

(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2005-530516

(P2005-530516A)

(43) 公表日 平成17年10月13日(2005. 10. 13)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
C 1 2 N 15/09	C 1 2 N 15/00	4 B O 2 4
A O 1 K 67/027	A O 1 K 67/027	4 B O 6 5
C O 7 K 14/47	C O 7 K 14/47	4 H O 4 5
C O 7 K 16/18	C O 7 K 16/18	
C 1 2 N 5/10	C 1 2 N 5/00	B
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 162 頁)		

(21) 出願番号	特願2004-518011 (P2004-518011)	(71) 出願人	505002118
(86) (22) 出願日	平成15年6月26日 (2003. 6. 26)		トランスジェンアールエックス, インコー
(85) 翻訳文提出日	平成17年2月28日 (2005. 2. 28)		ポレイテッド
(86) 国際出願番号	PCT/US2003/020389		アメリカ合衆国 ルイジアナ 7 0 8 9 4
(87) 国際公開番号	W02004/003157		バトン ルージュ ピー. オー. ボック
(87) 国際公開日	平成16年1月8日 (2004. 1. 8)		ス 2 5 0 8 8
(31) 優先権主張番号	60/392, 415		
(32) 優先日	平成14年6月26日 (2002. 6. 26)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	60/441, 377		
(32) 優先日	平成15年1月21日 (2003. 1. 21)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	60/441, 502		
(32) 優先日	平成15年1月21日 (2003. 1. 21)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 トランスポゾンベースのベクターを使用したトランスジェニック動物における遺伝子調節

(57) 【要約】

改変トランスポゾンベースのベクターの投与を使用して、動物への外因性遺伝子の安定した組み込みを達成した。これらのトランスジェニック動物は、トランスジェニック子孫を産生する。さらに、これらのトランスジェニック動物は、導入遺伝子によりコードされる大量の所望の分子を産生する。トランスジェニック卵生動物は、導入遺伝子によりコードされる大量の所望の分子を産生し、卵中にこれらの分子を貯蔵する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

a) 第 1 のプロモーターに操作可能に連結された改変トランスポザーゼ遺伝子、および
b) 1 個またはそれ以上のさらなるプロモーターに操作可能に連結された 1 個またはそれ以上の所定の遺伝子

を含むベクターであって、

c) 前記 1 個またはそれ以上の所定の遺伝子およびそれらの操作可能に連結されたプロモーターが、前記トランスポザーゼにより認識されるトランスポザーゼ挿入配列に隣接され、かつ

d) 前記第 1 のプロモーターが、A C C A T G を含む改変コザック配列を含む、ベクター。 10

【請求項 2】

前記トランスポザーゼ遺伝子の最初にある 1 個～20 個のコドンが、該コドンによりコードされるアミノ酸を改変することなく、該コドンの三番目の塩基位置にあるヌクレオチドを、アデニンまたはチミンに変更することにより改変される、請求項 1 に記載のベクター。

【請求項 3】

前記トランスポザーゼ遺伝子が、その最初の 10 個のコドンで改変される、請求項 2 に記載のベクター。

【請求項 4】

前記トランスポザーゼが、T n 10 トランスポザーゼである、請求項 1 に記載のベクター。 20

【請求項 5】

前記第 1 のプロモーターが、構成性プロモーターである、請求項 1 に記載のベクター。

【請求項 6】

前記第 1 のプロモーターが、誘導性プロモーターである、請求項 1 に記載のベクター。

【請求項 7】

前記誘導性プロモーターが、オボアルブミンプロモーターまたはビテロゲニンプロモーターである、請求項 6 に記載のベクター。

【請求項 8】

1 個の所定の遺伝子が、第 2 のプロモーターに操作可能に連結された、請求項 1 に記載のベクター。 30

【請求項 9】

前記第 2 のプロモーターが、構成性プロモーターである、請求項 8 に記載のベクター。

【請求項 10】

前記第 2 のプロモーターが、誘導性プロモーターである、請求項 8 に記載のベクター。

【請求項 11】

前記誘導性プロモーターが、オボアルブミンプロモーターまたはビテロゲニンプロモーターである、請求項 10 に記載のベクター。

【請求項 12】

前記トランスポザーゼ遺伝子に操作可能に連結されたポリ A 配列をさらに含む、請求項 1 に記載のベクター。 40

【請求項 13】

前記ポリ A 配列が、コンアルブミンポリ A 配列である、請求項 12 に記載のベクター。

【請求項 14】

前記トランスポザーゼ遺伝子に操作可能に連結された 2 個の終止コドンを含み、請求項 1 または請求項 12 に記載のベクター。

【請求項 15】

第 1 の所定の遺伝子が、第 2 のプロモーターに操作可能に連結され、第 2 の所定の遺伝子が、第 3 のプロモーターに操作可能に連結された、請求項 1 に記載のベクター。 50

【請求項 16】

第1および第2の所定の遺伝子が、第2のプロモーターに操作可能に連結された、請求項1に記載のベクター。

【請求項 17】

前記1個またはそれ以上の所定の遺伝子に操作可能に連結されたエンハンサーをさらに含む、請求項1に記載のベクター。

【請求項 18】

前記エンハンサーが、オボアルブミンエンハンサーの少なくとも一部を含む、請求項17に記載のベクター。

【請求項 19】

前記1個またはそれ以上の所定の遺伝子に操作可能に連結された卵誘導性配列をさらに含む、請求項1に記載のベクター。

【請求項 20】

前記卵誘導性配列が、オボアルブミンシグナル配列またはオボムコイドシグナル配列である、請求項19に記載のベクター。

【請求項 21】

前記卵誘導性配列が、ビテロゲニン標的配列である、請求項19に記載のベクター。

【請求項 22】

トランスジェニック動物を産生する方法であって、
 a) 第1のプロモーターに操作可能に連結された改変トランスポザーゼ遺伝子、および
 b) 1個またはそれ以上のさらなるプロモーターに操作可能に連結された1個またはそれ以上の所定の遺伝子
 を含むベクターを前記動物に投与することを含み、

c) 前記1個またはそれ以上の所定の遺伝子およびそれらの操作可能に連結されたプロモーターが、前記トランスポザーゼにより認識されるトランスポザーゼ挿入配列に隣接され、かつ

d) 前記第1のプロモーターが、A C C A T Gを含む改変コザック配列を含む、方法。

【請求項 23】

前記トランスポザーゼ遺伝子の最初にある1個～20個のコドンが、該コドンによりコードされるアミノ酸を改変することなく、該コドンの三番目の塩基位置にあるヌクレオチドを、アデニンまたはチミンに変更することにより改変される、請求項22に記載の方法。

【請求項 24】

前記トランスポザーゼ遺伝子が、その最初の10個のコドンで改変される、請求項23に記載の方法。

【請求項 25】

前記ベクターが、精巣内、動脈内、卵管内または胎芽内経路により投与される、請求項22に記載の方法。

【請求項 26】

前記トランスポザーゼが、Tn10トランスポザーゼである、請求項22に記載の方法。

【請求項 27】

前記第1のプロモーターが、構成性プロモーターである、請求項22に記載の方法。

【請求項 28】

前記第1のプロモーターが、誘導性プロモーターである、請求項22に記載の方法。

【請求項 29】

前記誘導性プロモーターが、オボアルブミンプロモーター、オボムコイドプロモーターおよびビテロゲニンプロモーターからなる群から選択される、請求項28に記載の方法。

【請求項 30】

1個の所定の遺伝子が、第2のプロモーターに操作可能に連結された、請求項22に記

10

20

30

40

50

載の方法。

【請求項 3 1】

前記第 2 のプロモーターが、誘導性プロモーターである、請求項 3 0 に記載の方法。

【請求項 3 2】

前記誘導性プロモーターが、オポアルブミンプロモーターまたはビテロゲニンプロモーターである、請求項 3 1 に記載の方法。

【請求項 3 3】

前記ベクターが、前記トランスポザーゼ遺伝子に操作可能に連結されたポリ A 配列をさらに含む、請求項 2 2 に記載の方法。

【請求項 3 4】

前記ポリ A 配列が、コンアルブミンポリ A 配列である、請求項 3 3 に記載の方法。

【請求項 3 5】

前記ベクターが、前記トランスポザーゼ遺伝子に操作可能に連結された 2 個の終止コードをさらに含む、請求項 2 2 または請求項 3 3 に記載の方法。

【請求項 3 6】

第 1 の所定の遺伝子が、第 2 のプロモーターに操作可能に連結され、第 2 の所定の遺伝子が、第 3 のプロモーターに操作可能に連結された、請求項 2 2 に記載の方法。

【請求項 3 7】

第 1 および第 2 の所定の遺伝子が、第 2 のプロモーターに操作可能に連結された、請求項 2 2 に記載の方法。

【請求項 3 8】

前記 1 個またはそれ以上の所定の遺伝子に操作可能に連結されたエンハンサーをさらに含む、請求項 2 2 に記載の方法。

【請求項 3 9】

前記エンハンサーが、オポアルブミンエンハンサーの少なくとも一部を含む、請求項 3 8 に記載の方法。

【請求項 4 0】

前記動物が、鳥類動物である、請求項 2 2 に記載の方法。

【請求項 4 1】

前記鳥類動物が、ニワトリまたはウズラである、請求項 4 0 に記載の方法。

【請求項 4 2】

請求項 4 0 に記載の鳥類動物により産生される卵であって、前記 1 個またはそれ以上の所定の遺伝子によりコードされる 1 個またはそれ以上の所望のタンパク質を含有する卵。

【請求項 4 3】

請求項 2 2 に記載の動物により産生されるトランスジェニック精子。

【請求項 4 4】

所望のタンパク質を産生する方法であって、

a) 第 1 のプロモーターに操作可能に連結された改変トランスポザーゼ遺伝子、および第 2 のプロモーターに操作可能に連結された前記所望のタンパク質をコードする所定の遺伝子を含むベクターを動物に投与すること、および

b) 前記動物で産生される前記所望のタンパク質を単離すること
を含み、

c) 前記所定の遺伝子および該遺伝子が操作可能に連結されたプロモーターが、前記トランスポザーゼにより認識されるトランスポザーゼ挿入配列に隣接され、かつ

d) 前記第 1 のプロモーターが、A C C A T G を含む改変コザック配列を含む、方法。

【請求項 4 5】

前記トランスポザーゼ遺伝子の最初にある 1 個～20 個のコドンが、該コドンによりコードされるアミノ酸を改変することなく、該コドンの三番目の塩基位置にあるヌクレオチドを、アデニンまたはチミンに変更することにより改変される、請求項 4 4 に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 4 6】

前記動物が、卵生動物であり、前記所望のタンパク質が、卵白から単離される、請求項 4 4 に記載の方法。

【請求項 4 7】

前記ベクターが、T A G 配列をさらに含み、前記所望のタンパク質が、前記 T A G 配列を用いて精製される、請求項 4 4 に記載の方法。

【請求項 4 8】

前記 T A G 配列が、g p 4 1 タンパク質の抗原性部分をコードするポリヌクレオチド配列、エンテロキナーゼ切断部位、およびスパーサーポリヌクレオチド配列を含む、請求項 4 7 に記載の方法。

10

【請求項 4 9】

前記 T A G 配列が、配列番号 2 2 で示されるポリヌクレオチド配列を含む、請求項 4 7 に記載の方法。

【請求項 5 0】

前記所望のタンパク質が、溶解性タンパク質である、請求項 4 4 に記載の方法。

【請求項 5 1】

前記ベクターが、第 3 のプロモーターに操作可能に連結された第 2 の所定の遺伝子をさらに含み、前記所定の遺伝子が、抗体ポリペプチドをコードする、請求項 4 4 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

20

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は包括的に、トランスジェニック動物における細胞特異的遺伝子調節に関する。動物は、前核注射、あるいは胎芽内、精巣内、卵管内または静脈内投与を含む任意の投与方法によるトランスポゾンベースのベクターの投与によりトランスジェニックとしてもよい。これらのトランスジェニック動物は、生殖細胞を含む細胞すべてにおいて、所定の遺伝子を含有する。動物はまた、トランスポゾンベースのベクターの取り込みおよび遺伝子組み込みのために特異的な細胞を標的とすることによりトランスジェニックとしてもよい。トランスジェニック動物の細胞への所定の遺伝子の安定した組み込みは、細胞中での所定の遺伝子の発現により実証され、ここで発現は、プロモーター配列により調節される。プロモーター配列は、所定の遺伝子と一緒に導入遺伝子(transgene)して用意されてもよく、あるいは細胞にとって内因性であってもよい。プロモーター配列は、構成的であってもよく、あるいは誘導性であってもよく、ここで誘導性プロモーターとしては、組織特異的プロモーター、発生的調節性プロモーター、および化学的誘導性プロモーターが挙げられる。

30

【0 0 0 2】

米国政府は、本発明においてある特定の権利を有する。本発明の開発は、米国農務省からの H A T C H 助成金として米国政府により一部資金援助を受けており、米国農務省からの F o r m u l a 1 4 3 3 資金により米国政府により一部資金援助を受けており、また陸軍により授与された協定 D A A D 1 9 - 0 2 0 1 6 の下で米国政府により一部資金援助を受けている。

40

【背景技術】

【0 0 0 3】

〔発明の背景〕

トランスジェニック動物は、医薬品用途、診断用途および工業用途用の所望の分子を産生するための生物学的工場としての潜在能力を含む各種理由のため望ましい。この潜在能力は、所望の分子の組換え産生に使用される設備の不十分な収容能力およびこれらの設備の使用に関する薬学産業からの高まる需要に起因して産業にとって魅力的である。トランスジェニック動物を産生する無数の試みは、低比率の遺伝子組み込み、および不安定な遺伝子組み込みを含む幾つかの問題に依拠してきた。したがって、遺伝子技術の改善が、所望

50

の分子の産生のためのトランスジェニック動物の開発に必要である。

【0004】

遺伝子送達技術の改善もまた、動物およびヒトにおける疾患の治療に必要である。多くの疾患および状態は、遺伝子送達技術により治療することができ、遺伝子送達技術は、疾患または状態を患う患者に所定の遺伝子を提供する。かかる疾患の例は、1型糖尿病である。1型糖尿病は、最終的には膵臓におけるインスリン産生 β -細胞の崩壊をもたらす自己免疫疾患である。1型糖尿病の患者は、インスリン注射またはインスリンポンプにより適切に治療され得るが、これらの療法は、ほんの一部に効果的である。例えばインスリン注射またはポンプ投与によるインスリン補充は、高血糖状態で見出される血管内皮における欠損を完全に逆転させることはできない (Pieper et al., 1996. Diabetes Res. Clin. Pract. Suppl. S157-S162)。さらに、徹底的な家庭内での血中グルコースのモニタリングにもかかわらず、高血糖症または低血糖症が頻繁に生じる。最終的には、消費される消費カロリーの適切な比率を維持するのに綿密な食事制限が必要である。このことは、多くの糖尿病患者にかなりの心理社会的ストレスを引き起こす場合が多い。糖尿病患者の膵臓へのインスリン遺伝子の送達を提供する遺伝子療法の開発は、これらの問題の多くを克服し、平均寿命およびクオリティ・オブ・ライフの改善をもたらすことができる。

【0005】

幾つかの従来技術の遺伝子送達技術は、潜在的に望ましくない副作用および安全性の懸念を伴ったウイルスを使用した。遺伝子療法で有用な現在の遺伝子送達技術の大部分が、もはや複製しないように弱毒化したアデノウイルスおよびアデノ随伴ウイルス、レトロウイルス、ならびに他のウイルスのようなウイルスベースの送達ベクターに依存している (Kay, M.A., et al. 2001. Nature Medicine 7:33-40)。

【0006】

ウイルスベクターの使用に関連して多数の問題が存在する。まず、ウイルスベクターは、組織特異的ではない。実際に、アデノウイルスを用いた遺伝子療法の治験は、ベクターが患者の精巣に存在したため最近中断された (治療が子供の遺伝子構成を変化させ得る懸念にもかかわらず、遺伝子治療を続行。The New York Times, December 23, 2001)。第二に、ウイルスベクターは、一過的に組み込まれる可能性が高く、これは指定の時間間隔で患者を再治療することを余儀なくさせる (Kay, M.A., et al. 2001. Nature Medicine 7:33-40)。第三に、ウイルスベースのベクターは、その病原性の形態に戻って、疾患を引き起こし得るという懸念が存在する。第四に、ウイルスベースのベクターは、安定した組み込みには分裂中の細胞を要する。第五に、ウイルスベースのベクターは、様々な細胞および組織に無差別に組み込まれ、それは望ましくない生殖系列組み込みをもたらす得る。第六に、所望の効果を達成するのに必要とされる高力価は、患者の死をもたらす場合があり、別の研究では癌の誘発を招くと考えられている (Science, News of the Week, October 4, 2002)。

【0007】

したがって、安定に組み込まれた遺伝子を有するトランスジェニック動物およびヒトを産生するための新規ベクターが必要とされており、ここで該ベクターは、疾患または他の望ましくない副作用を引き起こさないものである。また、複製中でない静止状態の細胞を含む動物およびヒトの組織ならびに細胞に安定に組み込まれるであろうDNA構築物に関しても必要性がみられる。動物およびヒトの特異的組織ならびに細胞へ遺伝子を送達することが可能なDNA構築物に関して当該技術分野においてさらに認識されている必要性がみられる。

【0008】

所望のタンパク質の産生のために動物に所定の遺伝子を組み込む場合、あるいは疾患の治療のために動物またはヒトに所定の遺伝子を組み込む場合、誘導性プロモーターを用いて、組み込まれた遺伝子を選択的に活性化することが望ましい場合が多い。これらの誘導性プロモーターは、遺伝子が組み込まれた細胞内で産生されるか、または転写制御要素により認識される物質により調節される。多くの場合では、遺伝子発現の制御は、トランス

ジェニック動物またはヒトにおいて望ましく、その結果組み込まれた遺伝子は、所望の時間で、および／または特異的物質の影響下で選択的に活性化される。したがって、トランスジェニック動物またはヒトの細胞のゲノムに導入された遺伝子を選択的に活性化する手段が必要とされる。これは、組み込みを組織特異的とさせるためのさらなる一步となることができ、これは患者の身体（動物またはヒト）全体にわたって広範囲に及ぶ遺伝子組み込みを防止する。このことは、治療に必要とされるDNA量を減少させ、生殖体における組み込みの機会を減少させ、遺伝子が機能することを必要とされる所望の組織への遺伝子送達、組み込みおよび発現を目的とする。

【発明の開示】

【0009】

10

〔発明の概要〕

本発明は、トランスジェニック動物を産生するための、および動物またはヒトにおいて疾患を治療するための新規、有効かつ効率的な組成物を提供することにより上述の問題に対処する。トランスジェニック動物としては、すべての卵生動物および産乳動物が挙げられる。トランスジェニック動物としてはさらに、鳥類、魚類、両生類、爬虫類、昆虫類、哺乳類およびヒトが挙げられるが、これらに限定されない。好ましい実施形態では、動物は、鳥類動物である。別の好ましい実施形態では、動物は産乳動物であり、ウシ、ブタ、ヒツジおよびウマ動物が挙げられるが、これらに限定されない。動物は、許容可能なキャリアと一緒に、所望のタンパク質の産生のために所定の遺伝子の安定した組み込み用に設計されたトランスポゾンベースのベクターを含む組成物の投与によりトランスジェニックとさせる。トランスフェクション試薬は、投与前に組成物に任意に添加される。

20

【0010】

本発明のトランスポゾンベースのベクターは、第1のプロモーターに操作可能に連結されたトランスポザーゼ、および第2のプロモーターに操作可能に連結された所定のタンパク質またはペプチドに関するコード配列を含み、ここで所定のタンパク質またはペプチドに関するコード配列およびその操作可能に連結されたプロモーターは、トランスポザーゼにより認識されるトランスポザーゼ挿入配列に隣接される。トランスポゾンベースのベクターはまた、以下の特徴を含む：a) トランスポザーゼの発現を高めるための、第1のプロモーターの3'末端にACCATG（配列番号13）を含む1個またはそれ以上の改変コザック配列、b) トランスポザーゼの最初の幾つかのN末端アミノ酸に関するコドンの改変（ここでは、各コドンの三番目の塩基位置にあるヌクレオチドが、相当するアミノ酸を変更させることなく、AまたはTに変更された）、c) トランスポザーゼ合成の終結を高めるための、1個またはそれ以上の終止コドンの付加、および／またはd) トランスポザーゼ遺伝子の発現をさらに高めるための、トランスポザーゼに操作可能に連結された有効なポリA配列の付加。

30

【0011】

本発明の組成物の使用は、トランスフェクトした動物のゲノムへの、所定の遺伝子の非常に効率的かつ安定した組み込みをもたらす。例えば、トランスジェニック鳥類を交尾させて、G1世代でトランスジェニック子孫を産生させた。そのトランスジェニック子孫を交尾させて、G2世代でトランスジェニック子孫を産生させた。

40

【0012】

本発明はまた、所定の遺伝子の組織特異的組み込みおよび／または発現を提供する。所定の遺伝子の組織特異的組み込みは、組織特異的プロモーターの制御下にトランスポザーゼ遺伝子を置くことにより達成され得るのに対し、所定の遺伝子の組織特異的発現は、組織特異的プロモーターの制御下に所定の遺伝子を置くことにより達成され得る。幾つかの実施形態では、所定の遺伝子は、オポアルブミンまたは他の卵管特異的プロモーターの影響下で転写される。卵生動物において卵管特異的プロモーターに所定の遺伝子を連結することにより、所望の分子の合成および発達中の卵中での所望の分子の貯蔵をもたらす。本発明はさらに、産乳動物において乳腺の内皮細胞における遺伝子の安定した組み込みおよび発現を提供する。乳腺の内皮細胞における所定の遺伝子の転写は、所望の分子の合成

50

およびミルク中での所望の分子の貯蔵をもたらす。好ましい分子は、タンパク質である。幾つかの実施形態では、ミルク中に貯蔵された所望の分子は、抗ウイルスタンパク質、抗体、または血清タンパク質である。

【0013】

他の実施形態では、糖尿病動物の肝細胞へのプロインスリン遺伝子の特異的組み込みは、動物の状態の改善をもたらす。かかる改善は、肝臓特異的プロモーターの制御下にトランスポザーゼ遺伝子を置くことにより達成され、これは、糖尿病動物の肝細胞における所定の遺伝子の組み込みを駆動する。

【0014】

本発明は好適には、安定に組み込まれた所定の遺伝子を有する多数のトランスジェニック動物を産生する。これらのトランスジェニック動物は、それらの子孫へと所望の遺伝子を首尾よく伝える。本発明のトランスジェニック動物はまた、導入遺伝子によりコードされる大量の所望の分子を産生する。トランスジェニック卵生動物、特に鳥類は、迅速な収集および精製のために卵中に貯蔵される大量の所望のタンパク質を産生する。トランスジェニック産乳動物は、迅速な収集および精製に関してミルク中に貯蔵される大量の所望のタンパク質を産生する。

【0015】

トランスジェニック動物において所望の分子を合成するために、任意の所望の遺伝子が、本発明の新規トランスポゾンベースのベクターに組み込まれてもよい。タンパク質、ペプチドおよび核酸が、本発明のトランスジェニック動物により産生されるのに好ましい所望の分子である。特に好ましいタンパク質は、抗体タンパク質である。

【0016】

本発明は、実質的に多量の所望のタンパク質またはペプチドを産生することが可能なトランスジェニック雌ニワトリの産生に有用な組成物を提供する。工業的な量の所望の分子を産生するために、トランスジェニック鳥の群れ全体を非常に迅速に発達させてもよい。本発明は、分子の細菌産生に使用される発酵設備の不十分な能力における固有の問題を解決し、かつ所望の分子を産生するより効率的かつ経済的な方法を提供する。したがって、本発明は、大量の治療用分子、診断用分子および試薬分子を生産するための手段を提供する。

【0017】

トランスジェニックニワトリは、タンパク質およびペプチドのような分子を製造することの利便性および効率性の観点で優れている。単一のトランスジェニック雄ニワトリを出発として、数千ものトランスジェニック子孫を1年以内に産生することができる（原則的に、最大4千万羽の子孫をわずか3世代で産生することができた）。トランスジェニック雌はそれぞれ、少なくとも250個の卵／年を産むと予測され、それぞれが潜在的に、数ミリグラムの選択タンパク質を何百個も含有する。数十万にも達するニワトリの群れが、確立された商業システムにより容易に取り扱われる。卵を獲得し、卵を分別するための技術もまた既知であり、広く受け入れられている。したがって、所定の治療用タンパク質、診断用タンパク質または他のタンパク質それぞれに関して、大量の実質的に純粋な物質を、比較的低い増加コストで産生することができる。

【0018】

広範囲の組換えペプチドおよびタンパク質が、トランスジェニック卵生動物および産乳動物において産生することができる。酵素、ホルモン、抗体、成長因子、血清タンパク質、汎用タンパク質、生物学的応答改質剤、ペプチドおよび設計タンパク質はすべて、本発明の実施により作製され得る。例えば、概算により、1グラム当たり1ドル程度の増加コストで、大量の成長ホルモン、インスリンまたは第ⅤⅠⅠⅠ因子を生産し、かつトランスジェニック卵白中にそれらを貯蔵することが可能であると示唆される。かかる費用では、かかる医薬を注射による代わりに、吸入、あるいはさらには経口により投与することを考慮し得る。これらの手段によるバイオアベイラビリティ(bioavailability)の割合が低かった場合、さらに高い有効用量のコストを制止しない。

10

20

30

40

50

【0019】

一実施形態では、卵生トランスジェニック動物は、鳥類である。本発明の方法は、平胸類、オウム目、ワシタカ目、キツツキ目、フクロウ目、スズメ目、ブッポウソウ目、クイナ目、ホトトギス目、ハト目、キジ目、ガン・カモ目、およびヘロディオ(Herodiones)を含む鳥類で使用され得る。好ましくは、卵生トランスジェニック動物は、家禽鳥である。より好ましくは、鳥は、ニワトリ、七面鳥、アヒル、ガチョウ、またはウズラである。別の好ましい鳥は、平胸類、例えばエミュー、ダチョウ、アメリカダチョウ、またはヒクイドリである。他の好ましい鳥は、ヤマウズラ、エリマキライチョウ、キーウィ、オウム、インコ、コンゴウインコ、ハヤブサ、ワシ、タカ、ハト、バタンインコ、鳴き鳥、カケス、クロウタドリ、フィンチ、ムシクイ、カナリア、オオハシ、マイナまたはスズメである。 10

【0020】

別の実施形態では、トランスジェニック動物は、産乳動物であり、ウシ、ヒツジ、ブタ、ウマおよび霊長類動物が挙げられるが、これらに限定されない。産乳動物としては、ウシ、ヤギ、ウマ、ブタ、バッファロー、ウサギ、非ヒト霊長類およびヒトが挙げられるが、これらに限定されない。

【0021】

したがって、本発明の目的は、新規トランスポゾンベースのベクターを提供することである。

【0022】

本発明の別の目的は、細胞における所望のタンパク質またはペプチドの産生をコードする新規トランスポゾンベースのベクターを提供することである。 20

【0023】

本発明の目的は、トランスポゾンベースのベクターの投与によりトランスジェニック動物を産生することである。

【0024】

本発明の別の目的は、トランスポゾンベースのベクターの投与によりトランスジェニック動物を生産することであり、ここでトランスジェニック動物は、所望のタンパク質またはペプチドを産生する。

【0025】

本発明のさらに別の目的は、トランスポゾンベースのベクターの投与によりトランスジェニック動物を産生することであり、ここでトランスジェニック動物は、所望のタンパク質またはペプチドを産生し、かつ卵またはミルク中にタンパク質またはペプチドを貯蔵する。 30

【0026】

本発明のさらなる目的は、トランスポゾンベースのベクターの胎芽内、精巣内または卵管内投与によりトランスジェニック動物を産生することである。

【0027】

本発明のさらなる目的は、トランスジェニック子孫を産生することが可能であるトランスポゾンベースのベクターの投与によりトランスジェニック動物を産生する方法を提供することである。 40

【0028】

本発明のさらに別の目的は、タンパク質、ペプチドまたは核酸のような所望の分子を産生することが可能であるトランスポゾンベースのベクターの投与によりトランスジェニック動物を産生する方法を提供することである。

【0029】

本発明の別の目的は、トランスポゾンベースのベクターの投与によりトランスジェニック動物を産生する方法を提供することであり、ここでかかる投与は、内因性遺伝子発現の調節をもたらす。

【0030】

本発明の別の目的は、遺伝子療法の目的で、動物またはヒトにおける所定の遺伝子の細胞あるいは組織特異的発現に有用なトランスポゾンベースのベクターを提供することである。

【0031】

本発明のさらに別の目的は、タンパク質、ペプチドまたは核酸を産生することが可能であるトランスポゾンベースのベクターの投与によるトランスジェニック鳥類を産生する方法を提供することである。

【0032】

本発明の別の目的は、抗体またはその断片をコードするトランスポゾンベースのベクターの投与によりトランスジェニック動物を産生することである。

10

【0033】

本発明のさらなる別の目的は、タンパク質またはペプチドを産生し、かつ卵中にこれらのタンパク質またはペプチドを貯蔵することが可能であるトランスポゾンベースのベクターの投与によりトランスジェニック鳥類を産生する方法を提供することである。

【0034】

本発明の別の目的は、安定に組み込まれた導入遺伝子を含有するトランスジェニック鳥類を提供することである。

【0035】

本発明のさらなる別の目的は、卵を産生するトランスジェニック鳥類に組み込まれた導入遺伝子によりコードされる所望のタンパク質またはペプチドを含有する卵を提供することである。

20

【0036】

本発明のさらなる目的は、タンパク質、ペプチドまたは核酸を産生することが可能であるトランスポゾンベースのベクターの投与によりトランスジェニック産乳動物を産生する方法を提供することである。

【0037】

本発明のさらなる別の目的は、タンパク質またはペプチドを産生し、かつミルク中にこれらのタンパク質またはペプチドを貯蔵することが可能であるトランスポゾンベースのベクターの投与によりトランスジェニック産乳動物を産生する方法を提供することである。

【0038】

本発明の別の目的は、安定に組み込まれた導入遺伝子を含有するトランスジェニック産乳動物を提供することである。

30

【0039】

本発明の別の目的は、タンパク質またはペプチドを産生し、かつミルク中にこれらのタンパク質またはペプチドを貯蔵することが可能であるトランスジェニック産乳動物を提供することである。

【0040】

本発明のさらに別の目的は、ミルクを産生するトランスジェニック産乳動物に組み込まれた導入遺伝子によりコードされる所望の分子を含有するミルクを提供することである。

【0041】

本発明のさらなる別の目的は、ミルクを産生するトランスジェニック産乳動物に組み込まれた導入遺伝子によりコードされる所望のタンパク質またはペプチドを含有するミルクを提供することである。

40

【0042】

本発明のさらなる目的は、動物へのトランスポゾンベースのベクターの投与によりトランスジェニック精子を産生する方法を提供することである。

【0043】

本発明のさらなる目的は、安定に組み込まれた導入遺伝子を含有するトランスジェニック精子を提供することである。

【0044】

50

本発明の利点は、従来技術で得られるものよりも高い効率でトランスジェニック動物が産生されることである。

【0045】

本発明の別の利点は、これらのトランスジェニック動物が、高コピー数の導入遺伝子を保有することである。

【0046】

本発明の別の利点は、トランスジェニック動物が、導入遺伝子によりコードされる大量の所望の分子を産生することである。

【0047】

本発明のさらなる別の利点は、所望の分子が、従来技術の方法よりもかなり効率的かつ経済的にトランスジェニック動物により産生され、それにより所望の分子、特にタンパク質およびペプチドの大量スケールの産生のための手段を提供することである。 10

【0048】

本発明のこれらおよび他の目的、特徴および利点は、開示する実施形態および特許請求の範囲の以下の詳細な説明を参照した後に明らかとなるであろう。

【0049】

[発明の詳細な説明]

本発明は、所望の分子の産生のための所定の遺伝子の安定した組み込みのために設計されたトランスポゾンベースのベクターを含む組成物の投与による、トランスジェニック動物、特に卵生動物および産乳動物を産生する新規の有効かつ効率的な方法を提供する。 20

【0050】

定義

明細書および特許請求の範囲で使用される場合、「a」または「an」は、それが使用される状況に応じて、1つまたはそれ以上を意味することができることが理解されよう。したがって、例えば、「細胞」に対する言及は、少なくとも1つの細胞が利用され得ることを意味することができる。

【0051】

「抗体」という用語は、「免疫グロブリン」という用語と交換可能に使用され、本明細書中では、「抗原」または「免疫原」として一般に称される外来物質の存在に応答して、動物または免疫系の細胞により合成されるタンパク質として定義される。抗体という用語は、抗体の断片を包含する。抗体は、抗原上の部位に対する特異的親和性を特徴とし、ここで部位は、「抗原決定基」または「エピトープ」と称される。抗原は、天然に存在してもよく、あるいは人工的に操作されてもよい。人工的に操作された抗原としては、高分子（例えば、タンパク質、核酸または多糖）のようなハプテンに結合された小ペプチドのような小分子が挙げられるが、これに限定されない。人工的に設計または操作された天然に存在する抗体の変異体、および天然には存在しない人工的に設計または操作された抗体はすべて、本定義に包含される。かかる変異体は、タンパク質およびポリペプチドに関する箇所記載するように、保存的に置換されたアミノ酸および他の形態の置換を包含する。 30

【0052】

本明細書中で使用する場合、「卵生動物」という用語は、鳥、カメ、トカゲのような羊膜類および単孔類動物すべてを包含する。単孔類動物は、卵生哺乳類であり、カモノハシおよびハリモグラが挙げられる。「鳥」または「家禽」という用語は、本明細書で使用する場合、本質的に飛行するように適応された温血卵生脊椎動物を特徴とする鳥網の成員として定義される。鳥類としては、平胸類、オウム目、ワシタカ目、キツツキ目、フクロウ目、スズメ目、ブッポウソウ目、クイナ目、ホトトギス目、ハト目、キジ目、ガン・カモ目、およびヘロディオオンが挙げられるが、これらに限定されない。「平胸類」という用語は、本明細書中で使用する場合、幾つかの目を含む飛べない主として大きな走鳥であり、エミュー、ダチョウ、キーウィおよびヒクイドリを包含するものとして定義される。「オウム目」という用語は、本明細書で使用する場合、オウムを包含し、対指足を示し、かつ強力なかぎ状のくちばしを持つ単類性の目の鳥を指す。「オウム」は、短く太い強力なか 40 50

ぎ状のくちばしを特色とするオウム科（オウム目の唯一の科）の鳥類の任意の成員として定義される。本明細書で使用する場合「ニワトリ」は、エッグタイプニワトリのような食用卵産生に使用されるニワトリ、公衆の肉消費用に飼育されたニワトリ、すなわちブロイラー、および卵および肉産生の両方用に飼育されたニワトリ（「二重目的」ニワトリ）のようなニワトリを表す。「ニワトリ」という用語はまた、主要なブリーダー会社により産生されるニワトリ、または公衆の食用卵、肉または食用卵および肉の消費用に飼育されたニワトリの親、その親、さらにその親等であるニワトリも表す。

【0053】

「卵」という用語は、本明細書中では、鳥および爬虫類により産生される多孔質、石灰質または革様の殻に包まれた巨大雌細胞として定義される。「卵子」という用語は、雌生殖体として定義され、また卵としても知られる。したがって、鳥および爬虫類以外の動物すべてにおける卵産生は、本明細書中で使用する場合、卵巣からの卵子の産生および排出、すなわち「排卵」として定義される。したがって、本明細書中で使用する場合、「卵」という用語は、鳥または爬虫類が卵を産生する場合の多孔質、石灰質または革様の殻に包まれた巨大雌細胞、あるいは他のすべての動物により産生される場合の卵子として定義されることが理解される。

10

【0054】

「産乳動物」という用語は、本明細書中では哺乳類を指し、ウシ、ヒツジ、ブタ、ウマおよび霊長類動物が挙げられるが、これらに限定されない。産乳動物としては、ウシ、ラマ、ラクダ、ヤギ、トナカイ、コブウシ、スイギュウ、ヤク、ウマ、ブタ、ウサギ、非ヒト霊長類およびヒトが挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0055】

「遺伝子」という用語は、本明細書中では、タンパク質、ペプチドまたはポリペプチドに関するコード領域を含むものと定義される。

【0056】

「ベクター」という用語は、「構築物」、「DNA構築物」、および「遺伝的構築物」という用語と交換可能に使用され、細胞、組織または生物体（例えば、鳥）への外因性遺伝物質のクローニング、サブクローニング、シーケンシングあるいは導入を含むが、これらに限定されない遺伝物質の操作に使用される合成ヌクレオチド配列を表す。ベクターは、合成DNA配列、天然に存在するDNA配列、またはその両方を含有してもよいことが当業者に理解されよう。本発明のベクターは、本明細書中で記載するようなトランスポゾンベースのベクターである。

30

【0057】

2つのヌクレオチド配列（一方は調節配列である）について言及する場合、「操作可能に連結された」という用語は、本明細書中では、調節配列が他方のヌクレオチド配列の発現に影響を及ぼすことが可能である様式で、2つの配列が結合されていることを意味するものと定義される。操作可能に連結された配列は、介在配列（複数可）なしで互いに直接隣接している必要はない。

【0058】

「調節配列」という用語は、本明細書中では、プロモーター、エンハンサーおよび他の発現制御要素（例えば、ポリAデニル化配列、基質結合部位、単一構築物上の複数遺伝子の発現のためのインスレーター領域、リボソーム侵入／結合部位、発現を高めることが可能であるイントロン、およびサイレンサー）を含むものとして定義される。

40

【0059】

トランスポゾンベースのベクター

以下の記述に拘束されることを望まないが、DNA構築物の性質は、トランスジェニック動物を首尾よく産生する際に重要な要素であると考えられる。種すべて、特に鳥類においてこれまでほぼ普遍的にトランスジェニック作業に使用されてきた「標準」タイプのプラスミドおよびウイルスベクターは、効率が悪く、これまで観測されている低形質転換率に関する主な理由となり得る。これまで使用されてきたDNA（またはRNA）構築物は

50

、宿主DNAに組み込まれないか、またはほんの低頻度で組み込まれる場合が多い。標的細胞へのベクターの乏しい侵入のような他の要素もまた役割を担ってきた。本発明は、低い導入遺伝子組み込み頻度に関する従来技術の問題を克服する、動物へ投与することができるトランスポゾンベースのベクターを提供する。トランスポザーゼ、所定の遺伝子および他のポリヌクレオチド配列が導入され得る本発明の2つの好ましいトランスポゾンベースのベクターは、pTnMCS（配列番号36）およびpTnMod（配列番号1）と称される。

【0060】

本発明のトランスポゾンベースのベクターは、これまでのベクターで達成された規模よりも数桁高い組み込み頻度をもたらす。より具体的には、従来技術のトランスポゾンベースのベクター（米国特許第5,719,055号に記載される）を用いて実施した精巣内注射は、41%の精子陽性雄ニワトリを生じたのに対して、本発明の新規トランスポゾンベースのベクターを用いて実施した精巣内注射は、77%の精子陽性雄ニワトリを生じた。実際の組み込み頻度は、精子からのPCRシグナルの相対強度、ならびに定量的PCRによる精巣および精子の組織学的評価のいずれかまたはその両方により推定された。

【0061】

本発明のトランスポゾンベースのベクターは、第1のプロモーターに操作可能に連結されたトランスポザーゼ遺伝子、および第2のプロモーターに操作可能に連結された所望のタンパク質またはペプチドに関するコード配列を含み、ここで所望のタンパク質またはペプチドに関するコード配列、およびその操作可能に連結されたプロモーターは、トランスポザーゼにより認識されるトランスポザーゼ挿入配列に隣接される。トランスポゾンベースのベクターはまた、以下の1つまたはそれ以上の特徴を含む：a) トランスポザーゼの発現を高めるための、第1のプロモーターの3'末端にACCATG（配列番号13）を含む1個またはそれ以上の改変コザック配列、b) トランスポザーゼの最初の幾つかのN末端アミノ酸に関するコドンの改変（ここでは、各コドンの三番目の塩基位置にあるヌクレオチドが、相当するアミノ酸を変更させることなく、AまたはTに変更された）、c) トランスポザーゼ合成の終結を高めるための、1個またはそれ以上の終止コドンの付加、およびd) トランスポザーゼ遺伝子の発現をさらに高めるための、トランスポザーゼに操作可能に連結された有効なポリA配列の付加。図1は、トランスポゾンベースのベクターの幾つかの成分の略図を示す。本発明はさらに、1個よりも多い所定の遺伝子を含有するベクターを包含し、ここでは第2の所定の遺伝子または続く所定の遺伝子は、第2のプロモーターまたは異なるプロモーターに操作可能に連結される。また、図に示されるトランスポゾンベースのベクターは本発明の描写であり、ベクター要素の順序は、図で示されるのとは異なってもよく、要素は、様々な配向で存在してもよく、ベクターは、図に示されないさらなる要素を含有してもよいことが理解されよう。

【0062】

トランスポザーゼおよび挿入配列

本発明のさらなる実施形態では、トランスポザーゼベースのベクターに見出されるトランスポザーゼは、変更標的部位（ATS）トランスポザーゼであり、挿入配列は、ATSトランスポザーゼにより認識される配列である。しかしながら、トランスポザーゼベースのベクターに位置するトランスポザーゼは、改変ATSトランスポザーゼに限定されず、任意のトランスポザーゼに由来し得る。従来技術で既知のトランスポザーゼとしては、AC7、Tn5SEQ1、Tn916、Tn951、Tn1721、Tn2410、Tn1681、Tn1、Tn2、Tn3、Tn4、Tn5、Tn6、Tn9、Tn10、Tn30、Tn101、Tn903、Tn501、Tn1000（γδ）、Tn1681、Tn2901、ACトランスポゾン、Mpトランスポゾン、Spmトランスポゾン、Entランスポゾン、Dottedトランスポゾン、Muトランスポゾン、Dsトランスポゾン、dSpmトランスポゾンおよびIトランスポゾンに見出されるものが挙げられる。本発明によれば、これらのトランスポザーゼおよびそれらの調節配列は、以下の通りに機能の改善のために改変される：a) トランスポザーゼに操作可能に連結されたプロモーターの3

’末端にA C C A T G（配列番号13）を含む1個またはそれ以上の改変コザック配列の付加、b）トランスポザーゼの最初の幾つかのN末端アミノ酸に関するコドンの変更（ここでは、各コドンの三番目の塩基位置にあるヌクレオチドが、相当するアミノ酸を変更させることなく、AまたはTに変更された）、c）トランスポザーゼ合成の終結を高めるための、1個またはそれ以上の終止コドンの付加、および／またはd）トランスポザーゼ遺伝子の発現をさらに高めるための、トランスポザーゼに操作可能に連結された有効なポリA配列の付加。

【0063】

以下の記述に拘束されることを望まないが、トランスポザーゼ遺伝子の最初の幾つかのN末端コドンの改変は、幾分鎖の解離を増加させることにより、トランスポザーゼ遺伝子の転写を増加させると考えられる。各コドンの三番目の塩基位置にあるヌクレオチドが、コードされるアミノ酸を変更させることなく、AまたはTに変更されるように、トランスポザーゼの最初のN末端コドンのおよそ1個～20個、より好ましくは3個～15個、最も好ましくは4個～12個が改変されることが好ましい。一実施形態では、トランスポゾン遺伝子の最初の10個のN末端コドンが、この様式で改変される。また、トランスポザーゼは、米国特許第5,719,055号に記載されるように好ましい挿入部位にあまり特異的とさせない突然変異を含有し、したがって導入遺伝子の挿入率を増加させることが好ましい。

【0064】

幾つかの実施形態では、トランスポゾンベースのベクターは、ベクターDNAのメチル化パターンを変更させることにより、特定の宿主における発現に関して最適化される。例えば、原核細胞のメチル化は、トランスポゾンベースのベクターの産生のためにメチル化欠乏生物を使用することにより減少され得る。トランスポゾンベースのベクターはまた、メチル化して、真核細胞宿主における発現のために真核細胞DNAに似せてもよい。

【0065】

また改変されて使用することができる他の類似の真核生物トランスポゾンベースのベクター由来のトランスポザーゼおよび挿入配列は、例えば、米国特許第6,291,243号に開示されるショウジョウバエP因子、Sherman等（1998年）に記載されるショウジョウバエマリナー因子(*Drosophila mariner element*)、またはSleeping Beautyトランスポゾンである。同様に、Hackett et al. (1999)、D. Lampe et al., 1999. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 96: 11428-11433、S. Fischer et al., 2001. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 98: 6759-6764、L. Zagoraïou et al., 2001. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 98: 11474-11478、およびD. Berg et al. (Eds.), *Mobile DNA*, Amer. Soc. Microbiol. (Washington, D.C., 1989)も参照されたい。しかしながら、レシピエント種における真核生物トランスポザーゼが導入遺伝子を囲む原核生物挿入配列を認識する可能性が低くなるため、細菌トランスポゾンベースの要素が好ましいことに留意すべきである。

【0066】

多くのトランスポザーゼは、種々の挿入配列を認識し、したがって、トランスポザーゼベースのベクターは、トランスポザーゼベースのベクターにも見出される特定のトランスポザーゼにより認識される挿入配列を含有することが理解されよう。本発明の好ましい実施形態では、挿入配列は、通常100個をはるかに上回る塩基対を有する挿入配列を含有する野生型トランスポゾンに見出されるものと比較して、約70塩基対長に短くされている。

【0067】

以下に提供する実施例は、挿入事象に続いて破壊される「カットアンドインサート」Transposonベースのベクターを組み込んでいる一方で、本発明はまた、「ローリング複製(rolling replication)」タイプのトランスポゾンベースのベクターの使用も包含する。ローリング複製タイプのトランスポゾンの使用により、トランスポゾン／導入遺伝子の複数のコピーを単一の導入遺伝子構築物から作製して、そのコピーを挿入させることが可能となる。それにより、このタイプのトランスポゾンベースの系は、単一ゲノムへの導入遺伝子

の複数のコピーの挿入を提供する。ローリング複製タイプのトランスポゾンベースのベクターは、所定の遺伝子に操作可能に連結されたプロモーターが、宿主細胞にとって内因性であり、高コピー数で存在するか、または高度に発現される場合に好ましい場合がある。しかしながら、ローリング複製系の使用は、挿入事象を非致死レベルに制限するのに細かい制御を要し得る。Tn1、Tn2、Tn3、Tn4、Tn5、Tn9、Tn21、Tn501、Tn551、Tn951、Tn1721、Tn2410およびTn2603は、ローリング複製タイプのトランスポゾンの例であるが、Tn5は、ローリング複製およびカットアンドインサートタイプのトランスポゾンの両方であり得る。

【0068】

終止コドンおよびポリA配列

一実施形態では、トランスポゾンベースのベクターは、トランスポザーゼおよび／または所定の遺伝子に操作可能に連結された2個の終止コドンを含む。代替的な実施形態では、UAAまたはUGAの1個の終止コドンが、トランスポザーゼおよび／または所定の遺伝子に操作可能に連結される。本明細書で使用する場合、「有効なポリA配列」は、アデニン塩基を含む複数の連続したヌクレオチド（一連のAポリヌクレオチド）を含むし、かつそれが操作可能に連結された遺伝子の発現を増加させる合成または非合成配列を指す。ポリA配列は、トランスポゾン遺伝子および所定の遺伝子を含むが、これらに限定されないトランスポゾンベースのベクター中の任意の遺伝子に操作可能に連結され得る。一実施形態では、ポリA配列は、配列番号28に提供されるポリヌクレオチド配列を含む。好ましいポリA配列は、宿主動物またはヒトで使用するために最適化される。一実施形態では、ポリA配列は、鳥、より具体的にはニワトリで使用するために最適化される。ニワトリ用に最適化されたポリA配列は概して、一連のAポリヌクレオチドに先立ち、それにより終止コドンを一連のAポリヌクレオチドと分離させる最低60個の塩基対、より好ましくはおよそ60個から数百個の塩基対を含む。ニワトリ用に最適化されたポリA配列はまた、合成ポリA配列と比較した場合、減少された量のCT反復を有する。本発明の一実施形態では、ポリA配列は、配列番号33で提供されるように、またGenBank受託番号Y00407で与えられるコンアルブミンポリA配列の塩基対10651～11058を含む。

【0069】

プロモーターおよびエンハンサー

トランスポザーゼ遺伝子に操作可能に連結された第1のプロモーター、および所定の遺伝子に操作可能に連結された第2のプロモーターは、構成性プロモーターまたは誘導性プロモーターであり得る。構成性プロモーターとしては、即初期サイトメガロウイルス（CMV）プロモーター、単純ヘルペスウイルス1（HSV1）即初期プロモーター、SV40プロモーター、リゾチーム（lysozyme）プロモーター、初期および後期CMVプロモーター、初期および後期HSVプロモーター、 β -アクチンプロモーター、チュブリンプロモーター、ラウス肉腫ウイルス（RSV）プロモーター、および熱ショックタンパク質（HSP）プロモーターが挙げられるが、これらに限定されない。誘導性プロモーターとしては、組織特異的プロモーター、発生調節性プロモーター、および化学的誘導性プロモーターが挙げられる。組織特異的プロモーターの例としては、グルコース6リン酸（G6P）プロモーター、ビテロゲニン（vitellogenin）プロモーター、オボアルブミンプロモーター、オボムコイドプロモーター、コンアルブミンプロモーター、オボトランスフェリンプロモーター、プロラクチンプロモーター、腎臓ウロモジュリンプロモーター、および胎盤ラクトゲンプロモーターが挙げられる。一実施形態では、ビテロゲニンプロモーターは、配列番号17のポリヌクレオチド配列を含む。G6Pプロモーター配列は、GenBank受託番号U57552.1で提供されるラットG6P遺伝子の非翻訳上流領域に由来し得る。発生調節性プロモーターの例としては、ホメオボックスプロモーター、および幾つかのホルモン誘導性プロモーターが挙げられる。化学的誘導性プロモーターとしては、生殖ホルモン誘導性プロモーター、および抗生物質誘導性プロモーター（例えば、テトラサイクリン誘導性プロモーターおよび亜鉛誘導メタロチオネインプロモーター）が挙げられる。

【0070】

他の誘導性プロモーター系としては、IPTG（イソプロピルβ-D-チオガラクトシド）により誘導されるLacオペレーターリプレッサー系(Cronin, A. et al. 2001. Genes and Development, v. 15)、エクダイソンベースの誘導系(Hoppe, U.C. et al. 2000. Mol. Ther. 1:159-164)、エストロゲンベースの誘導系(Braselmann, S. et al. 1993. Proc. Natl. Acad. Sci. 90: 1657-1661)、GAL4結合ドメインおよび単純ヘルペスウイルス転写活性化ドメインであるVP16およびリガンドを結合する能力を保持し、かつRU486により作動され得るヒトプロゲステロン受容体の切断形態から構成されるハイブリッドタンパク質であるキメラ調節物質GLVPを用いたプロゲステロンベースの誘導系(Wang, et al. 1994. Proc. Natl. Acad. Sci. 91:8180-8184)、ラパマイシンが細胞タンパク質FKBP12およびFRAPの二量化を誘導する系のような、遺伝子発現を調節するのに二量化の化学的誘導物質(CID)を用いたCIDベースの誘導系(Belshaw, P.J. et al. 1996. J. Chem. Biol. 3:731-738; Fan, L. et al. 1999. Hum. Gene Ther. 10: 2273-2285; Shariat, S.F. et al. 2001. Cancer Res. 61: 2562-2571; Spencer, D.M. 1996. Curr. Biol. 6:839-847)が挙げられる。化学的誘導性プロモーターを活性化する化学物質を、当業者に既知の任意の方法により、所定の導入遺伝子を含む動物に投与することができる。

【0071】

細胞または組織特異的な構成性プロモーターの他の例としては、キメラSM22α/テロキンプロモーターを含む平滑筋SM22プロモーター(Hoggatt A. M. et al., 2002. Circ Res. 91(12):1151-9)、ユビキチンCプロモーター(Biochim Biophys Acta, 2003. Jan. 3;1625(1):52-63)、Hsf2プロモーター、マウスCOMP（軟骨オリゴマーマトリックスタンパク質）プロモーター、初期B細胞特異的mb-1プロモーター(Sigvardsson M., et al., 2002. Mol. Cell Biol. 22(24): 8539-51)、前立腺特異的抗原(PSA)プロモーター(Yoshimura I. et al., 2002, J. Urol. 168 (6): 2659-64)、エクソロドプシン(exorh)プロモーターおよび松果体発現促進要素(pineal expression-promoting element)(Asaoka Y., et al., 2002. Proc. Natl. Acad. Sci. 99(24):15456-61)、神経および肝臓セラミダーゼ遺伝子プロモーター(Okino N. et al., 2002. Biochem. Biophys. Res. Commun. 299(1):160-6)、PSP94遺伝子プロモーター/エンハンサー(Gabril M.Y. et al., 2002. Gene Ther. 9(23): 1589-99)、ヒトFAT/CD36遺伝子のプロモーター(Kuriki C., et al., 2002. Biol. Pharm. Bull. 25(11):1476-8)、VL30プロモーター(Staplin W.R. et al., 2002. Blood October 24, 2002)、IL-10プロモーター(Brenner S., et al., 2002. J. Biol. Chem. December 18, 2002)が挙げられるが、これらに限定されない。

【0072】

鳥類プロモーターの例としては、オボアルブミン、オボトランスフェリン（コンアルブミン）、オボムコイド、リゾチーム、オボムチン、g2オボグロブリン、g3オボグロブリン、オボフラボタンパク質、オボスタチン（オボマクログロブリン）、シスタチン、アビジン、チアミン結合タンパク質、グルタミルアミノペプチダーゼ微量糖タンパク質1、微量糖タンパク質2のような卵白タンパク質の発現を制御するプロモーター、およびビテロゲニン、超低密度リポタンパク質、低密度リポタンパク質、コバラミン結合タンパク質、リボフラビン結合タンパク質、ビオチン結合タンパク質のような卵黄タンパク質の発現を制御するプロモーター(Awade, 1996. Z. Lebensm. Unters. Forsch. 202:1-14)が挙げられるが、これらに限定されない。ビテロゲニンプロモーターを使用することの利点は、ビテロゲニンプロモーターが、動物のライフサイクルの卵生段階中に活性であり、所定のタンパク質が適切な標的配列を備えると、所定のタンパク質の産生を、卵黄への所定のタンパク質への移入に一時的に関連させることが可能になることである。

【0073】

本発明の肝臓特異的プロモーターとしては、以下のプロモーター：ビテロゲニンプロモーター、G6Pプロモーター、コレステロール7-α-ヒドロキシラーゼ(CYP7A

）プロモーター、フェニルアラニンヒドロキシラーゼ（PAH）プロモーター、プロテインC遺伝子プロモーター、インスリン様成長因子I（IGF-I）プロモーター、ビリルビンUDP-グルクロノシルトランスフェラーゼプロモーター、アルドラーゼBプロモーター、フューリンプロモーター、メタロチオネインプロモーター、アルブミンプロモーター、およびインスリンプロモーターが挙げられるが、これらに限定されない。

【0074】

また、βラクトグロブリンプロモーター、乳清酸性タンパク質プロモーター、ラクトアルブミンプロモーター、およびカゼインプロモーターを含むが、これらに限定されない、産乳動物のミルク中へ所定のタンパク質の発現を目的とするのに使用することができるプロモーターも本発明に包含される。

10

【0075】

免疫系の細胞に関連したプロモーターもまた使用され得る。インターロイキン（IL）-1およびIL-2のような急性期プロモーターを使用してもよい。重鎖および軽鎖Igのプロモーターもまた使用され得る。T細胞受容体成分CD4およびCD8のプロモーター、B細胞プロモーターおよびCR2（補体受容体2型）プロモーターもまた使用され得る。免疫系プロモーターは、所望のタンパク質が抗体タンパク質である場合に好ましく使用される。

【0076】

単一プロモーターの要素が重複、改変、あるいはそうでなければ変更されている改変プロモーター／エンハンサーもまた、本発明に包含される。一実施形態では、オボアルブミンプロモーターのステロイドホルモン結合ドメインは、約6.5kb付近から、おおよそ所定の遺伝子の最初の1000個の塩基対内に移動される。既存のプロモーターを、プロモーター中に天然には見出されないプロモーター／エンハンサー要素で改変させること、ならびに完全な合成プロモーターを構築すること、あるいは非天然骨格上に一緒に様々な遺伝子からプロモーター／エンハンサー要素を引き出すことはすべて、本発明に包含される。

20

【0077】

したがって、本発明のトランスポゾンベースのベクター内に含有されるプロモーターは、完全なプロモーター配列またはプロモーター配列の断片であってもよいことが理解されよう。例えば、一実施形態では、所定の遺伝子に操作可能に連結されたプロモーターは、ニワトリのオボアルブミンプロモーターのおよそ900塩基対断片（配列番号40）である。トランスポゾンベースのベクター内に含有される構成性プロモーターおよび誘導性プロモーターはまた、ACCATGの1つまたはそれ以上の改変コザック配列（配列番号13）の付加により改変されてもよい。

30

【0078】

上述のように、本発明は、1つまたはそれ以上のエンハンサーを含有するトランスポゾンベースのベクターを包含する。これらのエンハンサーは、それらの天然プロモーターに操作可能に連結されてもよく、あるいは連結されなくてもよく、またそれらの操作可能に連結されたプロモーターから任意の距離に位置されてもよい。エンハンサーに操作可能に連結されたプロモーターは、本明細書中では「エンハンスドプロモーター（enhanced promoter）」と称する。トランスポゾンベースのベクター内に含有されるエンハンサーは、好ましくは鳥に見出されるエンハンサー、より好ましくはオボアルブミンエンハンサーであるが、これらのタイプのエンハンサーに限定されない。一実施形態では、オボアルブミンプロモーターのおよそ675塩基対のエンハンサー要素は、エンハンサーとプロモーターを分離する300塩基対のDNAスペーサーとともに、オボアルブミンプロモーターの上流にクローニングされる。一実施形態では、本発明の一部として使用されるエンハンサーは、GenBank受託番号S82527.1由来のニワトリのオボアルブミンエンハンサーの塩基対1～675を含む。このエンハンサーのポリヌクレオチド配列は、配列番号37に提供される。

40

【0079】

50

キャップ部位およびキャップ部位の断片もまた、本発明のトランスポゾンベースのベクターの幾つかに含まれる。一実施形態では、キャップ部位が存在するおよそ50塩基対の5'非翻訳領域は、エンハンスドプロモーターまたはプロモーターの3'末端上に付加される。例示的な5'非翻訳領域は、配列番号38に提供される。この5'非翻訳領域中に存在する推定上のキャップ部位は好ましくは、配列番号39に提供されるポリヌクレオチド配列を含む。

【0080】

本発明の一実施形態では、トランスポザーゼ遺伝子に操作可能に連結された第1のプロモーターは、構成性プロモーターであり、所定の遺伝子に操作可能に連結された第2のプロモーターは、組織特異的プロモーターである。この実施形態では、第1の構成性プロモーターの使用により、トランスポザーゼ遺伝子の構成的な活性化、および事実上すべての細胞型（レシピエント動物の生殖系列を含む）への所定の遺伝子の組み込みが可能となる。所定の遺伝子は概して生殖系列に組み込まれるが、所定の遺伝子は組織特異的様式でのみ発現される。本明細書中に記載される細胞または組織特異的発現は、好ましい細胞または組織以外の細胞または組織における発現の完全な欠如を要さないことに留意すべきである。代わりに、「細胞特異的」または「組織特異的」発現は、それぞれ好ましい細胞または組織における特定の所定の遺伝子の大部分の発現を指す。

【0081】

生殖系列への所定の遺伝子の組み込みが好ましくない場合、トランスポザーゼ遺伝子に操作可能に連結された第1のプロモーターは、組織特異的プロモーターであり得る。例えば、G6Pプロモーターまたはピテロゲニンプロモーターのような肝臓特異的プロモーターに操作可能に連結されたトランスポザーゼ遺伝子を含むトランスポゾンベースのベクターのトランスフェクションは概して、肝臓細胞におけるトランスポザーゼ遺伝子の活性化および所定の遺伝子の組み込みを提供するが、生殖系列および他の細胞への組み込みは提供しない。この第2の実施形態では、所定の遺伝子に操作可能に連結された第2のプロモーターは、構成性プロモーターまたは誘導性プロモーターであり得る。好ましい実施形態では、第1のプロモーターおよび第2のプロモーターはともに、G6Pプロモーターである。組織特異的発現または組み込みが望ましい実施形態では、トランスポゾンベースのベクターは、所定の組織に直接、あるいは所定の組織へとつながる動脈へ投与されることが好ましい。

【0082】

したがって、細胞特異的プロモーターを用いて、選択した組織における転写を高めてもよい。鳥では、例えば、オボアルブミン、コンアルブミン、オボムコイドおよび／またはリゾチームのような、ファローピウス管(fallopian tube)の細胞に見出されるプロモーターは、ファローピウス管の上皮細胞および管状腺細胞における所定の遺伝子の転写を確実にして、遺伝子によりコードされる所望のタンパク質の合成および卵白への貯蔵を導くのにベクター中で使用される。哺乳類では、プロラクチン、インスリン、βラクトグロブリン、乳清酸性タンパク質、ラクトアルブミン、カゼインおよび／または胎盤ラクトゲンのような、乳腺の腺胞の上皮細胞に特異的プロモーターが、ミルク中への貯蔵のために、所望のタンパク質の産生のためのこれらの細胞のトランスフェクションに使用されるベクターの設計で使用される。肝臓細胞では、G6Pプロモーターを用いて、タンパク質産生のために所定の遺伝子の転写を駆動してもよい。鳥の肝臓で作製されるタンパク質は、卵黄へと送達され得る。

【0083】

トランスポザーゼ遺伝子のより高度なあるいはより効率的な発現を達成するために、トランスポザーゼ遺伝子に操作可能に連結されたプロモーターおよび他の調節配列は、宿主に由来するものであり得る。これらの宿主特異的調節配列は、上述のように組織特異的であってもよく、あるいは構成的性質であってもよい。例えば、鳥類アクチンプロモーターおよびその関連ポリA配列は、鳥類へのトランスフェクションのためにトランスポザーゼベースのベクターにおいてトランスポザーゼに操作可能に連結させることができる。トラ

ンスポザーゼに操作可能に連結することができる他の宿主特異的プロモーターの例としては、ミオシンプロモーターおよびDNAまたはRNAポリメラーゼプロモーターが挙げられる。

【0084】

誘導性配列(directing sequences)

本発明の幾つかの実施形態では、所定の遺伝子は、誘導性配列、すなわち所定の遺伝子によりコードされる所望のタンパク質へ適正なコンホメーションを提供する配列に操作可能に連結される。本明細書中で使用する場合、「誘導性配列(egg directing sequence)」という用語は、シグナル配列、および標的配列の両方を指す。卵誘導性配列としては、オボムコイドシグナル配列、オボアルブミンシグナル配列、およびビテロゲニン標的配列が挙げられるが、これらに限定されない。「シグナル配列」という用語は、連結されているタンパク質を真核生物では小胞体へ、より好ましくは小胞体中の移行孔(translocational pores)へ、または原核生物では原形質膜へ、あるいは例えばミトコンドリア疾患の遺伝子療法の目的ではミトコンドリアへ誘導するアミノ酸配列、または該アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチド配列を指す。シグナル配列および標的配列は、トランスポゾンベースのベクターが産乳動物に投与される場合に、所望のタンパク質を例えばミルクへと誘導するのに使用することができる。

【0085】

シグナル配列はまた、トランスポゾンベースのベクターが鳥または卵生動物に投与される場合に、所望のタンパク質を、例えば卵黄または卵白への組み込みに関する分泌経路へと誘導するのに使用することができる。かかるトランスポゾンベースのベクターの一例を図3に示し、ここでは所定の遺伝子は、オボムコイドシグナル配列に操作可能に連結された。本発明はまた、シグナル配列を含有する第2の遺伝子に操作可能に連結された所定の遺伝子を包含する。かかる実施形態の例を図2に示し、ここでは所定の遺伝子は、オボアルブミンシグナル配列を含有するオボアルブミン遺伝子に操作可能に連結される。トランスポゾンベースのベクターに含まれ得る他のシグナル配列としては、オボトランスフェリンおよびリゾチームシグナル配列が挙げられるが、これらに限定されない。

【0086】

また本明細書中で使用する場合、「標的配列」という用語は、細胞の外部上に位置する受容体により認識されるアミノ酸配列、または該アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチド配列を指す。標的配列への受容体の結合は、標的配列に操作可能に連結されたタンパク質またはペプチドの細胞による取り込みをもたらす。標的配列の一例は、卵母細胞の外部上のビテロゲニン受容体(または低密度リポタンパク質受容体)により認識されるビテロゲニン標的配列である。一実施形態では、ビテロゲニン標的配列は、配列番号18のポリヌクレオチド配列を含む。別の実施形態では、ビテロゲニン標的配列は、ビテロゲニン遺伝子のすべてまたは一部を含む。他の標的配列としては、VLDLおよびApoEが挙げられ、これらもまた、ビテロゲニン受容体を結合することが可能である。ApoEタンパク質は、鳥では内因的に発現されないため、その存在は、本発明のトランスポゾンベースのベクターを保有する鳥を同定するのに好適に使用され得る。

【0087】

所望のタンパク質をコードする所定の遺伝子

安定した組み込みに関して選択された所定の遺伝子は、任意の所望のタンパク質またはペプチドをコードするように、あるいは任意の細胞応答を調節するように設計される。幾つかの実施形態では、所望のタンパク質またはペプチドは、卵中またはミルク中に貯蔵される。本発明は、複数の所定の遺伝子を含有するトランスポゾンベースのベクターを包含することが理解されよう。複数の所定の遺伝子はそれぞれ、別個のプロモーターおよび他の調節配列(複数可)に操作可能に連結されてもよく、あるいはすべて同じプロモーターおよび他の調節配列(複数可)に操作可能に連結されてもよい。一実施形態では、複数の所定の遺伝子は、単一のプロモーターおよび他の調節配列(複数可)に連結され、所定の遺伝子はそれぞれ、切断部位またはシグナル配列のプロ部分により分離される。

10

20

30

40

50

【0088】

タンパク質およびペプチドホルモンは、本発明において好ましい種類のタンパク質である。かかるタンパク質およびペプチドホルモンは、内分泌系全体にわたって合成され、視床下部ホルモンおよび下垂体刺激ホルモン、下垂体前葉ホルモン、下垂体中葉ホルモンおよび下垂体後葉ホルモン、膵島ホルモン、胃腸系で作製されるホルモン、腎臓ホルモン、胸腺ホルモン、副甲状腺ホルモン、副腎皮質ホルモンおよび副腎髄質ホルモンが挙げられるが、これらに限定されない。具体的には、本発明を使用して産生することができるホルモンとしては、絨毛性ゴナドトロピン、コルチコトロピン、エリスロポイエチン、グルカゴン、I G F - 1、オキシトシン、血小板由来成長因子、カルシトニン、卵胞刺激ホルモン、黄体化ホルモン、甲状腺刺激ホルモン、インスリン、ゴナドトロピン放出ホルモンおよびそのアナログ、バソプレシン、オクトレオチド、ソマトスタチン、プロラクチン、副腎皮質刺激ホルモン、抗利尿ホルモン、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン (T R H)、成長ホルモン放出ホルモン (G H R H)、ドパミン、メラトニン、サイロキシン (T₄)、副甲状腺ホルモン (P T H)、グルココルチコイド (例えば、コルチソール)、ミネラルコルチコイド (例えば、アルドステロン)、アンドロゲン (例えば、テストステロン)、アドレナリン (エピネフリン)、ノルアドレナリン (ノルエピネフリン)、エストロゲン (例えば、エストラジオール)、プロゲステロン、グルカゴン、カルシトリオール、カルシフェロール、心房性ナトリウム利尿ペプチド、ガストリン、セクレチン、コレシストキニン (C C K)、神経ペプチド Y、グレリン、P Y Y₃₋₃₆、アンジオテンシノゲン、トロンボポイエチンおよびレプチンが挙げられるが、これらに限定されない。適切なポリヌクレオチド配列を使用することにより、種特異的ホルモンが、トランスジェニック動物により作製され得る。

【0089】

本発明の一実施形態では、所定の遺伝子は、プロインスリン遺伝子であり、所望の分子は、インスリンである。プロインスリンは、3つの部分：C-ペプチドおよび2つのアミノ酸の長鎖 (α鎖およびβ鎖と呼ばれる) (これらは後に一緒に連結されるようになり、インスリン分子を形成する) から構成される。図2および図3は、それぞれオボアルブミンプロモーターおよびオボアルブミンタンパク質またはオボムコイドプロモーターおよびオボムコイドシグナル配列に操作可能に連結されたプロインスリン遺伝子を含むトランスポゾンベースのベクター構築物の略図である。これらの実施形態では、プロインスリンは、卵管管状腺細胞で発現された後、卵白中に貯蔵される。プロインスリンポリヌクレオチド配列の一例は、配列番号21に示され、ここではC-ペプチド切断部位は、位置31にあるA r gから位置65にあるA r gまで及ぶ。

【0090】

高密度リポタンパク質 (H D L)、H D L - M i l a n oおよび低密度リポタンパク質のようなリポタンパク質、アルブミン、凝固カスケード因子、第V I I I因子、第I X因子、フィブリノゲンならびにグロブリンを含む血清タンパク質もまた、本発明の所望のタンパク質群に包含される。免疫グロブリンは、所望のグロブリン分子の一種であり、I g G、I g M、I g A、I g D、I g E、I g Y、λ鎖、κ鎖およびそれらの断片、F c断片、およびF a b断片が挙げられるが、これらに限定されない。所望の抗体としては、天然に存在する抗体、ヒト抗体、ヒト化抗体、およびハイブリッド抗体が挙げられるが、これらに限定されない。天然に存在する抗体またはそれらの断片の改変型をコードする遺伝子、および人工的に設計された抗体またはそれらの断片をコードする遺伝子は、本発明のトランスポゾンベースのベクターに組み込まれてもよい。所望の抗体にはまた、特定のリガンドを結合する能力を有する抗体、例えば癌関連分子に関連したタンパク質に対する抗体 (例えば、抗h e r 2、または抗C A 1 2 5) も含まれる。したがって、本発明は、免疫グロブリン (I g) 重鎖およびI g軽鎖をコードする1個またはそれ以上の遺伝子を含むトランスポゾンベースのベクターを包含する。さらに、1個よりも多い抗体をコードする1個よりも多い遺伝子は、本発明の1個またはそれ以上のトランスポゾンベースのベクターに投与され得る。この様式では、卵は、卵白、卵黄またはその両方中に、1個よ

り多いタイプの抗体を含有し得る。

【0091】

一実施形態では、トランスポゾンベースのベクターは、ともにプロモーターに操作可能に連結された I g 重鎖および I g 軽鎖を含有する。図 5 および図 6 は、この実施形態の例示的構築物を図式的に表す。より具体的には、図 5 は、セクロピンプレプロ配列およびセクロピンプロ配列を含有する構築物を示し、ここではプレ配列は、生じたタンパク質を小胞体へ誘導するように機能し、プロ配列は、構築物がトランスフェクトされた細胞からのタンパク質の分泌時に切断される。図 6 は、エンテロキナーゼ切断部位を含有する構築物を示す。この実施形態では、エンテロキナーゼにより切断後に、軽鎖からの幾つかのさらなるアミノ酸をさらに除去することが必要であり得る。別の実施形態では、トランスポゾンベースのベクターは、あるプロモーターに操作可能に連結された重 I g 鎖、および別のプロモーターに操作可能に連結された軽 I g 鎖を含む、図 7 は、この実施形態の例示的構築物を図式的に表す。本発明はまた、重 I g 鎖の一部および／または軽 I g 鎖の一部をコードする遺伝子を含有するトランスポゾンベースのベクターを包含する。本発明はさらに、重 I g 鎖および／または軽 I g 鎖、またはそれらの一部を含む融合タンパク質をコードする遺伝子を含有するトランスポゾンベースのベクターを包含する。

10

【0092】

治療用試薬として使用される抗体としては、特定の抗原に対する癌免疫療法で使用するための抗体、または感染疾患または有毒な作用物質に対して動物またはヒトへ受動免疫性を提供するための抗体が挙げられるが、これらに限定されない。診断用試薬として使用される抗体としては、標識され、かつ検出器で検出され得る抗体、例えば特定の波長に暴露した後に検出され得る蛍光標識に結合されている抗体が挙げられるが、これらに限定されない。かかる標識抗体は、特定の抗原に対して誘導される一次抗体、例えばローダミン標識ウサギ抗成長ホルモンであり得、または標識二次抗体、例えばフルオレセイン標識ヤギ抗ニワトリ I g G 等であり得る。かかる標識抗体は、当業者に既知である。抗体に結合するのに有用な標識もまた、当業者に既知である。これらの標識の幾つかは、「Handbook of Fluorescent Probes and Research Products」、第 9 版、Richard P. Haugland (ed) Molecular Probes, Inc. Eugene, OR (これは、その全体が本明細書に援用される) に記載されている。

20

【0093】

本発明を使用することにより産生される抗体は、ラジオイムノアッセイ、ウェスタンブロット、ドットブロット、E L I S A、イムノアフィニティカラムおよび当業者に既知であるような抗体を必要とする他の手法を含む数多くの用途のための実験試薬として使用され得る。かかる抗体としては、一次抗体、二次抗体および三次抗体が挙げられ、これらは標識されても標識されなくてもよい。

30

【0094】

本発明の実施により作製され得る抗体としては、一次抗体、二次抗体、デザイナー抗体、抗タンパク質抗体、抗ペプチド抗体、抗 D N A 抗体、抗 R N A 抗体、抗ホルモン抗体、抗下垂体刺激ペプチド、非天然抗原に対する抗体、抗下垂体前葉ホルモン抗体、抗下垂体後葉ホルモン抗体、抗毒物抗体、抗腫瘍マーカー抗体、感染疾患に関連するエピトープに対して誘導される抗体（抗ウイルス、抗細菌、抗原虫、抗真菌薬、抗寄生虫、抗受容体、抗脂質、抗リン脂質、抗成長因子、抗サイトカイン、抗モノカイン、抗イディオタイプおよび抗アクセサリー（提示）タンパク質抗体を含む）が挙げられるが、これらに限定されない。本発明、ならびに軽鎖または重鎖を用いて作製される抗体はまた、酵素活性を阻害するのに使用され得る。

40

【0095】

本発明を用いて産生され得る抗体としては、以下のタンパク質に対して作製される抗体が挙げられるが、これらに限定されない：ウシ γ -グロブリン（血清）；ウシ I g G（血漿）；ニワトリ γ -グロブリン（血清）；ヒト γ -グロブリン（血清）；ヒト I g A（血漿）；ヒト I g A₁（骨髓腫）；ヒト I g A₂（骨髓腫）；ヒト I g A₂（血漿）；ヒト I

50

g D (血漿) ; ヒト I g E (骨髄腫) ; ヒト I g G (血漿) ; ヒト I g G、F a b 断片 (血漿) ; ヒト I g G、F (a b')₂ 断片 (血漿) ; ヒト I g G、F c 断片 (血漿) ; ヒト I g G₁ (骨髄腫) ; ヒト I g G₂ (骨髄腫) ; ヒト I g G₃ (骨髄腫) ; ヒト I g G₄ (骨髄腫) ; ヒト I g M (骨髄腫) ; ヒト I g M (血漿) ; ヒト免疫グロブリン、軽鎖 κ (尿) ; ヒト免疫グロブリン、軽鎖 κ および λ (血漿) ; マウス γ-グロブリン (血清) ; マウス I g G (血清) ; マウス I g M (骨髄腫) ; ウサギ γ-グロブリン (血清) ; ウサギ I g G (血漿) および ラット γ-グロブリン (血清)。一実施形態では、トランスポゾンベースのベクターは、ヒトセミノプロテインに関して特異性を示すマウスモノクローナル抗体の軽鎖および重鎖のコード配列 (軽鎖および重鎖に関して、それぞれ GenBank 受託番号 A Y 1 2 9 0 0 6 および A Y 1 2 9 3 0 4) を含む。

10

【0096】

他の抗体を認識する抗体のさらなる非限定性のリストは、以下の通りである：抗ニワトリ I g G、重 (H) 鎖および軽 (L) 鎖特異的 (ヒツジ) ; 抗ヤギ γ-グロブリン (ロバ) ; 抗ヤギ I g G、F c 断片特異的 (ウサギ) ; 抗モルモット γ-グロブリン (ヤギ) ; 抗ヒト I g、軽鎖、κ 型特異的 ; 抗ヒト I g、軽鎖、λ 型特異的 ; 抗ヒト I g A、α 鎖特異的 (ヤギ) ; 抗ヒト I g A、F a b 断片特異的 ; 抗ヒト I g A、F c 断片特異的 ; 抗ヒト I g A、分泌性 ; 抗ヒト I g E、ε 鎖特異的 (ヤギ) ; 抗ヒト I g E、F c 断片特異的 ; 抗ヒト I g G、F c 断片特異的 (ヤギ) ; 抗ヒト I g G、γ 鎖特異的 (ヤギ) ; 抗ヒト I g G、F c 断片特異的 ; 抗ヒト I g G、F d 断片特異的 ; 抗ヒト I g G、H & L 鎖特異的 (ヤギ) ; 抗ヒト I g G₁、F c 断片特異的 ; 抗ヒト I g G₂、F c 断片特異的 ; 抗ヒト I g G₂、F d 断片特異的 ; 抗ヒト I g G₃、ヒンジ特異的 ; 抗ヒト I g G₄、F c 断片特異的 ; 抗ヒト I g M、F c 断片特異的 ; 抗ヒト I g M、μ 鎖特異的 ; 抗マウス I g E、ε 鎖特異的 ; 抗マウス γ-グロブリン (ヤギ) ; 抗マウス I g G、γ 鎖特異的 (ヤギ) ; 抗マウス I g G、γ 鎖特異的 (ヤギ) F (a b')₂ 断片 ; 抗マウス I g G、H & L 鎖特異的 (ヤギ) ; 抗マウス I g M、μ 鎖特異的 (ヤギ) ; 抗マウス I g M、H & L 鎖特異的 (ヤギ) ; 抗ウサギ γ-グロブリン (ヤギ) ; 抗ウサギ I g G、F c 断片特異的 (ヤギ) ; 抗ウサギ I g G、H & L 鎖特異的 (ヤギ)、抗ラット γ-グロブリン (ヤギ) ; 抗ラット I g G、H & L 鎖特異的 ; 抗アカゲザル γ-グロブリン (ヤギ) および 抗ヒツジ I g G、H & L 鎖特異的。

20

【0097】

本発明を使用して産生され得る抗体の別の非限定性のリストは、Phoenix Pharmaceuticals, Inc. (www.phoenixpeptide.com; 530 Harbor Boulevard, Belmont, CA)、Peninsula Labs San Carlos CA, SIGMA (St. Louis, MO www.sigma-aldrich.com)、Cappel ICN (Irvine, California, www.icnbiomed.com)、および Calbiochem (La Jolla, California, www.calbiochem.com) のような会社の製品カタログ (これらは、その全体が参照により本明細書に援用される) において提供される。これらの抗体をコードするポリヌクレオチド配列は、科学文献から、特許から、および GenBank のようなデータベースから入手され得る。あるいは、当業者は、所望の抗体において各アミノ酸をコードするコドンを選択することにより、ゲノムに組み込まれるようにポリヌクレオチド配列を設計してもよい。本発明のトランスジェニック動物により作製される抗体は、治療用試薬として (例えば特定の抗原に対する癌免疫療法において)、診断用試薬として、また免疫中和、ラジオイムノアッセイ、ウェスタンブロット、ドットブロット、E L I S A、免疫沈降およびイムノアフィニティカラムを含む数多くの用途のための実験試薬として使用され得る抗体を包含する。これらの抗体の幾つかとして、以下のリガンドを結合する抗体が挙げられるが、これらに限定されない：アドレノメジュリン、アミリン、カルシトニン、アミロイド、カルシトニン遺伝子関連ペプチド、コレシストキニン、ガストリン、胃抑制ペプチド、ガストリン放出ペプチド、インターロイキン、インターフェロン、コルチスタチン、ソマトスタチン、エンドセリン、サラフォトキシン、グルカゴン、グルカゴン様ペプチド、インスリン、心房性ナトリウム利尿ペプチド、BNP、CNP、ニューロキニン、サブスタンス P、レプチン、神経ペプチド Y、メラニン凝集ホルモン、メラニン細胞刺激ホルモン、オルファニン、

30

40

50

エンドルフィン、ダイノルフィン、エンケファリン、ロイモルフィン、ペプチド F、P A
 C A P、P A C A P 関連ペプチド、副甲状腺ホルモン、ウロコルチン、コルチコトロフィ
 ン放出ホルモン、P H M、P H I、血管作用性腸ポリペプチド、セクレチン、A C T H、
 アンジオテンシン、アンジオスタチン、ボンベシン、エンドスタチン、ブラジキニン、F
 M R F アミド、ガラニン、ゴナドトロピン放出ホルモン (G n R H) 関連ペプチド、G n
 R H、成長ホルモン放出ホルモン、インヒピン、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子
 (G M - C S F)、モチリン、ニューロテンシン、オキシトシン、バソプレシン、オステ
 オカルシン、パングレアスタチン、腓ポリペプチド、ペプチド Y Y、プロオピオメラノコ
 ルチン、トランスフォーミング成長因子、血管内皮成長因子、小胞性モノアミントランス
 ポーター、小胞性アセチルコリントランスポーター、グレリン、N P W、N P B、C 3 d 10
 、プロキネチカン、甲状腺刺激ホルモン、黄体化ホルモン、卵胞刺激ホルモン、プロラク
 チン、成長ホルモン、 β -リポトロピン、メラトニン、カリクレイン、キニン、プロスタ
 グランジン、エリスロポイエチン、p 1 4 6 (配列番号 1 8 アミノ酸配列、配列番号 1 9
 スクレオチド配列)、エストロゲン、テストステロン、コルチコステロイド、ミネラルコ
 ルチコイド、甲状腺ホルモン、胸腺ホルモン、結合組織タンパク質、核タンパク質、アク
 チン、アビジン、アクチビン、アグリン、アルブミン、ならびにそれらのプロホルモン、
 プロペプチド、スプライスバリエント、断片およびアナログ。

【0098】

以下に記載するのは、本発明の方法により産生することができるさらに別の非限定性の
 抗体である：アブシキシマブ(abciximab) (R e o P r o)、アブシキシマブ抗血小板凝 20
 集モノクローナル抗体、抗 C D 1 1 a (h u 1 1 2 4)、抗 C D 1 8 抗体、抗 C D 2 0 抗
 体、抗サイトメガロウイルス (C M V) 抗体、抗ジゴキシン抗体、抗 B 型肝炎抗体、抗 H
 E R - 2 抗体、G D 3 糖脂質に対する抗イディオタイプ抗体、抗 I g E 抗体、抗 I L - 2
 R 抗体、抗転移性癌抗体 (m A b 1 7 - 1 A)、抗狂犬病抗体、抗呼吸器合胞体ウイルス
 (R S V) 抗体、抗 R h 抗体、抗 T C R、抗 T N F 抗体、抗 V E G F 抗体およびその f a
 b 断片、ガラガラヘビ(rattlesnake venom)毒抗体、クロゴケグモ毒抗体、サンゴヘビ毒
 抗体、最晩期抗原-4 (V L A - 4) に対する抗体、E G F 受容体に対する C 2 2 5 ヒト
 化抗体、T N F α に対するキメラ (ヒトとマウス) 抗体、ヒト血小板上の G P I I b / I
 I I a 受容体に対して誘導される抗体、ガンマグロブリン、抗 B 型肝炎免疫グロブリン、 30
 ヒト抗 D 免疫グロブリン、黄色ブドウ球菌に対するヒト抗体、ヒト破傷風免疫グロブリン
 、上皮成長受容体-2 に対するヒト化抗体、インターロイキン-2 受容体の α サブユニッ
 トに対するヒト化抗体、ヒト化抗体 C T L A 4 I G、I L - 2 R α 鎖に対するヒト化
 抗体、ヒト化抗 C D 4 0 - リガンドモノクローナル抗体 (5 c 8)、上皮成長受容体-2
 に対するヒト化 m A b、ラウス肉腫ウイルスに対するヒト化 m A b、呼吸器合胞体ウイル
 ス (R S V) に対するヒト化組換え抗体 (I g G 1 k)、リンパ球免疫グロブリン (抗胸
 腺細胞抗体)、リンパ球免疫グロブリン、第 V I I 因子に対する m A b、H E R - 2 に対
 する M D X - 2 1 0 二重特異的抗体、M D X - 2 2、腫瘍上の T A G - 7 2 に対する M D
 X - 2 2 0 二重特異的抗体、F c γ R 1 受容体に対する M D X - 3 3 抗体、E G F 受容体
 に対する M D X - 4 4 7 二重特異的抗体、E G F 受容体に対する M D X - 4 4 7 二重特異
 的ヒト化抗体、M D X - R A 免疫毒素 (リシン A 関連) 抗体、T 細胞上の C D 2 受容体に 40
 対する M e d i - 5 0 7 抗体 (B T I - 3 2 2 のヒト化形態)、モノクローナル抗体 L D
 P - 0 2、ムロモナブ(muromonab)-C D 3 (O K T 3) 抗体、O K T 3 (「ムロモナブ
 -C D 3」) 抗体、P R O 5 4 2 抗体、R e o P r o 「アブシキシマブ」) 抗体、および
 T N F - I g G 融合タンパク質。

【0099】

本発明の方法を用いて調製される抗体はまた、当業者に既知の手段により検出され得る
 特定の標識を保有するように設計してもよい。抗体はまた、当業者に既知の手段による精
 製に有用な特定の配列を保有するように設計してもよい。特定の抗原に結合するように設
 計された特殊抗体もまた、本発明のトランスポゾンベースのベクターを用いてトランスジ
 ェニック動物において作製され得る。

【0100】

本発明のトランスポゾンベースのベクターを用いたモノクローナル抗体の産生は、様々な方法で達成することができる。一実施形態では、2つのベクター：モノクローナル抗体の軽鎖をコードするベクターおよび重鎖をコードする第2のベクターが構築され得る。続いて、これらのベクターは、本明細書中に開示する方法により標的動物のゲノムに組み込まれ得る。代替的实施形態では、モノクローナル抗体の軽鎖および重鎖をコードする配列は、単一のDNA構築物上に含まれてもよい。例えば、ヒトセミノプロテインに関して特異性を示すマウスモノクローナル抗体の軽鎖および重鎖のコード配列は、本発明のトランスポゾンベースの構築物（軽鎖および重鎖に関して、それぞれGenBank受託番号AY129006およびAY129304）を用いて発現させることができる。

10

【0101】

さらに、免疫系により合成されるタンパク質およびペプチド（胸腺、リンパ節、脾臓、および胃腸関連リンパ組織（GALT）系により合成されるものを含む）は、本発明に包含される。本発明のトランスポゾンベースのベクターを用いてトランスジェニック動物において作製することができる免疫系タンパク質およびペプチドタンパク質としては、 α -インターフェロン、 β -インターフェロン、 γ -インターフェロン、 α -インターフェロンA、 α -インターフェロン1、G-CSF、GM-CSF、インターロイキン-1（IL-1）、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、IL-11、IL-12、IL-13、TNF- α およびTNF- β が挙げられるが、これらに限定されない。本発明に包含される他のサイトカインとしては、カルジオトロフィリン、間質細胞由来因子、マクロファージ由来ケモカイン（MDC）、黒色腫成長刺激活性（MGSA）、マクロファージ炎症性タンパク質1 α （MIP-1 α ）、2、3 α 、3 β 、4および5が挙げられる。

20

【0102】

p146のような溶解性ペプチドもまた、本発明の所望の分子に包含される。一実施形態では、p146ペプチドは、配列番号19のアミノ酸配列を含む。本発明はまた、配列番号20のポリヌクレオチド配列を含むp146核酸を含むトランスポゾンベースのベクターを包含する。

【0103】

酵素は、本発明のトランスポゾンベースのベクターの使用により作製され得る別の種類のタンパク質である。かかる酵素としては、アデノシンデアミナーゼ、 α -ガラクトシダーゼ、セルラーゼ、コラゲナーゼ、DNアーゼI、ヒアルロニダーゼ、ラクターゼ、L-アスパラギナーゼ、パンクレアチン、パパイン、ストレプトキナーゼB、サブチリシン、スーパーオキシドジスムターゼ、トロンビン、トリプシン、ウロキナーゼ、フィブリノリシン、グルコセレブロシダーゼおよびプラスミノゲン活性化因子が挙げられる、これらに限定されない。酵素が有害な影響を有し得る幾つかの実施形態では、機能性酵素の発現を防止するために、所定の酵素のカルボキシ末端に、付加的アミノ酸およびプロテアーゼ切断部位を付加する。続くプロテアーゼによる酵素の消化により、酵素の活性化をもたらす。

30

【0104】

細胞外基質タンパク質は、本発明の使用により作製され得る一種の所望のタンパク質である。例としては、コラーゲン、フィブリン、エラスチン、ラミニンおよびフィブロネクチン、ならびにそれらのサブタイプが挙げられるが、これらに限定されない。細胞内タンパク質および構造タンパク質は、本発明における別の種類の所望のタンパク質である。

40

【0105】

成長因子は、本発明の使用により作製されうる別の種類の種類のタンパク質であり、トランスフォーミング成長因子- α （「TGF- α 」）、トランスフォーミング成長因子- β （TGF- β ）、血小板由来成長因子（PDGF）、線維芽細胞成長因子（FGF）（FGF酸性イソ型1および2、FGF塩基性型2、ならびにFGF4、8、9および10を含む）、神経成長因子（NGF）（NGF2.5s、NGF7.0s、および β NGF

50

、ならびにニューロトロフィンを含む)、脳由来神経栄養因子、軟骨由来因子、赤血球の産生の刺激用の成長因子、白血球の産生の刺激用の成長因子、骨成長因子 (BGF)、塩基性線維芽細胞成長因子、血管上皮成長因子 (VEGF)、顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF)、インスリン様成長因子 (IGF) I および II、肝細胞成長因子、グリア神経栄養性成長因子 (GDNF)、幹細胞因子 (SCF)、ケラチノサイト成長因子 (KGF)、トランスフォーミング成長因子 (TGF) (TGF α 、 β 、 β 1、 β 2、 β 3を含む)、骨格成長因子、骨基質由来成長因子、骨由来成長因子、エリスロポイエチン (EPO) およびそれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。

【0106】

本発明の使用により作製され得る別の所望の種類のタンパク質としては、レプチン、白血病阻害因子 (LIF)、腫瘍壊死因子 α および β 、ENBREL、アンジオスタチン、エンドスタチン、トロンボスポンジン、骨原性タンパク質-1、骨形成タンパク質2 および 7、オステオネクチン、ソマトメジン様ペプチド、およびオステオカルシンが挙げられるが、これらに限定されない。

【0107】

本発明の使用により作製され得るペプチドおよびタンパク質の非限定性のリストは、Phoenix Pharmaceuticals, Inc. (www.phoenixpeptide.com; 530 Harbor Boulevard • Belmont, CA)、Peninsula Labs San Carlos CA, SIGMA (St. Louis, MO www.sigma-aldrich.com)、Cappel ICN (Irvine, California, www.icnbiomed.com)、および Calbiochem (La Jolla, California, www.calbiochem.com) のような会社の製品カタログにおいて提供される。これらの所定のタンパク質およびペプチドをコードするポリヌクレオチド配列は、科学文献から、特許から、および GenBank のようなデータベースから入手され得る。あるいは、当業者は、所望のタンパク質またはペプチドにおいて各アミノ酸をコードするコドンを選択することにより、ゲノムに組み込まれるようにポリヌクレオチド配列を設計してもよい。

【0108】

本発明の使用により作製され得るこれらの所望のタンパク質またはペプチドの幾つかとしては、以下の：アドレノメジュリン、アミリン、カルシトニン、アミロイド、カルシトニン遺伝子関連ペプチド、コレシストキニン、ガストリン、胃抑制ペプチド、ガストリン放出ペプチド、インターロイキン、インターフェロン、コルチスタチン、ソマトスタチン、エンドセリン、サラフォトキシン、グルカゴン、グルカゴン様ペプチド、インスリン、心房性ナトリウム利尿ペプチド、BNP、CNP、ニューロキニン、サブスタンス P、レプチン、神経ペプチド Y、メラニン凝集ホルモン、メラニン細胞刺激ホルモン、オルファニン、エンドルフィン、ダイノルフィン、エンケファリン、ロイモルフィン、ペプチド F、PACAP、PACAP 関連ペプチド、副甲状腺ホルモン、ウロコルチン、コルチコトロフィン放出ホルモン、PHM、PHI、血管作用性腸ポリペプチド、セクレチン、ACTH、アンジオテンシン、アンジオスタチン、ボンベシン、エンドスタチン、ブラジキニン、FMRF アミド、ガラニン、ゴナドトロピン放出ホルモン (GnRH) 関連ペプチド、GnRH、成長ホルモン放出ホルモン、インヒビン、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF)、モチリン、ニューロテンシン、オキシトシン、バソプレシン、オステオカルシン、パンクレアスタチン、膵ポリペプチド、ペプチド YY、プロオピオメラノコルチン、トランスフォーミング成長因子、血管内皮成長因子、小胞性モノアミントランスporter、小胞性アセチルコリントランスporter、グレリン、NPW、NPB、C3d、プロキネチカン、甲状腺刺激ホルモン、黄体化ホルモン、卵胞刺激ホルモン、プロラクチン、成長ホルモン、 β -リポトロピン、メラトニン、カリクレイン、キニン、プロスタグランジン、エリスロポイエチン、p146 (配列番号 19、アミノ酸配列、配列番号 20、ヌクレオチド配列)、胸腺ホルモン、結合組織タンパク質、核タンパク質、アクチン、アビジン、アクチビン、アグリニン、アルブミン、ならびにそれらのプロホルモン、プロペプチド、スプライスバリエント、断片およびアナログが挙げられるが、これらに限定されない。

【0109】

本発明のトランスジェニック動物により作製され得る他の所望のタンパク質としては、
 バシトラシン、ポリミキシンb、バンコマイシン、シクロスポリン、抗RSV抗体、 α -
 1抗トリプシン(AAT)、抗サイトメガロウイルス抗体、抗肝炎抗体、抗阻害因子血液
 凝固剤複合体、抗狂犬病抗体、抗Rh(D)抗体、アデノシンデアミナーゼ、抗ジゴキシ
 ン抗体、ガラガラヘビ抗蛇毒素(ガラガラヘビ毒抗体)、ゴケグモ抗蛇毒素(クロゴケグ
 モ毒抗体)、サンゴヘビ抗蛇毒素(サンゴヘビ毒抗体)、アプロチニン、コルチコトロピ
 ン(ACTH)、ジフテリア抗毒素、リンパ球免疫グロブリン(抗胸腺細胞抗体)、プロ
 タミン、サイロトロピン、カプレオマイシン、 α -ガラクトシダーゼ、グラミシジン、ス
 トレプトキナーゼ、破傷風トキソイド、チロスリシン、IGF-1、水痘ワクチンのタン
 パク質、抗TNF抗体、抗IL-2r抗体、抗HER-2抗体、OKT3(「ムロモナブ
 -CD3」)抗体、TNF-IgG融合タンパク質、ReoPrp(「アブシキシマブ」
)抗体、ACTH断片1-24、デスモプレシン、ゴナドトロピン放出ホルモン、ヒスト
 レリン、ロイプロリド、リプレシン、ナファレリン、血小板上のGP11b/GP11I
 aを結合するペプチド(インテグリン)、ゴセレリン、カプレオマイシン、コリスチン
 、抗呼吸器合胞体ウイルス、リンパ球免疫グロブリン(Thymoglobulin、Atgam
)、パノレックス、 α -抗トリプシン、ボツリニン、肺界面活性剤タンパク質、腫瘍壊死
 受容体-IgG融合タンパク質(エンブレル)、ゴナドレリン、インフルエンザワクチン
 のタンパク質、ロタウイルスワクチンのタンパク質、ヘモフィルスb複合ワクチンのタン
 パク質、ポリオウイルスワクチンのタンパク質、肺炎球菌複合ワクチンのタンパク質、髄
 膜炎菌Cワクチンのタンパク質、インフルエンザワクチンのタンパク質、巨核球成長およ
 び発達因子(MGDF)、ニューロイムノフィリンリガンド-A(NIL-A)、脳由来
 神経栄養因子(BDNF)、グリア細胞系由来神経栄養因子(GDNF)、レプシン
 (天然)、レプシンB、レプシンC、IL-1RA(インターロイキン-1RA)、R-
 568、新規赤血球形成刺激タンパク質(NESP)、ラウス肉腫ウイルスに対するヒト
 化mAb(MEDI-493)、グルタミルトリプトファンジペプチドIM862、L
 FA-3TIP免疫抑制剤、ヒト化抗CD40-リガンドモノクローナル抗体(5c8)
 、ゲルソニン酵素、組織因子経路阻害剤(TFPI)、髄膜炎Bワクチンのタンパク質、
 抗転移性癌抗体(mAb17-1A)、TNF α に対するキメラ(ヒトとマウス)mAb
 、第VII因子に対するmAb、リラキシン、カプレオマイシン、グリコペプチド(LY
 333328)、組換えヒト活性化タンパク質C(rhAPC)、上皮成長受容体-2に
 対するヒト化mAb、アルテパーゼ、抗CD20抗原、C2B8抗体、インスリン様成長
 因子-1、心房性ナトリウム利尿ペプチド(anaritide)、テネクタプラーゼ、抗CD1
 1a抗体(hu1124)、抗CD18抗体、mAbLDP-02、抗VEGF抗体
 、抗VEGFAbのfab断片、APO2リガンド(腫瘍壊死因子関連アポトーシス誘
 導性リガンド)、rTGF- β (トランスフォーミング成長因子- β)、 α -抗トリプシ
 ン、アナニン(パイナップル酵素)、ヒト化mAbCTLA4IG、PRO542
 (mAb)、D2E7(mAb)、仔ウシ腸アルカリホスファターゼ、 α -L-イズロニ
 ダーゼ、 α -L-ガラクトシダーゼ(ヒトグルタミン酸デカルボキシラーゼ、酸性スフィ
 ングミエリナーゼ、骨形成タンパク質-2(rhBMP-2)、HIVワクチンのタンパ
 ク質、T細胞受容体(TCR)ペプチドワクチン、TCRペプチド、V β 3およびV β 1
 3.1.(IR502)、(IR501)、最晩期抗原-4(VLA-4)に対するBI
 1050/1272mAb、EGF受容体に対するC225ヒト化mAb、GD3糖脂
 質に対する抗イディオタイプ抗体、H.ピロリ(H. pylori)に対する抗菌ペプチド、EG
 F受容体に対するMDX-447二重特異的ヒト化mAb、抗サイトメガロウイルス(C
 MV)、Medi-491B19パルボウイルスワクチン、呼吸器合胞体ウイルス(R
 SV)に対するヒト化組換えmAb(IgG1k)、尿路感染ワクチン(大腸菌株上の「
 線毛」に対する)、ライム病菌(B. burgdorferi)タンパク質(DbpA)に対するライム
 病ワクチンのタンパク質、Medi-501ヒトパピローマウイルス-11ワクチン(H
 PV)のタンパク質、肺炎連鎖球菌(Streptococcus pneumoniae)ワクチン、T細胞上のC
 D2受容体に対するMedi-507mAb(BTI-332のヒト化形態)、Fc γ R

1 受容体に対するMDX-33mAb、MDX-RA免疫毒素（リシンA関連）mAb、HER-2に対するMDX-210二重特異的mAb、EGF受容体に対するMDX-447二重特異的mAb、MDX-22、腫瘍上のTAG-72に対するMDX-220二重特異的mAb、コロニー刺激因子（CSF）（モルグラモスチム）、IL-2 R α 鎖に対するヒト化mAb（バシリキシマブ）、IgEに対するmAb（IGE 025A）、ミエリン塩基性タンパク質改質ペプチド（MSP771A）、上皮成長受容体-2に対するヒト化mAb、インターロイキン-2受容体の α サブユニットに対するヒト化mAb、低分子量ヘパリン、抗血友病因子、および殺菌性／透過性増加タンパク質（r-BPI）が挙げられる。

【0110】

10

本発明を用いて作製されるペプチドおよびタンパク質は、当業者に既知の標識および技法を使用して標識されてもよい。これらの標識の幾つかは、「Handbook of Fluorescent Probes and Research Products」、第9版(Richard P. Haugland (ed) Molecular Probes, Inc. Eugene, OR)（これは、その全体が本明細書中に援用される）に記載される。これらの標識の幾つかは、選択したタンパク質またはペプチドの発現用のポリヌクレオチド配列に遺伝子操作してもよい。ペプチドおよびタンパク質はまた、別の状況では標識するのが困難であるか、または不可能であるタンパク質の標識を可能とするように組み込まれる標識組み込み「ハンドル」を有してもよい。

【0111】

さまざまな種類の所望のペプチドおよびタンパク質、ならびにこの節に記載される特定のペプチドおよびタンパク質は、所望のアミノ酸置換用の選択コドン、トランスジェニック動物に組み込まれた遺伝子に挿入することにより、以下に記載するように改変してもよいことが理解されよう。

20

【0112】

本発明はまた、高密度リボタンパク質（HDL）、HDL-Milano、および低密度リボタンパク質、脂質、炭水化物、siRNAおよびリボザイムを含むが、これらに限定されない、タンパク質およびペプチド以外の所望の分子を産生するのに使用してもよい。これらの実施形態では、所定の遺伝子は、所望の分子の産生を誘導する核酸分子またはタンパク質をコードする。

【0113】

30

本発明はさらに、内因性（すなわち、非ベクター）タンパク質産生を阻害するための阻害分子の使用を包含する。これらの阻害分子としては、アンチセンス核酸、siRNAおよび阻害タンパク質が挙げられる。一実施形態では、転写時に二重鎖RNA分子を形成するオボアルブミンDNA配列を含有するトランスポゾンベースのベクターは、鳥のような動物にトランスフェクトされ、鳥の内因性オボアルブミンタンパク質の産生は、干渉RNAメカニズム（RNAi）により減少される。さらに、内因性タンパク質の誘導ノックアウトまたはノックダウンを創出して、内因性タンパク質産生の減少または阻害を達成してもよい。

【0114】

40

所望のタンパク質およびペプチドの改変

「タンパク質」、「ペプチド」、「ポリペプチド」および「オリゴペプチド」は、あるアミノ酸の α 炭素のカルボキシル基と別のアミノ酸の α 炭素のアミノ基との間での縮合反応により形成されるペプチド結合により α 炭素が結合されるアミノ酸（通常Lアミノ酸）鎖である。鎖の一方の末端にある末端アミノ酸（すなわち、アミノ末端）は、遊離のアミノ基を有する一方で、鎖の他方の末端（すなわち、カルボキシ末端）にある末端アミノ酸は、遊離のカルボキシル基を有する。したがって、「アミノ末端」（N-末端と略記）という用語は、タンパク質のアミノ末端にあるアミノ酸上の遊離 α -アミノ基、またはタンパク質内の任意の他の位置にあるアミノ酸の α -アミノ基（ペプチド結合に関与する場合はイミノ基）を指す。同様に、「カルボキシ末端」（C-末端と略記）という用語は、タンパク質のカルボキシ末端にあるアミノ酸上の遊離カルボキシル基、あるいはタンパク質

50

内の任意の他の位置にあるアミノ酸のカルボキシル基を指す。

【0115】

通常、タンパク質を構成するアミノ酸は、アミノ末端から開始して、タンパク質のカルボキシ末端に向かう方向に増加させて、順次数えていく。したがって、あるアミノ酸が、別のアミノ酸に「つづく」といった場合、そのアミノ酸は、先のアミノ酸よりもタンパク質のカルボキシ末端に近いほうに配置する。

【0116】

「残基」という用語は、本明細書中では、アミド結合によりタンパク質に組み込まれるアミノ酸（DまたはL）あるいはアミノ酸擬似体を指すのに使用される。したがって、アミノ酸は、天然に存在するアミノ酸であってもよく、あるいは別に限定されない限りは、天然に存在するアミノ酸に類似した様式で機能する天然アミノ酸の既知のアナログ（すなわち、アミノ酸類似体）を包含し得る。さらに、アミド結合擬似体は、当業者に既知のペプチド骨格改変を包含する。

10

【0117】

さらに、当業者は、上述のように、コード配列における単一アミノ酸または低比率のアミノ酸（典型的には約5%未満、より典型的には約1%未満）を変更、付加または欠失する個々の置換、欠失または付加は、保存的に改変された変化であり、ここでは変更が化学的に類似のアミノ酸を有するアミノ酸の置換をもたらすことを理解するであろう。機能的に類似したアミノ酸を提供する保存的置換の表は、当業者に既知である。以下の6つの群はそれぞれ、互いに保存的置換であるアミノ酸を含有する：

20

- 1) アラニン（A）、セリン（S）、スレオニン（T）、
- 2) アスパラギン酸（D）、グルタミン酸（E）、
- 3) アスパラギン（N）、グルタミン（Q）、
- 4) アルギニン（R）、リシン（K）、
- 5) イソロイシン（I）、ロイシン（L）、メチオニン（M）、バリン（V）、および
- 6) フェニルアラニン（F）、チロシン（Y）、トリプトファン（W）。

【0118】

保存的置換は、置換性アミノ酸（天然に存在するか、または改変されたもの）が、置換されるアミノ酸に構造的に関連している、すなわち、置換されるアミノ酸とほぼ同じサイズおよび電子特性を有する置換である。したがって、置換するアミノ酸は、もとのアミノ酸と同じか、または類似した官能基を側鎖中に有する。「保存的置換」はまた、側鎖中の官能基が適切な保護基で保護されていること以外は、置換されるアミノ酸に同一である置換性アミノ酸を利用することを指す。

30

【0119】

適切な保護基は、Green and Wuts, 「Protecting Groups in Organic Synthesis」, John Wiley and Sons, Chapters 5 and 7, 1991（この教示は、参照により本明細書に援用される）に記載されている。好ましい保護基は、例えばペプチドの疎水性を減少させ、かつ親油性を増加させることにより、膜を通過するペプチドの輸送を促進するもの、および加水分解により、あるいは酵素的に切断されるものである（Ditter et al., 1968. J. Pharm. Sci. 57:783; Ditter et al., 1968. J. Pharm. Sci. 57:828; Ditter et al., 1969. J. Pharm. Sci. 58:557; King et al., 1987. Biochemistry 26:2294; Lindberg et al., 1989. Drug Metabolism and Disposition 17:311; Tunek et al., 1988. Biochem. Pharm. 37:3867; Anderson et al., 1985 Arch. Biochem. Biophys. 239:538; および Singh et al., 1987. FASEB J. 1:220）。適切なヒドロキシル保護基としては、エステル、カーボネートおよびカルバメート保護基が挙げられる。適切なアミン保護基としては、N末端保護基に関して上述するように、アシル基およびアルコキシまたはアリールオキシカルボニル基が挙げられる。適切なカルボン酸保護基としては、C末端保護基に関して以下に記載するように、脂肪族エステル、ベンジルエステルおよびアリールエステルが挙げられる。一実施形態では、本発明のペプチドにおける1個またはそれ以上のグルタミン酸あるいはアスパラギン酸残基の側鎖中のカルボン酸基は、好ましくはメチル、エチル、ベンジ

40

50

ルまたは置換ベンジルエステルとして、より好ましくはベンジルエステルとして保護される。

【0120】

天然に存在するアミノ酸および改変アミノ酸の群を以下に提供し、ここでは群中のアミノ酸それぞれが、類似した電子特性および立体特性を有する。したがって、アミノ酸を、同じ群からの別のアミノ酸で置換することにより、保存的置換がなされ得る。これらの基は、非限定性であり、すなわち各群中に包含され得るさらなる改変アミノ酸が存在することが理解されよう。

【0121】

群 I は、ロイシン、イソロイシン、バリン、メチオニン、および以下の側鎖：エチル、 n -プロピル、 n -ブチルを有する改変アミノ酸を包含する。好ましくは、群 I は、ロイシン、イソロイシン、バリンおよびメチオニンを包含する。

10

【0122】

群 II は、グリシン、アラニン、バリン、およびエチル側鎖を有する改変アミノ酸を包含する。好ましくは、群 II は、グリシンおよびアラニンを包含する。

【0123】

群 III は、フェニルアラニン、フェニルグリシン、チロシン、トリプトファン、シクロヘキシルメチルグリシン、および置換ベンジルまたはフェニル側鎖を有する改変アミノ酸残基を包含する。好ましい置換基として、以下の 1 個またはそれ以上が挙げられる：ハロゲン、メチル、エチル、ニトロ、 $-NH_2$ 、メトキシ、エトキシ、および $-CN$ 。好ましくは、群 III は、フェニルアラニン、チロシンおよびトリプトファンを包含する。

20

【0124】

群 IV は、グルタミン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸もしくはアスパラギン酸の置換または無置換の脂肪族エステル、芳香族エステルあるいはベンジルエステル（例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、シクロヘキシル、ベンジルまたは置換ベンジル）、グルタミン、アスパラギン、 $-CO-NH-$ アルキル化グルタミンまたはアスパラギン（例えば、メチル、エチル、 n -プロピルおよびイソプロピル）、ならびに側鎖 $-(CH_2)_3-COOH$ 、それらのエステル（置換または無置換の脂肪族エステル、芳香族エステルあるいはベンジルエステル）、それらのアミドおよびそれらの置換または無置換の N -アルキル化アミドを有する改変アミノ酸を包含する。好ましくは、群 IV は、グルタミン酸、アスパラギン酸、アスパラギン酸メチル、アスパラギン酸エチル、アスパラギン酸ベンジル、ならびにグルタミン酸メチル、グルタミン酸エチルおよびグルタミン酸ベンジル、グルタミンならびにアスパラギンを包含する。

30

【0125】

群 V は、ヒスチジン、リシン、オルニチン、アルギニン、 N -ニトロアルギニン、 β -シクロアルギニン、 γ -ヒドロキシアアルギニン、 N -アミジノシトルリンおよび 2-アミノ-4-グアニジノブタン酸、リシンのホモログ、アルギニンの同族体ならびにオルニチンの同族体を包含する。好ましくは、群 V は、ヒスチジン、リシン、アルギニンおよびオルニチンを包含する。アミノ酸の同族体は、側鎖において 1 個～約 3 個の付加的メチレンユニットまたは差し引かれたメチレンユニットを含む。

40

【0126】

群 VI は、セリン、スレオニン、システイン、および $-OH$ もしくは $-SH$ で置換された $C1 \sim C5$ の直鎖または分岐鎖アルキル側鎖を有する改変アミノ酸、例えば $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2CH_2OH$ または $-CH_2CH_2OHCH_3$ を包含する。好ましくは、群 VI は、セリン、システインまたはスレオニンを包含する。

【0127】

別の態様では、アミノ酸残基に適した置換として、「過酷な (severe)」置換が挙げられる。「過酷な置換」は、置換性アミノ酸（天然に存在するか、または改変されたもの）が、置換されるアミノ酸と比較して、有意に異なるサイズおよび／または電子特性を有する置換である。したがって、置換性アミノ酸の側鎖は、置換されるアミノ酸の側鎖よりも相

50

当大きく（または小さく）あり得て、かつ／あるいは置換されるアミノ酸よりも有意に異なる電子特性を有する官能基を有し得る。このタイプの過酷な置換の例としては、フェニルアラニンまたはシクロヘキシルメチルグリシンによるアラニンの置換、イソロイシンによるグリシンの置換、Dアミノ酸による相当するLアミノ酸の置換、あるいは $-NH-CHH[(CH_2)_5-COOH]-CO-$ によるアスパラギン酸の置換が挙げられる。あるいは、官能基を側鎖に付加するか、側鎖から欠失させるか、あるいは別の官能基で交換してもよい。このタイプの過酷な置換の例としては、バリン、ロイシンまたはイソロイシンを付加すること、アスパラギン酸またはグルタミン酸の側鎖中のカルボン酸をアミンと交換すること、あるいはリシンまたはオルニチンの側鎖中のアミノ基を欠失させることが挙げられる。さらに別の代替物では、置換性アミノ酸の側鎖は、置換されるアミノ酸の官能基と有意に異なる立体特性および電子特性を有することができる。かかる改変の例としては、グリシンに代わるトリプトファン、アスパラギン酸に代わるリシン、およびセリンの側鎖に代わる $-(CH_2)_4COOH$ が挙げられる。これらの例は、限定的であると意味されない。

10

20

30

40

50

【0128】

別の実施形態では、例えば、26アミノ酸長のペプチドの合成では、個々のアミノ酸は、以下の様式に従って置換され得る：

AA₁は、セリン、グリシン、アラニン、システインまたはスレオニンであり、

AA₂は、アラニン、スレオニン、グリシン、システインまたはセリンであり、

AA₃は、バリン、アルギニン、ロイシン、イソロイシン、メチオニン、オルニチン、リシン、N-ニトロアルギニン、β-シクロアルギニン、γ-ヒドロキシアルギニン、N-アミジノシトルリンまたは2-アミノ-4-グアニジノブタン酸であり、

AA₄は、プロリン、ロイシン、バリン、イソロイシンまたはメチオニンであり、

AA₅は、トリプトファン、アラニン、フェニルアラニン、チロシンまたはグリシンであり、

AA₆は、セリン、グリシン、アラニン、システインまたはスレオニンであり、

AA₇は、プロリン、ロイシン、バリン、イソロイシンまたはメチオニンであり、

AA₈は、アラニン、スレオニン、グリシン、システインまたはセリンであり、

AA₉は、アラニン、スレオニン、グリシン、システインまたはセリンであり、

AA₁₀は、ロイシン、イソロイシン、メチオニンまたはバリンであり、

AA₁₁は、セリン、グリシン、アラニン、システインまたはスレオニンであり、

AA₁₂は、ロイシン、イソロイシン、メチオニンまたはバリンであり、

AA₁₃は、ロイシン、イソロイシン、メチオニンまたはバリンであり、

AA₁₄は、グルタミン、グルタミン酸、アスパラギン酸、アスパラギン、あるいはグルタミン酸もしくはアスパラギン酸の置換または無置換の脂肪族エステルあるいはアリアルエステルであり、

AA₁₅は、アルギニン、N-ニトロアルギニン、β-シクロアルギニン、γ-ヒドロキシアルギニン、N-アミジノシトルリンまたは2-アミノ-4-グアニジノブタン酸であり、

AA₁₆は、プロリン、ロイシン、バリン、イソロイシンまたはメチオニンであり、

AA₁₇は、セリン、グリシン、アラニン、システインまたはスレオニンであり、

AA₁₈は、グルタミン酸、アスパラギン酸、アスパラギン、グルタミン、あるいはグルタミン酸もしくはアスパラギン酸の置換または無置換の脂肪族エステルあるいはアリアルエステルであり、

AA₁₉は、アスパラギン酸、アスパラギン、グルタミン酸、グルタミン、ロイシン、バリン、イソロイシン、メチオニン、あるいはグルタミン酸もしくはアスパラギン酸の置換または無置換の脂肪族エステルあるいはアリアルエステルであり、

AA₂₀は、バリン、アルギニン、ロイシン、イソロイシン、メチオニン、オルニチン、リシン、N-ニトロアルギニン、β-シクロアルギニン、γ-ヒドロキシアルギニン、N-アミジノシトルリンまたは2-アミノ-4-グアニジノブタン酸であり、

AA_{21} は、アラニン、スレオニン、グリシン、システインまたはセリンであり、

AA_{22} は、アラニン、スレオニン、グリシン、システインまたはセリンであり、

AA_{23} は、ヒスチジン、セリン、スレオニン、システイン、リシンまたはオルニチンであり、

AA_{24} は、スレオニン、アスパラギン酸、セリン、グルタミン酸、あるいはグルタミン酸もしくはアスパラギン酸の置換または無置換の脂肪族エステルあるいはアリアルエステルであり、

AA_{25} は、アスパラギン、アスパラギン酸、グルタミン酸、グルタミン、ロイシン、バリン、イソロイシン、メチオニン、あるいはグルタミン酸もしくはアスパラギン酸の置換または無置換の脂肪族エステルあるいはアリアルエステルであり、そして

AA_{26} は、システイン、ヒスチジン、セリン、スレオニン、リシンまたはオルニチンである。

【0129】

これらのアミノ酸置換は、上述の例における26量体よりも長いまたは短いペプチドに対して、およびタンパク質に対して行ってもよいことが理解されよう。

【0130】

本発明の一実施形態では、トランスポザーゼの最初の幾つかのN末端アミノ酸に関するコドンは、相当するアミノ酸を変更させることなく、各コドンの三番目の塩基がアデニンまたはチミンに変更されるように改変される。所定の遺伝子の最初のN末端コドンのおよそ1個～20個、より好ましくは3個～15個、最も好ましくは4個～12個が、相当するアミノ酸を変更させることなく、各コドンの三番目の塩基がアデニンまたはチミンに変更されるように改変されることが好ましい。一実施形態では、所定の遺伝子の最初の10個のN末端コドンがこの様式で改変される。

【0131】

幾つかの所望のタンパク質、タンパク質断片またはペプチドが、ゲノムに組み込まれるべき所定の遺伝子においてコードされる場合、タンパク質、タンパク質断片またはペプチドは、1個またはそれ以上のアミノ酸から構成される、例えばペプチドのようなスペーサー分子により分離されてもよいことは当業者に理解されよう。概して、スペーサーは、所望のタンパク質、タンパク質断片またはペプチドと一緒に結合するため、あるいはそれらの間のある最小距離または他の空間的関連性を保持するため以外の特定の生物活性を有さない。しかしながら、スペーサーの構成成分であるアミノ酸は、フォールディング、正味の電荷、または疎水性のような分子の何らかの特性に影響を及ぼすように選択してもよい。スペーサーはまた、精製ハンドル (purification handle) を有するヌクレオチド配列内に含有されてもよく、あるいはタンパク質分解性切断部位に隣接させてもよい。

【0132】

かかるポリペプチドスペーサーは、約5個～約40個のアミノ酸残基を有してもよい。ポリペプチド中のスペーサーは独立して選択されるが、すべて同じであることが好ましい。スペーサーは、空間中での動きの柔軟性を可能にし、したがって、通常小さなアミノ酸、例えば、グリシン、セリン、プロリンまたはアラニンに富んでいる。好ましくは、ペプチドスペーサーは、少なくとも60%、より好ましくは少なくとも80%のグリシンまたはアラニンを含有する。さらに、ペプチドスペーサーは一般に、生物活性および抗原活性をほとんど有さないか、または全く有さない。好ましいスペーサーは、 $(Gly-Pro-Gly-Gly)_x$ (配列番号5) および $(Gly_4-Ser)_y$ (ここで、 x は、約3～約9の整数であり、 y は、約1～約8の整数である) である。適切なスペーサーの具体例としては、 $(Gly-Pro-Gly-Gly)_3$

配列番号6 $Gly-Pro-Gly-Gly-Gly-Pro-Gly-Gly-Gly-Pro-Gly-Gly$

$(Gly_4-Ser)_3$

配列番号7 $Gly-Gly-Gly-Gly-Ser-Gly-Gly-Gly-Gly-Ser-Gly-Gly-Gly-Ser$

10

20

30

40

50

または (G l y₄-S e r)₄

配列番号 8 G l y G l y G l y G l y S e r G l y G l y G l y G l y S e r G l y G l y G l y G l y S e r G l y G l y G l y S e r G l y G l y G l y S e r

が挙げられる。

【0133】

発現される組換えタンパク質の精製において有用であり得る残基の産生をコードするヌクレオチド配列もまた、ベクターに構築されてもよい。かかる配列は、当該技術分野で既知であり、グルタチオン S-トランスフェラーゼ由来のグルタチオン結合ドメイン、ポリリシン、ヘキサヒスチジンまたは他のカチオンアミノ酸、チオレドキシン、血球凝集素抗原およびマルトース結合タンパク質が挙げられる。

10

【0134】

さらに、タンパク質またはペプチドがまた、タンパク質分解性切断に関するシグナルを創出する 1 個～約 6 個のアミノ酸を包含することができるよう、ヌクレオチド配列は、組み込まれるべき所定の遺伝子に挿入されてもよい。この様式では、遺伝子が、トランスジェニック動物において 1 個または以上の所定のペプチドまたはタンパク質を作製するように設計される場合、酵素により認識されるアミノ酸をコードする特定のヌクレオチド配列を遺伝子に組み込ませて、所望のペプチドまたはタンパク質、あるいはその両方への巨大タンパク質配列またはペプチド配列の切断を促進してもよい。例えば、シグナル配列が、所定の遺伝子によりコードされるタンパク質またはペプチドから切断することができるように、タンパク質分解性切断部位をコードするヌクレオチドを所定の遺伝子の導入することができる。pH 感受性または化学物質感受性を示す他のアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列もまた、ベクターに付加して、所定のペプチドまたはタンパク質からのシグナル配列の分離を促進してもよい。

20

【0135】

本発明の一実施形態では、T A G 配列を所定の遺伝子に連結させる。T A G 配列は、3 つの目的にかなう：1) 単離されるべきペプチドまたはタンパク質の自由回転を可能とし、したがって天然タンパク質またはシグナル配列、すなわちビテロゲニンからの干渉は見られない、2) 「精製ハンドル」を提供して、カラム精製を用いてタンパク質を単離する、および 3) シグナル配列および精製配列から所望のタンパク質を取り出すための切断部位を含む。したがって、本明細書中で使用する場合、T A G 配列は、スペーサー配列、精製ハンドルおよび切断部位を含む。T A G タンパク質中のスペーサー配列は、配列番号 25 に示す 1 個またはそれ以上の繰り返しを含有する。好ましいスペーサー配列は、配列番号 26 に提供される配列を含む。精製ハンドルの一例は、H I V I 由来の g p 41 ヘアピンループである。例示的な g p 41 ポリヌクレオチドおよびポリペプチド配列は、それぞれ配列番号 24 および配列番号 23 に提供される。しかしながら、g p 41 の任意の抗原性領域を含む任意の抗原性領域が精製ハンドルとして使用され得ることが理解されるべきである。好ましい精製ハンドルは、非常に特異的な抗体を誘発するものである。さらに、切断部位は、当業者に既知の任意のタンパク質切断部位であってもよく、A s p A s p A s p A s p L y s 配列 (配列番号 9) を含むエンテロキナーゼ切断部位およびフューリン切断部位が挙げられる。T A G 配列を含有する構築物を図 2 および図 3 に示す。本発明の一実施形態では、T A G 配列は、配列番号 22 のポリヌクレオチド配列を含む。

30

40

【0136】

トランスポゾンベースのベクターを投与する方法

上述のトランスポゾンベースのベクターの他に、本発明はまた、トランスポゾンベースのベクターを動物に投与する方法、トランスジェニック動物を産生する方法であって、所定の遺伝子が動物の生殖系列に組み込まれる方法、およびトランスジェニック動物を産生する方法であって、所定の遺伝子が動物の生殖系列細胞以外の細胞に組み込まれる方法を包含する。本発明のトランスポゾンベースのベクターは、胎芽内、精巣内、卵管内、腹腔内、動脈内、静脈内、局所、経口、鼻および前核注射の投与方法、またはそれらの任意の

50

組合せを含むが、これらに限定されない当業者に既知の任意の方法により動物に投与され得る。トランスポゾンベースのベクターはまた、臓器の内腔内に、臓器に、体腔に、脳脊髄液に、泌尿器系を通じて、あるいは任意の経路を通じて投与して、所望の細胞に到達させてもよい。

【0137】

トランスポゾンベースのベクターは、血管により供給される細胞に分布されるべき血管系を通じて送達されてもよい。例えば、組成物は、卵巣に供給するか、またはファローピウス管に供給する動脈に配置されて、それらの組織中の細胞をトランスフェクトしてもよい。この様式では、卵巣をトランスフェクトして、生殖系列トランスジェニック動物を創出することができる。あるいは、卵管につながる動脈を通じて組成物を供給することは、好ましくは管状腺および上皮細胞をトランスフェクトする。このようなトランスフェクトされた細胞は、卵白中に貯蔵するための所望のタンパク質またはペプチドを製造することができる。門脈を通じての組成物の投与は、肝細胞の取り込みおよび形質導入を目的とする。尿道を通してのかつ膀胱への投与は、膀胱の移行上皮を標的とする。膣および頸を通じての投与は、子宮の管壁を標的とする。内胸動脈を通じての投与は、乳汁分泌性乳腺の分泌細胞をトランスフェクトして、ミルク中に所望のタンパク質またはペプチドを合成および分泌することといった所望の機能を実施する。

10

【0138】

好ましい実施形態では、動物は、卵生動物、より好ましくは鳥類である。一実施形態では、およそ $1 \sim 50 \mu\text{g}$ 、好ましくは $1 \sim 20 \mu\text{g}$ 、より好ましくは $5 \sim 10 \mu\text{g}$ のトランスポゾンベースのベクターDNAが鳥の卵管に投与される。最適範囲は、鳥の種類および鳥の成熟期の段階に応じる。本発明のトランスポゾンベースのベクターの卵管内投与は、卵管組織においてPCR陽性シグナルを生じるのに対して、血管内投与は、肝臓においてPCR陽性シグナルを生じる。他の実施形態では、トランスポゾンベースのベクターは、卵管または肝臓に供給する動脈に投与される。これらの投与方法はまた、エレクトロポレーション、遺伝子銃、裸のDNAの注入、およびジメチルスルホキシド(DMSO)の使用を含むがこれらに限定されない、トランスフェクションを促進する任意の方法と併用させてもよい。

20

【0139】

本発明は、以下の工程：1) 卵を横にして室温で2時間インキュベートする工程であって、それによりその中に含まれる胚を一番上の真ん中(TDC)に移動させる、インキュベートする工程、2) 下にある卵殻膜を浸透することなく卵殻に孔をあける工程、3) 溶液中のトランスポゾンベースのベクターを胚に注入する工程、4) 卵の孔を封入する工程、および5) 孵化用の孵卵器に卵を入れる工程を含む、鳥類の胚へのトランスポゾンベースのベクターの胚芽内投与方法を包含する。トランスポゾンベースのベクターの投与は、産卵の直後(胚はX期である場合)と孵化との間のいつでも行うことができる。好ましくは、トランスポゾンベースのベクターは、産卵の1~7日後、より好ましくは産卵の1~2日後に投与される。トランスポゾンベースのベクターは、約 $5.0 \mu\text{g} \sim 10 \text{pg}$ 、好ましくは $1.0 \mu\text{g} \sim 100 \text{pg}$ の範囲の量で胚に導入され得る。さらに、トランスポゾンベースのベクター溶液容積は、ウズラではおよそ $1 \mu\text{l} \sim 75 \mu\text{l}$ 、またニワトリではおよそ $1 \mu\text{l} \sim 500 \mu\text{l}$ であり得る。

30

40

【0140】

本発明はまた、トランスポゾンベースのベクター、適切なキャリアおよび適切なトランスフェクション試薬を含む組成物を鳥に注射することを含む、トランスポゾンベースのベクターの精巢内投与方法を包含する。一実施形態では、鳥は、成熟期前、好ましくはおよそ4~14週齢、より好ましくはおよそ6~14週齢、最も好ましくは8~12週齢で注射される。別の実施形態では、成熟した鳥は、トランスポゾンベースのベクター、適切なキャリアおよび適切なトランスフェクション試薬を注射される。成熟した鳥は、任意の鳥の種類であってもよいが、一例では、成熟した鳥は、ウズラである。

【0141】

50

鳥は、好ましくは血液精巣関門の発達前に注射され、それにより輸精管へのトランスポゾンベースのベクターの侵入および精原細胞または他の生殖系列細胞のトランスフェクションを促進する。4、6、8、10、12および14週齢で、およびその間で、ニワトリの精巣は、トランスフェクションに対してより感受性に富む可能性が高いと考えられている。この週齢範囲では、血液／精巣関門はまだ形成されておらず、他の細胞型（例えば、精子細胞等）の数に対して比較的多数の精原細胞が存在する。J. Kumaran et al., 1949. Poultry Sci., 29:511-520を参照されたい。同様に、E. Oakberg, 1956. Am. J. Anatomy, 99:507-515、およびP. Kluin et al., 1984 Anat. Embryol., 169:73-78も参照されたい。

【0142】

トランスポゾンベースのベクターは、約0.1 μg ～10 μg 、好ましくは1 μg ～10 μg 、より好ましくは3 μg ～10 μg の範囲の量で精巣に導入され得る。ウズラでは、約5 μg が好ましい量である。ニワトリでは、精巣1つ当たり約5 μg ～10 μg が好ましい。ベクターDNAのこれらの量は、一回用量または複数回用量で、および精巣における1つの部位または複数の部位にて注射されてもよい。好ましい実施形態では、ベクターDNAは、単一の精巣において複数の部位で投与され、両方の精巣がこの様式で注射される。一実施形態では、注射は、3つの注射部位：精巣の両端での部位、および中央での部位中に広がる：さらに、トランスポゾンベースのベクター溶液容積は、ウズラではおよそ1 μl ～75 μl 、およびニワトリではおよそ1 μl ～500 μl であり得る。好ましい実施形態では、トランスポゾンベースのベクター溶液容積は、ウズラではおよそ20 μl ～60 μl 、およびニワトリではおよそ50 μl ～250 μl であり得る。精巣それぞれに注射されるベクターDNAの量および総容積はともに、鳥の年齢および大きさに基づいて決定され得る。

【0143】

本発明によれば、トランスポゾンベースのベクターは、許容可能なキャリアおよび／またはトランスフェクション試薬と併せて投与される。適切なキャリアとしては、水、生理食塩水、ハンス平衡塩類溶液（HBSS）、トリス－EDTA（TE）およびリオトロピック液晶が挙げられるが、これらに限定されない。使用され得る当業者に一般的に知られるトランスフェクション試薬としては、以下の：カチオン脂質トランスフェクション試薬、カチオン脂質混合物、ポリアミン試薬、リポソームおよびそれらの混合物；SUPERFECT（登録商標）、Cytofectene、BioPORTER（登録商標）、GenePORTER（登録商標）、NeuroPORTER（登録商標）、およびパーフェクチン（Gene Therapy Systemsから）；リポフェクトアミン、セルフェクチン、DMRIE-Cオリゴフェクトアミン、およびPLUS試薬（Invitrogenから）；Xtreme遺伝子、fugene、DOSPERおよびDOTAP（Rocheから）；LipotaxiおよびGenejammer（Staratgeneから）；ならびにEscort（SIGMAから）が挙げられるが、これらに限定されない。一実施形態では、トランスフェクション試薬は、SUPERFECT（登録商標）である。DNA対トランスフェクション試薬の比は、投与方法に基づいて変化し得る。一実施形態では、トランスポゾンベースのベクターは、精巣内に投与され、DNA対トランスフェクション試薬の比は、1：1.5～1：15、好ましくは1：2～1：10（すべてwt/volで表す）であり得る。トランスフェクションはまた、エレクトロポレーション、遺伝子銃、裸のDNAの注入、およびジメチルスルホキシド（DMSO）の使用を含むがこれらに限定されない、当業者に既知の他の手段を用いて達成させてもよい。

【0144】

トランスフェクションに関して標的とする細胞または組織型に応じて、トランスポゾンベースのベクターの形態が重要であり得る。細菌から収集されるプラスミドは概して、閉環状のスーパーコイル型分子であり、これは、調製の簡易さのため、遺伝子送達にとって好ましい状態のベクターである。場合によっては、トランスポザーゼ発現および挿入は、弛緩状態の閉環状立体配置で、あるいは線状立体配置でより効率的である場合もある。さ

10

20

30

40

50

らに別の場合は、精製トランスポザーゼタンパク質は、より即時の挿入のために所定の遺伝子を含むトランスポゾンベースのベクターと同時注射してもよい。これは、精製トランスポザーゼタンパク質およびトランスポゾンベースのベクターの両方と複合体形成されるトランスフェクション試薬を用いることで達成させることができる。

【0145】

導入遺伝子を保有する動物の試験および繁殖

トランスポゾンベースのベクターを動物に投与した後、動物からDNAを抽出して、所定の遺伝子の組み込みを確認する。実際の組み込み頻度は、PCRシグナルの相対強度、および定量的PCRによる組織の組織学的評価の両方により推定される。導入遺伝子挿入の比率を推定する別の方法は、いわゆるプライムド *in situ* ハイブリッド形成技法 (PRINS) である。この方法は、どの細胞が所定の導入遺伝子を保有するかを決定するだけでなく、どの染色体に、さらには染色体のどの部分に遺伝子が挿入されたかも決定する。簡潔に述べると、PCRの第1ラウンドにより標識したプライマーを染色体スプレッド (スライドガラスに固定) とアニーリングして、続いて通常の *in situ* ハイブリッド形成手順によりスライドを発色させる。この技法は、*in situ* PCRと蛍光 *in situ* ハイブリッド形成 (FISH) の最良の形態を組み合わせ、問題となっている遺伝子の明瞭な染色体位置およびコピー数を提供する。28S rRNA遺伝子は、精原細胞に関する陽性コントロールとして使用され、この技法が適正に機能しているかを確認する。導入遺伝子および28S遺伝子に関して異なる蛍光標識を使用することにより、導入遺伝子を含む細胞を、2つの異なる着色タグで蛍光を発色させる。

【0146】

繁殖実験もまた、導入遺伝子の生殖系列伝達が行われたかどうかを決定するのに行われる。本発明により実施される一般的な鳥繁殖実験では、雄鳥それぞれを、2〜3羽の異なる成体雌鳥に3〜4日毎に引き合わせた。この手順を、種々の雌を用いて、総計6〜12週の期間続けた。トランスジェニック雄に最後に引き合わせた14日後まで、毎日卵を収集して、卵それぞれを標準的な孵卵器中で孵化させた。実験の最初のシリーズでは、得られた胚を、3または4日目に、PCRを用いて、導入遺伝子の存在に関して検査した。

【0147】

トランスジェニック胚を産生する任意の雄を、さらなる雌と繁殖させた。これらの雌からの卵をインキュベートして、孵化させて、ヒヨコを外因性DNAに関して試験した。死亡した任意の胚を検死して、導入遺伝子にまたは導入遺伝子によりコードされるタンパク質を、蛍光またはPCRにより直接検査した。孵化させ、外因性DNAに関して陽性であることがわかった子孫を成熟させた。これらの鳥を繁殖させて、さらなる世代のトランスジェニック鳥を産生し、トランスジェニック手順および生殖系への導入遺伝子の安定した組み込みの効率を確証した。得られた胚を、3または4日目に、PCRを用いて、導入遺伝子の存在に関して検査した。

【0148】

上述の手順は、鳥以外の動物に適するように変更させることができること、および選択した繁殖技法は、遺伝子コピー数およびタンパク質産出量を増幅させるように実施され得ることが理解されよう。

【0149】

卵白中での所望のタンパク質またはペプチドの産生

一実施形態では、本発明のトランスポゾンベースのベクターは、卵白中での所望のタンパク質またはペプチドの産生のために鳥に投与されてもよい。これらのトランスポゾンベースのベクターは好ましくは、オボアルブミンプロモーター、オボムコイドプロモーター、オボアルブミンシグナル配列およびオボムコイドシグナル配列の1個またはそれ以上を含む。卵管特異的オボアルブミンプロモーターは、B. O'Malley et al., 1987. EMBO J., vol. 6, pp 2305-12、A. Oiu et al., 1994. Proc. Nat. Acad. Sci. (USA), vol. 91, pp. 4451-4455、D. Monroe et al., 2000. Biochim. Biophys. Acta, 1517 (1):27-32、H. Park et al., 2000. Biochem., 39:8537-8545、およびT. Muramatsu et al., 1996

. Poult. Avian Biol. Rev., 6:107-123に記載されている。卵白中での所望のタンパク質の産生用に設計されたトランスポゾンベースのベクターの例を図2および図3に示す。

【0150】

卵黄中での所望のタンパク質またはペプチドの産生

本発明は、卵黄での低溶解性の組換えペプチドおよびタンパク質の産生にとって特に好適である。かかるタンパク質としては、膜関連または膜結合タンパク質、親油性化合物、付着因子、受容体および第二メッセンジャー伝達機構の成分が挙げられるが、これらに限定されない。低溶解性ペプチドおよびタンパク質は、それらは水系の親水性環境中で凝集するため、従来の組換えタンパク質産生技法（細胞培養および組織培養）を使用して産生するには特に挑戦的である。かかる凝集は、組換え的に産生されるタンパク質の変性およびリフォールディングを必然的に伴い、それらの構造および機能に有害に影響を及ぼし得る。さらに、より一層高い溶解性の組換えペプチドおよびタンパク質は、組換えタンパク質産生系において十分多い量で産生されると、沈殿して、変性および再生を要し得る。本発明は、大量の組換えタンパク質の産生中でのタンパク質およびペプチド溶解性の問題の好適な解決を提供する。

10

【0151】

本発明の一実施形態では、卵黄中への所望のタンパク質の貯蔵は、所望のタンパク質をコードする所定の遺伝子に、卵黄ビテロゲニン受容体へ結合することが可能なタンパク質をコードする配列を結合させることにより達成される。このトランスポゾンベースのベクターは、卵母細胞による所望のタンパク質の受容体媒介性の取り込みに使用することが可能である。好ましい実施形態では、ビテロゲニン受容体への結合を確実にする配列は、ビテロゲニンタンパク質の標的配列である。本発明は、様々なビテロゲニンタンパク質、およびそれらの標的タンパク質を包含する。好ましい実施形態では、ニワトリビテロゲニンタンパク質標的配列が使用されるが、ビテロゲニンタンパク質配列間での高度の保存、およびビテロゲニン標的配列の、それらの卵黄受容体との既知の異種間の反応性に起因して、他のビテロゲニン標的配列で置き換えることができる。本発明のトランスポゾンベースのベクターにおいて使用するための、かつ卵黄中のインスリンタンパク質の貯蔵のための構築物の一例は、配列番号27に提供される。この実施形態では、トランスポゾンベースのベクターは、ビテロゲニンプロモーター、ビテロゲニン標的配列、TAG配列、プロインスリン配列および合成ポリA配列を含有する。本発明は、ビテロゲニンのN末端ドメインに特にリボビテリンI中の存在するビテロゲニン標的配列を含むが、これに限定されない。一実施形態では、ビテロゲニン標的配列は、配列番号18のポリヌクレオチド配列を含有する。

20

30

【0152】

好ましい実施形態では、トランスポゾンベースのベクターは、肝臓特異的プロモーターに操作可能に連結されたトランスポザーゼ遺伝子、ならびに肝臓特異的プロモーターおよびビテロゲニン標的配列に操作可能に連結された所定の遺伝子を含有する。図4は、かかる構築物の例を示す。別の好ましい実施形態では、トランスポゾンベースのベクターは、構成性プロモーターに操作可能に連結されたトランスポザーゼ遺伝子、ならびに肝臓特異的プロモーターおよびビテロゲニン標的配列に操作可能に連結された所定の遺伝子を含有する。

40

【0153】

所望のタンパク質またはペプチドの単離および精製

タンパク質の大規模の産生のために、導入遺伝子に関してホモ接合性である動物繁殖ストックが好ましい。かかるホモ接合性個体は、例えば標準的な動物繁殖手順またはPCRプロトコルにより得られ、かつ同定される。

【0154】

いったん発現されれば、ペプチド、ポリペプチドおよびタンパク質は、硫酸アンモニウム沈殿、アフィニティカラム、カラムクロマトグラフィ、ゲル電気泳動、高速液体クロマトグラフィ、免疫沈降等を含む当業者に既知の標準的な手順に従って精製することができ

50

る。治療薬として使用するためには、約50～99%の均一性を有する実質的に純粋な組成物が好ましく、80～95%以上の均一性が最も好ましい。

【0155】

本発明の一実施形態では、所望のタンパク質が産生される動物は、卵生動物である。本発明の好ましい実施形態では、動物は鳥類であり、所望のペプチド、ポリペプチドまたはタンパク質は、卵白から単離される。外因性タンパク質またはペプチドを含有する卵白は、卵産業で既知の各種方法のいずれかにより、工業スケールで、卵黄および他の卵構成成分から分離される。例えば、W. Stadelman et al. (Eds.), Egg Science & Technology, Haworth Press, Binghamton, NY (1995)を参照されたい。他の卵白構成成分からの外因性ペプチドまたはタンパク質の単離は、当業者に既知の多数のポリペプチド単離および精製方法のいずれかにより達成される。これらの技法としては、例えば、ゲル浸透、イオン交換、アフィニティ分離、金属キレート化、HPLC等を単独でまたはそれらを組み合わせたクロマトグラフィ方法が挙げられる。クロマトグラフィ分離方法の代わりに、あるいはそれに加えて、単離または精製に使用され得る別の手段としては、電気泳動が挙げられる。首尾よい単離および精製は、HPLC、質量分析、および吸光度測定法を含む標準的な分析技法により確認される。これらの分離方法は、分離の第1の工程が、卵白の内因性オボアルブミン分画の除去である場合に容易とされる場合が多く、そうすることにより、総タンパク質含有量を減らして、約50%分さらに精製される。

10

【0156】

所望のタンパク質またはペプチドの精製を促進または可能にするために、トランスポゾンベースのベクターは、1個またはそれ以上のさらなるエピトープあるいはドメインを含んでもよい。かかるエピトープまたはドメインとしては、エンテロキナーゼ切断部位を含むがこれに限定されない酵素的または化学的切断部位、グルタチオンS-トランスフェラーゼ由来のグルタチオン結合ドメイン、ポリリシン、ヘキサヒスチジンまたは他のカチオンアミノ酸、チオレドキシン、血液凝集素抗原、マルトース結合タンパク質、HIV由来のgp41の断片、および当業者に一般的に知られる他の精製エピトープまたはドメインをコードするDNA配列が挙げられる。

20

【0157】

代表的な一実施形態では、卵白からの所望のタンパク質の精製は、オボアルブミン担体タンパク質の抗原性、およびオボアルブミンと所望のタンパク質とにまたがるTAGリンカー配列の特定の特質を利用する。TAG配列は、1)非常に抗原性のエピトープであるHIV由来のgp41の断片(ストリンジェントなアフィニティ精製を可能にする)、および2)所望のタンパク質にすぐ隣に近接したプロテアーゼエンテロキナーゼに関する認識部位を含有するため、この目的で特に有用である。好ましい実施形態では、TAG配列は、およそ50個のアミノ酸を含む。代表的なTAG配列を以下に提供する。

30

【0158】

Pro Ala Asp Asp Ala Pro Ala Asp Asp Ala
Pro Ala Asp Asp Ala Pro Ala Asp Asp Ala
Pro Ala Asp Asp Ala Pro Ala Asp Asp Ala
Thr Thr Cys Ile Leu Lys Gly Ser Cys Gly
Trp Ile Gly Leu Leu Asp Asp Asp Asp Lys
(配列番号22)

40

【0159】

下線を付した(最初の方)配列は、HIV gp41のヘアピンループドメイン(配列番号23)から取った。下線を付した(後の方)配列は、エンテロキナーゼに関する切断部位(配列番号9)を表す。ループドメインの上流にあるスペーサー配列は、自由回転を提供し、かつオボアルブミン担体タンパク質からのヘアピンループの表面利用可能性を促進するために(Pro Ala Asp Asp Ala)(配列番号25)の反復から作製した。

【0160】

50

所望のタンパク質の単離および精製は、以下の通りに実施される：

【0161】

1. オボアルブミンおよびトランスジェニックオボアルブミン-TAG-所望のタンパク質を含有する卵白タンパク質分画の濃縮。

【0162】

2. 狭い範囲の分子量内のそれらのタンパク質のみを単離するためのサイズ排除クロマトグラフィ（工程1のさらなる濃縮）。

【0163】

3. オボアルブミンアフィニティクロマトグラフィ。オボアルブミンに対する高特異的抗体は、オボアルブミンおよびトランスジェニックオボアルブミン-TAG-所望のタンパク質を除く実質的にすべての外来卵白タンパク質を排除する。

10

【0164】

4. 抗gp41抗体を用いたgp41アフィニティクロマトグラフィ。この工程をストリンジェントに行うことにより、実質的に純粋なトランスジェニックオボアルブミン-TAG-所望のタンパク質が生じる。

【0165】

5. 導入遺伝子産物の切断は、下記の2つの方法の少なくとも1つで達成することができる：

【0166】

a. トランスジェニックオボアルブミン-TAG-所望のタンパク質を工程4からのgp41アフィニティ樹脂（ビーズ）に結合させて、プロテアーゼエンテロキナーゼを添加する。このことにより、gp41アフィニティ樹脂から導入遺伝子標的タンパク質が遊離する一方で、オボアルブミン-TAG配列は保持される。遠心分離（バッチプロセスで）または流入（カラム精製で）による分離により、溶液中にエンテロキナーゼと一緒に所望のタンパク質が残される。エンテロキナーゼは、回収して再使用する。

20

【0167】

b. あるいは、エンテロキナーゼを、プロテアーゼの非触媒性領域にポリリン部分が付加することにより樹脂（ビーズ）上に固定化する。続いて、工程4のアフィニティカラムから溶出したトランスジェニックオボアルブミン-TAG-所望のタンパク質をプロテアーゼ樹脂にかける。プロテアーゼの作用により、所望のタンパク質からオボアルブミン-TAG配列が切断され、溶液中に両方の物質が残される。固定化したエンテロキナーゼ樹脂は、再度帯電させて再使用する。

30

【0168】

c. これらの二者の選択は、導入遺伝子標的タンパク質のサイズおよび化学組成に応じて行われる。

【0169】

6. これらの2つの（5aまたは5b）タンパク質混合物のいずれかの最終分離は、サイズ排除またはエンテロキナーゼアフィニティクロマトグラフィを用いて行われる。この工程により、必要に応じて、脱塩、緩衝液交換および／またはポリッシングが可能となる。

【0170】

続いて、エンテロキナーゼによる導入遺伝子産物（オボアルブミン-TAG-所望のタンパク質）の切断により、2つの産物：オボアルブミン-TAG、および所望のタンパク質が生じる。TAG標識を用いた単離に関してより具体的な方法を実施例で提供する。所望のタンパク質によっては、当業者に既知であるように上述のアプローチの付け足しまたは変更を必要とする場合がある。上記方法は、実験室ベンチから、パイロットおよび生産設備にまで大規模に拡張可能である。というのは、適用される技法が、これらの設定それぞれにおいて十分文書化されているためである。

40

【0171】

本発明のトランスジェニック動物により産生される典型的なニワトリの卵は、卵白の標準的な構成成分に加えて（あるいは、ことによっては該構成成分の少数を置き換えて）、

50

少なくとも 0.001mg、約 0.001~1.0mg、または約 0.001~100.0mg の外因性タンパク質、ペプチドまたはポリペプチドを含有すると考えられる。

【0172】

生物学的発現または精製後に、所望のタンパク質、それらの断片およびペプチドは、タンパク質、それらの断片およびペプチドの天然のコンホメーションと実質的に異なるコンホメーションを保有し得ることが当業者に理解されよう。この場合、タンパク質を変性および還元した後、タンパク質を好ましいコンホメーションにリフォールディングさせることが必要である場合が多い。タンパク質を還元および変性させて、かつリフォールディングを誘導する方法は、当業者に既知である。

【0173】

ミルク中でのタンパク質またはペプチドの産生

トランスジェニックタンパク質またはペプチドを含有する卵を産生する方法の他に、本発明は、トランスジェニックタンパク質またはペプチドを含有する産乳方法を包含する。これらの方法は、動物への上述のトランスポゾンベースのベクターの投与を含む。一実施形態では、トランスポゾンベースのベクターは、構成性プロモーターに操作可能に連結されたトランスポザーゼ、および乳腺特異的プロモーターに操作可能に連結された所定の遺伝子を含有する。所定の遺伝子としては、抗ウイルスおよび抗菌タンパク質、ならびに免疫グロブリンを挙げることができるが、これらに限定されない。

【0174】

疾患の治療および動物の改善

所望の分子の産生および単離に加えて、本発明のトランスポゾンベースのベクターは、様々な遺伝病の治療に使用することができる。例えば、1個またはそれ以上のトランスポゾンベースのベクターは、ハンチントン病、 α -1-抗トリプシン欠損アルツハイマー病、各種形態の乳癌、嚢胞性線維症、ガラクトース血症、先天性甲状腺機能低下症、カエデシロップ尿症、神経線維腫症 1、フェニルケトン尿症、鎌状赤血球症、およびスミースレームリーオピッツ (SLO/RSH) 症候群を含むが、これらに限定されない単一遺伝病の治療のためにヒトまたは動物に投与することができる。本発明により治療され得る単一遺伝病により引き起こされる他の疾患としては、自己免疫疾患、ウシにおける家畜パストレルラ症、乳腺炎、細菌またはウイルス疾患、動物における皮膚色素の改変が挙げられる。これらの実施形態では、トランスポゾンベースのベクターは、突然変異されていない形態、または疾患を引き起こさない形態のかかる疾患を引き起こすことが知られている遺伝子を含有する。好ましくは、トランスポザーゼベースのベクター内に含有されるトランスポザーゼは、組織特異的プロモーターのような誘導性プロモーターに操作可能に連結され、その結果、突然変異されていない所定の遺伝子は、突然変異遺伝子が *in vivo* で発現される特定の組織に挿入される。

【0175】

本発明の一実施形態では、プロインスリンをコードする遺伝子を含むトランスポゾンベースのベクターは、糖尿病を治療または治癒するために、肝細胞への組み込みのために糖尿病動物またはヒトに投与される。肝臓へのプロインスリン遺伝子の特異的組み込みは、G6P のような肝臓特異的プロモーターの制御下にトランスポザーゼ遺伝子を置くことにより達成される。このアプローチは、I 型および II 型糖尿病の両方の治療に有用である。G6P プロモーターは、グルコース応答性であることが示されており (Arguad, D., et al. 1996. Diabetes 45: 1563-1571)、したがって、グルコースを調節するインスリン産生が、本発明の DNA 構築物を用いて達成される。プロインスリン遺伝子を肝細胞に組み込むことにより、I 型糖尿病の経過中に膵島細胞の崩壊の問題が回避される。

【0176】

別の実施形態では、I 型糖尿病の診断の直後に、膵臓 β 細胞を破壊する免疫系の細胞は、本発明のトランスポゾンベースのベクターを用いて選択的に除去され、したがって正常な β 細胞を膵臓に備えさせることが可能である。

【0177】

10

20

30

40

50

I I 型糖尿病の治療のために、プロインスリン遺伝子を含むトランスポゾンベースのベクターは、インスリンプロモーターのような膵臓特異的プロモーターの制御下に、トランスポザーゼ遺伝子を置くことにより、膵臓に特異的に組み込まれる。この実施形態では、ベクターは、膵臓へ供給する動脈への注射により糖尿病動物またはヒトに送達される。送達のために、ベクターは、トランスフェクション剤と複合体形成される。動脈は、膵臓全体にわたって複合体を分布させ、ここで個々の細胞は、ベクターDNAを受け取る。標的細胞への取り込みの後、インスリンプロモーターは、細胞の転写機構により認識され、ベクターによりコードされるトランスポザーゼが発現され、プロインスリン遺伝子の安定した組み込みが行われる。少数のトランスポゾンベースのベクターは他の組織に輸送され、これらの組織はトランスフェクトされると予測される。しかしながら、これらの組織は、安定にトランスフェクトされず、これらの細胞はインスリンプロモーターを活性化することができないことにより、プロインスリン遺伝子は細胞DNAに組み込まれない。ベクターDNAは、細胞が死亡するか、または時間とともに分解する場合に、損失される可能性が高い。

【0178】

他の実施形態では、1個またはそれ以上のトランスポゾンベースのベクターは、大腸菌症（大腸菌型感染）、マイコプラズマ病（CRD、肺胞嚢、静脈洞炎）、家禽コレラ、壊死性腸炎、潰瘍性腸炎（ウズラ病）、ひな白痢、家禽チフス、ボツリヌス中毒、感染性コリーザ、丹毒、鶏痘、ニューカッスル病、伝染性気管支炎、ウズラ気管支炎、リンパ性白血病、マレク病（内臓白血病）、伝染性ファブリキウス嚢（ガンボロ病）を含むが、これらに限定されないウイルスまたは細菌感染／疾患の治療のために鳥類に投与される。これらの実施形態では、トランスポゾンベースのベクターは、伝統的なワクチンに類似した様式で使用され得る。

【0179】

さらに別の実施形態では、1個またはそれ以上のトランスポゾンベースのベクターは、増強された成長特性および栄養利用を有する動物の産生のために、動物に投与される。

【0180】

本発明のトランスポゾンベースのベクターは、ホルモン、サイトカイン、成長因子、または任意の他の生物学的に活性な物質を産生する細胞、免疫系の細胞、神経系の細胞、筋（線条体筋、心筋、平滑筋）細胞、血管系の細胞、内皮細胞、皮膚細胞、乳腺細胞、および肺細胞（気管支細胞および肺胞細胞を含む）を含むが、これらに限定されない任意の動物細胞を形質転換するのに使用することができる。トランスポゾンベースのベクターによる任意の内分泌細胞の形質転換は、本発明の一部として意図される。本発明の一態様では、免疫系の細胞は、抗体の産生をコードする所望の遺伝子（単数または複数）の組み込みに関する標的であり得る。したがって、胸腺、骨髄、βリンパ球（またはB細胞）、胃腸関連リンパ組織（GALT）、パイエル板、ファブリキウス嚢、リンパ節、脾臓、および扁桃腺、ならびに任意の他のリンパ組織はすべて、本発明の組成物の投与に関する標的であり得る。

【0181】

本発明のトランスポゾンベースのベクターは、動物またはヒト細胞によるホルモン、サイトカイン、または成長因子を含むがこれらに限定されない任意の物質の産生を調節（刺激または阻害）するのに使用することができる。第二メッセンジャーの産生のような細胞または組織内の調節シグナルの調節もまた、本発明の一部として意図される。本発明のトランスポゾンベースのベクターの使用は、ホルモンもしくは他の内因性の生物学的活性物質の過少産生（例えば、糖尿病）または過剰産生（例えば、甲状腺機能亢進症）に起因する任意の動物またはヒトの疾患あるいは状態の治療のために意図される。アンチセンスRNAまたは短鎖干渉RNAのようなRNA分子をコードするヌクレオチド配列を組み込むための、本発明のトランスポゾンベースのベクターの使用もまた、本発明の一部として意図される。

【0182】

さらに、本発明のトランスポゾンベースのベクターは、治療薬に対する組織および細胞特異性を提供するために、治療薬の結合のための受容体分子のような「ビーコン」を細胞または組織に提供するのに使用され得る。幾つかのプロモーターおよび外因性遺伝子を、1つのベクターに組み合わせて、単一ベクター送達から進歩的な制御治療をもたらすことができる。

【0183】

以下の実施例は、本発明をさらに説明するのに役立つが、一方で本発明の任意の限定を構成しない。それどころか、本発明の様々な実施形態、変更および等価物に対する方策がなされてもよく、それは、本明細書中の説明に目を通した後には、本発明の精神を逸脱することなく、当業者に思い浮かび得る。

【実施例1】

【0184】

トランスポゾンベースのベクター pTnMod の調製

配列番号1として以下に記載するベクターは、真核細胞のゲノムに所望のコード配列を挿入するように設計した。pTnModと称する配列番号1のベクターを構築して、その配列を確認した。

【0185】

このベクターは、サイトメガロウイルス (CMV) プロモーターを使用した。改変コザック配列 (ACCATG) (配列番号13) をプロモーターに付加した。トランスポザーゼの最初の10個のアミノ酸をコードするヌクレオチドトリプレットコドン中のゆらぎ (wobble) 位置のヌクレオチドを、アデニン (A) またはチミン (T) に変更させ、これにより、このコドンによりコードされるアミノ酸は変更しなかった。2個の終止コドンが付加して、合成ポリAを用いて、強力な終結配列を提供した。このベクターは、安定した組み込みの可能性を増加させるために、細胞に侵入した後すぐに活性である (いかなる誘導なしで) ように設計されたプロモーターを使用する。さらなる終止コドンおよび合成ポリAは、下流にある潜在的遺伝子まで読取りせずに、適正な終結を保証する。

【0186】

このベクターを構築する際の最初の工程は、所望の変更を有するようにトランスポザーゼを改変させることであった。トランスポザーゼに対する改変は、プライマー：高効率正方向プライマー (Hef) 変更トランスポザーゼ (ATS) - Hef 5' ATCTCGAGACCATGTGTG TGAAC TTGATATTTTACATGAT TCTCTCTTTAC C 3' (配列番号10) および変更トランスポザーゼ-高効率逆方向プライマー (Her) 5' GATTGATCATTTATCATATAATTTCCCAAGCGTAAC C 3' (配列番号11、逆方向相補的プライマー) を用いて達成された。5' 正方向プライマー ATS-Hef では、配列 CTCGAG (配列番号12) が、制限酵素 XhoI に関する認識部位であり、これにより増幅遺伝子の定方向クローニングが可能となる。配列 ACCATG (配列番号13) は、コザック配列およびトランスポザーゼに関する開始コドンを含む、下線を付した塩基は、最初の10個のアミノ酸に関するコドンのAまたはTへのゆらぎ位置での変更を表す (コドンによりコードされるアミノ酸は変更しない)。プライマー ATS-Her (配列番号11) は、天然終止コドン TGA に加えてさらなる終止コドン TAA を含む、BclI 制限部位である TGATCA (配列番号14) を付加して、定方向クローニングを可能にしている。これらのプライマーは、トランスポザーゼの鑄型としての pTnLac (p は、プラスミドを定義し、tn は、トランスポゾン を定義し、lac は、ラクトース遺伝子の β 断片を定義し、このプラスミドはマルチクローニングサイトを含有する) および Fail Safe (商標) PCR 系 (これは、酵素、緩衝液、dNTP、MgCl₂ および PCR エンハンサーを含む、Epicentre Technologies, Madison, WI) を用いた PCR 反応で使

用した。増幅された PCR 産物を、1% アガロースゲル上で電気泳動させて、臭化エチジウムで染色し、紫外線トランスイルミネータで可視化させた。予測されるサイズに相当するバンドをゲルから切り出して、Zymo 洗浄ゲル回収キット (Zymo Research, Orange, CA) を用いてアガロースゲルから精製した。製造業者

10

20

30

40

50

のプロトコルに従って、精製したDNAを制限酵素Xho I (5') およびBcl I (3') (New England Biolabs, Beverly, MA)で消化した。消化したDNAを、Zymo DNA Clean and Concentratorキット(Zymo Research)を用いて制限酵素から精製した。

【0187】

プラスミドgWhiz (Gene Therapy Systems, San Diego, CA)を制限酵素Sal I およびBamH I (New England Biolabs) (これらは、Xho I およびBcl I と適合性であるが、制限部位を崩壊する)で消化した。消化したgWhizをアガロースゲル上で分離して、所望のバンドを切り出して、上述のように精製した。この様式でベクターを切断することにより、CMVプロモーターと合成ポリAとの間の改変トランスポザーゼ(mATS)の定方向クローニングを容易とした。 10

【0188】

gWhiz中でCMVプロモーターと合成ポリAとの間にmATSを挿入するために、Stratagene T4リガーゼキット(Stratagenem Inc. La Jolla, CA)を用いて、製造業者のプロトコルに従って連結反応をセットアップした。連結させた産物を、Invitrogenのプロトコルに従って化学的形質転換を用いて大腸菌Top10コンピテント細胞(Invitrogen Life Technologies, Carlsbad, CA)に形質転換させた。形質転換した細菌を、SOC(GIBCO BRL, CAT# 15544-042)培地1ml中で37℃にて1時間インキュベートした後、100μg/mlのアンプシリンを補充したLB (Luria-Bertani培地) (ブロスまたは寒天) プレート (LB/ampプレート) に伝播させた。これらのプレートを37℃で一晩インキュベートして、得られたコロニーをLB/ampプレートへ採取して、37℃で一晩成長させた。プラスミドDNAを、変法アルカリ溶解プロトコル(Sambrook et al., 1989)を用いて単離して、1%アガロースゲル上で電気泳動して、臭化エチジウムで染色した後UVトランスイルミネータで可視化させた。予測されるサイズ(およそ6.4kbp)のプラスミドを産生するコロニーを、少なくとも250mlのLB/ampブロス中で培養して、製造業者のプロトコル(Qiagen, Inc., Chatsworth, CA)に従ってQiagen Maxi-Prepキット(カラム精製)を用いてプラスミドDNAを収集した。カラム精製したDNAを配列決定用の鋳型として使用して、トランスポザーゼ中に作製された変更が所望の変更であり、PCR増幅に起因してさらなる変更または突然変異が生じなかったことを確認した。配列決定に関しては、Perkin-ElmerのBig Dye配列決定キットを使用した。Perkin-Elmerモデル377自動シーケンサーで配列決定するために、試料はすべて、the Gene Probes and Expression Laboratory (LSU School of Veterinary Medicine)に送付した。 20 30

【0189】

いったん正確な配向で所望のmATSを含有するクローンが確認されれば、プライマーCMVf-NgoM I V (5' TTG C C G G C A T C A G A T T G G C T A T (配列番号15)、下線を付した塩基は、NgoM I V認識部位を表す) およびSyn-polyA-BstE I I (5' A G A G G T C A C C G G G T C A A T T C T T C A G C A C C T G G T A (配列番号16)、下線を付した塩基は、BstE I I認識部位を表す)を使用して、pTnLac中のトランスポゾンの上流にクローニングするための完全なCMVプロモーター、mATSおよび合成ポリAをPCR増幅した。PCRは、上述のようにFail Safe (登録商標)を用いて行い、Zymo Clean and Concentratorキットを用いて精製し、末端をNgoM I VおよびBstE I I (New England Biolabs)で消化して、Zymoキットで再び精製して、以下に記載するようにpTnLac中のトランスポゾンの上流にクローニングした。 40

【0190】

プラスミドpTnLacをNgoM I VおよびBstE I Iで消化して、ptacプロモーターおよびトランスポザーゼを除去して、断片をアガロースゲル上で分離した。ベクターおよびトランスポゾンに相当するバンドを切り出して、アガロースで精製して、仔ウシ腸アルカリホスファターゼ(New England Biolabs)で脱リン酸化して、自己アニーリ 50

ングを防止した。Zymo DNA Clean and Concentrator-5を用いて、酵素をベクターから除去した。精製したベクターとCMVp/mATs/ポリAを、Stratagene T4リガーゼキットを用いて一緒に連結させて、上述のように大腸菌に形質転換した。

【0191】

この形質転換から得られるコロニーを上述のようにスクリーニングして（ミニプレップ）、正確なサイズであるクローンを、上述のようにDNA配列解析により確認した。このベクターにpTnMod（配列番号1）という名称を与え、以下の成分を含む：

【0192】

塩基対1～130は、pBluescriptII sk（-）(Stratagene)由来のF1（-）の残部であり、pBluescriptII sk（-）の塩基対1～130に相当する。 10

【0193】

塩基対131～132は、ベクターを構築する際に使用する制限酵素部位のライゲーションによる残基である。

【0194】

塩基対133～1777は、ベクターpGwiz (Gene Therapy Systems)から取り出したCMVプロモーター／エンハンサーであり、pGwizのbp229～1873に相当する。CMVプロモーターは、ATGの上流にあるACC配列の付加により改変された。

【0195】

塩基対1778～1779は、ベクターを構成する際に使用する制限酵素部位のライゲーションによる残基である。 20

【0196】

塩基対1780～2987は、トランスポザーゼmRNA安定性に関して、およびタンパク質の発現に関してコドンを最適化することにより、Tn10 (GenBank受託番号J01829) から改変させたトランスポザーゼに関するコード配列である。より具体的には、トランスポザーゼの最初の10個のアミノ酸に関するコドンのそれぞれにおいて、かかる置換が、コードされるアミノ酸を変更させない場合に、GまたはCをAまたはTに変更させた。

【0197】

塩基対2988～2993は、2個の改変終止コドンである。 30

【0198】

塩基対2994は、ベクターを構成する際に使用する制限酵素部位のライゲーションによる残基である。

【0199】

塩基対2995～3410は、pGwizベクター (Gene Therapy Systems)から取り出した合成ポリA配列であり、10pGwizのbp1922～2337に相当する。

【0200】

塩基対3415～3718は、ベクターpNK2859由来の残部である非コードDNAである。 40

【0201】

塩基対3719～3761は、pNK2859由来の残部である非コードλDNAである。

【0202】

塩基対3762～3831は、トランスポゾンTn10により認識される左挿入配列の70bpである。

【0203】

塩基対3832～3837は、ベクターを構成する際に使用する制限酵素部位のライゲーションによる残基である。

【0204】

塩基対3838～4527は、pBluescript I I sk (20)由来のマルチクロニングサイトであり、pBluescript I I sk (ー)のbp924～235に相当する。このマルチクロニングサイトは、ベクターに任意の所定のコード配列を挿入するのに使用され得る。

【0205】

塩基対4528～4532は、ベクターを構成する際に使用する制限酵素部位のライゲーションによる残基である。

【0206】

塩基対4533～4602は、トランスポゾンTn10により認識される右挿入配列の70bpである。

【0207】

塩基対4603～4644は、pNK2859由来の残部である非コードλDNAである。

【0208】

塩基対4645～5488は、pNK2859由来の残部である非コードDNAである。

【0209】

塩基対5489～7689は、pBluescript I I sk (ー) ベースベクター(Stratagene, Inc.)由来であり、pBluescript I I sk (ー)のbp761～2961に相当する。

【0210】

pTnModの完成は、colE I複製起点および抗生物質耐性マーカー(アンピシリン)を含有するpBluescript主鎖である。

【0211】

上述の非コードDNA配列はすべて、任意の他の非コードDNA配列(複数可)と置き換えることができることに留意すべきである。上述の構築物中でのヌクレオチド配列の欠如は、制限部位の残遺物(remnant)を表す。

【0212】

プラスミドDNAはすべて、標準的な手順により単離した。簡潔に述べると、プラスミドを含有する大腸菌(Escherichia coli)を、500mL分取量のLBブロス(適切な抗生物質を補充)中で、37℃にて一晩、振とうしながら成長させた。プラスミドDNAを、製造業者のプロトコルに従って、Qiagen Maxi-Prepキット(Qiagen, Inc., Chatsworth, CA)を用いて細菌から回収した。プラスミドDNAは、PCR等級の水500μL中に再懸濁させて、使用するまで-20℃で保管した。

【実施例2】

【0213】

トランスポゾンベースのベクターpTnMod (CMV/Red)の調製

配列番号2として以下に記載するベクターは、脊椎動物細胞のゲノムに、CMVプロモーターの制御下にレポーター遺伝子(DsRed)を挿入するように設計した。選択したレポーター遺伝子は、即初期サイトメガロウイルスプロモーター(the immediate early cytomegalovirus promoter)により駆動されるDsRed遺伝子であり、pTnCMV/DsRedと呼ばれるプラスミドを産生した。DsRed遺伝子産物は、インド洋のイソギンチャク(イソギンチャクモドキ科の一種)に由来する赤色蛍光タンパク質であり、これは558nmで鮮赤色の蛍光を発する。レポーター遺伝子、すなわちDsRed遺伝子は、本発明の単なる一実施形態であり、任意の所定の遺伝子を、本明細書中に記載する任意の実験においてDsRedレポーター遺伝子の代わりにプラスミドに挿入してもよいことが理解されよう。

【0214】

pTnMod (CMV/Red)と称される配列番号2のベクターが構築され、その配列は、再配列決定により確証された。配列番号2であるpTnMod (CMV/Red)

は、以下の成分を含む：

【0215】

塩基対1～130は、pBluescript IIsk(−) (Stratagene)由来のF1(−)の残部であり、pBluescript IIsk(−)のbp1～130に相当する。

【0216】

塩基対131～132は、ベクターを構築する際に使用する制限酵素部位のライゲーションによる残基である。

【0217】

塩基対133～1777は、ベクターpGWiz (Gene Therapy Systems)から取り出したCMVプロモーター／エンハンサーであり、pGWizのbp229～1873に相当する。 10

【0218】

塩基対1778～1779は、ベクターを構成する際に使用する制限酵素部位のライゲーションによる残基である。

【0219】

塩基対1780～2987は、上述のコドン最適化することにより、Tn10 (GenBank受託番号J01829)から改変させたトランスポザーゼに関するコード配列である。

【0220】

塩基対2988～2993は、2個の改変終止コドンである。 20

【0221】

塩基対2994は、ベクターを構成する際に使用する制限酵素部位のライゲーションによる残基である。

【0222】

塩基対2995～3410は、pGWizベクター (Gene Therapy Systems)から取り出した合成ポリA配列であり、pGWizのbp1922～2337に相当する。

【0223】

塩基対3415～3718は、ベクターpNK2859由来の残部である非コードDNAである。

【0224】

塩基対3719～3761は、pNK2859由来の残部 (residual) である非コードλDNAである。 30

【0225】

塩基対3762～3831は、トランスポゾンTn10により認識される左挿入配列の70bpである。

【0226】

塩基対3832～3837は、ベクターを構成する際に使用する制限酵素部位のライゲーションによる残基である。

【0227】

塩基対3838～4044は、pBluescript IIsk(−)由来のマルチクローニングサイトの一部であり、pBluescript IIsk(−)のbp924～718に相当する。 40

【0228】

塩基対4045～4048は、ベクターを構成する際に使用する制限酵素部位のライゲーションによる残基である。

【0229】

塩基対4049～5693は、ベクターpGWiz (Gene Therapy Systems)から取り出したCMVプロモーター／エンハンサーであり、pGWizのbp229～1873に相当する。

【0230】

塩基対5694～5701は、ベクターを構成する際に使用する制限酵素部位のライゲーションによる残基である。

【0231】

塩基対5702～6617は、pDsRed1.1(Clontech)由来のポリA配列を含むDsRedレポーターコード配列であり、pDsRed1.1のbp77～992に相当する。

【0232】

塩基対6618～7101は、pBluescriptII sk(−)由来のマルチクローニングサイトの一部であり、pBluescriptII sk(−)のbp718～235に相当する。 10

【0233】

塩基対7102～7106は、ベクターを構成する際に使用する制限酵素部位のライゲーションによる残基である。

【0234】

塩基対7107～7176は、トランスポゾンTn10により認識される右挿入配列の70bpである。

【0235】

塩基対7177～7218は、pNK2859由来の残部である非コードλDNAである。 20

【0236】

塩基対7219～8062は、pNK2859由来の残部である非コードDNAである。

【0237】

塩基対8063～10263は、pBluescriptII sk(−)ベースベクター(Stratagene, Inc.)由来であり、pBluescriptII sk(−)のbp761～2961に相当する。

【0238】

上述の非コードDNA配列はすべて、任意の他の非コードDNA配列(複数可)と置き換えることができることに留意すべきである。 30

【実施例3】

【0239】

トランスポゾンベースのベクターpTnMod(Oval/Red)ーニワトリの調製ベクターを、鳥のゲノムに、オボアルブミンプロモーターの制御下にレポーター遺伝子(DsRed)を挿入するように、かつオボアルブミンシグナル配列を含むように設計した。このベクターの1つの型を配列番号3として以下に記載する。pTnMod(Oval/Red)ーニワトリと称される配列番号3のベクターは、ニワトリのオボアルブミンプロモーターおよびシグナル配列を含む。

【0240】

配列番号3であるpTnMod(Oval/Red)ーニワトリは、以下の成分を含む 40
:

【0241】

塩基対1～130は、pBluescriptII sk(−)(Stratagene)由来のF1(−)の残部であり、pBluescriptII sk(−)のbp1～130に相当する。

【0242】

塩基対131～132は、ベクターを構築する際に使用する制限酵素部位のライゲーションによる残基である。

【0243】

塩基対133～1777は、ベクターpGWiz(Gene Therapy Systems)から取り出し 50

たCMVプロモーター／エンハンサーであり、pGWizのbp229～1873に相当する。

【0244】

塩基対1778～1779は、ベクターを構成する際に使用する制限酵素部位のライゲーションによる残基である。

【0245】

塩基対1780～2987は、上述のコドン最適化することにより、Tn10 (GenBank受託番号J01829) から改変させたトランスポザーゼに関するコード配列である。

【0246】

塩基対2988～2993は、2個の改変終止コドンである。

10

【0247】

塩基対2994は、ベクターを構成する際に使用する制限酵素部位のライゲーションによる残基である。

【0248】

塩基対2995～3410は、pGWizベクター (Gene Therapy Systems) から取り出した合成ポリA配列であり、pGWizのbp1922～2337に相当する。

【0249】

塩基対3415～3718は、ベクターpNK2859由来の残部である非コードDNAである。

【0250】

塩基対3719～3761は、10pNK2859由来の残部である非コードλDNAである。

20

【0251】

塩基対3762～3831は、トランスポゾンTn10により認識される左挿入配列の70bpである。

【0252】

塩基対3832～3837は、ベクターを構成する際に使用する制限酵素部位のライゲーションによる残基である。

【0253】

塩基対3838～4044は、pBluescriptII sk (–) 由来のマルチクローニングサイトの一部であり、pBluescriptII sk (–) のbp924～718に相当する。

30

【0254】

塩基対4045～4049は、ベクターを構成する際に使用する制限酵素部位のライゲーションによる残基である。

【0255】

塩基対4050～4951は、の上流要素 (SDRE、すなわちステロイド依存性応答要素を含む) を含有する。GenBank受託番号J00895 M24999、bp431～1332を参照されたい。塩基対4952～4959は、ベクターを構築する際に使用する制限酵素部位のライゲーションによる残基である。

40

【0256】

塩基対4960～5112は、ニワトリのオボアルブミンシグナル配列 (Gen Bank受託番号J00895 M24999、bp2996～3148) である。

【0257】

塩基対5113～5118は、ベクターを構築する際に使用する制限酵素部位のライゲーションによる残基である。

【0258】

塩基対5119～6011は、pDsRed1.1 (Clontech) 由来のポリA配列を含むDsRedレポーターコード配列であり、pDsRed1.1のbp100～992に相当する。

50

【0259】

塩基対6012～6017は、ベクターを構築する際に使用する制限酵素部位のライゲーションによる残基である。

【0260】

塩基対6018～6056は、ZeroBlunt Topoクローニングベクター(Invitrogen)のマルチクローニングサイトの一部であり、ZeroBluntのbp337～377に相当する。

【0261】

塩基対6057～6062は、ベクターを構築する際に使用する制限酵素部位のライゲーションによる残基である。

10

【0262】

塩基対6063～6495は、pBluescript IIsk(−)由来のマルチクローニングサイトの一部であり、pBluescript IIsk(−)のbp667～235に相当する。

【0263】

塩基対6496～6500は、ベクターを構成する際に使用する制限酵素部位のライゲーションによる残基である。

【0264】

塩基対6501～6570は、トランスポゾンTn10により認識される右挿入配列の70bpである。

20

【0265】

塩基対6571～6612は、pNK2859由来の残部である非コードλDNAである。

【0266】

塩基対6613～7477は、pNK2859由来の残部である非コードDNAである。

【0267】

塩基対7478～9678は、pBluescript IIsk(−)ベースベクター(Stratagene, Inc.)由来であり、pBluescript IIsk(−)のbp761～2961に相当する。

30

【0268】

上述の非コードDNA配列はすべて、任意の他の非コードDNA配列(複数可)と置き換えることができることに留意すべきである。

【実施例4】

【0269】

トランスポゾンベースのベクターpTnMod(Oval/Red)ーウズラの調製配列番号4として以下に記載するベクターは、鳥のゲノムに、オボアルブミンプロモーターの制御下にレポーター遺伝子(DsRed)を挿入するように、かつオボアルブミンシグナル配列を含むように設計した。pTnMod(Oval/Red)ーウズラと称される配列番号4のベクターが構築され、配列の選択部分を再配列決定により確認した。

40

【0270】

配列番号4であるpTnMod(Oval/Red)ーウズラは、以下の成分を含む：

【0271】

塩基対1～130は、pBluescript IIsk(−)(Stratagene)由来のF1(−)の残部であり、pBluescript IIsk(−)のbp1～130に相当する。

【0272】

塩基対131～132は、ベクターを構築する際に使用する制限酵素部位のライゲーションによる残基である。

【0273】

50

塩基対133～1777は、ベクターpGWiz (Gene Therapy Systems)から取り出したCMVプロモーター／エンハンサーであり、pGWizのbp229～1873に相当する。

【0274】

塩基対1778～1779は、ベクターを構成する際に使用する制限酵素部位のライゲーションによる残基である。

【0275】

塩基対1780～2987は、上述のコドン最適化することにより、Tn10 (GenBank受託番号J01829) から改変させたトランスポザーゼに関するコード配列である。

【0276】

塩基対2988～2993は、2個の改変終止コドンである。塩基対2994は、ベクターを構成する際に使用する制限酵素部位のライゲーションによる残基である。

【0277】

塩基対2995～3410は、pGWizベクター (Gene Therapy Systems)から取り出した合成ポリA配列であり、pGWizのbp1922～2337に相当する。

【0278】

塩基対3415～3718は、ベクターpNK2859由来の残部である非コードDNAである。

【0279】

塩基対3719～3761は、pNK2859由来の残部である非コードλDNAである。

【0280】

塩基対3762～3831は、トランスポゾンTn10により認識される左挿入配列の70bpである。

【0281】

塩基対3832～3837は、ベクターを構成する際に使用する制限酵素部位のライゲーションによる残基である。

【0282】

塩基対3838～4044は、pBluescript IIsk(−)由来のマルチクローニングサイトの一部であり、pBluescript IIsk(−)のbp924～718に相当する。

【0283】

塩基対4045～4049は、ベクターを構成する際に使用する制限酵素部位のライゲーションによる残基である。

【0284】

塩基対4050～4934は、ニホンウズラのオボアルブミンプロモーター (SDRE、すなわちステロイド依存性応答要素を含む) である。ニホンウズラのオボアルブミンプロモーターは、ニワトリのオボアルブミンプロモーター (GenBank受託番号J00895 M24999、bp431～1332) に対するその高度の相同性により単離された。

ニワトリの配列と比較した場合、幾つかの欠失がウズラ配列では観察された。

【0285】

塩基対4935～4942は、ベクターを構築する際に使用する制限酵素部位のライゲーションによる残基である。

【0286】

塩基対4943～5052は、ニホンウズラのオボアルブミンシグナル配列である。ウズラのシグナル配列は、ニワトリのシグナル配列 (GenBank受託番号J00895 M24999、塩基対2996～3148) に対するその高度な相同性により単離された。ニワトリの配列と比較した場合、幾つかの欠失がウズラ配列では観察された。

【0287】

塩基対5093～5098は、ベクターを構築する際に使用する制限酵素部位のライゲ

10

20

30

40

50

ーションによる残基である。

【0288】

塩基対5099～5991は、pDsRed1.1(Clontech)由来のポリA配列を含むDsRedレポーターコード配列であり、pDsRed1.1のbp100～992に相当する。

【0289】

塩基対5992～5997は、ベクターを構築する際に使用する制限酵素部位のライゲーションによる残基である。

【0290】

塩基対5998～6036は、ZeroBlunt Topoクローニングベクター(Invitrogen)のマルチクローニングサイトの一部であり、ZeroBluntの塩基対337～377に相当する。

【0291】

塩基対6037～6042は、ベクターを構築する際に使用する制限酵素部位のライゲーションによる残基である。

【0292】

塩基対6043～6475は、pBluescriptII sk(−)由来のマルチクローニングサイトの一部であり、pBluescriptII sk(−)のbp667～235に相当する。

【0293】

塩基対6476～6480は、ベクターを構成する際に使用する制限酵素部位のライゲーションによる残基である。

【0294】

塩基対6481～6550は、トランスポゾンTn10により認識される右挿入配列の70bpである。

【0295】

塩基対6551～6592は、pNK2859由来の残部である非コードλDNAである。

【0296】

塩基対6593～7457は、pNK2859由来の残部である非コードDNAである。

【0297】

塩基対7458～9658は、pBluescriptII sk(−)ベースベクター(Stratagene, Inc.)由来であり、pBluescriptII sk(−)の塩基対761～2961に相当する。

【0298】

上述の非コードDNA配列はすべて、任意の他の非コードDNA配列(複数可)と置き換えることができることに留意すべきである。

【実施例5】

【0299】

胚注入によるpTnMod(Oval/Red)ーウズラを用いたX期のニホンウズラの卵のトランスフェクション

トランスジェニックニホンウズラを、X期の胚をトランスフェクトすることにより産生し、胚トランスフェクションにより送達される導入遺伝子の遺伝力を確立した。より具体的には、雌の卵を、午前中に収集し、注入用に十分数が収集されるまで、15℃で置いておいたが、7日より長くは保持しなかった。X期の胚(卵)を、2つの処理群のどちらかに割り当てた。処理前に、卵それぞれを、横にして室温で約12時間インキュベートして、胚を「一番上の真ん中」(TDC)に移動させた。卵それぞれを、下にある卵殻膜を浸透することなく卵殻に1mmの孔をあける(直接胚の上に)ことによりトランスフェクトした。28ゲージの針をはめた0.5mlシリンジを用いて、50μl容積中のトランス

10

20

30

40

50

フェクト用試薬、すなわちSUPERFECT（登録商標）に複合体形成させたDNAを送達した。吸着吸盤を用いて、孔を封入し、処理の識別用のラベルを付した。卵すべてをトランスフェクトした後、吸着盤を上向きにしてそれらを孵化用の孵卵器にセットした。

【0300】

孵化させた鳥はすべて、一週齢で採血して、血液細胞からDNAを抽出し、陽性対照としての28sプライマー、およびDsRedに特異的なプライマーを用いて、PCRを行った。陰性であった任意の鳥は終結させた一方で、陽性の鳥は、導入遺伝子の維持を確定するためにモニタリングした。首尾一貫して陽性である鳥を、成熟期まで維持して、繁殖させた。陽性の雄および雌鳥を交配させた。交配させた雌ニワトリの卵を孵化させて、得られたニワトリ（G1世代）を、それらがトランスジェニックであるかどうかを決定するために評価した。この交配から得られたG1すべてを採血して、上述のようにPCRを行った。

10

【0301】

卵注入：2つの処理群および1つの対照群を、この実験に使用した。スーパーコイル形態（処理1）および線状形態（処理2）のベクターpTnMod（Oval/Red）を使用して、1つの処理について15個の卵をトランスフェクトした。この実験用に線状DNAを得るために、pTnMod（Oval/Red）をNgomI Vで消化して、カラム精製して、TE緩衝液中に再懸濁させた。

【0302】

卵それぞれに、総注射容積50 μ l中の1：3の比でSUPERFECT（登録商標）と複合体形成させたDNA 0.75 μ gを注射した。ハンス平衡塩類溶液（HBSS）を用いて、容積を50 μ lにした。DNA Superfect混合物は、注射前に10分間室温でインキュベートさせなくてはならず（複合体形成のため）、また初期の混合後の40分以内に使用しなくてはならない。卵は、注入後に上述のように孵化させた。

20

【0303】

結果：スーパーコイル型注射群では、2羽の雌および1羽の雄が、DsRedコード配列に特異的なプライマーを用いて、PCR陽性と同定された。これらの鳥を上述のように交配させた。G1ニワトリから血液を採取して、PCRを行った。結果により、導入遺伝子がこれらの鳥の生殖体に組み込まれていることが示された。遺伝子が存在しないか、または完全なトランスジェニック鳥の繁殖群を創始するのに十分なトランスジェニックG1

30

【実施例6】

【0304】

pTnMod（CMV/Red）（配列番号2）によるニワトリの精巣内注射

種々の週齢（4週、6週、8週、10週、12週および14週）の未熟鳥を、麻酔下に置いて、構築物pTnMod（CMV/Red）を用いて精巣内に注射した。精製DNAベクター1～5 μ gを含有する生理食塩水を、1：6（wt：vol）の比でSUPERFECT（登録商標）トランスフェクト用試薬（Qiagen, Valencia, CA）と混合した。生理食塩水の量は、鳥の週齢および大きさに応じて、精巣それぞれに注射する総容積が150～200 μ lとなるように調節した。4週齢および6週齢のニワトリに関しては、各50 μ lの3つの用量に分けて、150 μ l中のDNA 1 μ gを精巣それぞれに注射した。より高週齢の鳥に関しては、精巣に対してDNA 3 μ g（8週齢の鳥に関して）またはDNA 5 μ g（それより高週齢の鳥に関して）のいずれかを含有する総容積200 μ lを注射した。まず、一方の精巣を、注射前に外科的に露出させた。注射後に、切開を縫合して、この順序をもう一方の精巣に繰り返した。

40

【0305】

手術後6～9ヶ月目に、週に一度の精子試料を、注射した鳥それぞれ、および対照鳥から採取した。精子試料それぞれを、注射した遺伝子の取り込みおよび発現に関して評価し

50

た。試料は、収集後1週間以内に精子全体に関してPCRで評価した。

【0306】

4週齢、6週齢、8週齢、10週齢、12週齢および14週齢の5～26羽の群のおよそ100羽の雄白色レグホーンニワトリを使用した。というのも、精巣が最も「受容性が高い」である可能性が高いと予測される週齢範囲であるためである。この週齢範囲では、血液／精巣関門がまだ形成されておらず、他の細胞型、例えば精子細胞等の数と比較して、比較的多数の精原細胞が存在する。J. Kumaran et al., 1949. Poultry Sci., vol. 29, pp. 511-520を参照されたい。同様に、E. Oakberg, 1956. Am. J. Anatomy, vol. 99, pp. 507-515、およびP. Kluin et al., 1984. Anat. Embryol., vol. 169, pp. 73-78も参照されたい。

10

【0307】

実験雄および対照雄は、一日齢で商業的供給源から入手し、使用するまで育雛器中で維持した。雄鳥は、それらが成熟期に近づくまで、個々の標準的なケージ中の温度管理スペース中に収容した。雄鳥には、随意、水および標準的な商業的飼料を与えた。雄鳥は、初期には23:1時間の明暗サイクルで保持し、およそ週に一度の間隔で15:8時間の明暗サイクルにまで程度を落とした。というのも、このレジメンは、成熟期および繁殖力を最適化すると報告されている。

【0308】

外科的およびDNA注射手順

適切な週齢で、個々の雄の群を一晩空腹にさせた後、熟達した動物外科医によりDNAの直接的精巣内注射による導入遺伝子送達を施した。雄それぞれを、簡素化したガスマシーンによりイソフルランで麻酔した。

20

【0309】

各種装置および麻酔マシンは、イソフルラン（および他のガス性麻酔薬）を鳥に投与することに関してこれまでに記載されている。Alsage et al., Poultry Sci., 50: 1876-1878 (1971)、Greenlees et al., Am. J. Vet. Res., vol. 51, pp. 757-758(1990)を参照されたい。しかしながら、これらの従来技法は、幾分扱いにくく、実行するには複雑である。従来技術の不足点のために、イソフルラン（または他のガス性）麻酔を投与するための新規かつかなり簡潔なシステム、すなわち本発明者等がすべての週齢のニワトリで十分に作動することを見出したシステムを開発した。エーテルをマウスに投与するためここ数十年間使用されているシステムに類似して、標準的なノーズコーンを、ニワトリの頭部上にのせた。直径およそ3.5cmおよび長さ12cmのプラスチックチューブに綿を充填して、そこに、イソフルラン(Abbott Laboratories, Chicago)およそ2mLを注いだ。ニワトリの頭部を、シリンダーに部分的にのせて、服用過多なしで、適正な水準の麻酔を維持することが必要とされるのに応じて、手術全体にわたって断続的に適所に保持した。

30

【0310】

麻酔した鳥それぞれを、精巣領域への接近が可能となるようにコードで羽と足を引っ張りつつ、動物ボード上に横にして配置させた。その領域を0.5%クロルヘキシジンでふきとり、精巣上の皮膚において2cmの側背切開を行った（去勢に一般的に使用される方法に類似）。小さな動物レトラクタを用いて、最後の2つの肋骨を広げて、精巣を露出させた。続いて、DNA溶液を、製造業者のプロトコルに従って、およそ1:6wt/vol比で、最終濃度0.01~0.05μg/μlとなるようにSUPERFECT（登録商標）(Qiagen)と混合した。これにより、精巣それぞれに注射される総DNA1~5μg（150~200μlの容量中）が得られ、3つの注射部位：精巣のそれぞれの末端に1つつおよび中央に1つに展開した。

40

【0311】

注射装置は、50、100または200μlのシリンジに取り付けた標準的な25ゲージの1/2インチ（1.27cm）の皮下針であった。針先のおよそ5mmを90度の角度で曲げて、精巣への挿入を容易とした。DNA-SUPERFECT（登録商標）溶液

50

のおよそ50～70 μ lを、精巣1つ当たり3つの部位それぞれに注射した。複数回の注射は、精巣全体にわたってDNAを満たすように算出し、その概念は、実現可能な限り多くDNAと精原細胞との間の接触を促進することである。本発明者等は、本発明者等の手順により、精原細胞1個当たり約100,000個のDNA分子の注射がもたらされると推定した。これらの試験で使用する構築物は、配列番号2に示されるようなdsRed遺伝子に操作可能に連結された非常に強力な構成改变CMVプロモーターであった。

【0312】

注射後に、4～0の吸収性縫合糸を用いて2層で切開を閉じ、続いて、対側性の精巣を同様に露出および注射した。手術後に、鳥それぞれをそのケージに戻して、回復させた。トランスフェクション試薬のみを含有する注射による偽手術を施した4羽の鳥（16～20週齢）とともに、実験レジメンで、成功の全体的な可能性を高めるために113羽の雄を最終的に使用した。

10

【0313】

鳥の評価

したがって、総計113羽の白色レグホーンニワトリに、様々な週齢の5～26羽の群でDNAベクターを注射した。14羽の鳥は4週で、23羽の鳥は6週で、26羽の鳥は8週で、23羽の鳥は10週で、5羽の鳥は12週で、および22羽の鳥は14週で形質転換した。16羽の鳥が、サンプリングする前に死亡し、そこで現在までに97羽の雄ニワトリと4羽の対照をサンプリングした。鳥は、(a)精子中での潜在的な形質転換、および(b)首尾よい精巣トランスフェクションに関して、18～24週齢で評価した。精子試料は、標準的な技法を用いて、手による操作で各雄ニワトリから得られた。精子を洗浄し、それらのDNAを、G. Mann et al., 1993. J. Reprod. Fert., 99:505-12の技法に従って抽出した。続いて、分析するまで試料を凍結させた。評価は、PCR分析により行われ、精子への、あるいは精巣細胞のいずれかへのDNA組み込みを検出した。さらに、選択した精巣を、精子サンプリング期間の最後に収集した。

20

【0314】

試験した97羽の鳥のうち、少なくとも22羽が陽性である見込みがある結果を示した。陽性の結果は、試験しなかった4週を除くすべての形質転換週齢で観測された。少なくとも2羽の鳥が、初期の注射の4ヶ月後に実施した精子のPCRにより陽性であると確認された。しかしながら、概念実験のこれらの初期の実証で使用するDsRed遺伝子産物が毒性であると考えられるため、これらの結果は多くの場合で一過性であった。それにもかかわらず、陽性PCRの結果は推測によると、導入遺伝子が精原細胞（思春期前）に組み込まれ、それがトランスジェニック精子中で保有されることを示した。続いて、かかる精子は、遺伝子を次の世代へと伝達することができ、真の生殖系列トランスジェニック「創始者」鳥の産生をもたらす。

30

【0315】

DNAが精子に組み込まれ、かつ混入しているベクターが他の供給源から検出されないことをさらに確認するために、実験鳥の精子、ならびに陽性および陰性対照におけるPCRにより、実験鳥の精子がトランスポザーゼをコードするDNAを欠如していることを確認した。好ましいトランスポゾンベースのベクターの設計は、トランスポザーゼをコードする配列がベクター中に含有されるが、形質転換された染色体に組み込まれないようにすることである。したがって、トランスポザーゼ遺伝子の欠如と連動させた外因性コード配列の存在は、外因性コード配列、すなわち導入遺伝子の組み込みに関する強力な証拠である。

40

【0316】

陽性PCRの結果が処理鳥の精子から得られたため、これらの結果により、概念の実証が示された。これらの予備結果の解釈は、実験で使用する改変CMVプロモーターがおそらくあまりに「激しい(hot)」という事実により、より困難となっていた。DsRed産物は、細胞から分泌されないため、産物は、毒性であるレベルにまで細胞内で構築され、頻繁に細胞を死滅させた。当然のことながら、この結果もさらに、形質転換が成功した

50

ことを意味する。導入遺伝子は、他の場合では細胞を死滅させることはできなかった。

【0317】

D s R e d 遺伝子の産物の毒性に関する問題を解決するために、導入遺伝子が卵白で発現するように、オポアルブミンプロモーターに操作可能に連結された種々のレポーター遺伝子を用いて実験を行った。これらの実験を以下の実施例12～15に提供する。

【実施例7】

【0318】

精巣注射によるベクター p T n M o d (O v a l / R e d) -ウズラ (配列番号4) を用いた雄白色レグホーンニワトリのトランスフェクション

レグホーンニワトリで行ったさらなる実験では、8、10、12または14週齢で精巣内注射したニワトリは、注射の6～8ヶ月後に、平均しておよそ40%の陽性精子を有することが実証された。他の実験では、首尾よいトランスフェクションが、13週齢で注射したニワトリで達成された。

【0319】

およそ8、10、12または14週齢の49羽の白色レグホーン雄ニワトリを入手して収容した。鳥を識別し、羽にバンドをつけ、処理群に割り当てた。適切な場合 (精巣の大きさおよび血管新生に基づいて)、一方の精巣を去勢して、全DNA注射容積を、残りの精巣に送達した。32羽の雄が、1:3の比のDNA対S U P E R F E C T (商標) で、DNA 5 μ g / 精巣のDNA注射を受けた。残りの鳥は対照として使用した。注射後、鳥すべてを少なくとも5羽の雌と交配させて、成熟期および卵生が始まるまで観測した。ピークの卵産生前 (雌ニワトリに関してはおよそ24週齢) に収集した卵すべてをインキュベートして、明かりに透かして胚の存在を確定した。同定した任意の胚を孵卵器で孵化させて、DNAを抽出して、P C Rを行い、導入遺伝子の存在を確定した。

【0320】

p T n M o d (O v a l / R e d) -ウズラ構築物に関して陽性である雄ニワトリを保持して、F1子孫を産生させた (ピークの産生時に卵を収集)。この孵卵器からの子孫を採血して、血液からDNAを抽出して、D s R e d 遺伝子に特異的なプライマーを用いてP C Rを行った。子孫の77%がトランスジェニックであることが確定された。

【実施例8】

【0321】

精巣注射によるベクター p T n M o d (O v a l / R e d) -ウズラ (配列番号4) を用いた成熟雄ニホンウズラのトランスフェクション

12羽の性的に成熟した雄 (およそ13週齢にて) に、ニワトリに関して上述したように、精巣注射のために手術を施した。21～28日齢にて、鳥を識別して、足にバンドをつけ、上くちばしの先端を取り除き、性別に基づいて分離した。注射には、S U P E R F E C T (商標) に関して濃度1:3または1:10で、あるいはM i r r u s の場合では1:1の比で、ベクター5 μ g / 精巣が含まれていた。研究は、1:3のDNA:S U P E R F E C T (商標) 群に5羽の雄、1:10のDNA:S U P E R F E C T (登録商標) 群に3羽の雄、および1:1のM i r r u s 群に4羽の雄の3処理群から構成された。手術はすべて、一日で行われた。

【0322】

19日間、鳥を保持することにより、任意の組み込まれていないDNAを精巣から清浄化した後、雌と交配させた。15週齢で、2羽の週齢を合わせた雌を、処理雄それぞれとともに収容した。トランスフェクトされたDNAの存在は、産卵の第二週目中に受精卵中で確定された。陽性と同定されるトランスジェニック卵を産生する親から収集される続く卵を収集して、孵卵器へ取るまで保管した。

【0323】

3ヶ月齢で注射したウズラの精子で実施したP C Rにより、ウズラの精子へのD s R e d 導入遺伝子の首尾よい組み込みが示された。

【実施例9】

10

20

30

40

50

【0324】

精巢注射によるベクター pTnMod (Oval/Red) - ウズラ (配列番号4) を用いた未熟雄ニホンウズラのトランスフェクション

およそ450羽のウズラの卵をセットして、孵化させた。21～28日齢にて、鳥を識別して、羽にバンドをつけ、上くちばしの先端を取り除き、性別に基づいて分離した。4週齢で、65羽の雄鳥に、上述のように手術および精巢注射を施した。注射には、様々な濃度(0、1/3、1/5、および1/10)の3つの異なるトランスフェクション試薬: 1) SUPERFECT (登録商標)、2) Mirus/Panvera、および3) Dospere で、対照およびベクター 2 μg/精巢が含まれていた。研究は、1群当たり5羽の雄を有する13処理群から構成された。1日当たり1つのトランスフェクション試薬を投与した。 10

【0325】

7週齢で、2羽の週齢を合わせた雌を、処理雄それぞれとともに収容した。トランスフェクトされたDNAの存在は、産卵の第二週目中に受精卵中で確定された。陽性と同定されるトランスジェニック卵を産生する親から収集される続く卵を収集して、孵卵器へ取るまで保管した。4週齢および5週齢で注射したウズラの精子で実施したPCRにより、ウズラの精子へのDsRed導入遺伝子の首尾よい組み込みが示された。

【実施例10】

【0326】

トランスポゾンベースのベクター pTnMod (Oval/ENT TAG/p146 /PA) - ニワトリの調製 20

配列番号29として以下に記載するベクターは、鳥のゲノムに、ニワトリのオボアルブミンプロモーターの制御下にp146遺伝子を、およびオボアルブミンシグナル配列を含むオボアルブミン遺伝子を挿入するように設計した。

【0327】

塩基対1～130は、pBluescript IIsk(-) (Stratagene)由来のF1(-)の残部であり、pBluescript IIsk(-)の塩基対1～130に相当する。

【0328】

塩基対133～1777は、ベクター pGwiz (Gene Therapy Systems)から取り出したCMVプロモーター/エンハンサーであり、pGwizの塩基対229～1873に相当する。 30

【0329】

塩基対1780～2987は、Tn10 (GenBank受託番号J01829) から改変させたトランスポザーゼである。

【0330】

塩基対2988～2993は、1個の改変終止コドンである。

【0331】

塩基対2995～3410は、pGwiz (Gene Therapy Systems)由来の合成ポリAであり、pGwizの塩基対1922～2337に相当する。 40

【0332】

塩基対3415～3718は、ベクター pNK2859由来の残部である非コードDNAである。

【0333】

塩基対3719～3761は、pNK2859由来の残部であるλDNAである。

【0334】

塩基対3762～3831は、トランスポゾンTn10により認識される左挿入配列 (IS10) の70塩基対である。

【0335】

塩基対3838～4044は、pBluescript IIsk(-)由来のマルチ 50

クローニングサイトであり、pBluescript I I s k (-) の塩基対 9 2 4 ~ 7 1 8 に相当する。

【0336】

塩基対 4 0 5 0 ~ 4 9 5 1 は、GenBank受託番号 J 0 0 8 9 5 M 2 4 9 9 9 におけるニワトリのオボアルブミンプロモーターの塩基対 4 3 1 ~ 1 3 3 2 に相当するニワトリのオボアルブミンプロモーター (S D R E を含む) である。

【0337】

塩基対 4 9 5 8 ~ 6 1 1 5 は、GenBank受託番号 V 0 0 3 8 3 . 1 の塩基対 6 6 ~ 1 2 2 3 に相当するニワトリのオボアルブミンシグナル配列およびオボアルブミン遺伝子 (終止コドンは省かれている) である。

10

【0338】

塩基対 6 1 2 2 ~ 6 2 7 1 は、H I V I 由来の g p 4 1 ヘアピンループ、エンテロキナーゼ切断部位およびスパーサー (合成) を含有する T A G 配列である。

【0339】

塩基対 6 2 7 2 ~ 6 3 1 6 は、2 個の付加終止コドンを有する p 1 4 6 配列 (合成) である。

【0340】

塩基対 6 3 2 4 ~ 6 6 7 6 は、p G W i z の塩基対 1 9 2 0 ~ 2 2 7 2 に相当する p G W i z (Gene Therapy Systems) 由来の合成ポリアデニル化配列である。

【0341】

塩基対 6 6 8 2 ~ 7 1 1 4 は、pBluescript I I s k (-) 由来のマルチクローニングサイトであり、pBluescript I I s k (-) の塩基対 6 6 7 ~ 2 3 5 に相当する。

20

【0342】

塩基対 7 1 2 0 ~ 7 1 8 9 は、トランスポゾン T n 1 0 により認識される右挿入配列 (I S 1 0) の 7 0 塩基対である。

【0343】

塩基対 7 1 9 0 ~ 7 2 3 1 は、p N K 2 8 5 9 由来の残部である λ D N A である。

【0344】

塩基対 7 2 3 2 ~ 8 0 9 6 は、p N K 2 8 5 9 由来の残部である非コード D N A である。

30

【0345】

塩基対 8 0 9 7 ~ 1 0 2 9 7 は、pBluescript I I s k (-) ベースベクター (Stratagene, Inc.) 由来であり、pBluescript I I s k (-) の塩基対 7 6 1 ~ 2 9 6 1 に相当する。

【0346】

上述の非コード D N A 配列はすべて、任意の他の非コード D N A 配列 (複数可) と置き換えることができることに留意すべきである。上述の構築物中でのヌクレオチド配列の欠如は、制限部位の残物を表す。

【実施例 1 1】

40

【0347】

トランスポゾンベースのベクター p T n M o d (O v a l / E N T T A G / p 1 4 6 / P A) - ウズラの調製

配列番号 3 0 として以下に記載するベクターは、鳥のゲノムに、ウズラのオボアルブミンプロモーターの制御下に p 1 4 6 遺伝子を、およびオボアルブミンシグナル配列を含むオボアルブミン遺伝子を挿入するように設計した。

【0348】

塩基対 1 ~ 1 3 0 は、pBluescript I I s k (-) (Stratagene) 由来の F 1 (-) の残部であり、pBluescript I I s k (-) の塩基対 1 ~ 1 3 0 に相当する。

50

【0349】

塩基対133～1777は、ベクターpGWiz (Gene Therapy Systems)から取り出したCMVプロモーター／エンハンサーであり、pGWizの塩基対229～1873に相当する。

【0350】

塩基対1780～2987は、Tn10 (GenBank受託番号J01829) から改変させたトランスポザーゼである。

【0351】

塩基対2988～2993は、1個の改変終止コドンである。

【0352】

塩基対2995～3410は、pGWiz (Gene Therapy Systems)由来の合成ポリAであり、pGWizの塩基対1922～2337に相当する。

【0353】

塩基対3415～3718は、ベクターpNK2859由来の残部である非コードDNAである。

【0354】

塩基対3719～3761は、pNK2859由来の残部であるλDNAである。

【0355】

塩基対3762～3831は、トランスポゾンTn10により認識される左挿入配列 (IS10) の70塩基対である。

【0356】

塩基対3838～4044は、pBlueScript IIsk (－) 由来のマルチクロニングサイトであり、pBluescript IIsk (－) の塩基対924～718に相当する。

【0357】

塩基対4050～4938は、ニホンウズラのオボアルブミンプロモーター (SDRE、すなわちステロイド依存性応答要素を含む) である。ニホンウズラのオボアルブミンプロモーターは、ニワトリのオボアルブミンプロモーター (GenBank受託番号J00895 M24999、塩基対431～1332) に対するその高度の相同性により単離された。

【0358】

b p4945～6092は、GenBank受託番号X53964. 1の塩基対54～1201に相当するウズラのオボアルブミンシグナル配列およびオボアルブミン遺伝子 (終止コドンは省かれている) である。

【0359】

塩基対6097～6246は、HIV I由来のgp41ヘアピンループ、エンテロキナーゼ切断部位およびスパーサー (合成) を含有するTAG配列である。

【0360】

塩基対6247～6291は、2個の付加終止コドンを有するp146配列 (合成) である。

【0361】

塩基対6299～6651は、pGWizの塩基対1920～2272に相当するpGWiz (Gene Therapy Systems)由来の合成ポリアデニル化配列である。

【0362】

塩基対6657～7089は、pBlueScript IIsk (－) 由来のマルチクロニングサイトであり、pBluescript IIsk (－) の塩基対667～235に相当する。

【0363】

塩基対7095～7164は、トランスポゾンTn10により認識される右挿入配列 (IS10) の70塩基対である。

10

20

30

40

50

【0364】

塩基対7165～7206は、pNK2859由来の残部であるλDNAである。

【0365】

塩基対7207～8071は、pNK2859由来の残部である非コードDNAである。

【0366】

塩基対8072～10272は、pBlueScriptII sk(−)ベースベクター(Stratagene, Inc.)であり、pBluescriptII sk(−)の塩基対761～2961に相当する。

【0367】

上述の非コードDNA配列はすべて、任意の他の非コードDNA配列(複数可)と置き換えることができることに留意すべきである。上述の構築物中でのヌクレオチド配列の欠如は、制限部位の残物を表す。

【実施例12】

【0368】

トランスポゾンベースのベクターpTnMod(Oval/ENT TAG/ProIns/PA)ーニワトリの調製

配列番号31として以下に記載するベクターは、鳥のゲノムに、ニワトリのオボアルブミンプロモーターの制御下にプロインスリン遺伝子を、およびオボアルブミンシグナル配列を含むオボアルブミン遺伝子を挿入するように設計した。

【0369】

塩基対1～130は、pBluescriptII sk(−)(Stratagene)由来のF1(−)の残部であり、pBluescriptII sk(−)の塩基対1～130に相当する。

【0370】

塩基対133～1777は、ベクターpG Wiz(Gene Therapy Systems)から取り出したCMVプロモーター／エンハンサーであり、pG Wizの塩基対229～1873に相当する。

【0371】

塩基対1780～2987は、Tn10(GenBank受託番号J01829)から改変させたトランスポザーゼである。

【0372】

塩基対2988～2993は、1個の改変終止コドンである。

【0373】

塩基対2995～3410は、pG Wiz(Gene Therapy Systems)由来の合成ポリAであり、pG Wizの塩基対1922～2337に相当する。

【0374】

塩基対3415～3718は、ベクターpNK2859由来の残部である非コードDNAである。

【0375】

塩基対3719～3761は、pNK2859由来の残部であるλDNAである。

【0376】

塩基対3762～3831は、トランスポゾンTn10により認識される左挿入配列(IS10)の70塩基対である。

【0377】

塩基対3838～4044は、pBlueScriptII sk(−)由来のマルチクロニングサイトであり、pBluescriptII sk(−)の塩基対924～718に相当する。

【0378】

塩基対4050～4951は、GenBank受託番号J00895 M24999における

10

20

30

40

50

ニワトリのオボアルブミンプロモーターの塩基対431～1332に相当するニワトリのオボアルブミンプロモーター（SDREを含む）である。

【0379】

塩基対4958～6115は、GenBank受託番号V00383.1の塩基対66～1223に相当するニワトリのオボアルブミンシグナル配列およびオボアルブミン遺伝子（終止コドンは省かれている）である。

【0380】

塩基対6122～6271は、HIV-1由来のgp41ヘアピンループ、エンテロキナーゼ切断部位およびスパーサー（合成）を含有するTAG配列である。

【0381】

塩基対6272～6531は、プロインスリン遺伝子である。

【0382】

塩基対6359～6891は、pGWizの塩基対1920～2272に相当するpGWiz (Gene Therapy Systems)由来の合成ポリアデニル化配列である。

【0383】

塩基対6897～7329は、pBlueScript IIsk(-)由来のマルチクローニングサイトであり、pBluescript IIsk(-)の塩基対667～235に相当する。

【0384】

塩基対7335～7404は、トランスポゾンTn10により認識される右挿入配列（IS10）の70塩基対である。

【0385】

塩基対7405～7446は、pNK2859由来の残部であるλDNAである。

【0386】

塩基対7447～8311は、pNK2859由来の残部である非コードDNAである。

【0387】

塩基対8312～10512は、pBlueScript IIsk(-)ベクター(Stratagene, Inc.)であり、pBluescript IIsk(-)の塩基対761～2961に相当する。

【0388】

上述の非コードDNA配列はすべて、任意の他の非コードDNA配列（複数可）と置き換えることができることに留意すべきである。上述の構築物中でのヌクレオチド配列の欠如は、制限部位の残物を表す。

【実施例13】

【0389】

トランスポゾンベースのベクターpTnMod (Oval/ENT TAG/ProIns/P A)ーウズラの調製

配列番号32として以下に記載するベクターは、鳥のゲノムに、ニワトリのオボアルブミンプロモーターの制御下にプロインスリン遺伝子を、およびオボアルブミンシグナル配列を含むオボアルブミン遺伝子を挿入するように設計した。

【0390】

塩基対1～130は、pBluescript IIsk(-) (Stratagene)由来のF1(-)の残部であり、pBluescript IIsk(-)の塩基対1～130に相当する。

【0391】

塩基対133～1777は、ベクターpGWiz (Gene Therapy Systems)から取り出したCMVプロモーター／エンハンサーであり、pGWizの塩基対229～1873に相当する。

【0392】

10

20

30

40

50

塩基対1780～2987は、Tn10 (GenBank受託番号J01829) から改変させたトランスポザーゼである。

【0393】

塩基対2988～2993は、1個の改変終止コドンである。

【0394】

塩基対2995～3410は、pGwiz (Gene Therapy Systems)由来の合成ポリAであり、pGwizの塩基対1922～2337に相当する。

【0395】

塩基対3415～3718は、ベクターpNK2859由来の残部である非コードDNAである。

10

【0396】

塩基対3719～3761は、pNK2859由来の残部であるλDNAである。

【0397】

塩基対3762～3831は、トランスポゾンTn10により認識される左挿入配列 (IS10) の70塩基対である。

【0398】

塩基対3838～4044は、pBlueScript IIsk (-) 由来のマルチクロニングサイトであり、pBluescript IIsk (-) の塩基対924～718に相当する。

【0399】

塩基対4050～4938は、ニホンウズラのオボアルブミンプロモーター (SDRE、すなわちステロイド依存性応答要素を含む) である。ニホンウズラのオボアルブミンプロモーターは、ニワトリのオボアルブミンプロモーター (GenBank受託番号J00895 M24999、塩基対431～1332) に対するその高度の相同性により単離された。ニワトリの配列と比較して、ウズラの配列では幾つかの欠矢が観察された。

20

【0400】

塩基対4945～6092は、GenBank受託番号X53964. 1の塩基対54～1201に相当するウズラのオボアルブミンシグナル配列およびオボアルブミン遺伝子 (終止コドンは省かれている) である。

【0401】

塩基対6093～6246は、HIV I由来のgp41ヘアピンループ、エンテロキナーゼ切断部位およびスパーサー (合成) を含有するTAG配列である。

30

【0402】

塩基対6247～6507は、プロインスリン遺伝子である。

【0403】

塩基対6514～6866は、pGwizの塩基対1920～2272に相当するpGwiz (Gene Therapy Systems)由来の合成ポリAデニル化配列である。

【0404】

塩基対6867～7303は、pBlueScript IIsk (-) 由来のマルチクロニングサイトであり、pBluescript IIsk (-) の塩基対667～235に相当する。

40

【0405】

塩基対7304～7379は、トランスポゾンTn10により認識される右挿入配列 (IS10) の70塩基対である。

【0406】

塩基対7380～7421は、pNK2859由来の残部であるλDNAである。

【0407】

塩基対7422～8286は、pNK2859由来の残部である非コードDNAである。

【0408】

50

塩基対8287～10487は、pBlueScript II sk (－) ベースベクター(Stratagene, Inc.)であり、pBluescript II sk (－) の塩基対761～2961に相当する。

【0409】

上述の非コードDNA配列はすべて、任意の他の非コードDNA配列（複数可）と置き換えることができることに留意すべきである。上述の構築物中でのヌクレオチド配列の欠如は、制限部位の残物を表す。

【実施例14】

【0410】

精巣注射によるプロインスリン遺伝子を含むするトランスポゾンベースのベクターを用いた未熟レグホーン雄ニワトリのトランスフェクション 10

要素Ovalプロモーター/Oval遺伝子/GP41エンテロキナーゼTAG/プロインスリン/ポリAを含むするベクター（配列番号31）およびCMVプロモーター/Oval遺伝子/GP41エンテロキナーゼTAG/プロインスリン/ポリAを含むするベクター（配列番号42）を、11週齢の白色レグホーン雄ニワトリの精巣にそれぞれ注射した。成熟期に達するまで、これらの鳥を標準的な条件下で保持した。

【0411】

成熟期の時点で、鳥それぞれを取り扱って、操作して、精子を獲得した。精子試料をハンクス平衡塩類溶液(HBSS)中に収集して、必要になるまで-20℃または4℃のいずれかで保管した。MoBio Ultra Clean DNA Bloodspin 20
キット(MoBio laboratories, Solana Beach CA)を用いて、精子からDNAを抽出した。精子50マイクロリットルをDNA抽出プロトコルで使用し、精製したゲノムDNAを水100μl中に溶出させた。各PCR反応では、entag-1(5')および合成ポリA-2(3')に固着させたプライマーとともにゲノムDNAおよそ0.5～0.75μgを使用して、685bp断片を増幅させた。9羽のうち5羽の鳥が、適切なベクター構築物の存在に関して陽性反応を与えた。続いて、これらの鳥を正常な雌と交配させた。

【0412】

精子におけるPCRで陽性の結果をもたらさない鳥は屠殺して、それらの精巣を取り出して、Qiagen DNeasy Tissueキットで組織片およそ25mgを用いて、DNAを抽出して、精製したDNAを水200μl中に溶出させて、上述のようにPCRを行った。これらの鳥のうち2羽が非常に強力な陽性PCR反応を与えた。 30

【実施例15】

【0413】

卵管注射によるプロインスリン遺伝子を含むするトランスポゾンベースのベクターを用いたニホンウズラのトランスフェクション

Ovalプロモーター/Oval遺伝子/GP41エンテロキナーゼTAG/プロインスリン/ポリA（配列番号31）またはCMVプロモーター/Oval遺伝子/GP41エンテロキナーゼTAG/プロインスリン/ポリA（配列番号42）のいずれかを含むするトランスポゾンベースのベクターを用いて、ニホンウズラにおいて2つの実験を行った。

【0414】

第1の実験では、Ovalプロモーター/Oval遺伝子/GP41エンテロキナーゼTAG/プロインスリン/ポリA含有構築物を、性的に成熟したウズラの卵管に注射した：3羽の雌ニワトリに、1：3のSuperfect比で5μgを与え、3羽の雌ニワトリに、1：3のSuperfect比で10μgを与えた。本願を記載した時点で、DNA10μgを与えた少なくとも1羽の鳥が、卵白中にヒトプロインスリンを産生していた（他の鳥は、依然試験している状態である）。この実験により、1) DNAは、少なくとも3ヶ月間安定であること、2) タンパク質レベルは、CMVプロモーターのような構成性プロモーターで観測される場合に匹敵する、および3) 性的に成熟した鳥に注射をして、細胞培養を必要とせずに結果を得ることができることが示される。 50

【0415】

第2の実験では、CMVプロモーター／Oval遺伝子／GP41エンテロキナーゼTAG／プロインスリン／ポリAを含有するトランスポゾンベースのベクターを、性的に未熟なニホンウズラの卵管に注射した。総計9羽に注射した。8羽の生き残りのうち、3羽が、6週間以上にわたって、卵の卵白中にヒトプロインスリンを産生した。GP41ペプチド配列は特有であり、正常な卵白タンパク質の一部として見出されないため、以下に詳述するELISAアッセイを展開して、融合ペプチド（Oval遺伝子／GP41エンテロキナーゼTAG／プロインスリン）中のGP41を検出した。すべてのELISAアッセイにおいて、同じ鳥が陽性の結果をもたらし、対照はすべて、予想通りに作動した。

【0416】

ELISA手順：個々の卵白試料を炭酸ナトリウム緩衝液（pH9.6）中に希釈して、96ウェルマイクロタイターELISAプレートの個々のウェルに、総容積0.1mlで添加した。続いて、これらのプレートを4℃で一晩コーティングさせた。ELISA展開の前に、プレートを室温にまで加温させた。コーティング溶液をデカントして、任意の過剰分をふき取ると、抗体の非特異的結合は、リン酸緩衝生理食塩水（PBS）、1%（w/v）BSAおよび0.05%（v/v）Tween20の溶液を添加して、それを最低45分間振とうさせながらインキュベートすることによりブロックされた。続いて、このブロッキング溶液をデカントして、新鮮なPBS／BSA／Tween20中に希釈した一次抗体（ヤギ抗GP41TAG）の溶液で置き換えた。一次抗体とともに2時間インキュベーションした後、自動プレート洗浄機で、各プレートをPBSおよび0.05% Tween20の溶液で洗浄して、未結合の抗体を除去した。次に、二次抗体であるウサギ抗ヤギアルカリホスファターゼ結合抗体をPBS／BSA／Tween20中に希釈して、1時間インキュベートさせた。続いて、プレートをPBS／Tween20による第2の洗浄に付した。アルカリホスファターゼ用のジエタノールアミン基質緩衝液中のp-ニトロフェニルリン酸の溶液を用いて抗原を検出し、30分および1時間で吸光度を測定した。

【実施例16】

【0417】

卵管内および卵巣内動脈注射の最適化

ニワトリまたはウズラの雌鳥の群における卵管細胞の全体的なトランスフェクション比率は、群内の卵管および卵巣の発達を同調させることにより高められる。卵管および卵巣の発達が、雌鳥群にわたって均一である場合、かつ卵管および卵巣の発達段階を決定または予測することができる場合、注射のタイミングは、最大数の細胞をトランスフェクトするように最適化される。したがって、卵管の発達を以下に記載するように同調させて、確実に大きくかつ均一な割合の卵管分泌細胞を所定の遺伝子でトランスフェクトする。

【0418】

Oka and Schimke(T. Oka and RT Schimke, J. Cell Biol., 41, 816 (1969)), Palmiter, Christensen and Schimke(J Biol. Chem. 245(4):833-845, 1970)に記載されるように、雌鳥をエストラジオールで処理して、卵管の成熟を刺激した。具体的には、成熟期の始まる前の1～14週齢の範囲の期間、安息香酸エストラジオール1mgの繰り返しの毎日の注射を実施する。卵管の発達を最大限にするのに十分な刺激期間の後、ホルモン処理を撤収して、それにより卵管分泌細胞の大きさにおいて後退を引き起こすが、細胞数の後退は引き起こさない。ホルモン撤収後の最適な時間で、処理雌鳥の卵管にトランスポゾンベースのベクターを注射した。トランスポゾンベースのベクターが卵管分泌細胞へ取り込まれる最適化した時間後に、雌鳥をさらなるエストロゲン刺激に付す。エストロゲンによる再刺激により、トランスポゾンベースのベクターのトランスポゾンメカニズムが活性化され、宿主ゲノムへの所定の遺伝子の組み込みを引き起こす。続いて、エストロゲン刺激を撤収して、雌鳥に正常な性的な発達を続けさせる。オボアルブミンプロモーターのような発生調節性プロモーターを使用する場合、トランスポゾンベースのベクターの発現は、成熟期の時点で卵管にて開始する。この時間枠中での卵巣内動脈注射は、生殖系列トラン

10

20

30

40

50

スフェクションおよび考え得る卵管発現をもたらすための卵胞の高くかつ均一なトランスフェクション効率を可能にする。

【0419】

同様に、他の手段を用いて、卵管および卵巣の発達または後退を同調させて、高くかつ均一なトランスフェクション効率を可能にする。照明および／または飼育レジメンの代替法は、例えば、雌鳥の「羽毛を抜け変わらせて」、その間に卵管および卵巣が後退する。羽毛の抜け変わりをを用いて、雌鳥をトランスフェクションに関して同調させて、他のホルモン方法と併用して、卵管および卵巣の後退および／または発達を制御してもよい。

【実施例17】

【0420】

抗TAGカラムクロマトグラフィを用いたヒトプロインスリンの単離

HiTrap NHS活性化1mLカラム(Amersham)に、gp-41ヘアピンループの形成を安定化するgp-41の天然ジスルフィド結合を含有するgp-41エピトープを含有した30アミノ酸ペプチドを負荷した。30アミノ酸gp41ペプチドは、配列番号23として提供される。ペプチドおよそ10mgを、カップリング緩衝液(0.2M NaHCO₃、0.5M NaCl、pH8.3)中に溶解して、0.5mL/分で室温にて2時間カラム上にリガンドを循環させた。続いて、過剰の活性基を、6倍カラム容積の0.5Mエタノールアミン、0.5M NaCl、pH8.3を用いて不活性化して、カラムを6倍カラム容積の酢酸緩衝液(0.1M 酢酸塩、0.5M NaCl、pH4.0)およびエタノールアミン(上述)で交互に洗浄した。1×PBSを用いて、カラムを中和した。続いて、アフィニティ精製で使用するべき緩衝液:75mM トリス、pH8.0および溶出緩衝液、100mMグリシン-HCl、0.5M NaCl、pH2.7でカラムを洗浄した。最終的に、75mMトリス緩衝液、pH8.0中でカラムを平衡化させた。

【0421】

gp-41に対する抗体を、上述のgp-41ペプチドによる接種によりヤギにおいて産生させた。より具体的には、ヤギに、gp-41ペプチドのブースター投与を前提として接種した後、採血した。遠心分離により血清を収集した。ヤギ血清およそ30mLを0.45μMへ濾過して、0.5mL/分の速度でTAGカラム上を通した。280nmでの吸光度がベースラインに達するまで、カラムを75mMトリス、pH8.0で洗浄した。3倍カラム容積(3mL)の溶出緩衝液(100mM グリシン、0.5M NaCl、pH2.7)を、続いて75mMトリス緩衝液、pH8.0を、すべて0.5mL/分の速度で適用した。1ミリリットル分画を収集した。分画を1Mトリス200μL(pH9.0)に収集して、できる限り迅速に酸性分画を中和した。溶出緩衝液の適用と同時に、大きなピークがカラムから溶出した。分画をプールした。SDS-PAGEによる分析により、IgGの重鎖および軽鎖構造を維持して、還元条件下で2つの断片に分離する高分子量種が示された。

【0422】

プールした抗体分画を用いて、順次、連結させた2つの1mL HiTrap NHS活性化カラムを負荷した。TAGカラムを負荷するのに使用したのと同じ様式で、カップリングを行った。

【0423】

卵白からのオボアルブミン-TAG-プロインスリンの単離

CMV-オボアルブミン-TAG-プロインスリン構築物の卵管内注射により処理したウズラおよびニワトリからの卵白をプールした。陰圧濾過を用いて連続的により細かい孔径へ(最終的には0.22μm孔径を用いて)尿囊液を付すことにより、粘度を下げた。プロセスにより、卵白は、およそ1:16に希釈された。清浄化した試料を、抗TAGカラムにのせて、抗TAG抗体の精製に関して上述するのと同じ様式で溶出させた。溶出緩衝液の適用と同時に伴う280nmでの吸光度のピークは、タンパク質が抗TAGカラムから特異的に溶出されたことを示した。溶出ピークを含有する分画を分析にプールした。

【0424】

抗T A Gアフィニティカラムからプールした分画を、S D S－P A G Eおよびウェスタンブロット分析で特性化した。プールした分画のS D S－P A G Eにより、トランスジェニックタンパク質の予測分子量と一致する、対照卵白液には存在しない60 k D a l分子量バンドが明らかとなった。幾つかの混入バンドが観測されたが、60 k D a lの種は、他のタンパク質と比較して非常に濃縮されていた。分取量のプールした分画を室温で一晩、プロテアーゼであるエンテロキナーゼで切断した。切断生成物のS D S－P A G E分析により、市販のヒトプロインスリン陽性対照と同時に移動する、未切断物質中には存在しないバンドが明らかとなった。ウェスタンブロット分析により、非還元条件（これは、ジスルフィド結合を保持することにより、g p－41のヘアピンエピトープを保存する）下

10

【実施例18】

【0425】

モノクローナル抗体の発現用のトランスポゾンベースの導入遺伝子の構築

トランスポゾンベースのトランスジェニック方法論を用いたモノクローナル抗体の産生は、各種方法で達成される。

【0426】

1) 2つのベクター：モノクローナル抗体の軽鎖をコードする第1のベクターおよび重鎖をコードする第2のベクターを構築する。続いて、これらのベクターを、2つの方法の少なくとも一方により標的動物のゲノムに組み込む：a) 両方のベクターによる単一動物の直接的トランスフェクション（同時に、あるいは別個の事象として）、またはb) 種の雄および雌がベクターの一方を生殖系列に保有し、続いてそれらを交配させて、それぞれのコピーを受け継ぐ子孫を産生すること。

20

【0427】

2) 軽鎖および重鎖は、インスレーターによりそれぞれ分離して、単一D N A構築物上に含まれ、同じ（または異なる）プロモーターにより、あるいは内部リボソーム侵入部位のような両方の導入遺伝子の別個の転写を可能にする要素の含入により両方の導入遺伝子の単一プロモーター支配の発現を用いることにより、発現が支配される。

30

【0428】

以下の実施例は、単一構築物上にモノクローナル軽鎖および重鎖に関するコード領域の両方を含有するトランスポゾンベースのD N A構築物の産生について記載する。ベクターp T n M o dを始めとして、重鎖および軽鎖に関するコード配列を、それぞれ適切なプロモーターおよびシグナル配列に先立って付加する。当業者に既知の方法を使用して、オボアルブミンプロモーターのおよそ1 K bの近位要素を、オボアルブミンまたは標的組織から分泌される幾つかの他のタンパク質のシグナル配列に連結させる。プロモーターおよびシグナル配列の2つのコピーをp T n M o dのマルチクローニングサイトに付加して、それら間にスペースおよび重要な制限部位を残して、モノクローナル抗体の軽鎖および重鎖のコード配列の続く付加を可能にする。当業者に既知の方法により、軽鎖および重鎖のコード配列を、適切な発現に関してインフレームで挿入させることが可能である。例えば、ヒトセミノプロテインに関して特異性を示すマウスモノクローナル抗体の軽鎖および重鎖のコード配列が近年開示されている（軽鎖および重鎖に関して、それぞれGenBank受託番号A Y 1 2 9 0 0 6およびA Y 1 2 9 3 0 4）。軽鎖c D N A配列は、配列番号34に提供されるのに対して、重鎖のc D N Aは、配列番号35に提供されるように報告されている。

40

【0429】

当業者は、標的組織および種内の単一細胞中に、モノクローナル抗体の重鎖および軽鎖の両方を産生することができる。改変細胞が正常な翻訳後改変能力を含有する場合、2つの鎖は、それらの天然な立体配置およびジスルフィド結合を形成し、かつグリコシル化の

50

基質となるであろう。続いて、分泌時に、モノクローナル抗体は、例えば、導入遺伝子が卵管の筒部で発現される場合、ニワトリの卵の卵白中に蓄積される。

【0430】

この実施例は、完全長マウスモノクローナル抗体の産生について詳述しているが、上記方法は、ハイブリッド抗体（例えば、ヒトとマウスの配列の組合せ；「ヒト化」モノクローナル抗体）、ならびにF a b、F c、F（a b）およびF v断片のような当業者に既知の有用な抗体断片を産生することがまったく可能であることにも留意すべきである。この方法は、望ましい場合に他のタンパク質に連結、改変または組み込まれる抗体の抗原認識配列（相補性決定領域）であると考えられる特異的領域を含有する分子を産生するのに使用することができる。

10

【実施例19】

【0431】

組織特異的インスリン遺伝子組み込みのためのトランスポゾンベースのベクターによるラットの処理

薬物ストレプトゾトシン(Zanosar; Upjohn, Kalamazoo, MI)をおよそ200mg/kgで投与することにより、ラットを糖尿病にする。ラットを採血して、標準的な手順に従って維持する。プロインスリン遺伝子を含有するトランスポゾンベースのベクター、適切なキャリア、および任意のトランスフェクション剤を、安定的な形質転換の目的でラットの肝下(singhepatic)（G6Pを使用する場合）動脈に注射する。ラットゲノムへのインスリン遺伝子の組み込みおよびインスリン発現レベルは、当該技術分野で既知の各種方法により確認される。生存動物または屠殺動物からの血液ならびに組織試料を試験する。PCR、サザンブロットおよびノーザンブロット、in-situハイブリッド形成ならびに関連核酸分析方法の組合せを用いて、ラットの様々な器官および組織におけるベクターに由来するプロインスリンDNAの組み込み、ならびに相当するmRNAの転写レベルを決定する。SDS-PAGEゲル、ウェスタンブロット分析、ラジオイムノアッセイ、およびELISA、ならびに当業者に既知の他の方法の組合せを用いて、インスリンの存在および産生される量を決定する。発現されるインスリンの初期量が満足でない場合に、あるいは発現レベルが次第に衰える場合に、ベクターのさらなるトランスフェクションを用いて、タンパク質発現を増加させる。ラットの生理学的状態をトランスフェクション後に綿密に検査して、遺伝子療法の陽性または任意の陰性の影響を登録する。遺伝子組み込みの安定性およびタンパク質発現をモニタリングするために、トランスフェクション後の長期間にわたって動物を検査する。

20

30

【実施例20】

【0432】

例示的なトランスポゾンベースのベクター

以下の実施例は、本発明の様々なトランスポゾンベースのベクター、ならびに本発明のトランスポゾンベースのベクターへの挿入用の幾つかの構築物の説明を提供する。これらの実施例は、いかなる場合でも限定するものと意味されない。トランスポゾンベースのベクターへの挿入用の構築物は、pTnMCSとラベルされたクローニングベクターに提供される。

40

【0433】

pTnMCS（ベースベクター）

b p 1 ~ 1 3 0 p B l u e s c r i p t I I s k (-) (Stratagene)由来のF1 (-)の残部(b p 1 ~ 1 3 0)

b p 1 3 3 ~ 1 7 7 7 ベクターp G W I Z (Gene Therapy Systems)から取り出したCMVプロモーター／エンハンサー(b p 2 2 9 ~ 1 8 7 3)

b p 1 7 8 3 ~ 2 9 9 1 T n 1 0 (GenBank受託番号J 0 1 8 2 9)由来のトランスポザーゼ(b p 1 0 8 ~ 1 3 1 6)

b p 2 9 9 2 ~ 3 3 4 4 ベクターp N K 2 8 5 9由来の非コードDNA

b p 3 3 4 5 ~ 3 3 8 7 p N K 2 8 5 9由来のλDNA

50

- b p 3 3 8 8 ~ 3 4 5 7 T n 1 0 から残された I S 1 0 の 7 0 b p
 b p 3 4 6 4 ~ 3 6 7 0 X m a I 部位までの p B l u e s c r i p t I I s k (-)
) 由来のマルチクローニングサイト (b p 9 2 4 ~ 7 1 8)
 b p 3 6 7 1 ~ 3 7 1 5 X m a I 部位から X h o I 部位までの p B l u e s c r i p t I I s k (-) 由来のマルチクローニングサイト。これらの塩基対は、 p T n M C S にクローニングする場合は通常損失される。(b p 7 1 7 ~ 6 7 3)
 b p 3 7 1 6 ~ 4 1 5 3 X h o I 部位からの p B l u e s c r i p t I I s k (-)
) 由来のマルチクローニングサイト (b p 6 7 2 ~ 2 3 5)
 b p 4 1 5 9 ~ 4 2 2 8 T n 1 0 から残された I S 1 0 の 7 0 b p
 b p 4 2 2 9 ~ 4 2 7 0 p N K 2 8 5 9 由来の λ D N A 10
 b p 4 2 7 1 ~ 5 1 1 4 p N K 2 8 5 9 由来の非コード D N A
 b p 5 1 1 5 ~ 7 3 1 5 p B l u e s c r i p t s k (-) ベースベクター (Stratagene, Inc.) (b p 7 6 1 ~ 2 9 6 1)
【 0 4 3 4 】
 p T n M C S (C M V - プレプロ - e n t - h G H - C P A)
 b p 1 ~ 3 6 7 0 ベクター p T n M C S 由来 (b p 1 ~ 3 6 7 0)
 b p 3 6 7 6 ~ 5 3 2 0 ベクター p G W I Z (Gene Therapy Systems) から取り出した C M V プロモーター / エンハンサー (b p 2 3 0 ~ 1 8 6 4)
 b p 5 3 2 6 ~ 5 4 9 6 GenBank 受託番号 X 0 7 4 0 4 から取り出したキャップ部位 / プレプロ (b p 5 6 3 ~ 7 3 3) 20
 b p 5 5 0 4 ~ 5 6 5 2 付加したエンテロキナーゼ切断部位を伴う合成スペーサー配列および H I V g p 4 1 ヘアピンループ
 b p 5 6 5 3 ~ 6 3 0 6 GenBank 受託番号 V 0 0 5 1 9 から取り出したヒト成長ホルモン (b p 1 ~ 6 5 4)
 b p 6 3 1 3 ~ 6 7 2 0 GenBank 受託番号 Y 0 0 4 0 7 から取り出したコンアルブミンポリ A (b p 1 0 6 5 1 ~ 1 1 0 5 8)
 b p 6 7 2 2 ~ 1 0 3 2 1 クローニングベクター p T n M C S 由来 (b p 3 7 1 6 ~ 7 3 1 5)
【 0 4 3 5 】
 p T n M C S (C M V - C H O V g - e n t - プロインスリン - s y n P A) (配列番号 4 1) 30
 b p 1 ~ 3 6 7 0 ベクター P T n M C S 由来 (b p 1 ~ 3 6 7 0)
 b p 3 6 7 6 ~ 5 3 2 0 ベクター p G W I Z (Gene Therapy Systems) から取り出した C M V プロモーター / エンハンサー (b p 2 3 0 ~ 1 8 6 4)
 b p 5 3 2 7 ~ 6 4 8 0 GenBank 受託番号 X 0 0 3 8 3 から取り出したニワトリのオボアルブミン遺伝子 (b p 6 6 ~ 1 2 1 9)
 b p 6 4 8 7 ~ 6 6 3 6 付加したエンテロキナーゼ切断部位を伴う合成スペーサー配列および H I V g p 4 1 ヘアピンループ
 b p 6 6 3 7 ~ 6 8 9 7 GenBank 受託番号 N M 0 0 0 2 0 7 から取り出したヒトプロインスリン (b p 1 1 7 ~ 3 7 7) 40
 b p 6 8 9 8 ~ 6 9 4 2 クローニングベクター p T O P O B l u n t I I (Invitrogen) および p G W I Z (Gene Therapy Systems) から人工産物として得られるスペーサー D N A
 b p 6 9 4 3 ~ 7 2 9 5 クローニングベクター p G W I Z (Gene Therapy Systems) 由来の合成ポリ A (b p 1 9 2 0 ~ 2 2 7 1)
 b p 7 2 9 6 ~ 1 0 8 9 5 クローニングベクター p T n M C S 由来 (b p 3 7 1 6 ~ 7 3 1 5)
【 0 4 3 6 】
 p T n M C S (C M V - プレプロ - e n t - プロインスリン - s y n P A)
 b p 1 ~ 3 6 7 0 ベクター P T n M C S 由来 (b p 1 ~ 3 6 7 0) 50

- b p 3 6 7 6 ~ 5 3 2 0 ベクター p G W I Z (Gene Therapy Systems)から取り出した C M V プロモーター／エンハンサー (b p 2 3 0 ~ 1 8 6 4)
- b p 5 3 2 6 ~ 5 4 9 6 GenBank受託番号 X 0 7 4 0 4 から取り出したキャップ部位／プレプロ (b p 5 6 3 ~ 7 3 3)
- b p 5 5 0 4 ~ 5 6 5 2 付加したエンテロキナーゼ切断部位を伴う合成スペーサー配列および H I V g p 4 1 ヘアピンループ
- b p 5 6 5 3 ~ 5 9 1 3 GenBank受託番号 N M 0 0 0 2 0 7 から取り出したヒトプロインスリン (b p 1 1 7 ~ 3 7 7)
- b p 5 9 1 4 ~ 5 9 5 8 クローニングベクター p T O P O B l u n t I I (Invitrogen)および p G W I Z (Gene Therapy Systems)から人工産物として得られるスペーサー D N A 10
- b p 5 9 5 9 ~ 6 3 1 0 クローニングベクター p G W I Z (Gene Therapy Systems)由来の合成ポリ A (b p 1 9 2 0 ~ 2 2 7 1)
- b p 6 3 1 3 ~ 9 9 1 2 クローニングベクター p T n M C S 由来 (b p 3 7 1 6 ~ 7 3 1 5)
- 【0 4 3 7】
- p T n M C S (ニワトリ O V e p + O V g ' + E N T + p r o i n s + s y n ポリ A)
- b p 1 ~ 3 6 7 0 ベクター p T n M C S 由来 (b p 1 ~ 3 6 7 0)
- b p 3 6 7 6 ~ 4 3 5 0 GenBank受託番号 S 8 2 5 2 7 . 1 から取り出したニワトリのオボアルブミンエンハンサー (b p 1 ~ 6 7 5) 20
- b p 4 3 5 7 ~ 5 6 9 2 GenBank受託番号 J 0 0 8 9 5 M 2 4 9 9 9 から取り出したニワトリのオボアルブミンプロモーター (b p 1 ~ 1 3 3 6)
- b p 5 6 9 9 ~ 6 9 1 7 GenBank受託番号 V 0 0 3 8 3 . 1 由来のニワトリのオボアルブミン遺伝子 (b p 2 ~ 1 2 2 0) (この配列は、推定キャップ部位を含有する 5 ' U T R を含む (b p 5 6 9 9 ~ 5 7 6 2) 。)
- b p 6 9 2 4 ~ 7 0 7 3 付加したエンテロキナーゼ切断部位を伴う合成スペーサー配列および H I V g p 4 1 ヘアピンループ
- b p 7 0 7 4 ~ 7 3 3 4 ヒトプロインスリン GenBank受託番号 N M 0 0 0 2 0 7 (b p 1 1 7 ~ 3 7 7)
- b p 7 3 3 5 ~ 7 3 7 9 クローニングベクター p T O P O B l u n t I I (Invitrogen)および g W I Z (Gene Therapy Systems)から人工産物として得られるスペーサー D N A 30
- b p 7 3 8 0 ~ 7 7 3 1 クローニングベクター g W I Z (Gene Therapy Systems)由来の合成ポリ A (b p 1 9 2 0 ~ 2 2 7 1)
- b p 7 7 3 3 ~ 1 1 3 3 2 ベクター p T n M C S 由来 (b p 3 7 1 6 ~ 7 3 1 5)
- 【0 4 3 8】
- p T n M C S (ニワトリ O V e p + プレプロ + E N T + p r o i n s + s y n ポリ A)
- b p 1 ~ 3 6 7 0 クローニングベクター p T n M C S 由来 (b p 1 ~ 3 6 7 0)
- b p 3 6 7 6 ~ 4 3 5 0 GenBank受託番号 S 8 2 5 2 7 . 1 から取り出したニワトリのオボアルブミンエンハンサー (b p 1 ~ 6 7 5) 40
- b p 4 3 5 7 ~ 5 6 9 2 GenBank受託番号 J 0 0 8 9 5 - M 2 4 9 9 9 から取り出したニワトリのオボアルブミンプロモーター (b p 1 ~ 1 3 3 6)
- b p 5 6 9 9 ~ 5 8 6 9 セクロピンキャップ部位およびプレプロである GenBank受託番号 X 0 7 4 0 4 (b p 5 6 3 ~ 7 3 3) 。)
- b p 5 8 7 6 ~ 6 0 2 5 付加したエンテロキナーゼ切断部位を伴う合成スペーサー配列および H I V g p 4 1 ヘアピンループ
- b p 6 0 2 6 ~ 6 2 8 6 ヒトプロインスリン GenBank受託番号 N M 0 0 0 2 0 7 (b p 1 1 7 ~ 3 7 7)
- b p 6 2 8 7 ~ 6 3 3 1 クローニングベクター p T O P O B l u n t I I (Invitrogen)および g W I Z (Gene Therapy Systems)から人工産物として得られるスペーサー D N A 50

A

b p 6 3 3 2 ~ 6 6 8 3 クローニングベクター g W I Z (Gene Therapy Systems)由来の合成ポリ A (b p 1 9 2 0 ~ 2 2 7 1)

b p 6 6 8 5 ~ 1 0 2 8 4 クローニングベクター p T n M C S 由来 (b p 3 7 1 6 ~ 7 3 1 5)

【0 4 3 9】

p T n M C S (ウズラ O V e p + O V g ' + E N T + p r o i n s + s y n ポリ A)

b p 1 ~ 3 6 7 0 クローニングベクター p T n M C S 由来 (b p 1 ~ 3 6 7 0)

b p 3 6 7 6 ~ 4 3 3 3 ウズラのオボアルブミンエンハンサー：最上流のニワトリのオボアルブミンエンハンサーである GenBank 受託番号 S 8 2 5 2 7 . 1 (b p 1 ~ 6 7 5) におおよそ等しいウズラゲノム DNA から院内で増幅させた 6 5 8 b p 配列。(ニワトリに対して、ウズラ配列では複数の塩基対置換および欠失が存在するため、塩基数は正確に対応しない。)

b p 4 3 4 0 ~ 5 7 0 5 ウズラのオボアルブミンプロモーター：ニワトリのオボアルブミンプロモーターである GenBank 受託番号 J 0 0 8 9 5 - M 2 4 9 9 9 (b p 1 ~ 1 3 3 6) におおよそ相当するウズラゲノム DNA から院内で増幅させた 1 3 6 6 b p 配列。(ウズラ配列とニワトリ配列との間では複数の塩基対置換および欠失が存在するため、塩基数は正確に対応しない。)

b p 5 7 1 2 ~ 6 9 1 0 ウズラのオボアルブミン遺伝子、EMBL 受託番号 X 5 3 9 6 4 (b p 1 ~ 1 1 9 9) (この配列は、推定キャップ部位を含有する 5 ' U T R を含む (b p 5 7 1 2 ~ 5 7 6 4))。)

b p 6 9 1 7 ~ 7 0 6 6 付加したエンテロキナーゼ切断部位を伴う合成スペーサー配列および H I V g p 4 1 ヘアピンループ

b p 7 0 6 7 ~ 7 3 2 7 ヒトプロインスリン GenBank 受託番号 N M 0 0 0 2 0 7 (b p 1 1 7 ~ 3 7 7)

b p 7 3 2 8 ~ 7 3 7 2 クローニングベクター p T O P O B l u n t I I (Invitrogen) および g W I Z (Gene Therapy Systems) から人工産物として得られるスペーサー DNA

b p 7 3 7 3 ~ 7 7 2 4 クローニングベクター g W I Z (Gene Therapy Systems) 由来の合成ポリ A (b p 1 9 2 0 ~ 2 2 7 1)

b p 7 7 2 6 ~ 1 1 3 2 5 クローニングベクター p T n M C S 由来 (b p 3 7 1 6 ~ 7 3 1 5)

【0 4 4 0】

p T n M C S (C H O V e p - プレプロ - e n t - h G H - C P A)

b p 1 ~ 3 6 7 0 ベクター P T n M C S 由来 (b p 1 ~ 3 6 7 0)

b p 3 6 7 6 ~ 4 3 5 0 GenBank 受託番号 S 8 2 5 2 7 . 1 から取り出したニワトリのオボアルブミンエンハンサー (b p 1 ~ 6 7 5)

b p 4 3 5 7 ~ 5 6 9 2 GenBank 受託番号 J 0 0 8 9 9 - M 2 4 9 9 9 から取り出したニワトリのオボアルブミンプロモーター (b p 1 ~ 1 3 3 6)

b p 5 6 9 9 ~ 5 8 6 9 GenBank 受託番号 X 0 7 4 0 4 から取り出したキャップ部位 / プレプロ (b p 5 6 3 ~ 7 3 3)

b p 5 8 7 7 ~ 6 0 2 5 付加したエンテロキナーゼ切断部位を伴う合成スペーサー配列および H I V g p 4 1 ヘアピンループ

b p 6 0 2 6 ~ 6 6 7 9 GenBank 受託番号 V 0 0 5 1 9 から取り出したヒト成長ホルモン (b p 1 ~ 6 5 4)

b p 6 6 8 6 ~ 7 0 9 3 GenBank 受託番号 Y 0 0 4 0 7 から取り出したコンアルブミンポリ A (b p 1 0 6 5 1 ~ 1 1 0 5 8)

b p 7 0 9 5 ~ 1 0 6 9 4 クローニングベクター p T n M C S 由来 (b p 3 7 1 6 ~ 7 3 1 5)

【0 4 4 1】

50

p T n M C S (ウズラ O V e p + プレプロ + E N T + p r o i n s + s y n ポリ A)

b p 1 ~ 3 6 7 0 クローニングベクター p T n M C S 由来 (b p 1 ~ 3 6 7 0)

b p 3 6 7 6 ~ 4 3 3 3 ウズラのおボアルブミンエンハンサー：最上流のニワトリのおボアルブミンエンハンサーである GenBank 受託番号 S 8 2 5 2 7 . 1 (b p 1 ~ 6 7 5) におおよそ等しいウズラゲノム D N A から院内で増幅させた 6 5 8 b p 配列。(ニワトリに対して、ウズラ配列では複数の塩基対置換および欠失が存在するため、塩基数は正確に対応しない。)

b p 4 3 4 0 ~ 5 7 0 5 ウズラのおボアルブミンプロモーター：ニワトリのおボアルブミンプロモーターである GenBank 受託番号 J 0 0 8 9 5 - M 2 4 9 9 9 (b p 1 ~ 1 3 3 6) におおよそ相当するウズラゲノム D N A から院内で増幅させた 1 3 6 6 b p 配列。(ウズラ配列とニワトリ配列との間では複数の塩基対置換および欠失が存在するため、塩基数は正確に対応しない。)

b p 5 7 1 2 ~ 5 8 8 2 セクロピンキャップ部位およびプレプロ、GenBank 受託番号 X 0 7 4 0 4 (b p 5 6 3 ~ 7 3 3)

b p 5 8 8 9 ~ 6 0 3 8 付加したエンテロキナーゼ切断部位を伴う合成スペーサー配列および H I V g p 4 1 ヘアピンループ

b p 6 0 3 9 ~ 6 2 9 9 ヒトプロインスリン GenBank 受託番号 N M 0 0 0 2 0 7 (b p 1 1 7 ~ 3 7 7)

b p 6 3 0 0 ~ 6 3 4 4 クローニングベクター p T O P O B l u n t I I (Invitrogen) および g W I Z (Gene Therapy Systems) から人工産物として得られるスペーサー D N A

b p 6 3 4 5 ~ 6 6 9 6 クローニングベクター g W I Z (Gene Therapy Systems) 由来の合成ポリ A (b p 1 9 2 0 ~ 2 2 7 1)

b p 6 6 9 8 ~ 1 0 2 9 7 クローニングベクター p T n M C S 由来 (b p 3 7 1 6 ~ 7 3 1 5)

【0 4 4 2】

p T n M O D

b p 1 ~ 1 3 0 p B l u e s c r i p t I I s k (-) (Stratagene) 由来の F 1 (-) の残部 (b p 1 ~ 1 3 0)

b p 1 3 3 ~ 1 7 7 7 ベクター p G W I Z (Gene Therapy Systems) から取り出した C M V プロモーター／エンハンサー (b p 2 2 9 ~ 1 8 7 3)

b p 1 7 8 3 ~ 2 9 9 1 T n 1 0 (GenBank 受託番号 J 0 1 8 2 9) から改変させたトランスポザーゼ (b p 1 0 8 ~ 1 3 1 6)

b p 2 9 9 2 ~ 2 9 9 4 改変終止コドン

b p 2 9 9 6 ~ 3 4 1 1 g W I Z (Gene Therapy Systems) 由来の合成ポリ A (b p 1 9 2 2 ~ 2 3 3 7)

b p 3 4 1 2 ~ 3 7 1 9 ベクター p N K 2 8 5 9 由来の非コード D N A

b p 3 7 2 0 ~ 3 7 6 2 p N K 2 8 5 9 由来の λ D N A

b p 3 7 6 3 ~ 3 8 3 2 T n 1 0 から残された I S 1 0 の 7 0 b p

b p 3 8 3 9 ~ 4 0 4 5 X m a I 部位までの p B l u e s c r i p t I I s k (-) 由来のマルチクローニングサイト (b p 9 2 4 ~ 7 1 8)

b p 4 0 4 6 ~ 4 0 9 0 X m a I 部位から X h o I 部位までの p B l u e s c r i p t I I s k (-) 由来のマルチクローニングサイト。これらの塩基対は、p T n M C S にクローニングする場合は通常損失される。(b p 7 1 7 ~ 6 7 3)

b p 4 0 9 1 ~ 4 5 2 8 X h o I 部位からの p B l u e s c r i p t I I s k (-) 由来のマルチクローニングサイト (b p 6 7 2 ~ 2 3 5)

b p 4 5 3 4 ~ 4 6 0 3 T n 1 0 から残された I S 1 0 の 7 0 b p

b p 4 6 0 4 ~ 4 6 4 5 p N K 2 8 5 9 由来の λ D N A

b p 4 6 4 6 ~ 5 4 8 9 p N K 2 8 5 9 由来の非コード D N A

b p 5 4 9 0 ~ 7 6 9 0 p B l u e s c r i p t I I s k (-) ベースベクター (

Stratagene, INC) (b p 7 6 1 ~ 2 9 6 1)

【0 4 4 3】

p T n M O D (C H O V e p - プレプロ - e n t - h G H - C P A)

b p 1 ~ 4 0 4 5 ベクター P T n M C S 由来 (b p 1 ~ 4 0 4 5)

b p 4 0 5 1 ~ 4 7 2 5 GenBank受託番号 S 8 2 5 2 7. 1 から取り出したニワトリのオボアルブミンエンハンサー (b p 1 ~ 6 7 5)

b p 4 7 3 2 ~ 6 0 6 7 GenBank受託番号 J 0 0 8 9 5 - M 2 4 9 9 9 から取り出したニワトリのオボアルブミンプロモーター (b p 1 ~ 1 3 3 6)

b p 6 0 7 4 ~ 6 2 4 5 GenBank受託番号 X 0 7 4 0 4 から取り出したキャップ部位 / プレプロ (b p 5 6 3 ~ 7 3 3)

b p 6 2 5 2 ~ 6 4 0 0 付加したエンテロキナーゼ切断部位を伴う合成スペーサー配列および H I V g p 4 1 ヘアピンループ

b p 6 4 0 1 ~ 7 0 5 4 GenBank受託番号 V 0 0 5 1 9 から取り出したヒト成長ホルモン (b p 1 ~ 6 5 4)

b p 7 0 6 1 ~ 7 4 6 8 GenBank受託番号 Y 0 0 4 0 7 から取り出したコンアルブミンポリ A (b p 1 0 6 5 1 ~ 1 1 0 5 8)

b p 7 4 7 0 ~ 1 1 0 6 9 クローニングベクター p T n M C S 由来 (b p 3 7 1 6 ~ 7 3 1 5)

【0 4 4 4】

p T n M O D (C M V - C H O V g - e n t - プロインスリン - s y n P A) (配列番号 4 2)

b p 1 ~ 4 0 4 5 ベクター P T n M C S 由来 (b p 1 ~ 4 0 4 5)

b p 4 0 5 1 ~ 5 6 9 5 ベクター p G W I Z (Gene Therapy Systems) から取り出した C M V プロモーター / エンハンサー (b p 2 3 0 ~ 1 8 6 4)

b p 5 7 0 2 ~ 6 8 5 5 GenBank受託番号 V 0 0 3 8 3 から取り出したニワトリのオボアルブミン遺伝子 (b p 6 6 ~ 1 2 1 9)

b p 6 8 6 2 ~ 7 0 1 1 付加したエンテロキナーゼ切断部位を伴う合成スペーサー配列および H I V g p 4 1 ヘアピンループ

b p 7 0 1 2 ~ 7 2 7 2 GenBank受託番号 N M 0 0 0 2 0 7 から取り出したヒトプロインスリン (b p 1 1 7 ~ 3 7 7)

b p 7 2 7 3 ~ 7 3 1 7 クローニングベクター p T O P O B l u n t I I (Invitrogen) および p G W I Z (Gene Therapy Systems) から人工産物として得られるスペーサー D N A

b p 7 3 1 8 ~ 7 6 7 0 クローニングベクター p G W I Z (Gene Therapy Systems) 由来の合成ポリ A (b p 1 9 2 0 ~ 2 2 7 1)

b p 7 6 7 2 ~ 1 1 2 7 1 クローニングベクター p T n M C S 由来 (b p 3 7 1 6 ~ 7 3 1 5)

【0 4 4 5】

p T n M O D (C M V - プレプロ - e n t - h G H - C P A)

b p 1 ~ 4 0 4 5 ベクター P T n M C S 由来 (b p 1 ~ 4 0 4 5)

b p 4 0 5 1 ~ 5 6 9 5 ベクター p G W I Z (Gene Therapy Systems) から取り出した C M V プロモーター / エンハンサー (b p 2 3 0 ~ 1 8 6 4)

b p 5 7 0 1 ~ 5 8 7 1 GenBank受託番号 X 0 7 4 0 4 から取り出したキャップ部位 / プレプロ (b p 5 6 3 ~ 7 3 3)

b p 5 8 7 9 ~ 6 0 2 7 付加したエンテロキナーゼ切断部位を伴う合成スペーサー配列および H I V g p 4 1 ヘアピンループ

b p 6 0 2 8 ~ 6 6 8 1 GenBank受託番号 V 0 0 5 1 9 から取り出したヒト成長ホルモン (b p 1 ~ 6 5 4)

b p 6 6 8 8 ~ 7 0 9 5 GenBank受託番号 Y 0 0 4 0 7 から取り出したコンアルブミンポリ A (b p 1 0 6 5 1 ~ 1 1 0 5 8)

10

20

30

40

50

b p 7 0 9 7 ~ 1 0 6 9 6 クローニングベクター p T n M C S 由来 (b p 3 7 1 6 ~ 7 3 1 5)

【 0 4 4 6 】

p T n M O D (C M V - プレプロ - e n t - プロインスリン - s y n P A)

b p 1 ~ 4 0 4 5 ベクター p T n M C S 由来 (b p 1 ~ 4 0 4 5)

b p 4 0 5 1 ~ 5 6 9 5 ベクター p G W I Z (Gene Therapy Systems) から取り出した C M V プロモーター / エンハンサー (b p 2 3 0 ~ 1 8 6 4)

b p 5 7 0 1 ~ 5 8 7 1 GenBank 受託番号 X 0 7 4 0 4 から取り出したキャップ部位 / プレプロ (b p 5 6 3 ~ 7 3 3)

b p 5 8 7 9 ~ 6 0 2 7 付加したエンテロキナーゼ切断部位を伴う合成スパーサー配列および H I V g p 4 1 ヘアピンループ 10

b p 6 0 2 8 ~ 6 2 8 8 GenBank 受託番号 N M 0 0 0 2 0 7 から取り出したヒトプロインスリン (b p 1 1 7 ~ 3 7 7)

b p 6 2 8 9 ~ 6 3 3 3 クローニングベクター p T O P O B l u n t I I (Invitrogen) および p G W I Z (Gene Therapy Systems) から人工産物として得られるスパーサー D N A

b p 6 3 3 4 ~ 6 6 8 5 クローニングベクター p G W I Z (Gene Therapy Systems) 由来の合成ポリ A (b p 1 9 2 0 ~ 2 2 7 1)

b p 6 6 8 7 ~ 1 0 2 8 6 クローニングベクター p T n M C S 由来 (b p 3 7 1 6 ~ 7 3 1 5) 20

【 0 4 4 7 】

p T n M O D (ニワトリ O V e p + O V g ' + E N T + p r o i n s + s y n ポリ A) (配列番号 4 3)

b p 1 ~ 4 0 4 5 クローニングベクター p T n M O D 由来 (b p 1 ~ 4 0 4 5)

b p 4 0 5 1 ~ 4 7 2 5 GenBank 受託番号 S 8 2 5 2 7 . 1 から取り出したニワトリのオボアルブミンエンハンサー (b p 1 ~ 6 7 5)

b p 4 7 3 2 ~ 6 0 6 7 GenBank 受託番号 J 0 0 8 9 5 - M 2 4 9 9 9 から取り出したニワトリのオボアルブミンプロモーター (b p 1 ~ 1 3 3 6)

b p 6 0 7 4 ~ 7 2 9 2 GenBank 受託番号 V 0 0 3 8 3 . 1 由来のニワトリのオボアルブミン遺伝子 (b p 2 ~ 1 2 2 0) (この配列は、推定キャップ部位を含有する 5 ' U T R を含む) (b p 6 0 7 4 ~ 6 1 3 7) 30

b p 7 2 9 9 ~ 7 4 4 8 付加したエンテロキナーゼ切断部位を伴う合成スパーサー配列および H I V g p 4 1 ヘアピンループ

b p 7 4 4 9 ~ 7 7 0 9 ヒトプロインスリン GenBank 受託番号 N M 0 0 0 2 0 7 (b p 1 1 7 ~ 3 7 7)

b p 7 7 1 0 ~ 7 7 5 4 クローニングベクター p T O P O B l u n t I I (Invitrogen) および g W I Z (Gene Therapy Systems) から人工産物として得られるスパーサー D N A

b p 7 7 5 5 ~ 8 1 0 6 クローニングベクター g W I Z (Gene Therapy Systems) 由来の合成ポリ A (b p 1 9 2 0 ~ 2 2 7 1) 40

b p 8 1 0 8 ~ 1 1 7 0 7 クローニングベクター p T n M C S 由来 (b p 3 7 1 6 ~ 7 3 1 5)

【 0 4 4 8 】

p T n M O D (ニワトリ O V e p + プレプロ + E N T + p r o i n s + s y n ポリ A)

b p 1 ~ 4 0 4 5 クローニングベクター p T n M C S 由来 (b p 1 ~ 4 0 4 5)

b p 4 0 5 1 ~ 4 7 2 5 GenBank 受託番号 S 8 2 5 2 7 . 1 から取り出したニワトリのオボアルブミンエンハンサー (b p 1 ~ 6 7 5)

b p 4 7 3 2 ~ 6 0 6 7 GenBank 受託番号 J 0 0 8 9 5 - M 2 4 9 9 9 から取り出したニワトリのオボアルブミンプロモーター (b p 1 ~ 1 3 3 6)

b p 6 0 7 4 ~ 6 2 4 4 セクロピンキャップ部位およびプレプロ、GenBank 受託番号 50

X 0 7 4 0 4 (b p 5 6 3 ~ 7 3 3)

b p 6 2 5 1 ~ 6 4 0 0 付加したエンテロキナーゼ切断部位を伴う合成スペーサー配列およびH I V g p 4 1 ヘアピンループ

b p 6 4 0 1 ~ 6 6 6 1 ヒトプロインスリンGenBank受託番号N M 0 0 0 2 0 7 (b p 1 1 7 ~ 3 7 7)

b p 6 6 6 2 ~ 6 7 0 6 クローニングベクターp T O P O B l u n t I I (Invitrogen)およびg W I Z (Gene Therapy Systems)から人工産物として得られるスペーサーD N A

b p 6 7 0 7 ~ 7 0 5 8 クローニングベクターg W I Z (Gene Therapy Systems)由来の合成ポリA (b p 1 9 2 0 ~ 2 2 7 1)

b p 7 0 6 0 ~ 1 0 6 5 9 クローニングベクターp T n M C S 由来 (b p 3 7 1 6 ~ 7 3 1 5)

【0449】

p T n M O D (ウズラO V e p + O V g ' + E N T + p r o i n s + s y n ポリA)

b p 1 ~ 4 0 4 5 クローニングベクターp T n M C S 由来 (b p 1 ~ 4 0 4 5)

b p 4 0 5 1 ~ 4 7 0 8 ウズラのオボアルブミンエンハンサー：最上流のニワトリのオボアルブミンエンハンサーであるGenBank受託番号S 8 2 5 2 7 . 1 (b p 1 ~ 6 7 5) におおよそ等しいウズラゲノムD N A から院内で増幅させた6 5 8 b p 配列。(ニワトリに対して、ウズラ配列では複数の塩基対置換および欠失が存在するため、塩基数は正確に対応しない。)

b p 4 7 1 5 ~ 6 0 8 0 ウズラのオボアルブミンプロモーター：ニワトリのオボアルブミンプロモーターであるGenBank受託番号J 0 0 8 9 5 - M 2 4 9 9 9 (b p 1 ~ 1 3 3 6) におおよそ相当するウズラゲノムD N A から院内で増幅させた1 3 6 6 b p 配列。(ウズラ配列とニワトリ配列との間では複数の塩基対置換および欠失が存在するため、塩基数は正確に対応しない。)

b p 6 0 8 7 ~ 7 2 8 5 ウズラのオボアルブミン遺伝子、EMBL受託番号X 5 3 9 6 4 (b p 1 ~ 1 1 9 9) 。 (この配列は、推定キャップ部位を含有する5 ' U T R を含む (b p 6 0 8 7 ~ 6 1 3 9)) 。

b p 7 2 9 2 ~ 7 4 4 1 付加したエンテロキナーゼ切断部位を伴う合成スペーサー配列およびH I V g p 4 1 ヘアピンループ

b p 7 4 4 2 ~ 7 7 0 2 ヒトプロインスリンGenBank受託番号N M 0 0 0 2 0 7 (b p 1 1 7 ~ 3 7 7)

b p 7 7 0 3 ~ 7 7 4 7 クローニングベクターp T O P O B l u n t I I (Invitrogen)およびg W I Z (Gene Therapy Systems)から人工産物として得られるスペーサーD N A

b p 7 7 4 8 ~ 8 0 9 9 クローニングベクターg W I Z (Gene Therapy Systems)由来の合成ポリA (b p 1 9 2 0 ~ 2 2 7 1)

b p 8 1 0 1 ~ 1 1 7 0 0 クローニングベクターp T n M C S 由来 (b p 3 7 1 6 ~ 7 3 1 5)

【0450】

p T n M O D (ウズラO V e p + プレプロ + E N T + p r o i n s + s y n ポリA)

b p 1 ~ 4 0 4 5 クローニングベクターp T n M C S 由来 (b p 1 ~ 4 0 4 5)

b p 4 0 5 1 ~ 4 7 0 8 ウズラのオボアルブミンエンハンサー：最上流のニワトリのオボアルブミンエンハンサーであるGenBank受託番号S 8 2 5 2 7 . 1 (b p 1 ~ 6 7 5) におおよそ等しいウズラゲノムD N A から院内で増幅させた6 5 8 b p 配列。(ニワトリに対して、ウズラ配列では複数の塩基対置換および欠失が存在するため、塩基数は正確に対応しない。)

b p 4 7 1 5 ~ 6 0 8 0 ウズラのオボアルブミンプロモーター：ニワトリのオボアルブミンプロモーターであるGenBank受託番号J 0 0 8 9 5 - M 2 4 9 9 9 (b p 1 ~ 1 3 3 6) におおよそ相当するウズラゲノムD N A から院内で増幅させた1 3 6 6 b p 配列。

10

20

30

40

50

(ウズラ配列とニワトリ配列との間では複数の塩基対置換および欠失が存在するため、塩基数は正確に対応しない。)

b p 6 0 8 7 ~ 6 2 5 7 セクロピンキャップ部位およびプレプロ、GenBank受託番号 X 0 7 4 0 4 (b p 5 6 3 ~ 7 3 3)

b p 6 2 6 4 ~ 6 4 1 3 付加したエンテロキナーゼ切断部位を伴う合成スパーサー配列および H I V g p 4 1 ヘアピンループ

b p 6 4 1 4 ~ 6 6 7 4 ヒトプロインスリン GenBank受託番号 N M 0 0 0 2 0 7 (b p 1 1 7 ~ 3 7 7)

b p 6 6 7 5 ~ 6 7 1 9 クローニングベクター p T O P O B l u n t I I (Invitrogen) および g W I Z (Gene Therapy Systems) から人工産物として得られるスパーサー D N A 10

b p 6 7 2 0 ~ 7 0 7 1 クローニングベクター g W I Z (Gene Therapy Systems) 由来の合成ポリ A (b p 1 9 2 0 ~ 2 2 7 1)

b p 7 0 7 3 ~ 1 0 6 7 2 クローニングベクター p T n M C S 由来 (b p 3 7 1 6 ~ 7 3 1 5)

【0451】

P T n M o d (C M V / トランスポザーゼ / ニワトリ O v e p / プレプロ / プロテイン A / コンポリ A)

b p 1 ~ 1 3 0 p B l u e s c r i p t I I s k (-) (Stratagene) 由来の F 1 (-) の残部 (b p 1 ~ 1 3 0) 20

b p 1 3 3 ~ 1 7 7 7 ベクター p G W I Z (Gene Therapy Systems) から取り出した C M V プロモーター / エンハンサー (b p 2 2 9 ~ 1 8 7 3)

b p 1 7 8 0 ~ 2 9 8 7 T n 1 0 (GenBank受託番号 J 0 1 8 2 9) から改変させたトランスポザーゼ

b p 2 9 8 8 ~ 2 9 9 0 改変終止コドン

b p 2 9 9 1 ~ 3 3 4 3 ベクター p N K 2 8 5 9 由来の非コード D N A

b p 3 3 4 4 ~ 3 3 8 6 p N K 2 8 5 9 由来の λ D N A

b p 3 3 8 7 ~ 3 4 5 6 T n 1 0 から残された I S 1 0 の 7 0 b p

b p 3 4 5 7 ~ 3 6 7 4 p B l u e s c r i p t I I s k (-) 由来のマルチクローニングサイト (b p 9 2 4 ~ 7 0 7) 30

b p 3 6 7 5 ~ 5 6 9 1 T o p o C l o n e 1 0 m a x i 0 4 0 3 0 3 由来のニワトリのオポアルブミンエンハンサー + プロモーター (5' X m a I、3' B a m H I)

b p 5 6 9 8 ~ 5 8 6 5 p M O N 2 0 0 (GenBank受託番号 X 0 7 4 0 4) のセクロピンから増幅したキャップ部位を伴うプレプロ (5' B a m H I、3' K p n I)

b p 5 8 7 2 ~ 7 3 3 8 GenBank受託番号 J 0 1 7 8 6 由来のプロテイン A 遺伝子 (成熟ペプチド b p 2 9 2 ~ 1 7 5 5) (5' K p n I、3' S a c I I)

b p 7 3 4 5 ~ 7 7 5 2 GenBank受託番号 Y 0 0 4 0 7 由来のニワトリのコンアルブミンポリ A 由来のコンポリ A (b p 1 0 6 5 1 ~ 1 1 0 5 8) (5' S a c I I、3' X h o I)

b p 7 7 5 3 ~ 8 1 9 5 p B l u e s c r i p t I I s k (-) 由来のマルチクローニングサイト (b p 6 7 7 ~ 2 3 5) 40

b p 8 1 9 6 ~ 8 2 6 5 T n 1 0 から残された I S 1 0 の 7 0 b p

b p 8 2 6 6 ~ 8 3 0 7 p N K 2 8 5 9 由来の λ D N A

b p 8 3 0 8 ~ 9 1 5 1 p N K 2 8 5 9 由来の非コード D N A

b p 9 1 5 2 ~ 1 1 3 5 2 p B l u e s c r i p t I I s k (-) ベースベクター (Stratagene, INC.) (b p 7 6 1 ~ 2 9 6 1)

【0452】

上記に引用した特許、刊行物および要約はすべて、それらの全体が参照により本明細書に援用される。上記事項は、本発明の好ましい実施形態だけに関するものであり、そこでは、添付の特許請求の範囲に規定するような本発明の精神および範囲を逸脱することなく 50

、無数の変更または変化がなされてもよいことが理解されるべきである。

【図面の簡単な説明】

【0453】

【図1】第1のプロモーターに操作可能に連結されたトランスポザーゼおよび第2のプロモーターに操作可能に連結された所定の遺伝子を含むトランスポゾンベースのベクターを図式的に表す図であり、ここでは所定の遺伝子およびその操作可能に連結されたプロモーターは、トランスポザーゼにより認識される挿入配列（IS）に隣接する。「Pro」は、プロモーターを指す。この図および続く図では、実際のヌクレオチド配列のサイズは、その配列を表す囲いに必ずしも比例してはいない。

【図2】卵白中のポリペプチドの貯蔵を標的とするためのトランスポゾンベースのベクターを図式的に表す図であり、ここではOv Proは、オボアルブミンプロモーターであり、Ov タンパク質は、オボアルブミンタンパク質であり、ポリAは、ポリアデニル化配列である。TAG配列は、スペーサー、HIV I由来のgp41ヘアピンループおよびタンパク質切断部位を含む。

10

【図3】卵白中のポリペプチドの貯蔵を標的とするためのトランスポゾンベースのベクターを図式的に表す図であり、ここではOv proは、オボムコイドプロモーターであり、Ov o SSは、オボムコイドシグナル配列である。TAG配列は、スペーサー、HIV I由来のgp41ヘアピンループおよびタンパク質切断部位を含む。

【図4】卵黄中のポリペプチドの貯蔵を標的とするためのトランスポゾンベースのベクターを図式的に表す図であり、ここではVit proは、ビテロゲニンプロモーターであり、Vit targは、ビテロゲニン標的配列である。

20

【図5】抗体重鎖および軽鎖の発現のためのトランスポゾンベースのベクターを図式的に表す図である。Preproは、セクロピン(cecropin)由来のプレプロ配列を示し、proは、セクロピン由来のプロ配列を示す。

【図6】抗体重鎖および軽鎖の発現のためのトランスポゾンベースのベクターを図式的に表す図である。Entは、エンテロキナーゼ切断配列を示す。

【図7】尾-尾（図7A）または尾-頭（図7B）配置いずれかの1つのベクター由来の抗体重鎖および軽鎖の卵白を標的とした発現を図式的に示す図である。尾-尾配置では、軽鎖の遺伝子に隣接したオボアルブミンシグナル配列は、その3'末端上にエンテロキナーゼ切断部位を含む（図示せず）、軽鎖からのシグナル配列の切断を可能にし、重鎖の遺伝子に隣接したオボアルブミンシグナル配列は、その5'末端上にエンテロキナーゼ切断部位を含む（図示せず）、重鎖からのシグナル配列の切断を可能にする。尾-頭配置では、重鎖および軽鎖の遺伝子に隣接したオボアルブミンシグナル配列は、その3'末端上にエンテロキナーゼ切断部位を含む（図示せず）、重鎖または軽鎖からのシグナル配列の切断を可能にする。

30

【表 1】

Appendix A

SEQ ID NO:1 (pTnMod)

CTGACGCGCC CTGTAGCGGC GCATTAAGCG CGGCGGGTGT GGTGGTTACG 50
 CGCAGCGTGA CCGCTACACT TGCCAGCGCC CTAGCGCCCC CTCCTTTTCGC 100
 TTTCTTCCCT TCCTTTCTCG CCACGTTTCG CGGCATCAGA TTGGCTATTG 150
 GCCATTGCAT ACGTTGTATC CATATCATAA TATGTACATT TATATTGGCT 200
 CATGTCCAAC ATTACCGCCA TGTGACATT GATTATTGAC TAGTTATTAA 250
 TAGTAATCAA TTACGGGGTC ATTAGTTCAT AGCCCATATA TGGAGTTCCG 300
 CGTTACATAA CTTACGGTAA ATGGCCCGCC TGGCTGACCG CCCAACGACC 350
 CCCGCCCATT GACGTCAATA ATGACGTATG TTCCCATAGT AACGCCAATA 400
 GGGACTTTCC ATTGACGTCA ATGGGTGGAG TATTTACGGT AAACGCCCCA 450
 CTTGGCAGTA CATCAAGTGT ATCATATGCC AAGTACGCCC CCTATTGACG 500
 TCAATGACGG TAAATGGCCC GCCTGGCATT ATGCCCAGTA CATGACCTTA 550
 TGGGACTTTC CTAATTGGCA GTACATCTAC GTATTAGTCA TCGCTATTAC 600
 CATGGTGATG CGGTTTTGGC AGTACATCAA TGGGCGTGGA TAGCGGTTTG 650
 ACTCACGGGG ATTTCCAAGT CTCCACCCCA TTGACGTCAA TGGGAGTTTG 700
 TTTTGGCACC AAAATCAACG GGACTTTCCA AAATGTCGTA ACAACTCCGC 750
 CCCATTGACG CAAATGGGCG GTAGGCGTGT ACGGTGGGAG GTCTATATAA 800
 GCAGAGCTCG TTTAGTGAAC CGTCAGATCG CCTGGAGACG CCATCCACGC 850
 TGTTTTGACC TCCATAGAAG ACACCGGGAC CGATCCAGCC TCCGCGGCCG 900
 GGAACGCTGC ATTGGAACGC GGATTCCCCG TGCCAAGAGT GACGTAAGTA 950
 CCGCCTATAG ACTCTATAGG CACACCCCTT TGGCTCTTAT GCATGCTATA 1000
 CTGTTTTTGG CTTGGGGCCT ATACACCCCT GCTTCCTTAT GCTATAGGTG 1050
 ATGGTATAGC TTAGCCTATA GGTGTGGGTT ATTGACCATT ATTGACCACT 1100
 CCCCTATTGG TGACGATACT TTCCATTACT AATCCATAAC ATGGCTCTTT 1150
 GCCACAATA TCTCTATTGG CTATATGCCA ATACTCTGTC CTTGAGAGAC 1200
 TGACACGGAC TCTGTATTTT TACAGGATGG GGTCCCATTT ATTATTTACA 1250
 AATTCACATA TACAACAACG CCGTCCCCCG TGCCCGCAGT TTTTATTAAA 1300
 CATAGCGTGG GATCTCCACG CGAATCTCGG GTACGTGTTT CGGACATGGG 1350
 CTCTTCTCCG GTAGCGGCGG AGCTTCCACA TCCGAGCCCT GGTCCCATGC 1400
 CTCCAGCGGC TCATGGTCGC TCGGCAGCTC CTTGCTCCTA ACAGTGGAGG 1450
 CCAGACTTAG GCACAGCACA ATGCCACCA CCACAGTGT GCCGCACAAG 1500
 GCCGTGGCGG TAGGGTATGT GTCTGAAAAT GAGCGTGGAG ATTGGGCTCG 1550
 CACGGCTGAC GCAGATGGAA GACTTAAGGC AGCGGCAGAA GAAGATGCAG 1600
 GCAGCTGATT TGTGTATTG TGATAAGAGT CAGAGGTAAC TCCCGTTGCG 1650
 GTGCTGTAA CCGTGGAGGG CAGTGTAGTC TGAGCAGTAC TCGTTGCTGC 1700
 CGCGCGCGCC ACCAGACATA ATAGCTGACA GACTAACAGA CTGTTCCCTT 1750
 CCATGGGTCT TTTCTGCAGT CACCGTCGGA CCATGTGTGA ACTTGATATT 1800
 TTACATGATT CTCTTTACCA ATTCTGCCCC GAATTACACT TAAAACGACT 1850
 CAACAGCTTA ACGTTGGCTT GCCACGCATT ACTTGACTGT AAAACTCTCA 1900
 CTCTTACCGA ACTTGGCCGT AACCTGCCAA CCAAAGCGAG AACAAAACAT 1950
 AACATCAAAC GAATCGACCG ATTGTAGGT AATCGTCACC TCCACAAAGA 2000
 GCGACTCGCT GTATACCGTT GGCACTGCTAG CTTTATCTGT TCGGGAATAC 2050
 GATGCCCATT GACTTGTGTT ACTGGTCTGA TATTCGTGAG CAAAAACGAC 2100
 TTATGGTATT GCGAGCTTCA GTCGCACTAC ACGGTCGTTT TGTACTCTT 2150
 TATGAGAAAAG CGTTCCCGCT TTCAGAGCAA TGTTCAAAGA AAGCTCATGA 2200
 CCAATTTCTA GCCGACCTTG CGAGCATTCT ACCGAGTAAC ACCACACCGC 2250
 TCATTGTCAG TGATGCTGGC TTTAAAGTGC CATGGTATAA ATCCGTTGAG 2300
 AAGCTGGGTT GGTACTGGTT AAGTCGAGTA AGAGGAAAAG TACAATATGC 2350
 AGACCTAGGA GCGGAAAACCT GGAAACCTAT CAGCAACTTA CATGATATGT 2400
 CATCTAGTCA CTCAAAGACT TTAGGCTATA AGAGGCTGAC TAAAAGCAAT 2450
 CCAATCTCAT GCCAAATTCT ATTGTATAAA TCTCGTCTA AAGGCCGAAA 2500
 AAATCAGCGC TCGACACGGA CTCATTGTCA CCACCCGTCA CCTAAAATCT 2550
 ACTCAGCGCT GGCACAAAGG CCATGGGTTT TAGCAACTAA CTTACCTGTT 2600
 GAAATTCGAA CACCCAAACA ACTTGTTAAT ATCTATTCTGA AGCGAATGCA 2650
 GATTGAAGAA ACCTTCCGAG ACTTGAAAAG TCCTGCCTAC GGACTAGGCC 2700
 TACGCCATAG CCGAACGAGC AGCTCAGAGC GTTTTGATAT CATGCTGCTA 2750
 ATCGCCCTGA TGCTTCAACT AACATGTTGG CTTGCGGGCG TTCATGCTCA 2800
 GAAACAAGGT TGGGACAAGC ACTTCCAGGC TAACACAGTC AGAAATCGAA 2850

10

20

30

40

【表 1 - 1】

ACGTA	CTCTC	AACAG	TTTCGC	TTAGG	CATGG	AAGTT	TTTGCG	GCATT	CTGGC	2900
TACAC	AAATA	CAAGG	GAAGA	CTTAC	TCGTG	GCTGC	AAACCC	TACTA	GCTCA	2950
AAAT	TTATTC	ACACA	TGGTT	ACGCT	TTGGG	GAAAT	TATGA	TAATG	ATCCA	3000
GATCA	CTTCT	GGCTA	ATAAA	AGATC	CAGAG	TCTAG	AGATC	TGTGT	GTTGG	3050
TTTTT	TGTGG	ATCTG	CTGTG	CCTTC	TAGTT	GCCAG	CCATC	TGTTG	TTTGC	3100
CCCTC	CCCCG	TGCCT	TCCTT	GACCCT	TGGAA	GGTGCC	ACTC	CCACT	GTCTT	3150
TTCC	TAATA	AATGA	GAGAA	TTGCAT	CGCA	TTGTCT	GAGT	AGGTG	TCAAT	3200
CTATT	CTGGG	GGGTG	GGGTG	GGGCAG	CACA	GCAAG	GGGGA	GGATT	GGGAA	3250
GACA	ATAGCA	GGCAT	GCTGG	GGATG	CGGTG	GGCTC	TATGG	GTACCT	CTCTT	3300
CTCTC	CTCTC	CTCTC	CTCTC	CTCTC	CTCTC	CTCTC	CGGTAC	CTCTC	CTCTC	3350
CTCTC	CTCTC	CTCTC	CTCTC	CTCTC	CTCTC	CGGTAC	CAGG	TGCTG	AAGAA	3400
TTGAC	CCCGT	GACCA	AAGGT	GCCTT	TTTATC	ATCACT	TTTAA	AAATA	AAAAAA	3450
CAATT	TACTCA	GTGCT	TGTTA	TAAGC	AGCAA	TTAAT	TATGA	TTGAT	GCCTA	3500
CATCA	CACA	AAAAC	TGATT	TAACAA	TATGG	TTGGT	CTGCC	TTAGAA	AGTA	3550
TATTT	GAACA	TTATC	TTGAT	TATATT	TATTG	ATAATA	AATAA	AAACCT	TATC	3600
CCTAT	CCAAG	AAGTG	ATGCC	TATCAT	TGGT	TGGAAT	GAAC	TTGAAA	AAAAAA	3650
TTAGC	CTTGA	ATACAT	TACT	GGTAAG	GTAA	ACGCC	ATTGT	CAGCA	AATTG	3700
ATCCA	AGAGA	ACCAAC	TTAA	AGCTT	TCCTG	ACGGA	ATGTT	AATTCT	CGTT	3750
GACC	CTAGC	ACTGA	TGAAT	CCC	TAATGA	TTTTG	GTAAT	AATCAT	TAAAG	3800
TTAAG	GTGA	TACAC	ATCTT	GTCAT	ATGAT	CCCGG	TAAATG	TGAGT	TAGCT	3850
CACTC	ATTAG	GCACCC	CAGG	CTTTA	CACTT	TATGCT	TCCG	GCTCG	TATGT	3900
TGTGT	GGAAT	TGTGAG	CGGA	TAACA	ATTTT	ACACAG	GAAA	CAGCT	ATGAC	3950
CATGA	TACG	CCAAG	CGCG	AATTA	ACCC	CACTAA	AGGG	AAAAA	AGCT	4000
GGAG	CTCCAC	CGCGG	TGGCG	GCCG	CTCTAG	AAC	TAGTGA	TCCCC	CGGGC	4050
TGCAG	GAATT	CGATAT	CAAG	CTTAT	CGATA	CCGCT	GACCT	CGAGG	GGGGG	4100
CCCGG	TACCC	AATTC	GCCCC	ATAGT	GAGTC	GTATT	TACGCG	CGCTC	ACTGG	4150
CCGTC	GTTTT	ACAAC	GTCGT	GACTG	GGAAA	ACCCT	GCGCT	TACCC	AACTT	4200
AATCG	CCTTG	CAGCA	CATCC	CCCTT	TCGCC	AGCTG	GCGTA	ATAGC	GAAGA	4250
GGCCC	GCACC	GATCG	CCCTT	CCCA	ACAGTT	GCGC	AGCCTG	AATGG	CGAAT	4300
GGAAA	TTGTA	AGCGT	TAAATA	TTTTG	TTAAA	ATTCG	CGTTA	AATTTT	TGTT	4350
AAATC	AGCTC	ATTTT	TTAAC	CAATAG	GCCG	AAATC	GGCAA	AATCC	CTTAT	4400
AAATC	AAAAAG	AATAG	ACCGA	GATAG	GGTTG	AGTGT	TGTTT	CAGTT	TGGAA	4450
CAAG	AGTCCA	CTATT	AAAGA	ACGTG	GACTC	CAACG	TCAAA	GGGCG	AAAAA	4500
CCGT	CTATCA	GGGCG	ATGGC	CCACT	ACTCC	GGGAT	CATAT	GACA	AGATGT	4550
GTATC	CACTT	TAACT	TAAATG	ATTTT	TACCA	AAATC	ATTAG	GGGAT	TATC	4600
AGTG	CTCAGG	GTCA	ACGAGA	ATTA	ACATTC	CGTC	AGGAAA	GCTT	ATGATG	4650
ATGAT	GTGCT	TAAAA	ACTTA	CTCA	ATGGCT	GGTT	TATGCAT	ATCG	CAATAC	4700
ATGCG	AAAAA	CCTAA	AAGAG	CTTG	CCGATA	AAAA	AGGCCA	ATTT	ATTGCT	4750
ATTTA	CCGCG	GCTTT	TTTAT	GAGCT	TGAAA	GATAA	ATATA	ATAG	ATAGGT	4800
TTTAT	TTGAA	GCTAA	TCTTT	CTTT	TATCGTA	AAAA	ATGCC	TCTT	GGGTTA	4850
TCAAG	AGGGT	CATT	TATTTT	CGCG	GAATAA	CATCA	TTTGG	TGAC	GAAATA	4900
ACTA	AGCACT	TGTCT	CCCTGT	TTACT	CCCC	GAGCT	TGAGG	GGT	TAAATG	4950
AAGGT	CATCG	ATAGC	AGGAT	AATA	ATACAG	TAAA	ACGCTA	AACCA	ATAAT	5000
CCAA	ATCCAG	CCATC	CCAAA	TTGG	TAGTGA	ATGAT	TATAA	ATAA	CAGCAA	5050
ACAG	TAATGG	GCCA	ATAACA	CCGG	TGTCAT	TGGT	AAGGCT	CACCA	ATAAT	5100
CCCTG	TAAAG	CACCT	TGCTG	ATGAC	TCTTT	GTTT	TGGATAG	ACAT	CACTCC	5150
CTGTA	ATGCA	GGTAA	AGCGA	TCCC	ACCACC	AGCCA	ATAAAA	ATTA	AAAAACAG	5200
GGAAA	ACTAA	CCAAC	CTTCA	GATAT	AAACG	CTAAA	AAGGC	AAATG	CACTA	5250
CTAT	CTGCAA	TAAAT	CCGAG	CAGT	ACTGCC	GTTTT	TTTCGC	CCATT	TAGTG	5300
GCTAT	TCTTC	CTGCC	ACAAA	GGCT	TGGAAT	ACTG	AGTGTA	AAAG	ACCAAG	5350
ACCCG	TAAATG	AAAAG	CCAAC	CATCA	TGCTA	TTCAT	CATCA	CGATT	TCTGT	5400
AATAG	CACCA	CACCG	TGCTG	GATT	GGCTAT	CAATG	CGCTG	AAATA	AATAAT	5450
CAACA	AATGG	CATCG	TTAAA	TAAG	TGATGT	ATACC	GATCA	GCTTT	TGTTT	5500
CCTT	TAGTGA	GGGT	TAAATG	CGCG	CTTGGC	GTAAT	CATGG	TCAT	AGTGT	5550
TTCT	TGTGTG	AAATT	TGTTAT	CCGCT	CACAA	TTCC	CACAA	CATAC	GAGCC	5600
GGAAG	CATAA	AGTGT	AAAGC	CTGGG	TGCC	TAATG	AGTGA	GCTAA	CTCAC	5650
ATTA	ATTGCG	TTGCG	CTCAC	TGCCC	GCTTT	CCAGT	CGGGA	AACCT	GTCGT	5700
GCCAG	CTGCA	TTAAT	GAAATC	GGCCA	ACGCG	CGGGG	GAGAG	CGGTT	TGCGT	5750
ATTGG	GCGCT	CTTCC	GCTTC	CTCG	CTCACT	GACTC	GCTGC	GCTCG	GTCGT	5800
TCGG	CTGCGG	CGAGC	GGTAT	CAGCT	CACTC	AAAGG	CGGTA	ATACG	GTTAT	5850
CCACA	GAAATC	AGGGG	GATAAC	GCAGG	AAAGA	ACATG	TGAGC	AAAAG	GCCAG	5900

10

20

30

40

【表 1 - 2】

CAAAAGGCCA	GGAACCGTAA	AAAGGCCGCG	TTGCTGGCGT	TTTTCCATAG	5950
GCTCCGCCCC	CCTGACGAGC	ATCACAAAAA	TCGACGCTCA	AGTCAGAGGT	6000
GGCGAAACCC	GACAGGACTA	TAAAGATAAC	AGGCGTTTCC	CCCTGGAAGC	6050
TCCCTCGTGC	GCTCTCCTGT	TCCGACCCGT	CCGCTTACCG	GATACCTGTC	6100
CGCCTTTCTC	CCTTCGGGAA	GCGTGGCGCT	TTCTCATAGC	TCACGCTGTA	6150
GGTATCTCAG	TTCGGTGTAG	GTCGTTTCGCT	CCAAGCTGGG	CTGTGTGCAC	6200
GAACCCCCCG	TTCAGCCCCG	CCGCTGCGCC	TTATCCGGTA	ACTATCGTCT	6250
TGAGTCCAAC	CCGTAAGAC	ACGACTTATC	GCCACTGGCA	GCAGCCACTG	6300
GTAACAGGAT	TAGCAGAGCG	AGGTATGTAG	GCGGTGCTAC	AGAGTTCCTG	6350
AAGTGGTGGC	CTAACTACGG	CTACACTAGA	AGGACAGTAT	TTGGTATCTG	6400
CGCTCTGCTG	AAGCCAGTTA	CCTTCGGAAA	AAGAGTTGGT	AGCTCTTGAT	6450
CCGGCAAACA	AACCACCGCT	GGTAGCGGTG	GTTTTTTTGT	TTGCAAGCAG	6500
CAGATTACGC	GCAGAAAAAA	AGGATCTCAA	GAAGATCCTT	TGATCTTTTC	6550
TACGGGGTCT	GACGCTCAGT	GGAACGAAAA	CTCACGTAA	GGGATTTTGG	6600
TCATGAGATT	ATCAAAAAGG	ATCTTCACCT	AGATCCTTTT	AAATTAATAA	6650
TGAAGTTTTA	AATCAATCTA	AAGTATATAT	GAGTAACTT	GGTCTGACAG	6700
TTACCAATGC	TAAATCAGTG	AGGCACCTAT	CTCAGCGATC	TGTCTATTTC	6750
GTTTCATCCAT	AGTTGCCTGA	CTCCCCGTCT	TGTAGATAAC	TACGATACCG	6800
GAGGGCTTAC	CATCTGGCCC	CAGTGCTGCA	ATGATACCGC	GAGACCCACG	6850
CTCACC GGCT	CCAGATTTAT	CAGCAATAAA	CCAGCCAGCC	GGAAGGGCCG	6900
AGCGCAGAA	TGGTCCTGCA	ACTTTATCCG	CCTCCATCCA	GTCTATTAAT	6950
TGTTGCCGGG	AAGCTAGAGT	AAGTAGTTCG	CCAGTTAATA	GTTTGCGCAA	7000
CGTTGTTGCC	ATTGCTACAG	GCATCGTGGT	GTCACGCTCG	TCGTTTGTTA	7050
TGGCTTCATT	CAGCTCCGGT	TCCCAACGAT	CAAGGCGAGT	TACATGATCC	7100
CCCATGTTGT	GCAAAAAAGC	GGTTAGCTCC	TTCGGTCCTC	CGATCGTTGT	7150
CAGAAGTAAG	TTGGCCGCAG	TGTTATCACT	CATGGTTATG	GCAGCACTGC	7200
ATAATTCTCT	TACTGTCATG	CCATCCGTAA	GATGCTTTTC	TGTGACTGGT	7250
GAGTACTCAA	CCAAGTCATT	CTGAGAATAG	TGTATGCGGC	GACCGAGTTG	7300
CTCTTGCCCC	GCGTCAATAC	GGGATAATAC	CGCGCCACAT	AGCAGAACTT	7350
TAAAAGTGCT	CATCATTGGA	AAACGTTCTT	CGGGGCGAAA	ACTCTCAAGG	7400
ATCTTACC GC	TGTTGAGATG	CAGTTCGATG	TAACCCACTC	GTGCACCCAA	7450
CTGATCTTCA	GCATCTTTTA	CTTTCACCAG	CGTTTCTGGG	TGAGCAAAAA	7500
CAGGAAGGCA	AAATGCCGCA	AAAAAGGGAA	TAAGGGCGAC	ACGGAAATGT	7550
TGAATACTCA	TACTCTTCCT	TTTTCAATAT	TATTGAAGCA	TTTATCAGGG	7600
TTATTGTCTC	ATGAGCGGAT	ACATATTTGA	ATGTATTTAG	AAAAATAAAC	7650
AAATAGGGGT	TCCGCGCACA	TTTCCCCGAA	AAGTGCCAC		7689

10

20

SEQ ID NO:2 (PTnMod (CMV/Red))

30

CTGACGCGCC	CTGTAGCGGC	GCATTAAGCG	CGGCGGGTGT	GGTGGTTACG	50
CGCAGCGTGA	CCGTACACT	TGCCAGCGCC	CTAGCGCCCG	CTCCTTTCGC	100
TTTCTTCCCT	TCCTTTCTCG	CCACGTTTCG	CGGCATCAGA	TTGGCTATTG	150
GCCATTGCAT	ACGTTGTATC	CATATCATAA	TATGTACATT	TATATTGGCT	200
CATGTCCAAC	ATTACCGCCA	TGTTGACATT	GATTATTGAC	TAGTTATTAA	250
TAGTAATCAA	TTACGGGGTC	ATTAGTTCAT	AGCCCATATA	TGGAGTTCCT	300
CGTTACATAA	CTTACGGTAA	ATGGCCCGCC	TGGCTGACCG	CCCAACGACC	350
CCCGCCCAT	GACGTCAATA	ATGACGTATG	TTCCCATAGT	AACGCCAATA	400
GGGACTTTCC	ATTGACGTCA	ATGGGTGGAG	TATTTACGGT	AAACTGCCCA	450
CTTGGCAGTA	CATCAAGTGT	ATCATATGCC	AAGTACGCCC	CCTATTGACG	500
TCAATGACGG	TAAATGGCCC	GCCTGGCATT	ATGCCAGTA	CATGACCTTA	550
TGGGACTTTC	CTACTTGGCA	GTACATCTAC	GTATTAGTCA	TCGCTATTAC	600
CATGGTGATG	CGGTTTTGGC	AGTACATCAA	TGGGCGTGGA	TAGCGGTTTG	650
ACTCACGGGG	ATTTCCAAGT	CTCCACCCCA	TTGACGTCAA	TGGGAGTTTG	700
TTTTGGCACC	AAAATCAACG	GGACTTTCCA	AAATGTCGTA	ACAACCTCCG	750
CCCATTGACG	CAAATGGGCG	GTAGGCGTGT	ACGGTGGGAG	GTCTATATAA	800
GCAGAGCTCG	TTTAGTGAAC	CGTCAGATCG	CCTGGAGACG	CCATCCACGC	850
TGTTTTGACC	TCCATAGAAG	ACACCGGGAC	CGATCCAGCC	TCCGCGGCCG	900
GGAACGGTGC	ATTGGAACGC	GGATTCCCCG	TGCCAAGAGT	GACGTAAGTA	950
CCGCCTATAG	ACTCTATAGG	CACACCCCTT	TGGCTCTTAT	GCATGCTATA	1000
CTGTTTTTGG	CTTGGGGCCT	ATACACCCCC	GCTTCCTTAT	GCTATAGGTG	1050

40

【表 1 - 3】

ATGGTATAGC	TTAGCCTATA	GGTGTGGGTT	ATTGACCATT	ATTGACCACT	1100
CCCCTATTGG	TGACGATACT	TTCCATTACT	AATCCATAAC	ATGGCTCTTT	1150
GCCACAACATA	TCTCTATTGG	CTATATGCCA	ATACTCTGTC	CTTCAGAGAC	1200
TGACACGGAC	TCTGTATTTT	TACAGGATGG	GGTCCCATT	ATTATTTTACA	1250
AATTACACATA	TACAACAACG	CCGTCCCCCG	TGCCCCGAGT	TTTTATTAAA	1300
CATAGCGTGG	GATCTCCACG	CGAATCTCGG	GTACGTGTTC	CGGACATGGG	1350
CTCTTCTCCG	GTAGCGGCGG	AGCTTCCACA	TCCGAGCCCT	GGTCCCATGC	1400
CTCCAGCGGC	TCATGGTCGC	TCGGCAGCTC	CTTGCTCCTA	ACAGTGGAGG	1450
CCAGACTTAG	GCACAGCACA	ATGCCACCA	CCACCAGTGT	GCCGCACAAG	1500
GCCGTGGCGG	TAGGGTATGT	GTCTGAAAAT	GAGCGTGGAG	ATTGGGCTCG	1550
CACGGCTGAC	GCAGATGGAA	GACTTAAGGC	AGCGGCAGAA	GAAGATGCAG	1600
GCAGCTGAGT	TGTTGTATTC	TGATAAGAGT	CAGAGGTAAC	TCCCGTTGCG	1650
GTGCTGTTAA	CGGTGGAGGG	CAGTGTAGTC	TGAGCAGTAC	TCGTTGCTGC	1700
CGCGCGCGCC	ACCAGACATA	ATAGCTGACA	GACTAACAGA	CTGTTCTTTT	1750
CCATGGGTCT	TTTCTGCAGT	CACCGTCGGA	CCATGTGTGA	ACTTGATATT	1800
TTACATGATT	CTCTTTACCA	ATTCTGCCCC	GAATTACACT	TAAAACGACT	1850
CAACAGCTTA	ACGTTGGCTT	GCCACGCATT	ACTTGACTGT	AAAACCTCTCA	1900
CTCTTACCGA	ACTTGGCCGT	AACCTGCCAA	CCAAAGCGAG	AACAAAACAT	1950
AACATCAAAC	GAATCGACCG	ATTGTTAGGT	AATCGTCACC	TCCACAAAGA	2000
GCGACTCGCT	GTATACCGTT	GGCATGCTAG	CTTTATCTGT	TCGGGAATAC	2050
GATGCCCATT	GTACTTGTGT	ACTGGTCTGA	TATTCGTGAG	CAAAAACGAC	2100
TTATGGTATT	GCGAGCTTCA	GTCGCACTAC	ACGGTCGTTC	TGTTACTCTT	2150
TATGAGAAAG	CGTTCGCCGT	TTCAGAGCAA	TGTTCAAAGA	AAGCTCATGA	2200
CCAATTTCTA	GCCGACCTTG	CGAGCATTCT	ACCGAGTAAC	ACCACACCGC	2250
TCATTGCTAG	TGATGCTGGC	TTTAAAGTGC	CATGGTATAA	ATCCGTTGAG	2300
AAGCTGGGTT	GGTACTGGTT	AAGTCGAGTA	AGAGGAAAAG	TACAATATGC	2350
AGACCTAGGA	GCGGAAAAC	GGAAACCTAT	CAGCAACTTA	CATGATATGT	2400
CATCTAGTCA	CTCAAAGACT	TTAGGCTATA	AGAGGCTGAC	TAAAAGCAAT	2450
CCAATCTCAT	GCCAAATTCT	ATTGTATAAA	TCTCGCTCTA	AAGGCCGAAA	2500
AAATCAGCGC	TCGACACGGA	CTCATTGTCA	CCACCCGTCA	CCTAAAATCT	2550
ACTCAGCGTC	GGCAAAGGAG	CCATGGGTTT	TAGCAACTAA	CTTACCTGTT	2600
GAAATTTCGAA	CACCCAAACA	ACTTGTTAAT	ATCTATTTCGA	AGCGAATGCA	2650
GATTGAAGAA	ACCTTCCGAG	ACTTGAAAAG	TCCTGCCTAC	GGACTAGGCC	2700
TACGCCATAG	CCGAACGAGC	AGCTCAGAGC	GTTTTGATAT	CATGCTGCTA	2750
ATCGCCCTAG	TGCTTCAACT	AACATGTTGG	CTTGCGGGCG	TTCATGCTCA	2800
GAAACAAGGT	TGGGACAAGC	ACTTCCAGGC	TAACACAGTC	AGAAATCGAA	2850
ACGTAATCTC	AACAGTTTCG	TTAGGCATGG	AAGTTTTGCG	GCATTCTGGC	2900
TACACAATAA	CAAGGGAAGA	CTTACTCGTG	GCTGCAACCC	TACTAGCTCA	2950
AAATTTATTC	ACACATGGTT	ACGCTTTGGG	GAAATTATGA	TAATGATCCA	3000
GATCACTTCT	GGCTAATAAA	AGATCAGAGC	TCTAGAGATC	TGTGTGTTGG	3050
TTTTTTGTGG	ATCTGCTGTG	CCTTCTAGTT	GCCAGCCATC	TGTTGTTTGC	3100
CCCTCCCCCG	TGCCTTCCTT	GACCCTGGAA	GGTGCCACTC	CCACTGTCCT	3150
TTCTTAATAA	AATGAGGAAA	TTGCATCGCA	TTGTCTGAGT	AGGTGTCATT	3200
CTATTCTGGG	GGGTGGGGTG	GGGCAGCACA	GCAAGGGGGA	GGATTGGGAA	3250
GACAATAGCA	GGCATGCTGG	GGATGCGGTG	GGCTCTATGG	GTACCTCTCT	3300
CTCTCTCTCT	CTCTCTCTCT	CTCTCTCTCT	CTCTCGGTAC	CTCTCTCTCT	3350
CTCTCTCTCT	CTCTCTCTCT	CTCTCTCTCT	CGGTACCAGG	TGCTGAAGAA	3400
TTGACCCGGT	GACCAAAGGT	GCCTTTTATC	ATCACTTTAA	AAATAAAAAA	3450
CAATTACTCA	GTGCCTGTTA	TAAGCAGCAA	TTAATTATGA	TTGATGCCTA	3500
CATCACAACA	AAAACCTGAT	TAACAAATGG	TTGGTCTGCC	TTAGAAAAGTA	3550
TATTTGAACA	TTATCTTGAT	TATATTATTG	ATAATAATAA	AAACCTTATC	3600
CCTATCCAAG	AAGTGATGCC	TATCATTGGT	TGGAATGAAC	TTGAAAAAAA	3650
TTAGCCTTGA	ATACATTACT	GGTAAGGTAA	ACGCCATTGT	CAGCAAATTG	3700
ATCCAAGAGA	ACCAACTTAA	AGCTTTCCTG	ACGGAATGTT	AATTCTCGTT	3750
GACCTGAGC	ACTGATGAAT	CCCCTAATGA	TTTTGGTAAA	AATCATTAAG	3800
TTAAGGTGGA	TACACATCTT	GTCATATGAT	CCCGGTAATG	TGAGTTAGCT	3850
CACTCATTAG	GCACCCAGG	CTTTACACTT	TATGCTTCCG	GCTCGTATGT	3900
TGTGTGGAAT	TGTGAGCGGA	TAACAATTTC	ACACAGGAAA	CAGCTATGAC	3950
CATGATTACG	CCAAGCGCGC	AATTAACCCT	CACTAAAGGG	AACAAAAGCT	4000
GGAGCTCCAC	CGCGGTGGCG	GCCGCTCTAG	AACTAGTGGA	TCCCCGGGGC	4050
ATCAGATTGG	CTATTGGCCA	TTGCATACGT	TGTATCCATA	TCATAATATG	4100

10

20

30

40

【表 1 - 4】

TACATTTATA	TTGGCTCATG	TCCAACATTA	CCGCCATGTT	GACATTGATT	4150
ATTGACTAGT	TATTAATAGT	AATCAATTAC	GGGGTCATTA	GTTTCATAGCC	4200
CATATATGGA	GTTCCGCGTT	ACATAACTTA	CGGTAAATGG	CCCGCCTGGC	4250
TGACCGCCCA	ACGACCCCCG	CCCATTGACG	TCAATAATGA	CGTATGTTCC	4300
CATAGTAACG	CCAATAGGGA	CTTTCCATTG	ACGTCAATGG	GTGGAGTATT	4350
TACGGTAAAC	TGCCCCACTG	GCAGTACATC	AAGTGTATCA	TATGCCAAGT	4400
ACGCCCCCTA	TTGACGTCAA	TGACGGTAAA	TGGCCCGCCT	GGCATTATGC	4450
CCAGTACATG	ACCTTATGGG	ACTTTCCTAC	TTGGCAGTAC	ATCTACGTAT	4500
TAGTCATCGC	TATTACCATG	GTGATGCGGT	TTTGGCAGTA	CATCAATGGG	4550
CGTGGATAGC	GGTTTGACTC	ACGGGGATTT	CCAAGTCTCC	ACCCCATTGA	4600
CGTCAATGGG	AGTTTGT TTT	GGCACCAAAA	TCAACGGGAC	TTTCCAAAAT	4650
GTCGTAACAA	CTCCGCCCCA	TTGACGCAAA	TGGGCGGTAG	GCGTGACGG	4700
TGGGAGGTCT	ATATAAGCAG	AGCTCGTTTA	GTGAACCGTC	AGATCGCCTG	4750
GAGACGCCAT	CCACGCTGTT	TTGACCTCCA	TAGAAGACAC	CGGGACCGAT	4800
CCAGCCTCCG	CGGCCGGGAA	CGGTGCATTG	GAACGCGGAT	TCCCCGTGCC	4850
AAGAGTGACG	TAAGTACCGC	CTATAGACTC	TATAGGCACA	CCCCTTTGGC	4900
TCTTATGCAT	GCTATACTGT	TTTTGGCTTG	GGGCCTATAC	ACCCCCGCTT	4950
CCTTATGCTA	TAGGTGATGG	TATAGCTTAG	CCTATAGGTG	TGGGTTATTG	5000
ACCATTATTG	ACCACTCCCC	TATTGGTGAC	GATACTTTCC	ATTACTAATC	5050
CATAACATGG	CTCTTTGCCA	CAACTATCTC	TATTGGCTAT	ATGCCAATAC	5100
TCTGTCCCTC	AGAGACTGAC	ACGGACTCTG	TATTTT TACA	GGATGGGGTC	5150
CCATT TATTA	TTTACAAATT	CACATATACA	ACAACGCCGT	CCCCCGTGCC	5200
GCGAGTT TTT	ATTAAACATA	GCGTGGGATC	TCCACGCGAA	TCTCGGGTAC	5250
GTGTTCCGGA	CATGGGCTCT	TC TCCGGTAG	CGGCGGAGCT	TCCACATCCG	5300
AGCCCTGGTC	CCATGCCTCC	AGCGGCTCAT	GGTCGCTCGG	CAGCTCCTTG	5350
CTCCTAACAG	TGGAGGCCAG	ACTTAGGCAC	AGCACAATGC	CCACCACCAC	5400
CAGTGTGCCG	CACAAGGCCG	TGGCGGTAGG	GTATGTGTCT	GAAATGAGC	5450
GTGGAGATTG	GGCTCGCACG	GCTGACGCAG	ATGGAAGACT	TAAGGCAGCG	5500
GCAGAAGAAG	ATGCAGGCAG	CTGAGTTGTT	GTATTCTGAT	AAGAGTCAGA	5550
GGTAACTCCC	GTTGCGGTGC	TGTTAACGGT	GGAGGGCAGT	GTAGTCTGAG	5600
CAGTACTCGT	TGCTGCCGCG	CGCGCCACCA	GACATAATAG	CTGACAGACT	5650
AACAGACTGT	TCCTTTCCAT	GGGTCTTTTC	TGCAGTCACC	GTCTCGCGAC	5700
AGGGATCCAC	CGGTTCGCCAC	CATGGTGCGC	TCCTCCAAGA	ACGTCATCAA	5750
GGAGTTCATG	CGCTTCAAGG	TGCGCATGGA	GGGCACCGTG	AACGGCCACG	5800
AGTTCGAGAT	CGAGGGCGAG	GGCGAGGGCC	GCCCCTACGA	GGGCCACAAC	5850
ACCGTGAAGC	TGAAGGTGAC	CAAGGGCGGC	CCCCTGCCCT	TCGCCTGGGA	5900
CATCCTGTCC	CCCCAGTTCC	AGTACGGCTC	CAAGGTGTAC	GTGAAGCACC	5950
CCGCCGACAT	CCCCGACTAC	AAGAAGCTGT	CCTTCCCCGA	GGGCTTCAAG	6000
TGGGAGCGCG	TGATGAAC TT	CGAGGACGGC	GGCGTGGTGA	CCGTGACCCA	6050
GGACTCCTCC	CTGCAGGACG	GCTGCTTCAT	CTACAAGGTG	AAGTTCATCG	6100
GCGTGAAC TT	CCCCCTCCGAC	GGCCCCGTAA	TGCAGAAGAA	GACCATGGGC	6150
TGGGAGCGCT	CCACCGAGCG	CCTGTACCCC	CGCGACGGCG	TGCTGAAGGG	6200
CGAGATCCAC	AAGGCCCTGA	AGCTGAAGGA	CGGCGGCCAC	TACCTGGTGG	6250
AGTTCAAGTC	CATCTACATG	GCCAAGAAGC	CCGTGCAGCT	GCCCCGCTAC	6300
TACTACGTGG	ACTCCAAGCT	GGACATCACC	TCCCACAACG	AGGACTACAC	6350
CATCGTGGAG	CAGTACGAGC	GCACCGAGGG	CCGCCACCAC	CTGTTCTGT	6400
AGCGGCCGCG	ACTCTAGATC	ATAATCAGCC	ATACCACATT	TGTAGAGGTT	6450
TTACTTGCTT	TAAAAAACCT	CCCACACCTC	CCCCTGAACC	TGAAACATAA	6500
AATGAATGCA	ATTGTTGTTG	TTAACTTGTT	TATTGCAGCT	TATAATGGTT	6550
ACAAATAAAG	CAATAGCATC	ACAAATT TCA	CAAATAAAGC	ATTTTTTTCA	6600
CTGCATTCTA	GTTGTGGCCC	GGGCTGCAGG	AATTCGATAT	CAAGCTTATC	6650
GATACCGCTG	ACCTCGAGGG	GGGGCCCGGT	ACCCAATTCC	CCCTATAGTG	6700
AGTCGTATTA	CGCGCGCTCA	CTGGCCGTCG	TTTTACAACG	TCGTGACTGG	6750
GAAAACCCTG	GCGTTACCCA	ACTTAATCGC	CTTGCAGCAC	ATCCCCCTTT	6800
CGCCAGCTGG	CGTAATAGCG	AAGAGGCCCG	CACCGATCGC	CCTTCCCAAC	6850
AGTTGCGCAG	CCTGAATGGC	GAATGGAAAT	TGTAAGCGTT	AATATTTTGT	6900
TAAAATTTCG	GTTAAATTTT	TGTTAAATCA	GCTCATTTTT	TAACCAATAG	6950
GCCGAAATCG	GCAAAATCCC	TTATAAATCA	AAAGAATAGA	CCGAGATAGG	7000
GTTGAGTGTT	GTTCCAGTTT	GGAACAAGAG	TCCACTATTA	AAGAACGTGG	7050
ACTCCAACGT	CAAAGGGCGA	AAAACCGTCT	ATCAGGGCGA	TGGCCCACTA	7100
CTCCGGGATC	ATATGACAAG	ATGTGTATCC	ACCTTAACTT	AATGATTTTT	7150

10

20

30

40

【表 1 - 5】

ACCAAAATCA	TTAGGGGATT	CATCAGTGCT	CAGGGTCAAC	GAGAATTAAC	7200
ATTCGGTCAG	GAAGGCTTAT	GATGATGATG	TGCTTAAAAA	CTTACTCAAT	7250
GGCTGGTTAT	GCATATCGCA	ATACATGCGA	AAAACCTAAA	AGAGCTTGCC	7300
GATAAAAAAG	GCCAATTTAT	TGCTATTTAC	CGCGGCTTTT	TATTGAGCTT	7350
GAAAGATAAA	TAAAATAGAT	AGGTTTTTAT	TGAAGCTAAA	TCTTCTTTAT	7400
CGTAAAAAAT	GCCCTCTTGG	GTTATCAAGA	GGGTCAATTAT	ATTTGCGGGA	7450
ATAACATCAT	TTGGTGACGA	AATAACTAAG	CACTTGCTCTC	CTGTTTACTC	7500
CCCTGAGCTT	GAGGGGTAA	CATGAAGGTC	ATCGATAGCA	GGATAATAAT	7550
ACAGTAAAC	GCTAAACCAA	TAATCCAAAT	CCAGCCATCC	CAAATTGGTA	7600
GTGAATGATT	ATAAATAACA	GCAAACAGTA	ATGGGCCAAT	AACACCGGTT	7650
GCATTGGTAA	GGCTCACCAA	TAATCCCTGT	AAAGCACCTT	GCTGATGACT	7700
CTTTGTTTGG	ATAGACATCA	CTCCCTGTAA	TGCAGGTAAA	GCGATCCAC	7750
CACCAGCCAA	TAAAATTAAA	ACAGGGAAAA	CTAACCAACC	TTCAGATATA	7800
AACGCTAAAA	AGGCAAATGC	ACTACTATCT	GCAATAAATC	CGAGCAGTAC	7850
TGCCGTTTTT	TCGCCCATT	AGTGGCTATT	CTTCCTGCCA	CAAAGGCTTG	7900
GAATACTGAG	TGTAAAAGAC	CAAGACCCGT	AATGAAAAGC	CAACCATCAT	7950
GCTATTCATC	ATCACGATTT	CTGTAATAGC	ACCACACCGT	GCTGGATTGG	8000
CTATCAATGC	GCTGAAATAA	TAATCAACAA	ATGGCATCGT	TAAATAAGTG	8050
ATGTATACCG	ATCAGCTTTT	GTTCCCTTTA	GTGAGGGTTA	ATTGCGCGCT	8100
TGGCGTAATC	ATGGTCATAG	CTGTTTCCTG	TGTGAAATTG	TTATCCGCTC	8150
ACAATTCCAC	ACAACATACG	AGCCGGAAGC	ATAAAGTGTA	AAGCCTGGGG	8200
TGCCTAATGA	GTGAGCTAAC	TCACATTAAT	TGCGTTGCGC	TCCTGCCCCG	8250
CTTTCCAGTC	GGGAAACCTG	TCGTGCCAGC	TGCATTAATG	AATCGGCCAA	8300
CGCGCGGGGA	GAGGCGGTTT	GCGTATTGGG	CGCTCTTCCG	CTTCCTCGCT	8350
CACGACTCG	CTGCGCTCGG	TCGTTCGGCT	GCGGCGAGCG	GTATCAGCTC	8400
ACTCAAAGGC	GGTAATACGG	TTATCCACAG	AATCAGGGGA	TAACGCAGGA	8450
AAGAACATGT	GAGCAAAAGG	CCAGCAAAAG	GCCAGGAACC	GTAAAAAGGC	8500
CGCGTTGCTG	GCGTTTTTCC	ATAGGCTCCG	CCCCCTGAC	GAGCATCACA	8550
AAAATCGACG	CTCAAGTCAG	AGGTGGCGAA	ACCCGACAGG	ACTATAAAGA	8600
TACCAGGCGT	TTCCCTCTGG	AAGCTCCCTC	GTGCGCTCTC	CTGTTCCGAC	8650
CCTGCCGCTT	ACCGGATACC	TGTCCGCCTT	TCTCCCTTCG	GGAAGCGTGG	8700
CGCTTTCTCA	TAGCTCACGC	TGTAGGTATC	TCAGTTCGGT	GTAGGTCGTT	8750
CGCTCCAAGC	TGGGCTGTGT	GCACGAACCC	CCCGTTCAGC	CCGACCGCTG	8800
CGCCTTATCC	GGTAACTATC	GTCTTGAGTC	CAACCCGGTA	AGACACGACT	8850
TATCGCCACT	AGCAGCAGCC	ACTGGTAACA	GGATTAGCAG	AGCGAGGTAT	8900
GTAGGCGGTG	CTACAGAGTT	CTTGAAGTGG	TGGCCTAACT	ACGGCTACAC	8950
TAGAAGGACA	GTATTTGGTA	TCTGCGCTCT	GCTGAAGCCA	GTTACCTTCG	9000
GAAAAAGAGT	TGGTAGCTCT	TGATCCGGCA	AACAAACCAC	CGCTGGTAGC	9050
GGTGGTTTTT	TTGTTTGCAA	GCAGCAGATT	ACGCGCAGAA	AAAAAGGATC	9100
TCAAGAAGAT	CCTTTGATCT	TTTCTACGGG	GTCTGACGCT	CAGTGAACG	9150
AAAACTCACG	TTAAGGGATT	TTGGTCATGA	GATTATCAAA	AAGGATCTTC	9200
ACCTAGATCC	TTTTAAATTA	AAAATGAAGT	TTTAAATCAA	TCTAAAGTAT	9250
ATATGAGTAA	ACTTGGTCTG	ACAGTTACCA	ATGCTTAATC	AGTGAGGCAC	9300
CTATCTCAGC	GATCTGTCTA	TTTCGTTTAT	CCATAGTTGC	CTGACTCCCC	9350
GTCGTGTAGA	TAACACGAT	ACGGGAGGGC	TTACCATCTG	GCCCCAGTGC	9400
TGCAATGATA	CCGCGAGACC	CACGCTCACC	GGCTCCAGAT	TTATCAGCAA	9450
TAAACCAGCC	AGCCGGAAGG	GCCGAGCGCA	GAAGTGGTCC	TGCAACTTTA	9500
TCCGCCTCCA	TCCAGTCTAT	TAATTGTTGC	CGGGAAGCTA	GAGTAAGTAG	9550
TTCGCCAGTT	AATAGTTTGC	GCAACGTTGT	TGCCATTGCT	ACAGGCATCG	9600
TGGTGTACAG	CTCGTCGTTT	GGTATGGCTT	CATTGAGCTC	CGGTTCCCAA	9650
CGATCAAGGC	GAGTTACATG	ATCCCCCATG	TTGTGCAAAA	AAGCGGTTAG	9700
CTCCTTCGGT	CCTCCGATCG	TTGTCAGAA	TAAGTTGGCC	GCAGTGTTAT	9750
CACTCATGGT	TATGGCAGCA	CTGCATAATT	CTCTTACTGT	CATGCCATCC	9800
GTAAGATGCT	TTTCTGTGAC	TGGTGAGTAC	TCAACCAAGT	CATTCTGAGA	9850
ATAGTGTATG	CGGCGACCGA	GTTGCTCTTG	CCCGGCGTCA	ATACGGGATA	9900
ATACCGCGCC	ACATAGCAGA	ACTTTAAAAG	TGCTCATCAT	TGGAACACGT	9950
TCTTCGGGGC	GAAAACCTCT	AAGGATCTTA	CCGCTGTTGA	GATCCAGTTC	10000
GATGTAACCC	ACTCGTGCAC	CCAACGATC	TTCAGCATCT	TTTACTTTCA	10050
CCAGCGTTTT	TGGGTGAGCA	AAAACAGGAA	GGCAAAATGC	CGCAAAAAAG	10100
GGAATAAGGG	CGACACGGAA	ATGTTGAATA	CTCATACTCT	TCCTTTTTCA	10150
ATATTATTGA	AGCATTTATC	AGGGTTATTG	TCTCATGAGC	GGATACATAT	10200

10

20

30

40

【表 1 - 6】

TTGAATGTAT TTAGAAAAAT AAACAAATAG GGGTTCCGCG CACATTTCCC 10250
CGAAAAGTGC CAC 10263

SEQ ID NO:3 (PTnMod (Oval/Red) Chicken)

CTGACGCGCC CTGTAGCGGC GCATTAAGCG CGGCGGGTGT GGTGGTTACG 50
CGCAGCGTGA CCGCTACACT TGCCAGCGCC CTAGCGCCCG CTCCTTTCGC 100
TTTCTTCCCT TCCTTCTCG CCACGTTTCGC CGGCATCAGA TTGGCTATTG 150
GCCATTGCAT ACGTTGTATC CATATCATAA TATGTACATT TATATTGGCT 200
CATGTCCAAC ATTACCGCCA TGTTGACATT GATTATTGAC TAGTTATTAA 250
TAGTAATCAA TTACGGGGTG ATTAGTTCAT AGCCCATATA TGGAGTTCGG 300
CGTTACATAA CTTACGGTAA ATGGCCCGCC TGGCTGACCG CCAACGACC 350
CCGCCCCATT GACGTCAATA ATGACGTATG TTCCCATAGT AACGCCAATA 400
GGGACTTTTC ATTGACGTCA ATGGGTGGAG TATTTACGGT AAAGTGCCCA 450
CTTGGCAGTA CATCAAGTGT ATCATATGCC AAGTACGCCC CCTATTGACG 500
TCAATGACGG TAAATGGCCC GCCTGGCATT ATGCCCAGTA CATGACCTTA 550
TGGGACTTTC CTACTTGGCA GTACATCTAC GTATTAGTCA TCGCTATTAC 600
CATGGTGATG CGGTTTGGC AGTACATCAA TGGGCGTGGA TAGCGGTTTG 650
ACTCACGGGG ATTTCCAAGT CTCCACCCCA TTGACGTCAA TGGGAGTTTG 700
TTTTGGCACC AAAATCAACG GGAATTTCCA AAATGTCTGA ACAACTCCGC 750
CCCATTGACG CAAATGGGCG GTAGGCGTGT ACGGTGGGAG GTCTATATAA 800
GCAGAGCTCG TTTAGTGAAC CGTCAGATCG CCTGGAGACG CCATCCACGC 850
TGTTTTGACC TCCATAGAAG ACACCGGGAC CGATCCAGCC TCCGCGGCCG 900
GGAACGGTGC ATTGGAACGC GGATTCCCCG TGCCAAGAGT GACGTAAGTA 950
CCGCTATAG ACTCTATAGG CACACCCCTT TGGCTCTTAT GCATGCTATA 1000
CTGTTTTTGG CTTGGGGCCT ATACACCCCC GCTTCCTTAT GCTATAGGTG 1050
ATGGTATAGC TTAGCCTATA GGTGTGGGTT ATTGACCATT ATTGACCACT 1100
CCCCTATTGG TGACGATACT TTCCATTACT AATCCATAAC ATGGCTCTTT 1150
GCCACAATA TCTCTATTGG CTATATGCCA ATACTCTGTC CTTGAGAGAC 1200
TGACACGGAC TCTGTATTTT TACAGGATGG GGTCCCATT ATTATTTACA 1250
AATTACATA TACAACAACG CCGTCCCCCG TGCCCGCAGT TTTTATTAAA 1300
CATAGCGTGG GATCTCCACG GAATCTCGG GTACGTGTTT CGGACATGGG 1350
CTCTTCTCCG GTAGCGGCGG AGCTTCCACA TCCGAGCCCT GGTCCCATGC 1400
CTCCAGCGGC TCATGGTCGC TCGGCAGCTC CTTGCTCCTA ACAGTGGAGG 1450
CCAGACTTAG GCACAGCACA ATGCCCACCA CCACAGTGT GCCGCACAAG 1500
GCCGTGGCGG TAGGGTATGT GTCTGAAAAT GAGCGTGGAG ATTGGGCTCG 1550
CACGGCTGAC GCAGATGGAA GACTTAAGGC AGCGGCAGAA GAAGATGCAG 1600
GCAGCTGAGT TGTGTATTC TGATAAGAGT CAGAGGTAAC TCCCGTTGCG 1650
GTGCTGTAA CGGTGGAGGG CAGTGTAGTC TGAGCAGTAC TCGTTGCTGC 1700
CGCGCGCGCC ACCAGACATA ATAGCTGACA GACTAACAGA CTGTTCCCTT 1750
CCATGCTCTT TTTCTGCACT CACCGTCGGA CCATGTGTGA ACTTGATATT 1800
TTACATGATT CTCTTTACCA ATTCTGCCCC GAATTACACT TAAAACGACT 1850
CAACAGCTTA ACGTTGGCTT GCCACGCATT ACTTGACTGT AAAACTCTCA 1900
CTCTTACCGA ACTTGGCCGT AACCTGCCAA CCAAAGCGAG AAAAAACAT 1950
AACATCAAAC GAATCGACCG ATTGTTAGGT AATCGTCACC TCCACAAAGA 2000
GCGACTCGCT GTATACCGTT GGCATGCTAG CTTTATCTGT TCGGGAATAC 2050
GATGCCCATT GTACTTGTG ACTGGTCTGA TATTCGTGAG CAAAAACGAC 2100
TTATGGTATT GCGAGCTTCA GTCGCACTAC ACGGTCGTTC TGTTACTCTT 2150
TATGAGAAAG CGTTCCTCGT TTCAGAGCAA TGTTCAAAGA AAGCTCATGA 2200
CCAATTTCTA CCGGACCTTG CGAGCATTCT ACCGAGTAAC ACCACACCGC 2250
TCATTGTGAG TGATGCTGGC TTTAAAGTGC CATGGTATAA ATCCGTTGAG 2300
AAGCTGGGTT GGTACTGGTT AAGTCGAGTA AGAGGAAAAG TACAATATGC 2350
AGACCTAGGA GCGGAAACT GGAAACCTAT CAGCAACTTA CATGATATGT 2400
CATCTAGTCA CTCAAAGACT TTAGGCTATA AGAGGCTGAC TAAAAGCAAT 2450
CCAATCTCAT GCCAAATTCT ATTGTATAAA TCTCGCTCTA AAGGCCGAAA 2500
AAATCAGCGC TCGACACGGA CTCATTGTCA CCACCCGTCA CCTAAAATCT 2550
ACTCAGCGTC GGCAAAGGAG CCATGGGTTT TAGCAACTAA CTTACCTGTT 2600
GAAATTGCAA CACCCAAACA ACTTGTTAAT ATCTATTCGA AGCGAATGCA 2650
GATTGAAGAA ACCTTCCGAG ACTTGAAAAG TCCTGCCTAC GGAAGAGGCC 2700
TACGCCATAG CCGAACGAGC AGCTCAGAGC GTTTTGATAT CATGCTGCTA 2750

10

20

30

40

【表 1 - 7】

ATCGCCCTGA	TGCTTCAACT	AACATGTTGG	CTTGCGGGCG	TTCATGCTCA	2800
GAAACAAGGT	TGGGACAAGC	ACTTCCAGGC	TAACACAGTC	AGAAATCGAA	2850
ACGTACTCTC	AACAGTTCGC	TTAGGCATGG	AAGTTTTGCG	GCATTCTGGC	2900
TACACAATAA	CAAGGGAAGA	CTTACTCGTG	GCTGCAACCC	TACTAGCTCA	2950
AAATTTATTC	ACACATGGTT	ACGCTTTGGG	GAAATTATGA	TAATGATCCA	3000
GATCACTTCT	GGCTAATAAA	AGATCAGAGC	TCTAGAGATC	TGTGTGTGG	3050
TTTTTTGTGG	ATCTGCTGTG	CCTTCTAGTT	GCCAGCCATC	TGTTGTTTGC	3100
CCCTCCCCCG	TGCCTTCCTT	GACCCTGGAA	GGTGCCACTC	CCACTGTCCT	3150
TTCTTAATAA	AATGAGGAAA	TTGCATCGCA	TTGTCTGAGT	AGGTGTCATT	3200
CTATTCTGGG	GGGTGGGGTG	GGGCAGCACA	GCAAGGGGGA	GGATTGGGAA	3250
GACAATAGCA	GGCATGCTGG	GGATGCGGTG	GGCTCTATGG	GTACCTCTCT	3300
CTCTCTCTCT	CTCTCTCTCT	CTCTCTCTCT	CTCTCGGTAC	CTCTCTCTCT	3350
CTCTCTCTCT	CTCTCTCTCT	CTCTCTCTCT	CGGTACCAGG	TGCTGAAGAA	3400
TTGACCCGGT	GACCAAAGGT	GCCTTTTATC	ATCACTTTAA	AAATAAAAAA	3450
CAATTACTCA	GTGCCTGTTA	TAAGCAGCAA	TTAATTATGA	TTGATGCCTA	3500
CATCACAACA	AAAAGTGATT	TAACAAATGG	TTGGTCTGCC	TTAGAAAAGTA	3550
TATTTGAACA	TTATCTTGAT	TATATTATTG	ATAATAATAA	AAACCTTATC	3600
CCTATCCAAG	AAGTGATGCC	TATCATTGGT	TGGAATGAAC	TTGAAAAAAA	3650
TTAGCCTTGA	ATACATTACT	GGTAAGGTAA	ACGCCATTGT	CAGCAAATTG	3700
ATCCAAGAGA	ACCAACTTAA	AGCTTTCCTG	ACGGAATGTT	AATTCTCGTT	3750
GACCTGAGC	ACTGATGAAT	CCCTAATGA	TTTTGGTAAA	AATCATTAAAG	3800
TTAAGGTGGA	TACACATCTT	GTCATATGAT	CCCGGTAATG	TGAGTTAGCT	3850
CACTCATTAG	GCACCCAGG	CTTTACACTT	TATGCTTCCG	GCTCGTATGT	3900
TGTGTGGAAT	TGTGAGCGGA	TAACAATTTT	ACACAGGAAA	CAGCTATGAC	3950
CATGATTACG	CCAAGCGCGC	AATTAACCCCT	CACTAAAGGG	AACAAAAGCT	4000
GGAGCTCCAC	CGCGGTGGCG	GCCGCTCTAG	AACTAGTGGA	TCCCCCGGGG	4050
AGGTGAGAAT	GGTTTCTTTA	CTGTTTGTCA	ATTCTATTAT	TTCAATACAG	4100
AACAATAGCT	TCTATAACTG	AAATATATTT	GCTATTGTAT	ATTATGATTG	4150
TCCCTCGAAC	CATGAACACT	CCTCCAGCTG	AATTTACAA	TTCTCTGTCT	4200
ATCTGCCAGG	CCATTAAGTT	ATTCATGGAA	GATCTTTGAG	GAACACTGCA	4250
AGTTCATATC	ATAAACACAT	TTGAAATTGA	GTATTGTTTT	GCATTGTATG	4300
GAGCTATGTT	TTGCTGTATC	CTCAGAAAAA	AAGTTTGTTA	TAAAGCATTC	4350
ACACCCATAA	AAAGATAGAT	TTAAATATTC	CAGCTATAGG	AAAGAAAAGTG	4400
CGTCTGCTCT	TCACTCTAGT	CTCAGTTGGC	TCCTTCACAT	GCATGCTTCT	4450
TTATTTCTCC	TATTTTGTCA	AGAAAATAAT	AGGTCACGTC	TTGTTCTCAC	4500
TTATGTCCTG	CATAGCATGG	CTCAGATGCA	CGTTGTAGAT	ACAAGAAGGA	4550
TCAAATGAAA	CAGACTTCTG	GTCTGTACT	ACAACCATAG	TAATAAGCAC	4600
ACTAACTAAT	AATTGCTAAT	TATGTTTTCC	ATCTCTAAGG	TTCCCACATT	4650
TTTCTGTTTT	CTTAAAGATC	CCATTATCTG	GTTGTAAGTG	AAGCTCAATG	4700
GAACATGAGC	AATATTTCCC	AGTCTTCTCT	CCCATCCAAC	AGTCCTGATG	4750
GATTAGCAGA	ACAGGCAGAA	AACACATTGT	TACCCAGAAT	TAAAAACTAA	4800
TATTTGCTCT	CCATTCAATC	CAAAATGGAC	CTATTGAAAC	TAAAACTTAA	4850
CCCAATCCCA	TTAAATGATT	TCTATGGCGT	CAAAGGTCAA	ACTTCTGAAG	4900
GGAACCTGTG	GGTGGGTCAC	AATTCAGGCT	ATATATTCCC	CAGGGCTCAG	4950
CGGATCTCCA	TGGGCTCCAT	CGGTGCAGCA	AGCATGGAAT	TTGTTTGTGA	5000
TGTATTCAAG	GAGCTCAAAG	TCCACCATGC	CAATGAGAAC	ATCTTCTACT	5050
GCCCCATTGC	CATCATGTCA	GCTCTAGCCA	TGGTATACCT	GGGTGCAAAA	5100
GACAGCACCA	GGGAATTCTG	GCGCTCCTCC	AAGAACGTCA	TCAAGGAGTT	5150
CATGCGCTTC	AAGGTGCGCA	TGGAGGGCAC	CGTGAACGGC	CACGAGTTCT	5200
AGATCGAGGG	CGAGGGCGAG	GGCCGCCCTT	ACGAGGGCCA	CAACACCGTG	5250
AAGCTGAAGG	TGACCAAGGG	CGGCCCCCTG	CCCTTCGCCT	GGGACATCCT	5300
GTCCCCCAG	TTCCAGTACG	GCTCCAAGGT	GTACGTGAAG	CACCCCGCCG	5350
ACATCCCCGA	CTACAAGAAG	CTGTCCTTCC	CCGAGGGCTT	CAAGTGGGAG	5400
CGCGTGATGA	ACTTCGAGGA	CGGCGGCGTG	GTGACCGTGA	CCCAGGACTC	5450
TCCTCTGTCAG	GACGGCTGCT	TCATCTACAA	GGTGAAGTTC	ATCGGCGTGA	5500
ACTTCCCCCTC	CGACGGCCCC	GTAATGCAGA	AGAAGACCAT	GGGCTGGGAG	5550
GCCTCCACCG	AGCGCCTGTA	CCCCCGCGAC	GGCGTGCTGA	AGGGCGAGAT	5600
CCACAAGGCC	CTGAAGCTGA	AGGACGGCGG	CCACTACCTG	GTGGAGTTCA	5650
AGTCCATCTA	CATGGCCAAG	AAGCCCGTGC	AGCTGCCCGG	CTACTACTAC	5700
GTGGACTCCA	AGCTGGACAT	CACCTCCAC	AACGAGGACT	ACACCATCGT	5750
GGAGCAGTAC	GAGCGCACCG	AGGGCCGCCA	CCACCTGTTC	CTGTAGCGGC	5800

10

20

30

40

【表 1 - 8】

CGCGACTCTA	GATCATAATC	AGCCATACCA	CATTTGTAGA	GGTTTTACTT	5850
GCTTTAAAAA	ACCTCCCACA	CCTCCCCCTG	AACCTGAAAC	ATAAAATGAA	5900
TGCAATTGTT	GTTGTAACT	TGTTTATTGC	AGCTTATAAT	GGTTACAAAT	5950
AAAGCAATAG	CATCACAAAT	TTCACAAATA	AAGCATTTTT	TTCAGTGCAT	6000
TCTAGTTGTG	GCTCGAGAAG	GGCGAATTCT	GCAGATATCC	ATCACACTGG	6050
CGGCCGCTCG	AGGGGGGGCC	CGGTACCCAA	TTCGCCCTAT	AGTGAGTCGT	6100
ATTACGCGCG	CTCACTGGCC	GTCGTTTTAC	AACGTCGTGA	CTGGGAAAAC	6150
CCTGGCGTTA	CCCAACTTAA	TCGCCTTGCA	GCACATCCCC	CTTTCGCCAG	6200
CTGGCGTAAT	AGCGAAGAGG	CCCGCACCGA	TCGCCCTTCC	CAACAGTTGC	6250
GCAGCCTGAA	TGGCGAATGG	AAATTGTAAG	CGTTAATATT	TTGTTAAAAAT	6300
TCGCGTTAAA	TTTTTGTTAA	ATCAGCTCAT	TTTTTAACCA	ATAGGCCGAA	6350
ATCGGCAAAA	TCCCTTATAA	ATCAAAAGAA	TAGACCGAGA	TAGGGTTGAG	6400
TGTTGTTCCA	GTTTGGAACA	AGAGTCCACT	ATTAAAGAAC	GTGGACTCCA	6450
ACGTCAAAGG	GCGAAAAACC	GTCTATCAGG	GCGATGGCCC	ACTACTCCGG	6500
GATCATATGA	CAAGATGTGT	ATCCACCTTA	ACTTAATGAT	TTTTACCAAA	6550
ATCATTAGGG	GATTTCATCAG	TGCTCAGGGT	CAACGAGAAT	TAACATTCCG	6600
TCAGGAAAGC	TTATGATGAT	GATGTGCTTA	AAAACTTACT	CAATGGCTGG	6650
TTATGCATAT	CGCAATACAT	GCGAAAAACC	TAAAAGAGCT	TGCCGATAAA	6700
AAAGGCCAAT	TTATTGCTAT	TTACCGCGGC	TTTTTATTGA	GCTTGAAAAG	6750
TAAATAAAAT	AGATAGGTTT	TATTTGAAGC	TAAATCTTCT	TTATCGTAAA	6800
AAATGCCCTC	TTGGGTATATC	AAGAGGGTCA	TTATATTTTCG	CGGAATAACA	6850
TCATTTGGTG	ACGAAATAAC	TAAGCACTTG	TCTCCTGTTT	ACTCCCCTGA	6900
GCTTGAGGGG	TTAACATGAA	GGTCATCGAT	AGCAGGATAA	TAATACAGTA	6950
AAACGCTAAA	CCAATAATCC	AAATCCAGCC	ATCCCAAATT	GGTAGTGAAT	7000
GATTATAAAT	AACAGCAAAC	AGTAATGGGC	CAATAACACC	GGTTGCATTG	7050
GTAAGGCTCA	CCAATAATCC	CTGTAAAGCA	CCTTGCTGAT	GACTCTTTGT	7100
TTGGATAGAC	ATCACTCCCT	GTAATGCAGG	TAAAGCGATC	CCACCACCAG	7150
CCAATAAAAT	TAAACAGGG	AAAATAACC	AACCTTCAGA	TATAAACGCT	7200
AAAAAGGCAA	ATGCACTACT	ATCTGCAATA	AATCCGAGCA	GTACTGCCGT	7250
TTTTTCGCCC	CATTTAGTGG	CTATTCTTCC	TGCCACAAAG	GCTTGGAATA	7300
CTGAGTGTA	AAGACCAAGA	CCCGCTAATG	AAAAGCCAAC	CATCATGCTA	7350
TTCCATCCAA	AACGATTTTC	GGTAAATAGC	ACCCACACCG	TTGCGGGAAT	7400
TTGGCCTATC	AATTGCGCTG	AAAAATAAAT	AATCAACAAA	ATGGCATCGT	7450
TTTAAATAAA	GTGATGTATA	CCGAATTCAG	CTTTTGTTC	CTTTAGTGAG	7500
GGTTAATTGC	GCGCTTGCGG	TAATCATGGT	CATAGCTGTT	TCCTGTGTGA	7550
AATTGTTATC	CGCTCACAAT	TCCACACAAC	ATACGAGCCG	GAAGCATAAA	7600
GTGTAAAGCC	TGGGGTGCCCT	AATGAGTGAG	CTAACTCACA	TTAATTGCGT	7650
TGCGCTCACT	GCCCCTTTTC	CAGTCGGGAA	ACCTGTCGTG	CCAGCTGCAT	7700
TAATGAATCG	GCCAACGCGC	GGGGAGAGGC	GGTTTGCCTA	TTGGGCGCTC	7750
TTCCGCTTCC	TCGCTCACTG	ACTCGCTGCG	CTCGGTGCTT	CGGCTGCGGC	7800
GAGCGGTATC	AGCTCACTCA	AAGGCGGTAA	TACGGTTATC	CACAGAATCA	7850
GGGGATAACG	CAGGAAAGAA	CATGTGAGCA	AAAGGCCAGC	AAAAGGCCAG	7900
GAACCGTAAA	AAGGCCGCGT	TGCTGGCGTT	TTTCCATAGG	CTCCGCCCCC	7950
CTGACGAGCA	TCACAAAAAT	CGACGCTCAA	GTCAGAGGTG	GCGAAACCCG	8000
ACAGGACTAT	AAAGATACCA	GGCGTTTCCC	CCTGGAAGCT	CCCTCGTGCG	8050
CTCTCCTGTT	CCGACCCTGC	CGCTTACCGG	ATACCTGTCC	GCCTTTCTCC	8100
CTTCGGGAAG	CGTGGCGCTT	TCTCATAGCT	CACGCTGTAG	GTATCTCAGT	8150
TCGGTGTAGG	TCGTTTCGCTC	CAAGCTGGGC	TGTGTGCACG	AACCCCCCGT	8200
TCAGCCCGAC	CGCTGCGCCT	TATCCGGTAA	CTATCGTCTT	GAGTCCAACC	8250
CGGTAAGACA	CGACTTATCG	CCACTGGCAG	CAGCCACTGG	TAACAGGATT	8300
AGCAGAGCGA	GGTATGTAGG	CGGTGCTACA	GAGTTCTTGA	AGTGGTGGCC	8350
TAACACGGC	TACACTAGAA	GGACAGTATT	TGGTATCTGC	GCTCTGCTGA	8400
AGCCAGTTAC	CTTCGGAATA	AGAGTTGGTA	GCTCTTGATC	CGGCAAACAA	8450
ACCACCGCTG	GTAGCGGTGG	TTTTTTTGTT	TGCAAGCAGC	AGATTACGCG	8500
CAGAAAAAAA	GGATCTCAAG	AAGATCCTTT	GATCTTTTCT	ACGGGGTCTG	8550
ACGCTCAGTG	GAACGAAAAC	TCACGTTAAG	GGATTTTGGT	CATGAGATTA	8600
TCAAAAAGGA	TCTTCACCTA	GATCCTTTTA	AATTAAAAAT	GAAGTTTAA	8650
ATCAATCTAA	AGTATATATG	AGTAAACTTG	GTCTGACAGT	TACCAATGCT	8700
TAATCAGTGA	GGCACCTATC	TCAGCGATCT	GTCTATTTTCG	TTCATCCATA	8750
GTTCGCTGAC	TCCCCGTCGT	GATGATAACT	ACGATACGGG	AGGGCTTACC	8800
ATCTGGCCCC	AGTGCTGCAA	TGATACCGCG	AGACCCACGC	TCACCGGCTC	8850

10

20

30

40

【表 1 - 9】

CAGATTTATC	AGCAATAAAC	CAGCCAGCCG	GAAGGGCCGA	GCGCAGAAAGT	8900
GGTCCTGCAA	CTTTATCCGC	CTCCATCCAG	TCTATTAATT	GTTGCCGGGA	8950
AGCTAGAGTA	AGTAGTTCCG	CAGTTAATAG	TTTGCGCAAC	GTTGTTGCCA	9000
TTGCTACAGG	CATCGTGGTG	TCACGCTCGT	CGTTTGGTAT	GGCTTCATTC	9050
AGCTCCGGTT	CCCAACGATC	AAGGCGAGTT	ACATGATCCC	CCATGTTGTG	9100
CAAAAAAGCG	GTTAGCTCCT	TCGGTCCTCC	GATCGTTGTC	AGAAGTAAGT	9150
TGGCCGCAGT	GTTATCACTC	ATGGTTATGG	CAGCACTGCA	TAATTCTCTT	9200
ACTGTCATGC	CATCCGTAAG	ATGCTTTTCT	GTGACTGGTG	AGTACTCAAC	9250
CAAGTCATT	TGAGAATAGT	GTATGCGGCG	ACCGAGTTGC	TCTTGCCCGG	9300
CGTCAATACG	GGATAATACC	GCGCCACATA	GCAGAACTTT	AAAAGTGCTC	9350
ATCATTGGAA	AACGTTCTTC	GGGGCGAAAA	CTCTCAAGGA	TCTTACCGCT	9400
GTTGAGATCC	AGTTCGATGT	AACCCACTCG	TGCACCCAAC	TGATCTTCAG	9450
CATCTTTTAC	TTTCACCAGC	GTTTCTGGGT	GAGCAAAAAC	AGGAAGGCAA	9500
AATGCCGCAA	AAAAGGGAAT	AAGGGCGACA	CGGAAATGTT	GAATACTCAT	9550
ACTCTTCCTT	TTTCAATATT	ATTGAAGCAT	TTATCAGGGT	TATTGTCTCA	9600
TGAGCGGATA	CATATTTGAA	TGTATTTAGA	AAAATAAACA	AATAGGGGTT	9650
CCGCGCACAT	TTCCCCGAAA	AGTGCCAC	9678		

10

SEQ ID NO:4 (PTnMod (Oval/Red) Quail)

CTGACGCGCC	CTGTAGCGGC	GCATTAAGCG	CGGCGGGTGT	GGTGGTTACG	50
CGCAGCGTGA	CCGCTACACT	TGCCAGCGCC	CTAGCGCCCG	CTCCTTTCGC	100
TTTCTTCCCT	TCCTTTCTCG	CCACGTTTCG	CGGCATCAGA	TTGGCTATTG	150
GCCATTGCAT	ACGTTGTATC	CATATCATAA	TATGTACATT	TATATTGGCT	200
CATGTCCAAC	ATTACCGCCA	TGTTGACATT	GATTATTGAC	TAGTTATTAA	250
TAGTAATCAA	TTACGGGGTC	ATTAGTTCAT	AGCCCATATA	TGGAGTTCCG	300
CGTTACATAA	CTTACGGTAA	ATGGCCCGCC	TGGCTGACCG	CCCAACGACC	350
CCCGCCCAT	GACGTCAATA	ATGACGTATG	TTCCCATAGT	AACGCCAATA	400
GGGACTTTCC	ATTGACGTCA	ATGGGTGGAG	TATTTACGGT	AAACTGCCCA	450
CTTGGCAGTA	CATCAAGTGT	ATCATATGCC	AAGTACGCCC	CCTATTGACG	500
TCAATGACGG	TAAATGGCCC	GCCTGGCATT	ATGCCCAGTA	CATGACCTTA	550
TGGGACTTTC	CTACTTGGCA	GTACATCTAC	GTATTAGTCA	TCGCTATTAC	600
CATGGTGATG	CGGTTTTTGGC	AGTACATCAA	TGGGCGTGGA	TAGCGGTTTG	650
ACTCACGGGG	ATTTCCAAGT	CTCCACCCCA	TTGACGTCAA	TGGGAGTTTG	700
TTTTTGGCACC	AAAATCAACG	GGACTTTCCA	AAATGTCGTA	ACAACTCCGC	750
CCCATTGACG	CAAATGGGCG	GTAGGCGTGT	ACGGTGGGAG	GTCTATATAA	800
GCAGAGCTCG	TTTAGTGAAC	CGTCAGATCG	CCTGGAGACG	CCATCCACGC	850
TGTTTTGACC	TCCATAGAAG	ACACCGGGAC	CGATCCAGCC	TCCGCGGCCG	900
GGAACGGTGC	ATTGGAACGC	GGATTCCCCG	TGCCAAGAGT	GACGTAAGTA	950
CCGCTATAG	ACTCTATAG	CACACCCCTT	TGGCTCTTAT	GCATGCTATA	1000
CTGTTTTTGG	CTTGGGGCCT	ATACACCCCC	GCTTCCTTAT	GCTATAGGTG	1050
ATGGTATAGC	TTAGCCTATA	GGTGTGGGTT	ATTGACCATT	ATTGACCACT	1100
CCCCTATTGG	TGACGATACT	TTCCATTACT	AATCCATAAC	ATGGCTCTTT	1150
GCCACAACCTA	TCTCTATTGG	CTATATGCCA	ATACTCTGTC	CTTCAGAGAC	1200
TGACACGGAC	TCTGTATTTT	TACAGGATGG	GGTCCCATT	ATTATTTACA	1250
AATTCACATA	TACAACAACG	CCGTCCCCCG	TGCCCCGAGT	TTTTATTAAA	1300
CATAGCGTGG	GATCTCCACG	CGAATCTCGG	GTACGTGTTC	CGGACATGGG	1350
CTCTTCTCCG	GTAGCGGCGG	AGCTTCCACA	TCCGAGCCCT	GGTCCCATGC	1400
CTCCAGCGGC	TCATGGTCGC	TCGGCAGCTC	CTTGCTCCTA	ACAGTGGAGG	1450
CCAGACTTAG	GCACAGCACA	ATGCCCACCA	CCACCAAGTGT	GCCGCACAAG	1500
GCCGTGGCGG	TAGGGTATGT	GTCTGAAAAT	GAGCGTGGAG	ATTGGGCTCG	1550
CACGGCTGAC	GCAGATGGAA	GACTTAAGGC	AGCGGCAGAA	GAAGATGCAG	1600
GCAGCTGAGT	TGTTGTATTC	TGATAAGAGT	CAGAGGTAAC	TCCCGTTGCG	1650
GTGCTGTTAA	CGGTGGAGGG	CAGTGTAGTC	TGAGCAGTAC	TCGTTGCTGC	1700
CGCGCGCGCC	ACCAGACATA	ATAGCTGACA	GACTAACAGA	CTGTTCTTTT	1750
CCATGGGTCT	TTTCTGCAGT	CACCGTCGGA	CCATGTGTGA	ACTTGATATT	1800
TTACATGATT	CTCTTTACCA	ATTCTGCCCC	GAATTACACT	TAAAACGACT	1850
CAACAGCTTA	ACGTTGGCTT	GCCACGCATT	ACTTGACTGT	AAAACCTCTCA	1900
CTCTTACCGA	ACTTGGCCGT	AACCTGCCAA	CCAAAGCGAG	AACAAAACAT	1950
AACATCAAAC	GAATCGACCG	ATTGTTAGGT	AATCGTCACC	TCCACAAAGA	2000

20

30

40

【表 1 - 10】

CGGACTCGCT	GTATACCGTT	GGCATGCTAG	CTTTATCTGT	TCGGGAATAC	2050
GATGCCCAT	GTACTTGTG	ACTGGTCTGA	TATTCGTGAG	CAAAAACGAC	2100
TTATGGTATT	CGGAGCTTCA	GTCGCACTAC	ACGGTCGTTC	TGTTACTCTT	2150
TATGAGAAAG	CGTTCCCGCT	TTCAGAGCAA	TGTTCAAAGA	AAGCTCATGA	2200
CCAATTCTCTA	GCCGACCTTG	CGAGCATTCT	ACCGAGTAAC	ACCACACCGC	2250
TCATTGTCTAG	TGATGCTGGC	TTTAAAGTGC	CATGGTATAA	ATCCGTTGAG	2300
AAGCTGGGTT	GGTACTGGTT	AAGTCGAGTA	AGAGGAAAAG	TACAATATGC	2350
AGACCTAGGA	GCGGAAAAC	GGAAACCTAT	CAGCAACTTA	CATGATATGT	2400
CATCTAGTCA	CTCAAAGACT	TTAGGCTATA	AGAGGCTGAC	TAAAAGCAAT	2450
CCAATCTCAT	GCCAAATTCT	ATTGTATAAA	TCTCGCTCTA	AAGGCCGAAA	2500
AAATCAGCGC	TCGACACGGA	CTCATTGTCA	CCACCCGTCA	CCTAAAATCT	2550
ACTCAGCGTC	GGCAAAGGAG	CCATGGGTTC	TAGCAACTAA	CTTACCTGTT	2600
GAAATTCGAA	CACCCAAACA	ACTTGTTAAT	ATCTATTCTGA	AGCGAATGCA	2650
GATTGAAGAA	ACCTTCCGAG	ACTTGAAAAG	TCCTGCCTAC	GGACTAGGCC	2700
TACGCCATAG	CCGAACGAGC	AGCTCAGAGC	GTTTTGATAT	CATGCTGCTA	2750
ATCGCCCTGA	TGCTTCAACT	AACATGTTGG	CTTGCGGGCG	TTCATGCTCA	2800
GAAACAAGGT	TGGGACAAGC	ACTTCCAGGC	TAACACAGTC	AGAAATCGAA	2850
ACGTACTCTC	AACAGTTCGC	TTAGGCATGG	AAGTTTTGCG	GCATTCTGGC	2900
TACACAATAA	CAAGGGAAGA	CTTACTCGTG	GCTGCAACCC	TACTAGCTCA	2950
AAATTTATTC	ACACATGGTT	ACGCTTTGGG	GAAATTATGA	TAATGATCCA	3000
GATCACTTCT	GGCTAATAAA	AGATCAGAGC	TCTAGAGATC	TGTGTGTTGG	3050
TTTTTTGTGT	ATCTGCTGTG	CCTTCTAGTT	GCCAGCCATC	TGTTGTTTGC	3100
CCCTCCCCCG	TGCCTTCCTT	GACCCTGGAA	GGTGCCACTC	CCACTGTCCT	3150
TTCTTAATAA	AATGAGGAAA	TTGCATCGCA	TTGTCTGAGT	AGGTGTCATT	3200
CTATTCTGGG	GGGTGGGGTG	GGGCAGCACA	GCAAGGGGGA	GGATTGGGAA	3250
GACAATAGCA	GGCATGCTGG	GGATGCGGTG	GGCTCTATGG	GTACCTCTCT	3300
CTCTCTCTCT	CTCTCTCTCT	CTCTCTCTCT	CTCTCGGTAC	CTCTCTCTCT	3350
CTCTCTCTCT	CTCTCTCTCT	CTCTCTCTCT	CGGTACCAGG	TGCTGAAGAA	3400
TTGACCCGGT	GACCAAAGGT	GCCTTTTATC	ATCACTTTAA	AAATAAAAAA	3450
CAATTACTCA	GTGCCTGTTA	TAAGCAGCAA	TTAATTATGA	TTGATGCCTA	3500
CATCACAACA	AAAACCTGAT	TAACAAATGG	TTGGTCTGCC	TTAGAAAAGTA	3550
TATTTGAACA	TTATCTTGAT	TATATTATTG	ATAATAATAA	AAACCTTATC	3600
CCTATCCAAAG	AAGTGATGCC	TATCATTTGGT	TGGAATGAAC	TTGAAAAAAA	3650
TTAGCCTTGA	ATACATTACT	GGTAAGGTAA	ACGCCATTGT	CAGCAAATTG	3700
ATCCAAGAGA	ACCAACTTAA	AGCTTTCCTG	ACGGAATGTT	AATTCTCGTT	3750
GACCCTGAGC	ACTGATGAAT	CCCCTAATGA	TTTTGGTAAA	AATCATTAAG	3800
TTAAGGTGGA	TACACATCTT	GTCATATGAT	CCCGGTAATG	TGAGTTAGCT	3850
CACTCATTAG	GCACCCAGG	CTTTACACTT	TATGCTTCCG	GCTCGTATGT	3900
TGTGTGGAAT	TGTGAGCGGA	TAACAATTTT	ACACAGGAAA	CAGCTATGAC	3950
CATGATTACG	CCAAGCGCGC	AATTAACCCCT	CACTAAAGGG	AACAAAAGCT	4000
GGAGCTCCAC	CGCGGTGGCG	GCCGCTCTAG	AACTAGTGA	TCCCCGGGG	4050
AGGTCAGAA	GGTTTCTTTA	CTGTTTGTC	ATTCTATTAT	TTCAATAACAG	4100
AACAAAAGCT	TCTATAACTG	AAATATATTT	GCTATTGTAT	ATTATGATTG	4150
TCCCTCGAAC	CATGAACACT	CCTCCAGCTG	AATTTACAA	TTCTCTGTCT	4200
ATCTGCCAGG	CTGGAAGATC	ATGGAAGATC	TCTGAGGAAC	ATTGCAAGTT	4250
CATACCATAA	ACTCATTTGG	AATTGAGTAT	TATTTTGCTT	TGAATGGAGC	4300
TATGTTTTGC	AGTTCCCTCA	GAAGAAAAGC	TTGTTATAAA	GCGTCTACAC	4350
CCATCAAAAG	ATATATTTAA	ATATTCCAAC	TACAGAAAGA	TTTTGTCTGC	4400
TCTTCACTCT	GATCTCAGTT	GGTTTCTTCA	CGTACATGCT	TCTTTATTTG	4450
CCTATTTTGT	CAAGAAAATA	ATAGGTCAAG	TCCTGTTCTC	ACTTATCTCC	4500
TGCCTAGCAT	GGCTTAGATG	CACGTTGTAC	ATTCAAGAAG	GATCAAATGA	4550
AACAGACTTC	TGGTCTGTTA	CAACAACCAT	AGTAATAAAC	AGACTAACTA	4600
ATAATTGCTA	ATTATGTTTT	CCATCTCTAA	GGTTCCCA	TTTTTCTGTT	4650
TTAAGATCCC	ATTATCTGGT	TGTAACGTAA	GCTCAATGGA	ACATGAACAG	4700
TATTTCTCAG	TCTTTTCTCC	AGCAATCCTG	ACGGATTAGA	AGAACTGGCA	4750
GAAAACACTT	TGTTACCCAG	AATTAATAAC	TAATATTTGC	TCTCCCTTCA	4800
ATCCAAAATG	GACCTATTGA	AACTAAAATC	TGACCCAATC	CCATTAAATT	4850
ATTTCTATGG	CGTCAAAGGT	CAAACCTTTG	AAGGGAACCT	GTGGGTGGGT	4900
CCCAATTCAG	GCTATATATT	CCCCAGGGCT	CAGCGGATCT	CCATGGGCTC	4950
CTCGTGCAGC	AAGCATGGAA	TTTTGCCTTG	ATGTATTCAA	GGAGCTCAA	5000
GTCCACCATG	CCAATGACAA	CATGCTCTAC	TCCCCCTTTG	CCATCTGTCA	5050

10

20

30

40

【表 1 - 1 1】

ACTCTGGCCA	TGGTCTCCCT	GGGTGCAAAA	GACAGCACCA	GGGAATTCGT	5100
GCGCTCCTCC	AAGAACGTCA	TCAAGGAGTT	CATGCGCTTC	AAGGTGCGCA	5150
TGGAGGGCAC	CGTGAACGGC	CACGAGTTCG	AGATCGAGGG	CGAGGGCGAG	5200
GGCCGCCCCCT	ACGAGGGCCA	CAACACCGTG	AAGCTGAAGG	TGACCAAGGG	5250
CGGCCCCCTG	CCCTTCGCCT	GGGACATCCT	GTCCCCCAG	TTCCAGTACG	5300
GCTCCAAGGT	GTACGTGAAG	CACCCGCGG	ACATCCCCGA	CTACAAGAAG	5350
CTGTCCCTCC	CCGAGGGCTT	CAAGTGGGAG	CGCGTGATGA	ACTTCGAGGA	5400
CGGCGGCGTG	GTGACCGTGA	CCCAGGACTC	CTCCCTGCAG	GACGGCTGCT	5450
TCATCTACAA	GGTGAAGTTC	ATCGGCGTGA	ACTTCCCCTC	CGACGGCCCC	5500
GTAATGCAGA	AGAAGACCAT	GGGCTGGGAG	GCCTCCACCG	AGCGCCTGTA	5550
CCCCCGCGAC	GGCGTGCTGA	AGGGCGAGAT	CCACAAGGCC	CTGAAGCTGA	5600
AGGACGGCGG	CCACTACCTG	GTGGAGTTCA	AGTCCATCTA	CATGGCCAAG	5650
AAGCCCGTGC	AGCTGCCCCG	CTACTACTAC	GTGGACTCCA	AGCTGGACAT	5700
CACCTCCCAC	AACGAGGACT	ACACCATCGT	GGAGCAGTAC	GAGCGCACCG	5750
AGGGCCGCCA	CCACCTGTTT	CTGTAGCGGC	CGCGACTCTA	GATCATAATC	5800
AGCCATACCA	CATTTGTAGA	GGTTTACTT	GCTTTAAAAA	ACCTCCCACA	5850
CCTCCCCCTG	AACCTGAAAC	ATAAAATGAA	TGCAATTGTT	GTTGTTAACT	5900
TGTTTATTGC	AGCTTATAAT	GGTTACAAAT	AAAGCAATAG	CATCACAAAT	5950
TTACACAAATA	AAGCATTTTT	TTCACTGCAT	TCTAGTTGTG	GCTCGAGAAG	6000
GGCGAATTCT	GCAGATATCC	ATCACACTGG	CGGCCGCTCG	AGGGGGGGCC	6050
CGGTACCCAA	TTCGCCCTAT	AGTGAGTCGT	ATTACGCGCG	CTCACTGGCC	6100
GTCGTTTAC	AACGTCGTGA	CTGGGAAAAC	CCTGGCGTTA	CCCAACTTAA	6150
TCGCCTTGCA	GCACATCCCC	CTTTCGCCAG	CTGGCGTAAT	AGCGAAGAGG	6200
CCCGCACCGA	TCGCCCTTCC	CAACAGTTGC	GCAGCCTGAA	TGGCGAATGG	6250
AAATTGTAAG	CGTTAATATT	TTGTTAAAAAT	TCGCGTTAAA	TTTTTGTTAA	6300
ATCAGCTCAT	TTTTTAACCA	ATAGGCCGAA	ATCGGCAAAA	TCCCTTATAA	6350
ATCAAAAAGAA	TAGACCGAGA	TAGGGTTGAG	TGTTGTTCCA	GTTTGGAACA	6400
AGAGTCCACT	ATTAAAGAAC	GTGGACTCCA	ACGTCAAAGG	GCGAAAAACC	6450
GTCTATCAGG	GCGATGGCCC	ACTACTCCGG	GATCATATGA	CAAGATGTGT	6500
ATCCACCTTA	ACTTAATGAT	TTTTACCAAA	ATCATTAGGG	GATTTCATCAG	6550
TGCTCAGGGT	CAACGAGAAT	TAACATTCCG	TCAGGAAAGC	TTATGATGAT	6600
GATGTGCTTA	AAAACCTTACT	CAATGGCTGG	TTATGCATAT	CGCAATACAT	6650
GCGAAAAACC	TAAAAGAGCT	TGCCGATAAA	AAAGGCCAAT	TTATTGCTAT	6700
TTACCGCGGC	TTTTTATTGA	GCTTGAAAGA	TAAATAAAAT	AGATAGGTTT	6750
TATTTGAAGC	TAAATCTTCT	TTATCGTAAA	AAATGCCCTC	TTGGGTATATC	6800
AAGAGGGTGA	TTATCTTTCT	CGGAATAACA	TCATTTGGTG	ACGAAATAAC	6850
TAAGCACTTG	TCTCCTGTTT	ACTCCCCTGA	GCTTGAGGGG	TTAACATGAA	6900
GGTCATCGAT	AGCAGGATAA	TAATACAGTA	AAACGCTAAA	CCAATAATCC	6950
AAATCCAGCC	ATCCCAAAT	GGTAGTGAAT	GATTATAAAT	AACAGCAAAC	7000
AGTAATGGGC	CAATAACACC	GGTTGCATTG	GTAAGGCTCA	CCAATAATCC	7050
CTGTAAAGCA	CCTTGCTGAT	GACTCTTTGT	TTGGATAGAC	ATCACTCCCT	7100
GTAATGCAGG	TAAAGCGATC	CCACCACCAG	CCAATAAAAT	TAAAACAGGG	7150
AAAACATAACC	AACCTTCAGA	TATAAACGCT	AAAAAGGCAA	ATGCACTACT	7200
ATCTGCAATA	AATCCGAGCA	GTAATGCCGT	TTTTTCGCCC	CATTTAGTGG	7250
CTATCTCTCC	TGCCACAAAG	GCTTGGAATA	CTGAGTGTAA	AAGACCAAGA	7300
CCCGCTAATG	AAAAGCCAAC	CATCATGCTA	TTCCATCCAA	AACGATTTTC	7350
GGTAAATAGC	ACCCACACCG	TTGCGGGAAT	TTGGCCTATC	AATTGCGCTG	7400
AAAAATAAAT	AATCAACAAA	ATGGCATCGT	TTTAAATAAA	GTGATGTATA	7450
CCGAATTCAG	CTTTTGTTC	CTTTAGTGAG	GGTTAATTGC	GCGCTTGGCG	7500
TAATCATGGT	CATAGCTGTT	TCCTGTGTGA	AATTGTTATC	CGCTCACAAAT	7550
TCCACACAAC	ATACGAGCCG	GAAGCATAAA	GTGTAAAGCC	TGGGGTGCCT	7600
AATGAGTGAG	CTAACTCACA	TTAATTGCGT	TGCGCTCACT	GCCCGCTTTC	7650
CAGTCGGGAA	ACCTGTCGTG	CCAGCTGCAT	TAATGAATCG	GCCAACGCGC	7700
GGGAGAGGCG	GGTTTGCGTA	TTGGGCGCTC	TTCCGCTTCC	TCGCTCACTG	7750
ACTCGTTCG	CTCGTTCGTT	CGGCTGCGGC	GAGCGGTATC	AGCTCACTCA	7800
AAGGCGGTAA	TACGGTTATC	CACAGAATCA	GGGGATAACG	CAGGAAAGAA	7850
CATGTGAGCA	TAAGGCCAGC	AAAAGGCCAG	GAACCGTAAA	AAGGCCGCGT	7900
TGCTGGCGTT	TTTCCATAGG	CTCCGCCCCC	CTGACGAGCA	TCACAAAAAT	7950
CGACGCTCAA	GTCAGAGGTG	GCGAAACCCG	ACAGGACTAT	AAAGATACCA	8000
GGCGTTTCCC	CCTGGAAGCT	CCCTCGTGCG	CTCTCCTGTT	CCGACCCTGC	8050
CGCTTACCGG	ATACCTGTCC	GCCTTTCTCC	CTTCGGGAAG	CGTGGCGCTT	8100

10

20

30

40

【表 1 - 1 2】

```

TCTCATAGCT CACGCTGTAG GTATCTCAGT TCGGTGTAGG TCGTTCGCTC 8150
CAAGCTGGGC TGTGTGCACG AACCCCCCGT TCAGCCCGAC CGCTGCGCCT 8200
TATCCGGTAA CTATCGTCTT GAGTCCAACC CGGTAAGACA CGACTTATCG 8250
CCACTGGCAG CAGCCACTGG TAACAGGATT AGCAGAGCGA GGTATGTAGG 8300
CGGTGCTACA GAGTTCTTGA AGTGGTGGCC TAACTACGGC TACACTAGAA 8350
GGACAGTATT TGGTATCTGC GCTCTGCTGA AGCCAGTTAC CTTTCGAAAA 8400
AGAGTTGGTA GCTCTTGATC CGGCAAACAA ACCACCGCTG GTAGCGGTGG 8450
TTTTTTTGTG TGCAAGCAGC AGATTACGCG CAGAAAAAAA GGATCTCAAG 8500
AAGATCCTTT GATCTTTTCT ACGGGGTCTG ACGCTCAGTG GAACGAAAAC 8550
TCACGTAAAG GGATTTTGGT CATGAGATTA TCAAAAAGGA TCTTCACCTA 8600
GATCCTTTTA AATTAAAAAT GAAGTTTAA ATCAATCTAA AGTATATATG 8650
AGTAAACTTG GTCTGACAGT TACCAATGCT TAATCAGTGA GGCACCTATC 8700
TCAGCGATCT GTCTATTTCG TTCATCCATA GTTGCCCTGAC TCCCCGTCGT 8750
GTAGATAACT ACGATACGGG AGGGCTTACC ATCTGGCCCC AGTGCTGCAA 8800
TGATACCGCG AGACCCACGC TCACCGGCTC CAGATTTATC AGCAATAAAC 8850
CAGCCAGCCG GAAGGGCCGA GCGCAGAAGT GGTCCTGCAA CTTTATCCGC 8900
CTCCATCCAG TCTATTAATT GTTGCCGGGA AGCTAGAGTA AGTAGTTCGC 8950
CAGTTAATAG TTTGCGCAAC GTTGTTGCCA TTGCTACAGG CATCGTGGTG 9000
TCACGCTCGT CGTTTGGTAT GGCTTCATTC AGCTCCGGTT CCCAACGATC 9050
AAGGCGAGTT ACATGATCCC CCATGTTGTG CAAAAAAGCG GTTAGCTCCT 9100
TCGGTCCTCC GATCGTTGTC AGAAGTAAGT TGGCCGCACT GTTATCACTC 9150
ATGGTTATGG CAGCACTGCA TAATTCTCTT ACTGTCATGC CATCCGTAAG 9200
ATGCTTTTCT GTGACTGGTG AGTACTCAAC CAAGTCATTC TGAGAATAGT 9250
GTATGCGGCG ACCGAGTTGC TCTTGCCCGG CGTCAATACG GGATAATACC 9300
GCGCCACATA GCAGAACTTT AAAAGTGCTC ATCATTGGA AACGTTCTTC 9350
GGGGCGAAAA CTCTCAAGGA TCTTACCGCT GTTGAGATCC AGTTCGATGT 9400
AACCCACTCG TGCACCCAAC TGATCTTCAG CATCTTTTAC TTTCACCAGC 9450
GTTTCTGGGT GAGCAAAAAC AGGAAGGCAA AATGCCGCAA AAAAGGGAAT 9500
AAGGGCGACA CGGAAATGTT GAATACTCAT ACTCTTCCTT TTTCAATATT 9550
ATTGAAGCAT TTATCAGGGT TATTGTCTCA TGAGCGGATA CATATTTGAA 9600
TGTATTTAGA AAAATAACA AATAGGGGTT CCGCGCACAT TTCCCCGAAA 9650
AGTGCCAC 9658

```

10

20

SEQ ID NO:5 (spacer)
(GPGG)_x

SEQ ID NO:6 (spacer)
GPGGGPGGGPGG

30

SEQ ID NO:7 (spacer)
GGGSGGGSGGGGS

SEQ ID NO:8 (spacer)
GGGSGGGSGGGSGGGGS

SEQ ID NO:9 (enterokinase cleavage site)
DDDDK

40

SEQ ID NO:10 (altered transposase Hef forward primer)
ATCTCGAGACCATGTGTGAAGTGGATATTTTACATGATTCTCTTACC

SEQ ID NO:11 (altered transposase Her reverse primer)
GATTGATCATTATCATAATTTCCCAAAGCGTAACC

【表 1 - 1 3】

SEQ ID NO:12 (Xho I restriction site)
CTCGAG

SEQ ID NO:13 (modified Kozak sequence)
ACCATG

SEQ ID NO:14 (Bcl I restriction site)
TGATCA

SEQ ID NO:15 (CMVf-NgoM IV primer)
TTGCCGGCATCAGATTGGCTAT

SEQ ID NO:16 (Syn-polyAr-BstE II primer)
AGAGGTCACCGGGTCAATTCTTCAGCACCTGGTA

SEQ ID NO:17 (vitellogenin promoter)

TGAATGTGTT CTTGTGTTAT CAATATAAAT CACAGTTAGT GATGAAGTTG GCTGCAAGCC
TGCATCAGTT CAGCTACTTG GCTGCATTTT GTATTTGGTT CTGTAGGAAA TGCAAAAGGT
TCTAGGCTGA CCTGCACTTC TATCCCTCTT GCCTTACTGC TGAGAATCTC TGCAGGTTTT
AATTGTTTAC ATTTTGCTCC CATTTACTTT GGAAGATAAA ATATTTACAG AATGCTTATG
AAACCTTTGT TCATTTAAAA ATATTCCTGG TCAGCGTGAC CGGAGCTGAA AGAACACATT
GATCCCGTGA TTTCAATAAA TACATATGTT CCATATATTG TTTCTCAGTA GCCTCTTAAA
TCATGTGCGT TGGTGACAT ATGAATACAT GAATAGCAAA GGTATCTG GATTACGCTC
TGGCCTGCAG GAATGGCCAT AAACCAAAGC TGAGGGAAGA GGGAGAGTAT AGTCAATGTA
GATTATACTG ATTGCTGATT GGGTTATTAT CAGCTAGATA ACAACTTGGG TCAGGTGCCA
GGTCAACATA ACCTGGGCAA AACCAGTCTC ATCTGTGGCA GGACCATGTA CCAGCAGCCA
GCCGTGACCC AATCTAGGAA AGCAAGTAGC ACATCAATTT TAAATTTATT GTAAATGCCG
TAGTAGAAGT GTTTTACTGT GATACATTGA AACTTCTGGT CAATCAGAAA AAGGTTTTTT
ATCAGAGATG CCAAGGTATT ATTTGATTTT CTTTATTCGC CGTGAAGAGA ATTTATGATT
GCAAAAAGAG GAGTGTTTAC ATAACTGAT AAAAACTTG AGGAATTCAG CAGAAAACAG
CCACGTGTTT CTGAACATTC TTCCATAAAA GTCTCACCAT GCCTGGCAGA GCCCTATTCA
CCTTCGCT

SEQ ID NO:18 (vitellogenin targeting sequence)

ATGAGGGGGATCATACTGGCATTAGTGCTCACCTTGTAGGCAGCCAGAAGTTTGACATTGGT

SEQ ID NO:19 (p146 protein)
KYKKALKKLAKLL

SEQ ID NO:20 (p146 coding sequence)
AAATACAAAAAGCACTGAAAAAACTGGCAAACTGCTG

SEQ ID NO:21 (pro-insulin sequence)
TTTGTGAACCAACACCTGTGCGGCTCACACCTGGTGAAGCTCTCTACCTAGTGTGCGGGGAACGAGGC
TTCTTCTACACACCAAGACCCGCCGGGAGGCAGAGGACCTGCAGGTGGGGCAGGTGGAGCTGGGCGGG
GGCCCTGGTGCAGGCAGCCTGCAGCCCTTGGCCCTGGAGGGGTCCCTGCAGAAGCGTGCCATTGTGGAA
CAATGCTGTACCAGCATCTGCTCCCTCTACCAGCTGGAGAACTCTGCAACTAG

SEQ ID NO:22 (TAG sequence)

10

20

30

40

Pro Ala Asp Asp Ala Pro Ala Asp Asp Ala Pro Ala Asp Asp Ala Pro Ala Asp Asp
Ala Pro Ala Asp Asp Ala Pro Ala Asp Asp Ala Thr Thr Cys Ile Leu Lys Gly Ser Cys
Gly Trp Ile Gly Leu Leu Asp Asp Asp Asp Lys

Ala Thr Thr Cys Ile Leu Lys Gly Ser Cys Gly Trp Ile Gly Leu Leu

10

20

30

GGCCCTGATCCAGATCACTTCTGGCTAATAAAAGATCAGAGCTCTAGAGATCTGTGTGTTGGTTTTT
TGTGGATCTGCTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGGCCCTCCCCCGTGCCTTCTTTGACC
CTGGAAGGTGCCACTCCCACCTGTCTTTTCTAATAAAATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGG
TGTCATTCTATTCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAGCACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGG
CATGCTGGGGATCGGCTGGGCTCTATGGGTACCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCT
TCTCGGTACCTCTCTC

【表 1 - 1 5】

SEQ ID NO:29 (pTnMod(Oval/ENT tag/Pl46/PA) - Chicken)

CTGACGCGCC	CTGTAGCGGC	GCATTAAGCG	CGGCGGGTGT	GGTGGTTACG	50
CGCAGCGTGA	CCGCTACACT	TGCCAGCGCC	CTAGCGCCCG	CTCCTTTCGC	100
TTTCTTCCCT	TCCTTTCTCG	CCACGTTTCG	CGGCATCAGA	TTGGCTATTG	150
GCCATTGCAT	ACGTTGTATC	CATATCATAA	TATGTACATT	TATATTGGCT	200
CATGTCCAAC	ATTACCGCCA	TGTTGACATT	GATTATTGAC	TAGTTATTAA	250
TAGTAATCAA	TTACGGGGTC	ATTAGTTCAT	AGCCCATATA	TGGAGTTCCG	300
CGTTACATAA	CTTACGGTAA	ATGGCCCGCC	TGGCTGACCG	CCCAACGACC	350
CCCGCCCAT	GACGTCAATA	ATGACGTATG	TCCCATAGT	AACGCCAATA	400
GGGACTTTCC	ATTGACGTCA	ATGGGTGGAG	TATTTACGGT	AAACTGCCCA	450
CTTGGCAGTA	CATCAAGTGT	ATCATATGCC	AAGTACGCCC	CCTATTGACG	500
TCAATGACGG	TAAATGGCCC	GCCTGGCATT	ATGCCCAGTA	CATGACCTTA	550
TGGGACTTTT	CTACTTGGCA	GTACATCTAC	GTATTAGTCA	TCGCTATTAC	600
CATGGTGATG	CGGTTTTGGC	AGTACATCAA	TGGGCGTGGA	TAGCGGTTTG	650
ACTCACGGGG	ATTTCCAAGT	CTCCACCCCA	TTGACGTCAA	TGGGAGTTTG	700
TTTTGGCACC	AAAATCAACG	GGACTTTCCA	AAATGTCGTA	ACAACCTCCG	750
CCCATTGACG	CAAATGGGCG	GTAGGCGTGT	ACGGTGGGAG	GTCTATATAA	800
GCAGAGCTCG	TTTAGTGAAC	CGTCAGATCG	CCTGGAGACG	CCATCCACGC	850
TGTTTTGACC	TCCATAGAAG	ACACCGGGAC	CGATCCAGCC	TCCGCGGCCG	900
GGAACGGTGC	ATTGGAACGC	GGATTCCCCG	TGCCAAGAGT	GACGTAAGTA	950
CCGCTATAG	ACTCTATAGG	CACACCCCTT	TGGCTCTTAT	GCATGCTATA	1000
CTGTTTTTGG	CTTGGGGCCT	ATACACCCCC	GCTTCCTTAT	GCTATAGGTG	1050
ATGGTATAGC	TAGCCTATA	GGTGTGGGTT	ATTGACCATT	ATTGACCATT	1100
CCCCTATTGG	TGACGATACT	TTCCATTACT	AATCCATAAC	ATGGCTCTTT	1150
GCCACAACATA	TCTCTATTGG	CTATATGCCA	ATACTCTGTC	CTTCAGAGAC	1200
TGACACGGAC	TCTGTATTTT	TACAGGATGG	GGTCCCATT	ATTATTTTACA	1250
AATTACACATA	TACAACAACG	CCGTCCCCCG	TGCCCGCAGT	TTTTATTAAA	1300
CATAGCGTGG	GATCTCCACG	CGAATCTCGG	GTACGTGTTC	CGGACATGGG	1350
CTCTTCTCCG	GTAGCGCGCG	AGCTTCCACA	TCCGAGCCCT	GGTCCCATGC	1400
CTCCAGCGGC	TCATGGTCGC	TCGGCAGCTC	CTTGCTCCTA	ACAGTGGAGG	1450
CCAGACTTAG	GCACAGCACA	ATGCCACCA	CCACCAGTGT	GCCGCACAAG	1500
GCCGTGGCGG	TAGGGTATGT	GTCTGAAAAT	GAGCGTGGAG	ATTGGGCTCG	1550
CACGGCTGAC	GCAGTGAAGC	AGCGGCAGAA	GAAGATGCAG	GAAGATGCAG	1600
GCAGCTGAGT	TGTTGTATT	TGATAAGAGT	CAGAGGTAAC	TCCCGTTGCG	1650
GTGCTGTAA	CGGTGGAGGG	CAGTGTAGTC	TGAGCAGTAC	TCGTTGCTGC	1700
CGCGCGCGCC	ACCAGACATA	ATAGCTGACA	GACTAACAGA	CTGTTCCCTT	1750
CCATGGGTCT	TTTCTGCAGT	CACCGTCGGA	CCATGTGTGA	ACTTGATATT	1800
TTACATGATT	CTCTTTACCA	ATTCTGCCCC	GAATTACACT	TAAAACGACT	1850
CAACAGCTTA	ACGTTGGCTT	GCCACGCATT	ACTTGACTGT	AAAACCTCTA	1900
CTCTTACCGA	ACTTGGCCGT	AACCTGCCAA	CCAAAGCGAG	AACAAAACAT	1950
AACATCAAAC	GAATCGACCG	ATTGTTAGGT	AATCGTCACC	TCCACAAAGA	2000
GCGACTCGCT	GTATACCGTT	GGCATGCTAG	CTTTATCTGT	TCGGGAATAC	2050
GATGCCCAT	GTACTTGTTG	ACTGGTCTGA	TATTCGTGAG	CAAAAACGAC	2100
TTATGGTATT	GCGAGCTTCA	GTCGCACTAC	ACGGTCGTTC	TGTTACTCTT	2150
TATGAGAAAG	CGTTCCCGCT	TTCAGAGCAA	TGTTCAAAGA	AAGCTCATGA	2200
CCAATTTCTA	GCCGACCTTG	CGAGCATTCT	ACCGAGTAAC	ACCACACCGC	2250
TCATTGTCAG	TGATGCTGGC	TTTAAAGTGC	CATGGTATAA	ATCCGTGAG	2300
AAGCTGGGTT	GGTACTGGTT	AAGTCGAGTA	AGAGGAAAAG	TACAATATGC	2350
AGACCTAGGA	GCGGAAAAC	GGAAACCTAT	CAGCAACTTA	CATGATATGT	2400
CATCTAGTCA	CTCAAAGACT	TAGGCTATA	AGAGGCTGAC	TAAAAGCAAT	2450
CCAATCTCAT	GCCAAATTCT	ATTGTATAAA	TCTCGCTCTA	AAGGCCGAAA	2500
AAATCAGCGC	TCGACACGGA	TCATTGTCA	CCACCCGTCA	CCTAAAATCT	2550
ACTCAGCGTC	GGCAAAAGGAG	CCATGGGTTT	TAGCAACTAA	CTTACCTGTT	2600
GAAATTTCGAA	CACCCAAACA	ACTTGTTAAT	ATCTATTCTA	AGCGAATGCA	2650
GATTGAAGAA	ACCTTCCGAG	ACTTGAAAAG	TCCTGCCTAC	GGACTAGGCC	2700
TACGCCATAG	CCGAACGAGC	AGCTCAGAGC	GTTTTGATAT	CATGCTGCTA	2750
ATCGCCCTGA	TGCTTCAACT	AACATGTTGG	CTTGCGGGCG	TTCATGCTCA	2800
GAAACAAGGT	TGGGACAAGC	ACTTCCAGGC	TAACACAGTC	AGAAATCGAA	2850
ACGTACTCTC	AACAGTTCGC	TAGGCATGG	AAGTTTTGCG	GCATTCTGGC	2900

10

20

30

40

【表 1 - 1 6】

TACACAATAA	CAAGGGAAGA	CTTACTCGTG	GCTGCAACCC	TACTAGCTCA	2950
AAATTTATTC	ACACATGGTT	ACGCTTTGGG	GAAATTATGA	TAATGATCCA	3000
GATCACTTCT	GGCTAATAAA	AGATCAGAGC	TCTAGAGATC	TGTGTGTTGG	3050
TTTTTTGTGG	ATCTGCTGTG	CCTTCTAGTT	GCCAGCCATC	TGTTGTTTGC	3100
CCCTCCCCCG	TGCCTTCCTT	GACCCTGGAA	GGTGCCACTC	CCACTGTCTT	3150
TTCTTAATAA	AATGAGGAAA	TTGCATCGCA	TTGTCTGAGT	AGGTGTCATT	3200
CTATTCTGGG	GGGTGGGGTG	GGGCAGCACA	GCAAGGGGGA	GGATTGGGAA	3250
GACAATAGCA	GGCATGCTGG	GGATGCGGTG	GGCTCTATGG	GTACCTCTCT	3300
CTCTCTCTCT	CTCTCTCTCT	CTCTCTCTCT	CTCTCGGTAC	CTCTCTCTCT	3350
CTCTCTCTCT	CTCTCTCTCT	CTCTCTCTCT	CGGTACCAGG	TGCTGAAGAA	3400
TTGACCCGGT	GACCAAAGGT	GCCTTTTATC	ATCACTTTAA	AAATAAAAAA	3450
CAATTACTCA	GTGCCTGTTA	TAAGCAGCAA	TTAATTATGA	TTGATGCCTA	3500
CATCACAACA	AAAACCTGATT	TAACAAATGG	TTGGTCTGCC	TTAGAAAAGTA	3550
TATTTGAACA	TTATCTTGAT	TATATTATTG	ATAATAATAA	AAACCTTATC	3600
CCTATCCAAG	AAGTGATGCC	TATCATTGGT	TGGAATGAAC	TTGAAAAAAA	3650
TTAGCCTTGA	ATACATTACT	GGTAAGGTAA	ACGCCATTGT	CAGCAAATTG	3700
ATCCAAGAGA	ACCAACTTAA	AGCTTTCCTG	ACGGAATGTT	AATTCTCGTT	3750
GACCCTGAGC	ACTGATGAAT	CCCCTAATGA	TTTTGGTAAA	AATCATTAAAG	3800
TTAAGGTGGA	TACACATCTT	GTCATATGAT	CCCGGTAATG	TGAGTTAGCT	3850
CACTCATTAG	GCACCCAGG	CTTTACACTT	TATGCTTCCG	GCTCGTATGT	3900
TGTGTGGAAT	TGTGAGCGGA	TAACAATTTT	ACACAGGAAA	CAGCTATGAC	3950
CATGATTACG	CCAAGCGCGC	AATTAACCCCT	CACTAAAGGG	AACAAAAGCT	4000
GGAGCTCCAC	CGCGGTGGCG	GCCGCTCTAG	AACTAGTGGA	TCCCCCGGGG	4050
AGGTCAGAAT	GGTTTCTTTA	CTGTTTGTC	ATTCTATTAT	TTCAATACAG	4100
AACAATAGCT	TCTATAACTG	AAATATATTT	GCTATTGTAT	ATTATGATTG	4150
TCCCTCGAAC	CATGAACACT	CCTCCAGCTG	AATTTCAACA	TTCTCTGTCT	4200
ATCTGCCAGG	CCATTAAGTT	ATTCATGGAA	GATCTTTGAG	GAACACTGCA	4250
AGTTCATATC	ATAAACACAT	TTGAAATTGA	GTATTGTTTT	GCATTGTATG	4300
GAGCTATGTT	TTGCTGTATC	CTCAGAAAAA	AAGTTTGTTA	TAAAGCATTC	4350
ACACCCATAA	AAAGATAGAT	TTAAATATTC	CAGCTATAGG	AAAGAAAGTG	4400
CGTCTGCTCT	TCACTCTAGT	CTCAGTTGGC	TCCTTCACAT	GCATGCTTCT	4450
TTATTTCTCC	TATTTTGTC	AGAAAATAAT	AGGTCACGTC	TTGTTCTCAC	4500
TTATGTCCTG	CCTAGCATGG	CTCAGATGCA	CGTTGTAGAT	ACAAGAAGGA	4550
TCAAATGAAA	CAGACTTCTG	GTCTGTTACT	ACAACCATAG	TAATAAGCAC	4600
ACTAACTAAT	AATTGCTAAT	TATGTTTTC	ATCTCTAAGG	TTCCACATT	4650
TTTCTGTTTT	CTTAAAGATC	CCATTATCTG	GTTGTAACCT	AAGCTCAATG	4700
GAACATGAGC	AATATTTCCC	AGTCTTCTCT	CCCATCCAAC	AGTCCTGATG	4750
GATTAGCAGA	ACAGGCAGAA	AACACATTGT	TACCCAGAAT	TAAAAACTAA	4800
TATTTGCTCT	CCATTCAATC	CAAAATGGAC	CTATTGAAAC	TAAAATCTAA	4850
CCCAATCCCA	TTAAATGATT	TCTATGGCGT	CAAAGGTCAA	ACTTCTGAAG	4900
GGAACCTGTG	GGTGGGTCAC	AATTCAGGCT	ATATATTCCC	CAGGGCTCAG	4950
CGGATCCATG	GGCTCCATCG	GCGCAGCAAG	CATGGAATTT	TGTTTGTATG	5000
TATTTCAAGGA	GCTCAAAGTC	CACCATGCCA	ATGAGAACAT	CTTCTACTGC	5050
CCCATTGCCA	TCATGTCAGC	TCTAGCCATG	GTATACCTGG	GTGCAAAAGA	5100
CAGCACCAGG	ACACAGATAA	ATAAGGTTGT	TCGCTTTGAT	AAACTTCCAG	5150
GATTGCGAGA	CAGTATTGAA	GCTCAGTGTG	GCACATCTGT	AAACGTTTAC	5200
TCTTCACTTA	GAGACATCCT	CAACCAAATC	ACCAAACCAA	ATGATGTTTA	5250
TTGTTTCAGC	CTTGCCAGTA	GACTTTATGC	TGAAGAGAGA	TACCCAAATCC	5300
TGCCAGAATA	CTTGCACTGT	GTGAAGGAAC	TGTATAGAGG	AGGCTTGGAA	5350
CCTATCAACT	TTCAAACAGC	TGCAGATCAA	GCCAGAGAGC	TCATCAATTC	5400
CTGGGTAGAA	AGTCAGACAA	ATGGAATTAT	CAGAAATGTC	CTTCAGCCAA	5450
GCTCCGTGGA	TTCTCAAACCT	GCAATGGTTC	TGGTTAATGC	CATTGTCTTC	5500
AAAGGACTGT	GGGAGAAAAC	ATTTAAGGAT	GAAGACACAC	AAGCAATGCC	5550
TTTCAGAGTG	ACTGAGCAAG	AAAGCAAACC	TGTGCAGATG	ATGTACCAGA	5600
TTGGTTTATT	TAGAGTGGCA	TCAATGGCTT	CTGAGAAAAT	GAAGATCCTG	5650
GAGCTTCCAT	TTGCCAGTGG	GACAATGAGC	ATGTTGGTGC	TGTTGCCTGA	5700
TGAAGTCTCA	GGCCTTGAGC	AGCTTGAGAG	TATAATCAAC	TTTGAAAAAC	5750
TGACTGAATG	GACCAGTTCT	AATGTTATGG	AAGAGAGGAA	GATCAAAGTG	5800
TACTTACCTC	GCATGAAGAT	GGAGGAAAAA	TACAACCTCA	CATCTGTCTT	5850
AATGGCTATG	GGCATTACTG	ACGTGTTTAG	CTCTTCAGCC	AATCTGTCTG	5900
GCATCTCCTC	AGCAGAGAGC	CTGAAGATAT	CTCAAGCTGT	CCATGCAGCA	5950

10

20

30

40

【表 1 - 17】

CATGCAGAAA	TCAATGAAGC	AGGCAGAGAG	GTGGTAGGGT	CAGCAGAGGC	6000
TGGAGTGGAT	GCTGCAAGCG	TCTCTGAAGA	ATTTAGGGCT	GACCATCCAT	6050
TCCTCTTCTG	TATCAAGCAC	ATCGCAACCA	ACGCCGTTCT	CTTCTTTGGC	6100
AGATGTGTTT	CCCCTCCGCG	GCCAGCAGAT	GACGCACCAG	CAGATGACGC	6150
ACCAGCAGAT	GACGCACCAG	CAGATGACGC	ACCAGCAGAT	GACGCACCAG	6200
CAGATGACGC	AACAACATGT	ATCCTGAAAAG	GCTCTTGTGG	CTGGATCGGC	6250
CTGCTGGATG	ACGATGACAA	AAAATACAAA	AAAGCACTGA	AAAAACTGGC	6300
AAAACTGCTG	TAATGAGGGC	GCCTGGATCC	AGATCACTTC	TGGCTAATAA	6350
AAGATCAGAG	CTCTAGAGAT	CTGTGTGTTG	GTTTTTTGTG	GATCTGCTGT	6400
GCCTTCTAGT	TGCCAGCCAT	CTGTTGTTTG	CCCCTCCCCC	GTGCCTTCCT	6450
TGACCCTGGA	AGGTGCCACT	CCCCTGTCC	TTTCCTAATA	AAATGAGGAA	6500
ATTGCATCGC	ATTGTCTGAG	TAGGTGTCAT	TCTATTCTGG	GGGGTGGGGT	6550
GGGGCAGCAC	AGCAAGGGGG	AGGATTGGGA	AGACAATAGC	AGGCATGCTG	6600
GGGATGCGGT	GGGCTCTATG	GGTACCTCTC	TCTCTCTCTC	TCTCTCTCTC	6650
TCTCTCTCTC	TCTCTCGTA	CCTCTCTCGA	GGGGGGGCCC	GGTACCCCAAT	6700
TCGCCCTATA	GTGAGTCGTA	TTACGCGCGC	TCACTGGCCG	TCGTTTTTACA	6750
ACGTCGTGAC	TGGGAAAACC	CTGGCGTTAC	CCAACCTAAT	CGCCTTGCGAG	6800
CACATCCCCC	TTTCGCCAGC	TGGCGTAATA	GCGAAGAGGC	CCGCACCGAT	6850
CGCCCTTCCC	AACAGTTGCG	CAGCCTGAAT	GGCGAATGGA	AATTGTAAGC	6900
GTTAATAATTT	TGTTAAAAAT	CGCGTTAAAT	TTTTGTAAA	TCAGCTCATT	6950
TTTAAACCAA	TAGGCCGAAA	TCGGCAAAAT	CCCTTATAAA	TCAAAAGAAT	7000
AGACCGAGAT	AGGGTTGAGT	GTTGTTCCAG	TTTGGAACAA	GAGTCCACTA	7050
TTAAAGAACG	TGGAATCCAA	CGTCAAAGGG	CGAAAAACCG	TCTATCAGGG	7100
CGATGGCCCA	CTACTCCGGG	ATCATATGAC	AAGATGTGTA	TCCACCTTAA	7150
CTTAATGATT	TTTACCAAAA	TCAATTAGGG	ATTCATCAGT	GCTCAGGGTC	7200
AACGAGAATT	AACATTCCGT	CAGGAAAGCT	TATGATGATG	ATGTGCTTAA	7250
AACTTACTC	AATGGCTGGT	TATGCATATC	GCAATACATG	CGAAAAACCT	7300
AAAAGAGCTT	GCCGATAAAA	AAGGCCAATT	TATTGCTATT	TACCGCGGCT	7350
TTTTATTGAG	CTTGAAAGAT	AAATAAAATA	GATAGGTTTT	ATTTGAAGCT	7400
AAATCTTCTT	TATCGTAAAA	AATGCCCTCT	TGGGTTATCA	AGAGGGTCAT	7450
TATATTTTCG	GGAATAACAT	CATTTGGTGA	CGAAATAACT	AAGCACTTGT	7500
CTCCTGTTTA	CTCCCCTGAG	CTTGAGGGGT	TAACATGAAG	GTCATCGATA	7550
GCAGGATAAT	AATACAGTAA	AACGCTAAAC	CAATAATCCA	AATCCAGCCA	7600
TCCCAAATTG	GTTAGTAATG	ATTATAAATA	ACAGCAAACA	GTAATGGGCC	7650
AATAACACCG	GTTGCATTGG	TAAGGCTCAC	CAATAATCCC	TGTAAAGCAC	7700
CTTGCTGATG	ACTCTTTGTT	TGGATAGACA	TCACTCCCTG	TAATGCAGGT	7750
AAAGCGATCC	CACCACCAGC	CAATAAAATT	AAAACAGGGA	AAACTAACCA	7800
ACCTTCAGAT	ATAAACGCTA	AAAAGGCAAA	TGCACTACTA	TCTGCAATAA	7850
ATCCGAGCAG	TACTGCCGTT	TTTTCGCCCC	ATTTAGTGGC	TATTCTTCCT	7900
GCCACAAAGG	CTTGGAATAC	TGAGTGTAAG	AGACCAAGAC	CCGCTAATGA	7950
AAAGCCAACC	ATCATGCTAT	TCCATCCAAA	ACGATTTTCG	GTAAATAGCA	8000
CCCACACCGT	TGCGGGAATT	TGGCCTATCA	ATTGCGCTGA	AAAATAAATA	8050
ATCAACAAAA	TGGCATCGTT	TTAAATAAAG	TGATGTATAC	CGAATTGAGC	8100
TTTTGTTCCT	TTTAGTGAGG	GTTAATTGCG	CGCTTGGCGT	AATCATGGTC	8150
ATAGCTGTTT	CCTGTGTGAA	ATTGTTATCC	GCTCACAATT	CCACACAACA	8200
TACGAGCCGG	AAGCATAAAG	TGTAAAGCCT	GGGGTGCCTA	ATGAGTGAGC	8250
TAACCTACAT	TAATTGCGTT	GCGCTCACTG	CCCGCTTTCC	AGTCGGGAAA	8300
CCTGTGCTGC	CAGCTGCATT	AATGAATCGG	CCAACGCGCG	GGGAGAGGCG	8350
GTTTGCGTAT	TGGGCGCTCT	TCCGCTTCCT	CGCTCACTGA	CTCGCTGCGC	8400
TCGGTCGTTT	GGCTGCGCGG	AGCGGTATCA	GCTCACTCAA	AGGCGGTAAT	8450
ACGGTTATCC	ACAGAATCAG	GGGATAACGC	AGGAAAGAAC	ATGTGAGCAA	8500
AAGGCCAGCA	AAAGGCCAGG	AACCGTAAAA	AGGCCGCGTT	GCTGGCGTTT	8550
TTCCATAGGC	TCCGCCCCC	TGACGAGCAT	CACAAAAATC	GACGCTCAAG	8600
TCAGAGGTGG	CGAAACCCGA	CAGGACTATA	AAGATACCAG	GCGTTTCCCC	8650
CTGGAAGCTC	CCTCTGTGCG	TCTCCTGTTT	CGACCCTGCC	GCTTACCGGA	8700
TACCTGTCCG	CCTTTCTCCC	TTGCGGAAGC	GTGGCGCTTT	CTCATAGCTC	8750
ACGCTGTAGG	TATCTCAGTT	CGGTGTAGGT	CGTTCGCTCC	AAGCTGGGCT	8800
GTGTGCACGA	ACCCCCGTT	CAGCCCGACC	GCTGCGCCTT	ATCCGGTAAC	8850
TATCGTCTTG	AGTCCAACCC	GGTAAGACAC	GACTTATCGC	CACTGGCAGC	8900
AGCCACTGGT	AACAGGATTA	GCAGAGCGAG	GTATGTAGGC	GGTGCTACAG	8950
AGTTCTTGAA	GTGGTGGCCT	AACTACGGCT	ACACTAGAAG	GACAGTATTT	9000

10

20

30

40

【表 1 - 18】

```

GGTATCTGCG CTCTGCTGAA GCCAGTTACC TTCGGAAGAA GAGTTGGTAG 9050
CTCTTGATCC GGCAAAACAA CCACCGCTGG TAGCGGTGGT TTTTGTGTT 9100
GCAAGCAGCA GATTACGCGC AGAAAAAAG GATCTCAAGA AGATCCTTTG 9150
ATCTTTTCTA CGGGGTCTGA CGCTCAGTGG AACGAAACT CACGTTAAGG 9200
GATTTTGGTC ATGAGATTAT CAAAAAGGAT CTTACCTAG ATCCTTTTAA 9250
ATTAAAAATG AAGTTTTTAA TCAATCTAAA GTATATATGA GTAACTTGG 9300
TCTGACAGTT ACCAATGCTT AATCAGTGAG GCACCTATCT CAGCGATCTG 9350
TCTATTTCGT TCATCCATAG TTGCCTGACT CCCCCTCGTG TAGATAACTA 9400
CGATACGGGA GGGCTTACCA TCTGGCCCCA GTGCTGCAAT GATACCGCGA 9450
GACCCACGCT CACCGGCTCC AGATTATCA GCAATAAACC AGCCAGCCGG 9500
AAGGGCCGAG CGCAGAAGTG GTCCTGCAAC TTTATCCGCC TCCATCCAGT 9550
CTATTAAATG TTGCCGGGAA GCTAGAGTAA GTAGTTCCGCC AGTTAATAGT 9600
TTGCGCAACG TTGTTGCCAT TGCTACAGGC ATCGTGGTGT CACGCTCGTC 9650
GTTTGTATG GCTTCATTCA GCTCCGGTTC CCAACGATCA AGGCGAGTTA 9700
CATGATCCCC CATGTTGTGC AAAAAAGCGG TTAGCTCCTT CGGTCTCCG 9750
ATCGTTGTCA GAAGTAAGTT GGCCGAGTG TTATCACTCA TGGTTATGGC 9800
AGCACTGCAT AATTCTCTTA CTGTCATGCC ATCCGTAAGA TGCTTTCTG 9850
TGACTGGTGA GTACTCAACC AAGTCATTCT GAGAATAGTG TATGCGGCGA 9900
CCGAGTTGCT CTTGCCCGGC GTCAATACGG GATAATACCG CGCCACATAG 9950
CAGAACTTTA AAAGTGCTCA TCATTGGAAA ACGTTCTTCG GGGCGAAAAC 10000
TCTCAAGGAT CTTACCGCTG TTGAGATCCA GTTCGATGTA ACCACTCGT 10050
GCACCAACT GATCTTGAGC ATCTTTTACT TTCACCAGCG TTTCTGGGTG 10100
AGCAAAAACA GGAAGGCAAA ATGCCGCAAA AAAGGGAATA AGGGCGACAC 10150
GGAAATGTTG AATACTCATA CTCTTCCTTT TTCAATATTA TTGAAGCATT 10200
TATCAGGGTT ATTGTCTCAT GAGCGGATAC ATATTTGAAT GTATTTAGAA 10250
AAATAACAA ATAGGGGTTC CGCGCACATT TCCCCGAAA GTGCCAC 10297

```

10

20

SEQ ID NO:30 (pTnMod(Oval/ENT tag/P146/PA) - QUAIL)

```

CTGACGCGCC CTGTAGCGGC GCATTAAGCG CGGCGGGTGT GGTGGTTACG 50
CGCAGCGTGA CCGCTACACT TGCCAGCGCC CTAGCGCCCG CTCCTTTCGC 100
TTTCTTCCCT TCCTTTCTCG CCACGTTCCG CGGCATCAGA TTGGCTATTG 150
GCCATTGCAT ACGTTGTATC CATATCATAA TATGTACATT TATATTGGCT 200
CATGTCCAAC ATTACCGCCA TGTTGACATT GATTATTGAC TAGTTATTAA 250
TAGTAATCAA TTACGGGGTC ATTAGTTCAT AGCCCATATA TGGAGTCCG 300
CGTTACATAA CTTACGGTAA ATGGCCCGCC TGGCTGACCG CCCAACGACC 350
CCCGCCCAT GACGTCAATA ATGACGTATG TTCCCATAGT AACGCCAATA 400
GGGACTTTCC ATTGACGTCA ATGGGTGGAG TATTTACGGT AAAGTGCCCA 450
CTTGCCAGTA CATCAAGTGT ATCATATGCC AAGTACGCC CCTATTGACG 500
TCAATGACGG TAAATGGCCC GCCTGGCATT ATGCCAGTA CATGACCTTA 550
TGGGACTTTC CTACTTGGCA GTACATCTAC GTATTAGTCA TCGCTATTAC 600
CATGGTGATG CGGTTTTGGC AGTACATCAA TGGGCGTGGA TAGCGGTTTG 650
ACTCAGGGG ATTTCCAAGT CTCCACCCCA TTGACGTCAA TGGGAGTTTG 700
TTTTGGCACC AAAATCAACG GGAATTTCCA AAATGTCGTA ACAACTCCGC 750
CCCATTGACG CAAATGGGCG GTAGGCGTGT ACGGTGGGAG GTCTATATAA 800
GCAGAGCTCG TTAGTGAAC CGTCAGATCG CCTGGAGACG CCATCCACGC 850
TGTTTTGACC TCCATAGAAG ACACCGGGAC CGATCCAGCC TCCGCGGCCG 900
GGAACGGTGC ATTGGAACGC GGATTCCCCG TGCCAAGAGT GACGTAAGTA 950
CCGCCTATAG ACTCTATAGC CACACCCCTT TGGCTCTTAT GCATGCTATA 1000
CTGTTTTTGG CTTGGGGCCT ATACACCCCT GCTTCCTTAT GCTATAGGTG 1050
ATGGTATAGC TTAGCCTATA GGTGTGGGTT ATTGACCATT ATTGACCACT 1100
CCCCTATTGG TGACGATACT TTCCATTACT AATCCATAAC ATGGCTCTTT 1150
GCCACAATA TCTCTATTGG CTATATGCCA ATACTCTGTC CTTAGAGAC 1200
TGACACGGAC TCTGTATTTT TACAGGATGG GGTCCCATTT ATTATTTACA 1250
AATTCACATA TACAACAACG CCGTCCCCCG TGCCCGCAGT TTTTATTAAA 1300
CATAGCGTGG GATCTCCACG CGAATCTCGG GTACGTGTTC CGGACATGGG 1350
CTCTTCTCCG GTAGCGGCGG AGCTTCCACA TCCGAGCCCT GGTCCCATGC 1400
CTCCAGCGGC TCATGGTTCG TCGGCAGCTC CTTGCTCCTA ACAGTGAGG 1450
CCAGACTTAG GCACAGACA ATGCCACCA CCACAGTGT GCCGACAAG 1500
CCCGTGGCGG TAGGGTATGT GTCTGAAAAT GAGCGTGGAG ATTGGGCTCG 1550

```

30

40

【表 1 - 1 9】

CACGGCTGAC	GCAGATGGAA	GACTTAAGGC	AGCGGCAGAA	GAAGATGCAG	1600
GCAGCTGAGT	TGTTGTATT	TGATAAGAGT	CAGAGGTAAC	TCCCGTTGCG	1650
GTGCTGTTAA	CGTGAGAGG	CAGTGTAGTC	TGAGCAGTAC	TCGTTGCTGC	1700
CGCGCGCGCC	ACCAGACATA	ATAGCTGACA	GACTAACAGA	CTGTTCTTTT	1750
CCATTGGTCT	TTTCTGCAGT	CACCGTCGGA	CCATGTGTGA	ACTTGATATT	1800
TTACATGATT	CTCTTTACCA	ATTCTGCCCC	GAATTACACT	TAAAACGACT	1850
CAACAGCTTA	ACGTTGGCTT	GCCACGCATT	ACTTGACTGT	AAAACCTCTCA	1900
CTCTTACCGA	ACTTGCCGT	AACCTGCCAA	CCAAAGCGAG	AACAAAACAT	1950
AACATCAAAC	GAATCGACCG	ATTGTTAGGT	AATCGTCACC	TCCACAAAGA	2000
GCGACTCGCT	GTATACCGTT	GGCATGCTAG	CTTTATCTGT	TCGGGAATAC	2050
GATGCCCATT	GTACTTGTTG	ACTGGTCTGA	TATTCGTGAG	CAAAAACGAC	2100
TTATGGTATT	GCGAGCTTCA	GTCGCACTAC	ACGGTCGTTT	TGTTACTCTT	2150
TATGAGAAAG	CGTCCCCTG	TTCAGAGCAA	TGTTCAAAGA	AAGCTCATGA	2200
CCAATTTCTA	GCCGACCTTG	CGAGCATTCT	ACCGAGTAAC	ACCACACCGC	2250
TCATTGTCTAG	TGATGCTGCG	TTTAAAGTGC	CATGGTATAA	ATCCGTTGAG	2300
AAGCTGGGTT	GGTACTGGTT	AAGTCGAGTA	AGAGGAAAAG	TACAATATGC	2350
AGACCTAGGA	GCGGAAAAC	GGAAACCTAT	CAGCAACTTA	CATGATATGT	2400
CATCTAGTCA	CTCAAAGACT	TTAGGCTATA	AGAGGCTGAC	TAAAAGCAAT	2450
CCAATCTCAT	GCCAAATTCT	ATTGTATAAA	TCTCGCTCTA	AAGGCCGAAA	2500
AAATCAGCGC	TCGACACGGA	CTCATTGTCA	CCACCCGTCA	CCTAAAATCT	2550
ACTCAGCGTC	GGCAAAGGAG	CCATGGGTTT	TAGCAACTAA	CTTACCTGTT	2600
GAAATTCGAA	CACCCAAACA	ACTTGTTAAT	ATCTATTCTGA	AGCGAATGCA	2650
GATTGAAGAA	ACCTTCCGAG	ACTTGAAAAG	TCCTGCCTAC	GGACTAGGCC	2700
TACGCCATAG	CCGAACGAGC	AGCTCAGAGC	GTTTTGATAT	CATGCTGCTA	2750
ATCGCCCTGA	TGCTTCAACT	AACATGTTGG	CTTGCGGGCG	TTCATGCTCA	2800
GAAACAAGGT	TGGGACAAGC	ACTTCCAGGC	TAACACAGTC	AGAAATCGAA	2850
ACGTACTCTC	AACAGTTCGC	TTAGGCATGG	AAGTTTTGCG	GCATTCTGGC	2900
TACACAATAA	CAAGGGAAGA	CTTACTCGTG	GCTGCAACCC	TACTAGCTCA	2950
AAATTTATTC	ACACATGGTT	ACGCTTTGGG	GAAATTATGA	TAATGATCCA	3000
GATCACTTCT	GGCTAATAAA	AGATCAGAGC	TCTAGAGATC	TGTGTGTTGG	3050
TTTTTTGTGG	ATCTGCTGTG	CCTTCTAGTT	GCCAGCCATC	TGTTGTTTGC	3100
CCCTCCCCCG	TGCCTTCCTT	GACCCTGGAA	GGTGCCACTC	CCACTGTCCT	3150
TTCTTAATAA	AATGAGGAAA	TTGCATCGCA	TTGTCTGAGT	AGGTGTCATT	3200
CTATTCTGGG	GGTGGGGTG	GGGCAGCACA	GCAAGGGGGA	GGATTGGGAA	3250
GACCAATAGCA	GGCATGCTGG	GGATGCGGTG	GGCTCTATGG	GTACCTCTCT	3300
CTCTCTCTCT	CTCTCTCTCT	CTCTCTCTCT	CTCTCGGTAC	CTCTCTCTCT	3350
CTCTCTCTCT	CTCTCTCTCT	CTCTCTCTCT	CGGTACCAGG	TGCTGAAGAA	3400
TTGACCCGGT	GACCAAAGGT	GCCTTTTATC	ATCACTTTAA	AAATAAAAAA	3450
CAATTACTCA	GTGCTGTGTA	TAAGCAGCAA	TTAATTATGA	TTGATGCCTA	3500
CATCACAACA	AAACTGATT	TAACAAATGG	TTGGTCTGCC	TTAGAAAGTA	3550
TATTTGAACA	TTATCTTGAT	TATATTATTG	ATAATAATAA	AAACCTTATC	3600
CCTATCCAAG	AAGTGATGCC	TATCATTGGT	TGGAATGAAC	TTGAAAAAAA	3650
TTAGCCTTGA	ATACATTACT	GGTAAGGTAA	ACGCCATTGT	CAGCAAATTG	3700
ATCCAAGAGA	ACCAACTTAA	AGCTTTCCTG	ACGGAATGTT	AATTCTCGTT	3750
GACCTGAGC	ACTGATGAAT	CCCCTAATGA	TTTTGGTAAA	AATCATTAAG	3800
TTAAGGTGGA	TACACATCTT	GTCATATGAT	CCCGGTAATG	TGAGTTAGCT	3850
CACTCATTAG	GCACCCAGG	CTTTACACTT	TATGCTTCCG	GCTCGTATGT	3900
TGTGTGGAAT	TGTGAGCGGA	TAACAATTTT	ACACAGGAAA	CAGCTATGAC	3950
CATGATTACG	CCAAGCGCGC	AATTAACCCT	CACTAAAGGG	AACAAAAGCT	4000
GGAGCTCCAC	CGCGGTGGCG	GCCGCTCTAG	AACTAGTGGA	TCCCCCGGGG	4050
AGGTGAGAAT	GGTTTCTTTA	CTGTTTGTC	ATTCTATTAT	TTCAATACAG	4100
AACAAAAGCT	TCTATAACTG	AAATATATTT	GCTATTGTAT	ATTATGATTG	4150
TCCCTCGAAC	CATGAACACT	CCTCCAGCTG	AATTTACAA	TTCCTCTGTC	4200
ATCTGCCAGG	CTGGAAGATC	ATGGAAGATC	TCTGAGGAAC	ATTGCAAGTT	4250
CATACCATAA	ACTCATTTGG	AATTGAGTAT	TATTTTGCTT	TGAATGGAGC	4300
TATGTTTTGC	AGTTCCCTCA	GAAGAAAAGC	TTGTTATAAA	GCGTCTACAC	4350
CCATCAAAG	ATATATTTAA	ATATTCCAAC	TACAGAAAGA	TTTTGTCTGC	4400
TCTTCACTCT	GATCTCAGTT	GGTTTCTTCA	CGTACATGCT	TCTTTATTTG	4450
CCTATTTTGT	CAAGAAAATA	ATAGGTCAAG	TCCTGTTCTC	ACTTATCTCC	4500
TGCCTAGCAT	GGCTTAGATG	CACGTTGTAC	ATTCAAGAAG	GATCAAATGA	4550
AACAGACTTC	TGGTCTGTGA	CAACAACCAT	AGTAATAAAC	AGACTAATA	4600

10

20

30

40

【表 1 - 2 0】

ATAATTGCTA	ATTATGTTTT	CCATCTCTAA	GGTCCCACA	TTTTTCTGTT	4650
TTAAGATCCC	ATTATCTGGT	TGTAAC TGAA	GCTCAATGGA	ACATGAACAG	4700
TATTTCTCAG	TCTTTTCTCC	AGCAATCCTG	ACGGATTAGA	AGAACTGGCA	4750
GAAAACACTT	TGTTACCCAG	AATTA AAAAC	TAATATTTGC	TCTCCCTTCA	4800
ATCCAAAATG	GACCTATTGA	AACTAAAATC	TGACCCAATC	CCATTAAATT	4850
ATTTCTATGG	CGTCAAAGGT	CAAAC TTTTG	AAGGGAACCT	GTGGGTGGGT	4900
CCCAATTCAG	GCTATATATT	CCCCAGGGCT	CAGCCAGTGG	ATCCATGGGC	4950
TCCATCGGTG	CAGCAAGCAT	GGAATTTTGT	TTTGATGTAT	TCAAGGAGCT	5000
CAAAGTCCAC	CATGCCAATG	ACAACATGCT	CTACTCCCCC	TTTGCCATCT	5050
TGTCAACTCT	GGCCATGGTC	TTCTAGGTG	CAAAAGACAG	CACCAGGACC	5100
CAGATAAATA	AGGTTGTTC	CTTTGATAAA	CTTCCAGGAT	TCGGAGACAG	5150
TATTGAAGCT	CAGTGTGGCA	CATCTGTAAA	TGTTCACTCT	TCACTTAGAG	5200
ACATECTCAA	CCAAATCACC	AAACAAAATG	ATGCTTATTC	GTTTCAGCCTT	5250
GCCAGTAGAC	TTTATGCTCA	AGAGACATAC	ACAGTCGTGC	CGGAATACTT	5300
GCAATGTGTG	AAGGAACTGT	ATAGAGGAGG	CTTAGAATCC	GTCAACTTTC	5350
AAACAGCTGC	AGATCAAGCC	AGAGGCCTCA	TCAATGCCTG	GGTAGAAAGT	5400
CAGACAAACG	GAATTATCAG	AAACATCCTT	CAGCCAAGCT	CCGTGGATTG	5450
TCAAAC TGCA	ATGGTCCTGG	TTAATGCCAT	TGCCTTCAAG	GGACTGTGGG	5500
AGAAAGCATT	TAAGGCTGAA	GACACGCAAA	CAATACCTTT	CAGAGTGACT	5550
GAGCAAGAAA	GCAAACCTGT	GCAGATGATG	TACCAGATTG	GTTCAATTTAA	5600
AGTGGCATCA	ATGGCTTCTG	AGAAAATGAA	GATCCTGGAG	CTTCCATTTG	5650
CCAGTGGAAC	AATGAGCATG	TTGGTGCTGT	TGCCTGATGA	TGTCTCAGGC	5700
CTTGAGCAGC	TTGAGAGTAT	AATCAGCTTT	GAAAACTGA	CTGAATGGAC	5750
CAGTTCTAGT	ATTATGGAAG	AGAGGAAGGT	CAAAGTGTAC	TTACCTCGCA	5800
TGAAGATGGA	GGAGAAATAC	AACCTCACAT	CTCTCTTAAT	GGCTATGGGA	5850
ATTACTGACC	TGTTTCAGCTC	TTAGCCAAT	CTGTCTGGCA	TCTCCTCAGT	5900
AGGGAGCCTG	AAGATATCTC	AAGCTGTCCA	TGCAGCACAT	GCAGAAATCA	5950
ATGAAGCGGG	CAGAGATGTG	GTAGGCTCAG	CAGAGGCTGG	AGTGGATGCT	6000
ACTGAAGAAT	TTAGGGCTGA	CCATCCATTC	CTCTTCTGTG	TCAAGCACAT	6050
CGAAACCAAC	GCCATTCTCC	TCTTTGGCAG	ATGTGTTTCT	CCGCGGCCAG	6100
CAGATGACGC	ACCAGCAGAT	GACGCACCAG	CAGATGACGC	ACCAGCAGAT	6150
GACGCACCAG	CAGATGACGC	ACCAGCAGAT	GACGCAACAA	CATGTATCCT	6200
GAAAGGCTCT	TGTGGCTGGA	TCGGCCTGCT	GGATGACGAT	GACAAAAAAT	6250
ACAAAAAAGC	ACTGAAAAAA	CTGGCAAAAC	TGCTGTAATG	AGGGCGCCTG	6300
GATCCAGATC	ACTTCTGGCT	AATAAAAAGAT	CAGAGCTCTA	GAGATCTGTG	6350
TGTTGGTTTT	TTGTGGATCT	GCTGTGCCTT	CTAGTTGCCA	GCCATCTGTT	6400
GTTTGCCCCCT	CCCCCGTGCC	TTCCTTGACC	CTGGAAGGTG	CCACTCCCAC	6450
TGTCCTTTTCC	TAATAAAATG	AGGAAATTGC	ATCGCATTTG	CTGAGTAGGT	6500
GTCAATCTAT	TCTGGGGGGT	GGGGTGGGGC	AGCACAGCAA	GGGGGAGGAT	6550
TGGGAAGACA	ATAGCAGGCA	TGCTGGGGAT	GCGGTGGGCT	CTATGGGTAC	6600
CTCTCTCTCT	CTCTCTCTCT	CTCTCTCTCT	CGGTACCTCT	CGGTACCTCT	6650
CTCGAGGGGG	GGCCCCGTAC	CCAATTCGCC	CTATAGTGAG	TCGTATTACG	6700
CGCGCTCACT	GGCCGTGCTT	TTACAACGTC	GTGACTGGGA	AAACCCTGGC	6750
GTTACCCAAC	TTAATCGCCT	TGCAGCACAT	CCCCCTtTCG	CCAGCTGGCG	6800
TAATAGCGAA	GAGGCCCGCA	CCGATCGCCC	TTCCCAACAG	TTGCGCAGCC	6850
TGAATGGCGA	ATGGAAATTG	TAAGCGTTAA	TATTTTGTTA	AAATTCGCGT	6900
TAAATTTTTG	TTAAATCAGC	TCATTTTTTA	ACCAATAGGC	CGAAATCGGC	6950
AAAATCCCTT	ATAAATCAAA	AGAATAGACC	GAGATAGGGT	TGAGTGTGTG	7000
TCCAGTTTGG	AACAAGAGTC	CACTATTAAA	GAACGTGGAC	TCCAACGTCA	7050
AAGGGCGAAA	AACCGTCTAT	CAGGGCGATG	GCCCACTACT	CCGGGATCAT	7100
ATGACAAGAT	GTGTATCCAC	CTTAACTTAA	TGATTTTTTAC	CAAAATCATT	7150
AGGGGATTCA	TCAGTGCTCA	GGGTCAACGA	GAATTAACAT	TCCGTCAGGA	7200
AAGCTTATGA	TGATGATGTG	CTTAAAAACT	TACTCAATGG	CTGGTTATGC	7250
ATATCGCAAT	ACATGCGAAA	AACCTAAAAG	AGCTTGCCGA	TAAAAAAGGC	7300
CAATTTATTG	CTATTTACCG	CGGCTTTTTA	TTGAGCTTGA	AAGATAAATA	7350
AAATAGATAG	GTTTTATTTG	AAGCTAAATC	TTCTTTATCG	TAAAAAATGC	7400
CCTCTTGGGT	TATCAAGAGG	GTCATTATAT	TTGCGGAAT	AACATCATTT	7450
GGTGACGAAA	TAAC TAAGCA	CTTGTCTCCT	GTTTACTCCC	CTGAGCTTGA	7500
GGGGTTAACA	TGAAGGT CAT	CGATAGCAGG	ATAATAATAC	AGTAAAACGC	7550
TAAACCAATA	ATCCAAATCC	AGCCATCCCA	AATTGGTAGT	GAATGATTAT	7600
AAATAACAGC	AAACAGTAAT	GGGCCAATAA	CACCGGTTGC	ATTGGTAAGG	7650

10

20

30

40

【表 1 - 2 1】

CTCACCAATA	ATCCCTGTAA	AGCACCTTGC	TGATGACTCT	TTGTTTGGAT	7700
AGACATCACT	CCCTGTAATG	CAGGTAAAGC	GATCCCACCA	CCAGCCAATA	7750
AAATTAAAAC	AGGGAAAACT	AACCAACCTT	CAGATATAAA	CGCTAAAAAG	7800
GCAAAATGCAC	TACTATCTGC	AATAAATCCG	AGCAGTACTG	CCGTTTTTTC	7850
GCCCCATTTA	GTGGCTATTC	TTCCTGCCAC	AAAGGCTTGG	AATACTGAGT	7900
GTAAAAGACC	AAGACCCGCT	AATGAAAAGC	CAACCATCAT	GCTATTCCAT	7950
CCAAAACGAT	TTTCGGTAAA	TAGCACCCAC	ACCGTTGCGG	GAATTTGGCC	8000
TATCAATTGC	GCTGAAAAAT	AAATAATCAA	CAAAATGGCA	TCGTTTTTAA	8050
TAAAGTGATG	TATACCGAAT	TCAGCTTTTG	TTCCCTTTAG	TGAGGGTTAA	8100
TTGCGCGCTT	GGCGTAATCA	TGGTCATAGC	TGTTTCCTGT	GTGAAATTGT	8150
TATCCGCTCA	CAATTCCACA	CAACATACGA	GCCGGAAGCA	TAAAGTGTA	8200
AGCCTGGGGT	GCCTAATGAG	TGAGCTAACT	CACATTAATT	GCGTTGCGCT	8250
CACTGCCCGC	TTTCCAGTCG	GGAAACCTGT	CGTGCCAGCT	GCATTAATGA	8300
ATCGGCCAAC	GCGCGGGGAG	AGGCGGTTTG	CGTATTGGGC	GCTCTTCCGC	8350
TTCCTCGCTC	ACTGACTCGC	TGCGCTCGGT	CGTTCGGCTG	CGGCGAGCGG	8400
TATCAGCTCA	CTCAAAGGCG	GTAATACGGT	TATCCACAGA	ATCAGGGGAT	8450
AACGCAGGAA	AGAACATGTG	AGCAAAAAGC	CAGCAAAAGG	CCAGGAACCG	8500
TAAAAAGGCC	GCGTTGCTGG	CGTTTTTCCA	TAGGCTCCGC	CCCCCTGACG	8550
AGCATCACAA	AAATCGACGC	TCAAGTCAGA	GGTGGCGAAA	CCCACAGGA	8600
CTATAAAGAT	ACCAGGCGTT	TCCCCCTGGA	AGCTCCCTCG	TGCGCTCTCC	8650
TGTTCCGACC	CTGCCGCTTA	CCGGATACCT	GTCCGCCTTT	CTCCCTTCGG	8700
GAAGCGTGCG	GCTTCTCAT	AGCTCACGCT	GTAGGTATCT	CAGTTCGGTG	8750
TAGGTCGTTT	GCTCCAAGCT	GGGCTGTGTG	CACGAACCCC	CCGTTACAGC	8800
CGACCGCTGC	GCCTTATCCG	GTAAGTATCG	TCTTGAGTCC	AACCCGGTAA	8850
GACACGACTT	ATCGCCACTG	GCAGCAGCCA	CTGGTAACAG	GATTAGCAGA	8900
GCGAGGTATG	TAGGCGGTGC	TACAGAGTTC	TTGAAGTGGT	GGCCTAACTA	8950
CGGCTACACT	AGAAGGACAG	TATTTGGTAT	CTGCGCTCTG	CTGAAGCCAG	9000
TTACCTTCGG	AAAAAGAGTT	GGTAGCTCTT	GATCCGGCAA	ACAAACCACC	9050
GCTGGTAGCG	GTGGTTTTTT	TGTTTGCAAG	CAGCAGATTA	CGCGCAGAAA	9100
AAAAGGATCT	CAAGAAGATC	CTTTGATCTT	TTCTACGGGG	TCTGACGCTC	9150
AGTGGAACGA	AAACTCACGT	TAAGGGATTT	TGGTCATGAG	ATTATCAAAA	9200
AGGATCTTCA	CCTAGATCTT	TTTAAATTAA	AAATGAAGTT	TTAAATCAAT	9250
CTAAAGTATA	TATAGTAAA	CTTGGTCTGA	CAGTTACCAA	TGCTTAATCA	9300
GTGAGGCACC	TATCTCAGCG	ATCTGTCTAT	TTCGTTTCATC	CATAGTTGCC	9350
TGACTCCCCG	TCGTGTAGAT	AACTACGATA	CGGGAGGGCT	TACCATCTGG	9400
CCCCAGTGCT	GCAATGATAC	CGCGAGACCC	ACGCTCACCG	GCTCCAGATT	9450
TATCAGCAAT	AAACCAGCCA	GCCGGAAGGG	CCGAGCGCAG	AAGTGGTCCT	9500
GCAACTTTAT	CCGCCTCCAT	CCAGTCTATT	AATTGTTGCC	GGGAAGCTAG	9550
AGTAAGTAGT	TCGCCAGTTA	ATAGTTTGCG	CAACGTTGTT	GCCATTGCTA	9600
CAGGCATCGT	GGTGTACGCG	TCGTGCTTTG	GTATGGCTTC	ATTACAGCTC	9650
GGTTCCCAAC	GATCAAGGCG	AGTTACATGA	TCCCCATGT	TGTGCAAAAA	9700
AGCGGTATAG	TCTTTCGGTG	CTCCGATCGT	TGTCAGAAGT	AAGTTGGCCG	9750
CAGTGTTATC	ACTCATGGTT	ATGGCAGCAC	TGCATAATTC	TCTTACTGTC	9800
ATGCCATCCG	TAAGATGCTT	TTCTGTGACT	GGTGAGTACT	CAACCAAGTC	9850
ATTCTGAGAA	TAGTGTATGC	GGCGACCGAG	TTGCTCTTGC	CCGGCGTCAA	9900
TACGGGATAA	TACCGCGCCA	CATAGCAGAA	CTTTAAAAGT	GCTCATCATT	9950
GGAAAACGTT	CTTCGGGGCG	AAAACCTCTCA	AGGATCTTAC	CGCTGTTGAG	10000
ATCCAGTTTCG	ATGTAACCCA	CTCGTGCACC	CAACTGATCT	TCAGCATCTT	10050
TTACTTTTAC	CAGCGTTTCT	GGGTGAGCAA	AAACAGGAAG	GCAAAATGCC	10100
GCAAAAAAGG	GAATAAGGGC	GACACGGAAA	TGTTGAATAC	TCATACTCTT	10150
CCTTTTTTCAA	TATTATTGAA	GCATTTATCA	GGTTATTGT	CTCATGAGCG	10200
GATACATaTT	TGAATGTATT	TAGAAAAATA	AACAAATAGG	GGTTCCGCGC	10250
ACATTTCCCC	GAAAAGTGCC	AC			10272

10

20

30

40

SEQ ID NO:31 (pTnMod(Oval/ENT tag/Proins/PA) - Chicken)

CTGACGCGCC	CTGTAGCGGC	GCATTAAGCG	CGGCGGGTGT	GGTGGTTACG	50
CGCAGCGTGA	CCGCTACACT	TGCCAGCGCC	CTAGCGCCCG	CTCCTTTTCGC	100
TTCTTTCCCT	TCCTTTCTCG	CCACGTTTCGC	CGGCATCAGA	TTGGCTATTG	150
GCCATTGCAT	ACGTTGTATC	CATATCATAA	TATGTACATT	TATATTGGCT	200

【表 1 - 2 2】

CATGTCCAAC	ATTACCGCCA	TGTTGACATT	GATTATTGAC	TAGTTATTAA	250
TAGTAATCAA	TTACGGGGTC	ATTAGTTCAT	AGCCCATATA	TGGAGTTCCG	300
CGTTACATAA	CTTACGGTAA	ATGGCCCCGC	TGGCTGACCG	CCCAACGACC	350
CCCGCCCAT	GACGTCAATA	ATGACGTATG	TTCCCATAGT	AACGCCAATA	400
GGGACTTTTC	ATTGACGTCA	ATGGGTGGAG	TATTTACGGT	AAACTGCCCCA	450
CTTGGCAGTA	CATCAAGTGT	ATCATATGCC	AAGTACGCCC	CCTATTGACG	500
TCAATGACGG	TAAATGGCCC	GCCTGGCATT	ATGCCCAGTA	CATGACCTTA	550
TGGGACTTTC	CTACTTGGCA	GTACATCTAC	GTATTAGTCA	TCGCTATTAC	600
CATGGTGATG	CGGTTTTGGC	AGTACATCAA	TGGGCGTGGA	TAGCGGTTTG	650
ACTCACGGGG	ATTTCCAAGT	CTCCACCCCA	TTGACGTCAA	TGGGAGTTTG	700
TTTTGGCACC	AAAATCAACG	GGACTTTCCA	AAATGTCTGA	ACAACCTCCG	750
CCCATTGACG	CAAAATGGCG	GTAGGCGTGT	ACGGTGGGAG	GTCTATATAA	800
GCAGAGCTCG	TTTAGTGAAC	CGTCAGATCG	CCTGGAGACG	CCATCCACGC	850
TGTTTTGACC	TCCATAGAAG	ACACCGGGAC	CGATCCAGCC	TCCGCGGCCG	900
GGAACGGTGC	ATTGGAACGC	GGATTCCCCG	TGCCAAGAGT	GACGTAAGTA	950
CCGCTATAG	ACTCTATAGG	CACACCCCTT	TGGCTCTTAT	GCATGCTATA	1000
CTGTTTTTGG	CTTGGGGCCT	ATACACCCCC	GCTTCCTTAT	GCTATAGGTG	1050
ATGGTATAGC	TTAGCCTATA	GGTGTGGGTT	ATTGACCATT	ATTGACCACT	1100
CCCCTATTGG	TGACGATACT	TTCCATTACT	AATCCATAAC	ATGGCTCTTT	1150
GCCACAATA	TCTCTATTGG	CTATATGCCA	ATACTCTGTC	CTTCAGAGAC	1200
TGACACGGAC	TCTGTATTTT	TACAGGATGG	GGTCCCATT	ATTATTTTACA	1250
AATTACATA	TACAACAACG	CCGTCCCCCG	TGCCCCGAGT	TTTTATTAAA	1300
CATAGCGTGG	GATCTCCACG	CGAATCTCGG	GTACGTGTTC	CGGACATGGG	1350
CTCTTCTCCG	GTAGCGGCGG	AGCTTCCACA	TCCGAGCCCT	GGTCCCATGC	1400
CTCCAGCGGC	TCATGGTCGC	TCGGCAGCTC	CTTGCTCCTA	ACAGTGGAGG	1450
CCAGACTTAG	GCACAGCACA	ATGCCCACCA	CCACCAAGTGT	GCCGCACAAG	1500
GCCGTGGCGG	TAGGGTATGT	GTCTGAAAAT	GAGCGTGGAG	ATTGGGCTCG	1550
CACGGCTGAC	GCAGATGGAA	GACTTAAGGC	AGCGGCAGAA	GAAGATGCAG	1600
GCAGCTGAGT	TGTTGTATTC	TGATAAGAGT	CAGAGGTAAC	TCCCGTTGCG	1650
GTGCTGTAA	CGGTGGAGGG	CAGTGTAGTC	TGAGCAGTAC	TCGTTGCTGC	1700
CGCGCGCGCC	ACCAGACATA	ATAGCTGACA	GACTAACAGA	CTGTTCCCTTT	1750
CCATGGGTCT	TTTCTCGAGT	CACCGTCGGA	CCATGTGTGA	ACTTGATATT	1800
TTACATGATT	CTCTTTACCA	ATTCTGCCCC	GAATTACACT	TAAAACGACT	1850
CAACAGCTTA	ACGTTGGCTT	GCCACGCATT	ACTTGACTGT	AAAACCTCTCA	1900
CTCTTACCGA	ACTTGCCCGT	AACCTGCCAA	CCAAAGCGAG	AACAAAACAT	1950
AACATCAAAC	GAATCGACCG	ATTGTTAGGT	AATCGTCACC	TCCACAAAGA	2000
GCGACTCGCT	GTATACCGTT	GGCATGCTAG	CTTTATCTGT	TCGGGAATAC	2050
GATGCCCATT	GTACTTGTTG	ACTGGTCTGA	TATTCGTGAG	CAAAAACGAC	2100
TTATGGTATT	GCGAGCTTCA	GTGCGACTAC	ACGGTCGTTC	TGTTACTCTT	2150
TATGAGAAAG	CGTCCCCGCT	TTGAGAGCAA	TGTTCAAAGA	AAGCTCATGA	2200
CCAATTTCTA	GCCGACCTTG	CGAGCATTCT	ACCGAGTAAC	ACCACACCGC	2250
TCATTGTGAG	TGATGCTGGC	TTTAAAGTGC	CATGGTATAA	ATCCGTTGAG	2300
AAGCTGGGTT	GGTACTGGTT	AAGTCGAGTA	AGAGGAAAAG	TACAATATGC	2350
AGACCTAGGA	GCGGAAAAC	GGAAACCTAT	CAGCAACTTA	CATGATATGT	2400
CATCTAGTCA	CTCAAAGACT	TTAGGCTATA	AGAGGCTGAC	TAAAAGCAAT	2450
CCAATCTCAT	GCCAAATTCT	ATTGTATAAA	TCTCGCTCTA	AAGGCCGAAA	2500
AAATCAGCGC	TCGACACGGA	CTCATTGTCA	CCACCCGTCA	CCTAAAATCT	2550
ACTCAGCGTC	GGCAAAGGAG	CCATGGGTTT	TAGCAACTAA	CTTACCTGTT	2600
GAAATTGCAA	CACCCAAACA	ACTTGTTAAT	ATCTATTCTGA	AGCGAATGCA	2650
GATTGAAGAA	ACCTTCCGAG	ACTTGAAAAG	TCCTGCCTAC	GGACTAGGCC	2700
TACGCCATAG	CCGAACGAGC	AGCTCAGAGC	GTTTGATAT	CATGCTGCTA	2750
ATCGCCCTGA	TGCTTCAACT	AACATGTTGG	CTTGCGGGCG	TTCATGCTCA	2800
GAAACAAGGT	TGGGACAAGC	ACTTCCAGGC	TAAACACAGTC	AGAAATCGAA	2850
ACGTACTCTC	AACAGTTCGC	TTAGGCATGG	AAGTTTTCGC	GCATTCTGGC	2900
TACACAATAA	CAAGGGAAGA	CTTACTCGTG	GCTGCAACCC	TACTAGCTCA	2950
AAATTTATT	ACACATGGTT	ACGCTTTGGG	GAAATTATGA	TAATGATCCA	3000
GATCACTTCT	GGCTAATAAA	AGATCAGAGC	TCTAGAGATC	TGTGTGTTGG	3050
TTTTTTGTGG	ATCTGCTGTG	CCTTCTAGTT	GCCAGCCATC	TGTTGTTTGC	3100
CCCTCCCCCG	TGCCTTCCTT	GACCCTGGAA	GGTGCCACTC	CCACTGTCCT	3150
TTCTTAATAA	AATGAGGAAA	TTGCATCGCA	TTGTCTGAGT	AGGTGTCATT	3200
CTATTCTGGG	GGGTGGGGTG	GGGCAGCACA	GCAAGGGGGA	GGATTGGGAA	3250

10

20

30

40

【表 1 - 2 3】

GACAATAGCA	GGCATGCTGG	GGATGCGGTG	GGCTCTATGG	GTACCTCTCT	3300
CTCTCTCTCT	CTCTCTCTCT	CTCTCTCTCT	CTCTCGGTAC	CTCTCTCTCT	3350
CTCTCTCTCT	CTCTCTCTCT	CTCTCTCTCT	CGGTACCAGG	TGCTGAAGAA	3400
TTGACCCGGT	GACCAAAGGT	GCCTTTTATC	ATCACTTTAA	AAATAAAAAA	3450
CAATTACTCA	GTGCCTGTTA	TAAGCAGCAA	TTAATTATGA	TTGATGCCTA	3500
CATCACAACA	AAAACCTGATT	TAACAAATGG	TTGGTCTGCC	TTAGAAAAGTA	3550
TATTTGAACA	TTATCTTGAT	TATATTATTG	ATAATAATAA	AAACCTTATC	3600
CCTATCCAAG	AAGTGATGCC	TATCATTGGT	TGGAATGAAC	TTGAAAAAAA	3650
TTAGCCTTGA	ATACATTACT	GGTAAGGTAA	ACGCCATTGT	CAGCAAATTG	3700
ATCCAAGAGA	ACCAACTTAA	AGCTTTCCTG	ACGGAATGTT	AATTCTCGTT	3750
GACCCTGAGC	ACTGATGAAT	CCCCTAATGA	TTTTGGTAAA	AATCATTAAG	3800
TTAAGGTGGA	TACACATCTT	GTCATATGAT	CCCGGTAATG	TGAGTTAGCT	3850
CACTCATTAG	GCACCCCAGG	CTTTACACTT	TATGCTTCCG	GCTCGTATGT	3900
TGTGTGGAAT	TGTGAGCGGA	TAACAATTTT	ACACAGGAAA	CAGCTATGAC	3950
CATGATTACG	CCAAGCGCGC	AATTAACCTT	CACTAAAGGG	AACAAAAGCT	4000
GGAGTCCAC	CGCGGTGGCG	GCCGCTCTAG	AACTAGTGGA	TCCCCGGGG	4050
AGGTCAGAAT	GGTTTCTTTA	CTGTTTGTC	ATTCTATTAT	TTCAATACAG	4100
AACAATAGCT	TCTATAACTG	AAATATATTT	GCTATTGTAT	ATTATGATTG	4150
TCCCTCGAAC	CATGAACACT	CCTCCAGCTG	AATTTACAA	TTCCTCTGTC	4200
ATCTGCCAGG	CCATTAAGTT	ATTCTGGAA	GATCTTTGAG	GAACACTGCA	4250
AGTTCATATC	ATAAACACAT	TTGAAATTGA	GTATTGTTTT	GCATTGTATG	4300
GAGCTATGTT	TTGCTGTATC	CTCAGAAAAA	AAGTTTGTTA	TAAAGCATTC	4350
ACACCCATAA	AAAGATAGAT	TTAAATATTC	CAGCTATAGG	AAAGAAAGTG	4400
CGTCTGCTCT	TCACTCTAGT	CTCAGTTGGC	TCCTTCACAT	GCATGCTTCT	4450
TTATTTCTCC	TATTTTGTCA	AGAAAATAAT	AGGTCACGTC	TTGTTCTCAC	4500
TTATGTCCTG	CCTAGCATGG	CTCAGATGCA	CGTTGTAGAT	ACAAGAAGGA	4550
TCAAATGAAA	CAGACTTCTG	GTCTGTTACT	ACAACCATAG	TAATAAGCAC	4600
ACTAACTAAT	AATTGCTAAT	TATGTTTTCC	ATCTCTAAGG	TTCCACATT	4650
TTTCIGTTTT	CTTAAAGATC	CCATTATCTG	GTTGTAAGTG	AAGCTCAATG	4700
GAACATGAGC	AATATTTCCC	AGTCTTCTCT	CCCATCCAAC	AGTCCTGATG	4750
GATTAGCAGA	ACAGGCAGAA	AACACATTGT	TACCCAGAAT	TAAAACTAA	4800
TATTTGCTCT	CCATTCAATC	CAAAATGGAC	CTATTGAAAC	TAAAACTAA	4850
CCCAATCCCA	TTAAATGATT	TCTATGGCGT	CAAAGGTCAA	ACTTCTGAAG	4900
GGAACCTGTG	GGTGGGTAC	AATTCAGGCT	ATATATTCCC	CAGGGCTCAG	4950
CGGATCCATG	GGCTCCATCG	GCGCAGCAAG	CATGGAATTT	TGTTTTGATG	5000
TATTCAAGGA	GCTCAAAGTC	CACCATGCCA	ATGAGAACAT	CTTCTACTGC	5050
CCCATTGCCA	TCATGTCAGC	TCTAGCCATG	GTATACCTGG	GTGCAAAAGA	5100
CAGCACCAGG	ACACAGATAA	ATAAGGTTGT	TCGCTTTGAT	AACTTCCAG	5150
GATTCCGAGA	CAGTATTGAA	GCTCAGTGTG	GCACATCTGT	AAACGTTTAC	5200
TCTTCACTTA	GAGACATCCT	CAACCAAATC	ACCAAACCAA	ATGATGTTTA	5250
TTGTTTCAAGC	CTTGCCAGTA	GACTTTATGC	TGAAGAGAGA	TACCCAATCC	5300
TGCCAGAATA	CTTGCAAGTGT	GTGAAGGAAC	TGTATAGAGG	AGGCTTGGAA	5350
CCTATCAACT	TTCAAACAGC	TGCAGATCAA	GCCAGAGAGC	TCATCAATTC	5400
CTGGGTAGAA	AGTCAGACAA	ATGGAATTAT	CAGAAATGTC	CTTCAGCCAA	5450
GCTCCGTGGA	TTCTCAAACT	GCAATGGTTC	TGGTTAATGC	CATTGTCTTC	5500
AAAGGACTGT	GGGAGAAAAA	ATTTAAGGAT	GAAGACACAC	AAGCAATGCC	5550
TTTCAGAGTG	ACTGAGCAAG	AAAGCAAACC	TGTGCAGATG	ATGTACCAGA	5600
TTGGTTTTATT	TAGAGTGGCA	TCAATGGCTT	CTGAGAAAAT	GAAGATCCTG	5650
GAGCTTCCAT	TTGCCAGTGG	GACAATGAGC	ATGTTGGTGC	TGTTGCCTGA	5700
TGAAGTCTCA	GGCCTTGAGC	AGCTTGAGAG	TATAATCAAC	TTTGAAAAAC	5750
TGACTGAATG	GACCAGTTCT	AATGTTATGG	AAGAGAGGAA	GATCAAAGTG	5800
TACTTACCTC	GCATGAAGAT	GGAGGAAAAA	TACAACCTCA	CATCTGTCTT	5850
AATGGCTATG	GGCATTACTG	ACGTGTTTAG	CTCTTCAGCC	AATCTGTCTG	5900
GCATCTCCTC	AGCAGAGAGC	CTGAAGATAT	CTCAAGCTGT	CCATGCAGCA	5950
CATGCAGAAA	TCAATGAAGC	AGGCAGAGAG	GTGGTAGGGT	CAGCAGAGGC	6000
TGGAGTGGAT	GCTGCAAGCG	TCTCTGAAGA	ATTTAGGGCT	GACCATCCAT	6050
TCCTCTTCTG	TATCAAGCAC	ATCGCAACCA	ACGCCGTTCT	CTTCTTTGGC	6100
AGATGTGTTT	CCCCTCCGCG	GCCAGCAGAT	GACGCACCAG	CAGATGACGC	6150
ACCAGCAGAT	GACGCACCAG	CAGATGACGC	ACCAGCAGAT	GACGCACCAG	6200
CAGATGACGC	AACAACATGT	ATCCTGAAAAG	GCTCTTGTGG	CTGGATCGGC	6250
CTGCTGGATG	ACGATGACAA	ATTTGTGAAC	CAACACCTGT	GCGGCTCACA	6300

10

20

30

40

【表 1 - 2 4】

CCTGGTGGAA	GCTCTCTACC	TAGTGTGCGG	GGAACGAGGC	TTCTTCTACA	6350
CACCCAAGAC	CCGCCGGGAG	GCAGAGGACC	TGCAGGTGGG	GCAGGTGGAG	6400
CTGGCCGGGG	GCCCTGGTGC	AGGCAGCCTG	CAGCCCTTGG	CCCTGGAGGG	6450
GTCCCTGCAG	AAGCGTGGCA	TTGTGGAACA	ATGCTGTACC	AGCATCTGCT	6500
CCCTCTACCA	GCTGGAGAAC	TACTGCAACT	AGGGCGCCTG	GATCCAGATC	6550
ACTTCTGGCT	AATAAAAGAT	CAGAGCTCTA	GAGATCTGTG	TGTTGGTTTT	6600
TTGTGGATCT	GCTGTGCCTT	CTAGTTGCCA	GCCATCTGTT	GTTTGCCCT	6650
CCCCCGTGCC	TTCCTTGACC	CTGGAAGGTG	CCACTCCCAC	TGTCCTTTCC	6700
TAATAAAATG	AGGAAATTGC	ATCGCATTGT	CTGAGTAGGT	GTCATTCTAT	6750
TCTGGGGGGT	GGGGTGGGGC	AGCACAGCAA	GGGGGAGGAT	TGGGAAGACA	6800
ATAGCAGGCA	TGCTGGGGAT	GCGGTGGGCT	CTATGGGTAC	CTCTCTCTCT	6850
CTCTCTCTCT	CTCTCTCTCT	CTCTCTCTCT	CGGTACCTCT	CTCGAGGGGG	6900
GGCCCGGTG	CCAATTCCGC	CTATAGTGAG	TCGTATTACG	CGCGCTCACT	6950
GGCCGTCTGT	TTACAACGTC	GTGACTGGGA	AAACCCTGGC	GTTACCCAAC	7000
TTAATCGCCT	TGCAGCACAT	CCCCCTTTTC	CCAGCTGGCG	TAATAGCGAA	7050
GAGGCCCGCA	CCGATCGCCC	TTCCCAACAG	TTGCGCAGCC	TGAATGGCGA	7100
ATGGAAATTG	TAAGCGTTAA	TATTTTGTTA	AAATTGCGGT	TAAATTTTTG	7150
TTAAATCAGC	TCATTTTTTA	ACCAATAGGC	CGAAATCGGC	AAAATCCCTT	7200
ATAAATCAAA	AGAATAGACC	GAGATAGGGT	TGAGTGTTGT	TCCAGTTTGG	7250
AACAAGAGTC	CACTATTAAA	GAACGTGGAC	TCCAACGTCA	AAGGGCGAAA	7300
AACCGTCTAT	CAGGGCGATG	GCCCACTACT	CCGGGATCAT	ATGACAAGAT	7350
GTGATCCAC	CTTAACCTAA	TGATTTTTAC	CAAAATCATT	AGGGGATTCA	7400
TCAGTGTCTA	GGGTCAACGA	GAATTAACAT	TCCGTACAGG	AAGCTTATGA	7450
TGATGATGTG	CTTAAAAACT	TACTCAATGG	CTGGTTATGC	ATATCGCAAT	7500
ACATGCGAAA	AACCTAAAAG	AGCTTGCCGA	TAAAAAAGGC	CAATTTATTG	7550
CTATTTACCG	CGGCTTTTTA	TTGAGCTTGA	AAGATAAATA	AAATAGATAG	7600
GTTTTATTTG	AAGCTAAATC	TTCTTTATCG	TAAAAAATGC	CCTCTTGGGT	7650
TATCAAGAGG	GTCATTATAT	TTCGCGGAAT	AACATCATTT	GGTGACGAAA	7700
TAATAAGCA	CTTGCTCTCT	GTTTACTCCC	CTGAGCTTGA	GGGGTTAACA	7750
TGAAGGTCAT	CGATAGCAGG	ATAATAATAC	AGTAAAACGC	TAAACCAATA	7800
ATCCAAATCC	AGCCATCCCC	AATTGGTAGT	GAATGATTAT	AAATAACAGC	7850
AAACGATAAT	GGGCAATAAA	CACCGTTTGC	ATTGGTAAGG	CTCACCAATA	7900
ATCCCTGTAA	AGACCTTTCG	TGATGACTCT	TTGTTTGGAT	AGACATCACT	7950
CCCTGTAATG	CAGGTAAAGC	GATCCCACCA	CCAGCCAATA	AAATTAACAC	8000
AGGGAAAAC	AACCAACCTT	CAGATATAAA	CGCTAAAAAG	GCAAATGCAC	8050
TACTATCTGC	AATAAATCCG	AGCAGTACTG	CCGTTTTTTC	GCCCCATTTA	8100
GTGGCTATTG	TTCCTGCCAC	AAAGGCTTGG	AATACTGAGT	GTAAAAGACC	8150
AAGACCCGCT	AATGAAAAGC	CAACCATCAT	GCTATTCCAT	CCAAAACGAT	8200
TTTCGGTAA	TAGCACCCAC	ACCGTTGCGG	GAATTTGGCC	TATCAATTGC	8250
GCTGAAAAAT	AAATAATCAA	CAAAATGGCA	TCGTTTTAAA	TAAAGTGATG	8300
TATACCGAAT	TCAGCTTTTG	TTCCCTTTAG	TGAGGGTTAA	TTGCGCGCTT	8350
GGCGTAATCA	TGCTCATAGT	TGTTTCTGT	GTGAAATTGT	TATCCGCTCA	8400
CAATTCCACA	CAACATACGA	GCCGGAAGCA	TAAAGTGTA	AGCCTGGGGT	8450
GCCTAATGAG	TGAGCTAACT	CACATTAATT	GCGTTGCGCT	CACTGCCCGC	8500
TTTCCAGTCG	GGAACCTGT	CGTGCCAGCT	GCATTAATGA	ATCGGCCAAC	8550
GCGCGGGGAG	AGGCGGTTTG	CGTATTGGGC	GCTCTTCCGC	TTCTCGCTC	8600
ACTGACTCGC	TGCGCTCGGT	CGTTCCGGCT	CGGCGAGCGG	TATCAGCTCA	8650
CTCAAAGGCG	GTAATACGGT	TATCCACAGA	ATCAGGGGAT	AACGCAGGAA	8700
AGAACATGTG	AGCAAAAGGC	CAGCAAAAGG	CCAGGAACCG	TAAAAAGGCC	8750
GCGTTGCTGG	CGTTTTTCCA	TAGGCTCCGC	CCCCCTGACG	AGCATCACAA	8800
AAATCGACGC	TCAAGTCAGA	GGTGGCGAAA	CCCGACAGGA	CTATAAAGAT	8850
ACCAGGCGTT	TCCCCCTGGA	AGTCCCTCG	TGCGCTCTCC	TGTTCCGACC	8900
CTGCCGCTTA	CCGGATACCT	GTCCGCCTTT	CTCCCTTCGG	GAAGCGTGGC	8950
GCTTTCTCAT	AGCTCACGCT	GTAGGTATCT	CAGTTCCGTG	TAGGTCGTTT	9000
GCTCCAAGCT	GGGCTGTGTG	CACGAACCCC	CCGTTCCAGC	CGACCGCTGC	9050
GCCTTATCCG	GTAACATATC	TCTTGAGTCC	AACCCGGTAA	GACACGACTT	9100
ATCGCCACTG	GCAGCAGCCA	CTGGTAACAG	GATTAGCAGA	GCGAGGTATG	9150
TAGGCGGTGC	TACAGAGTTC	TTGAAGTGGT	GGCCTAACTA	CGGCTACACT	9200
AGAAGGACAG	TATTTGGTAT	CTGCGCTCTG	CTGAAGCCAG	TTACCTTCGG	9250
AAAAAGAGTT	GGTAGCTCTT	GATCCGGCAA	ACAAACCACC	GCTGGTAGCG	9300
GTGGTTTTTT	TGTTTGCAAG	CAGCAGATTA	CGCGCAGAAA	AAAAGGATCT	9350

10

20

30

40

【表 1 - 2 5】

CAAGAAGATC	CTTTGATCTT	TTCTACGGGG	TCTGACGCTC	AGTGGAAACGA	9400
AAACTCACGT	TAAGGGATTT	TGGTCATGAG	ATTATCAAAA	AGGATCTTCA	9450
CCTAGATCCT	TTTAAATTAA	AAATGAAGTT	TTAAATCAAT	CTAAAGTATA	9500
TATGAGTAA	CTTGGTCTGA	CAGTTACCAA	TGCTTAATCA	GTGAGGCACC	9550
TATCTCAGCG	ATCTGTCTAT	TTCGTTTCATC	CATAGTTGCC	TGACTCCCCG	9600
TCGTGTAGAT	AACTACGATA	CGGGAGGGCT	TACCATCTGG	CCCCAGTGCT	9650
GCAATGATAC	CGCGAGACCC	ACGCTCACCG	GCTCCAGATT	TATCAGCAAT	9700
AAACCAGCCA	GCCGGAAGGG	CCGAGCGCAG	AAGTGGTCCT	GCAACTTTAT	9750
CCGCCTCCAT	CCAGTCTATT	AATTGTTGCC	GGGAAGCTAG	AGTAAGTAGT	9800
TCGCCAGTTA	ATAGTTTGCG	CAACGTTGTT	GCCATTGCTA	CAGGCATCGT	9850
GGTGTACGC	TCGTGTTTTG	GTATGGCTTC	ATTCAGCTCC	GGTTCCCAAC	9900
GATCAAGCG	AGTTACATGA	TCCCCATGT	TGTGCAAAA	AGCGGTTAGC	9950
TCCTTCGGTC	CTCCGATCGT	TGTCAGAAGT	AAGTTGGCCG	CAGTGTTATC	10000
ACTCATGGTT	ATGGCAGCAC	TGCATAATTC	TCTTACTGTC	ATGCCATCCG	10050
TAAGATGCTT	TTCTGTGACT	GGTGAGTACT	CAACCAAGTC	ATTCTGAGAA	10100
TAGTGTATGC	GGCGACCGAG	TTGCTCTTGC	CCGGCGTCAA	TACGGGATAA	10150
TACCGCGCCA	CATAGCAGAA	CTTTAAAAGT	GCTCATCATT	GGAAAACGTT	10200
CTTCGGGGCG	AAAACCTCTCA	AGGATCTTAC	CGCTGTTGAG	ATCCAGTTCG	10250
ATGTAACCCA	CTCGTGACCC	CAACTGATCT	TCAGCATCTT	TTACTTTTAC	10300
CAGCGTTTCT	GGGTGAGCAA	AAACAGGAAG	GCAAAATGCC	GCAAAAAGG	10350
GAATAAGGG	GACACGGAAA	TGTTGAATAC	TCATACTCTT	CCTTTTTCAA	10400
TATTATTGAA	GCAATTATCA	GGGTTATTGT	CTCATGAGCG	GATACATATT	10450
TGAATGTATT	TAGAAAAATA	AACAAATAGG	GGTTCCGCGC	ACATTTCCCC	10500
GAAAAGTGCC	AC				10512

10

20

SEQ ID NO:32 (pTnMod(Oval/ENT tag/Proins/PA)- QUAIL)

CTGACGCGCC	CTGTAGCGGC	GCATTAAGCG	CGGCGGGTGT	GGTGGTTACG	50
CGCAGCGTGA	CCGCTACACT	TGCCAGCGCC	CTAGCGCCCG	CTCCTTTCGC	100
TTTCTTCCCT	TCCTTTCCTCG	CCACGTTTCGC	CGGCATCAGA	TTGGCTATTG	150
GCCATTGCAT	ACGTTGTATC	CATATCATAA	TATGTACATT	TATATTGGCT	200
CATGTCCAAC	ATTACCGCCA	TGTTGACATT	GATTATTGAC	TAGTTATTAA	250
TAGTAATCAA	TTACGGGGTC	ATTAGTTCAT	AGCCCATATA	TGGAGTTCCTG	300
CGTTACATAA	CTTACGGTAA	ATGGCCCGCC	TGGCTGACCG	CCCAACGACC	350
CCCGCCCAT	GACGTCAATA	ATGACGTATG	TTCCCATAGT	AACGCCAATA	400
GGGACTTTCC	ATTGACGTCA	ATGGGTGGAG	TATTTACGGT	AACTGCCCCA	450
CTTGGCAGTA	CATCAAGTGT	ATCATATGCC	AAGTACGCCC	CCTATTGACG	500
TCAATGACGG	TAAATGGCCC	GCCTGGCATT	ATGCCCAGTA	CATGACCTTA	550
TGGGACTTTC	CTACTTGGCA	GTACATCTAC	GTATTAGTCA	TCGCTATTAC	600
CATGGTGTATG	CGGTTTGGC	AGTACATCAA	TGGGCGTGA	TAGCGGTTTG	650
ACTCA CGGG	ATTTCCAAGT	CTCCACCCCA	TTGACGTCAA	TGGGAGTTTG	700
TTTTGCGACC	AAAATCAACG	GGACTTTCCA	AAATGTCGTA	ACAACCTCCG	750
CCCATTGACG	CAAATGGGCG	GTAGGCGTGT	ACGGTGGGAG	GTCTATATAA	800
GCAGAGCTCG	TTTAGTGAAC	CGTCAGATCG	CCTGGAGACG	CCATCCACGC	850
TGTTTTGACC	TCCATAGAAG	ACACCGGGAC	CGATCCAGCC	TCCGCGGCCG	900
GGAACGGTGC	ATTGGAACGC	GGATTCCCCG	TGCCAAGAGT	GACGTAAGTA	950
CCGCCTATAG	ACTCTATAGG	CACACCCCTT	TGGCTCTTAT	GCATGCTATA	1000
CTGTTTTTGG	CTTGGGGCCT	ATACACCCCC	GCTTCCTTAT	GCTATAGGTG	1050
ATGGTATAGC	TTAGCCTATA	GGTGTGGGTT	ATTGACCATT	ATTGACCACT	1100
CCCCTATTGG	TGACGATACT	TTCCATTACT	AATCCATAAC	ATGGCTCTTT	1150
GCCACAATA	TCTCTATTGG	CTATATGCCA	ATACTCTGTC	CTTCAGAGAC	1200
TGACACGGAC	TCTGTATTTT	TACAGGATGG	GGTCCCATT	ATTATTTACA	1250
AATTACATA	TACAACAACG	CCGTCCCCCG	TGCCCCGAGT	TTTTATTAAA	1300
CATAGCGTGG	GATCTCCACG	CGAATCTCGG	GTACGTGTTT	CGGACATGGG	1350
CTCTTCTCCG	GTAGCGGCGG	AGCTTCCACA	TCCGAGCCCT	GGTCCCATGC	1400
CTCCAGCGGC	TCATGGTCGC	TCGGCAGCTC	CTTGCTCCTA	ACAGTGGAGG	1450
CCAGACTTAG	GCACAGCACA	ATGCCACCA	CCACCAGTGT	GCCGCACAAG	1500
GCCGTGGCGG	TAGGGTATGT	GTCTGAAAAT	GAGCGTGGAG	ATTGGGCTCG	1550
CACGGGTGAC	GCAGATGAGG	GACTTAAGGC	AGCGGCAGAA	GAAGATGCAG	1600
GCAGCTGAGT	TGTTGTATTTC	TGATAAGAGT	CAGAGGTAAC	TCCCGTTGCG	1650

30

40

【表 1 - 2 6】

GTGCTGTTAA	CGGTGGAGGG	CAGTGTAGTC	TGAGCAGTAC	TCGTTGCTGC	1700
CGCGCGCGCC	ACCAGACATA	ATAGCTGACA	GACTAACAGA	CTGTTCCCTT	1750
CCATGGGTCT	TTTCTGCAGT	CACCGTCGGA	CCATGTGTGA	ACTTGATATT	1800
TTACATGATT	CTCTTTACCA	ATTCTGCCCC	GAATTACACT	TAAAACGACT	1850
CAACAGCTTA	ACGTTGGCTT	GCCACGCATT	ACTTGACTGT	AAAACCTCTCA	1900
CTCTTACCGA	ACTTGGCCGT	AACCTGCCAA	CCAAAGCGAG	AACAAAACAT	1950
AACATCAAAC	GAATCGACCG	ATTGTTAGGT	AATCGTCACC	TCCACAAAGA	2000
GCGACTCGCT	GTATACCGTT	GGCATGCTAG	CTTTATCTGT	TCGGAATAC	2050
GATGCCCAT	GTACTTGTG	ACTGGTCTGA	TATTCGTGAG	CAAAAACGAC	2100
TTATGGTATT	GCGAGCTTCA	GTCGCACTAC	ACGGTCGTTC	TGTTACTCTT	2150
TATGAGAAAG	CGTTCCTCGT	TTGAGAGCAA	TGTTCAAAGA	AAGCTCATGA	2200
CCAATTTCTA	GCCGACCTTG	CGAGCATTCT	ACCGAGTAAC	ACCACACCGC	2250
TCATTGTCAG	TGATGTGGC	TTTAAAGTGC	CATGGTATAA	ATCCGTTGAG	2300
AAGCTGGGTT	GGTACTGGTT	AAGTCGAGTA	AGAGGAAAAG	TACAATATGC	2350
AGACCTAGGA	GCGGAAAAC	GGAAACCTAT	CAGCAACTTA	CATGATATGT	2400
CATCTAGTCA	CTCAAAGACT	TTAGGCTATA	AGAGGCTGAC	TAAAAGCAAT	2450
CCAATCTCAT	GCCAAATCT	ATTGTATAAA	TCTCGCTCTA	AAGGCCGAAA	2500
AAATCAGCGC	TCGACACGGA	CTCATTGTCA	CCACCCGTCA	CCTAAAATCT	2550
ACTCAGCGTC	GGCAAAGGAG	CCATGGGTTT	TAGCAACTAA	CTTACCTGTT	2600
GAAATTCGAA	ACCCCAAACA	ACTTGTTAAT	ATCTATTCTGA	AGCGAATGCA	2650
GATTGAAGAA	ACCTTCCGAG	ACTTGAAAAG	TCCTGCCTAC	GGACTAGGCC	2700
TACGCCATAG	CCGAACGAGC	AGCTCAGAGC	GTTTTGATAT	CATGCTGCTA	2750
ATCGCCCTGA	TGCTTCAACT	AACATGTTGG	CTTGCGGGCG	TTCATGCTCA	2800
GAAACAAGGT	TGGGACAAGC	ACTTCCAGGC	TAACACAGTC	AGAAATCGAA	2850
ACGTACTCTC	AACAGTTCGC	TTAGGCATGG	AAGTTTTGCG	GCATTCTGGC	2900
TACACAATAA	CAAGGGAAGA	CTTACTCGTG	GCTGCAACCC	TACTAGCTCA	2950
AAATTTATT	ACACATGGTT	ACGCTTTGGG	GAAATTATGA	TAATGATCCA	3000
GATCACTTCT	GGCTAATAAA	AGATCAGAGC	TCTAGAGATC	TGTGTGTTGG	3050
TTTTTTGTGG	ATCTGCTGTG	CCTTCTAGTT	GCCAGCCATC	TGTTGTTTGC	3100
CCCTCCCCCG	TGCCTTCCTT	GACCCTGGAA	GGTGCCACTC	CCACTGTCCT	3150
TTCTTAATAA	AATGAGGAAA	TTGCATCGCA	TTGTCTGAGT	AGGTGTCATT	3200
CTATTCTGGG	GGGTGGGGTG	GGGCAGCACA	GCAAGGGGGA	GGATTGGGAA	3250
GACAATAGCA	GGCATGCTGG	GGATGCGGTG	GGCTCTATGG	GTACCTCTCT	3300
CTCTCTCTCT	CTCTCTCTCT	CTCTCTCTCT	CTCTCGGTAC	CTCTCTCTCT	3350
CTCTCTCTCT	CTCTCTCTCT	CTCTCTCTCT	CGGTACCAGG	TGCTGAAGAA	3400
TTGACCCGGT	GACCAAAGGT	GCCTTTTATC	ATCACTTTAA	AAATAAAAAA	3450
CAATTACTCA	GTGCCTGTTA	TAAGCAGCAA	TTAATTATGA	TTGATGCCTA	3500
CATCACAACA	AAAACCTGAT	TAACAAATGG	TTGGTCTGCC	TTAGAAAGTA	3550
TATTTGAACA	TTATCTTGAT	TATATTATTG	ATAATAATAA	AAACCTTATC	3600
CCTATCCAAG	AAGTGATGCC	TATCATTGGT	TGGAATGAAC	TTGAAAAAAA	3650
TTAGCCTTGA	ATACATTACT	GGTAAGGTAA	ACGCCATTGT	CAGCAAATTG	3700
ATCCAAGAGA	ACCAACTTAA	AGCTTTCCTG	ACGGAATGTT	AATTCTCGTT	3750
GACCCTGAGC	ACTGATGAAT	CCCCTAATGA	TTTTGGTAAA	AATCATTAAG	3800
TTAAGGTGGA	TACACATCTT	GTCATATGAT	CCCGGTAATG	TGAGTTAGCT	3850
CACTCATTAG	GCACCCAGG	CTTACACTT	TATGCTTCCG	GCTCGTATGT	3900
TGTGTGGAAT	TGTGAGCGGA	TAACAATTTT	ACACAGGAAA	CAGCTATGAC	3950
CATGATTACG	CCAAGCGCGC	AATTAACCCCT	CACTAAAGGG	AACAAAAGCT	4000
GGAGCTCCAC	CGCGGTGGCG	GCCGCTCTAG	AACTAGTGGA	TCCCCCGGGG	4050
AGGTCAGAA	GGTTTCTTTA	CTGTTTGTC	ATTCTATTAT	TTCAATACAG	4100
AACAAAAGCT	TCTATAACTG	AAATATATTT	GCTATTGTAT	ATTATGATTG	4150
TCCCTCGAAC	CATGAACACT	CCTCCAGCTG	AATTTACAA	TTCTCTGTCT	4200
ATCTGCCAGG	CTGGAAGATC	ATGGAAGATC	TCTGAGGAAC	ATTGCAAGTT	4250
CATACCATAA	ACTCATTTGG	AATTGAGTAT	TATTTTGCTT	TGAATGGAGC	4300
TATGTTTTGC	AGTTCCTTCA	GAAGAAAAGC	TTGTTATAAA	GCGTCTACAC	4350
CCATCAAAAAG	ATATATTTAA	ATATTTCAAC	TACAGAAAGA	TTTTGTCTGC	4400
TCTTCACTCT	GATCTCAGTT	GGTTTCTTCA	CGTACATGCT	TCTTTATTTG	4450
CCTATTTTGT	CAAGAAAATA	ATAGGTCAAG	TCCTGTTCTC	ACTTATCTCC	4500
TGCCTAGCAT	GGCTTAGATG	CACGTTGTAC	ATTCAAGAAG	GATCAAATGA	4550
AACAGACTTC	TGGTCTGTTA	CAACAACCAT	AGTAATAAAC	AGACTAACTA	4600
ATAATTGCTA	ATTATGTTTT	CCATCTCTAA	GGTTCCACAC	TTTTTCTGTT	4650
TTAAGATCCC	ATTATCTGGT	TGTAACGTAA	GCTCAATGGA	ACATGAACAG	4700

10

20

30

40

【表 1 - 2 7】

TATTTCTCAG	TCTTTTCTCC	AGCAATCCTG	ACGGATTAGA	AGAACTGGCA	4750
GAAAACACTT	TGTTACCCAG	AATTA AAAAC	TAATATTTGC	TCTCCCTTCA	4800
ATCCAAAATG	GACCTATTGA	AACTAAAATC	TGACCCAATC	CCATTAAATT	4850
ATTTCTATGG	CGTCAAAGGT	CAAAC TTTTG	AAGGGAACCT	GTGGGTGGGT	4900
CCCAP.TTCAG	GCTATATATT	CCCCAGGGCT	CAGCCAGTGG	ATCCATGGGC	4950
TCCATCGGTG	CAGCAAGCAT	GGAAT TTTGT	TTTGATGTAT	TCAAGGAGCT	5000
CAAAGTCCAC	CATGCCAATG	ACAACATGCT	CTACTCCCCC	TTTGCCATCT	5050
TGTCAACTCT	GGCCATGGTC	TTCTTAGGTG	CAAAAGACAG	CACCAGGACC	5100
CAGATAAATA	AGGTTGTTCA	CTTTGATAAA	CTTCCAGGAT	TCGGAGACAG	5150
TATTGAAGCT	CAGTGTGGCA	CATCTGTAAA	TGTTCACTCT	TCACTTAGAG	5200
ACATACTCAA	CCAAATCACC	AAACAAAATG	ATGCTTATTC	GTTTCAGCCTT	5250
GCCAGTAGAC	TTTATGCTCA	AGAGACATAC	ACAGTCGTGC	CGGAATACTT	5300
GCAATGTGTG	AAGGAACTGT	ATAGAGGAGG	CTTAGAATCC	GTCAACTTTC	5350
AAACAGCTGC	AGATCAAGCC	AGAGGCCTCA	TCAATGCCTG	GGTAGAAAGT	5400
CAGACAAACG	GAATTATCAG	AAACATCCTT	CAGCCAAGCT	CCGTGGATTG	5450
TCAAAC TGCA	ATGGTCCTGG	TTAATGCCAT	TGCCTTCAAG	GGACTGTGGG	5500
AGAAAGCATT	TAAGGCTGAA	GACACGCAAA	CAATACCTTT	CAGAGTGACT	5550
GAGCAAGAAA	GCAAACCTGT	GCAGATGATG	TACCAGATTG	GTTCA TTTAA	5600
AGTGGCATCA	ATGGCTTCTG	AGAAAATGAA	GATCCTGGAG	CTTCCATTG	5650
CCAGTGGAAC	AATGAGCATG	TTGGTGCTGT	TGCCTGATGA	TGTCTCAGGC	5700
CTTGAGCAGC	TTGAGAGTAT	AATCAGCTTT	GAAAACTGA	CTGAATGGAC	5750
CAGTTCTAGT	ATTATGGAAG	AGAGGAAGGT	CAAAGTGTAC	TTACCTCGCA	5800
TGAAGATGGA	GGAGAAATAC	AACCTCACAT	CTCTCTTAAT	GGCTATGGGA	5850
ATTACTGACC	TGTTTCAGCTC	TTCAGCCAAT	CTGTCTGGCA	TCTCCTCAGT	5900
AGGGAGCCTG	AAGATATCTC	AAGCTGTCCA	TGCAGCACAT	GCAGAAATCA	5950
ATGAAGCGGG	CAGAGATGTG	GTAGGCTCAG	CAGAGGCTGG	AGTGGATGCT	6000
ACTGAAGAAT	TTAGGGCTGA	CCATCCATTG	CTCTTCTGTG	TCAAGCACAT	6050
CGAAACCAAC	GCCATTCTCC	TCTTTGGCAG	ATGTGTTTCT	CCGCGGCCAG	6100
CAGATGACGC	ACCAGCAGC	GACGCACCAG	CAGATGACGC	ACCAGCAGAT	6150
GACGCACCAG	CAGATGACGC	ACCAGCAGAT	GACGCAACAA	CATGTATCCT	6200
GAAAGGCTCT	TGTGGCTGGA	TCGGCCTGCT	GGATGACGAT	GACAAATTTG	6250
TGAACCAACA	CCTGTGCGGC	TCACACCTGG	TGGAAGCTCT	CTACCTAGTG	6300
TGCGGGGAAC	GAGGCTTCTT	CTACACACCC	AAGACCCGCC	GGGAGGCAGA	6350
GGACCTGCAG	GTGGGGCAGG	TGGAGCTGGG	CGGGGGCCCT	GGTGCAGGCA	6400
GCCTGCAGCC	CTTGCCCTG	GAGGGGTCCC	TGCAGAAGCG	TGGCATTGTG	6450
GAACAATGCT	GTACCAGCAT	CTGCTCCCTC	TACCAGCTGG	AGAACTACTG	6500
CAACTAGGGC	GCCTGGATCC	AGATCACTTC	TGGCTAATAA	AAGATCAGAG	6550
CTCTAGAGAT	CTGTGTGTTG	GTTTTTTGTG	GATCTGCTGT	GCCTTCTAGT	6600
TGCCAGCCAT	CTGTTGTTTG	CCCCTCCCCC	GTGCCCTTCT	TGACCCTGGA	6650
AGGTGCCACT	CCCATTGTCC	TTTCTTAATA	AAATGAGGAA	ATTGCATCGC	6700
ATTGTCTGAG	TAGGTGTCAT	TCTATTCTGG	GGGGTGGGGT	GGGGCAGCAC	6750
AGCAAGGGGG	AGGATTGGGA	AGACAATAGC	AGGCATGCTG	GGGATGCGGT	6800
GGGCTCTATG	GGTACCTCTC	TCTCTCTCTC	TCTCTCTCTC	TCTCTCTCTC	6850
TCTCTCGGTA	CCTCTCTCGA	GGGGGGGCCC	GGTACCCAAT	TCGCCCTATA	6900
GTGAGTCGTA	TTACGCGCGC	TCACTGGCCG	TCGTTTTACA	ACGTCGTGAC	6950
TGGGAAAACC	CTGGCGTTAC	CCAACTTAAT	CGCCTTGACG	CACATCCCCC	7000
TTTCGCCAGC	TGGCGTAATA	GCGAAGAGGC	CCGCACCGAT	CGCCCTTCCC	7050
AACAGTTGCG	CAGCCTGAAT	GGCGAATGGA	AATTGTAAGC	GTTAATATTT	7100
TGTTAAAATT	CGCGTTAAAT	TTTTGT TAAA	TCAGCTCATT	TTTAAACCAA	7150
TAGGCCGAAA	TCGGCAAAAT	CCCTTATAAA	TCAAAAAGAA	AGACCGAGAT	7200
AGGGTTGAGT	GTTGTTCCAG	TTTGGAACAA	GAGTCCACTA	TTAAAGAACG	7250
TGGACTCCAA	CGTCAAAGGG	CGAAAAACCG	TCTATCAGGG	CGATGGCCCA	7300
CTACTCCGGG	ATCATATGAC	AAGATGTGTA	TCCACCTTAA	CTTAATGATT	7350
TTTACCAAAA	TCATTAGGGG	ATTCATCAGT	GCTCAGGGTC	AACGAGAATT	7400
AACATTCCGT	CAGGAAAGCT	TATGATGATG	ATGTGCTTAA	AAACTTACTC	7450
AATGGCTGGT	TATGCATATC	GCAATACATG	CGAAAAACCT	AAAAGAGCTT	7500
GCCGATAAAA	AAGGCCAATT	TATTGCTATT	TACCGCGGCT	TTTTATTGAG	7550
CTTGAAAAGT	AAATAAAATA	GATAGGTTTT	ATTGTAAGCT	AAATCTTCTT	7600
TATCGTAAAA	AATGCCCTCT	TGGGTTATCA	AGAGGGTCAT	TATATTTTCG	7650
GGAATAACAT	CATTTGGTGA	CGAAATAACT	AAGCACTTGT	CTCCTGTTTA	7700
CTCCCTGAG	CTTGAGGGGT	TAACATGAAG	GTCATCGATA	GCAGGATAAT	7750

10

20

30

40

【表 1 - 2 8】

AATACAGTAA	AACGCTAAAC	CAATAATCCA	AATCCAGCCA	TCCCAAATTG	7800
GTAGTGAATG	ATTATAAATA	ACAGCAAACA	GTAATGGGCC	AATAACACCG	7850
GTTGCATTGG	TAAGGCTCAC	CAATAATCCC	TGTAAAGCAC	CTTGCTGATG	7900
ACTCTTTGTT	TGGATAGACA	TCACTCCCTG	TAATGCAGGT	AAAGCGATCC	7950
CACCACCAGC	CAATAAAATT	AAAACAGGGA	AAACTAACCA	ACCTTCAGAT	8000
ATAAACGCTA	AAAAGGCAAA	TGCACTACTA	TCTGCAATAA	ATCCGAGCAG	8050
TACTGCCGTT	TTTTCGCCCC	ATTAGTGGC	TATTCTTCCT	GCCACAAAGG	8100
CTTGGAATAC	TGAGTGTAA	AGACCAAGAC	CCGCTAATGA	AAAGCCAACC	8150
ATCATGCTAT	TCCATCCAAA	ACGATTTTCG	GTAAATAGCA	CCCACACCGT	8200
TGCGGGAAAT	TGGCCTATCA	ATTGCGCTGA	AAAATAAATA	ATCAACAAAA	8250
TGGCATCGTT	TTAAATAAAG	TGATGTATAC	CGAATTCAGC	TTTTGTTCCT	8300
TTTAGTGAGG	GTTAATTGCG	CGCTTGGCGT	AATCATGGTC	ATAGCTGTTT	8350
CCTGTGTGAA	ATTGTTATCC	GCTCACAATT	CCACACAACA	TACGAGCCGG	8400
AAGCATAAAG	TGTAAAGCCT	GGGGTGCCTA	ATGAGTGAGC	TAACTCACAT	8450
TAATTGCGTT	GCGTCACTG	CCCGCTTTCC	AGTCGGGAAA	CCTGTCGTGC	8500
CAGCTGCATT	AATGAATCGG	CCAACGCGCG	GGGAGAGGCG	GTTTGCGTAT	8550
TGGGCGCTCT	TCCGCTTCCT	CGCTCACTGA	CTCGCTGCGC	TCGGTCGTTC	8600
GGCTCGGCG	AGCGGTATCA	GCTCACTCAA	AGGCGGTAAT	ACGGTTATCC	8650
ACAGAATCAG	GGGATAACGC	AGGAAAGAAC	ATGTGAGCAA	AAGGCCAGCA	8700
AAAGGCCAGG	AACCGTAAAA	AGGCCGCGTT	GCTGGCGTTT	TTCCATAGGC	8750
TCCGCCCCCC	TGACGAGCAT	CACAAAAATC	GACGCTCAAG	TCAGAGGTGG	8800
CGAAACCCGA	CAGGACTATA	AAGATACCAG	GCGTTTCCCC	CTGGAAGCTC	8850
CCTCGTGCGC	TCTCCTGTTT	CGACCCTGCC	GCTTACCGGA	TACCTGTCCG	8900
CCTTTCTCCC	TTGCGGAAGC	GTGGCGCTTT	CTCATAGCTC	ACGCTGTAGG	8950
TATCTCAGTT	CGGTGTAGGT	CGTTCGCTCC	AAGCTGGGCT	GTGTGCACGA	9000
ACCCCCCGTT	CAGCCCGACC	GCTGCGCCTT	ATCCGGTAAC	TATCGTCTTG	9050
AGTCCAACCC	GGTAAGACAC	GACTTATCGC	CACTGGCAGC	AGCCACTGGT	9100
AACAGGATTA	GCAGAGCGAG	GTATGTAGGC	GGTGCTACAG	AGTTCTTGAA	9150
GTGGTGGCCT	AACTACGGCT	ACACTAGAAG	GACAGTATTT	GGTATCTGCG	9200
CTCTGCTGAA	GCCAGTTACC	TTGCGAAAAA	GAGTTGGTAG	CTCTTGATCC	9250
GGCAAACAAA	CCACCGCTGG	TAGCGGTGGT	TTTTTTGTTT	GCAAGCAGCA	9300
GATTACGCGC	AGAAAAAAAG	GATCTCAAGA	AGATCCTTTG	ATCTTTTCTA	9350
CGGGGTCTGA	CGCTCAGTGG	AACGAAAACT	CACGTTAAGG	GATTTTGGTC	9400
ATGAGATTAT	CAAAAAGGAT	CTTCACCTAG	ATCCTTTTAA	ATTAAAAATG	9450
AAGTTTTTAA	TCAATCTAAA	GTATATATGA	GTAAACTTGG	TCTGACAGTT	9500
ACCAATGCTT	AATCAGTGAG	GCACCTATCT	CAGCGATCTG	TCTATTTCTG	9550
TCATCCATAG	TTGCCTGACT	CCCCGTCGTG	TAGATAACTA	CGATACGGGA	9600
GGGCTTACCA	TCTGGCCCCA	GTGCTGCAAT	GATACCGCGA	GACCCACGCT	9650
CACCGGCTCC	AGATTTATCA	GCAATAAACC	AGCCAGCCGG	AAGGGCCGAG	9700
CGCAGAAGTG	GTCCTGCAAC	TTTATCCGCC	TCCATCCAGT	CTATTAATTG	9750
TTGCCGGGAA	GCTAGAGTAA	GTAGTTCGCC	AGTTAATAGT	TTGCGCAACG	9800
TTGTTGCCAT	TGCTACAGGC	ATCGTGGTGT	CACGCTCGTC	GTTTGGTATG	9850
GCTTCATTCA	GCTCCGGTTC	CCAACGATCA	AGGCGAGTTA	CATGATCCCC	9900
CATGTTGTGC	AAAAAAGCGG	TTAGCTCCTT	CGTCCCTCCG	ATCGTTGTCA	9950
GAAGTAAGTT	GGCCGCAGTG	TTATCACTCA	TGGTTATGGC	AGCACTGCAT	10000
AATTCTCTTA	CTGTCATGCC	ATCCGTAAGA	TGCTTTTCTG	TGACTGGTGA	10050
GTAACAACC	AAGTCATTCT	GAGAATAGTG	TATGCGGCGA	CCGAGTTGCT	10100
CTTGCCCGGC	GTCAATACGG	GATAATACCG	CGCCACATAG	CAGAACTTTA	10150
AAAGTGCTCA	TCATTGGAAA	ACGTTCTTCG	GGGCGAAAAC	TCTCAAGGAT	10200
CTTACCGCTG	TTGAGATCCA	GTTGATGTA	ACCCACTCGT	GCACCCAAC	10250
GATCTTCAGC	ATCTTTTACT	TTCACCAGCG	TTTCTGGGTG	AGCAAAAACA	10300
GGAAGGCAAA	ATGCCGCAAA	AAAGGGAATA	AGGGCGACAC	GGAAATGTTG	10350
AATACTCATA	CTCTTCCTTT	TTCAATATTA	TTGAAGCATT	TATCAGGGTT	10400
ATTGTCTCAT	GAGCGGATAC	ATATTTGAAT	GTATTTAGAA	AAATAAACAA	10450
ATAGGGGTTC	CGCGCACATT	TCCCCGAAAA	GTGCCAC		10487

10

20

30

40

SEQ ID NO:33 (conalbumin polyA)

tctgcaattg	ctgcttcctc	tgcccttcct	cgctcactctg	aatgtggctt	cttcgctact
gccacagcaa	gaaataaaaat	ctcaacatct	aaatgggttt	cctgaggttt	ttcaagagtc
gttaagcaca	ttccttcccc	agcaccctt	gctgcaggcc	agtgccaggc	accaacttgg

【表 1 - 2 9】

ctactgctgc ccatgagaga aatccagttc aatattttcc aaagcaaaat ggattacata
 tgccctagat cctgattaac aggcgtttgt attatctagt gctttcgctt caccagatt
 atcccattgc ctccc

SEQ ID NO:34 (exemplary antibody light chain sequence)

1 gagctcgtga tgaccagagac tccatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcacc
 61 atcagttgca gggcaaatca ggacattagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca
 121 gatggaactg ttaactcct gatctactac acatcaagat tacactcagg ggtcccatca
 181 aggttcagt gacgtgggtc tggaacagat tattctctca ccattagcaa cctggagcaa
 241 gaagattttg ccacttactt ttgccaacag ggtaatacgc ttccgtggac gttcgggtga
 301 ggcaccaacc tggaaatcaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca
 361 tccagtgagc agttaacatc tggagggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac
 421 cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgctctg
 481 aacagttgga ctgatcagga cagcaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg
 541 ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca
 601 tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttaa

10

20

SEQ ID NO:35 (exemplary antibody heavy chain sequence)

1 ctcgagtcag gacctggcct ggtggcgccc tcacagaacc tgtccatcac ttgcactgtc
 61 tctgggtttt cattaaccag ctatggtgta cactgggttc gccagcctcc aggaaaggt
 121 ctggaatggc tgggagtaat atggactggt agaagcaciaa cttataattc ggctctcatg
 181 tccagactga gcatcagcaa agacaactcc aagagccaag ttttcttaaa aatgaacagt
 241 ctgcaaaactg atgacacagc catttactac tgtggcagag ggggtctgat tacgtccttt
 301 gctatggact actgggggtca aggaacctca gtcaccgtct cctcagccaa aacgacaccc
 361 ccatctgtct atccactggc ccctggatct gctgcccaciaa ctaactccat ggtgacctg
 421 ggatgcctgg tcaagggcta tttccctgag ccagtgcag tgacctggaa ctctggatcc
 481 ctgtccagcg gtgtgcacac cttcccagct gtccctgcagt ctgacctcta cactctgagc
 541 agctcagtga ctgtcccctc cagcacctgg cccagcgaga ccgtcacctg caacgttgcc
 601 caccgggcca gcagcaccaa ggtggacaag aaaattgtgc ccagggattg tactagt

30

SEQ ID NO:36 (pTnMCS)

1 ctgacgcgcc ctgtagcggc gcattaagcg cggcgggtgt ggtgggttacg cgcagcgtga
 61 ccgtacact tgccagcgcc ctacgcgccg ctcccttcgc tttcttccct tcctttctcg
 121 ccacgttcgc cggcatcaga ttggctattg gccattgcat acgttgatc catatcataa
 181 tatgtacatt tatattggct catgtccaac attaccgcca tgttgacatt gattattgac
 241 tagttattaa tagtaataaa ttacgggggtc attagttcat agcccatata tggagttccg
 301 cgttacataa cttacggtaa atggcccgcc tggctgaccg cccaacgacc cccgcccatt
 361 gacgtcaata atgacgtatg ttcccatagt aacgccaata gggactttcc attgacgtca
 421 atgggtggag tatttacggt aaactgccc cttggcagta catcaagtgt atcatatgcc
 481 aagtacgccc cctattgacg tcaatgacgg taaatggccc gcctggcatt atgcccagta
 541 catgacctta tgggactttc ctacttgcca gtacatctac gtattagtca tcgctattac
 601 catgggtgat cggttttggc agtacatcaa tgggcgtgga tagcggtttg actcacgggg
 661 atttccaagt ctccacccca ttgacgtcaa tgggagtttg ttttggcacc aaaatcaacg
 721 ggactttcca aaatgtcgta acaactccgc cccattgacg caaatgggcg gtaggcgtgt
 781 acgggtgggag gtcctataaa gcagagctcg tttagtgaac cgtcagatcg cctggagacg

40

【表 1 - 3 0】

841 ccattccacgc tgttttgacc tccatagaag acaccgggac cgatccagcc tccgcggccg
 901 ggaacgggtgc attggaacgc ggattccccg tgccaagagt gacgtaagta ccgcctatag
 961 actctatagc cacacccttt tggtctttat gcattgctata ctgttttttg cttggggcct
 1021 atacaccccc gcttctttat gctatagtg atggtatagc ttagcctata ggtgtggggt
 1081 attgaccatt attgaccact cccctattgg tgacgatact ttccattact aatccataac
 1141 atggctcttt gccacaacta tctctattgg ctatatgcc aactctgtc cttcagagac
 1201 tgacacggac tctgtatttt tacaggatgg ggtcccattht attatttaca aattcacata
 1261 tacaacaacg ccgtcccccg tgcccgcagt tttattttaa catagcgtgg gatctccacg
 1321 cgaatctcgg gtacgtgttc cggacatggg ctcttctcgg gtagecggcg agcttccaca
 1381 tccgagccct ggtcccatgc ctccagcggc tcatggctgc tcggcagctc cttgctccta
 1441 acagtggagg ccagacttag gcacagcaca atgcccacca ccaccagtgt gccgcacaag
 1501 ggcgtggcgg tagggtatgt gtctgaaaaat gagcgtggag attgggctcg cacggctgac
 1561 gcagatggaa gacttaaggc agcggcagaa gaagatgcag gcagctgagt tgtgtatct
 1621 tgataagagt cagaggtaac tcccgttcgg gtgctgttaa cgggtggagg cagtgtagtc
 1681 tgagcagtag tctgtgtctgc cgcgcgcgcc accagacata atagctgaca gactaacaga
 1741 ctgttctctt ccatgggtct tttctgcagt caccgtcggg ccatgtgcga actcgatatt
 1801 ttacacgact ctctttacca attctgcccc gaattacact taaaacgact caacagctta
 1861 acgttggctt gccacgcatt acttgactgt aaaactctca ctcttaccga acttggccgt
 1921 aacctggcca ccaaagcgag aacaaaacat aacatcaaac gaatcgaccg attgttaggt
 1981 aatcgtcacc tccacaaga gcgactcgct gtataccgtt ggcattgtag ctttatctgt
 2041 tcgggcaata cgatgcccatt tgtacttgtt gactggctcg atattcgtga gcaaaaacga
 2101 cttatgggtat tgcgagcttc agtcgcacta cacggctcgt ctgttactct ttatgagaaa
 2161 gcgttccccg tttcagagca atgttcaaaag aaagctcatg accaatttct agccgacctt
 2221 gcgagcattc taccgagtaa caccacaccg ctcatgttca gtgatgtggt ctttaaagt
 2281 ccatgggtata aatccgttga gaagctgggt tggtagtgg taagtgcagt aagaggaaaa
 2341 gtacaatatg cagacctagg agcggaaaaac tggaaacctc tcagcaactt acatgatatg
 2401 tcatctagtc actcaagac tttaggctat aagaggctga ctaaaagcaa tccaatctca
 2461 tgcacaaattc tattgtataa atctcgtctt aaaggccgaa aaaatcagcg ctgcacacgg
 2521 atcctattgtc accaccgctc taccacacgt tactcagcgt cggcaaaagg gccatgggtt
 2581 ctgcaacta acttactgtt tgaaattcga acacccaaac aacttgttaa tatctattcg
 2641 aagcgaatgc agattgaaga aaccttccga gacttgaaaa gtctgccta cggactaggc
 2701 ctacgccata gccgaacgag cagctcagag cgttttgata tcatgtgctt aatcgccctg
 2761 atgcttcaac taacatgttg gcttgccggc gttcatgctc agaaacaagg ttgggacaag
 2821 cacttccagg ctaacacagt cagaaatcga aacgtactct caacagttcg cttaggcatg
 2881 gaagtttttg ggcatttctg ctacacaata acaagggaag acttactcgt ggctgcaacc
 2941 ctactagctc aaaatttatt cacacatggt tacgcttttg ggaaattatg aggggatcgc
 3001 tctagagcga tccgggatct cgggaaaaagc gttggtgacc aaagggtgct ttatcatca
 3061 ctttaaaaat aaaaaacaat tactcagtg cgtttataag cagcaattaa ttatgattga
 3121 tgcttacatc acaacaaaaa ctgatttaac aaatgggttg tctgccttag aaagtatat
 3181 tgaacattat cttgtattata ttattgataa taataaaaaa cttatcccta tccaagaagt
 3241 gatgcctatc attggttggg atgaacttga aaaaaattag ccttgaatac attactggta
 3301 aggtaaacgc cattgtcagc aaattgatcc aagagaacca acttaaaagt ttctgacgg
 3361 aatgttaatt ctggttgacc ctgagcactg atgaatcccc taatgatttt ggtaaaaatc
 3421 attaaagttaa ggtggataca catcttgtca tatgatcccg gtaattgtg ttagctcact
 3481 cattaggcac cccaggcttt acactttatg cttccggctc gtatgttgtg tggaaattgt
 3541 agcggataac aatttcacac aggaacacgc tatgaccatg attacgcaa gcgcgcaatt
 3601 aacctcact aaagggaaca aaagctggag ctccaccgcg gtggcggccg ctctagaact
 3661 agtggatccc ccgggtcgtc ggaattcgat atcaagctta tcgataccgc tgacctcgag
 3721 ggggggcccg gtacccaatt cgcctatag tgagtcgtat tacgcgcgct cactggccgt
 3781 cgtttttaca cgtcgtgact gggaacaccc tggcgttacc caacttaate gccttgcagc
 3841 acatccccct ttcgccagct ggcgtaatag cgaagaggcc cgcaccgatc gcccttccca
 3901 acagtgtcgc agcctgaatg gcgaatggaa attgtaagcg ttaatatatt gttaaaattc
 3961 gcgttaaaat tttgttaaat cagctcattt ttttaaccaat aggcgaaat cggcaaaatc
 4021 ccttataaat caaaagaata gaccgagata ggggtgagt ttgttccagt ttggaacaag
 4081 agtccactat taaagaacgt ggactccaac gtcaaagggc gaaaaacgt ctatcagggc
 4141 gatggccac tactccggga tcatatgaca agatgtgtat ccaccttaac ttaatgattt
 4201 ttacaaaaat cattagggga ttcatcagtg ctccagggtc acgagaatta acattccgtc
 4261 aggaagcgtt atgatgatga tgtgcttaaa aacttactca atggctgggt atgcatatcg
 4321 caatacatgc gaaaaacctt aaagagcttg ccgataaaaa aggccaattht attgctattt
 4381 accgcggctt tttattgagc ttgaaagata aataaaatag ataggtttta tttgaagcta
 4441 aatcttcttt atcgttaaaa atgccctctt gggtttatcaa gagggctcatt atatttcgcg
 4501 gaataacatc atttggtgac gaaataacta agcacttgtc tctgttttac tcccctgagc
 4561 ttgaggggtt aacatgaagg tcatcgatag caggataata atacagtaaa acgctaaacc
 4621 aataatccaa atccagccat cccaaattgg tagtgaatga ttataaataa cagcaaacag
 4681 taatgggcca ataacaccgg ttgcattggg aaggctcacc aataatccct gtaaagcacc
 4741 ttgctgatga ctcttgggtt ggatagacat cactccctgt aatgcaggta aagcgatccc
 4801 accaccagcc aataaaatta aaacagggaa aactaaccac ccttcagata taaacgctaa
 4861 aaaggcaaat gcactactat ctgcaataaa tccgagcagt actgccgttt tttcgcctat

10

20

30

40

【表 1 - 3 1】

```

4921 ttagtggtcta ttcttctctgc cacaaaggct tggaaactctg agtgtaaaaag accaagaccc
4981 gtaattgaaaa gccaaaccatc atgctatttca tcatcacgat ttctgtaata gcaccacacc
5041 gtgctggatt ggctatcaat gcgctgaaat aataatcaac aaatggcatc gttaaataag
5101 ttagtgatatac cgatcagctt ttgttccctt tagtgagggt taattgctgcg cttggcgtaa
5161 tcatggtcat agctgtttcc tgtgtgaaat tgttatccgc tcacaattcc acacaacata
5221 cgagccggaa gcataaagtg taaagcctgg ggtgcctaag gactgagcta actcacatta
5281 attgctgttc gctcactgcc cgctttccag tcgggaaacc tgcgtgcca gctgcattaa
5341 tgaatcgcc aacgcgcggg gagaggcggg ttgctgattg ggcgctcttc cgcttctctg
5401 ctactgact cgctgcgctc ggtcgttcgg ctgcggcgag cggatcagc tcaactcaag
5461 gcggtataac ggttatccac agaatacagg gataacgcag gaaagaacat gtgagcaaaa
5521 ggccagcaaa aggccaggaa ccgtaaaaag gccgcgttgc tggcgttttt ccataggctc
5581 cggccctctg acgagcatca caaaaatcga cgctcaagtc agagggtggc aaaccgcaca
5641 ggactataaa gataccaggc gtttccccct ggaagctccc tcgtgcgctc tcctgttccg
5701 accctgccgc ttaccggata cctgtccgcc tttctccctt cgggaagcgt ggcgctttct
5761 catagctcac gctgtaggta tctcagttcg gtgtaggctc ttcgctccaa gctgggctgt
5821 gtgcacgaac ccccggttca gccgcagcgc tgcgccttat ccggtacta tcgtcttgag
5881 tccaacccgg taagacacga cttatcgcca ctggcagcag ccactggtaa caggattagc
5941 agagcgagg atgtaggcgg tgcacagag ttcttgaaat ggtggcctaa ctacggctac
6001 actagaagga cagtatttgg tatctgcgct ctgctgaagc cagttacctt cggaaaaaga
6061 gttggtagct cttgatccgg caaacaacc accgctggta gcggtggtt tttgtttgc
6121 aagcagcaga ttacgcgcag aaaaaaagg tctcaagaag atcctttgat cttttctacg
6181 gggctgacg ctacgtggaa cgaactca cgttaaggga ttttggtcat gagattatca
6241 tccaacactt tcacctagat ccttttaaat taaaaatgaa gttttaaatc aatctaaagt
6301 atatatgagt aaacttggtc tgacagttac caatgcttaa tcagtggagc acctatctca
6361 gcgatctgtc tatttctgtc atccatagtt gcctgactcc ccgtcgtgta gataactacg
6421 ctacgggagg gcttaccatc tggccccagt gctgcaatga taccgcgaga cccacgctca
6481 cggctccag atttatcagc aataaaccag ccagccggaa gggccgagc cagaagtggg
6541 cctgcaactt tatccgcctc catccagctc attaatgtgt gccgggaagc tagagtaagt
6601 agttcgccag ttaatagttt gcgcaacggt gttgccattg ctacaggcat cgtggtgtca
6661 cgtcgtcgtc ttggtatggc ttcatcagc tccggtccc aacgatcaag gcgagttaca
6721 tgatccccc tggtgtgcaa aaaagcgggt agctccttcg gtccctccat cgtgtgcaga
6781 agtaagtgg ccgcagtgtt atcactcatg gttatggcag cactgcataa ttctcttact
6841 gtcatgccat ccgtaagatg cttttctgtg actggtgagt actcaacca gtcattctga
6901 gaatagtgtg tgcggcgacc gatttgctct tgcccggcgt caatacggga taataccgcg
6961 ccacatagca gaacttataa agtgcctatc attggaaaac gttcttcggg gcgaaaactc
7021 tcaaggatct taccgctgtt gagatccagt tcgatgtaac ccactcgtgc acccaactga
7081 tcttcagcat cttttacttt caccagcgtt tctgggtgag caaaaacagg aaggcaaaat
7141 gccgcaaaa agggaataag ggcgacacg aaatgttgaa tactcatact cttcctttt
7201 caatattatt gaagcattta tcagggttat tgtctcatga gcggatacat atttgaatgt
7261 atttagaaaa ataaacaaat aggggttccg cgcacatttc cccgaaaagt gccac

```

10

20

SEQ ID NO:37 (chicken ovalbumin ehancer)

30

```

ccgggtctgca gaaaaatgcc aggtggacta tgaactcaca tccaaaggag
cttgacctga tacctgattt tcttcaaact ggggaaacaa cacaatccca caaaacagct
cagagagaaa ccactactga tggctacagc accaaggat gcaatggcaa tccattcgac
attcatctgt gacctgagca aaatgattta tctctccatg aatggttctt tctttccctc
atgaaaaggc aattttccaa ctcaaatat gcaacaaaga caaacagaga acaattaatg
tgctccttcc taatgtcaaa attgtagtgg caaagaggag aacaaaatct caagttctga
gtaggtttta gtgattggat aagaggcttt gacctgtgag ctacactgga cttcatatcc
ttttggataa aaagtgtttt tataactttc aggtctccga gtctttattc atgagactgt
tggttttaggg acagaccac aatgaaatgc ctggcatagg aaagggcagc agagccttag
ctgacctttt cttgggacaa gcattgtcaa acaatgtgtg acaaaactat ttgtactgct
ttgcacagct gtgctgggca gggcaatcca ttgccaccta tcccaggtaa ccttccaact
gcaagaagat tgttgcttac tctctctaga

```

SEQ ID NO:38 (5' untranslated region)

40

```

GTGGATCAACATACAGCTAGAAAGCTGTATTGCCTTTAGCACTCAAGCTCAAAAGACAACCTCAGAGTTC
ACC

```

SEQ ID NO:39 (putative cap site)

```

ACATACAGCTAG AAAGCTGTAT TGCCTTTAGC ACTCAAGCTC AAAAGACAAC TCAGAGTTCA

```

SEQ ID NO:40 (fragment of ovalbumin promoter - chicken)

```

GAGGTCAGAAT GGTTTCTTTA CTGTTTGTCA ATTCTATTAT TTCAATACAG
AACAAATAGCT TCTATAACTG AAATATATTT GCTATTGTAT ATTATGATTG

```

【表 1 - 3 2】

TCCCTCGAAC CATGAACACT CCTCCAGCTG AATTTACAA TTCCTCTGTC
 ATCTGCCAGG CCATTAAGTT ATTCATGGAA GATCTTTGAG GAACACTGCA
 AGTTCATATC ATAAACACAT TTGAAATTGA GTATTGTTTT GCATTGTATG
 GAGCTATGTT TTGCTGTATC CTCAGAAAAA AAGTTTGTTA TAAAGCATTG
 ACACCCATAA AAAGATAGAT TTAAATATTC CAGCTATAGG AAAGAAAGTG
 CGTCTGCTCT TCACTCTAGT CTCAGTTGGC TCCTTCACAT GCATGCTTCT
 TTATTTCTCC TATTTTGTCA AGAAAATAAT AGGTCACGTC TTGTTCTCAC
 TTATGTCCTG CCTAGCATGG CTCAGATGCA CGTTGTAGAT ACAAGAAGGA
 TCAAATGAAA CAGACTTCTG GTCTGTACT ACAACCATAG TAATAAGCAC
 ACTAATAAT AATTGCTAAT TATGTTTCC ATCTCTAAGG TTCCACATT
 TTTCTGTTTT CTAAAGATC CCATTATCTG GTTGTAAGT AAGCTCAATG
 GAACATGAGC AATATTTCCC AGTCTTCTCT CCCATCCAAC AGTCCTGATG
 GATTAGCAGA ACAGGCAGAA AACACATTGT TACCCAGAAT TAAAACTAA
 TATTGCTCT CCATTCAATC CAAAATGGAC CTATTGAAAC TAAATCTAA
 CCCAATCCCA TTAAATGATT TCTATGGCGT CAAAGGTCAA ACTTCTGAAG
 GGAACCTGTG GGTGGGTCAC AATTCAGGCT ATATATTCCC CAGGGCTCAG
 C

10

SEQ ID NO:41 pTnMCS (CMV-CHOVg-ent-ProInsulin-synPA)

1 ctgacgcgcc ctgtagcggc gcattaagcg cggcgggtgt ggtggttacg cgcagcgtga
 61 ccgctacact tgcagcgcc ctagecgccg ctcccttcgc tttcttcctt tcctttctcg
 121 ccacgttcgc cggcatcaga ttggtatttg gccattgcat acgttgatc catatcataa
 181 tatgtacatt tatattggct catgtccaac attaccgcca tgttgacatt gattattgac
 241 tagttattaa tagtaataa ttacggggc attagttcat agcccatata tggagttccg
 301 cggtacataa cttacggtta atggcccgcc tggctgacgc cccaacgacc cccgccatt
 361 gacgtcaata atgacgtatg ttcccatagt aacgccaata gggactttcc attgacgtca
 421 atgggtggag tatttacggt aaactgcca cttggcagta catcaagtgt atcatatgcc
 481 aagtacgcc cctattgacg tcaatgacgg taaatggccc gcctggcatt atgcccagta
 541 catgacctta tgggactttc ctacttgcca gtacatctac gtattagtca tcgctattac
 601 catggtgatg cggttttggc agtacatcaa tgggcgtgga tagcggtttg actcacgggg
 661 atttccaagt ctccacccca ttgacgtcaa tgggagtttg ttttggcacc aaaatcaacg
 721 ggactttcca aaatgtcgt acaactccgc cccattgacg caaatgggag gtaggcgtgt
 781 acgggtggag gtctatataa gcagagctcg tttagtgaac cgtcagatcg cctggagacg
 841 catccacgc tgttttgacc tccatagaag acaccgggac cgatccagcc tccgcggcgg
 901 ggaacggtgc attggaacgc ggattccccg tgccaagagt gacgtaagta cgcctatag
 961 actctatagg cacaccctt tggctcttat gcatgtata ctgttttttg cttggggcct
 1021 atacaccccc gcttcttat gctataggtg atggtatagc ttagcctata ggtgtgggtt
 1081 attgaccatt attgaccact cccctatttg tgacgatact ttccattact aatccataac
 1141 atggctcttt gccacaacta tctctatttg ctatatgcca atactctgtc cttcagagac
 1201 agacacggac tctgtatttt tacaggatgg ggtcccattt attatttaca aattcacata
 1261 tacaacaacg cgttccccg tgcccgcagt ttttattaaa catagcgtgg gatctccacg
 1321 cgaatctcgg gtacgtgttc cggacatggg ctcttctccg gtagcggcgg agcttccaca
 1381 tccgagccct ggtcccatgc ctccagcggc tcatggctgc tggcagctc cttgctccta
 1441 acagtggagg ccagacttag gcacagcaca atgcccacca ccaccagtgt gccgcacaag
 1501 gccgtggcgg tagggatgt gtctgaaaat gagcgtggag attgggctcg cacggctgac
 1561 gcagatggaa gacttaaggc agcggcagaa gaagatgcag gcagctgagt tgtgtattc
 1621 tgataagagt cagaggtaac tcccgttgcg gtgctgttaa cgggtggagg cagtgtagtc
 1681 tgagcagtag tctgtgtgc cgcgcgcgcc accagacata atagctgaca gactaacaga
 1741 ctgttctctt catgggtct tttctgcagt caccgtcggg ccatgtgcga actcgatatt
 1801 ttacacgact ctctttacca attctgcccc gaattacact taaaacgact caacagctta
 1861 acgtttggct gccacgcatt acttgactgt aaaactctca ctcttaccga acttggcgt
 1921 aacctgccaa ccaaacgcag aacaaaacat aacatcaaac gaatcgaccg attgttaggt
 1981 aatcgtcacc tccacaaaga gcgactcgct gtataccggt ggcagctag ctttatctgt
 2041 tccgggcaata cgatgcccct tgtacttggt gactggctcg atattcgtga gcaaaaaaga
 2101 ctatgtgtat tgcgagcttc agtcgacta cacggtcggt ctgttactct ttatgagaaa
 2161 gcgttcccg tttcagagca atgttcaaag aaagctcatg accaatttct agccgacctt
 2221 gcgagcattc taccgagtaa caccacacgc ctcatgtca gtgatgctgg ctttaaagtg
 2281 catggtata aatccgttga gaagctgggt tggtagtgt taagtgcagt aagaggaaaa
 2341 gtacaatatg cagacctagg agcggaaaac tggaaaaccta tcagcaactt acatgatatg
 2401 tcatctagtc actcaaagac tttaggttat aagaggctga ctaaaagcaa tccaatctca
 2461 tgcacaaatc tattgtataa atctcgctct aaaggccgaa aaaatcagcg ctgcacacgg
 2521 ctctattgtc accaccgcgc actaaaatc tactcagcgt cggcaaaagg gccatgggtt
 2581 ctagcaacta acttacctgt tgaaattcga acacccaaac aacttgtaa tatctattcg
 2641 aagcgaatgc agattgaaga aacctccga gacttgaaaa gtctgccta cggactaggc
 2701 ctacgccata gccgaacgag cagctcagag cgttttgata tcatgctgct aatcgccctg
 2761 atgcttcaac taacatgttg gcttgcgggc gttcatgctc agaaacaagg ttgggacaag

20

30

40

【表 1 - 3 3】

2821	cacttccagg	ctaaccacagt	cagaaatcga	aacgtactct	caacagttcg	cttaggcatg
2881	gaagttttgc	ggcattcttg	ctacacaata	acaaggggaag	acttactcgt	ggctgcaacc
2941	ctactagctc	aaaatttatt	cacacatggg	tacgcttttg	ggaaattatg	aggggatcgc
3001	tctagagcga	tccgggatct	cgggaaaagc	gttggtgacc	aaagggtgct	tttatcatca
3061	ctttaaaaat	aaaaaacaat	tactcagtg	ctgttataag	cagcaattaa	ttatgattga
3121	tgcctacatc	acaacaaaaa	ctgatttaac	aaatgggttg	tctgccttag	aaagtatatt
3181	tgaacattat	cttgattata	ttattgataa	taataaaaaa	cttatcccta	tccaagaaag
3241	gatgcctatc	attgggttga	atgaacttga	aaaaaattag	ccttgaatac	attactggta
3301	aggtaaacgc	cattgtcagc	aaattgatcc	aagagaacca	acttaaagct	ttcctgacgg
3361	aatgttaatt	ctcgttgacc	ctgagcactg	atgaatcccc	taatgatttt	ggtaaaaaatc
3421	attaagttaa	gggtggatac	catcttgta	tatgatcccg	gtaatgtgag	ttagctcact
3481	cattaggcac	cccaggcttt	acactttatg	cttccggctc	gtatgttggtg	tgggaattgtg
3541	agcggataac	aatttcacac	aggaacacagc	tatgaccatg	attacgcca	gcgcgcaatt
3601	aacctcact	aaagggaaca	aaagctggag	ctccaccg	gtggcggc	ctctagaact
3661	agtggatccc	ccgggcatca	gattggctat	tggccattgc	atacgttgta	tccatcatcat
3721	aatatgtaca	tttatatttg	ctcatgtcca	acattaccgc	catgttgaca	ttgattattg
3781	actagttatt	aattagtaac	aattacgggg	tcattagttc	atagcccata	tatggagttc
3841	cgcggtacat	aacttacggt	aaatggcccc	cctggctgac	cgccaacga	cccccgcca
3901	ttgacgtcaa	taatgacgta	tgttcccata	gtaacgcca	tagggacttt	ccattgacgt
3961	caatgggtgg	agtatattacg	gtaaaactgcc	cacttggcag	tacatcaagt	gtatcatatg
4021	ccaagtacgc	cccttattga	cgtaaatgac	ggtaaatggc	ccgctggca	ttatgccag
4081	tacatgacct	tatgggactt	tcctacttgg	cagtacatct	acgtattagt	catcgctatt
4141	accatgggtga	tgcggttttg	gcagtacatc	aatgggctg	gatagcgggt	tgactcagcg
4201	ggattttcaa	gtctccaccc	cattgacgtc	aatgggagtt	tgttttggca	ccaaaatcaa
4261	cgggactttc	caaaatgtcg	taacaactcc	gccccattga	cgcaaatggg	cggtaggcgt
4321	gtacggtggg	aggctctatat	aagcagagct	cggttagtga	accgtcagat	cgccgtggaga
4381	cgccatccac	gctgttttga	cctccataga	agacaccggg	accgatccag	cctccgcggc
4441	cgggaacggg	gcattggaac	gcggtatccc	cgtgccaaag	gtgacgttaag	taccgcctat
4501	agactctata	ggcacacccc	tttggctctt	atgcatgcta	tactgttttt	ggcttggggc
4561	ctatacacc	ccgcttcctt	atgctatagg	tgatgggtata	gcttagccta	taggtgtggg
4621	ttattgacca	ttattgacca	ctccccattt	gggtgacgata	ctttccatta	ctaataccata
4681	acatggctct	ttgccacaac	tatctctatt	ggctatatgc	caataactctg	tccttcagag
4741	actgacacg	actctgtatt	tttacaggat	gggtgcccat	ttattattta	caaattcaca
4801	tatacaacaa	cgccgtcccc	cgtgcccgca	gtttttatta	aacatagcgt	gggatctcca
4861	cggaatctc	gggtacgtgt	tccggacatg	ggctcttctc	cggtagcggc	ggagcttcca
4921	catccgagcc	ctggtcccat	gcctccagcg	gctcatggtc	gctcggcagc	tccttgctcc
4981	taacagtgga	ggccagactt	aggcacagca	caatgcccac	caccaccagt	gtgccgcaca
5041	agggcgtgg	ggtaggggtat	gtgtctgaaa	atgagcgtgg	agattgggct	cgacgcgtg
5101	acgcagatgg	aagacttaag	gcagcggcag	aagaagatgc	aggcagctga	gttgtgtgat
5161	tctgataaga	gtcagaggta	actcccgttg	cggtgctgtt	aacggtggag	ggcagtgtag
5221	tctgagcagt	actcgttgct	gcccgcgcg	ccaccagaca	taatagctga	cagactaaca
5281	gactgttcct	ttccatgggt	cttttctgca	gtcaccgtcg	ggatccatgg	gctccatcgg
5341	cgcagcaagc	attggaatttt	gttttgatgt	attcaaggag	ctcaaagtcc	accatgccaa
5401	tgagaacatc	ttctactgcc	ccattgccat	catgtcagct	ctagccatgg	tatacctggg
5461	tgcaaaagac	agcaccagga	cacagataaa	taaggttgtt	cgctttgata	aacttccagg
5521	attcggagac	agtattgaag	ctcagtgtgg	cacatctgta	aacgttcact	cttacttag
5581	agacatctc	aaccaaatca	ccaaaccaa	tgatgtttat	tcgttcagcc	ttgccagtag
5641	actttatgct	gaagagagat	acccaatcct	gccagaatac	ttgacgtgtg	tgaaggaaat
5701	gtatagagga	ggcttggaac	ctatcaactt	tcaaacagct	gcagatcaag	ccagagagct
5761	catcaattcc	tgggtagaaa	gtcagacaaa	tgggaattatc	agaaatgtcc	ttcagccaag
5821	ctccgtggat	tctcaaaactg	caatggttct	gggttaatgcc	attgtcttca	aaggactgtg
5881	ggagaaaaa	tttaaggatg	aagacacaca	agcaatgcct	ttcagagtga	ctgagcaaga
5941	aagcaaacct	gtgcagatga	tgtaccagat	tggtttattt	agagtggcat	caatggcttc
6001	tgagaaaatg	agatccctgg	agcttccatt	tgccagtggg	acaatgagca	tgttgggtgct
6061	gttgctgat	gaagtctcag	gccttgagca	gcttgagagt	ataatcaact	ttgaaaaact
6121	gactgaatgg	accagttcta	atgttatgga	agagaggaag	atcaaagtgt	acttacctcg
6181	catgaagatg	gaggaaaaat	acaacctcac	atctgtctta	atggctatgg	gcattactga
6241	cgtgtttagc	tcttcagcca	atctgtctgg	catctcctca	gcagagagcc	tgaagatatac
6301	tcaagctgtc	catgcagcac	atgcagaaat	caatgaagca	ggcagagagg	tggtagggtc
6361	agcagaggct	ggagtggatg	ctgcaagcgt	ctctgaagaa	tttagggctg	accatccatt
6421	cctcttctgt	atcaagcaca	tgcgaaccaa	cgccgttctc	ttctttggca	gatgtgttcc
6481	ccgcggccag	cagatgacgc	accagcagat	gacgcaccag	cagatgacgc	accagcagat
6541	gacgcaccag	cagatgacgc	accagcagat	gacgcaacaa	catgtatcct	gaaaggctct
6601	tgtggctgga	tccgctgct	ggatgacgat	gacaaaattg	tgaaccaaca	cctgtgcggc
6661	tcacacctgg	tggaaagctct	ctacctagtg	tgcggggaac	gaggcttctt	ctacacaccc
6721	aagacccgcc	gggaggcaga	ggacctgcag	gtggggcagg	tggagctggg	cgggggccctg
6781	ggtgcaggca	gcctgcagcc	cttggccctg	gaggggtccc	tgcagaagcg	tggcattgtg
6841	gaacaatgct	gtaccagcat	ctgctccctc	taccagctgg	agaactactg	caactagggc

10

20

30

40

【表 1 - 3 4】

6901 gcctaaaggg cgaattatcg cggccgctct agaccaggcg cctggatcca gatcacttct
 6961 ggctaataaaa agatcagagc tctagagatc tgtgtgttgg ttttttggg atctgctgtg
 7021 ccttctagtt gccagccatc tgttgtttgc cctcccccgc tgccttcctt gacctggaa
 7081 ggtgccactc ccactgtcct ttcctaataa aatgaggaaa ttgcatcgca ttgtctgagt
 7141 aggtgtcatt ctattctggg ggggtgggtg gggcagcaca gcaaggggga ggattgggaa
 7201 gacaatagca ggcattgctg ggatgcggtg ggctctatgg gtacctctct ctctctctct
 7261 ctctctctct ttttaaccaat aggcggaat cgtctcggtac ctctctcgag ggggggcccc gtaccaatt
 7321 cgccctatag tgagtctgat tacgcgcgct cactggccgt cgttttaca cgtcgtgact
 7381 gggaaaaccc tggcgttacc caacttaatc gccttgcagc acatccccct ttcgccagct
 7441 ggcgtaatag cgaagaggcc cgcaccgatc gcccttccca acagtgcgc agcctgaatg
 7501 gcgaatggaa attgtaagcg ttaatatctt gttaaaattc gcgttaaat tttgttaaat
 7561 cagctcattt ttttaaccaat aggcggaat cggcaaaatc ccttataaat caaagaata
 7621 gaccgagata ggggtgagtg ttgttccagt ttggaacaag agtcactat taaagaacgt
 7681 ggactccaac gtcaaaaggc gaaaaaccgt ctatcagggc gatggccac tactccggga
 7741 tcatatgaca agatgtgtat ccaccttaac ttaatgattt ttacaaaaat cattagggga
 7801 ttcacagtg ctcagggtca acgagaatta acattccgtc aggaaagctt atgatgatga
 7861 tgtgcttaaa aacttaactc atggctgggt atgcatatcg caatacatgc gaaaaacct
 7921 aaagagcttg ccgataaaaa aggccaatct attgctattt accgcggtt tttattgagc
 7981 ttgaaagata aataaaatag atagggtttt tttgaagcta aatcttctt atcgtaaaaa
 8041 atgcctctct ggggttatcaa gagggtcatt atatttcgcg gaataacatc atttgggtgac
 8101 gaaataacta agcacttgct tcctgtttac tccctgagc ttgaggggtt aacatgaagg
 8161 tcatcgatag caggataata atacagtaaa acgctaaacc aataatcaa atccagccat
 8221 ccaaatgtg tagtgaatga ttataaataa cagcaaacag taatgggcca ataaccagg
 8281 ttgcatgtg aaggctcacc aataatccct gtaaaagcacc ttgctgatga ctctttgtt
 8341 ggatagacat cactccctgt aatgcaggta aagcgatccc accaccagcc aataaaatta
 8401 aaacagggaa aactaaccaa ccttcagata taaacgctaa aaaggcaat gcactactat
 8461 ctgcaataaa tccgagcagt actgccgtt tttcgcccat ttagtggcta ttcttctgc
 8521 cacaagggtc tgggaatact agtgtaaaag accaagacc gtaatgaaa gcccaaccatc
 8581 atgctattca tcatcacgat ttctgtaata gcaccacacc gtgctggatt ggctatcaat
 8641 gcgctgaaat aataatcaac aaatggcatc gttaataaag tgatgtatc cgtacagctt
 8701 ttgttccctt tagtgagggg taattgcgcg cttggcgtaa tcatggctat agctgtttcc
 8761 ttgttgaaat ttttatccgc tcacaattcc acacaacata cgagccggaa gcataaagt
 8821 taaagccttg ggtgcctaata gagtgagcta actcacatta attgcgttgc gctcactgcc
 8881 cgctttccag tcgggaaacc tgcgtgcca gctgcattaa tgaatcgcc aacgcgcggg
 8941 gagaggcggg ttgcgtattg ggcgctcttc cgcttccctc ctactgact cgctgcgctc
 9001 ggtcgttcgg ctgcccgcag cggtatcagc tactcaaaag gcggtataac ggttatccac
 9061 agaatacagg gataacgcag gaaagaacat gtgagcaaaa ggccagcaaa aggcaggaa
 9121 ccgtaaaaaa gccgcgttgc tggcggtttt ccataggctc cgccccctg acgagcatca
 9181 caaaaatcga cgctcaagtc agaggtggcg aaaccgcaga ggactataaa gataccaggc
 9241 gtttccccct ggaagctccc tcgtgcgctc tcctgttccg accctgccgc ttaccggata
 9301 cctgtccgct ttttccctt cgggaagcgt ggcgctttct catagctcac gctgtaggta
 9361 tctcagttcg gtgtaggctg ttcgctccaa gctgggctgt gtgcacgaac ccccggttca
 9421 tcccagaccg tcgccttat ccggttaacta tcgtcttgag tccaaccgg taagacacga
 9481 cttatcgcca ctggcagcag ccactggtaa caggattagc agagcgaggt atgtaggcgg
 9541 tgctacagag ttcttgaaat ggtggcctaa ctacggctac actagaaggga cagtatttgg
 9601 tatctgcgct ctgctgaagc cagttaacct cggaanaaga gttggtagct cttgatccgg
 9661 caaacaacc accgctggtg gcggtgggtt ttttgtttgc aagcagcaga ttacgcgag
 9721 aaaaaaaggga tctcaagaag atcctttgat cttttctacg ggggtctgacg ctacgtggaa
 9781 cgaaaactca cgtaaggga ttttggctat gagattatca aaaaggatct tcacctagat
 9841 ccttttaaat taaaaatgaa gttttaaatc aatctaaagt atatatgagt aaacttgggtc
 9901 tgacagttac caatgcttaa tcagtggagc acctatctca gcgatctgtc tatttcgttc
 9961 atccatagtt gcctgactcc ccgtcgtgta gataactacg atacgggagg gcttaccatc
 10021 tggcccccag gctgcaatga taccgcgaga cccacgctca cgggtccag atttatcagc
 10081 aataaaccag ccagccggaa gggccgagcg cagaagtggt cctgcaactt tatccgcctc
 10141 catccagttc attaatgttt gccgggaagc tagagtaagt agttcgccag ttaatagttt
 10201 gcgcaacggt gttgccattg ctacaggcat cgtggtgtca cgctcgtcgt ttggtatggc
 10261 tttattcagc tccggttccc aacgatcaag gcgagttaca tgatcccca tgttggtgaa
 10321 aaaagcgggt agctccttcg gtcctccgat cgttgctaga agtaagttgg ccgagtggt
 10381 atcactcatg gttatggcag cactgcataa ttctcttact gtcatgccat ccgtaagatg
 10441 cttttctgtg actggtgagt actcaaccaa gtcattctga gaatagtgtg tgcggcgacc
 10501 gagttgtctt tgcccgcgct caatacggga taataccggc ccacatagca gaactttaa
 10561 agtgctcatc attggaanaac gttcttcggg gcgaaaactc tcaaggatct taccgctgtt
 10621 gagatccagt tcgatgtaac ccactcgtgc acccaactga tcttcagcat cttttacttt
 10681 caccagcggt tctgggtgag caaaaacagg aaggcaaaat gccgcaaaa agggataaag
 10741 ggcgacacgg aaatgttgaa tactcatact cttccttttt caatattatt gaagcattta
 10801 tcagggttat tgtctcatga gcgatacat atttgaatgt atttagaaaa ataaacaaat
 10861 aggggttccg cgcacatttc cccgaaaagt gccac

10

20

30

40

【表 1 - 3 5】

SEQ ID NO:42 (pTnMOD (CMV-CHOVg-ent-ProInsulin-synPA))

1 ctgacgcgcc ctgtagcggc gcattaagcg cggcgggtgt ggtggttacg cgcagcgtga
 61 ccgctacact tgccagcgcc ctacgcggcg ctcccttcgc tttcttcctt tcctttctcg
 121 ccacgttcgc cggcatcaga ttggctattg gccattgcat acgttgatc catatcataa
 181 tatgtacatt tatattggct catgtccaac attaccgcca tgttgacatt gattattgac
 241 tagttattaa tagtaatcaa ttacggggtc attagttcat agcccatata tggagtccg
 301 cgttacataa cttacggtaa atggcccgcc tggtgaccg cccaacgacc cccgccatt
 361 gacgtcaata atgacgtatg ttcccatagt aacgccaata gggactttcc attgacgtca
 421 atgggtggag tatttacggt aaactgccc cttggcagta catcaagtgt atcatatgcc
 481 aagtagcccc cctattgacg tcaatgacgg taaatggccc gcctggcatt atgcccagta
 541 catgacctta tgggactttc ctacttggca gtacatctac gtattagtca tcgtattac
 601 catgggtgat cgggttttggc agtacatcaa tgggcgtgga tagcggttt actcacgggg
 661 atttccaagt ctccacccca ttgacgtcaa tgggagtgtg ttttggcacc aaaatcaacg
 721 ggactttcca aaatgtcgta acaactccgc cccattgacg caaatgggag gtaggcgtgt
 781 acggtgggag gtctatataa gcagagctcg tttagtgaac cgtcagatcg cctggagacg
 841 ccatccacgc tgttttgacc tccatagaag acaccgggac cgtaccagcc tccgcggccg
 901 ggaacggtgc attggaacgc ggattccccg tgccaagagt gacgtaagta ccgcctatag
 961 actctatagg cacaccctt tggctcttat gcatgctata ctgtttttgg cttggggcct
 1021 atacaccccc gtttctttat gctatagggt atgggtatagc ttacgctata ggtgtgggtt
 1081 attgaccatt attgaccact cccctatttg tgacgatact ttccattact aatccataac
 1141 atggctcttt gccacaacta tctctatttg ctatatgcca atactctgtc cttcagagac
 1201 tgacacggac tctgtatttt tacaggatgg ggtccattt attatttaca aattcacata
 1261 tacaacaacg ccgtcccccg tgcccgcagt ttttattaaa catagcgtgg gatctccacg
 1321 cgaatctcgg gtacgtgttc cggacatggg ctcttctcgg gtacggcgg agcttccaca
 1381 tccgagccct ggtcccatgc ctccagcgcc tcatggctgc tcggcagctc cttgtccta
 1441 acagtggagg ccagacttag gcacagcaca atgcccacca ccaccagtgt gccgcacaag
 1501 gccgtggcgg taggggtatgt gtctgaaaaat gagcgtggag attgggctcg cacggctgac
 1561 gcagatggaa gacttaaggc agcggcagaa gaagatgcag gcagctgagt tgttgattc
 1621 tgataagagt cagaggtaac tcccgttgcg gtgctgttaa cgggtggagg cagtgtagtc
 1681 tgagcagtac tcgttgctgc cgcgcgcgcc accagacata atagctgaca gactaacaga
 1741 ctgttctctt ccatgggtct tttctgcagt caccgtcgga ccatgtgtga acttgatatt
 1801 ttacatgatt ctctttacca attctgcccc gaattacact taaaacgact caacagctta
 1861 acgttggtct gccacgcatt acttgactgt aaaactctca ctcttaccga acttggccgt
 1921 aacctgccaa ccaaagcgag aacaaaacat aacatcaaac gaatcgaccg attgttaggt
 1981 aatcgtcacc tccacaaaga gcgactcgct gtataccgtt ggcattgctag ctttatctgt
 2041 tcgggcaata cgtgcccatt tgtacttgtt gactggctctg atattcgtga gcaaaaacga
 2101 cttatgggat tgcgagcttc agtcgcacta cacggctgtt ctgttactct ttatgagaaa
 2161 gcgttcccg cttcagagca atgttcaaaag aaagctcatg accaatttct agccgacctt
 2221 gcgagcattc taccgagtaa caccacaccg ctcatgttca gtgatgctgg ctttaaagtg
 2281 ccatgggtata aatccgttga gaagctgggt tggactgggt taagtcgagt aagaggaaaa
 2341 gtacaatatg cagacctagg agcggaaaac tggaaacctc tcagcaactt acatgatatg
 2401 tcacttagtc actcaaagac tttaggctat aagaggctga ctaaaagcaa tccaatctca
 2461 tgccaaattc tattgtataa atctcgctct aaaggccgaa aaaatcagcg ctgcacacgg
 2521 actcattgtc accaccgctc acctaaaatc tactcagcgt cggcaaagga gccatgggtt
 2581 ctagcaacta acttacctgt tgaaattcga acacccaaac aacttgtaa tatctattcg
 2641 aagcgaatgc agattgaaga aaccttccga gacttgaaaa gtcctgccta cggactaggc
 2701 ctacgccata gccgaacgag cagctcagag cgttttgata tcatgctgct aatcgccctg
 2761 atgcttcaac taacatggtg gcttgcgggc gttcatgctc agaaacaagg ttgggacaag
 2821 cacttccagg ctaacacagt cagaaatcga aacgtactct caacagttcg cttaggcatg
 2881 gaagttttgc ggcattcttg ctacacaata acaagggaag acttactcgt ggctgcaacc
 2941 ctactagctc aaaatttatt cacacatggt tacgcttttg ggaaattatg ataatgatcc
 3001 agatcacttc tggctaataa aagatcagag ctctagagat ctgtgtgttg gttttttgtg
 3061 gatctgctgt gccttctagt tgccagccat ctgtgtgttg cccctcccc gtgccttctt
 3121 tgaccctgga aggtgccact cccactgtcc tttcctaata aaatgaggaa attgcatcgc
 3181 attgtctgag taggtgtcat tctattctgg ggggtggggg ggggcagcac agcaaggggg
 3241 aggattggga agacaatagc aggcattgct gggatggcgt gggctctatg ggtacctctc
 3301 tctctctctc tctctctctc tctctctctc tctctctctc cctctctctc tctctctctc
 3361 tctctctctc tctctctctc tgggtaccag gtgctgaaga attgacccgg tgaccaaagg
 3421 tgccctttat catcacttta aaaataaaaa acaattactc agtgccctgt ataagcagca
 3481 attaatattg attgatgcct acatcacaac aaaaactgat ttaacaaatg gttggctctg
 3541 cttagaaagt atatttgaac attatcttga ttatattatt gataataata aaaaccttat
 3601 cctatccaa gaagtgtgc ctactattgg ttggaatgaa cttgaaaaaa attagccttg
 3661 aatacattac tggtaaggta aacgccattg tcagcaaat gatccaagag aaccaactta
 3721 aagctttcct gacggaatgt taattctcgt tgaccctgag cactgatgaa tcccctaattg
 3781 attttggtaa aaatcattaa gtttaagggtg atacacatct tgtcatatga tcccggtaat
 3841 gtgagtttag tcaatcatta ggcacccag gctttacact ttatgcttcc ggctcgtatg

10

20

30

40

【表 1 - 3 6】

3901	ttgtgtggaa	ttgtgagcgg	ataacaattt	cacacaggaa	acagctatga	ccatgattac
3961	gccaaagcgc	caattaaccc	tcactaaagg	gaacaaaagc	tggagctcca	ccgcggtggc
4021	ggccgctcta	gaactagtgg	atcccccg	catcagattg	gctattggcc	attgcatacg
4081	ttgtatccat	atcataatat	gtacatttat	attggctcat	gtccaacatt	accgccatgt
4141	tgacattgat	tattgactag	ttattaatag	taatcaatta	cggggtcatt	agttcatagc
4201	ccatatatgg	agttcccggt	tacataactt	acggtaaagt	gccccgctgg	ctgaccgccc
4261	aacgaccccc	gcccattgac	gtcaataatg	acgtatgttc	ccatagtaac	gccaatagg9
4321	actttccatt	gacgtcaatg	ggtggagtat	ttacggtaaa	ctgcccactt	ggcagtacat
4381	caagtgtatc	atatgccaa9	tacgccccct	attgacgtca	atgacggtaa	atggcccgcc
4441	tggcattatg	cccagtagat	gaccttatgg	gactttccta	cttggcagta	catctacgta
4501	ttagtcatcg	ctattacccat	ggtgatgcgg	ttttggcagt	acatcaatgg	gcgtggatag
4561	cggtttgtag	cacggggagt	tccaagtctc	caccccattg	acgtcaatgg	gagtttgttt
4621	tggcaccaaa	atcaacggga	ctttccaaaa	tgtcgttaaca	actccgcccc	attgacgcaa
4681	atgggcggtg	ggcgtgtacg	gtgggaggtc	tatataagca	gagctcgttt	agtgaaccgt
4741	cagatcgctc	ggagacgcca	tccacgctgt	tttgacctcc	atagaagaca	ccgggaccga
4801	tccagcctcc	gcggccggga	acggtgcatt	ggaacgcgga	ttccccgctg	caagagtgc
4861	gtaagtaccg	cctatagact	ctataggcac	acccctttgg	ctcttatgca	tgctatactg
4921	tttttgcttt	ggggcctata	cacccccgct	tccttatgct	ataggtgatg	gtatagctta
4981	gcctataggt	gtgggttatt	gaccattatt	gaccactccc	ctattggtga	cgatactttc
5041	cattactaat	ccataacatg	gctctttgcc	acaactatct	ctattggcta	tatgccaaata
5101	ctctgtcctt	cagagactga	cacggactct	gtatttttac	aggatggggt	cccattttatt
5161	atttcaaaat	tcacatatac	aacaacgcgc	tcccccgctg	ccgcagtttt	tattaaacat
5221	agcgtgggat	ctccacgcga	atctcgggta	cgtgttcggt	acatgggctc	ttctccggtg
5281	gcgcgggagc	ttccacatcc	gagccctggg	cccatgcctc	cagcggctca	tggtcgctcg
5341	gcagctcctt	gctcctaaca	gtggaggcca	gacttaggca	cagcacaatg	cccaccacca
5401	ccagtgtgccc	gcacaaggcc	gtggcggtag	ggtagtgtgc	tgaatatgag	cgtggagatt
5461	gggctcgcac	ggctgacgca	gatggaagac	ttaaggcagc	ggcagaagaa	gatgcaggca
5521	gctgagttgt	tgtattctga	taagagtcag	aggtaactcc	cgttcggtgt	ctgttaacgg
5581	tggagggcag	tgtagtctga	gcagtactcg	ttgctgccgc	gcgcgccacc	agacataata
5641	gctgacagac	taacagactg	ttcctttcca	tgggtctttt	ctgcagtcac	cgtcgggata
5701	catgggctcc	atcggcgcag	caagcatgga	attttgtttt	gatgtattca	aggagctcaa
5761	agtccacccat	gccaatgaga	acatcttcta	ctgccccatt	gccatcatgt	cagctctagc
5821	catggtatata	ctgggtgcaa	aagacagcac	caggacacag	ataaataagg	ttgttcgctt
5881	tgataaaactt	ccaggattcg	gagacagtat	tgaagctcag	tgtggcacat	ctgtaaacgt
5941	tcactcttca	cttagagaca	tcctcaacca	aatcaccaaa	ccaaatgatg	tttattcggt
6001	cagccttgcc	agtagacttt	atgctgaaga	gagataccca	atcctgccag	aataacttgca
6061	gtgtgtgaag	gaactgtata	gaggaggcct	ggaacctatc	aactttcaaa	cagctgcaga
6121	tcaagccaga	gagctcatca	attcctgggt	agaaagttag	acaaatggaa	ttatcagaaa
6181	tgtccttcag	ccaagctcgc	tggattctca	aactgcaatg	gttctgggtg	atgccattgt
6241	cttcaaaagg	ctgtgggaga	aaacatttaa	ggatgaagac	acacaagcaa	tgcttttcag
6301	agtgactgag	caagaaagca	aacctgtgca	gatgatgtac	cagattgggt	tatttagagt
6361	ggcatcaatg	gcttctgaga	aaatgaagat	cctggagctt	ccatttgcca	gtgggacaat
6421	gagcatgttg	gtgctgttgc	ctgatgaagt	ctcaggcctt	gagcagcttg	agagtataat
6481	caactttgaa	aaactgactg	aatggaccag	ttctaattgtt	atggaagaga	ggaagatcaa
6541	agtgtactta	cctcgcatga	agatggagga	aaaatacaac	ctcacatctg	tcttaatggc
6601	tatgggcatt	actgacgtgt	ttagctcttc	agccaatctg	tctggcatct	cctcagcaga
6661	gagcctgaag	atatctcaag	ctgtccatgc	agcacatgca	gaaatcaatg	aagcaggcag
6721	agagggtgga	gggtcagcag	aggctggagt	ggatgctgca	agcgtctctg	aagaatttag
6781	ggctgacctc	ccattcctct	tctgtatcaa	gcacatcgca	accaacgcgc	ttctctctt
6841	tggcagatgt	gtttcccgcg	gccagcagat	gacgcaccag	cagatgacgc	accagcagat
6901	gacgcaccag	cagatgacgc	accagcagat	gacgcaccag	cagatgacgc	aacaacatgt
6961	atcctgaaag	gctcttgtgg	ctggatcggc	ctgctggatg	acgatgacaa	atthgtgaac
7021	caacacctgt	gcccctcaca	cctgggtggaa	gctctctacc	tagtgtgcgg	ggaacggagg
7081	ttctcttaca	cagccaagac	ccgcccggag	gcagaggacc	tgcaagggtgg	gcagggtggag
7141	ctgggcgggg	gccttggtgc	aggcagcctg	cagcccttgg	ccctggaggg	gtccctgcag
7201	aagcgtggca	ttgtggaaca	atgctgtacc	agcatctgct	ccctctacca	gctggagaac
7261	tactgcaact	agggcgccta	aaggcgcaat	tatcgcgccc	gctctagacc	aggcgccctg
7321	atccagatca	cttctggcta	ataaaagatc	agagctctag	agatctgtgt	gttgggtttt
7381	tgtggatctg	ctgtgccttc	tagttgccag	ccatctgttg	tttgcccttc	ccccgtgcct
7441	tccttgacct	tggaaagtg	cactccact	gtcctttcct	aataaaatga	ggaaattgca
7501	tcgcattgtc	tgagttagtg	tcattctatt	ctggggggtg	gggtggggca	gcacagcaag
7561	ggggaggatt	gggaagacaa	tagcaggcat	gctggggatg	cgtggggctc	tatgggtacc
7621	tctctctctc	tctctctctc	tctctctctc	tctctctctc	ggtacctctc	ctcgaggggg
7681	ggcccggtac	ccaattcgcc	ctatagttag	tcgtattacg	cgcgctcact	ggccgtcgtt
7741	ttacaacgtc	gtgactggga	aaaccctggc	gttaccacac	ttaatcgctt	tgacgacat
7801	ccccctttcg	ccagctggcg	taatagcgaa	gaggcccgca	ccgatcgccc	ttcccaacag
7861	ttgcgcagcc	tgaatggcga	atggaaattg	taagcgttaa	tattttgtta	aaattcgctt
7921	taaatttttg	ttaaattcagc	tcatttttta	accaataggc	cgaatcggc	aaaatccctt

10

20

30

40

【表 1 - 3 7】

```

7981 ataaatcaaa agaataagacc gagatagggt tgagtgttgt tccagtttgg aacaagagtc
3041 cactattaaa gaacgtggac tccaacgtca aaggcgcaaa aaccgtctat caggggcgatg
8101 gccactact ccgggatcat atgacaagat gtgtatccac cttaacttaa tgatttttac
8161 caaaatcatt aggggattca tcagtgtctca ggggtcaacga gaattaacat tccgtcagga
8221 aagcttatga tgatgatgtg cttaaaaact tactcaatgg ctgggtatgc atatcgcaat
8281 acatgcgaaa aacctaaaag agcttgccga taaaaaaggc caattttattg ctatttaccg
8341 cggcttttta ttgagcttga aagataaata aaatagatag gttttatttg aagctaaatc
8401 ttctttatcg taaaaaatgc cctcttgggt tatcaagagg gtcattatat ttcgcggaat
8461 aacatcatctt ggtgacgaaa taactaagca cttgtctcct gtttactccc ctgagcttga
8521 ggggttaaca tgaaggatcat cgatagcagg ataataatac agtaaaacgc taaaccaata
8581 atccaaatcc agccatccca aattggtagt gaatgattat aaataacagc aaacagtaat
8641 gggccaataa caccgggttcg attggttaagg ctccaccaata atccctgtaa agcaccttgc
8701 tgatgactct ttgtttggat agacatcact ccctgtaatg caggtaaagc gatcccacca
8761 ccagccaata aaattaaaaa agggaaaact aaccaacctt cagatataaa cgctaaaaag
8821 gcaaatgcac tactatctgc aataaatccg agcagtactg ccgttttttc gcccathtag
8881 tggctattct tcctgccaca aaggcttggg atactgagtg taaaagacca agacccgtaa
8941 tgaaaagcca accatcatgc tattcatcat cacgatttct gtaatagcac cacaccgtgc
9001 tggattggct atcaatgcgc tgaataata atcaacaaat ggcacgtta aataagtgat
9061 gtataccgat cgccttttgt tccctttagt gaggggtaat tgcgcgcttg cgtaatcat
9121 ggtcatagct gtttctgtg tgaaattgtt atccgctcac aattccacac aacatacgag
9181 ccggaagcat aaagtgtaaa gcctggggtg cctaagagt gagctaactc acattaattg
9241 cgttgcgctc actgcccgc tccagtcgg gaaacctgtc gtgccagctg catatagtaa
9301 tcggccaacg cgcggggaga ggcggttgc gtattggcg ctcttcgct tcctcgctca
9361 ctgactcgct gcgctcggtc gttcggtgc ggcgagcggt atcagctcac tcaaaggcgg
9421 taatacgggt atccacagaa tcaggggata acgcaggaaa gaacatgtga gcaaaaggcc
9481 agcaaaaggc caggaaccgt aaaaaggccg cgttgctggc gtttttccat aggctccgcc
9541 cccctgacga gcatcacaaa aatcgacgct caagtacag gtggcgaaac ccgacaggac
9601 tataaagata ccaggcggtt cccctggaa gctccctcgt gcgctcctc gttccgacct
9661 tcccgcttac cggatacctg tccgcttttc tcccttcggg aagcgtggcg ctttctcata
9721 gctcacgctg taggtatctc agttcggtgt aggtcggtcg ctccaagctg ggctgtgtgc
9781 acgaaccccc cgttcagccc gaccgctgcg cttatccgg taactatcgt cttgagtcca
9841 acccggttaag acacgactta tcgccactgg cagcagccac tggtaacagg attagcagag
9901 cgaggatagt aggcgggtgt acagagttct tgaagtgggt gcctaactac ggctacacta
9961 gaaggacagt atttggatc tgcgctctgc tgaagccagt taccttcgga aaaagagtgt
10021 gatcctcttg atccggcaaa caaaccaccg ctggtagcgg tggttttttt gtttgcaagc
10081 agcagattac gcgcagaaaa aaaggatctc aagaagatcc tttgatctt tctacggggt
10141 ctgacgctca gtggaacgaa aactcacgtt aagggtattt ggtcatgaga ttatcaaaaa
10201 ggatcttcac ctagatcctt ttaaattaaa aatgaagttt taaatcaatc taaagtatat
10261 atgagtaaac ttggtctgac agttaccaat gcttaatcag tgaggcacct atctcagcga
10321 tctgtctatt tcggtcatcc atagttgcct gactccccgt cgtgtagata actacgatac
10381 gggagggtct accatctggc cccagtgtcg caatgatacc gcgagaccca cgctcaccgg
10441 ctccagattt atcagcaata aaccagccag ccggaagggc cgagcgagc agtggtcctg
10501 caactttatc cgctccatc cagtctatta attgttgccg ggaagctaga gtaagtagtt
10561 cgccagttaa tagtttgcgc aacgttgttg ccattgtctc aggcacgtg gtgtcacgct
10621 cgtcggttgg tatggcttca ttcagctccg gttcccaacg atcaaggcga gttacatgat
10681 ccccatggt gtgcaaaaaa gcggttagct ccttcggtcc tccgatcgtt gtcagaagta
10741 agttggccgc agtggtatca ctcatgggtt tggcagcact gcataattct cttactgtca
10801 tgccatccgt aagatgcttt tctgtgactg gtgagtactc aaccaagtca ttctgagaat
10861 agtgatgcg gcgaccgagt tgctcttgcc cggcgctaat acgggataat accgcgccac
10921 atagcagaac tttaaaagtg ctcatcattg gaaaacgttc ttcggggcga aaactctcaa
10981 ggatcttacc gctgttgaga tccagttcga tgtaaccac tcgtgcaccc aactgatctt
11041 cagcatcttt tactttcacc agcgtttctg ggtgagcaaa aacaggaagg caaaatgccg
11101 caaaaaagg aataaggcg acacggaaat gttgaatact catactcttc ctttttcaat
11161 attattgaag catttatcag ggttattgtc tcatgagcgg atacatatat gaatgtattt
11221 agaaaaataa acaaataggg gttccgcgca catttccccg aaaagtgcga c

```

10

20

30

40

SEQ ID NO:43 (pTnMOD(Chicken OVep+OVg'+ENT+proins+syn polyA))

```

1 ctgacgcgcc ctgtagcggc gcattaagcg cggcggtgt ggtggttac cgcagcgtga
61 ccgctacact ttgccagcgc ctgagcggcg ttcctttcgc tttcttcctc tctttctcgc
121 ccacgttcgc cggcatcaga ttggctattg gccattgcat acgttgatc catatcataa
181 tatgtacatt tatattggct catgtccaac attaccgcca tgttgacatt gattattgac
241 tagttattaa tagtaataca ttacggggtc attagttcat agcccatata tggagttccg
301 cgttacataa cttacggtaa atggcccgcc tgggtgaccg cccaacgacc cccgcccatt
361 gacgtcaata atgacgtatg ttcccatagt aacgccaata gggactttcc attgacgtca

```

【表 1 - 3 8】

421	atgggtggag	tattttacggt	aaactgcccc	cttggcagta	catcaagtgt	atcatatgcc
481	aagtacgccc	cctattgacg	tcaatgacgg	taaatggccc	gcctggcatt	atgccagta
541	catgacctta	tgggactttc	ctacttgcca	gtacatctac	gtattagtca	tcgctattac
601	catggtgatg	cggttttggc	agtacatcaa	tgggcgtgga	tagcggtttg	actcacgggg
661	atttccaagt	ctccacccca	ttgacgtcaa	tgggagtttg	ttttggcacc	aaaatcaacg
721	ggactttcca	aaatgtcgta	acaactccgc	cccattgacg	caaatgggcg	gtaggcgtgt
781	acggtgggag	gtctatataa	gcagagctcg	tttagtgaac	cgtcagatcg	cctggagacg
841	ccatccacgc	tgttttgacc	tccatagaag	acaccgggac	cgatccagcc	tccgsggccc
901	ggaacgggtg	attggaacgc	ggattccccg	tgccaagagt	gacgtaagta	ccgcctatag
961	actctatagg	cacacccctt	tggctcttat	gcattgctata	ctgttttttg	cttggggcct
1021	atcacccccc	gcttccttat	gctatagggt	atgggtatagc	ttagcctata	ggtgtggggt
1081	attgaccatt	attgaccatt	ccccatttgg	tgacgatact	ttccattact	aatccataac
1141	atggctcttt	gccacaacta	tctctattgg	ctatatgcca	atactctgtc	cttcagagac
1201	tgacacggac	tctgtatttt	tacaggatgg	ggtcccattt	attatttaca	aattcacata
1261	tacaacaacg	ccgtcccccg	tgcccgcagt	ttttattaaa	catagcgtgg	gatctccacg
1321	cgaatctcgg	gtacgtgttc	cggacatggg	ctcttctccg	gtagcggcgg	agcttccaca
1381	tccgagccct	gggtcccatgc	ctccagcggc	tcattggtcgc	tcggcagctc	cttgctccta
1441	acagtggagg	ccagacttag	gcacagcaca	atgccaccac	ccaccagtgt	gccgcacaag
1501	gccgtggcgg	taggggtatgt	gtctgaaaat	gagcgtggag	attgggctcg	cacggctgac
1561	gcagatggaa	gacttaaggc	agcggcagaa	gaagatgcag	gcagctgagt	tgtgtatttc
1621	tgataagagt	cagaggtaac	tcccgttgcg	gtgctgttaa	cgggtggagg	cagtgtagtc
1681	tgagcagtac	tcgttgctgc	cgcgcgcgcc	accagacata	atagctgaca	gactaacaga
1741	ctgttccctt	ccatgggtct	ttcttgcagt	caccgtcggg	ccatgtgcga	actcgatatt
1801	ttacacgact	ctctttacca	attctgcccc	gaattacact	taaaacgact	caacagctta
1861	acgttggtct	gccacgcatt	acttgactgt	aaaactctca	ctcttaccga	acttgccgt
1921	aacctgccaa	ccaaagcgag	aacaaaacat	aacatcaaac	gaatcgaccg	attgtaggt
1981	aatcgtcacc	tccacaaaga	gcgactcgct	gtataccgtt	ggcatgctag	ctttatctgt
2041	tcgggcaata	cgatgcccat	tgtacttggt	gactgggtctg	atattcgtga	gcaaaaacga
2101	cttatgggtat	tgcgagcttc	agtcgcacta	cacggctcgt	ctgttactct	ttatgagaaa
2161	gcgttccccg	tttcagagca	atgttcaaag	aaagctcatg	accaatttct	agccgacctt
2221	gcgagcattc	taccgagtaa	caccacaccg	ctcattgtca	gtgatgctgg	ctttaaagt
2281	ccatgggtata	aatccgttga	gaagctgggt	tggtagctgg	taagtcgagt	aagaggaaaa
2341	gtacaatatg	cagacctaag	agcggaaaac	tggaaaacct	tcagcaactt	acatgatatt
2401	tcatctagtc	actcaaaagc	tttaggctat	aagaggctga	ctaaaagcaa	tccaatctca
2461	tgccaaattc	tattgtataa	atctcgtctt	aaaggccgaa	aaaatcagcg	ctcgacacgg
2521	actcattgtc	accacccgtc	acctaataac	tactcagcgt	cggcaaaagg	gccatgggtt
2581	ctagcaacta	acttacctgt	tgaaattcga	acacccaaac	aacttggtta	tatctattcg
2641	aagcgaatgc	agattgaaga	aaccttccga	gacttgaaaa	gtcctgccta	cggactaggc
2701	ctacgccata	gccgaacgag	cagctcagag	cgttttgata	tcattgctgt	aatcgccctg
2761	atgcttcaac	taacatgttg	gcttgccggc	gttcattgctc	agaaacaagg	ttgggacaa
2821	cacttccagg	ctaacacagt	cagaaatcga	aacgtactct	caacagttcg	cttaggcatt
2881	gaagttttgc	ggcattcttg	ctacacaata	acaagggaag	acttactcgt	ggctgcaacc
2941	ctactagctc	aaaatttatt	cacacatggg	tacgcttttg	ggaaattatg	aggggatcgc
3001	tctagagcga	tccgggatct	cgggaaaaag	gttgggtgac	aaagggtgct	tttatcatca
3061	ctttaaaaaa	aaaaaacaat	tactcagtgc	ctgttataag	cagcaattaa	ttatgattga
3121	tgctacatc	acaacaaaaa	ctgatttaac	aaatgggttg	tctgccttag	aaagtatat
3181	tgaacattat	cttgattata	ttattgataa	taataaaaaa	cttatcccta	tccaagaagt
3241	gatgcctatc	attggttgga	atgaacttga	aaaaaattag	ccttgaatac	attactggta
3301	aggtaaacgc	cattgtcagc	aaattgatcc	aagagaacca	acttaaaagt	ttcctgacgg
3361	aatgtttaatt	ctcgttgacc	ctgagcactg	atgaatcccc	taatgatttt	ggtaaaaaat
3421	attaagttaa	gggtggatata	catcttgtca	tatgatcccc	gtaatgtgag	ttagctcact
3481	cattaggcac	cccaggcttt	acactttatg	cttccggctc	gtatgtttgt	tggaaattgt
3541	agcggataac	aaattcacac	aggaaacagc	tatgaccatg	attacgcca	gcgcgcaatt
3601	aacctccact	aaagggaaca	aaagctggag	ctccaccgcg	gtggcggccg	ctctagaact
3661	agtggatccc	ccgggctgca	gaaaaatgcc	agggtggacta	tgaactcaca	tccaaaggag
3721	cttgacctga	tacctgattt	tcttcaaact	ggggaacaaa	cacaatccca	caaaaacagc
3781	cagagagaaa	ccatcactga	tggctacagc	accaagggtat	gcaatggcaa	tccattcgac
3841	attcatctgt	gacctgagca	aaatgattta	tctctccatg	aatgggtgct	cttttccctc
3901	atgaaaaggc	aattttccaca	ctcacaatat	gcaacaaaaga	caaacagaga	acaattaatg
3961	tgctccttcc	taattgtcaaa	attgtagtgg	caaagaggag	aacaaaaatc	caagttctga
4021	gtagggttta	gtgattggat	aagaggcttt	gacctgtgag	ctcacctgga	cttcatatcc
4081	ttttggataa	aaagtgtttt	tataactttc	aggctctccga	gtctttattc	atgagactgt
4141	tgggtttagg	acagaccac	aatgaaatgc	ctggcatagg	aaagggcagc	agagccttag
4201	ctgacctttt	cttgggacaa	gcattgtcaa	acaatgtgtg	acaaaactat	ttgtactgtc
4261	ttgacacagt	gtgctgggca	gggcaattcca	ttgccacctt	tcccaggtaa	ccttccaact
4321	gcaagaagat	tgttgcttac	tctctctaga	aagcttctgc	agactgacat	gcatttcata
4381	ggtagagata	acatttactg	ggaagcacat	ctatcatcat	aaaaagcagg	caagattttc
4441	agactttctt	agtggctgaa	atagaagcaa	aagacgtgat	taaaaacaaa	atgaaacaaa

10

20

30

40

【表 1 - 3 9】

```

4501 aaaaatcagt tgatacctgt ggtgtagaca tccagcaaaa aaatattatt tgcactacca
4561 tcttgtctta agtcctcaga cttggcaagg agaagttaga tttctacagt atatatgttt
4621 tcacaaaagg aaggagagaa acaaaagaaa atggcactga ctaaacttca gctagtggta
4681 taggaaaagta attctgctta acagagattg cagtgatctc tatgtatgtc ctgaagaatt
4741 atgttgtact tttttccccc atttttaaat caaacagtg c ttacagagg tcagaatggt
4801 ttctttactg ttgtcaatt ctattatttc aatacagaac aatagcttct ataactgaaa
4861 tatatttgct attgtatatt atgattgtcc ctggaacccat gaacactcct ccagctgaat
4921 ttcacaattc ctctgtcctc tgccaggcca ttaagttatt catggaagat ctttgaggaa
4981 cactgcaagt tcatatcata aacacatttg aaattgagta ttgttttgca ttgtatggag
5041 ctatgttttg ctgtatcctc agaaaaaag tttgttataa agcattcaca cccataaaaa
5101 gatagattta aatattccag ctataggaaa gaaagtgcgt ctgctcttca ctctagtctc
5161 agttgggctc ttccacatgca tgcttcttta tttctcctat tttgtcaaga aaataatagg
5221 tcacgtcttg ttctcactta tgtcctgcct agcatggctc agatgcacgt tgtagatata
5281 agaaggatca aatgaaacag acttctggtc tgttactaca accatagtaa taagcacact
5341 aactaataat tgctaatatt gttttccatc tctaagggtc ccacattttt ctgttttctt
5401 aaagatccca ttatctgggt gtaactgaag ctcaatggaa catgagcaat atttcccagt
5461 cttctctccc atccaacagt cctgatggat tagcagaaca ggcagaaaaac acattgttac
5521 ccagaattaa aaactaatat ttgctctcca ttcaatccaa aatggaccta ttgaaactaa
5581 aatctaacc aatccatta aatgatttct atggcgtaa aggtcaaaact tctgaaggga
5641 acctgtgggt ggggcacaat tcaggctata tattccccag ggctcagcca gtggatcaac
5701 atacagctag aaagctgtat tgcccttagc actcaagctc aaaagacaac tcagagttca
5761 ccatgggctc catcggcgca gcaagcatgg aattttgttt tgatgtattc aaggagctca
5821 aagtcaccca tgccaatgag aacatcttct actgccccat tgccatcatg tcagctctag
5881 ccatggtata cctgggtgca aaagacagca ccaggacaca gataaataag gttgttcgct
5941 ttgataaaact tccaggattc ggagacagta ttgaagctca gtgtggcaca tctgtaaacy
6001 ttcactcttc acttagagac atcctcaacc aaatcaccaa accaaatgat gtttattcgt
6061 tcagccttgc cagttagact tatgtgaag agagataccc aatcctgcca gaatacttgc
6121 agtgtgtgaa ggaactgtat agaggaggct tggaaacctat caactttcaa acagctgcag
6181 atcaagccag agagctcatc aattcctggg tagaaagtca gacaaatgga attatcagaa
6241 atgtccttca gccaaagctcc gtggattctc aaactgcaat ggttctgggt aatgccattg
6301 tcttcaaagg actgtgggag aaaacattta aggatgaaga cacacaagca atgcctttca
6361 gagtactga gcaagaaagc aaacctgtgc agatgatgta ccagattggt ttatttagag
6421 tggcatcaat ggttcttgag aaaatgaaga tcttgagct tccatttgcc agtgggacaa
6481 tgagcatggt ggtgctgttg cctgatgaag tctcaggcct tgagcagctt gagagtataa
6541 tcaactttga aaaactgact gaatggacca gttctaattg tatggaagag aggaagatca
6601 aagtgtactt acctcgcatg aagatggagg aaaaatacaa cctcacatct gtcttaattg
6661 ctatgggcat tactgacgtg tttagctctt cagccaatct gtctggcatc tcctcagcag
6721 agagcctgaa gatattctca gctgtccatg cagcagatgc agaaatcaat gaagcaggca
6781 gagagggtgt aggggtcagca gaggtcggag tggatgctgc aagcgtctct gaagaattta
6841 gggctgacca tccattcttc ttctgtatca agcacatcgc aaccaacgcc gttctcttct
6901 ttggcagatg tgtttctccg cggccagcag atgacgcacc agcagatgac gcaccagcag
6961 atgacgcacc agcagatgac gcaccagcag atgacgcacc agcagatgac gcaacaacat
7021 gtatcctgaa aggcctctgt ggcctgctcg gctgctgga tgacgatgac aaatttgtga
7081 accaacacct gtgcggctca cacctggtgg aagctctcta cctagtgtgc ggggaacgag
7141 gcttcttcta cacaccaag acccgccggg aggcagagga cctgcagggt gggcagggtg
7201 agctgggagg gggccctggt gcaggcagcc tgagccctt ggccctggag gggctccctg
7261 agaagcgtgg cattgtggaa caatgctgta ccagcatctg ctccctctac cagctggaga
7321 actactgcaa ctaggcgcc taaaggcgca attatcgcg cgctctaga ccaggcgctt
7381 ggatccagat cacttctggc taataaaaga tcagagctct agagatctgt gtgttggtt
7441 tttgtggatc tgctgtgctt tctagtgtcc agccatctgt tgtttgcccc tccccgtgc
7501 cttccttgac cctggaaggt gccactccca ctgtccttct ctaataaaat gaggaaattg
7561 catcgcatg tctgagtagg tgtcattcta tctgggggg tggggtggg cagcacagca
7621 agggggagga ttgggaagac aatagcaggc atgctgggga tgcggtggg tctatgggt
7681 cctctctctc tctctctctc tctctctctc tctctctctc tcggtacctc tctcgagggt
7741 gggcccggt cccaattcgc cctatagtga gtcgtattac gcgcgctcac tggcgtcgt
7801 tttacaacgt cgtgactggg aaaaccctgg cgttacccaa cttaatcgcc ttgcagcaca
7861 tcccccttcc gccagctggc gtaatagcga agaggccgc accgatcgcc cttcccaaca
7921 gttgcgagc ctgaatggcg aatggaattt gtaagcgtta atattttgtt aaaattcgcg
7981 ttaaaatttt gtttaaatcag ctcatTTTTT aaccaatagg ccgaaatcgg caaaaatccct
8041 tataaatcaa agaataagac cgagataggg ttgagtgttg ttccagtttg gaacaagagt
8101 ccactattaa agaacgtgga ctccaacgtc aaaggcgcaa aaaccgtcta tcaggcgcat
8161 ggccactac tccgggatca tatgacaaga tgtgtatcca ccttaactta atgattttta
8221 ccaaaatcat taggggattc atcagtgtc aggggtcaacg agaattaaca tccgctcagg
8281 aaagcttatg atgatgatgt gcttaaaaac ttactcaatg gctgggtatg catatcgcaa
8341 tacatgcgaa aaacctaaaa gagcttgccg ataaaaaagg ccaattttatt gctatttacc
8401 gcggcttttt attgagcttg aaagataaat aaaatagata ggtttttatt gaagctaaat
8461 cttctttatc gtaaaaaatg cctccttggg ttatcaagag ggtcattata tttcgcgga
8521 taacatcatt tggtagcgaa ataactaagc acttgtctcc tgtttactcc cctgagcttg

```

10

20

30

40

【表 1 - 4 0】

```

3581 aggggttaac atgaaggtca tcgatagcag gataataata cagtaaaacg ctaaaccaat
3641 aatccaaatc cagccatccc aaattggtag tgaatgatta taaataacag caaacagtaa
8701 tgggccaata acaccgggtg cattgggtaag gctcaccaat aatccctgta aagcaccttg
8761 ctgatgactc tttgtttgga tagacatcac tccctgtaat gcaggtaaag cgatcccacc
9821 accagccaat aaaattaaaa cagggaaaac taaccaacct tcagatataa acgctaaaaa
9881 ggcaaatgca ctactatctg caataaatcc gagcagtaact gccgtttttt cgcccattta
9941 gtggctatct ttcttgccac aaaggcttgg aatactgagt gtaaaagacc aagacccgta
9001 atgaaaagcc aaccatcatg ctattcatca tcacgatttc tgtaatagca ccacaccgtg
9061 ctggattggc tatcaatgcg ctgaaataat aatcaacaaa tggcatcggt aaataagtga
9121 tgtataccga tcagcttttg ttccctttag tgagggttaa ttgcgcgctt ggcgtaatca
9181 tggctcatagc tgtttcctgt gtgaaattgt tatccgctca caattccaca caacatacga
9241 gccggaagca taaagtgtaa agcctggggg gcctaattgag tgagctaaact cacattaatt
9301 gcgttgcgct cactgcccgc ttccagtcg ggaaacctgt cgtgccagct gcattaatga
9361 atcggccaac gcgcggggag aggcggtttg cgtattgggc gctcttcgcg ttccctcgctc
9421 actgactcgc tgcgctcggt cgctcgctg cggcgagcgg tatcagctca ctcaaaggcg
9481 gtaatacggg tatccacaga atcaggggat aacgcaggaa agaacatgtg agcaaaaggc
9541 cagcaaaaagg ccaggaaccg taaaaaggcc gcgttgctgg cgtttttcca taggctccgc
9601 cccctgacg agcatcaca aaatcgacgc tcaagtcaga ggtggcgaaa cccgacagga
9661 ctataaagat accaggcgtt tccccctgga agctccctcg tgcgctctcc tgttccgacc
9721 ctgcccgtta ccggatacct gtccgccttt ctcccttcgg gaagcgtggc gctttctcat
9781 agctcacgct gtaggtatct cagttcggtg taggtcgttc gctccaagct gggctgtgtg
9841 cacgaacccc ccgttcagcc cgaccgctgc gccttatccg gtaactatcg tcttgagtcc
9901 aacccggtaa gacacgactt atcgccactg gcagcagcca ctggtaacag gattagcaga
9961 gcgagggtat taggcgggtc tacagagttc ttgaagtggg ggcctaacta cggctacact
10021 agaaggacag tatttgggtat ctgctctctg ctgaagccag ttaccttcgg aaaaagagtt
10081 ggtagctctt gatccggcaa acaaaccacc gctggtagcg gtggtttttt tgtttgcaag
10141 cagcagatta cgcgcagaaa aaaaggatct caagaagatc ctttgatctt ttctacgggg
10201 tctgacgctc agtggaaacga aaactcacgt taagggattt tggctcatgag attatcaaaa
10261 aggatcttca cctagatcct tttaaattaa aaatgaagtt ttaaatcaat ctaaagtata
10321 tatgagtaaa cttgggtctga cagttaccaa tgcttaatca gtgaggcacc tatctcagcg
10381 atctgtctat ttcggtcatc catagtggcc tgactccccg tcgtgtagat aactacgata
10441 cgggagggct taccatctgg ccccgctgct gcaatgatac cgcgagaccc acgctcaccg
10501 gctccagatt tatcagcaat aaaccagcca gccggaaggg ccgagcgcag aagtggctct
10561 gcaactttat ccgcctccat ccagcttatt aattggttgc gggaaagctag agtaagtagt
10621 tcgccagtta atagtttgcg caacgttgtt gccattgcta caggcatcgt ggtgtcacgc
10681 tcgctggttg gtatggcttc attcagctcc ggttcccaac gatcaaggcg agttacatga
10741 tccccatgt tgtgcaaaaa agcggttagc tccttcggtc ctccgatcgt tgtcagaagt
10801 aagttggccg cagtgttatc actcatgggt atggcagcac tgcataattc tcttactgtc
10861 atgccatccg taagatgctt ttctgtgact ggtgagtact caaccaagtc attctgagaa
10921 tagtgtatgc ggcgaccgag ttgctcttgc ccggcgtaaa tacgggataa taccgcgcca
10981 catagcagaa ctttaaaagt gctcatcatt ggaaaacgtt cttcggggcg aaaactctca
11041 aggatcttac cgctgttgag atccagttcg atgtaacca ctcgtgcacc caactgatct
11101 tcagcatctt ttactttcac cagcgtttct ggggtgagcaa aaacaggaag gcaaaatgcc
11161 gcaaaaaagg gaataagggc gacacggaaa tgttgaatac tcatactctt cctttttcaa
11221 tattattgaa gcatttatca gggttattgt ctcatgagcg gatacatatt tgaatgtatt
11281 tagaaaaata aacaaatagg ggttccgcgc acatttcccc gaaaagtgcc ac

```

10

20

30

【配列表】

Appendix A

SEQ ID NO:1 (pTnMod)

5 CTGACGCGCC CTGTAGCGGC GCATTAAGCG CGGCGGGTGT GGTGGTTACG 50
 CGCAGCGTGA CCGCTACACT TGCCAGCGCC CTAGCGCCCG CTCCTTTTCGC 100
 TTTCTTCCTC TCCTTTCTCG CCACGTTTCG CGGCATCAGA TTGGCTATTG 150
 GCCATTGCAT ACGTTGTATC CATATCATAA TATGTACATT TATATTGGCT 200
 CATGTCCAAC ATTACCGCCA TGTTGACATT GATTATTGAC TAGTTATTAA 250
 10 TAGTAATCAA TTACGGGGTC ATTAGTTCAT AGCCCATATA TGGAGTTCCG 300
 CGTTACATAA CTTACGGTAA ATGGCCCGCC TGGCTGACCG CCCAACGACC 350
 CCGGCCCATT GACGTCAATA ATGACGTATG TTCCCATAGT AACGCCAATA 400
 GGGACTTTCC ATTGACGTCA ATGGGTGGAG TATTTACGGT AAAGTCCCA 450
 CTTGGCAGTA CATCAAGTGT ATCATATGCC AAGTACGCC CCTATTGACG 500
 15 TCAATGACGG TAAATGGCCC GCCTGGCATT ATGCCCAGTA CATGACCTTA 550
 TGGGACTTTC CTAATTGGCA GTACATCTAC GTATTAGTCA TCGCTATTAC 600
 CATGGTGATG CGGTTTTTGGC AGTACATCAA TGGGCGTGGA TAGCGGTTTG 650
 ACTCACGGGG ATTTCCAAGT CTCCACCCCA TTGACGTCAA TGGGAGTTTG 700
 TTTTGGCACC AAAATCAACG GGACTTTCCA AAATGTCGTA ACAAACCGC 750
 20 CCCATTGACG CAAATGGGCG GTAGGCGTGT ACGGTGGGAG GTCTATATAA 800
 GCAGAGCTCG TTTAGTGAAC CGTCAGATCG CCTGGAGACG CCATCCACGC 850
 TGTTTTGACC TCCATAGAAG ACACCGGGAC CGATCCAGCC TCCGCGGCCG 900
 GGAACGGTGC ATTGGAACGC GGATTCCCCG TGCCAAGAGT GACGTAAGTA 950
 CCGCTATAG ACTCTATAGG CACACCCCTT TGGCTCTTAT GCATGCTATA 1000
 25 CTGTTTTTGG CTTGGGGCCT ATACACCCCT GCTTCCTTAT GCTATAGGTG 1050
 ATGGTATAGC TTAGCCTATA GGTGTGGGTT ATTGACCATT ATTGACCACT 1100
 CCCCTATTGG TGACGATACT TTCCATTACT AATCCATAAC ATGGCTCTTT 1150
 GCCACAACCTA TCTCTATTGG CTATATGCCA ATACTCTGTC CTTGAGAGAC 1200
 TGACACGGAC TCTGTATTTT TACAGGATGG GGTCCCATTT ATTATTTTACA 1250
 30 AATTACACATA TACAACAACG CCGTCCCCCG TGCCCCGAGT TTTTATTAAA 1300
 CATAGCGTGG GATCTCCACG CGAATCTCGG GTACGTGTTT CGGACATGGG 1350
 CTCTTCTCCG GTAGCGGCGG AGCTTCCACA TCCGAGCCCT GGTCCCATGC 1400
 CTCAGCGCGC TCATGGTTCG TCAGCAGCTC CTTGCTCCTA ACAGTGGAGG 1450
 CCAGACTTAG GCACAGCACA ATGCCACCA CCACAGTGT GCCGCACAAG 1500
 35 GCCGTGGCGG TAGGGTATGT GTCTGAAAAT GAGCGTGGAG ATTGGGCTCG 1550
 CACGGCTGAC GCAGATGGAA GACTTAAGGC AGCGGCAGAA GAAGATGCAG 1600
 GCAGCTGAGT TGTGTATTTC TGATAAGAGT CAGAGGTAAC TCCCGTTGCG 1650
 GTGCTGTTAA CCGTGGAGGG CAGTGTAGTC TGAGCAGTAC TCGTTGCTGC 1700
 CGCGCGCGCC ACCAGACATA ATAGCTGACA GACTAACAGA CTGTTCTCTT 1750
 40 CCATGGGTCT TTTCTGCAGT CACCGTCGGA CCATGTGTGA ACTTGATATT 1800
 TTACATGATT CTCTTTACCA ATTCTGCCCC GAATTACACT TAAACGACT 1850
 CAACAGCTTA ACGTTGGCTT GCCACGCATT ACTTGACTGT AAAACTCTCA 1900
 CTCTTACCGA ACTTGGCCGT AACCTGCCAA CCAAAGCGAG AACAAAACAT 1950
 AACATCAAAC GAATCGACCG ATTGTTAGGT AATCGTCACC TCCACAAAGA 2000
 45 GCGACTCGCT GTATACCGTT GGCATGCTAG CTTTATCTGT TCGGGAATAC 2050
 GATGCCCATT GACTTGTGTT ACTGGTCTGA TATTGCTGAG CAAAAACGAC 2100
 TTATGGTATT GCGAGCTTCA GTCGCACTAC ACGGTCGTTT TGTACTCTT 2150
 TATGAGAAAG CGTTCCTGCT TTCAGAGCAA TGTTCAAAGA AAGCTCATGA 2200
 CCAATTTCTA GCGACCTTG CGAGCATCTT ACCGAGTAAC ACCACACCGC 2250
 50 TCATTGTCTAG TGATGCTGGC TTTAAAGTGC CATGGTATAA ATCCGTTGAG 2300
 AAGCTGGGTT GGTACTGGTT AAGTCGAGTA AGAGGAAAAG TACAATATGC 2350
 AGACCTAGGA GCGGAAAAC GGAACCTAT CAGCAACTTA CATGATATGT 2400
 CATCTAGTCA CTCAAAGACT TTAGGCTATA AGAGGCTGAC TAAAGCAAT 2450
 CCAATCTCAT GCCAAATCT ATTGTATAAA TCTCGCTCTA AAGGCCGAAA 2500
 55 AAATCAGCGC TCGACACGGA CTCATTGTCA CCACCGTCA CCTAAAATCT 2550
 ACTCAGCGTC GGCAAAGGAG CCATGGGTTT TAGCAACTAA CTTACCTGTT 2600
 GAAATTCGAA CACCCAAACA ACTTGTTAAT ATCTATTGCA AGCGAATGCA 2650
 GATTGAAGAA ACCTTCCGAG ACTTGAAAAG TCCTGCCTAC GGACTAGGCC 2700
 TACGCCATAG CCGAACGAGC AGCTCAGAGC GTTTTGATAT CATGCTGCTA 2750
 60 ATCGCCCTGA TGCTTCAACT AACATGTTGG CTTGCGGGCG TTCATGCTCA 2800
 GAAACAAGGT TGGGACAAGC ACTTCCAGGC TAACACAGTC AGAAATCGAA 2850

10

20

30

ACGTACTCTC AACAGTTCGC TTAGGCATGG AAGTTTTCGC GCATTCTGGC 2900
 TACACAATAA CAAGGGAAGA CTTACTCGTG GCTGCAACCC TACTAGCTCA 2950
 AAATTTATTC ACACATGGTT ACCTTTTGGG GAAATTATGA TAATGATCCA 3000
 GATCACTTCT GGCTAATAAA AGATCAGAGC TCTAGAGATC TGTGTGTTGG 3050
 5 TTTTTTGTGG ATCTGCTGTG CCTTCTAGTT GCCAGCCATC TGTGTGTTGC 3100
 CCCTCCCCCG TGCCTTCCTT GACCCTGGAA GGTGCCACTC CCACTGTCTT 3150
 TTCCTAATAA AATGAGGAAA TTGCATCGCA TTGTCTGAGT AGGTGTCATT 3200
 CTATTCTGGG GGGTGGGGTG GGCAGCACA GCAAGGGGGA GGATTGGGAA 3250
 GACAATAGCA GGCATGCTGG GGATGCGGTG GGCTCTATGG GTACCTCTCT 3300
 10 CTCTCTCTCT CTCTCTCTCT CTCTCTCTCT CTCTCGGTAC CTCTCTCTCT 3350
 CTCTCTCTCT CTCTCTCTCT CTCTCTCTCT CGGTACCAGG TGCTGAAGAA 3400
 TTGACCCGGT GACCAAAGGT GCCTTTTATC ATCACTTTAA AAATAAAAAA 3450
 CAATTACTCA GTGCCTGTTA TAAGCAGCAA TTAATTATGA TTGATGCCTA 3500
 CATCACAACA AAAACTGATT TAACAAATGG TTGGTCTGCC TTGAAAGTA 3550
 15 TATTGAACA TATCTTGAT TATATTATTG ATAATAATAA AAACCTTATC 3600
 CCTATCCAAG AAGTGATGCC TATCATTGGT TGGAAATGAAC TTGAAAAAAA 3650
 TTAGCCTTGA ATACATTACT GGTAAAGTAA ACGCCATTGT CAGCAAAATG 3700
 ATCCAAGAGA ACCAACTTAA AGCTTTCCTG ACGGAATGTT AATTCTCGTT 3750
 GACCCTGAGC ACTGATGAAT CCCCTAATGA TTTTGGTAAA AATCATTAAAG 3800
 20 TTAAGGTGGA TACACATCTT GTCATATGAT CCCGTAATG TGAGTTAGCT 3850
 CACTCATTAG GCACCCAGG CTTTACACTT TATGCTTCCG GTCGTATGT 3900
 TGTGTGGAAT TGTGAGCGGA TAACAATTTC ACACAGGAAA CAGCTATGAC 3950
 CATGATTACG CCAAGCGCGC AATTAACCTT CACTAAAGGG AACAAAAGCT 4000
 GGAGCTCCAC CGCGGTGGCG GCCGCTCTAG AACTAGTGGG TCCCCGGGC 4050
 25 TGCAGGAATC CGATATCAAG CTTATCGATA CCGCTGACCT CGAGGGGGGG 4100
 CCCGGTACCC AATTCGCCCT ATAGTGAGTC GTATTACGCG CGCTCACTGG 4150
 CCGTCGTTTT ACAACGTCGT GACTGGGAAA ACCCTGGCGT TACCCAATT 4200
 AATCGCCTTG CAGCACATCC CCCTTTCGCC AGCTGGCGTA ATAGCGAAGA 4250
 GGCCCGCACG GATCGCCCTT CCCAACAGTT GCGCAGCCTG AATGGCGAAT 4300
 30 GGAAATTGTA AGCGTTAATA TTTTGTAAA ATTCGCGTTA AATTTTTGTT 4350
 AAATCAGCTC ATTTTAAAC CAATAGCCCG AAATCGGCAA AATCCCTTAT 4400
 AAATCAAAAG AATAGACCGA GATAGGGTTG AGTGTGTTC CAGTTTGGAA 4450
 CAAGAGTCCA CTATTAAAGA ACGTGGACTC CAACGTCAA GGGCGAAAAA 4500
 CCGTCTATCA GGGCGATGGC CCACTACTCC GGGATCATAT GACAAGATGT 4550
 35 GTATCCACCT TAACTTAATG ATTTTACCA AAATCATTAG GGGATTCATC 4600
 AGTGCTCAGG GTCAACGAGA ATTAACATTG CGTCAGGAAA GCTTATGATG 4650
 ATGATGTGCT TAAAACTTA CTCAATGGCT GGTTATGCAT ATCGCAATAC 4700
 ATGCGAAAAA CCTAAAGAG CTGCGCGATA AAAAAGGCCA ATTTATTGCT 4750
 ATTTACCGCG GCTTTTTATT GAGCTTGAAA GATAAATAAA ATAGATAGGT 4800
 40 TTTATTTGAA GCTAAATCTT CTTTATCGTA AAAAATGCC TCTTGGGTTA 4850
 TCAAGAGGGT CATTATATTT CGCGGAATAA CATCATTTGG TGACGAATA 4900
 ACTAAGCACT TGTCTCCTGT TTAATCCCTT GAGCTTGAGG GGTAAACATG 4950
 AAGGTCATCG ATAGCAGGAT AATAATACAG TAAAACGCTA AACCAATAAT 5000
 CCAAATCCAG CCATCCCAA TTGGTAGTGA ATGATTATAA ATAAACAGCA 5050
 45 ACAGTAATGG GCCAATAACA CCGGTTGCAT TGGTAAGGCT CACCAATAAT 5100
 CCCTGTAAAG CACCTTGCTG ATGACTCTTT GTTTGGATAG ACATCACTCC 5150
 CTGTAATGCA GGTAAAGCGA TCCCACCACC AGCCAATAAA ATTAACACAG 5200
 GGAAAACTAA CCAACCTTCA GATATAAACG CTAAAAAGGC AAATGCACTA 5250
 CTATCTGCAA TAAATCCGAG CAGTACTGCC GTTTTTTCGC CCATTTAGTG 5300
 50 GCTATCTTTC CTGCCACAAA GGCTTGGAA ACTGAGTGTA AAAGACCAAG 5350
 ACCCGTAATG AAAAGCCAAC CATCATGCTA TTCATCATCA CGATTTCTGT 5400
 AATAGCACCA CACCGTGCTG GATTGGCTAT CAATGCGCTG AAATAATAAT 5450
 CAACAAATGG CATCGTTAAA TAAGTGATGT ATACCGATCA GCTTTTGTTC 5500
 CCTTTAGTGA GGGTTAATTG CGCGCTTGGC GTAATCATGG TCATAGCTGT 5550
 55 TTCTGTGTG AAATTGTTAT CCGCTCACA TTCCACACAA CATACGAGCC 5600
 GGAAGCATAA AGTGTAAAGC CTGGGGTGCC TAATGAGTGA GCTAACTCAC 5650
 ATTAATTGCG TTGCGCTCAC TGCCCGCTTT CCAGTCGGGA AACCTGTCGT 5700
 GCCAGCTGCA TTAATGAATC GGCCAACGCG CGGGGAGAGG CGGTTTTCGT 5750
 ATTGGGCGCT CTTCCGCTTC CTCGCTCACT GACTCGCTGC GCTCGGTCGT 5800
 60 TCGGCTGCGG CGAGCGGTAT CAGCTCACTC AAAGGCGGTA ATACGGTTAT 5850
 CCACAGAAAT AGGGGATAAC GCAGGAAAGA ACATGTGAGC AAAAGGCCAG 5900

10

20

30

CAAAAGGCCA GGAACCGTAA AAAGGCCGCG TTGCTGGCGT TTTTCCATAG 5950
 GGTCCGCCCC CCTGACGAGC ATCACA AAAA TCGACGCTCA AGTCAGAGGT 6000
 GGCGAAACCC GACAGGACTA TAAAGATACC AGGCGTTTCC CCCTGGAAGC 6050
 TCCCTCGTGC GCTCTCCTGT TCCGACCCCTG CCGCTTACCG GATACCTGTC 6100
 5 CGCCTTTCTC CCTTCGGGAA GCGTGGCGCT TTCTCATAGC TCACGCTGTA 6150
 GGTATCTCAG TTCGGTGTAG GTCGTTGCTT CCAAGCTGGG CTGTGTGCAC 6200
 GAACCCCCCG TTCAGCCCGA CCGCTGCGCC TTATCCGGTA ACTATCGTCT 6250
 TGAGTCCAAAC CCGGTAAGAC ACGACTTATC GCCACTGGCA GCAGCCACTG 6300
 GTAACAGGAT TAGCAGAGCG AGGTATGTAG GCGGTGCTAC AGAGTCTTGT 6350
 10 AAGTGGTGGC CTAACCTACG CTACACTAGA AGGACAGTAT TTGGTATCTG 6400
 CGCTCTGCTG AAGCCAGTTA CCTTCGGAAA AAGAGTTGGT AGCTCTTGAT 6450
 CCGGCAACAA AACCAACCGT GGTAGCGGTG GTTTTTTTGT TTGCAAGCAG 6500
 CAGATTACGC GCAGAAAAAA AGGATCTCAA GAAGATCCTT TGATCTTTTC 6550
 TACGGGGTCT GACGCTCAGT GGAACGAAAA CTCACGTAA GGGATTTTGG 6600
 15 TCATGAGATT ATCAAAAAGG ATCTTCACCT AGATCCTTTT AAATTA AAAA 6650
 TGAAGTTTAA AATCAATCTA AAGTATATAT GAGTAAACTT GGTCTGACAG 6700
 TTACCAATGC TTAATCAGTG AGGCACCTAT CTCAGCGATC TGTCTATTTC 6750
 GTTTCATCCAT AGTTGCGTGA CTCCTCGTGC TGTAGATAAC TACGATACGG 6800
 GAGGGCTTAC CATCTGGCCC CAGTGTGCTG ATGATACCGC GAGACCCACG 6850
 20 CTCACCGGCT CCAGATTAT CAGCAATAAA CCAGCCAGCC GGAAGGGCCG 6900
 AGCGCAGAAG TGGTCCTGCA ACTTTATCCG CCTCCATCCA GTCTATTAA 6950
 TGTTCGCCGG AAGCTAGAGT AAGTAGTTCC CCAGTTAATA GTTTCGCGAA 7000
 CGTTGTTGCC ATTGCTACAG GCATCGTGGT GTCACGCTCG TCGTTTGGTA 7050
 TGGCTTCATT CAGCTCCGGT TCCCACGAT CAAGGCGAGT TACATGATCC 7100
 25 CCCATGTTGT SCAAAAAGC GGTAGCTCC TTGCGTCTC CGATCGTTGT 7150
 CAGAACTAAG TTGGCCGAGC TGTTATCACT CATGGTTATG GCAGCACTGC 7200
 ATAATTTCTCT TACTGTCTAT CCATCCGTAA GATGCTTTTC TGTGACTGGT 7250
 GAGTACTCAA CCAAGTCATT CTGAGAATAG TGTATGCGGC GACCGAGTTG 7300
 CTCTTGCCCC GCGTCAATAC GGGATAAATAC CGCGCCACAT AGCAGAACTT 7350
 30 TAAAAGTGCT CATCATTTGA AAACGTTCTT CGGGGCGAAA ACTCTCAAGG 7400
 ATCTTACCGC TGTGTGAGAT CAGTTCGATG TAACCCACTC GTGCACCCAA 7450
 CTGATCTTCA GCATCTTTTA CTTTCACCAG CGTTTCTGGG TGAGCAAAAA 7500
 CAGGAAGGCA AAATGCCGCA AAAAAAGGAA TAAGGGCGAC ACGGAAATGT 7550
 TGAATACTCA TACTCTTCTT TTTTCAATAT TATTGAAGCA TTTATCAGGG 7600
 35 TTATTGTCTC ATGAGCGGAT ACATATTGTA ATGTATTAG AAAAATAAAC 7650
 AAATAGGGGT TCCGCGCACA TTTCCCGGAA AAGTGCCAC 7689

SEQ ID NO:2 (PTnMod (CMV/Red))
 40 CTGACGCGCC CTGTAGCGGC GCATTAAGCG CGGCGGGTGT GGTGGTTACG 50
 CGCAGCGTGA CCGCTACACT TGCCAGCGCC CTAGCGCCCG CTCCTTTCCG 100
 TTTCTTCCCT TCCTTTCTCG CCACGTTTCG CGGCATCAGA TTGGCTATTG 150
 GCCATTGCAT ACGTTGTATC CATATCATAA TATGTACATT TATATTGGCT 200
 45 CATGTCCAAC ATTACCGCCA TGTGACATT GATTATTGAC TAGTTATTAA 250
 TAGTAATCAA TTACGGGGTC ATTAGTTCAT AGCCCATATA TGGAGTTCCG 300
 CGTTACATAA CTTACGGTAA ATGGCCCGCC TGGCTGACCG CCCAACGACC 350
 CCCGCCCATT GACGTCAATA ATGACGTATG TTCCCATAGT AACGCCAATA 400
 GGGACTTTCC ATTGACGTCA ATGGGTGGAG TATTACGGT AAAGTGCCCA 450
 50 CTTGGCAGTA CATCAAGTGT ATCATATGCC AAGTACGCCC CCTATTGACG 500
 TCAATGACGG TAAATGGCCC GCCTGGCATT ATGCCAGTA CATGACCTTA 550
 TGGGACTTTC CTACTTGGCA GTACATCTAC GTATTAGTCA TCGCTATTAC 600
 CATGGTGATG CCGTTTTTGGC AGTACATCAA TGGGCGTGGA TAGCGGTTTG 650
 ACTCACGGGG ATTTCCAAGT CTCCACCCCA TTGACGTCAA TGGGAGTTTG 700
 55 TTTTGGCACC AAAATCAACG GGAATTTCCA AAATGTCGTA ACAACTCCGC 750
 CCCATTGACG CAAATGGGCG GTAGGCGTGT ACGGTGGGAG GTCTATATAA 800
 GCAGAGCTCG TTTAGTGAAC CGTCAGATCG CCTGGAGACG CCATCCACGC 850
 TGTTTTGACC TCCATAGAAG ACACCGGGAC CGATCCAGCC TCCGCGGCCG 900
 GGAACGGTGC ATTGGAACGC GGATTCCCGG TGCCAAGAGT GACGTAAGTA 950
 60 CCGCCTATAG ACTCTATAGG CACACCCCTT TGGCTCTTAT GCATGCTATA 1000
 CTGTTTTTGG CTTGGGGCCT ATACACCCCC GCTTCCTTAT GCTATAGGTG 1050

10

20

30

ATGGTATAGC TTAGCCTATA GGTGTGGGTT ATTGACCATT ATTGACCACT 1100
 CCCCTATTGG TGACGATACT TTCCATTACT AATCCATAAC ATGGCTCTTT 1150
 GCCACAACATA TCTCTATTGG CTATATGCCA ATACTCTGTC CTTTCAGAGAC 1200
 TGACACGGAC TCTGTATTTT TACAGGATGG GGTCCCATTT ATTATTTACA 1250
 5 AATTACACATA TACAACAACG CCGTCCCCCG TGCCCCGAGT TTTTATTAAA 1300
 CATAGCGTGG GATCTCCACG CGAATCTCGG GTACGTGTC CGGACATGGG 1350
 CTCTTCTCCG GTAGCGGCGG AGCTTCCACA TCCGAGCCCT GGTCCCATGC 1400
 TCCAGCGGC TCATGGTCGC TCGGCAGCTC CTGTCTCCTA ACAGTGGAGG 1450
 CCAGACTTAG GCACAGCACA ATGCCACCA CCACCAGTGT GCCGCACAAG 1500
 10 GCCGTGGCGG TAGGGTATGT GTCTGAAAAT GAGCGTGGAG ATTGGGCTCG 1550
 CACGGCTGAC GCAGATGGAA GACTTAAGGC AGCGGCAGAA GAAGATGCAG 1600
 GCAGCTGAGT TGTGTATTTC TGATAAGAGT CAGAGGTAAC TCCCGTTGCG 1650
 GTGCTGTAA CCGTGGAGGG CAGTGTAGTC TGAGCAGTAC TCGTGTCTGC 1700
 CGCGCGCGCC ACCAGACATA ATAGCTGACA GACTAACAGA CTGTTCTTT 1750
 15 CCATGGGTCT TTTCTGCAGT CACCGTCGGA CCATGTGTGA ACTTGATAT 1800
 TTACATGATT CTCTTTACCA ATTCTGCCCC GAATTACACT TAAAACGACT 1850
 CAACAGCTTA ACCTTGGCTT GCCACGCATT ACTTGACTGT AAAACTCTCA 1900
 CTCTTACCGA ACTTGGCCGT AACCTGCCAA CCAAAGCGAG AACAAAACAT 1950
 AACATCAAAC GAATCGACCG ATTGTTAGGT AATCGTCACC TCCACAAAGA 2000
 20 GCGACTCGCT GTATACCGTT GGCATGCTAG CTTTATCTGT TCGGGAATAC 2050
 GATGCCCATTT GTACTTGTG ACTGGTCTGA TATTCGTGAG CAAAAACGAC 2100
 TTATGGTATT GCGAGCTTCA GTCGCACTAC ACGGTCTGTT TGTACTCTT 2150
 TATGAGAAAG CGTTCGCGCT TTCAGAGCAA TGTCAAAGA AAGCTCATGA 2200
 CCAATTTCTA GCCGACCTTG CGAGCATTCT ACCGAGTAAC ACCACACCGC 2250
 25 TCATTGTGAC TGATGCTGGC TTTAAAGTGC CATGGTATAA ATCCGTTGAG 2300
 AAGCTGGGTT GTACTGGTT AAGTCGAGTA AGAGGAAAAG TACAATATGC 2350
 AGACCTAGGA GCGGAAAACCT GGAAACCTAT CAGCAACTTA CATGATATGT 2400
 CATCTAGTCA CTCAAAGACT TTAGGCTATA AGAGGCTGAC TAAAAGCAAT 2450
 CCAATCTCAT GCCAAATTCT ATTGTATAAA TCTCGCTCTA AAGGCCGAAA 2500
 30 AAATCAGCGC TCGACACGGA CTCATTGTCA CCACCCGTCA CCTAAAATCT 2550
 ACTCAGCGTC GGCAAAGGAG CCATGGGTTT TAGCAACTAA CTTACTCTGT 2600
 GAAATTCGAA CACCCAAACA ACTTGTAAAT ATCTATTGCA AGCGAATGCA 2650
 GATTGAAGAA ACCCTCCGAG ACTTGAAAAG TCCTGCCTAC GGACTAGGCC 2700
 TACGCCATAG CCGAACGAGC AGCTCAGAGC GTTTTGATAT CATGCTGCTA 2750
 35 ATCGCCCTGA TGCTTCAACT AACATGTTGG CTGCGGGCG TTCATGCTCA 2800
 GAAACAGAGT TGGGACAAGC ACTTCCAGGC TAACACAGTC AGAAATCGAA 2850
 ACGTACTCTC AACAGTTCGC TTAGGCATGG AAGTTTTGCG GCATTCTGGC 2900
 TACACAATAA CAAGGGAAGA CTTACTCGTG GCTGCAACCC TACTAGCTCA 2950
 AAATTTATTC ACACATGGTT ACGCTTTGGG GAAATTATGA TAATGATCCA 3000
 40 GATCACTTCT GGCTAATAAA AGATCAGAGC TCTAGAGATC TGTGTGTTGG 3050
 TTTTTGTGG ATCTGCTGTG CCTTCTAGTT GCCAGCCATC TGTGTTTGC 3100
 CCTCCCCCG TGCTTCTCTT GACCTTGAA GGTGCCACTC CCACTGTCTT 3150
 TTCTTAATAA AATGAGGAAA TTGCATCGCA TTGTCTGAGT AGGTGTCATT 3200
 CTATTCTGGG GGGTGGGGTG GGGCAGCACA GCAAGGGGGA GGATTGGGAA 3250
 45 GACAATAGCA GGCATGCTGG GGATGCGGTG GGCTCTATGG GTACCTCTCT 3300
 CTCTCTCTCT CTCTCTCTCT CTCTCTCTCT CTCTCGGTAC CTCTCTCTCT 3350
 CTCTCTCTCT CTCTCTCTCT CTCTCTCTCT CGGTACCAGG TGCTGAAGAA 3400
 TTGACCCGGT GACCAAAGGT GCCTTTTATC ATCACTTTAA AAATAAAAAA 3450
 CAATTACTCA GTGCTGTGTA TAAGCAGCAA TTAATTATGA TTGATGCCTA 3500
 50 CATCACAACA AAAACTGATT TAACAAATGG TTGGTCTGCC TTAGAAAGTA 3550
 TATTTGAACA TTATCTTGAT TATATTATTG ATAATAATAA AAACCTTATC 3600
 CCTATCCAAG AAGTGATGCC TATCATTTGGT TGAATGAAC TTGAAAAAAA 3650
 TTAGCCTTGA ATACATTACT GGTAAGGTAA ACGCCATTGT CAGCAAATTG 3700
 ATCCAAAGAGA ACCAACTTAA AGCTTTCCTG ACGGAATGTT AATTCTCGTT 3750
 55 GACCCGTGAGC ACTGATGAAT CCCCTAATGA TTTTGGTAAA AATCATTAAAG 3800
 TTAAGGTGGA TACACATCTT GTCATATGAT CCCGGTAATG TGAGTTAGCT 3850
 CACTCATTAG GCACCCAGG CTTTACACTT TATGCTTCCG GCTCGTATGT 3900
 TGTGTGGAAT TGTGACGCGA TAACAATTTT ACACAGGAAA CAGCTATGAC 3950
 CATGATTACG CCAAGCGCGC AATTAACCCT CACTAAAGGG AACAAAAGCT 4000
 60 GGAGCTCCAC CGCGGTGGCG GCCGCTCTAG AACTAGTGGG TCCCCGGGC 4050
 ATCAGATTGG CTATTGGCCA TTGCATACGT TGTATCCATA TCATAATATG 4100

10

20

30

TACATTTATA TTGGCTCATG TCCAACATTA CCGCCATGTT GACATTGATT 4150
 ATTGACTAGT TATTAATAGT AATCAATTAC GGGGTCAATTA GTTCATAGCC 4200
 CATATATGGA GTTCCGCGTT ACATAACTTA CGGTAATGG CCCGCCCTGGC 4250
 TGACCGCCCA ACGACCCCGG CCCATTGACG TCAATAATGA CGTATGTTCC 4300
 5 CATAGTAACG CCAATAGGGA CTTTCCATTG ACGTCAATGG GTGGAGTATT 4350
 TACGGTAAAC TGCCCACTTG GCAGTACATC AAGTGTATCA TATGCCAAGT 4400
 ACGCCCCCTA TTGACGTCAA TGACGTAATA TGGCCCGCCT GGCATTATGC 4450
 CCAGTACATG ACCTTATGGG ACTTTCCTAC TTGGCAGTAC ATCTACGTAT 4500
 TAGTCATCGC TATTACCATG GTGATGCGGT TTTGGCAGTA CATCAATGGG 4550
 10 CGTGGATAGC GGTTTGACTC ACGGGGATTT CCAAGTCTCC ACCCCATTGA 4600
 CGTCAATGGG AGTTTGT TTTT GGCAACAAA TCAACGGGAC TTTCCAAAAT 4650
 GTCGTAACAA CTCGCCCCCA TTGACGCAAA TGGGCGGTAG GCGGTACGG 4700
 TGGGAGGTCT ATATAAGCAG AGCTCGTTTA GTGAACCGTC AGATCGCCTG 4750
 GAGACGCCAT CCACGCTGTT TTGACCTCCA TAGAAGACAC CGGGACCGAT 4800
 15 CCTTATGCTA TAGGTGATGG CGGTCGATTG GAACGCGGAT TCCCCGTGCC 4850
 AAGAGTGACG TAAGTACCGC CTATAGACTC TATAGGCACA CCCCTTTGGC 4900
 TCTTATGCAT GCTATACTGT TTTTGGCTTG GGGCCTATAC ACCCCCGCTT 4950
 CCTTATGCTA TAGGTGATGG TATAGCTTAG CCTATAGGTG TGGGTATTG 5000
 ACCATTATTG ACCACTCCCC TATTGGTGAC GATACTTTCC ATTACTAATC 5050
 20 CATAACATGG CTCTTTGCCA CAACTATCTC TATTGGCTAT ATGCCAATAC 5100
 TCTGTCTCTC AGAGACTGAC ACGGACTCTG TATTTTACA GGATGGGGTC 5150
 CCATTATTAT TTTACAAATT CACATATACA ACAACGCCGT CCCCCGTGCC 5200
 CGCAGTTTTT ATTAACATA GCGTGGGATC TCCACGCGAA TCTCGGGTAC 5250
 GTGTTCCGGA CATGGGCTCT TCTCCGGTAG CGGCGGAGCT TCCACATCCG 5300
 25 AGCCCTGGTG CCATGCTTCC AGCGGCTCAT GGTGCTCGG CAGCTCCTTG 5350
 CTCCTAACAG TGGAGGCCAG ACTTAGGCAC AGCACAATGC CCACCACCAC 5400
 CAGTGTGCCG CACAAGGCCG TGGCGGTAGG GTATGTGTCT GAAAATGAGC 5450
 GTGGAGATTG GGCCTGCACG GCTGACGCAG ATGGAAGACT TAAGGCAGCG 5500
 GCAGAAAGAA ATGCAGGCAG CTGAGTTGTT GTATTCTGAT AAGAGTCAGA 5550
 30 GGTAACCTCC GTTGGCGTGC TGTAAACGGT GGAGGGCAGT GTAGTCTGAG 5600
 CAGTACTCGT TGCTGCCGCG CGCGCCACCA GACATAATAG CTGACAGACT 5650
 AACAGACTGT TCCTTTCCAT GGGTCTTTTC TGCAGTCACC GTCTCGCGAC 5700
 AGGGATCCAC CGGTGCGCAC CATGGTGCGC TCCTCCAAGA ACCTCATCAA 5750
 GGAGTTCATG CGCTTCAAGG TGCAGATGGA GGGCACCCTG AACGGCCACG 5800
 35 AGTTCGAGAT CGAGGGCGAG GGCAGGGGCC GCCCCTACGA GGGCCACAAC 5850
 ACCGTGAAGC TGAAGGTGAC CAAGGGCGGC CCCTGCGCCT TCGCCTGGGA 5900
 CATCCTGTCC CCCCAGTTCC AGTACGGCTC CAAGGTGTAC GTGAAGCACC 5950
 CCGCCGACAT CCCCAGTAC AAGAAGCTGT CCTTCCCGA GGGCTTCAAG 6000
 TGGGAGCGCG TGATGAACCT CGAGGACGGC GCGGTGGTGA CCGTGACCCA 6050
 40 CGACTCCTCC CTGCAGGACG GCTGCTTCAT CTACAAGGTG AAGTTCATCG 6100
 GCGTGAACCT CCCCTCCGAC GGCCCGGTAA TGCAGAAGAA GACCATGGGC 6150
 TGGGAGGCCT CCACCGAGCG CCTGTACCCC CGCGACGGCG TGCTGAAGGG 6200
 CGAGATCCAC AAGGCCCTGA AGCTGAAGGA CGGCGGCCAC TACCTGGTGG 6250
 AGTTCAAGTC CATCTACATG GCCAAGAAGC CCGTGCAGCT GCCCGGCTAC 6300
 45 TACTACGTGG ACTCCAAGCT GGACATCACC TCCACACAAG AGGACTACAC 6350
 CATCGTGGAG CAGTACGAGC GCACCGAGGG CCGCCACCAC CTGTTCTCTG 6400
 AGCGGCCCGG ACTCTAGATC ATAATCAGCC ATACCACATT TGTAGAGGTT 6450
 TTAATTGCTT TAAAAACCT CCCACACCTC CCCCTGAACC TGAACATAA 6500
 AATGAATGCA ATTGTTGTTG TTAACCTGTT TATTGCAGCT TATAATGGTT 6550
 50 ACAAATAAAG CAATAGCATC ACAAATTTCA CAAATAAAGC ATTTTTCCTA 6600
 CTGCATTCTA GTTGTGGCCC GGGCTGCAGG AATTCGATAT CAAGCTTATC 6650
 GATACCGCTG ACCTCGAGGG GGGGCCCGGT ACCCAATTCTG CCTATAGTG 6700
 AGTCGTATTA CGCGCGCTCA CTGGCCGTCG TTTTACAACG TCGTGACTGG 6750
 GAAAACCCCTG CGGTACCCA ACTTAATCGC CTTGCAGCAC ATCCCCCTTT 6800
 55 CGCCAGCTGG CGTAATAGCG AAGAGGCCCG CACCGATCGC CCTTCCCAAC 6850
 AGTTGCGCAG CCTGAATGGC GAATGGAAAT TGTAAGCGTT AATATTTTGT 6900
 TAAAATTCGC GTTAAATTTT TGTAAATCA GCTCATTTT TAACCAATAG 6950
 GCCGAAATCG GCAAAATCCC TTATAAATCA AAAGAATAGA CCGAGATAGG 7000
 GTTGAGTGTT GTTCCAGTTT GGAACAAGAG TCCACTATTA AAGAAGCTGG 7050
 60 ACTCCAACGT CAAAGGGCGA AAAACCGTCT ATCAGGGCGA TGGCCCACTA 7100
 CTCCGGGATC ATATGACAAG ATGTGTATCC ACCTTAACCT AATGATTTTT 7150

10

20

30

	ACCAAAATCA	TTAGGGGATT	CATCAGTGCT	CAGGGTCAAC	GAGAATTAAC	7200
	ATCCCGTCAG	GAAAGCTTAT	GATGATGATG	TGCTTAAAAA	CTTACTCAAT	7250
	GGCTGGTTAT	GCATATCGCA	ATACATGCGA	AAAACCTAAA	AGAGCTTGCC	7300
	GATAAAAAAG	GCCAAATTTAT	TGCTATTAC	CGCGGCTTTT	TATTGAGCTT	7350
5	GAAAGATAAA	TAAAAATAGAT	AGGTTTTATT	TGAAGCTAAA	TCTTCTTTAT	7400
	CGTAAAAAAT	GCCCTCTTGG	GTATCAAGA	GGGTCAATAT	ATTTCCGCGA	7450
	ATAACATCAT	TTGGTGACGA	AATAACTAAG	CACCTGTCTC	CTGTTTACTC	7500
	CCCTGAGCTT	GAGGGGTTAA	CATGAAGGTC	ATCGATAGCA	GGATAATAAT	7550
	ACAGTAAAC	GCTAAACCAA	TAATCCAAAT	CCAGCCATCC	CAAATTGGTA	7600
10	GTGAATGATT	ATAAATAACA	GCAAACAGTA	ATGGGCCAAT	AACACCGGTT	7650
	GCATTGGTAA	GGCTCACCAA	TAATCCCTGT	AAAGCACCTT	GCTGATGACT	7700
	CTTTGTTTGG	ATAGACATCA	CTCCCTGTAA	TGCAGGTAAA	GCGATCCCAC	7750
	CACCAGCCAA	TAAAAATAAA	ACAGGGAAAA	CTAACCAACC	TTCAGATATA	7800
	AACGCTAAAA	AGGCAAATGC	ACTACTATCT	GCAATAAATC	CGAGCAGTAC	7850
15	TGCCGTTTTT	TCGCCCATTT	AGTGGCTATT	CTTCTTGCCA	CAAAGGCTTG	7900
	GAATACTGAG	TGTAAAGAC	CAAGACCCGT	AATGAAAAGC	CAACCATCAT	7950
	GCTATTTCATC	ATCAGGATTT	CTGTAATAGC	ACCACACCGT	GCTGGATTGG	8000
	CTATCAATGC	GCTGAAATAA	TAATCAACAA	ATGGCATCGT	TAAATAAGTG	8050
	ATGTATACCG	ATCAGCTTTT	GTTCCCTTTA	GTGAGGGTTA	ATTGCGCGCT	8100
20	TGGCGTAATC	ATGGTCATAG	CTGTTTCCTG	TGTGAAATTG	TTATCCGCTC	8150
	ACAATTCAC	ACAACATACG	AGCCGGAAGC	ATAAAGTGTA	AAGCCTGGGG	8200
	TGCCATAATGA	GTGAGCTAAC	TCACATTAAT	TGCGTTGCGC	TCACTGCCCC	8250
	CTTTCCAGTC	GGGAAACCTG	TCGTGCCAGC	TGCATTAATG	AATCGGCCAA	8300
	CGCGCGGGGA	GAGGCGGTTT	GCGTATTGGG	CGCTCTTCCG	CTTCTCTGCT	8350
25	CACTGACTCG	CTCGCTCCGG	TCGTTCCGGT	GCGGCGAGCG	GTATCAGCTC	8400
	ACTCAAAGGC	GGTAATACGG	TTATCCACAG	AATCAGGGGA	TAACGCAGGA	8450
	AAGAACATGT	GAGCAAAAGG	CCAGCAAAAG	GCCAGGAACC	GTAAAAAGGC	8500
	CGCGTTGCTG	GCGTTTTTCC	ATAGGCTCCG	CCCCCTTGAC	GAGCATCACA	8550
	AAAATCGACG	CTCAAGTCAG	AGGTGGCGAA	ACCCGACAGG	ACTATAAAGA	8600
30	TACCAGGCGT	TTCCCCCTGG	AAGCTCCCTC	GTGCGCTCTC	CTGTTCCGAC	8650
	CCTGCCGCTT	ACCGGATACC	TGTCGCGCTT	TCTCCCTTCG	GGAAGCGTGG	8700
	CGCTTTCTCA	TAGCTCACGC	TGTAGGTATC	TCAGTTCGGT	GTAGGTCGTT	8750
	CGCTCCAGC	TGGGCTGTGT	GCACGAACCC	CCCGTTCAGC	CCGACCGCTG	8800
	CGCCTTATCC	GGTAACATC	GTCTTGAGTC	CAACCCGGTA	AGACACGACT	8850
35	TATCGCCACT	GGCAGCAGCC	ACTGGTAACA	GGATTAGCAG	AGCGAGGTAT	8900
	GTAGGCGGTG	CTACAGAGTT	CTTGAAGTGG	TGGCCTAACT	ACGGCTACAC	8950
	TAGAAGGACA	GTATTTGGTA	TCTGCGCTCT	GCTGAAGCCA	GTTACCTTCG	9000
	GAAAAAGAGT	TGGTAGCTCT	TGATCCGGCA	AACAAACCAC	CGCTGGTAGC	9050
	GGTGGTTTTT	TTGTTTGCAA	GCAGCAGATT	ACGCGCAGAA	AAAAAGGATC	9100
40	TCAAGAAAGAT	CCTTTGATCT	TTTCTACGGG	GTCTGACGCT	CAGTGGAAACG	9150
	AAAACTCACG	TTAAGGGATT	TTGGTCATGA	GATTATCAAA	AAGGATCTTC	9200
	ACCTAGATCC	TTTTAAATTA	AAAATGAAGT	TTTAAATCAA	TCTAAAGTAT	9250
	ATATGAGTAA	ACTTGGTCTG	ACAGTTACCA	ATGCTTAATC	AGTGAGGCAC	9300
	CTATCTCAGC	GATCTGTCTA	TTTCGTTTCAT	CCATAGTTGC	CTGACTCCCC	9350
45	GTGCTGTAGA	TAACFACGAT	ACGGGAGGGC	TTACCATCTG	GCCCCAGTGC	9400
	TGCAATGATA	CCGCGAGACC	CACGCTCACC	GGCTCCAGAT	TTATCAGCAA	9450
	TAAACCAGCC	AGCCGGAAGG	GCCGAGCGCA	GAAGTGGTCC	TGCAACTTTA	9500
	TCCGCCTCCA	TCCAGTCTAT	TAATTGTTGC	CGGGAAGCTA	GAGTAAGTAG	9550
	TTCCGCCAGTT	AATAGTTTGC	GCAACGTGTG	TGCCATTGCT	ACAGGCATCG	9600
50	TGGTGTACCG	CTCGTCGTTT	GGTATGGCTT	CATTGAGCTC	CGGTTCCCAA	9650
	CGATCAAGGC	GAGTTACATG	ATCCCCATG	TTGTGCAAAA	AAGCGGTTAG	9700
	CTCCTTCGGT	CCTCCGATCG	TTGTGAGGAG	TAAGTTGGCC	GCAGTGTTAT	9750
	CACTCATGGT	TATGGCAGCA	CTGCATAATT	CTCTTACTGT	CATGCCATCC	9800
	GTAAGATGCT	TTTCTGTGAC	TGGTGAGTAC	TCAACCAAGT	CATTCTGAGA	9850
55	ATAGTGTATG	CGGCGACCGA	GTGCTCTTG	CCCGGCGTCA	ATACGGGATA	9900
	ATACCGCGCC	ACATAGCAGA	ACTTTAAAG	TGCTCATCAT	TGGAACACGT	9950
	TCCTCGGGGC	GAAAACTCTC	AAGGATCTTA	CCGCTGTTGA	GATCCAGTTC	10000
	GATGTAACCC	ACTCGTGCAC	CCAACGTATC	TTGAGCATCT	TTTACTTTCA	10050
	CCAGCGTTTC	TGGGTGAGCA	AAAACAGGAA	GGCAAAATGC	CGCAAAAAAG	10100
60	GGAATAAGGG	CGACACGGAA	ATGTTGAATA	CTCATACTCT	TCCTTTTTTC	10150
	TATTATTGA	AGCATTATAT	AGGGTTATTG	TCTCATGAGC	GGATACATAT	10200

10

20

30

TTGAATGTAT TTAGAAAAAT AAACAAATAG GGGTTCGCG CACATTTCCC 10250
CGAAAAGTGC CAC 10263

5 SEQ ID NO:3 (PTnMod (Oval/Red) Chicken)

CTGACGCGCC CTGTAGCGGC GCATTAAGCG CGGCGGGTGT GGTGGTTACG 50
CGCAGCGTGA CCGCTACACT TGCCAGCGCC CTAGCGCCCG CTCCTTTTCG 100
TTTCTTCCTT TCCTTTCTCG CCACGTTCCG CGGCATCAGA TTGGCTATTG 150
10 GCCATTGCAT ACGTTGTATC CATATCATAA TATGTACATT TATATTGGCT 200
CATGTCCAAC ATTACCGCCA TGTTGACATT GATTATTGAC TAGTTATTAA 250
TAGTAATCAA TTACGGGGTC ATTAGTTCAT AGCCCATATA TGGAGTTCCG 300
CGTTACATAA CTTACGGTAA ATGGCCCGCC TGGCTGACCG CCCAACGACC 350
CCCCCCCATC GACGTCAATA ATGACGTATG TTCCCATAGT AACGCCAATA 400
15 GGGACTTTCC ATTGACGTCA ATGGGTGGAG TATTTACGGT AAAC TGCCCA 450
CTTGGCAGTA CATCAAGTGT ATCATATGCC AAGTACGCCC CCTATTGACG 500
TCAATGACCG TAAATGGCCC GCCTGGCATT ATGCCCAGTA CATGACCTTA 550
TGGGACTTTC TFACTTGGCA GTACATCTAC GTATTAGTCA TCGCTATTAC 600
CATGGTGATG CGGTTTTGGC AGTACATCAA TGGGCGTGGA TAGCGGTTTG 650
20 ACTCAGCGGG ATTTCCAAGT CTCCACCCCA TTGACGTCAA TGGGAGTTTG 700
TTTTGGCACC AAAATCAACG GGACTTTCCA AAATGTCGTA ACAACTCCGC 750
CCCATTTGACG CAAATGGGCG GTAGGCGTGT ACGGTGGGAG GTCTATATAA 800
GCAGAGCTCG TTTAGTGAAC CGTCAGATCG CCTGGAGACG CCATCCACGC 850
TGTTTTGACC TCCATAGAAG ACACCGGGAC CGATCCAGCC TCCGCGGCCG 900
25 GGAACGGTGC ATTGGAACGC GGATTCGCCG TGCCAAGAGT GACGTAAGTA 950
CCGCCTATAG ACTCTATAGG CACACCCCTT TGGCTCTTAT GCATGCTATA 1000
CTGTTTTTGG CTGCGGGCCT ATACACCCCG GCTTCCTTAT GCTATAGGTG 1050
ATGGTATAGC TTAGCCTATA GGTGTGGGTT ATTGACCATT ATTGACCACT 1100
CCCCTATTGG TGACGTACTT TTCCATTACT AATCCATAAC ATGGCTCTTT 1150
30 GCCACAATA TCTCTATTGG CTATATGCCA ATACTCTGTC CTTGAGAGAC 1200
TGACACGGAC TCTGTATTTT TACAGGATGG GGTCCCATTT ATTATTTACA 1250
AATTACATA TACAACAACG CCGTCCCGCG TGCCCGCAGT TTTTATTAAA 1300
CATAGCGTGG GATCTCCACG CGAATCTCGG GTACGTGTTT CCGACATGGG 1350
CTCTTCTCCG GTAGCGGCGG AGCTTCCACA TCCGAGCCCT GGTCCCATGC 1400
35 CTCCAGCGGC TCATGGTCGC TCGGCAGCTC CTTGCTCCTA ACAGTGGAGG 1450
CCAGACTTAG GCAGACACA ATGCCACCA CCACCAGTGT GCGGCACAAA 1500
GCCGTGGCGG TAGGGTATGT GTCTGAAAAT GAGCGTGGAG ATTGGGCTCG 1550
CACGCTGAC GCAGATGAA GACTTAAGGC AGCGGCAGAA GAAGATGCAG 1600
GCAGCTGAGT TGTGTATTG TGATAAGAGT CAGAGGTAAC TCCCGTTGCG 1650
40 GTGCTGTTAA CGGTGGAGGG CAGTGTAGTC TGAGCAGTAC TCGTTGCTGC 1700
CGCGCGCGCC ACCAGACATA ATAGCTGACA GACTAACAGA CTGTTCCCTT 1750
CCATGGGTCT TTTCTGCAGT CACCGTCGGA CCATGTGTGA ACTTGATATT 1800
TTACATGATT CTCTTTACCA ATTCTGCCCC GAATTACACT TAAAACGACT 1850
CAACAGCTTA ACGTTGGCTT GCCACGCATT ACTTGACTGT AAAACTCTCA 1900
45 CTCTTACCGA ACTTGGCCGT AACCTGCCAA CCAAAGCGAG AACAAAACAT 1950
AACATCAAAC GAATCGACCG ATTGTTAGGT AATCGTCACC TCCACAAAGA 2000
GCGACTCGCT GTATACCGTT GGCATGCTAG CTTTATCTGT TCGGGAATAC 2050
GATGCCCAT GTACTTGTG ACTGGTCTGA TATTCTGTG CAAAAACGAC 2100
TTATGGTATT GCGAGCTTCA TCGCACTAC ACGGTCTGTT TGTACTCTT 2150
50 TATGAGAAAG CGTTCGCCGT TTCAGAGCAA TGTTCAAAGA AAGCTCATGA 2200
CCAATTTCTA GCGACCTTG CGAGCATTCT ACCGAGTAAC ACCACACCGC 2250
TCATTGTGAG TGATGTGGC TTTAAAGTGC CATGGTATAA ATCCGTTGAG 2300
AAGCTGGGTT GGTACTGGTT AAGTCGAGTA AGAGGAAAAG TACAATATGC 2350
AGACCTAGGA GCGGAAAAC GGAACCTAT CAGCAACTTA CATGATATGT 2400
55 CATCTAGTCA CTCAAAGACT TTAGGCTATA AGAGGCTGAC TAAAAGCAAT 2450
CCAATCTCAT GCCAAATTCT ATTGTATAAA TCTCGCTCTA AAGGCCGAAA 2500
AAATCAGCGC TCGACACGGA CTCATTGTCA CCACCCGTCA CCTAAAATCT 2550
ACTCAGCGTC GGCAAAGGAG CCATGGGTTT TAGCAACTAA CTTACCTGTT 2600
GAAATTCGAA CACCCAAACA ACTTGTAAAT ATCTATTCGA AGCGAATGCA 2650
60 GATTGAAGAA ACCTTCGAG ACTTGAAAAG TCCTGCCTAC GGACTAGGCC 2700
TACGCCATAG CCGAACGAGC AGCTCAGAGC GTTTTGATAT CATGCTGCTA 2750

10

20

30

ATGCGCCCTGA TGCTTCAACT AACATGTTGG CTTGCGGGCG TTCATGCTCA 2800
 GAAACAAGGT TGGGACAAGC ACTTCCAGGC TAACACAGTC AGAAATCGAA 2850
 ACGTACTCTC AACAGTTCGC TTAGGCATGG AAGTTTTGCG GCATTCTGGC 2900
 TACACAATAA CAAGGGAAGA CTACTCGTG GCTGCAACCC TACTAGCTCA 2950
 5 AAATTTATTC ACACATGGTT ACGCTTTGGG GAAATTATGA TAATGATCCA 3000
 GATCACTTCT GGCTAATAAA AGATCAGAGC TCTAGAGATC TGTGTGTTGG 3050
 TTTTTTGTGG ATCTGCTGTG CCTTCTAGTT GCCAGCCATC TGTGTTTGC 3100
 CCCTCCCCCG TGCCCTCCTT GACCCGGA GGTGCCACTC CCACTGTCTT 3150
 10 TTCTAATAA AATGAGGAAA TTGCATCGCA TTGTCTGAGT AGGTGTCAAT 3200
 CTATCTCTGG GGGTGGGGTG GGGCAGCACA GCAAGGGGGA GGATTGGGAA 3250
 GACAATAGCA GGCATGCTGG GGATGCGGTG GGCTCTATGG GTACCTCTCT 3300
 CTCTCTCTCT CTCTCTCTCT CTCTCTCTCT CTCTCGGTAC CTCTCTCTCT 3350
 CTCTCTCTCT CTCTCTCTCT CTCTCTCTCT CCGTACCAGG TGCTGAAGAA 3400
 TTGACCCGGT GACCAAGGT GCCTTTTATC ATCACTTTAA AAATAAAAAA 3450
 15 CAATTACTCA GTGCCCTGTTA TAAGCAGCAA TTAATTATGA TTGATGCCTA 3500
 CATCACAACA AAAACTGATT TAACAAATGG TTGGTCTGCC TTAGAAAGTA 3550
 TATTGAAACA TTATCTTGAT TATATTATG ATAATAATAA AAACCTTATC 3600
 CCTATCCAAG AAGTATGGC TATCATTGGT TGAATGAAC TTGAAAAAAA 3650
 TTAGCCTTGA ATACATTACT GGTAAGGTAA ACGCCATTGT CAGCAAATTG 3700
 20 ATCCAAGAGA ACCAACTTAA AGCTTTCCTG ACGGAATGTT AATTCTCGTT 3750
 GACCCGAGC ACTGATGAAT CCCCTAATGA TTTTGGTAAA AATCATTAAG 3800
 TTAAGGTGGA TACACATCTT GTCATATGAT CCCGTAATG TGAGTTAGCT 3850
 CACTCATTAG GCACCCAGG CTTTACACTT TATGCTTCCG GCTCGTATGT 3900
 TGTGTGGAAT TGTGAGCGGA TAACAATTC ACACAGGAAA CAGCTATGAC 3950
 25 CATGATTACG CCAAGCGCGC AATTAACCT CACTAAAGGG AACAAAAGCT 4000
 GGAGCTCCAC CGCGGTGGCG GCCGCTCTAG AACTAGTGA TCCCCGGGG 4050
 AGGTCAGAAAT GGTTCCTTTA CTGTTTGTCA ATTCTATPAT TTCAATACAG 4100
 AACAAATAGCT TCTATAACTG AAATATATTT GCTATTGTAT ATTATGATTG 4150
 TCCCTCGAAG CATGAACACT CCTCCAGCTG AATTTCACAA TTCCCTCTGTC 4200
 30 ATCTGCCAGG CCATTAAAGT ATTCATGGAA GATCTTTGAG GAACACTGCA 4250
 AGTTCATATC ATAAACACAT TTGAAATGA GTATTGTTTT GCATTGTATG 4300
 GAGCTATGTT TTGCTGTATC CTCAGAAAAA AAGTTTGTGA TAAAGCATTG 4350
 ACACCCATAA AAAGATAGAT TTAATATTC CAGCTATAGG AAAGAAAGTG 4400
 CGTCTGCTCT TCACTCTAGT CTCAGTTGGC TCCTTCACAT GCATGCTTCT 4450
 35 TTATTTCTCC TATTTTGTCA AGAAAAATAT AGGTCACGTC TTGTTCTCAC 4500
 TTATGTCCTG CCTAGCATGG CTCAGATGCA CGTTGTAGAT ACAAGAAGGA 4550
 TCAATGAAA CAGACTTCTG GTCTGTTACT ACAACCATAG TAATAAGCAC 4600
 ACTAACTAAT AATTGCTAAT TATGTTTTCC ATCTCTAAGG TTCCACATT 4650
 TTTCTGTTTT CTTAAAGATC CCATTATCTG GTTGTAATG AAGCTCAATG 4700
 40 GAACATGAGC AATATTTCCC AGTCTTCTCT CCCATCCAAC AGTCCTGATG 4750
 GATTAGCAGA ACAGGCAGAA AACACATTGT TACCCAGAAT TAAAACTAA 4800
 TATTTGCTCT CCATTCAATC CAAAATGGAC CTATTGAAAC TAAATCTAA 4850
 CCCAATCCCA TTAAATGATT TCTATGGCGT CAAAGGTCAA ACTTCTGAAG 4900
 GGAACCTGTG GGTGGGTAC AATTGAGGCT ATATATTCCC CAGGGCTCAG 4950
 45 CGGATCTCCA TGGGCTCCAT CGGTGCAGCA AGCATGGAAT TTGTTTTGA 5000
 TGTATTCAAG GAGCTCAAAG TCCACCATGC CAATGAGAAC ATCTTCTACT 5050
 GCCCCATTGC CATCATGTCA GCTCTAGCCA TGGTATACCT GGGTGCAAAA 5100
 GACAGCACCA GGAATTCGT GCGCTCCTCC AAGAACGTC TCAAGGAGTT 5150
 CATGCGCTTC AAGGTGCGCA TGGAGGGCAC CGTGAACGGC CACGAGTTCG 5200
 50 AGATCGAGGG CGAGGGCGAG GGCCGCCCTT ACGAGGGCCA CAACACCGTG 5250
 AAGCTGAAGG TGACCAAGGG CGGCCCCCTG CCCTTCGCCT GGGACATCCT 5300
 GTCCCCCAG TTCCAGTACG GCTCCAAGGT GTACGTGAAG CACCCGCGCG 5350
 ACATCCCCGA CTACAAGAAG CTGTCCTTCC CCGAGGGCTT CAAGTGGGAG 5400
 CGCGTGATGA ACTTCGAGGA CGGCGGCGTG GTGACCGTGA CCCAGGACTC 5450
 55 CTCCCTGCAG GACGGCTGCT TCATCTACAA GGTGAAGTTC ATCGGCGTGA 5500
 ACTTCCCCTC CGACGGCCCC GTAATGCAGA AGAAGACCAT GGGCTGGGAG 5550
 GCCTCCACCG AGCGCCTGTA CCCCCGCGAC GCGGTGCTGA AGGCGGAGAT 5600
 CCACAAGGCC CTGAAGCTGA AGGACGGCGG CCACTACCTG GTGGAGTTCA 5650
 AGTCCATCTA CATGGCCAAG AAGCCCCGTC AGCTGCCCGG CTACTACTAC 5700
 60 GTGGACTCCA AGCTGGACAT CACCTCCAC AACGAGGACT ACACCATCGT 5750
 GGAGCAGTAC GAGCGACCG AGGGCCGCCA CCACCTGTTC CTGTAGCGGC 5800

10

20

30

CGCGACTCTA GATCATAATC AGCCATACCA CATTGTAGTA GGTTTTACTT 5850
 GCTTTAAAAA ACCTCCACCA CCTCCCCTG AACCTGAAAC ATAAAAATGAA 5900
 TGCAATTGTT GTTGTAACT TGTATTATGC AGCTTATAAT GGTTACAAAT 5950
 AAAGCAATAG CATCACAAAT TTCACAAATA AAGCATTTT TTCACTGCAT 6000
 5 TCTAGTTGTG GCTCGAGAAG GGCGAATTCT GCAGATATCC ATCACACTGG 6050
 CGGCGGCTCG AGGGGGGGCC CGGTACCCAA TTCGCCCTAT AGTGAGTCGT 6100
 ATTACGCGCG CTCACTGGCC GTCGTTTAC AACGTCGTGA CTGGGAAAAC 6150
 CCTGGCGGTTA CCCAACTTAA TCGCCTTGCA GCACATCCCC CTTCGCCAG 6200
 CTGGCGTAAT AGCGAAGAGG CCGGCACCGA TCGCCCTTCC CAACAGTTGC 6250
 10 GCAGCCTGAA TGGCGAATGG AAATTGTAAG CGTTAATATT TTGTTAAAAAT 6300
 TCGCGTTAAA TTTTGTGTTA ATCAGCTCAT TTTTAAACCA ATAGGCCGAA 6350
 ATCGGCAAAA TCCCTTATAA ATCAAAAGAA TAGACCGAGA TAGGGTTGAG 6400
 TGTGTGTTCA GTTTGGAACA AGAGTCCACT ATTAAAGAAC GTGGACTCCA 6450
 ACGTCAAAGG GCGAAAAACC GTCTATCAGG GCGATGGCCC ACTACTCCGG 6500
 15 GATCATATGA CAAGATGTGT ATCCACCTTA ACTTAATGAT TTTTACCAA 6550
 ATCATTAGGG GATTATCAG TGCTCAGGGT CAACGAGAAT TAACATTCCG 6600
 TCAGGAAAGC TTATGATGAT GATGTGCTTA AAAAATTACT CAATGGCTGG 6650
 TTATGCTATG ACGAATACAT GCGAAAAACC TAAAAGAGCT TGCCGATAAA 6700
 AAAGGCCAAT TTATTGCTAT TTACCGCGGC TTTTATTGA GCTTGAAAGA 6750
 20 TAAATAAAAT AGATAGGTTT TATTGGAAGC TAAATCTTCT TTATCGTAAA 6800
 AAATGCCCTC TTGGGTTATC AAGAGGGTCA TTATATTTTC CGGAATAACA 6850
 TCATTTGGTG ACGAAATAAC TAAGCACTTG TCTCCTGTT ACTCCCCTGA 6900
 GCTTGAGGGG TTAACATGAA GGTATCGAT AGCAGGATAA TAATACAGTA 6950
 AAACGCTAAA CCAATAATCC AAATCCAGCC ATCCCAAAT GGTAAGTGAAT 7000
 25 GATTATAAAT AACGCAAAAC AGTAATGGGC CAATAACACC GGTGCAATTG 7050
 GTAAAGGCTCA CCAATAATCC CTGTAAAGCA CCTTGCTGAT GACTCTTTGT 7100
 TTGGATAGAC ATCACTCCCT GTAATGCAGG TAAAGCGATC CCACCACCAG 7150
 CCAATAAAAT TAAACAGGG AAACTAACC AACCTTCAGA TATAAACGCT 7200
 AAAAAGGCAA ATGCACTACT ATCTGCAATA AATCCGAGCA GTACTGCCGT 7250
 30 TTTTTCGCCC CATTTAGTGG CTATTCTTCC TGCCACAAAG GCTTGGAATA 7300
 CTGAGGTGTA AAGACCAAGA CCCGCTAATG AAAAGCCAAC CATCATGCTA 7350
 TTCCATCCAA AACGATTTTC GGTAAATAGC ACCCACACCG TTGCGGGAAT 7400
 TTGGCCTATC AATTGCGCTG AAAAATAAAT AATCAACAAA ATGGCATCGT 7450
 35 TTTAAATAAA GTGATGTATA CCGAATTCAG CTTTGTGTTCC CTTTAGTGAG 7500
 GGTTAATTGC GCGCTTGGCG TAATCATGGT CATAGCTGTT TCCTGTGTGA 7550
 AATTGTTATC CGCTCACAAT TCCACACAAC ATACGAGCCG GAAGCATAAA 7600
 GTGTAAAGCC TGGGGTGCCT AATGAGTGAG CTAATCACA TTAATTGCGT 7650
 TGCCTCACT GCCCGCTTC CAGTCGGGAA ACCTGTCGTG CCAGCTGCAT 7700
 TAATGAATCG GCCAACGCGC GGGGAGAGGC GGTTTGCGTA TTGGGCGCTC 7750
 40 TTCCGCTTCC TCGCTCACTG ACTCGCTGCG CTCGGTCGTT CGGCTGCGGC 7800
 GAGCGGTATC AGCTCACTCA AAGGCGGTAA TACGTTATC CACAGAATCA 7850
 GGGGATAACG CAGGAAAGAA CATGTGAGCA AAAGGCCAGC AAAAGGCCAG 7900
 GAACCGTAAA AAGGCGCGT TGCTGGCGTT TTTCCATAGG CTCCGCCCCC 7950
 CTGACGAGCA TCACAAAAAT CGACGCTCAA GTCAGAGGTG GCGAAACCCG 8000
 45 ACAGGACTAT AAAGATACCA GGCCTTTCCC CCTGGAAGCT CCTCGTGCG 8050
 CTCCTCTGTT CCGACCTGCG CGCTTACCGG ATACCTGTCC GCCTTTCTCC 8100
 CTTGCGGAAG CGTGGCGCTT TCTCATAGCT CACGCTGTAG GTATCTCAGT 8150
 TCGGTGTAGG TCGTTCGCTC CAAGCTGGGC TGTGTGCACG AACCCCCCGT 8200
 TCAGCCCGAC CGCTGCGCCT TATCCGGTAA CTATCGTCTT GAGTCCAACC 8250
 50 CGGTAAGACA CGACTTATCG CCACTGGCAG CAGCCACTGG TAACAGGATT 8300
 AGCAGAGCGA GGTATGTAGG CGGTGCTACA GAGTTCTTGA AGTGGTGGCC 8350
 TAACTACGGC TACACTAGAA GGACAGTATT TGGTATCTGC GCTCTGCTGA 8400
 AGCCAGTTAC CTTGCGAAAA AGAGTTGGTA GCTCTTTGAT CGGCAACAA 8450
 ACCACCGCTG GTAGCGGTGG TTTTGTGTT TGCAAGCAGC AGATTACGCG 8500
 55 CAGAAAAAAA GGATCTCAAG AAGATCCTTT GATCTTTTCT ACGGGGTCTG 8550
 ACGCTCAGTG GAACGAAAAC TCACGTTAAG GGATTTTGGT CATGAGATTA 8600
 TCAAAAAGGA TCTTCACCTA GATCCTTTTA AATTAAAAAT GAAGTTTAA 8650
 ATCAATCTAA AGTATATATG AGTAAACTTG GTCTGACAGT TACCAATGCT 8700
 TAATCAGTGA GGCACCTATC TCAGCGATCT GTCTATTTTC TTCAATCCATA 8750
 60 GTTGCCCTGAC TCCCGCTCGT GTAGATAACT ACGATACGGG AGGGCTTACC 8800
 ATCTGGCCCC AGTGCTGCAA TGATACCGCG AGACCCACGC TCACCGGCTC 8850

10

20

30

CAGATTTATC AGCAATAAAC CAGCCAGCCG GAAGGGCCGA GCGCAGAAGT 8900
 GGTCCGTGCA CTTTATCCGC CTCCATCCAG TCTATTAATT GTTGCCCGGA 8950
 AGCTAGAGTA AGTAGTTCGC CAGTTAATAG TTTGCGCAAC GTTGTGCGCA 9000
 TTGCTACAGG CATCGTGGTG TCACGCTCGT CGTTTGGTAT GGCTTCATTC 9050
 5 AGCTCCGGTT CCCAACGATC AAGGCGAGTT ACATGATCCC CCATGTTGTG 9100
 CAAAAAGCG GTTAGCTCCT TCGGTCCTCC GATCGTGTG AGAAGTAAGT 9150
 TGGCCGCGAT GTTATCACTC ATGGTTATGG CAGCACTGCA TAATTCTCTT 9200
 ACTGTCAATG CATCCGTAAG ATGCTTTTCT GTGACTGGTG AGTACTCAAC 9250
 CAAGTCATTC TGAGAATAGT GTATGCGGCG ACCGAGTTGC TCTTGCCCGG 9300
 10 CGTCAATACG GGATAATACC GCGCCACATA GCAGAACTTT AAAAGTGCTC 9350
 ATCATTTGAA AACGTTCTTC GGGGCGAAAA CTCTCAAGGA TCTTACCGCT 9400
 GTTGAGATCC AGTTCGATGT AACCCTACTG TGCACCCAAC TGATCTTCAG 9450
 CATCTTTTAC TTTCACGAGC GTTTCTGGGT GAGCAAAAAC AGGAAGGCAA 9500
 AATGCCGCGA AAAAGGGAAT AAGGCGGACA CGGAAATGTT GAATACTCAT 9550
 15 ACTCTTCCCT TTTCATATTT ATTGAAGCAT TTATCAGGGT TATTGTCTCA 9600
 TGAGCGGATA CATATTTGAA TGTATTTAGA AAAATAAACA AATAGGGGTT 9650
 CCGCGCACAT TTCCCCGAAA AGTGCCAC 9678

10

20 SEQ ID NO:4 (PTnMod (Oval/Red) Quail)

CTGACGCGCC CTGTAGCGGC GCATTAAGCG CGGCGGGTGT GGTGGTTACG 50
 CGCAGCGTGA CCGGTACACT TGCCAGCGCC CTAGCGCCCG CTCCTTTTCGC 100
 TTTCTTCCCT TCCTTTCTCG CCACGTTCGC CGGCATCAGA TTGGCTATTG 150
 25 GCCATTGCAT ACGTTGTATC CATATCATAA TATGTACATT TATATTGGCT 200
 CATGTCCAAC ATTACCGCCA TGTGACATT GATTATTGAC TAGTTATTAA 250
 TAGTAATCAA TTACGGGGTC ATTAGTTCAT AGCCCATATA TGGAGTTCCTG 300
 CGTTACATAA CTTACGGTAA ATGGCCCGCC TGGCTGACCG CCCAACGACC 350
 CCCGCCCATG GACGTCAATA ATGACGTATG TTCCCATAGT AACGCCAATA 400
 30 GGGACTTTCC ATTGACGTCA ATGGGTGGAG TATTTACGGT AAAGTGGCCA 450
 CTTGGCAGTA CATCAAGTGT ATCATATGCC AAGTACGCCC CCTATTGACG 500
 TCAATGACGG TAAATGGCCC GCCTGGCATT ATGCCCAGTA CATGACCTTA 550
 TGGGACTTTC CTACTTGGCA GTACATCTAC GTATTAGTCA TCGCTATTAC 600
 CATGTGTATG CGGTTTTGGC AGTACATCAA TGGCGGTGGA TAGCGGTTTG 650
 35 ACTCACGGGG ATTTCCAAGT CTCCACCCCA TTGACGTCAA TGGGAGTTTG 700
 TTTTGGCACC AAAATCAACG GGACTTTCCA AAATGTGCTA ACAACTCCCG 750
 CCCATTGACG CAAATGGGCG GTAGGCGTGT ACGGTGGGAG GTCTATATAA 800
 GCAGAGCTCG TTTAGTGAAC CGTCAGATCG CCTGGAGACG CCATCCACGC 850
 TGTTTTGACC TCCATAGAAG ACACCGGGAC CGATCCAGCC TCCGCGGCGG 900
 40 GGAACGCTGC ATTGGAACGC GGATTCCCGG TGCCAAGAGT GACGTAAGTA 950
 CCGCCTATAG ACTCTATAGG CACACCCCTT TGGCTCTTAT GCATGCTATA 1000
 CTGTTTTTGG CTTGGGGCCT ATACACCCCT GCTTCCTTAT GCTATAGGTG 1050
 ATGGTATAGC TTAGCCTATA GGTGTGGGTT ATTGACCATT ATTGACCACT 1100
 CCCCTATTGG TGACGATACT TTCCATTACT AATCCATAAC ATGGCTCTTT 1150
 45 GCCACAACCTA TCTCTATTGG CTATATGCCA ATACTCTGTC CTTAGAGAC 1200
 TGACACGGAC TCTGTATTTT TACAGGATGG GGTCCCATTT ATTATTTACA 1250
 AATTACATA TACAACAACG CCGTCCCCCG TGCCCGCAGT TTTTATTAAA 1300
 CATAGCGTGG GATCTCCACG CGAATCTCGG GTACGTGTTT CCGACATGGG 1350
 CTCTTCTCCG GTAGCGGCGG AGCTTCCACA TCCGAGCCCT GGTCCCATGC 1400
 50 TCCAGCGGC TCATGGTCCG TCGGCAGCTC CTGCTCCTA ACAGTGGAGG 1450
 CCAGACTTAG GCACAGCACA ATGCCACCA CCACCACTGT GCCGCACAAG 1500
 GCCGTGGCGG TAGGGTATGT GTCTGAAAAT GAGCGTGGAG ATTGGGCTCG 1550
 CACGGCTGAC GCAGATGGAA GACTTAAGGC AGCGGCAGAA GAAGATGCAG 1600
 GCAGCTGAGT TGTGTATTTC TGATAAGAGT CAGAGGTAAC TCCCGTTGCG 1650
 55 GTGCTGTTAA CGGTGGAGGG CAGTGTAGTC TGAGCAGTAC TCGTTGCTGC 1700
 CGCGCGCGCC ACCAGACATA ATAGCTGACA GACTAACAGA CTGTTCTCTT 1750
 CCATGGGTCT TTTCTGCAGT CACCGTCGGA CCATGTGTGA ACTTGATATT 1800
 TTACATGATT CTCTTTACCA ATTCTGCCCC GAATTACACT TAAAACGACT 1850
 CAACAGCTTA ACGTTGGCTT GCCACGCATT ACTTGACTGT AAAACTCTCA 1900
 60 CTCTTACCGA ACTTGGCCGT AACCTGCCAA CCAAAGCGAG AACAAAACAT 1950
 AACATCAAAC GAATCGACCG ATTGTTAGGT AATCGTCACC TCCACAAAGA 2000

20

30

GCGACTCGCT GTATACCGTT GGCATGCTAG CTTTATCTGT TCGGGAATAC 2050
 GATGCCCATT GTACTTGTGG ACTGGTCTGA TATTCGTGAG CAAAAACGAC 2100
 TTATGGTATT GCGAGCTTCA GTGCGACTAC ACGGTCGTTT TGTACTCTT 2150
 TATGAGAAAG CGTTCCCGCT TTCAGAGCAA TGTTCAAAGA AAGCTCATGA 2200
 5 CCAATTTCTA GCCGACCTTG CGAGCATCTT ACCGAGTAAC ACCACACCGC 2250
 TCATTGTGAG TGATGCTGGC TTAAAGTGTC CATGGTATAA ATCCGTTGAG 2300
 AAGCTGGGTT GGTACTGGTT AAGTCGAGTA AGAGGAAAAG TACAATATGC 2350
 AGACCTAGGA GCGGAAAACCT GGAAACCTAT CAGCAACTTA CATGATATGT 2400
 CATCTAGTCA CTCAAAGACT TTAGGCTATA AGAGGCTGAC TAAAAGCAAT 2450
 10 CCAATCTCAT GCCAATTCTT ATTGTATAAA TCTCGCTCTA AAGGCCGAAA 2500
 AAATCAGCGC TCGACACGGA CTCATTGTCA CCACCCGTCA CCTAAAATCT 2550
 ACTCAGCGTC GGCAAGGAG CCAATGGGTTT TAGCAACTAA CTTACCTGTT 2600
 GAAATTCGAA CACCCAAACA ACTTGTTAAT ATCTATTCTA AGCGAATGCA 2650
 GATTGAAGAA ACCTTCCGAG ACTTGAAAAG TCCTGCCTAC GGACTAGGCC 2700
 15 TACGCCATAG CCGAACGAGC AGCTCAGAGC GTTTTGATAT CATGCTGCTA 2750
 ATCGCCCTGA TGCTTCAACT AACATGTTGG CTTGCGGGCG TTCATGCTCA 2800
 GAAACAAGGT TGGGACAAGC ACTTCCAGGC TAACACAGTC AGAAATCGAA 2850
 ACGTACTCTC AACAGTTCGC TTAGGCATGG AAGTTTTCGC GCATTCTGGC 2900
 TACACAATAA CAAGGGAAGA CTTACTCGTG GCTGCAACCC TACTAGCTCA 2950
 20 AAATTTATTC ACACATGGTT ACGCTTTGGG GAAATTATGA TAATGATCCA 3000
 GATCACTTCT GGCTAATAAA AGATCAGAGC TCTAGAGATC TGTGTGTTGG 3050
 TTTTGTGTTG ATCTGCTGTG CCTTCTAGTT GCCAGCCATC TGTGTTTGG 3100
 CCCTCCCCCG TGCTTCTCTT GACCTTGGAA GGTGCCACTC CCCTGTCTCT 3150
 TTCTTAATAA AATGAGGAAA TTGCATCGCA TTGCTGAGT AGGTGTCTAT 3200
 25 CTATTTCTGG GGGTGGGGTG GGGCAGCACA GCAAGGGGGA GGATTGGGAA 3250
 GACAATAGCA GGCATGCTGG GGATGCGGTG GGCTCTATGG GTACCTCTCT 3300
 CTCTCTCTCT CTCTCTCTCT CTCTCTCTCT CTCTCGGTAC CTCTCTCTCT 3350
 CTCTCTCTCT CTCTCTCTCT CTCTCTCTCT CGGTACCAGG TGCTGAAGAA 3400
 TTGACCCCGT GACCAAGGT GCCTTTTATC ATCACTTTAA AAATAAAAAA 3450
 30 CAATTACTCA GTGCCTGTTA TAAGCAGCAA TTAATTATGA TTGATGCCTA 3500
 CATACAACA AAAACTGATT TAACAAATGG TTGGTCTGCC TTAGAAAGTA 3550
 TATTTGAACA TTATCTTGAT TATATTATG ATAATAATAA AAACCTTATC 3600
 CCTATCCAG AGTGATGGC TATCATTGGT TGAATGAAC TTGAAAAAAA 3650
 35 TTAGCCTTGA ATACATTACT GGTAAAGTAA ACGCCATTGT CAGCAAAATG 3700
 ATCCAAGAGA ACCAACTTAA AGCTTTCCTG ACGGAATGTT AATTCTCGTT 3750
 GACCTTGAGC ACTGATGAAT CCCCTAATGA TTTTGGTAAA AATCATTAA 3800
 TTAAGGTGGA TACACATCTT GTCATATGAT CCCGGTAATG TGAGTTAGCT 3850
 CACTCATTAG GCACCCAGG CTTTACACTT TATGCTTCCG GCTCGTATGT 3900
 TGTGTGGAAT TGTGAGCGGA TAACAATTTC ACACAGGAAA CAGCTATGAC 3950
 40 CATGATTACG CCAAGCGCGC AATTAAACCT CACTAAAGGG AACAAAAGCT 4000
 GGAGCTCCAC CGCGGTGGCG GCCGCTCTAG AACTAGTGGA TCCCCGGGG 4050
 AGGTGAGAAAT GGTCTCTTTA CTGTTTGTC AATCTATTAT TTCAATACAG 4100
 AACAAAAGCT TCTATAACTG AAATATATTT GCTATTGTAT ATTATGATTG 4150
 TCCCTCGAAC CATGAACACT CCTCCAGCTG AATTTACAAA TTCCTCTGTC 4200
 45 ATCTGCCAGG CTGGAAGATC ATGGAAGATC TCTGAGGAAC ATTGCAAGTT 4250
 CATACCATAA ACTCATTGAG AATTGAGTAT TATTTTGCTT TGAATGGAGC 4300
 TATGTTTTGC AGTTCCCTCA GAAGAAAAGC TTGTTATAAA CGCTCTACAC 4350
 CCATCAAAAG ATATATTTAA ATATTCCAAC TACAGAAAGA TTTTGTCTGC 4400
 TCTTCACTCT GATCTCAGTT GGTCTCTTCA CGTACATGCT TCTTTATTG 4450
 50 CCTATTTTGT CAAGAAAATA ATAGGTCAAG TCCTGTTCTC ACTTATCTCC 4500
 TGCTTAGCAT GGCTTAGATG CACGTTGTAC ATTCAGAAG GATCAAAATGA 4550
 AACAGACTTC TGGTCTGTTA CAACAACCAT AGTAATAAAC AGACTAATA 4600
 ATAATTGCTA ATTATGTTT CCATCTCTAA GGTTCACACA TTTTCTGTT 4650
 TTAAGATCCC ATTATCTGGT TGTAACTGAA GCTCAATGGA ACATGAACAG 4700
 55 TATTTCTCAG TCTTTTCTCC AGCAATCCTG ACGGATTAGA AGAACTGGCA 4750
 GAAAAACATT TGTTACCCAG AATTAAAAAC TAATATTTGC TCTCCCTTCA 4800
 ATCCAAAATG GACCTATTGA AACTAAAATC TGACCAATC CCATTAAAT 4850
 ATTTCTATGG CGTCAAAGGT CAAACTTTTG AAGGGAACCT GTGGTGGGT 4900
 CCCAATTCAG GCTATATATT CCCCAGGGCT CAGCGGATCT CCATGGGCTC 4950
 60 CTCGTGCAGC AAGCATGGAA TTTTGCCTTG ATGTATTCAA GGAGCTCAAA 5000
 GTCCACCATG CCAATGACAA CATGCTCTAC TCCCCCTTG CCATCTGTCA 5050

10

20

30

ACTCTGGCCA TGGTCTCCCT GGGTGCAAAA GACAGCACCA GGAATTTCGT 5100
 GCGCTCCTCC AAGAAGCTCA TCAAGGAGTT CATGCGCTTC AAGGTGCGCA 5150
 TGGAGGGGAC COTGAACGGC CACGAGTTCC AGATCGAGGG CGAGGGCGAG 5200
 GGCCGGCCCTC AGGAGGGCCA CAACACCGTG AAGCTGAAGG TGACCAAGGG 5250
 5 CGGCCCCCTG CCCTTCGCCT GGGACATCCT GTCCCCCAG TTCCAGTACG 5300
 GCTCCAAGGT GTACGTGAAG CACCCCGCCG ACATCCCCGA CTACAAGAAG 5350
 CTGTCTTTCC CCGAGGGCTT CAAGTGGGAG CGCGTGATGA ACTTCGAGGA 5400
 CGGCGGCGTG GTGACCGTGA CCCAGGACTC CTCCCTGCAG GACGGCTGCT 5450
 TCATCTACAA GGTGAAGTTC ATCGGCGTGA ACTTCCCCTC CGACGGCCCC 5500
 10 GTAATGCAGA AGAAGACCAT GGGCTGGGAG GCCTCCACCG AGCGCCTGTA 5550
 CCCCCTCGAC GCGGTGCTGA AGGGCGAGAT CCACAAGGCC CTGAAGCTGA 5600
 AGGACGGCGG CCACTACCTG GTGGAGTTCA AGTCCATCTA CATGGCCAAG 5650
 AAGCCCGTGC AGCTGCCCGG CTACTACTAC GTGGACTCCA AGCTGGACAT 5700
 CACCTCCAC AACGAGGACT ACACCATCGT GGAGCAGTAC GAGCGCACCG 5750
 15 AGGGCCGCCA CCACCTGTTT CTGTAGCGGC CGCGACTCTA GATCATAATC 5800
 AGCCATACCA CATTTGTAGA GGTTTACTT GCTTTAAAAA ACCTCCCA 5850
 CCTCCCCCTG AACCTGAAAC ATAAATGAA TGCAATTGTT GTTGTTAACT 5900
 TGTATTATGC AGCTTATAAT GGTACAAAT AAAGCAATAG CATCACAAT 5950
 20 TTCACAAATA AAGCATTTT TTTACTGCAT TCTAGTTGTG GCTCGAGAAG 6000
 GGCGAATTCT GCAGATATCC ATCACACTGG CGGCCGCTCG AGGGGGGGCC 6050
 CGGTACCCAA TTCGCCCTAT AGTGAGTCGT ATTACGCGCG CTCCTGGCC 6100
 GTCGTTTTTAC AACGTGCTGA CTGGGAAAAC CCTGGCGTTA CCCAACTTAA 6150
 TCGCCTTGCA GCACATCCCC CTTTCGCCAG CTGGCGTAAT AGCGAAGAGG 6200
 CCGCCACCGA TCGCCCTTCC CAACAGTTGC GCAGCCTGAA TGGCGAATGG 6250
 25 AAATTGTAAG CGTTAATATT TTGTTAAAT TCGCGTTAAA TTTTGTATA 6300
 ATCAGCTCAT TTTTAAACCA ATAGGCCGAA ATCGGCAAAA TCCCTTATA 6350
 ATCAAAAGAA TAGACCGAGA TAGGGTTGAG TGTGTTCCA GTTTGGAACA 6400
 AGAGTCCACT ATTAAGAAGC GTGGACTCCA ACGTCAAAGG GCGAAAAACC 6450
 GTCTATCAGG GCGATGGCCC ACTACTCCGG GATCATATGA CAAGATGTGT 6500
 30 ATCCACCTTA ACTTAATGAT TTTTACCAA ATCATTAGGG GATTATCAG 6550
 TGCTCAGGCT CAACGAGAAT TAACATTCCG TCAGGAAAGC TTATGATGAT 6600
 GATGTGCTTA AAAACTTACT CAATGGCTGG TTATGCATAT CGCAATACAT 6650
 GCGAAAAACC TAAAAGAGCT TGCCGATAAA AAAGGCCAAT TTATTGCTAT 6700
 35 TTACCGCGGC TTTTATTGA GCTTGAAAGA TAAATAAAT AGATAGGTTT 6750
 TATTTGAAGC TAAATCTTCT TTATCGTAAA AAATGCCCTC TTGGGTATC 6800
 AAGAGGTCAT TTATATTTCC CGGAATAACA TCATTGSGTG ACGAAATAAC 6850
 TAAGCACTTG TCTCCTGTTT ACTCCCCTGA GCTTGAGGGG TTAACATGAA 6900
 GGTATCAGAT AGCAGGATAA TAATACAGTA AAACGCTAAA CCAATAATCC 6950
 40 AAATCCAGCC ATCCCAAATT GGTAGTGAAT GATTATAAAT AACAGCAAAC 7000
 AGTAATGGGC CAATAACACC GGTTCATTCG GTAAGGCTCA CCAATAATCC 7050
 CTGTAAAGCA CTTGCTGAT GACTCTTTGT TTGGATAGAC ATCACTCCCT 7100
 GTAATGCAGG TAAAGCGATC CCACCACCAG CCAATAAAAT TAAACAGGG 7150
 AAAACTAACC AACCTTCAGA TATAACGCT AAAAAGGCAA ATGCACTACT 7200
 ATCTGCAATA AATCCGAGCA GTACTGCCGT TTTTTCGCCC CATTAGTGG 7250
 45 CTATTTCTCC TGCCACAAAG GCTTGAATA CTGAGTGTA AAGACCAAGA 7300
 CCCGCTAATG AAAAGCCAA CACTCATGCTA TTCCATCCAA AACGATTTTC 7350
 GGTAAATAGC ACCCACCCG TTGCGGAAT TTGGCCTATC AATTGCGCTG 7400
 AAAAATAAAT AATCAACAAA ATGGCATCGT TTAAATAAAA GTGATGTATA 7450
 CCGAATTCAG CTTTGTGTTT CTTTAGTGAG GGTAAATTGC GCGCTTGGCG 7500
 50 TAATCATGGT CATAGCTGTT TCCTGTGTGA AATTGTTATC CGCTCACAA 7550
 TCCACACAAC ATACGAGCCG GAAGCATAAA GTGTAAAGCC TGGGTGCCT 7600
 AATGAGTGAG CTAATCACA TTAATTGCGT TGCCTCACT GCCGCTTTC 7650
 CAGTCGGGAA ACCTGTCGTG CCAGCTGCAT TAATGAATCG GCCAACGCGC 7700
 GGGGAGAGGC GGTTTGCGTA TTGGGCGCTC TTCCGCTTCC TCGCTCACTG 7750
 55 ACTCGTCTCG CTCGGTCTGT CGGCTGCGGC GAGCGGTATC AGCTCACTCA 7800
 AAGGCGGTAA TACGGTTATC CACAGAATCA GGGGATAACG CAGGAAAGAA 7850
 CATGTGAGCA AAGGCCAGC AAAAGGCCAG GAACCGTAAA AAGGCCCGCT 7900
 TGCTGGCGTT TTTCCATAGG CTCGCCCCC CTGACGAGCA TCACAAAAAT 7950
 CGACGCTCAA GTCAGAGGTG GCGAAACCCG ACAGGACTAT AAAGATACCA 8000
 60 GGCGTTTCCC CCTGGAAGCT CCCTCGTGC CTCTCTGTT CCGACCTGC 8050
 CGTTATACCG ATACCTGTCC GCCTTTCTCC CTTGCGGAAG CGTGCGCTT 8100

10

20

30

5 TCTCATAGCT CACGCTGTAG GTATCTCAGT TCGGTGTAGG TCGTTCGCTC 8150
 CAAGCTGGGC TGTGTGCACG AACCCCCCGT TCAGCCCGAC CGCTGCGCCT 8200
 TATCCGGTAA CTATCGTCTT GAGTCCAACC CGGTAAGACA CGACTTATCG 8250
 CCACTGGCAG CAGCCACTGG TAACAGGATT AGCAGAGCGA GGTATGTAGG 8300
 CGGTGCTACA GAGTCTTGA AGTGGTGGCC TAACTACGGC TACACTAGAA 8350
 GGACAGTATT TGGTATCTGC GCTCTGCTGA AGCCAGTTAC CTTCGGAAAA 8400
 AGAGTTGGTA GCTCTTGATC CGGCAACAA ACCACCGCTG GTAGCGGTGG 8450
 TTTTCTTTGTT TGCAAGCAGC AGATTACGCG CAGAAAAAAA GGATCTCAAG 8500
 AAGATCCTTT GATCTTTTCT ACGGGGTCTG ACGTCACTG GAACGAAAAAC 8550
 10 TCACGTTAAG GGATTTTGGT CATGAGATTA TCAAAAAGGA TCTTCACCTA 8600
 GATCCTTTTA AATTAAAAAT GAAGTTTAA ATCAATCTAA AGTATATATG 8650
 AGTAAACTTG GTCTGACAGT TACCAATGCT TAATCAGTGA GGCACCTATC 8700
 TCAGCGATCT GTCTATTTTC TTCAATCCATA GTTGCCCTGAC TCCCCGTCGT 8750
 GTAGATAACT AGCATACGGG AGGGCTTACC ATCTGGCCCC AGTGCTGCAA 8800
 15 TGATACCGCG AGACCCACGC TCACCGGCTC CAGATTTATC AGCAATAAAC 8850
 CAGCCAGCCG GAAGGGCCGA GCGCAGAAGT GGTCTTGCAA CTTTATCCGC 8900
 CTCATCCAG TCTATTAATT GTTGCCGGGA AGCTAGAGTA AGTAGTTCGC 8950
 CAGTTAATAG TTTGCGCAAC GTTGTGCGCA TTGCTACAGG CATCGTGGTG 9000
 TCACGCTCGT CGTTTGGTAT GGCTTCATTC AGCTCCGGTT CCCAACGATC 9050
 20 AAGGCGAGTT ACATGATCCC CCATGTTGTG CAAAAAAGCG GTTAGCTCCT 9100
 TCGGTCTCTC GATCGTTGTC AGAAGTAAGT TGGCCGCGAGT GTTATCACTC 9150
 ATGGTTATGG CAGCACTGCA TAATTCTCTT ACTGTCATGC CATCCGTAAG 9200
 ATGCTTTTCT GTGACTGGTG AGTACTCAAC CAAGTCATTC TGAGAATAGT 9250
 GTATGCGGCG ACCGAGTTGC TCTTGCCCGG CGTCAATACG GGATAATACC 9300
 25 GCGCCACATA GCAGAACTTT AAAAGTGCTC ATCATTGGAA AACGTTCTTC 9350
 GGGGCGAAAA CTCTCAAGGA TCTTACCGCT GTTGAGATCC AGTTCGATGT 9400
 AACCCACTCG TGCACCCAAC TGATCTTCAG CATCTTTTAC TTTCACCAGC 9450
 GTTCTTGGGT GAGCAAAAAC AGGAAGGCAA AATGCCGCAA AAAAGGGAAT 9500
 AAGGGCGACA CGGAAATGTT GAATACTCAT ACTCTTCCTT TTTCAATATT 9550
 30 ATTGAAGCAT TTATCAGGGT TATTGTCTCA TGAGCGGATA CATATTTGAA 9600
 TGTATTTAGA AAAATAAACA AATAGGGGTT CCGCGCACAT TTCCCCGAAA 9650
 AGTGCCAC 9658

10

20

35 SEQ ID NO:5 (spacer)
(GPGG)_x

40 SEQ ID NO:6 (spacer)
GPGGGPGGPGG

45 SEQ ID NO:7 (spacer)
GGGSGGGSGGGGS

50 SEQ ID NO:8 (spacer)
GGGSGGGSGGGSGGGGS

55 SEQ ID NO:9 (enterokinase cleavage site)
DDDDK

30

60 SEQ ID NO:10 (altered transposase Hef forward primer)
ATCTCGAGACCATGTGTGAACCTGATATTTTACATGATTCTCTTACC

65 SEQ ID NO:11 (altered transposase Her reverse primer)
GATTGATCATTATCATAATTTCCCCAAGCGTAACC

SEQ ID NO:12 (Xho I restriction site)
CTCGAG

5 SEQ ID NO:13 (modified Kozak sequence)
ACCATG

SEQ ID NO:14 (Bcl I restriction site)
10 TGATCA

SEQ ID NO:15 (CMVf-NgoM IV primer)
15 TTGCCGGCATCAGATTGGCTAT

SEQ ID NO:16 (Syn-polyAr-BstE II primer)
AGAGGTACCCGGGTCAATTCTTCAGCACCTGGTA

20 SEQ ID NO:17 (vitellogenin promoter)

TGAATGTGTT CTTGTGTTAT CAATATAAAT CACAGTTAGT GATGAAGTTG GCTGCAAGCC
25 TGCATCAGTT CAGCTACTTG GCTGCATTTT GTATTTGGTT CTGTAGGAAA TGCAAAAGGT
TCTAGGCTGA CCTGCACCTT TATCCCTCTT GCCTTACTGC TGAGAATCTC TGCAGGTTTT
AATTGTTTAC ATTTTGCTCC CATTTACTTT GGAAGATAAA ATATTTACAG AATGCTTATG
AAACCTTTGT TCATTTAAAA ATATTCCTGG TCAGCGTGAC CGGAGCTGAA AGAACACATT
GATCCCGTGA TTCAATAAA TACATATGTT CCATATATTG TTTCTCAGTA GCCTCTTAAA
30 TCATGTGCGT TGGTGCACAT ATGAATACAT GAATAGCAAA GGTTTATCTG GATTACGCTC
TGGCCTGCAG GAATGGCCAT AAACCAAAGC TGAGGGAAGA GGGAGAGTAT AGTCAATGTA
GATTATACTG ATTGCTGATT GGGTTATTAT CAGCTAGATA ACAACTTGGG TCAGGTGCCA
GGTCAACATA ACCTGGGCAA AACCAGTCTC ATCTGTGGCA GGACCATGTA CCAGCAGCCA
GCCGTGACCC AATCTAGGAA AGCAAGTAGC ACATCAATTT TAAATTTATT GTAAATGCCG
35 TAGTAGAAGT GTTTTACTGT GATACATTGA AACTTCTGGT CAATCAGAAA AAGGTTTTTT
ATCAGAGATG CCAAGGTATT ATTTGATTTT CTTTATTCG CGTGAAGAGA ATTTATGATT
GCAAAAAGAG GAGTGTTTAC ATAAACTGAT AAAAAACTTG AGGAATTCAG CAGAAAACAG
CCACGTGTTT CTGAACATTC TTCCATAAAA GTCTCACCAT GCCTGGCAGA GCCCTATTCA
CCTTCGCT

40 SEQ ID NO:18 (vitellogenin targeting sequence)

ATGAGGGGGATCATACTGGCATTAGTGCTCACCCCTTGTAGGCAGCCAGAAAGTTTGACATTGGT

45 SEQ ID NO:19 (p146 protein)
KYKKALKKLKLL

50 SEQ ID NO:20 (p146 coding sequence)
AAATACAAAAAGCACTGAAAAAACTGGCAAACTGCTG

SEQ ID NO:21 (pro-insulin sequence)
55 TTTGTGAACCAACACCTGTGCGCTCACACCTGGTGAAGCTCTCTACCTAGTGTGCGGGGAACGAGGC
TTCTTCTACACACCAAGACCCGCGGGAGGCAGAGGACCTGCAGGTGGGGCAGGTGGAGCTGGGCGGG
GGCCCTGGTGCAAGCCTGCAGCCCTTGCCCTGGAGGGGTCCTGCAGAAAGCGTGGCATTGTGGAA
CAATGCTGTACCAGCATCTGCTCCCTCTACCAGCTGGAGAACTCTGCAACTAG

60 SEQ ID NO:22 (TAG sequence)

5 SEQ ID NO:23 (gp41 epitope)
Ala Thr Thr Cys Ile Leu Lys Gly Ser Cys Gly Trp Ile Gly Leu Leu

10 Pro Ala Asp Asp Ala Pro Ala Asp Asp Ala Thr Thr Cys Ile Leu Lys Gly
Ser Cys Gly Trp Ile Gly Leu Leu Asp Asp Asp Asp Lys

15 SEQ ID NO:25 (repeat domain in TAG spacer sequence)
Pro Ala Asp Asp Ala

SEQ ID NO:26 (TAG spacer sequence)
Pro Ala Asp Asp Ala Pro Ala Asp Asp Ala Pro Ala Asp Asp Ala Pro Ala Asp Asp
20 Ala Pro Ala Asp Asp Ala Pro Ala Asp Asp

[illegible][illegible]

10

20

30

SEQ ID NO:29 (pTnMod(Oval/ENT tag/P146/PA) - Chicken)

5 CTGACGCGCC CTGTAGCGGC GCATTAAGCG CGGCGGGTGT GGTGGTTACG 50
 CGCAGCGTGA CCGCTACACT TGCCAGCGCC CTAGCGCCCG CTCCTTTCGC 100
 TTTCTTCCCT TCCTTTCTCG CCACGTTTCG CGGCATCAGA TTGGCTATTG 150
 GCCATTGCAT ACGTTGTATC CATATCATAA TATGTACATT TATATTGGCT 200
 CATGTCCAAC ATTACCGCCA TGTGACATT GATTATTGAC TAGTTATTAA 250
 TAGTAATCAA TTACGGGGTC ATTAGTTCAT AGCCCATATA TGGAGTTCCG 300
 10 CGTTACATAA CTTACGGTAA ATGGCCCGCC TGGGTGACCG CCCAACGACC 350
 CCGGCCCAT TACGTCAATA ATGACGTATG TTCCCATAGT AACGCCAATA 400
 GGGACTTTCC ATTGACGTCA ATGGGTGGAG TATTTACGGT AAAGTCCCCA 450
 CTTGGCAGTA CATCAAGTGT ATCATATGCC AAGTACGCC CCTATTGACG 500
 TCAATGACGG TAAATGGCCC GCCTGGCATT ATGCCAGTA CATGACCTTA 550
 15 TGGGACTTTC CTACTTGGCA GTACATCTAC GTATTAGTCA TCGCTATTAC 600
 CATGGTGATG CGGTTTTGGC AGTACATCAA TGGGCGTGGA TAGCGGTTTG 650
 ACTCACGGGG ATTTCCAAGT CTCCACCCCA TTGACGTCAA TGGGAGTTTG 700
 TTTTGGCACC AAAATCAACG GGACTTTCCA AAATGTCTGA ACAACTCCG 750
 CCCATTGACG CAAATGGGCG GTAGGCGTGT ACGGTGGGAG GTCTATATAA 800
 20 GCAGAGCTCG TTTAGTGAAC CGTCAGATCG CCTGGAGACG CCATCCACGC 850
 TGTTTTGACC TCCATAGAAG ACACCGGGAC CGATCCAGCC TCCGCGGCCG 900
 GGAACGGTGC ATTGGAACGC GGATTCCCCG TGCCAAGAGT GACGTAAGTA 950
 CCGCCTATAG ACTCTATAGG CACACCCCTT TGGCTCTTAT GCATGCTATA 1000
 CTGTTTTTGG CTTGGGGCCT ATACACCCCG GCTTCTTAT GCTATAGGTG 1050
 25 ATGGTATAGC TTAGCCTATA GGTGTGGGTT ATTGACCATT ATTGACCACT 1100
 CCCCTATTGG TGACGATACT TTCCATTACT AATCCATAAC ATGGCTCTTT 1150
 GCCACAACCTA TCTCTATTGG CTATATGCCA ATACTCTGTC CTTCAGAGAC 1200
 TGACACGGAC TCTGTATTTT TACAGGATGG GGTCCCATTT ATTATTACA 1250
 AATTACACATA TACAACAACG CCGTCCCCCG TGCCCGCAGT TTTTATTAAA 1300
 30 CATAGCGTGG GATCTCCACG CGAATCTCGG GTACGTGTTT CGGACATGGG 1350
 CTCTTCTCCG GTAGCGGCGG AGCTTCCACA TCCGAGCCCT GGTCCCATGC 1400
 CTCCAGCGGC TCATGGTCCG TCGGCAGCTC CTTGCTCCTA ACAGTGGAGG 1450
 CCAGACTTAG GCACAGCACA ATGCCACCA CCACAGTGT GCGCACAAG 1500
 35 GCGGTGGCGG TAGGGTATGT GTCTGAAAAT GAGCGTGGAG ATTGGGCTCG 1550
 CACGGCTGAC GAGATGGGAA GACTTAAGGC AGCGGCAGAA GAAGATGCAG 1600
 GCAGCTGAGT TGTGTATTTC TGATAAGAGT CAGAGGTAAC TCCGTTGCG 1650
 GTGCTGTTAA CGGTGGAGGG CAGTGTAGTC TGAGCAGTAC TCGTTGCTGC 1700
 CGCGCGCGCC ACCAGACATA ATAGCTGACA GACTAACAGA CTGTTCTCTT 1750
 CCATGGGTCT TTTCTGCAGT CACCGTCGGA CCATGTGTGA ACTTGATATT 1800
 40 TTACATGATT CTCTTTACCA ATTCTGCCCC GAATTACACT TAAAACGACT 1850
 CAACAGCTTA ACGTTGGCTT GCCACGCATT ACTTGACTGT AAAACTCTCA 1900
 CTCTTACCGA ACTTGGCCGT AACCTGCCAA CCAGAGCGAG AACAAAACAT 1950
 AACATCAAAC GAATCGACCG ATTGTTAGGT AATCGTCACC TCCACAAAGA 2000
 GCGACTCGCT GTATACCGTT GGCATGCTAG CTTTATCTGT TCGGGAATAC 2050
 45 GATGCCCAT TACTTGTGTT ACTGGTCTGA TATTCTGTAG CAAAAACGAC 2100
 TTATGGTATT GCGAGCTTCA GTCGCACTAC ACGGTGCTTC TGTACTCTT 2150
 TATGAGAAAG CGTTCCCGCT TTCAGAGCAA TGTTCAAAGA AAGCTCATGA 2200
 CCAATTTCTA GCGGACCTTG CGAGCATTCT ACCGAGTAAC ACCACACCGC 2250
 TCATTGTGAG TGATGCTGGC TTTAAAGTGC CATGGTATAA ATCCGTTGAG 2300
 50 AAGCTGGGTT GGTACTGGTT AAGTCGAGTA AGAGGAAAAG TACAATATGC 2350
 AGACCTAGGA GCGGAAAACCT GGAACCTAT CAGCAACTTA CATGATATGT 2400
 CATCTAGTCA CTCAAAGACT TTAGGCTATA AGAGGCTGAC TAAAAGCAAT 2450
 CCAATCTCAT GCCAAATCTT ATTGTATAAA TCTCGCTCTA AAGGCCGAAA 2500
 AAATCAGCGC TCGACACGGA CTCATTGTCA CCACCCGTCA CCTAAAATCT 2550
 55 ACTCAGCGTC GGCAAAGGAG CCATGGGTTT TAGCAACTAA CTTACCTGTT 2600
 GAAATTCGAA CACCCAAACA ACTTGTTAAT ATCTATTCGA AGCGAATGCA 2650
 GATTGAAGAA ACCTTCCGAG ACTTGAAAAG TCCTGCCTAC GGACTAGGCC 2700
 TACGCCATAG CCGAACGAGC AGCTCAGAGC GTTTTGATAT CATGCTGCTA 2750
 ATCGCCCTGA TGCTTCAACT AACATGTTGG CTTGCGGGCG TTCATGCTCA 2800
 60 GAAACAAGGT TGGGACAAGC ACTTCCAGGC TAACACAGTC AGAAATCGAA 2850
 ACGTACTCTT AACAGTTGCG TTAGGCATGG AAGTTTTGCG GCATTCTGGC 2900

10

20

30

TACACAATAA CAAGGGAAGA CTTACTCGTG GCTGCAACCC TACTAGCTCA 2950
 AAATTTATTC ACACATGGTT ACGCTTTGGG GAAATTATGA TAATGATCCA 3000
 GATCATTCTT GGCTAATAAA AGATCAGAGC TCTAGAGATC TGTGTGTTGG 3050
 TTTTGTGTTG ATCTGCTGTG CCTTCTAGTT GCCAGCCATC TGTGTTTGC 3100
 5 CCCCCTCCCG TGCCTTCCTT GACCCTGGAA GGTGCCACTC CCACTGTCTT 3150
 TTCTAATAAA AATGAGGAAA TTGCATCGCA TTGTCTGAGT AGGTGTCTATT 3200
 CTATTCTGGG GGGTGGGGTG GGGCAGCACA GCAAGGGGGA GGATTGGGAA 3250
 GACAATAGCA GGCATGCTGG GGATGCGGTG GGCTCTATGG GTACCTCTCT 3300
 CTCTCTCTCT CTCTCTCTCT CTCTCTCTCT CTCTCGGTAC CTCTCTCTCT 3350
 10 CTCTCTCTCT CTCTCTCTCT CTCTCTCTCT CGGTACCAGG TGCTGAAGAA 3400
 TTGACCCGGT GACCAAAGGT GCCTTTTATC ATCACTTTAA AAATAAAAAA 3450
 CAATTACTCA GTGCCGTGTA TAAGCAGCAA TTAATTATGA TTGATGCCTA 3500
 CATCACAACA AAAACTGATT TAACAAATGG TTGGTCTGCC TTAGAAAGTA 3550
 TATTTGAACA TTATCTTGAT TATATTATTG ATAATAATAA AAACCTTATC 3600
 15 CCTATCCAAAG AAGTGAATGCC TATCAITGGT TGGAAATGAAC TTGAATAAAA 3650
 TTAGCCTTGA ATACATTACT GGTAAAGTAA ACGCCATTGT CAGCAAATTG 3700
 ATCCAAGAGA ACCAATCTAA AGCTTTCTCT ACGGAATGTT AATTCTCGTT 3750
 GACCCTGAGC ACTGATGAAT CCCCTAATGA TTTTGGTAAA AATCATTAA 3800
 TTAAGGTGGA TACACATCTT GTCATATGAT CCCGGTAATG TGAGTTAGCT 3850
 20 CACTCATTAG GCACCCAGG CTTTACACTT TATGCTTCCG GCTCGTATGT 3900
 TGTGTGGAAT TGTGAGCGGA TAACAATTC ACACAGGAAA CAGCTATGAC 3950
 CATGATTACG CCAAGCGCGC AATTAACCTT CACTAAAGGG AACAAAAGCT 4000
 GGAGCTCCAC CGCGGTGGCG GCCGCTCTAG AACTAGTGA TCCCCGGGG 4050
 AGGTCAGAAAT GGTTCCTTTA CTGTTGTCA ATTCTATTAT TTCAATACAG 4100
 25 AACCAATAGCT TCTATAACTG AAATATATTT GCTATTGTAT ATTATGATTG 4150
 TCCCTCGAAC CATGAACACT CCTCCAGCTG AATTTACAAA TTCTCTGTCT 4200
 ATCTGCCAGG CCATTAGTT ATTCAATGGA GATCTTTGAG GAACACTGCA 4250
 AGTTCATATC ATAAACACAT TTGAAATGA GTATTGTTTT GCATTGTATG 4300
 GAGCTATGTT TTGCTGTATC CTCAGAAAAA AAGTTTGTTA TAAAGCATTC 4350
 30 ACACCCATAA AAAGATAGAT TTAAATATTC CAGCTATAGG AAAGAAAGTG 4400
 CGTCTGCTCT TCACTCTAGT CTCAGTTGGC TCCTTCACAT GCATGCTTCT 4450
 TTATTTCTCC TATTTGTGCA AGAAAATAAT AGGTCACGTC TTGTTCTCAC 4500
 TTATGTCCTG CCTAGCATGG CTCAGATGCA CGTTGTAGAT ACAAGAAGGA 4550
 TCAATGAAA CAGACTTCTG GTCTGTTACT ACAACCATAG TAATAAGCAC 4600
 35 ACTAACTAAT AATTGCTAAT TATGTTTTCC ATCTCTAAGG TTCCACATT 4650
 TTTCTGTTTT CTAAAGATC CCATTATCTG GTTGTAACTG AAGCTCAATG 4700
 GAACATGAGC AATATTTCCC AGTCTTCTCT CCCATCCAAC AGTCTGATG 4750
 GATTAGCAGA ACAGGAGAAA AACACATTGT TACCCAGAA TAAAACTAA 4800
 TATTTGCTCT CCATTCAATC CAAAATGGAC CTATTGAAAC TAAATCTAA 4850
 40 CCCAATCCCA TTAAATGATT TCTATGGCGT CAAAGGTCAA ACTTCTGAAG 4900
 GGAACCTGTG GGTGGGTGAC AATTGAGGCT ATATATTTCC CAGGGCTCAG 4950
 CGGATCCATG GGCTCCATCG GCGCAGCAAG CATGGAATTT TGTGTTGATG 5000
 TATTCAAGGA GCTCAAAGTC CACCATGCCA ATGAGAACAT CTTCTACTGC 5050
 CCCATTGCCA TCATGTCAGC TCTAGCCATG GTATACCTGG GTGCAAAAGA 5100
 45 CAGCACCAGG ACACAGATAA ATAAGGTTGT TCGCTTTGAT AAACCTCCAG 5150
 GATTCCGAGA CAGTATTGAA GCTCAGTGTG GCACATCTGT AAACGTTTAC 5200
 TCTTCACTTA GAGACATCCT CAACCAATC ACCAAACCAA ATGATGTTTA 5250
 TTCGTTGAGC CTGCCAGTA GACTTTATGC TGAAGAGAGA TACCCAAATC 5300
 TGCCAGAAATA CTTGCAAGT GTGAAGGAAC TGTATAGAGG AGGCTTGGA 5350
 50 CCTATCAACT TTCAACAGC TGCAGATCAA GCCAGAGAGC TCATCAATTC 5400
 CTGGGTAGAA AGTCAGACAA ATGGAATTAT CAGAAATGTC CTTGAGCCAA 5450
 GCTCCGTGGA TTCTCAAACT GCAATGGTTC TGGTTAATGC CATGTCTTCT 5500
 AAAGGACTGT GGGAGAAAAC ATTTAAGGAT GAAGACACAC AAGCAATGCC 5550
 TTTGAGAGTG ACTGAGCAAG AAAGCAAACC TGTGCAGATG ATGTACCAGA 5600
 55 TTGTTTATT TAGAGTGGCA TCAATGGCTT CTGAGAAAAT GAAGATCCTG 5650
 GAGCTTCCAT TTGCCAGTGG GACAATGAGC ATGTTGGTGC TGTGCTCTGA 5700
 TGAAGTCTCA GGCCTTGAGC AGCTTGAGAG TATAATCAAC TTTGAAAAAC 5750
 TGAAGTGAATG GACCAATTCT AATGTTATGG AAGAGAGGAA GATCAAAAGT 5800
 TACTTACCTC GCATGAAGAT GGAGGAAAAA TACAACCTCA CATCTGTCTT 5850
 60 AATGGCTATG GGCATTACTG ACGTGTTTAG CTCTTCAGCC AATCTGTCTG 5900
 GCATCTCCTC AGCAGAGAGC CTGAAGATAT CTCAGGCTGT CCATGCAGCA 5950

10

20

30

CATGCAGAAA TCAATGAAGC AGGCAGAGAG GTGGTAGGGT CAGCAGAGGC 6000
 TGGAGTGGAT GCTGCAAGCG TCTCTGAAGA ATTTAGGGCT GACCATCCAT 6050
 TCCTCTTCTG TATCAAGCAC ATCGCAACCA ACGCCGTTCT CTCTTTTGGC 6100
 AGATGTGTTT CCCCTCCGCG GCCAGCAGAT GACGCACCAG CAGATGACGC 6150
 5 ACCAGCAGAT GACGCACCAG CAGATGACGC ACCAGCAGAT GACGCACCAG 6200
 CAGATGACGC AACAAATGT ATCCTGAAAG GCTCTTGTGG CTGGATCGGC 6250
 CTGCTGGATG ACGATGACAA AAAATACAAA AAAGCACTGA AAAAAGTGGC 6300
 AAAAAGTGGC TAATGAGGGC GCCTGGATCC AGATCACTTC TGGCTAATAA 6350
 AAGATCAGAG CTCTAGAGAT CTGTGTGTGT GTTTTTTGTG GATCTGCTGT 6400
 10 GCCTTCTAGT TGCCAGCCAT CTGTTGTTTG CCCCTCCCCC GTGCCCTTCT 6450
 TGACCCTGGA AGGTGCCACT CCCACTGTCC TTTCCTAATA AAATGAGGAA 6500
 ATTGCATCGC ATTGTCTGAG TAGGTGTCTT TCTATTCTGG GGGGTGGGGT 6550
 GGGGCAGCAC AGCAAGGGGG AGGATTGGGA AGACAATAGC AGGCATGCTG 6600
 GGGATCGGGT GGGCTCTATG GGTACCTCTC TCTCTCTCTC TCTCTCTCTC 6650
 15 TCTCTCTCTC TCTCTCGGTA CCTCTCTCGA GGGGGGGCCC GGTACCCAAAT 6700
 TCGCCCTATA GTGAGTCGTA TTACGCGCGC TCACTGGCCG TCGTTTTACA 6750
 ACGTCGTGAC TGGGAAAACC CTGGCGTTAC CCAACTTAAT CGCCTTGCG 6800
 CACATCCCCC TTTCGCGCAG TGGCGTAATA GCGAAGAGGC CCGCACCAGT 6850
 CGCCCTTCCC AACAGTTGCG CAGCCTGAAT GGCGAATGGA AATTGTAAGC 6900
 20 GTTAAATATT TGTAAATATT CGCGTTAAAT TTTTGTAAAT TCAGCTCATT 6950
 TTTTAACCAA TAGGCCGAAA TCGGCAAAAT CCCTTATAAA TCAAAAGAAAT 7000
 AGACCGAGAT AGGGTTGAGT GTTGTTCAG TTTGGAACAA GAGTCCACTA 7050
 TTAAGAAGCG TGGACTCCAA CGTCAAAGGG CGAAAAACCG TCTATCAGGG 7100
 CGATGGCCCA CTACTCCGGG ATCATATGAC AAGATGTGTA TCCACCTTAA 7150
 25 CTTAATGATT TTTACCAAAA TCATTAGGGG ATTCATCAGT GCTCAGGGTC 7200
 AACGAGAATT AACATTCCGT CAGGAAAGCT TATGATGATG ATGTGCTTAA 7250
 AAACCTACTC AATGGCTGGT TATGCATATC GCAATACATG CGAAAAACCT 7300
 AAAAGAGCTT GCCGATAAAA AAGGCCAATT TATTGCTATT TACCGCGGCT 7350
 TTTTATTGAG CTTGAAAGAT AAATAAAATA GATAGGTTTT ATTGAAGCT 7400
 30 AAATCTTCTT TATCGTAAAA AATGCCCTCT TGGGTATCA AGAGGGTCAT 7450
 TATATTTCCG GGAATAACAT CATTGTGTA CGAAATAACT AAGCACTTGT 7500
 CTCCTGTTTA CTCCCCTGAG CTTGAGGGGT TAACATGAAG GTCATCGATA 7550
 GCAGGATAAT AATACAGTAA AACGCTAAAC CAATAATCCA AATCCAGCCA 7600
 35 TCCCAAAATG GTAGTGAATG ATTATAAATA ACAGCAAACA GTAATGGGCC 7650
 AATAACACCG GTTGCATTGG TAAGGCTCAC CAATAATCCC TGTAAAGCAC 7700
 CTTGCTGATG ACTCTTTGTT TGGATAGACA TCACTCCCTG TAATGCAGGT 7750
 AAAGCGATCC CACCACCAGC CAATAAAATT AAAACAGGGA AAATAACCA 7800
 ACCTTCAGAT ATAAACGCTA AAAAGGCAAA TGCCTACTA TCTGCAATAA 7850
 40 ATCCGAGCAG TACTGCCGTT TTTTCGCCCC ATTTAGTGGC TATTCTTCTT 7900
 GCCACAAAGC CTTGGAATAC TGAGTGTAAA AGACCAAGAC CCGCTAATGA 7950
 AAAGCCAACC ATCATGCTAT TCCATCCAAA ACGATTTTCG GTAAATAGCA 8000
 CCCACACCGT TGCGGGAATT TGGCCTATCA ATTGCGCTGA AAAATAAATA 8050
 ATCAACAAAA TGGCATCGTT TTAAATAAAG TGATGTATAC CGAATTCAGC 8100
 TTTTGTTCCT TTAGTGAGG GTTAATTGCG CGCTTGGCGT AATCATGGTC 8150
 45 ATAGCTGTTT CCTGTGTGAA ATTGTTATCC GCTCACAATT CCACACAACA 8200
 TACGAGCCCG AAGCATAAAG TGTAAAGCCT GGGGTGCCTA ATGAGTGAGC 8250
 TAACTCACAT TAATTGCGTT GCGCTCACTG CCCGCTTTCC AGTCGGGAAA 8300
 CCTGTCTGTC CAGCTGCATT AATGAATCGG CCAACGCGCG GGGAGAGGCG 8350
 GTTTGCGTAT TGGGCGCTCT TCCGCTTCTT CGCTCACTGA CTGCTGCGC 8400
 50 TCGGTCGTTT GGCTGCGGCG AGCGGTATCA GCTCACTCAA AGGCGGTAAT 8450
 ACGGTTATCC ACAGAAATCAG GGGATAACGC AGGAAAGAAC ATGTGAGCAA 8500
 AAGGCCAGCA AAAGGCCAGG AACCGTAAAA AGGCCGCGTT GCTGGCGTTT 8550
 TTCCATAGGC TCCGCCCCC TGACGAGCAT CAAAAAATC GACGCTCAAG 8600
 TCAGAGGTGG CGAAACCCGA CAGGACTATA AAGATACCAG GCGTTTCCCC 8650
 55 CTGGAAGCTC CCTCGTGGC TCTCCTGTTT CGACCTGCC GCTTACCGGA 8700
 TACCTGTCCG CCTTTCTCCC TTCGGGAAGC GTGGCGCTTT CTCATAGCTC 8750
 ACGCTGTAGG TATCTCAGTT CCGTGTAGGT CGTTGCTTCC AAGCTGGGCT 8800
 GTGTGCACGA ACCCCCCGTT CAGCCCGACC GCTGCGCCTT ATCCGGTAAC 8850
 TATCGTCTTG AGTCCAAACC GGTAAAGCAC GACTTATCGC CACTGGCAGC 8900
 60 AGCCACTGGT AACAGGATTA GCAGAGCGAG GTATGTAGGC GGTGCTACAG 8950
 AGTTCTTGAA GTGGTGGCCT AACTACGGCT ACACAGAAG GACAGTATT 9000

10

20

30

5 GGTATCTGCG CTCTGCTGAA GCCAGTTACC TTCGGAAAAA GAGTTGGTAG 9050
 CTCTTGATCC GGCAAAACAA CCACCGCTGG TAGCGGTGGT TTTTGTGTTT 9100
 GCAAGCAGCA GATTACGCGC AGAAAAAAG GATCTCAAGA AGATCCTTTG 9150
 ATCTTTTCTA CGGGGTCTGA CGCTCAGTGG AACGAAAACT CACGTTAAGG 9200
 GATTTTGGTC ATGAGATTAT CAAAAAGGAT CTTACCTTAG ATCCTTTTAA 9250
 ATTAAAAATG AAGTTTAAAT TCAATCTAAA GTATATATGA GTAAACTTGG 9300
 TCTGACAGTT ACCAATGCTT AATCAGTGAG GCACCTATCT CAGCGATCTG 9350
 TCTATTTTCT TCATCCATAG TTGCCTGACT CCCCCTCGTG TAGATAACTA 9400
 CGATACGGGA GGGCTTACCA TCTGGCCCCA GTGCTGCAAT GATACCGCGA 9450
 10 GACCCACGCT CACCGCTCC AGATTTATCA GCAATAAACCC AGCCAGCCGG 9500
 AAGGCCCCGAG CGCAGAAGTG GTCTTGCAAC TTTATCCGCC TCCATCCAGT 9550
 CTATTAATTG TTGCCGGGAA GCTAGAGTAA GTAGTTCGCC AGTTAATAGT 9600
 TTGCGCAACG TTGTTGCCAT TGCTACAGGC ATCGTGGTGT CACGCTCGTC 9650
 GTTTGGTATG GCTTCATTCA GCTCCGGTTC CCAACGATCA AGGCGAGTTA 9700
 15 CATGATCCCC CATGTTGTGC AAAAAAGCGG TTAGCTCCTT CGTCCCTCCG 9750
 ATCGTTGTCA GAAGTAAGTT GGCCGCACTG TTATCACTCA TGGTTATGGC 9800
 AGCACTGCAT AATTCCTCTA CTGTCATGCC ATCCGTAAGA TGCTTTTCTG 9850
 TGACTGGTGA GTACTCAACC AAGTCATTCT GAGAATAGTG TATGCGGCGA 9900
 CCGAGTTGCT GTGCCCCGGC GTCAATACGG GATAATACCG CGCCACATAG 9950
 20 CAGAACTTTA AAAGTGCTCA TCATTGGAAA ACGTTCTTCG GGGCGAAAAA 10000
 TCTCAAGGAT CTTACCGCTG TTGAGATCCA GTTCGATGTA ACCCACTCGT 10050
 GCACCCAACT GATCTTCAGC ATCTTTTACT TTCACCAGCG TTTCTGGGTG 10100
 AGCAAAAAACA GGAAGGCAAA ATGCCGCAAA AAAGGGAATA AGGCGGACAC 10150
 GGAATATGTT AATACTCATA CTCTTCCTTT TTCAATATTA TTGAAGCATT 10200
 25 TATCAGGGTT ATTGTCTCAT GAGCGGATAC ATATTGGAAT GTATTTAGAA 10250
 AAATAAACAA ATAGGGGTTC CGCGCACATT TCCCGAAAAA GTGCCAC 10297

SEQ ID NO:30 (pTnMod(Oval/ENT tag/P146/PA) - QUAIL)

30 CTGACGCGCC CTGTAGCGGC GCATTAAGCG CGGCGGGTGT GGTGGTTACG 50
 CGCAGCGTGA CCGCTACACT TGCCAGCGCC CTAGCGCCCG CTCCTTTTCG 100
 TTTCTTCCTT TCCTTTCTCG CCACGTTTCG CGGCATCAGA TTGGCTATTG 150
 GCCATTGCAT ACGTTGTATC CATATCATAA TATGTACATT TATATTGGCT 200
 35 CATGTCCAAC ATTACCGCCA TGTGTACATT GATTATGAC TAGTTATTAA 250
 TAGTAATCAA TTACGGGGTC ATTAGTTTCA AGCCCATATA TGGAGTTCCG 300
 CGTTACATAA CTTACGGTAA ATGGCCCCGC TGGCTGACCG CCAACGACC 350
 CCCGCCCATT GACGTCAATA ATGACGTATG TTCCCATAGT AACGCCAATA 400
 GGGACTTTCC ATTGACGTCA ATGGGTGGAG TATTTACGGT AAAGTCCCA 450
 40 CTGGCAGTA CATCAAGTGT ATCATATGCC AAGTACGCC CCTATTGACG 500
 TCAATGACGG TAAATGGCCC GCCTGGCATT ATGCCAGTA CATGACCTTA 550
 TGGGACTTTC CTACTTGGCA GTACATCTAC GTATTAGTCA TCGCTATTAC 600
 CATGGTGTAT CGGTTTTTGC AGTACATCAA TGGGCGTGA TAGCGGTTTG 650
 ACTCACGGGG ATTTCCAAGT CTCCACCCCA TTGACGTCAA TGGGAGTTTG 700
 45 TTTTGGCACC AAAATCAAAC GGACTTTCCA AAATGTCGTA ACAACTCCGC 750
 CCCATTGACG CAAATGGGCG GTAGGCGTGT ACGGTGGGAG GTCTATATAA 800
 GCAGAGCTCG TTTAGTGAAC CGTCAGATCG CCTGGAGACG CCATCCACGC 850
 TGTTTTGACC TCCATAGAAG ACACCGGGAC CGATCCAGCC TCCGCGGCCG 900
 GGAACGGTGC ATTGGAACGC GGATTCCCCG TGCCAGAGT GACGTAAGTA 950
 50 CCGCCTATAG ACTCTATAGG CACACCCCTT TGGCTCTTAT GCATGCTATA 1000
 CTGTTTTTGG CTTGGGGCCT ATACACCCCC GCTTCCTTAT GCTATAGGTG 1050
 ATGGTATAGC TTAGCCTATA GGTGTGGGTT ATTGACCATT ATTGACCACT 1100
 CCCCTATTGG TGACGATACT TTCCATTACT AATCCATAAC ATGGCTCTTT 1150
 GCCACAAC TA TCTCTATTGG CTATATGCCA ATACTCTGTC CTTCAGAGAC 1200
 55 TGACACGGAC TCTGTATTTT TACAGGATGG GGTCCCATTT ATTATTTACA 1250
 AATTACATA TACAACAACG CCGTCCCCCG TGCCCCGAGT TTTTATTAAA 1300
 CATAGCGTGG GATCTCCACG CGAATCTCGG GTACGTGTTT CCGACATGGG 1350
 CTCTTCTCCG CTAGCGGCGG AGCTTCCACA TCCGAGCCCT GGTCCCATGC 1400
 CTCCAGCGGC TCATGGTCCG TCGGCAGCTC CTTGCTCCTA ACAGTGGAGG 1450
 60 CCAGACTTAG GCACAGCACA ATGCCACCA CCACCAAGTG GCCGCACAAG 1500
 CCGTGCGCG TAGGGTATGT GTCTGAAAT GAGCGTGGAG ATTGGGCTCG 1550

10

20

30

	CACGGCTGAC	GCAGATGGAA	GACTTAAGGC	AGCGGCAGAA	GAAGATGCAG	1600
	GCAGCTGAGT	TGTTGTATT	CGATAAGAGT	CAGAGGTAAC	TCCCGTTGCG	1650
	GTGCTGTTAA	CGGTGGAGGG	CAGTGTAGTC	TGAGCAGTAC	TCGTTGCTGC	1700
	CGCGCGCGCC	ACCAGACATA	ATAGCTGACA	GACTAACAGA	CTGTTCCCTT	1750
5	CCATGGGTCT	TTTCTGCAGT	CACCGTCGGA	CCATGTGTGA	ACTTGATATT	1800
	TTACATGATT	CTCTTTACCA	ATTCTGCCCC	GAATTACACT	TAAAAACGACT	1850
	CAACAGCTTA	ACGTTGGCTT	GCCACGCATT	ACTTGACTGT	AAAACCTCTCA	1900
	CTCTTACCGA	ACTTGGCCGT	AACCTGCCAA	CCAAAGCGAG	AACAAAAACAT	1950
	AACATCAAAC	GAATCGACCG	ATTGTTAGGT	AATCGTCACC	TCCACAAAGA	2000
10	GCGACTCGCT	GTATACCGTT	GGCATGCTAG	CTTTATCTGT	TCGGGAATAC	2050
	GATGCCCCAT	GTACTTGTGG	ACTGGTCTGA	TATTCGTGAG	CAAAAAACGAC	2100
	TTATGGTATT	GCGAGCTTCA	GTGCACTAC	ACGGTCGTTC	TGTTACTCTT	2150
	TATGAGAAAG	CGTTCCCGCT	TTCAGAGCAA	TGTTCAAAGA	AAGCTCATGA	2200
	CCAATTTCTA	GCCGACCTTG	CGAGCATCT	ACCGAGTAAC	ACCACACCGC	2250
15	TCATTGTGCT	GTATGCTGGC	TTTAAAGTGC	CATGGTATAA	ATCCGTTGAG	2300
	AAGCTGGGTT	GGTACTGGTT	AAGTCAGTA	AGAGGAAAAG	TACAATATGC	2350
	AGACCTAGGA	GCGGAAAAC	GGAAACCTAT	CAGCAACTTA	CATGATATGT	2400
	CATCTAGTCA	CTCAAAGACT	TTAGGCTATA	AGAGGCTGAC	TAAAAGCAAT	2450
	CCAATCTCAT	GCCAAATTCT	ATTGTATAAA	TCTCGCTCTA	AAGGCCGAAA	2500
20	AAATCAGCGC	TCGACACGGA	CTCATTGTCA	CCACCCGTC	CCTAAAACT	2550
	ACTCAGCGTC	GGCAAAGGAG	CCATGGGTTC	TAGCAACTAA	CTTACCTGTT	2600
	GAAATTCGAA	CACCCAAACA	ACTTGTAAAT	ATCTATTGCA	AGCGAATGCA	2650
	GATTGAAGAA	ACCTTCCGAG	ACTTGAAAAG	TCCTGCCTAC	GGACTAGGCC	2700
	TACGCCATAG	CGGAACGAGC	AGCTCAGAGC	GTTTTGATAT	CATGCTGCTA	2750
25	ATCGCCCTGA	TGCTTCAACT	AACATGTTGG	CTTGCGGGCG	TTCATGCTCA	2800
	GAAACAAGGT	TTGGACAAGC	ACTTCCAGGC	TAACACAGTC	AGAAATCGAA	2850
	ACGTAATCTC	AACAGTTCGC	TTAGGCATGG	AAGTTTTCGC	GCATTCTGGC	2900
	TACACAATAA	CAAGGGAAGA	CTTACTCGTG	GCTGCAACCC	TACTAGCTCA	2950
	AAATTTTATT	ACACATGGTT	ACGCTTTGGG	GAAATTATGA	TAATGATCCA	3000
30	GATCACTTCT	GGCTAATAAA	AGATCAGAGC	TCTAGAGATC	TGTGTGTTGG	3050
	TTTTTTTGGG	ATCTGCTGTG	CCTTCTAGTT	GCCAGCCATC	TGTTGTTTGC	3100
	CCCTCCCCCG	TGCTTTCCTT	GACCTTGAA	GGTGCCACTC	CCACTGTCTT	3150
	TTCTTAATAA	AATGAGGAAA	TTGCATCGCA	TTGTCTGAGT	AGGTGTCAAT	3200
	CTATTCTGGG	GGGTGGGGTG	GGGCAGCACA	GCAAGGGGGA	GGATTGGGAA	3250
35	GACAATAGCA	GGCATGCTGG	GGATGCGGTG	GGCTCTATGG	GTACCTCTCT	3300
	CTCTCTCTCT	CTCTCTCTCT	CTCTCTCTCT	CTCTCGGTAC	CTCTCTCTCT	3350
	CTCTCTCTCT	CTCTCTCTCT	CTCTCTCTCT	CGGTACCAGG	TGCTGAAGAA	3400
	TTGACCCGGT	GACCAAAGGT	GCCTTTTATC	ATCACTTTAA	AAATAAAAAA	3450
	CAATTACTCA	GTGCTGTGTA	TAAGCAGCAA	TTAATTATGA	TTGATGCCTA	3500
40	CATCACAAAC	AAAACCTGAT	TAACAAATGG	TTGGTCTGCC	TTAGAAAGTA	3550
	TATTTGAACA	TTATCTTGAT	TATATTATG	ATAATAATAA	AAACCTTATC	3600
	CCTATCCAAG	AAGTGATGCC	TATCATTGGT	TGGAATGAAC	TTGAAAAAAA	3650
	TTAGCCTTGA	ATACATTACT	GGTAAGGTAA	ACGCCATTGT	CAGCAAATTG	3700
	ATCCAAGAGA	ACCAACTTAA	AGCTTTCCTG	ACGGAATGTT	AATTCTCGTT	3750
45	GACCTGAGC	ACTGATGAAT	CCCCTAATGA	TTTTGGTAAA	AATCATTAA	3800
	TTAAGGTGGA	TACACATCTT	GTATATGAT	CCCGTAATG	TGAGTTAGCT	3850
	CACTCATTAG	GCACCCAGG	CTTTACACTT	TATGCTTCCG	GCTCGTATGT	3900
	TGTGTGGAAT	TGTGAGCGGA	TAACAATTTC	ACACAGGAAA	CAGCTATGAC	3950
	CATGATTACG	CCAAGCGCGC	AATTAACCC	CACTAAAGGG	AACAAAAGCT	4000
50	GGAGCTCCAC	CGCGGTGGCG	GCCGCTCTAG	AACTAGTGA	TCCCCCGGGG	4050
	AGGTCAGAAT	GGTTTCTTTA	CTGTTTGTCA	ATTCTATTAT	TTCAATACAG	4100
	AACAAAAGCT	TCTATAACTG	AAATATATTT	GCTATTGTAT	ATTATGATTG	4150
	TCCCTCGAAC	CATGAACACT	CCTCCAGCTG	AATTTACAAA	TTCTCTGTGC	4200
	ATCTGCCAGG	CTGGAAGATC	ATGGAAGATC	TCTGAGGAAC	ATTGCAAGTT	4250
55	CATACCATAA	ACTCATTGAG	AATTGAGTAT	TATTTTGTCT	TGAATGGAGC	4300
	TATGTTTTGC	AGTTCCCTCA	GAAGAAAAGC	TTGTTATAAA	GCGTCTACAC	4350
	CCATCAAAG	ATATATTTAA	ATATTCCAAC	TACAGAAAGA	TTTTGTCTGC	4400
	TCTTCACTCT	GATCTCAGTT	GGTTTCTTCA	CGTACATGCT	TCTTTATTTG	4450
	CCTATTTTGT	CAAGAAAATA	ATAGGTCAAG	TCCTGTCTCT	ACTTATCTCC	4500
60	TGCCTAGCAT	GGCTTAGATG	CACGTTGTAC	ATTCAAGAAG	GATCAAATGA	4550
	AACAGACTTC	TGGTCTGTGA	CAACAACCAT	AGTAATAAAC	AGACTAATAA	4600

10

20

30

5 ATAATTGCTA ATTATGTTTT CCATCTCTAA GGTTCACACA TTTTCTGTT 4650
 TTAAGATCCC ATTATCTGGT TGTAAGTAA GCTCAATGGA ACATGAACAG 4700
 TATTTCTCAG TCTTTCTCC AGCAATCCTG ACGGATTAGA AGAACTGGCA 4750
 GAAAAACACTT TGTTACCCAG AATTAATAAC TAATATTGTC TCTCCCTCA 4800
 ATCCAAAATG GACCTATTGA AACTAAAATC TGACCAATC CCATTAAATT 4850
 ATTTCTATGG CGTCAAGGT CAACTTTTG AAGGGAACCT GTGGGTGGGT 4900
 CCCAATTGAG GCTATATATT CCCAGGGCT CAGCCAGTGG ATCCATGGGC 4950
 TCCATCGGTG CAGCAAGCAT GGAATTTTGT TTTGATGTAT TCAAGGAGCT 5000
 CAAAGTCCAC CATGCCAATG ACAACATGCT CTACTCCCC TTTGCCATCT 5050
 10 TGTCAACTCT GGCCATGGTC TTCTAGGTG CAAAAGACAG CACCAGGACC 5100
 CAGATAAATA AGGTTGTTCA CTTTGATAAA CTTCAGGAT TCGGAGACAG 5150
 TATTGAAGCT CAGTGTGGCA CATCTGTAAA TGTTCACTCT TCACTTAGAG 5200
 ACATACTCAA CCAAATCACC AAACAAAATG ATGCTTATTC GTTCAGCCTT 5250
 GCCAGTAGAC TTTATGCTCA AGAGACATAC ACAGTCGTGC CGGAATACTT 5300
 15 GCAATGTGTG AAGGAACTGT ATAGAGGAGG CTIAGAATCC GTCAACTTTC 5350
 AAACAGCTGC AGATCAAGCC AGAGGCCTCA TCAATGCCTG GGTAGAAAGT 5400
 CAGACAAACG GAATTATCAG AAACATCCTT CAGCCAAGCT CCGTGGATTG 5450
 TCAAACTGTA ATGGTCTGG TTAATGCCAT TGCCCTCAAG GGACTGTGGG 5500
 AGAAAGCATT TAAGGCTGAA GACACGCAAA CAATACCTTT CAGAGTGACT 5550
 20 GAGCAAGAAA GCAAACTGT GCAGATGATG TACCAGATTG GTTCATTATA 5600
 AGTGGCATCA ATGGCTTCTG AGAAAATGAA GATCCTGGAG CTTCCATTG 5650
 CCAGTGGAAC AATGAGCATG TTGGTGCTGT TGCCGTGATG TGTCTCAGGC 5700
 CTTGAGCAGC TTGAGAGTAT AATCAGCTTT GAAAACTGA CTGAATGGAC 5750
 CAGTTCTAGT ATTATGGAAG AGAGGAAGGT CAAAGTGATC TTACCTCGCA 5800
 25 TGAAGATGGA GGAGAAATAC AACCTCACAT CTCTCTTAAT GGCTATGGGA 5850
 ATTACTGACC TGTTGAGTCT TTCAGCCAA CTGTCTGGCA TCTCTCAGT 5900
 AGGGAGCCTG AAGATATCTC AAGCTGTCCA TGCAGCACAT GCAGAAATCA 5950
 ATGAAGCGGG CAGAGATGTG GTAGGCTCAG CAGAGGCTGG AGTGGATGCT 6000
 ACTGAAGAAT TTAGGGCTGA CCAATCCATC CTCTTCTGTG TCAAGCACAT 6050
 30 CGAAACCAAC GCCATTCTCC TCTTTGGCAG ATGTGTTTCT CCGCGGCCAG 6100
 CAGATGACGC ACCAGCAGAT GACGCACCAG CAGATGACGC ACCAGCAGAT 6150
 GACGCACCAG CAGATGACGC ACCAGCAGAT GACGCACAA CATGTATCCT 6200
 GAAAGGCTCT TGTGGCTGGA TCGGCCTGCT GGATGACGAT GACAAAAAAT 6250
 35 ACAAAAAAGC ACTGAAAAA CTGGCAAAAC TGCTGTAATG AGGGCGCCTG 6300
 GATCCAGATC ACTTCTGGCT AATAAAAGAT CAGAGCTCTA GAGATCTGTG 6350
 TGTTGGTTTT TTGTGATCT GCTGTGCTT CTAGTTGCCA GCCATCTGTT 6400
 GTTTGCCCCC CCCCCGTGCC TTCTTGACC CTGGAAGGTG CCACTCCAC 6450
 TGTCCTTTCC TAATAAATG AGGAAATTGC ATCGCATGTT CTGAGTAGGT 6500
 40 GTCATTCTAT TCTGGGGGT GGGGTGGGGC AGCACAGCAA GGGGGAGGAT 6550
 TGGGAAGACA ATAGCAGGCA TGCTGGGGAT GCGGTGGGCT CTATGGGTAC 6600
 CTCTCTCTCT CTCTCTCTCT CTCTCTCTCT CTCTCTCTCT CCGTACCTCT 6650
 CTCGAGGGGG GGGCCGTGAC CCAATTCGCC CTATAGTGAG TCGTATTACG 6700
 CGCGCTCACT GCGGCTCGTT TTACAACGTC GTGACTGGGA AAACCTGGC 6750
 GTTACCCAAC TTAATCGCTT TGCAGCACAT CCCCCCTCG CCAGCTGGCG 6800
 45 TAATAGCGAA GAGGCCGCA CCGATCGCCC TTCCCAACAG TTGCGCAGCC 6850
 TGAATGGCGA ATGGAATTG TAAGCGTTAA TATTTTGTTA AAATTCGCGT 6900
 TAAATTTTTG TTAAATCAGC TCATTTTTTA ACCAATAGGC CGAAATCGGC 6950
 AAAATCCCTT ATAAATCAAA AGAATAGACC GAGATAGGGT TGAGTGTGTG 7000
 50 TCCAGTTTGG AACAAAGTCA CACTATTAAA GAACGTGGAC TCCAACGTCA 7050
 AAGGGCGAAA AACCGTCTAT CAGGCGGATG GCCCACTACT CCGGGATCAT 7100
 ATGACAAGAT GTGTATCCAC CTTAACTTAA TGATTTTAC CAAAATCATT 7150
 AGGGGATTCA TCAGTGCTCA GGTCAACGA GAATTAACAT TCCGTGAGGA 7200
 AAGCTTATGA TGATGATGTG CTTAAAACT TACTCAATGG CTGGTTATGC 7250
 ATATCGCAAT ACATGCGAAA AACCTAAAAG AGCTTGCCGA TAAAAAAGGC 7300
 55 CAATTTATTG CTATTTACCG CGGCTTTTTA TTGAGCTTGA AAGATAAATA 7350
 AAATAGATAG GTTTTATTTG AAGCTAAATC TTCTTTATCG TAAAAAATGC 7400
 CCTCTTGGGT TATCAAGAGG GTCAATTATAT TTGCGGGAAT AACATCATT 7450
 GGTGACGAAA TAACTAAGCA CTTGTCTCCT GTTTACTCCC CTGAGCTTGA 7500
 GGGGTTAACA TGAAGGTCAT CGATAGCAGG ATAATAATAC AGTAAACGC 7550
 60 TAAACCAATA ATCCAAATCC AGCCATCCCA AATTGGTAGT GAATGATTAT 7600
 AAATAACAGA AAACAGTAAT GGGCCAATAA CACCGTTGCT ATTGGTAAGG 7650

10

20

30

CTCACCAATA ATCCCTGTAA AGCACCTTGC TGATGACTCT TTGTTTGGAT 7700
 AGACATCACT CCCTGTAATG CAGGTAAAGC GATCCCACCA CCAGCCAATA 7750
 AAATTAAGAC AGGGAAGAACT AACCAACCTT CAGATATAAA CGCTAAAAAG 7800
 GCAAAATGCAC TACTATCTGC AATAAATCCG AGCAGTACTG CCGTTTTC 7850
 5 GCCCCATTTA GTGGCTATTC TTCCTGCCAC AAAGGCTTGG AATACTGAGT 7900
 GTAAAAGACC AAGAGCCGCT AATGAAAAGC CAACCATCAT GCTATTCCAT 7950
 CCAAAACGAT TTTCCGTAAA TAGCACCCAC ACCGTTGCGG GAATTTGGCC 8000
 TATCAATTGC GCTGAAAAAT AAATAATCAA CAAATGGCA TCGTTTAAA 8050
 TAAAGTGATG TATACCGAAT TCAGCTTTTG TTCCCTTTAG TGAGGGTTAA 8100
 10 TTGCGCGCTT GCGTAATCA TGGTCATAGC TGTTTCCTGT GTGAAATTGT 8150
 TATCCGCTCA CAATTCCACA CAACATACGA GCCGGAAGCA TAAAGTGTA 8200
 AGCCTGGGGT GCCTAATGAG TGAGCTAACT CACATTAATT GCGTTGCGCT 8250
 CACTGCCCGC TTTCCAGTCG GGAAACCTGT CGTGCCAGCT GCATTAATGA 8300
 ATCGGCCAAC GCGCGGGGAG AGGCGGTTTG CGTATTGGGC GCTCTTCCGC 8350
 15 TTCTTCGCTC ACTGACTCGC TCGCTCGGT CGTTCCGGTG CGGCGAGCGG 8400
 TATCAGCTCA CTCAAAGGCG GTAATACGGT TATCCACAGA ATCAGGGGAT 8450
 AACGCAGGAA AGAACATGTG AGCAAAAGGC CAGCAAAAGG CCAGGAACCG 8500
 TAAAAGAGGC GCGTTGCTGG CGTTTTCCA TAGGCTCCG CCCCCTGACG 8550
 AGCATCACAA AAATCGACGC TCAAGTCAGA GGTGGCGAAA CCCGACAGGA 8600
 20 CTATAAGAT ACCAGGCGTT TCCCCCTGGA AGCTCCCTCG TGCGCTCTCC 8650
 TGTTCCGACC CTGCCGCTTA CCGGATACCT GTCCGCTTT CTCCCTTCGG 8700
 GAAGGGTGGC GCTTTCTCAT AGCTCACGCT GTAGGTATCT CAGTTCCGGT 8750
 TAGGTCGTTT GCTCCAAGCT GGGCTGTGTG CACGAACCCC CCGTTCAGCC 8800
 CGACCGCTGC GCCTTATCCG GTAACATCG TCTTGAGTCC AACCCGGTAA 8850
 25 GACACGACTT ATGCGCACTG GCAGCAGCCA CTGGTAACAG GATTAGCAGA 8900
 GCGAGGTATG TTGGCGGTGC TACAGAGTTC TTGAAGTGGT GGCCTAACTA 8950
 CGGCTACACT AGAAGGACAG TATTTGGTAT CTGCGCTCTG CTGAAGCCAG 9000
 TTACCTTCGG AAAAGAGATT GGTAGCTCTT GATCCGGCAA ACAAACCACC 9050
 GCTGGTAGCG GTGGTTTTTT TGTGTGCAAG CAGCAGATTA CGCGCAGAAA 9100
 30 AAAAGGATCT CAAGAAGATC CTTTGATCTT TTCTACGGGG TCTGACGCTC 9150
 AGTGGAAACGA AAACCTACGT TAAGGGATTT TGGTCATGAG ATTATCAAAA 9200
 AGGATCTTCA CCTAGATCCT TTAAATTAA AAATGAAGTT TTAAATCAAT 9250
 CTAAAGTATA TATGAGTAAA CTTGGTCTGA CAGTTACCAA TGCTTAATCA 9300
 35 GTGAGGCACC TATCTCAGCG ATCTGTCTAT TTCGTTTCAT CATAGTTGCC 9350
 TGACTCCCGC TCGTGTAGAT AACTACGATA CGGGAGGGCT TACCATCTGG 9400
 CCCCAGTGCT GCAATGTATC CGCGAGACCC ACCTTCACCG GCTCCGATT 9450
 TATCAGCAAT AAACCAGCCA GCCGGAAGGG CCGAGCGCAG AAGTGGTCCT 9500
 GCAACTTTAT CCGCTTCCAT CCAGTCTATT AATTGTTGCC GGGAGAGTAG 9550
 40 AGTAAGTAGT TCGCCAGTTA ATAGTTTGCG CAACGTTGTT GCCATTGCTA 9600
 CAGGCATCGT GGTGTACGCG TCGTCGTTTG GTATGGCTTC ATTACGCTCC 9650
 GGTTCCTAAC GATCAAGGCG AGTTACATGA TCCCCATGT TGTGCAAAA 9700
 AGCGGTTAGC TCCTTCGGTC CTCCGATCGT TGTCAGAAAT AAGTTGGCCG 9750
 CAGTGTATC ACTCATGGTT ATGGCAGCAC TGCATAATTC TCTTACTGTC 9800
 ATGCCATCCG TAAGATGCTT TTCTGTGACT GGTGAGTACT CAACCAAGTC 9850
 45 ATTCTGAGAA TAGTGTATGC GCGGACCGAG TTGCTCTTGC CCGGCGTCAA 9900
 TACGGGATAA TACCGCGCCA CATAGCAGAA CTTTAAAGT GCTCATCATT 9950
 GGAAAACGTT CTTCCGGGGC AAAACTCTCA AGGATCTTAC CGCTGTTGAG 10000
 ATCCAGTTTC ATGTAACCCA CTCGTGCACC CAACGTATCT TCAGCATCTT 10050
 TTACTTTTAC CAGCGTTTCT GGGTGAGCAA AAACAGGAAG GCAAAATGCC 10100
 50 GCAAAAAGG GAATAAGGCG GACACGGAAA TGTGAATAC TCATACTCTT 10150
 CCTTTTCAA TATTATTGAA GCATTTATCA GGGTTATTGT CTCATGAGCG 10200
 GATACATATT TGAATGTATT TAGAAAAATA AACAAATAGG GGTTCGCGC 10250
 ACATTTCCCC GAAAAGTGCC AC 10272

55

SEQ ID NO:31 (pTnMod(Oval/ENT tag/Proins/PA) - Chicken)

CTGACGCGCC CTGTAGCGGC GCATTAAGCG CGGCGGGTGT GGTGGTTACG 50
 CGCAGCGTGA CCGCTACACT TGCCAGCGCC CTAGCGCCCG CTCCTTTTCG 100
 60 TTTCTTCCCT TCCTTTCTCG CCACGTTTCG CGGCATCAGA TTGGCTATTG 150
 GCCATTGCAT ACGTTGTATC CATATCATAA TATGTACATT TATATTGGCT 200

10

20

30

	CATGTCCAAC	ATTACCGCCA	TGTTGACATT	GATTATTGAC	TAGTTATTAA	250
	TAGTAATCAA	TTACGGGGTC	ATTAGTTCAT	AGCCCATATA	TGGAGTTCCG	300
	CGTTACATAA	CTTACGGTAA	ATGGCCCCGC	TGGCTGACCG	CCCAACGACC	350
	CCCGCCCTTT	GACGTCAATA	ATGACGTATG	TTCCCATAGT	AACGCCAATA	400
5	GGGACTTTCC	ATTGACGTCA	ATGGGTGGAG	TATTTACGGT	AAACTGCCCC	450
	CTTGGCAGTA	CATCAAGTGT	ATCATATGCC	AAGTACGCCC	CCTATTGACG	500
	TCAATGACGG	TAAATGGCCC	GCCTGGCATT	ATGCCAGTA	CATGACCTTA	550
	TGGGACTTTC	CTACTTGGCA	GTACATCTAC	GTATTAGTCA	TCGCTATTAC	600
	CATGGTGATG	CGGTTTTGGC	AGTACATCAA	TGGGCGTGGA	TAGCGGTTTG	650
10	ACTCACGGGG	ATTTCCAAGT	CTCCACCCCA	TTGACGTCAA	TGGGAGTTTG	700
	TTTTGGCACC	AAAATCAACG	GGACTTTCCA	AAATGTCTGA	ACAACTCCGC	750
	CCCATTGACG	CAAATGGGCG	GTAGGCGTGT	ACGGTGGGAG	GTCTATATAA	800
	GCAGAGCTCG	TTTAGTGAAC	CGTCAGATCG	CCTGGAGACG	CCATCCACGC	850
	TGTTTTGACC	TCCATAGAAG	ACACCGGGAC	CGATCCAGCC	TCCGCGGCCG	900
15	GGAACGGTGC	ATTGGAACGC	GGATTCCCCG	TGCCAAGAGT	GACGTAAGTA	950
	CCGCCATATG	ACTCTATAGG	CACACCCCTT	TGGCTCTTAT	GCATGCTATA	1000
	CTGTTTTTGG	CTTGGGGCCT	ATACACCCCC	GCTTCCTTAT	GCTATAGGTG	1050
	ATGGTATAGC	TTAGCCTATA	GGTGTGGGTT	ATTGACCATT	ATGACCACT	1100
	CCCTATTGCG	TGACGACTACT	TTCCATTACT	AATCCATAAC	ATGGCTCTTT	1150
20	GCCACAACCTA	TCTCTATTGG	CTATATGCCA	ATACTCTGTC	CTTCAGAGAC	1200
	TGACACGGAC	TCTGTATTTT	TACAGGATGG	GGTCCCATT	ATTATTTACA	1250
	AATTTCACATA	TACAACAACG	CCGTCCCCCG	TGCCCGCAGT	TTTTATTAAA	1300
	CATAGCGTGG	GATCTCCACG	CGAATCTCGG	GTACGTGTTC	CGGACATGGG	1350
	CTCTTCTCCG	GTAGCGGCGG	AGCTTCCACA	TCCGAGCCCT	GGTCCCATGC	1400
25	CTCCAGCGGC	TCATGGTCGC	TCGGCAGCTC	CTTGCTCCTA	ACAGTGGAGG	1450
	CCAGACTTAG	GCACAGCACA	ATGCCCAACA	CCACCACTGT	GCCGCACAAG	1500
	GCCGTGGCGG	TAGGGTATGT	GTCTGAAAT	GAGCGTGGAG	ATTGGGCTCG	1550
	CACGGCTGAC	GCAGATGGAA	GACTTAAGGC	AGCGGCAGAA	GAAGATGCAG	1600
	GCAGCTGAGT	TGTTGTATT	TGATAAGAGT	CAGAGGTAAC	TCCCGTTGCG	1650
30	GTGCTGTAA	CGGTGGAGGG	CAGTGTAGTC	TGAGCAGTAC	TCGTTGCTGC	1700
	CGCGCGCGCC	ACCAGACATA	ATAGCTGACA	GACTAACAGA	CTGTTCTCTT	1750
	CCATGGGTCT	TTTCTGCAGT	CACCGTCGGA	CCATGTGTGA	ACTTGATATT	1800
	TTACATGATT	CTCTTTACCA	ATTCTGCCCC	GAATTACACT	TAAAACGACT	1850
	CAACAGCTTA	ACGTTGGCTT	GCCACGCATT	ACTTGACTGT	AAAACCTCTA	1900
35	CTCTTACCGA	ACTTGGCCGT	AACCTGCCAA	CCAAAGCGAG	AACAAAACAT	1950
	AACATCAAA	GTATCGACCG	ATTGTTAGGT	AATCGTCACC	TCCACAAGA	2000
	GCGACTCGCT	GTATACCGTT	GGCATGCTAG	CTTTATCTGT	TCGGGAATAC	2050
	GATGCCCAT	GTACTTGTG	ACTGGTCTGA	TATTCGTGAG	CAAAAACGAC	2100
	TTATGGTATT	GCGAGCTTCA	GTGCGACTAC	ACGGTCGTT	TGTTACTCTT	2150
40	TATGAGAAAG	CGTTCCCGCT	TTCAGAGCAA	TGTTCAAAGA	AAGCTCATGA	2200
	CCAATTTCTA	GCCGACCTTG	CGAGCATTCT	ACCGAGTAAC	ACCACACCGC	2250
	TCATTGTGAG	TGATGCTGGC	TTTAAAGTGC	CATGGTATAA	ATCCGTTGAG	2300
	AAGCTGGGTT	GGTACTGGTT	AAGTCGAGTA	AGAGGAAAAG	TACAATATGC	2350
	AGACCTAGGA	GCGGAAAAC	GGAAACCTAT	CAGCAACTTA	CATGATATGT	2400
45	CATCTAGTCA	CTCAAAGACT	TTAGGCTATA	AGAGGCTGAC	TAAAAGCAAT	2450
	CCAATCTCAT	GCCAAATTCT	ATTGTATAAA	TCTCGCTCTA	AAGGCCGAAA	2500
	AAATCAGCGC	TCGACACGGA	CTCATTGTCA	CCACCCGTCA	CCTAAAATCT	2550
	ACTCAGCGTC	GGCAAAGGAG	CCATGGGTTT	TAGCAACTAA	CTTACCTGTT	2600
	GAAATTCGAA	CACCCAAACA	ACTTGTTAAT	ATCTATTCTGA	AGCGAATGCA	2650
50	GATTGAAGAA	ACCTTCCGAG	ACTTGAAAAG	TCCTGCCTAC	GGACTAGGCC	2700
	TACGCCATAG	CCGAACGAGC	AGCTCAGAGC	GTTTTGATAT	CATGCTGCTA	2750
	ATCGCCCTGA	TGCTTCAACT	AACATGTTGG	CTTGCGGGCG	TTCATGCTCA	2800
	GAAACAAGGT	TGGGACAAGC	ACTTCCAGGC	TAACACAGTC	AGAAATCGAA	2850
	ACGTACTCTC	AACAGTTGCG	TTAGGCATGG	AAGTTTTCGG	GCATTCTGGC	2900
55	TACACAATAA	CAAGGGAAGA	CTTACTCGTG	GCTGCAACCC	TACTAGCTCA	2950
	AAATTTATTC	ACACATGGTT	ACGCTTTGGG	GAAATTATGA	TAATGATCCA	3000
	GATCACTTCT	GGCTAATAAA	AGATCAGAGC	TCTAGAGATC	TGTGTGTTGG	3050
	TTTTTTGTGG	ATCTGCTGTG	CCTTCTAGTT	GCCAGCCATC	TGTTGTTTGC	3100
	CCCTCCCCCG	TGCCTTCCTT	GACCCTGGAA	GGTGCCACTC	CCACTGTCCT	3150
60	TTCTTAATAA	AATGAGGAAA	TTGCATCGCA	TTGTCTGAGT	AGGTGTCATT	3200
	CTATTCTGGG	GGTGGGGTG	GGCAGCACA	GCAAGGGGGA	GGATTGGGAA	3250

10

20

30

GACAATAGCA GGCATGCTGG GGATGCGGTG GGCTCTATGG GTACCTCTCT 3300
 CTCTCTCTCT CTCTCTCTCT CTCTCTCTCT CTCTCGGTAC CTCTCTCTCT 3350
 CTCTCTCTCT CTCTCTCTCT CTCTCTCTCT CGGTACCAGG TGCTGAAGAA 3400
 TTGACCCGGT GACCAAAGGT GCCTTTTATC ATCACTTTAA AAATAAAAAA 3450
 5 CAATTACTCA GTGCCCTGTTA TAAGCAGCAA TTAATTATGA TTGATGCCTA 3500
 CATCACAACA AAAACTGATT TAACAAATGG TTGGTCTGCC TTAGAAAGTA 3550
 TATTTGAACA TTATCTTGAT TATATTATTG ATAATAATAA AAACCTTATC 3600
 CCTATCCAAAG AAGTGATGCC TATCATTGGT TGGAAATGAAC TTGAAAAAAA 3650
 10 TTAGCCTTGA ATACATTACT GGTAAAGTAA ACGCCATTGT CAGCAAAATG 3700
 ATCCAAGAGA ACCAACTTAA AGCTTTCTCTG ACGGAATGTT AATTCTCGTT 3750
 GACCCCTGAGC ACTGATGAAT CCCCTAATGA TTTTGGTAAA AATCATTAAAG 3800
 TTAAGGTGGA TACACATCTT GTCATATGAT CCCGTAATG TGAGTTAGCT 3850
 CACTCATTAG GCACCCAGG CTTTACACTT TATGCTTCCG GCTCGTATGT 3900
 TGTGTGGAAT TGTGAGCGGA TAACAATTTC ACACAGGAAA CAGCTATGAC 3950
 15 CATGATTACG CCAAGCGCGC AATTAACCTT CACTAAAGGG AACAAAAGCT 4000
 GGAGCTCCAC CGCGGTGGCG GCCGCTCTAG AACTAGTGGG TCCCCCGGGG 4050
 AGGTGAGAAAT GGTTCCTTTA CTGTTTGTCG ATTCTATTAT TTCAATACAG 4100
 AACCAATAGCT TGTCTAATG AAATATATTT GCTATTGTAT ATTATGATTG 4150
 TCCCTCGAAC CATGAACACT CCTCCAGCTG AATTTACAAA TTCCTCTGTC 4200
 20 ATCTGCCAGG CCATTAAATT ATTATGAGAA GATCTTTGAG GAACACTGCA 4250
 AGTTTCATATC ATAAACACAT TTGAAATGGA GTATTGTTTT GCATTGTATG 4300
 GAGCTATGTT TGTCTGATC CTCAGAAAAA AAGTTTGTAT TAAAGCATTG 4350
 ACACCCATAA AAAGATAGAT TTAATATATC CAGCTATAGG AAAGAAAGTG 4400
 CGTCTGCTCT TCACTCTAGT CTCAGTTGGC TCCTTCACAT GCATGCTTCT 4450
 25 TTATTTCTCC TATTTTGTCG AGAAAAATAT AGGTCACGTC TTGTTCTCAC 4500
 TTATGTCTCT CTAGCATGG CTCAGATGCA CGTTGTAGAT ACAAGAAGGA 4550
 TCAATAGAAA CAGACTTCTG GTCTGTTACT ACAACCATAG TAATAAGCAC 4600
 ACTAACTAAT AATTGCTAAT TATGTTTTCC ATCTCTAAGG TTCCACATT 4650
 TTTCTGTTTT CTTAAAGATC CCATTATCTG GTTGTAACTG AAGCTCAATG 4700
 30 GAACATGAGC AATATTTCCC AGTCTTCTCT CCCATCCAAC AGTCTGTATG 4750
 GATTAGCAGA ACAGGCAGAA AACACATTGT TACCCAGAAT TAAAACTAA 4800
 TATTTGCTCT CCATTCAATC CAAAATGGAC CTATTGAAAC TAAATCTAA 4850
 CCCAATCCCA TTAAATGATT TCTATGGCGT CAAAGGTCAG ACTTCTGAAG 4900
 35 GGAACCTGTG GGTGGGTGAC AATTGAGGCT ATATATTCCC CAGGGCTCAG 4950
 CGGATCCATG GGCTCCATCG GCGCAGCAAG CATGGAATTT TGTTTTGATG 5000
 TATTCAGAGA GCTCAAGTC CACCATGCCA ATGAGAACAT CTCTACTGTC 5050
 CCCATTGCCA TCATGTCAGC TCTAGCCATG GTATACCTGG GTGCAAAAGA 5100
 CAGCACCAGG ACACAGATAA ATAAGGTTGT TCGCTTTGAT AAACCTCCAG 5150
 GATTCCGAGA CAGTATTGAA GCTCAGTGTG GCACATCTGT AAACGTTTAC 5200
 40 TCTTCACTTA GAGACATCCT CAACCAATC ACCAAACCAA ATGATGTTTA 5250
 TTCGTTGAGC CTGCCAGTA GACTTTATGC TGAAGAGAGA TACCAATCC 5300
 TGCCAGAATA CTGTCAGTGT GTGAAGGAAC TGTATAGAGG AGGCTTGGA 5350
 CCTATCAACT TTCAAAACAGC TGCAGATCAA GCCAGAGAGC TCATCAATTC 5400
 CTGGGTAGAA AGTCAGACAA ATGGAATTAT CAGAAATGTC CTTACGCCAA 5450
 45 GCTCGGTGGA TTCTCAAACT GCAATGGTTC TGGTTAATGC CATTGTCTTC 5500
 AAAGGACTGT GGGAGAAAAC ATTTAAGGAT GAAGACACAC AAGCAATGCC 5550
 TTTTCAAGTG ACTGAGCAAG AAAGCAAACC TGTGCAGATG ATGTACCAGA 5600
 TTGGTTTATT TAGAGTGCCA TCAATGGCTT CTGAGAAAAT GAAGATCCTG 5650
 GAGCTTCCAT TTGCCAGTGG GACAATGAGC ATGTTGGTGC TGTGCTCTGA 5700
 50 TGAAGTCTCA GGCCTTGAGC AGCTTGAGAG TATAATCAAC TTTGAAAAAC 5750
 TGAAGTGAAT GACCAAGTCT AATGTTATGG AAGAGAGGAA GATCAAAAGTG 5800
 TACTTACCTC GCATGAGAT GGAGGAAAAA TACAACCTCA CATCTGTCTT 5850
 AATGGCTATG GGCATTACTG ACGTGTCTAG CTCTTCAGCC AATCTGTCTG 5900
 GCATCTCCTC AGCAGAGAGC CTGAAGATAT CTCAAGCTGT CCATGCAAGCA 5950
 55 CATGCAGAAA TCAATGAAGC AGGCAGAGAG GTGGTAGGGT CAGCAGAGGC 6000
 TGGAGTGGAT GCTGCAAGCG TCTCTGAAGA ATTTAGGGCT GACCATCCAT 6050
 TCCTCTTCTG TATCAAGCAC ATCGCAACCA ACGCCGTTCT CTTCTTTGGC 6100
 AGATGTGTTT CCCCTCCGCG GCCAGCAGAT GACGCACCAG CAGATGACGC 6150
 ACCAGCAGAT GACGCACCAG CAGATGACGC ACCAGCAGAT GACGCACCAG 6200
 60 CAGATGACGC AACCAATATG ATCTGAAAG GCTCTTGTGG CTGGATCGGC 6250
 CTGCTGGATG ACGATGACAA ATTTGTGAAC CAACACCTGT GCGGCTCACA 6300

10

20

30

CCTGCTGGAA GCTCTCTACC TAGTGTGCGG GGAACGAGGC TTCTTCTACA 6350
 CACCCAAGAC CCGCCGGGAG GCAGAGGACC TGCAGGTGGG GCAGGTGGAG 6400
 CTGGCCGGGG GCCCTGGTGC AGGCAGCCTG CAGCCCTTGG CCCTGGAGGG 6450
 GTCCCTGCAG AAGCGTGGCA TTGTGGAACA ATGCTGTACC AGCATCTGCT 6500
 5 CCCTCTACCA GCTGGAGAAC TACTGCAACT AGGGCGCCTG GATCCAGATC 6550
 ACTTCTGGCT AATAAAAGAT CAGAGCTCTA GAGATCTGTG TGTGTGTTTT 6600
 TTGTGGATCT GCTGTGCCTT CTAGTTGCCA GCCATCTGTT GTTTGCCCTT 6650
 CCCCCGTGCC TTCCTTGACC CTGGAAGGTG CCACTCCAC TGTCTTTTCC 6700
 TAATAAAATG AGGAAATTGC ATCGCATGTG CTGAGTAGGT GTCATTCTAT 6750
 10 TCTGGGGGGT GGGGTGGGGC AGCACAGCAA GGGGGAGGAT TGGGAAGACA 6800
 ATAGCAGGCA TGCTGGGGAT GCGGTGGGCT CTATGGGTAC CTCTCTCTCT 6850
 CTCTCTCTCT CTCTCTCTCT CTCTCTCTCT CCGTACCTCT CTCGAGGGGG 6900
 GGCCCGGTAC CCAATTCGCC CTATAGTGAG TCGTATTACG CGCGCTCACT 6950
 GGCCGTCGTT TTACAACGTC GTGACTGGGA AAACCTTGGC GTTACCCAAC 7000
 15 TTAATCGCCT TGCAGCACAT CCCCCTTTCG CCAGCTGGCG TAATAGCGAA 7050
 GAGGCCCGCA CCGATCGCCC TTCCCAACAG TTGCGCAGCC TGAATGGCGA 7100
 ATGGAAATTG TAAGCGTTAA TATTTTGTTA AAATTCGCGT TAAATTTTTG 7150
 TTAATCAGC TCATTTTAA ACCAATAGGC CGAAATCGGC AAAATCCCTT 7200
 ATAAATCAAA AGAATAGACC GAGATAGGTT TGAGTGTGTT TCCAGTTTGG 7250
 20 AACCAAGATC CACTATTAAA GAACGTGGAC TCCAACGTC AAGGGCGAAA 7300
 AACCGTCTAT CAGGCGCATG GCCCCTACT CCGGGATCAT ATGACAAGAT 7350
 GTGTATCCAC CTTAACTTAA TGATTTTAC CAAAATCATT AGGGGATTCA 7400
 TCAGTGCTCA GGGTCAACGA GAATTAACAT TCCGTCAGGA AAGCTTATGA 7450
 TGATGATGTG CTTAAAAACT TACTCAATGG CTGGTTATGC ATATCGCAAT 7500
 25 ACATGCGAAA AACCTAAAAG AGCTTGCCGA TAAAAAGGC CAATTTATTG 7550
 CTATTTACCG CGGCTTTTTA TTGAGCTTGA AAGATAAATA AAATAGATAG 7600
 GTTTTATTG AAGCTAAATC TTCTTTATCG TAAAAAATGC CCTCTTGGGT 7650
 TATCAAGAGG GTCATTATAT TTCCGCGAAT AACATCATTT GGTGACGAAA 7700
 TAACTAAGCA CTTGTCTCCT GTTACTCCC CTGAGCTTGA GGGGTTAACA 7750
 30 TGAAGGTCAT CGATAGCAGG ATAATAATAC AGTAAAACGC TAAACCAATA 7800
 ATCCAAATCC AGCCATCCCA AATTGGTAGT GAATGATTAT AAATAACAGC 7850
 AAACAGTAAT GGGCCAATAA CACCGGTTGC ATTGGTAAGG CTCACCAATA 7900
 ATCCCTGTAA AGCACCTTGC TGATGACTCT TTGTTTGGAT AGACATCACT 7950
 CCCTGTATAG CAGGTAAAGC GATCCCACCA CCAGCCAATA AAATTAATAA 8000
 35 AGGGAAAACT AACCAACCTT CAGATATAAA CGCTAAAAAG GCAAAATGCAC 8050
 TACTATCTCG AATAAATCCG AGCAGTACTG CCGTTTTTTC GCCCATTTA 8100
 GTGGCTATTC TTCCTGCCAC AAAGGCTTGG AATACTGAGT GTAAAAGACC 8150
 AAGACCCGCT AATGAAAAGC CAACCATCAT GCTATTCCAT CCAAAAACGAT 8200
 TTTCCGTAAT TAGCACCCAC ACCGTTGCCG GAATTTGGCC TATCAATTGC 8250
 40 GCTGAAAAAT AAATAATCAA CAAAATGGCA TCGTTTTAAA TAAAGTGATG 8300
 TATACCGAAT TCAGCTTTTG TTCCCTTTAG TGAGGTTTAA TTGCGCGCTT 8350
 GGCCTAATCA TGGTCATAGC TGTTTCCTGT GTGAAATTGT TATCCGCTCA 8400
 CAATTCACCA CAACATACGA GCCGGAAGCA TAAAGTGTA AGCCTGGGGT 8450
 GCCTAATGAG TGAGCTAAT CACATTAAAT GCGTTGCGCT CACTGCCCCG 8500
 45 TTTCCAGTCG GGAACCTGTG CGTGCCAGCT GCATTAATGA ATCGGCCAAC 8550
 GCGCGGGGAG AGGCGGTTTG CGTATTGGGC GCTCTTCCGC TTCCTCGCTC 8600
 ACTGACTCGC TGCCTCGGT CGTTCGGCTG CGGCGAGCGG TATCAGCTCA 8650
 CTCAAAGGCG GTAATACGGT TATCCACAGA ATCAGGGGAT AACGCAGGAA 8700
 AGAACATGTG AGCAAAAGGC CAGCAAAAGG CCAGGAACCG TAAAAAGGCC 8750
 50 GCGTTGCTGG CGTTTTTCCA TAGGCTCCGC CCCCTGACG AGCATCACAA 8800
 AAATCGACGC TCAAGTCAGA GGTGGCGAAA CCCGACAGGA CTATAAAGAT 8850
 ACCAGCGGTT TCCCCCTGGA AGCTCCCTCG TCGCTCTCC TGTTCGACC 8900
 CTGCCGCTTA CCGGATACCT GTCCGCTTT CTCCCTTCGG GAAGCGTGGC 8950
 GCTTTCTCAT AGCTCACGCT GTAGGTATCT CAGTTCGGTG TAGGTCGTTT 9000
 55 GCTCCAAGCT GGGCTGTGTG CACGAACCCC CCGTTCAGCC CGACCGCTGC 9050
 GCCTTATCCG GTAACATACG TCTTGAGTCC AACCCGGTAA GACACGACTT 9100
 ATCGCCACTG GCAGCAGCCA CTGGTAACAG GATTAGCAGA GCGAGGTATG 9150
 TAGGCGGTGC TACAGAGTTC TTGAAGTGGT GGCCTAACTA CGGCTACACT 9200
 AGAAGGACAG TATTTGGTAT CTGCGCTCTG CTGAAGCCAG TTACCTTCGG 9250
 60 AAAAAGAGTT GGTAGCTCTT GATCCGGCAA ACAAAACCAC GCTGGTAGCG 9300
 GTGGTTTTTT TGTGTGCAAG CAGCAGATTA CGCGCAGAAA AAAAGGATCT 9350

10

20

30

CAAGAAGATC CTTTGATCTT TTCTACGGGG TCTGACGCTC AGTGGAAACGA 9400
 AAACCTCAGT TAAGGGATTT TGGTCATGAG ATTATCAAAA AGGATCTTCA 9450
 CCTAGATCCT TTTAAATTAA AAATGAAGTT TTAATCAAT CTAAAGTATA 9500
 TATGAGTAAA CTGTGCTGA CAGTTACCAA TGCTTAATCA GTGAGGCACC 9550
 5 TATCTCAGCG ATCTGTCTAT TTCGTTTCATC CATAGTTGCC TGACTCCCCG 9600
 TCGGTAGAT AACTACGATA CGGGAGGGCT TACCATCTGG CCCCAGTGCT 9650
 GCAATGATAC CGCGAGACCC ACGCTCACCG GCTCCAGATT TATCAGCAAT 9700
 AAACCCAGCCA GCCCGAAGGG CCGAGCGCAG AAGTGGTCCT GCAACTTTAT 9750
 CCGCTCCAT CCAGTCTATT AATTGTTGCC GGAAGCTAG AGTAAGTAGT 9800
 10 TCGCCAGTTA ATAGTTTGGC CAACGTTGTT GCCATTGCTA CAGGCATCGT 9850
 GGTGTCACGC TCGTGTGTTG GTATGGCTTC ATTCAGCTCC GGTTCCTAAC 9900
 GATCAAGGCG AGTTACATGA TCCCCCATGT TGTGCAAAAA AGCGGTTAGC 9950
 TCCTTCGGTC CTCCGATCGT TGTGAGAAGT AAGTTGGCCG CAGTGTATC 10000
 ACTCATGGTT ATGGCAGCAC TGCATAATTC TCTTACTGTC ATGCCATCCG 10050
 15 TAAGATGCTT TTCTGTGACT GGTGAGTACT CAACCAAGTC ATTCTGAGAA 10100
 TAGTGTATGC GCGACCCGAG TTGCTCTTGC CCGGCGTCAA TACGGGATAA 10150
 TACCCGCCA CATAGCAGAA CTTTAAAGT GCTCATCATT GGAAAAACGTT 10200
 CTTCCGGGCG AAAACTCTCA AGGATCTTAC CGCTGTTGAG ATCCAGTTCG 10250
 ATGTAACCCA CTCGTGCACC CAACTGATCT TCAGCATCTT TTACTTTTAC 10300
 20 CAGCGTTTCT GGGTGAGCAA AAACAGGAAG GCAAAATGCC GCAAAAAAGG 10350
 GAATAAGGGC GACACGGAAT TGTGAATAC TCATACTCTT CCTTTTCAA 10400
 TATTATTGAA GCATTATCA GGGTTATTGT CTCATGAGCG GATACATATT 10450
 TGAATGTATT TAGAAAAATA AACAAATAGG GGTTCGCGC ACATTTCCCC 10500
 25 GAAAAGTGCC AC 10512

SEQ ID NO:32 (pTnMod(Oval/ENT tag/Proins/PA) - QUAIL)

CTGACGCGCC CTGTAGCGGC GCATTAAGCG CGGCGGGTGT GGTGGTTACG 50
 30 CGCAGCGTGA CCGCTACACT TGCCAGCGCC CTAGCGCCCG CTCCTTTCGC 100
 TTTCTTCCCT TCCTTCTCG CCACGTTTCG CGGCATCAGA TTGGCTATTG 150
 GCCATTGCAT ACGTTGTATC CATATCATAA TATGTACATT TATATTGGCT 200
 CATGTCCAAC ATTACCGCCA TGTGACATT GATTATTGAC TACTTATTAA 250
 TAGTAATCAA TTACGGGGTC ATTAGTTCAT AGCCCATATA TGGAGTTCCG 300
 35 CGTTACATAA CTACCGGTAA ATGGCCCCCG TGGCTGACCG CCCAACGACC 350
 CCGGCCCAT GACGTCAATA ATGACGTATG TTCCCATAGT AACGCCAATA 400
 GGGACTTTCC ATTGACGTCA ATGGGTGGAG TATTTACGGT AAAGTCCCCA 450
 CTTGGCAGTA CATCAAGTGT ATCATATGCC AAGTACGCCC CCTATTGACG 500
 TCAATGACGG TAAATGGCCC GCCTGGCATT ATGCCAGTA CATGACCTTA 550
 40 TGGGACTTTC CTACTTGGCA GTACATCTAC GTATTAGTCA TCGCTATTAC 600
 CATGGTATG CGGTTTTGGC AGTACATCAA TGGGCGTGGA TAGCGGTTTG 650
 ACTCACGGGG ATTTCCAAGT CTCCACCCCA TTGACGTCAA TGGGAGTTTG 700
 TTTTGGCACC AAAATCAACG GGACTTTCCA AAATGTCGTA ACAACTCCGC 750
 CCCATTGACG CAAATGGGCG GTAGGCGTGT ACGGTGGGAG GTCTATATAA 800
 45 GCAGAGCTCG TTTAGTGAAC CGTCAGATCG CCTGGAGACG CCATCCACGC 850
 TGTTTTGACC TCCATAGAAG ACACCGGGAC CGATCCAGCC TCCGCGGCCG 900
 GGAACGGTGC ATTGGAACGC GGATTCCCG TGCCAAGAGT GACGTAAGTA 950
 CCGCTATAG ACTCTATAGG CACACCCCTT TGGCTCTTAT GCATGCTATA 1000
 CTGTTTTTGG CTGCGGCCCT ATACACCCCG GCTTCTTAT GCTATAGGTG 1050
 50 ATGGTATAGC TTAGCCTATA GGTGTGGGTT ATTGACCATT ATTGACCACT 1100
 CCCCTATTGG TGACGATACT TTCCATTACT AATCCATAAC ATGGCTCTTT 1150
 GCCACAATA TCTCTATTGG CTATATGCCA ATACTCTGTC CTTGAGAGAC 1200
 TGACACGGAC TCTGTATTTT TACAGGATGG GGTCCCATTT ATTATTTACA 1250
 AATTACATA TACAACAACG CCGTCCCCCG TGCCCGCAGT TTTTATTAAA 1300
 55 CATAGCGTGG GATCTCCACG CGAATCTCGG GTACGTGTTT CGGACATGGG 1350
 CTCTTCTCCG GTAGCGGCGG AGCTTCCACA TCCGAGCCCT GGTCCCATGC 1400
 CTCCAGCGGC TCATGGTTCG TCGGCAGCTC CTTGCTCCTA ACAGTGGAGG 1450
 CCAGACTTAG GCACAGCACA ATGCCACCA CCACCAAGTGT GCCGCACAAG 1500
 GCGGTGGCGG TAGGGTATGT GTCTGAAAAT GAGCGTGGAG ATTGGGCTCG 1550
 60 CACGGCTGAC GCAGATGGAA GACTTAAGGC AGCGGCAGAA GAAGATGCAG 1600
 GCAGCTGAAT TGTGTATTTC TGATAAGAGT CAGAGGTAAC TCCGTTGCG 1650

10

20

30

GTGCTGTTAA CGGTGGAGGG CAGTGTAGTC TGAGCAGTAC TCGTTGCTGC 1700
 CGCGCGCGGC ACCAGACATA ATAGCTGACA GACTAACAGA CTGTTCCCTT 1750
 CCATGGGTCT TTTCTGCAGT CACCGTCGGA CCATGTGTGA ACTTGATATT 1800
 TTACATGATT CTCTTTACCA ATTCTGCCCC GAATTACACT TAAAAAGACT 1850
 5 CAACAGCTTA ACGTTGGCTT GCCACGCATT ACTTGACTGT AAAACTCTCA 1900
 CTCTTACCGA ACTTGGCCGT AACCTGCCAA CCAAAGCGAG AAAAAACAT 1950
 AACATCAAAC GAATCGACCG ATTGTAGGT AATCGTCACC TCCACAAAGA 2000
 GCGACTCGCT GTATACCGTT GGCATGCTAG CTTTATCTGT TCGGGAATAC 2050
 GATGCCCCATT GTACTGTGTG ACTGGTCTGA TATTCTGTAG CAAAAACGAC 2100
 10 TTATGGTATT GCGAGCTTCA GTGCACTAC ACGGTCGTTT TGTACTCTT 2150
 TATGAGAAAG CGTTCCCGCT TTCAGAGCAA TGTTCAAAGA AAGCTCATGA 2200
 CCAATTTCTA GCCGACCTTG CGAGCATCTT ACCGAGTAAC ACCACACCGC 2250
 TCATTTGTAG TGATGCTGGC TTTAAAGTGC CATGGTATAA ATCCGTTGAG 2300
 AAGCTGGGTT GGTACTGGTT AAGTCGAGTA AGAGGAAAAG TACAATATGC 2350
 15 AGAGCTAGGA GCGGAAAACCT GGAAACCTAT CAGCAACTTA CATGATATGT 2400
 CATCTAGTCA CTCAAAGACT TTAGGCTATA AGAGGCTGAC TAAAGCAAT 2450
 CCAATCTCAT GCCAAATTCT ATTGTATAAA TCTCGCTCTA AAGGCCGAAA 2500
 AAATCAGCGC TCGACACGGA CTCATTGTCA CCACCCGTCA CCTAAAATCT 2550
 ACTCAGCGTC GGCAAGGAG CCATGGGTTT TAGCAACTAA CTTACCTGTT 2600
 20 GAAATTCGAA CACCCAAACA ACTTGTTAAT ATCTATTCTA AGCGAATGCA 2650
 GATTGAAGAA ACCTTCCGAG ACTTGAAAAG TCCTGCCTAC GGACTAGGCC 2700
 TACGCCATAG CCGAAGCAGC AGCTCAGAGC GTTTTGATAT CATGCTGCTA 2750
 ATCGCCCTGA TGCTTCAACT AACATGTTGG CTTGCGGGCG TTCATGCTCA 2800
 GAAACAAGGT TGGGACAAGC ACTTCCAGGC TAACACAGTC AGAAATCGAA 2850
 25 ACGTACTCTC AACAGTTCGC TTAGGCATGG AAGTTTTCGG GCATTCTGGC 2900
 TACACAATAA CAAGGGAAGA CTTACTCGTG GCTGCAACCC TACTAGCTCA 2950
 AAATTTATTC ACACATGGTT ACGCTTTGGG GAAATTATGA TAATGATCCA 3000
 GATCACTTCT GGCTAATAAA AGATCAGAGC TCTAGAGATC TGTGTGTTGG 3050
 TTTTGTGAGG ATCTGCTGTG CCTTCTAGTT GCCAGCCATC TGTGTTTGC 3100
 30 CCCTCCCCCG TGCTTCCCTT GACCCTGGAA GGTGCCACTC CCACTGTCTT 3150
 TTCTTAATAA AATGAGGAAA TTGCATCGCA TTGCTGAGT AGGTGTCATT 3200
 CTATTCTGGG GGGTGGGGTG GGGCAGCACA GCAAGGGGGA GGATTGGGAA 3250
 GACAAATAGCA GGCATGCTGG GGATGCGGTG GGCTCTATGG GTACCTCTCT 3300
 CTCTCTCTCT CTCTCTCTCT CTCTCTCTCT CTCTCGGTAC CTCTCTCTCT 3350
 35 CTCTCTCTCT CTCTCTCTCT CTCTCTCTCT CGGTACCAGG TGCTGAAGAA 3400
 TTGACCCGAT GAGTGAAGGT GCCTTTTATC ATCACTTTAA AAATAAAAAA 3450
 CAATTACTCA GTGCCTGTTA TAAGCAGCAA TTAATTATGA TTGATGCCTA 3500
 CATACAACA AAAACTGATT TAACAAATGG TTGGTCTGCC TTAGAAAGTA 3550
 TATTTGAACA TTATCTTGAT TATATTATTG ATAATAATAA AAACCTTATC 3600
 40 CCTATCCAAG AAGTGATGCC TATCATTGGT TGGAAATGAAC TTGAAAAAAA 3650
 TTAGCCTTGA ATACATTACT GGTAAAGTAA ACGCCATTGT CAGCAAAATTG 3700
 ATCCAAGAGA ACCAACTTAA AGCTTTCCTG ACGGAATGTT AATTCTCGTT 3750
 GACCCTGAGC ACTGATGAAT CCCCTAATGA TTTTGGTAAA AATCATTAAAG 3800
 TTAAGGTGGA TACACATCTT GTCATATGAT CCCGGTAATG TGAGTTAGCT 3850
 45 CACTCATTAG GCACCCAGG CTTTACACTT TATGCTTCCG GCTCGTATGT 3900
 TGTGTGGAAT TGTGAGCGGA TAACAATTTT ACACAGGAAA CAGCTATGAC 3950
 CATGATTACG CCAAGCGCGC AATTAACCCT CACTAAAGGG AAAAAAGCT 4000
 GGAGCTCCAC CGCGGTGGCG GCCGCTCTAG AACTAGTGA TCCCCGGGG 4050
 AGGTGAGAAAT GGTTCCTTTA CTGTTTGTC AATCTATTAT TTCAATACAG 4100
 50 AACAAAAGCT TCTATAACTG AAATATATTT GCTATTGTAT ATTATGATTG 4150
 TCCCTCGAAC CATGAACACT CCTCCAGCTG AATTTACAAA TTCTCTGTGC 4200
 ATCTGCCAGG CTGGAAGATC ATGGAAGATC TCTAGGAAC ATTGCAAGTT 4250
 CATACCATAA ACTCATTGG AATTGAGTAT TATTTTGTCT TGAATGGAGC 4300
 TATGTTTTCG AGTTCCTCA GAAGAAAAGC TTGTTATAAA GCGTCTACAC 4350
 55 CCATCAAAAG ATATATTTAA ATATTCCAAC TACAGAAAGA TTTTGTCTGC 4400
 TCTTCACTCT GATCTCAGTT GGTTCCTTCA CGTACATGCT TCTTATTG 4450
 CCTATTTTGT CAAGAAAATA ATAGGTCAAG TCCTGTTCTC ACTTATCTCC 4500
 TGCCTAGCAT GGCTTAGATG CACGTTGTAC ATTCAGAAG GATCAAAATGA 4550
 AACAGACTTC TGGTCTGTTA CAACAACCAT AGTAATAAAC AGACTAACTA 4600
 60 ATAATTGCTA ATTATGTTT CCATCTCTAA GGTTCACCACA TTTTCTGTT 4650
 TTAAGATCCC ATTATCTGGT TGTAAGTAA GCTCAATGGA ACATGAACAG 4700

10

20

30

TATTTCTCAG TCTTTTCTCC AGCAATCCTG ACGGATTAGA AGAACTGGCA 4750
 GAAACACTT TGTACCCAG AATTAAAAAC TAATATTTGC TCTCCCTTCA 4800
 ATCCAAATG GACCTATTGA AACTAAAAATC TGACCCAATC CCATTAAATT 4850
 ATTTCTATGG CGTCAAAGGT CAAACTTTTG AAGGGAACCT GTGGGTGGGT 4900
 5 CCCAATTTCAG GCTATATATT CCCCAGGGCT CAGCCAGTGG ATCCATGGGC 4950
 TCCATCGGTG CAGCAAGCAT GGAATTTTGT TTTGATGTAT TCAAGGAGCT 5000
 CAAAGTCCAC CATGCCAATG ACAACATGCT CTAATCCCCC TTTGCCATCT 5050
 TGTCAACTCT GGCCATGGTC TTCTAGGTG CAAAAGACAG CACCAGGACC 5100
 CAGATAAATA AGGTTGTTCA CTTTGATAAA CTTCCAGGAT TCGGAGACAG 5150
 10 TATTGAAGCT CAGTGTGGCA CATCTGTAAA TGTTCACTCT TCACCTTAGAG 5200
 ACATACTCAA CCAAAATCACC AAACAAAATG ATGCTTATTC GTTCAGCCTT 5250
 GCCAGTAGAC TTTATGCTCA AGAGACATAC ACAGTCGTGC CGGAATACTT 5300
 GCAATGTGTG AAGGAACTGT ATAGAGGAGG CTTAGAATCC GTCAACTTTC 5350
 AAACAGCTGC AGATCAAGCC AGAGGCCTCA TCAATGCCTG GGTAGAAAGT 5400
 15 CAGACAAACG GAATTATCAG AAACATCCTT CAGCCAAGCT CCGTGGATTTC 5450
 TCAAACTGCA ATGGTCTCGG TTAATGCCAT TGCCTTCAAG GGACTGTGGG 5500
 AGAAAGCATT TAAGGCTGAA GACACGCAAA CAATACCTTT CAGAGTGACT 5550
 GAGCAAGAAA GCAAACTGTG GCAGATGATG TACCAGATTG GTTCATTAA 5600
 AGTGGCATCA ATGGCTTCTG AGAAAATGAA GATCCTGGAG CTTCCATTTC 5650
 20 CCAGTGGAAC AATGAGCATG TTGGTGTGTG TGCCTGATGA TGTCTCAGGC 5700
 CTTGAGCAGC TTGAGAGTAT AATCAGCTTT GAAAACTGA CTGAATGGAC 5750
 CAGTTCTAGT ATTATGGGAG AGAGGAAGGT CAAAGTGTAC TTACCTCGCA 5800
 TGAAGATGGA GGAGAAATAC AACCTCACAT CTCTCTTAAT GGCTATGGGA 5850
 ATTACTGACC TGTTCAGCTC TTCAGCCAAT CTGTCTGGCA TCTCTCAGT 5900
 25 AGGGAGCCTG AAGATATCTC AAGCTGTCCA TGCAGCACAT GCAGAAATCA 5950
 ATGAAGCGGG CAGAGATGTG GTAGGCTCAG CAGAGGCTGG AGTGGATGCT 6000
 ACTGAAGAAAT TTAGGGCTGA CCATCCATTG CTCTTCTGTG TCAAGCACAT 6050
 CGAAACCAAC GCCATTCTCC TCTTTGGCAG ATGTGTTTTCT CCGCGGCCAG 6100
 CAGATGACGC ACCAGCAGAT GACGCACCAG CAGATGACGC ACCAGCAGAT 6150
 30 GACGCACCAG CAGATGACGC ACCAGCAGAT GACGCAACAA CATGTATCCT 6200
 GAAAGGCTCT TGTGGCTGGA TCGGCCTGCT GGATGACGAT GACAAATTTG 6250
 TGAACCAACA CCTGTGCGGC TCACACCTGG TGGAAAGCTCT CTACCTAGTG 6300
 TCGGGGGAAC GAGGCTTCTT CTACACACCC AAGACCCGCC GGGAGGCAGA 6350
 GGACCTGCAG GTGGGGCAGG TGGAGCTGGG CGGGGGCCCT GGTGCAGGCA 6400
 35 GCCTGCAGCC CTTGGCCCTG GAGGGGTCCC TGCAGAAGCG TGGCATTTG 6450
 GAACAATGCT GTCCAGCAT CTGCTCCCTC TACCAGCTGG AGAACTACTG 6500
 CAACTAGGGC GCCTGGATCC AGATCACTTC TGGCTAATAA AAGATCAGAG 6550
 CTCTAGAGAT CTGTGTGTTG GTTTTTTGTG GATCTGCTGT GCCTTCTAGT 6600
 TGCCAGCCAT CTGTTGTTTG CCCCTCCCCC GTGCCCTTCT TGACCTTGA 6650
 40 AGGTGCCACT CCCACTGTCC TTTCTTAATA AAATGAGGAA ATGCAATGCG 6700
 ATTGTCTGAG TAGGTGTCAT TCTATTCTGG GGGGTGGGGT GGGGCAGCAC 6750
 AGCAAGGGGG AGGATTGGGA AGACAATAGC AGGCATGCTG GGGATGCGGT 6800
 GGGCTCTATG GGTACCTCTC TCTCTCTCTC TCTCTCTCTC TCTCTCTCTC 6850
 TCTCTCGGTA CCTCTCTCGA GGGGGGGCCC GGTACCCAAT TCGCCCTATA 6900
 45 GTGAGTCGTA TTACGCGCGC TCACTGGCCG TCGTTTACA ACGTCGTGAC 6950
 TGGGAAAACC CTGGCGTTAC CCAACTTAAT CGCCTTGCAG CACATCCCCC 7000
 TTTGCGCCAG TGGCGTAATA GCGAAGAGGC CCGCACCAGT CGCCCTTCCC 7050
 AACAGTTGCG CAGCCTGAAT GCGAATGGA AATTGTAAGC GTTAATATTT 7100
 50 TGTTAATAAT CGCGTTAAAT TTTTGTAAAT TCAGCTCAT TTTTAACCAA 7150
 TAGGCCGAAA TCGGCAAAAT CCCTTATAAA TCAAAAGAAT AGACCGAGAT 7200
 AGGGTTGAGT GTTGTTCAG TTTGGAACAA GAGTCCACTA TTAAGAAGCG 7250
 TGGACTCCAA CGTCAAAGGG CGAAAAACCG TCTATCAGGG CGATGGCCCA 7300
 CTTACTCCGG ATCATATGAC AAGATGTGTA TCCACCTTAA CTTAATGATT 7350
 TTTACCAAAA TCATTAGGGG ATTCATCAGT GCTCAGGGTC AACGAGAATT 7400
 55 AACATTCCGT CAGGAAAGCT TATGATGATG ATGTGCTTAA AAACCTTACTC 7450
 AATGGCTGGT TATGCATATC GCAATACATG CGAAAAACCT AAAAGAGCTT 7500
 GCCGATAAAA AAGGCCAATT TATTGCTATT TACCGCGGCT TTTTATTGAG 7550
 CTTGAAAGAT AAATAAAATA GATAGGTTT ATTTGAAGCT AAATCTTCTT 7600
 TATCGTAAAA AATGCCCTCT TGGGTTATCA AGAGGGTCAT TATATTTGCG 7650
 60 GGAATAACAT CATTTGGTGA CGAAATAACT AAGCACTTGT CTCCTGTTTA 7700
 CTCCTCTGAG CTTGAGGGT TAACATGAAG GTCATCGATA GCAGGATAAT 7750

10

20

30

	AATACAGTAA	AACGCTAAAC	CAATAATCCA	AATCCAGCCA	TCCCAAATTG	7800
	GTAGTGAATG	ATTATAAATA	ACAGCAAACA	GTAATGGGCC	AATAACACCG	7850
	GTTGCATTGG	TAAGGCTCAC	CAATAATCCC	TGTAAGGCAC	CTTGCTGATG	7900
	ACTCTTTGTT	TGGATAGACA	TCACTCCCTG	TAATGCAGGT	AAAGCGATCC	7950
5	CACCAACAGC	CAATAAAATT	AAAACAGGGA	AAACTAACCA	ACCTTCAGAT	8000
	ATAAACGCTA	AAAAGGCAAA	TGCACTACTA	TCTGCAATAA	ATCCGAGCAG	8050
	TACTGCCGTT	TTTTCGCCCC	ATTTAGTGCC	TATTCTTCCT	GCCACAAAGG	8100
	CTTGGAAATC	TGAGTGTAAG	AGACCAAGAC	CCGCTAATGA	AAAGCCAACC	8150
	ATCATGCTAT	TCCATCCAAA	ACGATTTTCG	GTAATAGCA	CCACACCCGT	8200
10	TGCGGGAATT	TGGCCTATCA	ATTGCGCTGA	AAAAATAATA	ATCAACAAAA	8250
	TGGCATCGTT	TTAAATAAAG	TGATGTATAC	CGAATTCAGC	TTTGTTCCTC	8300
	TTTAGTGAGG	GTTAATTGCG	CGCTTGCGGT	AATCATGGTC	ATAGCTGTTT	8350
	CCTGTGTGAA	ATTGTTATCC	GCTCACAATT	CCACACAACA	TACGAGCCGG	8400
	AAGCATAAAG	TGTAAGCCCT	GGGGTGCCCTA	ATGAGTGAGC	TAACCTCACAT	8450
15	TAATTGCGTT	GCGCTCACTG	CCGCTTTTCC	AGTCGGGAAA	CCTGTCTGTC	8500
	CAGCTGCATT	AATGAATCGG	CCAACGCGCG	GGGAGAGGCG	GTTTGCGTAT	8550
	TGGGCGCTCT	TCCGCTTCCT	CGCTCACTGA	CTCGCTGCGC	TCGGTCTGTC	8600
	GGCTCGCGCG	AGCGGTATCA	GCTCACTCAA	AGGCGGTAAT	ACGGTTATCC	8650
	ACAGAATCAG	GGGATAACGC	AGGAAAGAAC	ATGTGAGCAA	AAGGCCAGCA	8700
20	AAAGGCCAGG	AACCGTAAAA	AGGCCGCGTT	GCTGGCGTTT	TTCCATAGGC	8750
	TCCGCCCCCC	TGACGAGCAT	CACAAAAATC	GACGCTCAAG	TCAGAGGTGG	8800
	CGAAACCCGA	CAGGACTATA	AAGATAACCAG	GCGTTTCCCC	CTGGAAGCTC	8850
	CCTCGTGCGC	TCTCCTGTTC	CGACCCTGCC	GCTTACCGGA	TACCTGTCCG	8900
	CCTTTCTCCC	TTCGGGAAGC	GTGGCGCTTT	CTCATAGCTC	ACGCTGTAGG	8950
25	TATCTCAGTT	CGGTGTAGGT	CGTTCGCTCC	AAGCTGGGCT	GTGTGCACGA	9000
	ACCCCCCGTT	CAGCCCGACC	GCTGCGCCTT	ATCCGGTAAC	TATCGTCTTG	9050
	AGTCCAACCC	GGTAAGACAC	GACTTATCGC	CACTGGCAGC	AGCCACTGGT	9100
	AAACAGGATTA	GCAGAGCGAG	GTATGTAGGC	GGTGCTACAG	AGTTCTTGAA	9150
	GTGGTGGCCT	AACTACGGCT	ACACTAGAAG	GACAGTATT	GGTATCTGCG	9200
30	CTCTGCTGAA	GCCAGTTACC	TTCGGAAAAA	GAGTTGGTAG	CTCTTGATCC	9250
	GGCAAAACAA	CCACCGCTGG	TAGCGGTGGT	TTTTTTGTTT	GCAAGCAGCA	9300
	GATTACGCGC	AGAAAAAAG	GATCTCAAGA	AGATCCTTTG	ATCTTTTCTA	9350
	CGGGGTCTGA	CGCTCAGTGG	AACGAAAAC	CACGTTAAGG	GATTTTGGTC	9400
	ATGAGATTAT	CAAAAAGGAT	CTTCACCTAG	ATCCTTTTAA	ATTAAAAATG	9450
35	AAGTTTTTAA	TCAATCTAAA	GTATATATGA	GTAAACTTGG	TCTGACAGTT	9500
	ACCAATGCTT	AATCAGTGAG	GCACCTATCT	CAGCGATCTG	TCTATTTCGT	9550
	TCATCCATAG	TTGCCTGACT	CCCCGTCTGT	TAGATAACTA	CGATACGGGA	9600
	GGGCTTACCA	TCTGGCCCCA	GTGCTGCAAT	GATACCGCGA	GACCCACGCT	9650
	CACCGGCTCC	AGATTATATCA	GCAATAAACC	AGCCAGCCGG	AAGGGCCGAG	9700
40	CGCAGAAAGT	GTCCTGCAAC	TTTATCCGCC	TCCATCCAGT	CTATTAATTG	9750
	TTGCCGGGAA	GCTAGAGTAA	GTAGTTCGCC	AGTTAATAGT	TTGCCCAACG	9800
	TTGTTGCCAT	TGCTACAGGC	ATCGTGCTGT	CACGCTCGTC	GTTTGGTATG	9850
	GCTTCATTCA	GCTCCGGTTC	CCAACGATCA	AGGCGAGTTA	CATGATCCCC	9900
	CATGTTGTGC	AAAAAAGCGG	TTAGCTCCTT	CGGTCTCCCG	ATCGTTGTCA	9950
45	GAAGTAAGTT	GGCCGCAATG	TTATCACTCA	TGGTTATGGC	AGCACTGCAT	10000
	AATTCTCTTA	CTGTCAATGCC	ATCCGTAAGA	TGCTTTTCTG	TGACTGGTGA	10050
	GTAATCAACC	AAGTCATTCT	GAGAATAGTG	TATGCGGCGA	CCGAGTTGCT	10100
	CTTGCCCGGC	GTCAATACGG	GATAATACCG	CGCCACATAG	CAGAACTTTA	10150
	AAAGTGCTCA	TCATTGGAAA	ACGTTCTTCG	GGGCGAAAAC	TCTCAAGGAT	10200
50	CTTACCGCTG	TTGAGATCCA	GTTCGATGTA	ACCCACTCGT	GCACCCAACT	10250
	GATCTTCAGC	ATCTTTTACT	TTCACACGCG	TTTCTGGGTG	AGCAAAAAACA	10300
	GGAAGGCAAA	ATGCCGCAAA	AAAGGGAATA	AGGGCGACAC	GGAATGTTG	10350
	AATACTCATA	CTCTTCCTTT	TTCAATATTA	TTGAAGCATT	TATCAGGGTT	10400
	ATTGTCTCAT	GAGCGGATAC	ATATTTGAAT	GTATTTAGAA	AAATAAACAA	10450
55	ATAGGGGTTT	CGCGCACATT	TCCCCGAAAA	GTGCCAC		10487

SEQ ID NO:33 (conalbumin polyA)

60	tctgccattg	ctgcttcctc	tgcccttcct	cgctcactctg	aatgtggctt	cttcgctact
	gccacagcaa	gaaataaaat	ctcaacatct	aaatgggttt	cctgaggttt	ttcaagagtc
	gttaagcaga	ttccttcccc	agcaccctct	gctgcaggcc	agtgccaggc	accaacttgg

10

20

30

ctactgctgc ccatgagaga aatccagttc aatattttcc aaagcaaaat ggattacata
 tgccttagat cctgattaac aggcgtttgt attatctagt gctttcgctt caccagatt
 atccattgc ctccc

5

SEQ ID NO:34 (exemplary antibody light chain sequence)

1 gagctcgtga tgacccagac tccatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcacc
 61 atcagttgca gggcaaatca ggacattagc aattatttaa actgggtatca gcagaaacca
 121 gatggaactg ttaaaactcct gatctactac acatcaagat tacactcagg ggtcccatca
 10 181 aggttcagtg gcagtgggtc tggaaacagat tattctctca ccattagcaa cctggagcaa
 241 gaagattttg ccacttactt ttgccaacag ggtaatacgc ttccgtggac gttcggtgga
 301 ggaccaaac tggaaatcaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttccaccaa
 361 tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtctgtg gcttcttgaa caacttctac
 421 cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg
 15 481 aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg
 541 ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca
 601 tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttaa

10

20 SEQ ID NO:35 (exemplary antibody heavy chain sequence)

1 ctcgagtcag gacctggcct ggtggcgccc tcacagaacc tgccatcac ttgcactgtc
 61 tctgggtttt cattaaccag ctatggtgta cactgggttc gccagcctcc aggaagggt
 121 ctggaatggc tgggagtaat atggactggt agaagcaciaa cttataattc ggctctcatg
 181 tccagactga gcatcagcaa agacaactcc aagagccaag ttttcttaaa aatgaacagt
 25 241 ctgcaaactg atgacacagc catttactac tgtggcagag ggggtctgat tacgtccttt
 301 gctatggact actgggggtca aggaacctca gtcacogtct cctcagccaa aacgacacc
 361 ccatctgtct atccactggc cctggatct gctgcccacaa ctaactccat ggtgacctg
 421 ggatgcctgg tcaagggtca tttccctgag ccagtgcag tgacctggaa ctctggatcc
 481 ctgtccagcg gtgtgcacac ctcccagct gtctgcagt ctgaccteta cactctgagc
 30 541 agctcagtg ctgtccctc cagcacctgg cccagcgaga ccgtcacctg caacgttgcc
 601 caccgcggca gcagaccaa ggtggacaag aaaattgtgc ccagggattg tactagt

20

SEQ ID NO:36 (pTnMCS)

35 1 ctgacgcgcc ctgtagcgcc gcattaagcg cggcgggtgt ggtggttacg cgcagcgtga
 61 ccgtacact tgccagcgcc ctgacgccc ctcctttcgc tttcttccct tccctttcgc
 121 ccacgttcgc cggcatcaga ttggctattg gccattgcat acgttggtatc catatcataa
 181 tatgtacatt tatattggct catgtccaac attacogcca tgttgacatt gattattgac
 241 tagttattaa tagtaataa ttacggggtc attagttcat agcccatata tggagttccg
 40 301 cgttacataa cttacggtaa atggcccgcc tggctgaccg cccaacgacc cccgcccatt
 361 gacgtcaata atgacgtatg tcccatagt aacgccaata gggactttcc attgacgtca
 421 atgggtggag tatttacggt aaactgcca cttggcagta catcaagtgt atcatatgcc
 481 aagtacgccc cctattgacg tcaatgacgg taaatggccc gcctggcatt atgcccagta
 541 catgacctta tgggactttc ctacttgcca gtacatctac gtattagta tcgctattac
 45 601 catggtgatg cgtttttggc agtacatcaa tgggcgtgga tagcggtttg actcacgggg
 661 atttccaagt ctccaccca ttgacgtcaa tgggagtttg ttttggcacc aaaatcaacg
 721 ggactttcca aaatgtcgta acaactccgc cccattgacg caaatggcg gtaggcgtgt
 781 acggcgggag gtctatataa gcagagctcg tttagtgaac cgtcagatcg cctggagacg

30

841 ccattccacgc tgtttttgacc tccatagaag acaccgggac cgatccagcc tcccgggccg
 901 ggaacgggtgc attggaacgc ggattccccg tgccaagagt gacgtaagta ccgcctatag
 961 actctatagg cacaccocct tggctcttat gcatgctata ctgttttttg ctggtggccct
 1021 atacaccccc gcttccctat gctataggtg atggtatagc tttagcctata ggtgtgggtt
 1081 attgaccatt attgaccact cccctatttg tgacgatact ttccattact aatccataac
 1141 attgctcttt gccacaacta tctctatttg ctatatgcc aatactctgc cttcagagac
 1201 tgacacggac tctgtatttt tacaggatgg ggtcccatth attatttaca aattcacata
 1261 vacaacaacg ccgtcccccg tgcccgagct ttttattaaa catagcgtgg gatctccacg
 1321 cgaatcccg gtacgtgttc cggacatggg ctcttctccg gttagcggcg agcttccaca
 1381 tccgagccct ggtcccatgc ctccagcgcc tcatggctgc tggcagctc cttgctccta
 1441 acagtggagg ccagacttag gcacagcaca atgcccacca ccaccagtgt gccgcacaag
 1501 gcoctggcgg taggggtatgt gtcgtgaaat gagcgtggag attgggctcg cagcgtgac
 1561 gcagatggaa gacttaaggc agcggcagaa gaagatgcag gcagctgagt tgtgtatttc
 1621 tgataagagt cagaggtaac tcccggttgc gtgctgttaa cgggtggagg cagtgtagtc
 1681 tgagcgtgac tcgttgctgc cgcgcgcgcc accagacata atagctgaca gactaacaga
 1741 ctgttccctt ccatgggtct tttctgcagt caccgtcgga ccatgtgcga actcgatatt
 1801 ttacacgact ctctttacca attctgcccc gaattacact taaaacgact caacagctta
 1861 acgttggctt gccacgcatt acttgactgt aaaactctca ctcttaccga actggccgt
 1921 aacctgcca ccaagcgag aacaaaacat aacatcaaac gaatcgaccg attgttaggt
 1981 aatcgctacc tccacaaga gcgactcgt gtataccgtt ggcactgtag ctttatctgt
 2041 tgggggctat cgttgcttgc gactggtctg atattcgtga gcaaaaaaga
 2101 cttatggtat tgcgagcttc agtcgcacta cccggtcgtt ctgttactct ttatgagaaa
 2161 gcgttccgcg tttcagagca atgttcaag aaagctcatg accaatctct agcgcacctt
 2221 gcgagcattc taccgagtaa caccacaccg ctcatgttca gtgatgctgg ctttaaagtg
 2281 ccatgggtata aatccgttga gaagctgggt tgggtactgt taagtcgagt aagaggaaaa
 2341 gtacaatatg cagacctagg agcgggaaac tggaaaccta tcagcaactt acatgatag
 2401 tcatctagtc actcaaaagc tttaggctat aagaggctga ctaaaagcaa tccaatctca
 2461 tgccaaatct tattgtataa atctcgtctt aaaggccgaa aaaatcagcg ctgcgacagg
 2521 actcattgtc accaccgcct accataaaat tactcagcgt cggcaaaagg gccatgggtt
 2581 ctagcaacta acttacctgt tgaatttga acaccacaa aacttgtaa tatctattcg
 2641 aagcgaatgc agattgaaga aaccttccga gacttgaaaa gtccctgccta cggactaggc
 2701 ctacggcata gccgaacgag cagctcagag cgttttgata tcatgctgct aatcgccctg
 2761 atgcttcaac taacatgttg gcttgcgggc gttcatgctc agaaacaagg ttgggacaa
 2821 cacttccagg ctaacacagt cagaaatcga aacgtactct caacagttcg cttaggcatg
 2881 gaagttttgc ggcattctgg ctacacaata acaagggaag acttactcgt ggtgcaacc
 2941 ctactagctc aaaaatttat cacacatggt tactccttgg ggaatttatg aggggactgc
 3001 tctagagcga tccgggactc cgggaaaagc gttggtgacc aaagggtgct ttatcatca
 3061 ctttataaat aaaaaacat tactcagtcg ctgttataag cagcaattaa ttatgattga
 3121 tgcttaccac acaacaaaaa ctgatttaac aaatggttgg tctgccttag aaagtatatt
 3181 tgaacattat cttgattata ttattgataa taataaaaaa cttatcccta tccaagaagt
 3241 gatgctcact attggttga atgaactga aaaaaattag ccttgaatac attactggta
 3301 aggttaaacg cattgtcagc aaattgatcc aagagaacca acttaagct ttctgacgg
 3361 aatgttaatt ctggtgacc ctgagcactg atgaatcccc taatgatttt ggtaaaaaatc
 3421 attaaagtaa ggtggatata catcttgtca tatgatcccg gtaattgtgag tttagctact
 3481 cattaggcac cccaggtctt acactttatg ctccggctc gtatgttggg tgggaattgtg
 3541 agcggataac aatttcacac aggaacacgc tatgacctag attacgcaa gcgcgaatt
 3601 aacctcact aaagggaaca aaagctggag ctccaccgag gtggcgcccg ctctagaact
 3661 agtggatccc cggggtcga ggaattcgat atcaagctta tcgatacccg tgacctcgag
 3721 gggggggccc gtacccaatt cgcctatag tgagtctgat tacgcgccgt cactggccgt
 3781 cgttttaca cgtcgtgact gggaaaaacc tggcgttacc caacttaac gccctgcagc
 3841 ccatccccc ctcccgagct ggcgtaatag cgaagaggcc cgcaccgat gcccttccca
 3901 acagtgtgag agcctgaatg gcgaatggaa attgtaagcg ttaattttt gttaaaaattc
 3961 cgtttaaatt ttgtttaa cagctcattt ttaaccaat aggcggaaat cggcaaaatc
 4021 ccttataaat caaaagaata gaccgagata ggggtgagtg ttgttccagt ttggaacaag
 4081 agtccactat taagaacgt ggaactccac gtcaaggggc gaaaaaccgt ctatcagggc
 4141 catggccac tactccggga tcatatgaca agatgtgtat ccacctaac ttaatgattt
 4201 itacaaaaat cattagggga ttcacagtg ctcagggtca acgagaatta acattccgtc
 4261 aggaagctt atgatgatga tgtgtttaa aacttactca atggctgggt atgcatatcg
 4321 caatacatgc gaaaaaccta aaagagcttg ccgataaaaa aggcacattt attgctattt
 4381 acccgcgctt ttatttgagc ttgaaagata aataaaatag atagggttta ttgaaagcta
 4441 aatcttcttt atcgtaaaaa atgcccctctt ggggttatcaa gaggtcatt atatttccg
 4501 gaataacatc atttgggtgac gaaataacta agcactgttc tctgtttac tccctgagc
 4561 ttgaggggtt aacatgaagg tcatcgatag caggataata atacagtaaa acgctaaacc
 4621 aataatccaa atccagccat cccaaatttg tagtgaatga ttataaataa cagcaaacag
 4681 taatgggcca ataacaccgg ttgcattggt aaggctcacc aataatccct gtaaaagacc
 4741 tgcgtgatga ctctttgttt ggatagacat cactccctgt aatgcaggta aagcgatccc
 4801 accaccagcc aataaaatta aaacagggaa aactaaccaa ccttcagata taaacgctaa
 4861 aaaggcaaat gcactactat ctgcaataaa tccgagcagt actgcccgtt ttccgcccac

10

20

30

4921 tttagtggtcta ttcttctctgc cacaagaggt tggaaactct agtgtaaaag accaagaccc
 4981 gtaatgaaaa gccaacccatc atgctattca tcatcacgat ttctgtaata gcaccacacc
 5041 gtgctggatt ggctatcaat gcgctgaaat aataatcaac aaatggcatc gttaaataag
 5101 tgaatgtatc agctagcgtt ttgttccctt tagtgagggt taattgctgc cttggcgtaa
 5161 tcatgggtcat agctgtttcc tgtgtgaaat tgttatccgc tcacaattcc acacaacata
 5221 cgagccggaa gcataaagtg taaagcctgg ggtgcctaag gagtgcgcta actcacatta
 5281 attgcgttgc gctcactgcc cgtttccag tcgggaaacc tgtcgtgcca gctgcattaa
 5341 tgaatcggcc aacgcgcggg gagagggcgt ttgcgtattg ggcgctcttc cgttccctcg
 5401 ctccactgact cgtcgcgtc ggctgttccg ctgcggcgag cggatcacgc tcaactcaag
 5461 cgggtaatac ggttatccac agaactcagg gataacgcag gaaagaacat gtgagcaaaa
 5521 ggccagcaaa aggccaggaa ccgtaaaaag gccgcgttgc tggcgttttt ccataggctc
 5581 cgccccctcg acgagcatca caaaaatcga cgttcaagtc agaggtggcg aaaccgcaca
 5641 ggactataaa gataccaggc gtttccctcc ggaagctccc tcgtgcgtc tcctgttccg
 5701 accctgcgcg ttaccggata cctgtccgcc ttctccctt cgggaagcgt ggcgctttct
 5761 catagctcac gctgtaggta tctcagttcg gtgtaggctg ttgcgtccaa gctgggctgt
 5821 gtgcacgaac ccccgcttca gcccgaccgc tggccttct cggtaacta tcgtcttgag
 5881 tcccaaccgg taagacacga cttatcgcca ctggcagcag ccactggtaa caggattagc
 5941 agagcgaggt atgtaggcgg tgcacagag ttcttgaggt ggtggcctaa ctacggctac
 6001 actagaagga cagtatttgg tatctgcgct ctgctgaagc cagtacctt cggaaaaaga
 6061 gttggtagct ctgtatccg caaacaaacc accgctggtg cgggtgtgtt tttgtttg
 6121 aagcagcaga ttacgcgcag aaaaaaagga tctcaagaag atcctttgat cttttctacg
 6181 gggctctgac ctgagtgga cgaaaactca cgttaaggga ttttgggtcat gagattatca
 6241 aaaaagatct tcacctagat ccttttaaat taaaaatgaa gttttaaatc aatctaaagt
 6301 atatatgagt aaacttgggt tgacagttac caatgcttaa tcagtggagg accatatctca
 6361 ggcgactctg tcttctgttc atccatagtt gccgtactcc ccgtcgtgta gataactacg
 6421 taccgggagg gcttaccatc tggccccagt gctgcaatga tacgcgcaga cccacgctca
 6481 ccggctccag atttatcagc aataaaccag ccagccggaa gggccgagcg cagaagtggg
 6541 cctgcaactt tatccgcctc catccagctc attaatgtt gccgggaagc tagagtaagt
 6601 agttcgccag ttaaatgttt gcgcaacggt gttgccattg ctacagggat cgtggtgtca
 6661 cgtcgtctgt ttggtatggc ttcattcagc tccggttccc aacgatcaag gcgagttaca
 6721 tgatccccc tgttgtgcaa aaaagcgggt agctccttcg gtccctccag cgttgtcaga
 6781 agtaagtgg ccgcagtggt atcactcatg gttatggcag cactgcataa ttctcttact
 6841 gtcatgcatc ccgtaagatg cttttctgtg actggtgagt actcaaccaa gtcattctga
 6901 gaatagtgtg tgcggcgacc gagttgctct tgcggcgct caatacggga taataccgag
 6961 ccacatagca gaactttaaa agtgcctcat attggaaaac gttcttcggg gcgaaaactc
 7021 tcaaggatct taccgctgtt gagatccagt tcgatgtaac ccactcgtgc acccaactga
 7081 tcttcagcat cttttacttt caccagcggt tctgggtgag caaaaacagg aaggcaaat
 7141 gccgcaaaaa agggataaag ggcgacacgg aaatgttgaa tactcatact cttcttttt
 7201 caatattatt gaagcattta tcagggttat tgtctcatga gcggatcat atttgaatgt
 7261 atttagaaaa ataaacaaat aggggttccg cgcacatttc cccgaaaagt gccac

SEQ ID NO:37 (chicken ovalbumin ehancer)
 ccgggctgca gaaaaatgcc aggtggacta tgaactcaca tccaaaggag
 cttgaactga tacctgattt tcttcaact ggggaaacaa cacaatccca caaaacagct
 45 cagagagaaa ccatcactga tggctacagc accaagggtat gcaatggcaa tccattcgac
 attcatctgt gacctgagca aaatgattta tctctccatg aatggttgc tcttccctc
 atgaaaggc aatttccaca ctcacaatat gcaacaaaga caaacagaga acaattaatg
 tgcctctcc taatgtcaaa attgtagtgg caaaggagg aacaaaatct caagtctga
 gtaggtttta gtgattggat aagaggcttt gacctgtgag ctcacctgga cttcatatcc
 50 ttttggataa aaagtgcctt tataactttc aggtctccga gtctttatc atgagactgt
 tggtttaggg acagaccac aatgaaatgc ctggcatagg aaagggcagc agagccttag
 ctgacctttt cttgggacaa gcattgtcaa acaatgtgtg acaaaaactat ttgtactgct
 ttgcacagct gtgctgggca gggcaatcca ttgccaccta tcccaggtaa ccttccaact
 55 gcaagaagat tgtgtcttac tctctctaga

SEQ ID NO:38 (5' untranslated region)
 GTGGATCAACATACAGCTAGAAAGCTGTATTGCCTTTAGCACTCAAGCTCAAAAGACAAC TCAGAGTTTC
 ACC

60 SEQ ID NO:39 (putative cap site)
 ACATACAGCTAG AAAGCTGTAT TGCCTTAGC ACTCAAGCTC AAAAGACAAC TCAGAGTTCA

SEQ ID NO:40 (fragment of ovalbumin promoter - chicken)
 GAGGTCAGAAAT GGTTTCTTTA CTGTTTGTCA ATTCTATTAT TTCAATACAG
 65 AACAAATAGCT TCTATAACTG AAATATATTT GCTATTGTAT ATTATGATTG

10

20

30

TCCCTCGAAC CATGAACACT CCTCCAGCTG AATTTACAAA TTCTCTGTCT
 ATCTGCCAGG CCATTAAGTT ATTCAATGAA GATCTTTGAG GAACACTGCA
 AGTTTCATATC ATAAACACAT TTGAAATGA GTATTGTTTT GCATTGTATG
 GAGCTATGTT TTGCTGTATC CTCAGAAAAA AAGTTTGTTA TAAAGCATTC
 5 ACACCCATAA AAAGATAGAT TTAAATATTC CAGCTATAGG AAAGAAAGTG
 CGTCTGCTCT TCACTCTAGT CTCAGTTGGC TCCTTCACAT GCATGCTTCT
 TTATTTCTCC TATTTTGTCA AGAAAATAAT AGGTCACGTC TTGTTCTCAC
 TTATGTCTGT CCTAGCATGG CTCAGATGCA CGTTGTAGAT ACAAGAAGGA
 TCAATGAAA CAGACTTCTG GTCTGTACT ACAACCATAG TAATAAGCAC
 10 ACTAACTAAT AATTGCTAAT TATGTTTTCC ATCTCTAAGG TTCCACATT
 TTTCTGTTTT CTAAAGATC CCATTATCTG GTTGTAACTG AAGCTCAATG
 GAACATGAGC AATATTTCCC AGTCTTCTCT CCCATCCAAC AGTCTGATG
 GATTAGCAGA ACAGGCAGAA AACACATTGT TACCCAGAAT TAAAACTAA
 TATTTGCTCT CCATTCAATC CAAAATGGAC CTATTGAAAC TAAATCTAA
 15 CCCAATCCCA TTAAATGATT TCTATGGCGT CAAAGGTCAA ACTTCTGAAG
 GGAACCTGTG GGTGGGTGAC AATTCAGGCT ATATATTTCC CAGGGCTCAG
 C

10

SEQ ID NO:41 pTnMCS (CMV-CHOVg-ent-ProInsulin-synPA)
 20 1 ctgacgagcc ctgtagcggc gcattaagcg cggcgggtgt ggtggttacg cgcagcgtga
 61 cgcctacact tgccagcgcc ctgacgccc ctcccttcgc ttcttccct tcctttctcg
 121 ccacgttcgc cggcatcaga ttggtatttg gccattgcat acgttgtatc catatcataa
 181 tatgtacatt tatattggct catgtccaac attaccgcca tgttgacatt gattattgac
 241 tagttattaa tagtaaatcaa ttacggggtc attagttcat agcccatata tggagtccg
 25 301 cgttacataa cttacggtaa atggcccgcc tggtgacccg ccaacgacc ccgcccatt
 361 cagctcaata atgacgtatg ttcccatagt aacgccaata gggactttcc attgacgtca
 421 atgggtggag tatttacgggt aaactgccca cttggcagta catcaagtgt atcatatgcc
 481 aagtacgccc cctattgacg tcaatgacgg taaatggccc gcctggcatt atgcccagta
 541 catgacctta tgggactttc ctacttggca gtacatctac gtattagtca tcgctattac
 30 601 catggtgatg cgggtttggc agtacctcaa tggcggtgga tagcggtttg actcacgggg
 661 atttccaagt ctccaccoca ttgacgtcaa tgggagtttg ttttggcacc aaaatcaacg
 721 ggaactttca aaatgtcgta acaactccgc cccattgacg caaatggggc gtaggcgtgt
 781 acgggtggag gtctatataa gcagagctcg tttagtgaac cgtcagatcg cctggagacg
 841 ccatccacgc tgttttgacc tccatagaag acacggggac cgtaccagcc tcccgcccg
 35 901 ggaacggtgc attggaacgc ggattcccg tgccaagagt gacgtaagta ccgctatag
 961 actctatagg cacacccttt tggctcttat gcattgctata ctgttttttg cttggggcct
 1021 atacaccccc gcttccttat gctatagggt atggtatagc ttgacctata ggtgtgggtt
 1081 attgaccatt attgaccact cccctatttg tgacgatact ttccattact aatccataac
 1141 atggctcttt gccacaacta tctctatttg ctatatgcca atactctgtc cttcagagac
 40 1201 agacacggag tctgtatttt tacaggatgg ggtcccatth attatttaca aattcacata
 1261 tacaacaacg cgttcccccg tgcccgcagt ttttattaaa catagcgtgg gatctccag
 1321 cgaatctcgg gtacgtgttc ctcttctcgg gtacgggggg agcttccaca
 1381 tccagagcct ggtcccatgc ctccagcgcc tcatggtcgc tcggcagctc cttgtctcta
 1441 acagtggagg ccagacttag gcacagcaca atgcccacca ccaccagtgt gccgcacaag
 45 1501 gccgtggcgg tagggatagt gtctgaaat gagcgtggag attgggctcg cagcgtgac
 1561 gcagatggaa gacttaaggc agcggcagaa gaagatgcag gcagctgagt tgttgtatcc
 1621 tgataaagat cagaggtaac tcccgttgcg gtgctgttaa cgggtggagg cagtgtagtc
 1681 tgagcagtac tctgtgtcgc cgcgcgcgcc accagacata atagctgaca gactaacaga
 1741 ctgttccctt ccatgggtct tttctgcagt caccgtcgga ccatgtgca actcgatatt
 50 1801 ttacacgact ctctttacca attctgcccc gaattacact taaaacgact caacagctta
 1861 acgttggctt gccacgcatt acttgactgt aaaactctca ctcttaccga acttggccgt
 1921 aacttgcaca ccaaacgcag aacaaaacat aacatcaaac gaatcgaccy attgttaggt
 1981 aatcgtcacc tcacaaaaga gcgactcgct gtataccgtt ggcattgctag ctttatctgt
 2041 tccggcaata cgtatgccc atgtacttgt gactgggtctg atattcgtga gcaaaaacga
 55 2101 cttatggatg tgcgagcttc agtcgcacta caccgtcgtt ctgttactct ttatgagaaa
 2161 cgtgtccgcg ttccagagca atgttcaaa aaagctcatg accaatttct agccgacctt
 2221 cgcagcattc taaccagtaa caccacaccg ctcatgttca gtgatgctgg ctttaaagtg
 2281 ccatgggtata aatccgttga gaagctgggt tggtaactgt taagtgcagt aagaggaaaa
 2341 gtacaatatg cagacctagg agcggaaaac tggaaaacta tcagcaactt acatgatag
 60 2401 tcatctagtc actcaagac tttaggttat aagaggctga ctaaaagcaa tccaatctca
 2461 tgcacaaattc tattgtataa atctcgctct aaaggccgaa aaaatcagcg ctgcacacgg
 2521 cctcattgtc accaccgctc acctaaaatc tactcagcgt cggcaaaagg gccatgggtt
 2581 ctacgaacta acttacctgt tgaatttca acacccaaac aacttgttaa tatctattcg
 2641 aagcgaatgc agattgaaga aaccttccga gacttgaaaa gtctgccta cggactaggg
 65 2701 ctacgcata gccgaacgag cagctcagag cgttttgata tcatgctgct aatcgccctg
 2761 ctgcttcaac taacatgttg gcttgcggcg gtctatgtct agaaacaagg ttgggacaa

20

30

2821 cacttccagg ctaaacacagt cagaaatcga aacgtactct caacagtctg cttaggcatg
 2881 gaagtttttg ggcattctgg ctacacaata acaagggaag acttactcgt ggctgcaacc
 2941 ctactagctc aaaatttatt cacacatggg tacgctttgg ggaattatg aggggatcgc
 3001 tctagagcga tcogggatct cgggaaaagc gttgttgacc aaagggtcct ttatcatca
 3061 ctttaaaaaa aaaaaacaat tactcagtg cgtgtataag cagcaattaa ttatgattga
 3121 tgccctacatc acaacaaaaa ctgatttaac aaatgggtgg tctgccttag aaagtatat
 3181 tgaacattat cttgattata ttattgataa taataaaaaa cttatcccta tccaagaagt
 3241 gatgcctatc attgggttga atgaacttga aaaaaattag ccttgaatac attacttgga
 3301 aggtataacgc cattgtcagc aaattgatcc aagagaacca acttaaagct ttcctgacgg
 3361 aatgttaatt ctcgttgacc ctgagcactg atgaatcccc taatgatttt ggtaaaaatc
 3421 attaatgttaa ggtggatata catcttgta tatgatcccg gtaatgtgag tttagctcact
 3481 cattaggcac cccaggcttt acactttatg cttccggctc gtabgttggt tgggaattgtg
 3541 agcggataac aatttcacac aggaacacgc tatgaccatg attacgcca ggcgcgaatt
 3601 aaccctcact aaagggaaca aaagctggag ctccaccgcg gtggcggcgg cctctagaact
 3661 agtggatccc ccgggcatca gattggctat tggccattgc atacgttgta tccatcatc
 3721 aatagtatac tttatattgg ctcatgtcca acattaccgc catgttgaca ttgattattg
 3781 actagtattt aatagtattc aattacgggg tcattagtcc atagccata tatggagttc
 3841 cgcgttacat aacttacggg aaatggcccg cctggctgac cgcccaacga ccccgcgcca
 3901 ttgacgtcaa taatgacgta tgttcccata gtaacgcca tagggacttt ccatgacgt
 3961 caatgggtgg agtattacg gtaactgcc cacttggcag tacatcaagt gtatcatatg
 4021 ccaagtacgc cccctattga cgtcaatgac ggtaaatggc ccgcctggca ttatgccag
 4081 tacatgacct tatgggactt tctactttgg cagtacatct acgtattagt catcgctatt
 4141 accatgggtg tgccgttttg gcagtacatc aatgggctgt gatagcgtt tgactcacgg
 4201 ggatttccaa gtctccccc cattgaogtc aatgggagtt tgttttggca ccaaaatcaa
 4261 cgggactttc caaaatgtcg taacaactcc gcccattga cgcaaatggg cggtagggct
 4321 gtacgggtgg aggtctatat aagcagagct cgtttagtga accgtcagat ccctcgga
 4381 cgcacatcac gctgttttga cctccataga agacaccggg accgatccag cctccgcggc
 4441 cgggaacggg gcattggaac ggggattccc cgtgccaaga gtgacgtaag tacgcctat
 4501 agactctata ggcacacccc ttggctctt atgcatgcta tactgttttt ggcttggggc
 4561 ctatacacc cgccttccct atgctatagg tgatggata gcttagccta taggtgtggg
 4621 ttattgacca ttattgacca ctcccctatt ggtgacgata ctttccatta ctaatccata
 4681 acatggctct ttgccacaac tatctctatt ggctatatgc caatactctg tcttcagag
 4741 actgacacgc actctgtatt ttacacagg ggggtcccat ttattattta caaatccaca
 4801 tatacaacaa cgcgcgtccc cgtgcccga gtttttatta aacatagcgt gggatctcca
 4861 cgcgaattct gggtagctgt tccggacatg ggctcttctc cggtagcggc ggagcttcca
 4921 catccagacc ctgttcccat gcctccagcg gctcatgtgc gctcggcagc tctctgctcc
 4981 taacagtggg ggcacagact aggcacagca caatgcccac caccaccagt gtgcccaca
 5041 aggcgtggc ggtagggtat gtgtctgaaa atgagcgtgg agattgggct cgcacggctg
 5101 acgcagatgg aagacttaag gcagcggcag aagaagatgc aggcagctga gttgttgat
 5161 tctgataaga gtcagaggtg actccggtt cgggtctgtt aacgggtggg ggcagtgtag
 5221 tctgagcagt actcgtgtct gccgcgcgcg ccaccagaca taatagctga cagactaaca
 5281 gactgttctt ttccatgggt cttttctgca gtcaccgtcg ggaatccatg gctccatcgg
 5341 cgcagcaagc atggaatttt gttttgatgt attcaaggag ctcaaatgct accatgccaa
 5401 tgagaacatc ttctactgcc ccattgccat catgtcagct ctgaccatgg tatacctggg
 5461 tgcaaaagac agcaccagga cacagataaa taaggttgtt cgccttgata aacttccagg
 5521 attcggagac agtattgaag ctcatgtgtg cacatctgta aacgttcaat cttcacttag
 5581 agacatcctc aacaaaatca ccaaaccaaa tgatgtttat tcttccagcc ttgaccagtag
 5641 actttatgct gaagagagat acccaatcct gccagaatac ttgcagtgtg tgaaggaaat
 5701 gtatagagga ggcttggaa ctaataactt tcaaacagct gcagatcaag ccagagagct
 5761 catcaattcc tgggtagaaa gtcagacaaa tggaaattatc agaaatgtcc ttcagccaag
 5821 ctccgtggat tctcaactg caatggttct ggttaatgcc attgtcttca aaggactgtg
 5881 ggagaaaaaca ttttaaggatg aagacacaca agcaatgcct ttcagagtga ctgagcaaga
 5941 aagcaaacct gtgcagatga tgtaccagat tgggtttatt agagtggcat caatggcttc
 6001 tgagaaaatg aagatcctgg agcttccatt tgcagtgagg acaatgagca tgttgggtgt
 6061 gttgcctgat gaagtctcag gccttgagca gcttgagagt ataactcaat ttgaaaaact
 6121 gactgaatgg accagtctca atgttatgga agagaggaa atcaaatgtt acttacctcg
 6181 catgaagatg gaggaataa acaacctcac atctgtctta atggctatgg gcattactga
 6241 cgtgttttag tcttcagcca atctgtctgg catctctca gcagagagcc tgaagatatc
 6301 tcaagctgtc catgcagcac atgcagaaat caatgaagca ggcagagagg tggtagggct
 6361 agcagaggct ggagtggatg ctgcaagcgt cctgaagaa tttagggtct accatccatt
 6421 cctctctgt atcaagcaca tcgcaaccaa cgcgcttctc tcttttggca gatgtgttcc
 6481 ccgcggccag cagatgacgc accagcagat gacgcaccag cagatgacgc accagcagat
 6541 gacgcaccag cagatgacgc accagcagat gacgcacaa catgtatcct gaaaggctct
 6601 tgtgctcgtg tcggcctgct ggatgacgat gacaaatttg tgaaccaa ca cctgtgcggc
 6661 tcacacctgg tggaaagctct ctacctagt tgcggggaac gaggttctt ctacacaccc
 6721 aagacccgcc gggaggcaga ggacctgac gtggggcagg tggagctggg cgggggacct
 6781 ggtgcaggca gcctgcagcc cttggccttg gagggtccc tgcagaagcg tggcattgtg
 6841 gaacaatgct gtaccagcat ctgctccctc taccagctgg agaactactg caactagggc

10

20

30

6901 gcctaaaggg cgaattatcg cggcgcgtct agaccaggcg cctggatcca gatcactttct
 6961 ggctaataaa agatcagagc tctagagatc tgtgtgttgg ttttttgtgg atctgctgtg
 7021 ccttctagtt gccagccatc tgttgtttgc ccttcccccg tgcttctctt gacctggaa
 7081 ggtgccactc ccaactgtct ttcctaataa aatgagggaa ttgcatcgca ttgtctgagt
 7141 aggtgtcatt ctattctggg ggggtgggtg gggcagcaca gcaaggggga ggaattgggaa
 7201 gacaatagca ggcattgctg ggaatgcgtg ggccttatgg gtacctctct ctctctctct
 7261 ctctctctct ctctctctct ctctcggtac ctctctcgag gggggggccc gtaccctaatt
 7321 cgccctatag tgagtcgtat tacgcgcgtc cactggccgt cgttttacaa cgtcgtgact
 7381 gggaaaaccc tggcgttacc caacttaate gccttgacgc acatccccct ttcgccagct
 7441 ggcgtaatag cgaagaggcc cgcaccgacg gcccttccca acagttgcgc agcctgaatg
 7501 ggcgaatggaa attgtaagcg ttaatatatt gttaaaatcc gcgttaaat tttgttaaat
 7561 cagctcattt ttttaaccaat aggcggaaat cggcaaaatc ccttataaat caaaagaata
 7621 gaccgagata ggggttgagt ttgttccagt ttggaacaag agtccactat taaagaacgt
 7681 ggactccaac gtcaaaaggc gaaaaacgt ctatcagggc gatggcccac tactccggga
 7741 tcataatgata agatgtgtat ccacctaacc ttaattgatt ttacccaaat cattagggga
 7801 ttcatcagtg ctacgggtca acgagaatta acattccgtc aggaagcctt atgatgatga
 7861 tbtgcttaaa aacttactca atggctgggt atgcataatg caatacatgc gaaaaaccta
 7921 aaagagcttg ccgataaaaa aggccaatat attgctattt accgcggcct tttattgagc
 7981 ttgaaagata aataaaatag atagggttta tttgaagcta aatcttcttt atcgtaaaaa
 8041 atgcctctct ggggttatca gagggctatt atatttcgag gaataacatc atttggtgac
 8101 gaaataacta agcacttgct tcctgtttac tccccgtgagc ttgaggggtt aacatgaagg
 8161 tcactgatag caggataata atacagtaaa acgctaaacc aataatccaa atccagccat
 8221 cccaaattgg tagtgatga ttataaataa cagcaaacag taatgggcca ataaccagg
 8281 ttgcattggt aaggtccacc aataatccct gtaaaagcacc ttgctgatga ctctttgttt
 8341 ggatagacat cactccctgt aatgcaggta aagcgatccc accaccagcc aataaaatta
 8401 aaacagggaa aactaaccaa ccttcagata taaacgctaa aaaggcaaat gcactactat
 8461 ctgcaataaa tccgagcagt actgcccgtt tttcgcccat ttagtggcta tttctctctc
 8521 cacaaggctt tggaaactg agtgtaaaag accaagaccc gtaatgaaaa gcccaaccatc
 8581 atgctattca tcactcagat ttctgtaata gcaccacacc gtgctggatt ggctatcaat
 8641 cgcttgaaat aataatcaac aaatggcatc gttaaataag tgatgtatag cgtacagctt
 8701 ttgttccctt tagtgagggt taattgcgcg cttggcgtaa tcattggtcct agctgtttcc
 8761 tbtgtgaaat tgttatcgcg tcacaattcc acacaacata cgagccggaa gcataaagtg
 8821 taaagcctgg ggtgcctaata gagttagcta actcacatta attgctgtgc gctcactgcc
 8881 cgctttccag tccggaaacc tgtcgtgcca gctgcattaa tgaatcgcc aacgcgcggg
 8941 gagagggcgt ttgctgattg ggcgctcttc cgcttccctc ctactgact cgctgcgctc
 9001 ggtcgttcgg ctgcggcgag cgttatcagc tcactcaaaag ggggtaatac ggttatccac
 9061 agaatacagg gataacgcag gaaagaacat gtgagcaaaa ggcagcaaaa aggcaggaa
 9121 ccgtaaaaag gccgcgttgc tggcggtttt ccataggctc cgccccctcg acgagcatca
 9181 caaaaatcga cgctcaagtc agagggtggc aaaccgcaga ggaactataa gataccaggc
 9241 gtttccccct ggaagctccc tcgtgcgtc tcctgttcgc accctgccc ttaccggata
 9301 cctgtccgcc tttctccctt cgggaagcgt ggcgctttct catagctcac gctgtaggta
 9361 tctcagttcg gtgtaggctg ttgcctccaa gctgggctgt gtgcacgaac ccccggtca
 9421 gcccgaccgc tgcgccttat ccgtaacta tcgtcttgag tccaaacccg taagacagga
 9481 cttatcgcca ctggcagcag ccactggtaa caggattagc agagcgaggt atgtaggcgg
 9541 tgctacagag ttcttgaagt ggtggcctaa ctacggctac actagaagga cagtatttgg
 9601 tatctgcgct ctgctgaagc cagttacott cggaaaaaga gttggtagct cttgatccgg
 9661 caaacaaaac accgctggta gcggtggttt ttttgtttgc aagcagcaga ttacgcgcag
 9721 aaaaaaaggga tctcaagaag atccttggat cttttctacg gggcttgacg ctcagtggaa
 9781 cgaaaaactca cgttaaggga ttttggctat gagattatca aaaaggatct tcacctagat
 9841 cctttttaaata taaaaatgaa gtttttaaat aatctaaagt atatatgagt aaacttggtc
 9901 tgacagttac caatgcttaa tcagtggagg acctatctca gcgatctgtc batttctt
 9961 atccatagtt gcctgactcc cgtcgtgta gataactacg atacgggagg gcttaccatc
 10021 tggcccccagt gctgcaatga taccgcgaga cccacgctca cgggctccag atttatcagc
 10081 aataaaacag ccagccggaa gggccgagcg cagaagtggc cctgcaactt tatccgctc
 10141 catccagctc attaatgtt gccgggaagc tagagtaagt agttcgccag ttaatagttt
 10201 gcgcaacggt gttgccattg ctacaggcat cgtgggtgca cgctcgtcgt ttggtatggc
 10261 ttcatctcagc tccgggtccc aacgatcaag gcgagttaca tgatccccc tggtgtgcaa
 10321 aaaagcgggt agctccttcg gtccctccgat cgttgtcaga agtaagtggc ccgcatgtt
 10381 atcactcatg gttatggcag cactgcataa ttctcttact gtcatgccat ccgtaagatg
 10441 cttttctgtg actggtgagt actcaaccaa gtcattctga gaatagtgtg tgccggcagc
 10501 gagttgctct tgcggcgct caatacggga taataccgcg ccacatagca gaactttaaa
 10561 agtgctcatc attggaaaac gttcttcggg gcgaaaaact tcaaggatct taccgctgtt
 10621 gagatccagt tcgatgtaac ccactcgtgc acccaactga tcttcagcat cttttacttt
 10681 caccagcgtt tctgggtgag caaaaacagg aaggcaaaat gccgcaaaaa agggaaataag
 10741 ggcgacacgg aaatgtgaa tactcatact ctctctttt caatattatt gaagcattta
 10801 tcagggttat tgtctcatga gcggatacat atttgaatgt atttagaaaa ataaacaaat
 10861 aggggttccg cgcacatttc cccgaaaagt gccac

10

20

30

SEQ ID NO:42 (pTnMOD (CMV-CHOVg-ent-ProInsulin-synPA))

1 ctgacgcgcc ctgtagcggc gcattaagcg cggcgggtgt ggtggttacg cgcagcgtga
 5 61 ccgctacact tgcacgcgcc ctacgcgccg ctcccttcgc ttctctccct tcccttctcg
 121 ccacgttcgc cggcatcaga ttggctattg gccattgcat acgttgatc catatcataa
 181 tatgtacatt tatattgggt catgtccaac attaccgcca tgttgacatt gattattgac
 241 tagttattaa tagtaataca ttacggggtc attagttcat agcccatata tggagttccg
 301 cggttacataa cttacggtaa atggcccgcc tggctgaccg cccaacgaac cccgccatt
 361 gacgtcaata atgacgtatg ttcccatagt aacgccaata gggactttcc attgacgtca
 10 421 atgggtggag tatttaagggt aaactgccc aattggcagta catcaagtg atcatatgcc
 481 aagtacgccc cctattgacg tcaatgacgg taaatggccc gcttggcatt atgcccagta
 541 catgacctta tgggacttcc ctacttggca gtacatctac gtattagtca tgcctattac
 601 catgggtgatg cggttttggc agtacatcaa tgggcgtgga tagcgggttg actcacgggg
 661 atttccaagt ctccacccca ttgacgtcaa tgggagtttg ttttggcacc aaaatcaacg
 15 721 ggacttttcca aaatgtcgta acaactccgc cccattgacg caaatggggc gtaggcgtgt
 781 acgggtggag gtctatataa gcagagctcg tttagtgaac cgtcagatcg cctggagacg
 841 ccatccacgc tgttttgacc tccatagaag acacggggac ccatccagcc tccgcccgcg
 901 ggaacgggtgc attggaacgc ggattccccc tgccaagagt gacgtaagta ccgctatag
 961 actctatagg cacacccctt tggctcttat gcattgctata ctgttttttg cttggggcct
 20 1021 atacaccccc gcttccctat gctatagggt atgggtatagc ttagcctata ggtgtgggtt
 1081 attgaccatt attgaccact cccctatttg tgacgatact ttccattact aatccataac
 1141 atggctcttt gccacaaata tctctatttg ctatattgcca atactctgtc cttcagagac
 1201 tgacacggac tctgtatttt tacaggatgg ggtcccattt attattttaca aattcacata
 1261 tacacaacg ccgtcccccg tgcgcgcagt tttattataa catagcgtgg gatctccacg
 25 1321 cgaatctcgg gtacgtgttc cggacatggg ctcttctccg gtacggcgcg agcttccaca
 1381 tccgagccct ggtcccatgc ctccagcggc tcatggctgc tggcagctc cttgtccta
 1441 acagtggagg ccagacttag gcacagcaca atgcccacca ccaccagtgt gccgcacaag
 1501 gccgtggcgg tagggatgt gtctgaaaaat gagcgtggag attgggctcg cagcgtgac
 1561 gcagatggaa gacttaagga agcggcagaa gaagatgcag gcagctgagt tgtgtattc
 30 1621 tcataaagagt cagaggtaac tccgtttgag gtgctgttaa cgggtggagg cagtgtatg
 1681 tgagcagtag tctgtgtgtc cgcgcgcgcc accagacata atagctgaca gactaacaga
 1741 ctgttccctt ccatgggtct tttctgcagt caccgtcgga ccatgtgtga acttgattt
 1801 ttacatgatt ctctttacca attctgcccc gaattacact taaaacgact caacagctta
 1861 acgttggctt gccacgcatt acttgactgt aaaactctca ctcttaccga acttggcgt
 35 1921 aacctgccaa ccaaaagcga acaaaaacat aacatcaaac gaatcgacg attgttagt
 1981 aatcgtcacc tccacaaga gcgactcgt gtataccgtt ggcattgctag ctttatctgt
 2041 tccgggcaata cgtatgccat tgtacttgtt gactgtgtct atattcgtga gcaaaaacga
 2101 cttatggtat tgcgagcttc agtcgcacta caccgtctgt ctgttactct ttatgagaaa
 2161 cgttccccc tttcagagca atgttcaaaag aaagctcatg aaccaattct agccgacctt
 40 2221 gcgagcattc taccagagta caccacacgc ctcatgttca gtgatgtctg ctttaaagtg
 2281 ccatgggtata aatccgttga gaagctgggt tggtaactgt taagtgcagt aagagggaaa
 2341 gtacaatatg cagacctaag agcggaaaac tggaaaacct tcagcaactt acatgatatg
 2401 tcatctagtc actcaaaagc tttaggctat aaagggctga ctaaaagcaa tccaatctca
 2461 tgcacaaattc tattgtataa atctcgtctc aaagggcgaa aaaatcagcg ctgcacacgg
 45 2521 actcattgtc accacccgtc acctaaaatc tactcagcgt cggcaaaagg gccatgggtt
 2581 ctagcaacta acttacctgt tgaattcga acacccaaac aacttgttaa tatctattc
 2641 aagcgaatgc agattgaaga aaccttcga gacttgaaaa gtctgccta cggactaggc
 2701 ctacgccata gccgaacgag cagctcagag cgttttgata tcatgctgtc aatcgccctg
 50 2761 atgcttcaac taacatgttg gcttgcgggc gttcatgtc agaaacaagg ttgggacaag
 2821 cacttccagg ctaacacagt cagaaatcga aacgtactct caacagtctg cttaggcatg
 2881 gaagtgttgc ggcattctgg ctacacaata acaagggaag acttactcgt ggtgcaacc
 2941 ctactagctc aaaatttatt cacacatggt tacgcttttg ggaatttatg ataatgatcc
 3001 agatcacttc tggctaataa aagatcagag ctctagagat ctgtgtgttg gttttttgtg
 3061 gatctgtgtg gcttcttagt tgcacgcat ctgttgtttg cccctcccc gtgccttct
 55 3121 tgacccctga aggtgccact cccactgtcc tttcctaata aatgaggaa attgcatcgc
 3181 attgtctgag taggtgtcat tctattctgg ggggtggggg ggggcagcac agcaaggggg
 3241 aggtattgga agacaatagc aggcagctgt gggatgcgtt gggctctatg ggtacctct
 3301 tctctctctc tctctctctc tctctctctc tctctctctc tctctctctc tctctctctc
 3361 tctctctctc tctctctctc tctctctctc tctctctctc tctctctctc tctctctctc
 60 3421 tgccttttat catcacttta aaaaaaaa acaattactc agtgccctgt ataagcagca
 3481 attaatattg attgatgcct acatcacaa aaaaactgat ttaacaaatg gttggtctgc
 3541 cttagaaagt atatttgaac attatcttga ttatattatt gataataata aaaaccttat
 3601 ccctatccaa gaagtgtatg ctatcatttg ttggaatgaa cttgaaaaaa attagccttg
 65 3661 aatacattac tggtaaggta aacgccattg tcagcaaat gatccaaag aaccaactta
 3721 aagctttctt gacggaatgt taattctcgt tgacctgag cactgatgaa tccctaatg
 3781 attttggtaa aaatcattaa gtttaagggt atacacatct tgtcatatga tcccgtaat
 3841 gtgagtttag tcaactatta ggcaccccag gctttacact ttatgcttcc ggtcgtatg

	3901	ttgtgtggaa	ttgtgagcgg	ataacaattt	cacacaggaa	acagctatga	ccatgattac	
	3961	gccaaagcgg	caattaaccc	tcactaaagg	gaacaaaagc	tggagctcca	ccgcggtggc	
	4021	ggcgctctta	gaactagtgg	atcccccggg	catcagattg	gctattggcc	attgcatacg	
5	4081	ttgtatccat	atcataatat	gtacatttat	attggctcat	gtccaacatt	accgcatgtg	
	4141	tgacattgat	tattgactag	ttatttaatag	taatcaatta	cggggtcatt	agttcatagc	
	4201	ccatataatg	agttccgcgt	tacataaact	acggtaaatg	gcccccgctg	ctgaccgccc	
	4261	aacgaacccc	gcccattgac	gtcaataatg	acgtatgttc	ccatagtaac	gccaataggg	
	4321	actttccatt	gacgtcaatg	ggtaggagat	ttacggtaaa	ctgcccactt	ggcagtagat	
10	4381	caagtgtatc	atatgccaa	tacgccccct	attgacgtca	atgacggtaa	atggcccgc	
	4441	tggcattatg	cccagtaac	gaccttatgg	gacttttcta	cttggcagta	catctacgta	
	4501	ttagtcatcg	ctattaccat	ggtagtcggg	ttttggcagt	acatcaatgg	gcgtggatag	
	4561	cggtttgact	cacggggatt	tccaagtctc	caccccattg	acgtcaatgg	gagtttgttt	
	4621	tggcaccaaa	atcaacggga	ctttccaaaa	tgtcgttaaca	actccgcccc	attgacgcaa	
	4681	atggggcgga	ggcgtgtacg	gtggggaggtc	tatataagca	gagctcgttt	agtgaaccgt	
15	4741	cagatcgcc	ggagacggca	tccacgctgt	tttgacctcc	atagaagaca	ccgggaccca	
	4801	tccagctccc	gcggccggga	acgggtgcatt	ggaacgggga	ttccccgtgc	caagagtgc	
	4861	gtaagtaccg	ctatatagct	ctataggcac	accccccttg	ctcttatgca	tgctatactg	
	4921	tttttggctt	ggggccctata	cacccccgct	tccttatgct	ataggtgatg	gtatagctta	10
	4981	gcctataggt	gtgggttat	gaccattatt	gaccactccc	ctattgggtg	cgatactttc	
20	5041	cattactaat	ccataacatg	gctcttttgc	acaactatct	ctattggcta	tatgccaata	
	5101	ctcgttcctt	cagagactga	cacggactct	gtatttttac	aggatggggg	ccattttatt	
	5161	atttacaat	tcacatatac	aacaacgcgg	tcccccgctg	ccgcagtttt	tattaaacat	
	5221	agcgtgggat	ctccacgcga	atctcgggta	cgtgttcggg	acatgggctc	ttctccggtg	
	5281	gcggcgagc	ttccacatcc	gagccctgtt	cccattgcctc	cagcgggtca	tggtcgctcg	
25	5341	cagatccctt	gtcccttaaca	gtggaggcca	gacttaggca	cagcacatg	cccaccacca	
	5401	ccagtgctgc	gcacaaggcc	gtggcggtag	ggtagtgttc	tgaataatgag	cgtggagatt	
	5461	gggctcgcac	ggctgacgca	gatggaagac	ttagggcagc	ggcagaagaa	gatgcaggca	
	5521	gctgagttgt	tgtattctga	taagagtcag	aggtaactcc	cgttcgggtg	ctgttaacgg	
	5581	tggaggcgag	tgtagtctga	gcagtactcg	ttgctgcggc	gcgcgccacc	agacataata	
30	5641	gctgacagac	taacagactg	ttcctttcca	tgggtctttt	ctgcagtcac	cgtcgggagc	
	5701	catgggctcc	atcggcgag	caagcatgga	attttgtttt	gatgtattca	aggagctcaa	
	5761	agtcacacat	gccaatgaga	acatcttcta	ctgccccatt	gccatcatgt	cagctctagc	
	5821	catggtatag	ctgggtgcaa	aagacagcac	caggacacag	ataaataagg	ttgttcgctt	
	5881	tgataaactt	ccaggattcg	gagacagtat	tgaagctcag	tgtggcacat	ctgtaaacgt	
35	5941	tcactcttca	cttagagaca	tcctcaacca	aatcaccaaa	ccaaatgatg	tttattcggt	
	6001	cagcttgcgc	agtagacttt	atgctgaaga	gagataccca	atcctgccag	aatacttgca	
	6061	gtgtgtgaag	gaactgtata	gaggaggctt	ggaacctatc	aactttcaaa	cagctgcaga	20
	6121	tcaagccaga	gagctcatca	attcctgggt	agaaagtccg	acaaatggaa	ttatcagaaa	
	6181	tgtccttcag	ccaagctccg	tggattctca	aactgcaatg	gttctcggtg	atgccattgt	
40	6241	cttcaaagga	ctgtgggaga	aaacatttaa	ggatgaagac	acacaagcaa	tgcttttcag	
	6301	agtcactgag	caagaagaca	aacctgtgca	gatgatgtac	cagattgggt	tatttagagt	
	6361	ggcatcaatg	gcttctgaga	aaatgaagat	cctggagcct	ccatttgcca	gtgggacaat	
	6421	gagcatgttg	gtgctgttgc	ctgatgaagt	ctcaggcctt	gagcagcttg	agagtataat	
	6481	caactttgaa	aaactgactg	aatggaccag	ttctaattgt	atgggaagag	ggaagatcaa	
45	6541	agtgacttta	cctcgcagta	agatggagga	aaaatacaac	ctcacatctg	tcttaatggc	
	6601	tatgggcatt	actgacgtgt	ttagctcttc	agccaatctg	tctggcatct	cctcagcaga	
	6661	gagcctgaag	atatctcaag	ctgtccatgc	agcacatgca	gaaatcaatg	aagcaggcag	
	6721	agaggtggta	gggtcagcag	aggctggagt	ggatgctgca	agcgtctctg	aagaatttag	
50	6781	ggctgacctt	ccattctctt	tctgtatcaa	gcacatcgca	accaaagcgg	ttctcttctt	
	6841	tggcagatgt	gtttcccgcg	gccagcagat	gacgcaccag	cagatgacgc	accagcagat	
	6901	gacgcaccag	cagatgacgc	accagcagat	gacgcaccag	cagatgacgc	aacaaatgt	
	6961	atcctgaaag	gctcttgggt	ctggatcggc	ctgctggatg	acgatgacaa	atttggtaac	
	7021	caaacactgt	gcggctcaca	cctggtggaa	gctctctacc	tagtgtgcgg	ggaacgaggc	
	7081	ttcttctaca	cacccaagac	ccgcggggag	gcagaggacc	tgagggtggg	gcagggtggg	
55	7141	ctggggcggg	gocctgggtg	aggcagcctg	cagcccttgg	ccctggaggg	gtccctgcag	30
	7201	aagcgtggca	ttgtggaaca	atgctgtacc	agcatctgct	ccctctacca	gctggagaac	
	7261	tactgcaact	aggggcgcta	aaggggcgaat	tatcgcgggc	gctctagacc	aggcgccctg	
	7321	atccagatca	cttctgggta	ataaaagatc	agagctctag	agatctgtgt	gttgggtttt	
60	7381	tgtggatctg	ctgtgccttc	tagttgccag	ccatctgttg	tttgcccttc	ccccgtgcct	
	7441	tccttgaccc	tgaagaggtg	cactcccact	gtcctttctt	aataaaatga	ggaatttgca	
	7501	tcgcattgtc	tgagttaggt	tcattctatt	ctgggggggtg	gggtggggca	gcacagcaag	
	7561	ggggaggatt	gggaagacaa	tagcaggcat	gctggggatg	cggtagggctc	tatgggtacc	
	7621	tctctctctc	tctctctctc	tctctctctc	tctctctctc	ggtacctctc	ctcgaggggg	
	7681	ggcccggtac	ccaattcgcc	ctatagttag	tcgtattacg	cgcgctcact	ggcgctcgtt	
65	7741	ttacaacgtc	gtgactggga	aaacccctgg	gttaccacaac	ttaatcgctt	tgacgacat	
	7801	ccccctttcg	ccagctggcg	taatagcgaa	gaggcccgca	ccgatcgccc	ttcccaacag	
	7861	ttgcgcagcc	tgaatggcga	atggaaattg	taagcgttaa	tattttgtta	aaattcgctg	
	7921	taaaattttg	ttaaattcagc	tcatttttta	accaataggg	cgaatcgccg	aaaatccctt	

7981 ataaatcaaa agaataagacc gagatagggt tgagtgtgtg tccagtttgg aacaagagtc
 8041 cactattaaa gaacgtggac tccaacgtca aaggcgcaaa aacggtctat cagggcgatg
 8101 gcccactact ccgggatcat atgacaagat gtgtatccac cttactttaa tgatttttac
 8161 caaaatcatt aggggatcca tcagtgtcca gggccaacga gaattaacat tccgtcagga
 8221 aagcttatga tgatgatgtg cttaaaaaact tactcaatgg ctgggtatgc atatcgcaat
 8281 acatgcgaaa aacctaaaag agcttgccga taaaaaaggc caatttattg ctatttaacg
 8341 cggcttttta ttgagcttga aagataaata aaatagatag gttttatttg aagctaaatc
 8401 ttctttatcg taaaaaatgc cctcttgggt tatcaagagg gtctattat ttcgcggaat
 8461 aacatcattt ggtgacgaaa taactaagca cttgtctcct gtttactccc ctgagcttga
 8521 ggggttaaca tgaaggatcat cgatagcagg ataataatag agtaaaacgc taaaccaata
 8581 atccaaatcc agccatccca aattggtagt gaatgattat aaataacagc aaacagtaat
 8641 gggccaataa caccggttgc attggttaagg ctccaataa atccctgtaa agcaccttgc
 8701 tgatgactct ttgtttggat agacatcact cctgtaatg caggtaaaag gatccacca
 8761 ccagccaata aaattaaaac agggaaaact aaccaacctt cagatataaa cgctaaaaag
 8821 gcaaatgcac tactatctgc aataaatccg agcagtactg ccgttttttc gccatttag
 8881 tggctattct tcctgccaca aaggcttggg atactgagtg taaaagacca agaccgtaa
 8941 tgaagagcca accatcatgc tattcatcat cagcatttct gtaatagcac cacaccgtgc
 9001 tggattggct atcaatgcgc tgaaataata atcaacaat ggcatcggtt aataagtgta
 9061 gtataccgat cagcttttgt tccttttagt gagggttaat tgcgcgctg gcgtaatcat
 9121 ggtcatagct gtttctgtg tgaaattgtt atccgctcac aatccacac aacatacag
 9181 ccggaagcat aaagtgtaaa gcctgggggt cctaagtagt gagctaaact acattaattg
 9241 cgttgcgctc actgcccgct ttccagtcgg gaaacctgtc gtgcgagctg cattaatgaa
 9301 tcggccaacg cgcggggaga ggcggtttgc gtattggcg ctcttcgct tcctcgctca
 9361 ctgactcgct gcgctcggtc gttcggtgc ggcgagcggt atcagctcac tcaaggcg
 9421 taatacggct atccacagaa tcaggggata acgcaggaaa gaacatgtga gcaaaaggcc
 9481 agcaaaaggc caggaaacgt aaaaaggccg cgttgcgtgc gtttttccat aggtccgccc
 9541 cccctgacga gcatacaaaa aatcgacgct caagtcagag gtggcgaaac ccgacaggac
 9601 tataaagata ccaggcgctt cccctgggaa gctccctcgt gcgctctcct gttccgaccc
 9661 tgccgcttac cggatacctg tcgcgcttcc tcccttcggg aagcgtggcg ctttctcata
 9721 gctcagctg taggtatctc agttcggtgt aggtcggtcg ctccaagctg ggtgtgtg
 9781 acgaaccccc cgttcagccc gaccgctgcg ccttatccgg taactatcgt cttgagcca
 9841 aaccggtaag acacgactta tcgccactgg cagcagccac tggtaacagg attagcagag
 9901 cgaggatagt aggcgggtgt acagagttct tgaagtgtgt gcctaactac ggctacacta
 9961 gaaggacagt atttgggtatc tgcgctctgc tgaagccagt taccttcgga aaaagagttg
 10021 gtatgctctg atccggcaaa caaacccacg ctggtagcgg tggttttttt gtttgcaagc
 10081 agcagattac gcgcagaaaa aaaggatctc aagaagatcc ttgatcttt tctacggggg
 10141 ctgacgctca gtggaacgaa aactcagctt aagggtattt ggtcatgaga ttatcaaaaa
 10201 ggatcttcac ctatgctctt ttaaatataa aatgaagttt taaatcaat taaagtatat
 10261 atgagtaaac ttggtctgac agttaccaat gcttaactag tgaggcacct atctcagcga
 10321 tctgtctatt tcgttcatcc atagttgcct gactccccgt cgtgtagata actacgatac
 10381 gggagggttt accatctggc cccagtgctg caatgatacc gcgagaccca cgctcaccgg
 10441 ctccagattt atcagcaata aaccagccag ccggaaggcg cgagcgagca agtggtcctg
 10501 caactttatc cgcctccatc cagtctatta attgttgcg ggaagctaga gtaagtattt
 10561 cgccagttaa tagtttgcgc aacgttgttg ccattgctac aggcacgtgt gtgtcacgct
 10621 cgtcgttttg tatggcttca ttcagctccg gttcccaacg atcaaggcga gttacatgat
 10681 cccccatggt gtgcaaaaaa gcggttagct ccttcggctc tccgatcgtt gtcagaagta
 10741 agttggcgcc agtggtatca ctcatggtta tggcagcact gcataattct cttactgtca
 10801 tgccatccgt aagatgcttt tctgtgactg gtgagtactc aaccaagtca ttctgagaat
 10861 agtgatgtcg gcgaccgagt tgctcttgcc cggcgctcaat acgggataat accgcgccac
 10921 atagcagaac tttaaaagtg ctcatcattg gaaaacgttc ttcggggcga aaactctcaa
 10981 ggatcttacc gctgttgaga tccagttcga tgaacccac tctgtgaccc aactgatctt
 11041 cagcatcttt taactttacc agcgtttctg ggtgagcaaa aacaggaagg caaaatgcgg
 11101 caaaaaaggg aataagggcg acacggaaat gttgaatact catactcttc ctttttcaat
 11161 attattgaag catttatcag ggttattgtc tcatgagcgg atacatattt gaatgtattt
 11221 agaaaaataa acaaataggg gttccgcgca catttccccg aaaagtgcga c

SEQ ID NO:43 (pTnMOD(Chicken OVEp+OVg'+ENT+proins+syn polyA))

60 1 ctgacgcgccc ctgtagcggc gcattaaagc cggcggtgtg ggtggttacg cgcagcgtga
 61 cgcgtacact tgcagcgccc ctacgcggcg ctcttttgcg tttcttccct tcctttctcg
 121 ccacgttctgc cggcatcaga ttgggtattg gccattgcat acgttgtatc catatcataa
 181 tatgtacatt tatattggct catgtccaac attaccgcca tgttgacatt gattattgac
 65 241 tagttattaa tagtaatcaa ttacgggggtc attagttcat agcccatata tggagttccg
 301 cgttacataa cttacggtaa atggcccgcc tgggtgacgg cccaacgacc ccgcgccatt
 361 gacgtcaata atgacgtatg ttcccatagt aacgccaata gggactttcc attgacgtca

	421	atgggtggag	tatttacggt	aaactgccca	cttggcagta	catcaagtgt	atcatatgcc
	481	aagtacgccc	cctattgacg	tcaatgacgg	taaatggccc	gcctggcatt	atgcccagta
	541	catgacctta	tggaacttcc	ctacttggca	gtacatctac	gtattagtca	tcgctattac
5	601	catgggtgatg	cggttttggc	agtacatcaa	tgggcggtga	tagcggtttg	actcacgggg
	661	atttcccaagt	ctccacccca	ttgacgtcaa	tgggagtttg	ttttggcacc	aaaatcaacg
	721	ggactttcca	aaatgtcgt	acaactccgc	ccatttgacg	caaatgggcg	gtaggcgtgt
	781	acgggtgggag	gtctatataa	gcagagctcg	tttagtgaac	cgtcagatcg	cctggagacg
	841	ccatccacgc	tgttttgacc	tccatagaag	acaccgggac	cgatccagcc	tccgcgcccg
10	901	ggaaacggtgc	attggaacgc	ggattccccc	tgccaagagt	gacgtaagta	cgcctatag
	961	actctatagg	caacccccct	tggtctttat	gcattgtata	ctgtttttgg	cttggggcct
	1021	atcacacccc	gcttcccttat	gctataggtg	atgggtatagc	ttagcctata	gggtgtgggt
	1081	attgaccatt	attgaccact	cccctattgg	tgacgatact	ttccattact	aatccataac
	1141	atggctcttt	gccacaaacta	tctctattgg	ctatatgccca	atactctgtc	cttcagagac
	1201	tgacacggac	tctgtatttt	tacaggatgg	gggtcccattt	attattttaca	aattcacata
15	1261	tacaacaacg	ccgtccccc	tgcccgaggt	ttttattaaa	catagcgtgg	gatctccacg
	1321	cgaatctcgg	gtacgtgttc	cggacatggg	ctcttctccg	gtagcggcgg	agcttccaca
	1381	tccgagccct	gggtcccatgc	ctccagcggc	tcattggtgc	tcggcagctc	cttgctccta
	1441	acagtggagg	ccagacttag	gcacagcaca	atgccacca	ccaccagtgt	gcccacaaag
20	1501	gocgtggcgg	taggggtatgt	gtctgaaaat	gagcgtggag	attgggctcg	cacggctgac
	1561	gcagatggaa	gacttaaggc	agcggcagaa	gaagatgcag	gcagctgagt	tgttgtattc
	1621	tgataacagg	cagaggtaac	tcccggttgc	gtgctgttaa	cgggtggagg	cagctgagtc
	1681	tgagcagtag	tcgttgctgc	cgcgcgcgcc	accagacata	atagctgaca	gactaacaga
	1741	ctgttccctt	ccatgggtct	tttctgcagt	caccgtcgga	ccatgtgcca	actcgatatt
25	1801	ttacacgact	ctctttacca	attctgcccc	gaattacact	taaaacgact	caacagctta
	1861	acgttggctt	gccacgcatt	acttgactgt	aaaactctca	ctcttaccca	acttggccgt
	1921	aacctggccaa	ccaaagcgag	aacaaaacat	aacatcaaac	gaatcgaccg	attgttaggt
	1981	aatcgtcacc	tccacaaaga	gcgactcgct	gtataccggt	ggcatgctag	ctttatctgt
	2041	tcggggcaata	cgatgcccac	tgtacttggt	gactgggtctg	atattcgtga	gcaaaaaacga
30	2101	cttatgggtat	tgcgagcttc	agtcgcacta	cacgggtcgtt	ctgttactct	ttatgagaaa
	2161	gcgttccccc	tttcagagca	atgttcaaa	aaagctcatg	accaatttct	agccgacctt
	2221	gcgagcattc	taccgagtaa	caccacaccc	ctcattgtca	gtgatgctgg	ctttaaagtg
	2281	ccatgggtata	aatccggtga	gaagctgggt	tggtactggt	taagtccagt	aagaggaaaa
	2341	gtacaaatag	cagacctaag	agcggaaaa	tggaaccta	tcagcaactt	acatgatatg
35	2401	tcactctagtc	actcaaaagc	tttaggctat	aaagggctga	ctaaaaagca	tccaatctca
	2461	tgccaaatcc	tattgtataa	actctgctct	aaagggcgaa	aaaatcagcg	ctcgacacgg
	2521	actcattgtc	accacccgtc	acctaaaaac	tactcagcgt	cggcaaaagg	gccatgggtt
	2581	ctagcaacta	acttacctgt	tgaatttoga	acacccaaac	aacttgttaa	tatctattcg
	2641	aagcgaatgc	agattgaaga	aaccttccga	gacttgaaaa	gtcctgaact	cggactagcg
40	2701	ctacgcata	gccgaacgag	cagctcagag	cgttttgata	tcattgctgt	aatcgccctg
	2761	atgcttcaac	taacatgttg	gcttgccggc	gttcatgctc	agaaacaagg	ttgggacaa
	2821	cacttccagg	ctaaccacgt	cagaaatoga	aacgtactct	caacagttcg	cttaggcctg
	2881	gaagttttgc	ggcattctgt	ctacacaata	acaagggga	acttactcgt	ggctgcaccc
	2941	ctactagctc	aaaatttatt	cacacatggt	tacgctttgg	ggaaattatg	aggggatcgc
45	3001	tctagagcga	tccgggatct	cgggaaaagc	gttgggtgacc	aaaggtgcct	tttatcatca
	3061	ctttaaaaat	aaaaaacat	tactcagtcg	ctgttataag	cagcaattaa	ttatgattga
	3121	tgcttacatc	acaacaaaaa	ctgatttaac	aaatgggttg	tctgccttag	aaagtatat
	3181	tgaacattat	cttgattata	ttattgataa	taataaaaa	cttatcccta	tccaagaagt
	3241	gatgcctatc	attgggttga	atgaacttga	aaaaaattag	ccttgaatac	attactggta
50	3301	aggtaaacgc	cattgttcagc	aaattgatcc	aagagaacca	acttaagct	ttcctgacgg
	3361	aatgttaatt	ctcgttgacc	ctgagcactg	atgaatcccc	taatgatatt	ggtaaaaaac
	3421	attaagttaa	gggtggataca	catcttgcta	tatgatcccg	gtaatgtgag	ttagctcact
	3481	cattaggcac	cccaggcttt	acactttatg	cttcgggctc	gtatgttgtg	tggaaattgtg
	3541	agcggataac	aatttcacac	aggaacacgc	tatgaccatg	attacgccaa	gcgcgcaatt
55	3601	aacctctact	aaaggggaaca	aaagctggag	ctccaccgcg	gtggcggccg	ctctagaact
	3661	agtggatccc	ccgggctgca	gaaaaatgcc	aggtggacta	tgaactcaca	tccaaaggag
	3721	cttgacctga	tacctgattt	tcttcaaaac	ggggaacaaa	cacaatccca	caaaaacagct
	3781	cagagagaaa	ccatcactga	tggtctacgc	accaaggtat	gcaatggcaa	tccattcgac
	3841	attcatctgt	gacctgagca	aaatgattta	tctctccatg	aatggttgct	tcttccctc
60	3901	atgaaaagcg	aattttccaca	ctcacaaat	gcaacaaaga	caaacagaga	acaattaatg
	3961	tgctccttcc	taatgtcaaa	attgtagtgg	caaaaggagg	aacaaaatct	caagtcttga
	4021	gtagggtttta	gtgattggat	aagaggcttt	gacctgtgag	ctcacctgga	cttcatatcc
	4081	ttttgggataa	aaagtgcctt	tataactttc	aggtctccga	gtctttatcc	atgagactgt
	4141	tgggttaggg	acagaccac	aatgaaatgc	ctggcatagg	aaagggcagc	agagccttag
65	4201	ctgacctttt	cttgggacaa	gcattgtcaa	acaatgtgtg	acaaaactat	ttgtactgct
	4261	ttgcacagct	gtgctgggca	gggcaatcca	ttgccacctc	tcccaggtaa	ccttcccaact
	4321	gcaagaagat	tgttgcttac	tctctctaga	aagcttctgc	agactgacat	gcatttccata
	4381	ggtagagata	acatttactg	ggaagcacat	ctatcatcat	aaaaagcagg	caagatttcc
	4441	agacttctct	agtggctgaa	atagaagcaa	aagacgtgat	taaaaacaaa	atgaaacaaa

	4501	aaaaatcagt	tgataacctgt	ggtgttagaca	tccagcaaaa	aaatattatt	tgactacca
	4561	tcttgtctta	agtctctaga	cttgccaagg	agaatgtaga	tttctacagt	atatatgttt
	4621	tcacaaaagg	aaggagagaa	acaaaagaaa	atggcactga	ctaaacttca	gctagtggta
5	4681	taggaaagta	attctgttta	acagagattg	cagtgtatctc	tatgtatgtc	ctgaagaatt
	4741	atgctgtact	tttttccccc	atttttaaat	caaacagtgc	tttacagagg	tcagaatggt
	4801	ttctttactg	tttgtcaatt	ctattatttc	aatacagaac	aatagcttct	ataactgaaa
	4861	tatatgttct	attgtatatt	atgattgtcc	ctcgaacccat	gaacactcct	ccagctgaat
	4921	ttcacaaatc	ctctgtctatc	tgcccaggcca	ttaagttatt	catggaagat	ctttgaggaa
10	4981	cactgcaagt	tcatatcata	aacacatttg	aaattgagta	ttgttttgca	ttgtatggag
	5041	ctatgttttg	ctgtatcttc	agaaaaaag	tttgttataa	agcattcaca	cccataaaaa
	5101	gatagattta	aatattccag	ctataggaaa	gaaagtgcgt	ctgctcttca	ctctagtctc
	5161	agttggctcc	ttcacatgca	tgcttcttta	ttctctctat	tttgtcaaga	aaataaagg
	5221	tcacgtcttg	ttctcactta	tgtctgtcct	agcatggctc	agatgcacgt	tgtagataca
	5281	agaaggatca	aatgaaacag	acttctgggtc	tggtactaca	accatagtaa	taagcacact
15	5341	aactaaat	tgctaattat	gttttccatc	tctaagggtc	ccacattttt	ctgttttctt
	5401	aaagatccca	ttatctgggt	gtaactgaag	ctcaatggaa	catgagcaat	atttccagct
	5461	cttctctccc	atccaacagt	cctgatggat	tagcagaaca	ggcagaaaac	acattgttac
	5521	ccagaaat	aaactaatat	ttgctctcca	ttcaatccaa	aatggacctt	ttgaaactaa
	5581	aatctaacc	aatccattta	aatgatttct	atggcgtcaa	aggtcaaac	tctgaaggga
20	5641	acctgtgggt	gggtcacaa	tcaggctata	tattcccag	ggctcagcca	gtggatcaac
	5701	atcacgctga	aaagctgtat	tgccctttagc	actcaagctc	aaaagacaac	tcagagttca
	5761	ccatgggctc	catcggcgca	gcaagcatgg	aattttgttt	tgatgtatc	aaggagctca
	5821	aaagccacca	tgccaatgag	aacatcttct	actgccccat	tgccatcatg	tcagctctag
	5881	caatgggtata	cctgggtgca	aaagacagca	ccaggacaca	gataaataag	gtttgtcgtc
25	5941	ttgataaact	tccaggattc	ggagacagta	ttgaagctca	gtgtggcaca	tctgtaaacg
	6001	ttcactcttc	acttagagac	atctccaacc	aaatcaccaa	accaaatgat	gtttattcgt
	6061	tcagccttgc	cagttagactt	tatgtctgaag	agagataccc	aatcctgcca	gaataacttg
	6121	agtgtgtgaa	ggaactgtat	agaggaggct	tggaacctat	caactttcaa	acagctgcag
	6181	atcaagccag	agagctcatc	aattcctggg	tagaaaagtc	gacaaatgga	attatcagaa
30	6241	atgtccttca	gccaagctcc	gtggattctc	aaactgcaat	ggttctggtt	aatgccattg
	6301	tcttcaaaag	actgtgggag	aaaacattta	aggatgaaga	cacacaagca	atgcttttca
	6361	gagtgcactga	gcaagaaagc	aaacctgtgc	agatgatgta	ccagatttgt	ttatttagag
	6421	tggtcatcaat	ggcttctgag	aaaatgaaga	tcttgaggct	tccatttgcc	agtgggacaa
	6481	tgagcatggt	gggtctgttg	cctgatgaag	tctcaggcct	tgagcagctt	gagagtataa
35	6541	tcaaactttga	aaaactgact	gaatggacca	gttctaattg	tatggaagag	aggaagatca
	6601	aagtgtactt	acctcgcctg	aagatggagg	aaaaatacaa	cctcacatct	gtcttaattg
	6661	ctatgggcat	tactgacgtg	tttagctctt	cagccaatct	gtctggcatc	tcctcagcag
	6721	agagcctgaa	gatatctcaa	gctgtccatg	cagcacatgc	agaaatcaat	gaagcaggca
	6781	gagaggttgt	agggtcagca	gaggctggag	tggtatgtgc	aagcgtctct	gaagaattta
40	6841	gggctgacca	tccattcttc	ttctgtatca	agcacatcgc	aaccaacgce	gttctcttct
	6901	ttggcagatg	tgtttctccg	cggccagcag	atgacgcacc	agcagatgac	gcaccagcag
	6961	atgacgcacc	agcagatgac	gcaccagcag	atgacgcacc	agcagatgac	gcaacaacat
	7021	gtatcctgaa	aggctcttgt	ggctggatcg	gcctgctgga	tgacgatgac	aaatttgtga
	7081	accaacacct	gtgcggctca	cacctgggtg	aaagctctct	cctagtgtgc	ggggaacgag
45	7141	gcttcttcta	cacacccaag	accgcccggg	aggcagagga	cctgcagggt	gggcaggtgg
	7201	agctgggctg	gggcccttgt	gcaggcagcc	tgacgacctt	ggccctggag	gggtccctgc
	7261	agaagcgtgg	cattgtggaa	caatgctgta	ccagcatctg	ctccctctac	cagctggaga
	7321	actactgcaa	ctagggcgcc	taaaaggcga	attatcgctg	ccgctctaga	ccaggcgctt
	7381	ggatccagat	cacttctggc	taataaaaaga	tcagagctct	agagatctgt	gtgttggttt
50	7441	tttgtggatc	tgctgtgcct	tctagtgtcc	agccatctgt	tgtttgcccc	tccccgctgc
	7501	cttctctgac	cctggaaggt	gccactccca	ctgtccttct	ctaataaaat	gaggaaattg
	7561	catcgcatgt	tctgagtagg	tgtcattcta	ttctgggggg	tggggtgggg	cagcacagca
	7621	agggggagga	ttgggaagac	aatagcaggg	atgctgggga	tgcggtgggc	tctatgggta
	7681	cctctctctc	tctctctctc	tctctctctc	tctctctctc	tcggtaacct	tctcgagggg
55	7741	gggcccggta	cccaattcgc	cctatagtga	gtcgtattac	gcgcgctcac	tgcccgctct
	7801	tttacaaagt	cgtgactggg	aaaaccctgg	cgttacccaa	cttaatcgcc	ttgcagcaca
	7861	tcccccttct	gccagctggc	gtaatatgca	agaggcccg	accgatcgcc	cttcccaaca
	7921	gttgcgcagc	ctgaatggcg	aatggaaatt	gtaagcgtta	atattttgtt	aaaatttcgc
	7981	ttaaaatttt	gttaaatcag	ctcatttttt	aaccaatagg	ccgaaatcgg	caaaatccct
60	8041	tataaatcaa	agaatagac	cgagataggg	ttgagtgttg	ttccagtttg	gaacaagagt
	8101	ccactattaa	agaacgtgga	ctccaacgtc	aaagggcgaa	aaacgctcta	tcagggcgat
	8161	ggccactac	tccgggatca	tatgacaaga	tgtgtatcca	ccttaactta	atgattttta
	8221	ccaaaatcat	taggggattc	atcagtgtct	agggccaacg	agaatttaaca	ttccgtcagg
	8281	aaagcttatg	atgatgatgt	gcttaaaaaa	ttactcaatg	gctgggttatg	catatcgcaa
65	8341	tacatgcgaa	aaacctaaaa	gagctgtccg	ataaaaaagg	ccaatttatt	gctattttacc
	8401	gcggcttttt	attgagcttg	aaagataaat	aaaatagata	ggtttttattt	gaagctaaat
	8461	cttctttatc	gtaaaaaatg	cctcttgggg	ttatcaagag	ggtcattata	tttcgaggaa
	8521	taacatcatt	tggtgacgaa	ataactaagg	actgtgtctc	tgtttactcc	cctgagcttg

581 aggggttaac atgaaggta cgcgatgcag gataataata cagtaaaacg ctaaaccat
 641 aatccaaatc cagccatccc aaattggtag tgaatgatta taaataacag caaacagtaa
 8701 tgggccaata acaccggttg cattggtaag gctcaccaat aatccctgta aagcaccttg
 8761 ctgatgaatc ttgttttggg tagacatcac tccctgtaat gcaggtaaaag ccatccacc
 5 8821 accagccaat aaaattaaaa cagggaaaac taaccaacct tcagatataa acgctaaaaa
 881 ggcaaatgca ctactatctg caataaatcc gagcagtaact gccgtttttt cgcctattta
 8941 gtggctatct ttctgcacac aaaggcttgg aatactgagt gtaaaagacc aagaccgta
 9001 atgaaaagcc aaccatcatg ctattcatca tcacgatttc tgtaaatagca ccacaccgtg
 9061 ctggattggc tatcaatgag ctgaaataat aatcaacaaa tggcatcggt aaataagtga
 10 9121 tgtataccga tcagcttttg ttccctttag tgagggttaa ttgcgcgctt ggcgtaatca
 9181 tggctatagc tgtttcctgt gtgaaattgt tatccgctca caattccaca caacatacga
 9241 gccggaagca taaagtgtaa agcctggggt gcctaatgag tgagctaact cacattaatt
 9301 gcgttgagct cactgcccgc ttccagtcg ggaaacctgt cgtgccagct gcattaatga
 9361 atcggccaac gcgcggggag aggcggtttg cgtattgggc gctcttcgcg ttccctgcctc
 15 9421 actgactcgc tgcgctcggg cgttcggctg cggcgagcgg tatcagctca ctcaaaaggcg
 9481 gtaatacggg tatccacaga atcaggggat aacgcaggaa agaactatg agcaaaaggc
 9541 cagcaaaaagg ccaggaaaccg taaaaaggcc gcgtttgctg cgtttttcca taggtcgcg
 9601 cccctgacg agcatcaaaa aaatcgacgc tcaagtacga ggtggcgaaa cccgacaggga
 9661 ctataaagat accaggcggt ttccctcggg agctccctcg tgcgctctcc tgttcggacc
 20 9721 ctgcgcgtta ccggatacct gtccgccttt ctcccttcgg gaagcggtgc gctttctcat
 9781 agctcacgct taggtatctc cagttcgggt taggtcgttc gctccaagct ggcgtgtgtg
 9841 cagcaacccc ccgttcagcc cgaccgctgc gccttatccg gtaactatcg tcttgagtc
 9901 aaccgcgtta gacacgact atcgcgactg gcagcagcca ctggttaacg gattagcaga
 9961 gcgaggtatg taggcggtgc tacagagttc ttgaagtggg gccctaacta cggctacact
 25 10021 agaaggacag tatttggtat ctgcgctctg ctgaagccag ttaccttcgg aaaaagagt
 10081 ggtagctctt gatccgcaaa acaaacccac gctggtagcg gtggtttttt tgtttgcaag
 10141 cagcagatta cgcgcagaaa aaaaggatct caagaagatc ctttgatctt ttctacgggg
 10201 tctgacgctc agtggaacga aaactcacgt taagggattt tggctatgag attatcaaaa
 10261 aggatcttca cctagatcct tttaatttaa aaatgaagtt ttaaatcaat ctaaagtata
 30 10321 tatgagtaaa cttgggtcga cagttaccaa tgcttaatca gtgaggcacc tatctcagcg
 10381 atctgtctat ttctgtctac catagttgct tgactccccc tctgtgatag aactacgata
 10441 cgggagggct taccatctgg ccccgagtcg gcaatgatac cgcgagacc acgctcaccg
 10501 gctccagatt tatcagcaat aaaccagcca gccggaaggc ccgagcgag aagtggctct
 10561 gcaactttat ccgcctccat ccagctctat aattgtttgc gggaaagctag agtaagtgt
 35 10621 tcgcccagta atagtttgcg caacgttgtt gccattgcta caggcatcgt ggtgtcagc
 10681 tcgtcggttg gtaggtcttc attcagctcc ggttcccaac gatcaaggcg agttacatga
 10741 tccccatgt tgtgcaaaaa agcgggttag tccctcggtc ctccgacgt tgtcagaagt
 10801 aagttggcgc cagtgttatc actcatggtt atggcagcac tgataattc tcttactgtc
 40 10861 atgccatccg taagatgctt ttctgtgact ggtgagtaac caaccaagtc attctgagaa
 10921 tagtgtatgc ggcgaccgag ttgctcttgc ccgcgctcaa tacgggataa taocgcgcca
 10981 catagcagaa ctttaaaagt gctcatcatt ggaaaaagct cttcggggcg aaaactctca
 11041 aggatcttac cgctgttgag atccagttcg atgtaaccca ctctgtcacc caactgatct
 11101 tcagcatctt ttactttcac cagcgtttct ggggtgagcaa aaacaggag gcaaaatgcc
 45 11161 gcaaaaaagg gaataagggc gacacggaaa tgttgaatac tcatactctt ccttttcaa
 11221 tattattgaa gcatttatca gggttattgt ctcatgagcg gatcacatatt tgaatgtatt
 11281 tagaaaaata aacaaatagg ggttccgcgc acatttcccc gaaaagtgc ac

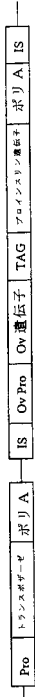
10

20

【図 1】



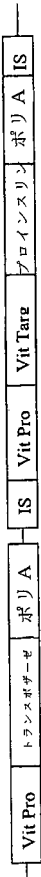
【図 2】



【図 3】



【図 4】



【図 5】

IS	Oval Pro	prepro	重鎖	pro	軽鎖	ポリ A	IS
----	----------	--------	----	-----	----	------	----

【図 6】

IS	Oval Pro	prepro	軽鎖	ent	重鎖	ポリ A	IS
----	----------	--------	----	-----	----	------	----

【図 7】

A.
尾-尾

IS	Oval Pro	Oval SS	軽鎖	ポリ A	スベ-サー-DNA	ポリ A	重鎖	Oval SS	Oval Pro	IS
----	----------	---------	----	------	-----------	------	----	---------	----------	----

B.
尾-頭

IS	Oval Pro	Oval SS	軽鎖	ポリ A	スベ-サー-DNA	Oval Pro	Oval SS	重鎖	ポリ A	IS
----	----------	---------	----	------	-----------	----------	---------	----	------	----

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US03/20389
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(7) : C07H 21/24; C12N 15/00 US CL : 536/23.2; 800/24 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) U.S. : 536/23.2; 800/24 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01/14537 A1 (THE UNITED STATES OF AMERICA AS REPRESENTED BY THE SECRETARY OF AGRICULTURE) 01 March 2001 (01.03.2001), entire document.	1-51
A	SHERMAN, A. et al. Transposition of the drosophila element manner into the chicken germ line. Nature Biotechnology. November 1998, Vol. 16, pages 1050-1053.	1-51
Y	WO 99/09817 A1 (BIOTECHNOLOGY AND BIOLOGICAL SCIENCES RESEARCH COUNCIL) 04 March 1999 (04.03.1999), page 5, lines 9-10; page 5, lines 4-5; page 7, lines 15-19; page 21, lines 29-31; page 22, lines 10-24.	1,20,11,18-22,25,28,40,41 and 44
Y	US 6,218,185 B1 (SHIRK et al.) 17 April 2001 (17.04.2001), col. 3, lines 14-30; col. 6, lines 33-35; col. 7, lines 61-67; COL. 14, lines 10-18; col. 17, lines 9-11; col. 18, LINES 1-16, col. 22, lines 7-61; claim 9.	1,20,11,18-22,28 and 44
Y	SCHNEIDER, S. An epitope tagged mammalian/prokaryotic expression vector with positive selection of cloned inserts. Gene. 1997, Vol. 197, pages 337-341, specifically, Abstract, lines 6-8, page 339, col. 1, lines 12-15, col. 2, paragraph 1, line 15; Figure 1.	1, 22, 25, 40, 41, 44
☒ 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	"T"
"E"	earlier application or patent published on or after the international filing date	"X"
"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)	"Y"
"Q"	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	
Date of the actual completion of the international search 01 February 2004 (01.02.2004)		Date of mailing of the international search report 02 APR 2004
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. (703) 305-3230		Authorized officer Valerie Bertoglio Telephone No. (571) 272-0532

PCT/US03/20389

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	KOZAK, M. At least six nucleotides preceding the AUG initiator codon enhance translation in mammalian cells. J. Mol. Biol. 1987, Vol. 196, pages 947-950, specifically page 947, col. 1, lines 25-33; page 949, col. 2, line 16.	1, 22, 25, 40, 41, 44
Y	WO 97/47739 A1 (BOARD OF TRUSTEES OPERATING MICHIGAN STATE UNIVERSITY) 18 December 1997 (18.12.1997), page 3, lines 29-30, page 6, lines 13-24, page 9, lines 7-34.	10, 11, 18-21, 28, 46

フロントページの続き

- (31)優先権主張番号 60/441,405
 (32)優先日 平成15年1月21日(2003.1.21)
 (33)優先権主張国 米国(US)
 (31)優先権主張番号 60/441,447
 (32)優先日 平成15年1月21日(2003.1.21)
 (33)優先権主張国 米国(US)
 (31)優先権主張番号 60/441,392
 (32)優先日 平成15年1月21日(2003.1.21)
 (33)優先権主張国 米国(US)
 (31)優先権主張番号 60/441,381
 (32)優先日 平成15年1月21日(2003.1.21)
 (33)優先権主張国 米国(US)

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

(71)出願人 591062227
 ザ・ボード・オブ・スーパーバイザーズ・オブ・ルイジアナ・ステート・ユニバーシティ・アンド
 ・アグリカルチュラル・アンド・メカニカル・カレッジ
 LOUISIANA STATE UNIVERSITY AGRICULTURAL AND
 MECHANICAL COLLEGE
 アメリカ合衆国 ルイジアナ州 70803 バイトン ルージュ (番地なし)

(74)代理人 100100549
 弁理士 川口 嘉之

(74)代理人 100090516
 弁理士 松倉 秀実

(74)代理人 100098268
 弁理士 永田 豊

(74)代理人 100089244
 弁理士 遠山 勉

(72)発明者 クーパー, リチャード ケー.
 アメリカ合衆国 ルイジアナ 70810 バトン ルージュ ペカン メドウ ドライブ 11
 1

(72)発明者 カッド, ゲイリー ジー.
 アメリカ合衆国 テキサス 76051 グレープバイン アパートメント 1111 ターナー
 ロード 501

(72)発明者 フィオレッティ, ウィリアム シー.
 アメリカ合衆国 テキサス 76051 グレープバイン レイクリッジ ロード ドライブ 2
 225

(72)発明者 デボア, ケネス エフ.
 アメリカ合衆国 モンタナ 59714 ベルグレード ジー ノーマン ロード 10720

Fターム(参考) 4B024 AA20 BA41 BA80 CA02 CA20 DA02 EA04 FA01 FA02 FA06
 FA18 GA11 HA17
 4B065 AA90X AB01 AC20 BA02 CA44

4H045 AA20 CA40 DA76 EA20 FA71 FA74 GA26 HA31