACCCTCAAATCAAGAAAACATA GATGACAGTCTGCTTGACTCATCTCTTGATCTGATGCTATCAATTGCC TAAAATACCACCTGACATAAATACCAGATTATCTCTAGACCTCCTTGGT	10 20 30 40
--	--	---

	TGTAAAGAAAAAAGTAAGTACGGGTAGAAACAGGACTCAACCGACC TACCACCATGGATGCTTCTAGGATGATCAGTCTATATGTAGACCCCACT AGCAGTTCTAGTTCAATACTCGCATTCCCAATAGTCATGGAAGCCACAG GAGACGGACGAAAGCAAATTTACCCCAATATCGCATTGAGAGATTAG ATCACTGGTCAGACAGCAGTCCGAGATGCAGTATTCATCACCACATATGG GTTTATATTTGGATACCCTAAATCACGTGCTGATCGAGGCCAGCTTAAT GAAGAAATTAGGCCTGTGCTGCTCTCTGCTGCAACGCTATGTCTGGGCA GTGTGGCGAATACTGGAGATCAGGTTGCAATTGCTCGGGCATGCTTGTC ACTACAAATATCTTGCAAAAAGAGTGCTACTAGTGAGGAGAAAATGAT ATTTGCAATCACCCAAGCTCCGCAGATTTTACAATCATGTCTGCTGTTT CGCAAAAATTCGTCTCCGTTGGATCAAATAAATGTGTGAAAGCACCTGA AAGAATCGAGGGAGGCCAGCAGTATGACTATAAGGTCAACTTCGTGTCT CTCATATAGTACCAAAAGATGACGTATATAGGGTCCCAAAACCTGTCC TATCAGTCAGCAGTCCCACTCTATTCCGCCTTGCCCTGAGTGTTAACATC GCAATCGACATCAATGCCGACAATCCTTTGTCTAAGACGCTTATTAAGA CCGAAAGCGGCTTTGAAGCAAATTTGTTCTGCATGTGGGTATTCTCTC AAACATTGACAAGCGGGGAAAGAAGGTGACGTTGAGAAGTTAGAGAA GAAAATCCGGCGGATGGAAGTACTGTCAGGATTAAGTGATATGTTTGGT CCGTCCATCATCTGAAGGCCAAAGGGCCGAGGACAAAGTTGATGTCA GCATTCTTTTCTAATACGGGAACAGCGTGTATCCGATCGCACAAGCAT CTCCTCCAGTATCGAAGATCTTGTGGAGCCAAAGCGGACACCTCCAGGA GGTTAAGATACTTGTACAATCGGGAACCTCGAAAATGATTGCATTAACA GCCGATCAAGAAATCACAACAACAAAGCTCGATCAGCACGCCAAGATT CAATCATTTAACCATTCAAAAAGTAAGTTGCATGGCTCACGAATAGCT CAGGTCTTCTTGCCCTTAAAATCAGCCAATGAATATGTGATAGGATATTC AGTGTCTCGAATCATTACCGATCAAAAAACCCATTAAATCATACACCT GATCATTAGACAAGAGGTAATCCAAATAGCATTAAAAAAAATCCCCAA AAGAATTAAACTAAAACACAGCACGGGTAGAAAGTGAGCTGTATATC ACTCAATCCACAATCTACCATAGTGACACAATGGGGTACTTCCACCTAT TACTTATACTAACAGCGATTGCCATATCTGCGCACCTCTGCTATACCACG ACATTGGATGGTAGAAAACCTGCTTGGTGCAGGCATAGTGATAACAGAA GAGAAGCAAGTTAGGGTGTACACAGCTGCGCAATCAGGAACAATTGTC TTAAGGTCTTTCCGTGTGGTCTCCTTAGACAGATACTCGTGCATGGAATC CACTATTGAGTCATATAACAAGACTGTATATAACATACTTGACACCTCTG GGCGATGCAATCCGCCGAATACAGGCAAGTGGTGTATCGGTTGAGCGT ATCCGAGAGGGCCGCATATTTGGTGCCATCCTTGGGGGAGTTGCCTTAG GTGTAGCCACCGCAGCACAGATAACAGCTGCAATTGCTTTGATTGAGGC TAACGAGAACGCAAAAAACATCCTGCGTATTAAAGACAGTATAACTAA GACCAACGAGGCAGTGAGAGATGTAACATAATGGCGTGTGCGAGTTAAC TATCGCTGTAGGTAAATTACAGGACTTCGTCAATAAGGAATTCATAAG ACAACTGAGGCCATTAATTGTGTACAGGCAGCTCAACAATTAGGTGTGG AGCTAAGCCTCTATCTGACCGAGATCACTACAGTCTTCGGACCTCAGAT AACCTCTCCTGCTTTAAGCAAATTGACTATCCAAGCGCTGTATAATTTGG CGGGCGTAAGCTTGGATGTACTACTGGGAAGGCTCGGAGCAGACAATT CACAGTTATCATCTTTGGTTAGTAGTGGTCTTATTACCGGACAGCCCATT CTCTACGACTCGGAATCTCAAATATTGGCACTGCAAGTGTCACTACCCT CCATTAGTGACTTAAGGGGAGTGAGAGCGACATACTTAGACACGTTGGC TGTC AACACTGCAGCAGGACTTG CATCTGCTATGATTCCAAAGGTAGTA	10 20 30 40
--	---	---

	ATCCAATCTAATAATATAGTTGAAGAATTAGATACTACAGCATGTATAG CAGCAGAAGCTGACTTATACTGTACGAGGATTACTACATTCCCCATTGC GTCGGCTGTATCAGCCTGCATTCTTGGGGATGTATCGCAATGCCTTTATT CAAAGACTAATGGCGTCTTAACCACTCCATATGTAGCAGTAAAGGGGA AAATTGTAGCCAATTGTAAGCATGTCACATGTAGGTGTGTAGATCCTAC ATCCATCATATCTCAAAATTACGGTGAAGCAGCGACTCTTATCGATGAT CAGCTATGCAAGGTAATCAACTTAGATGGTGTGTCCATACAGCTGAGCG GCACATTTGAATCGACTTATGTGCGCAACGTCTCGATAAGTGCAAACAA GGTCATTGTCTCAAGCAGTATAGATATATCTAATGAGCTGGAGAATGTT AACAGCTCTTTAAGTTCGGCTCTGGAAAACTGGATGAAAGTGACGCTG CGCTAAGCAAAGTAAATGTTCACTTAACTAGCACCTCAGCTATGGCCAC ATACATTGTTCTAACTGTAATTGCTCTTATCTTGGGGTTTGTGCGCCTAG GATTGGGTTGCTTTGCTATGATAAAAGTAAAGTCTCAAGCAAAGACACT ACTATGGCTTGGTGCACATGCTGACCGATCATATATACTCCAGAGTAAG CCGGCTCAATCGTCCACATAATACAACAACATCAATCCTGACTATCAT ATAATACATGAATCATTCTTCTTCCGATTATAAAAAAATAAGAAACCT AATTAGGCCAATACGGGTAGAACAGGCTTCCACCCCGTATTTCTTCGGC TGTGATCCTGTACCTGAGTTCTTCCCACCAACACCAGGACCTCTCCTAAA TTGCATCACCATGGAATCAGGAATCAGCCAGGCATCTCTTGTCATGAC AACATAGAATTAAGGAATACGTGGCGCACGGCCTTCCGTGTGGTCTCCT TATTACTCGGCTTCACCAGCTTGGTGCTCACTGCTTGCGCTTTACACTTC GCTTTGAATGCCGCTACCCCTGCGGATCTCTCTAGTATCCAGTCGCTGT TGACCAAAGTCATCATGAAATTCTACAAACCTTGAGTCTGATGAGCGAC ATTGGCAATAAGATTTACAAGCAGGTAGCACTAGATAGTCCAGTGGCGC TGCTCAACACTGAATCAACCTTAATGAGCGCAATTACATCACTATCTTA TCAGATTAACAATGCAGCGAATAACTCAGGTTGTGGCGCCCCTGTGCAT GATAAGGATTTTATCAATGGAGTGGCAAAGGAATTATTTGTAGGGTCTC AATACAATGCCTCGAACTATCGACCCTCCAGGTTCTTGAGCATCTAAA TTTCATCCCCGCCCCTACTACGGGAAAAGGTTGCACCAGAATTCCGTCC TTTGATCTAGCTGCAACACATTGGTGTTATACTCACAATGTGATTCTTAA TGGTTGTAATGATCATGCTCAATCTTATCAATACATATCCCTCGGGATAC TCAAGGTGTCAGCCACGGGAAACGTGTTCTTATCTACTCTCAGATCTAT CAACCTGGATGATGATGAAAACCGGAAATCATGTAGCATATCAGCAAC GCCACTAGGGTGTGACTTACTTTGTGCTAAAGTCACTGAGAGAGAAGAG GCAGATTACAATTCAGATGCAGCGACGAGATTAGTTCATGGCAGGTTAG GTTTTGATGGGGTATACCATGAGCAGGCCCTGCCTGTAGAATCATTGTT CAGTGA CTGGGTGCAA ACTATCCGT CAGTCGGCGGAGGCAGTTACTTT GATAATAGGGTATGGTTTGGCGTGTATGGGGGGATCAGACCTGGCTCTC AGACTGATCTGCTCCAGTCTGAGAAGTACGCGATATATCGTAGGTACAA TAATACCTGCCCTGATAATAATCCCACCCAGATTGAGCGGGCCAAATCA TCTTATCGTCCGCAGCGGTTTGGCCAGCGGCTTGTACAACAAGCAATTC TATCAATTAGAGTGGAGCCATCTTTGGGTAATGATCCTAAACTATCTGT GTTAGATAATACAGTCGTGTTGATGGGGGCGGAAGCAAGGATAATGAC ATTTGGCCACGTGGCATTAAATGTATCAAAGAGGGTCATCATATTTTCCTT CTGCACTATTATAACCTCTCAGTTTAACAAATGGTAGTGCAGCAGCATC CAAGCCTTTCATATTCGAGCAATATAACAAGGCCAGGTAGCCCACCTTGT CAGGCCACTGCAAGATGTCCAAATTCATGTGTTACTGGTGTCTACACAG ACGCATACCCGTTATTTTGGTCTGAAGATCATAAAGTGAATGGTGTATA	10 20 30 40
--	---	---

	TGGTATGATGTTAGATGACATCACATCACGGTTAAACCCGGTAGCAGCT ATATTTGATAGGTATGGTAGGAGTAGAGTGACTAGGGTTAGCAGTAGCA GCACGAAGGCAGCTTACACTACAAATACATGCTTTAAGGTTGTCAAAAC AAAGAGAGTATACTGCTTGAGCATTGCCGAGATAGAGAATACACTGTTT GGAGAATTCAGAATAACCCCTTTACTCTCCGAGATAATATTTGACCCAA ACCTTGAACCCTCAGACACGAGCCGTAACCTGAGGAAAATCCGTTCTGGC AGACAGTGGTTGGATAGACCTTGCGTCGATAGCCCTCACTGTTGGCACT GCGTCGTCCTATATTCAAACACCACATTAGCGGAGTATACAGATAGTC GGCCATGATGAATCAAATGTCATGCGATTTGAGCATAACCGAAGCAGA ATCAGGATATACCCGGCTCTACCATATCAGGGAGAACAGCTGGTAAGCT GTAATCCTCAATAATCCTAAAACTGCAGGTAATACAAAAGGATCAGCC TATAGGGAGCTTCAACAATCGTTAGAAAAAACGGGTAGAACATGGAT AATCCAGGACAATCTCGCCCTGATCATCAAGTGATTCTACCCGAAGCGC ATCTTCTCACCAGATCGTAAGGCATAAGTTATATTATTTCTGGAGACTA ACAGGAGTACCACTACCCCACTCAGCAGAATTTGATACGCTAGTCTAT CCAGACCATGGAACAAAATATTGCAGAGCAACTCGCCAGAAGTACTGA GGATGAAGCGGCTAGGTGCGAACGTCCACGCGACTCTAGATCACTCTCG ACCAATAAAGGCTTTGATCCACCCGGAGACTTTAGCATGGCTAACTGAT CTGTCTATAGGGGTATCTATCTCTAGATTTAGAGGAATAGAAAAGAAAG TATCTCGCCTGCTCCATGACAATAGAGAGAAATTTTGTACACTTGTCTT CAGATTCATGAAGGATTGTTTCGGTGGTGTAGGAGGGGTTTCGGAATAATC TGTCACCAGAGTTTGAAAGTTTGCTCAATGGAACCTTCTGGTTTGG CGGGAAATATTCAAACACAAAATTCACCTGGCTTCACATTAAACAATTG CAGAGACATCTTATACTCACAGCGCGTATGAGATCTGGGCAGCAACTTT ACATCCAATTAAGCATACAAGGGGTATGTCCATATAACTCCAGAGTT AACTATGATTACATGCAACGGAAAAACCTTGTTACAGCACTTACACCT GAGATGGTCTTAATGTATAGTGACATGCTAGAAGGAAGAGATATGGTC ATAAGTGTTGCACAGCTTGTGAATGGCCTGAATGTCCTAGCAGATAGGA TTGAGTGTCTTCTTGACTTGATTGACCAATTGGCGTGCTTGATAAAGGAT GCTATATATGAAATAATTGGGATTTTGGAGGGTTTAGCTTATGCAGCAG TCCAGCTGCTGGAGCCGTCCGAAAAATTCGCAGGGGATTTCTTTGAATT CAATCTCAGAGAGATAGCTGCCATATTGCGAGAACACATAGACCCTGTG TTAGCTAACAGGGTACTTGAGTCTATTACCTGGATTTACAGTGGTCTGA CAGACAACCAAGCAGCAGAGATGCTCTGTATCCTCCGCTTGTTGGGGCCA CCCTACATTAGAGTCCAGAACAGCTGCAGCTGCAGTGCGAAAGCAAAT GTGCGCGCCAAAACCTCATTGACTTCGACATGATCCAACAAGTATTGGCT TTCTTTAAAGGGACAATCATCAATGGATATAGAAGACAAAACCTCAGGA GTCTGGCCAAGAGTTAAAAAGGATACTATCTATGGATCAACACTCCAAC AGTTGCATGCTGACTATGCAGAGATATCACACGAATTAATGCTGAAAGA ATACAAGCGTCTAGCAATGCTTGAGTTTGAGAAGTGTATTGACATAGAC CCAGTATCCAATTTAAGCATGTTCTTGAAGGACAAGGCTATAGCACACA CGCGACCAAATTGGCTGGCATCTTTTAAAAGAACTTTGTTATCCGATAG ACAGCAGCTCTTAGCAAAGGATGCAACTTCGACCAATCGTCTGCTGATA GAATTCCTAGAATCTAGCAACTTTGACCCATATCAGGAGATGACCTATT TGACAAGTCTTGAATTTCTTAGAGATAATGACGTGGCAGTATCATATTC GTAAAGGAGAAAGAAGTTAAGCCCAATGGTAGAATCTTCGCAAAGCT TACCAAACGACTCAGAAATTGTCAGGTGATGGCAGAGAATATCCTAGC AGACGAAATTGCACCTTTTTTCCAAGGGAATGGAGTCATTCAAAGCAGC	10 20 30 40
--	---	---

	ATCTCTCTGACGAAAAGTATGTTAGCAATGAGTCAACTGTCATTTAATT GCAACAGATTCTCGATCGGAAACCGCAGAGAAGGGATCAAAGAGAATA GGACACGACACCGTGAACGAAAGCGAAGAAGGCGAGTAGCTACATATA TCACAACCTGACCTGCAGAAAGTACTGTCTCAATTGGAGGTATCAGACCAT CAAGCCTTTTGGCCATGCGATTAATCAGCTGACAGGGCTTGATTTGTTTT TTGAGTGGATCCACCTTCGTCTAATGGATACCACTATGTTTCGTTGGAGAT CCATACAACCCACCCTCTGATCCAACAATTGAAAACCTGGATGATGCAC CCAATGATGATATCTTTATTGTAAGCGGAAGAGGAGGGATCGAGGGATT ATGTCAAAAAGCTTTGGACTACCATATCAATATCCGCAATACAATTAGCA GCCACCCGGTCAAAGTGTAGGGTAGCCTGTATGGTGCAAGGTGACAATC AGGTGATCGCAGTGACCCGAGAAGTAAATCCAGATGACTCAGAAGATG CGGTCTTAGATGAATTACATAAGGCCAGCGACAGATTCTTTGAGGAACT CACTCACGTGAATCATCTGATCGGACATAACCTGAAAGATAGAGAGAC CATACGCTCAGATACTTGTTTTATCTATAGCAAGCGAGTATTCAAGGAT GGTAAGATACTTTCTCAGGCCCTCAAGAATGCTGCAAAGCTCGTCTTAA TATCTGGGGAGATTGGGGAGAACACTCCTATGTCATGCGGGAATATTGC TTCTACAGTGTCTCGTCTGTGTGAAAATGGGCTGCCCAAAGATGCCTGC TATATGATCAATTATATATTAACCTGTATACAATTTTTCTTTGACAATGA GTTTTCCATTGTCCCCGCTTCTCAGCGTGGATCCACAGTTGAATGGGTGG ATAACCTTTCATTTGTACACGCGTATGCACTGTGGCCAGGCCAATTTGG AGGATTGAACAACCTTACAATATTCTAGATTGTTTACTCGCAATATCGGG GACCCATGCACTACTGCACTTGCAGAGATTAAGAGATTAGAGAGAGCTC AACTAATACCAGGGAAGCTAATCAAGAACCTTGCTTGCTAGGAAGCCAA GCAATGGAACATGGGCGTCTCTTTGTAATGATCCTTATTCCTCAATATT GAAACAGCACCAAGCCCAAATCTCATCCTCAAGAAACATACTCAGAGA GTACTATTTGAATCCTGCACCAATCCCCTATTACAAGGGGTTTATAGTG AAGAAAATGATACGGAAGAAGCAGAATTAGCAGAATTCTTGCTCAATC AAGAAGCTATACATCCGCGCGTGGCACACGTTATAATGGAGGCCAGCG CAGTCGGTAGAAAAGAAGCAAATTCAGGGACTAATCGATACAATAACA CCATCATAAAGATTGCACTTGGGCGGCGTCTCTTGGTGCAAGGAGGTT AAGGAAGATAAACAGTTATTCTTCTATGCACATGTTGATCTTCCTGGAT GATATATTCCTACCTAACCATCCTCCATCTCCCTTCGTCTCCTCAGTGAT GTGTTCTGTTGCCCTAGCGGATTACCTACGTCAGATTACCTGGTTGCCTC TGACAAATGGTAGGAAGATATTAGGTGTAAATAATCCAGATACCCTTGA GTTAGTATCAGGATCGATGCTGAATCTAAACGGATATTGTGACTTATGT AATAGTGGAGATAACCAATTTACGTGGTTCCATCTCCCAGCAGATATAG AGCTAGCGGACAGTTCATCATCCAACCCTCCAATGCGTATACCTTATGT GGGATCCAAGACCCAGGAAAGGAGAAATGCATCAATGGCCAAGATTAG CAACATGTCCCCTCATATGAAGGCAGCATTGAGATTGGCGTCTGTGAAG GTAAGGGCTTACGGTGATAATGAGCATAATTGGCAAGTTGCATGGCAGC TAGCAAATACTCGATGTGCGATATCCCTTGAACATCTAAAACCTTCTAGC CCCTCTACCAACTGCAGGGAACCTTCAGCATCGATTGGATGATAGCATA ACCCAGATGACCTTTACTCCCGCTTCTCTCTATCGGGTGGCACCTTATAT CCACATCTCCAATGACTCACAAAGAATGTTTTCTGATGAGGGGGTTAAG GAGAGCAACATCATCTATCAGCAGATAATGTTATTGGGTCTATCAGCTA TCGAATCATTGTTCCCTTGACCACTAATCATGTATATGAAGAAGTGAC ACTACACCTTCATACTCAATTCAGCTGCTGCCTGAGAGAGGCGGCCCTT GCGGTCCCATTTGAGCTCCAGGGCAAAGTACCTAGGATTCGTGCTGCTG	10 20 30 40
--	---	---

	AGGGGAACCAATTTCGTGTATGACTCATCCCCACTTTTGGAACTGAGGC TCTTCAACTCGATGTGGCTACTTTCAAGAACTATGAGTTGGACTTAGAC CATTATTCAACGATAGACTTGATGCATGTACTTGAGGTTACGTGTGGAA AGCTAATAGGTCAGTCGGTGATTTTCATACAATGAGGACACTTCTATAAA GAATGATGCAATTATTGTATACGATAATACCCGGAATTGGATCAGTGAG GCCCCAAAATTGTGACCTGGTGAAGTTATTTGAGTATGCTGCACTAGAAA TCTTGCTGGACTGCGCATTCCAAATGTATTATCTAAGGGTTCGCGGATA CAAGAACATCCTAATATACATGGCAGACCTAATTCGTAATATGCCCGGT ATATTGCTCTCTAATATTGCTGCCACAATCTCCCATCCCATTATCCATAC TAGACTATACAATGCAGGGTTGCTGGATCATGGGAGTGCGCACCAACTT GCAAGCATTGATTTTATTGAATTATCAGCTAATTTATTGGTAACATGTAT AGCTCGTGTATGTACTACACTTCTATCCGGTGAAACCCTGATGCTTGCAT TTCCATCCGTTCTAGACGAGAAATTTGACGGAGAAAAATGTTTCTTCTAATC GCTCGATACTGCTCTTTGTAGCGTTGTTGTACTCATCTAAGGTTCTAT ACCAAATATTAGGGGCCTGACTGCCGAAGATAAGTGCCGGATGCTCAC AAATCATCTCATGAACCTTCCATCTGAATTTGGGCTGACCGAAAAATCAG GTACGAAATGTACTGCAACCAGCACTGACAACTTTCCAGCAAACCTCT ATTATATGTCAAGAAAGAGTCTTAATATCATCAGAGAGAGGGAGATAA AGATGCTATTATTCAAATGTTGTTCCCTGCCGGGGATGAAGCTACAAGC ACGGTGGCAGTTAATTTGGGATACGAAAGTAAATGACCCCATTGTTAAG TGCGGACGCATTGAATTCTTATGCGAGCTCGATCTCTCTGGTCAGGCAA GGTTTGGAGTCATACTGGATGAATGCATCTCTGATGTTGATAAAAACGG ACAGGGCATCCTCGACTTTGTCCCAATGACTCGATACCTATTACGGGGT GTAGGCCAGGCATCCTCATCATGGTATAAAGCTGCCAATTTATTGTCAC TTCCTGAAGTGCGCCAGGCACGTTTCGGTAACCTATTGTACTTAGCAGA AGGTAGCGGTGCAATAATGAGTCTGTTAGAGCTCCACGTACCACATGAG AAGATTTACTACAATACTCTCTTTTATAACGAGATGAACCCCCCGCAA GACATTTTCGGCCCAACGCCAACTCAATTCCTTGCATCGGTGTTTACAA GAACCTTCAGGCAGGTATAGTCTGCAAAGATGGGTATGTTTCAGGAGTTC TGCCCTTTATGGAGAGACGTTGCCGATGAAAGTGATCTTGCTTCAGATA GGTGTGTCTCATTATTACATCAGAGGTGCCTGGAGGCACTGTATCTCT ACTCCATTGTGACATAGAAACAACCCTGGAACCAAGCTGGGCTTACTTG GAGCAATTAGCCACTAATATCTCTCTAATCGGGATGCACGTCTGCGAG AGAATGGAGTGTTTCATCATCAAAGTACTATACACCCAGAGTTTCTTTTT CATCTATTGCTGGCAATCTTAGCTCCTTGTAGTAAAAGGATACGGATCA TATCCAATGGATACTCAGTACGGGGAGATTTTGAGTGCTACCTAGTCGC GACAATCAGTTATACAGGGGGGCATGTCTTCATGCAAGAGGTGATCCGC TCTGCCAAGGCGTTAGTTAGAGGGGGCGGTAGTATCATGACAAAACAA GATGAACAACAATTGAATCTTGCTTTCCAGAGGCAGCTCAACAGGATTC GTGGGATACTGGGACAGAGGATATCGATAATGATACGCTACTTGCAGC ATACTATTGATATGGCATTGATTGAAGCGGGAGGCCAACCTGTAAGACC GAGCAATGTTGGAATCAACAAGGCACTCGACTTAGGAGATGAGACATA TGAGGAAATCATGATACAGCATATTGACACAACACTTAAGACAGCAAT CTTCCTAGAACAAGAAGAAGAACTGGCAGACACAGTCTTTGTGTTAACA CCTTATAACCTAACGGCAAGAGGAAAATGTAATACAGTACTTATTGCAT GCACTAAACATCTATTTGAAACAACATATTACAGACTACACGAGACGA CATGGATAAGATAGAGAAATTGTTGTCCTTATCTTACAAGGTCATATC TCGCTTCAGGATCTCCTGCCACTCAAGTCATATCTTAAACGTAGCAATTG	10 20 30 40
--	--	---

	TCCCAAGTACCTCCTCGATTCACTAGGACGTATCAGGCTAAAAGAGGTA TTTGAACACTCATCCCGCATGGTACTAACCAGACCGATGCAAAAGATGT ATCTCAAATGTCTCGGAAATGCTATTAAGGGATACCTTGCAGTGATGC ATCTCATTGCAATTGAATCATGACGCAATCTCTTTTATACATCATACTCG TAATCAATCATAGTTACCATCATTTTTTAAGAAAAACAGTAACGATTTAT GGTGTCACGTATGTTGCCAAATCTTTGTTTGGT	
ニューカッスル 病ウイルス 株 LaSota, 5408- 5409-5410 ヌクレオチド に修飾を有し、 L289A 置換 をもたらす 完全 ゲノム	ACCAAACAGAGAATCCGTGAGTTACGATAAAAAGGCGAAAGAGCAATTG AAGTCACACGGGTAGAAAGGTGTGAATCTCGAGTGCGAGCCCGAAGCAC AAACTCGAGAAAGCCTTCTGCCAACATGTCCCTCCGTATTTGATGAGTAC GAACAGCTCCTCGCGGCTCAGACTCGCCCCAACGGAGCTCATGGAGGG GGAGAAAAAGGGAGTACCTTAAAAGTAGACGTCCCGGTATTCACCTCTTA ACAGTGATGACCCAGAAGATAGATGGAGCTTTGTGGTATTCTGCCTCCG GATTGCTGTTAGCGAAGATGCCAACAAACCACTCAGGCAAGGTGCTCTC ATATCTCTTTTATGCTCCCACTCACAGGTAATGAGGAACCATGTTGCCCT TGCAGGGAAACAGAATGAAGCCACATTGGCCGTGCTTGAGATTGATGG CTTTGCCAACGGCACGCCCCAGTTCAATAATAGGAGTGGAAGTGTCTGAA GAGAGAGCACAGAGATTTGCGATGATAGCAGGATCTCTCCCTCGGGCAT GCAGCAACGGAACCCCGTTCGTACAGCCGGGGCCGAAGATGATGCAC CAGAAGACATCACCGATACCTGGAGAGGATCCTCTCTATCCAGGCTCA AGTATGGGTCACAGTAGCAAAAGCCATTACTGCGTATGAGACTGCAGAT GAGTCGGAACAAGGCGAATCAATAAGTATATGCAGCAAGGCAGGGTC CAAAAGAAATACATCCTCTACCCCGTATGCAGGAGCACAAATCCAATCA CGATCAGACAGTCTCTTGCACTCCGCATCTTTTTGGTTAGCGAGCTCAA GAGAGGCCGCAACACGGCAGGTGGTACCTCTACTTATTATAACCTGGTA GGGGACGTAGACTCATACATCAGGAATACCGGGCTTACTGCATTCTTCT TGACACTCAAGTACGGAATCAACACCAAGACATCAGCCCTTGCACTTAG TAGCCTCTCAGGCGACATCCAGAAGATGAAGCAGCTCATGCGTTTGTAT CGGATGAAAGGAGATAATGCGCCGTACATGACATTACTTGGTGATAGTG ACCAGATGAGCTTTGCGCCTGCCGAGTATGCACAACCTTACTCCTTTGCC ATGGGTATGGCATCAGTCCTAGATAAAGGTACTGGGAAATACCAATTTG CCAGGGACTTTATGAGCACATCATTCTGGGAGACTTGGAGTAGAGTACGC TCAGGCTCAGGGAAGTAGCATTAACGAGGATATGGCTGCCGAGCTAAA GCTAACCCAGCAGCAAGGAGGGGCTGGCAGTCTGCTGCCAACCGGT CTCCGAGGAGACCGACGATAGACATGCCTACTCAACAAGTCGGAGT CCTCACTGGGCTTAGCGAGGGGGGGTCCCAAGCTCTACAAGGCGGATC GAATAGATCGCAAGGGCAACCAGAAGCCGGGGATGGGGAGACCCAATT CCTGGATCGGATGAGAGCGGTAGCAAAATAGCATGAGGGAGGCGCCAAA CTCTGCACAGGGCACTCCCCAATCGGGGCTCCCCCAACTCCTGGGCCA TCCCAAGATAACGACACCGACTGGGGGTATTGATGGACAAAACCCAGC CTGCTTCCACAAAAACATCCCAATGCCCTCACCCGTAGTCGACCCCTCG ATTTGCGGCTCTATATGACCACACCCTCAAACAAACATCCCCCTCTTTCC TCCCTCCCCCTGCTGTACAACCTCCGCACGCCCTAGATACCACAGGCACA ATGCGGCTCACTAACAATCAAAACAGAGCCGAGGGAATTAGAAAAAAG TACGGGTAGAAGAGGGATATTAGAGATCAGGGCAAGTCTCCCGAGTC TCTGCTCTCTCTCTACCTGATAGACCAGGACAAACATGGCCACCTTTAC AGATGCAGAGATCGACGAGCTATTTGAGACAAGTGGAACCTGTCATTGA CAACATAATTACAGCCCAGGGTAAACCAGCAGAGACTGTTGGAAGGAG TGCAATCCCACAAGGCAAGACCAAGGTGCTGAGCGCAGCATGGGAGAA GCATGGGAGCATCCAGCCACCGGCCAGTCAAGACAACCCCGATCGACA GGACAGATCTGACAAACAACCATCCACACCCGAGCAAACGACCCCGCA TGACAGCCCCCGGCCACATCCGCCGACCAGCCCCCAACCCAGGCCACA GCAAGCGCTCGACACACAGCTCAGGACCGGACCAAGCAACTCTCTG CTGTTGATGCTTGACAAGCTCAGCAATAAATCGTCCAATGCTAAAAAGG GCCCATGGTTCGAGCCCCCAAGAGGGGAATCACCAACGTCCGACTCAAC	配列 番号: 13

	AGCAGGGGAGTCAACCCAGTCGCGGAAACAGTCAGGAAAGACCGCAGA ACCAAGTCAAGGCCGCCCTTGAAAACCAAGGCACAGACGTGAACACAG CATATCATGGACAATGGGAGGAGTCACAACATATCAGCTGGTGAACCCC TCATGCTCTCCGATCAAGGCAGAGCCAAGACAATACCCTTGTATCTGCG GATCATGTCCAGCCACCTGTAGACTTTGTGCAAGCGATGATGTCTATGA TGGAGGCGATATCACAGAGAGTAAGTAAGGTGCGACTATCAGCTAGATC TTGTCTTGAAACAGACATCCTCCATCCCTATGATGCGGTCCGAAATCCA ACAGCTGAAAACATCTGTTGCAGTCATGGAAGCCAACTTGGAATGATG AAGATTCTGGATCCCGTTGTGCCAACATTTTCATCTCTGAGTGATCTACG GGCAGTTGCCCCGATCTCACCCGGTTTTAGTTTCAGGCCCTGGAGACCCC TCTCCCTATGTGACACAAGGAGGCGAAATGGCACTTAATAAACTTTTCGC AACCAGTGCCACATCCATCTGAATTGATTAAACCCGCCACTGCATGCGG GCCTGATATAGGAGTGGAAGAGGACACTGTCCGTGCATTGATCATGTCA CGCCAATGCACCCGAGTTCTTCAGCCAAGCTCCTAAGCAAGTTAGATG CAGCCGGGTGCGATCGAGGAAATCAGGAAAATCAAGCGCCTTGCTCTAA ATGGCTAATTACTACTGCCACACGTAGCGGGTCCCTGTCCACTCGGCAT CACACGGAATCTGCACCGAGTTCCCCCCCCGAGACCCAAGGTCCAACCTC TCCAAGCGGCAATCCTCTCTCGCTTCCTCAGCCCCACTGAATGATCGCGT AACCCTAATTAATCTAGCTACATTTAAGATTAAGAAAAAATACGGGTAG AATTGGAGTGCCCCAATTGTGCCAAGATGGACTCATCTAGGACAATTGG GCTGTACTTTGATTCTGCCATTCTTCTAGCAACCTGTTAGCATTTCGGA TCGTCCTACAAGACACAGGAGATGGGAAGAAGCAAATCGCCCCGCAAT ATAGGATCCAGCGCCTTGACTTGTGGACTGATAGTAAGGAGGACTCAGT ATTCATCACACCTATGGATTTCATCTTTCAAGTTGGGAATGAAGAAGCC ACTGTGCGCATGATCGATGATAAACCCAAGCGCGAGTTACTTTCCGCTG CGATGCTCTGCCTAGGAAGCGTCCCAAATACCGGAGACCTTATTGAGCT GGCAAGGGCCTGTCTCACTATGATAGTCACATGCAAGAAGAGTGCAACT AATACTGAGAGAATGGTTTTCTCAGTAGTGAGGCACCCCAAGTGCTGC AAAGCTGTAGGGTTGTGGCAAACAAATACTCATCAGTGAATGCAGTCA AGCACGTGAAAGCGCCAGAGAAGATTCCCGGGAGTGGAACCCTAGAAT ACAAGGTGAACTTTGTCTCCTTGACTGTGGTACCGAAGAAGGATGTCTA CAAGATCCCTGCTGCAGTATTGAAGGTTTCTGGCTCGAGTCTGTACAAT CTTGCGCTCAATGTCACTATTAATGTGGAGGTAGACCCGAGGAGTCCTT TGGTTAAATCTCTGTCTAAGTCTGACAGCGGATACTATGCTAACCTCTTC TTGCATATTGGACTTATGACCACCGTAGATAGGAAGGGGAAGAAAGTG ACATTTGACAAGCTGGAAGAAAGAAATAAGGAGCCTTGATCTATCTGTG GGCTCAGTGATGTGCTCGGGCCTTCCGTGTTGGTAAAAGCAAGAGGTGC ACGGACTAAGCTTTTGGCACCTTTCTTCTCTAGCAGTGGGACAGCCTGCT ATCCCATAGCAAATGCTTCTCCTCAGGTGGCCAAGATACTCTGGAGTCA AACCGCGTGCCTGCGGAGCGTTAAAATCATTATCCAAGCAGGTACCCAA CGCGCTGTGCGAGTGACCGCCGACACGAGGTTACCTCTACTAAGCTGG AGAAGGGGCACACCCTTGCCAAATACAATCCTTTTAAGAAATAAGCTGC GTCTCTGAGATTGCGCTCCGCCACTCACCCAGATCATCATGACACAAA AAACTAATCTGTCTTGATTATTTACAGTTAGTTTACCTGTCTATCAAGTT AGAAAAAACACGGGTAGAAGATTCTGGATCCCGGTTGGCGCCCTCCAG GTGCAAGATGGGCTCCAGACCTTCTACCAAGAACCCAGCACCTATGATG CTGACTATCCGGGTGCGCTGGTACTGAGTTGCATCTGTCCGGCAAACCT CCATTGATGGCAGGCCTCTTGCAGCTGCAGGAATTGTGGTTACAGGAGA CAAAGCCGTCAACATATACACCTCATCCCAGACAGGATCAATCATAGTT AAGCTCCTCCCGAATCTGCCAAGGATAAGGAGGCATGTGCGAAAGCC CCCTTGGATGCATACAACAGGACATTGACCACTTTGCTCACCCCTTG GTGACTCTATCCGTAGGATACAAGAGTCTGTGACTACATCTGGAGGGGG GAGACAGGGGCGCCTTATAGGTGCCATTATTGGCGGTGTGGCTCTTGGG GTTGCAACTGCCGCACAAATAACAGCGGCCGCGAGCTCTGATACAAGCC AAACAAAATGCTGCCAACATCCTCCGACTTAAAGAGAGCATTGCCGCA ACCAATGAGGCTGTGCATGAGGTCAGTACGGATTATCGCAACTAGCAG	10 20 30 40
--	---	---

	TGGCAGTTGGGAAGATGCAGCAGTTTGTTAATGACCAATTTAATAAAAC AGCTCAGGAATTAGACTGCATCAAAATTGCACAGCAAGTTGGTGTAGA GCTCAACCTGTACCTAACCGAATTGACTACAGTATTCGGACCACAAATC ACTTCACCCGCTTTAAACAAGCTGACTATTCAGGCACCTTACAATCTAG CTGGTGGAATATGGATTACTTATTGACTAAGTTAGGTGTAGGGAACAA TCAACTCAGCTCATTAATCGGTAGCGGCTTAATCACCGGTAACCCTATT CTATACGACTCACAGACTCAACTCTTGGGTATACAGGTAAGTGCCTT CAGTCGGGAACCTAAATAATATGCGTGCCACCTACTTGGAAACCTTATC CGTAAGCACAACCAGGGGATTTGCCTCGGCACTTGTCCCAAAAGTGGTG ACACAGGTCGGTTCTGTGATAGAAGAACTTGACACCTCATACTGTATAG AAACTGACTTAGATTTATATTGTACAAGAATAGTAACGTTCCCTATGTC CCCTGGTATTTATTCCTGCTTGAGCGGCAATACGTCGGCCTGTATGTACT CAAAGACCGAAGGCGCACTTACTACACCATACATGACTATCAAAGGTTTC AGTCATCGCCAACTGCAAGATGACAACATGTAGATGTGTAAACCCCCCG GGTATCATATCGCAAACTATGGAGAAGCCGTGTCTCTAATAGATAAAC AATCATGCAATGTTTTATCCTTAGGCGGGATAACTTTAAGGCTCAGTGG GGAATTCGATGTAAGTTATCAGAAGAATATCTCAATACAAGATTCTCAA GTAATAATAACAGGCAATCTTGATATCTCAACTGAGCTTGGGAATGTCA ACAACCTCGATCAGTAATGCTTTGAATAAGTTAGAGGAAAGCAACAGAA AACTAGACAAAGTCAATGTCAAAGTACTAGCACATCTGCCCTCATTAC CTATATCGTTTTGACTATCATATCTTGTTTTTGGTATACTTAGCCTGAT TCTAGCATGCTACCTAATGTACAAGCAAAAGGCGCAACAAAAGACCTT ATTATGGCTTGGGAATAATACTCTAGATCAGATGAGAGCCACTACAAAA ATGTGAACACAGATGAGGAACGAAGGTTTCCCTAATAGTAATTTGTGTG AAAGTTCTGGTAGTCTGTCTAGTTTCAAGAGTTAAGAAAAAACTACCGGT TGTAAGATGACCAAGGACGATATACGGGTAGAACGGTAAGAGAGGCCG CCCCTCAATTGCGAGCCAGGCTTCAACACCTCCGTTCTACCGCTTACCG ACAACAGTCCCTCAATCATGGACCGCGCCGTTAGCCAAGTTGCGTTAGAG AATGATGAAAGAGAGGCAAAAAATACATGGCGCTTGATATTCGGGATT GCAATCTTATTCTTAACAGTAGTGACCTTGGCTATATCTGTAGCTCCCT TTTATATAGCATGGGGGCTAGCACACCTAGCGATCTTGTAGGCATACCG ACTAGGATTTCCAGGGCAGAAGAAAAGATTACATCTACACTTGGTTCCA ATCAAGATGTAGTAGATAGGATATATAAGCAAGTGGCCCTTGAGTCTCC GTTGGCATTGTTAAAAACTGAGACCACAATTATGAACGCAATAACATCT CTCTCTTATCAGATTAATGGAGCTGCAACAACAGTGGGTGGGGGGCAC CTATCCATGACCCAGATTATATAGGGGGGATAGGCAAAGAACTCATTGT AGATGATGCTAGTGATGTACATCATTCTATCCCTCTGCATTTCAAGAAC ATCTGAATTTTATCCCGGCGCCTACTACAGGATCAGGTTGCACTCGAAT ACCCTCATTTGACATGAGTGCTACCCATTACTGCTACACCCATAATGTA ATATTGTCTGGATGCAGAGATCACTCACATTCATATCAGTATTTAGCACT TGGTGTGCTCCGGACATCTGCAACAGGGAGGGTATTCTTTTCTACTCTGC GTTCCATCAACCTGGACGACACCCAAAATCGGAAGTCTTGCAAGTGTGAG TGCAACTCCCCTGGGTTGTGATATGCTGTGCTCGAAAGTCACGGAGACA GAGGAAGAAGATTATAACTCAGCTGTCCCTACGCGGATGGTACATGGG AGGTTAGGGTTCGACGGCCAGTACCACGAAAAGGACCTAGATGTCACA ACATTATTCGGGGACTGGGTGGCCAACTACCCAGGAGTAGGGGGTGGA TCTTTTATTGACAGCCGCGTATGGTTCTCAGTCTACGGAGGGTTAAAAC CCAATTCACCCAGTGACACTGTACAGGAAGGGAAATATGTGATATACA AGCGATACAATGACACATGCCAGATGAGCAAGACTACCAGATTCGAA TGGCCAAGTCTTCGTATAAGCCTGGACGGTTTGGTGGGAAACGCATACA GCAGGCTATCTTATCTATCAAGGTGTCAACATCCTTAGGCGAAGACCCG GTAATCTCACAGTAGGGACATCTCATTCTTGTATCAACGAGGGTCAT CATAATTCTCTCCCGCGTTATTATATCTATGACAGTCAGCAACAAAAAC AGCCACTCTTCATAGTCCTTATACATTCAATGCCTTCACTCGGCCAGGTA GTATCCCTTGCCAGGCTTCAGCAAGATGCCCCAACCCGTGTGTTACTGG	10 20 30 40
--	--	---

	AGTCTATACAGATCCATATCCCCTAATCTTCTATAGAAACCACACCTTGC GAGGGGTATTTCGGGACAATGCTTGATGGTGTACAAGCAAGACTTAACCC TGCCTCTGCAGTATTTCGATAGCACATCCCGCAGTCGCATTACTCGAGTG AGTTCAAGCAGTACCAAAGCAGCATAACAACATCAACTTGTTTTAAAG TGGTCAAGACTAATAAGACCTATTGTCTCAGCATTGCTGAAATATCTAA TACTCTCTTCGGAGAATTCAGAATCGTCCCGTTACTAGTTGAGATCCTCA AAGATGACGGGGTTAGAGAAGCCAGGTCTGGCTAGTTGAGTCAATTAT AAAGGAGTTGGAAAGATGGCATTGTATCACCTATCTTCCACGACATCAA GAATCAAACCGAATGCCGGCGCGTGCTCGAATTCATGTTGCCAGTTGA CCACAATCAGCCAGTGCTCATGCGATCAGATTAAGCCTTGTCATAGTC TCTTGATTAAGAAAAAATGTAAGTGGCAATGAGATACAAGGCAAAACA GCTCATGGTAAATAATACGGGTAGGACATGGCGAGCTCCGGTCTTGAA AGGGCAGAGCATCAGATTATCCTACCAGAGTCACACCTGTCTTCACCAT TGGTCAAGCACAACTACTCTATTACTGGAAATTAAGTGGGCTACCGCT TCCTGATGAATGTGACTTCGACCACCTCATTCTCAGTCGACAATGGAAA AAAATACTTGAATCGGCCTCTCCTGATACTGAGAGAATGATAAACTCG GAAGGGCAGTACACCAAACCTCTTAACCACAATTCCAGAATAACCGGAG TGCTCCACCCCAGGTGTTTAGAAGAACTGGCTAATATTGAGGTCCCAGA TTCAACCAACAAATTTTCGGAAGATTGAGAAGAAGATCCAAATTCACAA CACGAGATATGGAGAAGTGTTCACAAGGCTGTGTACGCATATAGAGAA GAAACTGCTGGGGTCTATCTTGGTCTAACAATGTCCCCCGGTGAGAGG TTCAGCAGCATTCTGACGGATCCGGCATTCTGGTTTCACTCAAATGGT CCACAGCCAAGTTTGCATGGCTCCATATAAAACAGATCCAGAGGCATCT GATGGTGGCAGCTAGGACAAGGTCTGCGGCCAACAAATTTGGTGATGCT AACCCATAAGGTAGGCCAAGTCTTTGTCACTCCTGAACCTGTGCTTGTG ACGCATACGAATGAGAACAAGTTCACATGTCTTACCCAGGAACCTGTAT TGATGTATGCAGATATGATGGAGGGCAGAGATATGGTCAACATAATATC AACCACGGCGGTGCATCTCAGAAGCTTATCAGAGAAAATTGATGACATT TTGCGGTTAATAGACGCTCTGGCAAAGACTTGGGTAAATCAAGTCTACG ATGTTGTATCACTAATGGAGGGATTTGCATACGGAGCTGTCCAGCTACT CGAGCCGTCAGGTACATTTGCAGGAGATTTCTTCGCATTCAACCTGCAG GAGCTTAAAGACATTCTAATTGGCCTCCTCCCAATGATATAGCAGAAT CCGTGACTCATGCAATCGCTACTGTATTCTCTGGTTTAGAACAGAATCA AGCAGCTGAGATGTTGTGTCTGTTGCGTCTGTGGGGTCACCCACTGCTT GAGTCCCGTATTGCAGCAAAGGCAGTCAGGAGCCAAATGTGCGCACCG AAAATGGTAGACTTTGATATGATCCTTCAGGTACTGTCTTTCTTCAAGGG AACAATCATCAACGGGTACAGAAAGAAGAAATGCAGGTGTGTGGCCGCG AGTCAAAGTGGATACAATATATGGGAAGGTCAATTGGGCAACTACATGC AGATTACAGCAGAGATTTACACGATATCATGTTGAGAGAGTATAAGAGT TTATCTGCACTTGAATTTGAGCCATGTATAGAATATGACCCTGTCACCA ACCTGAGCATGTTCTAAAAGACAAGGCAATCGCACACCCCAACGATA ATTGGCTTGCCTCGTTTAGGCGGAACCTTCTCTCCGAAGACCAGAAGAA ACATGTAAAAGAAGCAACTTCGACTAATCGCCTCTTGATAGAGTTTTTA GAGTCAAATGATTTTGATCCATATAAAGAGATGGAATATCTGACGACCC TTGAGTACCTTAGAGATGACAATGTGGCAGTATCATACTCGCTCAAGGA GAAGGAAGTGAAAGTTAATGGACGGATCTTCGCTAAGCTGACAAAGAA GTTAAGGAAGTGTGAGGTGATGGCGGAAGGGATCCTAGCCGATCAGAT TGCACCTTTCTTTCAGGGAAATGGAGTCATTGAGGATAGCATATCCTTG ACCAAGAGTATGCTAGCGATGAGTCAACTGTCTTTTAAACAGCAATAAGA AACGTATCACTGACTGTAAAGAAAGAGTATCTTCAAACCGCAATCATGA TCCGAAAAGCAAGAACCGTCGGAGAGTTGCAACCTTCATAACAACCTGA CCTGCAAAAGTACTGTCTTAATTGGAGATATCAGACAATCAAATTGTTT GCTCATGCCATCAATCAGTTGATGGGCCTACCTCACTTCTTCGAATGGAT TCACCTAAGACTGATGGACACTACGATGTTTCGTAGGAGACCCTTTCAAT CCTCCAAGTGACCCTACTGACTGTGACCTCTCAAGAGTCCCTAATGATG ACATATATATTGTCAGTGCCAGAGGGGGTATCGAAGGATTATGCCAGAA	10 20 30 40
--	--	---

	GCTATGGACAATGATCTCAATTGCTGCAATCCAACCTTGCTGCAGCTAGA TCGCATTGTCGTGTTGCCTGTATGGTACAGGGTGATAATCAAGTAATAG CAGTAACGAGAGAGGTAAGATCAGACGACTCTCCGAGATGGTGTGA CACAGTTGCATCAAGCCAGTGATAATTTCTTCAAGGAATTAATTCATGT CAATCATTGATTGGCCATAATTTGAAGGATCGTGAAACCATCAGGTCA GACACATTCTTCATATACAGCAAACGAATCTTCAAAGATGGAGCAATCC TCAGTCAAGTCCTCAAAAATTCATCTAAATTAGTGCTAGTGTGAGGTGA TCTCAGTGAAAACACCGTAATGTCTGTGCCAACATTGCCTCTACTGTA GCACGGCTATGCGGAGAACGGGCTTCCCAAAGACTTCTGTTACTATTTAA ACTATATAATGAGTTGTGTGCAGACATACTTTGACTCTGAGTTCTCCATC ACCAACAATTCGCACCCCGATCTTAATCAGTCGTGGATTGAAGACATCT CTTTTGTGCACTCATATGTTCTGACTCCTGCCCAATTAGGGGGGACTGAGT AACCTTCAATACTCAAGGCTCTACACTAGAAATATCGGTGACCCGGGGA CTACTGCTTTTGCAGAGATCAAGCGACTAGAAGCAGTGGGATTACTGAG TCCTAACATTATGACTAATATCTTAAGTGGCCGCTGGGAATGGAGAT TGGGCCAGTCTGTGCAACGACCCATACTCTTTCAATTTGAGACTGTTGC AAGCCCAAATATTGTTCTTAAGAAACATACGCAAAGAGTCCTATTTGAA ACTTGTTCAAATCCCTTATTGTCTGGAGTGCACACAGAGGATAATGAGG CAGAAGAGAAGGCATTGGCTGAATTCTTGCTTAATCAAGAGGTGATTCA TCCCCGCGTTGCGCATGCCATCATGGAGGCAAGCTCTGTAGGTAGGAGA AAGCAAATTCAGGGCTTGTTGACACAACAAACACCGTAATTAAGATTG CGCTTACTAGGAGGCCATTAGGCATCAAGAGGCTGATGCGGATAGTCA ATTATTCTAGCATGCATGCAATGCTGTTTAGAGACGATGTTTTTCTCC AGTAGATCCAACCACCCCTTAGTCTCTTCTAATATGTGTTCTCTGACACT GGCAGACTATGCACGGAATAGAAGCTGGTCACCTTTGACGGGAGGCAG GAAAATACTGGGTGTATCTAATCCTGATACGATAGAAGTCTGAGAGGT GAGATTCTTAGTGTAAGCGGAGGGTGTACAAGATGTGACAGCGGAGAT GAACAATTTACTTGTTCCATCTTCCAAGCAATATAGAATTGACCGATG ACACCAGCAAGAATCCTCCGATGAGGGTACCATATCTCGGGTCAAAGA CACAGGAGAGGAGAGCTGCCTCACTTGCAAAAATAGCTCATATGTCGCC ACATGTAAAGGCTGCCCTAAGGGCATCATCCGTGTTGATCTGGGCTTAT GGGGATAATGAAGTAAATTGGACTGCTGCTCTTACGATTGCAAAATCTC GGTGTAATGTAACTTAGAGTATCTTCGGTTACTGTCCCCTTTACCCACG GCTGGGAATCTTCAACATAGACTAGATGATGGTATAACTCAGATGACAT TCACCCCTGCATCTCTCTACAGGGTGTACCTTACATTACATATCCAAT GATTCTCAAAGGCTGTTCACTGAAGAAGGAGTCAAAGAGGGGAATGTG GTTTACCAACAGATCATGCTCTTGGGTTTATCTCTAATCGAATCGATCTT TCCAATGACAACAACCAGGACATATGATGAGATCACACTGCACCTACAT AGTAAATTTAGTTGCTGTATCAGAGAAGCACCTGTTGCGGTTCTTTTCG AGCTACTTGGGGTGGTACCGGAAGTGAAGGACAGTGACCTCAAATAAGTT TATGTATGATCCTAGCCCTGTATCGGAGGGAGACTTTGCGAGACTTGAC TTAGCTATCTTCAAGAGTTATGAGCTCAATCTGGAGTCATATCCCACGA TAGAGCTAATGAACATTCTTTCAATATCCAGCGGGAAGTTGATTGGCCA GTCTGTGGTTTCTTATGATGAAGATACCTCCATAAAGAATGACGCCATA ATAGTGTATGACAATACCCGAAATTGGATCAGTGAAGCTCAGAATTCAG ATGTGGTCCGCCTATTTGAATATGCAGCACTTGAAGTGCTCCTCGACTGT TCTTACCAACTCTATTACCTGAGAGTAAGAGGCCTAGACAATATTGTCT TATATATGGGTGATTTATACAAGAATATGCCAGGAATTCTACTTTCCAA CATTGCAGCTACAATATCTCATCCCGTCATTCAATTCAAGGTTACATGCAG TGGGCCTGGTCAACCATGACGGATCACACCAACTTGCAGATACGGATTT TATCGAAATGTCTGCAAACTATTAGTATCTTGCACCCGACGTGTGATC TCCGGCTTATATTCAGGAAATAAGTATGATCTGCTGTTCCCATCTGTCTT AGATGATAACCTGAATGAGAAGATGCTTCAGCTGATATCCCGGTTATGC TGTCTGTACACGGTACTCTTTGCTACAACAAGAGAAATCCCGAAAATAA GAGGCTTAACTGCAGAAGAGAAATGTTCAATACTCACTGAGTATTTACT GTCGGATGCTGTGAAACCATTACTTAGCCCCGATCAAGTGAGCTCTATC	10 20 30 40
--	--	---

[illegible]

	TGGTGGCTAAGGCCATGACCAACATTGACGGCTCTGGGGAGGCCAATG AAAGACGTCTTGCAAAGTACATCCAAAAAGGACAGCTTAATCGTCAGTT TGCAATTGGTAATCCTGCCCCGTCTGATAATCCAACAGACAATCAAAAGC TCCTTAAGTGTCCGTAGGTTCTTGGTCTCTGAGCTTCGTGCGTCACGAGG TGCAGTAAAAGAAGGATCCCCCTTACTATGCAGCTGTTGGGGATATCCAC GCTTACATCTTTAATGCGGGATTGACACCATTCTTGACCACCTTAAGATA CGGGATAGGCACCAAGTACGCCGCTGTTGCACTCAGTGTGTTTCGCTGCA GATATTGCAAAGTTGAAGAGCCTACTTACCCTGTACCAGGACAAGGGTG TAGAAGCTGGATACATGGCACTCCTTGAGGATCCAGACTCCATGCACTT TGCACCTGGAACTTCCCACACATGTACTCCTATGCAATGGGGGTAGCT TCTTACCATGATCCTAGCATGCGCCAATACCAATACGCCAGGAGGTTCC TCAGCCGTCCTTTCTACTTACTAGGAAGGGACATGGCCGCCAAGAACAC AGGCACGCTGGATGAGCAACTGGCGAAGGAACTGCAAGTATCAGAGAG AGATCGCGCCGCATTATCCGCTGCGATTCAATCAGCGATGGAGGGGGG AGAGTCCGACGACTTCCCCTGTCGGGATCCATGCCGGCTCTCTCTGAG AATGCGCAACCAGTTACCCCCAGACCTCAACAGTCCCAGCTCTCTCCCC CCCAATCATCAAACATGCCCCAATCAGCACCCAGGACCCAGACTATCA ACCCGACTTTGAACTGTAGGCTTCATCACCGCACCAACAACAGCCCAAG AAGACCACCCCTCCCCCACACATCTCACCCAGCCACCCATAAAGACTC AGTCCCACGCCCCAGCATCTCCTTCATTTAATTAATAAACCGACCAACAG GGTGGGGAAGGAGAGTCATTGGCTACTGCCAATTGTGTGCAGCAATGG ATTTTACTGACATTGATGCTGTCAACTCATTGATCGAATCATCATCGGCA ATCATAGACTCCATACAGCATGGAGGGCTGCAACCAGCGGGCACCGTC GGCCTATCGCAGATCCCCAAAAGGGATAACCAGCGCATTAAACCAAGGCC TGGGAGGCTGAGGCGGCAACTGCCGGTAATGGGGACACCCAACACAAA TCTGACAGTCCGGAGGATCATCAGGCCAACGACACAGATTCCCCTGAAG ACACAGGTACTGACCAGACCACCCAGGAGGCCAACATCGTTGAGACAC CCCACCCCGAGGTGCTGTCAGCAGCCAAAGCCAGACTCAAGAGGCCCA AAGCAGGGAGGGACACCCGCGACAACCTCCCCTGCGCAACCCGATCATC TTTTAAAGGGGGGCCTCTGAGCCCACAACCAGCAGCATCATGGGTGCA AAATCCACCCAGTCATGGAGGTCCCGGCACCGCCGATCCCCGCCCATCA CAAATCAGGATCATTCCCCACCGGAGAGAAATGGCGATTGTCACCGA CAAAGCAACCGGAGACATTGAACTGGTGGAGTGGTGCAACCCGGGGTG CACAGCAGTCCGAATTGAACCCACCAGACTCGACTGTGTATGCGGACAC TGCCCCACCATCTGTAGCCTCTGCATGTATGACGACTGATCAGGTACAA CTACTAATGAAGGAGGTTGCTGACATAAAATCACTCCTTCAGGCGTTAG TGAGGAACCTCGCTGTCTTGCCCCAATTGAGGAATGAGGTTGCAGCAAT CAGAACATCACAGGCCATGATAGAGGGGACACTCAATTCGATCAAGAT TCTTGACCCTGGGAATTATCAGGAATCATCACTAAACAGTTGGTTCAA CCTCGCCAAGATCACACTGTTGTTGTGTCTGGACCAGGGAATCCATTGG CCATGCCAACCCAGTCCAAGACAACACCATATTCCTGGACGAGCTAGC CAGACCTCATCCTAGTGTGGTCAATCCTTCCCCACCCATCACCAACACC AATGTTGACCTTGGCCCCACAGAAGCAGGCTGCAATAGCCTATATCTCCG CTAAATGCAAGGATCCGGGGAAACGAGATCAGCTATCAAGGCTCATTG AGCGAGCAACCACCCCAAGTGAGATCAACAAAGTTAAAAGACAAGCCC TTGGGCTCTAGATCACTCGATCACCCCTCATGGTGATCACAACAATAAT CAGAACCCTTCCGAACCACATGACCAACCCAGCCACCGCCACACCGT CCATCacggtGTAGCTGATTTATTCAAACCGCCACCATGTGCCATCAGC	10 20 30 40
--	---	---

	AGCTGGTCATCTCATGGTTCTCCCTGGTGTTCCTGGCCTCACCTCTGGTC GCAATCTGGGAAGTGAAGAAAGGATGTGTACGTGGTGGAGCTGGACTGG TATCCCGATGCCCCCTGGCGAGATGGTGGTGTCTGACCTGCGACACACCCG AGGAGGATGGCATCACCTGGACACTGGATCAGAGCTCCGAGGTGCTGG GAAGCGGCAAGACCCTGACAATCCAGGTGAAGGAGTTCGGCGACGCCC GCCAGTACACCTGTCACAAGGGAGGAGAGGTGCTGAGCCACTCCCTGCT GCTGCTGCACAAGAAGGAGGATGGCATCTGGTCCACAGACATCTGAA GGATCAGAAGGAGCCAAAGAACAAGACCTTCCTGCGGTGCGAGGCCAA GAATTATAGCGGCCGGTTCACCTGTTGGTGGCTGACCACAATCTCCACC GATCTGACATTTTCTGTGAAGTCTAGCAGGGGATCCTCTGACCCACAGG GAGTGACATGCGGAGCAGCCACCCTGAGCGCCGAGAGGGTGCGCGGCG ATAACAAGGAGTACGAGTATTCCGTGGAGTGCCAGGAGGACTCTGCCT GTCCAGCAGCAGAGGAGTCCCTGCCTATCGAAGTGATGGTGGATGCCGT GCACAAGCTGAAGTACGAGAATTATACCAGCTCCTTCTTTATCCGGGAC ATCATCAAGCCCGATCCCCCTAAGAACCTGCAGCTGAAGCCTCTGAAGA ATAGCAGACAGGTGGAGGTGTCTCTGGGAGTACCCTGACACCTGGAGCA CACCACACTCCTATTTCTCTCTGACCTTTTTCGTGCAGGTGCAGGGCAAG TCCAAGCGGGAGAAGAAGGACAGAGTGTTACCGATAAGACATCTGCC ACCGTGATCTGTAGAAAGAACGCCTCTATCAGCGTGAGGGCCCCAGGAC CGTACTATTCTAGCTCCTGGTCCGAGTGGGCCTCTGTGCCTTGACGCGG CGGAGGAGGAGGAGGATCTAGGAATCTGCCAGTGGCAACCCCTGACCC AGGCATGTTCCCTGCCTGCACCACAGCCAGAACCTGCTGAGGGCCGTG TCCAATATGCTGCAGAAGGCCCGCCAGACACTGGAGTTTTACCCTTGTA CCAGCGAGGAGATCGACCACGAGGACATCACAAAGGATAAGACCTCCA CAGTGGAGGCCTGCCTGCCACTGGAGCTGACCAAGAACGAGTCTGTCT GAACAGCCGGGAGACAAGCTTCATCACCAACGGCTCCTGCCTGGCCTCT AGAAAGACAAGCTTTATGATGGCCCTGTGCCTGTCTAGCATCTACGAGG ACCTGAAGATGTATCAGGTGGAGTTCAAGACCATGAACGCCAAGCTGCT GATGGACCCCAAGAGGCAGATCTTTCTGGATCAGAATATGCTGGCCGTG ATCGACGAGCTGATGCAGGCCCTGAACCTCAATAGCGAGACAGTGCCTC AGAAGTCCTCTCTGGAGGAGCCAGATTTCTACAAGACCAAGATCAAGCT GTGCATCCTGCTGCACGCCTTTCGGATCAGAGCCGTGACAATCGACCGC GTGATGTCCTATCTGAATGCTTCCTAATGACCCacggtCATCCCTTGCCAA ACATCCTGCCGTAGCTGATTTATTCAAAAGAGCTCATTTGATATGACCT GGTAATCATAAAATAGGGTGGGGAAGGTGCTTTGCCTGTAAGGGGGCT CCCTCATCTTCAGACACGTGCCCGCCATCTCACCAACAGTGCAATGGCA GACATGGACACGGTGTATATCAATCTGATGGCAGATGACCCAACCCACC AAAAAGAAGTCTGTCTTTCTCTCATCCCTGTGACCGGTCTGACGG GAAGAAGGAAGTCCAACACCAGATCCGGACCCAATCCTTGCTCGCCTCA GACAAACAACTGAACGGTTCATCTTCCTCAACACTTACGGATTCATCT ATGACACCACACCGGACAAGACAACCTTTTCCACCCCAGAGCATATTAA TCAGCCTAAGAGGACGACGGTGAGTGCCGCGATGATGACCATTGGCCT GGTTCCCGCCAATATACCCCTGAACGAACCTAACGGCTACTGTGTTACAGC CTTAAAGTAAGAGTGAGGAAAAGTGCGAGGTATCGGGAAGTGGTCTGG TATCAATGCAATCCAGTACCGGCCCTGCTTGACGCCACCAGGTTTGGTC GCCAAGGAGGTCTCGAGTCGAGCACTGGAGTCAGTGTAAGGCTCCCG AGAAGATAGATTGTGAGAAGGATTATACCTACTACCCTTATTTCTTATCT GTGTGCTACATCGCCACCTCCAACCTGTTCAAGGTACCGAGGATGGTTG	10 20 30 40
--	---	---

	CTAATGCAACCAACAGTCAATTATACCACCTTACCATGCAGGTCACATT TGCCTTTCCAAAAACATCCCTCCAGCCAACCAGAACTCCTGACACAG GTGGATGAGGGATTTCGAGGGCACTGTGGATTGCCATTTTGGGAACATGC TGAAAAAGGATCGGAAAGGGAACATGAGGACACTGTCCCAGGCGGCAG ATAAGGTCAGACGAATGAATATTCTTGTGGTATCTTTGACTTGCATGG GCCAACGCTCTTCCTGGAGTATACCGGGAAACTGACAAAGGCTCTGCTA GGGTTTCATGTCCACCAGCCGAACAGCAATCATCCCATATCTCAGCTCA ATCCCATGCTGAGTCAACTCATGTGGAGCAGTGATGCCAGATAGTAAA GTAAAGGGTTGTCATAACTACATCCAAACGCGGCCCGTGCGGGGGTGAG CAGGAGTATGTGCTGGATCCCAAATTCACAGTTAAGAAAGAAAAGGCT CGACTCAACCTTTTCGAGAAGGCAGCCTAATGATTTAATCCGCAAGATC CCAGAAATCAGACCACTCTATACTATCCACTGATCACTGGAAATGTAAT TGTACAGTTGATGAATCTGTGAAGAATCAATTAACCAACCGGATCCTTA TTAGGGTGGGGAAGTAGTTGATTGGGTGTCTAAACAAAAGCATTTCCTC ACACCTCCCCGCCACGAAACAACCACAATGAGGCTATCAAACACAATCT TGACCTTGATTCTCATCATACTTACCGGCTATTTGATAGGTGTCCACTCC ACCGATGTGAATGAGAAACCAAGTCCGAAGGGATTAGGGGTGATCTT ACACCAGGTGCGGGTATTTTCGTAACCTCAAGTCCGACAGCTCCAGATCT ACCAACAGTCTGGGTACCATGATCTTGTTCATCAGATTGTTACCTCTTCTA CCAACAGAGCTTAATGATTGTCAAAGGGAAGTTGTACAGAGTACAAT AACACTGTATCACAGCTGTTGCAGCCTATCAAAACCAACCTGGATACTT TGTTGGCAGATGGTAGCACAAGGGATGTTGATATACAGCCGCGATTCAT TGGGGCAATAATAGCCACAGGTGCCCTGGCTGTAGCAACGGTAGCTGA GGTAACTGCAGCTCAAGCACTATCTCAGTCAAAAACGAATGCTCAAAAT ATTCTCAAGTTGAGAGATAGTATTCAGGCCACCAACCAAGCAGTTTTTG AAATTTTACAGGGACTCGAAGCAACTGCAACCGTGCTATCAAACTGCA AACTGAGCTCAATGAGAATATCATCCCAAGTCTGAACAACCTTGTCCTGT GCTGCCATGGGGAATCGCCTTGGTGTATCACTCTCACTCTATTTGACCTT AATGACCACTCTATTTGGGGACCAGATCACAAACCCAGTGCTGACGCCA ATCTCTTACAGCACCTATCGGCAATGGCGGGTGGTCACATTGGTCCAG TGATGAGTAAGATATTAGCCGGATCTGTCACAAGTCAGTTGGGGGCAGA ACAACCTGATTGCTAGTGGCTTAATACAGTCACAGGTAGTAGGTTATGAT TCCCAGTATCAGCTGTTGGTTATCAGGGTCAACCTTGACGGATTCAGG AAGTCCAGAATACTAGGGTTGTATCACTAAGAACTAGCAGTCAATAG GGATGGTGGACTTTACAGAGCCCAGGTGCCACCCGAGGTAGTTGAGCG ATCTGGCATTGCAGAGCGGTTTTATGCAGATGATTGTGTTCTAACTACA ACTGATTACATCTGCTCATCGATCCGATCTTCTCGGCTTAATCCAGAGTT AGTCAAGTGTCTCAGTGGGGCACTTGATTCATGCACATTTGAGAGGGAA AGTGCATTACTGTCAACTCCCTTCTTTGTATACAACAAGGCAGTCGTCGC AAATTGTAAAGCAGCGACATGTAGATGTAATAAACCGCCATCTATCATT GCCCAATACTCTGCATCAGCTCTAGTAACCATCACCACCGACACTTGTTG CTGACCTTGAAATTGAGGGTTATCGTTTCAACATACAGACTGAATCCAA CTCATGGGTTGCACCAAACCTTCACGGTCTCAACCTCACAAATAGTATCG GTTGATCCAATAGACATATCCTCTGACATTGCCAAAATTAACAATTCTA TCGAGGCTGCGCGAGAGCAGCTGGAACCTGAGCAACCAGATCCTTTCCCG AATCAACCCACGATTGTGAACGACGAATCACTAATAGCTATTATCGTG ACAATTGTTGTGCTTAGTCTCCTTGTAATTGGTCTTATTATTGTTCTCGGT GTGATGTACAAGAATCTTAAGAAAGTCCAACGAGCTCAAGCTGCTATGA	10 20 30 40
--	--	---

	TGATGCAGCAAATGAGCTCATCACAGCCTGTGACCACCAAATTGGGGAC ACCCTTCTAGGTGAATAATCATATCAATCCATTCAATAATGAGCGGGAC ATACCAATCACCAACGACTGTGTCAAGGCCGGTTAGGAATGCACCG GATCTCTCTCCTTCCTTTTAAATTAACGTTGAACTGAGGGTGAGG GGGGGGGTGTGCATGGTAGGGTGGGGAAGGTAGCCAATTCTGCCCCAT TGGGCCGACCGTACCAAGAGAAGTCAACAGAAGTATAGATGCAGGGCG ACATGGAGGGTAGCCGTGATAACCTCACAGTAGATGATGAATTAAAGA CAACATGGAGGTTAGCTTATAGAGTTGTATCCCTCCTATTGATGGTGAG TGCCTTGATAATCTCTATAGTAATCCTGACGAGAGATAACAGCCAAAGC ATAATCACGGCGATCAACCAGTCGTATGACGCAGACTCAAAGTGGCAA ACAGGGATAGAAGGGAAAATCACCTCAATCATGACTGATACGCTCGAT ACCAGGAATGCAGCTCTTCTCCACATTCCACTCCAGCTCAATACACTTG AGGCAAACCTGTTGTCCGCCCTCGGAGGTTACACGGGAATTGGCCCCGG AGATCTAGAGCACTGTCTGTTATCCGGTTCATGACTCCGCTTACCTGCATG GAGTCAATCGATTACTCATCAATCAAACAGCTGACTACACAGCAGAAG GCCCCCTGGATCATGTGAACCTCATTCCGGCACCAGTTACGACTACTGG ATGCACAAGGATCCCATCCTTTTCTGTATCATCATCCATTTGGTGCTATA CACACAATGTGATTGAAACAGGTTGCAATGACCACTCAGGTAGTAATCA ATATATCAGTATGGGGGTGATTAAGAGGGCTGGCAACGGCTTACCTTAC TTCTCAACAGTCGTGAGTAAGTATCTGACCGATGGGTTGAATAGAAAAA GCTGTTCCGTAGCTGCGGGATCCGGGCATTGTTACCTCCTTTGTAGCCTA GTGTCAGAGCCCGAACCTGATGACTATGTGTCACCAGATCCCACACCGA TGAGGTTAGGGGTGCTAACAAGGGATGGGTCTTACACTGAACAGGTGG TACCCGAAAGAATATTTAAGAACATATGGAGCGCAAACTACCCTGGGG TAGGGTCAGGTGCTATAGCAGGAAATAAGGTGTTATTCCTATTTTACGG CGGAGTGAAGAATGGATCAACCCCTGAGGTGATGAATAGGGGAAGATA TTACTACATCCAGGATCCAAATGACTATTGCCCTGACCCGCTGCAAGAT CAGATCTTAAGGGCAGAACAAATCGTATTATCCTACTCGATTTGGTAGGA GGATGGTAATGCAGGGAGTCCTAACATGTCCAGTATCCAACAATTCAAC AATAGCCAGCCAATGCCAATCTTACTATTTCAACAACCTCATTAGGATTC ATCGGGGCGGAATCTAGGATCTATTACCTCAATGGTAACATTTACCTTT ATCAAAGAAGCTCGAGCTGGTGGCCTCACCCCCAAATTTACCTACTTGA TTCCAGGATTGCAAGTCCGGGTACGCAGAACATTGACTCAGGCGTTAAC CTAAGATGTTAAATGTTACTGTCATTACACGACCATCATCTGGCTTTTG TAATAGTCAGTCAAGATGCCCTAATGACTGCTTATTCGGGGGTTTATTCA GATGTCTGGCCTCTTAGCCTTACCTCAGACAGCATATTTGCATTTACAAT GTACTTACAAGGGAAGACGACACGTATTGACCCAGCTTGGGCGCTATTTC TCCAATCATGTAATTGGGCATGAGGCTCGTTTGTTCAACAAGGAGGTTA GTGCTGCTTATTCTACCACCCTTGTTTTTCGGACACCATCCAAAACCAG GTGTATTGTCTGAGTATACTTGAAGTCAGAAGTGAGCTCTTGGGGGCAT TCAAGATAGTGCCATTCTCTATCGTGTCTTATAGGCACCTGCTTGGTCA AGAACCTGAGCAGCCATAAAATTAACACTTGATCTTCCTTAAAAACAC CTATCTAAATTACTGTCTGAGATCCCTGATTAGTTACCCTTTCAATCAAT CAATTAATTTTTAATTAACGAAAAATGGGCCTAGTTCCAAGGAAA GGATGGGACCCATTAGGGTGGGGAAGGATTACTTTGTTCCCTGACTCGC ACCCACGTACACCCAATCCCATTCTGTCAAGAAGGAACCTTCCCAAA CTCACCTTGCAATGTCCAATCAGGCAGCTGAGATTATACTACCCACCTT CCATCTTTTATCACCTTGATCGAGAATAAGTGCTTCTACTACATGCAAT	10 20 30 40
--	--	---

	TACTTGGTCTCGTGTTACCACATGATCACTGGAGATGGAGGGCATTTCGT CAATTTTACAGTGGATCAAGCACACCTTAAAAATCGTAATCCCCGCTTA ATGGCCACATCGATCACACTAAGGATAGACTAAGGGCTCATGGTGTCT TGGGTTTCCACCAGACTCAGACAAGTGAGAGCCGTTTCCGTGTCTTGCT CCATCCTGAAACTTTACCTTGGCTATCAGCAATGGGAGGATGCATCAAC CAGGTTCCCAAGGCATGGCGGAACACTCTGAAATCTATCGAGCACAGTG TGAAGCAGGAGGCGACTCAACTGAAGTTACTCATGGAAAAACCTCAC TAAAGCTAACAGGAGTATCTTACTTATTCTCCAATTGCAATCCCGGGAA AACTGCAGCGGGAACATATGCCCCGTAAGTGAGATGGCATCAGAACT CTTGTCAAATCCCATCTCCCAATTCCAATCAACATGGGGGTGTGCTGCTT CAGGGTGGCACCATGTAGTCAGCATCATGAGGCTCCAACAGTATCAAA GAAGGACAGGTAAGGAAGAGAAAGCAATCACTGAAGTTCAGTATGGCT CGGACACCTGTCTCATTAAATGCAGACTACACCGTCGTTTTTCCGCACAG GACCGTGTATAGCAGTCTTGCCTTTCGATGTTGTCTCATGATGCAAGA CCTGCTTGAATCCCGACGGAATGTCTTGTTCTGTGCCCCGCTTTATGTATC CCAGAAGCCAACTACATGAGAGGATAAGTACAATACTGGCCCTTGAGAG ACCAACTCGGGAGAAAAGCACCCCAAGTCCTGTATGATTTTCGTAGCTAC CCTCGAATCATTTGCATACGCTGCTGTCCAAC TTCATGACAACAACCCT ATCTACGGTGGGGCTTTCTTTGAGTTCAATATCCAAGAACTGGAAGCTA TTTTGTCCCCTGCACTTAATAAGGATCAAGTCAACTTCTACATAAGTCAA GTTGTCTCAGCATAACAGTAACCTTCCCCCATCTGAATCAGCAGAATTGC TATGCTTACTACGCCTGTGGGGTCATCCCTTGCTAAACAGTCTTGATGCA GCAAAGAAAGTCAGAGAATCTATGTGTGCTGGGAAGGTTCTTGATTATA ATGCTATTCGACTAGTTTTGTCTTTTATCATACGTTATTAATCAATGGG TATCGGAAGAAACATAAGGGTCGCTGGCCAAATGTGAATCAACATTCA CTACTCAACCCGATAGTGAAGCAGCTTTACTTTGATCAGGAGGAGATCC CACACTCTGTTGCCCTTGAGCACTATTTAGATATCTCGATGATAGAATTT GAGAAGACTTTTGAAGTGGAACATCTGATAGTCTAAGCATCTTTCTGA AGGATAAGTCGATAGCTTTGGATAAACAAGAATGGCACAGTGGTTTTGT CTCAGAAGTGACTCCAAAGCACCTACGAATGTCTCGTCATGATCGCAAG TCTACCAATAGGCTATTGTTAGCCTTTATTAACCTCCCCTGAATTCGATGT TAAGGAAGAGCTTAAATATTTGACTACAGGTGAGTATGCCACTGACCCA AATTTCAATGTCTCTTACTCACTGAAAGAGAAGGAAGTTAAGAAAGAA GGGCGCATTTTCGCAAAGATGTACAGAAAATGAGAGCATGCCAGGTT ATTTGTGAAGAGTTACTAGCACATCATGTGGCTCCTTTGTTTAAAGAGA ATGGTGTTACACAATCGGAGCTATCCCTGACAAAGAATTTGTTGGCTAT TAGCCAACTGAGTTACAACCTCGATGGCCGCTAAGGTGCGATTGCTGAGG CCAGGGGACAAGTTCACCGCTGCACACTATATGACCACAGACCTAAAA AAGTACTGCCTTAACTGGCGGCACCAGTCAGTCAAATTGTTCGCCAGAA GCCTGGATCGACTATTTGGGTTAGACCATGCTTTTTCTTGGATACACGTC CGTCTACCAATAGCACTATGTACGTTGCTGACCCATTCAATCCACCAG ACTCAGATGCATGCACAAATTTAGACGACAATAAGAACACTGGGATTTT TATTATAAGTGCTCGAGGTGGTATAGAAGGCCTTCAACAGAACTATGG ACTGGCATATCAATTGCAATCGCCCAGGCGGCAGCAGCCCTCGAGGGCT TACGAATTGCTGCCACTTTGCAGGGGGATAACCAGGTTTTAGCGATTAC GAAAGAATTCATGACCCCACTCTCGGAGGATGTAATCCACGAGCAGCT ATCTGAAGCGATGTCGCGATACAAGAGGACTTTCACATACCTTAATTAT TTAATGGGGCACCAATTGAAGGATAAAGAAACCATCCAATCCAGTGAC	10 20 30 40
--	--	---

	TTCTTCGTTTACTCCAAAAGGATCTTCTTCAATGGGTCAATCCTAAGTCA ATGCCTCAAGAACTTCAGTAAACTCACTACCAATGCCACTACCCTTGCT GAGAACTGTAGCCGGCTGCAGTGACATCTCCTCATGCATAGCCCGTT GTGTGGAAAACGGGTTGCCTAAGGATGCTGCATATGTTTCAAGTATAAT CATGACTCGGCTTCAACTGTTGCTAGATCACTACTATTCTATGCATGGTG GCATAAACTCAGAGTTAGAGCAGCCAACTCTAAGTATCCCTGTCCGAAA CGCAACCTATTTACCATCTCAATTAGGCGGTTACAATCATTGGAATATG ACCCGACTATTCTGTCGCAATATCGGTGACCCGCTTACTAGTTCTTGGGC AGAGTCAAAAAGACTAATGGATGTTGGCCTTCTCAGTCGTAAGTTCTTA GAGGGGATATTATGGAGACCCCCGGGAAGTGGGACATTTTCAACACTC ATGCTTGATCCGTTTCGCACTTAACATTGATTACTTAAGGCCACCAGAGA CAATAATCCGAAAACACACCCAAAAAGTCTTGTTGCAGGATTGTCTTAA TCCTCTATTAGCAGGTGTAGTTGACCCGAACTACAACCAGGAATTAGAA TTATTAGCTCAGTTCCTGCTTGATCGGGAAACCGTTATTCCCAGGGCTGC CCATGCCATCTTTGAACTGTCTGTCTTGGGAAGGAAAAAACATATACAA GGATTGGTTGATACTACAAAAACAATTATTCAGTGCTCATTAGAAAGAC AGCCACTGTCCTGGAGGAAAGTTGAGAACATTGTAACCTACAATGCGCA GTATTTCTCGGGGCCACCCAGCAGGTTGACACCAATATCTCAGAAAGG CAGTGGGTGATGCCAGGTAATTTCAAGAAGCTTGTATCTCTTGACGATT GCTCAGTCACGTTGTCCACTGTGTCACGGCGCATTTCTTGGGCCAATCTA CTTAAGTGGAGGGCTATAGATGGTTTGGAACTCCAGATGTGATAGAGA GTATTGATGGCCGCCTTGTGCAATCATCCAATCAATGCGGCCTATGTAA TCAAGGATTGGGCTCCTACTCTGTTCTTCTTGGCCTCCGGGTGTGTGT TCGACCGTCCACAAGATTCTCGAGTGGTTCCAAAGATGCCATACGTGGG ATCCAAAACGGATGAGAGACAGACTGCGTCAGTGCAGGCTATACAGGG ATCCACATGTCACCTTAGAGCAGCATTGAGACTTGTATCACTCTACCTTT GGGCCTATGGAGATTCTGACATATCATGGCTAGAAGCCGCGACATTGGC TCAAACACGGTGCAATATTTCTCTTGATGACCTGCGGATCCTGAGCCCT CTTCCTTCTCGGCAAAATTTACACCACAGATTGAATGACGGGGTAACAC AAGTGAAATTCATGCCCCGCCACATCGAGCCGGGTGTCAAAGTTTCGTCCA AATTTGCAATGACAACCAGAATCTTATCCGTGATGATGGGAGTGTTGAT TCCAATATGATTTATCAGCAGGTTATGATATTAGGGCTTGGAGAGATTG AATGTTTGTAGCTGACCCAATCGATACAAACCCAGAACAACTGATTCT TCACCTACACTCTGATAATTCTTGCTGTCTCCGGGAGATGCCAACGACC GGTTTTGTACCTGCTTTAGGATTGACCCCATGCTTAAGTGTCCCAAAGCA CAATCCGTATATTTATGATGATAGCCCAATACCCGGTGATTTGGATCAG AGGCTCATTCAAACCAAATTTCTTATGGGTTCTGACAATCTAGATAATCT TGATATCTACCAGCAGCGAGCTTTACTGAGTCGGTGTGTGGCTTATGAC ATTATCCAATCAGTATTCGCTTGCGATGCACCAGTATCTCAGAAGAATG ATGCAATCCTTCACACTGACTACCATGAAAATTGGATCTCAGAGTTCCG ATGGGGTGACCCTCGCATAATCCAAGTAACAGCAGGTTACGAGTTAATT CTGTTCTTGATACACAGCTTTATTATCTCAGAGTGAGGGGTGACCGTGC AATCCTGTGTTATATTGATAGGATACTCAACAGGATGGTATCTTCCAAT CTAGGCAGTCTCATCCAGACGCTCTCTCATCCGGAGATTAGGAGGAGAT TTTCATTGAGTGATCAAGGGTTCCTTGTCGAAAGGGAGCTAGAGCCAGG TAAGCCACTGGTAAAACAAGCGGTTATGTTCTAAGGGACTCAGTCCGC TGCCTTTAGCAACTATCAAGGCAGGAATTGAGCCTGAGATCTCCCGAG GTGGCTGTACCCAGGATGAGCTGAGCTTTACCCTTAAGCACTTACTATG	10 20 30 40
--	--	---

	TCGGCGTCTCTGTATAATTGCTCTCATGCATTGCGAAGCAAAGAACTTG GTCAAAGTTAGAAACCTTCCAGTAGAGGAAAAAACCGCCTTACTATACC AGATGTTGATCACTGAGGCCAATGCCAGGAGATCAGGGTCTGCTAGTAT CATCATAAGCTTAGTTTCAGCACCCCACTGGGACATTCATACACCAGCG TTGTATTTTGTATCAAAGAAAATGCTGGGGATGCTCAAAAGGTCAACCA CACCTTGGATATAAGTGACCTTTCTGAGAGCCAGAACCTCACACCAAC AGAATTGAATGATGTTCTGGTCACATGGCAGAGGAATTTCCCTGTTTG TTTAGCAGTTATAACGCTACATATGAAGACACAATTACTTACAATCCAA TGA CTGAAAACTCGCAGTGC ACTTGGACAATGGTTCCACCCCTTCCAG AGCGCTTGGTCGTCACTACATCCTGCGACCCCTTGGGCTTTACTCGTCTG CATGGTACCGGTCTGCAGCACTATTAGCGTCAGGGGGCCCTCAGTGGGT GCCTGAGGGGTCAAGCCTGTACTTGGGAGAGGGGTATGGGACCACCAT GACTCTACTTGAGCCCGTTGTCAAGTCCTCAACTGTTTACTACCATACAT TGTTTGACCCAACCCGGAATCCTTCACAGCGGAACTACAAACCAGAACC GCGGGTATTCACTGATTCCATTTGGTACAAGGATGATTTCACACGACCA CCTGGTGGCATTGTAAATCTATGGGGTGAAGACGTACGTCAGAGTGATA TTACACAGAAAGACACGGTTAATTTTCATATTATCTCGGGTCCCGCCAAA ATCACTCAAATTGATACACGTTGATATTGAGTTCTCCCCAGACTCTGATG TACGGACGCTACTATCTGGCTATTCCCATTGTGCACTATTGGCCTACTGG CTACTGCAACCTGGAGGGCGATTTGCGGTTAGAGTTTTCTTAAGTGACC ATATCATAGTCAACTTGGTCACTGCCATTCTGTCCGCTTTTGACTCTAAT CTGGTGTGCATTGCGTCAGGATTGACACACAAGGATGATGGGGCAGGTT ATATTTGTGCAAAGAAGCTTGCAAATGTTGAGGCTTCAAGAATTGAGTA TTACTTGAGGATGGTCCACGGCTGTGTTGACTCATTAAAAATTCCTCATC AATTAGGAATCATTAATGGGCTGAGGGTGAAGTGTCCCGACTTACCAA AAAGGCGGATGATGAAATAAACTGGCGGTTAGGTGATCCAGTTACCAG ATCATTTGATCCGGTTTCTGAGCTAATAATTGCGCGAACAGGGGGATCA GTATTAATGGAATACGGGACTTTTACTAACCTCAGGTGTGCGAACTTGG CAGATACATATAAACTTTTGGCTTCAATTGTAGAGACCACCTTAATGGA AATAAGGGTTGAGCAAGATCAGTTGGAAGATGATTGAGGAGACAAAT CCAGGTAGTCCCTGCTTTTAATACAAGATCCGGGGGAAGGATCCGTACA TTGATTGAGTGTGCTCAGCTGCAGGTCATAGATGTTATCTGTGTGAACA TAGATCACCTCTTTCCCAAACACCGACATGCTCTTGTACACAACCTACT TACCAGTCAGTGTGCCTTGGGGACTTGATTGAAGGCCCCCAAATTAAGA CATATCTAAGGGCCAGGAAGTGGATCCAACGTAGGGGACTCAATGAGA CAATTAACCATATCATCACTGGACAAGTGTGCGGAATAAGGCAAGGG ATTTTTTCAAGAGGCGCCTGAAGTTGGTTGGCTTTTCGCTCTGTGGCGGT TGGGGCTACCTCTCACTTTAGCTGCTTAGATTGTTGATTATTATGAATAA TCGGAGTCGAAATCGTAAATAGAAAGACATAAAATTGCAAATAAGCAA TGATCGTATTAATATTTAATAAAAAATATGTCTTTTATTTTCGT	10 20 30
--	---	-------------------------------

【 0 2 3 1 】

表3：異種配列

【表 3】

説明	配列	配 列 番 号
ヒト インターロイキン2 (IL2)	AGTTCCCTATCACTCTCTTTAATCACTACTCACAGTAACCTCAACTC CTGCCACAATGTACAGGATGCAACTCCTGTCTTGCAATTGCACTAAG TCTTGCACTTGTCACAAACAGTGCACCTACTTCAAGTTCTACAAAG	配 列 番 号: 15

Genbank: NG_016779.1	AAAAACACAGCTACAACCTGGAGCATTTACTGCTGGATTTACAGATGA TTTTGAATGGAATTAATGTAAGTATATTTCCCTTCTTACTAAAATTA TTACATTTAGTAATCTAGCTGGAGATCATTTCTTAATAACAATGCAT TATACTTTCTTAGAATTACAAGAATCCCAAACCTCACCAGGATGCTC ACATTTAAGTTTTACATGCCCAAGAAGGTAAGTACAATATTTTATGT TCAATTTCTGTTTTAATAAAATTCAAAGTAATATGAAAATTTGCACA GATGGGACTAATAGCAGCTCATCTGAGGTAAAGAGTAACTTTAATT TGTTTTTTTTGAAAACCCAAGTTTGATAATGAAGCCTCTATTA AAAACA GTTTTACCTATATTTTTAATATATATTTGTGTGTTGGTGGGGGTGGG AAGAAAACATAAAAAATAATATTCTCACTTTATCGATAAGACAATTC TAAACAAAAATGTTTCATTTATGGTTTCATTTAAAAAATGTAAACTCT AAAATATTTGATTATGTCATTTTAGTATGTAAAATACCAAAATCTAT TTCCAAGGAGCCCACTTTTAAAAATCTTTTCTTGTTTTAGGAAAGGT TTCTAAGTGAGAGGCAGCATAACACTAATAGCACAGAGTCTGGGGC CAGATATCTGAAGTGAAATCTCAGCTCTGCCATGTCCTAGCTTTTCAT GATCTTTGGCAAATTACCTACTCTGTTTGTGATTCACTTTTCATGTCT ACTTAAATGAATAACTGTATATACTTAATATGGCTTTGTGAGAATTA GTAAGTAAATGTAAAGCACTCAGAACCGTGTCTGGCATAAGGTAAA TACCATACAAGCATTAGCTATTATTAGTAGTATTAAAGATAAAAATT TTCCTGAGAAATACAAAGTAAAAATTTTGGACTTTATCTTTTTACCA ATAGA ACTTGAGATTTATAATGCTATATGACTTATTTTCCAAGATTA AAAGCTTCATTAGGTTGTTTTGGATTGAGATAGAGCATAAGCATA ATCATCCAAGCTCCTAGGCTACATTAGGTGTGTAAAGCTACCTAGT AGCTGTGCCAGTTAAGAGAGAATGAACAAAATCTGGTGCCAGAAA GAGCTTGTGCCAGGGTGAATCCAAGCCCAGAAAATAATAGGATTTA AGGGGACACAGATGCAATCCCATTGACTCAAATTCTATTAATTCAA GAGAAATCTGCTTCTAACTACCCTTCTGAAAGATGTAAAGGAGACA GCTTACAGATGTTACTCTAGTTTAATCAGAGCCACATAATGCAACT CCAGCAACATAAAGATACTAGATGCTGTTTTCTGAAGAAAATTTCT CCACATTGTTTCATGCCAAAACTTAAACCCGAATTTGTAGAAATTTGT AGTGGTGAATTGAAAGCGCAATAGATGGACATATCAGGGGATTGG TATTGTCTTGACCTACCTTTCCCACTAAAGAGTGTTAGAAAGATGA GATTATGTGCATAATTTAGGGGGTGGTAGAATTCATGGAAATCTAA GTTTGAAACCAAAAAGTAATGATAAACTCTATTCATTTGTTTCATTTAA CCCTCATTGCACATTTACAAAAGATTTTAGAACTAATAAAAATAT TTGATTCCAAGGATGCTATGTTAATGCTATAATGAGAAAGAAATGA AATCTAATTCTGGCTCTACCTACTTATGTGGTCAAATTCTGAGATTT AGTGTGCTTATTTATAAAGTGGAGATGATACTTCACTGCCTACTTCA AAAGATGACTGTGAGAAGTAAATGGGCCTATTTTGGAGAAAATTCT TTTAAATTGTAATATACCATAGAAATATGAAATATTATATATAATAT AGAATCAAGAGGCCTGTCCAAAAGTCCTCCCAAAGTATTATAATTT TTTATTTCACTGGGACAAACATTTTTAAAAATGCATCTTAATGTAGTG ATTGTAGAAAAGTAAAAATTTAAGACATATTTAAAAATGTGTCTTG CTCAAGGCTATATTGAGAGCCACTACTACATGATTATTGTTACCTAG TGTA AAAATGTTGGGATTGTGATAGATGGCATCCAAGAGTTCCTTCT CTCTCAACATTCTGTGATTCTTA ACTCTTAGACTATCAAATATTATA ATCATAGAATGTGATTTTTATGCTTCCACATTCTA ACTCATCTGGTT CTAATGATTTTCTATGCAGATTGGAAAAGTAATCAGCCTACATCTGT AATAGGCATTTAGATGCAGAAAGTCTAACATTTTGCAAAGCCAAAT TAAGCTAAAACCAGTGAGTCAACTATCACTTAACGCTAGTCATAGG TACTTGAGCCCTAGTTTTTCCAGTTTTTATAATGTAAACTCTACTGGT CCATCTTTACAGTGACATTGAGAACAGAGAGAATGGTAAAAACTAC ATACTGCTACTCCAAATAAAATAAATTGGAAATTAATTTCTGATTCT GACCTCTATGTAACTGAGCTGATGATAATTATTATTCTAGGCCAC AGAACTGAAACATCTTCAGTGTCTAGAAGAAGAACTCAAACCTCTG GAGGAAGTGCTAAATTTAGCTCAAAGCAAAAACCTTCACTTAAGAC	10 20 30 40
-------------------------	---	---

[illegible]

	TCTGGCAAAACCCTGACCATCCAAGTCAAAGAGTTTGGAGAT GCTGGCCAGTACACCTGTCACAAAGGAGGCGAGGTTCTAAG CCATTTCGCTCCTGCTGCTTCACAAAAAGGAAGATGGAATTTG GTCCACTGATATTTTAAAGGACCAGAAAGAACCCAAAAATA AGACCTTTCTAAGATGCGAGGCCAAGAATTATTCTGGACGTT TCACCTGCTGGTGGCTGACGACAATCAGTACTGATTTGACAT TCAGTGTCAAAAGCAGCAGAGGCTCTTCTGACCCCCAAGGG GTGACGTGCGGAGCTGCTACACTCTCTGCAGAGAGAGTCAG AGGGGACAACAAGGAGTATGAGTACTCAGTGGAGTGCCAGG AGGACAGTGCCTGCCAGCTGCTGAGGAGAGTCTGCCCATTG AGGTCATGGTGGATGCCGTTTACAAGCTCAAGTATGAAAAT ACACCAGCAGCTTCTTCATCAGGGACATCATCAAACCTGACC CACCCAAGAACTTGCAGCTGAAGCCATTAAAGAATTCTCGGC AGGTGGAGGTCAGCTGGGAGTACCCTGACACCTGGAGTACT CCACATTCTACTTCTCCCTGACATTCTGCGTTCAGGTCCAGG GCAAGAGCAAGAGAGAAAAAGAAAGATAGAGTCTTCACGGAC AAGACCTCAGCCACGGTCATCTGCCGCAAAAATGCCAGCATT AGCGTGCGGGCCCAGGACCGCTACTATAGCTCATCTTGAGC GAATGGGCATCTGTGCCCTGCAGTGGTGGCGGTGGCGGCG <u>GATCTAGAAACCTCCCCGTGGCCACTCCAGACCCAGGAATG</u> <u>TTCCCATGCCTTCACCACTCCCCAAACCTGCTGAGGGCCGTC</u> AGCAACATGCTCCAGAAGGCCAGACAAACTCTAGAATTTTAC CCTTGCACTTCTGAAGAGATTGATCATGAAGATATCACAAA GATAAAACCAGCACAGTGGAGGCCTGTTTACCATTGGAATTA ACCAAGAATGAGAGTTGCCTAAATTCCAGAGAGACCTCTTTC ATAACTAATGGGAGTTGCCTGGCCTCCAGAAAGACCTCTTTT ATGATGGCCCTGTGCCTTAGTAGTATTTATGAAGACTCGAAG ATGTACCAGGTGGAGTTCAAGACCATGAATGCAAAGCTTCTG ATGGATCCTAAGAGGCAGATCTTTCTAGATCAAAACATGCTG GCAGTTATTGATGAGCTGATGCAGGCCCTGAATTTCAACAGT GAGACTGTGCCACAAAAATCCTCCCTTGAAGAACCGGATTTT TATAAACTAAAATCAAGCTCTGCATACTTCTTCATGCTTTCA GAATTCGGGCAGTGACTATTGATAGAGTGATGAGCTATCTGA ATGCTTCCTAAT	10 20 30
OPT hIL12	ATGTGCCATCAGCAGCTGGTCATCTCATGGTTCTCCCTGGTGTTCCT GGCCTCACCTCTGGTCGCAATCTGGGAAGTAAAAAGGATGTGTAC GTGGTGGAGCTGGACTGGTATCCCGATGCCCTGGCGAGATGGTGG TGCTGACCTGCGACACACCCGAGGAGGATGGCATCACCTGGACACT GGATCAGAGCTCCGAGGTGCTGGGAAGCGGCAAGACCCTGACAAT CCAGGTGAAGGAGTTCGGCGACGCCGGCCAGTACACCTGTCAAA GGGAGGAGAGGTGCTGAGCCACTCCCTGCTGCTGCTGCACAAGAA GGAGGATGGCATCTGGTCCACAGACATCCTGAAGGATCAGAAGGA GCCAAAGAACAAGACCTTCCTGCGGTGCGAGGCCAAGAATTATAG CGGCCGGTTACCTGTTGGTGGCTGACCACAATCTCCACCGATCTG ACATTTTCTGTGAAGTCTAGCAGGGGATCCTCTGACCCACAGGGAG TGACATGCGGAGCAGCCACCCTGAGCGCCGAGAGGGTGCGCGGCG ATAACAAGGAGTACGAGTATTCCGTGGAGTGCCAGGAGGACTGTC CTGTCCAGCAGCAGAGGAGTCCCTGCCTATCGAAGTGATGGTGGAT GCCGTGCACAAGCTGAAGTACGAGAATTATACCAAGTCTTCTTTA TCCGGGACATCATCAAGCCCGATCCCCCTAAGAACCTGCAGCTGAA GCCTCTGAAGAATAGCAGACAGGTGGAGGTGTCTTGGGAGTACCCT	配列 番号: 17 40

	GACACCTGGAGCACACCACACTCCTATTTCTCTCTGACCTTTTGCCT GCAGGTGCAGGGCAAGTCCAAGCGGGAGAAGAAGCAGAGAGTGT CACCGATAAGACATCTGCCACCGTGATCTGTAGAAAGAACGCCTCT ATCAGCGTGAGGGCCCAGGACCGCTACTATTCTAGCTCCTGGTCCG AGTGGGCCTCTGTGCCTTGACGCGGCGGAGGAGGAGGAGGATCTA GGAATCTGCCAGTGGCAACCCCTGACCCAGGCATGTTCCCTGCCT GCACCACAGCCAGAACCTGCTGAGGGCCGTGTCCAATATGCTGCAG AAGGCCCCGCCAGACACTGGAGTTTTACCCTTGACCAGCGAGGAGA TCGACCACGAGGACATCACAAGGATAAGACCTCCACAGTGGAGG CCTGCCTGCCACTGGAGCTGACCAAGAACGAGTCCTGTCTGAACAG CCGGGAGACAAGCTTCATCACCAACGGCTCCTGCCTGGCCTCTAGA AAGACAAGCTTTATGATGGCCCTGTGCCTGTCTAGCATCTACGAGG ACCTGAAGATGTATCAGGTGGAGTTCAAGACCATGAACGCCAAGCT GCTGATGGACCCCAAGAGGCAGATCTTTCTGGATCAGAATATGCTG GCCGTGATCGACGAGCTGATGCAGGCCCTGAACTTCAATAGCGAGA CAGTGCCTCAGAAGTCTCTCTGGAGGAGCCAGATTTCTACAAGAC CAAGATCAAGCTGTGCATCTGCTGCACGCCTTTCGGATCAGAGCC GTGACAATCGACCGCGTGATGTC CTATCTGAATGCTTCCTAATGA	
hIL-15Ra-IL15 (下線は シグナル配列、太字 はフラッグタグ、 二重下線 はリンカー、及び 斜体はヒト IL-15)	<u>ATGGCGCCGCGCCGCGCGCGCGGCTGCCGCACCTGGG</u> <u>CCTGCCGGCGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCGCCCGCC</u> <u>GGCGACCCGCGGCGATTATAAAGATGATGATGATAAA</u> ATTGAAGGCCGC ATTACCTGCCCGCCGCCGATGAGCGT GGAACATGCGGATATTTGGGTGAAAAGCTATAGCCTGT ATAGCCGCGAACGCTATATTTGCAACAGCGGCTTTAAA CGCAAAGCGGGCACCAGCAGCCTGACCGAATGCGTGCT GAACAAAGCGACCAACGTGGCGCATTGGACCACCCCGA GCCTGAAATGCATTCGCGATCCGGCGCTGGTGCATCAG CGCCCGGCGCCGCCG <u>AGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCG</u> <u>GCAGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCCTGCA</u> <u>GATGCGCATTAGCAAACCGCATCTGCGCAGCATTAGCATTC</u> <i>AGTGCTATCTGTGCCTGCTGCTGAACAGCCATTTTCTGACC</i> <i>GAAGCGGGCATTATGTGTTTATTCTGGGCTGCTTTAGCGC</i> <i>GGGCCTGCCGAAAACCGAAGCGAACTGGGTGAACGTGATT</i> <i>AGCGATCTGAAAAAAATTGAAGATCTGATTACAGAGCATGCAT</i> <i>ATTGATGCGACCCTGTATACCGAAAGCGATGTGCATCCGAG</i> <i>CTGCAAAGTGACCGCGATGAAATGCTTTCTGCTGGAACCTGC</i> <i>AGGTGATTAGCCTGGAAAGCGGCGATGCGAGCATTATGA</i> <i>TACCGTGGAACCTGATTATTCTGGCGAACAACAGCCTGA</i> <i>GCAGCAACGGCAACGTGACCGAAAGCGGCTGCAAAGAATG</i> <i>CGAAGAAGTGGAAAGAAAAAACATTAAAGAAATTTCTGCAGA</i> <i>GCTTTGTGCATATTGTGCAGATGTTTATTAACACCAGC</i>	配列 番号: 18
HPV16 E6	ATGCACCAAAAGAGAACTGCAATGTTTCAGGACCCACAGGAGCGA CCCAGAAAGTTACCACAGTTATGCACAGAGCTGCAAACAACATATAC ATGATATAATATTAGAATGTGTGTACTGCAAGCAACAGTTACTGCG ACGTGAGGTATATGACTTTTGCTTTTCGGGATTTATGCATAGTATATA GAGATGGGAATCCATATGCTGTATGTGATAAATGTTTAAAGTTTTA	配列 番号: 19

	TTCTAAAATTAGTGAGTATAGACATTATTGTTATAGTTTGTATGGAA CAACATTAGACAGCAATACAACAAACCGTTGTGTGATTGTTAAT TAGGTGTATTAACGTCAAAGCCACTGTGTCTGAGAAAAGCAA AGACATCTGGACAAAAAGCAAAGATTCCATAATATAAGGGGTCGG TGGACCGGTTCGATGTATGTCTTGTTCAGATCATCAAGAACACGTA GAGAAACCCAGCTGTAA	
HPV16 E7	ATGCATGGAGATACACCTACATTGCATGAATATATGTTAGATTTC AACCAGAGACAACCTGATCTCTACTGTTATGAGCAATTAATGACAG CTCAGAGGAGGAGGATGAAATAGATGGTCCAGCTGGACAAGCAGA ACCGGACAGAGCCCATTACAATATTGTAACCTTTTGTTCAGGTGT GACTCTACGCTTCGGTTGTGCGTACAAAGCACACACGTAGACATTC GTACTTTGGAAGACCTGTTAATGGGCACACTAGGAATTGTGTGCCC CATCTGTTCTCAGAAACCATAA	配 列 番 号: 20
顆粒球 マクロファージ コロニー 刺激 因子(GM-CSF) のヒト遺伝子 GenBank: X03021.1	TTCTCAGAGTGGCTGCAGTCTCGCTGCTGGATGTGCACATGGTGGT CATTCCCTCTGCTCACAGGGGCAGGGGTCCCCCTTACTGGACTGA GGTTGCCCCCTGCTCCAGGTCTTGGGTGGGAGCCCATGTGAACTGT CAGTGGGGCAGGTCTGTGAGAGCTCCCCTCACACTCAAGTCTCTCT CACAGTGGCCAGAGAAAGAGGAAGGCTGGAGTCAGAATGAGGCACC AGGGCGGGCATAGCCTGCCCCAAAGGCCCTGGGATTACAGGCAGG ATGGGGAGCCCTATCTAAGTGTCTCCACGCCCCACCCCAGCCATT CCAGGCCAGGAAGTCCAAACTGTGCCCCTCAGAGGGAGGGGGCAG CCTCAGGCCCATTGAGACTGCCCAGGGAGGGCTGGAGAGCCCTCAG GAAGGCGGGTGGGTGGGCTGTGCGTTCTTGAAAGGTTTCATTAATG AAAACCCCCAAGCCTGACCACCTAGGGAAAAGGCTCACCGTTCCCA TGTGTGGCTGATAAGGGCCAGGAGATTCCACAGTTCAGGTAGTTCC CCGCTCCCTGGCATTCTTGTGGTCAACATTAATCTTCTCTGTG TATTTAAGAGCTCTTTTGCCAGTGAGCCCAGCTACACAGAGAGAAA GGCTAAAGTTCTCTGGAGGATGTGGCTGCAGAGCCTGCTGCTCTTG GGCACTGTGGCCTGCAGCATCTCTGCACCCGCCCCGCTCGCCCAGCC CCAGCACGCAGCCCTGGGAGCATGTGAATGCCATCCAGGAGGCCC GGCGTCTCCTGAACCTGAGTAGAGACACTGCTGCTGAGATGGTAAG TGAGAGAATGTGGGCCTGTGCTAGGCACCAGTGGCCCTGACTGGCC ACGCCTGTCAGCTTGATAACATGACATTTTCTTTTCTACAGAATGA AACAGTAGAAGTCATCTCAGAAATGTTTGACCTCCAGGTAAGATGC TTCTCTCTGACATAGCTTTCCAGAAGCCCCCTGCCCTGGGGTGGAGGT GGGGACTCCATTTTAGATGGCACCACACAGGGTTGTCCACTTTCTCT CCAGTCAGCTGGCTGCAGGAGGAGGGGGTAGCAACTGGGTGCTCA AGAGGCTGCTGGCCGTGCCCCTATGGCAGTCACATGAGCTCCTTTA TCAGCTGAGCGGCCATGGGCAGACCTAGCATTCATGGCCAGGAGT CACCAGGGGACAGGTGGTAAAGTGGGGGTCACTTCATGAGACAGG AGCTGTGGGTTTGGGGCGCTCACTGTGCCCCGAGACCAAGTCCTGT TGAGACAGTGCTGACTACAGAGAGGCACAGAGGGGTTTCAGGAA CAACCTTGCCACCCAGCAGGTCCAGGTGAGGCCCCACCCCCCTC TCCCTGAATGATGGGGTGAGAGTCACCTCCTTCCCTAAGGCTGGGC TCCTCTCCAGGTGCCGCTGAGGGTGGCCTGGGCGGGGCAGTGAGAA GGGCAGGTTCTGTGCCTGCCATGGACAGGGCAGGGTCTATGACTGGA CCCAGCCTGTGCCCCCTCCAAGCCCTACTCCTGGGGGCTGGGGGCA GCAGCAAAAAGGAGTGGTGGAGAGTTCTTGTACCACTGTGGGCACT TGGCCACTGCTCACCGACGAACGACATTTTCCACAGGAGCCGACCT GCCTACAGAACCGCCTGGAGCTGTACAAGCAGGGCCTGCGGGGCA GCCTACCAAGCTCAAGGGCCCCCTTGACCATGATGGCCAGCCACTA CAAGCAGCACTGCCCTCCAACCCCGGTGAGTGCCTACGGCAGGGCC TCCAGCAGGAATGTCTTAATCTAGGGGGTGGGGTGCACATGGGGAG AGATCTATGGCTGTGGCTGTTTCAGGACCCCAGGGGGTTTCTGTGCC	配 列 番 号: 21

[illegible]

リンカー 配列、 斜体は ヒトIL-15)	<i>TVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEEKNIKEFLQSFVH IVQMFINTS</i>	
ヒト IL-15Ra- スシ	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSS LTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAAPP	配 列 番 号:39
ヒト IL-15	MRISKPHLRSISIQCYLCLLNHFLTEAGIHVFILGCFSAAGL PKTEANWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCK VTAMKCFLELQVISLESGLDASIHDTVENLIILANNSLSSNG NVTESGCKECELEEKNIKEFLQSFVHVIVQMFINTS	配 列 番 号:40
ヒト IL-12 p40 サブユニット	MGHQQLVISWFSLVFLASPLVAIWELKKDVYVVELDWYP DAPGEMVVLTCDTPEEDGITWTLTQSSSEVLGSGKTLTIQV KEFGDAGQYTCHKGGEVLSHSLLLHKKEDGIWSTDILKD QKEPKNKTFRLCEAKNYSGRFTCWWTITISTDLTFSVKSS RGSSDPQGVTCGAATLSAERVVRGDNKEYEYSVEQCEDSA CPAAEESLPIEVMVDAVHKLKYENYTSFFIRDIIKPDPPKN LQLKPLKNSRQVEVSWEYPDTWSTPHSYFSLTFCVQVQG KSKREKKDRVFTDKTSATVICRKNASISVRAQDRYYSSSW SEWASVPCS	配 列 番 号:46
ヒト IL-12 p40 サブユニット	ATGGGTCACCAGCAGTTGGTCATCTCTTGGTTTTCCCTGGTTT TTCTGGCATCTCCCCTCGTGGCCATATGGGAACTGAAGAAAG ATGTTTATGTCTAGATAATTGGATTGGTATCCGGATGCCCCG GAGAAATGGTGGTCCTCACCTGTGACACCCCTGAAGAAAGAT GGTATCACCTGGACCTTGGACCAGAGCAGTGAGGTCTTAGGC TCTGGCAAAACCCTGACCATCCAAGTCAAAGAGTTTGGAGAT GCTGGCCAGTACACCTGTCACAAAGGAGGCGAGGTTCTAAG CCATTGCTCCTGCTGCTTCACAAAAAGGAAGATGGAATTTG GTCCACTGATATTTTAAAGGACCAGAAAGAACCCAAAAATA AGACCTTTCTAAGATGCGAGGCCAAGAATTATTCTGGACGTT TCACCTGCTGGTGGCTGACGACAATCAGTACTGATTTGACAT TCAGTGTCAAAGCAGCAGAGGCTCTTCTGACCCCCAAGGG GTGACGTGCGGAGCTGCTACACTCTCTGCAGAGAGAGTCAAG AGGGGACAACAAGGAGTATGAGTACTCAGTGGAGTGCCAGG AGGACAGTGCCTGCCAGCTGCTGAGGAGAGTCTGCCCATTTG AGGTCATGGTGGATGCCGTTTACAAGCTCAAGTATGAAACT ACACCAGCAGCTTCTTCATCAGGGACATCATCAAACCTGACC CACCCAAGAACTTGCAGCTGAAGCCATTAAAGAATTCTCGGC AGGTGGAGGTCAGCTGGGAGTACCCTGACACCTGGAGTACT CCACATTCCTACTTCTCCCTGACATTCTGCGTTCAGGTCCAGG GCAAGAGCAAGAGAGAGAAAAGAAAGATAGAGTCTTCACGGAC AAGACCTCAGCCACGGTCATCTGCCGCAAAAATGCCAGCATT AGCGTGCGGGCCAGGACCGCTACTATAGCTCATCTTGGAGC GAATGGGCATCTGTGCCCTGCAGT	配 列 番 号:47
ヒト IL-12 p35 サブユニット	RNLPVATPDPMFPCLLHHSQNLLRAVSNMLQKARQTLEF YPCTSEEIDHEDITKDKTSTVEACLPLELTKNESCLNSRETS FITNGSCLASRKTSFMMALCLSSIYEDSKMYQVEFKTMNA KLLMDPKRQIFLDQNMLAVIDELMQALNFNSETVPQKSSL EEDFYKTKIKLCILLHAFRIRAVTIDRVMSYLNAS	配 列 番 号:48

10

20

30

40

ヒト IL-12 p35 サブユニット	AGAAACCTCCCCGTGGCCACTCCAGACCCAGGAATGTT CCCATGCCTTCACCACTCCCAAAACCTGCTGAGGGCCGT CAGCAACATGCTCCAGAAGGCCAGACAAACTCTAGAAT TTTACCCTTGCACTTCTGAAGAGATTGATCATGAAGATA TCACAAAAGATAAAAACCAGCACAGTGGAGGCCTGTTTA CCATTGGAATTAACCAAGAATGAGAGTTGCCTAAATTC CAGAGAGACCTCTTTCATAACTAATGGGAGTTGCCTGG CCTCCAGAAAGACCTCTTTTATGATGGCCCTGTGCCTTA GTAGTATTTATGAAGACTCGAAGATGTACCAGGTGGAG TTCAAGACCATGAATGCAAAGCTTCTGATGGATCCTAA GAGGCAGATCTTTCTAGATCAAAACATGCTGGCAGTTA TTGATGAGCTGATGCAGGCCCTGAATTTCAACAGTGAG ACTGTGCCACAAAAATCCTCCCTTGAAGAACCGGATTTT TATAAACTAAAATCAAGCTCTGCATACTTCTTCATGCT TTCAGAATTCGGGCAGTGACTATTGATAGAGTGATGAG CTATCTGAATGCTTCCTAA	配 列 番 号:49	10
ヒト IL-15Ra スドメイン	ATTACCTGCCCCGCCGCGATGAGCGTGGAACATGCGGA TATTTGGGTGAAAAGCTATAGCCTGTATAGCCGCGAAC GCTATATTTGCAACAGCGGCTTTAAACGCAAAGCGGGC ACCAGCAGCCTGACCGAATGCGTGCTGAACAAAGCGAC CAACGTGGCGCATTGGACCACCCCGAGCCTGAAATGCA TTCGCGATCCGGCGCTGGTGCATCAGCGCCCGGCGCCG CCG	配 列 番 号:50	20
ヒト IL-15	ATGCGCATTAGCAAACCGCATCTGCGCAGCATTAGCAT TCAGTGCTATCTGTGCCTGCTGCTGAACAGCCATTTTCT GACCGAAGCGGGCATTATGTGTTTATTCTGGGCTGCTT TAGCGCGGGCCTGCCGAAAACCGAAGCGAACTGGGTGA ACGTGATTAGCGATCTGAAAAAAATTGAAGATCTGATT CAGAGCATGCATATTGATGCGACCCTGTATACCGAAAG CGATGTGCATCCGAGCTGCAAAGTGACCGCGATGAAAT GCTTTCTGCTGGAAGTGCAGGTGATTAGCCTGGAAAGC GGCGATGCGAGCATTATGATACCGTGGAAAACCTGAT TATTCTGGCGAACAACAGCCTGAGCAGCAACGGCAACG TGACCGAAAGCGGCTGCAAAGAATGCGAAGAACTGGA AGAAAAAAACATTAAAGAATTTCTGCAGAGCTTTGTGC ATATTGTGCAGATGTTTATTAACACCAGC	配 列 番 号:51	30

【 0 2 3 2 】

表6: 他の配列

【 表 4 】

リンカー	VPGXG, Xはプロリンを除く任意のアミノ酸である	配 列 番 号:22	40
エラスチン様 ポリペプチド 配列	VPGXGVPGXG, Xはプロリンを除く任意のアミノ酸である	配 列 番 号:23	

APMV-1 LaSota	G-R-Q-G-R↓L	配列 番号:24
APMV-2 ユカイパ	K-P-A-S-R↓F	配列 番号:25
APMV-3 ウィスコンシン	R-P-S-G-R↓L	配列 番号:26
APMV-4 香港	D-I-Q-P-R↓F	配列 番号:27
APMV-6 香港	K-R-K-K-R↓F	配列 番号:28
APMV-7 テネシー	L-P-S-S-R↓F	配列 番号:29
APMV-8 デラウェア	Y-P-Q-T-R↓L	配列 番号:30
APMV-9 ニューヨーク	I-R-E-G-R↓I	配列 番号:31
Mlu I 制限配列	ACGCGT	配列 番号:32
コザック 配列	CCGCCACC	配列 番号:33
リンカー	GGGGGGS	配列 番号: 35
リンカー	SGGSGGGGSGGGSGGGGSLQ	配列 番号:36
フラッグタグ	DYKDDDDKIEGR	配列 番号:38
シグナル 配列(IL- 15シグナル 配列)	MAPRRARGCRTLGLPALLLLLLLRPPATRG	配列 番号:41

10

20

30

40

リンカー	AGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGG CGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCCTGCAG	配列 番号:42
シグナル 配列	ATGGCGCCGCGCCGCGCGCGCGGCTGCCGCAC CCTGGGCCTGCCGCGCTGCTGCTGCTGCTGCT GCTGCGCCCGCCGCGACCCGCGGC	配列 番号:43
フラッグタグ	GATTATAAAGATGATGATGATAAAATTGAAGGCCGC	配列 番号:44
リンカー	GGTGGCGGTGGCGGCGGATCT	配列 番号:45

10

【0233】

(6. 実施例：トリパラミクソウイルスの抗腫瘍特性)

この実施例は、癌の治療にAPMV株(特に、APMV-4株)を使用する有効性を実証する。特に、この実施例は、APMV-4アヒル/香港/D3/1975の使用が様々な腫瘍の異なる動物モデルにおいて統計的に有意な抗腫瘍活性をもたらすことを実証する。

20

【0234】

(6.1 材料及び方法)

(6.1.1. 細胞株、抗体及び他の試薬)

B16-F10 (マウス皮膚黒色腫細胞; ATCC カタログ番号CRL-6475, 2016)、TC-1(肺癌; Johns Hopkins大学, Baltimore, MD)及びCT26(マウス結腸癌; ATCC カタログ番号CRL-2639, 2016)を、10% FBS(ウシ胎児血清)並びに2%ペニシリン及びストレプトマイシンを補充したDMEM又はRPMI培地中で維持した。購入後に、B16-F10、CT26及びTC-1のマスター細胞バンクを作製し、全ての実験工程で初期継代細胞を解凍した。培養すると、遺伝子型安定性を保証するために、細胞を8週間以上維持せず、顕微鏡により監視した。マスター細胞バンクのインビボ実験に必要なIMPACT試験は、マウントサイナイアイカーン医科大学(Mount Sinai Hospital, New York, NY)の比較医学と手術のためのセンターによって実行された。血清低減培地Opti-MEM(商標)(Gibco(商標))を、インビトロウイルス感染培地として使用した。NDVに対するウサギポリクロナル血清については以前に記載された[14]。トリパラミクソウイルス血清型特異的抗血清(タイプ-2 471-ADV、タイプ-3 473-ADV、タイプ-4 475-ADV、タイプ-6 479-ADV、タイプ-7 481-ADV、タイプ-8 483-ADV及びタイプ-9 485-ADV、2017)を、米国農務省の国立獣医研究所(National Veterinary Services Laboratories, United States Department of Agriculture)(USDA, Ames, IA)から購入した。ヤギ抗ニワトリAlexa結合2次抗体(Alexa-568, A-11041)をThermo Fisherから購入した。ヘキスト 33258核染色試薬をInvitrogen(Molecular Probes, Eugene, OR)から購入した。CellTiter-Fluor(商標)細胞生存率アッセイ(G608)をPromegaから購入した。

30

【0235】

(6.1.2 ウイルス)

改変ニューカッスル病ウイルスLaSota-L289Aを実験室で作製し、治療用ベクターとしてすでに試験した[43]。APMVの原型のAPMV-2ニワトリ/カリフォルニア/ユカイパ/1956(171ADV9701)、APMV-3シチメンチョウ/ウィスコンシン/1968(173ADV9701)、APMV-4/アヒル/香港/D3/1975(175ADV0601)、APMV-6/アヒル/香港/199/1977(176ADV8101)、APMV-7/ハト/テネシー/4/1975(181ADV8101)、APMV-8/ガチョウ/デラウェア/1053/1976(なし; 10/27/1986)及びAPMV-9アヒル/ニューヨーク/22/1978(185ADV 0301)を、米国農務省の国立獣医研究所(National Veterinary Services Laboratories, United States Department of Agriculture)(USDA, Ames, IA)から入手した。8又は9日齢の発育鶏卵内でウイルスストックを増殖させ、尿膜液から清澄精製した。ニワトリの血液(Lampire laboratories)を用いる血球

40

50

凝集アッセイ(HA)によってウイルス力価を計算した。

【0236】

(6.1.3. インビトロ細胞生存率アッセイ)

B16-F10細胞を、96ウェル皿中80%のコンフルエンスで培養し、1 PFU/示したウイルス1細胞のMOIで感染させた。ウイルス懸濁液を、感染の1時間後に除去し、細胞を100 μ lの補充済みDMEM中でインキュベートした。感染の24時間後に、等量のCellTiter-Fluor(商標)試薬(100 μ l)を各ウェルに添加し、その後、制限した光条件下で、37°Cで1時間、細胞をインキュベートした。得られた各試料の蛍光を、Synergy H1マイクロプレートリーダー(BioTek)を用いて記録した(400nmEx/505nmEm波長)。偽感染細胞(陰性対照)の生存率に対して、生存率を計算した。生存率(%)=[感染試料の蛍光_{505nm}/偽感染試料の蛍光_{505nm}] $\times$ 100。

【0237】

(6.1.4. 蛍光顕微鏡)

間接的な免疫蛍光染色のために、96ウェル標準プレートに播種した細胞を、1 PFU/Opti-MEM(商標)中1細胞のMOIで1時間感染させ、その後、接種液を除去し、100 μ lのDMEM-FBS-P/Sと交換した。感染の20時間後に、2.5%パラホルムアルデヒドで細胞を15分間固定した。0.2%のトリトン-PBSを用いて細胞膜を透過処理し、PBS 1% BSA中で1時間ブロッキングした。1次抗体を室温で1時間、試料とインキュベートした。2次抗体(ヤギ抗ニワトリAlexa Fluor 568、ヤギ抗ウサギAlexa Fluor 488; Invitrogen, USAから購入)を、1:1000希釈で45分間使用し、その後に、EVOS FL細胞撮像システム(Thermo Fisher)を用いて画像処理した。

【0238】

(6.1.5 同系腫瘍モデル)

全てのインビボ研究で使用した4~6週齢の雌のBALBc及びC57/BL6Jマウスを、Jackson Laboratory (Bar Harbor, ME)から購入した。2.5 $\times$ 10⁵細胞(100 μ lのPBS中)のB16-F10、TC-1及びCT26細胞懸濁液を、各C57Bl/6(黒色腫及び肺癌)又はBALBc(結腸癌)マウスの右後肢の脇に皮内移植した。7~10日後に、5 $\times$ 10⁶ PFUの示したウイルス又はPBSをマウスの腫瘍内に注射した。腫瘍内注射を、合計で4回の処置用量について24時間ごとに行った。最後の体積の推定が1000mm³の実験エンドポイントに近づく48時間ごと又は24時間ごとに、腫瘍体積を監視した。体積が所定のエンドポイントを超えた日に、マウスを人道的に安楽死させた。デジタルキャリパーを用いて腫瘍の測定を行い、式:腫瘍体積(V)=L $\times$ W²(式中、Lすなわち腫瘍の長さはより大きい直径であり、Wすなわち腫瘍の幅はより小さい直径である)を用いて、全体積を計算した。

【0239】

(6.1.6 統計解析)

三つ組の試料の結果間の統計的有意差を、1元配置分散分析(ダネット多重比較検定)によって決定した。結果を平均値と標準偏差(SD)として表す。同系腫瘍モデルの生存曲線の比較を、ログランク(マンテル-コックス)検定を用いて行った。

【0240】

(6.2 結果)

(6.2.1 B16-F10マウス黒色腫瘍細胞株におけるAPMVの感染力と細胞傷害性)

選択した代表的なAPMV株(表4)のB16-F10マウス黒色腫瘍細胞への感染能力を評価した。選択したウイルスそれぞれ1mlあたり2 $\times$ 10⁵ ffu(1のMOI又は感染多重度に等しい)を含有するウイルス懸濁液に、B16-F10単層を20時間超暴露した。以前に特徴付けた長潜伏期性LaSotaウイルス(APMV-1血清型)を、感染の陽性参照として使用し、偽感染細胞を陰性対照として使用した。接種の20時間後、免疫染色によって感染細胞中のウイルス抗原の存在を検出するために試料を処理した。選択したAPMVで処理した全試料において陽性蛍光シグナルが検出され(図1A)、NDV以外のトリアブラウイルスによって感染されるマウスB16-F10癌細胞株の感受性が実証された。

【0241】

10

20

30

40

50

異なる血清型によって達成された細胞傷害効果を評価するために、B16-F10単層を1のMOIで感染させ、24時間インキュベートした。上記のように、生存能力の喪失を定量した。試料の蛍光分析から、APMV-9とAPMV-4原型のみがLaSotaウイルスと同程度まで細胞生存率を低下させることができるが、試験した株の残りは感染後24時間の時点で細胞生存率に関連する影響を示さなかったことが示される(図1B)。

表4: 研究に含めたAPMV血清型及び原型ウイルス

【表 5】

血清型	株	配列登録 番号	HA 力価 *
APMV-2	ニワトリ/カリフォルニア/ユカイバ/1956	EU338414.1	6-7
APMV-3	シチメンチョウ/ウィスコンシン/1968	EU782025.1	7
APMV-4	アヒル/香港/D3/1975	FJ177514.1	7
APMV-6	アヒル/香港/199/1977	EU622637.2	7-8
APMV-7	ハト/テネシー/4/1975	FJ231524.1	8
APMV-8	ガチョウ/デラウェア/1053/1976	FJ619036.1	7
APMV-9	アヒル/ニューヨーク/22/1978	NC_025390.1	7-8
*ニワトリの赤血球 8日齢の発育鶏卵の尿膜腔でウイルスを増殖させた (SPF)			

【 0 2 4 2 】

選択して研究に含めたAPMVのニワトリにおける病原性を表5に詳述する。

表5: 選択して研究に含めたAPMVに関連する病原性

【表 6】

血清型 株	Fタンパク質 切断 部位	ニワトリにおける病原性
APMV-1 LaSota	G-R-Q-G-R↓L (配列番号:24)	非病原性;神経変性疾患なし、軽度の呼吸器合併症、 産卵の低下;卵内で210 HAユニットまで成長可能[84] MDT:112時間 ICP: 0
APMV-2 ユカイバ	K-P-A-S-R ↓ F (配列番号:25)	非病原性;神経変性疾患なし(1日齢のニワトリにおけるICP);軽度の 呼吸器合併症、産卵の低下;卵内で212 HA ユニットまで成長可能[85] MDT>168時間 ICP: 0
APMV-3 ウィスコンシン	R-P-S-G-R ↓ L (配列番号:26)	ニワトリでの自然感染なし; 9日齢の卵内で28 HAユニットまで成長 可能[86] MDT>168時間 ICP:0
APMV-4 香港	D-I-Q-P-R ↓ F (配列番号:27)	非病原性;1日又は3週齢のニワトリにおいて疾患なし。卵内で 高力価まで成長可能[84] MDT>144時間 ICP:0
APMV-6 香港	K-R-K-K-R ↓ F (配列番号:28)	非病原性[84] MDT>168時間 ICP:0
APMV-7 テネシー	L-P-S-S-R ↓ F (配列番号:29)	非病原性[84] MDT>144時間 ICP:0
APMV-8 デラウェア	Y-P-Q-T-R ↓ L (配列番号:30)	非病原性;卵内で28 HAユニットまで成長可能[84] MDT>144時間 ICP:0
APMV-9 ニューヨーク	I-R-E-G-R ↓ I (配列番号:31)	非病原性; [84] 卵内のMDTは120時間超である。 ICP:0
MDT: 平均胚死亡時間は、接種した胚を死滅させる最小致死量の平均時間(時)である。 病原性, 60時間;中間60~90時間;非病原性>90時間 ICP: 脳内病原性指数:1日齢のSPFのヒヨコにおける脳内接種後の疾患及び死亡の評価。 病原性株1.5~2;中間株0.7~1.5;非病原性株0.7~0.0		

【0243】

(6.2.2 同系マウス黒色腫モデルにおけるAPMVのインビボ抗腫瘍活性)

B16-F10マウス黒色腫細胞を、C57BL/6雌マウスの後右肢の脇に皮内移植した。5x10⁶ PFUのSota-L289A又はAPMV原型の合計4回の用量で、又は対照マウスにはPBSで1日おきに動物に腫瘍内処置をした時から10日間、腫瘍を発達させた(0、2、4及び6日;各処置群につきn=5)。以前に特徴付けられたLaSota-L289Aウイルス(APMV-1血清型)を抗腫瘍活性の陽性参照として使用し、PBS偽処置群を腫瘍成長の対照として使用した。腫瘍体積を、1,000mm³の実験のエンドポイントに近づく48時間ごと又は24時間ごとに監視し、その後にマウスを安楽死させた。図2Aは、示した時点での個々のマウスの腫瘍体積を示す。図2Bは、示した時点での実験群ごとの平均腫瘍体積を示す。アブラウイルス原型の投与は、APMV-9だけを除いて、PBS処置群と比較した場合に、処置中に腫瘍成長をある程度まで早期に制御した。アブラウイルス血清型のうち、APMV-7、APMV-8、及びAPMV-4の3種だけが長期の抗腫瘍活性を発揮した。APMV-7及びAPMV-8の処置群は、参照LaSota-L289Aウイルスと同様の速度で、対照と比較して腫瘍成長の遅延と生存の延長を示した。APMV-4処置マウスは、参照LaSota-L289Aウイルスと比較した場合、腫瘍成長の大幅な抑制と生存期間の統計的に有意な増加を示した(図2C)。エラーバーは、各群の標準偏差に対応する。(*、p<0.03)。

【0244】

(6.2.3 同系マウス結腸癌モデルにおけるAPMVの腫瘍溶解能)

10

20

30

40

50

CT26細胞を、BALBcマウスの後右肢の脇に移植した。腫瘍細胞株の注射後7日目に開始し、 5×10^6 PFUのSota-L289A又はAPMV原型の合計4回の用量で、又は対照マウスにはPBSで1日おきに動物に腫瘍内処置をした(0、2、4及び6日;各処置群につき $n=5$)。腫瘍体積を、1,000mm³の実験のエンドポイントに近づく48時間ごと、次いで24時間ごとに監視し、その後にマウスを安楽死させた。図3Aは、示した時点での個々のマウスの腫瘍体積を示す。図3Bは、示した時点での実験群ごとの平均腫瘍体積を示す。マウス結腸癌は、上記の黒色腫モデルよりもAPMV誘発療法の影響を受けやすかった。全てのAPMV処置群は、偽処置PBS群と比較した場合、腫瘍成長の制御と生存の延長によって実証されるように、有益な臨床応答を示す(図3A及び3B)。さらに、APMV-3及びAPMV-7を除いて、選択したAPMVウイルス株による処置は、各処置群の少なくとも1匹の動物で完全な腫瘍寛解(CR)を誘発した。APMV-4群及びAPMV-8群は、試験した株の中で最高の治療応答を示したが、APMV-4を投与したマウスの5匹中4匹が完全な腫瘍寛解を示し、APMV-8を投与したマウスの5匹中3匹が完全な腫瘍寛解を示した(図3C)。

10

【0245】

実験130日目に、腫瘍のない生存動物に、後左肢の脇(反対側)に 5×10^5 CT26細胞の皮内注射によって再負荷した。図3Dに示すように、APMV-4再負荷マウス(4匹中4匹)及びLS-L289A'の1匹の生存動物は、結腸癌の発症に対して完全な防御を示し、長期生存研究(300日)の範囲で持続した。反対側の腫瘍の発症が、APMV-6、APMV-8、及びAPMV-9実験群内の再負荷マウスの3匹中1匹で観察された。APMV-2処置群では、再負荷に対する保護は観察されなかった。

20

【0246】

(6.2.4 同系マウス肺癌モデルにおけるAPMV-4の腫瘍溶解能)

TC-1細胞を、C57BL/6マウスの後右肢の脇に移植した。腫瘍細胞株の注射後10日目に開始し、 5×10^6 PFUのSota-L289A又はAPMV-4/アヒル/香港/D3/1975の合計4回の用量で、又は対照マウスにはPBSで1日おきに動物に腫瘍内処置をした(0、2、4及び6日;各処置群につき $n=5$)。腫瘍体積を、1,000mm³の実験のエンドポイントに近づく48時間ごと、次いで24時間ごとに監視し、その後にマウスを安楽死させた。図4Aは、示した時点での個々のマウスの腫瘍体積を示す。図4Bは、示した時点での各処置群の平均腫瘍体積を示す。処置したTC-1腫瘍担持マウスの全生存を図4Cに示す(*、 $p < 0.03$)。これらのデータは、APMV-4/アヒル/香港/D3/1975株による処置が、LaSota-L289A APMV-1株及び偽PBS処置群と比較した場合に、抗腫瘍応答の増強をもたらすことを実証する。この難治性腫瘍モデルでは、APMV-4腫瘍溶解療法への応答は、腫瘍成長の統計的に有意な制御と生存期間の延長を特徴とする。

30

(6.2.5 背景(節2)及び節6で引用した参考文献)

【化 5】

1. Lamb RA, & Parks, G. D. 2013. Paramyxoviridae: the viruses and their replication, 6th ed, vol 1. Lippincott, Williams, and Wilkins, Philadelphia.
2. Shnyrova AV, Ayllon J, Mikhalyov, II, Villar E, Zimmerberg J, Frolov VA. 2007. Vesicle formation by self-assembly of membrane-bound matrix proteins into a fluidlike budding domain. *J Cell Biol* 179:627-633.
3. Alexander D. 2003. Paramyxoviridae, 11th ed. Iowa State University Press, Iowa. 10
4. Afonso CL, Amarasinghe GK, Banyai K, Bao Y, Basler CF, Bavari S, Bejerman N, Blasdel KR, Briand FX, Briesse T, Bukreyev A, Calisher CH, Chandran K, Cheng J, Clawson AN, Collins PL, Dietzgen RG, Dolnik O, Domier LL, Durrwald R, Dye JM, Easton AJ, Ebihara H, Farkas SL, Freitas-Astua J, Formenty P, Fouchier RA, Fu Y, Ghedin E, Goodin MM, Hewson R, Horie M, Hyndman TH, Jiang D, Kitajima EW, Kobinger GP, Kondo H, Kurath G, Lamb RA, Lenardon S, Leroy EM, Li CX, Lin XD, Liu L, Longdon B, Marton S, Maisner A, Muhlberger E, Netesov SV, Nowotny N, et al. 2016. Taxonomy of the order Mononegavirales: update 2016. 20
Arch Virol, 161:2351-2360.

5. Gogoi P, Ganar K, Kumar S. 2017. Avian Paramyxovirus: A Brief Review. *Transbound Emerg Dis* 64:53-67.
6. Hines NL, Miller CL. 2012. Avian paramyxovirus serotype-1: a review of disease distribution, clinical symptoms, and laboratory diagnostics. *Vet Med Int* 2012:708216.
7. Ganar K, Das M, Sinha S, Kumar S. 2014. Newcastle disease virus: current status and our understanding. *Virus Res* 184:71-81.
8. Senne DA, King DJ, Kapczynski DR. 2004. Control of Newcastle disease by vaccination. *Dev Biol (Basel)* 119:165-170. 10
9. Dortmans JC, Peeters BP, Koch G. 2012. Newcastle disease virus outbreaks: vaccine mismatch or inadequate application? *Vet Microbiol* 160:17-22.
10. Dortmans JC, Koch G, Rottier PJ, Peeters BP. 2011. Virulence of Newcastle disease virus: what is known so far? *Vet Res* 42:122.
11. Elmberg J, Berg C, Lerner H, Waldenstrom J, Hessel R. 2017. Potential disease transmission from wild geese and swans to livestock, poultry and humans: a review of the scientific literature from a One Health perspective. *Infect Ecol Epidemiol* 7:1300450. 20
12. Park MS, Shaw ML, Munoz-Jordan J, Cros JF, Nakaya T, Bouvier N, Palese P, Garcia-Sastre A, Basler CF. 2003. Newcastle disease virus (NDV)-based assay demonstrates interferon-antagonist activity for the NDV V protein and the Nipah virus V, W, and C proteins. *J Virol* 77:1501-1511.
13. Wilden H, Fournier P, Zawatzky R, Schirmacher V. 2009. Expression of RIG-I, IRF3, IFN-beta and IRF7 determines resistance or susceptibility of cells to infection by Newcastle Disease Virus. *Int J Oncol* 34:971-982. 30
14. Park MS, Garcia-Sastre A, Cros JF, Basler CF, Palese P. 2003. Newcastle disease virus V protein is a determinant of host range restriction. *J Virol* 77:9522-9532.
15. Jarahian M, Watzl C, Fournier P, Arnold A, Djandji D, Zahedi S, Cerwenka A, Paschen A, Schirmacher V, Momburg F. 2009. Activation of natural killer cells by newcastle disease virus hemagglutinin-neuraminidase. *J Virol* 83:8108-8121.
16. Ginting TE, Suryatenggara J, Christian S, Mathew G. 2017. Proinflammatory response induced by Newcastle disease virus in tumor and normal cells. *Oncolytic Virother* 6:21-30. 40
17. Schirmacher V, Fournier P. 2009. Newcastle disease virus: a promising vector for viral therapy, immune therapy, and gene therapy of cancer. *Methods Mol Biol* 542:565-605.

18. Kapczynski DR, Afonso CL, Miller PJ. 2013. Immune responses of poultry to Newcastle disease virus. *Dev Comp Immunol* 41:447-453.
19. Schirmacher V, Ahlert T, Probstle T, Steiner HH, Herold-Mende C, Gerhards R, Hagmuller E, Steiner HH. 1998. Immunization with virus-modified tumor cells. *Semin Oncol* 25:677-696.
20. Romer-Oberdorfer A, Mundt E, Mebatsion T, Buchholz UJ, Mettenleiter TC. 1999. Generation of recombinant lentogenic Newcastle disease virus from cDNA. *J Gen Virol* 80 (Pt 11):2987-2995. 10
21. Peeters BP, de Leeuw OS, Koch G, Gielkens AL. 1999. Rescue of Newcastle disease virus from cloned cDNA: evidence that cleavability of the fusion protein is a major determinant for virulence. *J Virol* 73:5001-5009.
22. Nakaya T, Cros J, Park M-S, Nakaya Y, Zheng H, Sagrera A, Villar E, García-Sastre A, Palese P. 2001. Recombinant Newcastle disease virus as a vaccine vector. *J Virol* 75:11868-11873. 20
23. Maamary J, Array F, Gao Q, Garcia-Sastre A, Steinman RM, Palese P, Nchinda G. 2011. Newcastle disease virus expressing a dendritic cell-targeted HIV gag protein induces a potent gag-specific immune response in mice. *J Virol* 85:2235-2246.
24. Park MS, Steel J, Garcia-Sastre A, Swayne D, Palese P. 2006. Engineered viral vaccine constructs with dual specificity: avian influenza and Newcastle disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103:8203-8208.
25. Swayne DE, Suarez DL, Schultz-Cherry S, Tumpey TM, King DJ, Nakaya T, Palese P, Garcia-Sastre A. 2003. Recombinant paramyxovirus type 1-avian influenza-H7 virus as a vaccine for protection of chickens against influenza and Newcastle disease. *Avian Dis* 47:1047-1050. 30
26. Martinez-Sobrido L, Gitiban N, Fernandez-Sesma A, Cros J, Mertz SE, Jewell NA, Hammond S, Flano E, Durbin RK, Garcia-Sastre A, Durbin JE. 2006. Protection against respiratory syncytial virus by a recombinant Newcastle disease virus vector. *J Virol* 80:1130-1139. 40
27. Fournier P, Arnold A, Schirmacher V. 2009. Polarization of human monocyte-derived dendritic cells to DC1 by in vitro stimulation with Newcastle Disease Virus. *J BUON* 14 Suppl 1:S111-122.

28. Carnero E, Li W, Borderia AV, Moltedo B, Moran T, Garcia-Sastre A. 2009. Optimization of human immunodeficiency virus gag expression by newcastle disease virus vectors for the induction of potent immune responses. *J Virol* 83:584-597.
29. Schirmmacher V. 2016. Fifty Years of Clinical Application of Newcastle Disease Virus: Time to Celebrate! *Biomedicines* 4.
30. Cuadrado-Castano S, Sanchez-Aparicio MT, Garcia-Sastre A, Villar E. 2015. The therapeutic effect of death: Newcastle disease virus and its antitumor potential. *Virus Res* 209:56-66. 10
31. Fiola C, Peeters B, Fournier P, Arnold A, Bucur M, Schirmmacher V. 2006. Tumor selective replication of Newcastle disease virus: association with defects of tumor cells in antiviral defence. *Int J Cancer* 119:328-338.
32. Washburn B, Schirmmacher V. 2002. Human tumor cell infection by Newcastle Disease Virus leads to upregulation of HLA and cell adhesion molecules and to induction of interferons, chemokines and finally apoptosis. *Int J Oncol* 21:85-93. 20
33. Lam HY, Yeap SK, Rasoli M, Omar AR, Yusoff K, Suraini AA, Alitheen NB. 2011. Safety and clinical usage of newcastle disease virus in cancer therapy. *J Biomed Biotechnol* 2011:718710.
34. Schirmmacher V, Haas C, Bonifer R, Ahlert T, Gerhards R, Ertel C. 1999. Human tumor cell modification by virus infection: an efficient and safe way to produce cancer vaccine with pleiotropic immune stimulatory properties when using Newcastle disease virus. *Gene Ther* 6:63-73. 30
35. Cassel WA, Garrett RE. 1965. Newcastle Disease Virus as an Antineoplastic Agent. *Cancer* 18:863-868.
36. Wheelock EF, Dingle JH. 1964. Observations on the Repeated Administration of Viruses to a Patient with Acute Leukemia. A Preliminary Report. *N Engl J Med* 271:645-651.
37. Pecora AL, Rizvi N, Cohen GI, Meropol NJ, Stermann D, Marshall JL, Goldberg S, Gross P, O'Neil JD, Groene WS, Roberts MS, Rabin H, Bamat MK, Lorence RM. 2002. Phase I trial of intravenous administration of PV701, an oncolytic virus, in patients with advanced solid cancers. *J Clin Oncol* 20:2251-2266. 40

38. Csatory LK, Gosztanyi G, Szeberenyi J, Fabian Z, Liska V, Bodey B, Csatory CM. 2004. MTH-68/H oncolytic viral treatment in human high-grade gliomas. *J Neurooncol* 67:83-93.
39. Freeman AI, Zakay-Rones Z, Gomori JM, Linetsky E, Rasooly L, Greenbaum E, Rozenman-Yair S, Panet A, Libson E, Irving CS, Galun E, Siegal T. 2006. Phase I/II trial of intravenous NDV-HUJ oncolytic virus in recurrent glioblastoma multiforme. *Mol Ther* 13:221-228. 10
40. Heicappell R, Schirmacher V, von Hoegen P, Ahlert T, Appelhans B. 1986. Prevention of metastatic spread by postoperative immunotherapy with virally modified autologous tumor cells. I. Parameters for optimal therapeutic effects. *Int J Cancer* 37:569-577.
41. Lorence RM, Rood PA, Kelley KW. 1988. Newcastle disease virus as an antineoplastic agent: induction of tumor necrosis factor-alpha and augmentation of its cytotoxicity. *J Natl Cancer Inst* 80:1305-1312.
42. Steiner HH, Bonsanto MM, Beckhove P, Brysch M, Geletneky K, Ahmadi R, Schuele-Freyer R, Kremer P, Ranaie G, Matejic D, Bauer H, Kiessling M, Kunze S, Schirmacher V, Herold-Mende C. 2004. Antitumor vaccination of patients with glioblastoma multiforme: a pilot study to assess feasibility, safety, and clinical benefit. *J Clin Oncol* 22:4272-4281. 20
43. Liang W, Wang H, Sun TM, Yao WQ, Chen LL, Jin Y, Li CL, Meng FJ. 2003. Application of autologous tumor cell vaccine and NDV vaccine in treatment of tumors of digestive tract. *World J Gastroenterol* 9:495-498.
44. Karcher J, Dyckhoff G, Beckhove P, Reisser C, Brysch M, Ziouta Y, Helmke BH, Weidauer H, Schirmacher V, Herold-Mende C. 2004. Antitumor vaccination in patients with head and neck squamous cell carcinomas with autologous virus-modified tumor cells. *Cancer Res* 64:8057-8061. 30
45. Pomer S, Schirmacher V, Thiele R, Lohrke H, Brkovic D, Staehler G. 1995. Tumor response and 4 year survival-data of patients with advanced renal-cell carcinoma treated with autologous tumor vaccine and subcutaneous R-IL-2 and IFN-alpha(2b). *Int J Oncol* 6:947-954.
46. Bohle W, Schlag P, Liebrich W, Hohenberger P, Manasterski M, Moller P, Schirmacher V. 1990. Postoperative active specific immunization in colorectal cancer patients with virus-modified autologous tumor-cell vaccine. First clinical results with tumor-cell vaccines modified with live but avirulent Newcastle disease virus. *Cancer* 66:1517-1523. 40

47. Bai L, Koopmann J, Fiola C, Fournier P, Schirmacher V. 2002. Dendritic cells pulsed with viral oncolysates potently stimulate autologous T cells from cancer patients. *Int J Oncol* 21:685-694.
48. Schirmacher V, Fournier P. 2014. Multimodal cancer therapy involving oncolytic Newcastle disease virus, autologous immune cells, and bi-specific antibodies. *Front Oncol* 4:224.
49. Schirmacher V, Bihari AS, Stucker W, Sprenger T. 2014. Long-term remission of prostate cancer with extensive bone metastases upon immuno- and virotherapy: A case report. *Oncol Lett* 8:2403-2406. 10
50. Zamarin D, Holmgaard RB, Subudhi SK, Park JS, Mansour M, Palese P, Merghoub T, Wolchok JD, Allison JP. 2014. Localized oncolytic virotherapy overcomes systemic tumor resistance to immune checkpoint blockade immunotherapy. *Sci Transl Med* 6:226ra232.
51. Zamarin D, Holmgaard RB, Ricca J, Plitt T, Palese P, Sharma P, Merghoub T, Wolchok JD, Allison JP. 2017. Intratumoral modulation of the inducible co-stimulator ICOS by recombinant oncolytic virus promotes systemic anti-tumour immunity. *Nat Commun* 8:14340. 20
52. Li P, Chen CH, Li S, Givi B, Yu Z, Zamarin D, Palese P, Fong Y, Wong RJ. 2011. Therapeutic effects of a fusogenic newcastle disease virus in treating head and neck cancer. *Head Neck* 33:1394-1399.
53. Zamarin D, Palese P. 2012. Oncolytic Newcastle disease virus for cancer therapy: old challenges and new directions. *Future Microbiol* 7:347-367.
54. Cuadrado-Castano S, Ayllon J, Mansour M, de la Iglesia-Vicente J, Jordan S, Tripathi S, Garcia-Sastre A, Villar E. 2015. Enhancement of the proapoptotic properties of newcastle disease virus promotes tumor remission in syngeneic murine cancer models. *Mol Cancer Ther* 14:1247-1258. 30
55. Zamarin D, Vigil A, Kelly K, Garcia-Sastre A, Fong Y. 2009. Genetically engineered Newcastle disease virus for malignant melanoma therapy. *Gene Ther* 16:796-804.
56. Zamarin D, Martinez-Sobrido L, Kelly K, Mansour M, Sheng G, Vigil A, Garcia-Sastre A, Palese P, Fong Y. 2009. Enhancement of oncolytic properties of recombinant newcastle disease virus through antagonism of cellular innate immune responses. *Mol Ther* 17:697-706. 40
57. Zhao H, Janke M, Fournier P, Schirmacher V. 2008. Recombinant Newcastle disease virus expressing human interleukin-2 serves as a potential candidate for tumor therapy. *Virus Res* 136:75-80.

58. Vigil A, Martinez O, Chua MA, Garcia-Sastre A. 2008. Recombinant Newcastle disease virus as a vaccine vector for cancer therapy. *Mol Ther* 16:1883-1890.
59. Vigil A, Park MS, Martinez O, Chua MA, Xiao S, Cros JF, Martinez-Sobrido L, Woo SL, Garcia-Sastre A. 2007. Use of reverse genetics to enhance the oncolytic properties of Newcastle disease virus. *Cancer Res* 67:8285-8292.
60. Sergel TA, McGinnes LW, Morrison TG. 2000. A single amino acid change in the Newcastle disease virus fusion protein alters the requirement for HN protein in fusion. *J Virol* 74:5101-5107. 10
61. Doyle, T., 1927: A hitherto unrecorded disease of fowls due to a filter-passing virus. *J. Comp. Pathol. Ther.* 40, 144–169.
62. Bankowski, R.A., J. Almquist and J. Dombrucki, 1981: Effect of paramyxovirus Yucaipa on fertility, hatchability, and poult yield of turkeys. *Avian Dis.* 25, 517–520.
63. Tumova, B., J.H. Robinson, and B.C. Easterday, 1979: A hitherto unreported paramyxovirus of turkeys. *Res. Vet. Sci.* 27, 135–140. 20
64. Andral, B., and D. Toquin, 1984: Isolation of avian paramyxovirus 2 and 3 from turkeys in Brittany. *Vet. Rec.* 114, 570–571.
65. Alexander, D.J., and N.J. Chettle, 1978: Relationship of parakeet/Netherlands/449/75 virus to other avian paramyxoviruses. *Res. Vet. Sci.* 25, 105–106.
66. Webster, R.G., M. Morita, C. Pridgen and B. Tumova, 1976: Ortho- and paramyxoviruses from migrating feral ducks: characterization of a new group of influenza A viruses. *J. Gen. Virol.* 32, 217–225. 30
67. Abolnik, C., M. de Castro and J. Rees, 2012: Full genomic sequence of an African avian paramyxovirus type 4 strain isolated from a wild duck. *Virus Genes* 45, 537–541.
68. Mustaffa Babjee, A., P.B. Spradbrow and J.L. Samuel, 1974: A pathogenic paramyxovirus from a budgerigar (*Melopsittacus undulatus*). *Avian Dis.* 18, 226–230.
69. Boisseau, J., 1993: Basis for the evaluation of the microbiological risks due to veterinary drug residues in food. *Vet. Microbiol.* 35, 187–192.
70. Shortridge, K.F., D.J. Alexander, and M.S. Collins, 1980: Isolation and properties of viruses from poultry in Hong Kong which represent a new (sixth) distinct group of avian paramyxoviruses. *J. Gen. Virol.* 49, 255–262. 40

71. Stanislawek, W.L., C.R. Wilks, J.Meers, G.W.Horner, D.J.Alexander, R.J.Manvell, J.A. Kattenbelt and A.R.Gould, 2002: Avian paramyxoviruses and influenza viruses isolated from mallard ducks (*Anas platyrhynchos*) in New Zealand. *Arch. Virol.* 147,1287–1302.
72. Alexander, D.J., V.S.Hinshaw and M.S.Collins, 1981: Characterization of viruses from doves representing a new serotype of avian paramyxoviruses. *Arch. Virol.* 68,265–269.
73. Saif, Y.M., R.Mohan, L.Ward, D.A. Senne, B.Panigrahy and R.N.Dearth, 1997: Natural and experimental infection of turkeys with avian paramyxovirus-7. *Avian Dis.* 41,326–329. 10
74. Woolcock, P.R., J.D.Moore, M.D.McFarland and B.Panigrahy, 1996: Isolation of paramyxovirus serotype 7 from ostriches (*Struthio camelus*). *Avian Dis.* 40,945–949.
75. Yamane, N., J.Arikawa, T.Odagiri and N.Ishida, 1982: Characterization of avian paramyxoviruses isolated from feral ducks in northern Japan: the presence of three distinct viruses in nature. *Microbiol. Immunol.* 26,557–568.
76. Cloud, S., and J.Rosenberger, 1980: Characterization of nine avian paramyxoviruses. *Avian Dis.* 24,139–152. 20
77. Capua, I., R. DeNardi, M.S.Beato, C.Terregino, M.Scremin and V.Guberti, 2004: Isolation of an avian paramyxovirus type 9 from migratory waterfowl in Italy. *Vet. Rec.* 155,156.
78. Sandhu, T. and V.Hinshaw, 1981: Influenza A virus infection of domestic ducks. *Avian Dis.* 47,93–99.
79. Miller, P.J., C.L.Afonso, E.Spackman, M.A.Scott, J.C.Pedersen, D.A.Senne, J.D.Brown, C.M.Fuller, M.M.Uhart, W.B.Karesh, I.H.Brown, D.J.Alexander and D.E.Swayne, 2010: Evidence for a new avian paramyxovirus serotype 10 detected in rockhopper penguins from the Falkland Islands. *J. Virol.* 84,11496–11504. 30
80. Briand, F.X., A.Henry, P.Massin and V.Jestin, 2012: Complete genome sequence of a novel avian paramyxovirus. *J. Virol.* 86,7710.
81. Terregino, C., E.W.Aldous, A.Heidari, C.M.Fuller, R.DeNardi, R.J.Manvell, M.S.Beato, W.M.Shell, I.Monne, I.H.Brown, D.J.Alexander and I.Capua, 2013: Antigenic and genetic analyses of isolate APMV/wigeon/Italy/3920-1/2005 indicate that it represents a new avian paramyxovirus (APMV-12). *Arch. Virol.* 158,2233–2243. 40
82. Yamamoto, E., Ito, H., Tomioka, Y. and Ito, T., 2015: Characterization of novel avian paramyxovirus strain APMV/Shimane67 isolated from migratory wild geese in Japan. *Journal of Veterinary Medical Science*, 77(9), 1079–1085.

83. Karamendin, K., Kydyrmanov, A., Seidalina, A., Asanova, S., Sayatov, M., Kasymbekov, E., Zhumatov, K., 2016: Complete Genome Sequence of a Novel Avian Paramyxovirus (APMV-13) Isolated from a Wild Bird in Kazakhstan. *Genome Announcements*, 4(3), e00167–16.

84. Kim SH, Xiao S, Shive H, Collins PL, Samal SK., 2012: Replication, Neurotropism, and Pathogenicity of Avian Paramyxovirus Serotypes 1–9 in Chickens and Ducks. *PLoS ONE*:7(4):e34927. 10

85. Subbiah, M., Xiao, S., Khattar, S. K., Dias, F. M., Collins, P. L., & Samal, S. K., 2010: Pathogenesis of two strains of Avian Paramyxovirus serotype 2, Yucaipa and Bangor, in chickens and turkeys. *Avian Diseases*, 54(3), 1050–1057.

86. Kumar S, Militino Dias F, Nayak B, Collins PL, Samal S.K., 2010: Experimental avian paramyxovirus serotype-3 infection in chickens and turkeys. *Veterinary Research*.;41(5):72.

【 0 2 4 7 】

(7. ヒト IL-12 をコードする組換え APMV-4 の開発) 20

APMV-4/アヒル/香港/D3/1975株のP-M遺伝子間領域 (APMV-4ゲノムのcDNA配列の残基2932～2938) におけるヌクレオチド配列

【 化 6 】

CATCGA (配列番号 :52)

を、Mlu I 制限部位

【 化 7 】

(ACGCGT (配列番号 :32))

を形成するように改変する。Mlu I 制限部位、コザック配列 30

【 化 8 】

(CCGCCACC (配列番号 :33))

、ヒト IL-12 タンパク質をコードするヌクレオチド配列 (例えば、配列番号16又は17のヌクレオチド配列を含む導入遺伝子)、及びヌクレオチド CCC を含む導入遺伝子を、APMV-4株のP遺伝子とM遺伝子の間 (P-M遺伝子間領域;2979～3013までの34nt) に挿入する。IL-12 タンパク質をコードするヌクレオチド配列について配列番号16を使用してこの方法論を実行した結果として、パッケージ化ゲノムを含む組換え APMV-4 が生成される。特に、パッケージ化ゲノムを含む組換え APMV-4-hIL-12 が生成され、パッケージ化ゲノムは、配列番号14に記載のcDNA配列から転写されるマイナスセンスRNAを含む (又はからなる)。 40

【 0 2 4 8 】

(8. 実施態様)

以下の例示的な実施態様が本明細書に提供される:

1. 癌を治療する方法であって、それを必要とするヒト対象に、天然のトリパラミクスウイルス血清型4 (APMV-4) を投与することを含み、セキショクヤケイ種の1日齢のヒヨコにおける APMV-4 の脳内病原性指数が0.7未満である、前記方法。

2. 癌を治療する方法であって、それを必要とするヒト対象に組換え APMV-4 を投与することを含み、セキショクヤケイ種の1日齢のヒヨコにおける組換え APMV-4 の脳内病原性指数が0.7未満である、前記方法。

3. APMV-4 の投与が、リン酸緩衝化生理食塩水 (PBS) を投与した B16-F10 同系マウス黒色 50

腫モデルにおける腫瘍成長及び生存と比較して、B16-F10同系マウス黒色腫モデルにおいて腫瘍成長を減少させ、生存を増加させる、実施態様1又は2記載の方法。

4. APMV-4の投与が、遺伝子改変ニューカッスル病ウイルス(NDV)を投与したB16-F10同系マウス黒色腫モデルにおける腫瘍成長及び生存期間と比較して、B16-F10同系マウス黒色腫モデルにおいて腫瘍成長をより減少させ、より長い生存期間をもたらす、遺伝子改変NDVがパッケージ化ゲノムを含むNDV LaSota株であり、パッケージ化ゲノムが変異NDV LaSota Fタンパク質をコードするヌクレオチド配列を含み、変異LaSota Fタンパク質が変異L289Aを有する、実施態様1又は2記載の方法。

5. 改変されたNDV LaSotaのパッケージ化ゲノムが、配列番号13に記載のcDNA配列から転写されるマイナスセンスRNAを含む、実施態様4記載の方法。

6. APMV-4の投与が、リン酸緩衝生理食塩水(PBS)を投与したBALBc同系マウス結腸癌腫瘍モデルにおける腫瘍成長及び生存と比較して、BALBc同系マウス結腸癌腫瘍モデルにおいて腫瘍成長を減少させ、生存を増加させる、実施態様1又は2記載の方法。

7. APMV-4の投与が、遺伝子改変ニューカッスル病ウイルス(NDV)を投与したBALBc同系マウス結腸癌腫瘍モデルにおける腫瘍成長及び生存期間と比較して、BALBc同系マウス結腸癌腫瘍モデルにおいて腫瘍成長をより減少させ、より長い生存期間をもたらす、遺伝子改変NDVがパッケージ化ゲノムを含むNDV LaSota株であり、パッケージ化ゲノムが変異NDV LaSota Fタンパク質をコードするヌクレオチド配列を含み、変異LaSota Fタンパク質が変異L289Aを有する、実施態様1又は2記載の方法。

8. 改変されたNDV LaSotaのパッケージ化ゲノムが、配列番号13に記載のcDNA配列から転写されるマイナスセンスRNAを含む、実施態様7記載の方法。

9. APMV-4の投与が、リン酸緩衝生理食塩水(PBS)を投与したC57BL/6同系マウス肺癌腫瘍モデルにおける腫瘍成長及び生存と比較して、C57BL/6同系マウス肺癌腫瘍モデルにおいて腫瘍成長を減少させ、生存を増加させる、実施態様1又は2記載の方法。

10. APMV-4の投与が、遺伝子改変ニューカッスル病ウイルス(NDV)を投与したC57BL/6同系マウス肺癌腫瘍モデルにおける腫瘍成長及び生存期間と比較して、C57BL/6同系マウス肺癌腫瘍モデルにおいて腫瘍成長をより減少させ、より長い生存期間をもたらす、遺伝子改変NDVがパッケージ化ゲノムを含むNDV LaSota株であり、パッケージ化ゲノムが変異NDV LaSota Fタンパク質をコードするヌクレオチド配列を含み、変異LaSota Fタンパク質が変異L289Aを有する、実施態様1又は2記載の方法。

11. 改変されたNDV LaSotaのパッケージ化ゲノムが、配列番号13に記載のcDNA配列から転写されるマイナスセンスRNAを含む、実施態様10記載の方法。

12. APMV-4がヒト対象に腫瘍内投与される、実施態様1～11のいずれか1つに記載の方法。

13. APMV-4が、 $10^6 \sim 10^{12}$ pfuの用量で投与される、実施態様1～12のいずれか1つに記載の方法。

14. パッケージ化ゲノムを含む組換えAPMV-4であって、パッケージ化ゲノムが、インターロイキン-12(IL-12)、インターロイキン-2(IL-2)、顆粒球-マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)、インターロイキン-15(IL-15)受容体アルファ(IL-15Ra)-IL-15、ヒトパピローマウイルス(HPV)-16 E6タンパク質又はHPV-16 E7タンパク質をコードするヌクレオチド配列を含む導入遺伝子を含み、セキショクヤケイ種の1日齢のヒヨコにおけるAPMV-4の脳内病原性指数が0.7未満である、組換えAPMV-4。

15. 導入遺伝子が、パッケージ化ゲノムのAPMV-4のMとPの転写ユニットの間に挿入される、実施態様14記載の組換えAPMV-4。

16. 導入遺伝子がIL-12をコードするヌクレオチド配列を含む、実施態様14又は15記載の組換えAPMV-4。

17. IL-12をコードするヌクレオチド配列が、配列番号16又は17のヌクレオチド配列から転写されるマイナスセンスRNAを含む、実施態様16記載の組換えAPMV-4。

18. APMV-4のパッケージ化ゲノムが、配列番号14記載のcDNA配列から転写されるマイナスセンスRNAを含む、実施態様16記載の組換えAPMV-4。

10

20

30

40

50

19. 導入遺伝子がIL-2をコードするヌクレオチド配列を含む、実施態様14又は15記載の組換えAPMV-4。

20. IL-2をコードするヌクレオチド配列が、配列番号15のヌクレオチド配列から転写されるマイナスセンスRNAを含む、実施態様19記載の組換えAPMV-4。

21. 導入遺伝子がIL-15Ra-IL15をコードするヌクレオチド配列を含む、実施態様14又は15記載の組換えAPMV-4。

22. IL-15Ra-IL-15をコードするヌクレオチド配列が、配列番号18のヌクレオチド配列から転写されるマイナスセンスRNAを含む、実施態様21記載の組換えAPMV-4。

23. 導入遺伝子がGM-CSFをコードするヌクレオチド配列を含む、実施態様14又は15記載の組換えAPMV-4。

24. GM-CSFをコードするヌクレオチド配列が、配列番号21のヌクレオチド配列から転写されるマイナスセンスRNAを含む、実施態様23記載の組換えAPMV-4。

25. 導入遺伝子が、HPV-16 E6タンパク質をコードするヌクレオチド配列を含む、実施態様14又は15記載の組換えAPMV-4。

26. HPV-16 E6タンパク質をコードするヌクレオチド配列が、配列番号19のヌクレオチド配列から転写されるマイナスセンスRNAを含む、実施態様25記載の組換えAPMV-4。

27. 導入遺伝子が、HPV-16 E7タンパク質をコードするヌクレオチド配列を含む、実施態様14又は15記載の組換えAPMV-4。

28. HPV-16 E7タンパク質をコードするヌクレオチド配列が、配列番号20のヌクレオチド配列から転写されるマイナスセンスRNAを含む、実施態様27記載の組換えAPMV-4。

29. 組換えAPMV-4が、APMV-4/アヒル/香港/D3/1975株の骨格を含む、実施態様14～17又は19～28のいずれか1つに記載の組換えAPMV-4。

30. 組換えAPMV-4が、APMV-4/アヒル/中国/G302/2012株の骨格、APMV4/マガモ/ベルギー/15129/07株の骨格、APMV4ウミガラス/ロシア/チュレニー島/115/2015株の骨格、APMV4/エジプトガチョウ/南アフリカ/NJ468/2010株の骨格、又はAPMV-4/アヒル/デラウェア/549227/2010株の骨格を含む、実施態様14～17又は19～28のいずれか1つに記載の組換えAPMV-4。

31. 癌を治療する方法であって、それを必要とするヒト対象に、天然のトリパラミクスウイルス血清型8(APMV-8)を投与することを含み、セキショクヤケイ種の1日齢のヒヨコにおけるAPMV-8の脳内病原性指数が0.7未満である、前記方法。

32. APMV-8が、APMV-8ガチョウ/デラウェア/1053/1976である、実施態様31記載の方法。

33. APMV-8の投与が、リン酸緩衝生理食塩水(PBS)を投与したBALBc同系マウス結腸癌腫瘍モデルにおける腫瘍成長及び生存と比較して、BALBc同系マウス結腸癌腫瘍モデルにおいて腫瘍成長を減少させ、生存を増加させる、実施態様31又は32記載の方法。

34. APMV-8の投与が、遺伝子改変ニューカッスル病ウイルス(NDV)を投与したBALBc同系マウス結腸癌腫瘍モデルにおける腫瘍成長及び生存期間と比較して、BALBc同系マウス結腸癌腫瘍モデルにおいて腫瘍成長をより減少させ、より長い生存期間をもたらす、遺伝子改変NDVがパッケージ化ゲノムを含むNDV LaSota株であり、パッケージ化ゲノムが変異NDV LaSota Fタンパク質をコードするヌクレオチド配列を含み、変異LaSota Fタンパク質が変異L289Aを有する、実施態様31又は32記載の方法。

35. 改変されたNDV LaSotaのパッケージ化ゲノムが、配列番号13に記載のcDNA配列から転写されるマイナスセンスRNAを含む、実施態様34記載の方法。

36. パッケージ化ゲノムを含む組換えAPMVであって、パッケージ化ゲノムが、インターロイキン-12(IL-12)、インターロイキン-2(IL-2)、顆粒球-マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)、インターロイキン-15(IL-15)受容体アルファ(IL-15Ra)-IL-15、ヒトパピローマウイルス(HPV)-16 E6タンパク質又はHPV-16 E7タンパク質をコードするヌクレオチド配列を含む導入遺伝子を含み、セキショクヤケイ種の1日齢のヒヨコにおける組換えAPMVの脳内病原性指数が0.7未満であり、APMV-6、APMV-7、APMV-8又はAPMV-9の骨格を含む、組換えAPMV。

10

20

30

40

50

37. 組換えAPMVがAPMV-8の骨格を含む、実施態様36記載の組換えAPMV。
38. 組換えAPMVが、APMV-8ガチョウ/デラウェア/1053/1976の骨格を含む、実施態様37記載の組換えAPMV。
39. 組換えAPMVがAPMV-7の骨格を含む、実施態様36記載の組換えAPMV。
40. 組換えAPMVがAPMV-7ハト/テネシー/4/1975の骨格を含む、実施態様39記載の組換えAPMV。
41. 組換えAPMVがAPMV-6の骨格を含む、実施態様36記載の組換えAPMV。
42. APMVがAPMV-6/アヒル/香港/199/1977の骨格を含む、実施態様41記載の組換えAPMV。
43. 組換えAPMVがAPMV-9の骨格を含む、実施態様36記載の組換えAPMV。 10
44. 組換えAPMVがAPMV-9アヒル/ニューヨーク/22/1978の骨格を含む、実施態様43記載の組換えAPMV。
45. 導入遺伝子が、APMVパッケージ化ゲノムのAMPVのMとPの転写ユニットの間に挿入される、実施態様36～44のいずれか1つに記載の組換えAPMV。
46. 導入遺伝子が、IL-12をコードするヌクレオチド配列を含む、実施態様36～45のいずれか1つに記載の組換えAPMV。
47. IL-12をコードするヌクレオチド配列が、配列番号16又は17のヌクレオチド配列から転写されるマイナスセンスRNAを含む、実施態様46記載の組換えAPMV。
48. 導入遺伝子が、IL-2をコードするヌクレオチド配列を含む、実施態様36～45のいずれか1つに記載の組換えAPMV。 20
49. IL-2をコードするヌクレオチド配列が、配列番号15のヌクレオチド配列から転写されるマイナスセンスRNAを含む、実施態様48記載の組換えAPMV。
50. 導入遺伝子が、IL-15Ra-IL15をコードするヌクレオチド配列を含む、実施態様36～45のいずれか1つに記載の組換えAPMV。
51. IL-15Ra-IL-15をコードするヌクレオチド配列が、配列番号18のヌクレオチド配列から転写されるマイナスセンスRNAを含む、実施態様50記載の組換えAPMV。
52. 導入遺伝子がGM-CSFをコードするヌクレオチド配列を含む、実施態様36～45のいずれか1つに記載の組換えAPMV。
53. GM-CSFをコードするヌクレオチド配列が、配列番号21のヌクレオチド配列から転写されるマイナスセンスRNAを含む、実施態様52記載の組換えAPMV。 30
54. 導入遺伝子が、HPV-16 E6タンパク質をコードするヌクレオチド配列を含む、実施態様36～45のいずれか1つに記載の組換えAPMV。
55. HPV-16 E6タンパク質をコードするヌクレオチド配列が、配列番号19のヌクレオチド配列から転写されるマイナスセンスRNAを含む、実施態様54記載の組換えAPMV。
56. 導入遺伝子が、HPV-16 E7タンパク質をコードするヌクレオチド配列を含む、実施態様36～45のいずれか1つに記載の組換えAPMV。
57. HPV-16 E7タンパク質をコードするヌクレオチド配列が、配列番号20のヌクレオチド配列から転写されるマイナスセンスRNAを含む、実施態様56記載の組換えAPMV。
58. 癌を治療する方法であって、それを必要とするヒト対象に、実施態様14～30のいずれか1つに記載の組換えAPMV-4を投与することを含む、前記方法。 40
59. 組換えAPMV-4がヒト対象に腫瘍内投与される、実施態様58記載の方法。
60. 組換えAPMV-4が、 $10^6 \sim 10^{12}$ pfuの用量で投与される、実施態様58又は59記載の方法。
61. 癌を治療する方法であって、それを必要とするヒト対象に、実施態様36～57のいずれか1つに記載の組換えAPMVを投与することを含む、前記方法。
62. 組換えAPMVがヒト対象に腫瘍内投与される、実施態様61記載の方法。
63. 組換えAPMVが、 $10^6 \sim 10^{12}$ pfuの用量で投与される、実施態様61又は62記載の方法。
64. APMV-8がヒト対象に腫瘍内投与される、実施態様31～35のいずれか1つに記載の方法。 50

65. APMV-8が、 $10^6 \sim 10^{12}$ pfuの用量で投与される、実施態様31～35、又は64のいずれか1つに記載の方法。

66. 癌を治療する方法であって、天然のトリパラミクスウイルス血清型6(APMV-6)又は9(APMV-9)を投与することを含み、セキショクヤケイ種の1日齢のヒヨコにおけるAPMV-6又はAPMV-9の脳内病原性指数が0.7未満である、前記方法。

67. APMV-6が、APMV-6/アヒル/香港/199/1977である、実施態様66記載の方法。

68. APMV-9が、APMV-9アヒル/ニューヨーク/22/1978である、実施態様66記載の方法。

69. APMV-6又はAPMV-9の投与が、リン酸緩衝生理食塩水(PBS)を投与したBALBc同系マウス結腸癌腫瘍モデルにおける腫瘍成長及び生存と比較して、BALBc同系マウス結腸癌腫瘍モデルにおいて腫瘍成長を減少させ、生存を増加させる、実施態様66、67又は68記載の方法。

10

70. APMV-6又はAPMV-9の投与が、遺伝子改変ニューカッスル病ウイルス(NDV)を投与したBALBc同系マウス結腸癌腫瘍モデルにおける腫瘍成長及び生存期間と比較して、BALBc同系マウス結腸癌腫瘍モデルにおいて腫瘍成長をより減少させ、より長い生存期間をもたらす、遺伝子改変NDVがパッケージ化ゲノムを含むNDV LaSota株であり、パッケージ化ゲノムが変異NDV LaSota Fタンパク質をコードするヌクレオチド配列を含み、変異LaSota Fタンパク質が変異L289Aを有する、実施態様66、67又は68記載の方法。

71. 改変されたNDV LaSotaのパッケージ化ゲノムが、配列番号13に記載のcDNA配列から転写されるマイナスセンスRNAを含む、実施態様70記載の方法。

72. 癌が、黒色腫、肺癌、結腸癌、B細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫、又は乳癌である、実施態様1～13、31～35、又は58～71のいずれか1つに記載の方法。

20

73. 癌が転移性である、実施態様1～13、31～35、又は58～72のいずれか1つに記載の方法。

74. 癌が切除不能である、実施態様1～13、31～35、又は58～73のいずれか1つに記載の方法。

75. 対象にチェックポイント阻害剤を投与することをさらに含む、実施態様1～13、31～35、又は58～74のいずれか1つに記載の方法。

76. PD-1に特異的に結合し、PD-1のPD-L1及びPD-L2への結合を阻止するモノクローナル抗体を対象に投与することをさらに含む、実施態様1～13、31～35、又は58～75のいずれか1つに記載の方法。

30

【0249】

本発明は、本明細書に記載の具体的な実施態様によって範囲が限定されるべきではない。実際、記載されたものに加えて本発明の様々な修正が、前述の説明及び添付の図から当業者に明らかになるであろう。このような変更は、添付の特許請求の範囲内に含まれることが意図される。

【0250】

本明細書で引用される全ての参考文献は、個々の刊行物又は特許又は特許出願が全ての目的のためにその全体が引用により組み込まれることが具体的かつ個別に示された場合と同じ程度に、その全体及び全ての目的のために引用により本明細書中に組み込まれている。

40

【図 1 A】

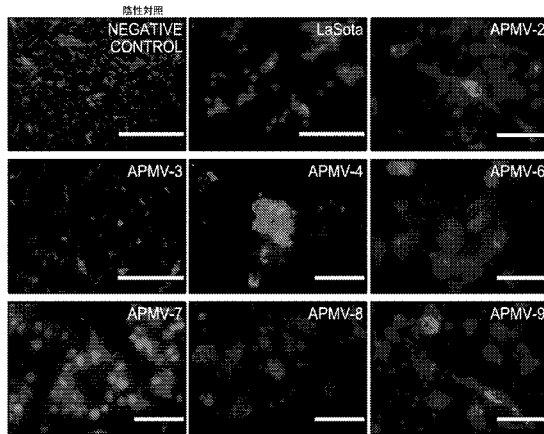


図 1A

【図 1 B】

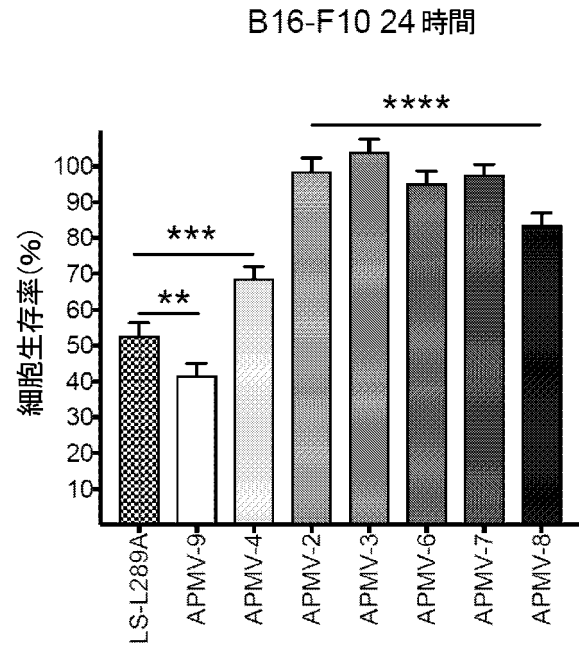


図 1B

【図 2 A】

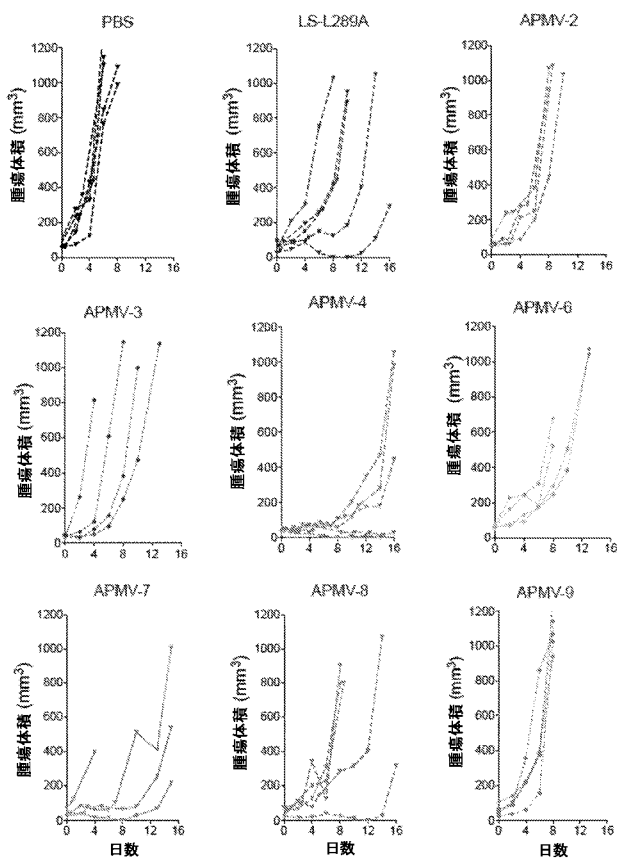


図 2A

【図 2 B】

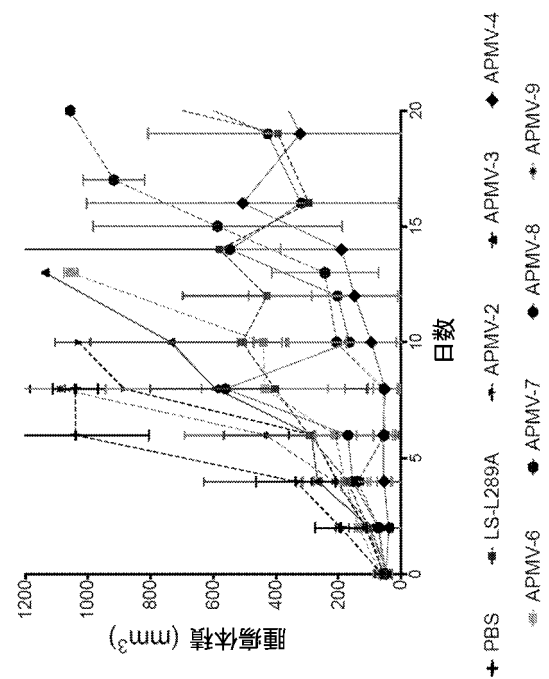
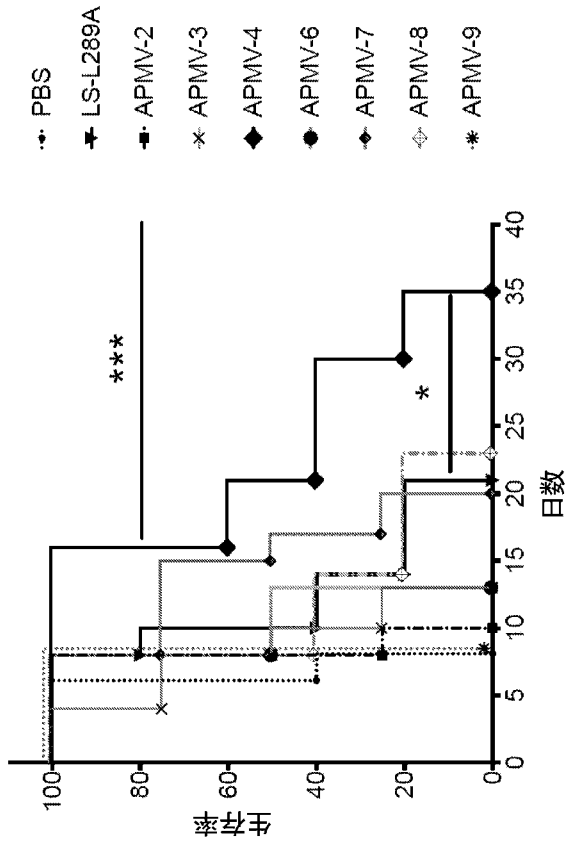


図 2B

【図 2 C】



【図 3 B】

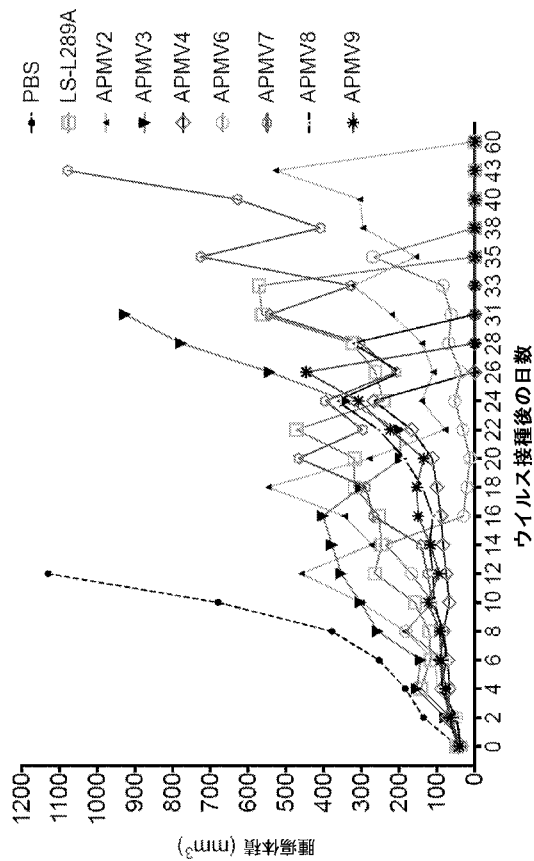


図 3B

【図 3 A】

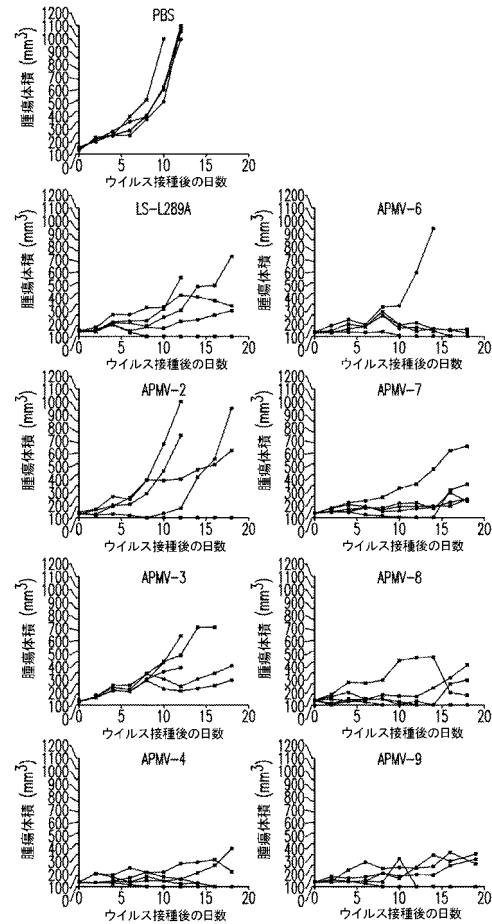


図 3A

【図 3 C】

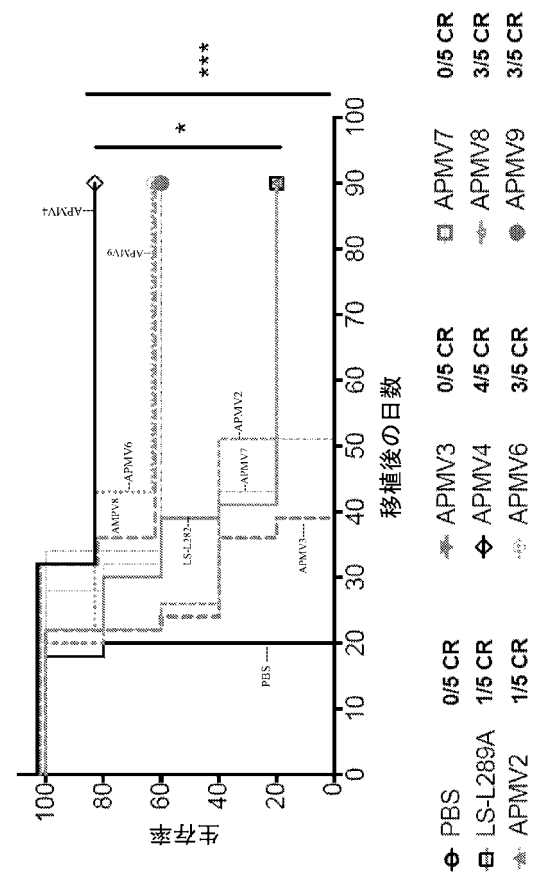


図 3C

【図 3 D】

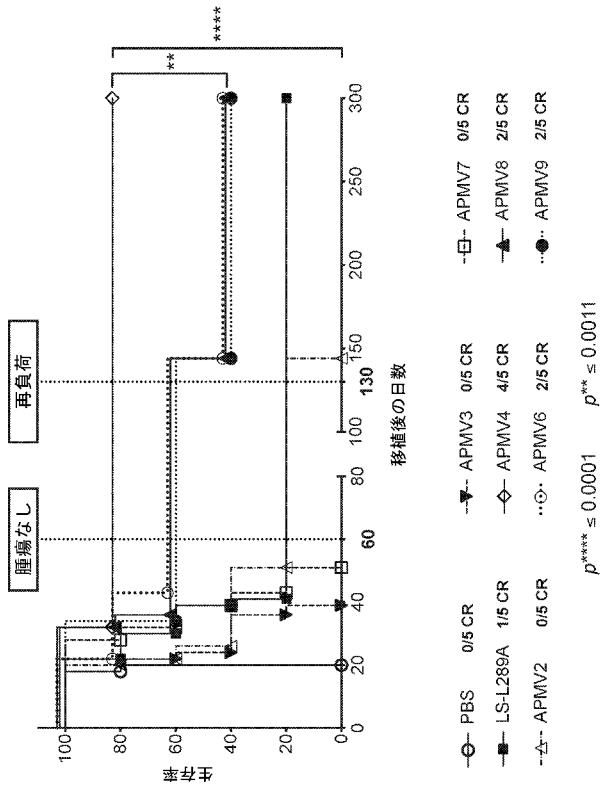


図 3D

【図 4 A】

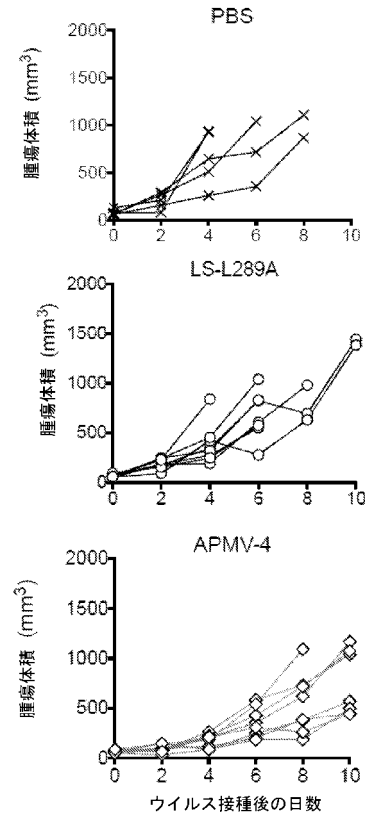


図 4A

【図 4 B】

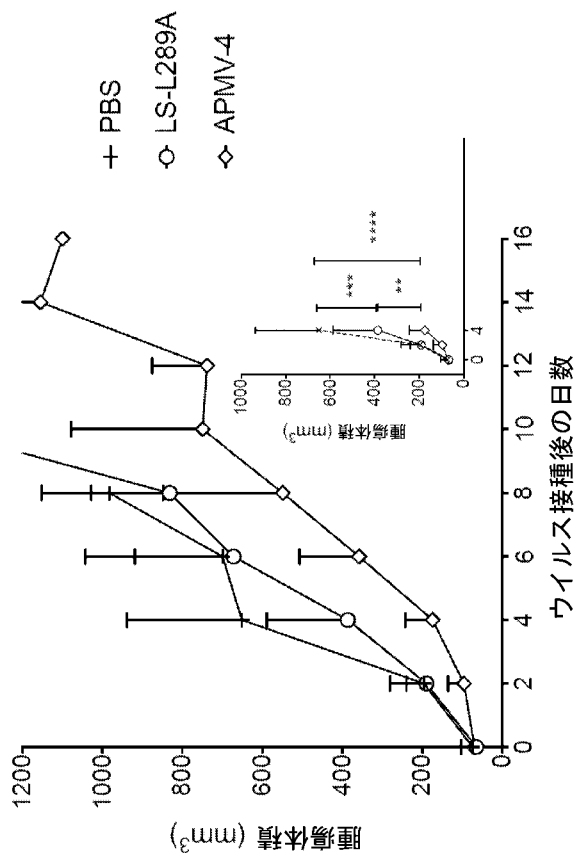


図 4B

【図 4 C】

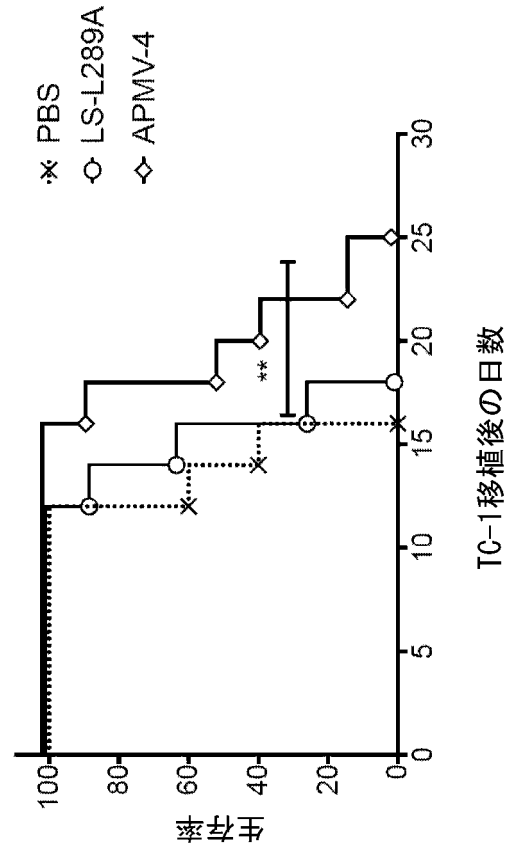


図 4C

【手続補正書】

【提出日】 令和3年4月13日 (2021.4.13)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】 明細書

【補正対象項目名】 配列表

【補正方法】 追加

【補正の内容】

【配列表】

2021530501000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US19/41568

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC - A61K 35/768; C07K 14/005; C12N 7/00 (2019.01) CPC - A61K 39/17, 35/768; C07K 14/005, 14/535; C12N 7/00, 7/04, 15/86 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC																	
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) See Search History document Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched See Search History document Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) See Search History document																	
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category*</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>US 2011/0081374 A1 (BUBLOT et al.) 07 April 2011; paragraphs [0015], [0018], [0127]; claims 1, 2</td> <td>1-2, 3/1-2, 4/1-2, 5/4/1-2, 6/1-2, 7/1-2, 8/7/1-2, 9/1-2, 10/1-2, 11/10/1-2, 14-15, 16/14-15, 17/16/14-15, 18/17/16/14-15</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>US 2013/0084264 A1 (SCHRIER et al.) 04 April 2013; abstract; paragraphs [0026], [0032], [0034]; claim 1</td> <td>1-2, 3/1-2, 4/1-2, 5/4/1-2, 6/1-2, 7/1-2, 8/7/1-2, 9/1-2, 10/1-2, 11/10/1-2</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>KIM et al. 'Mutations in the Fusion Protein Cleavage Site of Avian Paramyxovirus Serotype 4 Confer Increased Replication and Syncytium Formation In Vitro but Not Increased Replication and Pathogenicity in Chickens and Ducks' PLoS ONE, 2013; 8(1): e50598. pp. 1-15; page 4, first column, third paragraph. DOI:10.1371/journal.pone.0050598</td> <td>1-2, 3/1-2, 4/1-2, 5/4/1-2, 6/1-2, 7/1-2, 8/7/1-2, 9/1-2, 10/1-2, 11/10/1-2, 14-15, 16/14-15, 17/16/14-15, 18/17/16/14-15</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>US 2016/0208222 A1 (MEDIMMUNE LIMITED) 21 July 2016; paragraph [0005]</td> <td>14-15, 16/14-15, 17/16/14-15, 18/17/16/14-15</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	A	US 2011/0081374 A1 (BUBLOT et al.) 07 April 2011; paragraphs [0015], [0018], [0127]; claims 1, 2	1-2, 3/1-2, 4/1-2, 5/4/1-2, 6/1-2, 7/1-2, 8/7/1-2, 9/1-2, 10/1-2, 11/10/1-2, 14-15, 16/14-15, 17/16/14-15, 18/17/16/14-15	A	US 2013/0084264 A1 (SCHRIER et al.) 04 April 2013; abstract; paragraphs [0026], [0032], [0034]; claim 1	1-2, 3/1-2, 4/1-2, 5/4/1-2, 6/1-2, 7/1-2, 8/7/1-2, 9/1-2, 10/1-2, 11/10/1-2	A	KIM et al. 'Mutations in the Fusion Protein Cleavage Site of Avian Paramyxovirus Serotype 4 Confer Increased Replication and Syncytium Formation In Vitro but Not Increased Replication and Pathogenicity in Chickens and Ducks' PLoS ONE, 2013; 8(1): e50598. pp. 1-15; page 4, first column, third paragraph. DOI:10.1371/journal.pone.0050598	1-2, 3/1-2, 4/1-2, 5/4/1-2, 6/1-2, 7/1-2, 8/7/1-2, 9/1-2, 10/1-2, 11/10/1-2, 14-15, 16/14-15, 17/16/14-15, 18/17/16/14-15	A	US 2016/0208222 A1 (MEDIMMUNE LIMITED) 21 July 2016; paragraph [0005]	14-15, 16/14-15, 17/16/14-15, 18/17/16/14-15
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.															
A	US 2011/0081374 A1 (BUBLOT et al.) 07 April 2011; paragraphs [0015], [0018], [0127]; claims 1, 2	1-2, 3/1-2, 4/1-2, 5/4/1-2, 6/1-2, 7/1-2, 8/7/1-2, 9/1-2, 10/1-2, 11/10/1-2, 14-15, 16/14-15, 17/16/14-15, 18/17/16/14-15															
A	US 2013/0084264 A1 (SCHRIER et al.) 04 April 2013; abstract; paragraphs [0026], [0032], [0034]; claim 1	1-2, 3/1-2, 4/1-2, 5/4/1-2, 6/1-2, 7/1-2, 8/7/1-2, 9/1-2, 10/1-2, 11/10/1-2															
A	KIM et al. 'Mutations in the Fusion Protein Cleavage Site of Avian Paramyxovirus Serotype 4 Confer Increased Replication and Syncytium Formation In Vitro but Not Increased Replication and Pathogenicity in Chickens and Ducks' PLoS ONE, 2013; 8(1): e50598. pp. 1-15; page 4, first column, third paragraph. DOI:10.1371/journal.pone.0050598	1-2, 3/1-2, 4/1-2, 5/4/1-2, 6/1-2, 7/1-2, 8/7/1-2, 9/1-2, 10/1-2, 11/10/1-2, 14-15, 16/14-15, 17/16/14-15, 18/17/16/14-15															
A	US 2016/0208222 A1 (MEDIMMUNE LIMITED) 21 July 2016; paragraph [0005]	14-15, 16/14-15, 17/16/14-15, 18/17/16/14-15															
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.																	
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family																	
Date of the actual completion of the international search 04 November 2019 (04.11.2019)		Date of mailing of the international search report 20 NOV 2019															
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Shane Thomas Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300															

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US19/41568

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claims Nos.: 12, 13, 29, 30, 46-65, 72-76
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

Please See Supplemental Page

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
Groups I+, Claims 1-11, 14-26, 31-45, 66-71, APMV-4 (APMV virus); and Interleukin-12 (IL-12) SEQ ID NO: 16 (transgene) are directed toward methods and viruses for treatment of cancer

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US19/41568

----Continuation of Box No. III - Observations where unity of invention is lacking:

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees must be paid.

Groups I+, Claims 1-11, 14-28, 31-45, 66-71, APMV-4 (APMV virus); and interleukin-12 (IL-12) SEQ ID NO: 16 (transgene) are directed toward methods and viruses for treatment of cancer.

The methods and viruses will be searched to the extent they encompass APMV-4 (first exemplary APMV-virus) and IL-12 with SEQ ID NO: 16 (first exemplary transgene). Applicant is invited to elect additional virus(es) and/or transgene(s), with, where applicable, specified SEQ ID NO: for each, or with specified substitution(s) at specified site(s) of a SEQ ID NO:; such that the sequence of each elected species is fully specified (i.e. no optional or variable residues or substituents), and where available as an option within at least one searchable claim, to be searched. Additional virus(es) and/or transgene(s) will be searched upon the payment of additional fees. It is believed that claims 1-11, and 14-18 (each in-part) encompass this first named invention and thus these claims will be searched without fee to the extent that they encompass APMV-4 (APMV-virus) and IL-12 with SEQ ID NO: 16 (transgene). Applicants must specify the searchable claims that encompass any additionally elected virus(es) and/or transgene(s). Applicants must further indicate, if applicable, the claims which encompass the first named invention, if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched/examined. An exemplary election would be a transgene encompassing IL-2 with SEQ ID NO: 15 (transgene). [It should be noted that SEQ ID NOs: 13 and 14 encoding the virus and a comparator will be searched as a part of the first embodiment of Groups I+].

No technical features are shared between the viruses and/or transgenes of Groups I+ and, accordingly, these groups lack unity a priori.

Groups I+ share the technical features including: a method for treating cancer, comprising administering to a human subject in need thereof a naturally occurring or recombinant avian paramyxovirus serotype, wherein the APMV has an intracerebral pathogenicity index in day-old chicks of the Gallus gallus species of less than 0.7; a recombinant APMV comprising a packaged genome, wherein the packaged genome comprises a nucleotide sequence encoding a transgene.

However, these shared technical features are previously disclosed by US 2011/0081374 A1 to Bublot et al. (hereinafter 'Bublot') in view of US 2018/0208222 A1 to Medimmune Limited (hereinafter 'Medimmune').

Bublot discloses a method for inducing an immune response (a method for inducing an immune response; paragraph [0018]), comprising administering to a human subject in need thereof a naturally occurring or recombinant avian paramyxovirus serotype (comprising administering to a human subject in need thereof a naturally occurring or recombinant avian paramyxovirus serotype; paragraphs [0018], [0127]), wherein the APMV has an intracerebral pathogenicity index in day-old chicks of the Gallus gallus species of less than 0.7 (wherein the APMV has an intracerebral pathogenicity index in day-old chickens (chicks of the Gallus gallus species) of less than 0.7; paragraph [0127]); and a recombinant APMV comprising a packaged genome (a recombinant APMV comprising a packaged genome; paragraph [0015]), wherein the packaged genome comprises a nucleotide sequence encoding a transgene (wherein the packaged genome comprises a nucleotide sequence encoding a transgene; paragraph [0015]).

Bublot does not disclose a method for treating cancer.

Medimmune discloses methods of treating cancer (methods of treating cancer; abstract, paragraph [0004]), comprising modified NDV strains with a modified F protein cleavage site that is lentogenic in poultry (comprising modified NDV strains with a modified F protein cleavage site that is lentogenic in poultry; abstract, paragraph [0005]); with a transgene (with a transgene; paragraph [0005]).

It would have been obvious to a person of ordinary skill in the art at the time the invention was made to have modified the disclosure of Bublot to have applied the recombinant APMV vectors encoding transgenes disclosed thereby to the treatment of cancer, as disclosed by Medimmune, using appropriate transgenes, as disclosed by Medimmune (paragraph [0005]).

Since none of the special technical features of the Groups I+ inventions is found in more than one of the inventions, and since all of the shared technical features are previously disclosed by a combination of the Bublot and Medimmune references, unity of invention is lacking.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 1 2 N 15/62 (2006.01)	C 1 2 N 15/62	Z
C 1 2 N 15/27 (2006.01)	C 1 2 N 15/27	
C 1 2 N 15/37 (2006.01)	C 1 2 N 15/37	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 35/04 (2006.01)	A 6 1 P 35/04	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	T
C 1 2 N 7/00 (2006.01)	C 1 2 N 7/00	

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

(72)発明者 ピーター パレセ

アメリカ合衆国 ニューヨーク州 1 0 0 2 9 ニューヨーク ワン グスタフ エル. レビー
プレイス

(72)発明者 サラ クアドラド カスタノ

アメリカ合衆国 ニューヨーク州 1 0 0 2 9 ニューヨーク ワン グスタフ エル. レビー
プレイス

Fターム(参考) 4B065 AA90Y AA95X AA95Y AB01 AC14 BA01 CA24 CA44
4C085 AA14 CC22 DD61 EE03 GG01
4C087 AA01 AA02 BC83 MA02 NA14 ZB26 ZB27 ZC75

【要約の続き】

とする対象に組換えAPMV-4を投与することを含み、組換えAPMV-4が導入遺伝子を含むパッケージ化ゲノムを含む、前記方法である。具体的な態様では、癌を治療するためのAPMV-1以外のAPMV血清型(本明細書に記載のものなど、特にAPMV-4)の使用は、腫瘍溶解性NDV La Sota-L289A株と比較した場合に、類似の又は増強されたインビボ抗腫瘍活性に部分的に基づく。

【選択図】図1A