(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-505027
(P2024-505027A)
(43)公表日　令和6年2月2日(2024.2.2)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
C12N 15/12 (2006.01)		C12N	15/12	ZNA	4B065
C12N 15/864 (2006.01)		C12N	15/864	100Z	4C084
C12N 5/10 (2006.01)		C12N	5/10		
A61K 48/00 (2006.01)		A61K	48/00		
A61P 43/00 (2006.01)		A61P	43/00	111	

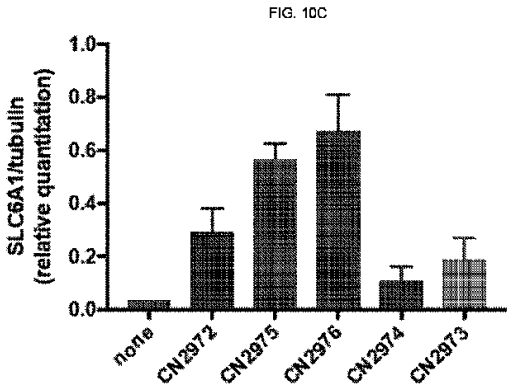
審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全91頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2023-545204(P2023-545204)
(86)(22)出願日　令和4年2月2日(2022.2.2)
(85)翻訳文提出日　令和5年7月26日(2023.7.26)
(86)国際出願番号　PCT/US2022/014956
(87)国際公開番号　WO2022/169884
(87)国際公開日　令和4年8月11日(2022.8.11)
(31)優先権主張番号　63/144,743
(32)優先日　令和3年2月2日(2021.2.2)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　520046421
アレン インスティテュート
アメリカ合衆国 ９８１０９ ワシントン，シアトル，ウエストレイク アヴェニュー ノース ６１５
(74)代理人　100077012
弁理士　岩谷 龍
(72)発明者　ゴア，ブライアン
アメリカ合衆国 ９８１０９ ワシントン，シアトル，ウェストレイク アヴェニュー ノース ６１５
(72)発明者　レイン，エドワード セバスティアン
アメリカ合衆国 ９８１０９ ワシントン，シアトル，ウェストレイク アヴェニュー ノース ６１５
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ＧＡＢＡ作動性ニューロン及び星状膠細胞における遺伝子発現の調節のための人工発現構築物

(57)【要約】
ＧＡＢＡ作動性ニューロン及び星状膠細胞における遺伝子発現を調節するための人工発現構築物を記載している。人工発現構築物を使用して、その他の用途の中でも、特に、ＳＬＣ６Ａ１関連障害の治療に向けて、ＳＬＣ６Ａ１を発現させることができる。
【選択図】図１Ａ



【特許請求の範囲】
【請求項１】
配列番号６に記載の配列を有する連結ｈＩ５６ｉ（ｃｏｒｅ）エンハンサー、配列番号１４に記載の配列を有するｅＨＧＴ＿３８７ｍエンハンサー、プロモーター、及びＧＡＴ１タンパク質コード配列を含む、人工発現構築物。
【請求項２】
（ｉ）Ｉ５６ｉエンハンサーのコアを有する第１のエンハンサー；（ｉｉ）ｅＨＧＴ＿３８７ｍ、ｅＨＧＴ＿３７５ｈ、ｅＨＧＴ＿３７６ｈ、ｅＨＧＴ＿３９０ｈ、ｅＨＧＴ＿３７３ｍ、ｅＨＧＴ＿３７５ｍ、ｅＨＧＴ＿３８６ｍ、ｅＨＧＴ＿３９０ｍ、または、それらのコアの１つ以上を含む第２のエンハンサー；（ｉｉｉ）プロモーター；及び（ｉｖ）異種コード配列を含む、人工発現構築物。
【請求項３】
前記第１のエンハンサーが、前記第２のエンハンサーに隣接している、請求項２に記載の人工発現構築物。
【請求項４】
前記第１のエンハンサーが、前記第２のエンハンサーに隣接していない、請求項２に記載の人工発現構築物。
【請求項５】
前記第１のエンハンサーが、前記第２のエンハンサーの５’にある、請求項２に記載の人工発現構築物。
【請求項６】
前記第２のエンハンサーが、前記第１のエンハンサーの５’にある、請求項２に記載の人工発現構築物。
【請求項７】
前記Ｉ５６ｉエンハンサーの前記コアが、Ｉ５６ｉヒトコアまたはｉ５６ｉゼブラフィッシュコアである、請求項２に記載の人工発現構築物。
【請求項８】
前記コアが、配列番号４または５に記載の配列を含む、請求項７に記載の人工発現構築物。
【請求項９】
前記Ｉ５６ｉエンハンサーの前記コアが連結している、請求項２に記載の人工発現構築物。
【請求項１０】
前記Ｉ５６ｉエンハンサーの前記連結コアは、前記Ｉ５６ｉヒトコアまたは前記Ｉ５６ｉゼブラフィッシュコアの２、３、４、５、６、７、８、９、または１０個のコピーを有する、請求項９に記載の人工発現構築物。
【請求項１１】
配列番号４及び／または配列番号５に記載の配列の２、３、４、５、６、７、８、９、または１０個のコピーを有する、請求項１０に記載の人工発現構築物。
【請求項１２】
配列番号４に記載の配列の２、３、４、５、６、７、８、９または１０個のコピーを有する、請求項１０に記載の人工発現構築物。
【請求項１３】
配列番号５に記載の配列の２、３、４、５、６、７、８、９または１０個のコピーを有する、請求項１０に記載の人工発現構築物。
【請求項１４】
配列番号４の３個のコピーを有する、請求項１０に記載の人工発現構築物。
【請求項１５】
配列番号５の３個のコピーを有する、請求項１０に記載の人工発現構築物。
【請求項１６】

前記Ｉ５６ｉエンハンサーの前記連結コアが、配列番号６に記載の配列を有する、請求項９に記載の人工発現構築物。
【請求項１７】
前記Ｉ５６ｉエンハンサーの前記連結コアが、配列番号７に記載の配列を有する、請求項９に記載の人工発現構築物。
【請求項１８】
前記第２のエンハンサーが、ｅＨＧＴ＿３８７ｍまたはｅＨＧＴ＿３９０ｍを含む、請求項９に記載の人工発現構築物。
【請求項１９】
前記第２のエンハンサーが、ｅＨＧＴ＿３８７ｍ、ｅＨＧＴ＿３７５ｈ、ｅＨＧＴ＿３７６ｈ、ｅＨＧＴ＿３９０ｈ、ｅＨＧＴ＿３７３ｍ、ｅＨＧＴ＿３７５ｍ、ｅＨＧＴ＿３８６ｍ、またはｅＨＧＴ＿３９０ｍから選択するエンハンサーのコアである、請求項２に記載の人工発現構築物。
【請求項２０】
前記第２のエンハンサーが、ｅＨＧＴ＿３８７ｍまたはｅＨＧＴ＿３９０ｍのコアである、請求項２に記載の人工発現構築物。
【請求項２１】
配列番号８４に記載の配列の２、３、４、５、６、７、８、９または１０個のコピーを有する、請求項２０に記載の人工発現構築物。
【請求項２２】
配列番号８５に記載の配列の２、３、４、５、６、７、８、９または１０個のコピーを有する、請求項２０に記載の人工発現構築物。
【請求項２３】
前記第２のエンハンサーコアを、前記Ｉ５６ｉエンハンサーの前記コアと連結して、組み合わせ連結エンハンサーを生成する、請求項２に記載の人工発現構築物。
【請求項２４】
前記組み合わせ連結エンハンサーが、配列番号９５または配列番号８６に記載の配列を含む、請求項２３に記載の人工発現構築物。
【請求項２５】
前記組み合わせ連結エンハンサーが、前記第２のエンハンサーの前記コアの２、３、４、５、６、７、８、９または１０個のコピーと、前記Ｉ５６ｉエンハンサーの前記コアの２、３、４、５、６、７、８、９、または１０個のコピーとを有する、請求項２３に記載の人工発現構築物。
【請求項２６】
２、３、４、５、６、７、８、９または１０個のコピーの前記組み合わせ連結エンハンサーを有する、請求項２３に記載の人工発現構築物。
【請求項２７】
前記組み合わせ連結エンハンサーが、ｅＨＧＴ＿３８７　ｍ（ｃｏｒｅ２）の２、３、４、５、６、７、８、９または１０個のコピー；ｅＨＧＴ＿３９０ｍ（ｃｏｒｅ２）の２、３、４、５、６、７、８、９または１０個のコピー；及び／または、前記Ｉ５６ｉエンハンサーの前記コアの２、３、４、５、６、７、８、９または１０個のコピーを有する、請求項２３に記載の人工発現構築物。
【請求項２８】
前記組み合わせ連結エンハンサーが、配列番号９５または配列番号８６に記載の配列の２、３、４、５、６、７、８、９または１０個のコピーを有する、請求項２３に記載の人工発現構築物。
【請求項２９】
前記組み合わせ連結エンハンサーが、配列番号９５または配列番号８６に記載の配列の３個のコピーを有する、請求項２３に記載の人工発現構築物。
【請求項３０】

前記組み合わせ連結エンハンサーが、配列番号８８または配列番号８９に記載の配列を有する請求項２３に記載の人工発現構築物。
【請求項３１】
前記異種コード配列が、ＧＡＴ１をコードする請求項２に記載の人工発現構築物。
【請求項３２】
前記異種コード配列が、コドン最適化ＳＬＣ６Ａ１遺伝子である、請求項３１に記載の人工発現構築物。
【請求項３３】
異種コード配列が、配列番号２２、２５、２８、３１、３４、または３８～４５に記載の配列を有する、請求項３２に記載の人工発現構築物。
【請求項３４】
前記異種コード配列が、エフェクター要素または発現可能要素をコードする、請求項２に記載の人工発現構築物。
【請求項３５】
前記エフェクター要素が、レポータータンパク質または機能性分子を含む、請求項３４に記載の人工発現構築物。
【請求項３６】
前記レポータータンパク質が、蛍光タンパク質を含む、請求項３５に記載の人工発現構築物。
【請求項３７】
前記機能性分子が、機能性イオン輸送体、酵素、転写因子、受容体、膜タンパク質、細胞輸送タンパク質、シグナル伝達分子、神経伝達物質、カルシウムレポーター、チャネルロドプシン、ＣＲＩＳＰＲ／ＣＡＳ分子、エディターゼ、ガイドＲＮＡ分子、マイクロＲＮＡ、相同組換えドナーカセット、またはデザイナー薬物によって排他的に活性化されるデザイナー受容体（ＤＲＥＡＤＤ）を含む、請求項３５に記載の人工発現構築物。
【請求項３８】
前記発現可能な要素が、非機能性分子を含む、請求項３４に記載の人工発現構築物。
【請求項３９】
前記非機能性分子が、非機能性イオン輸送体、酵素、転写因子、受容体、膜タンパク質、細胞輸送タンパク質、シグナル伝達分子、神経伝達物質、カルシウムレポーター、チャネルロドプシン、ＣＲＩＳＰＲ／ＣＡＳ分子、エディターゼ、ガイドＲＮＡ分子、マイクロＲＮＡ、相同組換えドナーカセット、またはＤＲＥＡＤＤを含む、請求項３８に記載の人工発現構築物。
【請求項４０】
前記人工発現構築物が、血液脳関門を通過するキャプシドと会合している、請求項２に記載の人工発現構築物。
【請求項４１】
前記キャプシドが、ＰＨＰ．ｅＢ、ＡＡＶ－ＢＲ１、ＡＡＶ－ＰＨＰ．Ｓ、ＡＡＶ－ＰＨＰ．Ｂ、または、ＡＡＶ－ＰＰＳを含む、請求項４０に記載の人工発現構築物。
【請求項４２】
前記人工発現構築物が、スキップ要素を含む、またはコードする、請求項２に記載の人工発現構築物。
【請求項４３】
前記スキップ要素が、２Ａペプチドまたは内部リボソーム侵入部位（ＩＲＥＳ）を含む、請求項４２に記載の人工発現構築物。
【請求項４４】
前記２Ａペプチドが、Ｔ２Ａ、Ｐ２Ａ、Ｅ２Ａ、またはＦ２Ａを含む、請求項４３に記載の人工発現構築物。
【請求項４５】
前記人工発現構築物が：Ｉ５６ｉエンハンサーの連結コア、ｅＨＧＴ＿３８７ｍ、ｅＨ

ＧＴ＿３７５ｈ、ｅＨＧＴ＿３７６ｈ、ｅＨＧＴ＿３９０ｈ、ｅＨＧＴ＿３７３ｍ、ｅＨＧＴ＿３７５ｍ、ｅＨＧＴ＿３８６ｍ、ｅＨＧＴ＿３９０ｍ、ｅＨＧＴ＿３８７ｍ（ｃｏｒｅ２）、ｅＨＧＴ＿３７５ｈ（ｃｏｒｅ）、ｅＨＧＴ＿３７６ｈ（ｃｏｒｅ）、ｅＨＧＴ＿３９０ｈ（ｃｏｒｅ）、ｅＨＧＴ＿３７３ｍ（ｃｏｒｅ）、ｅＨＧＴ＿３７５ｍ（ｃｏｒｅ）、ｅＨＧＴ＿３８６ｍ（ｃｏｒｅ）、ｅＨＧＴ＿３９０ｍ（ｃｏｒｅ２）、ＡＡＶ、ｓｃＡＡＶ、ｒＡＡｖ、ｍｉｎＢｇｌｏｂｉｎ、ＣＭＶ、ｍｉｎＣＭＶ、ｍｉｎＲｈｏ、ｍｉｎＲｈｏ＊、蛍光タンパク質、コドン最適化ＳＬＣ６Ａ１、４Ｘ２Ｃ、Ｃｒｅ、ｉＣｒｅ、ｄｇＣｒｅ、ＦｌｐＯ、ｔＴＡ２、ＳＰ１０、ＷＰＲＥ、ＷＰＲＥ３、ｈＧＨｐＡ、及び／またはＢＧＨｐＡから選択した特徴のセットを含む、または、コードする、請求項２に記載の人工発現構築物。

【請求項４６】

前記人工発現構築物が：ＣＮ２７２１、ＣＮ３２１３、ＣＮ２７２０、ＣＮ２７２２、ＣＮ２７３２、ＣＮ３３２２、ＣＮ３３２３、ＣＮ３８８７、ＣＮ３８８８、ＣＮ２９７２、ＣＮ２９７３、ＣＮ２９７４、ＣＮ２９７５、ＣＮ２９７６、ＩＤ１０．０１、ＩＤ１０．０２、ＩＤ１０．０３、ＩＤ１０．０４、ＩＤ１０．０５、ＩＤ１０．０６、ＩＤ１０．０７、ＩＤ１０．０８、ＩＤ１０．０９、ＩＤ１０．１０、ＩＤ１０．１１、ＩＤ１０．１２、ＩＤ１０．１３、ＩＤ１０．１４、ＩＤ１０．１５、ＩＤ１０．１６、ＩＤ１０．１７、ＩＤ１０．１８、ＩＤ１０．１９、ＩＤ１０．２０、ＩＤ１０．２１、ＩＤ１０．２２、ＩＤ１０．２３、ＩＤ１０．２４、ＩＤ１０．２５、ＩＤ１０．２６、ＩＤ１０．２７、ＩＤ１０．２８、ＩＤ１０．２９、ＩＤ１０．３０、ＩＤ１０．３１、ＩＤ１０．３２、ＩＤ１１．０１、ＩＤ１１．０２、ＩＤ１１．０３、ＩＤ１１．０４、ＩＤ１１．０５、ＩＤ１１．０６、ＩＤ１１．０７、ＩＤ１１．０８、ＩＤ１１．０９、ＩＤ１１．１０、ＩＤ１１．１１、ＩＤ１１．１２、ＩＤ１１．１３、ＩＤ１１．１４、ＩＤ１１．１５、ＩＤ１１．１６、ＩＤ１２．０１、ＩＤ１２．０２、ＩＤ１２．０３、ＩＤ１２．０４、ＩＤ１２．０５、ＩＤ１２．０６、ＩＤ１２．０７、ＩＤ１２．０８、ＩＤ１２．０９、ＩＤ１２．１０、ＩＤ１２．１１、ＩＤ１２．１２、ＩＤ１２．１３、ＩＤ１２．１４、ＩＤ１２．１５、ＩＤ１２．１６、ＩＤ１３．０１、ＩＤ１３．０２、ＩＤ１３．０３、ＩＤ１３．０４、ＩＤ１３．０５、ＩＤ１３．０６、ＩＤ１３．０７、ＩＤ１３．０８、ＩＤ１３．０９、ＩＤ１３．１０、ＩＤ１３．１１、ＩＤ１３．１２、ＩＤ１３．１３、ＩＤ１３．１４、ＩＤ１３．１５、ＩＤ１３．１６、ＩＤ１４．０１、ＩＤ１４．０２、ＩＤ１４．０３、ＩＤ１４．０４、ＩＤ１４．０５、ＩＤ１４．０６、ＩＤ１４．０７、ＩＤ１４．０８、ＩＤ１４．０９、ＩＤ１４．１０、ＩＤ１４．１１、ＩＤ１４．１２、ＩＤ１４．１３、ＩＤ１４．１４、ＩＤ１４．１５、ＩＤ１４．１６、ＩＤ１５．０１、ＩＤ１５．０２、ＩＤ１５．０３、ＩＤ１５．０４、ＩＤ１５．０５、ＩＤ１５．０６、ＩＤ１５．０７、ＩＤ１５．０８、ＩＤ１５．０９、ＩＤ１５．１０、ＩＤ１５．１１、ＩＤ１５．１２、ＩＤ１５．１３、ＩＤ１５．１４、ＩＤ１５．１５、ＩＤ１５．１６、ＩＤ１６．０１、ＩＤ１６．０２、ＩＤ１６．０３、ＩＤ１６．０４、ＩＤ１６．０５、ＩＤ１６．０６、ＩＤ１６．０７、ＩＤ１６．０８、ＩＤ１６．０９、ＩＤ１６．１０、ＩＤ１６．１１、ＩＤ１６．１２、ＩＤ１６．１３、ＩＤ１６．１４、ＩＤ１６．１５、ＩＤ１６．１６、ＩＤ１７．０１、ＩＤ１７．０２、ＩＤ１７．０３、ＩＤ１７．０４、ＩＤ１７．０５、ＩＤ１７．０６、ＩＤ１７．０７、ＩＤ１７．０８、ＩＤ１７．０９、ＩＤ１７．１０、ＩＤ１７．１１、ＩＤ１７．１２、ＩＤ１７．１３、ＩＤ１７．１４、ＩＤ１７．１５、ＩＤ１７．１６、ＩＤ１８．０１、ＩＤ１８．０２、ＩＤ１８．０３、ＩＤ１８．０４、ＩＤ１８．０５、ＩＤ１８．０６、ＩＤ１８．０７、ＩＤ１８．０８、ＩＤ１８．０９、ＩＤ１８．１０、ＩＤ１８．１１、ＩＤ１８．１２、ＩＤ１８．１３、ＩＤ１８．１４、ＩＤ１８．１５、ＩＤ１８．１６、ＩＤ１９．０１、ＩＤ１９．０２、ＩＤ１９．０３、ＩＤ１９．０４、ＩＤ１９．０５、ＩＤ１９．０６、ＩＤ１９．０７、ＩＤ１９．０８、ＩＤ１９．０９、ＩＤ１９．１０、ＩＤ１９．１１、ＩＤ１９．１２、ＩＤ１９．１３、ＩＤ１９．１４、ＩＤ１９．１５、ＩＤ１９．１６、ＩＤ２０．０１、ＩＤ２０．０２、ＩＤ２０．０３、ＩＤ２０．０４、ＩＤ２０．０５、ＩＤ

２０．０６、ＩＤ２０．０７、ＩＤ２０．０８、ＩＤ２０．０９、ＩＤ２０．１０、ＩＤ２０．１１、ＩＤ２０．１２、ＩＤ２０．１３、ＩＤ２０．１４、ＩＤ２０．１５、ＩＤ２０．１６、ＩＤ２１．０１、ＩＤ２１．０２、ＩＤ２１．０３、ＩＤ２１．０４、ＩＤ２１．０５、ＩＤ２１．０６、ＩＤ２１．０７、ＩＤ２１．０８、ＩＤ２１．０９、ＩＤ２１．１０、ＩＤ２１．１１、ＩＤ２１．１２、ＩＤ２１．１３、ＩＤ２１．１４、ＩＤ２１．１５、ＩＤ２１．１６、ＩＤ２２．０１、ＩＤ２２．０２、ＩＤ２２．０３、ＩＤ２２．０４、ＩＤ２２．０５、ＩＤ２２．０６、ＩＤ２２．０７、ＩＤ２２．０８、ＩＤ２２．０９、ＩＤ２２．１０、ＩＤ２２．１１、ＩＤ２２．１２、ＩＤ２２．１３、ＩＤ２２．１４、ＩＤ２２．１５、ＩＤ２２．１６、ＩＤ２３．０１、ＩＤ２３．０２、ＩＤ２３．０３、ＩＤ２３．０４、ＩＤ２３．０５、ＩＤ２３．０６、ＩＤ２３．０７、ＩＤ２３．０８、ＩＤ２３．０９、ＩＤ２３．１０、ＩＤ２３．１１、ＩＤ２３．１２、ＩＤ２３．１３、ＩＤ２３．１４、ＩＤ２３．１５、ＩＤ２３．１６、ＩＤ２４．０１、ＩＤ２４．０２、ＩＤ２４．０３、ＩＤ２４．０４、ＩＤ２４．０５、ＩＤ２４．０６、ＩＤ２４．０７、ＩＤ２４．０８、ＩＤ２４．０９、ＩＤ２４．１０、ＩＤ２４．１１、ＩＤ２４．１２、ＩＤ２４．１３、ＩＤ２４．１４、ＩＤ２４．１５、ＩＤ２４．１６、ＩＤ２５．０１、ＩＤ２５．０２、ＩＤ２５．０３、ＩＤ２５．０４、ＩＤ２５．０５、ＩＤ２５．０６、ＩＤ２５．０７、ＩＤ２５．０８、ＩＤ２５．０９、ＩＤ２５．１０、ＩＤ２５．１１、ＩＤ２５．１２、ＩＤ２５．１３、ＩＤ２５．１４、ＩＤ２５．１５、ＩＤ２５．１６、ＩＤ２６．０１、ＩＤ２６．０２、ＩＤ２６．０３、ＩＤ２６．０４、ＩＤ２６．０５、ＩＤ２６．０６、ＩＤ２６．０７、ＩＤ２６．０８、ＩＤ２６．０９、ＩＤ２６．１０、ＩＤ２６．１１、ＩＤ２６．１２、ＩＤ２６．１３、ＩＤ２６．１４、ＩＤ２６．１５、ＩＤ２６．１６、ＩＤ２７．０１、ＩＤ２７．０２、ＩＤ２７．０３、ＩＤ２７．０４、ＩＤ２７．０５、ＩＤ２７．０６、ＩＤ２７．０７、ＩＤ２７．０８、ＩＤ２７．０９、ＩＤ２７．１０、ＩＤ２７．１１、ＩＤ２７．１２、ＩＤ２７．１３、ＩＤ２７．１４、ＩＤ２７．１５、またはＩＤ２７．１６の特徴を含む、請求項２に記載の人工発現構築物。

【請求項４７】

請求項２に記載の人工発現構築物を含むベクター。

【請求項４８】

前記ベクターが、ウイルスベクターを含む、請求項４７に記載のベクター。

【請求項４９】

前記ウイルスベクターが、組換えアデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）ベクターを含む、請求項４８に記載のベクター。

【請求項５０】

請求項２に記載の人工発現構築物を含むトランスジェニック細胞。

【請求項５１】

前記トランスジェニック細胞が、ＧＡＢＡ作動性ニューロンまたは星状膠細胞である、請求項５０に記載のトランスジェニック細胞。

【請求項５２】

前記トランスジェニック細胞が、マウス、ヒト、または非ヒト霊長類のものである、請求項５０に記載のトランスジェニック細胞。

【請求項５３】

請求項２に記載の人工発現構築物を含む非ヒトトランスジェニック動物。

【請求項５４】

前記非ヒトトランスジェニック動物が、マウスまたは非ヒト霊長類である、請求項５３に記載の非ヒトトランスジェニック動物。

【請求項５５】

請求項２に記載の人工発現構築物を含む投与可能な組成物。

【請求項５６】

請求項２に記載の人工発現構築物を含むキット。

【請求項５７】
インビボまたはインビトロにおいて細胞集団内で遺伝子を発現させる方法であって、請求項５５に記載の投与可能な組成物を、細胞の集団を含む試料または対象に対して十分な用量で、かつ十分な時間をかけて提供することを含み、それにより、前記細胞集団内で前記遺伝子を発現させることを含む、前記方法。
【請求項５８】
前記遺伝子が、ＧＡＴ１、エフェクター要素、または発現可能な要素をコードする、請求項５７に記載の方法。
【請求項５９】
前記遺伝子が、コドン最適化ＳＬＣ６Ａ１遺伝子である、請求項５８に記載の方法。
【請求項６０】
前記細胞の集団が、ＧＡＢＡ作動性ニューロン及び星状膠細胞を含む、請求項５７に記載の方法。
【請求項６１】
前記提供することは、ピペッティングを含む、請求項５７に記載の方法。
【請求項６２】
前記ピペッティングを、脳スライスに対して行う、請求項６１に記載の方法。
【請求項６３】
前記脳スライスが、ＧＡＢＡ作動性ニューロン及び星状膠細胞を含む、請求項６２に記載の方法。
【請求項６４】
前記脳スライスが、マウス、ヒト、または非ヒト霊長類のものである、請求項６２に記載の方法。
【請求項６５】
前記提供することが、生体対象に対して投与することを含む、請求項５７に記載の方法。
【請求項６６】
前記生体対象が、ヒト、非ヒト霊長類、またはマウスである、請求項６５に記載の方法。
【請求項６７】
前記生体対象が、ＳＬ６ＣＡ１関連障害を有する請求項６５に記載の方法。
【請求項６８】
前記ＳＬ６ＣＡ１関連障害が、認知機能障害、運動機能障害、軽度から中度の知的障害、てんかん、言語障害、注意欠陥障害、注意欠陥多動性障害、または自閉症スペクトラム障害を含む、請求項６７に記載の方法。
【請求項６９】
生体対象に対する前記投与することを、注射で行う、請求項６５に記載の方法。
【請求項７０】
前記注射が、静脈内注射、脳組織への実質内注射、脳室内（ＩＣＶ）注射、大槽内（ＩＣＭ）注射、または髄腔内注射を含む、請求項６９に記載の方法。
【請求項７１】
配列番号７２、配列番号７３、配列番号７４、配列番号７５、配列番号７６、配列番号７７、配列番号９０、配列番号９１、配列番号９２、配列番号９３、または配列番号９４に記載の配列と、少なくとも９０％の配列同一性のある配列を有する、人工発現構築物。
【請求項７２】
配列番号７２、配列番号７３、配列番号７４、配列番号７５、配列番号７６、配列番号７７、配列番号９０、配列番号９１、配列番号９２、配列番号９３、または配列番号９４に記載の配列を有する、人工発現構築物。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】

【０００１】
関連出願の相互参照
本出願は、２０２１年２月２日に出願した米国仮特許出願第６３／１４４，７４３号に対する優先権を主張する、その全内容を、本明細書に完全に記載しているかの如く、参照により、本明細書で援用する。
【０００２】
連邦政府から資金提供を受けた研究または開発に関する陳述
本発明は、Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈより、補助金交付第ＭＨ１１４１２６号の下で、合衆国政府の支援を受けて完成した。合衆国政府は、本発明について、一定の権利を有する。
【０００３】
配列表に関する参照
本出願に関連する配列表は、紙媒体に代えて、テキスト形式で提供しており、それにより、本明細書に参照として援用する。配列表を含むテキストファイルの名称は、Ａ１６６－００２９ＰＣＴ＿ＳＴ２５．ｔｘｔである。このテキストファイルは、１８１ＫＢであり、２０２２年２月１日に作成したものである、そして、ＥＦＳ－Ｗｅｂを介して電子的に提出している。
【０００４】
開示の分野
本開示は、ＧＡＢＡ作動性ニューロン及び星状膠細胞における遺伝子発現を調節するための人工発現構築物を提供する。発現する遺伝子は、その他の用途の中でも特に、ＳＬＣ６Ａ１関連障害の治療のためのＳＬＣ６Ａ１を含み得る。
【背景技術】
【０００５】
抑制性神経伝達物質であるγ－アミノ酪酸（ＧＡＢＡ）は、ＧＡＢＡ作動性ニューロンから放出される。ＧＡＢＡは、酵素分解を受けることはなく、代わりに、ＧＡＢＡ輸送体の作用によって細胞外空間から除去される。ＧＡＢＡ輸送体は、抑制性ニューロン及び星状膠細胞などの様々な細胞型で発現し、及び溶質担体６（ＳＬＣ６）ファミリーに属する。６種類のＧＡＢＡ輸送体として、Ａ１／ＧＡＴ１、Ａ１３／ＧＡＴ２、Ａ１１／ＧＡＴ３、Ａ６／ＴａｕＴ、Ａ８／ＣＴ１、及びＡ１２／ＢＧＴ１がある（Ｓｃｉｍｅｍｉ，Ｆｒｏｎｔ Ｃｅｌｌ Ｎｅｕｒｏｓｃｉ．２０１４；８：１６１）。
【０００６】
Ａ１／ＧＡＴ１タンパク質は、溶質担体ファミリー６メンバー１（ＳＬＣ６Ａ１）遺伝子がコードする。ＳＬＣ６Ａ１の遺伝子変異は、軽度から中度の知的障害、てんかん、言語障害、行動障害（例えば、多動性、注意欠陥、攻撃性、自閉症の特徴など）、及び神経学的徴候（例えば、運動失調、筋緊張低下、振戦、微細運動障害など）を特徴としている（Ｃａｒｖｉｌｌ，ｅｔ ａｌ．Ａｍ Ｊ Ｈｕｍ Ｇｅｎｅｔ．２０１５；９６：８０８－１５；及びＪｏｈａｎｎｅｓｅｎ，ｅｔ ａｌ．Ｅｐｉｌｅｐｓｉａ．２０１８；５９：３８９－４０２）。
【発明の概要】
【０００７】
本開示は、ＧＡＢＡ作動性ニューロン及び星状膠細胞において遺伝子発現を駆動する人工発現構築物を提供する。この人工発現構築物を使用すると、ＳＬＣ６Ａ１遺伝子発現を駆動して、その他の用途の中でも特に、ＳＬＣ６Ａ１遺伝子変異に関連する障害を改善することができる。
【０００８】
人工発現構築物は、エンハンサー要素を含んでおり、このエンハンサー要素は、Ｉ５６ｉエンハンサーまたはそのコアを含むことでＧＡＢＡ作動性ニューロンにおいて遺伝子発現を駆動し、及び、ｅＨＧＴ＿３７５ｈ、ｅＨＧＴ＿３７６ｈ、ｅＨＧＴ＿３９０ｈ、ｅＨＧＴ＿３７３ｍ、ｅＨＧＴ＿３７５ｍ、ｅＨＧＴ＿３８６ｍ、ｅＨＧＴ＿３８７ｍ、ｅ

ＨＧＴ＿３９０ｍ、またはそれらのコア（例えば、ｅＨＧＴ＿３８７ｍ（ｃｏｒｅ２）またはｅＨＧＴ＿３９０ｍ（ｃｏｒｅ２））から選択する１つ以上のエンハンサーを含むことで星状膠細胞における発現を駆動する。

【０００９】

特定の実施形態では、人工エンハンサー要素は、エンハンサーの連結コアを含む。例として、Ｉ５６ｉの連結コアがある。これらの人工エンハンサー要素は、単一の全長の当初（ネイティブ）のエンハンサーと比較して、導入遺伝子発現が高レベルであり、かつより迅速に開始を提供することができる。

【００１０】

特定の実施形態では、Ｉ５６ｉのコア（または、Ｉ５６ｉ（ｃｏｒｅ））は、配列番号４及び５のいずれか１つに記載の配列を含む。特定の実施形態では、これらのコアは連結されており、２、３、４、５、６、７、８、９または１０個のコピーのコア配列を有する。配列番号６及び７は、選択したエンハンサーコアの３個のコピーコンカテマーを提供する。

【００１１】

特定の実施形態では、人工発現構築物は、ｈｌ５６ｉのコアの３個のコピーコンカテマー、及びｅＨＧＴ＿３７５ｈ、ｅＨＧＴ＿３７６ｈ、ｅＨＧＴ＿３９０ｈ、ｅＨＧＴ＿３７３ｍ、ｅＨＧＴ＿３７５ｍ、ｅＨＧＴ＿３８６ｍ、ｅＨＧＴ＿３８７ｍ、及びｅＨＧＴ＿３９０ｍから選択する第２のエンハンサーを含む。

【００１２】

特定の実施形態では、人工エンハンサー要素は、組み合わせ連結エンハンサーを含む。特定の実施形態では、組み合わせ連結エンハンサーは、Ｉ５６ｉ（ｃｏｒｅ）と連結したｅＨＧＴ＿３７５ｈ、ｅＨＧＴ＿３７６ｈ、ｅＨＧＴ＿３９０ｈ、ｅＨＧＴ＿３７３ｍ、ｅＨＧＴ＿３７５ｍ、ｅＨＧＴ＿３８６ｍ、ｅＨＧＴ＿３８７ｍ（例えば、ｅＨＧＴ＿３８７ｍ（ｃｏｒｅ２））、及びｅＨＧＴ＿３９０ｍ（例えば、ｅＨＧＴ＿３９０ｍ（ｃｏｒｅ２））から選択するエンハンサーのコアを含む。特定の実施形態では、ｅＨＧＴ＿３８７ｍのコア（ｅＨＧＴ＿３８７ｍ（ｃｏｒｅ２））は、配列番号８４に記載の配列を含む。特定の実施形態では、ｅＨＧＴ＿３９０ｍのコア（ｅＨＧＴ＿３９０ｍ（ｃｏｒｅ２））は、配列番号８５に記載の配列を含む。

【００１３】

特定の実施形態では、組み合わせ連結エンハンサーは、配列番号８８に記載したｅＨＧＴ＿３８７ｍ（ｃｏｒｅ２）及びＩ５６ｉ（ｃｏｒｅ）を含む（ｅＨＧＴ＿３８７ｍ（ｃｏｒｅ２）－ｈＩ５６ｉ（ｃｏｒｅ）－ｅＨＧＴ＿３８７ｍ（ｃｏｒｅ２）－ｈＩ５６ｉ（ｃｏｒｅ）－ｅＨＧＴ＿３８７ｍ（ｃｏｒｅ２）－ｈＩ５６ｉ（ｃｏｒｅ））。特定の実施形態では、組み合わせ連結エンハンサーは、配列番号８６に記載したｅＨＧＴ＿３９０ｍ（ｃｏｒｅ２）及びＩ５６ｉ（ｃｏｒｅ）を含む。特定の実施形態では、組み合わせ連結エンハンサーは、２，３、４、５、６、７、８、９または１０個のコピーの組み合わせ連結エンハンサーを含むように連結する。特定の実施形態では、配列番号８９は、ｅＨＧＴ＿３９０ｍ（ｃｏｒｅ２）－ｌ５６ｉ（ｃｏｒｅ）組み合わせ連結エンハンサーの３個のコピーコンカテマーを提供する。

【００１４】

本明細書において提出する図面の一部は、色彩で理解が深まり得る。本出願人は、着色図面が、出願当初の出願書類の一部であると考えており、また、後述する手続を行うことで、着色図面の画像を提示する権利を留保する。

【図面の簡単な説明】

【００１５】

【図１Ａ】１つのＡＡＶベクターに関して２つの特異性の発現を生成する図である。試験した単一特異性及び二重特異性ＡＡＶの概略図である。

【図１Ｂ】さらなる例示的な概略図である。

【図２】二重特異性ベクターの脳全体での発現。静脈から送達し、かつ、ＰＨＰ．ｅＢキ

ャプシドで包み込んだ後に、示されたウイルスで形質導入したマウス脳の矢状方向切片の蛍光画像。白色は、ＳＹＦＰ発現である。画像は、モンタージュである。
【図３】二重特異性ベクターの視覚野での発現。静脈から送達し、かつ、ＰＨＰ．ｅＢキャプシドで包み込んだ後に、示されたウイルスで形質導入したマウス視覚野（ＶＩＳｐ）の矢状方向切片の蛍光画像。白色は、ＳＹＦＰ発現である。画像は、モンタージュである。
【図４】二重特異性ベクターの線条体での発現。静脈から送達し、かつ、ＰＨＰ．ｅＢキャプシドで包み込んだ後に、示されたウイルスで形質導入したマウス線条体の矢状方向切片の蛍光画像。白色は、ＳＹＦＰ発現である。画像は、モンタージュである。
【図５】二重特異性ベクターの小脳での発現。静脈から送達し、かつ、ＰＨＰ．ｅＢキャプシドで包み込んだ後に、示されたウイルスで形質導入したマウス小脳の矢状方向切片の蛍光画像。白色は、ＳＹＦＰ発現である。画像は、モンタージュである。
【図６】ＣＮ１３９０ベクターで形質導入したＳＹＦＰ$^{+}$細胞の定量。静脈から送達し、かつ、ＰＨＰ．ｅＢキャプシドで包み込んだ後に、ＣＮ１３９０ウイルスで形質導入したマウス視覚野（ＶＩＳｐ）。ＳＹＦＰ蛍光ＧＡＢＡ作動性細胞マーカー（Ｇａｄ１）と星状膠細胞マーカー（Ｆｇｆｒ３）とのｍＦＩＳＨによるｍＲＮＡ画像の重ね合わせ。共局在性は、異なる色の円で示しており、また定量を行った。画像は、モンタージュである。
【図７】ＣＮ２１０２ベクターで形質導入したＳＹＦＰ$^{+}$細胞の定量。静脈から送達し、かつ、ＰＨＰ．ｅＢキャプシドで包み込んだ後に、ＣＮ２１０２ウイルスで形質導入したマウス視覚野（ＶＩＳｐ）。ＳＹＦＰ蛍光ＧＡＢＡ作動性細胞マーカー（Ｇａｄ１）と星状膠細胞マーカー（Ｆｇｆｒ３）とのｍＦＩＳＨによるｍＲＮＡ画像の重ね合わせ。共局在性は、異なる色の円で示しており、また定量を行った。画像は、モンタージュである。
【図８】ＣＮ２１０２＋ＣＮ１３９０ベクターで形質導入したＳＹＦＰ$^{+}$細胞の定量。静脈から送達し、かつ、ＰＨＰ．ｅＢキャプシドで包み込んだ後に、ＣＮ１３９０及びＣＮ２１０２ウイルスで形質導入したマウス視覚野（ＶＩＳｐ）。ＳＹＦＰ蛍光ＧＡＢＡ作動性細胞マーカー（Ｇａｄ１）と星状膠細胞マーカー（Ｆｇｆｒ３）とのｍＦＩＳＨによるｍＲＮＡ画像の重ね合わせ。共局在性は、異なる色の円で示しており、また定量を行った。画像は、モンタージュである。
【図９】ＣＮ２７２１ベクターで形質導入したＳＹＦＰ$^{+}$細胞の定量。静脈から送達し、かつ、ＰＨＰ．ｅＢキャプシドで包み込んだ後に、ＣＮ２７２１ウイルスで形質導入したマウス視覚野（ＶＩＳｐ）。ＳＹＦＰ蛍光ＧＡＢＡ作動性細胞マーカー（Ｇａｄ１）と星状膠細胞マーカー（Ｆｇｆｒ３）とのｍＦＩＳＨによるｍＲＮＡ画像の重ね合わせ。共局在性は、異なる色の円で示しており、また定量を行った。画像は、モンタージュである。
【図１０Ａ】ＳＬＣ６Ａ１のコドン最適化。イントロンの有無に関係なく、異なるコドン最適化手法を使用したＳＬＣ６Ａ１発現ベクターの特徴決定。ＳＬＣ６Ａ１の発現は、ウエスタンブロット分析で示す。
【図１０Ｂ】ＳＬＣ６Ａ１のコドン最適化。イントロンの有無に関係なく、異なるコドン最適化手法を使用したＳＬＣ６Ａ１発現ベクターの特徴決定。インプットコントロールは、チューブリンに対する染色で示す。
【図１０Ｃ】ローディングコントロールで正規化したＳＹＦＰ発現の定量。この実験では、ＨＥＫ２９３細胞を、１２ウェルプレートにおいて、１μｇ　ＤＮＡで、３連で、９６時間、トランスフェクトした。次に、細胞を、ＲＩＰＡで溶解した。コード配列は、ＣＭＶプロモーターの制御下で、以下の通りであった。（１）ＤＮＡなし、（２）ＣＮ２９７２：ｈＳＬＣ６Ａ１＿ｍｙｃ＿ｄｄｋ＿ｎａｔｉｖｅ＿ＣＮ２５２２ＧｅｎｅＯｐｔ１Ｓｐｌｉｃｅ（配列番号２４）、（３）ＣＮ２９７５：ｈＳＬＣ６Ａ１＿ｍｙｃ＿ｄｄｋ＿ｎａｔｉｖｅ＿Ｉｎｔｒｏｎ（配列番号３３）、（４）ＣＮ２９７６：ｈＳＬＣ６Ａ１＿ｍｙｃ＿ｄｄｋ＿ｎａｔｉｖｅ＿ＣＮ２５２２ＧｅｎｅＯｐｔ１Ｓｐｌｉｃｅ＿Ｉｎｔｒｏｎ（配列番号３６）、（５）ＣＮ２９７４：ｈＳＬＣ６Ａ１＿ｍｙｃ＿ｄｄｋ＿ｎａｔｉｖｅ＿ＩＤＴＣｏｄｏｎＯｐｔＳｐｌｉｃｅ１（配列番号３０）、及び（６）ＣＮ２９７３：ｈＳＬＣ６Ａ１＿ｍｙｃ＿ｄｄｋ＿ｎａｔｉｖｅ＿ＩＤＴＣｏｄｏｎＯｐｔＳｐｌ

ｉｃｅ１＿Ｉｎｔｒｏｎ（配列番号２７）。
【図１１Ａ】１．０Ｅ１２個のウイルスゲノムコピーのＡＡＶベクター＃ＣＮ３３２３を眼窩後から送達して２２日後のマウス脳矢状方向切片でのネイティブＳＹＦＰ２発現を示す落射蛍光顕微鏡写真（反転）である。スケールバー：１ｍｍ。
【図１１Ｂ】視床領域の高倍率図である。
【図１２Ａ】生後２日目に、脳室内（ＩＣＶ）経路で、１Ｅ１１ｖｇのＰＨＰ．ｅＢで包み込んだＣＮ３２１３（ｐＡＡＶ－ｅＨＧＴ＿３ｘｈＩ５６ｉ（ｃｏｒｅ）＿ｅＨＧＴ＿３８７ｍ－ｍｉｎＢＧ－ｉｎｔｒｏｎＳＬＣ６Ａ１－ｍｙｃ－ｆｌａｇ－ＷＰＲＥ３－ＢＧＨｐＡ）を注射し、及び生後２１日目に　殺したマウスを示す。ＣＮ３２１３を発現したｍｙｃタグ付き、かつコドン最適化ヒトＳＬＣ６Ａ１の脳全体の発現を示す矢状方向切片。
【図１２Ｂ】生後２日目に、脳室内（ＩＣＶ）経路で、１Ｅ１１ｖｇのＰＨＰ．ｅＢで包み込んだＣＮ３２１３（ｐＡＡＶ－ｅＨＧＴ＿３ｘｈＩ５６ｉ（ｃｏｒｅ）＿ｅＨＧＴ＿３８７ｍ－ｍｉｎＢＧ－ｉｎｔｒｏｎＳＬＣ６Ａ１－ｍｙｃ－ｆｌａｇ－ＷＰＲＥ３－ＢＧＨｐＡ）を注射し、及び生後２１日目に　殺したマウスを示す。星状膠細胞（矢じり）及びＧＡＢＡ陽性介在ニューロン（矢印）での共発現を示す大脳皮質の拡大図。ＧＡＢＡ作動性細胞で発現するＳＬＣ６Ａ１の多くは、樹状突起に輸送されていた。
【図１２Ｃ】生後２日目に、脳室内（ＩＣＶ）経路で、１Ｅ１１ｖｇのＰＨＰ．ｅＢで包み込んだＣＮ３２１３（ｐＡＡＶ－ｅＨＧＴ＿３ｘｈＩ５６ｉ（ｃｏｒｅ）＿ｅＨＧＴ＿３８７ｍ－ｍｉｎＢＧ－ｉｎｔｒｏｎＳＬＣ６Ａ１－ｍｙｃ－ｆｌａｇ－ＷＰＲＥ３－ＢＧＨｐＡ）を注射し、及び生後２１日目に　殺したマウスを示す。星状膠細胞（矢じり）及びＧＡＢＡ陽性介在ニューロン（矢印）での共発現を示す大脳皮質の拡大図。ＧＡＢＡ作動性細胞で発現するＳＬＣ６Ａ１の多くは、樹状突起に輸送されていた。
【図１３Ａ】ＭｙｃをタグしたｈＳＬＣ６Ａ１は、ＧＡＢＡ作動性樹状突起に輸送され、及び神経網全体に斑点として出現する。ｍｙｃをタグしたｈＳＬＣ６Ａ１を発現する１Ｅ１１ｖｇ　ＰＨＰ．ｅＢ血清型ＡＡＶ、及び星状膠細胞だけのエンハンサー（Ａ）、ＧＡＢＡ作動性阻害細胞だけのエンハンサー（Ｂ）、または二重特異性エンハンサーペア（Ｃ）を、Ｐ２加齢新生動物に対してＩＣＶで注射した。生後２１日目に脳を摘出して、スライスし、ｍｙｃをタグしたｈＳＬＣ６Ａ１（白色）に関して染色を行った。倍率、露光時間、及び取得後の画像調整は、いずれのベクターについても同じである。下段は、神経網での樹状突起染色の拡大図を示している。（Ａ）及び（Ｃ）では、星状膠細胞は、ｍｙｃ－ｈＳＬＣ６Ａ１を明確に発現しており（矢じり）、（Ｂ）では、ＧＡＢＡ作動性細胞本体だけが明らかになっている（矢印）が、（Ｂ）のように樹状突起が神経網全体に標識されているので、（Ｃ）では、ＧＡＢＡ作動性細胞がｍｙｃ－ｈＳＬＣ６Ａ１を明確に発現している（星印）。この染色は、星状膠細胞だけがｍｙｃ－ｈＳＬＣ６Ａ１を発現する場合（Ａ）には認められない。
【図１３Ｂ】Ｍｙｃをタグしたｈ ＳＬＣ６Ａ１は、ＧＡＢＡ作動性樹状突起に輸送され、及び神経網全体に斑点として出現する。ｍｙｃをタグしたｈＳＬＣ６Ａ１を発現する１Ｅ１１ｖｇ　ＰＨＰ．ｅＢ血清型ＡＡＶ、及び星状膠細胞だけのエンハンサー（Ａ）、ＧＡＢＡ作動性阻害細胞だけのエンハンサー（Ｂ）、または二重特異性エンハンサーペア（Ｃ）を、Ｐ２加齢新生動物に対してＩＣＶで注射した。生後２１日目に脳を摘出して、スライスし、ｍｙｃをタグしたｈＳＬＣ６Ａ１（白色）に関して染色を行った。倍率、露光時間、及び取得後の画像調整は、いずれのベクターについても同じである。下段は、神経網での樹状突起染色の拡大図を示している。（Ａ）及び（Ｃ）では、星状膠細胞は、ｍｙｃ－ｈＳＬＣ６Ａ１を明確に発現しており（矢じり）、（Ｂ）では、ＧＡＢＡ作動性細胞本体だけが明らかになっている（矢印）が、（Ｂ）のように樹状突起が神経網全体に標識されているので、（Ｃ）では、ＧＡＢＡ作動性細胞がｍｙｃ－ｈＳＬＣ６Ａ１を明確に発現している（星印）。この染色は、星状膠細胞だけがｍｙｃ－ｈＳＬＣ６Ａ１を発現する場合（Ａ）には認められない。
【図１３Ｃ】Ｍｙｃをタグしたｈ ＳＬＣ６Ａ１は、ＧＡＢＡ作動性樹状突起に輸送され、

及び神経網全体に斑点として出現する。ｍｙｃをタグしたｈＳＬＣ６Ａ１を発現する１Ｅ１１ｖｇ　ＰＨＰ．ｅＢ血清型ＡＡＶ、及び星状膠細胞だけのエンハンサー（Ａ）、ＧＡＢＡ作動性阻害細胞だけのエンハンサー（Ｂ）、または二重特異性エンハンサーペア（Ｃ）を、Ｐ２加齢新生動物に対してＩＣＶで注射した。生後２１日目に脳を摘出して、スライスし、ｍｙｃをタグしたｈＳＬＣ６Ａ１（白色）に関して染色を行った。倍率、露光時間、及び取得後の画像調整は、いずれのベクターについても同じである。下段は、神経網での樹状突起染色の拡大図を示している。（Ａ）及び（Ｃ）では、星状膠細胞は、ｍｙｃ－ｈＳＬＣ６Ａ１を明確に発現しており（矢じり）、（Ｂ）では、ＧＡＢＡ作動性細胞本体だけが明らかになっている（矢印）が、（Ｂ）のように樹状突起が神経網全体に標識されているので、（Ｃ）では、ＧＡＢＡ作動性細胞がｍｙｃ－ｈＳＬＣ６Ａ１を明確に発現している（星印）。この染色は、星状膠細胞だけがｍｙｃ－ｈＳＬＣ６Ａ１を発現する場合（Ａ）には認められない。

【図１４】本開示を支持する配列。配列として：ｈＩ５６ｉ－全長ヒトｈＩ５６ｉエンハンサー（配列番号１）、マウスＩ５６ｉエンハンサー（コアはヒトと同じである）（配列番号２）、ゼブラフィシュＩ４６ｉエンハンサー（配列番号３）、ｈＩ５６ｉコア－ヒトｈＩ５６ｉエンハンサーコア（配列番号４）、ゼブラフィシュＩ４６ｉエンハンサーのコア（配列番号５）、３ｘｈｌ５６ｉ（ｃｏｒｅ）（配列番号６）、３ｘゼブラフィシュＩ４６ｉエンハンサーの連結するコア（配列番号７）、ｅＨＧＴ＿３７５ｈ（配列番号８）、ｅＨＧＴ＿３７６ｈ（配列番号９）、ｅＨＧＴ＿３９０ｈ（配列番号１０）、ｅＨＧＴ＿３７３ｍ（配列番号１１）、ｅＨＧＴ＿３７５ｍ（配列番号１２）、ｅＨＧＴ＿３８６ｍ（配列番号１３）、ｅＨＧＴ＿３８７ｍ（配列番号１４）、ｅＨＧＴ＿３８７ｍ（ｃｏｒｅ２）（配列番号８４）、ｅＨＧＴ＿３９０ｍ（配列番号１５）、ｅＨＧＴ＿３９０ｍ（ｃｏｒｅ２）（配列番号８５）、組み合わせ連結エンハンサー（ｅＨＧＴ＿３８７ｍ（ｃｏｒｅ２）－ｈＩ５６ｉ（ｃｏｒｅ））（配列番号９５）、組み合わせ連結エンハンサー（ｅＨＧＴ＿３９０ｍ（ｃｏｒｅ２）－ｈＩ５６ｉ（ｃｏｒｅ））（配列番号８６）、３ｘｈＩ５６ｉ（ｃｏｒｅ）＿ｅＨＧＴ＿３９０ｍエンハンサー（配列番号８７）、３Ｘ組み合わせ連結エンハンサー（ｅＨＧＴ＿３８７ｍ（ｃｏｒｅ２）－ｈＩ５６ｉ（ｃｏｒｅ）－ｅＨＧＴ＿３８７ｍ（ｃｏｒｅ２）－ｈＩ５６ｉ（ｃｏｒｅ）－ｅＨＧＴ＿３８７ｍ（ｃｏｒｅ２）－ｈＩ５６ｉ（ｃｏｒｅ））（配列番号８８）、３ｘ組み合わせ連結エンハンサー（ｅＨＧＴ＿３９０ｍ（ｃｏｒｅ２）－ｈＩ５６ｉ（ｃｏｒｅ）－ｅＨＧＴ＿３９０ｍ（ｃｏｒｅ２）－ｈＩ５６ｉ（ｃｏｒｅ）－ｅＨＧＴ＿３９０ｍ（ｃｏｒｅ２）－ｈＩ５６ｉ（ｃｏｒｅ））（配列番号８９）、ベーターグロビン最小プロモーター（配列番号１６）、ｍｉｎＣＭＶプロモーター（配列番号１７）、変異ｍｉｎＣＭＶプロモーター（配列番号１８）、ｍｉｎＲｈｏプロモーター（配列番号１９）、ｍｉｎＲｈｏ＊プロモーター（配列番号２０）、Ｈｓｐ６８最小プロモーター（ｐｒｏＨｓｐ６８）（配列番号２１）、ＣＮ２９７２由来の配列をコードするＳＬＣ６Ａ１（配列番号２２）、ＣＮ２９７２でのＭｙｃ－ＤＤＫタグ配列（配列番号２３）、ＣＮ２９７２（配列番号２４）、ＣＮ２９７３由来の配列をコードするＳＬＣ６Ａ１（配列番号２５）、ＣＮ２９７３でのＭｙｃ－ＤＤＫタグ配列（配列番号２６）、ＣＮ２９７３（配列番号２７）、ＣＮ２９７４由来の配列をコードするＳＬＣ６Ａ１（配列番号２８）、ＣＮ２９７４でのＭｙｃ－ＤＤＫタグ配列（配列番号２６）、ＣＮ２９７４（配列番号３０）、ＣＮ２９７５由来の配列をコードするＳＬＣ６Ａ１（配列番号３１）、ＣＮ２９７５でのＭｙｃ－ＤＤＫタグ配列（配列番号３２）、ＣＮ２９７５（配列番号３３）、ＣＮ２９７６由来の配列をコードするＳＬＣ６Ａ１（配列番号３４）、ＣＮ２９７６でのＭｙｃ－ＤＤＫタグ配列（配列番号２３）、ＣＮ２９７６（配列番号３６）、ＣＮ２４７８（配列番号３７）、ＳＬＣ６Ａ１転写バリアント（配列番号３８）、ＳＬＣ６Ａ１転写バリアント２（配列番号３９）、ＳＬＣ６Ａ１転写バリアントＸ５（配列番号４０）、ＳＬＣ６Ａ１転写バリアントＸ１（配列番号４１）、ＳＬＣ６Ａ１転写バリアントＸ２（配列番号４２）、ＳＬＣ６Ａ１転写バリアントＸ６（配列番号４３）、ＳＬＣ６Ａ１転写バリアントＸ３（配列番号４４）、ＳＬＣ６Ａ１転写バリアントＸ４（ＸＭ＿０１７００７０７２．２）（配列番号４５）

、ナトリウム－及び塩化物－依存性ＧＡＢＡ輸送体１アイソフォームａ（配列番号４６）、Ｍｙｃ－ＤＤＫタグ（配列番号４７）、ＳＹＦＰ２（配列番号４８）、ＥＧＦＰ（配列番号４９）、最適化したＦｌｐリコンビナーゼ（ＦｌｐＯ）（配列番号５０）、改善したＣｒｅリコンビナーゼ（ｉＣｒｅ）（配列番号５１）、ｔｅｔ－転写活性化バージョン２（ｔＴＡ２）（配列番号５２）、ＧＣａＭＰ６ｍ（配列番号５３）、ＧＣａＭＰ６ｓ（配列番号５４）、ＧＣａＭＰ６ｆ（配列番号５５）、ＳＰ１０　インシュレーター（ＳＰ１０ｉｎｓ）（配列番号５６）、３ｘＳＰ１０ｉｎｓ（配列番号５７）、ＷＰＲＥ３（配列番号５８）、ＷＰＲＥ（配列番号５９）、ＢＧＨｐＡ（配列番号６０）、ＨＧＨｐＡ（配列番号６１）、Ｐ２Ａ（配列番号６２）、Ｔ２Ａ（配列番号６３）、Ｅ２Ａ（配列番号６４）、Ｆ２Ａ（配列番号６５）、例示プラスミド主鎖１－左側ＩＴＲ（配列番号６６）、例示プラスミド主鎖１－右側ＩＴＲ（配列番号６７）、例示プラスミド主鎖２－左側ＩＴＲ（配列番号６８）、例示プラスミド主鎖２－右側ＩＴＲ（配列番号６９）、ＰＨＰ．ｅＢキャプシド（配列番号７０）、ＡＡＶ９　ＶＰ１キャプシドタンパク質（配列番号７１）、ＣＮ１３９０（配列番号７２）、ＣＮ２１０２（配列番号７３）、ＣＮ２７２０（配列番号７４）、ＣＮ２７２１（配列番号７５）、ＣＮ２７２２（配列番号７６）、ＣＮ２７３２（配列番号７７）、ＣＮ３２１３（配列番号９０）、ＣＮ３３２２（配列番号９１）、ＣＮ３３２３（配列番号９２）、ＣＮ３８８７（配列番号９３）、及び、ＣＮ３８８８（配列番号９４）がある。

【発明を実施するための形態】

【００１６】

タンパク質の溶質担体６（ＳＬＣ６）ファミリーとして、神経伝達物質、アミノ酸、浸透圧調節物質、及びエネルギー代謝産物のための輸送体がある。これらのタンパク質は、神経伝達と恒常性において重要な役割を果たす。

【００１７】

ＧＡＢＡ作動性ニューロンから放出される抑制性神経伝達物質であるγ－アミノ酪酸（ＧＡＢＡ）は、酵素分解を受けることはなく、代わりに、ＧＡＢＡ輸送体の作用によって放出後、細胞内に輸送される。ＧＡＢＡ輸送体は、抑制性ニューロン、及び星状膠細胞などの様々な細胞型で発現している。６種類のＧＡＢＡ輸送体として、Ａ１／ＧＡＴ１、Ａ１３／ＧＡＴ２、Ａ１１／ＧＡＴ３、Ａ６／ＴａｕＴ、Ａ８／ＣＴ１、及びＡ１２／ＢＧＴ１がある（Ｓｃｉｍｅｍｉ，Ｆｒｏｎｔ　Ｃｅｌｌ　Ｎｅｕｒｏｓｃｉ．２０１４；８：１６１）。

【００１８】

Ａ１／ＧＡＴ１は、ＧＡＢＡ作動性軸索末端で発現し、かつ、星状膠細胞、乏突起膠細胞、及びミクログリアでも存在している（Ｆａｔｔｏｒｉｎｉ，ｅｔ　ａｌ．，Ｇｌｉａ　２０１７；６５：５１４－２２）。ナトリウムイオン及び塩化物イオンを、ＧＡＢＡと一定の比率で膜を横断するように移動させることで、ＧＡＴ１は、化学量論的電流を生成し（Ｌｅｓｔｅｒ，ｅｔ　ａｌ．，Ａｎｎｕ　Ｒｅｖ　Ｐｈａｒｍａｃｏｌ　Ｔｏｘｉｃｏｌ　１９９４；３４：２１９－４９）、及び、その放出から数ミリ秒以内に、細胞外ＧＡＢＡの細胞内転座を強制する。ＧＡＢＡは、非常に迅速に除去されてしまうので、隣接するシナプスの活性化を妨げる（Ｉｓａａｃｓｏｎ，ｅｔ　ａｌ．，Ｎｅｕｒｏｎ　１９９３；１０：１６５－７５）。

【００１９】

Ａ１／ＧＡＴ１タンパク質（以下、ＧＡＴ１と称する）は、溶質担体ファミリー６メンバー１（ＳＬＣ６Ａ１）遺伝子がコードする。ヒト第４色体上のＳＬＣ６Ａ１遺伝子は、ＧＡＴ１、ＧＡＢＡＴＲ、及びＧＡＢＡＴＨＧとも称する。ＳＬＣ６Ａ１遺伝子は、受託番号：ＮＭ＿００３０４２．４（配列番号３８）、ＮＭ＿００１３４８２５０．２（配列番号３９）、ＸＭ　０１１５３４０２７．３（配列番号４０）、ＸＭ　０１１５３４０２５．３（配列番号４１）、ＸＭ　００５２６５４１０．５（配列番号４２）、ＸＭ　００５２６５４１１．５（配列番号４３）、ＳＭ＿０１７００７００７１．２（配列番号４４）、及びＸＭ＿０１７００７０７２．２（配列番号４５）に記載の配列を含む、核酸配列

を持つ。コドン最適化バリアントを含むＳＬＣ６Ａ１配列も、図１４で、配列番号２２、２５、２８、３１、３４として提供する。

【００２０】

ＳＬＣ６Ａ１の遺伝子変異は、軽度から中度の知的障害、てんかん、言語障害、行動障害（例えば、多動性、注意欠陥、攻撃性、及び自閉的特性）、及び神経学的徴候（例えば、運動失調、筋緊張低下、振戦、及び微細運動障害）を特徴とする（Ｃａｒｖｉｌｌ，ｅｔ ａｌ．Ａｍ Ｊ Ｈｕｍ Ｇｅｎｅｔ．２０１５；９６：８０８－１５；及びＪｏｈａｎｎｅｓｅｎ，ｅｔ ａｌ．Ｅｐｉｌｅｐｓｉａ．２０１８；５９：３８９－４０２）。例えば、ＳＬＣ６Ａ１変異を有する個人を対象とした研究では、その大半が、ＧＡＴ１機能喪失を招いており、最も一般的な臨床的特徴として：てんかん（９２／１０１、９１．１％）、発達遅延及び認知障害（４６／５６、８２．１％）、及び自閉症特性（２０／９２、２２．８％）が認められた（Ｇｏｏｄｓｐｅｅｄ，ｅｔ ａｌ．，Ｂｒａｉｎ Ｃｏｍｍｕｎｉｃａｔｉｏｎｓ ２０２０；２（２）：ｆｃａａ１７０）。この研究の前に、２０１５年に、病原性ＳＬＣ６Ａ１変異は、ミオクロニー脱力発作を伴っており、従前に診断がされていない早期発症てんかんを有する個人の４％で同定がされており、ならびにＳＬＣ６Ａ１及びＳＬＣ６Ａ１１での３ｐ微小欠失が、ドーゼ症候群の患者について説明されている（Ｃａｒｖｉｌｌ，ｅｔ ａｌ．，Ａｍ Ｊ Ｈｕｍ Ｇｅｎｅｔ ２０１５；９６：８０８－１５）。さらなる研究では、ＳＬＣ６Ａ１に変異を有する患者では、自閉症スペクトラム障害及び発達性てんかん性脳症を同定した（Ｒａｕｃｈ，ｅｔ ａｌ．，Ｌａｎｃｅ ２０１２；３８０：１６７４－８２；及びＳａｎｄｅｒｓ，ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ ２０１２；４８５：２３７－４１）。さらに、エクソームワイドトリオシーケンシング研究では、統合失調症とＳＬＣ６Ａ１の新生ミスセンス変異体との関連性が認められた（Ｒｅｅｓ，ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔ Ｎｅｕｒｏｓｃｉ ２０２０；２３：１７９－８４）。

【００２１】

本開示は、ＧＡＢＡ作動性ニューロン及び星状膠細胞において遺伝子発現を駆動する人工発現構築物を提供する。人工発現構築物は、本明細書に記載したその他の用途の中でも特に、ＳＬＣ６Ａ１遺伝子発現を駆動するために使用して、ＳＬＣ６Ａ１遺伝子変異に関連する障害を改善することができる。ＳＬＣ６Ａ１遺伝子の発現は、機能性ＧＡＴ１ ＧＡＢＡ輸送体の発現を招くことができる。

【００２２】

本明細書に開示した人工発現構築物は、Ｉ５６ｉエンハンサーまたはそのコアを含むことで、ＧＡＢＡ作動性ニューロンにおける遺伝子発現を駆動する。特定の実施形態では、Ｉ５６ｉエンハンサーコアは、例えば、ヒト、マウス、またはゼブラフィッシュＩ５６ｉエンハンサー（それぞれ、配列番号１、２、及び３）に由来し得る。Ｉ５６ｉエンハンサーの選択したコアは、配列番号４（ヒト及びマウスが共有するコア）または配列番号５（ゼブラフィッシュコア）を含み得る。特定の実施形態では、コアを連結する。例えば、配列番号６は、選択したヒト／マウスＩ５６ｉコアの３個のコピーのコンカテマーを提供する、一方で、配列番号７は、選択したゼブラフィッシュＩ５６ｉコアの３個のコピーのコンカテマーを提供する。

【００２３】

特に興味深いことは、合成３ｘヒト／マウスコア（本明細書では、３ｘｈｌ５６ｉＣｏｒｅと称する；配列番号６）は、３ｘコンカテマーであるにもかかわらず、Ｄｉｍｉｄｓｃｈｓｔｅｉｎ ｅｔ ａｌ．（Ｎａｔ Ｎｅｕｒｏｓｃｉ １９（１２）：１７４３－１７４９，２０１６）が報告した元来の全長エンハンサー配列よりも短い。したがって、この連結したコアは、エンハンサーに連結したカーゴ遺伝子により多くの余地を提供しており、非常に望ましい。さらに、３ｘｈｌ５６ｉＣｏｒｅエンハンサーが駆動する導入遺伝子発現のピークレベルは、元来の単一の全長オリジナルエンハンサーが奏するレベルの単なる３倍よりもはるかに大きい。

【００２４】

人工発現構築物は、１つ以上の星状膠細胞特異的エンハンサーを含むことで、星状膠細胞において遺伝子発現を駆動する。星状膠細胞特異的エンハンサーの例として、ｅＨＧＴ＿３７５ｈ、ｅＨＧＴ＿３７６ｈ、ｅＨＧＴ＿３９０ｈ、ｅＨＧＴ＿３７３ｍ、ｅＨＧＴ＿３７５ｍ、ｅＨＧＴ＿３８６ｍ、ｅＨＧＴ＿３８７ｍ、ｅＨＧＴ＿３９０ｍ、及び、これらのコアがある。

【００２５】

特定の実施形態では、人工発現構築物は、組み合わせ連結エンハンサーを含む。特定の実施形態では、組み合わせ連結エンハンサーは、Ｉ５６ｉ（ｃｏｒｅ）と連結したｅＨＧＴ＿３７５ｈ、ｅＨＧＴ＿３７６ｈ、ｅＨＧＴ＿３９０ｈ、ｅＨＧＴ＿３７３ｍ、ｅＨＧＴ＿３７５ｍ、ｅＨＧＴ＿３８６ｍ、ｅＨＧＴ＿３８７ｍ、及びｅＨＧＴ＿３９０ｍから選択するエンハンサーのコアを含む。特定の実施形態では、組み合わせ連結エンハンサーは、配列番号８６に記載したｅＨＧＴ＿３９０ｍ（ｃｏｒｅ２）及びＩ５６ｉ（ｃｏｒｅ）を含む。特定の実施形態では、組み合わせ連結エンハンサーは、２、３、４、５、６、７、８、９または１０個のコピーの組み合わせ連結エンハンサーを含むように連結する。特定の実施形態では、配列番号８９は、ｅＨＧＴ＿３９０ｍ（ｃｏｒｅ２）－ｌ５６ｉ（ｃｏｒｅ）組み合わせ連結エンハンサーの３個のコピーのコンカテマーを提供する。

【００２６】

特定の実施形態は、ベクター：ＣＮ２７２０、ＣＮ２７２１、ＣＮ２７２２、ＣＮ２７３２、ＣＮ３２１３、ＣＮ３３２２、ＣＮ３３２３、ＣＮ３８８７、ＣＮ３８８８、ＣＮ２９７２、ＣＮ２９７３、ＣＮ２９７４、ＣＮ２９７５、またはＣＮ２９７６などを含む本明細書に記載したベクターの特徴を含む人工発現構築物を提供する。特定の実施形態では、ＣＮ２７２０、ＣＮ２７２１、ＣＮ２７２２、ＣＮ２７３２、ＣＮ３２１３、ＣＮ３３２２、ＣＮ３３２３、ＣＮ３８８７、及びＣＮ３８８８でＳＹＦＰ２をコードする異種コード配列は、ＳＬＣ６Ａ１遺伝子配列で置換または補充される。ＳＬＣ６Ａ１コード配列は、コドン最適化することができる（例えば、図１０Ａ～１０Ｃ及び１４を参照されたい）。特定の実施形態は、ベクターＩＤ１０．０１、ＩＤ１０．０２、ＩＤ１０．０３、ＩＤ１０．０４、ＩＤ１０．０５、ＩＤ１０．０６、ＩＤ１０．０７、ＩＤ１０．０８、ＩＤ１０．０９、ＩＤ１０．１０、ＩＤ１０．１１、ＩＤ１０．１２、ＩＤ１０．１３、ＩＤ１０．１４、ＩＤ１０．１５、ＩＤ１０．１６、ＩＤ１０．１７、ＩＤ１０．１８、ＩＤ１０．１９、ＩＤ１０．２０、ＩＤ１０．２１、ＩＤ１０．２２、ＩＤ１０．２３、ＩＤ１０．２４、ＩＤ１０．２５、ＩＤ１０．２６、ＩＤ１０．２７、ＩＤ１０．２８、ＩＤ１０．２９、ＩＤ１０．３０、ＩＤ１０．３１、ＩＤ１０．３２、ＩＤ１１．０１、ＩＤ１１．０２、ＩＤ１１．０３、ＩＤ１１．０４、ＩＤ１１．０５、ＩＤ１１．０６、ＩＤ１１．０７、ＩＤ１１．０８、ＩＤ１１．０９、ＩＤ１１．１０、ＩＤ１１．１１、ＩＤ１１．１２、ＩＤ１１．１３、ＩＤ１１．１４、ＩＤ１１．１５、ＩＤ１１．１６、ＩＤ１２．０１、ＩＤ１２．０２、ＩＤ１２．０３、ＩＤ１２．０４、ＩＤ１２．０５、ＩＤ１２．０６、ＩＤ１２．０７、ＩＤ１２．０８、ＩＤ１２．０９、ＩＤ１２．１０、ＩＤ１２．１１、ＩＤ１２．１２、ＩＤ１２．１３、ＩＤ１２．１４、ＩＤ１２．１５、ＩＤ１２．１６、ＩＤ１３．０１、ＩＤ１３．０２、ＩＤ１３．０３、ＩＤ１３．０４、ＩＤ１３．０５、ＩＤ１３．０６、ＩＤ１３．０７、ＩＤ１３．０８、ＩＤ１３．０９、ＩＤ１３．１０、ＩＤ１３．１１、ＩＤ１３．１２、ＩＤ１３．１３、ＩＤ１３．１４、ＩＤ１３．１５、ＩＤ１３．１６、ＩＤ１４．０１、ＩＤ１４．０２、ＩＤ１４．０３、ＩＤ１４．０４、ＩＤ１４．０５、ＩＤ１４．０６、ＩＤ１４．０７、ＩＤ１４．０８、ＩＤ１４．０９、ＩＤ１４．１０、ＩＤ１４．１１、ＩＤ１４．１２、ＩＤ１４．１３、ＩＤ１４．１４、ＩＤ１４．１５、ＩＤ１４．１６、ＩＤ１５．０１、ＩＤ１５．０２、ＩＤ１５．０３、ＩＤ１５．０４、ＩＤ１５．０５、ＩＤ１５．０６、ＩＤ１５．０７、ＩＤ１５．０８、ＩＤ１５．０９、ＩＤ１５．１０、ＩＤ１５．１１、ＩＤ１５．１２、ＩＤ１５．１３、ＩＤ１５．１４、ＩＤ１５．１５、ＩＤ１５．１６、ＩＤ１６．０１、ＩＤ１６．０２、ＩＤ１６．０３、ＩＤ１６．０４、ＩＤ１６．０５、ＩＤ１６．０６、ＩＤ１６．０７、ＩＤ１６．０８、ＩＤ１６．０９、ＩＤ１６．１０、ＩＤ１６．１１、

ＩＤ１６．１２、ＩＤ１６．１３、ＩＤ１６．１４、ＩＤ１６．１５、ＩＤ１６．１６、
ＩＤ１７．０１、ＩＤ１７．０２、ＩＤ１７．０３、ＩＤ１７．０４、ＩＤ１７．０５、
ＩＤ１７．０６、ＩＤ１７．０７、ＩＤ１７．０８、ＩＤ１７．０９、ＩＤ１７．１０、
ＩＤ１７．１１、ＩＤ１７．１２、ＩＤ１７．１３、ＩＤ１７．１４、ＩＤ１７．１５、
ＩＤ１７．１６、ＩＤ１８．０１、ＩＤ１８．０２、ＩＤ１８．０３、ＩＤ１８．０４、
ＩＤ１８．０５、ＩＤ１８．０６、ＩＤ１８．０７、ＩＤ１８．０８、ＩＤ１８．０９、
ＩＤ１８．１０、ＩＤ１８．１１、ＩＤ１８．１２、ＩＤ１８．１３、ＩＤ１８．１４、
ＩＤ１８．１５、ＩＤ１８．１６、ＩＤ１９．０１、ＩＤ１９．０２、ＩＤ１９．０３、
ＩＤ１９．０４、ＩＤ１９．０５、ＩＤ１９．０６、ＩＤ１９．０７、ＩＤ１９．０８、
ＩＤ１９．０９、ＩＤ１９．１０、ＩＤ１９．１１、ＩＤ１９．１２、ＩＤ１９．１３、
ＩＤ１９．１４、ＩＤ１９．１５、ＩＤ１９．１６、ＩＤ２０．０１、ＩＤ２０．０２、
ＩＤ２０．０３、ＩＤ２０．０４、ＩＤ２０．０５、ＩＤ２０．０６、ＩＤ２０．０７、
ＩＤ２０．０８、ＩＤ２０．０９、ＩＤ２０．１０、ＩＤ２０．１１、ＩＤ２０．１２、
ＩＤ２０．１３、ＩＤ２０．１４、ＩＤ２０．１５、ＩＤ２０．１６、ＩＤ２１．０１、
ＩＤ２１．０２、ＩＤ２１．０３、ＩＤ２１．０４、ＩＤ２１．０５、ＩＤ２１．０６、
ＩＤ２１．０７、ＩＤ２１．０８、ＩＤ２１．０９、ＩＤ２１．１０、ＩＤ２１．１１、
ＩＤ２１．１２、ＩＤ２１．１３、ＩＤ２１．１４、ＩＤ２１．１５、ＩＤ２１．１６、
ＩＤ２２．０１、ＩＤ２２．０２、ＩＤ２２．０３、ＩＤ２２．０４、ＩＤ２２．０５、
ＩＤ２２．０６、ＩＤ２２．０７、ＩＤ２２．０８、ＩＤ２２．０９、ＩＤ２２．１０、
ＩＤ２２．１１、ＩＤ２２．１２、ＩＤ２２．１３、ＩＤ２２．１４、ＩＤ２２．１５、
ＩＤ２２．１６、ＩＤ２３．０１、ＩＤ２３．０２、ＩＤ２３．０３、ＩＤ２３．０４、
ＩＤ２３．０５、ＩＤ２３．０６、ＩＤ２３．０７、ＩＤ２３．０８、ＩＤ２３．０９、
ＩＤ２３．１０、ＩＤ２３．１１、ＩＤ２３．１２、ＩＤ２３．１３、ＩＤ２３．１４、
ＩＤ２３．１５、ＩＤ２３．１６、ＩＤ２４．０１、ＩＤ２４．０２、ＩＤ２４．０３、
ＩＤ２４．０４、ＩＤ２４．０５、ＩＤ２４．０６、ＩＤ２４．０７、ＩＤ２４．０８、
ＩＤ２４．０９、ＩＤ２４．１０、ＩＤ２４．１１、ＩＤ２４．１２、ＩＤ２４．１３、
ＩＤ２４．１４、ＩＤ２４．１５、ＩＤ２４．１６、ＩＤ２５．０１、ＩＤ２５．０２、
ＩＤ２５．０３、ＩＤ２５．０４、ＩＤ２５．０５、ＩＤ２５．０６、ＩＤ２５．０７、
ＩＤ２５．０８、ＩＤ２５．０９、ＩＤ２５．１０、ＩＤ２５．１１、ＩＤ２５．１２、
ＩＤ２５．１３、ＩＤ２５．１４、ＩＤ２５．１５、ＩＤ２５．１６、ＩＤ２６．０１、
ＩＤ２６．０２、ＩＤ２６．０３、ＩＤ２６．０４、ＩＤ２６．０５、ＩＤ２６．０６、
ＩＤ２６．０７、ＩＤ２６．０８、ＩＤ２６．０９、ＩＤ２６．１０、ＩＤ２６．１１、
ＩＤ２６．１２、ＩＤ２６．１３、ＩＤ２６．１４、ＩＤ２６．１５、ＩＤ２６．１６、
ＩＤ２７．０１、ＩＤ２７．０２、ＩＤ２７．０３、ＩＤ２７．０４、ＩＤ２７．０５、
ＩＤ２７．０６、ＩＤ２７．０７、ＩＤ２７．０８、ＩＤ２７．０９、ＩＤ２７．１０、
ＩＤ２７．１１、ＩＤ２７．１２、ＩＤ２７．１３、ＩＤ２７．１４、ＩＤ２７．１５、
及びＩＤ２７．１６などを含む本明細書に記載したベクターの特徴を含む人工発現構築物を提供する。注目すべきことに、ベクターＣＮ２９７２、ＣＮ２９７３、ＣＮ２９７４、ＣＮ２９７５、及びＣＮ２９７６は、本明細書に開示したようなエンハンサー配列を含まないので、ＧＡＢＡ作動性ニューロン及び星状膠細胞における標的遺伝子発現を提供するために使用しない。

【００２７】

本開示の態様を、ここで、次のさらなる選択肢及び詳細：（ｉ）標的とした細胞型における遺伝子の標的発現のための人工発現構築物及びベクター；（ｉｉ）投与用組成物；（ｉｉｉ）人工発現構築物を含む細胞株；（ｉｖ）トランスジェニック動物；（ｖ）使用の方法；（ｖｉ）キット及び市販のパッケージ；（ｖｉｉ）例示的な実施形態；及び（ｖｉｉｉ）終結段落で説明する。これらの標題は、構成を示す目的のためだけに提供しており、開示の範囲または解釈を制限するものではない。

【００２８】

（ｉ）標的とした細胞型における遺伝子の標的発現のための人工発現構築物及びベクタ

ー。本明細書に開示した人工発現構築物は、（ｉ）少なくとも１つのエンハンサー配列が、ＧＡＢＡ作動性ニューロン内のコード配列の発現を招き、及び少なくとも１つのエンハンサー配列が、星状膠細胞内のコード配列の発現を招く、少なくとも２つのエンハンサー配列、（ｉｉ）発現させるコード配列、（ｉｉｉ）プロモーターを含む。また、人工発現構築物は、必要または有益であれば、その他の調節エレメントを含むこともできる。

【００２９】

「エンハンサー」または「エンハンサー要素」は、プロモーターと関連して転写のレベルを高める。特定の例では、エンハンサーは、プロモーター及び転写するコード配列に対して、いずれかの方向で機能することができる、そして、プロモーターまたは転写するコード配列に対して上流または下流に位置し得る。エンハンサー要素の機能（複数可）を測定する方法及び技術が存在しており、当該技術分野で認識されている。本明細書に開示した人工発現構築物で利用するエンハンサー配列の具体的な例として、Ｉ５６ｉエンハンサー、または、そのコア（例えば、ｈＩ５６ｉコアまたは３ＸｈＩ５６ｉコア）、及びｅＨＧＴ＿３７５ｈ、ｅＨＧＴ＿３７６ｈ、ｅＨＧＴ＿３９０ｈ、ｅＨＧＴ＿３７３ｍ、ｅＨＧＴ＿３７５ｍ、ｅＨＧＴ＿３８６ｍ、ｅＨＧＴ＿３８７ｍ、ｅＨＧＴ＿３９０ｍ、及び、これらのコアから選択した１つ以上のエンハンサーがある。

【００３０】

少なくとも２つのエンハンサー配列を含む人工発現構築物は、互いに隣接する、または互いに隣接していない２つのエンハンサー配列を有することができる。用語「隣接する」とは、２つの参照配列セグメント（例えば、エンハンサー）の間に介在する機能性配列（例えば、プロモーター、エンハンサー、または異種コード配列）が存在しないような、互いに対する位置のことを指す。用語「隣接していない」は、２つの配列セグメント間に、プロモーター、エンハンサー、及び／または異種コード配列などの介在する機能性配列が存在するように配置した２つの配列セグメント（例えば、エンハンサー）のことを指す。隣接するエンハンサー配列は、それらの間に小さな結合配列、例えば、クローニング手法に基づいて現れる残基を有することができる。これらの小さな結合セグメントは、現在の開示の文脈の範囲内では機能しないと考えられる。特定の実施形態では、２つのエンハンサー配列を含む人工発現構築物は、第１のエンハンサー及び第２のエンハンサーを含む。特定の実施形態では、第１のエンハンサーは、第２のエンハンサーに隣接している。特定の実施形態では、第１のエンハンサーは、第２のエンハンサーに隣接していない。特定の実施形態では、第１のエンハンサーは、第２のエンハンサーの５’にある。特定の実施形態では、第２のエンハンサーは、第１のエンハンサーの５’にある。

【００３１】

特定の実施形態では、標的とした中枢神経系細胞型エンハンサーは、標的とした中枢神経系細胞型が独自に、または主に利用するエンハンサーである。標的とした中枢神経系細胞型エンハンサーは、標的とした中枢神経系細胞型での遺伝子の発現を増強する。特定の実施形態では、標的とした中枢神経系細胞型エンハンサーは、標的とした中枢神経系における遺伝子の発現を増強し、及び、その他の非標的細胞型における遺伝子の発現に実質的に作用せず、したがって、細胞型特異的転写活性を有する、選択的標的中枢神経系型エンハンサーでもある。

【００３２】

本明細書に開示したエンハンサーに作動可能に連結した異種コード配列が、標的とした細胞型において発現する場合には、投与した異種コード配列は、意図した細胞型において発現する。

【００３３】

異種コード配列が、選択された細胞において選択的に発現される場合、それは、後にさらに詳述するとおり、投与した異種コード配列の、意図した細胞型での発現を招く。特定の実施形態では、その他の細胞型において実質的に発現されず、標的細胞型と比較して、リファレンス細胞型における発現が５０％未満である；標的細胞型と比較して、リファレンス細胞型における発現が４０％未満である；標的細胞型と比較して、リファレンス細胞

型における発現が３０％未満である；標的細胞型と比較して、リファレンス細胞型における発現が２０％未満である；または、標的細胞型と比較して、リファレンス細胞型における発現が１０％未満である。特定の実施形態では、リファレンス細胞型は、非標的化細胞のことを指す。非標的化細胞は、標的化細胞と同じ解剖学的構造内にある、及び／または共通の解剖学的領域に出現する。特定の実施形態では、リファレンス細胞型は、標的細胞型を含む解剖学的構造に隣接する解剖学的構造内にある。特定の実施形態では、リファレンス細胞型は、標的細胞とは異なる遺伝子発現プロファイルを有する非標的細胞である。

【００３４】

特定の実施形態では、コード配列の産物は、非選択細胞型において、例えば、選択細胞型において産物を発現するレベルの１％未満、または１％、２％、３％、５％、１０％、１５％、または２０％の低レベルで発現し得る。特定の実施形態では、標的とした中枢神経系細胞型は、遺伝子発現を駆動するために本明細書に開示したエンハンサーに結合する転写因子の適切な組み合わせを発現する唯一の細胞型である。したがって、特定の実施形態では、発現は、標的とした細胞型内でのみ起こる。

【００３５】

特定の実施形態では、標的細胞型（例えば、ニューロン、及び／または非ニューロン）は、例えば、Ｔａｓｉｃ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ　５６３，７２－７８（２０１８）及びＨｏｄｇｅ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ，５７３，６１－６８（２０１９）などの転写プロファイルに基づいて同定することができる。参考のために、細胞型及び識別特徴の説明を次のように提供する：

【００３６】

新皮質ＧＡＢＡ作動性ニューロンサブクラス：

●全て：ＧＡＢＡ合成遺伝子Ｇａｄ１／ＧＡＤ１及びＧａｄ２／ＧＡＤ２を発現する。

●Ｌａｍｐ５、及びＶｉｐ　ＧＡＢＡ作動性ニューロン：尾神経節発光（ＣＧＥ）または視前領域（ＰＯＡ）由来のニューロン前駆体に発達的に由来する。

●Ｓｓｔ及びＰｖａｌｂ　ＧＡＢＡ作動性ニューロン：神経節内側発光（ＭＧＥ）におけるニューロン前駆体から発生的に誘導される。

●Ｌａｍｐ５　ＧＡＢＡ作動性ニューロン：多くの皮質層、特に、上部（Ｌ１～Ｌ２／３）に認められ、主に神経膠細胞形態及び単一叢形態を有する。

●Ｌａｍｐ５＿Ｌｈｘ６　ＧＡＢＡ作動性ニューロン：Ｌａｍｐ５とＬｈｘ６を共発現するＬａｍｐ５　ＧＡＢＡ作動性ニューロンのサブセット。

●Ｓｎｃｇ　ＧＡＢＡ作動性ニューロン：多くの皮質層に見出され、Ｌａｍｐ５及びＶｉｐ細胞と分子オーバーラップを有するが、Ｌａｍｐ５またはＶｉｐの発現が一貫しておらず、Ｓｎｃｇの発現がより一貫している。

●Ｓｅｒｐｉｎｆ１　ＧＡＢＡ作動性ニューロン：多くの皮質層に認められ、Ｓｎｃｇ及びＶｉｐ細胞と分子オーバーラップを有するが、ＳｎｃｇまたはＶｉｐの発現は一貫しておらず、Ｓｅｒｐｉｎｆ１の発現がより一貫している。

●Ｖｉｐ　ＧＡＢＡ作動性ニューロン：多くの皮質層に認められるが、特に、上層（Ｌ１～Ｌ４）に多く見られ、神経伝達物質血管活性腸ペプチド（Ｖｉｐ）を高度に発現する。

●Ｓｓｔ　ＧＡＢＡ作動性ニューロン：多くの皮質層に認められるが、特に、下層（Ｌ５～Ｌ６）で頻繁に認められる。それらは、神経伝達物質ソマトスタチン（Ｓｓｔ）を高度に発現し、シナプス後ニューロンへの樹状突入を頻繁にブロックする。このサブクラスには、その他のＳｓｔニューロンとは非常に異なるが、Ｓｓｔを含むいくつかの共有マーカー遺伝子を発現する睡眠活性Ｓｓｔ　Ｃｈｏｄｌニューロン（Ｎｏｓ１及びＴａｃｒ１も発現する）が含まれる。ヒトにおいて、ＳＳＴ遺伝子発現は、多くの場合、層１　ＬＡＭＰ５＋　ＧＡＢＡ作動性ニューロンサブタイプで検出される。

●Ｐｖａｌｂ　ＧＡＢＡ作動性ニューロン：多くの皮質層に認められるが、特に、下層（Ｌ５～Ｌ６）で頻繁に認められる。それらは、カルシウム結合タンパク質パルバルブミン（Ｐｖａｌｂ）を高度に発現し、ニューロペプチドＴａｃ１を発現し、そして、シナプ

ス後ニューロンの出力をしばしば減衰させる。ほとんどのＧＡＢＡ作動性ニューロンは、Ｐｖａｌｂを強く発現する。このサブクラスには、別個のシャンデリア様形態を有し、マウスでのマーカーＣｐｎｅ５及びＶｉｐｒ２、ならびにヒトでのＮＯＧ及びＵＮＣ５Ｂを発現するシャンデリア細胞が含まれる。

●Ｍｅｉｓ２：Ｍｅｉｓ２遺伝子を発現する新皮質ＧＡＢＡ作動性ニューロン型のみと定義され、全てのその他の新皮質ＧＡＢＡ作動性ニューロン型（例えば、Ｔｈｙ１及びＳｃｎ２ｂ）によって発現される一部のその他の遺伝子を発現しない別個のサブクラス。この型は、Ｌ６ｂ及び皮質下白色物質に認められる。

【００３７】

新皮質グルタミン酸作動性ニューロンサブクラス：

●全て：グルタミン酸トランスミッターＳｌｃ１７ａ６及び／またはＳｌｃ１７ａ７を発現する。それらは全て、Ｓｎａｐ２５を発現し、Ｇａｄ１／Ｇａｄ２の発現を欠く。

●Ｌ２／３　ＩＴグルタミン酸作動性ニューロン：主に層２／３に存在し、かつ、主に終脳内（皮質－皮質）突起を有する。

●Ｌ４　ＩＴグルタミン酸作動性ニューロン：主に層４に存在する、そして、主に局所または終脳内（皮質－皮質）のいずれかの突起を有する。

●Ｌ５　ＩＴグルタミン酸作動性ニューロン：主に層５に存在する、そして、主に終脳内（皮質－皮質）突起を有する。Ｌ５ａとも称する。

●Ｌ５　ＰＴグルタミン酸作動性ニューロン：主に層５に存在する、そして、主に皮質－皮質下（錐体路または皮質遠心性）突起を有する。Ｌ５ｂまたは Ｌ５　ＣＦ（皮質遠心性）、またはＬ５　ＥＴ（過剰終脳）とも称する。このサブクラスは、一次運動皮質及び隣接する領域に位置し、ＡＬＳ等の運動ニューロン／運動障害と関連する皮質脊髄突起ニューロンである細胞を含む。このサブクラスには、特殊化した領域、例えば、ベッツ細胞、メイナート細胞、及びフォンエコノモ細胞にのみ認められる特徴的なサブタイプを含む、厚い房状の錐体ニューロンを含む。

●Ｌ５　ＮＰグルタミン酸作動性ニューロン：主に層５に常駐しており、主に近傍に突起がある。

●Ｌ６　ＣＴグルタミン酸作動性ニューロン：主に層６に存在する、そして、主にコルチコ視床突起を有する。

●Ｌ６　ＩＴグルタミン酸作動性ニューロン：主に層６に存在する、そして、主に脳内（皮質－皮質）突起を有する。このサブクラスには、Ｌ６　ＩＴ　Ｃａｒ３があり、これらは、前障の皮質内突起細胞に非常に類似している。

●Ｌ６ｂグルタミン酸作動性ニューロン：主に新皮質サブプレート（Ｌ６ｂ）に存在し、局所（細胞体の近く）突起及びＶＩＳｐから前嚢胞へのいくつかの皮質－皮質突起、及び視床への皮質－皮質下突起がある。

●ＣＲニューロン：Ｌ１において単一の種類として定義される別個のサブクラスであるＣａｊａｌ－Ｒｅｔｚｉｕｓ細胞は、別個の分子マーカーＬｈｘ５及びＴｒｐ７３を発現する。

【００３８】

小脳プルキンエ細胞：大きなＧＡＢＡ作動性ニューロンであり、小脳由来の唯一の突起ニューロン及び唯一の産物である。それらの細胞体は、いわゆる「プルキンエ細胞層」と称する単層を形成しており、そして、パルブアルブミンを発現する。

【００３９】

深部小脳核ニューロン：深部小脳核構造に位置するニューロン。これらには、Ｐｖａｌｂ遺伝子を発現するグルタミン酸作動性及びＧＡＢＡ作動性細胞が含まれる。

【００４０】

非ニューロンサブクラス：

●アストロサイト：マーカーＡｑｐ４を発現し、しばしばＧＦＡＰを発現するが、ニューロンマーカーＳＮＡＰ２５を発現しない神経外胚葉由来グリア細胞。それらは、明確な星型形態を有することができる、そして、脳内のその他の細胞の代謝支持に関与する。複

数の星細胞形態がマウス及びヒトにおいて認められる。
●オリゴデンドロサイト：マーカーＳｏｘ１０を発現する神経外胚葉由来のグリア細胞。このカテゴリーは、オリゴデンドロサイト胞前駆体細胞（ＯＰＣ）を含む。オリゴデンドロサイト細胞は、ニューロンの髄鞘形成に主に関与するサブクラスである。
●ＶＬＭＣ：血管レプトメニンジ細胞（ＶＬＭＣ）は、皮質の外層を取り囲み、マーカー遺伝子Ｌｕｍ及びＣｏｌ１ａ１を発現する髄膜の一部である。
●周皮細胞：マーカー遺伝子Ｋｃｎｊ８及びＡｂｃｃ９を発現する血管関連細胞。周皮細胞は、内皮細胞の周囲を包み、毛細血管の血流の調節に重要であり、血液脳関門透過性に関与する。
●ＳＭＣ：マーカー遺伝子Ａｃｔａ２を発現する血管関連細胞である特殊な平滑筋細胞。ＳＭＣは、脳の動脈を覆い、血液脳関門透過性に関与する。
●内皮細胞：脳の血管の内側を補強する細胞。内皮細胞は、マーカーＴｅｋ及びＰＤＧＦ－Ｂを発現する。
●ミクログリア：脳組織と遷移的に関連し得る、または脳解剖法の副産物として含まれ得る、脳常駐マクロファージ、及び血管周囲マクロファージ（ＰＶＭ）である造血由来免疫細胞。ミクログリアは、Ｃｘ３ｃｒ１、Ｔｍｅｍ１１９、及びＰＴＰＲＣ（ＣＤ４５）を発現することが知られている。

【００４１】

特定の実施形態では、コード配列は、異種コード配列であり、ＧＡＴ１をコードする。ＧＡＴ１をコードする異種コード配列は、例えば、図１４（配列番号２２、２５、２８、３１、３４）に示すように、コドン最適化ＳＬＣ６Ａ１変異体とし得る。

【００４２】

特定の実施形態では、コード配列は、エフェクター要素をコードする異種コード配列である。エフェクター要素は、意図した効果を達成するために発現され、そして、実際に達成される配列である。エフェクター要素の例として、レポーター遺伝子／タンパク質、及び機能遺伝子／タンパク質がある。

【００４３】

例示的なレポーター遺伝子／タンパク質として、Ａｄｄｇｅｎｅ　ＩＤ番号８３８９４（ｐＡＡＶ－ｈＤｌｘ－Ｆｌｅｘ－ＤＴｏｍａｔｏ－Ｆｉｓｈｅｌｌ＿７）、８３８９５（ｐＡＡＶ－ｈＤｌｘ－Ｆｌｅｘ－ＧＦＰ－Ｆｉｓｈｅｌｌ＿６）、８３８９６（ｐＡＡＶ－ｈＤｌｘ－ＧｉＤＲＥＡＤＤ－ｄＴｏｍａｔｏ－Ｆｉｓｈｅｌｌ－５）、８３８９８（ｐＡＡＶ－ｍＤｌｘ－ＣｈＲ２－ｍＣｈｅｒｒｙ－Ｆｉｓｈｅｌｌ－３）、８３８９９（ｐＡＡＶ－ｍＤｌｘ－ＧＣａＭＰ６ｆ－Ｆｉｓｈｅｌｌ－２）、８３９００（ｐＡＡＶ－ｍＤｌｘ－ＧＦＰ－Ｆｉｓｈｅｌｌ－１）、及び８９８９７（ｐｃＤＮＡ３－ＦＬＡＧ－ｍＴＥＴ２（Ｎ５００））が発現する遺伝子／タンパク質がある。例示的なレポーター遺伝子として、特に、発現可能な蛍光タンパク質、または発現可能なビオチンをコードするもの：青色蛍光タンパク質（例えば、ｅＢＦＰ、ｅＢＦＰ２、Ａｚｕｒｉｔｅ、ｍＫａｌａｍａ１、ＧＦＰｕｖ、Ｓａｐｐｈｉｒｅ、Ｔ－ｓａｐｐｈｉｒｅ）；シアン蛍光タンパク質（例えば、ｅＣＦＰ、Ｃｅｒｕｌｅａｎ、ＣｙＰｅｔ、Ａｍｃｙａｎｌ、Ｍｉｄｏｒｉｉｓｈｉ－Ｃｙａｎ、ｍＴｕｒｑｕｏｉｓｅ）；緑色蛍光タンパク質（例えば、ＧＦＰ、ＧＦＰ－２、ｔａｇＧＦＰ、ｔｕｒｂｏＧＦＰ、ＥＧＦＰ、Ｅｍｅｒａｌｄ、Ａｚａｍｉ　Ｇｒｅｅｎ、Ｍｏｎｏｍｅｒｉｃ　Ａｚａｍｉ　Ｇｒｅｅｎ（ｍＡｚａｍｉｇｒｅｅｎ）、ＣｏｐＧＦＰ、ＡｃｅＧＦＰ、ａｖＧＦＰ、ＺｓＧｒｅｅｎｌ、Ｏｒｅｇｏｎ　Ｇｒｅｅｎ（商標）（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ））；ルシフェラーゼ；オレンジ蛍光タンパク質（ｍＯｒａｎｇｅ、ｍＫＯ、Ｋｕｓａｂｉｒａ－Ｏｒａｎｇｅ、Ｍｏｎｏｍｅｒｉｃ　Ｋｕｓａｂｉｒａ－Ｏｒａｎｇｅ、ｍＴａｎｇｅｒｉｎｅ、ｔｄＴｏｍａｔｏ、ｄＴｏｍａｔｏ）；赤色蛍光タンパク質（例えば、ｍＫａｔｅ、ｍＫａｔｅ２、ｍＰｌｕｍ、ＤｓＲｅｄ　ｍｏｎｏｍｅｒ、ｍＣｈｅｒｒｙ、ｍＲｕｂｙ、ｍＲＦＰ１、ＤｓＲｅｄ－Ｅｘｐｒｅｓｓ、ＤｓＲｅｄ２、ＤｓＲｅｄ－Ｍｏｎｏｍｅｒ、ＨｃＲｅｄ－Ｔａｎｄｅｍ、ＨｃＲｅｄｌ、ＡｓＲｅｄ２、ｅｑＦＰ６１１、ｍＲａ

ｓｐｂｅｒｒｙ、ｍＳｔｒａｗｂｅｒｒｙ、Ｊｒｅｄ、Ｔｅｘａｓ　Ｒｅｄ（商標）（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ））；遠赤色蛍光タンパク質（例えば、ｍＰｌｕｍ、及びｍＮｅｐｔｕｎｅ）；黄色蛍光タンパク質（例えば、ＹＦＰ、ｅＹＦＰ、Ｃｉｔｒｉｎｅ、ＳＹＦＰ２、Ｖｅｎｕｓ、ＹＰｅｔ、ＰｈｉＹＦＰ、ＺｓＹｅｌｌｏｗｌ）；及び、タンデムコンジュゲートがある。

【００４４】

ＧＦＰは２３８個のアミノ酸（２６．９ｋＤａ）で構成され、もともとは、青色光に曝されると緑色に蛍光するクラゲであるオワンクラゲ（Ａｅｑｕｏｒｅａ　ｖｉｃｔｏｒｉａ）／オワンクラゲ（Ａｅｑｕｏｒｅａ　ａｅｑｕｏｒｅａ）／オワンクラゲ（Ａｅｑｕｏｒｅａ　ｆｏｒｓｋａｌｅａ）から単離されている。Ａ．ｖｉｃｔｏｒｉａ由来のＧＦＰは、３９５ｎｍの波長に大きな励起ピークを有し、４７５ｎｍに小さい励起ピークを有する。その発光ピークは、可視スペクトルの下部緑色部分にある５０９ｎｍである。シーパンジー（Ｒｅｎｉｌｌａ　ｒｅｎｉｆｏｒｍｉｓ）由来のＧＦＰは、４９８ｎｍで単一の主要励起ピークを有する。広範な使用の可能性と研究者のニーズの進化により、遺伝子操作してＧＦＰの多くの異なる変異体が作出されている。最初の大きな改善は、Ｒｏｇｅｒ　Ｔｓｉｅｎが１９９５年にＮａｔｕｒｅで報告した単一点突然変異（Ｓ６５Ｔ）であった。この変異は、ＧＦＰのスペクトル特性を劇的に改善し、５０９ｎｍに維持したピーク発光で、蛍光の増加、光安定性、及び主要励起ピークの４８８ｎｍへのシフトをもたらした。この骨格に３７℃の折り畳み効率（Ｆ６４Ｌ）点変異体を加えることで、強化ＧＦＰ（ＥＧＦＰ）が得られた。ＥＧＦＰは、５５，０００Ｌ／（ｍｏｌ●ｃｍ）としても引用される、９．１３×１０－２１ｍ^2／分子の光学断面としても知られる絶滅係数（εで表す）を有する。不十分な折り畳みペプチドに融合させてもＧＦＰを急速に折り畳んで成熟させる一連の変異であるスーパーフォルダＧＦＰは、２００６年に報告した。

【００４５】

「黄色蛍光タンパク質」（ＹＦＰ）は、オワンクラゲ（Ａｅｑｕｏｒｅａ　ｖｉｃｔｏｒｉａ）に由来する緑色蛍光タンパク質の遺伝的変異体である。その励起ピークは５１４ｎｍであり、その発光ピークは５２７ｎｍである。

【００４６】

例示的な機能性分子としては、機能性イオン輸送体、細胞輸送タンパク質、酵素、転写因子、神経伝達物質、カルシウムレポーター、チャネルロドプシン、ガイドＲＮＡ、ヌクレアーゼ、マイクロＲＮＡ、またはデザイナー薬物によって排他的に活性化されるデザイナー受容体（ＤＲＥＡＤＤ）がある。

【００４７】

イオン輸送体は、細胞膜を横断するイオンの輸送を媒介する膜貫通タンパク質である。これらの輸送体は、ほとんどの細胞型で広範に認められており、細胞の興奮性と恒常性を調節する上で重要である。イオン輸送体は、活動電位、シナプス伝達、ホルモン分泌、及び筋肉収縮などの数多くの細胞プロセスに関与している。生細胞での数多くの重要な生物学的プロセスには、カルシウム（Ｃａ２＋）、カリウム（Ｋ＋）、及びナトリウム（Ｎａ＋）イオンなどのカチオンのそのようなイオンチャネルを介した移動が関与する。特定の実施形態では、イオン輸送体として、電位依存性ナトリウムチャネル（例えば、ＳＣＮ１Ａ）、カリウムチャネル（例えば、ＫＣＮＱ２）、及びカルシウムチャネル（例えば、ＣＡＣＮＡ１Ｃ）がある。

【００４８】

例示的な酵素、転写因子、受容体、膜タンパク質、細胞輸送タンパク質、シグナル伝達分子、及び神経伝達物質として、ラクターゼ、リパーゼ、ヘリカーゼ、アルファ－グルコシダーゼ、アミラーゼなどの酵素；ＳＰ１、ＡＰ－１、熱ショック因子タンパク質１、Ｃ／ＥＢＰ（ＣＣＡＡ－Ｔ／エンハンサー結合タンパク質）、及びＯｃｔ－１などの転写因子；形質転換成長因子受容体ベータ１、血小板由来成長因子受容体、上皮成長因子受容体、血管内皮成長因子受容体、及びインターロイキン８受容体アルファなどの受容体；膜タンパク質、細胞輸送タンパク質、例えば、クラスリン、ダイナミン、カベオリン、Ｒａｂ

－４Ａ、及びＲａｂ－１１Ａなど；神経成長因子（ＮＧＦ）、血小板由来成長因子（ＰＤＧＦ）、形質転換成長因子β（ＴＧＦβ）、上皮成長因子（ＥＧＦ）、ＧＴＰアーゼ及びＨＲａｓなどのシグナル分子；及び、コカイン及びアンフェタミン制御転写物質、サブスタンスＰ、オキシトシン、及びソマトスタチンなどの神経伝達物質がある。

【００４９】

特定の実施形態では、機能性分子は、カルシウムレポーターなどの細胞機能及び状態のレポーターを含む。細胞内カルシウム濃度は、ニューロンの活性化、筋細胞の収縮、及びセカンドメッセンジャーシグナル伝達などの数多くの細胞活動において重要な予測因子である。細胞内カルシウムレベルをモニタリングするための高感度で便利な技術は、遺伝的にコードしたカルシウムインジケーター（ＧＥＣＩ）を使用する。ＧＥＣＩの中でも、ＧＣａＭＰと称する緑色蛍光タンパク質（ＧＦＰ）をベースとしたカルシウムセンサーは効率的で、かつ、広範に使用されているツールである。ＧＣａＭＰは、Ｍ１３及びカルモジュリンタンパク質を循環置換させたＧＦＰのＮ末端及びＣ末端に融合して形成する。一部のＧＣａＭＰは、異なる蛍光発光スペクトルを生成する（Ｚｈａｏ　ｅｔ　ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ，２０１１，３３３（６０５１）：１８８８－１８９１）。緑色蛍光を示す例示的なＧＥＣＩとして、ＧＣａＭＰ３、ＧＣａＭＰ５Ｇ、ＧＣａＭＰ６ｓ、ＧＣａＭＰ６ｍ、ＧＣａＭＰ６ｆ、ｊＧＣａＭＰ７ｓ、ｊＧＣａＭＰ７ｃ、ｊＧＣａＭＰ７ｂ、及びｊＧＣａＭＰ７ｆがある。さらに、赤色蛍光を示すＧＥＣＩとして、ｊＲＧＥＣＯ１ａ、及びｊＲＧＥＣＯ１ｂがある。ＧＥＣＩを含むＡＡＶ製品は、市販されている。例えば、Ｖｉｇｅｎｅ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓは、ＡＡＶ８－ＣＡＧ－ＧＣａＭＰ３（カタログ番号：ＢＳ４－ＣＸ３ＡＡＶ８）、ＡＡＶ８－Ｓｙｎ－ＦＬＥＸ－ＧＣａＭＰ６ｓ－ＷＰＲＥ（カタログ番号：ＢＳ１－ＮＸＳＡＡＶ８）、ＡＡＶ８－Ｓｙｎ－ＦＬＥＸ－ＧＣａＭＰ６ｓ－ＷＰＲＥ（カタログ番号：ＢＳ１－ＮＸＳＡＡＶ８）、ＡＡＶ９－ＣＡＧ－ＦＬＥＸ－ＧＣａＭＰ６ｍ－ＷＰＲＥ（カタログ番号：ＢＳ２－ＣＸＭＡＡＶ９）、ＡＡＶ９－Ｓｙｎ－ＦＬＥＸ－ｊＧＣａＭＰ７ｓ－ＷＰＲＥ（カタログ番号：ＢＳ１２－ＮＸＳＡＡＶ９）、ＡＡＶ９－ＣＡＧ－ＦＬＥＸ－ｊＧＣａＭＰ７ｆ－ＷＰＲＥ（カタログ番号：ＢＳ１２－ＣＸＦＡＡＶ９）、ＡＡＶ９－Ｓｙｎ－ＦＬＥＸ－ｊＧＣａＭＰ７ｂ－ＷＰＲＥ（カタログ番号：ＢＳ１２－ＮＸＢＡＡＶ９）、ＡＡＶ９－Ｓｙｎ－ＦＬＥＸ－ｊＧＣａＭＰ７ｃ－ＷＰＲＥ（カタログ番号：ＢＳ１２－ＮＸＣＡＡＶ９）、ＡＡＶ９－Ｓｙｎ－ＦＬＥＸ－ＮＥＳ－ｊＲＧＥＣＯ１ａ－ＷＰＲＥ（カタログ番号：ＢＳ８－ＮＸＡＡＡＶ９）、及びＡＡＶ８－Ｓｙｎ－ＦＬＥＸ－ＮＥＳ－ｊＲＣａＭＰ１ｂ－ＷＰＲＥ（カタログ番号：ＢＳ７－ＮＸＢＡＡＶ８）を含むＡＡＶ製品を提供している。

【００５０】

特定の実施形態では、カルシウムレポーターとしては、遺伝的にコードしたカルシウムインジケーターＧＥＣＩ、ＮＴｎＣ；ミオシン軽鎖キナーゼ、ＧＦＰ、カルモジュリンキメラ；カルシウムインジケーターＴＮ－ＸＸＬ；ＢＲＥＴをベースとした自動発光カルシウムインジケーター；及び／または、カルシウムインジケータータンパク質ＯｅＮＬ（Ｃａ２＋）－１８ｕ）がある。

【００５１】

特定の実施形態では、機能的分子は、チャネルロドプシン（例えば、チャネロプシン－１、チャネルロドプシン－２、及びそれらの変異体）のようなニューロン活性の調節因子を含む。チャネルロドプシンは、光開閉型イオンチャネルとして機能するレチニリデンタンパク質（ロドプシン）のサブファミリーである。チャネルロドプシン１（ＣｈＲ１）及びチャネルロドプシン２（ＣｈＲ２）に加えて、幾つかのチャネルロドプシンの変異体が開発されている。例えば、Ｌｉｎ　ｅｔ　ａｌ．（Ｂｉｏｐｈｙｓ　Ｊ，２００９，９６（５）：１８０３－１４）は、部位特異的突然変異誘発と組み合わせたＣｈＲ１及びＣｈＲ２の膜貫通ドメインのキメラの作製について記載している。Ｚｈａｎｇ　ｅｔ　ａｌ．（Ｎａｔ　Ｎｅｕｒｏｓｃｉ，２００８，１１（６）：６３１－３）は、赤色シフトしたチャネルロドプシン変異体であるＶＣｈＲ１を説明している。ＶＣｈＲ１は、光感度が低く、膜輸送及び発現が悪い。その他の既知のチャネルロドプシン変異体としては、Ｎａｇ

ｅｌ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ ＵＳＡ，２００３，１００（２４）：１３９４０－５に記載のＣｈＲ２変異体、ＣｈＲ２／Ｈ１３４Ｒ（Ｎａｇｅｌ，Ｇ．ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒ Ｂｉｏｌ，２００５，１５（２４）：２２７９－８４）、及びＣｈＤ／ＣｈＥＦ／ＣｈＩＥＦ（Ｌｉｎ，Ｊ．Ｙ．ｅｔ ａｌ．Ｂｉｏｐｈｙｓ Ｊ，２００９，９６（５）：１８０３－１４）があり、これらは青色光（４７０ｎｍ）によって活性化されるが、オレンジ色／赤色光に対する感受性を示さない。さらなる変異体は、Ｌｉｎ，Ｅｘｐｅｒｉｍｅｎｔａｌ Ｐｈｙｓｉｏｌｏｇｙ，２０１０，９６．１：１９－２５、及びＫｎｏｐｆｅｌ ｅｔ ａｌ．，Ｔｈｅ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｎｅｕｒｏｓｃｉｅｎｃｅ，２０１０，３０（４５）：１４９９８－１５００４に記載されている。

【００５２】

特定の実施形態では、機能性分子は、ＣＲＩＳＰＲ／ＣＡＳ（例えば、ガイドＲＮＡ及びＣａｓ、Ｃａｓ９またはｃｐｆ１などのヌクレアーゼ）などのＤＮＡ及びＲＮＡ編集ツールを含む。また、機能的分子は、遺伝子操作したＣｐｆ１、例えば、ＵＳ２０１８／００３０４２５、ＵＳ２０１６／０２０８２４３、ＷＯ／２０１７／１８４７６８、及びＺｅｔｓｃｈｅ ｅｔ ａｌ．（２０１５）Ｃｅｌｌ １６３：７５９－７７１に記載のものなど；単一のｇＲＮＡ（例えば、Ｊｉｎｅｋ ｅｔ ａｌ．（２０１２）Ｓｃｉｅｎｃｅ ３３７：８１６－８２１、Ｊｉｎｅｋ ｅｔ ａｌ．（２０１３）ｅＬｉｆｅ ２：ｅ００４７１、Ｓｅｇａｌ（２０１３）ｅＬｉｆｅ ２：ｅ００５６３を参照されたい）、またはエディターゼ、ガイドＲＮＡ分子、マイクロＲＮＡ、または相同組換えドナーカセットを含み得る。

【００５３】

明示したように、配列は公開されている。さらなる例として、ラクターゼ（例えば、ＧｅｎＢａｎｋ：ＥＡＸ１１６２２．１）、リパーゼ（例えば、ＧｅｎＢａｎｋ：ＡＡＡ６０１２９．１）、ヘリカーゼ（例えば、ＧｅｎＢａｎｋ：ＡＭＤ８２２０７．１）、アミラーゼ（例えば、ＧｅｎＢａｎｋ：ＡＡＡ５１７２４．１）、アルファ－グルコシダーゼ（例えば、ＧｅｎＢａｎｋ：ＡＢＩ５３７１８．１）、転写因子ＳＰ１（例えば、ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ／Ｓｗｉｓｓ－Ｐｒｏｔ：Ｐ０８０４７．３）、転写因子ＡＰ－１（例えば、ＮＰ＿００２２１９．１）、熱ショック因子タンパク質１（例えば、ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ／Ｓｗｉｓｓ－Ｐｒｏｔ：Ｑ００６１３．１）、ＣＣＡＡＴ／エンハンサー－結合タンパク質（Ｃ／ＥＢＰ）ベータアイソフォームａ（例えば、ＮＰ＿００５１８５．２）、Ｏｃｔ－１（例えば、ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ／Ｓｗｉｓｓ－Ｐｒｏｔ：Ｐ１４８５９．２）、ＴＧＦβ（例えば、ＧｅｎＢａｎｋ：ＣＡＦ０２０９６．２）、血小板誘導成長因子受容体（例えば、ＧｅｎＢａｎｋ：ＡＡＡ６００４９．１）、表皮成長因子受容体（例えば、ＧｅｎＢａｎｋ：ＣＡＡ２５２４０．１）、血管内皮成長因子受容体（例えば、ＧｅｎＢａｎｋ：ＡＡＣ１６４４９．２）、インターロイキン８受容体アルファ（例えば、ＧｅｎＢａｎｋ：ＡＡＢ５９４３６．１）、カベオリン（例えば、ＧｅｎＢａｎｋ：ＣＡＡ７９４７６．１）、ダイナミン（例えば、ＧｅｎＢａｎｋ：ＡＡＡ８８０２５．１）、クラスリン重鎖１アイソフォーム１（例えば、ＮＰ＿００４８５０．１）、クラスリン重鎖２アイソフォーム１（例えば、ＮＰ＿００９０２９．３）、クラスリン軽鎖Ａアイソフォームａ（例えば、ＮＰ＿００１８２４．１）、クラスリン軽鎖Ｂアイソフォームａ（例えば、ＮＰ＿００１８２５．１）、ｒａｓ－関連タンパク質Ｒａｂ－４Ａアイソフォーム１（例えば、ＮＰ＿００４５６９．２）、ｒａｓ－関連タンパク質Ｒａｂ－１１Ａ（例えば、ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ／Ｓｗｉｓｓ－Ｐｒｏｔ：Ｐ６２４９１．３）、血小板誘導成長因子（例えば、ＧｅｎＢａｎｋ：ＡＡＡ６０５５２．１）、形質転換成長因子－ベータ３（例えば、ＧｅｎＢａｎｋ：ＡＡＡ６１１６１．１）、神経成長因子（例えば、ＧｅｎＢａｎｋ：ＣＡＡ３７７０３．１）、ＥＧＦ（例えば、ＧｅｎＢａｎｋ：ＣＡＡ３４９０２．２）、コカイン及びアンフェタミン調節転写（鎖Ａ）（例えば、ＰＤＢ：１ＨＹ９＿Ａ）、プロタチキニンン－１（例えば、ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ－Ｐ２０３６６）、オキシトシン－ニューロフィジン１（例えば、ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ－Ｐ０１１７８）、ソマトスタチン（例

えば、ＧｅｎＢａｎｋ：ＡＡＨ３２６２５．１）、遺伝子がコードした緑色カルシウム指示薬ＮＴｎＣ（鎖Ａ）［合成構築物］（例えば、ＰＤＢ：５ＭＷＣ＿Ａ）、カルシウム指示薬ＴＮ－ＸＸＬ［合成構築物］、（例えば、ＧｅｎＢａｎｋ：ＡＣＦ９３１３３．１）、ＢＲＥＴをベースとした自己ルミネセンスカルシウム指示薬［合成構築物］（例えば、ＧｅｎＢａｎｋＡＤＦ４２６６８．１）、カルシウム指示薬タンパク質ＯｅＮＬ（Ｃａ２＋）－１８ｕ［合成構築物］、（（例えば、ＧｅｎＢａｎｋＢＢＢ１８８１２．１）、ミオシン軽鎖キナーゼ、緑色蛍光タンパク質、カルモジュリンキメラ（鎖Ａ）［合成構築物］（（例えば、ＰＤＢ：３ＥＫＪ＿Ａ）、チャネルオプシン１（例えば、ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ－Ｆ８ＵＶＩ５）、チャネルオプシン１（例えば、ＧｅｎＢａｎｋ：ＡＥＲ５８２１７．１）、チャネルロドプシン－２（（例えば、ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ－Ｂ４Ｙ１０５）、チャネルロドプシン２［合成構築物］（（例えば、ＧｅｎＢａｎｋ：ＡＢＯ６４３８６．１）、ＣＲＩＳＰＲ－関連タンパク質（Ｃａｓ）（例えば、ＧｅｎＢａｎｋ：ＡＫＧ２７５９８．１）、Ｃａｓ９［合成構築物］（例えば、ＧｅｎＢａｎｋ：ＡＳＴ０９９７７．１）、ＣＲＩＳＰＲ－関連エンドヌクレアーゼＣｐｆ１（例えば、ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ／Ｓｗｉｓｓ－Ｐｒｏｔ：Ｕ２ＵＭＱ６．１）、リボヌクレアーゼ４またはリボヌクレアーゼＬ（例えば、ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ／Ｓｗｉｓｓ－Ｐｒｏｔ：Ｑ０５８２３．２）、デオキシリボヌクレアーゼＩＩベータ（例えば、ＧｅｎＢａｎｋ：ＡＡＦ７６８９３．１）、ナトリウムチャネルタンパク質１型サブユニットアルファ（例えば、ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ－Ｐ３５４９８）、電位依存性カリウムチャネルサブファミリーＫＱＴメンバー２（例えば、ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ－Ｏ４３５２６）、及び、電位依存性Ｌ型カルシウムチャネルサブユニットアルファ－１Ｃ（例えば、ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ－Ｑ１３９３６）がある。

【００５４】

さらなるエフェクター要素は、Ｃｒｅ、ｉＣｒｅ、ｄｇＣｒｅ、ＦｌｐＯ、及びｔＴＡ２を含む。ｉＣｒｅは、コドン改良したＣｒｅのことを指す。ｄｇＣｒｅは、Ｇ６７Ｓ変異を有するＥｓｃｈｅｒｉｃｈｉａ ｃｏｌｉ Ｋ－１２株染色体ジヒドロ葉酸還元酵素遺伝子（ＤＨＦＲまたはｆｏｌＡ）の最初の１５９個のアミノ酸のＮ末端融合を有する強化ＧＦＰ／Ｃｒｅリコンビナーゼ融合遺伝子のことを指しており、Ｒ１２Ｙ／Ｙ１００Ｉ不安定ドメイン変異も含むように修飾される。ＦｌｐＯは、マウス細胞におけるタンパク質発現及びＦＲＴ組換え効率を大幅に増加させる、ＦＬＰｅのコドン最適化形態のことを指す。Ｃｒｅ／ＬｏｘＰ系と同様に、ＦＬＰ／ＦＲＴ系は、遺伝子発現（及び、ＦＬＰ／ＦＲＴ系によって媒介される条件付きノックアウトマウスの生成）に広く使用されている。ｔＴＡ２は、テトラサイクリントランスアクティベータのことを指す。４ｘ２Ｃは、特定の細胞型でのウイルス媒介導入遺伝子発現のサイレンシングを可能にする合成マイクロＲＮＡ結合部位要素である。例えば、脳内の数多くのグルタミン酸作動性ニューロン集団における発現を減少または排除するために使用することができる。４ｘ２Ｃについては、Ｓａｙｅｇ ｅｔ ａｌ．，ＡＣＳ Ｓｙｎｔｈ．Ｂｉｏｌ．２０１５，４，７，７８８－７９５に記載されている。

【００５５】

例示的な発現可能な要素は、例えば、非機能的または欠陥タンパク質などのエフェクター要素を含まない発現産物である。特定の実施形態では、発現可能な要素は、それらの機能する対応物の効果を研究するための方法を提供することができる。特定の実施形態では、発現可能な要素は、それらを機能しないようにする遺伝子操作した変異に基づいて、機能しない、または欠陥がある。これらの態様において、発現不可能な要素は、それらの機能する対応物と可能な限り構造が類似している。

【００５６】

例示的な自己切断ペプチドとしては、１つのｍＲＮＡからの２つのタンパク質の産生につながる２Ａペプチドがある。２Ａ配列は短い（例えば、２０個のアミノ酸）ため、サイズ制限構築物においてより多くの使用を可能にする。具体的な例として、Ｐ２Ａ、Ｔ２Ａ、Ｅ２Ａ、及びＦ２Ａがある。特定の実施形態では、人工発現構築物は、内部リボソーム侵入部位（ＩＲＥＳ）配列を含む。ＩＲＥＳは、リボソームがｍＲＮＡ分子上の第２の内

部部位で翻訳を開始することを可能にし、１つのｍＲＮＡからの２つのタンパク質の産生につながる。

【００５７】

本明細書に記載した分子（例えば、ＲＮＡ、タンパク質）をコードするコード配列は、公的に入手可能なデータベース及び刊行物から得ることができる。コード配列は、様々な配列多型、変異、及び／または配列変異体をさらに含み得る、そのような改変は、コードした分子の機能に影響を与えない。用語「コードする（ｅｎｃｏｄｅ）」または「コードする（ｅｎｃｏｄｉｎｇ）」は、タンパク質などのその他の分子の合成のための鋳型として機能するベクター、プラスミド、遺伝子、ｃＤＮＡ、ｍＲＮＡなどの核酸の配列の特性のことを指す。

【００５８】

用語「遺伝子」は、コード配列だけでなく、プロモーター、エンハンサー、インシュレーター、及び／または末端領域などの調節領域も含み得る。この用語は、ｍＲＮＡ転写産物からスプライシングしたすべてのイントロン及びその他のＤＮＡ配列、ならびに代替スプライス部位から生じる変異体をさらに含み得る。配列はまた、参照配列の縮重コドン、または特定の生物または細胞型においてコドンの優先性を提供するために導入し得る配列を含み得る。

【００５９】

プロモーターは、一般的なプロモーター、組織特異的プロモーター、細胞特異的プロモーター、及び／または細胞質に特異的なプロモーターを含み得る。プロモーターとしては、強いプロモーター、弱いプロモーター、構成的発現プロモーター、及び／または誘導性プロモーターがある。誘導性プロモーターは、特定の条件、シグナルまたは細胞事象に応答して発現を誘導する。例えば、プロモーターは、プロモーターからの転写をもたらすために特定のリガンド、小分子、転写因子またはホルモンタンパク質を必要とする誘導性プロモーターとし得る。プロモーターの具体的な例としては、ｍｉｎＢｇｌｏｂｉｎ（またはｍｉｎＢＧｐｒｏｍ）、ＣＭＶ、ｍｉｎＣＭＶ、ｍｉｎＣＭＶ＊（ｍｉｎＣＭＶ＊は、Ｓａｃｌ制限部位を除去したｍｉｎＣＭＶである）、ｍｉｎＲｈｏ、ｍｉｎＲｈｏ＊（ｍｉｎＲｈｏ＊は、Ｓａｃｌ制限部位を除去したｍｉｎＲｈｏである）、ＳＶ４０即時初期プロモーター、Ｈｓｐ６８最小プロモーター（ｐｒｏＨＳＰ６８）、及びＲｏｕｓ肉腫ウイルス（ＲＳＶ）長期反復（ＬＴＲ）プロモーターがある。最小プロモーターは、単独で遺伝子発現を駆動する活性を有しないが、近位エンハンサー要素に連結されている場合、遺伝子発現を駆動するように活性化することができる。

【００６０】

特定の実施形態では、発現構築物は、ベクター内に提供する。ベクターという用語は、発現構築物などの別の核酸分子を移入または輸送することができる核酸分子のことを指す。移入した核酸は、概して、例えば、ベクター核酸分子に連結、例えば、挿入する。ベクターは、細胞内で自律複製を指示する配列を含み得る、または宿主細胞ＤＮＡへの組み込みを可能にする配列を含み得る。有用なベクターとして、例えば、プラスミド（例えば、ＤＮＡプラスミド、またはＲＮＡプラスミド）、トランスポゾン、コスミド、細菌人工染色体、及びウイルスベクターがある。

【００６１】

ウイルスベクターは、細胞内への非天然核酸分子の移入及び発現を促すウイルス由来の核酸要素を含む核酸分子を指すために広く使用されている。アデノ随伴ウイルスベクターという用語は、主に、ＡＡＶに由来する構造的及び機能的な遺伝因子、またはその一部を含むウイルスベクターまたはプラスミドのことを指す。用語「レトロウイルスベクター」は、主に、レトロウイルスなどに由来する構造的及び機能的遺伝因子、またはその一部を含有するウイルスベクターまたはプラスミドのことを指す。用語「レンチウイルスベクター」は、主に、レンチウイルスなどに由来する構造的及び機能的遺伝因子、またはその一部を含有するウイルスベクターまたはプラスミドのことを指す。用語「ハイブリッドベクター」は、２つ以上のウイルス型由来の構造的及び／または機能的遺伝因子を含むベクタ

ーのことを指す。
【００６２】
アデノウイルスベクターとは、（ａ）人工発現構築物のパッケージングを支持する、そして（ｂ）センスまたはアンチセンス方向で、その中で、クローニングしたコード配列を発現する上で十分なアデノウイルス配列を含有する構築物のことを指す。組換えアデノウイルスベクターは、アデノウイルスの遺伝子操作した形態を含む。３６ｋｂの直鎖二本鎖ＤＮＡウイルスであるアデノウイルスの遺伝的組織に関する知識は、アデノウイルスＤＮＡの大きな要素を、最大で７ｋｂの外来配列で置換することを可能にする。レトロウイルスとは対照的に、アデノウイルスＤＮＡは潜在的な遺伝毒性が無くともエピソーム様式で複製することができるので、宿主細胞のアデノウイルス感染は、染色体組み込みを招かない。また、アデノウイルスは、構造的に安定しており、広範に増幅を行った後のゲノム再配列は検出されていない。
【００６３】
アデノウイルスは、その中規模ゲノム、操作の容易さ、高い力価、広い標的細胞範囲、及び高い感染性が故に、遺伝子導入ベクターとしての使用に特に好適である。ウイルスゲノムの両端には、ウイルスＤＮＡ複製及びパッケージングに必要なシス要素である１００～２００塩基対逆方向反復（ＩＴＲ）を含有する。ゲノムの初期（Ｅ）領域及び後期（Ｌ）領域は、ウイルスＤＮＡ複製の開始によって分割される異なる転写単位を含有する。Ｅ１領域（Ｅ１Ａ及びＥ１Ｂ）は、ウイルスゲノム、及びいくつかの細胞遺伝子の転写の調節に関与するタンパク質をコードする。Ｅ２領域（Ｅ２Ａ及びＥ２Ｂ）の発現は、ウイルスＤＮＡ複製のためのタンパク質の合成を招く。これらのタンパク質は、ＤＮＡ複製、後期遺伝子発現、及び宿主細胞遮断に関与する。ウイルス性キャプシドタンパク質の大部分を含む後期遺伝子の産物は、主要後期プロモーター（ＭＬＰ）に由来する単一の一次転写産物の有意な処理を行った後にだけ発現される。ＭＬＰは、感染の後期に特に効率的であり、このプロモーターに由来するすべてのｍＲＮＡは、５’－三区分リーダー（ＴＰＬ）配列を有しており、このものは、翻訳に好ましいｍＲＮＡとなる。
【００６４】
アデノウイルスベクターが複製欠陥である、または少なくとも条件付き欠陥であるという要件以外に、アデノウイルスベクターの性質は、本明細書で開示する特定の実施形態の成功実践にとって重要であるとは考えられていない。アデノウイルスは、４２個の異なる既知の血清型またはサブグループＡ～Ｆのいずれかであり得る。特定の実施形態では、サブグループＣのアデノウイルス５型は、特定の実施形態で使用する条件付き複製欠損性アデノウイルスベクターを得る上で好ましい出発物質である、これはすなわち、アデノウイルス５型は、多くの生化学的及び遺伝子情報が公知であるヒトアデノウイルスであり、また、アデノウイルスをベクターとして用いるほとんどの構築物に歴史的に使用されていることによる。
【００６５】
明示したように、典型的なベクターは複製欠損であり、アデノウイルスＥ１領域を有さない。したがって、目的の遺伝子をコードするポリヌクレオチドを、Ｅ１コード配列が除去した位置に導入することが最も便利であろう。しかしながら、アデノウイルス配列内の構築物の挿入位置は重要ではない。目的の遺伝子をコードするポリヌクレオチドは、Ｅ３置換ベクターまたはヘルパー細胞株、もしくは、ヘルパーウイルスがＥ４欠損を補完するＥ４領域において欠失したＥ３領域の代わりに挿入されてもよい。
【００６６】
アデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）は、アデノウイルス株の汚染として発見されたパルボウイルスである。これは、あらゆる疾患に関連していないユビキタスウイルスである（抗体は、米国のヒト集団の８５％に存在する）。また、その複製は、アデノウイルスなどのヘルパーウイルスの存在に依存するため、依存性ウイルスとして分類されている。様々な血清型が単離されており、そのうちＡＡＶ－２が最も特徴決定が進んでいる。ＡＡＶは、キャプシドタンパク質ＶＰ１、ＶＰ２、及びＶＰ３に包み込まれて、直径２０～２４ｎｍの

正二十面体ビリオンを形成する一本鎖線形ＤＮＡを有する。

【００６７】

ＡＡＶ　ＤＮＡは４．７キロ塩基長である。それには、２つのオープンリーディングフレームが含まれており、２つのＩＴＲが隣接している。ＡＡＶゲノムには、ｒｅｐ及びｃａｐという２つの主要な遺伝子がある。ｒｅｐ遺伝子は、ウイルス複製に関与するタンパク質をコードするが、ｃａｐはキャプシドタンパク質ＶＰ１－３をコードする。それぞれのＩＴＲは、Ｔ字型のヘアピン構造を形成する。これらの末端反復は、染色体組み込みのためのＡＡＶの唯一の必須シス成分である。したがって、ＡＡＶは、送達のためにすべてのウイルスコード配列を除去し、そして、遺伝子のカセットに置換したベクターとして使用することができる。３つのＡＡＶウイルスプロモーターが同定されており、それらのマップ位置に従ってｐ５、ｐ１９、及びｐ４０と名付けられている。ｐ５及びｐ１９からの転写はｒｅｐタンパク質の産生をもたらし、ｐ４０からの転写はキャプシドタンパク質を産生する。

【００６８】

ＡＡＶは、その優れた安全性プロファイル、ならびに、それらのキャプシド及びゲノムが、標的細胞集団における発現を可能にするように調整され得るため、本開示内での使用のために顕著である。ｓｃＡＡＶは、自己相補型ＡＡＶのことを指す。ｐＡＡＶは、プラスミドアデノ随伴ウイルスのことを指す。ｒＡＡＶは組換えアデノ随伴ウイルスのことを指す。

【００６９】

その他のウイルスベクターを採用し得る。例えば、ワクシニアウイルス、ポリオウイルス、及びヘルペスウイルスなどのウイルスに由来するベクターを採用し得る。それらは、様々な哺乳動物細胞に幾つかの魅力的な特徴を提供する。

【００７０】

レトロウイルスは、遺伝子送達のための一般的なツールである。「レトロウイルス」は、そのゲノムＲＮＡを線形二本鎖ＤＮＡコピーに逆転写し、その後、そのゲノムＤＮＡを宿主ゲノムに共有結合的に組み込むＲＮＡウイルスのことを指す。ウイルスが宿主ゲノムに組み込まれると、それは「プロウイルス」と称される。プロウイルスは、ＲＮＡポリメラーゼＩＩの鋳型として機能し、新しいウイルス粒子を産生するために必要な構造タンパク質、及び酵素をコードするＲＮＡ分子の発現を誘導する。

【００７１】

特定の実施形態での使用に適した例示的なレトロウイルスとして：モロニーマウス白血病ウイルス（Ｍ－ＭｕＬＶ）、モロニーマウス肉腫ウイルス（ＭｏＭＳＶ）、ハーベイマウス肉腫ウイルス（ＨａＭｕＳＶ）、マウス乳癌ウイルス（ＭｕＭＴＶ）、テナガザル白血病ウイルス（ＧａＬＶ）、ネコ白血病ウイルス（ＦＬＶ）、スプーマウイルス、フレンドマウス白血病ウイルス、マウス幹細胞ウイルス（ＭＳＣＶ）、及びラウス肉腫ウイルス（ＲＳＶ）、及びレンチウイルスがある。

【００７２】

「レンチウイルス」は、複合レトロウイルスの群（または属）のことを指す。例示的レンチウイルスとして：ＨＩＶ（ヒト免疫不全ウイルス、ＨＩＶ１型及びＨＩＶ２型を含む）；ビスナメディウイルス（ＶＭＶ）；カプリン性関節炎－脳炎ウイルス（ＣＡＥＶ）；ウマ感染性貧血ウイルス（ＥＩＡＶ）；ネコ免疫不全ウイルス（ＦＩＶ）；ウシ免疫不全ウイルス（ＢＩＶ）；及び、サル免疫不全ウイルス（ＳＩＶ）がある。特定の実施形態では、ＨＩＶをベースとしたベクター骨格（すなわち、ＨＩＶシス作用配列要素）を使用することができる。

【００７３】

一部のベクターを使用するための安全性の向上は、ウイルス粒子の産生中にウイルスゲノムの転写を駆動するために、５’ＬＴＲのＵ３領域を異種プロモーターで置換して実現し得る。この目的のために使用することができる異種プロモーターの例としては、例えば、ウイルスサルウイルス４０（ＳＶ４０）（例えば、早期または後期）、サイトメガロウ

イルス（ＣＭＶ）（例えば、即時早期）、モロニーマウス白血病ウイルス（ＭｏＭＬＶ）、ラウス肉腫ウイルス（ＲＳＶ）、及び単純ヘルペスウイルス（ＨＳＶ）（チミジンキナーゼ）プロモーターがある。典型的なプロモーターは、Ｔａｔ非依存的な様式で高レベルの転写を駆動することができる。この置換は、ウイルス産生系に完全なＵ３配列が存在しないため、複製能のあるウイルスを生成するための組み換えの可能性を小さくする。特定の実施形態では、異種プロモーターは、ウイルスゲノムが転写される方法を制御する上でさらなる利点を有する。例えば、異種プロモーターは、誘導因子が存在する場合にのみ、ウイルスゲノムのすべてまたは一部の転写が生じるように、誘導性とし得る。誘導因子として、１つ以上の化学化合物、または宿主細胞を培養する生理学的条件、例えば、温度もしくはｐＨなどがある。

【００７４】

特定の実施形態では、ウイルスベクターは、ＴＡＲ要素を含む。用語「ＴＡＲ」は、レンチウイルスＬＴＲのＲ領域に位置する「トランス活性化応答」遺伝子要素のことを指す。この要素は、レンチウイルストランスアクティベータ（ｔａｔ）遺伝子要素と相互作用して、ウイルス複製を増強する。しかしながら、この要素は、５’ＬＴＲのＵ３領域が異種プロモーターで置換する実施形態では必要ではない。

【００７５】

「Ｒ領域」は、キャッピング基の開始時（すなわち、転写の開始時）に開始し、ポリ（Ａ）区域の開始直前に終了するレトロウイルスＬＴＲ内の領域のことを指す。また、Ｒ領域は、Ｕ３及びＵ５領域に隣接するものとして定義される。Ｒ領域は、逆転写の間に、ゲノムの一方の末端から他方の末端への新生ＤＮＡの移行を可能にする役割を果たす。

【００７６】

特定の実施形態では、ウイルスベクターでの異種配列の発現は、転写後調節エレメント、効率的なポリアデニル化部位、及び、任意に、転写終結シグナルをベクターに組み込むことで高まる。様々な転写後調節エレメントは、異種核酸の発現を高めることができる。例として、ウッドチャック型肝炎ウイルス転写後調節要素（ＷＰＲＥ、Ｚｕｆｆｅｒｅｙ　ｅｔ　ａｌ．，１９９９，Ｊ．Ｖｉｒｏｌ．，７３：２８８６）；Ｂ型肝炎ウイルス（ＨＰＲＥ）に存在する転写後調節エレメント（Ｓｍｉｔｈ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎｕｃｌｅｉｃ　Ａｃｉｄｓ　Ｒｅｓ．２６（２１）：４８１８－４８２７，１９９８）；及び、同様のもの（Ｌｉｕ　ｅｔ　ａｌ．，１９９５，Ｇｅｎｅｓ　Ｄｅｖ．，９：１７６６）がある。特定の実施形態では、ベクターは、ＷＰＲＥまたはＨＰＲＥなどの転写後調節エレメントを含む。特定の実施形態では、ベクターは、ＷＰＲＥまたはＨＰＲＥなどの転写後調節エレメントを欠く、または含まない。

【００７７】

異種核酸転写産物の効率的な終結及びポリアデニル化を指示するエレメントは、異種遺伝子発現を高めることができる。転写終結シグナルは、一般的には、ポリアデニル化シグナルの下流に認められる。特定の実施形態では、ベクターは、発現する分子（例えば、タンパク質）をコードするポリヌクレオチドのポリアデニル化配列３’を含む。用語「ポリ（Ａ）部位」または「ポリ（Ａ）配列」は、ＲＮＡポリメラーゼＩＩによる新生ＲＮＡ転写物の終結及びポリアデニル化の両方を指示するＤＮＡ配列のことを指す。ポリアデニル化配列は、コード配列の３’末端にポリ（Ａ）尾部を加えることによってｍＲＮＡの安定性を促すことができ、したがって、翻訳効率の向上に寄与する。特定の実施形態は、ＢＧＨｐＡまたはＳＶ４０ｐＡを利用し得る。特定の実施形態では、発現構築物の好ましい実施形態は、ターミネーターエレメントを含む。これらの要素は、転写レベルを引き上げ、構築物からその他のプラスミド配列への読み取りを最小限に抑える上で役立ち得る。

【００７８】

特定の実施形態では、ウイルスベクターは、１つ以上のインスレーターエレメントをさらに含む。インスレーターエレメントは、ゲノムＤＮＡに存在するシス作用エレメントによって媒介され得る、移入配列の制御解除発現をもたらし得る、エフェクター要素または発現可能な要素などのウイルスベクター発現配列を、統合部位効果（すなわち、位置効果

、例えば、Ｂｕｒｇｅｓｓ－Ｂｅｕｓｓｅ ｅｔ ａｌ．，ＰＮＡＳ．，ＵＳＡ，９９：１６４３３，２００２、及びＺｈａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｈｕｍ．Ｇｅｎｅｔ．，１０９：４７１，２００１を参照されたい）から保護することに寄与し得る。特定の実施形態では、ウイルス移入ベクターは、３’ＬＴＲに１つ以上のインスレーターエレメントを含み、そして、プロウイルスが宿主ゲノムに組み込まれると、プロウイルスは、３’ＬＴＲを複製することで、５’ＬＴＲ及び３’ＬＴＲの両方に１つ以上のインスレーターを含む。特定の実施形態で使用する上で好適なインスレーターとして、ニワトリβ－グロビンインスレーター（Ｃｈｕｎｇ ｅｔ ａｌ．Ｃｅｌｌ ７４：５０５，１９９３、Ｃｈｕｎｇ ｅｔ ａｌ．，ＰＮＡＳ ＵＳＡ９４：５７５，１９９７、及びＢｅｌｌ ｅｔ ａｌ．Ｃｅｌｌ ９８：３８７，１９９９）、ＳＰ１０インスレーター（Ａｂｈｙａｎｋａｒ ｅｔ ａｌ．，ＪＢＣ ２８２：３６１４３，２００７）、またはエンハンサーブロッキングインスレーターとして機能するその他の小さなＣＴＣＦ認識配列（Ｌｉｕ ｅｔ ａｌ．Ｎａｔｕｒｅ，Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，３３：１９８，２０１５）がある。

【００７９】

前述の説明を超えて、広範囲の好適な発現ベクタータイプが、当業者に公知である。これらは、一般的な組換え手順のためにデザインした市販の発現ベクター、例えば、細胞におけるレポーター遺伝子の発現に必要な１つ以上のレポーター遺伝子、及び調節エレメントを含むプラスミドを含み得る。多数のベクターが、例えば、Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ、Ｓｔｒａｔａｇｅｎｅ、Ｃｌｏｎｔｅｃｈなどから市販されており、多くの関連するガイドに記載されている。特定の実施形態では、好適な発現ベクターとして、ｐＵＣまたはＢｌｕｅｓｃｒｉｐｔプラスミドシリーズなどの哺乳類細胞でのコード遺伝子の発現を支持することができる任意のプラスミド、コスミド、またはファージ構築物がある。

【００８０】

本明細書に開示するベクターの特定の実施形態は、以下のものを含む。

【表１－１】

発現構築物名称	特徴
CN2720	pAAV: eHGT_387m-3xhI56i(core)-minBGprom-SYFP2-WPRE3-BGHpA
CN2721	pAAV: 3xhI56i(core)-eHGT_387m-minBGprom-SYFP2-WPRE3-BGHpA
CN2722	pAAV: 3xhI56i(core)-minBGprom-SYFP2-WPRE3-eHGT_387m-BGHpA
CN2732	pAAV: eHGT_387m-minBGprom-SYFP2-WPRE3-3xhI56i(core)-BGHpA-
CN2972	pCDNA3.1-CMV_hSLC6A1_myc_native_CN2522GeneOpt1Splice_IRES2_SYFP2_BGHpA
CN2973	pCDNA3.1-CMV_hSLC6A1_myc_IDTcodonOptSplice1_Intron_IRES2_SYFP2_BGHpA
CN2974	pCDNA3.1-CMV_hSLC6A1_myc_IDTcodonOptSplice1_CN2522.str_IRES2_SYFP2_BGHpA
CN2975	pCDNA3.1-CMV_hSLC6A1_myc_native_Intron_IRES2_SYFP2_BGHpA
CN2976	pCDNA3.1-CMV_hSLC6A1_myc_native_CN2522GeneOpt1SpliceIntron_IRES2_SYFP2_BGHpA
CN3213	pAAV:3xhI56i(core)_eHGT_387m-minBGprom-intronSLC6A1-myc-flag-WPRE3-BGHpA
CN3322	rAAV: eHGT_390m(core2)-hI56i(core)-eHGT_390m(core2)-hI56i(core)-eHGT_390m(core2)-hI56i(core)-minBGprom-SYFP2-4X2C-WPRE3-BGHpA
CN3323	rAAV: eHGT_390m(core2)-hI56i(core)-eHGT_390m(core2)-hI56i(core)-eHGT_390m(core2)-hI56i(core)-minBGprom-SYFP2-WPRE3-BGHpA
CN3887	rAAV:eHGT_387m(core2)-hI56i(core)-eHGT_387m(core2)-hI56i(core)-eHGT_387m(core2)-hI56i(core)-minBGprom-SYFP2-WPRE3-BGHpA
CN3888	pAAV: eHGT_3xhI56i(core)_eHGT_390m-minBGprom-SYFP2-WPRE3-BGHpA
ID10.01	pAAV: 3xhI56i(core)-eHGT_375h-minBGprom-SLC6A1-WPRE3-BGHpA
ID10.02	pAAV: 3xhI56i(core)-eHGT_376h-minBGprom-SLC6A1-WPRE3-BGHpA
ID10.03	pAAV: 3xhI56i(core)-eHGT_390h-minBGprom-SLC6A1-WPRE3-BGHpA
ID10.04	pAAV: 3xhI56i(core)-eHGT_373m-minBGprom-SLC6A1-WPRE3-BGHpA
ID10.05	pAAV: 3xhI56i(core)-eHGT_375m-minBGprom-SLC6A1-WPRE3-BGHpA
ID10.06	pAAV: 3xhI56i(core)-eHGT_386m-minBGprom-SLC6A1-WPRE3-BGHpA
ID10.07	pAAV: 3xhI56i(core)-eHGT_387m-minBGprom-SLC6A1-WPRE3-BGHpA
ID10.08	pAAV: 3xhI56i(core)-eHGT_390m-minBGprom-SLC6A1-WPRE3-BGHpA
ID10.09	pAAV: hI56i-eHGT_375h-minBGprom-SLC6A1-WPRE3-BGHpA
ID10.10	pAAV: hI56i-eHGT_376h-minBGprom-SLC6A1-WPRE3-BGHpA
ID10.11	pAAV: hI56i-eHGT_390h-minBGprom-SLC6A1-WPRE3-BGHpA
ID10.12	pAAV: hI56i-eHGT_373m-minBGprom-SLC6A1-WPRE3-BGHpA
ID10.13	pAAV: hI56i-eHGT_375m-minBGprom-SLC6A1-WPRE3-BGHpA

【表１－２】

ID10.14	pAAV: hI56i-eHGT_386m-minBGprom-SLC6A1-WPRE3-BGHpA
ID10.15	pAAV: hI56i-eHGT_387m-minBGprom-SLC6A1-WPRE3-BGHpA
ID10.16	pAAV: hI56i-eHGT_390m-minBGprom-SLC6A1-WPRE3-BGHpA
ID10.17	pAAV: 3xhI56i(core)-eHGT_375h-minBGprom-SLC6A1-Myc-FLAG-WPRE3-BGHpA
ID10.18	pAAV: 3xhI56i(core)-eHGT_376h-minBGprom-SLC6A1-Myc-FLAG-WPRE3-BGHpA
ID10.19	pAAV: 3xhI56i(core)-eHGT_390h-minBGprom-SLC6A1-Myc-FLAG-WPRE3-BGHpA
ID10.20	pAAV: 3xhI56i(core)-eHGT_373m-minBGprom-SLC6A1-Myc-FLAG-WPRE3-BGHpA
ID10.21	pAAV: 3xhI56i(core)-eHGT_375m-minBGprom-SLC6A1-Myc-FLAG-WPRE3-BGHpA
ID10.22	pAAV: 3xhI56i(core)-eHGT_386m-minBGprom-SLC6A1-Myc-FLAG-WPRE3-BGHpA
ID10.23	pAAV: 3xhI56i(core)-eHGT_387m-minBGprom-SLC6A1-Myc-FLAG-WPRE3-BGHpA
ID10.24	pAAV: 3xhI56i(core)-eHGT_390m-minBGprom-SLC6A1-Myc-FLAG-WPRE3-BGHpA
ID10.25	pAAV: hI56i-eHGT_375h-minBGprom-SLC6A1-Myc-FLAG-WPRE3-BGHpA
ID10.26	pAAV: hI56i-eHGT_376h-minBGprom-SLC6A1-Myc-FLAG-WPRE3-BGHpA
ID10.27	pAAV: hI56i-eHGT_390h-minBGprom-SLC6A1-Myc-FLAG-WPRE3-BGHpA
ID10.28	pAAV: hI56i-eHGT_373m-minBGprom-SLC6A1-Myc-FLAG-WPRE3-BGHpA
ID10.29	pAAV: hI56i-eHGT_375m-minBGprom-SLC6A1-Myc-FLAG-WPRE3-BGHpA
ID10.30	pAAV: hI56i-eHGT_386m-minBGprom-SLC6A1-Myc-FLAG-WPRE3-BGHpA
ID10.31	pAAV: hI56i-eHGT_387m-minBGprom-SLC6A1-Myc-FLAG-WPRE3-BGHpA
ID10.32	pAAV: hI56i-eHGT_390m-minBGprom-SLC6A1-Myc-FLAG-WPRE3-BGHpA
ID11.01	pAAV: eHGT_375h-3xhI56i(core)-minBGprom-SLC6A1-WPRE3-BGHpA
ID11.02	pAAV: eHGT_376h-3xhI56i(core)-minBGprom-SLC6A1-WPRE3-BGHpA
ID11.03	pAAV: eHGT_390h-3xhI56i(core)-minBGprom-SLC6A1-WPRE3-BGHpA
ID11.04	pAAV: eHGT_373m-3xhI56i(core)-minBGprom-SLC6A1-WPRE3-BGHpA
ID11.05	pAAV: eHGT_375m-3xhI56i(core)-minBGprom-SLC6A1-WPRE3-BGHpA
ID11.06	pAAV: eHGT_386m-3xhI56i(core)-minBGprom-SLC6A1-WPRE3-BGHpA
ID11.07	pAAV: eHGT_387m-3xhI56i(core)-minBGprom-SLC6A1-WPRE3-BGHpA
ID11.08	pAAV: eHGT_390m-3xhI56i(core)-minBGprom-SLC6A1-WPRE3-BGHpA
ID11.09	pAAV: eHGT_375h-hI56i-minBGprom-SLC6A1-WPRE3-BGHpA
ID11.10	pAAV: eHGT_376h-hI56i-minBGprom-SLC6A1-WPRE3-BGHpA

【表１－３】

ID11.11	pAAV: eHGT_390h-hI56i-minBGprom-SLC6A1-WPRE3-BGHpA
ID11.12	pAAV: eHGT_373m-hI56i-minBGprom-SLC6A1-WPRE3-BGHpA
ID11.13	pAAV: eHGT_375m-hI56i-minBGprom-SLC6A1-WPRE3-BGHpA
ID11.14	pAAV: eHGT_386m-hI56i-minBGprom-SLC6A1-WPRE3-BGHpA
ID11.15	pAAV: eHGT_387m-hI56i-minBGprom-SLC6A1-WPRE3-BGHpA
ID11.16	pAAV: eHGT_390m-hI56i-minBGprom-SLC6A1-WPRE3-BGHpA
ID12.01	pAAV: 3xhI56i(core)-minBGprom-SLC6A1-WPRE3-eHGT_375h-BGHpA
ID12.02	pAAV: 3xhI56i(core)-minBGprom-SLC6A1-WPRE3-eHGT_376h-BGHpA
ID12.03	pAAV: 3xhI56i(core)-minBGprom-SLC6A1-WPRE3-eHGT_390h-BGHpA
ID12.04	pAAV: 3xhI56i(core)-minBGprom-SLC6A1-WPRE3-eHGT_373m-BGHpA
ID12.05	pAAV: 3xhI56i(core)-minBGprom-SLC6A1-WPRE3-eHGT_375m-BGHpA
ID12.06	pAAV: 3xhI56i(core)-minBGprom-SLC6A1-WPRE3-eHGT_386m-BGHpA
ID12.07	pAAV: 3xhI56i(core)-minBGprom-SLC6A1-WPRE3-eHGT_387m-BGHpA
ID12.08	pAAV: 3xhI56i(core)-minBGprom-SLC6A1-WPRE3-eHGT_390m-BGHpA
ID12.09	pAAV: hI56i-minBGprom-SLC6A1-WPRE3-eHGT_375h-BGHpA
ID12.10	pAAV: hI56i-minBGprom-SLC6A1-WPRE3-eHGT_376h-BGHpA
ID12.11	pAAV: hI56i-minBGprom-SLC6A1-WPRE3-eHGT_390h-BGHpA
ID12.12	pAAV: hI56i-minBGprom-SLC6A1-WPRE3-eHGT_373m-BGHpA
ID12.13	pAAV: hI56i-minBGprom-SLC6A1-WPRE3-eHGT_375m-BGHpA
ID12.14	pAAV: hI56i-minBGprom-SLC6A1-WPRE3-eHGT_386m-BGHpA
ID12.15	pAAV: hI56i-minBGprom-SLC6A1-WPRE3-eHGT_387m-BGHpA
ID12.16	pAAV: hI56i-minBGprom-SLC6A1-WPRE3-eHGT_390m-BGHpA
ID13.01	rAAV: eHGT_375h-minBGprom-SLC6A1-WPRE3-3xhI56i(core)-BGHpA
ID13.02	rAAV: eHGT_376h-minBGprom-SLC6A1-WPRE3-3xhI56i(core)-BGHpA
ID13.03	rAAV: eHGT_390h-minBGprom-SLC6A1-WPRE3-3xhI56i(core)-BGHpA
ID13.04	rAAV: eHGT_373m-minBGprom-SLC6A1-WPRE3-3xhI56i(core)-BGHpA
ID13.05	rAAV: eHGT_375m-minBGprom-SLC6A1-WPRE3-3xhI56i(core)-BGHpA
ID13.06	rAAV: eHGT_386m-minBGprom-SLC6A1-WPRE3-3xhI56i(core)-BGHpA
ID13.07	rAAV: eHGT_387m-minBGprom-SLC6A1-WPRE3-3xhI56i(core)-BGHpA
ID13.08	rAAV: eHGT_390m-minBGprom-SLC6A1-WPRE3-3xhI56i(core)-BGHpA
ID13.09	rAAV: eHGT_375h-minBGprom-SLC6A1-WPRE3-hI56i-BGHpA
ID13.10	rAAV: eHGT_376h-minBGprom-SLC6A1-WPRE3-hI56i-BGHpA
ID13.11	rAAV: eHGT_390h-minBGprom-SLC6A1-WPRE3-hI56i-BGHpA
ID13.12	rAAV: eHGT_373m-minBGprom-SLC6A1-WPRE3-hI56i-BGHpA
ID13.13	rAAV: eHGT_375m-minBGprom-SLC6A1-WPRE3-hI56i-BGHpA
ID13.14	rAAV: eHGT_386m-minBGprom-SLC6A1-WPRE3-hI56i-BGHpA
ID13.15	rAAV: eHGT_387m-minBGprom-SLC6A1-WPRE3-hI56i-BGHpA

【表１－４】

ID13.16	rAAV: eHGT_390m-minBGprom-SLC6A1-WPRE3-hI56i-BGHpA
ID14.01	pAAV: hI56i(core)-eHGT_375h(core)-hI56i(core)-eHGT_375h(core)-hI56i(core)-eHGT_375h(core)-minBGprom-SLC6A1-WPRE3-BGHpA
ID14.02	pAAV: hI56i(core)-eHGT_376h(core)-hI56i(core)-eHGT_376h(core)-hI56i(core)-eHGT_376h(core)-minBGprom-SLC6A1-WPRE3-BGHpA
ID14.03	pAAV: hI56i(core)-eHGT_390h(core)-hI56i(core)-eHGT_390h(core)-hI56i(core)-eHGT_390h(core)-minBGprom-SLC6A1-WPRE3-BGHpA
ID14.04	pAAV: hI56i(core)-eHGT_373m(core)-hI56i(core)-eHGT_373m(core)-hI56i(core)-eHGT_373m(core)-minBGprom-SLC6A1-WPRE3-BGHpA
ID14.05	pAAV: hI56i(core)-eHGT_375m(core)-hI56i(core)-eHGT_375m(core)-hI56i(core)-eHGT_375m(core)-minBGprom-SLC6A1-WPRE3-BGHpA
ID14.06	pAAV: hI56i(core)-eHGT_386m(core)-hI56i(core)-eHGT_386m(core)-hI56i(core)-eHGT_386m(core)-minBGprom-SLC6A1-WPRE3-BGHpA
ID14.07	pAAV: hI56i(core)-eHGT_387m(core2)-hI56i(core)-eHGT_387m(core2)-hI56i(core)-eHGT_387m(core2)-minBGprom-SLC6A1-WPRE3-BGHpA
ID14.08	pAAV: hI56i(core)-eHGT_390m(core2)-hI56i(core)-eHGT_390m(core2)-hI56i(core)-eHGT_390m(core2)-minBGprom-SLC6A1-WPRE3-BGHpA
ID14.09	pAAV: hI56i(core)-eHGT_375h(core)-hI56i(core)-eHGT_375h(core)-hI56i(core)-eHGT_375h(core)-minBGprom-SLC6A1-4X2C-WPRE3-BGHpA
ID14.10	pAAV: hI56i(core)-eHGT_376h(core)-hI56i(core)-eHGT_376h(core)-hI56i(core)-eHGT_376h(core)-minBGprom-SLC6A1-4X2C-WPRE3-BGHpA
ID14.11	pAAV: hI56i(core)-eHGT_390h(core)-hI56i(core)-eHGT_390h(core)-hI56i(core)-eHGT_390h(core)-minBGprom-SLC6A1-4X2C-WPRE3-BGHpA
ID14.12	pAAV: hI56i(core)-eHGT_373m(core)-hI56i(core)-eHGT_373m(core)-hI56i(core)-eHGT_373m(core)-minBGprom-SLC6A1-4X2C-WPRE3-BGHpA
ID14.13	pAAV: hI56i(core)-eHGT_375m(core)-hI56i(core)-eHGT_375m(core)-hI56i(core)-eHGT_375m(core)-minBGprom-SLC6A1-4X2C-WPRE3-BGHpA
ID14.14	pAAV: hI56i(core)-eHGT_386m(core)-hI56i(core)-eHGT_386m(core)-hI56i(core)-eHGT_386m(core)-minBGprom-SLC6A1-4X2C-WPRE3-BGHpA
ID14.15	pAAV: hI56i(core)-eHGT_387m(core2)-hI56i(core)-eHGT_387m(core2)-hI56i(core)-eHGT_387m(core2)-minBGprom-SLC6A1-4X2C-WPRE3-BGHpA
ID14.16	pAAV: hI56i(core)-eHGT_390m(core2)-hI56i(core)-eHGT_390m(core2)-hI56i(core)-eHGT_390m(core2)-minBGprom-SLC6A1-4X2C-WPRE3-BGHpA
ID15.01	pAAV: eHGT_375h(core)-hI56i(core)-eHGT_375h(core)-hI56i(core)-eHGT_375h(core)-hI56i(core)-minBGprom-SLC6A1-WPRE3-BGHpA
ID15.02	pAAV: eHGT_376h(core)-hI56i(core)-eHGT_376h(core)-hI56i(core)-eHGT_376h(core)-hI56i(core)-minBGprom-SLC6A1-WPRE3-BGHpA

【表１－５】

ID15.03	pAAV: eHGT_390h(core)-hI56i(core)-eHGT_390h(core)-hI56i(core)-eHGT_390h(core)-hI56i(core)-minBGprom-SLC6A1-WPRE3-BGHpA
ID15.04	pAAV: eHGT_373m(core)-hI56i(core)-eHGT_373m(core)-hI56i(core)-eHGT_373m(core)-hI56i(core)-minBGprom-SLC6A1-WPRE3-BGHpA
ID15.05	pAAV: eHGT_375m(core)-hI56i(core)-eHGT_375m(core)-hI56i(core)-eHGT_375m(core)-hI56i(core)-minBGprom-SLC6A1-WPRE3-BGHpA
ID15.06	pAAV: eHGT_386m(core)-hI56i(core)-eHGT_386m(core)-hI56i(core)-eHGT_386m(core)-hI56i(core)-minBGprom-SLC6A1-WPRE3-BGHpA
ID15.07	pAAV: eHGT_387m(core2)-hI56i(core)-eHGT_387m(core2)-hI56i(core)-eHGT_387m(core2)-hI56i(core)-minBGprom-SLC6A1-WPRE3-BGHpA
ID15.08	pAAV: eHGT_390m(core2)-hI56i(core)-eHGT_390m(core2)-hI56i(core)-eHGT_390m(core2)-hI56i(core)-minBGprom-SLC6A1-WPRE3-BGHpA
ID15.09	pAAV: eHGT_375h(core)-hI56i(core)-eHGT_375h(core)-hI56i(core)-eHGT_375h(core)-hI56i(core)-minBGprom-SLC6A1-4X2C-WPRE3-BGHpA
ID15.10	pAAV: eHGT_376h(core)-hI56i(core)-eHGT_376h(core)-hI56i(core)-eHGT_376h(core)-hI56i(core)-minBGprom-SLC6A1-4X2C-WPRE3-BGHpA
ID15.11	pAAV: eHGT_390h(core)-hI56i(core)-eHGT_390h(core)-hI56i(core)-eHGT_390h(core)-hI56i(core)-minBGprom-SLC6A1-4X2C-WPRE3-BGHpA
ID15.12	pAAV: eHGT_373m(core)-hI56i(core)-eHGT_373m(core)-hI56i(core)-eHGT_373m(core)-hI56i(core)-minBGprom-SLC6A1-4X2C-WPRE3-BGHpA
ID15.13	pAAV: eHGT_375m(core)-hI56i(core)-eHGT_375m(core)-hI56i(core)-eHGT_375m(core)-hI56i(core)-minBGprom-SLC6A1-4X2C-WPRE3-BGHpA
ID15.14	pAAV: eHGT_386m(core)-hI56i(core)-eHGT_386m(core)-hI56i(core)-eHGT_386m(core)-hI56i(core)-minBGprom-SLC6A1-4X2C-WPRE3-BGHpA
ID15.15	pAAV: eHGT_387m(core2)-hI56i(core)-eHGT_387m(core2)-hI56i(core)-eHGT_387m(core2)-hI56i(core)-minBGprom-SLC6A1-4X2C-WPRE3-BGHpA
ID15.16	pAAV: eHGT_390m(core2)-hI56i(core)-eHGT_390m(core2)-hI56i(core)-eHGT_390m(core2)-hI56i(core)-minBGprom-SLC6A1-4X2C-WPRE3-BGHpA
ID16.01	pAAV: 3xhI56i(core)-eHGT_375h-minBGprom-SYFP2-P2A-SLC6A1-WPRE3-BGHpA
ID16.02	pAAV: 3xhI56i(core)-eHGT_376h-minBGprom-SYFP2-P2A-SLC6A1-WPRE3-BGHpA
ID16.03	pAAV: 3xhI56i(core)-eHGT_390h-minBGprom-SYFP2-P2A-SLC6A1-WPRE3-BGHpA
ID16.04	pAAV: 3xhI56i(core)-eHGT_373m-minBGprom-SYFP2-P2A-SLC6A1-WPRE3-BGHpA
ID16.05	pAAV: 3xhI56i(core)-eHGT_375m-minBGprom-SYFP2-P2A-SLC6A1-WPRE3-BGHpA

【表１－６】

ID16.06	pAAV: 3xhI56i(core)-eHGT_386m-minBGprom-SYFP2-P2A-SLC6A1-WPRE3-BGHpA
ID16.07	pAAV: 3xhI56i(core)-eHGT_387m-minBGprom-SYFP2-P2A-SLC6A1-WPRE3-BGHpA
ID16.08	pAAV: 3xhI56i(core)-eHGT_390m-minBGprom-SYFP2-P2A-SLC6A1-WPRE3-BGHpA
ID16.09	pAAV: hI56i-eHGT_375h-minBGprom-SYFP2-P2A-SLC6A1-WPRE3-BGHpA
ID16.10	pAAV: hI56i-eHGT_376h-minBGprom-SYFP2-P2A-SLC6A1-WPRE3-BGHpA
ID16.11	pAAV: hI56i-eHGT_390h-minBGprom-SYFP2-P2A-SLC6A1-WPRE3-BGHpA
ID16.12	pAAV: hI56i-eHGT_373m-minBGprom-SYFP2-P2A-SLC6A1-WPRE3-BGHpA
ID16.13	pAAV: hI56i-eHGT_375m-minBGprom-SYFP2-P2A-SLC6A1-WPRE3-BGHpA
ID16.14	pAAV: hI56i-eHGT_386m-minBGprom-SYFP2-P2A-SLC6A1-WPRE3-BGHpA
ID16.15	pAAV: hI56i-eHGT_387m-minBGprom-SYFP2-P2A-SLC6A1-WPRE3-BGHpA
ID16.16	pAAV: hI56i-eHGT_390m-minBGprom-SYFP2-P2A-SLC6A1-WPRE3-BGHpA
ID17.01	pAAV: eHGT_375h-3xhI56i(core)-minBGprom-SYFP2-P2A-SLC6A1-WPRE3-BGHpA
ID17.02	pAAV: eHGT_376h-3xhI56i(core)-minBGprom-SYFP2-P2A-SLC6A1-WPRE3-BGHpA
ID17.03	pAAV: eHGT_390h-3xhI56i(core)-minBGprom-SYFP2-P2A-SLC6A1-WPRE3-BGHpA
ID17.04	pAAV: eHGT_373m-3xhI56i(core)-minBGprom-SYFP2-P2A-SLC6A1-WPRE3-BGHpA
ID17.05	pAAV: eHGT_375m-3xhI56i(core)-minBGprom-SYFP2-P2A-SLC6A1-WPRE3-BGHpA
ID17.06	pAAV: eHGT_386m-3xhI56i(core)-minBGprom-SYFP2-P2A-SLC6A1-WPRE3-BGHpA
ID17.07	pAAV: eHGT_387m-3xhI56i(core)-minBGprom-SYFP2-P2A-SLC6A1-WPRE3-BGHpA
ID17.08	pAAV: eHGT_390m-3xhI56i(core)-minBGprom-SYFP2-P2A-SLC6A1-WPRE3-BGHpA
ID17.09	pAAV: eHGT_375h-hI56i-minBGprom-SYFP2-P2A-SLC6A1-WPRE3-BGHpA
ID17.10	pAAV: eHGT_376h-hI56i-minBGprom-SYFP2-P2A-SLC6A1-WPRE3-BGHpA
ID17.11	pAAV: eHGT_390h-hI56i-minBGprom-SYFP2-P2A-SLC6A1-WPRE3-BGHpA
ID17.12	pAAV: eHGT_373m-hI56i-minBGprom-SYFP2-P2A-SLC6A1-WPRE3-BGHpA
ID17.13	pAAV: eHGT_375m-hI56i-minBGprom-SYFP2-P2A-SLC6A1-WPRE3-BGHpA
ID17.14	pAAV: eHGT_386m-hI56i-minBGprom-SYFP2-P2A-SLC6A1-WPRE3-BGHpA
ID17.15	pAAV: eHGT_387m-hI56i-minBGprom-SYFP2-P2A-SLC6A1-WPRE3-BGHpA

【表１－７】

ID17.16	pAAV: eHGT_390m-hI56i-minBGprom-SYFP2-P2A-SLC6A1-WPRE3-BGHpA
ID18.01	pAAV: 3xhI56i(core)-minBGprom-SYFP2-P2A-SLC6A1-WPRE3-eHGT_375h-BGHpA
ID18.02	pAAV: 3xhI56i(core)-minBGprom-SYFP2-P2A-SLC6A1-WPRE3-eHGT_376h-BGHpA
ID18.03	pAAV: 3xhI56i(core)-minBGprom-SYFP2-P2A-SLC6A1-WPRE3-eHGT_390h-BGHpA
ID18.04	pAAV: 3xhI56i(core)-minBGprom-SYFP2-P2A-SLC6A1-WPRE3-eHGT_373m-BGHpA
ID18.05	pAAV: 3xhI56i(core)-minBGprom-SYFP2-P2A-SLC6A1-WPRE3-eHGT_375m-BGHpA
ID18.06	pAAV: 3xhI56i(core)-minBGprom-SYFP2-P2A-SLC6A1-WPRE3-eHGT_386m-BGHpA
ID18.07	pAAV: 3xhI56i(core)-minBGprom-SYFP2-P2A-SLC6A1-WPRE3-eHGT_387m-BGHpA
ID18.08	pAAV: 3xhI56i(core)-minBGprom-SYFP2-P2A-SLC6A1-WPRE3-eHGT_390m-BGHpA
ID18.09	pAAV: hI56i-minBGprom-SYFP2-P2A-SLC6A1-WPRE3-eHGT_375h-BGHpA
ID18.10	pAAV: hI56i-minBGprom-SYFP2-P2A-SLC6A1-WPRE3-eHGT_376h-BGHpA
ID18.11	pAAV: hI56i-minBGprom-SYFP2-P2A-SLC6A1-WPRE3-eHGT_390h-BGHpA
ID18.12	pAAV: hI56i-minBGprom-SYFP2-P2A-SLC6A1-WPRE3-eHGT_373m-BGHpA
ID18.13	pAAV: hI56i-minBGprom-SYFP2-P2A-SLC6A1-WPRE3-eHGT_375m-BGHpA
ID18.14	pAAV: hI56i-minBGprom-SYFP2-P2A-SLC6A1-WPRE3-eHGT_386m-BGHpA
ID18.15	pAAV: hI56i-minBGprom-SYFP2-P2A-SLC6A1-WPRE3-eHGT_387m-BGHpA
ID18.16	pAAV: hI56i-minBGprom-SYFP2-P2A-SLC6A1-WPRE3-eHGT_390m-BGHpA
ID19.01	pAAV: eHGT_375h-minBGprom-SYFP2-P2A-SLC6A1-WPRE3-3xhI56i(core)-BGHpA
ID19.02	pAAV: eHGT_376h-minBGprom-SYFP2-P2A-SLC6A1-WPRE3-3xhI56i(core)-BGHpA
ID19.03	pAAV: eHGT_390h-minBGprom-SYFP2-P2A-SLC6A1-WPRE3-3xhI56i(core)-BGHpA
ID19.04	pAAV: eHGT_373m-minBGprom-SYFP2-P2A-SLC6A1-WPRE3-3xhI56i(core)-BGHpA
ID19.05	pAAV: eHGT_375m-minBGprom-SYFP2-P2A-SLC6A1-WPRE3-3xhI56i(core)-BGHpA
ID19.06	pAAV: eHGT_386m-minBGprom-SYFP2-P2A-SLC6A1-WPRE3-3xhI56i(core)-BGHpA

【表１－８】

ID19.07	pAAV: eHGT_387m-minBGprom-SYFP2-P2A-SLC6A1-WPRE3-3xhI56i(core)-BGHpA
ID19.08	pAAV: eHGT_390m-minBGprom-SYFP2-P2A-SLC6A1-WPRE3-3xhI56i(core)-BGHpA
ID19.09	pAAV: eHGT_375h-minBGprom-SYFP2-P2A-SLC6A1-WPRE3-hI56i-BGHpA
ID19.10	pAAV: eHGT_376h-minBGprom-SYFP2-P2A-SLC6A1-WPRE3-hI56i-BGHpA
ID19.11	pAAV: eHGT_390h-minBGprom-SYFP2-P2A-SLC6A1-WPRE3-hI56i-BGHpA
ID19.12	pAAV: eHGT_373m-minBGprom-SYFP2-P2A-SLC6A1-WPRE3-hI56i-BGHpA
ID19.13	pAAV: eHGT_375m-minBGprom-SYFP2-P2A-SLC6A1-WPRE3-hI56i-BGHpA
ID19.14	pAAV: eHGT_386m-minBGprom-SYFP2-P2A-SLC6A1-WPRE3-hI56i-BGHpA
ID19.15	pAAV: eHGT_387m-minBGprom-SYFP2-P2A-SLC6A1-WPRE3-hI56i-BGHpA
ID19.16	pAAV: eHGT_390m-minBGprom-SYFP2-P2A-SLC6A1-WPRE3-hI56i-BGHpA
ID20.01	pAAV: 3xhI56i(core)-eHGT_375h-minBGprom-SLC6A1-P2A-SYFP2-WPRE3-BGHpA
ID20.02	pAAV: 3xhI56i(core)-eHGT_376h-minBGprom-SLC6A1-P2A-SYFP2-WPRE3-BGHpA
ID20.03	pAAV: 3xhI56i(core)-eHGT_390h-minBGprom-SLC6A1-P2A-SYFP2-WPRE3-BGHpA
ID20.04	pAAV: 3xhI56i(core)-eHGT_373m-minBGprom-SLC6A1-P2A-SYFP2-WPRE3-BGHpA
ID20.05	pAAV: 3xhI56i(core)-eHGT_375m-minBGprom-SLC6A1-P2A-SYFP2-WPRE3-BGHpA
ID20.06	pAAV: 3xhI56i(core)-eHGT_386m-minBGprom-SLC6A1-P2A-SYFP2-WPRE3-BGHpA
ID20.07	pAAV: 3xhI56i(core)-eHGT_387m-minBGprom-SLC6A1-P2A-SYFP2-WPRE3-BGHpA
ID20.08	pAAV: 3xhI56i(core)-eHGT_390m-minBGprom-SLC6A1-P2A-SYFP2-WPRE3-BGHpA
ID20.09	pAAV: hI56i-eHGT_375h-minBGprom-SLC6A1-P2A-SYFP2-WPRE3-BGHpA
ID20.10	pAAV: hI56i-eHGT_376h-minBGprom-SLC6A1-P2A-SYFP2-WPRE3-BGHpA
ID20.11	pAAV: hI56i-eHGT_390h-minBGprom-SLC6A1-P2A-SYFP2-WPRE3-BGHpA
ID20.12	pAAV: hI56i-eHGT_373m-minBGprom-SLC6A1-P2A-SYFP2-WPRE3-BGHpA
ID20.13	pAAV: hI56i-eHGT_375m-minBGprom-SLC6A1-P2A-SYFP2-WPRE3-BGHpA
ID20.14	pAAV: hI56i-eHGT_386m-minBGprom-SLC6A1-P2A-SYFP2-WPRE3-BGHpA
ID20.15	pAAV: hI56i-eHGT_387m-minBGprom-SLC6A1-P2A-SYFP2-WPRE3-BGHpA
ID20.16	pAAV: hI56i-eHGT_390m-minBGprom-SLC6A1-P2A-SYFP2-WPRE3-BGHpA
ID21.01	pAAV: eHGT_375h-3xhI56i(core)-minBGprom-SLC6A1-P2A-SYFP2-WPRE3-BGHpA

【表１－９】

ID21.02	pAAV: eHGT_376h-3xhI56i(core)-minBGprom-SLC6A1-P2A-SYFP2-WPRE3-BGHpA
ID21.03	pAAV: eHGT_390h-3xhI56i(core)-minBGprom-SLC6A1-P2A-SYFP2-WPRE3-BGHpA
ID21.04	pAAV: eHGT_373m-3xhI56i(core)-minBGprom-SLC6A1-P2A-SYFP2-WPRE3-BGHpA
ID21.05	pAAV: eHGT_375m-3xhI56i(core)-minBGprom-SLC6A1-P2A-SYFP2-WPRE3-BGHpA
ID21.06	pAAV: eHGT_386m-3xhI56i(core)-minBGprom-SLC6A1-P2A-SYFP2-WPRE3-BGHpA
ID21.07	pAAV: eHGT_387m-3xhI56i(core)-minBGprom-SLC6A1-P2A-SYFP2-WPRE3-BGHpA
ID21.08	pAAV: eHGT_390m-3xhI56i(core)-minBGprom-SLC6A1-P2A-SYFP2-WPRE3-BGHpA
ID21.09	pAAV: eHGT_375h-hI56i-minBGprom-SLC6A1-P2A-SYFP2-WPRE3-BGHpA
ID21.10	pAAV: eHGT_376h-hI56i-minBGprom-SLC6A1-P2A-SYFP2-WPRE3-BGHpA
ID21.11	pAAV: eHGT_390h-hI56i-minBGprom-SLC6A1-P2A-SYFP2-WPRE3-BGHpA
ID21.12	pAAV: eHGT_373m-hI56i-minBGprom-SLC6A1-P2A-SYFP2-WPRE3-BGHpA
ID21.13	pAAV: eHGT_375m-hI56i-minBGprom-SLC6A1-P2A-SYFP2-WPRE3-BGHpA
ID21.14	pAAV: eHGT_386m-hI56i-minBGprom-SLC6A1-P2A-SYFP2-WPRE3-BGHpA
ID21.15	pAAV: eHGT_387m-hI56i-minBGprom-SLC6A1-P2A-SYFP2-WPRE3-BGHpA
ID21.16	pAAV: eHGT_390m-hI56i-minBGprom-SLC6A1-P2A-SYFP2-WPRE3-BGHpA
ID22.01	pAAV: 3xhI56i(core)-minBGprom-SLC6A1-P2A-SYFP2-WPRE3-eHGT_375h-BGHpA
ID22.02	pAAV: 3xhI56i(core)-minBGprom-SLC6A1-P2A-SYFP2-WPRE3-eHGT_376h-BGHpA
ID22.03	pAAV: 3xhI56i(core)-minBGprom-SLC6A1-P2A-SYFP2-WPRE3-eHGT_390h-BGHpA
ID22.04	pAAV: 3xhI56i(core)-minBGprom-SLC6A1-P2A-SYFP2-WPRE3-eHGT_373m-BGHpA
ID22.05	pAAV: 3xhI56i(core)-minBGprom-SLC6A1-P2A-SYFP2-WPRE3-eHGT_375m-BGHpA
ID22.06	pAAV: 3xhI56i(core)-minBGprom-SLC6A1-P2A-SYFP2-WPRE3-eHGT_386m-BGHpA
ID22.07	pAAV: 3xhI56i(core)-minBGprom-SLC6A1-P2A-SYFP2-WPRE3-eHGT_387m-BGHpA
ID22.08	pAAV: 3xhI56i(core)-minBGprom-SLC6A1-P2A-SYFP2-WPRE3-eHGT_390m-BGHpA

【表１－１０】

ID22.09	pAAV: hI56i-minBGprom-SLC6A1-P2A-SYFP2-WPRE3-eHGT_375h-BGHpA
ID22.10	pAAV: hI56i-minBGprom-SLC6A1-P2A-SYFP2-WPRE3-eHGT_376h-BGHpA
ID22.11	pAAV: hI56i-minBGprom-SLC6A1-P2A-SYFP2-WPRE3-eHGT_390h-BGHpA
ID22.12	pAAV: hI56i-minBGprom-SLC6A1-P2A-SYFP2-WPRE3-eHGT_373m-BGHpA
ID22.13	pAAV: hI56i-minBGprom-SLC6A1-P2A-SYFP2-WPRE3-eHGT_375m-BGHpA
ID22.14	pAAV: hI56i-minBGprom-SLC6A1-P2A-SYFP2-WPRE3-eHGT_386m-BGHpA
ID22.15	pAAV: hI56i-minBGprom-SLC6A1-P2A-SYFP2-WPRE3-eHGT_387m-BGHpA
ID22.16	pAAV: hI56i-minBGprom-SLC6A1-P2A-SYFP2-WPRE3-eHGT_390m-BGHpA
ID23.01	pAAV: eHGT_375h-minBGprom-SLC6A1-P2A-SYFP2-WPRE3-3xhI56i(core)-BGHpA
ID23.02	pAAV: eHGT_376h-minBGprom-SLC6A1-P2A-SYFP2-WPRE3-3xhI56i(core)-BGHpA
ID23.03	pAAV: eHGT_390h-minBGprom-SLC6A1-P2A-SYFP2-WPRE3-3xhI56i(core)-BGHpA
ID23.04	pAAV: eHGT_373m-minBGprom-SLC6A1-P2A-SYFP2-WPRE3-3xhI56i(core)-BGHpA
ID23.05	pAAV: eHGT_375m-minBGprom-SLC6A1-P2A-SYFP2-WPRE3-3xhI56i(core)-BGHpA
ID23.06	pAAV: eHGT_386m-minBGprom-SLC6A1-P2A-SYFP2-WPRE3-3xhI56i(core)-BGHpA
ID23.07	pAAV: eHGT_387m-minBGprom-SLC6A1-P2A-SYFP2-WPRE3-3xhI56i(core)-BGHpA
ID23.08	pAAV: eHGT_390m-minBGprom-SLC6A1-P2A-SYFP2-WPRE3-3xhI56i(core)-BGHpA
ID23.09	pAAV: eHGT_375h-minBGprom-SLC6A1-P2A-SYFP2-WPRE3-hI56i-BGHpA
ID23.10	pAAV: eHGT_376h-minBGprom-SLC6A1-P2A-SYFP2-WPRE3-hI56i-BGHpA
ID23.11	pAAV: eHGT_390h-minBGprom-SLC6A1-P2A-SYFP2-WPRE3-hI56i-BGHpA
ID23.12	pAAV: eHGT_373m-minBGprom-SLC6A1-P2A-SYFP2-WPRE3-hI56i-BGHpA
ID23.13	pAAV: eHGT_375m-minBGprom-SLC6A1-P2A-SYFP2-WPRE3-hI56i-BGHpA
ID23.14	pAAV: eHGT_386m-minBGprom-SLC6A1-P2A-SYFP2-WPRE3-hI56i-BGHpA
ID23.15	pAAV: eHGT_387m-minBGprom-SLC6A1-P2A-SYFP2-WPRE3-hI56i-BGHpA
ID23.16	pAAV: eHGT_390m-minBGprom-SLC6A1-P2A-SYFP2-WPRE3-hI56i-BGHpA
ID24.01	pAAV: hI56i(core)-eHGT_375h(core)-hI56i(core)-eHGT_375h(core)-hI56i(core)-eHGT_375h(core)-minBGprom-SLC6A1-P2A-SYFP2-WPRE3-BGHpA
ID24.02	pAAV: hI56i(core)-eHGT_376h(core)-hI56i(core)-eHGT_376h(core)-hI56i(core)-eHGT_376h(core)-minBGprom-SLC6A1-P2A-SYFP2-WPRE3-BGHpA
ID24.03	pAAV: hI56i(core)-eHGT_390h(core)-hI56i(core)-eHGT_390h(core)-hI56i(core)-eHGT_390h(core)-minBGprom-SLC6A1-P2A-SYFP2-WPRE3-BGHpA

【表１－１１】

ID24.04	pAAV: hI56i(core)-eHGT_373m(core)-hI56i(core)-eHGT_373m(core)-hI56i(core)-eHGT_373m(core)-minBGprom-SLC6A1-P2A-SYFP2-WPRE3-BGHpA
ID24.05	pAAV: hI56i(core)-eHGT_375m(core)-hI56i(core)-eHGT_375m(core)-hI56i(core)-eHGT_375m(core)-minBGprom-SLC6A1-P2A-SYFP2-WPRE3-BGHpA
ID24.06	pAAV: hI56i(core)-eHGT_386m(core)-hI56i(core)-eHGT_386m(core)-hI56i(core)-eHGT_386m(core)-minBGprom-SLC6A1-P2A-SYFP2-WPRE3-BGHpA
ID24.07	pAAV: hI56i(core)-eHGT_387m(core2)-hI56i(core)-eHGT_387m(core2)-hI56i(core)-eHGT_387m(core2)-minBGprom-SLC6A1-P2A-SYFP2-WPRE3-BGHpA
ID24.08	pAAV: hI56i(core)-eHGT_390m(core2)-hI56i(core)-eHGT_390m(core2)-hI56i(core)-eHGT_390m(core2)-minBGprom-SLC6A1-P2A-SYFP2-WPRE3-BGHpA
ID24.09	pAAV: hI56i(core)-eHGT_375h(core)-hI56i(core)-eHGT_375h(core)-hI56i(core)-eHGT_375h(core)-minBGprom-SLC6A1-P2A-SYFP2-WPRE3-BGHpA
ID24.10	pAAV: hI56i(core)-eHGT_376h(core)-hI56i(core)-eHGT_376h(core)-hI56i(core)-eHGT_376h(core)-minBGprom-SLC6A1-P2A-SYFP2-WPRE3-BGHpA
ID24.11	pAAV: hI56i(core)-eHGT_390h(core)-hI56i(core)-eHGT_390h(core)-hI56i(core)-eHGT_390h(core)-minBGprom-SLC6A1-P2A-SYFP2-WPRE3-BGHpA
ID24.12	pAAV: hI56i(core)-eHGT_373m(core)-hI56i(core)-eHGT_373m(core)-hI56i(core)-eHGT_373m(core)-minBGprom-SLC6A1-P2A-SYFP2-WPRE3-BGHpA
ID24.13	pAAV: hI56i(core)-eHGT_375m(core)-hI56i(core)-eHGT_375m(core)-hI56i(core)-eHGT_375m(core)-minBGprom-SLC6A1-P2A-SYFP2-WPRE3-BGHpA
ID24.14	pAAV: hI56i(core)-eHGT_386m(core)-hI56i(core)-eHGT_386m(core)-hI56i(core)-eHGT_386m(core)-minBGprom-SLC6A1-P2A-SYFP2-WPRE3-BGHpA
ID24.15	pAAV: hI56i(core)-eHGT_387m(core2)-hI56i(core)-eHGT_387m(core2)-hI56i(core)-eHGT_387m(core2)-minBGprom-SLC6A1-P2A-SYFP2-WPRE3-BGHpA
ID24.16	pAAV: hI56i(core)-eHGT_390m(core2)-hI56i(core)-eHGT_390m(core2)-hI56i(core)-eHGT_390m(core2)-minBGprom-SLC6A1-P2A-SYFP2-WPRE3-BGHpA
ID25.01	pAAV: eHGT_375h(core)-hI56i(core)-eHGT_375h(core)-hI56i(core)-eHGT_375h(core)-hI56i(core)-minBGprom-SLC6A1-P2A-SYFP2-WPRE3-BGHpA
ID25.02	pAAV: eHGT_376h(core)-hI56i(core)-eHGT_376h(core)-hI56i(core)-eHGT_376h(core)-hI56i(core)-minBGprom-SLC6A1-P2A-SYFP2-WPRE3-BGHpA
ID25.03	pAAV: eHGT_390h(core)-hI56i(core)-eHGT_390h(core)-hI56i(core)-eHGT_390h(core)-hI56i(core)-minBGprom-SLC6A1-P2A-SYFP2-WPRE3-BGHpA
ID25.04	pAAV: eHGT_373m(core)-hI56i(core)-eHGT_373m(core)-hI56i(core)-eHGT_373m(core)-hI56i(core)-minBGprom-SLC6A1-P2A-SYFP2-WPRE3-BGHpA
ID25.05	pAAV: eHGT_375m(core)-hI56i(core)-eHGT_375m(core)-hI56i(core)-eHGT_375m(core)-hI56i(core)-minBGprom-SLC6A1-P2A-SYFP2-WPRE3-BGHpA
ID25.06	pAAV: eHGT_386m(core)-hI56i(core)-eHGT_386m(core)-hI56i(core)-eHGT_386m(core)-hI56i(core)-minBGprom-SLC6A1-P2A-SYFP2-WPRE3-BGHpA

【表１－１２】

ID25.07	pAAV: eHGT_387m(core2)-hI56i(core)-eHGT_387m(core2)-hI56i(core)-eHGT_387m(core2)-hI56i(core)-minBGprom-SLC6A1-P2A-SYFP2-WPRE3-BGHpA
ID25.08	pAAV: eHGT_390m(core2)-hI56i(core)-eHGT_390m(core2)-hI56i(core)-eHGT_390m(core2)-hI56i(core)-minBGprom-SLC6A1-P2A-SYFP2-WPRE3-BGHpA
ID25.09	pAAV: eHGT_375h(core)-hI56i(core)-eHGT_375h(core)-hI56i(core)-eHGT_375h(core)-hI56i(core)-minBGprom-SLC6A1-P2A-SYFP2-WPRE3-BGHpA
ID25.10	pAAV: eHGT_376h(core)-hI56i(core)-eHGT_376h(core)-hI56i(core)-eHGT_376h(core)-hI56i(core)-minBGprom-SLC6A1-P2A-SYFP2-WPRE3-BGHpA
ID25.11	pAAV: eHGT_390h(core)-hI56i(core)-eHGT_390h(core)-hI56i(core)-eHGT_390h(core)-hI56i(core)-minBGprom-SLC6A1-P2A-SYFP2-WPRE3-BGHpA
ID25.12	pAAV: eHGT_373m(core)-hI56i(core)-eHGT_373m(core)-hI56i(core)-eHGT_373m(core)-hI56i(core)-minBGprom-SLC6A1-P2A-SYFP2-WPRE3-BGHpA
ID25.13	pAAV: eHGT_375m(core)-hI56i(core)-eHGT_375m(core)-hI56i(core)-eHGT_375m(core)-hI56i(core)-minBGprom-SLC6A1-P2A-SYFP2-WPRE3-BGHpA
ID25.14	pAAV: eHGT_386m(core)-hI56i(core)-eHGT_386m(core)-hI56i(core)-eHGT_386m(core)-hI56i(core)-minBGprom-SLC6A1-P2A-SYFP2-WPRE3-BGHpA
ID25.15	pAAV: eHGT_387m(core2)-hI56i(core)-eHGT_387m(core2)-hI56i(core)-eHGT_387m(core2)-hI56i(core)-minBGprom-SLC6A1-P2A-SYFP2-WPRE3-BGHpA
ID25.16	pAAV: eHGT_390m(core2)-hI56i(core)-eHGT_390m(core2)-hI56i(core)-eHGT_390m(core2)-hI56i(core)-minBGprom-SLC6A1-P2A-SYFP2-WPRE3-BGHpA
ID26.01	pAAV: hI56i(core)-eHGT_375h(core)-hI56i(core)-eHGT_375h(core)-hI56i(core)-eHGT_375h(core)-minBGprom-SYFP2-P2A-SLC6A1-WPRE3-BGHpA
ID26.02	pAAV: hI56i(core)-eHGT_376h(core)-hI56i(core)-eHGT_376h(core)-hI56i(core)-eHGT_376h(core)-minBGprom-SYFP2-P2A-SLC6A1-WPRE3-BGHpA
ID26.03	pAAV: hI56i(core)-eHGT_390h(core)-hI56i(core)-eHGT_390h(core)-hI56i(core)-eHGT_390h(core)-minBGprom-SYFP2-P2A-SLC6A1-WPRE3-BGHpA
ID26.04	pAAV: hI56i(core)-eHGT_373m(core)-hI56i(core)-eHGT_373m(core)-hI56i(core)-eHGT_373m(core)-minBGprom-SYFP2-P2A-SLC6A1-WPRE3-BGHpA
ID26.05	pAAV: hI56i(core)-eHGT_375m(core)-hI56i(core)-eHGT_375m(core)-hI56i(core)-eHGT_375m(core)-minBGprom-SYFP2-P2A-SLC6A1-WPRE3-BGHpA
ID26.06	pAAV: hI56i(core)-eHGT_386m(core)-hI56i(core)-eHGT_386m(core)-hI56i(core)-eHGT_386m(core)-minBGprom-SYFP2-P2A-SLC6A1-WPRE3-BGHpA
ID26.07	pAAV: hI56i(core)-eHGT_387m(core2)-hI56i(core)-eHGT_387m(core2)-hI56i(core)-eHGT_387m(core22)-minBGprom-SYFP2-P2A-SLC6A1-WPRE3-BGHpA
ID26.08	pAAV: hI56i(core)-eHGT_390m(core2)-hI56i(core)-eHGT_390m(core2)-hI56i(core)-eHGT_390m(core2)-minBGprom-SYFP2-P2A-SLC6A1-WPRE3-BGHpA
ID26.09	pAAV: hI56i(core)-eHGT_375h(core)-hI56i(core)-eHGT_375h(core)-hI56i(core)-eHGT_375h(core)-minBGprom-SYFP2-P2A-SLC6A1-WPRE3-BGHpA

【表１－１３】

ID26.10	pAAV: hI56i(core)-eHGT_376h(core)-hI56i(core)-eHGT_376h(core)-hI56i(core)-eHGT_376h(core)-minBGprom-SYFP2-P2A-SLC6A1-WPRE3-BGHpA
ID26.11	pAAV: hI56i(core)-eHGT_390h(core)-hI56i(core)-eHGT_390h(core)-hI56i(core)-eHGT_390h(core)-minBGprom-SYFP2-P2A-SLC6A1-WPRE3-BGHpA
ID26.12	pAAV: hI56i(core)-eHGT_373m(core)-hI56i(core)-eHGT_373m(core)-hI56i(core)-eHGT_373m(core)-minBGprom-SYFP2-P2A-SLC6A1-WPRE3-BGHpA
ID26.13	pAAV: hI56i(core)-eHGT_375m(core)-hI56i(core)-eHGT_375m(core)-hI56i(core)-eHGT_375m(core)-minBGprom-SYFP2-P2A-SLC6A1-WPRE3-BGHpA
ID26.14	pAAV: hI56i(core)-eHGT_386m(core)-hI56i(core)-eHGT_386m(core)-hI56i(core)-eHGT_386m(core)-minBGprom-SYFP2-P2A-SLC6A1-WPRE3-BGHpA
ID26.15	pAAV: hI56i(core)-eHGT_387m(core2)-hI56i(core)-eHGT_387m(core2)-hI56i(core)-eHGT_387m(core2)-minBGprom-SYFP2-P2A-SLC6A1-WPRE3-BGHpA
ID26.16	pAAV: hI56i(core)-eHGT_390m(core2)-hI56i(core)-eHGT_390m(core2)-hI56i(core)-eHGT_390m(core2)-minBGprom-SYFP2-P2A-SLC6A1-WPRE3-BGHpA
ID27.01	pAAV: eHGT_375h(core)-hI56i(core)-eHGT_375h(core)-hI56i(core)-eHGT_375h(core)-hI56i(core)-minBGprom-SYFP2-P2A-SLC6A1-WPRE3-BGHpA
ID27.02	pAAV: eHGT_376h(core)-hI56i(core)-eHGT_376h(core)-hI56i(core)-eHGT_376h(core)-hI56i(core)-minBGprom-SYFP2-P2A-SLC6A1-WPRE3-BGHpA
ID27.03	pAAV: eHGT_390h(core)-hI56i(core)-eHGT_390h(core)-hI56i(core)-eHGT_390h(core)-hI56i(core)-minBGprom-SYFP2-P2A-SLC6A1-WPRE3-BGHpA
ID27.04	pAAV: eHGT_373m(core)-hI56i(core)-eHGT_373m(core)-hI56i(core)-eHGT_373m(core)-hI56i(core)-minBGprom-SYFP2-P2A-SLC6A1-WPRE3-BGHpA
ID27.05	pAAV: eHGT_375m(core)-hI56i(core)-eHGT_375m(core)-hI56i(core)-eHGT_375m(core)-hI56i(core)-minBGprom-SYFP2-P2A-SLC6A1-WPRE3-BGHpA
ID27.06	pAAV: eHGT_386m(core)-hI56i(core)-eHGT_386m(core)-hI56i(core)-eHGT_386m(core)-hI56i(core)-minBGprom-SYFP2-P2A-SLC6A1-WPRE3-BGHpA
ID27.07	pAAV: eHGT_387m(core2)-hI56i(core)-eHGT_387m(core2)-hI56i(core)-eHGT_387m(core2)-hI56i(core)-minBGprom-SYFP2-P2A-SLC6A1-WPRE3-BGHpA
ID27.08	pAAV: eHGT_390m(core2)-hI56i(core)-eHGT_390m(core2)-hI56i(core)-eHGT_390m(core2)-hI56i(core)-minBGprom-SYFP2-P2A-SLC6A1-WPRE3-BGHpA
ID27.09	pAAV: eHGT_375h(core)-hI56i(core)-eHGT_375h(core)-hI56i(core)-eHGT_375h(core)-hI56i(core)-minBGprom-SYFP2-P2A-SLC6A1-WPRE3-BGHpA
ID27.10	pAAV: eHGT_376h(core)-hI56i(core)-eHGT_376h(core)-hI56i(core)-eHGT_376h(core)-hI56i(core)-minBGprom-SYFP2-P2A-SLC6A1-WPRE3-BGHpA
ID27.11	pAAV: eHGT_390h(core)-hI56i(core)-eHGT_390h(core)-hI56i(core)-eHGT_390h(core)-hI56i(core)-minBGprom-SYFP2-P2A-SLC6A1-WPRE3-BGHpA
ID27.12	pAAV: eHGT_373m(core)-hI56i(core)-eHGT_373m(core)-hI56i(core)-eHGT_373m(core)-hI56i(core)-minBGprom-SYFP2-P2A-SLC6A1-WPRE3-BGHpA

【表１－１４】

ID27.13	pAAV: eHGT_375m(core)-hI56i(core)-eHGT_375m(core)-hI56i(core)-eHGT_375m(core)-hI56i(core)-minBGprom-SYFP2-P2A-SLC6A1-WPRE3-BGHpA
ID27.14	pAAV: eHGT_386m(core)-hI56i(core)-eHGT_386m(core)-hI56i(core)-eHGT_386m(core)-hI56i(core)-minBGprom-SYFP2-P2A-SLC6A1-WPRE3-BGHpA
ID27.15	pAAV: eHGT_387m(core2)-hI56i(core)-eHGT_387m(core2)-hI56i(core)-eHGT_387m(core2)-hI56i(core)-minBGprom-SYFP2-P2A-SLC6A1-WPRE3-BGHpA
ID27.16	pAAV: eHGT_390m(core2)-hI56i(core)-eHGT_390m(core2)-hI56i(core)-eHGT_390m(core2)-hI56i(core)-minBGprom-SYFP2-P2A-SLC6A1-WPRE3-BGHpA

【００８１】

当業者であれば、大きなベクター配列内のサブ成分の配列を容易に同定することができる、そして、本開示の内容に基づいて容易に同定することができる（図１４を参照されたい）。同定可能であり、かつ列挙したサブ成分の間のヌクレオチドは、構築物のアセンブリ（クローニング）に使用する制限酵素認識部位を反映しており、そして、一部の事例では、さらなるヌクレオチドは、識別可能な機能を伝達しない。完全なベクター配列のこれらのセグメントは、異なるクローニング戦略、及び／またはベクターの使用に基づいて調整することができる。一般的に、短い６個のヌクレオチド回文配列は、ベクター機能にとって重要ではないベクター構築アーチファクトを反映する。

【００８２】

特定の実施形態では、血液脳関門（ＢＢＢ）を通過するキャプシドを有するベクター（例えば、ＡＡＶ）を選択する。特定の実施形態では、ベクターは、ＢＢＢを横断するキャプシドを含むように修飾を行う。血液脳関門を通過するウイルス性キャプシドを有するＡＡＶの例として、ＡＡＶ９（Ｇｏｍｂａｓｈ ｅｔ ａｌ．，Ｆｒｏｎｔ Ｍｏｌ Ｎｅｕｒｏｓｃｉ．２０１４；７：８１）、ＡＡＶｒｈ．１０（Ｙａｎｇ、ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｌ Ｔｈｅｒ．２０１４；２２（７）：１２９９－１３０９）、ＡＡＶ１Ｒ６、ＡＡＶ１Ｒ７（Ａｌｂｒｉｇｈｔ ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｌ Ｔｈｅｒ．２０１８；２６（２）：５１０）、ｒＡＡＶｒｈ．８（Ｙａｎｇ、ｅｔ ａｌ．，ｓｕｐｒａ）、ＡＡＶ－ＢＲ１（Ｍａｒｃｈｉｏ ｅｔ ａｌ．，ＥＭＢＯ Ｍｏｌ Ｍｅｄ．２０１６；８（６）：５９２）、ＡＡＶ－ＰＨＰ．Ｓ（Ｃｈａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔ Ｎｅｕｒｏｓｃｉ．２０１７；２０（８）：１１７２）、ＡＡＶ－ＰＨＰ．Ｂ（Ｄｅｖｅｒｍａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．２０１６；３４（２）：２０４）、ＡＡＶ‐ＰＰＳ（Ｃｈｅｎ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔ Ｍｅｄ．２００９；１５：１２１５），及びＰＨＰ．ｅＢがある。特定の実施形態では、ＰＨＰ．ｅＢキャプシドは、ＡＡＶ９とは違って、ＡＡＶ９をリファレンスとしており、残基５８６で始まるアミノ酸：Ｓ－ＡＱ－Ａ（配列番号７８）が、Ｓ－ＤＧＴＬＡＶＰＦＫ－Ａ（配列番号７９）に変化する。特定の実施形態では、ＰＨＰ．ｅｂは、配列番号７０のことを指す。

【００８３】

ＡＡＶ９は、多くのその他の天然に存在する血清型とは異なり、静脈内注射した後にＢＢＢを横断することができる、天然に存在するＡＡＶ血清型である。これは、中枢神経系（ＣＮＳ）の大部分を形質転換し、したがって、例えば、ＡｖｅＸｉｓ（ＡＶＸＳ－１０１、ＮＣＴ０３５０５０９９）による脊髄筋萎縮（ＳＭＡ）症候群の治療、及びＣＬＮ３遺伝子関連ニューロナルセロイド－リポフューズシノシス（ＮＣＴ０３７７０５７２）の治療のための臨床試験に関連して記載されているように、低侵襲性治療を可能にする（Ｎ

ａｓｏ　ｅｔ　ａｌ．，ＢｉｏＤｒｕｇｓ．２０１７；３１（４）：３１７）。

【００８４】

ＡＡＶｒｈ．１０は、元々は、アカゲザルから単離されたものであり、遺伝子送達用途に使用するその他の一般的な血清型と比較した場合、ヒトにおいて低い血清陽性を示し（Ｓｅｌｏｔ　ｅｔ　ａｌ．，Ｆｒｏｎｔ　Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．２０１７；８：４４１を参照されたい）、ＬＹＳ－ＳＡＦ３０２、ＬＹＳＯＧＥＮＥ、及びＮＣＴ０３６１２８６９の臨床試験において評価されている。

【００８５】

キメラＡＡＶベクターのライブラリーから単離した２つの変異体であるＡＡＶ１Ｒ６及びＡＡＶ１Ｒ７（ＡＡＶ１キャプシドドメインを、ＡＡＶｒｈ．１０と交換した）は、肝臓及び血管内皮形質導入の有意な減少を示しながら、ＢＢＢを横断し、そして、ＣＮＳを形質導入する能力を保持する。

【００８６】

同じく、アカゲザルマカクから単離したｒＡＡＶｒｈ．８は、末梢投与した後の臨床的に重要な領域でのグリア及びニューロン細胞型のグローバルな形質導入を示しており、そして、その他のベクターと比較して低下した末梢組織向性も示す。

【００８７】

ＡＡＶ－ＢＲ１は、ランダムＡＡＶディスプレイペプチドライブラリーのインビボスクリーニングの間に単離したＮＲＧＴＥＷＤ（配列番号８０）エピトープを表示するＡＡＶ２変異体である。このものは、脳での高い導入遺伝子発現を伴う高い特異性を示し、（肝臓を含む）最小限のオフターゲット親和性を有する（Ｋｏｒｂｅｌｉｎ　ｅｔ　ａｌ．，ＥＭＢＯ　Ｍｏｌ　Ｍｅｄ．２０１６；８（６）：６０９）。

【００８８】

ＡＡＶ－ＰＨＰ．Ｓ（Ａｄｄｇｅｎｅ，Ｗａｔｅｒｔｏｗｎ，ＭＡ）は、７－ｍｅｒ配列ＱＡＶＲＴＳＬ（配列番号８１）をコードし、腸神経系内のニューロンを形質導入し、脊髄及び脳幹に入る末梢感覚求心を強力に形質導入する、ＣＲＥＡＴＥ法で作製したＡＡＶ９の変異体である。

【００８９】

ＡＡＶ－ＰＨＰ．Ｂ（Ａｄｄｇｅｎｅ，Ｗａｔｅｒｔｏｗｎ，ＭＡ）は、７－ｍｅｒ配列ＴＬＡＶＰＦＫ（配列番号８２）をコードするＣＲＥＡＴＥ方法で生成したＡＡＶ９の変異体である。ＡＡＶ９よりも高い効率でＣＮＳ全体にわたって遺伝子を移入し、複数のＣＮＳ領域にわたって星形細胞及びニューロンの大部分を形質導入する。

【００９０】

ＡＡＶ－ＰＰＳは、ＤＳＰＡＨＰＳ（配列番号８３）エピトープをＡＡＶ２のキャプシドに挿入して作成しており、ＡＡＶ２と比較して劇的に改善した脳向性を示す。

【００９１】

血液脳関門を通過するキャプシドに関するさらなる情報については、Ｃｈａｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎａｔ．Ｎｅｕｒｏｓｃｉ、２０１７　Ａｕｇ：２０（８）：１１７２－１１７９を参照されたい。

【００９２】

（ｉｉ）投与用組成物。本開示の人工発現構築物及びベクター（本明細書では、生理学的に活性な成分と称する）は、細胞、組織スライス、動物（例えば、マウス、非ヒト霊長類）、またはヒトへの投与に好適な担体と共に製剤することができる。本明細書に記載した組成物での生理学的に活性な成分は、中性形態で、遊離塩基として、または薬理学的に許容可能な塩として調製することができる。

【００９３】

医薬として許容可能な塩として、酸付加塩（タンパク質の遊離アミノ基で形成されるもの）があり、無機酸、例えば、塩酸もしくはリン酸、または、そのような有機酸、例えば、酢酸、シュウ酸、酒石酸、マンデル酸などで形成される。また、遊離カルボキシル基で形成される塩は、無機塩基、例えば、ナトリウム、カリウム、アンモニウム、カルシウム

、または水酸化第二鉄、ならびに、そのような有機塩基、例えば、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ヒスチジン、プロカインなどから得られる。

【００９４】

生理学的に活性な成分の担体は、溶媒、分散媒体、ビヒクル、コーティング、希釈剤、等張剤、及び吸収遅延剤、緩衝剤、溶液、懸濁液、コロイドなどを含み得る。生理学的に活性な成分のためのかかる担体の使用は、当該技術分野で周知のものである。任意の従来の培地または薬剤が生理学的に活性な成分と非相溶である場合を除いて、本明細書に記載した組成物とともに使用することができる。

【００９５】

語句「医薬として許容可能な担体」は、ヒトに投与する場合に、及び特定の実施形態では、静脈内に（例えば、眼窩後方神経叢に）投与するときに、アレルギーまたは類似の不都合な反応を生じない担体のことを指す。

【００９６】

特定の実施形態では、組成物は、静脈内、実質内、眼内、硝子体内、非経口、皮下、脳室内、筋肉内、くも膜下腔内、脊髄内、腹腔内、経口もしくは鼻腔内吸入のために、または１つ以上の細胞、組織、もしくは臓器への直接注射もしくは適用のために製剤することができる。

【００９７】

組成物は、リポソーム、脂質、脂質複合体、ミクロスフェア、微粒子、ナノスフィア、及び／またはナノ粒子を含み得る。

【００９８】

リポソームの形成及び使用は、一般的に、当業者に公知である。リポソームは、改善した血清安定性及び循環半減期を有するものが開発されている（例えば、米国特許第５，７４１，５１６号を参照されたい）。さらに、潜在的な薬物担体としてのリポソーム及びリポソーム様調製物の様々な方法が記載されている（例えば、米国特許第５，５６７，４３４号；同第５，５５２，１５７号；同第５，５６５，２１３号；同第５，７３８，８６８号；及び、同第５，７９５，５８７号を参照されたい）。

【００９９】

また、本開示は、生理学的に活性な成分の医薬として許容可能なナノカプセル製剤を提供する。ナノカプセルは概して、安定した再現可能な方法で化合物を封入することができる（Ｑｕｉｎｔａｎａｒ－Ｇｕｅｒｒｅｒｏ ｅｔ ａｌ．Ｄｒｕｇ Ｄｅｖ Ｉｎｄ Ｐｈａｒｍ ２４（１２）：１１１３－１１２８，１９９８；Ｑｕｉｎｔａｎａｒ－Ｇｕｅｒｒｅｒｏ ｅｔ ａｌ．Ｐｈａｒｍ Ｒｅｓ．１５（７）：１０５６－１０６２，１９９８；Ｑｕｉｎｔａｎａｒ－Ｇｕｅｒｒｅｒｏ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｍｉｃｒｏｅｎｃａｐｓｕｌ．１５（１）：１０７－１１９，１９９８；Ｄｏｕｇｌａｓ ｅｔ ａｌ．Ｃｒｉｔ，Ｒｅｖ Ｔｈｅｒ Ｄｒｕｇ Ｃａｒｒｉｅｒ Ｓｙｓｔ ３（３）：２３３－２６１，１９８７）。細胞内ポリマー過負荷による副作用を回避するために、そのような超微細粒子は、インビボで分解することができるポリマーを使用してデザインすることができる。これらの要件を満たす生分解性ポリアルキルシアノアクリレートナノ粒子は、本開示での使用のために企画している。このような粒子については、Ｃｏｕｖｒｅｕｒｅｔ ａｌｏ．，Ｊ Ｐｈａｒｍ Ｓｃｉ ６９（２）：１９９－２０２、１９８０；Ｃｏｕｖｒｅｕｒｅｔ ａｌ．，Ｃｒｉｔ Ｒｅｖ Ｔｈｅｒ Ｄｒｕｇ Ｃａｒｒｉｅｒ Ｓｙｓｔ．５（１）１－２０，１９８８；ｚｕｒ Ｍｕｈｌｅｎｅｔ ａｌ．，Ｅｕｒ Ｊ Ｐｈａｒｍ Ｂｉｏｐｈａｒｍ、４５（２）：１４９－１５５，１９９８；Ｚａｍｂａｕｘ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｃｏｎｔｒｏｌ Ｒｅｌｅａｓｅ ５０（１－３）：３１－４０、１９９８、及び米国特許第５，１４５，６８４号に記載されているようにして、容易に作り出すことができる。

【０１００】

注射用組成物は、滅菌水溶液、または滅菌注射液もしくは分散液を用時調製するための分散液及び滅菌粉末を含み得る（米国特許第５，４６６，４６８号）。注射による送達の

場合、形態は無菌であり、注射器によって送達可能な程度までの流体である。特定の実施形態では、組成物は、製造及び保存条件下で安定であり、また、任意に、細菌及び真菌などの微生物の汚染作用から保護する１つ以上の防腐化合物を含む。担体は、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、及び液体ポリエチレングリコールなど）、それらの好適な混合物、及び／または植物油を含む溶媒または分散媒とし得る。適切な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティングの使用によって、分散液の場合は必要な粒径を維持して、及び／または界面活性剤を使用して維持し得る。微生物の作用の防止は、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、チメロサールなどの種々の抗菌剤及び／または抗真菌剤で達成することができる。様々な実施形態では、調製物は、など等張剤（複数可）、例えば、糖（複数可）または塩化ナトリウムを含む。注射用組成物の持続的吸収は、組成物への吸収を遅延させる薬剤、例えば、モノステアリン酸アルミニウム、及びゼラチンを含めることで達成することができる。注射用組成物は、必要に応じて、適切に緩衝化することができ、液体希釈剤は、最初に十分な生理食塩水またはグルコースなどで等張にすることができる。

【０１０１】

分散液は、グリセロール、液体ポリエチレングリコール、及びそれらの混合物中、ならびに油中で調製してもよい。示すように、通常の保存及び使用条件下で、これらの調製物は、微生物の成長を防止するための防腐剤を含有することができる。

【０１０２】

滅菌組成物は、（例えば、上記したような）その他の任意成分を含む溶媒の適切な量に生理学的に活性な成分を組み込み、その後で濾過滅菌することによって調製することができる。一般に、分散液は、塩基性分散媒、及び必要とされるその他の成分（例えば、上記したものから）を含有する滅菌ビヒクルに様々な滅菌した生理活性成分を組み込むことによって調製される。滅菌注射液を調製するための滅菌粉末の場合、好ましい調製方法は真空乾燥及び凍結乾燥技術であり得、予め滅菌濾過したその溶液から生理学的活性成分及び任意のさらなる所望の成分の粉末を得る。

【０１０３】

経口組成物は、例えば、溶液、シロップもしくは懸濁液として液体形態であってもよく、または使用前に水もしくはその他の好適なビヒクルで再構成するための薬物産物として提示されてもよい。かかる液体調製物は、懸濁剤（例えば、ソルビトールシロップ、セルロース誘導体、または水素化食用脂肪）、乳化剤（例えば、レシチンまたはアカシア）；非水性ビヒクル（例えば、アーモンド油、油性エステル、または分画植物油）；防腐剤（例えば、メチルもしくはプロピル－ｐ－ヒドロキシ安息香酸またはソルビン酸）などの医薬として許容可能な添加剤を用いて、従来の手段によって調製され得る。組成物は、例えば、結合剤（例えば、予めゼラチン化したトウモロコシデンプン、ポリビニルピロリドンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロース）；充填剤（例えば、ラクトース、微結晶性セルロースまたはリン酸水素カルシウム）；潤滑剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルクまたはシリカ）；崩壊剤（例えば、ジャガイモデンプンまたはデンプングリコール酸ナトリウム）；または湿潤剤（例えば、ラウリル硫酸ナトリウム）などの医薬として許容可能な賦形剤で調製される錠剤またはカプセルの形態をとってもよい。錠剤は、当該技術分野で周知の方法によってコーティングされ得る。

【０１０４】

吸入性組成物は、好適な推進剤、例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素またはその他の好適なガスを使用して、加圧パックまたはネブライザーからのエアロゾルスプレープレゼンテーションの形態で送達され得る。加圧エアゾールの場合、投与単位は、計測量を送達するバルブを提供することによって決定され得る。吸入器または充填剤で使用するための、例えばゼラチンのカプセル及びカートリッジは、化合物と、ラクトースまたはデンプンなどの好適な粉末ベースとの粉末混合物を含有するように製剤化され得る。

【０１０５】

組成物はまた、マイクロチップデバイス（米国特許第５，７９７，８９８号）、眼科製剤（Ｂｏｕｒｌａｉｓ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｇ Ｒｅｔｉｎ Ｅｙｅ Ｒｅｓ，１７（１）：３３－５８，１９９８）、経皮マトリックス（米国特許第５，７７０，２１９号及び米国特許第５，７８３，２０８号）、及びフィードバック制御送達（米国特許第５，６９７，８９９号）を含む。

【０１０６】

また、補助的な活性成分も組成物に組み入れることができる。

【０１０７】

典型的には、組成物は、生理学的に活性な成分の割合はもちろん変化し得るが、少なくとも０．１％の生理学的に活性な成分を含み得、好都合には、全組成物の重量または体積の１または２％～７０％または８０％以上、または０．５～９９％であり得る。当然ながら、各生理学的に有用な組成物中の生理学的に活性な成分の量は、任意の所与の単位用量の化合物において好適な用量が得られるような方法で調製され得る。溶解度、バイオアベイラビリティ、生物学的半減期、投与経路、産物の貯蔵寿命、ならびにその他の薬理学的考慮事項などの因子は、かかる医薬製剤を調製する当業者によって企画され、したがって、様々な組成物及び投薬量が望ましい場合がある。

【０１０８】

特定の実施形態では、ヒトへの投与のために、組成物は、米国食品医薬品局（ＦＤＡ）またはその他の国のその他の適用可能な規制機関によって要求される無菌性、発熱性、ならびに一般的な安全性及び純度基準を満たすべきである。

【０１０９】

（ｉｉｉ）人工発現構築物を含む細胞株。本開示は、本明細書に記載の人工発現構築物を含む細胞を含む。人工発現構築物で形質転換した細胞は、神経解剖学的研究、機能タンパク質及び／または非機能タンパク質の評価、ならびにエンハンサーの調節特性を評価する薬物スクリーニングを含む、多くの目的で使用することができる。

【０１１０】

様々な宿主細胞株を使用することができるが、特定の実施形態では、細胞は、哺乳動物細胞である。特定の実施形態では、人工発現構築物は、Ｉ５６ｉエンハンサー、その連結コア、またはその連結コアと、ｅＨＧＴ＿３７５ｈ、ｅＨＧＴ＿３７６ｈ、ｅＨＧＴ＿３９０ｈ、ｅＨＧＴ＿３７３ｍ、ｅＨＧＴ＿３７５ｍ、ｅＨＧＴ＿３８６ｍ、ｅＨＧＴ＿３８７ｍ、ｅＨＧＴ＿３９０ｍ、及びそれらのコアから選択する１つ以上のエンハンサーとを含み、そして、細胞株は、例えば、ヒト、霊長類、またはマウス細胞である。また、本開示での形質転換に利用することができる細胞株は、ラットまたはマウスの脳などの生体組織に由来する初代細胞株、及びラットまたはマウスなどの動物由来の脳スライスを含む器官型細胞培養物を含む。ＰＣ１２細胞株（Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｔｙｐｅ Ｃｕｌｔｕｒｅ Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎ，ＡＴＣＣ，Ｍａｎａｓｓａｓ，ＶＡから入手可能）は、ニューロン成長因子（ＮＧＦ）に応答して多数のニューロンマーカータンパク質を発現することが示されている。ＰＣ１２細胞株は、ニューロン細胞株であると考えられており、また、本開示での使用に供することができる。ＪＡＲ細胞（ＡＴＣＣから入手可能）は、セロトニン輸送体遺伝子などの一部のニューロン遺伝子を発現する血小板由来細胞株であり、そして、本明細書に記載の実施形態と共に使用され得る。

【０１１１】

ＷＯ ９１／１３１５０は、神経細胞株を含む様々な細胞株、及びそれらの生産方法を記載している。同様に、ＷＯ ９７／３９１１７は、神経細胞株、及びそのような細胞株の生産方法を記載している。これらの特許出願に開示された神経細胞株は、本開示での使用に適用可能である。

【０１１２】

特定の実施形態では、「ニューロン（ｎｅｕｒｏｎａｌ）」とは、神経細胞である、神経細胞に関連する、または神経細胞を含むものを記載する。神経細胞は、軸索及び樹状突起の存在によって定義される。用語「ニューロン特異的（ｎｅｕｒｏｎａｌ－ｓｐｅｃｉ

ｆｉｃ）」は、神経細胞または神経細胞に由来する細胞において見出されるもの、または生じる活性のことを指すが、非神経細胞または神経細胞に由来しない細胞、例えば、星状細胞またはオリゴデンドロサイト細胞などのグリア細胞において見出されない、または生じる、または実質的に見出されない、または実質的に生じるもののことを指す。

【０１１３】

特定の実施形態では、マウス胚幹細胞を含む非神経細胞株が使用され得る。培養したマウス胚幹細胞を使用して、プラスミド構築物による一過性トランスフェクションを使用して遺伝子構築物の発現を分析することができる。マウス胚幹細胞は多能性であり、未分化である。これらの細胞は、白血病阻害因子（ＬＩＦ）によって、この未分化状態で維持することができる。ＬＩＦの引き出しは、胚幹細胞の分化を誘導する。培養において、幹細胞は、様々な分化細胞型を形成する。分化は、組織特異的転写因子の発現によって引き起こされ、エンハンサー配列の機能を評価することができる。（例えば、Ｆｉｓｋｅｒｓｔｒａｎｄ ｅｔ ａｌ．，ＦＥＢＳ Ｌｅｔｔ ４５８：１７１－１７４，１９９９を参照されたい）。

【０１１４】

幹細胞を異なる細胞型に分化させる方法は、幹細胞培養培地を、塩基性線維芽細胞増殖因子（ｂＦＧＦ）ヘパリン、Ｎ２サプリメント（例えば、トランスフェリン、インスリン、プロゲステロン、プトレシン、及びセレン酸塩）、ラミニン、及びポリオルニチンを含む培地で置き換えることを含む。幹細胞から髄鞘化オリゴデンドロサイト細胞を産生するプロセスは、Ｈｕ，ｅｔ ａｌ．，２００９、Ｎａｔ．Ｐｒｏｔｏｃ．４：１６１４－２２に記載されている。Ｂｉｂｅｌ，ｅｔ ａｌ．，２００７，Ｎａｔ．Ｐｒｏｔｏｃ．２：１０３４－４３は、幹細胞からグルタミン酸作動性ニューロンを産生するプロトコルを記載しており、一方で、Ｃｈａｔｚｉ，ｅｔ ａｌ．，２００９，Ｅｘｐ．Ｎｅｕｒｏｌ．２１７：４０７－１６は、ＧＡＢＡ作動性ニューロンを産生する手順を記載している。この手順は、幹細胞を全トランスＲＡに３日間曝露することを含む。その後、Ｂ２７、ｂＦＧＦ、及びＥＧＦを補充したＮｅｕｒｏｂａｓａｌ培地を含む無血清ニューロン誘導培地で培養した後に、９５％のＧＡＢＡニューロンにまで至る。

【０１１５】

米国公開第２０１２／０３２９７１４号は、プロラクチンを使用して神経幹細胞数を増加させることを記載しており、また、米国公開第２０１２／０３０８５３０号は、ニューロン、アストロサイト、及びオリゴデンドロサイトへのニューロン分化を促進するアミノ基を有する培養表面を記載している。したがって、神経幹細胞の最期は、様々な細胞外因子で制御することができる。一般的に使用する因子として、脳由来成長因子（ＢＤＮＦ；Ｓｈｅｔｔｙ ａｎｄ Ｔｕｒｎｅｒ，１９９８，Ｊ．Ｎｅｕｒｏｂｉｏｌ．３５：３９５－４２５）；線維芽細胞増殖因子（ｂＦＧＦ；米国特許第５，７６６，９４８号；ＦＧＦ－１，ＦＧＦ－２）；ニューロトロフィン－３（ＮＴ－３）、及びニューロトロフィン－４（ＮＴ－４）；Ｃａｌｄｗｅｌｌ，ｅｔ ａｌ．，２００１，Ｎａｔ．Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．１；１９：４７５－９）；毛様体神経栄養因子（ＣＮＴＦ）；ＢＭＰ－２（米国特許第５，９４８，４２８号、及び同６，００１，６５４号）；イソブチル３－メチルキサンチン；白血病抑制性成長因子（ＬＩＦ；米国特許第６，１０３，５３０号）；ソマトスタチン；アンフィレグリン；ニューロトロフィン（例えば、環状アデノシン一リン酸；上皮成長因子（ＥＧＦ）；デキサメタゾン（グルココルチコイドホルモン）；フォルスコリン；ＧＤＮＦファミリー受容体リガンド；カリウム；レチノイン酸（米国特許第６，３９５，５４６号）；破傷風毒素；及び、成長因子－α及びＴＧＦ－βを形質転換すること（米国特許第５，８５１，８３２号、及び同第５，７５３，５０６号）がある。

【０１１６】

特定の実施形態では、酵母ワンハイブリッドシステムを使用して、Ｉ５６ｉエンハンサー、そのコア、またはその連結コアと、ｅＨＧＴ＿３７５ｈ、ｅＨＧＴ＿３７６ｈ、ｅＨＧＴ＿３９０ｈ、ｅＨＧＴ＿３７３ｍ、ｅＨＧＴ＿３７５ｍ、ｅＨＧＴ＿３８６ｍ、ｅＨＧＴ＿３８７ｍ、ｅＨＧＴ＿３９０ｍ、及びそれらのコアから選択する１つ以上のエンハ

ンサーの転写因子などの特定のタンパク質／ＤＮＡ相互作用を阻害する化合物も同定し得る。

【０１１７】

トランスジェニック動物を以下に記載する。細胞株はまた、かかるトランスジェニック動物に由来し得る。例えば、トランスジェニックマウス由来の一次組織培養物（例えば、以下にも記載されるように）は、ゲノムに既に組み込まれた人工発現構築物を有する細胞株を提供することができる（例えば、ＭａｃＫｅｎｚｉｅ及びＱｕｉｎｎ，Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ ＵＳＡ９６：１５２５１－１５２５５，１９９９を参照されたい）。

【０１１８】

（ｉｖ）トランスジェニック動物。本開示の別の態様は、トランスジェニック動物を含み、そのゲノムは、異種コード配列に作動可能に連結したＩ５６ｉエンハンサー、そのコア、またはその連結コア、及び、ｅＨＧＴ＿３７５ｈ、ｅＨＧＴ＿３７６ｈ、ｅＨＧＴ＿３９０ｈ、ｅＨＧＴ＿３７３ｍ、ｅＨＧＴ＿３７５ｍ、ｅＨＧＴ＿３８６ｍ、ｅＨＧＴ＿３８７ｍ、ｅＨＧＴ＿３９０ｍ、及び、これらのコアから選択した１つ以上のエンハンサーを含む。特定の実施形態では、トランスジェニック動物のゲノムは、ＣＮ２７２０、ＣＮ２７２１、ＣＮ２７２２、ＣＮ２７３２、ＣＮ３２１３、ＣＮ３３２２、ＣＮ３３２３、ＣＮ３８８７、ＣＮ３８８８、ＣＮ２９７２、ＣＮ２９７３、ＣＮ２９７４、ＣＮ２９７５、ＣＮ２９７６、ＩＤ１０．０１、ＩＤ１０．０２、ＩＤ１０．０３、ＩＤ１０．０４、ＩＤ１０．０５、ＩＤ１０．０６、ＩＤ１０．０７、ＩＤ１０．０８、ＩＤ１０．０９、ＩＤ１０．１０、ＩＤ１０．１１、ＩＤ１０．１２、ＩＤ１０．１３、ＩＤ１０．１４、ＩＤ１０．１５、ＩＤ１０．１６、ＩＤ１０．１７、ＩＤ１０．１８、ＩＤ１０．１９、ＩＤ１０．２０、ＩＤ１０．２１、ＩＤ１０．２２、ＩＤ１０．２３、ＩＤ１０．２４、ＩＤ１０．２５、ＩＤ１０．２６、ＩＤ１０．２７、ＩＤ１０．２８、ＩＤ１０．２９、ＩＤ１０．３０、ＩＤ１０．３１、ＩＤ１０．３２、ＩＤ１１．０１、ＩＤ１１．０２、ＩＤ１１．０３、ＩＤ１１．０４、ＩＤ１１．０５、ＩＤ１１．０６、ＩＤ１１．０７、ＩＤ１１．０８、ＩＤ１１．０９、ＩＤ１１．１０、ＩＤ１１．１１、ＩＤ１１．１２、ＩＤ１１．１３、ＩＤ１１．１４、ＩＤ１１．１５、ＩＤ１１．１６、ＩＤ１２．０１、ＩＤ１２．０２、ＩＤ１２．０３、ＩＤ１２．０４、ＩＤ１２．０５、ＩＤ１２．０６、ＩＤ１２．０７、ＩＤ１２．０８、ＩＤ１２．０９、ＩＤ１２．１０、ＩＤ１２．１１、ＩＤ１２．１２、ＩＤ１２．１３、ＩＤ１２．１４、ＩＤ１２．１５、ＩＤ１２．１６、ＩＤ１３．０１、ＩＤ１３．０２、ＩＤ１３．０３、ＩＤ１３．０４、ＩＤ１３．０５、ＩＤ１３．０６、ＩＤ１３．０７、ＩＤ１３．０８、ＩＤ１３．０９、ＩＤ１３．１０、ＩＤ１３．１１、ＩＤ１３．１２、ＩＤ１３．１３、ＩＤ１３．１４、ＩＤ１３．１５、ＩＤ１３．１６、ＩＤ１４．０１、ＩＤ１４．０２、ＩＤ１４．０３、ＩＤ１４．０４、ＩＤ１４．０５、ＩＤ１４．０６、ＩＤ１４．０７、ＩＤ１４．０８、ＩＤ１４．０９、ＩＤ１４．１０、ＩＤ１４．１１、ＩＤ１４．１２、ＩＤ１４．１３、ＩＤ１４．１４、ＩＤ１４．１５、ＩＤ１４．１６、ＩＤ１５．０１、ＩＤ１５．０２、ＩＤ１５．０３、ＩＤ１５．０４、ＩＤ１５．０５、ＩＤ１５．０６、ＩＤ１５．０７、ＩＤ１５．０８、ＩＤ１５．０９、ＩＤ１５．１０、ＩＤ１５．１１、ＩＤ１５．１２、ＩＤ１５．１３、ＩＤ１５．１４、ＩＤ１５．１５、ＩＤ１５．１６、ＩＤ１６．０１、ＩＤ１６．０２、ＩＤ１６．０３、ＩＤ１６．０４、ＩＤ１６．０５、ＩＤ１６．０６、ＩＤ１６．０７、ＩＤ１６．０８、ＩＤ１６．０９、ＩＤ１６．１０、ＩＤ１６．１１、ＩＤ１６．１２、ＩＤ１６．１３、ＩＤ１６．１４、ＩＤ１６．１５、ＩＤ１６．１６、ＩＤ１７．０１、ＩＤ１７．０２、ＩＤ１７．０３、ＩＤ１７．０４、ＩＤ１７．０５、ＩＤ１７．０６、ＩＤ１７．０７、ＩＤ１７．０８、ＩＤ１７．０９、ＩＤ１７．１０、ＩＤ１７．１１、ＩＤ１７．１２、ＩＤ１７．１３、ＩＤ１７．１４、ＩＤ１７．１５、ＩＤ１７．１６、ＩＤ１８．０１、ＩＤ１８．０２、ＩＤ１８．０３、ＩＤ１８．０４、ＩＤ１８．０５、ＩＤ１８．０６、ＩＤ１８．０７、ＩＤ１８．０８、ＩＤ１８．０９、ＩＤ１８．１０、ＩＤ１８．１１、ＩＤ１８．１２、ＩＤ１８．１３、ＩＤ１８．１４、ＩＤ１８．１５

、ＩＤ１８．１６、ＩＤ１９．０１、ＩＤ１９．０２、ＩＤ１９．０３、ＩＤ１９．０４
、ＩＤ１９．０５、ＩＤ１９．０６、ＩＤ１９．０７、ＩＤ１９．０８、ＩＤ１９．０９
、ＩＤ１９．１０、ＩＤ１９．１１、ＩＤ１９．１２、ＩＤ１９．１３、ＩＤ１９．１４
、ＩＤ１９．１５、ＩＤ１９．１６、ＩＤ２０．０１、ＩＤ２０．０２、ＩＤ２０．０３
、ＩＤ２０．０４、ＩＤ２０．０５、ＩＤ２０．０６、ＩＤ２０．０７、ＩＤ２０．０８
、ＩＤ２０．０９、ＩＤ２０．１０、ＩＤ２０．１１、ＩＤ２０．１２、ＩＤ２０．１３
、ＩＤ２０．１４、ＩＤ２０．１５、ＩＤ２０．１６、ＩＤ２１．０１、ＩＤ２１．０２
、ＩＤ２１．０３、ＩＤ２１．０４、ＩＤ２１．０５、ＩＤ２１．０６、ＩＤ２１．０７
、ＩＤ２１．０８、ＩＤ２１．０９、ＩＤ２１．１０、ＩＤ２１．１１、ＩＤ２１．１２
、ＩＤ２１．１３、ＩＤ２１．１４、ＩＤ２１．１５、ＩＤ２１．１６、ＩＤ２２．０１
、ＩＤ２２．０２、ＩＤ２２．０３、ＩＤ２２．０４、ＩＤ２２．０５、ＩＤ２２．０６
、ＩＤ２２．０７、ＩＤ２２．０８、ＩＤ２２．０９、ＩＤ２２．１０、ＩＤ２２．１１
、ＩＤ２２．１２、ＩＤ２２．１３、ＩＤ２２．１４、ＩＤ２２．１５、ＩＤ２２．１６
、ＩＤ２３．０１、ＩＤ２３．０２、ＩＤ２３．０３、ＩＤ２３．０４、ＩＤ２３．０５
、ＩＤ２３．０６、ＩＤ２３．０７、ＩＤ２３．０８、ＩＤ２３．０９、ＩＤ２３．１０
、ＩＤ２３．１１、ＩＤ２３．１２、ＩＤ２３．１３、ＩＤ２３．１４、ＩＤ２３．１５
、ＩＤ２３．１６、ＩＤ２４．０１、ＩＤ２４．０２、ＩＤ２４．０３、ＩＤ２４．０４
、ＩＤ２４．０５、ＩＤ２４．０６、ＩＤ２４．０７、ＩＤ２４．０８、ＩＤ２４．０９
、ＩＤ２４．１０、ＩＤ２４．１１、ＩＤ２４．１２、ＩＤ２４．１３、ＩＤ２４．１４
、ＩＤ２４．１５、ＩＤ２４．１６、ＩＤ２５．０１、ＩＤ２５．０２、ＩＤ２５．０３
、ＩＤ２５．０４、ＩＤ２５．０５、ＩＤ２５．０６、ＩＤ２５．０７、ＩＤ２５．０８
、ＩＤ２５．０９、ＩＤ２５．１０、ＩＤ２５．１１、ＩＤ２５．１２、ＩＤ２５．１３
、ＩＤ２５．１４、ＩＤ２５．１５、ＩＤ２５．１６、ＩＤ２６．０１、ＩＤ２６．０２
、ＩＤ２６．０３、ＩＤ２６．０４、ＩＤ２６．０５、ＩＤ２６．０６、ＩＤ２６．０７
、ＩＤ２６．０８、ＩＤ２６．０９、ＩＤ２６．１０、ＩＤ２６．１１、ＩＤ２６．１２
、ＩＤ２６．１３、ＩＤ２６．１４、ＩＤ２６．１５、ＩＤ２６．１６、ＩＤ２７．０１
、ＩＤ２７．０２、ＩＤ２７．０３、ＩＤ２７．０４、ＩＤ２７．０５、ＩＤ２７．０６
、ＩＤ２７．０７、ＩＤ２７．０８、ＩＤ２７．０９、ＩＤ２７．１０、ＩＤ２７．１１
、ＩＤ２７．１２、ＩＤ２７．１３、ＩＤ２７．１４、ＩＤ２７．１５、またはＩＤ２７
．１６を含む。特定の実施形態では、非組み込み型ベクターを利用する場合、トランスジ
ェニック動物は、１つ以上のその細胞内に、Ｉ５６ｉエンハンサー、そのコア、またはそ
の連結コア、ならびに、ｅＨＧＴ＿３７５ｈ、ｅＨＧＴ＿３７６ｈ、ｅＨＧＴ＿３９０ｈ
、ｅＨＧＴ＿３７３ｍ、ｅＨＧＴ＿３７５ｍ、ｅＨＧＴ＿３８６ｍ、ｅＨＧＴ＿３８７ｍ
、ｅＨＧＴ＿３９０ｍ、及びそれらのコアから選択する１つ以上のエンハンサー、及び／
または、ＣＮ２７２０、ＣＮ２７２１、ＣＮ２７２２、ＣＮ２７３２、ＣＮ３２１３、
ＣＮ３３２２、ＣＮ３３２３、ＣＮ３８８７、ＣＮ３８８８、ＣＮ２９７２、ＣＮ２９７
３、ＣＮ２９７４、ＣＮ２９７５、ＣＮ２９７６、ＩＤ１０．０１、ＩＤ１０．０２、Ｉ
Ｄ１０．０３、ＩＤ１０．０４、ＩＤ１０．０５、ＩＤ１０．０６、ＩＤ１０．０７、Ｉ
Ｄ１０．０８、ＩＤ１０．０９、ＩＤ１０．１０、ＩＤ１０．１１、ＩＤ１０．１２、Ｉ
Ｄ１０．１３、ＩＤ１０．１４、ＩＤ１０．１５、ＩＤ１０．１６、ＩＤ１０．１７、Ｉ
Ｄ１０．１８、ＩＤ１０．１９、ＩＤ１０．２０、ＩＤ１０．２１、ＩＤ１０．２２、Ｉ
Ｄ１０．２３、ＩＤ１０．２４、ＩＤ１０．２５、ＩＤ１０．２６、ＩＤ１０．２７、Ｉ
Ｄ１０．２８、ＩＤ１０．２９、ＩＤ１０．３０、ＩＤ１０．３１、ＩＤ１０．３２、Ｉ
Ｄ１１．０１、ＩＤ１１．０２、ＩＤ１１．０３、ＩＤ１１．０４、ＩＤ１１．０５、Ｉ
Ｄ１１．０６、ＩＤ１１．０７、ＩＤ１１．０８、ＩＤ１１．０９、ＩＤ１１．１０、Ｉ
Ｄ１１．１１、ＩＤ１１．１２、ＩＤ１１．１３、ＩＤ１１．１４、ＩＤ１１．１５、Ｉ
Ｄ１１．１６、ＩＤ１２．０１、ＩＤ１２．０２、ＩＤ１２．０３、ＩＤ１２．０４、Ｉ
Ｄ１２．０５、ＩＤ１２．０６、ＩＤ１２．０７、ＩＤ１２．０８、ＩＤ１２．０９、Ｉ
Ｄ１２．１０、ＩＤ１２．１１、ＩＤ１２．１２、ＩＤ１２．１３、ＩＤ１２．１４、Ｉ
Ｄ１２．１５、ＩＤ１２．１６、ＩＤ１３．０１、ＩＤ１３．０２、ＩＤ１３．０３、Ｉ

ＩＤ１３．０４、ＩＤ１３．０５、ＩＤ１３．０６、ＩＤ１３．０７、ＩＤ１３．０８、Ｉ
Ｄ１３．０９、ＩＤ１３．１０、ＩＤ１３．１１、ＩＤ１３．１２、ＩＤ１３．１３、Ｉ
Ｄ１３．１４、ＩＤ１３．１５、ＩＤ１３．１６、ＩＤ１４．０１、ＩＤ１４．０２、Ｉ
Ｄ１４．０３、ＩＤ１４．０４、ＩＤ１４．０５、ＩＤ１４．０６、ＩＤ１４．０７、Ｉ
Ｄ１４．０８、ＩＤ１４．０９、ＩＤ１４．１０、ＩＤ１４．１１、ＩＤ１４．１２、Ｉ
Ｄ１４．１３、ＩＤ１４．１４、ＩＤ１４．１５、ＩＤ１４．１６、ＩＤ１５．０１、Ｉ
Ｄ１５．０２、ＩＤ１５．０３、ＩＤ１５．０４、ＩＤ１５．０５、ＩＤ１５．０６、Ｉ
Ｄ１５．０７、ＩＤ１５．０８、ＩＤ１５．０９、ＩＤ１５．１０、ＩＤ１５．１１、Ｉ
Ｄ１５．１２、ＩＤ１５．１３、ＩＤ１５．１４、ＩＤ１５．１５、ＩＤ１５．１６、Ｉ
Ｄ１６．０１、ＩＤ１６．０２、ＩＤ１６．０３、ＩＤ１６．０４、ＩＤ１６．０５、Ｉ
Ｄ１６．０６、ＩＤ１６．０７、ＩＤ１６．０８、ＩＤ１６．０９、ＩＤ１６．１０、Ｉ
Ｄ１６．１１、ＩＤ１６．１２、ＩＤ１６．１３、ＩＤ１６．１４、ＩＤ１６．１５、Ｉ
Ｄ１６．１６、ＩＤ１７．０１、ＩＤ１７．０２、ＩＤ１７．０３、ＩＤ１７．０４、Ｉ
Ｄ１７．０５、ＩＤ１７．０６、ＩＤ１７．０７、ＩＤ１７．０８、ＩＤ１７．０９、Ｉ
Ｄ１７．１０、ＩＤ１７．１１、ＩＤ１７．１２、ＩＤ１７．１３、ＩＤ１７．１４、Ｉ
Ｄ１７．１５、ＩＤ１７．１６、ＩＤ１８．０１、ＩＤ１８．０２、ＩＤ１８．０３、Ｉ
Ｄ１８．０４、ＩＤ１８．０５、ＩＤ１８．０６、ＩＤ１８．０７、ＩＤ１８．０８、Ｉ
Ｄ１８．０９、ＩＤ１８．１０、ＩＤ１８．１１、ＩＤ１８．１２、ＩＤ１８．１３、Ｉ
Ｄ１８．１４、ＩＤ１８．１５、ＩＤ１８．１６、ＩＤ１９．０１、ＩＤ１９．０２、Ｉ
Ｄ１９．０３、ＩＤ１９．０４、ＩＤ１９．０５、ＩＤ１９．０６、ＩＤ１９．０７、Ｉ
Ｄ１９．０８、ＩＤ１９．０９、ＩＤ１９．１０、ＩＤ１９．１１、ＩＤ１９．１２、Ｉ
Ｄ１９．１３、ＩＤ１９．１４、ＩＤ１９．１５、ＩＤ１９．１６、ＩＤ２０．０１、Ｉ
Ｄ２０．０２、ＩＤ２０．０３、ＩＤ２０．０４、ＩＤ２０．０５、ＩＤ２０．０６、Ｉ
Ｄ２０．０７、ＩＤ２０．０８、ＩＤ２０．０９、ＩＤ２０．１０、ＩＤ２０．１１、Ｉ
Ｄ２０．１２、ＩＤ２０．１３、ＩＤ２０．１４、ＩＤ２０．１５、ＩＤ２０．１６、Ｉ
Ｄ２１．０１、ＩＤ２１．０２、ＩＤ２１．０３、ＩＤ２１．０４、ＩＤ２１．０５、Ｉ
Ｄ２１．０６、ＩＤ２１．０７、ＩＤ２１．０８、ＩＤ２１．０９、ＩＤ２１．１０、Ｉ
Ｄ２１．１１、ＩＤ２１．１２、ＩＤ２１．１３、ＩＤ２１．１４、ＩＤ２１．１５、Ｉ
Ｄ２１．１６、ＩＤ２２．０１、ＩＤ２２．０２、ＩＤ２２．０３、ＩＤ２２．０４、Ｉ
Ｄ２２．０５、ＩＤ２２．０６、ＩＤ２２．０７、ＩＤ２２．０８、ＩＤ２２．０９、Ｉ
Ｄ２２．１０、ＩＤ２２．１１、ＩＤ２２．１２、ＩＤ２２．１３、ＩＤ２２．１４、Ｉ
Ｄ２２．１５、ＩＤ２２．１６、ＩＤ２３．０１、ＩＤ２３．０２、ＩＤ２３．０３、Ｉ
Ｄ２３．０４、ＩＤ２３．０５、ＩＤ２３．０６、ＩＤ２３．０７、ＩＤ２３．０８、Ｉ
Ｄ２３．０９、ＩＤ２３．１０、ＩＤ２３．１１、ＩＤ２３．１２、ＩＤ２３．１３、Ｉ
Ｄ２３．１４、ＩＤ２３．１５、ＩＤ２３．１６、ＩＤ２４．０１、ＩＤ２４．０２、Ｉ
Ｄ２４．０３、ＩＤ２４．０４、ＩＤ２４．０５、ＩＤ２４．０６、ＩＤ２４．０７、Ｉ
Ｄ２４．０８、ＩＤ２４．０９、ＩＤ２４．１０、ＩＤ２４．１１、ＩＤ２４．１２、Ｉ
Ｄ２４．１３、ＩＤ２４．１４、ＩＤ２４．１５、ＩＤ２４．１６、ＩＤ２５．０１、Ｉ
Ｄ２５．０２、ＩＤ２５．０３、ＩＤ２５．０４、ＩＤ２５．０５、ＩＤ２５．０６、Ｉ
Ｄ２５．０７、ＩＤ２５．０８、ＩＤ２５．０９、ＩＤ２５．１０、ＩＤ２５．１１、Ｉ
Ｄ２５．１２、ＩＤ２５．１３、ＩＤ２５．１４、ＩＤ２５．１５、ＩＤ２５．１６、Ｉ
Ｄ２６．０１、ＩＤ２６．０２、ＩＤ２６．０３、ＩＤ２６．０４、ＩＤ２６．０５、Ｉ
Ｄ２６．０６、ＩＤ２６．０７、ＩＤ２６．０８、ＩＤ２６．０９、ＩＤ２６．１０、Ｉ
Ｄ２６．１１、ＩＤ２６．１２、ＩＤ２６．１３、ＩＤ２６．１４、ＩＤ２６．１５、Ｉ
Ｄ２６．１６、ＩＤ２７．０１、ＩＤ２７．０２、ＩＤ２７．０３、ＩＤ２７．０４、Ｉ
Ｄ２７．０５、ＩＤ２７．０６、ＩＤ２７．０７、ＩＤ２７．０８、ＩＤ２７．０９、Ｉ
Ｄ２７．１０、ＩＤ２７．１１、ＩＤ２７．１２、ＩＤ２７．１３、ＩＤ２７．１４、Ｉ
Ｄ２７．１５、またはＩＤ２７．１６を含む人工発現構築物を含む。

【０１１９】

トランスジェニック動物を産生するための詳細な方法は、米国特許第４，７３６，８６

６号に記載されている。トランスジェニック動物は、任意の非ヒト種であり得るが、好ましくは、非ヒト霊長類（ＮＨＰ）、ヒツジ、ウマ、ウシ、ブタ、ヤギ、イヌ、ネコ、ウサギ、ニワトリ、及び齧歯類、例えば、モルモット、ハムスター、アレチネズミ、ラット、マウス、及びフェレットを含む。

【０１２０】

特定の実施形態では、トランスジェニック動物の構築は、同じゲノム組み込み部位内の全ての細胞に存在する遺伝子操作した構築物を有する生物をもたらす。したがって、かかるトランスジェニック動物に由来する細胞株は、遺伝子操作した構築物が全ての細胞において同じゲノム組み込み部位にあるのと同じ程度で一貫しており、したがって、同じ位置効果変異を受けるであろう。対照的に、遺伝子を細胞株または初代細胞培養物に導入することは、構築物の異種発現をもたらすことができる。このアプローチの欠点は、導入したＤＮＡの発現が宿主動物の特定の遺伝的背景によって影響を受け得ることである。

【０１２１】

細胞株に関連して上記に示されるように、本開示の人工発現構築物は、当該技術分野で公知の技術を使用して、マウス胚幹細胞を遺伝子組み換えするために使用され得る。典型的には、人工発現構築物は、培養マウス胚幹細胞に導入される。次いで、形質転換ＥＳ細胞を宿主母から胚盤胞に注射し、宿主胚を母体に再移植する。これにより、培養細胞株に存在する胚幹細胞及び宿主胚に存在する胚幹細胞の両方に由来する細胞から組織が構成されるキメラマウスがもたらされる。通常、導入に使用される培養ＥＳ細胞が由来するマウスは、形質転換細胞をその胚に注射する宿主マウスとは異なるコート色を有するように選択される。次いで、キメラマウスは、多様なコート色を有する。少なくとも一部が、生殖細胞系組織が遺伝子組み換え細胞に由来する限り、キメラマウスを適切な株と交配させて、導入遺伝子を運ぶ子孫を産生する。

【０１２２】

上述の送達方法に加えて、動物の標的細胞または標的とした組織及び器官、特に脊椎動物の細胞、器官、または組織に人工発現構築物を送達する代替方法として、以下の技術も企図される：超音波（例えば、米国特許第５，６５６，０１６号に記載される超音波）；骨内注射（米国特許第５，７７９，７０８号）；マイクロチップデバイス（米国特許第５，７９７，８９８号）；眼科製剤（Ｂｏｕｒｌａｉｓ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｇ Ｒｅｔｉｎ Ｅｙｅ Ｒｅｓ，１７（１）：３３－５８，１９９８）；経皮マトリックス（米国特許第５，７７０，２１９号、及び米国特許第５，７８３，２０８号）；フィードバック制御送達（米国特許第５，６９７，８９９号）、及び本開示のその他の箇所で利用可能である、及び／または記載するその他の送達方法。

【０１２３】

（ｖ）使用の方法。特定の実施形態では、本明細書に記載した生理活性成分を含む組成物を対象に投与して、生理学的効果を得る。

【０１２４】

特定の実施形態では、本開示は、遺伝子操作した配列におけるエンハンサーの下流の位置において部分的または完全にコードされる異種遺伝子の発現を調節するための本明細書に記載の人工発現構築物の使用を含む。したがって、疾患、機能障害、または障害の症状を予防、治療、または軽減するための医薬の研究、治験、及び潜在的な開発における開示される人工発現構築物の使用方法が本明細書に提供される。

【０１２５】

特定の実施形態は、本明細書に記載したＩ５６ｉエンハンサー、そのコア、またはその連結コア、ならびに、ｅＨＧＴ＿３７５ｈ、ｅＨＧＴ＿３７６ｈ、ｅＨＧＴ＿３９０ｈ、ｅＨＧＴ＿３７３ｍ、ｅＨＧＴ＿３７５ｍ、ｅＨＧＴ＿３８６ｍ、ｅＨＧＴ＿３８７ｍ、ｅＨＧＴ＿３９０ｍ、及びそれらのコアから選択する１つ以上のエンハンサー、及び／または、ＣＮ２７２０、ＣＮ２７２１、ＣＮ２７２２、ＣＮ２７３２、ＣＮ３２１３、ＣＮ３３２２、ＣＮ３３２３、ＣＮ３８８７、ＣＮ３８８８、ＣＮ２９７２、ＣＮ２９７３、ＣＮ２９７４、ＣＮ２９７５、ＣＮ２９７６、ＩＤ１０．０１、ＩＤ１０．０２、ＩＤ１

０．０３、ＩＤ１０．０４、ＩＤ１０．０５、ＩＤ１０．０６、ＩＤ１０．０７、ＩＤ１
０．０８、ＩＤ１０．０９、ＩＤ１０．１０、ＩＤ１０．１１、ＩＤ１０．１２、ＩＤ１
０．１３、ＩＤ１０．１４、ＩＤ１０．１５、ＩＤ１０．１６、ＩＤ１０．１７、ＩＤ１
０．１８、ＩＤ１０．１９、ＩＤ１０．２０、ＩＤ１０．２１、ＩＤ１０．２２、ＩＤ１
０．２３、ＩＤ１０．２４、ＩＤ１０．２５、ＩＤ１０．２６、ＩＤ１０．２７、ＩＤ１
０．２８、ＩＤ１０．２９、ＩＤ１０．３０、ＩＤ１０．３１、ＩＤ１０．３２、ＩＤ１
１．０１、ＩＤ１１．０２、ＩＤ１１．０３、ＩＤ１１．０４、ＩＤ１１．０５、ＩＤ１
１．０６、ＩＤ１１．０７、ＩＤ１１．０８、ＩＤ１１．０９、ＩＤ１１．１０、ＩＤ１
１．１１、ＩＤ１１．１２、ＩＤ１１．１３、ＩＤ１１．１４、ＩＤ１１．１５、ＩＤ１
１．１６、ＩＤ１２．０１、ＩＤ１２．０２、ＩＤ１２．０３、ＩＤ１２．０４、ＩＤ１
２．０５、ＩＤ１２．０６、ＩＤ１２．０７、ＩＤ１２．０８、ＩＤ１２．０９、ＩＤ１
２．１０、ＩＤ１２．１１、ＩＤ１２．１２、ＩＤ１２．１３、ＩＤ１２．１４、ＩＤ１
２．１５、ＩＤ１２．１６、ＩＤ１３．０１、ＩＤ１３．０２、ＩＤ１３．０３、ＩＤ１
３．０４、ＩＤ１３．０５、ＩＤ１３．０６、ＩＤ１３．０７、ＩＤ１３．０８、ＩＤ１
３．０９、ＩＤ１３．１０、ＩＤ１３．１１、ＩＤ１３．１２、ＩＤ１３．１３、ＩＤ１
３．１４、ＩＤ１３．１５、ＩＤ１３．１６、ＩＤ１４．０１、ＩＤ１４．０２、ＩＤ１
４．０３、ＩＤ１４．０４、ＩＤ１４．０５、ＩＤ１４．０６、ＩＤ１４．０７、ＩＤ１
４．０８、ＩＤ１４．０９、ＩＤ１４．１０、ＩＤ１４．１１、ＩＤ１４．１２、ＩＤ１
４．１３、ＩＤ１４．１４、ＩＤ１４．１５、ＩＤ１４．１６、ＩＤ１５．０１、ＩＤ１
５．０２、ＩＤ１５．０３、ＩＤ１５．０４、ＩＤ１５．０５、ＩＤ１５．０６、ＩＤ１
５．０７、ＩＤ１５．０８、ＩＤ１５．０９、ＩＤ１５．１０、ＩＤ１５．１１、ＩＤ１
５．１２、ＩＤ１５．１３、ＩＤ１５．１４、ＩＤ１５．１５、ＩＤ１５．１６、ＩＤ１
６．０１、ＩＤ１６．０２、ＩＤ１６．０３、ＩＤ１６．０４、ＩＤ１６．０５、ＩＤ１
６．０６、ＩＤ１６．０７、ＩＤ１６．０８、ＩＤ１６．０９、ＩＤ１６．１０、ＩＤ１
６．１１、ＩＤ１６．１２、ＩＤ１６．１３、ＩＤ１６．１４、ＩＤ１６．１５、ＩＤ１
６．１６、ＩＤ１７．０１、ＩＤ１７．０２、ＩＤ１７．０３、ＩＤ１７．０４、ＩＤ１
７．０５、ＩＤ１７．０６、ＩＤ１７．０７、ＩＤ１７．０８、ＩＤ１７．０９、ＩＤ１
７．１０、ＩＤ１７．１１、ＩＤ１７．１２、ＩＤ１７．１３、ＩＤ１７．１４、ＩＤ１
７．１５、ＩＤ１７．１６、ＩＤ１８．０１、ＩＤ１８．０２、ＩＤ１８．０３、ＩＤ１
８．０４、ＩＤ１８．０５、ＩＤ１８．０６、ＩＤ１８．０７、ＩＤ１８．０８、ＩＤ１
８．０９、ＩＤ１８．１０、ＩＤ１８．１１、ＩＤ１８．１２、ＩＤ１８．１３、ＩＤ１
８．１４、ＩＤ１８．１５、ＩＤ１８．１６、ＩＤ１９．０１、ＩＤ１９．０２、ＩＤ１
９．０３、ＩＤ１９．０４、ＩＤ１９．０５、ＩＤ１９．０６、ＩＤ１９．０７、ＩＤ１
９．０８、ＩＤ１９．０９、ＩＤ１９．１０、ＩＤ１９．１１、ＩＤ１９．１２、ＩＤ１
９．１３、ＩＤ１９．１４、ＩＤ１９．１５、ＩＤ１９．１６、ＩＤ２０．０１、ＩＤ２
０．０２、ＩＤ２０．０３、ＩＤ２０．０４、ＩＤ２０．０５、ＩＤ２０．０６、ＩＤ２
０．０７、ＩＤ２０．０８、ＩＤ２０．０９、ＩＤ２０．１０、ＩＤ２０．１１、ＩＤ２
０．１２、ＩＤ２０．１３、ＩＤ２０．１４、ＩＤ２０．１５、ＩＤ２０．１６、ＩＤ２
１．０１、ＩＤ２１．０２、ＩＤ２１．０３、ＩＤ２１．０４、ＩＤ２１．０５、ＩＤ２
１．０６、ＩＤ２１．０７、ＩＤ２１．０８、ＩＤ２１．０９、ＩＤ２１．１０、ＩＤ２
１．１１、ＩＤ２１．１２、ＩＤ２１．１３、ＩＤ２１．１４、ＩＤ２１．１５、ＩＤ２
１．１６、ＩＤ２２．０１、ＩＤ２２．０２、ＩＤ２２．０３、ＩＤ２２．０４、ＩＤ２
２．０５、ＩＤ２２．０６、ＩＤ２２．０７、ＩＤ２２．０８、ＩＤ２２．０９、ＩＤ２
２．１０、ＩＤ２２．１１、ＩＤ２２．１２、ＩＤ２２．１３、ＩＤ２２．１４、ＩＤ２
２．１５、ＩＤ２２．１６、ＩＤ２３．０１、ＩＤ２３．０２、ＩＤ２３．０３、ＩＤ２
３．０４、ＩＤ２３．０５、ＩＤ２３．０６、ＩＤ２３．０７、ＩＤ２３．０８、ＩＤ２
３．０９、ＩＤ２３．１０、ＩＤ２３．１１、ＩＤ２３．１２、ＩＤ２３．１３、ＩＤ２
３．１４、ＩＤ２３．１５、ＩＤ２３．１６、ＩＤ２４．０１、ＩＤ２４．０２、ＩＤ２
４．０３、ＩＤ２４．０４、ＩＤ２４．０５、ＩＤ２４．０６、ＩＤ２４．０７、ＩＤ２
４．０８、ＩＤ２４．０９、ＩＤ２４．１０、ＩＤ２４．１１、ＩＤ２４．１２、ＩＤ２

４．１３、ＩＤ２４．１４、ＩＤ２４．１５、ＩＤ２４．１６、ＩＤ２５．０１、ＩＤ２５．０２、ＩＤ２５．０３、ＩＤ２５．０４、ＩＤ２５．０５、ＩＤ２５．０６、ＩＤ２５．０７、ＩＤ２５．０８、ＩＤ２５．０９、ＩＤ２５．１０、ＩＤ２５．１１、ＩＤ２５．１２、ＩＤ２５．１３、ＩＤ２５．１４、ＩＤ２５．１５、ＩＤ２５．１６、ＩＤ２６．０１、ＩＤ２６．０２、ＩＤ２６．０３、ＩＤ２６．０４、ＩＤ２６．０５、ＩＤ２６．０６、ＩＤ２６．０７、ＩＤ２６．０８、ＩＤ２６．０９、ＩＤ２６．１０、ＩＤ２６．１１、ＩＤ２６．１２、ＩＤ２６．１３、ＩＤ２６．１４、ＩＤ２６．１５、ＩＤ２６．１６、ＩＤ２７．０１、ＩＤ２７．０２、ＩＤ２７．０３、ＩＤ２７．０４、ＩＤ２７．０５、ＩＤ２７．０６、ＩＤ２７．０７、ＩＤ２７．０８、ＩＤ２７．０９、ＩＤ２７．１０、ＩＤ２７．１１、ＩＤ２７．１２、ＩＤ２７．１３、ＩＤ２７．１４、ＩＤ２７．１５、またはＩＤ２７．１６を含む人工発現構築物を対象に投与して、ＧＡＢＡ作動性ニューロン及び星状膠細胞における遺伝子の発現を駆動する方法を含む。対象として、単離した細胞、細胞のネットワーク、組織スライス、実験動物、獣医学的動物、またはヒトとし得る。

【０１２６】

医学分野で周知の通り、あらゆる対象の投薬量は、対象のサイズ、表面積、年齢、投与される特定の化合物、性別、投与時間及び投与経路、全般的な健康、ならびに同時に投与されるその他の薬物を含む、多くの要因に依存する。本開示の化合物に関する投薬量は様々であるが、特定の実施形態では、投与量は、本開示の人工発現構築物の10^{5}～10^{100}個のコピーである。特定の実施形態では、静脈内、実質内、脊髄内、眼窩後方、または髄腔内投与を受けている患者には、10^{6}～10^{22}個のコピーの人工発現構築物を注入することができる。

【０１２７】

対象を治療することには、治療有効量を送達することを含む。治療有効量として、有効量、予防的処置及び／または治療的処置を提供する量を含む。

【０１２８】

「有効量」は、対象において所望の生理学的変化をもたらすために必要な組成物の量である。有効量は、研究目的のために投与されることが多い。本明細書に開示される有効量は、ＳＬＣ６Ａ１関連障害の発症、進行、及び／または解決の評価に関連する動物モデルまたはインビトロアッセイにおいて統計的に有意な効果を引き起こし得る。

【０１２９】

「予防的処置」は、ＳＬＣ６Ａ１関連障害の徴候または症状を示さない、あるいはＳＬＣ６Ａ１関連障害の初期徴候または症状だけを示す対象に対して投与する治療を含んでおり、治療は、ＳＬＣ６Ａ１関連障害を発症するリスクをさらに軽減または減少させる目的で投与する。したがって、予防的治療は、ＳＬＣ６Ａ１関連障害に対する予防的治療として機能する。特定の実施形態では、予防的処置は、ＳＬＣ６Ａ１関連障害の悪化を軽減、遅延、または予防する。

【０１３０】

「治療的処置」は、ＳＬＣ６Ａ１関連障害の症状または徴候を示す対象に対して投与を行い、かつ、ＳＬＣ６Ａ１関連障害のそれらの徴候または症状を軽減または解消する目的で対象に対して投与を行う治療を含む。治療的処置は、ＳＬＣ６Ａ１関連障害の存在もしくは活動を低減、制御、もしくは解消することができる、及び／またはＳＬＣ６Ａ１関連障害の副作用を低減させる、もしくは解消する。

【０１３１】

有効量としての機能は、予防的処置または治療的処置は、相互排他的なものではなく、また、特定の実施形態では、投与した投薬量は、２つ以上の処置タイプを達成し得る。

【０１３２】

特定の実施形態では、本明細書に開示した構築物を使用した治療の有効性を決定する方法は、処置前、処置後の最初の１年間、及びその他の時点で測定を行う。特定の実施形態では、本明細書に開示した構築物を使用した治療の有効性は、評価した測定値が正常レベ

ルで維持できている、または従前の障害レベルよりも軽度になっている場合に、有効であると決定する。

【０１３３】

治療有効量は、認知機能及び運動機能に関する発達検査を使用して評価することができる。当業者であれば、認知機能を評価するための適切な条件を認識しており、これらには、一般的に使われている様々な試験を含み得る。代表的な試験として、持続処理課題（Ｃｏｎｔｉｎｕｏｕｓ Ｐｅｒｆｏｒｍａｎｃｅ Ｔｅｓｔ（ＣＰＴ））、ウィスコンシンカード分類課題（Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ Ｃａｒｄ Ｓｏｒｔｉｎｇ Ｔｅｓｔ）、トレイルメイキングＡ＋Ｂ（Ｔｒａｉｌｍａｋｉｎｇ Ａ＋Ｂ）、ミニメンタルステート検査（Ｍｉｎｉ Ｍｅｎｔａｌ Ｓｔａｔｅ Ｅｘａｍ（ＭＭＳＥ））、リストラーニング（Ｌｉｓｔ Ｌｅａｒｎｉｎｇ（言語記憶））、数字列課題（Ｄｉｇｉｔ Ｓｅｑｕｅｎｃｉｎｇ Ｔａｓｋ（作業記憶））、トークン運動課題（Ｔｏｋｅｎ Ｍｏｔｏｒ Ｔａｓｋ（運動速度））、カテゴリーインスタンス（Ｃａｔｅｇｏｒｙ Ｉｎｓｔａｎｃｅｓ（意味的流暢性））、言語表出関連試験（Ｃｏｎｔｒｏｌｌｅｄ Ｏｒａｌ Ｗｏｒｄ Ａｓｓｏｃｉａｔｉｏｎ Ｔｅｓｔ（文字的流暢性））、ロンドン塔課題（Ｔｏｗｅｒ ｏｆ Ｌｏｎｄｏｎ Ｔｅｓｔ（実行機能））、符号割り当て（Ｓｙｍｂｏｌ Ｃｏｄｉｎｇ（注意及び運動速度））、感情干渉試験－遅延認識課題（Ａｆｆｅｃｔｉｖｅ Ｉｎｔｅｒｆｅｒｅｎｃｅ Ｔｅｓｔ－Ｄｅｌａｙｅｄ Ｒｅｃｏｇｎｉｔｉｏｎ Ｔａｓｋ）、ストループ試験（Ｓｔｒｏｏｐ Ｔｅｓｔ）、統合失調症での認知機能の簡単な評価（Ｂｒｉｅｆ Ａｓｓｅｓｓｍｅｎｔ ｏｆ Ｃｏｇｎｉｔｉｏｎ ｉｎ Ｓｃｈｉｚｏｐｈｒｅｎｉａ（ＢＡＣＳ；上記した数多くの試験を含む））などの神経心理学的試験、統合失調症バッテリーでの認知機能を改善するための測定及び治療研究（Ｍｅａｓｕｒｅｍｅｎｔ ａｎｄ Ｔｒｅａｔｍｅｎｔ Ｒｅｓｅａｒｃｈ ｔｏ Ｉｍｐｒｏｖｅ Ｃｏｇｎｉｔｉｏｎ ｉｎ Ｓｃｈｉｚｏｐｈｒｅｎｉａ ｂａｔｔｅｒｙ（ＭＡＴＲＩＣＳ））、及び、アルツハイマー病評価スケール－認知機能サブスケール（Ａｌｚｈｅｉｍｅｒ’ｓ Ｄｉｓｅａｓｅ Ａｓｓｅｓｓｍｅｎｔ Ｓｃａｌｅ－Ｃｏｇｎｉｔｉｖｅ Ｓｕｂｓｃａｌｅ（ＡＤＡＳ－ｃｏｇ））に含まれる試験がある。

【０１３４】

特定の実施形態では、軽度～中度の知的障害の治療の効果を決定する方法は、患者の臨床症状の肯定的な変化を観察して測定することができる。知的障害の分類は、Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｐｓｙｃｈｉａｔｒｉｃ Ａｓｓｏｃｉａｔｉｏｎ（Ｃｏｍｍｉｔｔｅｅ ｔｏ Ｅｖａｌｕａｔｅ ｔｈｅ Ｓｕｐｐｌｅｍｅｎｔａｌ Ｓｅｃｕｒｉｔｙ Ｉｎｃｏｍｅ Ｄｉｓａｂｉｌｉｔｙ Ｐｒｏｇｒａｍ ｆｏｒ Ｃｈｉｌｄｒｅｎ ｗｉｔｈ Ｍｅｎｔａｌ Ｄｉｓｏｒｄｅｒｓ；Ｂｏａｒｄ ｏｎ ｔｈｅ Ｈｅａｌｔｈ ｏｆ Ｓｅｌｅｃｔ Ｐｏｐｕｌａｔｉｏｎｓ；Ｂｏａｒｄ ｏｎ Ｃｈｉｌｄｒｅｎ，Ｙｏｕｔｈ，ａｎｄ Ｆａｍｉｌｉｅｓ；Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ ｏｆ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ；Ｄｉｖｉｓｉｏｎ ｏｆ Ｂｅｈａｖｉｏｒａｌ ａｎｄ Ｓｏｃｉａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ ａｎｄ Ｅｄｕｃａｔｉｏｎ；Ｔｈｅ Ｎａｔｉｏｎａｌ Ａｃａｄｅｍｉｅｓ ｏｆ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，Ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ，ａｎｄ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ；Ｂｏａｔ ＴＦ，Ｗｕ ＪＴ，ｅｄｉｔｏｒｓ．Ｍｅｎｔａｌ Ｄｉｓｏｒｄｅｒｓ ａｎｄ Ｄｉｓａｂｉｌｉｔｉｅｓ Ａｍｏｎｇ Ｌｏｗ－Ｉｎｃｏｍｅ Ｃｈｉｌｄｒｅｎ．Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ （ＤＣ）：Ｎａｔｉｏｎａｌ Ａｃａｄｅｍｉｅｓ Ｐｒｅｓｓ （ＵＳ）；２０１５ Ｏｃｔ ２８．９，Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｃｈａｒａｃｔｅｒｉｓｔｉｃｓ ｏｆ Ｉｎｔｅｌｌｅｃｔｕａｌ Ｄｉｓａｂｉｌｉｔｉｅｓ）が出版している、Ａｍｅｒｉｃａｎ Ａｓｓｏｃｉａｔｉｏｎ ｏｎ Ｉｎｔｅｌｌｅｃｔｕａｌ ａｎｄ Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔａｌ Ｄｉｓａｂｉｌｉｔｉｅｓ （ＡＡＩＤＤ）またはｔｈｅ Ｄｉａｇｎｏｓｔｉｃ ａｎｄ Ｓｔａｔｉｓｔｉｃａｌ Ｍａｎｕａｌ ｏｆ Ｍｅｎｔａｌ Ｄｉｓｏｒｄｅｒｓ，５ｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ （ＤＳＭ－５）を使用して決定することができる。特定の実施形態では、知的障害の治療の有効性は、ＩＱ、日常の生活技能に基づいた重症度、必要とする支援の強度に基づく重症度、またはＳＳＩリスト基準

を使用して測定することができる。ＳＳＩリストは、重症度レベルを指定するものではなく、むしろ、リストしたレベルの重症度に見合う基準を記載している。

【０１３５】

特定の態様では、てんかんの治療の有効性を決定する方法は、発作の軽減または予防に関する治療効果とし得る。特定の実施形態では、提供する方法は、１つ以上の異なるタイプの発作を、軽減または予防し得る。理想的には、開示の方法は、発作を完全に予防する。しかしながら、開示は、発作の事例が、少なくとも１０％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、または、少なくとも９０％減らす方法も含む。

【０１３６】

一般的に、発作は、痙攣、反復運動、異常感覚、及び、それらの組み合わせを含み得る。発作は、限局性発作（部分発作とも称する）と全身性発作に分類できる。限局性発作は、脳の片側だけに影響を及ぼすが、全身性発作は、脳の両側に影響を及ぼす。特定のタイプの限局性発作として、単純限局性発作、複雑限局性発作、及び二次性全般化発作がある。単純限局性発作は、特定の葉（例えば、側頭葉、前頭葉、頭頂葉、または後頭葉）に制限または集中する。複雑限局性発作は、一般的には、単純限局性発作よりも、脳半球の大部分に影響を及ぼすが、一般的には、側頭葉または前頭葉に発生する。単純限局性発作が、脳の片側（半球）から両側に及ぶ場合、発作は、二次性全般化発作と称する。全般化発作の特定のタイプとして、欠神（小発作とも称する）、強直性発作、無緊張発作、ミオクローヌス発作、強直間代発作（大発作とも称する）、及び間代発作がある。

【０１３７】

特定の実施形態では、本明細書に記載した方法は、治療をしない（例えば、治療前）場合と比較して、または別の従来の治療法を使用した治療と比較して、治療後の患者において、発作の頻度を減少し得る、発作の重症度を低減し得る、発作のタイプを変化させ得る（例えば、重症度の高いタイプのものから、低いタイプものへ）、または、それらの組み合わせを奏し得る。

【０１３８】

特定の実施形態では、発話困難性に関する治療の有効性を決定する方法は、発話評価の使用を含み得る。特定の実施形態では、言語聴覚士は、患者の言語表現を評価する。評価ツールとして、設定した期間内の反復音を測定するディアドコキネティック（ＤＤＫ）率；Ｍｏｔｏｒ　ＡＢＣ試験、Ｂｅｅｒｙ－Ｂｕｋｔｅｎｉｃａ　Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔａｌ　Ｔｅｓｔ　ｏｆ　Ｖｉｓｕａｌ－Ｍｏｔｏｒ　Ｃｏｏｒｄｉｎａｔｉｏｎ（Ｂｅｅｒｙ　ＶＭＩ）；ＭＲＩ、ＣＴ、またはＥＭＧ試験；Ｖｏｉｃｅ　Ｈａｎｄｉｃａｐ　Ｉｎｄｅｘ（ＶＨＩ）；Ｆｒｅｎｃｈａｙ　Ｄｙｓａｒｔｈｒｉａ　Ａｓｓｅｓｓｍｅｎｔ（ＦＤＡ）；Ｒａｄｂｏｕｎｄ　Ｄｙｓａｒｔｈｒｉａ　Ａｓｓｅｓｓｍｅｎｔ（ＲＤＡ）；口部運動検査；及び、その他の発話及び言語検査がある。

【０１３９】

特定の実施形態では、行動障害に関する治療の有効性を決定する方法は、行動障害に関連する少なくとも１つの臨床症状及び／または少なくとも１つの身体パラメーターの改善を含み得る。特定の実施形態では、行動障害は、注意欠陥障害（ＡＤＤ）または注意欠陥多動性障害（ＡＤＨＤ）を含み得る。効果的な治療を行うことで、患者のＡＤＨＤ評価スケールＩＶ（ＡＲＳ－ＩＶ）、ＡＤＨＤ自己報告スケール（ＡＳＲＳ）、臨床的全体的印象（ＣＧＩ）、及び／または認知機能の改善を招く。

【０１４０】

ＡＤＨＤ評価スケールＩＶ（ＡＲＳ－ＩＶ）は、以下の行動を評価する：１．細部に細心の注意を払えない、または作業で不注意な間違いをする。２．手足を動かし続ける、または着席時に身をよじる。３．課題や遊びの過程で注意を維持することが難しい。４．着席しなくてはならない時でも、座席を離れる。５．直接に話しかけても、聞いていないようである。６．不適切な状況下で異常に走り回ったり、よじ登ったりする。７．指示に従わない、及び作業を完了することができない。８．静かに遊ぶ、または、レジャー活動に

参加することが困難である。９．課題及び活動をまとめることが困難である。１０．「動き回る」、または、「モーターで駆動する」かのような挙動をする。１１．持続的な精神的努力を必要とする課題を避ける。１２．過度に話し続ける。１３．課題や活動に必要なものを忘れてしまう。１４．質問が完了する前に、答えを口走る。１５．気が散りやすい。１６．順番を待つことが難しい。１７．日常活動で忘れることが多い。１８．他人の話に口を挟む、または、立ち入る。

【０１４１】

Ｋｅｓｓｌｅｒ ｅｔ ａｌ（Ｐｓｙｃｈｏｌｏｇｉｃａｌ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ，３５：２４５－２５６，２００５）は、一般向けに、ＷＨＯ 成人期ＡＤＨＤ自己報告スケール（ＡＳＲＳ）を報告している。ＡＳＲＳ Ｓｙｍｐｔｏｍ Ｃｈｅｃｋｌｉｓｔは、成人期ＡＤＨＤの診断を支援するために使用する、自己申告の質問票である。

【０１４２】

臨床的全般化印象改善スケール（ＣＧＩ－Ｉ）は、７ポイントスケールであり、臨床医には、介入開始時のベースライン状態と比較して、患者の病気が、どの程度にまで改善または悪化したかを、次のように評価することが求められる：１、非常に著しく改善した；２、著しく改善した；３、若干改善した；４、改善なし；５、若干増悪した；６、著しく増悪した；または７、非常に著しく増悪した。

【０１４３】

特定の実施形態では、自閉症スペクトラム障害での治療有効性を評価し得る。自閉症スペクトラム障害の患者、または自閉症スペクトラム障害のリスクが疑われる患者の機能障害の経過、重症度、及びスペクトルのモニタリングに関して、標準化した様々な評価スキームが利用可能である。また、このようなスキームは、自閉症症状の経時的進展、または治療に対する応答具合を評価するために使用し得る。これらのうち、Ａｕｔｉｓｍ Ｄｉａｇｎｏｓｔｉｃ Ｏｂｓｅｒｖａｔｉｏｎ Ｓｃｈｅｄｕｌｅ（ＡＤＯＳ－２、その最新版であり、Ｇｏｔｈａｍ ｅｔ ａｌ．Ｊ Ａｕｔｉｓｍ Ｄｅｖ Ｄｉｓｏｒｄ．２００７ Ａｐｒ；３７（４）：６１３－２７に記載されている）は、患者の発達レベルと年齢に関係する説明を行う様々なモジュールを備えているので、広範な年齢層の患者にとって相応の有用性がある。そこでは、検査者が導入した相互作用的な活動の標準化した管理を含んでおり、これらは、自閉症スペクトラム障害を診断する目的で、社会的相互作用、コミュニケーション、及び反復行動を引き出すようにデザインがされており、４８か月未満から成人期までの患者に最適化した手順を含んでいる。自閉症スペクトラム障害のコミュニケーション障害を評価する上でも有用なものは、Ｅｘｐｒｅｓｓｉｖｅ Ｏｎｅ Ｗｏｒｄ Ｐｉｃｔｕｒｅ Ｖｏｃａｂｕｌａｒｙ Ｔｅｓｔ（ＥＯＷＰＶＴ）であり、そこでは、言語表現ならびに語彙能力及び言語生成能力を評価する（Ｃｈａｐｍａｎ ｅｔ ａｌ．Ｅａｒｌｙ Ｈｕｍ Ｄｅｖ．２０１５ Ｊｕｎ；９１（６）：３７３－３７９．に記載されている）。ＡＳＤ患者の改善を測定するために使用可能なさらなる基準として、介護者が管理するＡｂｅｒｒａｎｔ Ｂｅｈａｖｉｏｒ Ｃｈｅｃｋｌｉｓｔ（ＡＢＣ，例えば、Ｋａａｔ ｅｔ ａｌ．Ｊ Ａｕｔｉｓｍ Ｄｅｖ Ｄｉｓｏｒｄ．２０１４ Ｍａｙ；４４（５）：ｌ １０３－１６．を参照されたい）、及びＡｕｔｉｓｍ Ｔｒｅａｔｍｅｎｔ Ｅｖａｌｕａｔｉｏｎ Ｃｈｅｃｋｌｉｓｔ（ＡＴＥＣ，例えば、Ｇｅｉｅｒ ｅｔ ａｌ．Ｍｅｎｔａｌ Ｈｅａｌｔｈ Ｒｅｓｅａｒｃｈ ｉｎ Ｉｎｔｅｌｌｅｃｔｕａｌ Ｄｉｓａｂｉｌｉｔｉｅｓ ２０１３；６：２５５－６７を参照されたい）がある。加えて、患者の進行度を判断するために、Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｇｌｏｂａｌ Ｉｍｐｒｅｓｓｉｏｎｓスケールの修正バージョンを使用し得る。

【０１４４】

特定の実施形態では、神経学的徴候に関する治療の有効性を決定する方法は、患者の症状を改善するか、または、そうでなければ、好ましくない状態を軽減、緩和、または最小化する処置を含み得る。特定の実施形態では、神経学的徴候は、運動失調、筋緊張低下、及びその他の運動障害を含み得る。特定の実施形態では、筋緊張、筋力、反射神経、過度柔軟性、姿勢、持久力、ＭＲＩ、ＣＴ、ＥＭＧ、またはＥＥＧスキャンの変化を評価して

、筋緊張低下の効果的な治療を測定することができる。特定の実施形態では、筆記技術及び摂食技術、眼球運動、歩行、平衡性及び協調、発話、ＭＲＩ、またはＣＴスキャンの評価を使用して、運動失調の効果的な治療を測定することができる。

【０１４５】

数多くの運動障害が、乳幼児及び小児に対して影響を及ぼす、そして、この背景の中で、数多くの運動試験及び発達試験を利用して、治療有効量を評価することができる。例として、ピーボディ発達運動スケール（Ｐｅａｂｏｄｙ Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔａｌ Ｍｏｔｏｒ Ｓｃａｌｅ（ＰＤＭＳ－ＩＩ））、アルバータ乳児運動スケール（Ａｌｂｅｒｔａ Ｉｎｆａｎｔ Ｍｏｔｏｒ Ｓｃａｌｅ（ＡＩＭＳ））、Ｂａｙｌｅｙ Ｓｃａｌｅｓ ｏｆ Ｉｎｆａｎｔ ａｎｄ Ｔｏｄｄｌｅｒ Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ（登録商標）－第３版（Ｂａｙｌｅｙ－ＩＩＩ）、または乳幼児のための包括的発達評価項目（Ｃｏｍｐｒｅｈｅｎｓｉｖｅ Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔａｌ Ｉｎｖｅｎｔｏｒｙ ｆｏｒ Ｉｎｆａｎｔｓ ａｎｄ Ｔｏｄｄｌｅｒｓ（ＣＤＩＩＴ））がある。

【０１４６】

ＰＤＭＳ－ＩＩは、出生から５歳までの乳幼児及び子供に関する粗大運動及び微細運動発達の能力をベースとした測定値である。このツールは、運動発達を粗大運動能力と微細運動能力とに分けている。粗大運動能力と微細運動能力の集成値の組み合わせにより、検査者には、子供の運動能力について信頼可能な推定値を持つことができる。それは、次の４つの粗大運動と２つの微細運動サブテスト：反射神経（総運動）；定常性（粗大運動）；移動（粗大運動）；物体操作（粗大運動）；把持（微細運動）；及び、視覚と運動の統合（微細運動）を含む。

【０１４７】

ＰＤＭＳ－ＩＩのスコアリングは、サブテストにおける、生スコア、パーセンタイル、標準スコア、及び年齢相当、ならびに、構成要素についての割り当て量に依存する。生スコアとは、サブテストで子供が累積した合計ポイントである。発達年齢は、幼児の親に情報を伝えるためによく使用されている。ＰＤＭＳ－ＩＩに関する年齢相当は、「運動年齢」と称するものであり、特定の年代の子供たちが通常合格する項目を、彼らの子供たちが「合格」していることを親に伝える。ＰＤＭＳ－ＩＩサブテストにおいて年齢相当に該当するものは、ＰＤＭＳ－ＩＩマニュアルの表Ｃ．１、または、ＰＤＭＳ－ＩＩソフトウェアスコアリング及びレポートシステムによって生成される。

【０１４８】

ＡＩＭＳとは、出生から自立歩行の年齢（１８ヶ月）までに使用する乳児運動能力に関する５８項目の観察測定値である。このものは、抗重力筋制御の、漸進的発達と統合の観点から、運動目標の順次発達を評価する。この試験では、４つの姿勢：腹臥位、仰臥位、座位、立位で乳児の動きを評価する。ＡＩＭＳの合計スコアは、５８項目のスコアを合計して、０～５８までのスコアの範囲で算出する。スコアが高いほど、運動発達が成熟していることを示す。次いで、幼児のスコアを、パーセンタイルに変換して、規範サンプルの年齢相当の対等者と比較することができる。

【０１４９】

Ｂａｙｌｅｙ－ＩＩＩは、生後１～４２ヶ月の子供に対する認知及び運動発達に関する標準化した評価を提供する。この評価は、認知、コミュニケーション、身体的、社会的／感情的、及び適応領域の発達を測定して、発達遅延のある子供を特定する。この試験は、５つの発達スケール：認知スケール、言語スケール、運動スケール、社会的感情スケール、及び適応行動スケールを含む。それぞれの下位スケールに対応する発達年齢対実年齢の結果を提示することが可能である。

【０１５０】

ＣＤＩＩＴの診断試験は、子供の発達試験の１つであり、３～７２ヶ月齢の子供に対して使用する５つの発達サブテストを取り扱う。

【０１５１】

かかる組成物の発現構築物の量及び投与時間は、本教示の利益を有する当業者の範囲内

となる。しかしながら、有効量の開示される組成物の投与は、例えば、対象に効果をもたらすのに十分な数の感染性粒子の単回注射などの単回投与によって達成され得る可能性が高い。代替的に、いくつかの状況において、そのような組成物の投与を監督する個体によって決定され得るように、比較的短い、または比較的長い期間のいずれかにわたって、人工発現構築物組成物またはその他の遺伝子構築物の複数回または連続的な投与を提供することが望ましい場合がある。例えば、哺乳動物に投与される感染性粒子の数は、意図される効果を達成するために必要とされ得る、単回用量として、または２つ以上の投与に分割されるかのいずれかで与えられる、10^{7}、10^{8}、10^{9}、10^{10}、10^{11}、10^{12}、10^{13}、またはさらに高い感染粒子／ｍｌであってもよい。実際に、特定の実施形態では、所望の効果を達成するために、２つ以上の異なる発現構築物を組み合わせて投与することが望ましい場合がある。

【０１５２】

特定の状況において、ピペット、後方眼窩注射、皮下、眼内、硝子体内、非経口、皮下、静脈内、実質内、脳室内、筋肉内、髄腔内、脊髄内、腹腔内、経口もしくは鼻の吸入、または１つ以上の細胞、組織、もしくは臓器への直接適用もしくは注射のいずれかによって、本明細書に開示される適切に製剤化した組成物中で人工発現構築物を送達することが望ましいであろう。投与方法はまた、米国特許第５，５４３，１５８号、米国特許第５，６４１，５１５号、及び米国特許第５，３９９，３６３号に記載されるようなそれらの形態を含んでもよい。

【０１５３】

（ｖｉ）キット及び市販のパッケージ。キット及び市販のパッケージは、本明細書に記載の人工発現構築物を含有する。人工発現構築物を隔離することができる。特定の実施形態では、発現産物の成分は、互いに隔離することができる。特定の実施形態では、発現産物は、ベクター内、ウイルスベクター内、細胞内、組織スライスもしくは試料内、及び／またはトランスジェニック動物内であり得る。かかるキットは、１つ以上の試薬、制限酵素、ペプチド、治療薬、薬学的化合物、または注射器、注射剤などの組成物の送達手段をさらに含み得る。

【０１５４】

キットまたは市販のパッケージの実施形態はまた、例えば、基礎研究、電気生理学的研究、神経解剖学的研究、及び／または障害、疾患もしくは状態の研究及び／もしくは治療における、含まれる構成要素の使用に関する説明も含む。

【０１５５】

以下の例示的な実施形態及び実験例は、本開示の特定の実施形態を実証するために含まれる。当業者であれば、本開示に照らして、本明細書に開示される特定の実施形態に多くの変更を加えることができ、本開示の趣旨及び範囲から逸脱することなく、同様または類似の結果を得ることができることを理解されたい。

【０１５６】

（ｖｉｉ）例示的な実施形態。

１．（ｉ）Ｉ５６ｉエンハンサーのコアを含む第１のエンハンサー；（ｉｉ）ｅＨＧＴ＿３８７ｍ、ｅＨＧＴ＿３７５ｈ、ｅＨＧＴ＿３７６ｈ、ｅＨＧＴ＿３９０ｈ、ｅＨＧＴ＿３７３ｍ、ｅＨＧＴ＿３７５ｍ、ｅＨＧＴ＿３８６ｍ、ｅＨＧＴ＿３９０ｍ、または、それらのコアの１つ以上を含む第２のエンハンサー；（ｉｉｉ）プロモーター；及び（ｉｖ）異種コード配列を含む、人工発現構築物。

２．当該第１のエンハンサーが、当該第２のエンハンサーに隣接している、実施形態１に記載の人工発現構築物。

３．当該第１のエンハンサーが、当該第２のエンハンサーに隣接していない、実施形態１に記載の人工発現構築物。

４．当該第１のエンハンサーが、当該第２のエンハンサーの５’にある、実施形態１～３のいずれかに記載の人工発現構築物。

５．当該第２のエンハンサーが、当該第１のエンハンサーの５’にある、実施形態１～

３のいずれかに記載の人工発現構築物。
６．当該Ｉ５６ｉエンハンサーの当該コアが、Ｉ５６ｉヒトコアまたは Ｉ５６ｉゼブラフィッシュコアである、実施形態１～５のいずれかに記載の人工発現構築物。
７．当該コアが、配列番号４または５に記載の配列、または配列番号４または５に記載の配列と少なくとも９０％の配列同一性を有する配列を含む、実施形態６に記載の人工発現構築物。
８．当該Ｉ５６ｉエンハンサーの当該コアが連結している、実施形態１～７のいずれかに記載の人工発現構築物。
９．当該Ｉ５６ｉエンハンサーの連結コアは、当該Ｉ５６ｉヒトコアまたは当該Ｉ５６ｉゼブラフィッシュコアの２、３、４、５、６、７、８、９、または１０個のコピーを有する、実施形態８に記載の人工発現構築物。
１０．配列番号４及び／または配列番号５に記載の配列の２、３、４、５、６、７、８、９、または１０個のコピーを含む、または配列番号４または５に記載の配列と少なくとも９０％の配列同一性を有する配列を含む、実施形態９に記載の人工発現構築物。
１１．配列番号４に記載の配列の２、３、４、５、６、７、８、９または１０個のコピーを含む、または配列番号４に記載の配列と少なくとも９０％の配列同一性を有する配列を含む、実施形態９に記載の人工発現構築物。
１２．配列番号５に記載の配列の２、３、４、５、６、７、８、９または１０個のコピーを含む、または配列番号５に記載の配列と少なくとも９０％の配列同一性を有する配列を含む、実施形態９に記載の人工発現構築物。
１３．配列番号４の３個のコピーを含む、または配列番号４に記載の配列と少なくとも９０％の配列同一性を有する配列の３個のコピーを含む、実施形態９に記載の人工発現構築物。
１４．配列番号５の３個のコピーを含む、または配列番号５に記載の配列と少なくとも９０％の配列同一性を有する配列の３個のコピーを含む、実施形態９に記載の人工発現構築物。
１５．当該Ｉ５６ｉエンハンサーの当該連結コアが、配列番号６に記載の配列を含む、または配列番号６に記載の配列と少なくとも９０％の配列同一性を有する配列を含む、実施形態８に記載の人工発現構築物。
１６．当該Ｉ５６ｉエンハンサーの当該連結コアが、配列番号７に記載の配列を含む、または配列番号７に記載の配列と少なくとも９０％の配列同一性を有する配列を含む、実施形態８に記載の人工発現構築物。
１７．当該第２のエンハンサーが、ｅＨＧＴ＿３８７ｍまたはｅＨＧＴ＿３９０ｍを含む、または、ｅＨＧＴ＿３８７ｍまたはｅＨＧＴ＿３９０ｍの配列と少なくとも９０％の配列同一性を有する配列を含む、実施形態８に記載の人工発現構築物。
１８．当該第２のエンハンサーが、ｅＨＧＴ＿３８７ｍ、ｅＨＧＴ＿３７５ｈ、ｅＨＧＴ＿３７６ｈ、ｅＨＧＴ＿３９０ｈ、ｅＨＧＴ＿３７３ｍ、ｅＨＧＴ＿３７５ｍ、ｅＨＧＴ＿３８６ｍ、またはｅＨＧＴ＿３９０ｍから選択するエンハンサーのコアである、実施形態１～１７のいずれかに記載の人工発現構築物。
１９．当該第２のエンハンサーが、ｅＨＧＴ＿３８７ｍまたはｅＨＧＴ＿３９０ｍのコアである、または、ｅＨＧＴ＿３８７ｍまたはｅＨＧＴ＿３９０ｍのコアの配列と少なくとも９０％の配列同一性を有する配列である、実施形態１～１８のいずれかに記載の人工発現構築物。
２０．配列番号８４に記載の配列の２、３、４、５、６、７、８、９または１０個のコピーを含む、または配列番号８４に記載の配列と少なくとも９０％の配列同一性を有する配列を含む、実施形態１９に記載の人工発現構築物。
２１．配列番号８５に記載の配列の２、３、４、５、６、７、８、９または１０個のコピーを含む、または配列番号８５に記載の配列と少なくとも９０％の配列同一性を有する配列を含む、実施形態１９または２０に記載の人工発現構築物。
２２．当該第２のエンハンサーコアを、当該Ｉ５６ｉエンハンサーの当該コアと連結し

て、組み合わせ連結エンハンサーを生成する、実施形態１～２１のいずれかに記載の人工発現構築物。

２３．当該組み合わせ連結エンハンサーが、配列番号９５または配列番号８６に記載の配列、または配列番号９５または配列番号８６に記載の配列と少なくとも９０％の配列同一性を有する配列を含む、実施形態２２に記載の人工発現構築物。

２４．当該組み合わせ連結エンハンサーが、当該第２のエンハンサーの当該コアの２、３、４、５、６、７、８、９または１０個のコピー、及び、当該Ｉ５６ｉエンハンサーの当該コアの２、３、４、５、６、７、８、９、または１０個のコピーを有する、実施形態２２または２３に記載の人工発現構築物。

２５．２、３、４、５、６、７、８、９または１０個のコピーの当該組み合わせ連結エンハンサーを含む、実施形態２２～２４のいずれかに記載の人工発現構築物。

２６．当該組み合わせ連結エンハンサーが、ｅＨＧＴ＿３８７ｍ（ｃｏｒｅ２）の２、３、４、５、６、７、８、９または１０個のコピー；ｅＨＧＴ＿３９０ｍ（ｃｏｒｅ２）の２、３、４、５、６、７、８、９または１０個のコピー；及び／または、当該Ｉ５６ｉエンハンサーの当該コアの２、３、４、５、６、７、８、９または１０個のコピーを含む、実施形態２２～２５のいずれかに記載の人工発現構築物。

２７．当該組み合わせ連結エンハンサーが、配列番号９５または配列番号８６に記載の配列の２、３、４、５、６、７、８、９または１０個のコピーを含む、実施形態２２～２６のいずれかに記載の人工発現構築物。

２８．当該組み合わせ連結エンハンサーが、配列番号９５または配列番号８６に記載の配列の３個のコピー、または、配列番号９５または配列番号８６に記載の配列と少なくとも９０％の配列同一性を有する配列を含む、実施形態２２～２７のいずれかに記載の人工発現構築物。

２９．当該組み合わせ連結エンハンサーが、配列番号８８または配列番号８９に記載の配列、または、配列番号８８または配列番号８９に記載の配列と少なくとも９０％の配列同一性を有する配列を含む、実施形態２２～２８のいずれかに記載の人工発現構築物。

３０．当該異種コード配列が、ＧＡＴ１をコードする実施形態１～２９のいずれかに記載の人工発現構築物。

３１.当該異種コード配列が、コドン最適化ＳＬＣ６Ａ１遺伝子である、実施形態３０に記載の人工発現構築物。

３２．当該異種コード配列が、配列番号２２、２５、２８、３１、３４、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４または４５に記載の配列と少なくとも９０％の配列同一性を有する、実施形態３１に記載の人工発現構築物。

３３．異種コード配列が、配列番号２２、２５、２８、３１、３４、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４または４５に記載の配列を有する、実施形態３１または３２に記載の人工発現構築物。

３４．当該異種コード配列が、エフェクター要素、または発現可能要素をコードする、実施形態１～３３のいずれかに記載の人工発現構築物。

３５．当該エフェクター要素が、レポータータンパク質、または機能性分子を含む、実施形態３４に記載の人工発現構築物。

３６．当該レポータータンパク質が、蛍光タンパク質を含む、実施形態３５に記載の人工発現構築物。

３７．当該機能性分子が、機能性イオン輸送体、酵素、転写因子、受容体、膜タンパク質、細胞輸送タンパク質、シグナル伝達分子、神経伝達物質、カルシウムレポーター、チャネルロドプシン、ＣＲＩＳＰＲ／ＣＡＳ分子、エディターゼ、ガイドＲＮＡ分子、マイクロＲＮＡ、相同組換えドナーカセット、またはデザイナー薬物によって排他的に活性化されるデザイナー受容体（ＤＲＥＡＤＤ）を含む、実施形態３５に記載の人工発現構築物。

３８．当該発現可能な要素が、非機能性分子を含む、実施形態３４に記載の人工発現構築物。

３９．当該非機能性分子が、非機能性イオン輸送体、酵素、転写因子、受容体、膜タンパク質、細胞輸送タンパク質、シグナル伝達分子、神経伝達物質、カルシウムレポーター、チャネルロドプシン、ＣＲＩＳＰＲ／ＣＡＳ分子、エディターゼ、ガイドＲＮＡ分子、マイクロＲＮＡ、相同組換えドナーカセット、またはＤＲＥＡＤＤを含む、実施形態３８に記載の人工発現構築物。

４０．当該人工発現構築物が、血液脳関門を通過するキャプシドと会合している、実施形態１～３９のいずれかに記載の人工発現構築物。

４１．当該キャプシドが、ＰＨＰ．ｅＢ、ＡＡＶ－ＢＲ１、ＡＡＶ－ＰＨＰ．Ｓ、ＡＡＶ－ＰＨＰ．Ｂ、または、ＡＡＶ－ＰＰＳを含む、実施形態４０に記載の人工発現構築物。

４２．当該人工発現構築物が、スキップ要素を含む、またはコードする、実施形態１～４１のいずれかに記載の人工発現構築物。

４３．当該スキップ要素が、２Ａペプチドまたは内部リボソーム侵入部位（ＩＲＥＳ）を含む、実施形態４２に記載の人工発現構築物。

４４．当該２Ａペプチドが、Ｔ２Ａ、Ｐ２Ａ、Ｅ２Ａ、またはＦ２Ａを含む、実施形態４３に記載の人工発現構築物。

４５．当該人工発現構築物が：Ｉ５６ｉエンハンサーの連結コア、ｅＨＧＴ＿３８７ｍ、ｅＨＧＴ＿３７５ｈ、ｅＨＧＴ＿３７６ｈ、ｅＨＧＴ＿３９０ｈ、ｅＨＧＴ＿３７３ｍ、ｅＨＧＴ＿３７５ｍ、ｅＨＧＴ＿３８６ｍ、ｅＨＧＴ＿３９０ｍ、ｅＨＧＴ＿３８７ｍ（ｃｏｒｅ２）、ｅＨＧＴ＿３７５ｈ（ｃｏｒｅ）、ｅＨＧＴ＿３７６ｈ（ｃｏｒｅ）、ｅＨＧＴ＿３９０ｈ（ｃｏｒｅ）、ｅＨＧＴ＿３７３ｍ（ｃｏｒｅ）、ｅＨＧＴ＿３７５ｍ（ｃｏｒｅ）、ｅＨＧＴ＿３８６ｍ（ｃｏｒｅ）、ｅＨＧＴ＿３９０ｍ（ｃｏｒｅ２）、ＡＡＶ、ｓｃＡＡＶ、ｒＡＡｖ、ｍｉｎＢｇｌｏｂｉｎ、ＣＭＶ、ｍｉｎＣＭＶ、ｍｉｎＲｈｏ、ｍｉｎＲｈｏ＊、蛍光タンパク質、コドン最適化ＳＬＣ６Ａ１、４Ｘ２Ｃ、Ｃｒｅ、ｉＣｒｅ、ｄｇＣｒｅ、ＦｌｐＯ、ｔＴＡ２、ＳＰ１０、ＷＰＲＥ、ＷＰＲＥ３、ｈＧＨｐＡ、及び／またはＢＧＨｐＡから選択した特徴のセットを含む、または、コードする、実施形態１～４４のいずれかに記載の人工発現構築物。

４６．当該人工発現構築物が：ＣＮ２７２１、ＣＮ３２１３、ＣＮ２７２０、ＣＮ２７２２、ＣＮ２７３２、ＣＮ３３２２、ＣＮ３３２３、ＣＮ３８８７、ＣＮ３８８８、ＣＮ２９７２、ＣＮ２９７３、ＣＮ２９７４、ＣＮ２９７５、ＣＮ２９７６、ＩＤ１０．０１、ＩＤ１０．０２、ＩＤ１０．０３、ＩＤ１０．０４、ＩＤ１０．０５、ＩＤ１０．０６、ＩＤ１０．０７、ＩＤ１０．０８、ＩＤ１０．０９、ＩＤ１０．１０、ＩＤ１０．１１、ＩＤ１０．１２、ＩＤ１０．１３、ＩＤ１０．１４、ＩＤ１０．１５、ＩＤ１０．１６、ＩＤ１０．１７、ＩＤ１０．１８、ＩＤ１０．１９、ＩＤ１０．２０、ＩＤ１０．２１、ＩＤ１０．２２、ＩＤ１０．２３、ＩＤ１０．２４、ＩＤ１０．２５、ＩＤ１０．２６、ＩＤ１０．２７、ＩＤ１０．２８、ＩＤ１０．２９、ＩＤ１０．３０、ＩＤ１０．３１、ＩＤ１０．３２、ＩＤ１１．０１、ＩＤ１１．０２、ＩＤ１１．０３、ＩＤ１１．０４、ＩＤ１１．０５、ＩＤ１１．０６、ＩＤ１１．０７、ＩＤ１１．０８、ＩＤ１１．０９、ＩＤ１１．１０、ＩＤ１１．１１、ＩＤ１１．１２、ＩＤ１１．１３、ＩＤ１１．１４、ＩＤ１１．１５、ＩＤ１１．１６、ＩＤ１２．０１、ＩＤ１２．０２、ＩＤ１２．０３、ＩＤ１２．０４、ＩＤ１２．０５、ＩＤ１２．０６、ＩＤ１２．０７、ＩＤ１２．０８、ＩＤ１２．０９、ＩＤ１２．１０、ＩＤ１２．１１、ＩＤ１２．１２、ＩＤ１２．１３、ＩＤ１２．１４、ＩＤ１２．１５、ＩＤ１２．１６、ＩＤ１３．０１、ＩＤ１３．０２、ＩＤ１３．０３、ＩＤ１３．０４、ＩＤ１３．０５、ＩＤ１３．０６、ＩＤ１３．０７、ＩＤ１３．０８、ＩＤ１３．０９、ＩＤ１３．１０、ＩＤ１３．１１、ＩＤ１３．１２、ＩＤ１３．１３、ＩＤ１３．１４、ＩＤ１３．１５、ＩＤ１３．１６、ＩＤ１４．０１、ＩＤ１４．０２、ＩＤ１４．０３、ＩＤ１４．０４、ＩＤ１４．０５、ＩＤ１４．０６、ＩＤ１４．０７、ＩＤ１４．０８、ＩＤ１４．０９、ＩＤ１４．１０、ＩＤ１４．１１、ＩＤ１４．１２、ＩＤ１４．１３、ＩＤ１４．１４、ＩＤ１４．１５、ＩＤ１４．１６、ＩＤ１５．０１、ＩＤ１５．０２、ＩＤ１５．０３、ＩＤ１５．０４、ＩＤ１５．０５

、ＩＤ１５．０６、ＩＤ１５．０７、ＩＤ１５．０８、ＩＤ１５．０９、ＩＤ１５．１０
、ＩＤ１５．１１、ＩＤ１５．１２、ＩＤ１５．１３、ＩＤ１５．１４、ＩＤ１５．１５
、ＩＤ１５．１６、ＩＤ１６．０１、ＩＤ１６．０２、ＩＤ１６．０３、ＩＤ１６．０４
、ＩＤ１６．０５、ＩＤ１６．０６、ＩＤ１６．０７、ＩＤ１６．０８、ＩＤ１６．０９
、ＩＤ１６．１０、ＩＤ１６．１１、ＩＤ１６．１２、ＩＤ１６．１３、ＩＤ１６．１４
、ＩＤ１６．１５、ＩＤ１６．１６、ＩＤ１７．０１、ＩＤ１７．０２、ＩＤ１７．０３
、ＩＤ１７．０４、ＩＤ１７．０５、ＩＤ１７．０６、ＩＤ１７．０７、ＩＤ１７．０８
、ＩＤ１７．０９、ＩＤ１７．１０、ＩＤ１７．１１、ＩＤ１７．１２、ＩＤ１７．１３
、ＩＤ１７．１４、ＩＤ１７．１５、ＩＤ１７．１６、ＩＤ１８．０１、ＩＤ１８．０２
、ＩＤ１８．０３、ＩＤ１８．０４、ＩＤ１８．０５、ＩＤ１８．０６、ＩＤ１８．０７
、ＩＤ１８．０８、ＩＤ１８．０９、ＩＤ１８．１０、ＩＤ１８．１１、ＩＤ１８．１２
、ＩＤ１８．１３、ＩＤ１８．１４、ＩＤ１８．１５、ＩＤ１８．１６、ＩＤ１９．０１
、ＩＤ１９．０２、ＩＤ１９．０３、ＩＤ１９．０４、ＩＤ１９．０５、ＩＤ１９．０６
、ＩＤ１９．０７、ＩＤ１９．０８、ＩＤ１９．０９、ＩＤ１９．１０、ＩＤ１９．１１
、ＩＤ１９．１２、ＩＤ１９．１３、ＩＤ１９．１４、ＩＤ１９．１５、ＩＤ１９．１６
、ＩＤ２０．０１、ＩＤ２０．０２、ＩＤ２０．０３、ＩＤ２０．０４、ＩＤ２０．０５
、ＩＤ２０．０６、ＩＤ２０．０７、ＩＤ２０．０８、ＩＤ２０．０９、ＩＤ２０．１０
、ＩＤ２０．１１、ＩＤ２０．１２、ＩＤ２０．１３、ＩＤ２０．１４、ＩＤ２０．１５
、ＩＤ２０．１６、ＩＤ２１．０１、ＩＤ２１．０２、ＩＤ２１．０３、ＩＤ２１．０４
、ＩＤ２１．０５、ＩＤ２１．０６、ＩＤ２１．０７、ＩＤ２１．０８、ＩＤ２１．０９
、ＩＤ２１．１０、ＩＤ２１．１１、ＩＤ２１．１２、ＩＤ２１．１３、ＩＤ２１．１４
、ＩＤ２１．１５、ＩＤ２１．１６、ＩＤ２２．０１、ＩＤ２２．０２、ＩＤ２２．０３
、ＩＤ２２．０４、ＩＤ２２．０５、ＩＤ２２．０６、ＩＤ２２．０７、ＩＤ２２．０８
、ＩＤ２２．０９、ＩＤ２２．１０、ＩＤ２２．１１、ＩＤ２２．１２、ＩＤ２２．１３
、ＩＤ２２．１４、ＩＤ２２．１５、ＩＤ２２．１６、ＩＤ２３．０１、ＩＤ２３．０２
、ＩＤ２３．０３、ＩＤ２３．０４、ＩＤ２３．０５、ＩＤ２３．０６、ＩＤ２３．０７
、ＩＤ２３．０８、ＩＤ２３．０９、ＩＤ２３．１０、ＩＤ２３．１１、ＩＤ２３．１２
、ＩＤ２３．１３、ＩＤ２３．１４、ＩＤ２３．１５、ＩＤ２３．１６、ＩＤ２４．０１
、ＩＤ２４．０２、ＩＤ２４．０３、ＩＤ２４．０４、ＩＤ２４．０５、ＩＤ２４．０６
、ＩＤ２４．０７、ＩＤ２４．０８、ＩＤ２４．０９、ＩＤ２４．１０、ＩＤ２４．１１
、ＩＤ２４．１２、ＩＤ２４．１３、ＩＤ２４．１４、ＩＤ２４．１５、ＩＤ２４．１６
、ＩＤ２５．０１、ＩＤ２５．０２、ＩＤ２５．０３、ＩＤ２５．０４、ＩＤ２５．０５
、ＩＤ２５．０６、ＩＤ２５．０７、ＩＤ２５．０８、ＩＤ２５．０９、ＩＤ２５．１０
、ＩＤ２５．１１、ＩＤ２５．１２、ＩＤ２５．１３、ＩＤ２５．１４、ＩＤ２５．１５
、ＩＤ２５．１６、ＩＤ２６．０１、ＩＤ２６．０２、ＩＤ２６．０３、ＩＤ２６．０４
、ＩＤ２６．０５、ＩＤ２６．０６、ＩＤ２６．０７、ＩＤ２６．０８、ＩＤ２６．０９
、ＩＤ２６．１０、ＩＤ２６．１１、ＩＤ２６．１２、ＩＤ２６．１３、ＩＤ２６．１４
、ＩＤ２６．１５、ＩＤ２６．１６、ＩＤ２７．０１、ＩＤ２７．０２、ＩＤ２７．０３
、ＩＤ２７．０４、ＩＤ２７．０５、ＩＤ２７．０６、ＩＤ２７．０７、ＩＤ２７．０８
、ＩＤ２７．０９、ＩＤ２７．１０、ＩＤ２７．１１、ＩＤ２７．１２、ＩＤ２７．１３
、ＩＤ２７．１４、ＩＤ２７．１５、またはＩＤ２７．１６の特徴を含む、実施形態１～４５のいずれかに記載の人工発現構築物。

４７．実施形態１～４６のいずれかに記載の人工発現構築物を含むベクター。

４８．当該ベクターが、ウイルスベクターを含む、実施形態４７に記載のベクター。

４９．当該ウイルスベクターが、組換えアデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）ベクターを含む、実施形態４８に記載のベクター。

５０．実施形態１～４６のいずれかに記載の人工発現構築物、及び／または、実施形態４７～４９のベクターを含むトランスジェニック細胞。

５１．当該トランスジェニック細胞が、ＧＡＢＡ作動性ニューロンまたは星状膠細胞である、実施形態５０に記載のトランスジェニック細胞。

５２．当該トランスジェニック細胞が、マウス、ヒト、または非ヒト霊長類のものである、実施形態５０または５１に記載のトランスジェニック細胞。
５３．実施形態１～４６のいずれかに記載の人工発現構築物、及び／または、実施形態４７～４９のベクター、及び／または、実施形態５１または５２に記載のトランスジェニック細胞を含む非ヒトトランスジェニック動物。
５４．当該非ヒトトランスジェニック動物が、マウスまたは非ヒト霊長類である、実施形態５３に記載の非ヒトトランスジェニック動物。
５５．実施形態１～４６のいずれかに記載の人工発現構築物、及び／または、実施形態４７～４９のベクター、及び／または、実施形態５１または５２に記載のトランスジェニック細胞を含む投与可能な組成物。
５６．実施形態１～４６のいずれかに記載の人工発現構築物、及び／または、実施形態４７～４９のベクター、及び／または、実施形態５１または５２に記載のトランスジェニック細胞、及び／または、実施形態５３または５４に記載の非ヒトトランスジェニック細胞、及び／または、実施形態５５に記載の投与可能な組成物を含むキット。
５７．インビボまたはインビトロにおいて細胞集団内で遺伝子を発現させる方法であって、実施形態５５の投与可能な組成物を、細胞の集団を含む試料または対象に対して十分な用量で、かつ十分な時間をかけて提供することを含み、それにより、当該細胞集団内で当該遺伝子を発現させることを含む、当該方法。
５８．当該遺伝子が、ＧＡＴ１、エフェクター要素、または発現可能な要素をコードする、実施形態５７に記載の方法。
５９．当該遺伝子が、コドン最適化ＳＬＣ６Ａ１遺伝子である、実施形態５８に記載の方法。
６０．当該遺伝子が、配列番号２２、２５、２８、３１または３４に記載の配列と少なくとも９０％の配列同一性を有する、実施形態５７または５８に記載の方法。
６１．当該遺伝子が、配列番号２２、２５、２８、３１または３４に記載の配列を有する、実施形態５７～６０のいずれかに記載の方法。
６２．当該細胞の集団が、ＧＡＢＡ作動性ニューロン及び星状膠細胞を含む、実施形態５７に記載の方法。
６３．当該提供することは、ピペッティングを含む、実施形態５７に記載の方法。
６４．当該ピペッティングを、脳スライスに対して行う、実施形態６３に記載の方法。
６５．当該脳スライスが、ＧＡＢＡ作動性ニューロン及び星状膠細胞を含む、実施形態６４に記載の方法。
６６．当該脳スライスが、マウス、ヒト、または非ヒト霊長類のものである、実施形態６４または６５に記載の方法。
６７．当該提供することが、生体対象に対して投与することを含む、実施形態５７に記載の方法。
６８．当該生体対象が、ヒト、非ヒト霊長類、またはマウスである、実施形態６７に記載の方法。
６９．当該生体対象が、ＳＬ６ＣＡ１関連障害を有する実施形態６７に記載の方法。
７０．当該ＳＬ６ＣＡ１関連障害が、認知機能障害、運動機能障害、軽度から中度の知的障害、てんかん、言語障害、注意欠陥障害、注意欠陥多動性障害、または自閉症スペクトラム障害を含む、実施形態６９に記載の方法。
７１．生体対象に対する当該投与することを、注射で行う、実施形態６７～７０のいずれかに記載の方法。
７２．当該注射が、静脈内注射、脳組織への実質内注射、脳室内（ＩＣＶ）注射、大槽内（ＩＣＭ）注射、または髄腔内注射を含む、実施形態７１に記載の方法。
７３．配列番号７２、配列番号７３、配列番号７４、配列番号７５、配列番号７６、配列番号７７、配列番号９０、配列番号９１、配列番号９２、配列番号９３、または配列番号９４に記載の配列と、少なくとも９０％の配列同一性のある配列を有する、人工発現構築物。

７４．配列番号７２、配列番号７３、配列番号７４、配列番号７５、配列番号７６、配列番号７７、配列番号９０、配列番号９１、配列番号９２、配列番号９３、または配列番号９４に記載の配列を有する、人工発現構築物。

【０１５７】

（ｖｉｉｉ）終結段落。本明細書で開示及び参照する配列の変異体も含む。ＤＮＡＳＴＡＲ（商標）（Ｍａｄｉｓｏｎ，Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ）ソフトウェアなどの当該技術分野で周知のコンピュータプログラムを使用して、生物学的活性を妨げずに、どのアミノ酸残基を置換、挿入、または欠失させることができるか否かを決定するガイダンスがある。好ましくは、本明細書に開示されるタンパク質変異体におけるアミノ酸変化は、保存的アミノ酸変化、すなわち、同様の荷電または非荷電アミノ酸の置換である。保存的アミノ酸変化は、それらの側鎖に関連するアミノ酸ファミリーの１つの置換を伴う。

【０１５８】

ペプチドまたはタンパク質において、アミノ酸の好適な保存的置換は、当業者に公知であり、一般に、得られる分子の生物活性を変更することなく行うことができる。当業者は、一般に、ポリペプチドの非必須領域における単一のアミノ酸置換は、生物学的活性を実質的に変化させないことを認識する（例えば、Ｗａｔｓｏｎ ｅｔ ａｌ．Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ ｏｆ ｔｈｅ Ｇｅｎｅ，４ｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ，１９８７，Ｔｈｅ Ｂｅｎｊａｍｉｎ／Ｃｕｍｍｉｎｇｓ Ｐｕｂ．Ｃｏ．，ｐ．２２４を参照されたい）。天然に存在するアミノ酸は、概して、以下のように保存的置換ファミリーに分類される：第１群：アラニン（Ａｌａ）、グリシン（Ｇｌｙ）、セリン（Ｓｅｒ）、及びスレオニン（Ｔｈｒ）；第２群：（酸性）：アスパラギン酸（Ａｓｐ）、及びグルタミン酸（Ｇｌｕ）；第３群：（酸性；極性、負に荷電した残基及びそれらのアミドにも分類される）：アスパラギン（Ａｓｎ）、グルタミン（Ｇｌｎ）、Ａｓｐ、及びＧｌｕ；第４群：Ｇｌｎ及びＡｓｎ；第５群：（塩基性；極性、正に荷電した残基にも分類される）：アルギニン（Ａｒｇ）、リジン（Ｌｙｓ）、及びヒスチジン（Ｈｉｓ）；第６群（大脂肪族、非極性残基）：イソロイシン（Ｉｌｅ）、ロイシン（Ｌｅｕ）、メチオニン（Ｍｅｔ）、バリン（Ｖａｌ）及びシステイン（Ｃｙｓ）；第７群（非荷電極性）：チロシン（Ｔｙｒ）、Ｇｌｙ、Ａｓｎ、Ｇｌｎ、Ｃｙｓ、Ｓｅｒ、及びＴｈｒ；第８群（大芳香族残基）：フェニルアラニン（Ｐｈｅ）、トリプトファン（Ｔｒｐ）、及びＴｙｒ；第９群（非極性）：プロリン（Ｐｒｏ）、Ａｌａ、Ｖａｌ、Ｌｅｕ、Ｉｌｅ、Ｐｈｅ、Ｍｅｔ及びＴｒｐ；第１１群（脂肪族）：Ｇｌｙ、Ａｌａ、Ｖａｌ、Ｌｅｕ、及びＩｌｅ；第１０群：（少脂肪族、非極性またはわずかに極性の残基）：Ａｌａ、Ｓｅｒ、Ｔｈｒ、Ｐｒｏ、及びＧｌｙ；ならびに第１２群（硫黄含有）：Ｍｅｔ及びＣｙｓ。追加情報は、Ｃｒｅｉｇｈｔｏｎ（１９８４）Ｐｒｏｔｅｉｎｓ，Ｗ．Ｈ．Ｆｒｅｅｍａｎ ａｎｄ Ｃｏｍｐａｎｙに見られる。

【０１５９】

かかる変更を行う際、アミノ酸の親水性指標を考慮してもよい。タンパク質に相互作用する生物学的機能を付与する際の水治療性アミノ酸指標の重要性は、当該技術分野で一般に理解されている（Ｋｙｔｅ ａｎｄ Ｄｏｏｌｉｔｔｌｅ，１９８２，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．１５７（１），１０５－３２）。各アミノ酸は、その疎水性及び電荷特性に基づいて疎水性指標を割り当てられている（Ｋｙｔｅ ａｎｄ Ｄｏｏｌｉｔｔｌｅ，１９８２）。これらの値は次のとおりである：Ｉｌｅ（＋４．５）、Ｖａｌ（＋４．２）、Ｌｅｕ（＋３．８）、Ｐｈｅ（＋２．８）、Ｃｙｓ（＋２．５）、Ｍｅｔ（＋１．９）、Ａｌａ（＋１．８）、Ｇｌｙ（－０．４）、Ｔｈｒ（－０．７）、Ｓｅｒ（－０．８）、Ｔｒｐ（－０．９）、Ｔｙｒ（－１．３）、Ｐｒｏ（－１．６）、Ｈｉｓ（－３．２）、グルタミン酸塩（－３．５）、Ｇｌｎ（－３．５）、アスパラギン酸塩（－３．５）、Ａｓｎ（－３．５）、Ｌｙｓ（－３．９）、及びＡｒｇ（－４．５）。

【０１６０】

当該技術分野では、特定のアミノ酸は、類似の親水性指標またはスコアを有するその他のアミノ酸によって置換されてもよく、依然として類似の生物学的活性を有するタンパク

質をもたらす、すなわち、依然として生物学的に機能的になどしいタンパク質を得ることが知られている。そのような変化を行う際、親水性指標が±２以内であるアミノ酸の置換が好ましく、±１以内のものが特に好ましく、±０．５以内のものがさらに特に好ましい。類似しているアミノ酸の置換は、親水性に基づいて効果的に行われ得ることも当技術分野で理解される。

【０１６１】

米国特許第４，５５４，１０１号に詳細に記載されているように、以下の親水性値がアミノ酸残基に割り当てられている：Ａｒｇ（＋３．０）、Ｌｙｓ（＋３．０）、アスパラギン酸（＋３．０±１）、グルタミン酸（＋３．０±１）、Ｓｅｒ（＋０．３）、Ａｓｎ（＋０．２）、Ｇｌｎ（＋０．２）、Ｇｌｙ（０）、Ｔｈｒ（－０．４）、Ｐｒｏ（－０．５±１）、Ａｌａ（－０．５）、Ｈｉｓ（－０．５）、Ｃｙｓ（－１．０）、Ｍｅｔ（－１．３）、Ｖａｌ（－１．５）、Ｌｅｕ（－１．８）、Ｉｌｅ（－１．８）、Ｔｙｒ（－２．３）、Ｐｈｅ（－２．５）、Ｔｒｐ（－３．４）。アミノ酸は、類似の親水性値を有する別のアミノ酸に置換され得、依然として生物学的になど価な、特に免疫学的になど価なタンパク質を得ることができることが理解される。そのような変化において、親水性値が±２以内であるアミノ酸の置換が好ましく、±１以内のものが特に好ましく、±０．５以内のものがさらに特に好ましい。

【０１６２】

上述のように、アミノ酸置換は、アミノ酸側鎖置換基の相対的類似性、例えば、それらの疎水性、親水性、電荷、サイズなどに基づいてもよい。

【０１６３】

その他の箇所に示されるように、遺伝子配列の変異体は、コドン最適化変異体、配列多型、スプライス変異体、及び／またはコードした産物の機能に統計的に有意な程度影響を与えない変異を含み得る。

【０１６４】

本明細書に開示されるタンパク質、核酸、及び遺伝子配列の変異体には、本明細書に開示されるタンパク質、核酸、または遺伝子配列に対して少なくとも７０％の配列同一性、８０％の配列同一性、８５％の配列、９０％の配列同一性、９５％の配列同一性、９６％の配列同一性、９７％の配列同一性、９８％の配列同一性、または９９％の配列同一性を有する配列も含まれる。

【０１６５】

「％配列同一性」は、配列を比較することによって決定されるように、２つ以上の配列間の関係を指す。当該技術分野において、「同一性」はまた、そのような配列の文字列間の一致によって決定されるタンパク質、核酸、または遺伝子配列間の配列相関性の程度を意味する。「同一性」（しばしば「類似性」と称される）は、既知の方法で容易に計算でき、方法は、Ｃｏｍｐｕｔａｔｉｏｎａｌ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ（Ｌｅｓｋ，Ａ．Ｍ．ｅｄ．）Ｏｘｆｏｒｄ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｐｒｅｓｓ，ＮＹ（１９８８）、Ｂｉｏｃｏｍｐｕｔｉｎｇ：Ｉｎｆｏｒｍａｔｉｃｓ ａｎｄ Ｇｅｎｏｍｅ Ｐｒｏｊｅｃｔｓ（Ｓｍｉｔｈ，Ｄ．Ｗ．ｅｄ．）Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ，ＮＹ（１９９４）、Ｃｏｍｐｕｔｅｒ Ａｎａｌｙｓｉｓ ｏｆ Ｓｅｑｕｅｎｃｅ Ｄａｔａ，Ｐａｒｔ Ｉ（Ｇｒｉｆｆｉｎ，Ａ．Ｍ．，ａｎｄ Ｇｒｉｆｆｉｎ，Ｈ．Ｇ．ｅｄ．）Ｈｕｍａｎａ Ｐｒｅｓｓ，ＮＪ（１９９４）、Ｓｅｑｕｅｎｃｅ Ａｎａｌｙｓｉｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ（Ｖｏｎ Ｈｅｉｊｎｅ，Ｇ．ｅｄ．）Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ（１９８７）、及びＳｅｑｕｅｎｃｅ Ａｎａｌｙｓｉｓ Ｐｒｉｍｅｒ（Ｇｒｉｂｓｋｏｖ，Ｍ．ａｎｄ Ｄｅｖｅｒｅｕｘ，Ｊ．ｅｄ．）Ｏｘｆｏｒｄ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｐｒｅｓｓ，ＮＹ（１９９２）を参照されたい。同一性を決定するための好ましい方法は、試験した配列間の最良の一致を与えるように設計される。同一性及び類似性を決定する方法は、公開されているコンピュータプログラムにコード化されている。配列アライメント及び同一性パーセント計算は、ＬＡＳＥＲＧＥＮＥバイオインフォマティクスコンピューティングスイート（ＤＮＡＳＴＡＲ，Ｉｎｃ．，Ｍａ

ｄｉｓｏｎ，Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ）のＭｅｇａｌｉｇｎプログラムを使用して実施してよい。配列の複数のアライメントは、アライメントのＣｌｕｓｔａｌ法（デフォルトパラメータ（ＧＡＰ　ＰＥＮＡＬＴＹ＝１０，ＧＡＰ　ＬＥＮＧＴＨ　ＰＥＮＡＬＴＹ＝１０を有する、Ｈｉｇｇｉｎｓ　ａｎｄ　Ｓｈａｒｐ　ＣＡＢＩＯＳ，５，１５１－１５３（１９８９））を使用して実施することもできる。関連するプログラムはまた、ＧＣＧスイートのプログラム（Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ　Ｐａｃｋａｇｅ　Ｖｅｒｓｉｏｎ　９．０，Ｇｅｎｅｔｉｃｓ　Ｃｏｍｐｕｔｅｒ　Ｇｒｏｕｐ（ＧＣＧ），Ｍａｄｉｓｏｎ，Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ）；ＢＬＡＳＴＰ、ＢＬＡＳＴＮ、ＢＬＡＳＴＸ（Ａｌｔｓｃｈｕｌ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２１５：４０３－４１０（１９９０）；ＤＮＡＳＴＡＲ（ＤＮＡＳＴＡＲ，Ｉｎｃ．，Ｍａｄｉｓｏｎ，Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ）、及びＳｍｉｔｈ－Ｗａｔｅｒｍａｎアルゴリズムを組み込んだＦＡＳＴＡプログラム（Ｐｅａｒｓｏｎ，Ｃｏｍｐｕｔ．Ｍｅｔｈｏｄｓ　Ｇｅｎｏｍｅ　Ｒｅｓ．，［Ｐｒｏｃ．Ｉｎｔ．Ｓｙｍｐ．］（１９９４），Ｍｅｅｔｉｎｇ　Ｄａｔｅ　１９９２，１１１－２０．編集者（複数可）：Ｓｕｈａｉ、Ｓａｎｄｏｒ．出版社：Ｐｌｅｎｕｍ、Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ、Ｎ．Ｙ．を含む。本開示の文脈内では、配列分析ソフトウェアが分析に使用される場合、分析の結果は、参照されるプログラムの「デフォルト値」に基づくことが理解されるであろう。本明細書で使用される場合、「デフォルト値」は、最初に初期化したときに最初にソフトウェアで読み込まれる任意のセットの値またはパラメーターを意味する。

【０１６６】

変異体はまた、ストリンジェントなハイブリダイゼーション条件下で本明細書に開示される配列にハイブリダイズし、参照配列と同じ機能を提供する核酸分子を含む。例示的なストリンジェントなハイブリダイゼーション条件としては、５０％ホルムアミド、５×ＳＳＣ（７５０ｍＭ　ＮａＣｌ、７５ｍＭクエン酸トリナトリウム）、５０ｍＭリン酸ナトリウム（ｐＨ７．６）、５×Ｄｅｎｈａｒｄｔ溶液、１０％硫酸デキストラン、及び２０μｇ／ｍｌ変性剪断サーモン精子ＤＮＡを含む溶液中で、４３℃での一晩インキュベーション、続いて、５０℃で０．１×ＳＳＣ中でフィルタを洗浄することがある。ハイブリダイゼーション及びシグナル検出のストリンジェンシーの変化は、主に、ホルムアミド濃度（ホルムアミドのパーセンテージが低いほどストリンジェンシーが低下する）、塩条件、または温度操作によって達成される。例えば、中程度に高いストリンジェンシー条件としては、６×ＳＳＰＥ（２０×ＳＳＰＥ＝３ＭのＮａＣｌ；０．２ＭのＮａＨ$_2$ＰＯ$_4$；０．０２ＭのＥＤＴＡ、ｐＨ７．４）、０．５％のＳＤＳ、３０％のホルムアミド、１００μｇ／ｍｌのサーモン精子ブロッキングＤＮＡを含む溶液中での３７℃での一晩のインキュベーション、続いて、１×ＳＳＰＥ、０．１％のＳＤＳでの５０℃での洗浄がある。加えて、さらに低いストリンジェンシーを達成するために、ストリンジェントハイブリダイゼーション後に実施される洗浄は、より高い塩濃度で行うことができる（例えば、５×ＳＳＣ）。上記条件における変更は、ハイブリダイゼーション実験におけるバックグラウンドを抑制するために使用される代替ブロッキング試薬の包含及び／または置換を通じて達成され得る。典型的なブロッキング試薬としては、Ｄｅｎｈａｒｄｔ試薬、ＢＬＯＴＴＯ、ヘパリン、変性サーモン精子ＤＮＡ、及び市販の独自製剤がある。特定のブロッキング試薬を含むことは、互換性の問題に起因して、上述のハイブリダイゼーション条件の修飾を必要とし得る。

【０１６７】

連結という用語は、つなぎ合わせて鎖または一連のものにすることを説明するために広く使用している。ヌクレオチドまたはアミノ酸配列をつなぎ合わせて、それぞれ、単一のヌクレオチドまたはアミノ酸配列にすることを説明するために使用する。用語「連結する（ｃｏｎｃａｔａｍｅｒｉｚｅ）」は、「連結させる（ｃｏｎｃａｔｅｎａｔｅ）」を示すものと解釈すべきである。

【０１６８】

当業者には理解されるであろう通り、本明細書に開示される各実施形態は、その特定の記載の要素、ステップ、成分（ｉｎｇｒｅｄｉｅｎｔ）または成分（ｃｏｍｐｏｎｅｎｔ

）を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなることができる。したがって、用語「含む（ｉｎｃｌｕｄｅ）」または「含むこと（ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ）」は、「含む、からなる、または本質的にからなる」と記載すると解釈されるべきである。移行語「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅ）」または「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅｓ）」とは、限定されないが、主な量であっても、不特定の要素、ステップ、成分、または成分の包含を見込むことを意味する。遷移語句「からなる」は、特定されていない任意の要素、ステップ、成分、または成分を除外する。「から本質的になる」という移行語句は、実施形態の範囲を、特定の要素、ステップ、成分（ｉｎｇｒｅｄｉｅｎｔｓ）または成分（ｃｏｍｐｏｎｅｎｔｓ）、及び実施形態に実質的な影響を与えないものに限定する。実質的な影響は、本明細書に開示した人工発現構築物を利用するＧＡＢＡ作動性ニューロン及び星状膠細胞において、標的発現の統計的に有意な減少を招く。

【０１６９】

特定の実施形態では、人工的な手段は、天然に存在しないことを意味する。

【０１７０】

別段の指示がない限り、本明細書及び特許請求の範囲で使用される成分の量、分子量、反応条件などの特性を発現する全ての数は、全ての場合において「約」という用語によって修飾されるものとして理解されるべきである。したがって、反対の指示がない限り、本明細書及び添付の特許請求の範囲に記載される数値パラメーターは、本発明によって得られる所望の特性に応じて変化し得る近似値である。少なくとも、特許請求の範囲へのなど価物原理の適用を限定する試みとしてではなく、各数値パラメーターは、報告した有意な桁の数に照らして、かつ通常の丸め技術を適用することによって解釈されるべきである。さらなる明確さが必要な場合、「約」という用語は、記載した数値または範囲、すなわち、記載した値または範囲の±２０％、記載した値の±１９％、記載した値の±１８％、記載した値の±１７％、記載した値の±１６％、記載した値の±１５％、記載した値の±１４％、記載した値の±１３％、記載した値の±１２％、記載した値の±１１％、記載した値の±１０％、記載した値の±９％、記載した値の±８％、記載した値の±７％、記載した値の±６％、記載した値の±５％、記載した値の±４％、記載した値の±３％、記載した値の±２％、または記載した値の±１％の範囲内で、当業者によって合理的に付与される意味を有する。

【０１７１】

本発明の広範な範囲を記載する数値範囲及びパラメーターが近似値であるにもかかわらず、特定の実施例に記載される数値は、可能な限り正確に報告される。しかしながら、いずれの数値も、それぞれの試験測定で見出した標準偏差から必然的に生じる特定の誤差を本質的に含んでいる。

【０１７２】

本発明を説明する文脈（特に以下の特許請求の範囲の文脈）で使用される「ａ」、「ａｎ」、「ｔｈｅ」、及び類似の指示対象は、本明細書に別段の指示がない限り、または文脈と明確に矛盾しない限り、単数及び複数の両方を網羅すると解釈されるべきである。本明細書における値の範囲の列挙は、範囲内にある各別個の値を個別に参照する速記法としての役割を果たすことが意図されるにすぎない。本明細書に別段の指示がない限り、各個々の値は、本明細書に個別に列挙したかのように本明細書に組み込まれる。本明細書に記載される全ての方法は、本明細書に別段の指示がない限り、または文脈によって明確に矛盾しない限り、任意の好適な順序で実施することができる。本明細書に提供される任意の及び全ての実施例、または例示的な言語（例えば、「など」）の使用は、単に本発明をより良く実証することを意図しており、別途特許請求される本発明の範囲に制限をもたらさない。本明細書のいかなる言語も、本発明の実施に不可欠ないずれかの特許請求の範囲に記載されない要素を示すものと解釈されてはならない。

【０１７３】

本明細書に開示される本発明の代替要素または実施形態のグループ化は、制限として解釈されるべきではない。各グループメンバーは、個別に、またはグループのその他のメン

バーまたは本明細書に見出されるその他の要素と任意の組み合わせで参照され、特許請求され得る。利便性及び／または特許性の理由から、グループの１つ以上のメンバーがグループに含まれ得るか、またはグループから削除され得ることが予想される。かかる包含または削除が生じた場合、本明細書は、修正したグループを含有するとみなされ、これにより、添付の特許請求の範囲で使用される記述した全てのマーカッシュグループの説明を満たす。

【０１７４】

本発明の特定の実施形態は、本発明を実施するために本発明者に既知の最良のモードを含んで、本明細書に記載される。もちろん、これらの記載される実施形態に関する変形形態は、前述の説明を読むと当業者には明白になるであろう。発明者は、当業者が必要に応じてそのような変形例を採用することを期待し、発明者は、本発明が本明細書に具体的に記載される以外に実施されることを意図する。したがって、本発明は、適用法によって許容されるように、本明細書に添付される特許請求の範囲に列挙される主題の全ての修正及び均等物を含む。さらに、本明細書に別段の指示がない限り、または文脈に明確に矛盾しない限り、その全ての可能な変形形態における上述の要素の任意の組み合わせは、本発明に包含される。

【０１７５】

さらに、本明細書全体を通じて、特許、印刷刊行物、雑誌論文、及びその他の書面によるテキスト（本明細書で参照される材料）への多数の参照がなされている。参照教材の各々は、参照教示のためにそれらの全体が参照により個別に本明細書に組み込まれる。

【０１７６】

最後に、本明細書に開示される本発明の実施形態は、本発明の原理を例示することが理解されるべきである。採用され得るその他の変更は、本発明の範囲内である。したがって、限定するものではないが例として、本発明の代替構成が本明細書の教示に従って利用され得る。したがって、本発明は、正確に示され、説明されるものに限定されない。

【０１７７】

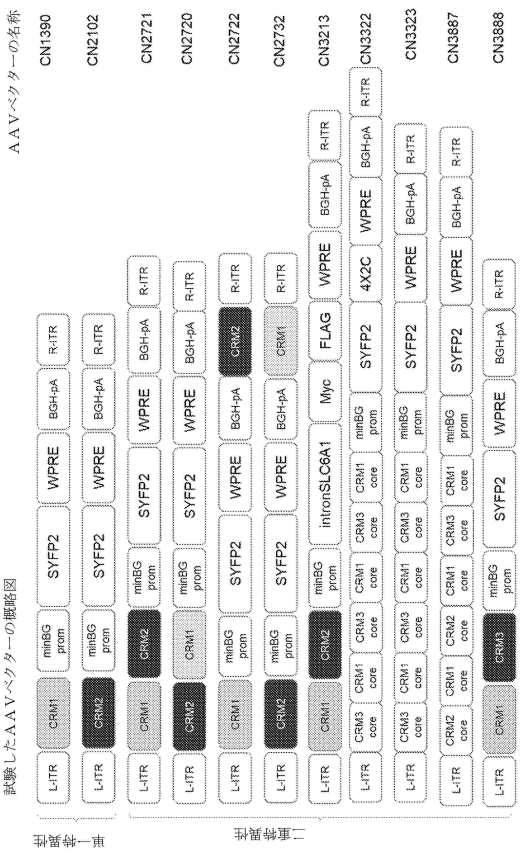
本明細書に示される詳細は、例として、本発明の好ましい実施形態の例示的な考察のみを目的とし、本発明の様々な実施形態の原理及び概念的態様の最も有用であり、容易に理解される記述であると考えられるものを提供するために提示される。この点において、本発明の構造的詳細を示す試みはされておらず、むしろ本発明を基本的に理解する試みが必要であり、図面及び／または実施例とともに取られた説明により、本発明のいくつかの形態が実際にどのように具現化され得るかを当業者に明らかにする試みが必要である。

【０１７８】

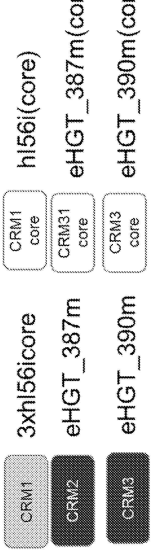
本開示で使用される定義及び説明は、以下の実施例において明確かつ明確に修正されない限り、または意味の適用が、任意の解釈を無意味または本質的に無意味にする場合を除き、任意の将来の解釈において制御することを意味し、意図する。用語の解釈がそれを無意味にする、または本質的に無意味にする場合、定義は、Ｗｅｂｓｔｅｒ’ｓ Ｄｉｃｔｉｏｎａｒｙ，３ｒｄ Ｅｄｉｔｉｏｎ、またはＯｘｆｏｒｄ Ｄｉｃｔｉｏｎａｒｙ ｏｆ Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ａｎｄ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ（Ｅｄ．Ａｎｔｈｏｎｙ Ｓｍｉｔｈ，Ｏｘｆｏｒｄ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｐｒｅｓｓ，Ｏｘｆｏｒｄ，２００４）などの当業者に既知の辞書から取られるべきである。

【図面】

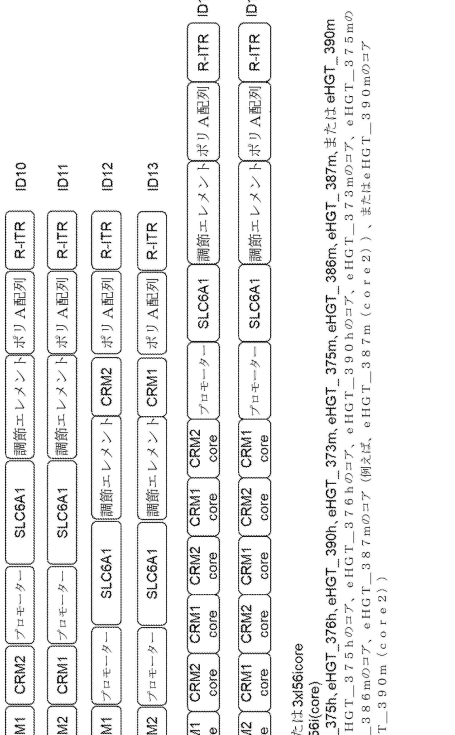
【図１Ａ－１】



【図１Ａ－２】



【図１Ｂ－１】

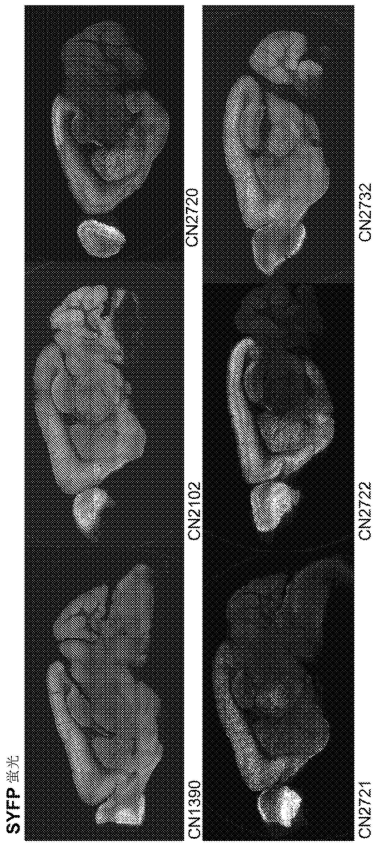


【図１Ｂ－２】

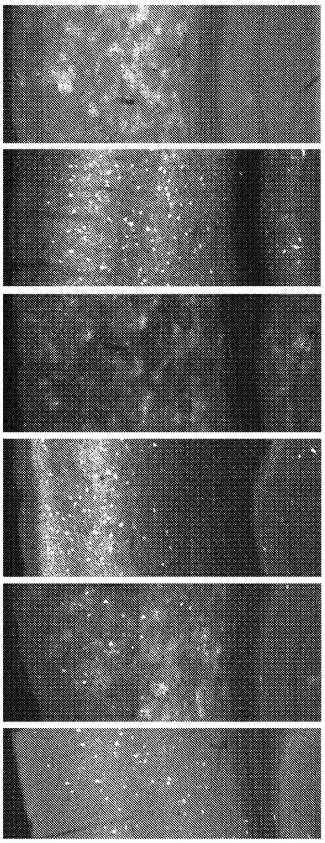
【図１Ｂ－３】

ID24
ID25
ID26
ID27
L-ITR
プロモーター
SLC6A1
2A
レポーター
調節エレメント
ポリA配列
R-ITR
SLC6A1
SLC6A1
SLC6A1
CRM1 core: I56i(core)
CRM2 core: eHGT_375hのコア、eHGT_376hのコア、eHGT_390hのコア、eHGT_373mのコア、eHGT_375mのコア、eHGT_386mのコア、eHGT_387mのコア（例えば、eHGT_387m（core2））、または eHGT_390mのコア（例えば、eHGT_390m（core2））
2A: P2A、T2A、E2A、またはF2A

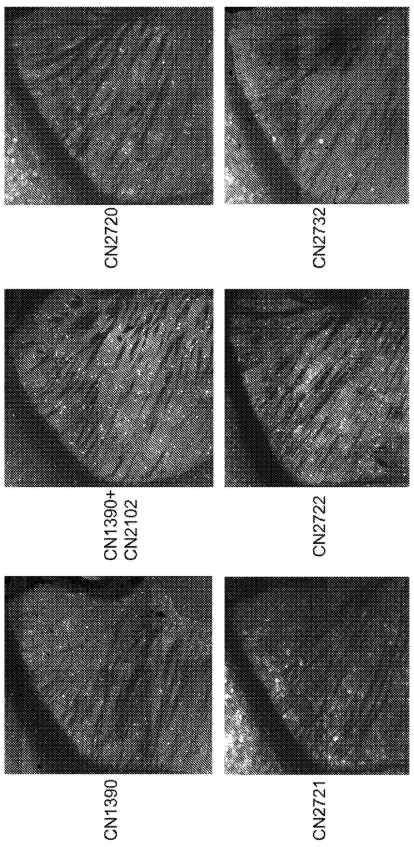
【図２】


SYFP 蛍光
CN1390
CN2102
CN2720
CN2722
CN2721
CN2732

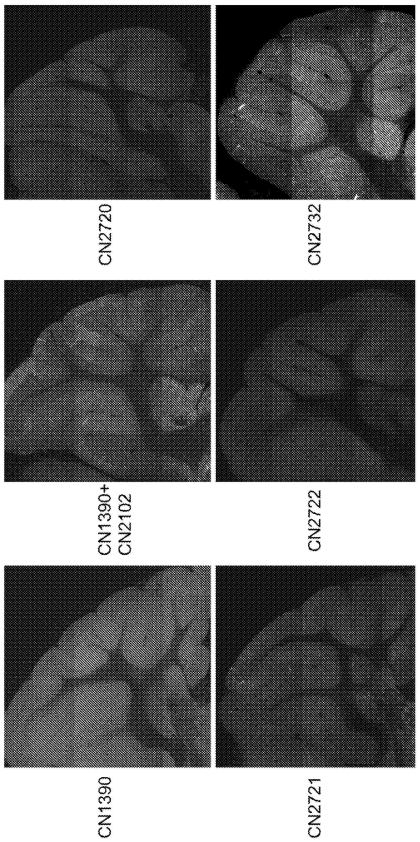
【図３】


CN1390
CN1390+CN2012
CN2720
CN2721
CN2722
CN2732

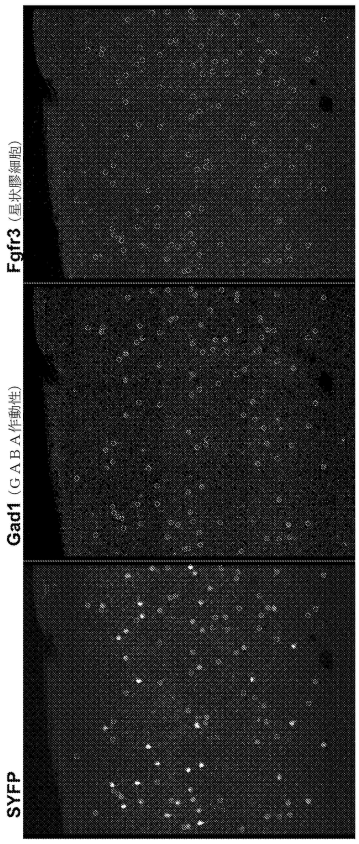
【図４】


CN2720
CN2732
CN1390+
CN2102
CN2722
CN1390
CN2721

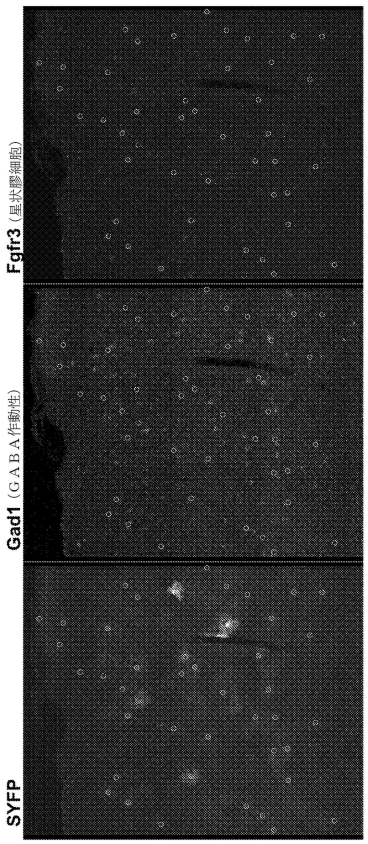
【図５】


CN1390
CN2721
CN1390+
CN2102
CN2722
CN2720
CN2732

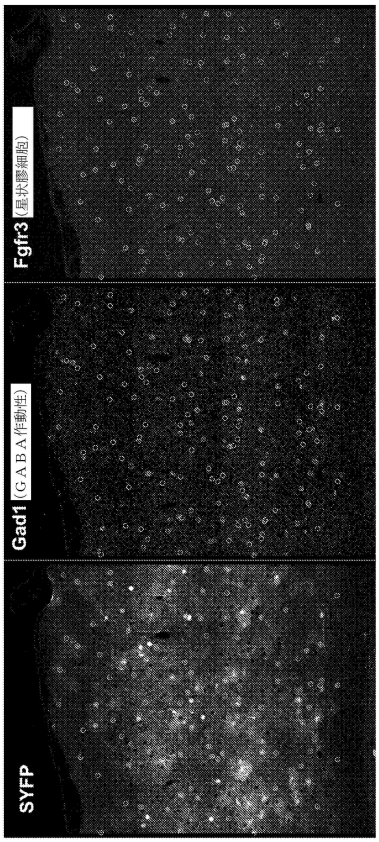
【図６】


SYFP
Gad1（ＧＡＢＡ作動性）
Fgfr3（星状膠細胞）
○ = SYFP のみ 7%
○ = SYFP+ Gad1+ 93%
○ = SYFP+ Fgfr3+ 0%

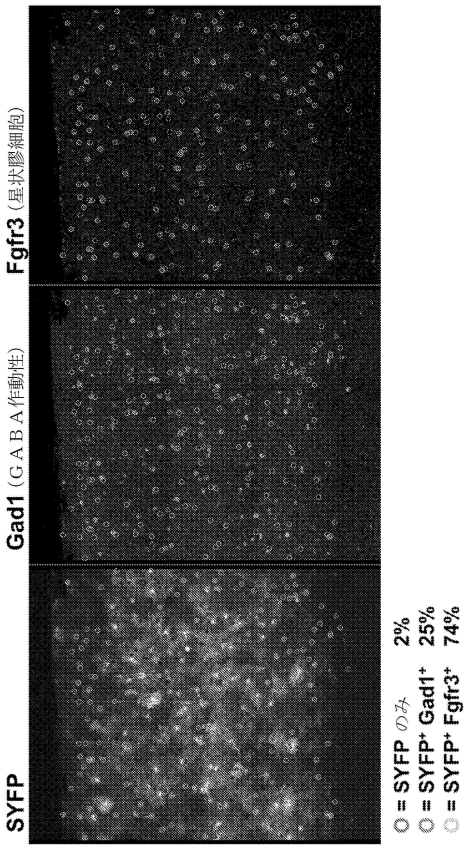
【図７】


SYFP
Gad1（ＧＡＢＡ作動性）
Fgfr3（星状膠細胞）
○ = SYFP のみ 2%
○ = SYFP+ Gad1+ 0%
○ = SYFP+ Fgfr3+ 98%

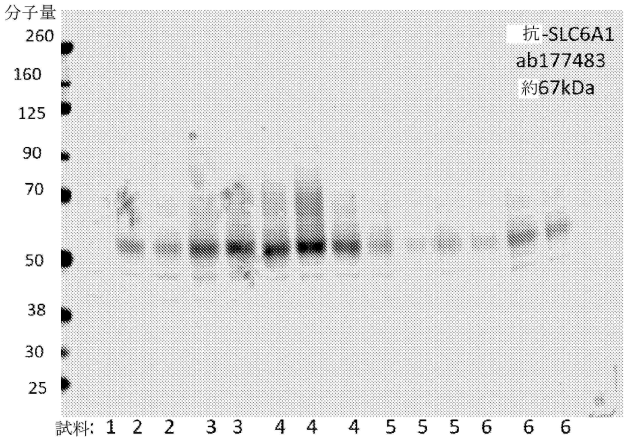
【図８】


SYFP
Gad1（ＧＡＢＡ作動性）
Fgfr3（星状膠細胞）
○ = SYFP のみ 0%
○ = SYFP+ Gad1+ 42%
○ = SYFP+ Fgfr3+ 58%

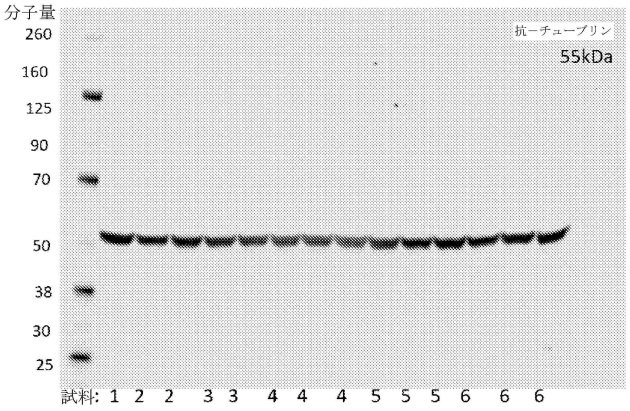
【図９】



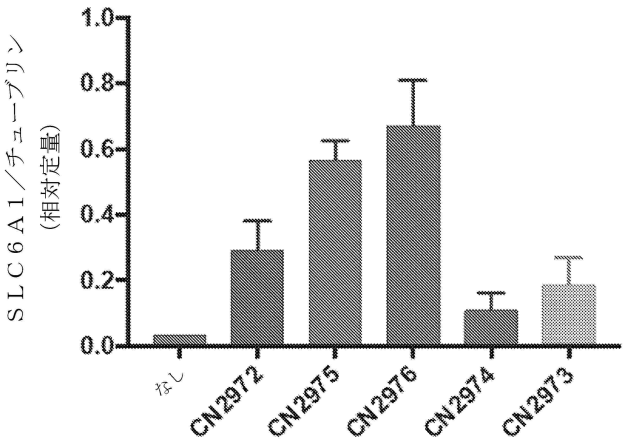
【図１０Ａ】



【図１０Ｂ】

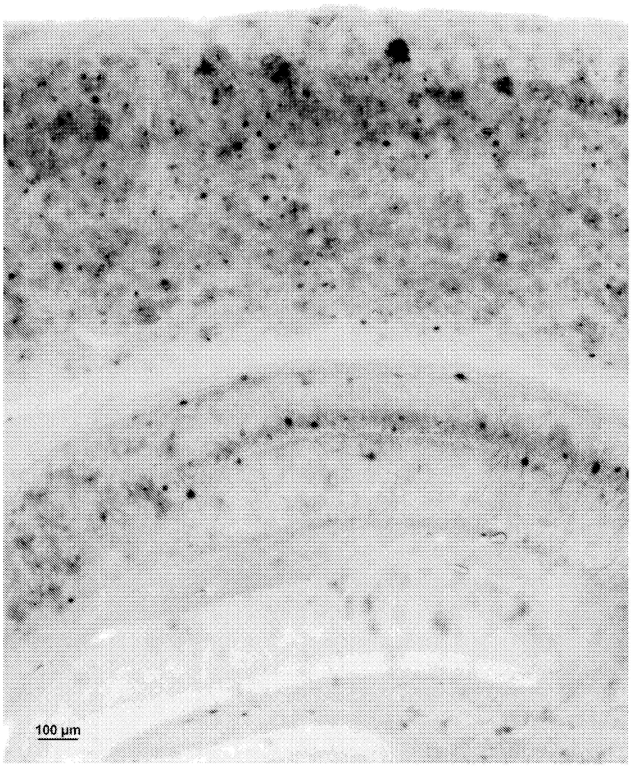


【図１０Ｃ】



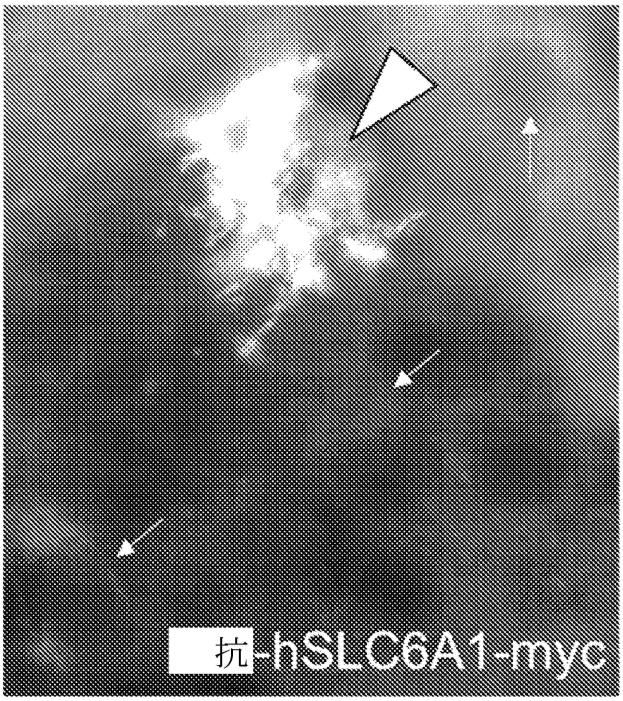
【図１１Ａ】

【図１１Ｂ】

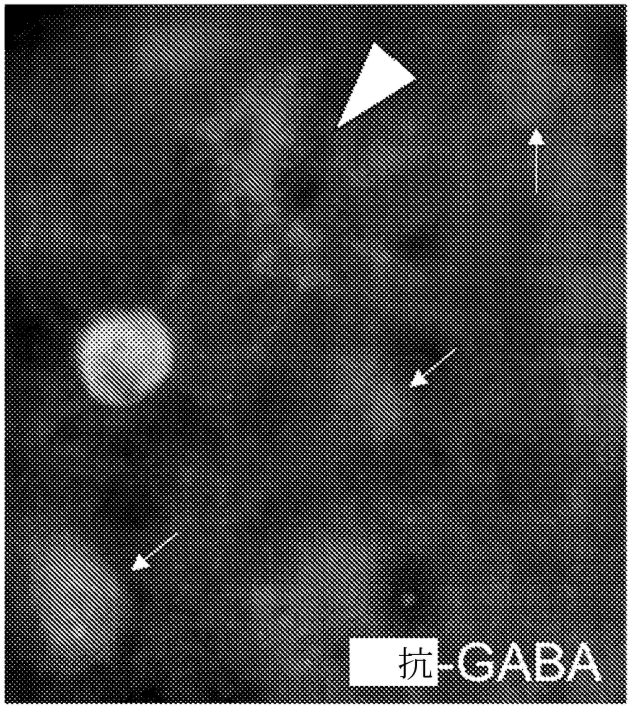


【図１２Ａ】

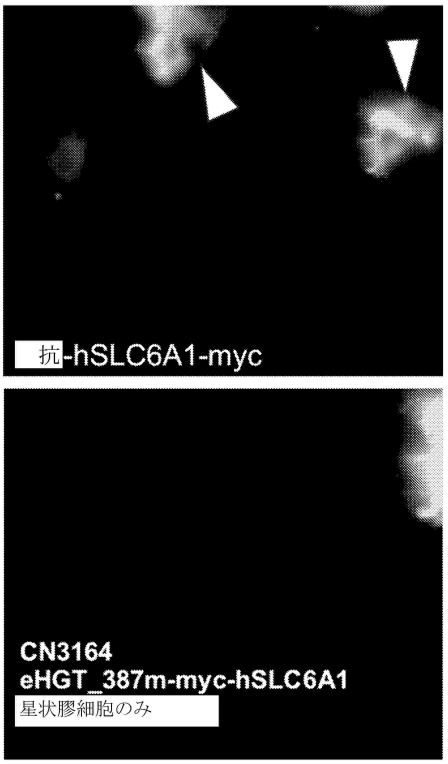
【図１２Ｂ】



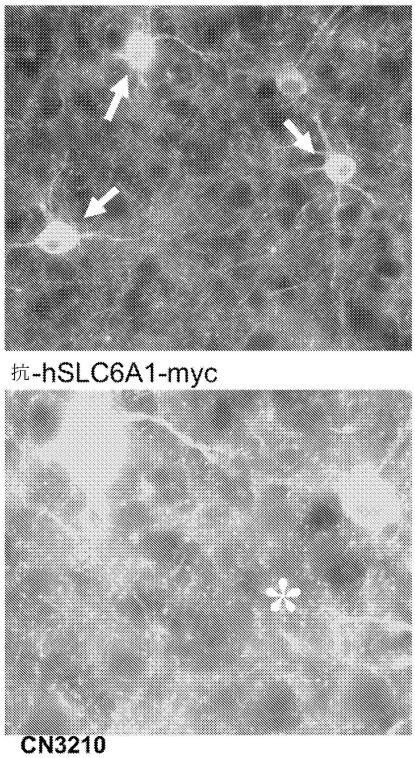
【図１２Ｃ】



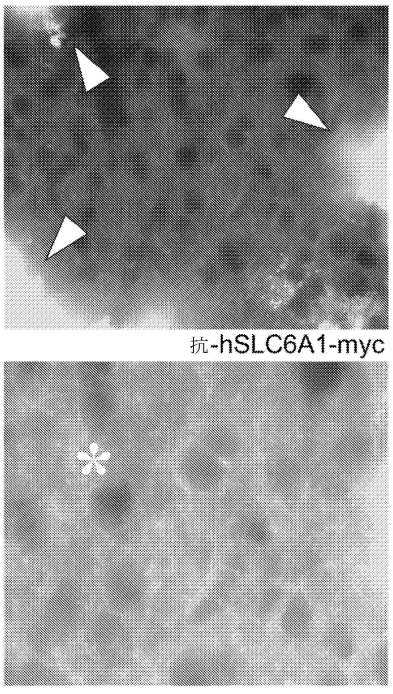
【図１３Ａ】



【図１３Ｂ】



【図１３Ｃ】



【図１４－１】

ｈＩ５６ｉ－全長ヒトｈＩ５６ｉエンハンサー
TATGACACTCACAGTGGTTTGGCATGCATCTGGTGAATTTTTTTTAACGAAAAATTAGTGTTG
GTTTCGATGTATGGTAGCATTCTCCCTAACGTAATTTGAATAATTCAGCAAAGCCCCACTAC
CAGCTGTACTTCTGCAGCCTCTTCCATTCTTTTCAGCATTATAATTTTGGTTAATTTTCAATT
TTAGGTCCTACGTCTCTGCAATTTGTGTATGAATAACAGAATAATTTCCCTCTTTTGTTTCGC
CTTTCCTGTTCCTGAATCTAAATAAAGATGGCTTTTTAGTATTAAAAGTGGAAGAAAATTACA
GGTAATTATCTTTGACGGTAAAAACGCTGTAATCAGCGGGCTACATGAAAAATTACTCTAAT
TATGGCTGCATTTAAGAGAATGGAAAAAAACCTTCTTGTGGATAAAAACCTTAAATTGTCCC
CAATGTCTGCTTCAAATTGGATGGCACTGCAGCTGGAGGCTTTGTTCAGAATTGATCCTGG
GGAGCTACGAACCCAAAGTTTCACAGTAGG（配列番号１）

マウスＩ５６ｉエンハンサー（コアは、ヒトのものと同じである）：
TATACACTCACAGTGGTTTGGCATATATTTGGTGAAATTTTTTAAGGAAAAATTAGTGTTGGT
TTCGATATATGGTAGCTTTTTCTCTAACATAATTTGAATAATTCAGCAAAGCCCTACTACCAG
CTGTACTTCTGCAGCCTCTTCCATTCTTTCCAGCATTATAATTTTGGTTAATTTTCAATTTTA
GGTCCTACGTCTCTGCAATTTGTGTATGAATAACAGAATAATTTCCCTCTTTTGTTTCGCCTT
TCCTGTTCCTGAATCTAAATAAAGATGGCTTTTTAGTATTAAAAGTGGAAGAAAATTACAGG
TAATTATCTTTGACGGTAAAAACGCTGTAATCAGCGGGCTACATGAAAAATTACTCTAATTA
TGGCTGCATTTAAGAGAATGGAAAAAAACCTTCTTGTGGATAAAAACCTTAAATTGTCCCCA
ATGTCTGCTTCAAATTGGATGGCACTGCAGCTGGAGGCTTTGTTCAGAATTGATCCTGGGG
AGCTACGAACCCAAAGTTTCACAGTAGG（配列番号２）

ゼブラフィッシュＩ４６ｉエンハンサー：
ACATTGTAATTTTAGATAATATCCCAAGCGTTCACTCTCCTCGGCAATTTGTACATGAATAAC
CGAATAATTTCATCTTTTGTTTCGTCTTTGCCACTTCAAATCCAAATAAAGATGCCTTTTAGT
ATTAAAAGTGGTAGAAAATTACAGGTAATTATCTTTGACGGTAAAAACGCTGTAATCAGCGG
GCTACATCAAAAATTACCCTAATTATGTCTGCATTTATGAGAATGGAAAAAAACCCTCTCTT
GGATAAAACCCATAAATTGTCCCAAATATCT（配列番号３）

ｈＩ５６ｉコアーヒトｈＩ５６ｉエンハンサーコア
CTAAATAAAGATGGCTTTTTAGTATTAAAAGTGGAAGAAAATTACAGGTAATTATCTTTGACG
GTAAAAACGCTGTAATCAGCGGGCTACATGAAAAATTACTCTAATTATGGCTGCATTTAAGA
GAATGG（配列番号４）

ゼブラフィッシュＩ４６ｉエンハンサーのコア：
CCAAATAAAGATGCCTTTTAGTATTAAAAGTGGTAGAAAATTACAGGTAATTATCTTTGACG
GTAAAAACGCTGTAATCAGCGGGCTACATCAAAAATTACCCTAATTATGTCTGCATTTATGA
GAATGG（配列番号５）

3xhl56i(core)
CTAAATAAAGATGGCTTTTTAGTATTAAAAGTGGAAGAAAATTACAGGTAATTATCTTTGACG
GTAAAAACGCTGTAATCAGCGGGCTACATGAAAAATTACTCTAATTATGGCTGCATTTAAGA
GAATGGCTAAATAAAGATGGCTTTTTAGTATTAAAAGTGGAAGAAAATTACAGGTAATTATC
TTTGACGGTAAAAACGCTGTAATCAGCGGGCTACATGAAAAATTACTCTAATTATGGCTGCA
TTTAAGAGAATGGCTAAATAAAGATGGCTTTTTAGTATTAAAAGTGGAAGAAAATTACAGGT
AATTATCTTTGACGGTAAAAACGCTGTAATCAGCGGGCTACATGAAAAATTACTCTAATTAT
GGCTGCATTTAAGAGAATGG（配列番号６）

【図１４－２】

ゼブラフィッシュＩ４６ｉエンハンサーの３ｘ連結コア
CCAAATAAAGATGCCTTTTAGTATTAAAAGTGGTAGAAAATTACAGGTAATTATCTTTGACG
GTAAAAACGCTGTAATCAGCGGGCTACATCAAAAATTACCCTAATTATGTCTGCATTTATGA
GAATGGCCAAATAAAGATGCCTTTTAGTATTAAAAGTGGTAGAAAATTACAGGTAATTATCT
TTGACGGTAAAAACGCTGTAATCAGCGGGCTACATCAAAAATTACCCTAATTATGTCTGCAT
TTATGAGAATGGCCAAATAAAGATGCCTTTTAGTATTAAAAGTGGTAGAAAATTACAGGTAA
TTATCTTTGACGGTAAAAACGCTGTAATCAGCGGGCTACATCAAAAATTACCCTAATTATGT
CTGCATTTATGAGAATGG（配列番号７）

eHGT_375h
GGCCACGTTTTGCCTAGGGAAGATGAAGTCTTTGATGATAGCCAACTTAGTGTCAATAAGT
GGCTTTCTTTGAGACATATTCAGATGGGAACGTCTTGCTTGCCAATTGCCATAGAAATCTTA
ACACACCATGAAGATTGTCCGAGCGCCAAGCCTTCCGTTCTGGACTAAATTACTTTGAAGT
GGCGCAGTACGAGCAGTGGTCAATTTTAACTCTATAGACTGGACAGAGAATGCTGGGAGT
GGGAGATTGTGCGTTTTAAAGCAGAAAATAAGAAGGGGAAACTTGTTTTATACACTCTATAC
AAGGTTCTGCTCATTGTCAGA（配列番号８）

eHGT_376h
GGGGCCATTGAGATTGCTGGATCCTGATTCTTTGAAGCATTTCATTCATTATGGTAAAGAAG
GGTTTAAGTGGCCACCAACAGAGAGACGTGAAGTACATGAAACAATTAGGTTCTCTGTATC
TCCAGCAGAATTGGCCCCAGAAGAGGGTCAGGCTTTGCAAAGACACAGAACATTTTTCCC
GCTGGGCTCCTTGGGAAAAGGTCTCAGCATTATGGAGGGTGTCTCTGGCTATTCACAGCTT
GCCAGTGGGAACAGCCAAGAAGGAGAAGAGGTCACATGGCCAGGCCTGCTGCCGGCACA
GAATGTTCTGTGCAGCTGATGGCTGGGCAGGGATGAGGTTTGCCCGATCCCCTGCTGAGG
CTTCCTATGAAAGGTAGGCCTGAGAGTTGCCAAAACATATTCTGCAACAGGGTCTATGAAG
GTCACCATAAAGCAGGATTCAGACTCCATATTAGTTGGTTATCTCTTCTATACAGAATGTTA
TGCCAAGCATTTCTATATATATTCCTTTTGTTTGTTTGTTTTTGTTTTTGTTTTGAGAGGGAGT
CTTGC（配列番号９）

eHGT_390h
CCCCAAGCAAGGTCAACAGCAGCTTCAATTACAAGACAAACTTAACAAGAGTTGCTATAAA
CCAAGTACTCTGTATTGACTTAAGAACAGGCTCCACTCCACATATTGCCACTAGCAGGATT
GTACAGGAATGCATATTGTAAAATAAAGGAAGGGGTGAGCTTTTTTCTTTGCCAGAATTTGC
GAGTGCACAGCGACTCCTCATTCACCTCTCTCCAACCAGCTAGCCGCTCAGCTCAATTCAC
CCCACACAAAGGCTGGAGCCTAGACCTCAATGGACCGAGTGAAACATGTTCAAAACTAGG
CTCTCTATTGTGACTGAATTTCTTAACATCTTTTCAAAAAGCGGAGAATGCCTTGAGGCTAA
AGGAAGAAACAGGCTAATGGTGAATTGGGAATTCTGAGCAAATTTCAGAGCCCTTTCCTCC
TAGCTTTTGAGGTTGAAAGCAAGCTCTTTCCTTTCAAGTTTCAAAGTCCTTTTTCCTCCCGC
AGTGTCACAGAAGGATTTGAAAAGAAGGTAATTGTGCTCGCAGTCTCCCTGATCAGAGCTT
ACGTCCTATTTCTGGTATTTCGGAATACTTCTTGCAATAATAGTGCATATAGCTCAATCCCTT
AACCGGCCTGCACTCTGCAATTGCTCATTAAATGAACAATTGCGGGTATAAAATGCCTTTTA
TGTTCAAGGTCTGGA（配列番号１０）

eHGT_373m

【図１４－３】

ACTGATCAGCCATGCCAGCTGCCCAGGCATTTTCAATGATCCCTAGCTTTGGCTTTGGCCA
GGACACTCAACTCTTGTGGACACTGGCCCTGTGTCCTGCAGCAAAAGGGGAGCCTTGGCC
TCTTTTCCTTTTATGCAAAAGTTCTTTTAAGGCAGCGCTCTGGCCCAGTGGGCAGGCAGCT
GGAGTCCTCTCTGTTCCCGGCAGGGGCACTCTTCAAGGGTTGTGCCCCAGCTCCTTCAGC
AGCTGGAAGGCTGGTTGGCTTTTGTTTGCTTTTTCTTTCCTTTTTTTTTTTTTTTTTCCACTT
CCATCCCTTACCCCAAACATTTCTCTGAAGGAATG（配列番号１１）

eHGT_375m
AGATATCTGACAATGAGCAGAAGCTTGTATAGAGTGTATAAAACAAGTTTCCCCTTCTTATT
TTCTGCTTTAAAACGCACAATCTCCCACTCCCAGCCTCTTCTGTCCAGTCTATAGAGTTAAA
ATTGACCACTGCTCGTCCTGAGCCACTTCAAAGTAATTTAGTCCAGAACGGAAGGCTTGGC
GCTTGGACAATCTTCATGGTGTGTTAAGATTTCTATGGCAATTGGCAAGCAAGACGTTCCC
ATCTGAATATGTCTCAAAGAAAGCCACTTATTGACACTAAGTTGGCTATCATCAAAGACTTC
ATCTTCCCTCTGCA（配列番号１２）

eHGT_386m
ACAGGGCTGGGGATCAAAGGGGGCCAGCACCATGTCTAGAGGGCAGAGATCCTGCCACT
GGCTGGTGGCCCCTGGTTGTCTTGGAACTCCACCTGCTGTTCATCAGCAGGGCTATGGGA
ATCTGGACACACCTCCTCTGGCTCAGACCAATCCCAGCTGCTGCTGGCCAGGGCGGGCCT
GGGCCATGGGATCTGGAGGAAAGGTCACTTGTGACTGGAAGGACAGTGGGCAGGAAGAA
AGAGCCAAGCTAGAGTAGGGGAGGGCACCCCTCCTTGTCCTCTAGACTTCCTGTTCCATC
TCCTGTCCCTGTAGGGCTCCAGCTAAAAGC（配列番号１３）

eHGT_387m
TGGCTCTGGCAAAGGATGGAGATTTTTTTTTTAACCTATTCTTTTGAGAATAAGGAGGGTCT
TTGTTTCTCTTCCCTGGGAACCGAGCAGCCCCTTTCTCTGAGGGTAGAGTTGGGGCATGG
CTCAGCAGAACGACAGTCATCCTGGCTAGTAAGACTCAGAGGCTGGCCTTCAAAGGCTTG
AGCTCCTGGGTGACTGAGCAGTGGAGAAACAGAATCCTGCCCTTGAATTGCTCCCCAGGC
GGGCTTTATGCAGTCTGGGGAAGCAAGGGATGCCCTGTGATTCTTAAAGAAACTGGTATAA
TTTTGCACTGCATAGCAGACTCCCAAGACACACAGCCTTTTCCAGGAGGAGTTCCTTAGAG
GGGAAGGGGATAGGTTGCAATGGTCTGCTTAGCCTCCCGAAGGCTGCAGAAGCTGCTAAG
ACAGGGGTAACTGAAAGATAGACTCTGTGAGGTTGAACAGCAATCTTTATGACCTGACCCC
CTAGGCA（配列番号１４）

eHGT_387m(core2)
GCTCCTGGGTGACTGAGCAGTGGAGAAACAGAATCCTGCCCTTGAATTGCTCCCCAGGCG
GGCTTTATGCAGTCTGGGGAAGCAAGGGATGCCCTGTGATTCTTAAAGAAACTGGTATAAT
TTTGCACTGCATAGCAGACTCCCAAGACACACAGCCTTTTCCAGGAGGAGTTCCTTAGAGG
GG（配列番号８４）

eHGT_390m
TCCAGACCTTGAACATAAAAGGCATTTTATACCCGCAATTGTTCATTTAATGAGCAATTGCG
GAGTGCAGGCCGGTTAAGGGATTGAGCTATATGCACTATTATTGCAAGAAGTATTCCGAAA
TACCAGAAATAGGACGTAAGCTCTGATCAGGGAGACTGCGAGCACAATTACCTTCTTTTCA
AATCCTTCTGTGACACTGCGGGAGGAAAAAGGACTTTGAAACTTGAAAGGAAAGAGCTTGC

TTTCAACCTCAAAAGCTAGGAGGAAAGGGCTCTGAAATTTGCTCAGAATTCCCAATTCACC
ATTAGCCTGTTTCTTCCTTTAGCCTCAAGGCATTCTCCGCTTTTTGAAAAGATGTTAAGAAAT
TCAGTCACAATAGAGAGCCTAGTTTTGAACATGTTTCACTCGGTCCATTGAGGTCTGGGCT
CCAGCCTTTGTGTGGGGTGAATTGAGCTGAGCGGCTAGCTGGTTGGAGAGAGGTGAATGA
GAAGTCGCTGTGCAGTTGCAAATTCTGGCAAAGAAAAAAAAAAAGCTCACCCCTTCCTTTAT
TTTGTAATATGCATTCCTGTACAATCCTGCCAGTGGCAATCTGTGGAGTTCAGTGTGTCCCT
AAGTCAATATGGAGTACTTGGTTTATAGCAACTCTTGTTAAGTTTGTCTTGTAATTGAAGCT
GCTGTTGACCTTGCTTGGGG（配列番号１５）

eHGT_390m(core2)
GAAAGGAAAGAGCTTGCTTTCAACCTCAAAAGCTAGGAGGAAAGGGCTCTGAAATTTGCTC
AGAATTCCCAATTCACCATTAGCCTGTTTCTTCCTTTAGCCTCAAGGCATTCTCCGCTTTTT
GAAAAGATGTTAAGAAATTCAGTCACAATAGAGAGCCTAGTTTTGAACATGTTTCACTCGGT
CCATTGAGGTCTGGGCTCCAGCCTTTGTGTGGGGTGAATTGAGCTGAGCGGCTAGCTGGT
TGGAG（配列番号８５）

組み合わせ連結エンハンサー（ｅＨＧＴ＿３８７ｍ（ｃｏｒｅ２）－ｈＩ５６ｉ（ｃｏｒｅ））
GCTCCTGGGTGACTGAGCAGTGGAGAAACAGAATCCTGCCCTTGAATTGCTCCCCAGGCG
GGCTTTATGCAGTCTGGGGAAGCAAGGGATGCCCTGTGATTCTTAAAGAAACTGGTATAAT
TTTGCACTGCATAGCAGACTCCCAAGACACACAGCCTTTTCCAGGAGGAGTTCCTTAGAGG
GGCTAAATAAAGATGGCTTTTTAGTATTAAAAGTGGAAGAAAATTACAGGTAATTATCTTTGA
CGGTAAAAACGCTGTAATCAGCGGGCTACATGAAAAATTACTCTAATTATGGCTGCATTTAA
GAGAATGGG（配列番号９５）

組み合わせ連結エンハンサー（ｅＨＧＴ＿３９０ｍ（ｃｏｒｅ２）－ｈＩ５６ｉ（ｃｏｒｅ））
GAAAGGAAAGAGCTTGCTTTCAACCTCAAAAGCTAGGAGGAAAGGGCTCTGAAATTTGCTC
AGAATTCCCAATTCACCATTAGCCTGTTTCTTCCTTTAGCCTCAAGGCATTCTCCGCTTTTT
GAAAAGATGTTAAGAAATTCAGTCACAATAGAGAGCCTAGTTTTGAACATGTTTCACTCGGT
CCATTGAGGTCTGGGCTCCAGCCTTTGTGTGGGGTGAATTGAGCTGAGCGGCTAGCTGGT
TGGAGCTAAATAAAGATGGCTTTTTAGTATTAAAAGTGGAAGAAAATTACAGGTAATTATCTT
TGACGGTAAAAACGCTGTAATCAGCGGGCTACATGAAAAATTACTCTAATTATGGCTGCATT
TAAGAGAATGG（配列番号８６）

3xhl56i(core)_eHGT_390m エンハンサー
CTAAATAAAGATGGCTTTTTAGTATTAAAAGTGGAAGAAAATTACAGGTAATTATCTTTGACG
GTAAAAACGCTGTAATCAGCGGGCTACATGAAAAATTACTCTAATTATGGCTGCATTTAAGA
GAATGGCTAAATAAAGATGGCTTTTTAGTATTAAAAGTGGAAGAAAATTACAGGTAATTATC
TTTGACGGTAAAAACGCTGTAATCAGCGGGCTACATGAAAAATTACTCTAATTATGGCTGCA
TTTAAGAGAATGGCTAAATAAAGATGGCTTTTTAGTATTAAAAGTGGAAGAAAATTACAGGT
AATTATCTTTGACGGTAAAAACGCTGTAATCAGCGGGCTACATGAAAAATTACTCTAATTAT
GGCTGCATTTAAGAGAATGGAGCTCTCCAGACCTTGAACATAAAAGGCATTTTATACCCGC
AATTGTTCATTTAATGAGCAATTGCGGAGTGCAGGCCGGTTAAGGGATTGAGCTATATGCA
CTATTATTGCAAGAAGTATTCCGAAATACCAGAAATAGGACGTAAGCTCTGATCAGGGAGA
CTGCGAGCACAATTACCTTCTTTTCAAATCCTTCTGTGACACTGCGGGAGGAAAAAGGACT
TTGAAACTTGAAAGGAAAGAGCTTGCTTTCAACCTCAAAAGCTAGGAGGAAAGGGCTCTGA
AATTTGCTCAGAATTCCCAATTCACCATTAGCCTGTTTCTTCCTTTAGCCTCAAGGCATTCT
CCGCTTTTTGAAAAGATGTTAAGAAATTCAGTCACAATAGAGAGCCTAGTTTTGAACATGTT

【図１４－５】

TCACTCGGTCCATTGAGGTCTGGGCTCCAGCCTTTGTGTGGGGTGAATTGAGCTGAGCGG
CTAGCTGGTTGGAGAGAGGTGAATGAGAAGTCGCTGTGCAGTTGCAAATTCTGGCAAAGA
AAAAAAAAAAGCTCACCCCTTCCTTTATTTTGTAATATGCATTCCTGTACAATCCTGCCAGT
GGCAATCTGTGGAGTTCAGTGTGTCCCTAAGTCAATATGGAGTACTTGGTTTATAGCAACT
CTTGTTAAGTTTGTCTTGTAATTGAAGCTGCTGTTGACCTTGCTTGGGG（配列番号８７）

３ｘ組み合わせ連結エンハンサー **(eHGT_387m(core2)-hI56i(core)-eHGT_387m(core2)-hI56i(core)- eHGT_387m(core2)-hI56i(core))**
GCTCCTGGGTGACTGAGCAGTGGAGAAACAGAATCCTGCCCTTGAATTGCTCCCCAGGCG
GGCTTTATGCAGTCTGGGGAAGCAAGGGATGCCCTGTGATTCTTAAAGAAACTGGTATAAT
TTTGCACTGCATAGCAGACTCCCAAGACACACAGCCTTTTCCAGGAGGAGTTCCTTAGAGG
GGCTAAATAAAGATGGCTTTTTAGTATTAAAAGTGGAAGAAAATTACAGGTAATTATCTTTGA
CGGTAAAAACGCTGTAATCAGCGGGCTACATGAAAAATTACTCTAATTATGGCTGCATTTAA
GAGAATGGGCTCCTGGGTGACTGAGCAGTGGAGAAACAGAATCCTGCCCTTGAATTGCTC
CCCAGGCGGGCTTTATGCAGTCTGGGGAAGCAAGGGATGCCCTGTGATTCTTAAAGAAAC
TGGTATAATTTTGCACTGCATAGCAGACTCCCAAGACACACAGCCTTTTCCAGGAGGAGTT
CCTTAGAGGGGCTAAATAAAGATGGCTTTTTAGTATTAAAAGTGGAAGAAAATTACAGGTAA
TTATCTTTGACGGTAAAAACGCTGTAATCAGCGGGCTACATGAAAAATTACTCTAATTATGG
CTGCATTTAAGAGAATGGGCTCCTGGGTGACTGAGCAGTGGAGAAACAGAATCCTGCCCT
TGAATTGCTCCCCAGGCGGGCTTTATGCAGTCTGGGGAAGCAAGGGATGCCCTGTGATTC
TTAAAGAAACTGGTATAATTTTGCACTGCATAGCAGACTCCCAAGACACACAGCCTTTTCCA
GGAGGAGTTCCTTAGAGGGGCTAAATAAAGATGGCTTTTTAGTATTAAAAGTGGAAGAAAA
TTACAGGTAATTATCTTTGACGGTAAAAACGCTGTAATCAGCGGGCTACATGAAAAATTACT
CTAATTATGGCTGCATTTAAGAGAATGG（配列番号８８）

３ｘ組み合わせ連結エンハンサー **(eHGT_390m(core2)-hI56i(core)-eHGT_390m(core2)-hI56i(core)- eHGT_390m(core2)-hI56i(core))**
GAAAGGAAAGAGCTTGCTTTCAACCTCAAAAGCTAGGAGGAAAGGGCTCTGAAATTTGCTC
AGAATTCCCAATTCACCATTAGCCTGTTTCTTCCTTTAGCCTCAAGGCATTCTCCGCTTTTT
GAAAAGATGTTAAGAAATTCAGTCACAATAGAGAGCCTAGTTTTGAACATGTTTCACTCGGT
CCATTGAGGTCTGGGCTCCAGCCTTTGTGTGGGGTGAATTGAGCTGAGCGGCTAGCTGGT
TGGAGCTAAATAAAGATGGCTTTTTAGTATTAAAAGTGGAAGAAAATTACAGGTAATTATCTT
TGACGGTAAAAACGCTGTAATCAGCGGGCTACATGAAAAATTACTCTAATTATGGCTGCATT
TAAGAGAATGGGAAAGGAAAGAGCTTGCTTTCAACCTCAAAAGCTAGGAGGAAAGGGCTC
TGAAATTTGCTCAGAATTCCCAATTCACCATTAGCCTGTTTCTTCCTTTAGCCTCAAGGCAT
TCTCCGCTTTTTGAAAAGATGTTAAGAAATTCAGTCACAATAGAGAGCCTAGTTTTGAACAT
GTTTCACTCGGTCCATTGAGGTCTGGGCTCCAGCCTTTGTGTGGGGTGAATTGAGCTGAG
CGGCTAGCTGGTTGGAGCTAAATAAAGATGGCTTTTTAGTATTAAAAGTGGAAGAAAATTAC
AGGTAATTATCTTTGACGGTAAAAACGCTGTAATCAGCGGGCTACATGAAAAATTACTCTAA
TTATGGCTGCATTTAAGAGAATGGGAAAGGAAAGAGCTTGCTTTCAACCTCAAAAGCTAGG
AGGAAAGGGCTCTGAAATTTGCTCAGAATTCCCAATTCACCATTAGCCTGTTTCTTCCTTTA
GCCTCAAGGCATTCTCCGCTTTTTGAAAAGATGTTAAGAAATTCAGTCACAATAGAGAGCCT
AGTTTTGAACATGTTTCACTCGGTCCATTGAGGTCTGGGCTCCAGCCTTTGTGTGGGGTGA
ATTGAGCTGAGCGGCTAGCTGGTTGGAGCTAAATAAAGATGGCTTTTTAGTATTAAAAGTG
GAAGAAAATTACAGGTAATTATCTTTGACGGTAAAAACGCTGTAATCAGCGGGCTACATGA
AAAATTACTCTAATTATGGCTGCATTTAAGAGAATGG（配列番号８９）

【図１４－６】

ベーターグロビン最小プロモーター**(pBGmin/minBGlobin/minBGprom):**
GGGCTGGGCATAAAAGTCAGGGCAGAGCCATCTATTGCTTACATTTGCTTCTG
（配列番号１６）

ｍｉｎＣＭＶプロモーター：
GAGGTAGGCGTGTACGGTGGGAGGCCTATATAAGCAGAGCTCGTTTAGTGAACCGTCAGA
TCGCCTGG（配列番号１７）

変異ｍｉｎＣＭＶプロモーター（Ｓａｃｌ　ＲＥ部位は除去した）：
GAGGTAGGCGTGTACGGTGGGAGGCCTATATAAGCAGAGCTGGTTTAGTGAACCGTCAGA
TCGCCTGG（配列番号１８）

ｍｉｎＲｈｏプロモーター：
GATTCAGCCGGGAGCTTAGGGAGGGGAGGTCACTTCATAAGGGCCTGGGGGGGGAGTTG
GAGCCACGAGTCGTCCAGCCGGAGCCCCGTGTGGCTGAGCTCCGGCCTCAGAAGCATCC
CC（配列番号１９）

ｍｉｎＲｈｏ*プロモーター：
GATTCAGCCGGGAGCTTAGGGAGGGGAGGTCACTTCATAAGGGCTTGGGGGGGGAGTTG
GAGCCACGAGTCGTCCAGCCGGAGCCCCGTGTGGCTGTGCTCCGGCCTCAGAAGCATCC
CC（配列番号２０）

Ｈｓｐ６８最小プロモーター（ｐｒｏＨｓｐ６８）：
CAGGAACATCCAAACTGAGCAGCCGGGGTCCCCCCCACCCCCCACCCCGCCCCACGCGG
CAACTTTGAGCCTGTGCTGGGACAGAGCCTCTAGTTCCTAAATTAGTCCATGAGGTCAGAG
GCAGCACTGCCATTGTAACGCGATTGGAGAGGATCACGTCACCGGACACGCCCCCAGGC
ATCTCCCTGGGTCTCCTAAACTTGGCGGGGAGAAGTTTTAGCCCTTAAGTTTTAGCCTTTAA
CCCCCATATTCAGAACTGTGCGAGTTGGCGAAACCCCACAAATCACAACAAACTGTACACA
ACACCGAGCTAGAGGTGATCTTTCTTGTCCATTCCACACAGGCCTTAGTAATGCGTCGCCA
TAGCAACAGTGTCACTAGTAGCACCAGCACTTCCCCACACCCTCCCCCTCAGGAATCCGTA
CTCTCCAGTGAACCCCAGAAACCTCTGGAGAGTTCTGGACAAGGGCGGAACCCACAACTC
CGATTACTCAAGGGAGGCGGGGAAGCTCCACCAGACGCGAAACTGCTGGAAGATTCCTG
GCCCCAAGGCCTCCTCCGGCTCGCTGATTGGCCCAGCGGAGAGTGGGCGGGGCCGGTG
AAGACTCCTTAAAGGCGCAGGGCGGCGAGCAGGTCACCAGACGCTGACAGCTACTCAGA
ACCAAATCTGGTTCCATCCAGAGACAAGCGAAGACAAGAGAAGCAGAGCGAGCGGCGCGT
TCCCGATCCTCGGCCAGGACCAGCCTTCCCCAGAGCATCCCTGCCGCGGAGCGCAACCT
TCCCAGGAGCATCCCTGCCGCGGAGCGCAACTTTCCCCGGAGCATCCACGCCGCGGAGC
GCAGCCTTCCAGAAGCAGAGCGCGGCGCC（配列番号２１）

ＣＮ２９７２由来のＳＬＣ６Ａ１をコードする配列
ATGGCTACGAATGGCTCAAAAGTCGCTGATGGTCAGATCAGCACGGAAGTGAGCGAGGCC
CCTGTGGCCAACGACAAGCCTAAAACTCTGGTCGTAAAAGTACAGAAGAAAGCAGCGGAT
CTGCCAGACCGTGATACATGGAAAGGACGTTTCGATTTCCTGATGAGCTGCGTAGGCTATG
CAATCGGACTGGGAAATGTCTGGCGCTTCCCTTACCTGTGTGGTAAAAATGGTGGAGGCG
CCTTTCTCATTCCTTATTTTCTCACCCTCATTTTTGCCGGGGTTCCCTTGTTTCTCCTGGAAT

【図１４－７】

GCAGCCTCGGGCAATATACCAGCATTGGCGGACTCGGTGTCTGGAAACTGGCGCCTATGT
TTAAGGGCGTTGGGCTGGCTGCAGCTGTGCTGTCCTTCTGGCTGAACATCTATTACATTGT
CATCATTAGCTGGGCGATCTACTATCTGTACAATAGCTTCACTACGACTCTGCCGTGGAAA
CAATGTGACAATCCTTGGAATACGGATCGCTGCTTTAGCAATTATAGCATGGTTAACACCAC
TAACATGACTTCCGCTGTAGTGGAGTTCTGGGAGAGGAACATGCATCAGATGACCGACGG
ACTTGACAAACCCGGACAGATTAGGTGGCCCCTCGCCATTACGCTCGCAATCGCCTGGAT
CCTTGTCTATTTTTGTATCTGGAAAGGTGTCGGCTGGACTGGAAAGGTGGTCTATTTCAGC
GCGACGTATCCATACATTATGCTCATTATCCTGTTTTTCCGGGGAGTAACGCTCCCGGGTG
CCAAAGAAGGGATCCTGTTCTACATTACGCCTAATTTTAGGAAGCTCTCTGATAGTGAGGTT
CCAAAGAAGGGATCCTGTTCTACATTACGCCTAATTTTAGGAAGCTCTCTGATAGTGAGGTT
ACTTAATTATGGCTGCATTTAAGAGAATGG（配列番号９０）

【図１４－８】

TGGCTGGATGCTGCCACGCAAATTTTTTTCTCCTACGGTCTGGGCCTCGGGTCCCTGATCG
CCCTGGGCAGTTATAATTCTTTTCATAACAATGTGTACAGAGATAGCATTATCGTGTGCTGT
ATCAATTCTTGCACATCCATGTTTGCCGGTTTCGTGATCTTCTCCATCGTCGGGTTTATGGC
CCACGTCACCAAACGTTCTATTGCGGATGTCGCTGCCTCAGGTCCCGGTCTGGCCTTTCTT
GCGTACCCTGAGGCTGTTACACAACTGCCAATCAGTCCTCTGTGGGCCATTCTTTTCTTTT
CCATGCTTCTGATGCTGGGCATTGACTCTCAGTTTTGTACTGTTGAGGGTTTCATCACCGC
CCTGGTTGACGAATATCCCCGTCTCTTGAGAAATCGTCGCGAACTCTTCATTGCCGCAGTG
TGTATTATCTCCTACCTCATTGGCCTGTCCAATATCACGCAGGGAGGCATTTACGTATTCAA
ACTCTTTGATTACTATTCCGCAAGTGGAATGAGCCTCTTGTTTCTCGTGTTTTTCGAGTGTG
TTAGCATCTCCTGGTTCTACGGAGTAAACCGTTTTTATGATAATATCCAGGAAATGGTGGG
GAGTCGTCCGTGTATCTGGTGGAAACTTTGTTGGTCATTCTTTACGCCCATCATTGTCGCT
GGTGTGTTCATTTTTTTCTGCCGTGCAAATGACCCAACTGACGATGGGAAATTACGTATTCC
CCAAATGGGGCCAGGGCGTGGGGTGGCTCATGGCTCTGAGTTCCATGGTTTTGATCCCTG
GGTATATGGCCTACATGTTCCTGACACTGAAAGGGTCACTGAAACAGCGCATTCAAGTGAT
GGTTCAACCCAGCGAGGACATTGTCAGACCGGAAAACGGGCCTGAGCAGCCCCAAGCGG
GATCCTCTACAAGTAAAGAGGCCTATATCACTCGCACGCGCCCCCTGGAGCAAAAGCTCAT
CTCTGAGGAAGACCTGGCGGCTAACGATATTCTTGACTATAAAGACGATGACGATAAAGTG
TAA（配列番号２４）

ＣＮ２９７３由来のＳＬＣ６Ａ１をコードする配列
ATGGCAACTAATGGGTCCAAGGTCGCTGACGGCCAGATTAGCACAGAAGTGAGTGAAGCC
CCGGTTGCGAATGATAAACCCAAAACACTTGTGGTAAAAGTGCAGAAAAAAGCAGCTGATC
TGCCGGACCGGGACACCTGGAAGGTAAGTACTAGCAGCTACAATCCAGCTACCATTCTGC
TTTTATTTTATGGTTGGGATAAGGCTGGATTATTCTGAGTCCAAGCTAGGCCCTTTTGCTAA
TCATGTTCATACCTCTTATCTTCCTCCCACAGGGCAGATTTGACTTTTTGATGTCCTGTGTG
GGCTACGCTATCGGCCTCGGCAACGTCTGGAGATTCCCGTACTTGTGTGGAAAGAACGGA
GGCGGAGCGTTTCTTATCCCCTATTTCCTGACCTTGATCTTTGCTGGAGTTCCGTTGTTTCT
CCTGGAATGCTCTTTGGGCCAATATACGTCAATAGGTGGACTTGGTGTGTGGAAGCTTGCT
CCCATGTTCAAGGGAGTGGGACTTGCTGCCGCCGTCTTGAGTTTTTGGTTGAACATCTATT
ACATTGTTATCATCTCATGGGCAATATACTACCTTTATAACTCCTTCACTACCACCCTCCCG
TGGAAGCAATGTGACAACCCATGGAACACTGATCGATGTTTCTCAAACTACAGCATGGTCA
ATACCACAAATATGACTTCCGCAGTTGTAGAGTTCTGGGAGCGCAACATGCATCAAATGAC
AGACGGACTCGATAAACCGGGACAAATCCGGTGGCCTCTTGCGATTACGCTTGCTATTGC
CTGGATCCTCGTGTACTTTTGTATCTGGAAAGGAGTCGGGTGGACAGGGAAAGTCGTCTAT
TTTAGTGCAACATACCCGTACATCATGCTGATCATCCTGTTCTTCCGAGGGTGTCACCCTTCC
CGGCGCGAAAGAGGGGATACTTTTTTATATCACACCGAATTTCCGAAAACTGTCAGACAGT
GAAGTGTGGCTGGACGCCGCTACTCAGATATTCTTCTCTTATGGTCTGGGTCTGGGTAGCC
TGATTGCTCTTGGTTCCTACAACTCTTTCCATAATAATGTGTACAGAGACTCTATCATTGTCT
GCTGCATCAATAGCTGTACGAGCATGTTTGCGGGTTTCGTAATCTTTTCTATTGTTGGTTTC
ATGGCGCATGTAACTAAGCGGAGTATTGCTGACGTCGCGGCGAGCGGCCCTGGGTTGGC
ATTTTTGGCATACCCGGAGGCTGTGACACAACTGCCTATTAGTCCGTTGTGGGCGATTCTG
TTCTTCTCCATGCTTCTCATGCTTGGCATTGACTCACAATTCTGTACTGTGGAAGGTTTCAT
CACAGCATTGGTGGATGAATATCCCCGGTTGCTCAGAAATAGGCGGGAGCTGTTCATTGC
GGCTGTGTGTATAATTTCTTACCTCATCGGGTTGAGCAACATCACGCAAGGGGGAATCTAT
GTATTTAAACTGTTTGATTACTACAGCGCTAGTGGAATGTCTTTGCTCTTTCTTGTATTCTTC

【図１４－９】

GAGTGTGTGAGTATCAGTTGGTTCTATGGGGTCAACAGATTTTATGATAATATACAAGAAAT
GGTCGGGTCTAGGCCATGTATTTGGTGGAAACTCTGTTGGTCTTTTTTTACCCCAATAATAG
TTGCTGGTGTGTTCATCTTCTCCGCGGTCCAAATGACCCAGCTTACCATGGGGAATTACGT
GTTCCCGAAATGGGGCCAAGGGGTGGGCTGGCTCATGGCCCTTAGCTCAATGGTACTCAT
CCCTGGATATATGGCTTATATGTTTTTGACCCTCAAGGGGAGTCTCAAACAGCGGATCCAG
GTTATGGTACAACCAAGCGAGGACATAGTCCGACCGGAGAATGGGCCAGAGCAACCCCAA
GCCGGCAGCAGTACCAGCAAGGAGGCTTATATTACCCGAACCAGGCCCTTG（配列番号２５）

ＣＮ２９７３にあるＭｙｃ－ＤＤＫタグ配列
GAACAGAAGCTCATTTCAGAGGAGGATCTGGCGGCCAATGACATTCTCGATTACAAAGACG
ATGATGATAAA（配列番号２６）

CN2973
ATGGCAACTAATGGGTCCAAGGTCGCTGACGGCCAGATTAGCACAGAAGTGAGTGAAGCC
CCGGTTGCGAATGATAAACCCAAAACACTTGTGGTAAAAGTGCAGAAAAAAGCAGCTGATC
TGCCGGACCGGGACACCTGGAAGGTAAGTACTAGCAGCTACAATCCAGCTACCATTCTGC
TTTTATTTTATGGTTGGGATAAGGCTGGATTATTCTGAGTCCAAGCTAGGCCCTTTTGCTAA
TCATGTTCATACCTCTTATCTTCCTCCCACAGGGCAGATTTGACTTTTTGATGTCCTGTGTG
GGCTACGCTATCGGCCTCGGCAACGTCTGGAGATTCCCGTACTTGTGTGGAAAGAACGGA
GGCGGAGCGTTTCTTATCCCCTATTTCCTGACCTTGATCTTTGCTGGAGTTCCGTTGTTTCT
CCTGGAATGCTCTTTGGGCCAATATACGTCAATAGGTGGACTTGGTGTGTGGAAGCTTGCT
CCCATGTTCAAGGGAGTGGGACTTGCTGCCGCCGTCTTGAGTTTTTGGTTGAACATCTATT
ACATTGTTATCATCTCATGGGCAATATACTACCTTTATAACTCCTTCACTACCACCCTCCCG
TGGAAGCAATGTGACAACCCATGGAACACTGATCGATGTTTCTCAAACTACAGCATGGTCA
ATACCACAAATATGACTTCCGCAGTTGTAGAGTTCTGGGAGCGCAACATGCATCAAATGAC
AGACGGACTCGATAAACCGGGACAAATCCGGTGGCCTCTTGCGATTACGCTTGCTATTGC
CTGGATCCTCGTGTACTTTTGTATCTGGAAAGGAGTCGGGTGGACAGGGAAAGTCGTCTAT
TTTAGTGCAACATACCCGTACATCATGCTGATCATCCTGTTCTTCCGAGGTGTCACCCTTCC
CGGCGCGAAAGAGGGGATACTTTTTTATATCACACCGAATTTCCGAAAACTGTCAGACAGT
GAAGTGTGGCTGGACGCCGCTACTCAGATATTCTTCTCTTATGGTCTGGGTCTGGGTAGCC
TGATTGCTCTTGGTTCCTACAACTCTTTCCATAATAATGTGTACAGAGACTCTATCATTGTCT
GCTGCATCAATAGCTGTACGAGCATGTTTGCGGGTTTCGTAATCTTTTCTATTGTTGGTTTC
ATGGCGCATGTAACTAAGCGGAGTATTGCTGACGTCGCGGCGAGCGGCCCTGGGTTGGC
ATTTTTGGCATACCCGGAGGCTGTGACACAACTGCCTATTAGTCCGTTGTGGGCGATTCTG
TTCTTCTCCATGCTTCTCATGCTTGGCATTGACTCACAATTCTGTACTGTGGAAGGTTTCAT
CACAGCATTGGTGGATGAATATCCCCGGTTGCTCAGAAATAGGCGGGAGCTGTTCATTGC
GGCTGTGTGTATAATTTCTTACCTCATCGGGTTGAGCAACATCACGCAAGGGGGAATCTAT
GTATTTAAACTGTTTGATTACTACAGCGCTAGTGGAATGTCTTTGCTCTTTCTTGTATTCTTC
GAGTGTGTGAGTATCAGTTGGTTCTATGGGGTCAACAGATTTTATGATAATATACAAGAAAT
GGTCGGGTCTAGGCCATGTATTTGGTGGAAACTCTGTTGGTCTTTTTTTACCCCAATAATAG
TTGCTGGTGTGTTCATCTTCTCCGCGGTCCAAATGACCCAGCTTACCATGGGGAATTACGT
GTTCCCGAAATGGGGCCAAGGGGTGGGCTGGCTCATGGCCCTTAGCTCAATGGTACTCAT
CCCTGGATATATGGCTTATATGTTTTTGACCCTCAAGGGGAGTCTCAAACAGCGGATCCAG
GTTATGGTACAACCAAGCGAGGACATAGTCCGACCGGAGAATGGGCCAGAGCAACCCCAA
GCCGGCAGCAGTACCAGCAAGGAGGCTTATATTACCCGAACCAGGCCCTTG（配列番号２８）

ＣＮ２９７４にあるＭｙｃ－ＤＤＫタグ配列
GAACAGAAGCTCATTTCAGAGGAGGATCTGGCGGCCAATGACATTCTCGATTACAAAGACG
ATGATGATAAA（配列番号２６）

CN2974
ATGGCAACTAATGGGTCCAAGGTCGCTGACGGCCAGATTAGCACAGAAGTGAGTGAAGCC
CCGGTTGCGAATGATAAACCCAAAACACTTGTGGTAAAAGTGCAGAAAAAAGCAGCTGATC
TGCCGGACCGGGACACCTGGAAGGGCAGATTTGACTTTTTGATGTCCTGTGTGGGCTACG
CTATCGGCCTCGGCAACGTCTGGAGATTCCCGTACTTGTGTGGAAAGAACGGAGGCGGAG

10

20

30

40

50

【図１４－１０】

GCCGGCAGCAGTACCAGCAAGGAGGCTTATATTACCCGAACCAGGCCCTTGGAACAGAAG
CTCATTTCAGAGGAGGATCTGGCGGCCAATGACATTCTCGATTACAAAGACGATGATGATA
AAGTGTAA（配列番号２７）

ＣＮ２９７４由来のＳＬＣ６Ａ１をコードする配列
ATGGCAACTAATGGGTCCAAGGTCGCTGACGGCCAGATTAGCACAGAAGTGAGTGAAGCC
CCGGTTGCGAATGATAAACCCAAAACACTTGTGGTAAAAGTGCAGAAAAAAGCAGCTGATC
TGCCGGACCGGGACACCTGGAAGGGCAGATTTGACTTTTTGATGTCCTGTGTGGGCTACG
CTATCGGCCTCGGCAACGTCTGGAGATTCCCGTACTTGTGTGGAAAGAACGGAGGCGGAG
CGTTTCTTATCCCCTATTTCCTGACCTTGATCTTTGCTGGAGTTCCGTTGTTTCTCCTGGAA
TGCTCTTTGGGCCAATATACGTCAATAGGTGGACTTGGTGTGTGGAAGCTTGCTCCCATGT
TCAAGGGAGTGGGACTTGCTGCCGCCGTCTTGAGTTTTTGGTTGAACATCTATTACATTGT
TATCATCTCATGGGCAATATACTACCTTTATAACTCCTTCACTACCACCCTCCCGTGGAAGC
AATGTGACAACCCATGGAACACTGATCGATGTTTCTCAAACTACAGCATGGTCAATACCAC
AAATATGACTTCCGCAGTTGTAGAGTTCTGGGAGCGCAACATGCATCAAATGACAGACGGA
CTCGATAAACCGGGACAAATCCGGTGGCCTCTTGCGATTACGCTTGCTATTGCCTGGATCC
TCGTGTACTTTTGTATCTGGAAAGGAGTCGGGTGGACAGGGAAAGTCGTCTATTTTAGTGC
AACATACCCGTACATCATGCTGATCATCCTGTTCTTCCGAGGTGTCACCCTTCCCGGCGCG
AAAGAGGGGATACTTTTTTATATCACACCGAATTTCCGAAAACTGTCAGACAGTGAAGTGTG
GCTGGACGCCGCTACTCAGATATTCTTCTCTTATGGTCTGGGTCTGGGTAGCCTGATTGCT
CTTGGTTCCTACAACTCTTTCCATAATAATGTGTACAGAGACTCTATCATTGTCTGCTGCAT
CAATAGCTGTACGAGCATGTTTGCGGGTTTCGTAATCTTTTCTATTGTTGGTTTCATGGCGC
ATGTAACTAAGCGGAGTATTGCTGACGTCGCGGCGAGCGGCCCTGGGTTGGCATTTTTGG
CATACCCGGAGGCTGTGACACAACTGCCTATTAGTCCGTTGTGGGCGATTCTGTTCTTCTC
CATGCTTCTCATGCTTGGCATTGACTCACAATTCTGTACTGTGGAAGGTTTCATCACAGCAT
TGGTGGATGAATATCCCCGGTTGCTCAGAAATAGGCGGGAGCTGTTCATTGCGGCTGTGT
GTATAATTTCTTACCTCATCGGGTTGAGCAACATCACGCAAGGGGGAATCTATGTATTTAAA
CTGTTTGATTACTACAGCGCTAGTGGAATGTCTTTGCTCTTTCTTGTATTCTTCGAGTGTGT
GAGTATCAGTTGGTTCTATGGGGTCAACAGATTTTATGATAATATACAAGAAATGGTCGGGT
CTAGGCCATGTATTTGGTGGAAACTCTGTTGGTCTTTTTTTACCCCAATAATAGTTGCTGGT
GTGTTCATCTTCTCCGCGGTCCAAATGACCCAGCTTACCATGGGGAATTACGTGTTCCCGA
AATGGGGCCAAGGGGTGGGCTGGCTCATGGCCCTTAGCTCAATGGTACTCATCCCTGGAT
ATATGGCTTATATGTTTTTGACCCTCAAGGGGAGTCTCAAACAGCGGATCCAGGTTATGGT
ACAACCAAGCGAGGACATAGTCCGACCGGAGAATGGGCCAGAGCAACCCCAAGCCGGCA
GCAGTACCAGCAAGGAGGCTTATATTACCCGAACCAGGCCCTTGGAACAGAAGCTCATTTC
AGAGGAGGATCTGGCGGCCAATGACATTCTCGATTACAAAGACGATGATGATAAAGTGTAA
（配列番号３０）

ＣＮ２９７５由来のＳＬＣ６Ａ１をコードする配列
ATGGCGACCAACGGCAGCAAGGTGGCCGACGGGCAGATCTCCACCGAGGTCAGCGAGGC
CCCTGTGGCCAATGACAAGCCCAAAACCTTGGTGGTCAAGGTGCAGAAGAAGGCGGCAGA
CCTCCCCGACCGGGACACGTGGAAGGTAAGTACTAGCAGCTACAATCCAGCTACCATTCT
GCTTTTATTTTATGGTTGGGATAAGGCTGGATTATTCTGAGTCCAAGCTAGGCCCTTTTGCT
AATCATGTTCATACCTCTTATCTTCCTCCCACAGGGCCGCTTCGACTTCCTCATGTCCTGTG
TGGGCTATGCCATCGGCCTGGGCAACGTCTGGAGGTTCCCCTATCTCTGCGGGAAAAATG
GTGGGGGAGCCTTCCTGATCCCCTATTTCCTGACACTCATCTTTGCGGGGGTCCCACTCTT
CCTGCTGGAGTGCTCCCTGGGCCAGTACACCTCCATCGGGGGGCTAGGGGTATGGAAGC
TGGCTCCTATGTTCAAGGGCGTGGGCCTTGCGGCTGCTGTGCTATCATTCTGGCTGAACA
TCTACTACATCGTCATCATCTCCTGGGCCATTTACTACCTGTACAACTCCTTCACCACGACA
CTGCCGTGGAAACAGTGCGACAACCCCTGGAACACAGACCGCTGCTTCTCCAACTACAGC
ATGGTCAACACTACCAACATGACCAGCGCTGTGGTGGAGTTCTGGGAGCGCAACATGCAT
CAGATGACGGACGGGCTGGATAAGGCCAGGTCAGATCCGCTGGCCACTGGCCATCACGCT
GGCCATCGCCTGGATCCTTGTGTATTTCTGTATCTGGAAGGGTGTTGGCTGGACTGGAAA
GGTGGTCTACTTTTCAGCCACATACCCCTACATCATGCTGATCATCCTGTTCTTCCGTGGA
GTGACGCTGCCCGGGGCCAAGGAGGGCATCCTCTTCTACATCACACCCAACTTCCGCAAG
CTGTCTGACTCCGAGGTGTGGCTGGATGCGGCAACCCAGATCTTCTTCTCATACGGGCTG
GGCCTGGGGTCCCTGATCGCTCTCGGGAGCTACAACTCTTTCCACAACAATGTCTACAGG
GACTCCATCATCGTCTGCTGCATCAATTCGTGCACCAGCATGTTCGCAGGATTCGTCATCT
TCTCCATCGTGGGCTTCATGGCCCATGTCACGAAGAGGTCCATTGCTGATGTGGCGGCCT
CAGGCCCCGGGCTGGCGTTCCTGGCATACCCAGAGGCGGTGACCCAGCTGCCTATCTCC
CCACTCTGGGCCATCCTCTTCTTCTCCATGCTGTTGATGCTGGGCATTGACAGCCAGTTCT
GCACTGTGGAGGGCTTCATCACAGCCCTGGTGGATGAGTACCCCAGGCTCCTCCGCAACC
GCAGAGAGCTCTTCATTGCTGCTGTCTGCATCATCTCCTACCTGATCGGTCTCTCTAACAT
CACTCAGGGGGGTATTTATGTCTTCAAACTCTTTGACTACTACTCTGCCAGTGGCATGAGC
CTGCTGTTCCTCGTGTTCTTTGAATGTGTCTCATTTCCTGGTTTTACGGTGTCAACCGATT
CTATGACAATATCCAAGAGATGGTTGGATCCAGGCCCTGCATCTGGTGGAAACTCTGCTGG
TCTTTCTTCACACCAATCATTGTGGCGGGCGTGTTCATTTTCAGTGCTGTGCAGATGACGC
AACTCACCATGGGAAACTATGTTTTCCCCAAGTGGGGCCAGGGTGTGGGCTGGCTGATGG
CTCTGTCTTCCATGGTCCTCATCCCCGGGTACATGGCCTACATGTTCCTCACCTTAAAGGG
CTCCCTGAAGCAGCGCATCCAAGTCATGGTCCAGCCCAGCGAAGACATCGTTCGCCCAGA
GAATGGTCCTGAGCAGCCCCAGGCGGGCAGCTCCACCAGCAAGGAGGCCTACATCACGC
GTACGCGGCCGCTC（配列番号３１）

ＣＮ２９７５にあるＭｙｃ－ＤＤＫタグ配列
GAGCAGAAACTCATCTCAGAAGAGGATCTGGCAGCAAATGATATCCTGGATTACAAGGATG
ACGACGATAAG（配列番号３２）

CN2975
ATGGCGACCAACGGCAGCAAGGTGGCCGACGGGCAGATCTCCACCGAGGTCAGCGAGGC
CCCTGTGGCCAATGACAAGCCCAAAACCTTGGTGGTCAAGGTGCAGAAGAAGGCGGCAGA
CCTCCCCGACCGGGACACGTGGAAGGTAAGTACTAGCAGCTACAATCCAGCTACCATTCT
GCTTTTATTTTATGGTTGGGATAAGGCTGGATTATTCTGAGTCCAAGCTAGGCCCTTTTGCT
AATCATGTTCATACCTCTTATCTTCCTCCCACAGGGCCGCTTCGACTTCCTCATGTCCTGTG
TGGGCTATGCCATCGGCCTGGGCAACGTCTGGAGGTTCCCCTATCTCTGCGGGAAAAATG
GTGGGGGAGCCTTCCTGATCCCCTATTTCCTGACACTCATCTTTGCGGGGGTCCCACTCTT
CCTGCTGGAGTGCTCCCTGGGCCAGTACACCTCCATCGGGGGGCTAGGGGTATGGAAGC
TGGCTCCTATGTTCAAGGGCGTGGGCCTTGCGGCTGCTGTGCTATCATTCTGGCTGAACA
TCTACTACATCGTCATCATCTCCTGGGCCATTTACTACCTGTACAACTCCTTCACCACGACA
CTGCCGTGGAAACAGTGCGACAACCCCTGGAACACAGACCGCTGCTTCTCCAACTACAGC
ATGGTCAACACTACCAACATGACCAGCGCTGTGGTGGAGTTCTGGGAGCGCAACATGCAT
CAGATGACGGACGGGCTGGATAAGCCAGGTCAGATCCGCTGGCCACTGGCCATCACGCT
GGCCATCGCCTGGATCCTTGTGTATTTCTGTATCTGGAAGGGTGTTGGCTGGACTGGAAA
GGTGGTCTACTTTTCAGCCACATACCCCTACATCATGCTGATCATCCTGTTCTTCCGTGGA
GTGACGCTGCCCGGGGCCAAGGAGGGCATCCTCTTCTACATCACACCCAACTTCCGCAAG
CTGTCTGACTCCGAGGTGTGGCTGGATGCGGCAACCCAGATCTTCTTCTCATACGGGCTG
GGCCTGGGGTCCCTGATCGCTCTCGGGAGCTACAACTCTTTCCACAACAATGTCTACAGG
GACTCCATCATCGTCTGCTGCATCAATTCGTGCACCAGCATGTTCGCAGGATTCGTCATCT
TCTCCATCGTGGGCTTCATGGCCCATGTCACGAAGAGGTCCATTGCTGATGTGGCGGCCT
CAGGCCCCGGGCTGGCGTTCCTGGCATACCCAGAGGCGGTGACCCAGCTGCCTATCTCC

【図１４－１３】

CCACTCTGGGCCATCCTCTTCTTCTCCATGCTGTTGATGCTGGGCATTGACAGCCAGTTCT
GCACTGTGGAGGGCTTCATCACAGCCCTGGTGGATGAGTACCCCAGGCTCCTCCGCAACC
GCAGAGAGCTCTTCATTGCTGCTGTCTGCATCATCTCCTACCTGATCGGTCTCTCTAACAT
CACTCAGGGGGGTATTTATGTCTTCAAACTCTTTGACTACTACTCTGCCAGTGGCATGAGC
CTGCTGTTCCTCGTGTTCTTTGAATGTGTCTCTATTTCCTGGTTTTACGGTGTCAACCGATT
CTATGACAATATCCAAGAGATGGTTGGATCCAGGCCCTGCATCTGGTGGAAACTCTGCTGG
TCTTTCTTCACACCAATCATTGTGGCGGGCGTGTTCATTTTCAGTGCTGTGCAGATGACGC
AACTCACCATGGGAAACTATGTTTTCCCCAAGTGGGGCCAGGGTGTGGGCTGGCTGATGG
CTCTGTCTTCCATGGTCCTCATCCCCGGGTACATGGCCTACATGTTCCTCACCTTAAAGGG
CTCCCTGAAGCAGCGCATCCAAGTCATGGTCCAGCCCAGCGAAGACATCGTTCGCCCAGA
GAATGGTCCTGAGCAGCCCCAGGCGGGCAGCTCCACCAGCAAGGAGGCCTACATCACGC
GTACGCGGCCGCTCGAGCAGAAACTCATCTCAGAAGAGGATCTGGCAGCAAATGATATCC
TGGATTACAAGGATGACGACGATAAGGTTTAA（配列番号３３）

ＣＮ２９７６由来のＳＬＣ６Ａ１をコードする配列

ATGGCTACGAATGGCTCAAAAGTCGCTGATGGTCAGATCAGCACGGAAGTGAGCGAGGCC
CCTGTGGCCAACGACAAGCCTAAAACTCTGGTCGTAAAAGTACAGAAGAAAGCAGCGGAT
CTGCCAGACCGTGATACATGGAAAGGTAAGTACTAGCAGCTACAATCCAGCTACCATTCTG
CTTTTATTTTATGGTTGGGATAAGGCTGGATTATTCTGAGTCCAAGCTAGGCCCTTTTGCTA
ATCATGTTCATACCTCTTATCTTCCTCCCACAGGACGTTTCGATTTCCTGATGAGCTGCGTA
GGCTATGCAATCGGACTGGGAAATGTCTGGCGCTTCCCTTACCTGTGTGGTAAAAATGGTG
GAGGCGCCTTTCTCATTCCTTATTTTCTCACCCTCATTTTTGCCGGGGTTCCCTTGTTTCTC
CTGGAATGCAGCCTCGGGCAATATACCAGCATTGGCGGACTCGGTGTCTGGAAACTGGCG
CCTATGTTTAAGGGCGTTGGGCTGGCTGCAGCTGTGCTGTCCTTCTGGCTGAACATCTATT
ACATTGTCATCATTAGCTGGGCGATCTACTATCTGTACAATAGCTTCACTACGACTCTGCCG
TGGAAACAATGTGACAATCCTTGGAATACGGATCGCTGCTTTAGCAATTATAGCATGGTTAA
CACCACTAACATGACTTCCGCTGTAGTGGAGTTCTGGGAGAGGAACATGCATCAGATGAC
CGACGGACTTGACAAACCCGGACAGATTAGGTGGCCCCTCGCCATTACGCTCGCAATCGC
CTGGATCCTTGTCTATTTTTGTATCTGGAAAGGTGTCGGCTGGACTGGAAAGGTGGTCTAT
TTCAGCGCGACGTATCCATACATTATGCTCATTATCCTGTTTTTCCGGGGAGTAACGCTCC
CGGGTGCCAAAGAAGGGATCCTGTTCTACATTACGCCTAATTTTAGGAAGCTCTCTGATAG
TGAGGTTTGGCTGGATGCTGCCACGCAAATTTTTTTCTCCTACGGTCTGGGCCTCGGGTCC
CTGATCGCCCTGGGCAGTTATAATTCTTTTCATAACAATGTGTACAGAGATAGCATTATCGT
GTGCTGTATCAATTCTTGCACATCCATGTTTGCCGGTTTCGTGATCTTCTCCATCGGTCGGGT
TTATGGCCCACGTCACCAAACGTTCTATTGCGGATGTCGCTGCCTCAGGTCCCGGTCTGG
CCTTTCTTGCGTACCCTGAGGCTGTTACACAACTGCCAATCAGTCCTCTGTGGGCCATTCT
TTTCTTTTCCATGCTTCTGATGCTGGGCATTGACTCTCAGTTTTGTACTGTTGAGGGTTTCA
TCACCGCCCTGGTTGACGAATATCCCCGTCTCTTGAGAAATCGTCGCGAACTCTTCATTGC
CGCAGTGTGTATTATCTCCTACCTCATTGGCCTGTCCAATATCACGCAGGGAGGCATTTAC
GTATTCAAACTCTTTGATTACTATTCCGCAAGTGGAATGAGCCTCTTGTTTCTCGTGTTTTTC
GAGTGTGTTAGCATCTCCTGGTTCTACGGAGTAAACCGTTTTTATGATAATATCCAGGAAAT
GGTGGGGAGTCGTCCGTGTATCTGGTGGAAACTTTGTTGGTCATTCTTTACGCCCATCATT
GTCGCTGGTGTGTTCATTTTTTCTGCCGTGCAAATGACCCAACTGACGATGGGAAATTACG
TATTCCCCAAATGGGGCCAGGGCGTGGGGTGGCTCATGGCTCTGAGTTCCATGGTTTTGA
TCCCTGGGTATATGGCCTACATGTTCCTGACACTGAAAGGGTCACTGAAACAGCGCATTCA
AGTGATGGTTCAACCCAGCGAGGACATTGTCAGACCGGAAAACGGGCCTGAGCAGCCCCA
AGCGGGATCCTCTACAAGTAAAGAGGCCTATATCACTCGCACGCGCCCCCTG
（配列番号３４）

ＣＮ２９７６にあるＭｙｃ－ＤＤＫタグ配列

GAGCAAAAGCTCATCTCTGAGGAAGACCTGGCGGCTAACGATATTCTTGACTATAAAGACG
ATGACGATAAA（配列番号２３）

CN2976

ATGGCTACGAATGGCTCAAAAGTCGCTGATGGTCAGATCAGCACGGAAGTGAGCGAGGCC
CCTGTGGCCAACGACAAGCCTAAAACTCTGGTCGTAAAAGTACAGAAGAAAGCAGCGGAT
CTGCCAGACCGTGATACATGGAAAGGTAAGTACTAGCAGCTACAATCCAGCTACCATTCTG
CTTTTATTTTATGGTTGGGATAAGGCTGGATTATTCTGAGTCCAAGCTAGGCCCTTTTGCTA
ATCATGTTCATACCTCTTATCTTCCTCCCACAGGACGTTTCGATTTCCTGATGAGCTGCGTA
GGCTATGCAATCGGACTGGGAAATGTCTGGCGCTTCCCTTACCTGTGTGGTAAAAATGGTG
GAGGCGCCTTTCTCATTCCTTATTTTCTCACCCTCATTTTTGCCGGGGTTCCCTTGTTTCTC
CTGGAATGCAGCCTCGGGCAATATACCAGCATTGGCGGACTCGGTGTCTGGAAACTGGCG
CCTATGTTTAAGGGCGTTGGGCTGGCTGCAGCTGTGCTGTCCTTCTGGCTGAACATCTATT
ACATTGTCATCATTAGCTGGGCGATCTACTATCTGTACAATAGCTTCACTACGACTCTGCCG
TGGAAACAATGTGACAATCCTTGGAATACGGATCGCTGCTTTAGCAATTATAGCATGGTTAA
CACCACTAACATGACTTCCGCTGTAGTGGAGTTCTGGGAGAGGAACATGCATCAGATGAC
CGACGGACTTGACAAACCCGGACAGATTAGGTGGCCCCTCGCCATTACGCTCGCAATCGC
CTGGATCCTTGTCTATTTTTGTATCTGGAAAGGTGTCGGCTGGACTGGAAAGGTGGTCTAT
TTCAGCGCGACGTATCCATACATTATGCTCATTATCCTGTTTTTCCGGGGAGTAACGCTCC
CGGGTGCCAAAGAAGGGATCCTGTTCTACATTACGCCTAATTTTAGGAAGCTCTCTGATAG
TGAGGTTTGGCTGGATGCTGCCACGCAAATTTTTTTCTCCTACGGTCTGGGCCTCGGGTCC
CTGATCGCCCTGGGCAGTTATAATTCTTTTCATAACAATGTGTACAGAGATAGCATTATCGT
GTGCTGTATCAATTCTTGCACATCCATGTTTGCCGGTTTCGTGATCTTCTCCATCGGTCGGGT
TTATGGCCCACGTCACCAAACGTTCTATTGCGGATGTCGCTGCCTCAGGTCCCGGTCTGG
CCTTTCTTGCGTACCCTGAGGCTGTTACACAACTGCCAATCAGTCCTCTGTGGGCCATTCT
TTTCTTTTCCATGCTTCTGATGCTGGGCATTGACTCTCAGTTTTGTACTGTTGAGGGTTTCA
TCACCGCCCTGGTTGACGAATATCCCCGTCTCTTGAGAAATCGTCGCGAACTCTTCATTGC
CGCAGTGTGTATTATCTCCTACCTCATTGGCCTGTCCAATATCACGCAGGGAGGCATTTAC
GTATTCAAACTCTTTGATTACTATTCCGCAAGTGGAATGAGCCTCTTGTTTCTCGTGTTTTTC
GAGTGTGTTAGCATCTCCTGGTTCTACGGAGTAAACCGTTTTTATGATAATATCCAGGAAAT
GGTGGGGAGTCGTCCGTGTATCTGGTGGAAACTTTGTTGGTCATTCTTTACGCCCATCATT
GTCGCTGGTGTGTTCATTTTTTCTGCCGTGCAAATGACCCAACTGACGATGGGAAATTACG
TATTCCCCAAATGGGGCCAGGGCGTGGGGTGGCTCATGGCTCTGAGTTCCATGGTTTTGA
TCCCTGGGTATATGGCCTACATGTTCCTGACACTGAAAGGGTCACTGAAACAGCGCATTCA
AGTGATGGTTCAACCCAGCGAGGACATTGTCAGACCGGAAAACGGGCCTGAGCAGCCCCA
AGCGGGATCCTCTACAAGTAAAGAGGCCTATATCACTCGCACGCGCCCCCTGGAGCAAAA
GCTCATCTCTGAGGAAGACCTGGCGGCTAACGATATTCTTGACTATAAAGACGATGACGAT
AAAGTGTAA（配列番号３６）

CN2478

【図１４－１５】

GACGGATCGGGAGATCTCCCGATCCCCTATGGTGCACTCTCAGTACAATCTGCTCTGATG
CCGCATAGTTAAGCCAGTATCTGCTCCCTGCTTGTGTGTTGGAGGTCGCTGAGTAGTGCG
CGAGCAAAATTTAAGCTACAACAAGGCAAGGCTTGACCGACAATTGCATGAAGAATCTGCT
TAGGGTTAGGCGTTTTGCGCTGCTTCGCGATGTACGGGCCAGATATACGCGTTGACATTG
ATTATTGACTAGTTATTAATAGTAATCAATTACGGGGTCATTAGTTCATAGCCCATATATGGA
GTTCCGCGTTACATAACTTACGGTAAATGGCCCGCCTGGCTGACCGCCCAACGACCCCCG
CCCATTGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCATAGTAACGCCAATAGGGACTTTCCATTGAC
GTCAATGGGTGGAGTATTTACGGTAAACTGCCCACTTGGCAGTACATCAAGTGTATCATAT
GCCAAGTACGCCCCCTATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCGCCTGGCATTATGCCCA
GTACATGACCTTATGGGACTTTCCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAGTCATCGCTATTA
CCATGGTGATGCGGTTTTGGCAGTACATCAATGGGCGTGGATAGCGGTTTGACTCACGGG
GATTTCCAAGTCTCCACCCCATTGACGTCAATGGGAGTTTGTTTTGGCACCAAAATCAACG
GGACTTTCCAAAATGTCGTAACAACTCCGCCCCATTGACGCAAATGGGCGGTAGGCGTGT
ACGGTGGGAGGTCTATATAAGCAGAGCTCTCTGGCTAACTAGAGAACCCACTGCTTACTG
GCTTATCGAAATTAATACGACTCACTATAGGGAGACCCAAGCTGGCTAGCGTTTAAACGGG
CCCTCTAGACTCGAGGCAGTTCCCTCTCCCTCCCCCCCCCCTAACGTTACTGGCCGAAGC
CGCTTGGAATAAGGCCGGTGTGCGTTTGTCTATATGTTATTTTCCACCATATTGCCGTCTTT
TGGCAATGTGAGGGCCCGGAAACCTGGCCCTGTCTTCTTGACGAGCATTCCTAGGGGTCT
TTCCCCTCTCGCCAAAGGAATGCAAGGTCTGTTGAATGTCGTGAAGGAAGCAGTTCCTCTG
GAAGCTTCTTGAAGACAAACAACGTCTGTAGCGACCCTTTGCAGGCAGCGGAACCCCCCA
CCTGGCGACAGGTGCCTCTGCGGCCAAAAGCCACGTGTATAAGATACACCTGCAAAGGCG
GCACAACCCCAGTGCCACGTTGTGAGTTGGATAGTTGTGGAAAGAGTCAAATGGCTCTCCT
CAAGCGTATTCAACAAGGGGCTGAAGGATGCCCAGAAGGTACCCCATTGTATGGGATCTG
ATCTGGGGCCTCGGTGCACATGCTTTACATGTGTTTAGTCGAGGTTAAAAAAACGTCTAGG
CCCCCCGAACCACGGGGACGTGGTTTTCCTTTGAAAACACGATGATAATATGGCCACAAC
CCGCGGCCGCCACCATGGTGAGCAAGGGCGAGGAGCTGTTCACCGGGGTGGTGCCCATC
CTGGTCGAGCTGGACGGCGACGTAAACGGCCACAAGTTCAGCGTGTCCGGCGAGGGCGA
GGGCGATGCCACCTACGGCAAGCTGACCCTGAAGCTGATCTGCACCACCGGCAAGCTGC
CCGTGCCCTGGCCCACCCTCGTGACCACCCTGGGCTACGGCGTGCAGTGCTTCGCCCGC
TACCCCGACCACATGAAGCAGCACGACTTCTTCAAGTCCGCCATGCCCGAAGGCTACGTC
CAGGAGCGCACCATCTTCTTCAAGGACGACGGCAACTACAAGACCCGCGCCGAGGTGAA
GTTCGAGGGCGACACCCTGGTGAACCGCATCGAGCTGAAGGGCATCGACTTCAAGGAGG
ACGGCAACATCCTGGGGCACAAGCTGGAGTACAACTACAACAGCCACAACGTCTATATCA
CCGCCGACAAGCAGAAGAACGGCATCAAGGCCAACTTCAAGATCCGCCACAACATCGAGG
ACGGCGGCGTGCAGCTCGCCGACCACTACCAGCAGAACACCCCCATCGGCGACGGCCCC
GTGCTGCTGCCCGACAACCACTACCTGAGCTACCAGTCCAAGCTGAGCAAAGACCCCAAC
GAGAAGCGCGATCACATGGTCCTGCTGGAGTTCGTGACCGCCGCCGGGATCACTCTCGG
CATGGACGAGCTGTACAAGTAAGAATTCCACCACACTGGACTAGTGGATCCGAGCTCGGT
ACCAAGCTTAAGTTTAAACCGCTGATCAGCCTCGACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCT
GTTGTTTGCCCCTCCCCCGTGCCTTCCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCACTGTCCTTT
CCTAATAAAATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGG
TGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGCTGGG
GATGCGGTGGGCTCTATGGCTTCTGAGGCGGAAAGAACCAGCTGGGGCTCTAGGGGGTA
TCCCCACGCGCCCTGTAGCGGCGCATTAAGCGCGGCGGGTGTGGTGGTTACGCGCAGCG
TGACCGCTACACTTGCCAGCGCCCTAGCGCCCGCTCCTTTCGCTTTCTTCCCTTCCTTTCT

【図１４－１４】

【図１４－１６】

CGCCACGTTCGCCGGCTTTCCCCGTCAAGCTCTAAATCGGGGGCTCCCTTTAGGGTTCCG
ATTTAGTGCTTTACGGCACCTCGACCCCAAAAAACTTGATTAGGGTGATGGTTCACGTAGT
GGGCCATCGCCCTGATAGACGGTTTTTCGCCCTTTGACGTTGGAGTCCACGTTCTTTAATA
GTGGACTCTTGTTCCAAACTGGAACAACACTCAACCCTATCTCGGTCTATTCTTTTGATTTA
TAAGGGATTTTGCCGATTTCGGCCTATTGGTTAAAAAATGAGCTGATTTAACAAAAATTTAA
CGCGAATTAATTCTGTGGAATGTGTGTCAGTTAGGGTGTGGAAAGTCCCCAGGCTCCCCA
GCAGGCAGAAGTATGCAAAGCATGCATCTCAATTAGTCAGCAACCAGGTGTGGAAAGTCC
CCAGGCTCCCCAGCAGGCAGAAGTATGCAAAGCATGCATCTCAATTAGTCAGCAACCATA
GTCCCGCCCCTAACTCCGCCCATCCCGCCCCTAACTCCGCCCAGTTCCGCCCATTCTCCG
CCCCATGGCTGACTAATTTTTTTTATTTATGCAGAGGCCGAGGCCGCCTCTGCCTCTGAGC
TATTCCAGAAGTAGTGAGGAGGCTTTTTTGGAGGCCTAGGCTTTTGCAAAAAGCTCCCGGG
AGCTTGTATATCCATTTTCGGATCTGATCAAGAGACAGGATGAGGATCGTTTCGCATGATT
GAACAAGATGGATTGCACGCAGGTTCTCCGGCCGCTTGGGTGGAGAGGCTATTCGGCTAT
GACTGGGCACAACAGACAATCGGCTGCTCTGATGCCGCCGTGTTCCGGCTGTCAGCGCA
GGGGCGCCCGGTTCTTTTTGTCAAGACCGACCTGTCCGGTGCCCTGAATGAACTGCAGGA
CGAGGCAGCGCGGCTATCGTGGCTGGCCACGACGGGCGTTCCTTGCGCAGCTGTGCTCG
ACGTTGTCACTGAAGCGGGAAGGGACTGGCTGCTATTGGGCGAAGTGCCGGGGCAGGAT
CTCCTGTCATCTCACCTTGCTCCTGCCGAGAAAGTATCCATCATGGCTGATGCAATGCGGC
GGCTGCATACGCTTGATCCGGCTACCTGCCCATTCGACCACCAAGCGAAACATCGCATCG
AGCGAGCACGTACTCGGATGGAAGCCGGTCTTGTCGATCAGGATGATCTGGACGAAGAGC
ATCAGGGGCTCGCGCCAGCCGAACTGTTCGCCAGGCTCAAGGCGCGCATGCCCGACGGC
GAGGATCTCGTCGTGACCCATGGCGATGCCTGCTTGCCGAATATCATGGTGGAAAATGGC
CGCTTTTCTGGATTCATCGACTGTGGCCGGCTGGGTGTGGCGGACCGCTATCAGGACATA
GCGTTGGCTACCCGTGATATTGCTGAAGAGCTTGGCGGCGAATGGGCTGACCGCTTCCTC
GTGCTTTACGGTATCGCCGCTCCCGATTCGCAGCGCATCGCCTTCTATCGCCTTCTTGACG
AGTTCTTCTGAGCGGGACTCTGGGGTTCGAAATGACCGACCAAGCGACGCCCAACCTGCC
ATCACGAGATTTCGATTCCACCGCCGCCTTCTATGAAAGGTTGGGCTTCGGAATCGTTTTC
CGGGACGCCGGCTGGATGATCCTCCAGCGCGGGGATCTCATGCTGGAGTTCTTCGCCCA
CCCCAACTTGTTTATTGCAGCTTATAATGGTTACAAATAAAGCAATAGCATCACAAATTTCAC
AAATAAAGCATTTTTTTCACTGCATTCTAGTTGTGGTTTGTCCAAACTCATCAATGTATCTTA
TCATGTCTGATAACCGTCGACCTCTAGCTAGAGCTTGGCGTAATCATGGTCATAGCTGTTT
CCTGTGTGAAATTGTTATCCGCTCACAATTCCACACAACATACGAGCCGGAAGCATAAAGT
GTAAAGCCTGGGGTGCCTAATGAGTGAGCTAACTCACATTAATTGCGTTGCGCTCACTGCC
CGCTTTCCAGTCGGGAAACCTGTCGTGCCAGCTGCATTAATGAATCGGCCAACGCGCGGG
GAGAGGCGGTTTGCGTATTGGGCGCTCTTCCGCTTCCTCGCTCACTGACTCGCTGCGCTC
GGTCGTTCGGCTGCGGCGAGCGGTATCAGCTCACTCAAAGGCGGTAATACGGTTATCCAC
AGAATCAGGGGATAACGCAGGAAAGAACATGTGAGCAAAAGGCCAGCAAAAGGCCAGGAA
CCGTAAAAAGGCCGCGTTGCTGGCGTTTTTCCATAGGCTCCGCCCCCCTGACGAGCATCA
CAAAAATCGACGCTCAAGTCAGAGGTGGCGAAACCCGACAGGACTATAAAGATACCAGGC
GTTTCCCCCTGGAAGCTCCCTCGTGCGCTCTCCTGTTCCGACCCTGCCGCTTACCGGATA
CCTGTCCGCCTTTCTCCCTTCGGGAAGCGTGGCGCTTTCTCATAGCTCACGCTGTAGGTAT
CTCAGTTCGGTGTAGGTCGTTCGCTCCAAGCTGGGCTGTGTGCACGAACCCCCCGTTCAG
CCCGACCGCTGCGCCTTATCCGGTAACTATCGTCTTGAGTCCAACCCGGTAAGACACGAC
TTATCGCCACTGGCAGCAGCCACTGGTAACAGGATTAGCAGAGCGAGGTATGTAGGCGGT
GCTACAGAGTTCTTGAAGTGGTGGCCTAACTACGGCTACACTAGAAGAACAGTATTTGGTA

【図１４－１７】

TCTGCGCTCTGCTGAAGCCAGTTACCTTCGGAAAAAGAGTTGGTAGCTCTTGATCCGGCAA
ACAAACCACCGCTGGTAGCGGTTTTTTTGTTTGCAAGCAGCAGATTACGCGCAGAAAAAAA
GGATCTCAAGAAGATCCTTTGATCTTTTCTACGGGGTCTGACGCTCAGTGGAACGAAAACT
CACGTTAAGGGATTTTGGTCATGAGATTATCAAAAAGGATCTTCACCTAGATCCTTTTAAAT
TAAAAATGAAGTTTTAAATCAATCTAAAGTATATATGAGTAAACTTGGTCTGACAGTTACCAA
TGCTTAATCAGTGAGGCACCTATCTCAGCGATCTGTCTATTTCGTTCATCCATAGTTGCCTG
ACTCCCCGTCGTGTAGATAACTACGATACGGGAGGGCTTACCATCTGGCCCCAGTGCTGC
AATGATACCGCGAGACCCACGCTCACCGGCTCCAGATTTATCAGCAATAAACCAGCCAGC
CGGAAGGGCCGAGCGCAGAAGTGGTCCTGCAACTTTATCCGCCTCCATCCAGTCTATTAA
TTGTTGCCGGGAAGCTAGAGTAAGTAGTTCGCCAGTTAATAGTTTGCGCAACGTTGTTGCC
ATTGCTACAGGCATCGTGGTGTCACGCTCGTCGTTTGGTATGGCTTCATTCAGCTCCGGTT
CCCAACGATCAAGGCGAGTTACATGATCCCCCATGTTGTGCAAAAAAGCGGTTAGCTCCTT
CGGTCCTCCGATCGTTGTCAGAAGTAAGTTGGCCGCAGTGTTATCACTCATGGTTATGGCA
GCACTGCATAATTCTCTTACTGTCATGCCATCCGTAAGATGCTTTTCTGTGACTGGTGAGTA
CTCAACCAAGTCATTCTGAGAATAGTGTATGCGGCGACCGAGTTGCTCTTGCCCGGCGTC
AATACGGGATAATACCGCGCCACATAGCAGAACTTTAAAAGTGCTCATCATTGGAAAACGT
TCTTCGGGGCGAAAACTCTCAAGGATCTTACCGCTGTTGAGATCCAGTTCGATGTAACCCA
CTCGTGCACCCAACTGATCTTCAGCATCTTTTACTTTCACCAGCGTTTCTGGGTGAGCAAAA
ACAGGAAGGCAAAATGCCGCAAAAAAGGGAATAAGGGCGACACGGAAATGTTGAATACTC
ATACTCTTCCTTTTTCAATATTATTGAAGCATTTATCAGGGTTATTGTCTCATGAGCGGATAC
ATATTTGAATGTATTTAGAAAAATAAACAAATAGGGGT（配列番号３７）

溶質担体ファミリー６メンバー１（ＳＬＣ６Ａ１）、転写バリアント１
（ＮＭ＿００３０４２．４）［ヒト］
GCCCTCGGAAGACCGAGACAGCGGAGAGGTTGCGGGTGAGCTGCGCTGAGCCCAGGAG
CCGAGGAGTCGGGAGCGCAGTAGCGCTGAGCCCGAGCCCGAGCGGCCCCGCGTCCCGA
GCGCATCGGAGCGGCCGAGCCGCCCGGATGCAGCGCCTGTCCCGGGCAGCGCAGCCCC
GGCCGCAGGATCTCACCCAGGGTGGCAGAAGGAGGCCTTCTGGAGCTGACCCACCCCG
ACGACCATCAGGGTGAGGCAACTCCAAGGTCCTACTCTCTTTCTGTGCCTGTTACCCACCC
CGTCCTCCTAGGGTGCCCTTGAGCCGCAAAACTGCTGTCCACGTGGACCGGGGGTGACAT
CGCACGTCCATCTGCCAGGACCCCTGCGTCCAAATTCCGAGACATGGCGACCAACGGCAG
CAAGGTGGCCGACGGGCAGATCTCCACCGAGGTCAGCGAGGCCCCTGTGGCCAATGACA
AGCCCAAAACCTTGGTGGTCAAGGTGCAGAAGAAGGCGGCAGACCTCCCCGACCGGGAC
ACGTGGAAGGGCCGCTTCGACTTCCTCATGTCCTGTGTGGGCTATGCCATCGGCCTGGGC
AACGTCTGGAGGTTCCCCTATCTCTGCGGGAAAAATGGTGGGGGAGCCTTCCTGATCCCC
TATTTCCTGACACTCATCTTTGCGGGGGTCCCACTCTTCCTGCTGGAGTGCTCCCTGGGCC
AGTACACCTCCATCGGGGGGCTAGGGGTATGGAAGCTGGCTCCTATGTTCAAGGGCGTG
GGCCTTGCGGCTGCTGTGCTATCATTCTGGCTGAACATCTACTACATCGTCATCATCTCCT
GGGCCATTTACTACCTGTACAACTCCTTCACCACGACACTGCCGTGGAAACAGTGCGACAA
CCCCTGGAACACAGACCGCTGCTTCTCCAACTACAGCATGGTCAACACTACCAACATGACC
AGCGCTGTGGTGGAGTTCTGGGAGCGCAACATGCATCAGATGACGGACGGGCTGGATAA
GCCAGGTCAGATCCGCTGGCCACTGGCCATCACGCTGGCCATCGCCTGGATCCTTGTGTA
TTTCTGTATCTGGAAGGGTGTTGGCTGGACTGGAAAGGTGGTCTACTTTTCAGCCACATAC
CCCTACATCATGCTGATCATCCTGTTCTTCCGTGGAGTGACGCTGCCCGGGGCCAAGGAG
GGCATCCTCTTCTACATCACACCCAACTTCCGCAAGCTGTCTGACTCCGAGGTGTGGCTG

【図１４－１８】

GATGCGGCAACCCAGATCTTCTTCTCATACGGGCTGGGCCTGGGGTCCCTGATCGCTCTC
GGGAGCTACAACTCTTTCCACAACAATGTCTACAGGGACTCCATCATCGTCTGCTGCATCA
ATTCGTGCACCAGCATGTTCGCAGGATTCGTCATCTTCTCCATCGTGGGCTTCATGGCCCA
TGTCACCAAGAGGTCCATTGCTGATGTGGCGGCCTCAGGCCCCGGGCTGGCGTTCCTGG
CATACCCAGAGGCGGTGACCCAGCTGCCTATCTCCCCACTCTGGGCCATCCTCTTCTTCTC
CATGCTGTTGATGCTGGGCATTGACAGCCAGTTCTGCACTGTGGAGGGCTTCATCACAGC
CCTGGTGGATGAGTACCCCAGGCTCCTCCGCAACCGCAGAGAGCTCTTCATTGCTGCTGT
CTGCATCATCTCCTACCTGATCGGTCTCTCTAACATCACTCAGGGGGGTATTTATGTCTTCA
AACTCTTTGACTACTACTCTGCCAGTGGCATGAGCCTGCTGTTCCTCGTGTTCTTTGAATGT
GTCTCTATTTCCTGGTTTTACGGTGTCAACCGATTCTATGACAATATCCAAGAGATGGTTGG
ATCCAGGCCCTGCATCTGGTGGAAACTCTGCTGGTCTTTCTTCACACCAATCATTGTGGCG
GGCGTGTTCATTTTCAGTGCTGTGCAGATGACGCCACTCACCATGGGAAACTATGTTTTCC
CCAAGTGGGGCCAGGGTGTGGGCTGGTCTGTCTTCCATGGTCCTCATCCCCG
GGTACATGGCCTACATGTTCCTCACCTTAAAGGGCTCCCTGAAGCAGCGCATCCAAGTCAT
GGTCCAGCCCAGCGAAGACATCGTTCGCCCAGAGAATGGTCCTGAGCAGCCCCAGGCGG
GCAGCTCCACCAGCAAGGAGGCCTACATCTAGGGTGGGGGCCACTCACCGACCCGACAC
TCTCACCCCCCGACCTGGCTGAGTGCGACCACCACTTGATGTCTGAGGATACCTTCCATCT
CAACCTACCTCGAGTGGCGAGTCCAGACACCATCACCACGCAGAGAGGGGAGGTGGGAG
GACAGTTAGACCCCTGGGTGGGCCCTGCCGTGGGCAAGGATACCCGGTGGCTTCTGGCA
CCTGGCGGGCTGGTGACCTTTTTAATCCAGGCCCCATCAGCATCCCACGATCGGCCTTGG
TAACCGCCGCGGTAGATCATTTTTATCCCGCCAGGGAGTGTGATGCAGGAAGACCACATG
CGCTCCTGGCTTTTAAACCTGTTCCTGACTGTTCTCTTACTGCCGAAACCCTTGACTGTTAT
CTCGGACTTTGCAGGAGTTCCTTTCCCTCCGAACGCTGCTCCATGCACAGGAAAAGGGCA
TTTTGTACAATGGGGACTTCCCGGGAACGCTTGCTCTTAAGTACCAGAAGCCGGCGGAGC
TCTGGCTTTCGTGTTTTTGGTTTTCTCCTTCCCAAGGCAGCTGGATTGAAAAAACAAAACAA
AACAAAAAAACCCAGGGGCGTCAGTCGATATTCCCAGGGCCGCTTCTCCTGCAGTCTGTG
GAGCGTCCTTGTCCCCGCCGCCGGAATGAATGAGCATTCTGCAGCCCGATGTCCCTGTCC
CCTCCTCGCCGGGCCATTCTGATTGGACCTGGCCCAGTGCAATCTGTCCAGACAAGCCCT
GCTTGCTGGAAAACTGCCACAAGCACAATTGATCTCTTTTTATCGCCATTCCAGGGGCCTC
AGGTCCTACTGGGGAAACTTCCTATACCGGAGCTCCAGTTTCTCTTAAGCTGCCCAATTTC
ACAGAGTACAAAATAGTTGTAGGGGAAATCAAGGTGAAGGATCTGTCCGACAGTCAAGAC
GGATCCACAGTAATCTTTCGGTCTCCTTAAACTACCACCCTCGCTGCCACCCACCCCAAGC
TGCTGCCGCCTCACCTTCCTTGAAATTTCTCAGCGGGAGTCTCCTCACTGCCACTAAAATC
CACCCAGCCCACTAACTGAGGAGCTAGTGTTAATCCAGAGAACCCCCCCGCAATGTGCTTC
CGAGATTCAGACTGCTTCATTGGGAAGTATGATTTGTTCCTTTCTGGAATTGGGCTCCGTG
GTGGCGGCGGCACTTCAAGCAAAGACAGTTTCTTGCAAGCTCCAGTAGCTCCGCGTGTCT
CATTTGCCAGGAAGATGGGTTCCCACGTAGCAAATCGTACATTGTGCCCTGTAGCTCCTTA
GCTAGTTAGCTCACAAGCCGTGTTTTATGACTAATCCTTAATAACTATGGTAAATAACTGTG
ACTGTGGGGTTTTTAATCTCTTGTCATTCTCATCCAAAAGTGACCAGCATACCAGTTCTTGC
AATAAGATATTACCCTCAGAATATTAAGCACATTATTGTAGAGAAAAAAAAATATGTGTACAC
ATATGAACGCACAACATGCACATTCATCCTCACATGTGGCACGTAAGGTCTCATTTGATATT
GTGTAGGAAATCTGAAGCCTTTTCCTGAGGTCATCTGTAAAATAGTCTCATTGCCAAGGCAT
CCCCAGTGCCAGCTGGTGAATCCATGATCAAAATGCATACGTATTGTTAAATGATAAGGTTT
AGAATGACAGGAACCCATCACTGTGTCTCATGGTCCCACTTCCCCATCTGTGTGTGAATTC
CTTTAGACTAAGGGCAGGAAGACTTCCAGCTTTCTCTTTGTTCTTCAATGTGAAACTGAGAC

【図１４－１９】

CAAGTCTCTCTAAGACAAATGCAGTGTATTTAATGTTTGTAAGCAATTCTAAGTGAGATGTTT
GGCAAGAAATCCCCTAACTGATTTCCATCCAAACCTACCTTATAGAGCACAATATTAAGTGT
TGTACAATTACTGTGAGAACTGTGAATATGTGTAACTTTTTTTTAGTATTTGCCCGGGGGGA
AAAAGATATTGTATTATCATATATGCTTTTTTGCAATAAGGATTTATTCTCAGAACACCAAGT
AAATCTATCTCTATATAAAAAATATATGTAATATATACATATTCAAAGTATATACAGAGCCTGT
TTTAAAAAATACAGTATTATTTAGTAAAATTATCTGTTCTATGGACCAAATGTAAAATATTTAT
AAATGAAGATGCATTTTAAATGTCTATAAATGGTGTCATAACTAGAGCACGGGCGTTATGTA
AGTTTCTAAGAATTTAGAGGATAAATAATAAAGGTTCTATGATATACAA（配列番号３８）

溶質担体ファミリー６メンバー１（ＳＬＣ６Ａ１）、転写バリアント２
（ＮＭ＿００１３４８２５０．２）［ヒト］
GCCCTCGGAAGACCGAGACAGCGGAGAGGTTGCGGGTGAGCTGCGCTGAGCCCAGGAG
CCGAGGAGTCGGGAGCGCAGTAGCGCTGAGCCCGAGCCCGAGCGGCCCCGCGTCCCGA
GCGCATCGGAGCGGCCGAGCCGCCCGGATGCAGCGCCTGTCCCGGGCAGCGCAGCCCC
GGCCGCAGGATCTCACCCAGGGTGGCAGAAGGAGGCCTTCTGGAGCTGACCCACCCCG
ACGACCATCAGGGTGCCCTTGAGCCGCAAAACTGCTGTCCACGTGGACCGGGGGTGACA
TCGCACGTCCATCTGCCAGGACCCCTGCGTCCAAATTCCGAGACATGGCGACCAACGGCA
GCAAGGTGGCCGACGGGCAGATCTCCACCGAGGTCAGCGAGGCCCCTGTGGCCAATGAC
AAGCCCAAAACCTTGGTGGTCAAGGTGCAGAAGAAGGCGGCAGACCTCCCCGACCGGGA
CACGTGGAAGGGCCGCTTCGACTTCCTCATGTCCTGTGTGGGCTATGCCATCGGCCTGGG
CAACGTCTGGAGGTTCCCCTATCTCTGCGGGAAAAATGGTGGGGGAGCCTTCCTGATCCC
CTATTTCCTGACACTCATCTTTGCGGGGGTCCCACTCTTCCTGCTGGAGTGCTCCCTGGGC
CAGTACACCTCCATCGGGGGGCTAGGGGTATGGAAGCTGGCTCCTATGTTCAAGGGCGTG
GGCCTTGCGGCTGCTGTGCTATCATTCTGGCTGAACATCTACTACATCGTCATCATCTCCT
GGGCCATTTACTACCTGTACAACTCCTTCACCACGACACTGCCGTGGAAACAGTGCGACAA
CCCCTGGAACACAGACCGCTGCTTCTCCAACTACAGCATGGTCAACACTACCAACATGACC
AGCGCTGTGGTGGAGTTCTGGGAGCGCAACATGCATCAGATGACGGACGGGCTGGATAA
GCCAGGTCAGATCCGCTGGCCACTGGCCATCACGCTGGCCATCGCCTGGATCCTTGTGTA
TTTCTGTATCTGGAAGGGTGTTGGCTGGACTGGAAAGGTGGTCTACTTTTCAGCCACATAC
CCCTACATCATGCTGATCATCCTGTTCTTCCGTGGAGTGACGCTGCCCGGGGCCAAGGAG
GGCATCCTCTTCTACATCACACCCAACTTCCGCAAGCTGTCTGACTCCGAGGTGTGGCTG
GATGCGGCAACCCAGATCTTCTTCTCATACGGGCTGGGCCTGGGGTCCCTGATCGCTCTC
GGGAGCTACAACTCTTTCCACAACAATGTCTACAGGGACTCCATCATCGTCTGCTGCATCA
ATTCGTGCACCAGCATGTTCGCAGGATTCGTCATCTTCTCCATCGTGGGCTTCATGGCCCA
TGTCACCAAGAGGTCCATTGCTGATGTGGCGGCCTCAGGCCCCGGGCTGGCGTTCCTGG
CATACCCAGAGGCGGTGACCCAGCTGCCTATCTCCCCACTCTGGGCCATCCTCTTCTTCTC
CATGCTGTTGATGCTGGGCATTGACAGCCAGTTCTGCACTGTGGAGGGCTTCATCACAGC
CCTGGTGGATGAGTACCCCAGGCTCCTCCGCAACCGCAGAGAGCTCTTCATTGCTGCTGT
CTGCATCATCTCCTACCTGATCGGTCTCTCTAACATCACTCAGGGGGGTATTTATGTCTTCA
AACTCTTTGACTACTACTCTGCCAGTGGCATGAGCCTGCTGTTCCTCGTGTTCTTTGAATGT
GTCTCTATTTCCTGGTTTTACGGTGTCAACCGATTCTATGACAATATCCAAGAGATGGTTGG
ATCCAGGCCCTGCATCTGGTGGAAACTCTGCTGGTCTTTCTTCACACCAATCATTGTGGCG
GGCGTGTTCATTTTCAGTGCTGTGCAGATGACGCCACTCACCATGGGAAACTATGTTTTCC
CCAAGTGGGGCCAGGGTGTGGGCTGGCTGATGGCTCTTCATTGGTCCTCATCCCCG
GGTACATGGCCTACATGTTCCTCACCTTAAAGGGCTCCCTGAAGCAGCGCATCCAAGTCAT

【図１４－２０】

GGTCCAGCCCAGCGAAGACATCGTTCGCCCAGAGAATGGTCCTGAGCAGCCCCAGGCGG
GCAGCTCCACCAGCAAGGAGGCCTACATCTAGGGTGGGGGCCACTCACCGACCCGACAC
TCTCACCCCCCGACCTGGCTGAGTGCGACCACCACTTGATGTCTGAGGATACCTTCCATCT
CAACCTACCTCGAGTGGCGAGTCCAGACACCATCACCACGCAGAGAGGGGAGGTGGGAG
GACAGTTAGACCCCTGGGTGGGCCCTGCCGTGGGCAAGGATACCCGGTGGCTTCTGGCA
CCTGGCGGGCTGGTGACCTTTTTAATCCAGGCCCCATCAGCATCCCACGATCGGCCTTGG
TAACCGCCGCGGTAGATCATTTTTATCCCGCCAGGGAGTGTGATGCAGGAAGACCACATG
CGCTCCTGGCTTTTAAACCTGTTCCTGACTGTTCTCTTACTGCCGAAACCCTTGACTGTTAT
CTCGGACTTTGCAGGAGTTCCTTTCCCTCCGAACGCTGCTCCATGCACAGGAAAAGGGCA
TTTTGTACAATGGGGACTTCCCGGGAACGCTTGCTCTTAAGTACCAGAAGCCGGCGGAGC
TCTGGCTTTCGTGTTTTTGGTTTTCTCCTTCCCAAGGCAGCTGGATTGAAAAAACAAAACAA
AACAAAAAAACCCAGGGGCGTCAGTCGATATTCCCAGGGCCGCTTCTCCTGCAGTCTGTG
GAGCGTCCTTGTCCCCGCCGCCGGAATGAATGAGCATTCTGCAGCCCGATGTCCCTGTCC
CCTCCTCGCCGGGCCATTCTGATTGGACCTGGCCCAGTGCAATCTGTCCAGACAAGCCCT
GCTTGCTGGAAAACTGCCACAAGCACAATTGATCTCTTTTTATCGCCATTCCAGGGGCCTC
AGGTCCTACTGGGGAAACTTCCTATACCGGAGCTCCAGTTTCTCTTAAGCTGCCCAATTTC
ACAGAGTACAAAATAGTTGTAGGGGAAATCAAGGTGAAGGATCTGTCCGACAGTCAAGAC
GGATCCACAGTAATCTTTCGGTCTCCTTAAACTACCACCCTCGCTGCCACCCACCCCAAGC
TGCTGCCGCCTCACCTTCCTTGAAATTTCTCAGCGGGAGTCTCCTCACTGCCACTAAAATC
CACCCAGCCCACTAACTGAGGAGCTAGTGTTAATCCAGAGAACCCCCCCGCAATGTGCTTC
CGAGATTCAGACTGCTTCATTGGGAAGTATGATTTGTTCCTTTCTGGAATTGGGCTCCGTG
GTGGCGGCGGCACTTCAAGCAAAGACAGTTTCTTGCAAGCTCCAGTAGCTCCGCGTGTCT
CATTTGCCAGGAAGATGGGTTCCCACGTAGCAAATCGTACATTGTGCCCTGTAGCTCCTTA
GCTAGTTAGCTCACAAGCCGTGTTTTATGACTAATCCTTAATAACTATGGTAAATAACTGTG
ACTGTGGGGTTTTTAATCTCTTGTCATTCTCATCCAAAAGTGACCAGCATACCAGTTCTTGC
AATAAGATATTACCCTCAGAATATTAAGCACATTATTGTAGAGAAAAAAAAATATGTGTACAC
ATATGAACGCACAACATGCACATTCATCCTCACATGTGGCACGTAAGGTCTCATTTGATATT
GTGTAGGAAATCTGAAGCCTTTTCCTGAGGTCATCTGTAAAATAGTCTCATTGCCAAGGCAT
CCCCAGTGCCAGCTGGTGAATCCATGATCAAAATGCATACGTATTGTTAAATGATAAGGTTT
AGAATGACAGGAACCCATCACTGTGTCTCATGGTCCCACTTCCCCATCTGTGTGTGAATTC
CTTTAGACTAAGGGCAGGAAGACTTCCAGCTTTCTCTTTGTTCTTCAATGTGAAACTGAGAC
CAAGTCTCTCTAAGACAAATGCAGTGTATTTAATGTTTGTAAGCAATTCTAAGTGAGATGTTT
GGCAAGAAATCCCCTAACTGATTTCCATCCAAACCTACCTTATAGAGCACAATATTAAGTGT
TGTACAATTACTGTGAGAACTGTGAATATGTGTAACTTTTTTTTAGTATTTGCCCGGGGGGA
AAAAGATATTGTATTATCATATATGCTTTTTTGCAATAAGGATTTATTCTCAGAACACCAAGT
AAATCTATCTCTATATAAAAAATATATGTAATATATACATATTCAAAGTATATACAGAGCCTGT
TTTAAAAAATACAGTATTATTTAGTAAAATTATCTGTTCTATGGACCAAATGTAAAATATTTAT
AAATGAAGATGCATTTTAAATGTCTATAAATGGTGTCATAACTAGAGCACGGGCGTTATGTA
AGTTTCTAAGAATTTAGAGGATAAATAATAAAGGTTCTATGATATACAA（配列番号３９）

溶質担体ファミリー６メンバー１（ＳＬＣ６Ａ１）、転写バリアントＸ５
（ＸＭ＿０１１５３４０２７．３）［ヒト］
TAATCGTGGTATAGTATGCACCTGAAGGAATGTGGAGCCGCATGCTGGGTCTGCAGAATG
TTGTCACCTGATGAAGAAGAACTGGAAGACGCTGGAAGAAGGCTTTGGAAAAATGCCCAG
ATCATGAGAAGGTGAGAGGTGTTTCTTCCGCCTGCTCCACCAGCAGGTAAAGGAGGCTGA

【図１４－２１】

TCACAGGCTGGCACTCAGGGCGAGGTGGAAGAAATGCGTGGTCTTGCCACTACAGACCC
GCAGAGCTGTCCTCCAACATGATCCAAGAGAGCCACAAAACACAGGGGTGTGTCTTGGGA
AAGGAAAAGTAACAACTTGCAAAAAGGTTGGTTCTGCTTCAGAGAAATGTTCTAGAAAGAC
AGCCAAGTTACCCTGCCGTGAACTCACACACACCTGTGCTTTCTGCATGTTATGTTTCATAG
GAGAGGGAAGTGCCGGGAATTAAAATTGCGGATGCACTGTTCCCCAGGTGTGTGGGTGAG
GCACGCTTCCTGGGACCACTCCATTTAAGCATTGGGTCCCAGGCATGTTCACTACTAGCAG
GAGGCTCTTTATCAATTTCCTCCCGTGGACCAGATGATTGGGATTTTTTTTTCTACCAGACT
TTATTACAGAATAACTATTTTTGTATTAACTAAGCAAACAAATGTACCGCTCCCAGCTTCTGA
CTGGCCCAAGGTGCTGAGCTAGACCTCTTTGCTTTGGTACAAAGAGAGCCCAAAGCCAAG
AGACTTGGCATTTCTGTTAGCTGGTATTCCCCAGGGTGACTAAAAGGATGATTTCCATTGG
ATTTTTTAAAATGCTGAAGACACTGAAAGACCTGAATAGTAAGCCCGTAATAAACGTTATTC
GGTATTATTATTGTTGTTGTTGTAGCCTTCTGGGAAGTTGCGAATGCCAAATTAAGAACAAT
GGACCCATACCCAGATGGTGGCGATTGCAGTGATAACAATGGCTGAGATTTCCTAAGCCCT
AACTATATGCCAGGCATAGTTGTACATGCTTTACACACATGATCTCATTTAATCATCACCATA
ACCCTCGGAAGGAGTTATTATTATCTTCCCATTTTATAGATGAGGGTCAGAGAGGTGAAGT
AACTCACCCAGCATTAGTAGGTGTTGGAGGGAGCCGAGGTCTGTCTGACTCAGCACCAGG
GTGGCTTTGCTGCTGTGTAAGTCAAAGAGCCTTCTCCGTTCTAAATCCTCAAAGAAGTATG
AGTTATATCAATTCATGGCTTTACTTTGTTTATCTTCATATGTGCCACATCTTCTAAAAGGAA
AACTCCAAATATAGTCATGTGGCTCCTCCTAGGGAATTATAGGCATTTGGCTGAATCTGAAT
ACATATCCCCGTATTCCAGAAATTGGAAATCACATGTATGTCTGCTTTATGGTGAGGTCTTC
AGAGCAGCCACCGTCTCTGATCGTTCAGGGCTTGGCATGAGGAGGTGCTCAATATAGTCA
TGGAGAAGAACTCATGGACTGAACTTCCTGGTGAACCAGAGGGATGGTGCAGAGATTTAA
GATTGCAACAGGAACCCCCAAGCCAATGTAAGCAAAACATCTATTTCATGACTATGGGAAT
GTTTTGTAAAATCCAAGCACCAGCCTGAAGAAAGCCTGGAACTGCAAACTAGGAGCTTTGA
GACACTCTATCTTTTGATGTCTAGTTTTCTCCTTCCTCAGCAGACCAAATCTCACTCTGAGT
ACAAGATGGGCAGAGGATGGCTGCCCCAGAGTCCCCAAGTCACTAGCAAAACTGCCCTTC
TTCCTGGGTCCCATGCCAAATTCCAGAGAAGGAATTTGATTGGCTAGCCTGGGTCAGGTG
GTCAGTCCTGATTCAAGGTGATTGGATCATTTTGAACAAATATGGCAGCTGGAGCCCACAA
GGGTAGATCATGGGACCGTTAAGGGCATCATTGTTACCAGAGTTAATGGCTGAGGCTGCT
CTCTCCTGCGTATCCCAAGAGTCCCTGGTAGACCACAGAATCGGCCGCCTCCTACTATCCT
GCCATTCTCCAGAAGGGGAGGCAGGCACCCTACTGAGTCCAGAGCTCTCTCTAACATTGC
CATGCCCAGGCCAGGATCTAGATGGGCATCCAAGACCAGCCTGTGTGCCGTGAAGGAGTT
CAAAGTGAGCAGGCCATCCCTGAGAACGAGGAGCAGGGGTGTTAGGAAAGTTTGGATTAT
CTGAAGATGGCCTGGTTCTCCGTGAACTCTGGGAGGAGATGATGGTGTTTGGATCTCACC
CAGGGTGGCAGAAGGAGGCCTTCTGGAGCTGACCCACCCCCGACGACCATCAGGGTGCC
CTTGAGCCGCAAAACTGCTGTCCACGTGGACCGGGGGTGACATCGCACGTCCATCTGCCA
GGACCCCTGCGTCCAAATTCCGAGACATGGCGACCAACGGCAGCAAGGTGGCCGACGGG
CAGATCTCCACCGAGGTCAGCGAGGCCCCTGTGGCCAATGACAAGCCCAAAACCTTGGTG
GTCAAGGTGCAGAAGAAGGCGGCAGACCTCCCCGACCGGGACACGTGGAAGGGCCGCTT
CGACTTCCTCATGTCCTGTGTGGGCTATGCCATCGGCCTGGGCAACGTCTGGAGGTTCCC
CTATCTCTGCGGGAAAAATGGTGGGGGAGCCTTCCTGATCCCCTATTTCCTGACACTCATC
TTTGCGGGGGTCCCACTCTTCCTGCTGGAGTGCTCCCTGGGCCAGTACACCTCCATCGGG
GGGCTAGGGGTATGGAAGCTGGCTCCTATGTTCAAGGGCGTGGGCCTTGCGGCTGCTGT
GCTATCATTCTGGCTGAACATCTACTACATCGTCATCATCTCCTGGGCCATTTACTACCTGT
ACAACTCCTTCACCACGACACTGCCGTGGAAACAGTGCGACAACCCCTGGAACACAGACC

【図１４－２２】

GCTGCTTCTCCAACTACAGCATGGTCAACACTACCAACATGACCAGCGCTGTGGTGGAGTT
CTGGGAGCGCAACATGCATCAGATGACGGACGGGCTGGATAAGCCAGGTCAGATCCGCT
GGCCACTGGCCATCACGCTGGCCATCGCCTGGATCCTTGTGTATTTCTGTATCTGGAAGG
GTGTTGGCTGGACTGGAAAGGTGGTCTACTTTTCAGCCACATACCCCTACATCATGCTGAT
CATCCTGTTCTTCCGTGGAGTGACGCTGCCCGGGGCCAAGGAGGGCATCCTCTTCTACAT
CACACCCAACTTCCGCAAGCTGTCTGACTCCGAGGTGTGGCTGGATGCGGCAACCCAGAT
CTTCTTCTCATACGGGCTGGGCCTGGGGTCCCTGATCGCTCTCGGGAGCTACAACTCTTT
CCACAACAATGTCTACAGGGACTCCATCATCGTCTGCTGCATCAATTCGTGCACCAGCATG
TTCGCAGGATTCGTCATCTTCTCCATCGTGGGCTTCATGGCCCATGTCACCAAGAGGTCCA
TTGCTGATGTGGCGGCCTCAGGCCCCGGGCTGGCGTTCCTGGCATACCCAGAGGCGGTG
ACCCAGCTGCCTATCTCCCCACTCTGGGCCATCCTCTTCTTCTCCATGCTGTTGATGCTGG
GCATTGACAGCCAGTTCTGCACTGTGGAGGGCTTCATCACAGCCCTGGTGGATGAGTACC
CCAGGCTCCTCCGCAACCGCAGAGAGCTCTTCATTGCTGCTGTCTGCATCATCTCCTACCT
GATCGGTCTCTCTAACATCACTCAGGGGGGTATTTATGTCTTCAAACTCTTTGACTACTACT
CTGCCAGTGGCATGAGCCTGCTGTTCCTCGTGTTCTTTGAATGTGTCTCTATTTCCTGGTTT
TACGGTGTCAACCGATTCTATGACAATATCCAAGAGATGGTTGGATCCAGGCCCTGCATCT
GGTGGAAACTCTGCTGGTCTTTCTTCACACCAATCATTGTGGCGGGCGTGTTCATTTTCAG
TGCTGTGCAGATGACGCCACTCACCATGGGAAACTATGTTTTCCCCAAGTGGGGCCAGGG
TGTGGGCTGGCTGATGGCTCTGTCTTCCATGGTCCTCATCCCCGGGTACATGGCCTACAT
GTTCCTCACCTTAAAGGGCTCCCTGAAGCAGCGCATCCAAGTCATGGTCCAGCCCAGCGA
AGACATCGTTCGCCCAGAGAATGGTCCTGAGCAGCCCCAGGCGGGCAGCTCCACCAGCA
AGGAGGCCTACATCTAGGGTGGGGGCCACTCACCGACCCGACACTCTCACCCCCCGACC
TGGCTGAGTGCGACCACCACTTGATGTCTGAGGATACCTTCCATCTCAACCTACCTCGAGT
GGCGAGTCCAGACACCATCACCACGCAGAGAGGGGAGGTGGGAGGACAGTTAGACCCCT
GGGTGGGCCCTGCCGTGGGCAAGGATACCCGGTGGCTTCTGGCACCTGGCGGGCTGGT
GACCTTTTTAATCCAGGCCCCATCAGCATCCCACGATCGGCCTTGGTAACCGCCGCGGTA
GATCATTTTTATCCCGCCAGGGAGTGTGATGCAGGAAGACCACATGCGCTCCTGGCTTTTA
AACCTGTTCCTGACTGTTCTCTTACTGCCGAAACCCTTGACTGTTATCTCGGACTTTGCAGG
AGTTCCTTTCCCTCCGAACGCTGCTCCATGCACAGGAAAAGGGCATTTTGTACAATGGGGA
CTTCCCGGGAACGCTTGCTCTTAAGTACCAGAAGCCGGCGGAGCTCTGGCTTTCGTGTTTT
TGGTTTTCTCCTTCCCAAGGCAGCTGGATTGAAAAAACAAAACAAAACAAAAAAACCCAGG
GGCGTCAGTCGATATTCCCAGGGCCGCTTCTCCTGCAGTCTGTGGAGCGTCCTTGTCCCC
GCCGCCGGAATGAATGAGCATTCTGCAGCCCGATGTCCCTGTCCCCTCCTCGCCGGGCCA
TTCTGATTGGACCTGGCCCAGTGCAATCTGTCCAGACAAGCCCTGCTTGCTGGAAAACTGC
CACAAGCACAATTGATCTCTTTTTATCGCCATTCCAGGGGCCTCAGGTCCTACTGGGGAAA
CTTCCTATACCGGAGCTCCAGTTTCTCTTAAGCTGCCCAATTTCACAGAGTACAAAATAGTT
GTAGGGGAAATCAAGGTGAAGGATCTGTCCGACAGTCAAGACGGATCCACAGTAATCTTTC
GGTCTCCTTAAACTACCACCCTCGCTGCCACCCACCCCAAGCTGCTGCCGCCTCACCTTC
CTTGAAATTTCTCAGCGGGAGTCTCCTCACTGCCACTAAAATCCACCCAGCCCACTAACTG
AGGAGCTAGTGTTAATCCAGAGAACCCCCCGCAATGTGCTTCCGAGATTCAGACTGCTTCA
TTGGGAAGTATGATTTGTTCCTTTCTGGAATTGGGCTCCGTGGTGGCGGCGGCACTTCAAG
CAAAGACAGTTTCTTGCAAGCTCCAGTAGCTCCGCGTGTCTCATTTGCCAGGAAGATGGGT
TCCCACGTAGCAAATCGTACATTGTGCCCTGTAGCTCCTTAGCTAGTTAGCTCACAAGCCG
TGTTTTATGACTAATCCTTAATAACTATGGTAAATAACTGTGACTGTGGGGTTTTTAATCTCT
TGTCATTCTCATCCAAAAGTGACCAGCATACCAGTTCTTGCAATAAGATATTACCCTCAGAA

【図１４－２３】

TATTAAGCACATTATTGTAGAGAAAAAAAAATATGTGTACACATATGAACGCACAACATGCA
CATTCATCCTCACATGTGGCACGTAAGGTCTCATTTGATATTGTGTAGGAAATCTGAAGCCT
TTTCCTGAGGTCATCTGTAAAATAGTCTCATTGCCAAGGCATCCCCAGTGCCAGCTGGTGA
ATCCATGATCAAAATGCATACGTATTGTTAAATGATAAGGTTTAGAATGACAGGAACCCATC
ACTGTGTCTCATGGTCCCACTTCCCCATCTGTGTGTGAATTCCTTTAGACTAAGGGCAGGA
AGACTTCCAGCTTTCTCTTTGTTCTTCAATGTGAAACTGAGACCAAGTCTCTCTAAGACAAA
TGCAGTGTATTTAATGTTTGTAAGCAATTCTAAGTGAGATGTTTGGCAAGAAATCCCCTAAC
TGATTTCCATCCAAACCTACCTTATAGAGCACAATATTAAGTGTTGTACAATTACTGTGAGA
ACTGTGAATATGTGTAACTTTTTTTTTAGTATTTGCCCGGGGGGAAAAAGATATTGTATTATCA
TATATGCTTTTTTGCAATAAGGATTTATTCTCAGAACACCAAGTAAATCTATCTCTATATAAA
AAATATATGTAATATATACATATTCAAAGTATATACAGAGCCTGTTTTAAAAAATACAGTATTA
TTTAGTAAAATTATCTGTTCTATGGACCAAATGTAAAATATTTATAAATGAAGATGCATTTTAA
ATGTCTATAAATGGTGTCATAACTAGAGCACGGGCGTTATGTAAGTTTCTAAGAATTTAGAG
GATAAATAATAAAGGTTCTATGA（配列番号４０）

溶質担体ファミリー６メンバー１（ＳＬＣ６Ａ１）、転写バリアントＸ１
（ＸＭ＿０１１５３４０２５．３）［ヒト］
TAATCGTGGTATAGTATGCACCTGAAGGAATGTGGAGCCGCATGCTGGGTCTGCAGAATG
TTGTCACCTGATGAAGAAGAACTGGAAGACGCTGGAAGAAGGCTTTGGAAAAATGCCCAG
ATCATGAGAAGGTGAGAGGTGTTTCTTCCGCCTGCTCCACCAGCAGGTAAAGGAGGCTGA
TCACAGGCTGGCACTCAGGGCGAGGTGGAAGAAATGCGTGGTCTTGCCACTACAGACCC
GCAGAGCTGTCCTCCAACATGATCCAAGAGAGCCACAAAACACAGGGGTGTGTCTTGGGA
AAGGAAAAGTAACAACTTGCAAAAAGGTTGGTTCTGCTTCAGAGAAATGTTCTAGAAAGAC
AGCCAAGTTACCCTGCCGTGAACTCACACACACCTGTGCTTTCTGCATGTTATGTTTCATAG
GAGAGGGAAGTGCCGGGAATTAAAATTGCGGATGCACTGTTCCCCAGGTGTGTGGGTGAG
GCACGCTTCCTGGGACCACTCCATTTAAGCATTGGGTCCCAGGCATGTTCACTACTAGCAG
GAGGCTCTTTATCAATTTCCTCCCGTGGACCAGATGATTGGGATTTTTTTTTCTACCAGACT
TTATTACAGAATAACTATTTTTGTATTAACTAAGCAAACAAATGTACCGCTCCCAGCTTCTGA
CTGGCCCAAGGTGCTGAGCTAGACCTCTTTGCTTTGGTACAAAGAGAGCCCAAAGCCAAG
AGACTTGGCATTTCTGTTAGCTGGTATTCCCCAGGGTGACTAAAAGGATGATTTCCATTGG
ATTTTTTAAAATGCTGAAGACACTGAAAGACCTGAATAGTAAGCCCGTAATAAACGTTATTC
GGTATTATTATTGTTGTTGTTGTAGCCTTCTGGGAAGTTGCGAATGCCAAATTAAGAACAAT
GGACCCATACCCAGATGGTGGCGATTGCAGTGATAACAATGGCTGAGATTTCCTAAGCCCT
AACTATATGCCAGGCATAGTTGTACATGCTTTACACACATGATCTCATTTAATCATCACCATA
ACCCTCGGAAGGAGTTATTATTATCTTCCCATTTTATAGATGAGGGTCAGAGAGGTGAAGT
AACTCACCCAGCATTAGTAGGTGTTGGAGGGAGCCGAGGTCTGTCTGACTCAGCACCAGG
GTGGCTTTGCTGCTGTGTAAGTCAAAGAGCCTTCTCCGTTCTAAATCCTCAAAGAAGTATG
AGTTATATCAATTCATGGCTTTACTTTGTTTATCTTCATATGTGCCACATCTTCTAAAAGGAA
AACTCCAAATATAGTCATGTGGCTCCTCCTAGGGAATTATAGGCATTTGGCTGAATCTGAAT
ACATATCCCCGTATTCCAGAAATTGGAAATCACATGTATGTCTGCTTTATGGTGAGGTCTTC
AGAGCAGCCACCGTCTCTGATCGTTCAGGGCTTGGCATGAGGAGGTGCTCAATATAGTCA
TGGAGAAGAACTCATGGACTGAACTTCCTGGTGAACCAGAGGGATGGTGCAGAGATTTAA
GATTGCAACAGGAACCCCCAAGCCAATGTAAGCAAAACATCTATTTCATGACTATGGGAAT
GTTTTGTAAAATCCAAGCACCAGCCTGAAGAAAGCCTGGAACTGCAAACTAGGAGCTTTGA
GACACTCTATCTTTTGATGTCTAGTTTTCTCCTTCCTCAGCAGACCAAATCTCACTCTGAGT

【図１４－２４】

ACAAGATGGGCAGAGGATGGCTGCCCCAGAGTCCCCAAGTCACTAGCAAAACTGCCCTTC
TTCCTGGGTCCCATGCCAAATTCCAGAGAAGGAATTTGATTGGCTAGCCTGGGTCAGGTG
GTCAGTCCTGATTCAAGGTGATTGGATCATTTTGAACAAATATGGCAGCTGGAGCCCACAA
GGGTAGATCATGGGACCGTTAAGGGCATCATTGTTACCAGAGTTAATGGCTGAGGCTGCT
CTCTCCTGCGTATCCCAAGAGTCCCTGGTAGACCACAGAATCGGCCGCCTCCTACTATCCT
GCCATTCTCCAGAAGGGGAGGCAGGCACCCTACTGAGTCCAGAGCTCTCTCTAACATTGC
CATGCCCAGGCCAGGATCTAGATGGGCATCCAAGACCAGCCTGTGTGCCGTGAAGGAGTT
CAAAGTGAGCAGGCCATCCCTGAGAACGAGGAGCAGGGGTGTTAGGAAAGTTTGGATTAT
CTGAAGATGGCCTGGTTCTCCGTGAACTCTGGGAGGAGATGATGGTGTTTGGATCTCACC
CAGGGTGGCAGAAGGAGGCCTTCTGGAGCTGACCCACCCCCGACGACCATCAGGGTGAG
GCAACTCCAAGGTCCTACTCTCTTTCTGTCCTCATTTCACCACCCCGTCCTCCTAGGGTGCC
CTTGAGCCGCAAAACTGCTGTCCACGTGGACCGGGGGGTGACATCGCACGTCCATCTGCCA
GGACCCCTGCGTCCAAATTCCGAGACATGGCGACCAACGGCAGCAAGGTGGCCGACGGG
CAGATCTCCACCGAGGTCAGCGAGGCCCCTGTGGCCAATGACAAGCCCAAAACCTTGGTG
GTCAAGGTGCAGAAGAAGGCGGCAGACCTCCCCGACCGGGACACGTGGAAGGGCCGCTT
CGACTTCCTCATGTCCTGTGTGGGCTATGCCATCGGCCTGGGCAACGTCTGGAGGTTCCC
CTATCTCTGCGGGAAAAATGGTGGGGGAGCCTTCCTGATCCCCTATTTCCTGACACTCATC
TTTGCGGGGGTCCCACTCTTCCTGCTGGAGTGCTCCCTGGGCCAGTACACCTCCATCGGG
GGGCTAGGGGTATGGAAGCTGGCTCCTATGTTCAAGGGCGTGGGCCTTGCGGCTGCTGT
GCTATCATTCTGGCTGAACATCTACTACATCGTCATCATCTCCTGGGCCATTTACTACCTGT
ACAACTCCTTCACCACGACACTGCCGTGGAAACAGTGCGACAACCCCTGGAACACAGACC
GCTGCTTCTCCAACTACAGCATGGTCAACACTACCAACATGACCAGCGCTGTGGTGGAGTT
CTGGGAGCGCAACATGCATCAGATGACGGACGGGCTGGATAAGCCAGGTCAGATCCGCT
GGCCACTGGCCATCACGCTGGCCATCGCCTGGATCCTTGTGTATTTCTGTATCTGGAAGG
GTGTTGGCTGGACTGGAAAGGTGGTCTACTTTTCAGCCACATACCCCTACATCATGCTGAT
CATCCTGTTCTTCCGTGGAGTGACGCTGCCCGGGGCCAAGGAGGGCATCCTCTTCTACAT
CACACCCAACTTCCGCAAGCTGTCTGACTCCGAGGTGTGGCTGGATGCGGCAACCCAGAT
CTTCTTCTCATACGGGCTGGGCCTGGGGTCCCTGATCGCTCTCGGGAGCTACAACTCTTT
CCACAACAATGTCTACAGGGACTCCATCATCGTCTGCTGCATCAATTCGTGCACCAGCATG
TTCGCAGGATTCGTCATCTTCTCCATCGTGGGCTTCATGGCCCATGTCACCAAGAGGTCCA
TTGCTGATGTGGCGGCCTCAGGCCCCGGGCTGGCGTTCCTGGCATACCCAGAGGCGGTG
ACCCAGCTGCCTATCTCCCCACTCTGGGCCATCCTCTTCTTCTCCATGCTGTTGATGCTGG
GCATTGACAGCCAGTTCTGCACTGTGGAGGGCTTCATCACAGCCCTGGTGGATGAGTACC
CCAGGCTCCTCCGCAACCGCAGAGAGCTCTTCATTGCTGCTGTCTGCATCATCTCCTACCT
GATCGGTCTCTCTAACATCACTCAGGGGGGTATTTATGTCTTCAAACTCTTTGACTACTACT
CTGCCAGTGGCATGAGCCTGCTGTTCCTCGTGTTCTTTGAATGTGTCTCTATTTCCTGGTTT
TACGGTGTCAACCGATTCTATGACAATATCCAAGAGATGGTTGGATCCAGGCCCTGCATCT
GGTGGAAACTCTGCTGGTCTTTCTTCACACCAATCATTGTGGCGGGCGTGTTCATTTTCAG
TGCTGTGCAGATGACGCCACTCACCATGGGAAACTATGTTTTCCCCAAGTGGGGCCAGGG
TGTGGGCTGGCTGATGGCTCTGTCTTCCATGGTCCTCATCCCCGGGTACATGGCCTACAT
GTTCCTCACCTTAAAGGGCTCCCTGAAGCAGCGCATCCAAGTCATGGTCCAGCCCAGCGA
AGACATCGTTCGCCCAGAGAATGGTCCTGAGCAGCCCCAGGCGGGCAGCTCCACCAGCA
AGGAGGCCTACATCTAGGGTGGGGGCCACTCACCGACCCGACACTCTCACCCCCCGACC
TGGCTGAGTGCGACCACCACTTGATGTCTGAGGATACCTTCCATCTCAACCTACCTCGAGT
GGCGAGTCCAGACACCATCACCACGCAGAGAGGGGAGGTGGGAGGACAGTTAGACCCCT

【図１４－２５】

GGGTGGGCCCTGCCGTGGGCAAGGATACCCGGTGGCTTCTGGCACCTGGCGGGCTGGT
GACCTTTTTAATCCAGGCCCCATCAGCATCCCACGATCGGCCTTGGTAACCGCCGCGGTA
GATCATTTTTATCCCGCCAGGGAGTGTGATGCAGGAAGACCACATGCGCTCCTGGCTTTTA
AACCTGTTCCTGACTGTTCTCTTACTGCCGAAACCCTTGACTGTTATCTCGGACTTTGCAGG
AGTTCCTTTCCCTCCGAACGCTGCTCCATGCACAGGAAAAGGGCATTTTGTACAATGGGGA
CTTCCCGGGAACGCTTGCTCTTAAGTACCAGAAGCCGGCGGAGCTCTGGCTTTCGTGTTTT
TGGTTTTCTCCTTCCCAAGGCAGCTGGATTGAAAAAACAAAACAAAACAAAAAAACCCAGG
GGCGTCAGTCGATATTCCCAGGGCCGCTTCTCCTGCAGTCTGTGGAGCGTCCTTGTCCCC
GCCGCCGGAATGAATGAGCATTCTGCAGCCCGATGTCCCTGTCCCCTCCTCGCCGGGCCA
TTCTGATTGGACCTGGCCCAGTGCAATCTGTCCAGACAAGCCCTGCTTGCTGGAAAACTGC
CACAAGCACAATTGATCTCTTTTTATCGCCATTCCAGGGGCCTCAGGTCCTACTGGGGAAA
CTTCCTATACCGGAGCTCCAGTTTCTCTTAAGCTGCCCAATTTCACAGAGTACAAAATAGTT
GTAGGGGAAATCAAGGTGAAGGATCTGTCCGACAGTCAAGACGGATCCACAGTAATCTTTC
GGTCTCCTTAAACTACCACCCTCGCTGCCACCCACCCCAAGCTGCTGCCGCCTCACCTTC
CTTGAAATTTCTCAGCGGGAGTCTCCTCACTGCCACTAAAATCCACCCAGCCCACTAACTG
AGGAGCTAGTGTTAATCCAGAGAACCCCCCGCAATGTGCTTCCGAGATTCAGACTGCTTCA
TTGGGAAGTATGATTTGTTCCTTTCTGGAATTGGGCTCCGTGGTGGCGGCGGCACTTCAAG
CAAAGACAGTTTCTTGCAAGCTCCAGTAGCTCCGCGTGTCTCATTTGCCAGGAAGATGGGT
TCCCACGTAGCAAATCGTACATTGTGCCCTGTAGCTCCTTAGCTAGTTAGCTCACAAGCCG
TGTTTTATGACTAATCCTTAATAACTATGGTAAATAACTGTGACTGTGGGGTTTTTAATCTCT
TGTCATTCTCATCCAAAAGTGACCAGCATACCAGTTCTTGCAATAAGATATTACCCTCAGAA
TATTAAGCACATTATTGTAGAGAAAAAAAAATATGTGTACACATATGAACGCACAACATGCA
CATTCATCCTCACATGTGGCACGTAAGGTCTCATTTGATATTGTGTAGGAAATCTGAAGCCT
TTTCCTGAGGTCATCTGTAAAATAGTCTCATTGCCAAGGCATCCCCAGTGCCAGCTGGTGA
ATCCATGATCAAAATGCATACGTATTGTTAAATGATAAGGTTTAGAATGACAGGAACCCATC
ACTGTGTCTCATGGTCCCACTTCCCCATCTGTGTGTGAATTCCTTTAGACTAAGGGCAGGA
AGACTTCCAGCTTTCTCTTTGTTCTTCAATGTGAAACTGAGACCAAGTCTCTCTAAGACAAA
TGCAGTGTATTTAATGTTTGTAAGCAATTCTAAGTGAGATGTTTGGCAAGAAATCCCCTAAC
TGATTTCCATCCAAACCTACCTTATAGAGCACAATATTAAGTGTTGTACAATTACTGTGAGA
ACTGTGAATATGTGTAACTTTTTTTTTAGTATTTGCCCGGGGGGAAAAAGATATTGTATTATCA
TATATGCTTTTTTTGCAATAAGGATTTATTCTCAGAACACCAAGTAAATCTATCTCTATATAAA
AAATATATGTAATATATACATATTCAAAGTATATACAGAGCCTGTTTTAAAAAATACAGTATTA
TTTAGTAAAATTATCTGTTCTATGGACCAAATGTAAAATATTTATAAATGAAGATGCATTTTAA
ATGTCTATAAATGGTGTCATAACTAGAGCACGGGCGTTATGTAAGTTTCTAAGAATTTAGAG
GATAAATAATAAAGGTTCTATGA（配列番号４１）

溶質担体ファミリー６メンバー１（ＳＬＣ６Ａ１）、転写バリアントＸ２
（XM_００５２６５４１０．５）［ヒト］
TAATCGTGGTATAGTATGCACCTGAAGGAATGTGGAGCCGCATGCTGGGTCTGCAGAATG
TTGTCACCTGATGAAGAAGAACTGGAAGACGCTGGAAGAAGGCTTTGGAAAAATGCCCAG
ATCATGAGAAGGTGAGAGGTGTTTCTTCCGCCTGCTCCACCAGCAGGTAAAGGAGGCTGA
TCACAGGCTGGCACTCAGGGCGAGGTGGAAGAAATGCGTGGTCTTGCCACTACAGACCC
GCAGAGCTGTCCTCCAACATGATCCAAGAGAGCCACAAAACACAGGGGTGTGTCTTGGGA
AAGGAAAAGTAACAACTTGCAAAAAGGTTGGTTCTGCTTCAGAGAAATGTTCTAGAAAGAC
AGCCAAGTTACCCTGCCGTGAACTCACACACACCTGTGCTTTCTGCATGTTATGTTTCATAG

【図１４－２６】

GAGAGGGAAGTGCCGGGAATTAAAATTGCGGATGCACTGTTCCCCAGGTGTGTGGGTGAG
GCACGCTTCCTGGGACCACTCCATTTAAGCATTGGGTCCCAGGCATGTTCACTACTAGCAG
GAGGCTCTTTATCAATTTCCTCCCGTGGACCAGATGATTGGGATTTTTTTTTCTACCAGACT
TTATTACAGAATAACTATTTTTGTATTAACTAAGCAAACAAATGTACCGCTCCCAGCTTCTGA
CTGGCCCAAGGTGCTGAGCTAGACCTCTTTGCTTTGGTACAAAGAGAGCCCAAAGCCAAG
AGACTTGGCATTTCTGTTAGCTGGTATTCCCCAGGGTGACTAAAAGGATGATTTCCATTGG
ATTTTTTAAAATGCTGAAGACACTGAAAGACCTGAATAGTAAGCCCGTAATAAACGTTATTC
GGTATTATTATTGTTGTTGTTGTAGCCTTCTGGGAAGTTGCGAATGCCAAATTAAGAACAAT
GGACCCATACCCAGATGGTGGCGATTGCAGTGATAACAATGGCTGAGATTTCCTAAGCCCT
AACTATATGCCAGGCATAGTTGTACATGCTTTACACACATGATCTCATTTAATCATCACCATA
ACCCTCGGAAGGAGTTATTATTATCTTCCCATTTTATAGATGAGGGTCAGAGAGGTGAAGT
AACTCACCCAGCATTAGTAGGTGTTGGAGGGAGCCGAGGTCTGTCTGACTCAGCACCAGG
GTGGCTTTGCTGCTGTGTAAGTCAAAGAGCCTTCTCCGTTCTAAATCCTCAAAGAAGTATG
AGTTATATCAATTCATGGCTTTACTTTGTTTATCTTCATATGTGCCACATCTTCTAAAAGGAA
AACTCCAAATATAGTCATGTGGCTCCTCCTAGGGAATTATAGGCATTTGGCTGAATCTGAAT
ACATATCCCCGTATTCCAGAAATTGGAAATCACATGTATGTCTGCTTTATGGTGAGGTCTTC
AGAGCAGCCACCGTCTCTGATCGTTCAGGGCTTGGCATGAGGAGGTGCTCAATATAGTCA
TGGAGAAGAACTCATGGACTGAACTTCCTGGTGAACCAGAGGGATGGTGCAGAGATTTAA
GATTGCAACAGGAACCCCCAAGCCAATGATCTCACCCAGGGTGGCAGAAGGAGGCCTTCT
GGAGCTGACCCACCCCCGACGACCATCAGGGTGAGGCAACTCCAAGGTCCTACTCTCTTT
CTGTGCCTGTTACCCACCCCGTCCTCCTAGGGTGCCCTTGAGCCGCAAAACTGCTGTCCA
CGTGGACCGGGGGTGACATCGCACGTCCATCTGCCAGGACCCCTGCGTCCAAATTCCGA
GACATGGCGACCAACGGCAGCAAGGTGGCCGACGGGCAGATCTCCACCGAGGTCAGCGA
GGCCCCTGTGGCCAATGACAAGCCCAAAACCTTGGTGGTCAAGGTGCAGAAGAAGGCGG
CAGACCTCCCGACCGGGACACGTGGAAGGGCCGCTTCGACTTCCTCATGTCCTGTGTGG
GCTATGCCATCGGCCTGGGCAACGTCTGGAGGTTCCCCTATCTCTGCGGGAAAAATGGTG
GGGGAGCCTTCCTGATCCCCTATTTCCTGACACTCATCTTTGCGGGGGTCCCACTCTTCCT
GCTGGAGTGCTCCCTGGGCCAGTACACCTCCATCGGGGGGCTAGGGGTATGGAAGCTGG
CTCCTATGTTCAAGGGCGTGGGCCTTGCGGCTGCTGTGCTATCATTCTGGCTGAACATCTA
CTACATCGTCATCATCCTCGGGCCATTTACTACCTGTACAACTCCTTCACCACGACACTGC
CGTGGAAACAGTGCGACAACCCCTGGAACACAGACCGCTGCTTCTCCAACTACAGCATGG
TCAACACTACCAACATGACCAGCGCTGTGGTGGAGTTCTGGGAGCGCAACATGCATCAGA
TGACGGACGGGCTGGATAAGCCAGGTCAGATCCGCTGGCCATCGACATCACGCTGGCC
ATCGCCTGGATCCTTGTGTATTTCTGTATCTGGAAGGGTGTTGGCTGGACTGGAAAGGTGG
TCTACTTTTCAGCCACATACCCCTACATCATGCTGATCATCCTGTTCTTCCGTGGAGTGACG
CTGCCCGGGGCCAAGGAGGGCATCCTCTTCTACATCACACCCAACTTCCGCAAGCTGTCT
GACTCCGAGGTGTGGCTGGATGCGGCAACCCAGATCTTCTTCTCATACGGGCTGGGCCTG
GGGTCCCTGATCGCTCTCGGGAGCTACAACTCTTTCCACAACAATGTCTACAGGGACTCCA
TCATCGTCTGCTGCATCAATTCGTGCACCAGCATGTTCGCAGGATTCGTCATCTTCTCCAT
CGTGGGCTTCATGGCCCATGTCACCAAGAGGTCCATTGCTGATGTGGCGGCCTCAGGCCC
CGGGCTGGCGTTCCTGGCATACCCAGAGGCGGTGACCCAGCTGCCTATCTCCCCACTCTG
GGCCATCCTCTTCTTCTCCATGCTGTTGATGCTGGGCATTGACAGCCAGTTCTGCACTGTG
GAGGGCTTCATCACAGCCCTGGTGGATGAGTACCCCAGGCTCCTCCGCAACCGCAGAGA
GCTCTTCATTGCTGCTGTCTGCATCATCTCCTACCTGATCGGTCTCTCTAACATCACTCAGG
GGGGTATTTATGTCTTCAAACTCTTTGACTACTACTCTGCCAGTGGCATGAGCCTGCTGTTC

【図１４－２７】

CTCGTGTTCTTTGAATGTGTCTCTATTTCCTGGTTTTACGGTGTCAACCGATTCTATGACAA
TATCCAAGAGATGGTTGGATCCAGGCCCTGCATCTGGTGGAAACTCTGCTGGTCTTTCTTC
ACACCAATCATTGTGGCGGGCGTGTTCATTTTCAGTGCTGTGCAGATGACGCCACTCACCA
TGGGAAACTATGTTTTCCCCAAGTGGGGCCAGGGTGTGGGCTGGCTGATGGCTCTGTCTT
CCATGGTCCTCATCCCCGGGTACATGGCCTACATGTTCCTCACCTTAAAGGGCTCCCTGAA
GCAGCGCATCCAAGTCATGGTCCAGCCCAGCGAAGACATCGTTCGCCCAGAGAATGGTCC
TGAGCAGCCCCAGGCGGGCAGCTCCACCAGCAAGGAGGCCTACATCTAGGGTGGGGGCC
ACTCACCGACCCGACACTCTCACCCCCCGACCTGGCTGAGTGCGACCACCACTTGATGTC
TGAGGATACCTTCCATCTCAACCTACCTCGAGTGGCGAGTCCAGACACCATCACCACGCA
GAGAGGGGAGGTGGGAGGACAGTTAGACCCCTGGGTGGGCCCTGCCGTGGGCAAGGAT
ACCCGGTGGCTTCTGGCACCTGGCGGGCTGGTGACCTTTTTAATCCAGGCCCCATCAGCA
TCCCACGATCGGCCTTGGTAACCGCCGCGGTAGATCATTTTTATCCCGCCAGGGAGTGTG
ATGCAGGAAGACCACATGCGCTCCTGGCTTTTAAACCTGTTCCTGACTGTTCTCTTACTGC
CGAAACCCTTGACTGTTATCTCGGACTTTGCAGGAGTTCCTTTCCCTCCGAACGCTGCTCC
ATGCACAGGAAAAGGGCATTTTGTACAATGGGGACTTCCCGGGAAACGCTTGCTCTTAAGTA
CCAGAAGCCGGCGGAGCTCTGGCTTTCGTGTTTTTGGTTTTCTCCTTCCCAAGGCAGCTG
GATTGAAAAAACAAAACAAAACAAAAAAACCCAGGGGCGTCAGTCGATATTCCCAGGGCCG
CTTCTCCTGCAGTCTGTGGAGCGTCCTTGTCCCCGCCGCCGGAATGAATGAGCATTCTGC
AGCCCGATGTCCCTGTCCCCTCCTCGCCGGGCCATTCTGATTGGACCTGGCCCAGTGCAA
TCTGTCCAGACAAGCCCTGCTTGCTGGAAAACTGCCACAAGCACAATTGATCTCTTTTTATC
GCCATTCCAGGGGCCTCAGGTCCTACTGGGGAAACTTCCTATACCGGAGCTCCAGTTTCT
CTTAAGCTGCCCAATTTCACAGAGTACAAAATAGTTGTAGGGGAAATCAAGGTGAAGGATC
TGTCCGACAGTCAAGACGGATCCACAGTAATCTTTCGGTCTCCTTAAACTACCACCCTCGC
TGCCACCCACCCCAAGCTGCTGCCGCCTCACCTTCCTTGAAATTTCTCAGCGGGAGTCTC
CTCACTGCCACTAAAATCCACCCAGCCCACTAACTGAGGAGCTAGTGTTAATCCAGAGAAC
CCCCCGCAATGTGCTTCCGAGATTCAGACTGCTTCATTGGGAAGTATGATTTGTTCCTTTCT
GGAATTGGGCTCCGTGGTGGCGGCGGCACTTCAAGCAAAGACAGTTTCTTGCAAGCTCCA
GTAGCTCCGCGTGTCTCATTTGCCAGGAAGATGGGTTCCCACGTAGCAAATCGTACATTGT
GCCCTGTAGCTCCTTAGCTAGTTAGCTCACAAGCCGTGTTTTATGACTAATCCTTAATAACT
ATGGTAAATAACTGTGACTGTGGGGTTTTTAATCTCTTGTCATTCTCATCCAAAAGTGACCA
GCATACCAGTTCTTGCAATAAGATATTACCCTCAGAATATTAAGCACATTATTGTAGAGAAA
AAAAAATATGTGTACACATATGAACGCACAACATGCACATTCCTCACATGTGGCACGTA
AGGTCTCATTTGATATTGTGTAGGAAATCTGAAGCCTTTTCCTGAGGTCATCTGTAAAATAG
TCTCATTGCCAAGGCATCCCCAGTGCCAGCTGGTGAATCCATGATCAAAATGCATACGTAT
TGTTAAATGATAAGGTTTAGAATGACAGGAACCCATCACTGTGTCTCATGGTCCCACTTCCC
CATCTGTGTGTGAATTCCTTTAGACTAAGGGCAGGAAGACTTCCAGCTTTCTCTTTGTTCTT
CAATGTGAAACTGAGACCAAGTCTCTCTAAGACAAATGCAGTGTATTTAATGTTTGTAAGCA
ATTCTAAGTGAGATGTTTGGCAAGAAATCCCCTAACTGATTTCCATCCAAACCTACCTTATA
GAGCACAATATTAAGTGTTGTACAATTACTGTGAGAACTGTGAATATGTGTAACTTTTTTTTA
GTATTTGCCCGGGGGGAAAAAGATATTGTATTATCATATGCTTTTTTGCAATAAGGATTT
ATTCTCAGAACACCAAGTAAATCTATCTCTATATAAAAAATATGTAATATATACATTCAA
AGTATATACAGAGCCTGTTTTAAAAAATACAGTATTATTTAGTAAAATTATCTGTTCTATGGA
CCAAATGTAAAATATTTATAAATGAAGATGCATTTTAAATGTCTATAAATGGTGTCATAACTA
GAGCACGGGCGTTATGTAAGTTTCTAAGAATTTAGAGGATAAATAATAAAGGTTCTATGA
（配列番号４２）

【図１４－２８】

溶質担体ファミリー６メンバー１（ＳＬＣ６Ａ１）、転写バリアントＸ６
（XM_００５２６５４１１．５）［ヒト］
TAATCGTGGTATAGTATGCACCTGAAGGAATGTGGAGCCGCATGCTGGGTCTGCAGAATG
TTGTCACCTGATGAAGAAGAACTGGAAGACGCTGGAAGAAGGCTTTGGAAAAATGCCCAG
ATCATGAGAAGGTGAGAGGTGTTTCTTCCGCCTGCTCCACCAGCAGGTAAAGGAGGCTGA
TCACAGGCTGGCACTCAGGGCGAGGTGGAAGAAATGCGTGGTCTTGCCACTACAGACCC
GCAGAGCTGTCCTCCAACATGATCCAAGAGAGCCACAAAACACAGGGGTGTGTCTTGGGA
AAGGAAAAGTAACAACTTGCAAAAAGGTTGGTTCTGCTTCAGAGAAATGTTCTAGAAAGAC
AGCCAAGTTACCCTGCCGTGAACTCACACACACCTGTGCTTTCTGCATGTTATGTTTCATAG
GAGAGGGAAGTGCCGGGAATTAAAATTGCGGATGCACTGTTCCCCAGGTGTGTGGGTGAG
GCACGCTTCCTGGGACCACTCCATTTAAGCATTGGGTCCCAGGCATGTTCACTACTAGCAG
GAGGCTCTTTATCAATTTCCTCCCGTGGACCAGATGATTGGGATTTTTTTTTCTACCAGACT
TTATTACAGAATAACTATTTTTGTATTAACTAAGCAAACAAATGTACCGCTCCCAGCTTCTGA
CTGGCCCAAGGTGCTGAGCTAGACCTCTTTGCTTTGGTACAAAGAGAGCCCAAAGCCAAG
AGACTTGGCATTTCTGTTAGCTGGTATTCCCCAGGGTGACTAAAAGGATGATTTCCATTGG
ATTTTTTAAAATGCTGAAGACACTGAAAGACCTGAATAGTAAGCCCGTAATAAACGTTATTC
GGTATTATTATTGTTGTTGTTGTAGCCTTCTGGGAAGTTGCGAATGCCAAATTAAGAACAAT
GGACCCATACCCAGATGGTGGCGATTGCAGTGATAACAATGGCTGAGATTTCCTAAGCCCT
AACTATATGCCAGGCATAGTTGTACATGCTTTACACACATGATCTCATTTAATCATCACCATA
ACCCTCGGAAGGAGTTATTATTATCTTCCCATTTTATAGATGAGGGTCAGAGAGGTGAAGT
AACTCACCCAGCATTAGTAGGTGTTGGAGGGAGCCGAGGTCTGTCTGACTCAGCACCAGG
GTGGCTTTGCTGCTGTGTAAGTCAAAGAGCCTTCTCCGTTCTAAATCCTCAAAGAAGTATG
AGTTATATCAATTCATGGCTTTACTTTGTTTATCTTCATATGTGCCACATCTTCTAAAAGGAA
AACTCCAAATATAGTCATGTGGCTCCTCCTAGGGAATTATAGGCATTTGGCTGAATCTGAAT
ACATATCCCCGTATTCCAGAAATTGGAAATCACATGTATGTCTGCTTTATGGTGAGGTCTTC
AGAGCAGCCACCGTCTCTGATCGTTCAGGGCTTGGCATGAGGAGGTGCTCAATATAGTCA
TGGAGAAGAACTCATGGACTGAACTTCCTGGTGAACCAGAGGGATGGTGCAGAGATTTAA
GATTGCAACAGGAACCCCCAAGCCAATGATCTCACCCAGGGTGGCAGAAGGAGGCCTTCT
GGAGCTGACCCACCCCCGACGACCATCAGGGTGAGGCAACTCCAAGGTCCTACTCTCTTT
CTGTGCCTGTTACCCACCCCGTCCTCCTAGGGTGCCCTTGAGCCGCAAAACTGCTGTCCA
CGTGGACCGGGGGTGACATCGCACGTCCATCTGCCAGGACCCCTGCGTCCAAATTCCGA
GACATGGCGACCAACGGCAGCAAGGTGGCCGACGGGCAGATCTCCACCGAGGTCAGCGA
GGCCCCTGTGGCCAATGACAAGCCCAAAACCTTGGTGGTCAAGGTGCAGAAGAAGGCGG
CAGACCTCCCGACCGGGACACGTGGAAGGGCCGCTTCGACTTCCTCATGTCCTGTGTGG
GCTATGCCATCGGCCTGGGCAACGTCTGGAGGTTCCCCTATCTCTGCGGGAAAAATGGTG
GGGGAGCCTTCCTGATCCCCTATTTCCTGACACTCATCTTTGCGGGGGTCCCACTCTTCCT
GCTGGAGTGCTCCCTGGGCCAGTACACCTCCATCGGGGGGCTAGGGGTATGGAAGCTGG
CTCCTATGTTCAAGGGCGTGGGCCTTGCGGCTGCTGTGCTATCATTCTGGCTGAACATCTA
CTACATCGTCATCATCCTCGGGCCATTTACTACCTGTACAACTCCTTCACCACGACACTGC
CGTGGAAACAGTGCGACAACCCCTGGAACACAGACCGCTGCTTCTCCAACTACAGCATGG
TCAACACTACCAACATGACCAGCGCTGTGGTGGAGTTCTGGGAGCGCAACATGCATCAGA
TGACGGACGGGCTGGATAAGCCAGGTCAGATCCGCTGGCCATCGACATCACGCTGGCC
ATCGCCTGGATCCTTGTGTATTTCTGTATCTGGAAGGGTGTTGGCTGGACTGGAAAGGTGG
TCTACTTTTCAGCCACATACCCCTACATCATGCTGATCATCCTGTTCTTCCGTGGAGTGACG
CTGCCCGGGGCCAAGGAGGGCATCCTCTTCTACATCACACCCAACTTCCGCAAGCTGTCT

【図１４－２９】

GACTCCGAGGTGTGGCTGGATGCGGCAACCCAGATCTTCTTCTCATACGGGCTGGGCCTG
GGGTCCCTGATCGCTCTCGGGAGCTACAACTCTTTCCACAACAATGTCTACAGGGACTCCA
TCATCGTCTGCTGCATCAATTCGTGCACCAGCATGTTCGCAGGATTCGTCATCTTCTCCAT
CGTGGGCTTCATGGCCCATGTCACCAAGAGGTCCATTGCTGATGTGGCGGCCTCAGGCCC
CGGGCTGGCGTTCCTGGCATACCCAGAGGCGGTGACCCAGCTGCCTATCTCCCCACTCTG
GGCCATCCTCTTCTTCTCCATGCTGTTGATGCTGGGCATTGACAGCCAGTTCTGCACTGTG
GAGGGCTTCATCACAGCCCTGGTGGATGAGTACCCCAGGCTCCTCCGCAACCGCAGAGA
GCTCTTCATTGCTGCTGTCTGCATCATCTCCTACCTGATCGGTCTCTCTAACATCACTCAGG
GGGGTATTTATGTCTTCAAACTCTTTGACTACTACTCTGCCAGTGGCATGAGCCTGCTGTTC
CTCGTGTTCTTTGAATGTGTCTCTATTTCCTGGTTTTACGGTGTCAACCGATTCTATGACAA
TATCCAAGAGATGGTTGGATCCAGGCCCTGCATCTGGTGGAAACTCTGCTGGTCTTTCTTC
ACACCAATCATTGTGGCGGGCGTGTTCATTTTCAGTGCTGTGCAGATGACGCCACTCACCA
TGGGAAACTATGTTTTCCCCAAGTGGGGCCAGGGTGTGGGCTGGCTGATGGCTCTGTCTT
CCATGGTCCTCATCCCCGGGTACATGGCCTACATGTTCCTCACCTTAAAGGGCTCCCTGAA
GCAGCGCATCCAAGTCATGGTCCAGCCCAGCGAAGACATCGTTCGCCCAGAGAATGGTCC
TGAGCAGCCCCAGGCGGGCAGCTCCACCAGCAAGGAGGCCTACATCTAGGGTGGGGGCC
ACTCACCGACCCGACACTCTCACCCCCCGACCTGGCTGAGTGCGACCACCACTTGATGTC
TGAGGATACCTTCCATCTCAACCTACCTCGAGTGGCGAGTCCAGACACCATCACCACGCA
GAGAGGGGAGGTGGGAGGACAGTTAGACCCCTGGGTGGGCCCTGCCGTGGGCAAGGAT
ACCCGGTGGCTTCTGGCACCTGGCGGGCTGGTGACCTTTTTAATCCAGGCCCCATCAGCA
TCCCACGATCGGCCTTGGTAACCGCCGCGGTAGATCATTTTTATCCCGCCAGGGAGTGTG
ATGCAGGAAGACCACATGCGCTCCTGGCTTTTAAACCTGTTCCTGACTGTTCTCTTACTGC
CGAAACCCTTGACTGTTATCTCGGACTTTGCAGGAGTTCCTTTCCCTCCGAACGCTGCTCC
ATGCACAGGAAAAGGGCATTTTGTACAATGGGGACTTCCCGGGAACGCTTGCTCTTAAGTA
CCAGAAGCCGGCGGAGCTCTGGCTTTCGTGTTTTTGGTTTTCTCCTTCCCAAGGCAGCTG
GATTGAAAAAACAAAACAAAACAAAAAAACCCAGGGGCGTCAGTCGATATTCCCAGGGCCG
CTTCTCCTGCAGTCTGTGGAGCGTCCTTGTCCCCGCCGCCGGAATGAATGAGCATTCTGC
AGCCCGATGTCCCTGTCCCCTCCTCGCCGGGCCATTCTGATTGGACCTGGCCCAGTGCAA
TCTGTCCAGACAAGCCCTGCTTGCTGGAAAACTGCCACAAGCACAATTGATCTCTTTTTATC
GCCATTCCAGGGGCCTCAGGTCCTACTGGGGAAACTTCCTATACCGGAGCTCCAGTTTCT
CTTAAGCTGCCCAATTTCACAGAGTACAAAATAGTTGTAGGGGAAATCAAGGTGAAGGATC
TGTCCGACAGTCAAGACGGATCCACAGTAATCTTTCGGTCTCCTTAAACTACCACCCTCGC
TGCCACCCACCCCAAGCTGCTGCCGCCTCACCTTCCTTGAAATTTCTCAGCGGGAGTCTC
CTCACTGCCACTAAAATCCACCCAGCCCACTAACTGAGGAGCTAGTGTTAATCCAGAGAAC
CCCCCGCAATGTGCTTCCGAGATTCAGACTGCTTCATTGGGAAGTATGATTTGTTCCTTTCT
GGAATTGGGCTCCGTGGTGGCGGCGGCACTTCAAGCAAAGACAGTTTCTTGCAAGCTCCA
GTAGCTCCGCGTGTCTCATTTGCCAGGAAGATGGGTTCCCACGTAGCAAATCGTACATTGT
GCCCTGTAGCTCCTTAGCTAGTTAGCTCACAAGCCGTGTTTTATGACTAATCCTTAATAACT
ATGGTAAATAACTGTGACTGTGGGGTTTTTAATCTCTTGTCATTCTCATCCAAAAGTGACCA
GCATACCAGTTCTTGCAATAAGATATTACCCTCAGAATATTAAGCACATTATTGTAGAGAAA
AAAAAATATGTGTACACATATGAACGCACAACATGCACATTCATCCTCACATGTGGCACGTA
AGGTCTCATTTGATATTGTGTAGGAAATCTGAAGCCTTTTCCTGAGGTCATCTGTAAAATAG
TCTCATTGCCAAGGCATCCCCAGTGCCAGCTGGTGAATCCATGATCAAAATGCATACGTAT
TGTTAAATGATAAGGTTTAGAATGACAGGAACCCATCACTGTGTCTCATGGTCCCACTTCCC
CATCTGTGTGTGAATTCCTTTAGACTAAGGGCAGGAAGACTTCCAGCTTTCTCTTTGTTCTT

【図１４－３０】

CAATGTGAAACTGAGACCAAGTCTCTCTAAGACAAATGCAGTGTATTTAATGTTTGTAAGCA
ATTCTAAGTGAGATGTTTGGCAAGAAATCCCCTAACTGATTTCCATCCAAACCTACCTTATA
GAGCACAATATTAAGTGTTGTACAATTACTGTGAGAACTGTGAATATGTGTAACTTTTTTTTA
GTATTTGCCCGGGGGGAAAAAGATATTGTATTATCATATATGCTTTTTTGCAATAAGGATTT
ATTCTCAGAACACCAAGTAAATCTATCTCTATATAAAAAATATATGTAATATACATATTCAA
AGTATATACAGAGCCTGTTTTAAAAAATACAGTATTATTTAGTAAAATTATCTGTTCTATGGA
CCAAATGTAAAATATTTATAAATGAAGATGCATTTTAAATGTCTATAAATGGTGTCATAACTA
GAGCACGGGCGTTATGTAAGTTTCTAAGAATTTAGAGGATAAATAATAAAGGTTCTATGA
（配列番号４３）

溶質担体ファミリー６メンバー１（ＳＬＣ６Ａ１）、転写バリアントＸ３
（ＸＭ＿０１７００７０７１．２）［ヒト］
TGCCCTTTGAACGTGGCTTTGGTGGAATTAAGTTAATCGTGGTATAGTATGCACCTGAAGG
AATGTGGAGCCGCATGCTGGGTCTGCAGAATGTTGTCACCTGATGAAGAAGAACTGGAAG
ACGCTGGAAGAAGGCTTTGGAAAAATGCCCAGATCATGAGAAGGTCTTCAGAGCAGCCAC
CGTCTCTGATCGTTCAGGGCTTGGCATGAGGAGGTGCTCAATATAGTCATGGAGAAGAACT
CATGGACTGAACTTCCTGGTGAACCAGAGGGATGGTGCAGAGATTTAAGATTGCAACAGG
AACCCCCAAGCCAATGTAAGCAAAACATCTATTTCATGACTATGGGAATGTTTTGTAAAATC
CAAGCACCAGCCTGAAGAAAGCCTGGAACTGCAAACTAGGAGCTTTGAGACACTCTATCTT
TTGATGTCTAGTTTTCTCCTTCCTCAGCAGACCAAATCTCACTCTGAGTACAAGATGGGCAG
AGGATGGCTGCCCCAGAGTCCCCAAGTCACTAGCAAAACTGCCCTTCTTCCTGGGTCCCA
TGCCAAATTCCAGAGAAGGAATTTGATTGGCTAGCCTGGGTCAGGTGGTCAGTCCTGATTC
AAGGTGATTGGATCATTTTGAACAAATATGGCAGCTGGAGCCCACAAGGGTAGATCATGGG
ACCGTTAAGGGCATCATTGTTACCAGAGTTAATGGCTGAGGCTGCTCTCTCCTGCGTATCC
CAAGAGTCCCTGGTAGACCACAGAATCGGCCGCCTCCTACTATCCTGCCATTCTCCAGAA
GGGGAGGCAGGCACCCTACTGAGTCCAGAGCTCTCTCTAACATTGCCATGCCCAGGCCAG
GATCTAGATGGGCATCCAAGACCAGCCTGTGTGCCGTGAAGGAGTTCAAAGTGAGCAGGC
CATCCCTGAGAACGAGGAGCAGGGGTGTTAGGAAAGTTTGGATTATCTGAAGATGGCCTG
GTTCTCCGTGAACTCTGGGAGGAGATGATGGTGTTTGGATCTCACCCAGGGTGGCAGAAG
GAGGCCTTCTGGAGCTGACCCACCCCCGACGACCATCAGGGTGAGGCAACTCCAAGGTC
CTACTCTCTTTCTGTGCCTGTTACCCACCCCGTCCTCCTAGGGTGCCCTTGAGCCGCAAAA
CTGCTGTCCACGTGGACCGGGGGTGACATCGCACGTCCATCTGCCAGGACCCCTGCGTC
CAAATTCCGAGACATGGCGACCAACGGCAGCAAGGTGGCCGACGGGCAGATCTCCACCG
AGGTCAGCGAGGCCCCTGTGGCCAATGACAAGCCCAAAACCTTGGTGGTCAAGGTGCAGA
AGAAGGCGGCAGACCTCCCCGACCGGGACACGTGGAAGGGCCGCTTCGACTTCCTCATG
TCCTGTGTGGGCTATGCCATCGGCCTGGGCAACGTCTGGAGGTTCCCCTATCTGCGGG
AAAAATGGTGGGGGAGCCTTCCTGATCCCCTATTTCCTGACACTCATCTTTGCGGGGGTCC
CACTCTTCCTGCTGGAGTGCTCCCTGGGCCAGTACACCTCCATCGGGGGGCTAGGGGTAT
GGAAGCTGGCTCCTATGTTCAAGGGCGTGGGCCTTGCGGCTGCTGTGCTATCATTCTGGC
TGAACATCTACTACATCGTCATCATCTCCTGGGCCATTTACTACCTGTACAACTCCTTCACC
ACGACACTGCCGTGGAAACAGTGCGACAACCCCTGGAACACAGACCGCTGCTTCTCCAAC
TACAGCATGGTCAACACTACCAACATGACCAGCGCTGTGGTGGAGTTCTGGGAGCGCAAC
ATGCATCAGATGACGGACGGGCTGGATAAGCCAGGTCAGATCCGCTGGCCACTGGCCATC
ACGCTGGCCATCGCCTGGATCCTTGTGTATTTCTGTATCTGGAAGGGTGTTGGCTGGACTG
GAAAGGTGGTCTACTTTTCAGCCACATACCCCTACATCATGCTGATCATCCTGTTCTTCCGT

【図１４－３１】

GGAGTGACGCTGCCCGGGGCCAAGGAGGGCATCCTCTTCTACATCACACCCAACTTCCGC
AAGCTGTCTGACTCCGAGGTGTGGCTGGATGCGGCAACCCAGATCTTCTTCTCATACGGG
CTGGGCCTGGGGTCCCTGATCGCTCTCGGGAGCTACAACTCTTTCCACAACAATGTCTACA
GGGACTCCATCATCGTCTGCTGCATCAATTCGTGCACCAGCATGTTCGCAGGATTCGTCAT
CTTCTCCATCGTGGGCTTCATGGCCCATGTCACCAAGAGGTCCATTGCTGATGTGGCGGC
CTCAGGCCCCGGGCTGGCGTTCCTGGCATACCCAGAGGCGGTGACCCAGCTGCCTATCT
CCCCACTCTGGGCCATCCTCTTCTTCTCCATGCTGTTGATGCTGGGCATTGACAGCCAGTT
CTGCACTGTGGAGGGCTTCATCACAGCCCTGGTGGATGAGTACCCCAGGCTCCTCCGCAA
CCGCAGAGAGCTCTTCATTGCTGCTGTCTGCATCATCTCCTACCTGATCGGTCTCTCTAAC
ATCACTCAGGGGGGTATTTATGTCTTCAAACTCTTTGACTACTACTCTGCCAGTGGCATGA
GCCTGCTGTTCCTCGTGTTCTTTGAATGTGTCTCTATTTCCTGGTTTTACGGTGTCAACCGA
TTCTATGACAATATCCAAGAGATGGTTGGATCCAGGCCCTGCATCTGGTGGAAACTCTGCT
GGTCTTTCTTCACACCAATCATTGTGGCGGGCGTGTTCATTTTCAGTGCTGTGCAGATGAC
GCCACTCACCATGGGAAACTATGTTTTCCCCAAGTGGGGCCAGGGTGTGGGCTGGCTGAT
GGCTCTGTCTTCCATGGTCCTCATCCCCGGGTACATGGCCTACATGTTCCTCACCTTAAAG
GGCTCCCTGAAGCAGCGCATCCAAGTCATGGTCCAGCCCAGCGAAGACATCGTTCGCCCA
GAGAATGGTCCTGAGCAGCCCCAGGCGGGCAGCTCCACCAGCAAGGAGGCCTACATCTA
GGGTGGGGGGCCACTCACCGACCCGACACTCTCACCCCCCGACCTGGCTGAGTGCGACCA
CCACTTGATGTCTGAGGATACCTTCCATCTCAACCTACCTCGAGTGGCGAGTCCAGACACC
ATCACCACGCAGAGAGGGGAGGTGGGAGGACAGTTAGACCCCTGGGTGGGCCCTGCCGT
GGGCAAGGATACCCGGTGGCTTCTGGCACCTGGCGGGCTGGTGACCTTTTTAATCCAGGC
CCCATCAGCATCCCACGATCGGCCTTGGTAACCGCCGCGGTAGATCATTTTTATCCCGCCA
GGGAGTGTGATGCAGGAAGACCACATGCGCTCCTGGCTTTTAAACCTGTTCCTGACTGTTC
TCTTACTGCCGAAACCCTTGACTGTTATCTCGGACTTTGCAGGAGTTCCTTTCCCTCCGAA
CGCTGCTCCATGCACAGGAAAAGGGCATTTTGTACAATGGGGACTTCCCGGGAACGCTTG
CTCTTAAGTACCAGAAGCCGGCGGAGCTCTGGCTTTCGTGTTTTTGGTTTTCTCCTTCCCA
AGGCAGCTGGATTGAAAAAACAAAACAAAACAAAAAAACCCAGGGGCGTCAGTCGATATTC
CCAGGGCCGCTTCTCCTGCAGTCTGTGGAGCGTCCTTGTCCCCGCCGCCGGAATGAATGA
GCATTCTGCAGCCCGATGTCCCTGTCCCCTCCTCGCCGGGCCATTCTGATTGGACCTGGC
CCAGTGCAATCTGTCCAGACAAGCCCTGCTTGCTGGAAAACTGCCACAAGCACAATTGATC
TCTTTTTATCGCCATTCCAGGGGCCTCAGGTCCTACTGGGGAAACTTCCTATACCGGAGCT
CCAGTTTCTCTTAAGCTGCCCAATTTCACAGAGTACAAAATAGTTGTAGGGGAAATCAAGGT
GAAGGATCTGTCCGACAGTCAAGACGGATCCACAGTAATCTTTCGGTCTCCTTAAACTACC
ACCCTCGCTGCCACCCACCCCAAGCTGCTGCCGCCTCACCTTCCTTGAAATTTCTCAGCG
GGAGTCTCCTCACTGCCACTAAAATCCACCCAGCCCACTAACTGAGGAGCTAGTGTTAATC
CAGAGAACCCCCCGCAATGTGCTTCCGAGATTCAGACTGCTTCATTGGGAAGTATGATTTG
TTCCTTTCTGGAATTGGGCTCCGTGGTGGCGGCGGCACTTCAAGCAAAGACAGTTTCTTGC
AAGCTCCAGTAGCTCCGCGTGTCTCATTTGCCAGGAAGATGGGTTCCCACGTAGCAAATC
GTACATTGTGCCCTGTAGCTCCTTAGCTAGTTAGCTCACAAGCCGTGTTTTATGACTAATCC
TTAATAACTATGGTAAATAACTGTGACTGTGGGGTTTTTAATCTCTTGTCATTCTCATCCAAA
AGTGACCAGCATACCAGTTCTTGCAATAAGATATTACCCTCAGAATATTAAGCACATTATTG
TAGAGAAAAAAAAATATGTGTACACATATGAACGCACAACATGCACATTCATCCTCACATGT
GGCACGTAAGGTCTCATTTGATATTGTGTAGGAAATCTGAAGCCTTTTCCTGAGGTCATCT
GTAAAATAGTCTCATTGCCAAGGCATCCCCAGTGCCAGCTGGTGAATCCATGATCAAAATG
CATACGTATTGTTAAATGATAAGGTTTAGAATGACAGGAACCCATCACTGTGTCTCATGGTC

【図１４－３２】

CCACTTCCCCATCTGTGTGTGAATTCCTTTAGACTAAGGGCAGGAAGACTTCCAGCTTTCT
CTTTGTTCTTCAATGTGAAACTGAGACCAAGTCTCTCTAAGACAAATGCAGTGTATTTAATG
TTTGTAAGCAATTCTAAGTGAGATGTTTGGCAAGAAATCCCCTAACTGATTTCCATCCAAAC
CTACCTTATAGAGCACAATATTAAGTGTTGTACAATTACTGTGAGAACTGTGAATATGTGTA
ACTTTTTTTTAGTATTTGCCCGGGGGGAAAAAGATATTGTATTATCATATATGCTTTTTTGCA
ATAAGGATTTATTCTCAGAACACCAAGTAAATCTATCTCTATATAAAAAATATATGTAATATAT
ACATATTCAAAGTATATACAGAGCCTGTTTTAAAAAATACAGTATTATTTAGTAAAATTATCT
GTTCTATGGACCAAATGTAAAATATTTATAAATGAAGATGCATTTTAAATGTCTATAAATGGT
GTCATAACTAGAGCACGGGCGTTATGTAAGTTTCTAAGAATTTAGAGGATAAATAATAAAGG
TTCTATGA（配列番号４４）

溶質担体ファミリー６メンバー１（ＳＬＣ６Ａ１）、転写バリアントＸ４
（ＸＭ＿０１７００７０７２．２）［ヒト］
TGCCCTTTGAACGTGGCTTTGGTGGAATTAAGTTAATCGTGGTATAGTATGCACCTGAAGG
AATGTGGAGCCGCATGCTGGGTCTGCAGAATGTTGTCACCTGATGAAGAAGAACTGGAAG
ACGCTGGAAGAAGGCTTTGGAAAAATGCCCAGATCATGAGAAGGTCTTCAGAGCAGCCAC
CGTCTCTGATCGTTCAGGGCTTGGCATGAGGAGGTGCTCAATATAGTCATGGAGAAGAACT
CATGGACTGAACTTCCTGGTGAACCAGAGGGATGGTGCAGAGATTTAAGATTGCAACAGG
AACCCCCAAGCCAATGATCTCACCCAGGGTGGCAGAAGGAGGCCTTCTGGAGCTGACCCA
CCCCCGACGACCATCAGGGTGAGGCAACTCCAAGGTCCTACTCTCTTTCTGTGCCTGTTAC
CCACCCCGTCCTCCTAGGGTGCCCTTGAGCCGCAAAACTGCTGTCCACGTGGACCGGGG
GTGACATCGCACGTCCATCTGCCAGGACCCCTGCGTCCAAATTCCGAGACATGGCGACCA
ACGGCAGCAAGGTGGCCGACGGGCAGATCTCCACCGAGGTCAGCGAGGCCCCTGTGGC
CAATGACAAGCCCAAAACCTTGGTGGTCAAGGTGCAGAAGAAGGCGGCAGACCTCCCGA
CCGGGACACGTGGAAGGGCCGCTTCGACTTCCTCATGTCCTATGCCATCGGCCTGGGCAA
CCTGGGCAACGTCTGGAGGTTCCCCTATCTCTGCGGGAAAAATGGTGGGGGAGCCTTCCT
GATCCCCTATTTCCTGACACTCATCTTTGCGGGGGTCCCACTCTTCCTGCTGGAGTGCTCC
CTGGGCCAGTACACCTCCATCGGGGGGCTAGGGGTATGGAAGCTGGCTCCTATGTTCAAG
GGCGTGGGCCTTGCGGCTGCTGTGCTATCATTCTGGCTGAACATCTACTACATCGTCATCA
TCTCCTGGGCCATTTACTACCTGTACAACTCCTTCACCACGACACTGCCGTGGAAACAGTG
CGACAACCCCTGGAACACAGACCGCTGCTTCTCCAACTACAGCATGGTCAACACTACCAAC
ATGACCAGCGCTGTGGTGGAGTTCTGGGAGCGCAACATGCATCAGATGACGGACGGGCT
GGATAAGCCAGGTCAGATCCGCTGGCCACTGGCCATCACGCTGGCCATCGCCTGGATCCT
TGTGTATTTCTGTATCTGGAAGGGTGTTGGCTGGACTGGAAAGGTGGTCTACTTTTCAGCC
ACATACCCCTACATCATGCTGATCATCCTGTTCTTCCGTGGAGTGACGCTGCCCGGGGCC
AAGGAGGGCATCCTCTTCTACATCACACCCAACTTCCGCAAGCTGTCTGACTCCGAGGTGT
GGCTGGATGCGGCAACCCAGATCTTCTTCTCATACGGGCTGGGCCTGGGGTCCCTGATCG
CTCTCGGGAGCTACAACTCTTTCCACAACAATGTCTACAGGGACTCCATCATCGTCTGCTG
CATCAATTCGTGCACCAGCATGTTCGCAGGATTCGTCATCTTCTCCATCGTGGGCTTCATG
GCCCATGTCACCAAGAGGTCCATTGCTGATGTGGCGGCCTCAGGCCCCGGGCTGGCGTT
CCTGGCATACCCAGAGGCGGTGACCCAGCTGCCTATCTCCCCACTCTGGGCCATCCTCTT
CTTCTCCATGCTGTTGATGCTGGGCATTGACAGCCAGTTCTGCACTGTGGAGGGCTTCATC
ACAGCCCTGGTGGATGAGTACCCCAGGCTCCTCCGCAACCGCAGAGAGCTCTTCATTGCT
GCTGTCTGCATCATCTCCTACCTGATCGGTCTCTCTAACATCACTCAGGGGGGTATTTATG
TCTTCAAACTCTTTGACTACTACTCTGCCAGTGGCATGAGCCTGCTGTTCCTCGTGTTCTTT

【図１４－３３】

GAATGTGTCTCTATTTCCTGGTTTTACGGTGTCAACCGATTCTATGACAATATCCAAGAGAT
GGTTGGATCCAGGCCCTGCATCTGGTGGAAACTCTGCTGGTCTTTCTTCACAACAATCATT
GTGGCGGGCGTGTTCATTTTCAGTGCTGTGCAGATGACGCCACTCACCATGGGAAACTAT
GTTTTCCCCAAGTGGGGCCAGGGTGTGGGCTGGCTGATGGCTCTGTCTTCCATGGTCCTC
ATCCCCGGGTACATGGCCTACATGTTCCTCACCTTAAAGGGCTCCCTGAAGCAGCGCATC
CAAGTCATGGTCCAGCCCAGCGAAGACATCGTTCGCCCAGAGAATGGTCCTGAGCAGCCC
CAGGCGGGCAGCTCCACCAGCAAGGAGGCCTACATCTAGGGTGGGGGCCACTCACCGAC
CCGACACTCTCACCCCCCGACCTGGCTGAGTGCGACCACCACTTGATGTCTGAGGATACC
TTCCATCTCAACCTACCTCGAGTGGCGAGTCCAGACACCATCACCACGCAGAGAGGGGAG
GTGGGAGGACAGTTAGACCCCTGGGTGGGCCCTGCCGTGGGCAAGGATACCCGGTGGCT
TCTGGCACCTGGCGGGCTGGTGACCTTTTTAATCCAGGCCCCATCAGCATCCCACGATCG
GCCTTGGTAACCGCCGCGGTAGATCATTTTTATCCCGCCAGGGAGTGTGATGCAGGAAGA
CCACATGCGCTCCTGGCTTTTAAACCTGTTCCTGACTGTTCTCTTACTGCCGAAACCCTTGA
CTGTTATCTCGGACTTTGCAGGAGTTCCTTTCCCTCCGAACGCTGCTCCATGCACAGGAAA
AGGGCATTTTGTACAATGGGGACTTCCCGGGAACGCTTGCTCTTAAGTACCAGAAGCCGG
CGGAGCTCTGGCTTTCGTGTTTTTGGTTTTCTCCTTCCCAAGGCAGCTGGATTGAAAAAAC
AAAACAAAACAAAAAAACCCAGGGGCGTCAGTCGATATTCCCAGGGCCGCTTCTCCTGCA
GTCTGTGGAGCGTCCTTGTCCCCGCCGCCGGAATGAATGAGCATTCTGCAGCCCGATGTC
CCTGTCCCCTCCTCGCCGGGCCATTCTGATTGGACCTGGCCCAGTGCAATCTGTCCAGAC
AAGCCCTGCTTGCTGGAAAACTGCCACAAGCACAATTGATCTCTTTTTATCGCCATTCCAG
GGGCCTCAGGTCCTACTGGGGAAACTTCCTATACCGGAGCTCCAGTTTCTCTTAAGCTGCC
CAATTTCACAGAGTACAAAATAGTTGTAGGGGAAATCAAGGTGAAGGATCTGTCCGACAGT
CAAGACGGATCCACAGTAATCTTTCGGTCTCCTTAAACTACCACCCTCGCTGCCACCCACC
CCAAGCTGCTGCCGCCTCACCTTCCTTGAAATTTCTCAGCGGGAGTCCTCACTGCCACT
AAAATCCACCCAGCCCACTAACTGAGGAGCTAGTGTTAATCCAGAGAACCCCCCGCAATGT
GCTTCCGAGATTCAGACTGCTTCATTGGGAAGTATGATTTGTTCCTTTCTGGAATTGGGCTC
CGTGGTGGCGGCGGCACTTCAAGCAAAGACAGTTTCTTGCAAGCTCCAGTAGCTCCGCGT
GTCTCATTTGCCAGGAAGATGGGTTCCCACGTAGCAAATCGTACATTGTGCCCTGTAGCTC
CTTAGCTAGTTAGCTCACAAGCCGTGTTTTATGACTAATCCTTAATAACTATGGTAAATAACT
GTGACTGTGGGGTTTTTAATCTCTTGTCATTCTCATCCAAAAGTGACCAGCATACCAGTTCT
TGCAATAAGATATTACCCTCAGAATATTAAGCACATTATTGTAGAGAAAAAAAAATATGTGTA
CACATATGAACGCACAACATGCACATTCATCCTCACATGTGGCACGTAAGGTCTCATTTGAT
ATTGTGTAGGAAATCTGAAGCCTTTTCCTGAGGTCATCTGTAAAATAGTCTCATTGCCAAGG
CATCCCCAGTGCCAGCTGGTGAATCCATGATCAAAATGCATACGTATTGTTAAATGATAAG
GTTTAGAATGACAGGAACCCATCACTGTGTCTCATGGTCCCACTTCCCCATCTGTGTGTGA
ATTCCTTTAGACTAAGGGCAGGAAGACTTCCAGCTTTCTCTTTGTTCTTCAATGTGAAACTG
AGACCAAGTCTCTCTAAGACAAATGCAGTGTATTTAATGTTTGTAAGCAATTCTAAGTGAGA
TGTTTGGCAAGAAATCCCCTAACTGATTTCCATCCAAACCTACCTTATAGAGCACAATATTA
AGTGTTGTACAATTACTGTGAGAACTGTGAATATGTGTAACTTTTTTTTAGTATTTGCCCGG
GGGGAAAAAGATATTGTATTATCATATATGCTTTTTTGCAATAAGGATTTATTCTCAGAACAC
CAAGTAAATCTATCTCTATATAAAAAATATATGTAATATATACATATTCAAAGTATATACAGAG
CCTGTTTTAAAAAATACAGTATTATTTAGTAAAATTATCTGTTCTATGGACCAAATGTAAAATA
TTTATAAATGAAGATGCATTTTAAATGTCTATAAATGGTGTCATAACTAGAGCACGGGCGTT
ATGTAAGTTTCTAAGAATTTAGAGGATAAATAATAAAGGTTCTATGA（配列番号４５）

【図１４－３４】

ナトリウム－及び塩化物－依存性ＧＡＢＡ輸送体１アイソフォームａ［ヒト］
(NP_003033.3)
MATNGSKVADGQISTEVSEAPVANDKPKTLVVKVQKKAADLPDRDTWKGRFDFLMSCVGYAI
GLGNVWRFPYLCGKNGGGAFLIPYFLTLIFAGVPLFLLECSLGQYTSIGGLGVWKLAPMFKGVG
LAAAVLSFWLNIYYIVIISWAIYYLYNSFTTTLPWKQCDNPWNTDRCFSNYSMVNTTNMTSAVVE
FWERNMHQMTDGLDKPGQIRWPLAITLAIAWILVYFCIWKGVGWTGKVVYFSATYPYIMLIILFF
RGVTLPGAKEGILFYITPNFRKLSDSEVWLDAATQIFFSYGLGLGSLIALGSYNSFHNNVYRDSII
VCCINSCTSMFAGFVIFSIVGFMAHVTKRSIADVAASGPGLAFLAYPEAVTQLPISPLWAILFFSM
LLMLGIDSQFCTVEGFITALVDEYPRLLRNRRELFIAAVCIISYLIGLSNITQGGIYVFKLFDYYSAS
GMSLLFLVFFECVSISWFYGVNRFYDNIQEMVGSRPCIWWKLCWSFFTPIIVAGVFIFSAVQMT
PLTMGNYVFPKWGQGVGWLMALSSMVLIPGYMAYMFLTLKGSLKQRIQVMVQPSEDIVRPEN
GPEQPQAGSSTSKEAYI（配列番号４６）

Myc-DDKタグ
EQKLISEEDLAANDILDYKDDDDK（配列番号４７）

SYFP2:
ATGGTGAGCAAGGGCGAGGAGCTGTTCACCGGGGTGGTGCCCATCCTGGTCGAGCTGGA
CGGCGACGTAAACGGCCACAAGTTCAGCGTGTCCGGCGAGGGCGAGGGCGATGCCACCT
ACGGCAAGCTGACCCTGAAGCTGATCTGCACCACCGGCAAGCTGCCCGTGCCCTGGCCC
ACCCTCGTGACCACCCTGGGCTACGGCGTGCAGTGCTTCGCCCGCTACCCCGACCACAT
GAAGCAGCACGACTTCTTCAAGTCCGCCATGCCCGAAGGCTACGTCCAGGAGCGCACCAT
CTTCTTCAAGGACGACGGCAACTACAAGACCCGCGCCGAGGTGAAGTTCGAGGGCGACA
CCCTGGTGAACCGCATCGAGCTGAAGGGCATCGACTTCAAGGAGGACGGCAACATCCTG
GGGCACAAGCTGGAGTACAACTACAACAGCCACAACGTCTATATCACCGCCGACAAGCAG
AAGAACGGCATCAAGGCCAACTTCAAGATCCGCCACAACATCGAGGACGGCGGCGTGCA
GCTCGCCGACCACTACCAGCAGAACACCCCCATCGGCGACGGCCCCGTGCTGCTGCCCG
ACAACCACTACCTGAGCTACCAGTCCAAGCTGAGCAAAGACCCCAACGAGAAGCGCGATC
ACATGGTCCTGCTGGAGTTCGTGACCGCCGCCGGGATCACTCTCGGCATGGACGAGCTGT
ACAAGTAA（配列番号４８）

EGFP:
ATGGTGAGCAAGGGCGAGGAGCTGTTCACCGGGGTGGTGCCCATCCTGGTCGAGCTGGA
CGGCGACGTAAACGGCCACAAGTTCAGCGTGTCCGGCGAGGGCGAGGGCGATGCCACCT
ACGGCAAGCTGACCCTGAAGTTCATCTGCACCACCGGCAAGCTGCCCGTGCCCTGGCCCA
CCCTCGTGACCACCCTGACCTACGGCGTGCAGTGCTTCAGCCGCTACCCCGACCACATGA
AGCAGCACGACTTCTTCAAGTCCGCCATGCCCGAAGGCTACGTCCAGGAGCGCACCATCT
TCTTCAAGGACGACGGCAACTACAAGACCCGCGCCGAGGTGAAGTTCGAGGGCGACACC
CTGGTGAACCGCATCGAGCTGAAGGGCATCGACTTCAAGGAGGACGGCAACATCCTGGG
GCACAAGCTGGAGTACAACTACAACAGCCACAACGTCTATATCATGGCCGACAAGCAGAA
GAACGGCATCAAGGTGAACTTCAAGATCCGCCACAACATCGAGGACGGCAGCGTGCAGCT
CGCCGACCACTACCAGCAGAACACCCCCATCGGCGACGGCCCCGTGCTGCTGCCCGACA
ACCACTACCTGAGCACCCAGTCCGCCCTGAGCAAAGACCCCAACGAGAAGCGCGATCACA
TGGTCCTGCTGGAGTTCGTGACCGCCGCCGGGATCACTCTCGGCATGGACGAGCTGTACA
AGTAA（配列番号４９）

【図１４－３５】

最適化したＦｌｐリコンビナーゼ（ＦｌｐＯ）：
ATGGCTCCTAAGAAGAAGAGGAAGGTGATGAGCCAGTTCGACATCCTGTGCAAGACCCCC
CCCAAGGTGCTGGTGCGGCAGTTCGTGGAGAGATTCGAGAGGCCCAGCGGCGAGAAGAT
CGCCAGCTGTGCCGCCGAGCTGACCTACCTGTGCTGGATGATCACCCACAACGGCACCG
CCATCAAGAGGGCCACCTTCATGAGCTACAACACCATCATCAGCAACAGCCTGAGCTTCGA
CATCGTGAACAAGAGCCTGCAGTTCAAGTACAAGACCCAGAAGGCCACCATCCTGGAGGC
CAGCCTGAAGAAGCTGATCCCCGCCTGGGAGTTCACCATCATCCCTTACAACGGCCAGAA
GCACCAGAGCGACATCACCGACATCGTGTCCAGCCTGCAGCTGCAGTTCGAGAGCAGCG
AGGAGGCCGACAAGGGCAACAGCCACAGCAAGAAGATGCTGAAGGCCCTGCTGTCCGAG
GGCGAGAGCATCTGGGAGATCACCGAGAAGATCCTGAACAGCTTCGAGTACACCAGCAGG
TTCACCAAGACCAAGACCCTGTACCAGTTCCTGTTCCTGGCCACATTCATCAACTGCGGCA
GGTTCAGCGACATCAAGAACGTGGACCCCAAGAGCTTCAAGCTGGTGCAGAACAAGTACC
TGGGCGTGATCATTCAGTGCCTGGTGACCGAGACCAAGACAAGCGTGTCCAGGCACATCT
ACTTTTTCAGCGCCAGAGGCAGGATCGACCCCCTGGTGTACCTGGACGAGTTCCTGAGGA
ACAGCGAGCCCGTGCTGAAGAGAGTGAACAGGACCGGCAACAGCAGCAGCAACAAGCAG
GAGTACCAGCTGCTGAAGGACAACCTGGTGCGCAGCTACAACAAGGCCCTGAAGAAGAAC
GCCCCCTACCCCATCTTCGCTATCAAGAACGGCCCTAAGAGCCACATCGGCAGGCACCTG
ATGACCAGCTTTCTGAGCATGAAGGGCCTGACCGAGCTGACAAACGTGGTGGGCAACTGG
AGCGACAAGAGGGCCTCCGCCGTGGCCAGGACCACCTACACCCACCAGATCACCGCCAT
CCCCGACCACTACTTCGCCCTGGTGTCCAGGTACTACGCCTACGACCCCATCAGCAAGGA
GATGATCGCCCTGAAGGACGAGACCAACCCCATCGAGGAGTGGCAGCACATCGAGCAGC
TGAAGGGCAGCGCCGAGGGCAGCATCAGATACCCCGCCTGGAACGGCATCATCAGCCAG
GAGGTGCTGGACTACCTGAGCAGCTACATCAACAGGCGGATCTGA（配列番号５０）

改善したＣｒｅリコンビナーゼ（ｉＣｒｅ）：
ATGGTGCCCAAGAAGAAGAGGAAAGTCTCCAACCTGCTGACTGTGCACCAAAACCTGCCT
GCCCTCCCTGTGGATGCCACCTCTGATGAAGTCAGGAAGAACCTGATGGACATGTTCAGG
GACAGGCAGGCCTTCTCTGAACACACCTGGAAGATGCTCCTGTCTGTGTGCAGATCCTGG
GCTGCCTGGTGCAAGCTGAACAACAGGAAATGGTTCCCTGCTGAACCTGAGGATGTGAGG
GACTACCTCCTGTACCTGCAAGCCAGAGGCCTGGCTGTGAAGACCATCCAACAGCACCTG
GGCCAGCTCAACATGCTGCACAGGAGATCTGGCCTGCCTCGCCCTTCTGACTCCAATGCT
GTGTCCCTGGTGATGAGGAGAATCAGAAGGAGAATGTGGATGCTGGGGAGAGAGCCAA
GCAGGCCCTGGCCTTTGAACGCACTGACTTTGACCAAGTCAGATCCCTGATGGAGAACTC
TGACAGATGCCAGGACATCAGGAACCTGGCCTTCCTGGGCATTGCCTACAACACCCTGCT
GCGCATTGCCGAAATTGCCAGAATCAGAGTGAAGGACATCTCCCGCACCGATGGTGGGAG
AATGCTGATCCACATTGGCAGGACCAAGACCCTGGTGTCCACAGCTGGTGTGGAGAAGGC
CCTGTCCCTGGGGGTTACCAAGCTGGTGGAGAGATGGATCTCTGTGTCTGGTGTGGCTGA
TGACCCCAACAACTACCTGTTCTGCCGGGTCAGAAAGAATGGTGTGGCTGCCCCTTCTGC
CACCTCCCAACTGTCCACCCGGGCCCTGGAAGGGATCTTTGAGGCCACCCACCGCCTGAT
CTATGGTGCCAAGGATGACTCTGGGCAGAGATACCTGGCCTGGTCTGGCCACTCTGCCAG
AGTGGGTGCTGCCAGGGACATGGCCAGGGCTGGTGTGTCCATCCCTGAAATCATGCAGG
CTGGTGGCTGGACCAATGTGAACATTGTGATGAACTACATCAGAAACCTGGACTCTGAGAC
TGGGGCCATGGTGAGGCTGCTCGAGGATGGGGACTAA（配列番号５１）

【図１４－３６】

ｔｅｔ－転写活性化バージョン２（ｔＴＡ２）：
ATGTCTAGACTGGACAAGAGCAAAGTCATAAACTCTGCTCTGGAATTACTCAATGAAGTCG
GTATCGAAGGCCTGACGACAAGGAAACTCGCTCAAAAGCTGGGAGTTGAGCAGCCTACCC
TGTACTGGCACGTGAAGAACAAGCGGGCCCTGCTCGATGCCCTGGCAATCGAGATGCTGG
ACAGGCATCATACCCACTTCTGCCCCCTGGAAGGCGAGTCATGGCAAGACTTTCTGCGGA
ACAACGCCAAGTCATTCCGCTGTGCTCTCCTCTCACATCGCGACGGGGCTAAAGTCATCT
CGGCACCCGCCCAACAGAGAAACAGTACGAAACCCTGGAAAATCAGCTCGCGTTCCTGTG
TCAGCAAGGCTTCTCCCTGGAGAACGCACTGTACGCTCTGTCCGCCGTGGGCCACTTTAC
ACTGGGCTGCGTATTGGAGGATCAGGAGCATCAAGTAGCAAAAGAGGAAAGAGAGACACC
TACCACCGATTCTATGCCCCCACTTCTGAGACAAGCAATTGAGCTGTTCGACCATCAGGGA
GCCGAACCTGCCTTCCTTTTCGGCCTGGAACTAATCATATGTGGCCTGGAGAAACAGCTAA
AGTGCGAAAGCGGCGGGCCGGCCGACGCCCTTGACGATTTTGACTTAGACATGCTCCCAG
CCGATGCCCTTGACGACTTTGACCTTGATATGCTGCCTGCTGACGCTCTTGACGATTTTGA
CCTTGACATGCTCCCCGGGTAA（配列番号５２）

GCaMP6m:
ATGGGTTCTCATCATCATCATCATGGTATGGCTAGCATGACTGGTGGACAGCAAATGG
GTCGGGATCTGTACGACGATGACGATAAGGATCTCGCCACCATGGTCGACTCATCACGTC
GTAAGTGGAATAAGACAGGTCACGCAGTCAGAGCTATAGGTCGGCTGAGCTCACTCGAGA
ACGTCTATATCAAGGCCGACAAGCAGAAGAACGGCATCAAGGCGAACTTCAAGATCCGCC
ACAACATCGAGGACGGCGGCGTGCAGCTCGCCTACCACTACCAGCAGAACACCCCCATC
GGCGACGGCCCCGTGCTGCTGCCCGACAACCACTACCTGAGCGTGCAGTCCAAACTTTCG
AAAGACCCCAACGAGAAGCGCGATCACATGGTCCTGCTGGAGTTCGTGACCGCCGCCGG
GATCACTCTCGGCATGGACGAGCTGTACAAGGGCGGTACCGGAGGGAGCATGGTGAGCA
AGGGCGAGGAGCTGTTCACCGGGGTGGTGCCCATCCTGGTCGAGCTGGACGGCGACGTA
AACGGCCACAAGTTCAGCGTGTCCGGCGAGGGTGAGGGCGATGCCACCTACGGCAAGCT
GACCCTGAAGTTCATCTGCACCACCGGCAAGCTGCCCGTGCCCTGGCCCACCCTCGTGAC
CACCCTGACCTACGGCGTGCAGTGCTTCAGCCGCTACCCCGACCACATGAAGCAGCACGA
CTTCTTCAAGTCCGCCATGCCCGAAGGCTACATCCAGGAGCGCACCATCTTCTTCAAGGAC
GACGGCAACTACAAGACCCGCGCCGAGGTGAAGTTCGAGGGCGACACCCTGGTGAACCG
CATCGAGCTGAAGGGCATCGACTTCAAGGAGGACGGCAACATCCTGGGGCACAAGCTGG
AGTACAACCTGCCGGACCAACTGACTGAAGAGCAGATCGCAGAATTTAAAGAGGCTTTCTC
CCTATTTGACAAGGACGGGGATGGGACAATAACAACCAAGGAGCTGGGGACGGTGATGC
GGTCTCTGGGGCAGAACCCCACAGAAGCAGAGCTGCAGGACATGATCAATGAAGTAGATG
CCGACGGTGACGGCACAATCGACTTCCCTGAGTTCCTGACAATGATGGCAAGAAAGGGA
GCTACAGGGACACGGAAGAAGAAATTAGAGAAGCGTTCGGTGTGTTTGATAAGGATGGCA
ATGGCTACATCAGTGCAGCAGAGCTTCGCCACGTGATGACAAACCTTGGAGAGAAGTTAA
CAGATGAAGAGGTTGATGAAATGATCAGGGAAGCAGACATCGATGGGGATGGTCAGGTAA
ACTACGAAGAGTTTGTACAAATGATGACAGCGAAGTGA（配列番号５３）

GCaMP6s:
ATGGGTTCTCATCATCATCATCATCATGGTATGGCTAGCATGACTGGTGGACAGCAAATGG
GTCGGGATCTGTACGACGATGACGATAAGGATCTCGCCACCATGGTCGACTCATCACGTC
GTAAGTGGAATAAGACAGGTCACGCAGTCAGAGCTATAGGTCGGCTGAGCTCACTCGAGA
ACGTCTATATCAAGGCCGACAAGCAGAAGAACGGCATCAAGGCGAACTTCCACATCCGCC

【図１４－３７】

ACAACATCGAGGACGGCGGCGTGCAGCTCGCCTACCACTACCAGCAGAACACCCCCATC
GGCGACGGCCCCGTGCTGCTGCCCGACAACCACTACCTGAGCGTGCAGTCCAAACTTTCG
AAAGACCCCAACGAGAAGCGCGATCACATGGTCCTGCTGGAGTTCGTGACCGCCGCCGG
GATCACTCTCGGCATGGACGAGCTGTACAAGGGCGGTACCGGAGGGAGCATGGTGAGCA
AGGGCGAGGAGCTGTTCACCGGGGTGGTGCCCATCCTGGTCGAGCTGGACGGCGACGTA
AACGGCCACAAGTTCAGCGTGTCCGGCGAGGGTGAGGGCGATGCCACCTACGGCAAGCT
GACCCTGAAGTTCATCTGCACCACCGGCAAGCTGCCCGTGCCCTGGCCCACCCTCGTGAC
CACCCTGACCTACGGCGTGCAGTGCTTCAGCCGCTACCCCGACCACATGAAGCAGCACGA
CTTCTTCAAGTCCGCCATGCCCGAAGGCTACATCCAGGAGCGCACCATCTTCTTCAAGGAC
GACGGCAACTACAAGACCCGCGCCGAGGTGAAGTTCGAGGGCGACACCCTGGTGAACCG
CATCGAGCTGAAGGGCATCGACTTCAAGGAGGACGGCAACATCCTGGGGCACAAGCTGG
AGTACAACCTGCCGGACCAACTGACTGAAGAGCAGATCGCAGAATTTAAAGAGGCTTTCTC
CCTATTTGACAAGGACGGGGATGGGACAATAACAACCAAGGAGCTGGGGACGGTGATGC
GGTCTCTGGGGCAGAACCCCACAGAAGCAGAGCTGCAGGACATGATCAATGAAGTAGATG
CCGACGGTGACGGCACAATCGACTTCCCTGAGTTCCTGACAATGATGGCAAGAAAAATGA
AATACAGGGACACGGAAGAAGAAATTAGAGAAGCGTTCGGTGTGTTTGATAAGGATGGCA
ATGGCTACATCAGTGCAGCAGAGCTTCGCCACGTGATGACAAACCTTGGAGAGAAGTTAA
CAGATGAAGAGGTTGATGAAATGATCAGGGAAGCAGACATCGATGGGGATGGTCAGGTAA
ACTACGAAGAGTTTGTACAAATGATGACAGCGAAGTGA（配列番号５４）

GCaMP6f:
ATGGGTTCTCATCATCATCATCATCATGGTATGGCTAGCATGACTGGTGGACAGCAAATGG
GTCGGGATCTGTACGACGATGACGATAAGGATCTCGCCACCATGGTCGACTCATCACGTC
GTAAGTGGAATAAGACAGGTCACGCAGTCAGAGCTATAGGTCGGCTGAGCTCACTCGAGA
ACGTCTATATCAAGGCCGACAAGCAGAAGAACGGCATCAAGGCGAACTTCAAGATCCGCC
ACAACATCGAGGACGGCGGCGTGCAGCTCGCCTACCACTACCAGCAGAACACCCCCATC
GGCGACGGCCCCGTGCTGCTGCCCGACAACCACTACCTGAGCGTGCAGTCCAAACTTTCG
AAAGACCCCAACGAGAAGCGCGATCACATGGTCCTGCTGGAGTTCGTGACCGCCGCCGG
GATCACTCTCGGCATGGACGAGCTGTACAAGGGCGGTACCGGAGGGAGCATGGTGAGCA
AGGGCGAGGAGCTGTTCACCGGGGTGGTGCCCATCCTGGTCGAGCTGGACGGCGACGTA
AACGGCCACAAGTTCAGCGTGTCCGGCGAGGGTGAGGGCGATGCCACCTACGGCAAGCT
GACCCTGAAGTTCATCTGCACCACCGGCAAGCTGCCCGTGCCCTGGCCCACCCTCGTGAC
CACCCTGACCTACGGCGTGCAGTGCTTCAGCCGCTACCCCGACCACATGAAGCAGCACGA
CTTCTTCAAGTCCGCCATGCCCGAAGGCTACATCCAGGAGCGCACCATCTTCTTCAAGGAC
GACGGCAACTACAAGACCCGCGCCGAGGTGAAGTTCGAGGGCGACACCCTGGTGAACCG
CATCGAGCTGAAGGGCATCGACTTCAAGGAGGACGGCAACATCCTGGGGCACAAGCTGG
AGTACAACCTGCCGGACCAACTGACTGAAGAGCAGATCGCAGAATTTAAAGAGGAATTCTC
CCTATTTGACAAGGACGGGGATGGGACAATAACAACCAAGGAGCTGGGGACGGTGATGC
GGTCTCTGGGGCAGAACCCCACAGAAGCAGAGCTGCAGGACATGATCAATGAAGTAGATG
CCGACGGTGACGGCACAATCGACTTCCCTGAGTTCCTGACAATGATGGCAAGAAAAATGA
AATACAGGGACACGGAAGAAGAAATTAGAGAAGCGTTCGGTGTGTTTGATAAGGATGGCA
ATGGCTACATCAGTGCAGCAGAGCTTCGCCACGTGATGACAAACCTTGGAGAGAAGTTAA
CAGATGAAGAGGTTGATGAAATGATCAGGGAAGCAGACATCGATGGGGATGGTCAGGTAA
ACTACGAAGAGTTTGTACAAATGATGACAGCGAAGTGA（配列番号５５）

【図１４－３８】

ＳＰ１０インシュレーター（ＳＰ１０ｉｎｓ）：
GAAGCTACCCCTAACACACTATTCTACACACAGAAAATGCTCTTCACTAG（配列番号５６）

3xSP10ins:
GAAGCTACCCCTAACACACTATTCTACACACAGAAAATGCTCTTCACTAGGAAGCTACCCC
TAACACACTATTCTACACACAGAAAATGCTCTTCACTAGGAAGCTACCCCTAACACACTATT
CTACACACAGAAAATGCTCTTCACTAG（配列番号５７）

WPRE3:
ATAATCAACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAACTATGTTGCTC
CTTTTACGCTATGTGGATACGCTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTATG
GCTTTCATTTTCTCCTCCTTGTATAAATCCTGGTTAGTTCTTGCCACGGCGGAACTCATCGC
CGCCTGCCTTGCCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACTGACAATTCCGTGG
（配列番号５８）

WPRE:
GCTTATCGATAATCAACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAACTA
TGTTGCTCCTTTTACGCTATGTGGATACGCTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTT
CCCGTATGGCTTTCATTTTCTCCTCCTTGTATAAATCCTGGTTGCTGTCTCTTTATGAGGAG
TTGTGGCCCGTTGTCAGGCAACGTGGCGTGGTGTGCACTGTGTTTGCTGACGCAACCCCC
ACTGGTTGGGGCATTGCCACCACCTGTCAGCTCCTTTCCGGGACTTTCGCTTTCCCCCTCC
CTATTGCCACGGCGGAACTCATCGCCGCCTGCCTTGCCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGG
CTGTTGGGCACTGACAATTCCGTGGTGTTGTCGGGGAAATCATCGTCCTTTCCTTGGCTGC
TCGCCTATGTTGCCACCTGGATTCTGCGCGGGACGTCCTTCTGCTACGTCCCTTCGGCCC
TCAATCCAGCGGACCTTCCTTCCCGCGGCCTGCTGCCGGCTCTGCGGCCTCTTCCGCGTC
TTCGCCTTCGCCCTCAGACGAGTCGGATCTCCCTTTGGGCCGCCTCCCCGCATCGATACC
G（配列番号５９）

BGHpA:
CGACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGCCCCTCCCCCGTGCCTTCCTTGAC
CCTGGAAGGTGCCACTCCCACTGTCCTTTCCTAATAAAATGAGGAAATTGCATCGCATTGT
CTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGA
TTGGGAAGACAATAGCAGGCATG（配列番号６０）

HGHpA:
ACGGGTGGCATCCCTGTGACCCCTCCCCAGTGCCTCTCCTGGCCCTGGAAGTTGCCACTC
CAGTGCCCACCAGCCTTGTCCTAATAAAATTAAGTTGCATCATTTTGTCTGACTAGGTGTCC
TTCTATAATATTATGGGGTGGAGGGGGGTGGTATGGAGCAAGGGGCAAGTTGGGAAGACA
ACCTGTAGGGCCTGCGGGGTCTATTGGGAACCAAGCTGGAGTGCAGTGGCACAATCTTGG
CTCACTGCAATCTCCGCCTCCTGGGTTCAAGCGATTCTCCTGCCTCAGCCTCCCGAGTTGT
TGGGATTCCAGGCATGCATGACCAGGCTCAGCTAATTTTTGTTTTTTTGGTAGAGACGGGG
TTTCACCATATTGGCCAGGCTGGTCTCCAACTCCTAATCTCAGGTGATCTACCCACCTTGG
CCTCCCAAATTGCTGGGATTACAGGCGTGAACCACTGCTCCCTTCCCTGTCCTT
（配列番号６１）

【図１４－３９】

P2A:
GGCAGCGGCGCCACCAACTTCAGCCTGCTGAAGCAGGCCGGCGACGTGGAGGAGAACCC
CGGCCCCGGAGCTAGCGGA（配列番号６２）

T2A:
(GSG)EGRGSLLTCGDVEENPGPP（配列番号６３）

E2A:
(GSG)QCTNYALLKLAGDVESNPGPP（配列番号６４）

F2A:
(GSG)VKQTLNFDLLKLAGDVESNPGP（配列番号６５）

例示プラスミド主鎖１－左側ＩＴＲ
CCTGCAGGCAGCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCGTCGGGCGACCTT
TGGTCGCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATCA
CTAGGGGTTCCT（配列番号６６）

例示プラスミド主鎖１－右側ＩＴＲ
CCTGCAGGCAGCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAGCCCGGGCG
TCGGGCGACCTTTGGTCGCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTG
GCCAACTCCATCACTAGGGGTTCCT（配列番号６７）

例示プラスミド主鎖２－左側ＩＴＲ
CATGTCCTGCAGGCAGCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAGCCCG
GGCGTCGGGCGACCTTTGGTCGCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGG
AGTGGCCAACTCCATCACTAGGGGTTCCT（配列番号６８）

例示プラスミド主鎖２－右側ＩＴＲ
AGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGG
CCGGGCGACCAAAGGTCGCCCGACGCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGA
GCGAGCGCGCAGCTGCCTGCAGGGGCGCCTG（配列番号６９）

PHP.eBキャプシド：
MAADGYLPDWLEDNLSEGIREWWALKPGAPQPKANQQHQDNARGLVLPGYKYLGPGNGLDK
GEPVNAADAAALEHDKAYDQQLKAGDNPYLKYNHADAEFQERLKEDTSFGGNLGRAVFQAKK
RLLEPLGLVEEAAKTAPGKKRPVEQSPQEPDSSAGIGKSGAQPAKKRLNFGQTGDTESVPDP
QPIGEPPAAPSGVGSLTMASGGGAPVADNNEGADGVGSSSGNWHCDSQWLGDRVITTSTRT
WALPTYNNHLYKQISNSTSGGSSNDNAYFGYSTPWGYFDFNRFHCHFSPRDWQRLINNNWG
FRPKRLNFKLFNIQVKEVTDNNGVKTIANNLTSTVQVFTDSDYQLPYVLGSAHEGCLPPFPADV
FMIPQYGYLTLNDGSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTGNNFQFSYEFENVPFHSSYAHSQSLD
RLMNPLIDQYLYYLSKTINGSGQNQQTLKFSVAGPSNMAVQGRNYIPGPSYRQQRVSTTVTQN
NNSEFAWPGASSWALNGRNSLMNPGPAMASHKEGEDRFFPLSGSLIFGKQGTGRDNVDADK
VMITNEEEIKTTNPVATESYGQVATNHQSDGTLAVPFKAQAQTGWVQNQGILPGMVWQDRDV
YLQGPIWAKIPHTDGNFHPSPLMGGFGMKHPPPQILIKNTPVPADPPTAFNKDKLNSFITQYST

【図１４－４０】

GQVSVEIEWELQKENSKRWNPEIQYTSNYYKSNNVEFAVNTEGVYSEPRPIGTRYLTRNL
（配列番号７０）

AAV9 VP1キャプシドタンパク質
MAADGYLPDWLEDNLSEGIREWWALKPGAPQPKANQQHQDNARGLVLPGYKYLGPGNGLDK
GEPVNAADAAALEHDKAYDQQLKAGDNPYLKYNHADAEFQERLKEDTSFGGNLGRAVFQAKK
RLLEPLGLVEEAAKTAPGKKRPVEQSPQEPDSSAGIGKSGAQPAKKRLNFGQTGDTESVPDP
QPIGEPPAAPSGVGSLTMASGGGAPVADNNEGADGVGSSSGNWHCDSQWLGDRVITTSTRT
WALPTYNNHLYKQISNSTSGGSSNDNAYFGYSTPWGYFDFNRFHCHFSPRDWQRLINNNWG
FRPKRLNFKLFNIQVKEVTDNNGVKTIANNLTSTVQVFTDSDYQLPYVLGSAHEGCLPPFPADV
FMIPQYGYLTLNDGSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTGNNFQFSYEFENVPFHSSYAHSQSLD
RLMNPLIDQYLYYLSKTINGSGQNQQTLKFSVAGPSNMAVQGRNYIPGPSYRQQRVSTTVTQN
NNSEFAWPGASSWALNGRNSLMNPGPAMASHKEGEDRFFPLSGSLIFGKQGTGRDNVDADK
VMITNEEEIKTTNPVATESYGQVATNHQSAQAQAQTGWVQNQGILPGMVWQDRDVYLQGPIW
AKIPHTDGNFHPSPLMGGFGMKHPPPQILIKNTPVPADPPTAFNKDKLNSFITQYSTGQVSVEIE
WELQKENSKRWNPEIQYTSNYYKSNNVEFAVNTEGVYSEPRPIGTRYLTRNL（配列番号７１）

単一及び二重特異性ベクターに関するＬ－ＩＴＲからＲ－ＩＴＲ

CN1390
GCGGCCGCACGCGTGGTACCCTAAATAAAGATGGCTTTTTAGTATTAAAAGTGGAAGAAAA
TTACAGGTAATTATCTTTGACGGTAAAAACGCTGTAATCAGCGGGCTACATGAAAAATTACT
CTAATTATGGCTGCATTTAAGAGAATGGCTAAATAAAGATGGCTTTTTAGTATTAAAAGTGG
AAGAAAATTACAGGTAATTATCTTTGACGGTAAAAACGCTGTAATCAGCGGGCTACATGAAA
AATTACTCTAATTATGGCTGCATTTAAGAGAATGGCTAAATAAAGATGGCTTTTTAGTATTAA
AAGTGGAAGAAAATTACAGGTAATTATCTTTGACGGTAAAAACGCTGTAATCAGCGGGCTA
CATGAAAAATTACTCTAATTATGGCTGCATTTAAGAGAATGGAGCTCGGGCTGGGCATAAA
AGTCAGGGCAGAGCCATCTATTGCTTACATTTGCTTCTGGGATCCAGATCTTTCGAAGCTA
GCGCTACCGGTCGCCACCATGGTGAGCAAGGGCGAGGAGCTGTTCACCGGGGTGGTGCC
CATCCTGGTCGAGCTGGACGGCGACGTAAACGGCCACAAGTTCAGCGTGTCCGGCGAGG
GCGAGGGCGATGCCACCTACGGCAAGCTGACCCTGAAGCTGATCTGCACCACCGGCAAG
CTGCCCGTGCCCTGGCCCACCCTCGTGACCACCCTGGGCTACGGCGTGCAGTGCTTCGC
CCGCTACCCCGACCACATGAAGCAGCACGACTTCTTCAAGTCCGCCATGCCCGAAGGCTA
CGTCCAGGAGCGCACCATCTTCTTCAAGGACGACGGCAACTACAAGACCCGCGCCGAGGT
GAAGTTCGAGGGCGACACCCTGGTGAACCGCATCGAGCTGAAGGGCATCGACTTCAAGG
AGGACGGCAACATCCTGGGGCACAAGCTGGAGTACAACTACAACAGCCACAACGTCTATA
TCACCGCCGACAAGCAGAAGAACGGCATCAAGGCCAACTTCAAGATCCGCCACAACATCG
AGGACGGCGGCGTGCAGCTCGCCGACCACTACCAGCAGAACACCCCCATCGGCGACGGC
CCCGTGCTGCTGCCCGACAACCACTACCTGAGCTACCAGTCCAAGCTGAGCAAAGACCCC
AACGAGAAGCGCGATCACATGGTCCTGCTGGAGTTCGTGACCGCCGCCGGGATCACTCTC
GGCATGGACGAGCTGTACAAGTAAGTCGACGGCGCGCCGCGGCCGCGAATTCGATATCA
TAATCAACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAACTATGTTGCTCC
TTTTACGCTATGTGGATACGCTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTATGG
CTTTCATTTTCTCCTCCTTGTATAAATCCTGGTTAGTTCTTGCCACGGCGGAACTCATCGCC

【図１４－４１】

GCCTGCCTTGCCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACTGACAATTCCGTGGC
TCGAGAGATCTTCGACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGCCCCTCCCCCGT
GCCTTCCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCACTGTCCTTTCCTAATAAAATGAGGAAATT
GCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGC
AAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGAGATCTCACGTGCGGACCGAGCGGC
CGC（配列番号７２）

CN2102

GCGGCCGCACGCGTTGGCTCTGGCAAAGGATGGAGATTTTTTTTTTAACCTATTCTTTTGA
GAATAAGGAGGGTCTTTGTTTCTCTTCCCTGGGAACCGAGCAGCCCCTTTCTCTGAGGGTA
GAGTTGGGGCATGGCTCAGCAGAACGACAGTCATCCTGGCTAGTAAGACTCAGAGGCTGG
CCTTCAAAGGCTTGAGCTCCTGGGTGACTGAGCAGTGGAGAAACAGAATCCTGCCCTTGA
ATTGCTCCCCAGGCGGGCTTTATGCAGTCTGGGGAAGCAAGGGATGCCCTGTGATTCTTA
AAGAAACTGGTATAATTTTGCACTGCATAGCAGACTCCCAAGACACACAGCCTTTTCCAGG
AGGAGTTCCTTAGAGGGGAAGGGGATAGGTTGCAATGGTCTGCTTAGCCTCCCGAAGGCT
GCAGAAGCTGCTAAGACAGGGGTAACTGAAAGATAGACTCTGTGAGGTTGAACAGCAATC
TTTATGACCTGACCCCCTAGGCAGAGCTCGGGCTGGGCATAAAAGTCAGGGCAGAGCCAT
CTATTGCTTACATTTGCTTCTGGGATCCAGATCTTTCGAAGCTAGCGCTACCGGTCGCCAC
CATGGTGAGCAAGGGCGAGGAGCTGTTCACCGGGGTGGTGCCCATCCTGGTCGAGCTGG
ACGGCGACGTAAACGGCCACAAGTTCAGCGTGTCCGGCGAGGGCGAGGGCGATGCCACC
TACGGCAAGCTGACCCTGAAGCTGATCTGCACCACCGGCAAGCTGCCCGTGCCCTGGCC
CACCCTCGTGACCACCCTGGGCTACGGCGTGCAGTGCTTCGCCCGCTACCCCGACCACAT
GAAGCAGCACGACTTCTTCAAGTCCGCCATGCCCGAAGGCTACGTCCAGGAGCGCACCAT
CTTCTTCAAGGACGACGGCAACTACAAGACCCGCGCCGAGGTGAAGTTCGAGGGCGACA
CCCTGGTGAACCGCATCGAGCTGAAGGGCATCGACTTCAAGGAGGACGGCAACATCCTG
GGGCACAAGCTGGAGTACAACTACAACAGCCACAACGTCTATATCACCGCCGACAAGCAG
AAGAACGGCATCAAGGCCAACTTCAAGATCCGCCACAACATCGAGGACGGCGGCGTGCA
GCTCGCCGACCACTACCAGCAGAACACCCCCATCGGCGACGGCCCCGTGCTGCTGCCCG
ACAACCACTACCTGAGCTACCAGTCCAAGCTGAGCAAAGACCCCAACGAGAAGCGCGATC
ACATGGTCCTGCTGGAGTTCGTGACCGCCGCCGGGATCACTCTCGGCATGGACGAGCTGT
ACAAGTAAGTCGACGGCGGCCGCGGCCGCGAATTCGATATCATAATCAACCTCTGGATT
ACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAACTATGTTGCTCCTTTTACGCTATGTGGAT
ACGCTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTATGGCTTTCATTTTCTCCTCCT
TGTATAAATCCTGGTTAGTTCTTGCCACGGCGGAACTCATCGCCGCCTGCCTTGCCCGCTG
CTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACTGACAATTCCGTGGCTCGAGAGATCTTCGACTG
TGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGCCCCTCCCCCGTGCCTTCCTTGACCCTGGA
AGGTGCCACTCCCACTGTCCTTTCCTAATAAAATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTA
GGTGTCATTCTATTCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAA
GACAATAGCAGGCATGAGATCTCACGTGCGGACCGAGCGGCCGC（配列番号７３）

CN2720

GCGGCCGCACGCGTTGGCTCTGGCAAAGGATGGAGATTTTTTTTTTAACCTATTCTTTTGA
GAATAAGGAGGGTCTTTGTTTCTCTTCCCTGGGAACCGAGCAGCCCCTTTCTCTGAGGGTA
GAGTTGGGGCATGGCTCAGCAGAACGACAGTCATCCTGGCTAGTAAGACTCAGAGGCTGG
CCTTCAAAGGCTTGAGCTCCTGGGTGACTGAGCAGTGGAGAAACAGAATCCTGCCCTTGA
ATTGCTCCCCAGGCGGGCTTTATGCAGTCTGGGGAAGCAAGGGATGCCCTGTGATTCTTA
AAGAAACTGGTATAATTTTGCACTGCATAGCAGACTCCCAAGACACACAGCCTTTTCCAGG
AGGAGTTCCTTAGAGGGGAAGGGGATAGGTTGCAATGGTCTGCTTAGCCTCCCGAAGGCT
GCAGAAGCTGCTAAGACAGGGGTAACTGAAAGATAGACTCTGTGAGGTTGAACAGCAATC
TTTATGACCTGACCCCCTAGGCAGAGCTCGGGCTGGGCATAAAAGTCAGGGCAGAGCCAT
CTATTGCTTACATTTGCTTCTGGGATCCAGATCTTTCGAAGCTAGCGCTACCGGTCGCCAC
CATGGTGAGCAAGGGCGAGGAGCTGTTCACCGGGGTGGTGCCCATCCTGGTCGAGCTGG
ACGGCGACGTAAACGGCCACAAGTTCAGCGTGTCCGGCGAGGGCGAGGGCGATGCCACC
TACGGCAAGCTGACCCTGAAGCTGATCTGCACCACCGGCAAGCTGCCCGTGCCCTGGCC
CACCCTCGTGACCACCCTGGGCTACGGCGTGCAGTGCTTCGCCCGCTACCCCGACCACAT
GAAGCAGCACGACTTCTTCAAGTCCGCCATGCCCGAAGGCTACGTCCAGGAGCGCACCAT
CTTCTTCAAGGACGACGGCAACTACAAGACCCGCGCCGAGGTGAAGTTCGAGGGCGACA
CCCTGGTGAACCGCATCGAGCTGAAGGGCATCGACTTCAAGGAGGACGGCAACATCCTG
GGGCACAAGCTGGAGTACAACTACAACAGCCACAACGTCTATATCACCGCCGACAAGCAG
AAGAACGGCATCAAGGCCAACTTCAAGATCCGCCACAACATCGAGGACGGCGGCGTGCA

【図１４－４２】

ATTGCTCCCCAGGCGGGCTTTATGCAGTCTGGGGAAGCAAGGGATGCCCTGTGATTCTTA
AAGAAACTGGTATAATTTTGCACTGCATAGCAGACTCCCAAGACACACAGCCTTTTCCAGG
AGGAGTTCCTTAGAGGGGAAGGGGATAGGTTGCAATGGTCTGCTTAGCCTCCCGAAGGCT
GCAGAAGCTGCTAAGACAGGGGTAACTGAAAGATAGACTCTGTGAGGTTGAACAGCAATC
TTTATGACCTGACCCCCTAGGCAGGTACCCTAAATAAAGATGGCTTTTTAGTATTAAAAGTG
GAAGAAAATTACAGGTAATTATCTTTGACGGTAAAAACGCTGTAATCAGCGGGCTACATGA
AAAATTACTCTAATTATGGCTGCATTTAAGAGAATGGCTAAATAAAGATGGCTTTTTAGTATT
AAAAGTGGAAGAAAATTACAGGTAATTATCTTTGACGGTAAAAACGCTGTAATCAGCGGGC
TACATGAAAAATTACTCTAATTATGGCTGCATTTAAGAGAATGGCTAAATAAAGATGGCTTTT
TAGTATTAAAAGTGGAAGAAAATTACAGGTAATTATCTTTGACGGTAAAAACGCTGTAATCA
GCGGGCTACATGAAAAATTACTCTAATTATGGCTGCATTTAAGAGAATGGAGCTCGGGCTG
GGCATAAAAGTCAGGGCAGAGCCATCTATTGCTTACATTTGCTTCTGGGATCCAGATCTTT
CGAAGCTAGCGCTACCGGTCGCCACCATGGTGAGCAAGGGCGAGGAGCTGTTCACCGGG
GTGGTGCCCATCCTGGTCGAGCTGGACGGCGACGTAAACGGCCACAAGTTCAGCGTGTC
CGGCGAGGGCGAGGGCGATGCCACCTACGGCAAGCTGACCCTGAAGCTGATCTGCACCA
CCGGCAAGCTGCCCGTGCCCTGGCCCACCCTCGTGACCACCCTGGGCTACGGCGTGCAG
TGCTTCGCCCGCTACCCCGACCACATGAAGCAGCACGACTTCTTCAAGTCCGCCATGCCC
GAAGGCTACGTCCAGGAGCGCACCATCTTCTTCAAGGACGACGGCAACTACAAGACCCGC
GCCGAGGTGAAGTTCGAGGGCGACACCCTGGTGAACCGCATCGAGCTGAAGGGCATCGA
CTTCAAGGAGGACGGCAACATCCTGGGGCACAAGCTGGAGTACAACTACAACAGCCACAA
CGTCTATATCACCGCCGACAAGCAGAAGAACGGCATCAAGGCCAACTTCAAGATCCGCCA
CAACATCGAGGACGGCGGCGTGCAGCTCGCCGACCACTACCAGCAGAACACCCCCATCG
GCGACGGCCCCGTGCTGCTGCCCGACAACCACTACCTGAGCTACCAGTCCAAGCTGAGC
AAAGACCCCAACGAGAAGCGCGATCACATGGTCCTGCTGGAGTTCGTGACCGCCGCCGGG
GATCACTCTCGGCATGGACGAGCTGTACAAGTAAGTCGACGGCGGCCGCGGCCGCGAA
TTCGATATCATAATCAACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAACT
ATGTTGCTCCTTTTACGCTATGTGGATACGCTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTT
CCCGTATGGCTTTCATTTTCTCCTCCTTGTATAAATCCTGGTTAGTTCTTGCCACGGCGGAA
CTCATCGCCGCCTGCCTTGCCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACTGACAA
TTCCGTGGCTCGAGAGATCTTCGACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGCCC
CTCCCCCGTGCCTTCCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCACTGTCCTTTCCTAATAAAAT
GAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGGTGGGGTGGGG
CAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGAGATCTCACGTGCGGA
CCGAGCGGCCGC（配列番号７４）

CN2721

GCGGCCGCACGCGTGGTACCCTAAATAAAGATGGCTTTTTAGTATTAAAAGTGGAAGAAAA
TTACAGGTAATTATCTTTGACGGTAAAAACGCTGTAATCAGCGGGCTACATGAAAAATTACT
CTAATTATGGCTGCATTTAAGAGAATGGCTAAATAAAGATGGCTTTTTAGTATTAAAAGTGG
AAGAAAATTACAGGTAATTATCTTTGACGGTAAAAACGCTGTAATCAGCGGGCTACATGAAA
AATTACTCTAATTATGGCTGCATTTAAGAGAATGGCTAAATAAAGATGGCTTTTTAGTATTAA
AAGTGGAAGAAAATTACAGGTAATTATCTTTGACGGTAAAAACGCTGTAATCAGCGGGCTA
CATGAAAAATTACTCTAATTATGGCTGCATTTAAGAGAATGGAGCTCTGGCTCTGGCAAAG
GATGGAGATTTTTTTTTTAACCTATTCTTTTGAGAATAAGGAGGGTCTTTGTTTCTCTTCCCT
GGGAACCGAGCAGCCCCTTTCTCTGAGGGTAGAGTTGGGGCATGGCTCAGCAGAACGAC

【図１４－４３】

AGTCATCCTGGCTAGTAAGACTCAGAGGCTGGCCTTCAAAGGCTTGAGCTCCTGGGTGAC
TGAGCAGTGGAGAAACAGAATCCTGCCCTTGAATTGCTCCCCAGGCGGGCTTTATGCAGT
CTGGGGAAGCAAGGGATGCCCTGTGATTCTTAAAGAAACTGGTATAATTTTGCACTGCATA
GCAGACTCCCAAGACACACAGCCTTTTCCAGGAGGAGTTCCTTAGAGGGGAAGGGGATAG
GTTGCAATGGTCTGCTTAGCCTCCCGAAGGCTGCAGAAGCTGCTAAGACAGGGGTAACTG
AAAGATAGACTCTGTGAGGTTGAACAGCAATCTTTATGACCTGACCCCCTAGGCATCTAGA
AGCTCGGGCTGGGCATAAAAGTCAGGGCAGAGCCATCTATTGCTTACATTTGCTTCTGGGA
TCCAGATCTTTCGAAGCTAGCGCTACCGGTCGCCACCATGGTGAGCAAGGGCGAGGAGCT
GTTCACCGGGGTGGTGCCCATCCTGGTCGAGCTGGACGGCGACGTAAACGGCCACAAGT
TCAGCGTGTCCGGCGAGGGCGAGGGCGATGCCACCTACGGCAAGCTGACCCTGAAGCTG
ATCTGCACCACCGGCAAGCTGCCCGTGCCCTGGCCCACCCTCGTGACCACCCTGGGCTA
CGGCGTGCAGTGCTTCGCCCGCTACCCCGACCACATGAAGCAGCACGACTTCTTCAAGTC
CGCCATGCCCGAAGGCTACGTCCAGGAGCGCACCATCTTCTTCAAGGACGACGGCAACTA
CAAGACCCGCGCCGAGGTGAAGTTCGAGGGCGACACCCTGGTGAACCGCATCGAGCTGA
AGGGCATCGACTTCAAGGAGGACGGCAACATCCTGGGGCACAAGCTGGAGTACAACTACA
ACAGCCACAACGTCTATATCACCGCCGACAAGCAGAAGAACGGCATCAAGGCCAACTTCA
AGATCCGCCACAACATCGAGGACGGCGGCGTGCAGCTCGCCGACCACTACCAGCAGAAC
ACCCCCATCGGCGACGGCCCCGTGCTGCTGCCCGACAACCACTACCTGAGCTACCAGTC
CAAGCTGAGCAAAGACCCCAACGAGAAGCGCGATCACATGGTCCTGCTGGAGTTCGTGAC
CGCCGCCGGGATCACTCTCGGCATGGACGAGCTGTACAAGTAAGTCGACGGCGCGCCGC
GGCCGCGAATTCGATATCATAATCAACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGT
ATTCTTAACTATGTTGCTCCTTTTACGCTATGTGGATACGCTGCTTTAATGCCTTTGTATCAT
GCTATTGCTTCCCGTATGGCTTTCATTTTCTCCTCCTTGTATAAATCCTGGTTAGTTCTTGCC
ACGGCGGAACTCATCGCCGCCTGCCTTGCCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGG
CACTGACAATTCCGTGGCTCGAGAGATCTTCGACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGT
TGTTTGCCCCTCCCCCGTGCCTTCCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCACTGTCCTTTCC
TAATAAAATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGGTG
GGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGAGATCTCA
CGTGCGGACCGAGCGGCCGC（配列番号７５）

CN2722

GCGGCCGCACGCGTGGTACCCTAAATAAAGATGGCTTTTTAGTATTAAAAGTGGAAGAAAA
TTACAGGTAATTATCTTTGACGGTAAAAACGCTGTAATCAGCGGGCTACATGAAAAATTACT
CTAATTATGGCTGCATTTAAGAGAATGGCTAAATAAAGATGGCTTTTTAGTATTAAAAGTGG
AAGAAAATTACAGGTAATTATCTTTGACGGTAAAAACGCTGTAATCAGCGGGCTACATGAAA
AATTACTCTAATTATGGCTGCATTTAAGAGAATGGCTAAATAAAGATGGCTTTTTAGTATTAA
AAGTGGAAGAAAATTACAGGTAATTATCTTTGACGGTAAAAACGCTGTAATCAGCGGGCTA
CATGAAAAATTACTCTAATTATGGCTGCATTTAAGAGAATGGAGCTCGGGCTGGGCATAAA
AGTCAGGGCAGAGCCATCTATTGCTTACATTTGCTTCTGGGATCCAGATCTTTCGAAGCTA
GCGCTACCGGTCGCCACCATGGTGAGCAAGGGCGAGGAGCTGTTCACCGGGGTGGTGCC
CATCCTGGTCGAGCTGGACGGCGACGTAAACGGCCACAAGTTCAGCGTGTCCGGCGAGG
GCGAGGGCGATGCCACCTACGGCAAGCTGACCCTGAAGCTGATCTGCACCACCGGCAAG
CTGCCCGTGCCCTGGCCCACCCTCGTGACCACCCTGGGCTACGGCGTGCAGTGCTTCGC
CCGCTACCCCGACCACATGAAGCAGCACGACTTCTTCAAGTCCGCCATGCCCGAAGGCTA
CGTCCAGGAGCGCACCATCTTCTTCAAGGACGACGGCAACTACAAGACCCGCGCCGAGGT

【図１４－４４】

GAAGTTCGAGGGCGACACCCTGGTGAACCGCATCGAGCTGAAGGGCATCGACTTCAAGG
AGGACGGCAACATCCTGGGGCACAAGCTGGAGTACAACTACAACAGCCACAACGTCTATA
TCACCGCCGACAAGCAGAAGAACGGCATCAAGGCCAACTTCAAGATCCGCCACAACATCG
AGGACGGCGGCGTGCAGCTCGCCGACCACTACCAGCAGAACACCCCCATCGGCGACGGC
CCCGTGCTGCTGCCCGACAACCACTACCTGAGCTACCAGTCCAAGCTGAGCAAAGACCCC
AACGAGAAGCGCGATCACATGGTCCTGCTGGAGTTCGTGACCGCCGCCGGGATCACTCTC
GGCATGGACGAGCTGTACAAGTAAGTCGACGGCGCGCCGCGGCCGCGAATTCGATATCA
TAATCAACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAACTATGTTGCTCC
TTTTACGCTATGTGGATACGCTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTATGG
CTTTCATTTTCTCCTCCTTGTATAAATCCTGGTTAGTTCTTGCCACGGCGGAACTCATCGCC
GCCTGCCTTGCCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACTGACAATTCCGTGGC
TCGAGAGATCTTCGACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGCCCCTCCCCCGT
GCCTTCCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCACTGTCCTTTCCTAATAAAATGAGGAAATT
GCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGC
AAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGAGATCTCACGTGCGGACCGTGGCTC
TGGCAAAGGATGGAGATTTTTTTTTTAACCTATTCTTTTGAGAATAAGGAGGGTCTTTGTTTC
TCTTCCCTGGGAACCGAGCAGCCCCTTTCTCTGAGGGTAGAGTTGGGGCATGGCTCAGCA
GAACGACAGTCATCCTGGCTAGTAAGACTCAGAGGCTGGCCTTCAAAGGCTTGAGCTCCT
GGGTGACTGAGCAGTGGAGAAACAGAATCCTGCCCTTGAATTGCTCCCCAGGCGGGCTTT
ATGCAGTCTGGGGAAGCAAGGGATGCCCTGTGATTCTTAAAGAAACTGGTATAATTTTGCA
CTGCATAGCAGACTCCCAAGACACACAGCCTTTTCCAGGAGGAGTTCCTTAGAGGGGAAG
GGGATAGGTTGCAATGGTCTGCTTAGCCTCCCGAAGGCTGCAGAAGCTGCTAAGACAGGG
GTAACTGAAAGATAGACTCTGTGAGGTTGAACAGCAATCTTTATGACCTGACCCCCTAGGC
ATCTAGAAGCGGCCGC（配列番号７６）

CN2732

GCGGCCGCACGCGTTGGCTCTGGCAAAGGATGGAGATTTTTTTTTTAACCTATTCTTTTGA
GAATAAGGAGGGTCTTTGTTTCTCTTCCCTGGGAACCGAGCAGCCCCTTTCTCTGAGGGTA
GAGTTGGGGCATGGCTCAGCAGAACGACAGTCATCCTGGCTAGTAAGACTCAGAGGCTGG
CCTTCAAAGGCTTGAGCTCCTGGGTGACTGAGCAGTGGAGAAACAGAATCCTGCCCTTGA
ATTGCTCCCCAGGCGGGCTTTATGCAGTCTGGGGAAGCAAGGGATGCCCTGTGATTCTTA
AAGAAACTGGTATAATTTTGCACTGCATAGCAGACTCCCAAGACACACAGCCTTTTCCAGG
AGGAGTTCCTTAGAGGGGAAGGGGATAGGTTGCAATGGTCTGCTTAGCCTCCCGAAGGCT
GCAGAAGCTGCTAAGACAGGGGTAACTGAAAGATAGACTCTGTGAGGTTGAACAGCAATC
TTTATGACCTGACCCCCTAGGCAGAGCTCGGGCTGGGCATAAAAGTCAGGGCAGAGCCAT
CTATTGCTTACATTTGCTTCTGGGATCCAGATCTTTCGAAGCTAGCGCTACCGGTCGCCAC
CATGGTGAGCAAGGGCGAGGAGCTGTTCACCGGGGTGGTGCCCATCCTGGTCGAGCTGG
ACGGCGACGTAAACGGCCACAAGTTCAGCGTGTCCGGCGAGGGCGAGGGCGATGCCACC
TACGGCAAGCTGACCCTGAAGCTGATCTGCACCACCGGCAAGCTGCCCGTGCCCTGGCC
CACCCTCGTGACCACCCTGGGCTACGGCGTGCAGTGCTTCGCCCGCTACCCCGACCACAT
GAAGCAGCACGACTTCTTCAAGTCCGCCATGCCCGAAGGCTACGTCCAGGAGCGCACCAT
CTTCTTCAAGGACGACGGCAACTACAAGACCCGCGCCGAGGTGAAGTTCGAGGGCGACA
CCCTGGTGAACCGCATCGAGCTGAAGGGCATCGACTTCAAGGAGGACGGCAACATCCTG
GGGCACAAGCTGGAGTACAACTACAACAGCCACAACGTCTATATCACCGCCGACAAGCAG
AAGAACGGCATCAAGGCCAACTTCAAGATCCGCCACAACATCGAGGACGGCGGCGTGCA

【図１４－４５】

GCTCGCCGACCACTACCAGCAGAACACCCCCATCGGCGACGGCCCCGTGCTGCTGCCCG
ACAACCACTACCTGAGCTACCAGTCCAAGCTGAGCAAAGACCCCAACGAGAAGCGCGATC
ACATGGTCCTGCTGGAGTTCGTGACCGCCGCCGGGATCACTCTCGGCATGGACGAGCTGT
ACAAGTAAGTCGACGGCGCGCCGCGGCCGCGAATTCGATATCATAATCAACCTCTGGATT
ACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAACTATGTTGCTCCTTTTACGCTATGTGGAT
ACGCTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTATGGCTTTCATTTTCTCCTCCT
TGTATAAATCCTGGTTAGTTCTTGCCACGGCGGAACTCATCGCCGCCTGCCTTGCCCGCTG
CTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACTGACAATTCCGTGGCTCGAGAGATCTTCGACTG
TGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGCCCCTCCCCCGTGCCTTCCTTGACCCTGGA
AGGTGCCACTCCCACTGTCCTTTCCTAATAAAATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTA
GGTGTCATTCTATTCTGGGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAA
GACAATAGCAGGCATGAGATCTCACGTGCGGACCGCTAAATAAAGATGGCTTTTTAGTATT
AAAAGTGGAAGAAAATTACAGGTAATTATCTTTGACGGTAAAAACGCTGTAATCAGCGGGC
TACATGAAAAATTACTCTAATTATGGCTGCATTTAAGAGAATGGCTAAATAAAGATGGCTTTT
TAGTATTAAAAGTGGAAGAAAATTACAGGTAATTATCTTTGACGGTAAAAACGCTGTAATCA
GCGGGCTACATGAAAAATTACTCTAATTATGGCTGCATTTAAGAGAATGGCTAAATAAAGAT
GGCTTTTTAGTATTAAAAGTGGAAGAAAATTACAGGTAATTATCTTTGACGGTAAAAACGCT
GTAATCAGCGGGCTACATGAAAAATTACTCTAATTATGGCTGCATTTAAGAGAATGTCTAGA
GACCGAGCGGCCGC（配列番号７７）

CN3213

GCGGCCGCACGCGTGGTACCCTAAATAAAGATGGCTTTTTAGTATTAAAAGTGGAAGAAAA
TTACAGGTAATTATCTTTGACGGTAAAAACGCTGTAATCAGCGGGCTACATGAAAAATTACT
CTAATTATGGCTGCATTTAAGAGAATGGCTAAATAAAGATGGCTTTTTAGTATTAAAAGTGG
AAGAAAATTACAGGTAATTATCTTTGACGGTAAAAACGCTGTAATCAGCGGGCTACATGAAA
AATTACTCTAATTATGGCTGCATTTAAGAGAATGGCTAAATAAAGATGGCTTTTTAGTATTAA
AAGTGGAAGAAAATTACAGGTAATTATCTTTGACGGTAAAAACGCTGTAATCAGCGGGCTA
CATGAAAAATTACTCTAATTATGGCTGCATTTAAGAGAATGGAGCTCTGGCTCTGGCAAAG
GATGGAGATTTTTTTTTTAACCTATTCTTTTGAGAATAAGGAGGGTCTTTGTTTCTCTTCCCT
GGGAACCGAGCAGCCCCTTTCTCTGAGGGTAGAGTTGGGGCATGGCTCAGCAGAACGAC
AGTCATCCTGGCTAGTAAGACTCAGAGGCTGGCCTTCAAAGGCTTGAGCTCCTGGGTGAC
TGAGCAGTGGAGAAACAGAATCCTGCCCTTGAATTGCTCCCCAGGCGGGCTTTATGCAGT
CTGGGGAAGCAAGGGATGCCCTGTGATTCTTAAAGAAACTGGTATAATTTTGCACTGCATA
GCAGACTCCCAAGACACACAGCCTTTTCCAGGAGGAGTTCCTTAGAGGGAAGGGGATAG
GTTGCAATGGTCTGCTTAGCCTCCCGAAGGCTGCAGAAGCTGCTAAGACAGGGGTAACTG
AAAGATAGACTCTGTGAGGTTGAACAGCAATCTTTATGACCTGACCCCCTAGGCATCTAGA
AGCTCGGGCTGGGCATAAAAGTCAGGGCAGAGCCATCTATTGCTTACATTTGCTTCTGGGA
TCCAGATCTTTCGAAGCTAGCGCTACCGGTCGCCACCATGGCTACGAATGGCTCAAAAGT
CGCTGATGGTCAGATCAGCACGGAAGTGAGCGAGGCCCCTGTGGCCAACGACAAGCCTA
AAACTCTGGTCGTAAAAGTACAGAAGAAAGCAGCGGATCTGCCAGACCGTGATACATGGA
AAGGTAAGTACTAGCAGCTACAATCCAGCTACCATTCTGCTTTTATTTTATGGTTGGGATAA
GGCTGGATTATTCTGAGTCCAAGCTAGGCCCTTTTGCTAATCATGTTCATACCTCTTATCTT
CCTCCCACAGGACGTTTCGATTTCCTGATGAGCTGCGTAGGCTATGCAATCGGACTGGGA
AATGTCTGGCGCTTCCCTTACCTGTGTGGTAAAAATGGTGGAGGCGCCTTTCTCATTCCTT
ATTTTCTCACCCTCATTTTTGCCGGGGTTCCCTTGTTTCTCCTGGAATGCAGCCTCGGGCA

【図１４－４６】

ATATACCAGCATTGGCGGACTCGGTGTCTGGAAACTGGCGCCTATGTTTAAGGGCGTTGG
GCTGGCTGCAGCTGTGCTGTCCTTCTGGCTGAACATCTATTACATTGTCATCATTAGCTGG
GCGATCTACTATCTGTACAATAGCTTCACTACGACTCTGCCGTGGAAACAATGTGACAATC
CTTGGAATACGGATCGCTGCTTTAGCAATTATAGCATGGTTAACACCACTAACATGACTTCC
GCTGTAGTGGAGTTCTGGGAGAGGAACATGCATCAGATGACCGACGGACTTGACAAACCC
GGACAGATTAGGTGGCCCCTCGCCATTACGCTCGCAATCGCCTGGATCCTTGTCTATTTTT
GTATCTGGAAAGGTGTCGGCTGGACTGGAAAGGTGGTCTATTTCAGCGCGACGTATCCAT
ACATTATGCTCATTATCCTGTTTTTCCGGGGAGTAACGCTCCCGGGTGCCAAAGAAGGGAT
CCTGTTCTACATTACGCCTAATTTTAGGAAGCTCTCTGATAGTGAGGTTTGGCTGGATGCT
GCCACGCAAATTTTTTTCTCCTACGGTCTGGGCCTCGGGTCCCTGATCGCCCTGGGCAGT
TATAATTCTTTTCATAACAATGTGTACAGAGATAGCATTATCGTGTGCTGTATCAATTCTTGC
ACATCCATGTTTGCCGGTTTCGTGATCTTCTCCATCGTCGGGTTTATGGCCCACGTCACCA
AACGTTCTATTGCGGATGTCGCTGCCTCAGGTCCCGGTCTGGCCTTTCTTGCGTACCCTGA
GGCTGTTACACAACTGCCAATCAGTCCTCTGTGGGCCATTCTTTTCTTTTCCATGCTTCTGA
TGCTGGGCATTGACTCTCAGTTTTGTACTGTTGAGGGTTTCATCACCGCCCTGGTTGACGA
ATATCCCCGTCTCTTGAGAAATCGTCGCGAACTCTTCATTGCCGCAGTGTGTATTATCTCCT
ACCTCATTGGCCTGTCCAATATCACGCAGGGAGGCATTTACGTATTCAAACTCTTTGATTAC
TATTCCGCAAGTGGAATGAGCCTCTTGTTTCTCGTGTTTTTCGAGTGTGTTAGCATCTCCTG
GTTCTACGGAGTAAACCGTTTTTATGATAATATCCAGGAAATGGTGGGGAGTCGTCCGTGT
ATCTGGTGGAAACTTTGTTGGTCATTCTTTACGCCCATCATTGTCGCTGGTGTGTTCATTTT
TTCTGCCGTCAAATGACCCAACTGACGATGGGAAATTACGTATTCCCCAAATGGGGCCAG
GGCGTGGGGTGGCTCATGGCTCTGAGTTCCATGGTTTTGATCCCTGGGTATATGGCCTAC
ATGTTCCTGACACTGAAAGGGTCACTGAAACAGCGCATTCAAGTGATGGTTCAACCCAGCG
AGGACATTGTCAGACCGGAAAACGGGCCTGAGCAGCCCCAAGCGGGATCCTCTACAAGTA
AAGAGGCCTATATCACTCGCACGCGCCCCCTGGAGCAAAAGCTCATCTCTGAGGAAGACC
TGGCGGCTAACGATATTCTTGACTATAAAGACGATGACGATAAAGTGTAAGGCGCGCCGC
GGCCGCGAATTCGATATCATAATCAACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGT
ATTCTTAACTATGTTGCTCCTTTTACGCTATGTGGATACGCTGCTTTAATGCCTTTGTATCAT
GCTATTGCTTCCCGTATGGCTTTCATTTTCTCCTCCTTGTATAAATCCTGGTTAGTTCTTGCC
ACGGCGGAACTCATCGCCGCCTGCCTTGCCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGG
CACTGACAATTCCGTGGCTCGAGAGATCTTCGACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGT
TGTTTGCCCCTCCCCCGTGCCTTCCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCACTGTCCTTTCC
TAATAAAATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGGTG
GGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGAGATCTCA
CGTGCGGACCGAGCGGCCGC（配列番号９０）

CN3322

GCGGCCGCACGCGTGAAAGGAAAGAGCTTGCTTTCAACCTCAAAAGCTAGGAGGAAAGGG
CTCTGAAATTTGCTCAGAATTCCCAATTCACCATTAGCCTGTTTCTTCCTTTAGCCTCAAGG
CATTCTCCGCTTTTTGAAAAGATGTTAAGAAATTCAGTCACAATAGAGAGCCTAGTTTTGAA
CATGTTTCACTCGGTCCATTGAGGTCTGGGCTCCAGCCTTTGTGTGGGGTGAATTGAGCTG
AGCGGCTAGCTGGTTGGAGCTAAATAAAGATGGCTTTTTAGTATTAAAAGTGGAAGAAAATT
ACAGGTAATTATCTTTGACGGTAAAAACGCTGTAATCAGCGGGCTACATGAAAAATTACTCT
AATTATGGCTGCATTTAAGAGAATGGGAAAGGAAAGAGCTTGCTTTCAACCTCAAAAGCTA
GGAGGAAAGGGCTCTGAAATTTGCTCAGAATTCCCAATTCACCATTAGCCTGTTTCTTCCTT

【図１４－４７】

TAGCCTCAAGGCATTCTCCGCTTTTTGAAAAGATGTTAAGAAATTCAGTCACAATAGAGAGC
CTAGTTTTGAACATGTTTCACTCGGTCCATTGAGGTCTGGGCTCCAGCCTTTGTGTGGGGT
GAATTGAGCTGAGCGGCTAGCTGGTTGGAGCTAAATAAAGATGGCTTTTTAGTATTAAAAG
TGGAAGAAAATTACAGGTAATTATCTTTGACGGTAAAAACGCTGTAATCAGCGGGCTACAT
GAAAAATTACTCTAATTATGGCTGCATTTAAGAGAATGGGAAAGGAAAGAGCTTGCTTTCAA
CCTCAAAAGCTAGGAGGAAAGGGCTCTGAAATTTGCTCAGAATTCCCAATTCACCATTAGC
CTGTTTCTTCCTTTAGCCTCAAGGCATTCTCCGCTTTTTGAAAAGATGTTAAGAAATTCAGT
CACAATAGAGAGCCTAGTTTTGAACATGTTTCACTCGGTCCATTGAGGTCTGGGCTCCAGC
CTTTGTGTGGGGTGAATTGAGCTGAGCGGCTAGCTGGTTGGAGCTAAATAAAGATGGCTTT
TTAGTATTAAAAGTGGAAGAAAATTACAGGTAATTATCTTTGACGGTAAAAACGCTGTAATC
AGCGGGCTACATGAAAAATTACTCTAATTATGGCTGCATTTAAGAGAATGGGAGCTCGGGC
TGGGCATAAAAGTCAGGGCAGAGCCATCTATTGCTTACATTTGCTTCTGGGATCCAGATCT
TTCGAAGCTAGCGCTACCGGTCGCCACCATGGTGAGCAAGGGCGAGGAGCTGTTCACCG
GGGTGGTGCCCATCCTGGTCGAGCTGGACGGCGACGTAAACGGCCACAAGTTCAGCGTG
TCCGGCGAGGGCGAGGGCGATGCCACCTACGGCAAGCTGACCCTGAAGCTGATCTGCAC
CACCGGCAAGCTGCCCGTGCCCTGGCCCACCCTCGTGACCACCCTGGGCTACGGCGTGC
AGTGCTTCGCCCGCTACCCCGACCACATGAAGCAGCACGACTTCTTCAAGTCCGCCATGC
CCGAAGGCTACGTCCAGGAGCGCACCATCTTCTTCAAGGACGACGGCAACTACAAGACCC
GCGCCGAGGTGAAGTTCGAGGGCGACACCCTGGTGAACCGCATCGAGCTGAAGGGCATC
GACTTCAAGGAGGACGGCAACATCCTGGGGCACAAGCTGGAGTACAACTACAACAGCCAC
AACGTCTATATCACCGCCGACAAGCAGAAGAACGGCATCAAGGCCAACTTCAAGATCCGC
CACAACATCGAGGACGGCGGCGTGCAGCTCGCCGACCACTACCAGCAGAACACCCCCAT
CGGCGACGGCCCCGTGCTGCTGCCCGACAACCACTACCTGAGCTACCAGTCCAAGCTGA
GCAAAGACCCCAACGAGAAGCGCGATCACATGGTCCTGCTGGAGTTCGTGACCGCCGCC
GGGATCACTCTCGGCATGGACGAGCTGTACAAGTAAGTCGACGGCGCGCCGCGGCCGCG
AATTCGATATCATAATCAACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAA
AGAGACCGGTTCACTGTGACAGTAAAAGAGACCGGTTCACTGTGAGAATGAAAGAGACC
GGTTCACTGTGATCGGAAAAGAGACCGGTTCACTGTGAGCGGCCTTGAAACCCAGCAGAC
AATGTAGCTCAGTAGAAACCCAGCAGACAATGTAGCTGACGAATTCGATATCATAATCAACCT
AGCTTCGGAGAAACCCAGCAGACAATGTAGCTGTCGACGAATTCGATATCATAATCAACCT
CTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAACTATGTTGCTCCTTTTACGCTA
TGTGGATACGCTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTATGGCTTTCATTTT
CTCCTCCTTGTATAAATCCTGGTTAGTTCTTGCCACGGCGGAACTCATCGCCGCCTGCCTT
GCCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACTGACAATTCCGTGGCTCGAGAGAT
CTTCGACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGCCCCTCCCCCGTGCCTTCCTT
GACCCTGGAAGGTGCCACTCCCACTGTCCTTTCCTAATAAAATGAGGAAATTGCATCGCAT
TGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGA
GGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGCACGTGCGGACCGAGCGGCCGC（配列番号９１）

CN3323

GCGGCCGCACGCGTGAAAGGAAAGAGCTTGCTTTCAACCTCAAAAGCTAGGAGGAAAGGG
CTCTGAAATTTGCTCAGAATTCCCAATTCACCATTAGCCTGTTTCTTCCTTTAGCCTCAAGG
CATTCTCCGCTTTTTGAAAAGATGTTAAGAAATTCAGTCACAATAGAGAGCCTAGTTTTGAA
CATGTTTCACTCGGTCCATTGAGGTCTGGGCTCCAGCCTTTGTGTGGGGTGAATTGAGCTG
AGCGGCTAGCTGGTTGGAGCTAAATAAAGATGGCTTTTTAGTATTAAAAGTGGAAGAAAATT
ACAGGTAATTATCTTTGACGGTAAAAACGCTGTAATCAGCGGGCTACATGAAAAATTACTCT

ATACCAGCATTGGCGGACTCGGTGTCTGGAAACTGGCGCCTATGTTTAAGGGCGTTGG
GCTGGCTGCAGCTGTGCTGTCCTTCTGGCTGAACATCTATTACATTGTCATCATTAGCTGG
GCGATCTACTATCTGTACAATAGCTTCACTACGACTCTGCCGTGGAAACAATGTGACAATC
CTTGGAATACGGATCGCTGCTTTAGCAATTATAGCATGGTTAACACCACTAACATGACTTCC
GCTGTAGTGGAGTTCTGGGAGAGGAACATGCATCAGATGACCGACGGACTTGACAAACCC
GGACAGATTAGGTGGCCCCTCGCCATTACGCTCGCAATCGCCTGGATCCTTGTCTATTTTT
GTATCTGGAAAGGTGTCGGCTGGACTGGAAAGGTGGTCTATTTCAGCGCGACGTATCCAT
ACATTATGCTCATTATCCTGTTTTTCCGGGGAGTAACGCTCCCGGGTGCCAAAGAAGGGAT
CCTGTTCTACATTACGCCTAATTTTAGGAAGCTCTCTGATAGTGAGGTTTGGCTGGATGCT
GCCACGCAAATTTTTTTCTCCTACGGTCTGGGCCTCGGGTCCCTGATCGCCCTGGGCAGT
TATAATTCTTTTCATAACAATGTGTACAGAGATAGCATTATCGTGTGCTGTATCAATTCTTGC
ACATCCATGTTTGCCGGTTTCGTGATCTTCTCCATCGTCGGGTTTATGGCCCACGTCACCA
AACGTTCTATTGCGGATGTCGCTGCCTCAGGTCCCGGTCTGGCCTTTCTTGCGTACCCTGA
GGCTGTTACACAACTGCCAATCAGTCCTCTGTGGGCCATTCTTTTCTTTTCCATGCTTCTGA
TGCTGGGCATTGACTCTCAGTTTTGTACTGTTGAGGGTTTCATCACCGCCCTGGTTGACGA
ATATCCCCGTCTCTTGAGAAATCGTCGCGAACTCTTCATTGCCGCAGTGTGTATTATCTCCT
ACCTCATTGGCCTGTCCAATATCACGCAGGGAGGCATTTACGTATTCAAACTCTTTGATTAC
TATTCCGCAAGTGGAATGAGCCTCTTGTTTCTCGTGTTTTTCGAGTGTGTTAGCATCTCCTG
GTTCTACGGAGTAAACCGTTTTTATGATAATATCCAGGAAATGGTGGGGAGTCGTCCGTGT
ATCTGGTGGAAACTTTGTTGGTCATTCTTTACGCCCATCATTGTCGCTGGTGTGTTCATTTT
TTCTGCCGTCAAATGACCCAACTGACGATGGGAAATTACGTATTCCCCAAATGGGGCCAG
GGCGTGGGGTGGCTCATGGCTCTGAGTTCCATGGTTTTGATCCCTGGGTATATGGCCTAC
ATGTTCCTGACACTGAAAGGGTCACTGAAACAGCGCATTCAAGTGATGGTTCAACCCAGCG
AGGACATTGTCAGACCGGAAAACGGGCCTGAGCAGCCCCAAGCGGGATCCTCTACAAGTA
AAGAGGCCTATATCACTCGCACGCGCCCCCTGGAGCAAAAGCTCATCTCTGAGGAAGACC
TGGCGGCTAACGATATTCTTGACTATAAAGACGATGACGATAAAGTGTAAGGCGCGCCGC
GGCCGCGAATTCGATATCATAATCAACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGT
ATTCTTAACTATGTTGCTCCTTTTACGCTATGTGGATACGCTGCTTTAATGCCTTTGTATCAT
GCTATTGCTTCCCGTATGGCTTTCATTTTCTCCTCCTTGTATAAATCCTGGTTAGTTCTTGCC
ACGGCGGAACTCATCGCCGCCTGCCTTGCCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGG
CACTGACAATTCCGTGGCTCGAGAGATCTTCGACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGT
TGTTTGCCCCTCCCCCGTGCCTTCCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCACTGTCCTTTCC
TAATAAAATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGGTG
GGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGAGATCTCA
CGTGCGGACCGAGCGGCCGC（配列番号９０）

CN3322

GCGGCCGCACGCGTGAAAGGAAAGAGCTTGCTTTCAACCTCAAAAGCTAGGAGGAAAGGG
CTCTGAAATTTGCTCAGAATTCCCAATTCACCATTAGCCTGTTTCTTCCTTTAGCCTCAAGG
CATTCTCCGCTTTTTGAAAAGATGTTAAGAAATTCAGTCACAATAGAGAGCCTAGTTTTGAA
CATGTTTCACTCGGTCCATTGAGGTCTGGGCTCCAGCCTTTGTGTGGGGTGAATTGAGCTG
AGCGGCTAGCTGGTTGGAGCTAAATAAAGATGGCTTTTTAGTATTAAAAGTGGAAGAAAATT
ACAGGTAATTATCTTTGACGGTAAAAACGCTGTAATCAGCGGGCTACATGAAAAATTACTCT
AATTATGGCTGCATTTAAGAGAATGGGAAAGGAAAGAGCTTGCTTTCAACCTCAAAAGCTA
GGAGGAAAGGGCTCTGAAATTTGCTCAGAATTCCCAATTCACCATTAGCCTGTTTCTTCCTT

【図１４－４８】

AATTATGGCTGCATTTAAGAGAATGGGAAAGGAAAGAGCTTGCTTTCAACCTCAAAAGCTA
GGAGGAAAGGGCTCTGAAATTTGCTCAGAATTCCCAATTCACCATTAGCCTGTTTCTTCCTT
TAGCCTCAAGGCATTCTCCGCTTTTTGAAAAGATGTTAAGAAATTCAGTCACAATAGAGAGC
CTAGTTTTGAACATGTTTCACTCGGTCCATTGAGGTCTGGGCTCCAGCCTTTGTGTGGGGT
GAATTGAGCTGAGCGGCTAGCTGGTTGGAGCTAAATAAAGATGGCTTTTTAGTATTAAAAG
TGGAAGAAAATTACAGGTAATTATCTTTGACGGTAAAAACGCTGTAATCAGCGGGCTACAT
GAAAAATTACTCTAATTATGGCTGCATTTAAGAGAATGGGAAAGGAAAGAGCTTGCTTTCAA
CCTCAAAAGCTAGGAGGAAAGGGCTCTGAAATTTGCTCAGAATTCCCAATTCACCATTAGC
CTGTTTCTTCCTTTAGCCTCAAGGCATTCTCCGCTTTTTGAAAAGATGTTAAGAAATTCAGT
CACAATAGAGAGCCTAGTTTTGAACATGTTTCACTCGGTCCATTGAGGTCTGGGCTCCAGC
CTTTGTGTGGGGTGAATTGAGCTGAGCGGCTAGCTGGTTGGAGCTAAATAAAGATGGCTTT
TTAGTATTAAAAGTGGAAGAAAATTACAGGTAATTATCTTTGACGGTAAAAACGCTGTAATC
AGCGGGCTACATGAAAAATTACTCTAATTATGGCTGCATTTAAGAGAATGGGAGCTCGGGC
TGGGCATAAAAGTCAGGGCAGAGCCATCTATTGCTTACATTTGCTTCTGGGATCCAGATCT
TTCGAAGCTAGCGCTACCGGTCGCCACCATGGTGAGCAAGGGCGAGGAGCTGTTCACCG
GGGTGGTGCCCATCCTGGTCGAGCTGGACGGCGACGTAAACGGCCACAAGTTCAGCGTG
TCCGGCGAGGGCGAGGGCGATGCCACCTACGGCAAGCTGACCCTGAAGCTGATCTGCAC
CACCGGCAAGCTGCCCGTGCCCTGGCCCACCCTCGTGACCACCCTGGGCTACGGCGTGC
AGTGCTTCGCCCGCTACCCCGACCACATGAAGCAGCACGACTTCTTCAAGTCCGCCATGC
CCGAAGGCTACGTCCAGGAGCGCACCATCTTCTTCAAGGACGACGGCAACTACAAGACCC
GCGCCGAGGTGAAGTTCGAGGGCGACACCCTGGTGAACCGCATCGAGCTGAAGGGCATC
GACTTCAAGGAGGACGGCAACATCCTGGGGCACAAGCTGGAGTACAACTACAACAGCCAC
AACGTCTATATCACCGCCGACAAGCAGAAGAACGGCATCAAGGCCAACTTCAAGATCCGC
CACAACATCGAGGACGGCGGCGTGCAGCTCGCCGACCACTACCAGCAGAACACCCCCAT
CGGCGACGGCCCCGTGCTGCTGCCCGACAACCACTACCTGAGCTACCAGTCCAAGCTGA
GCAAAGACCCCAACGAGAAGCGCGATCACATGGTCCTGCTGGAGTTCGTGACCGCCGCG
GGGATCACTCTCGGCATGGACGAGCTGTACAAGTAAGTCGACGGCGCGCCGCGGCCGCG
AATTCGATATCATAATCAACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAA
CTATGTTGCTCCTTTTACGCTATGTGGATACGCTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATTG
CTTCCCGTATGGCTTTCATTTTCTCCTCCTTGTATAAATCCTGGTTAGTTCTTGCCACGGCG
GAACTCATCGCCGCCTGCCTTGCCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACTGA
CAATTCCGTGGCTCGAGAGATCTTCGACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTG
CCCCTCCCCCGTGCCTTCCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCACTGTCCTTTCCTAATAA
AATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGGGTGGGGTG
GGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGAGATCTCACGTGC
GGACCGAGCGGCCGC（配列番号９２）

CN3887

GCGGCCGCACGCGTGCTCCTGGGTGACTGAGCAGTGGAGAAACAGAATCCTGCCCTTGA
ATTGCTCCCCAGGCGGGCTTTATGCAGTCTGGGGAAGCAAGGGATGCCCTGTGATTCTTA
AAGAAACTGGTATAATTTTGCACTGCATAGCAGACTCCCAAGACACACAGCCTTTTCCAGG
AGGAGTTCCTTAGAGGGGCTAAATAAAGATGGCTTTTTAGTATTAAAAGTGGAAGAAAATTA
CAGGTAATTATCTTTGACGGTAAAAACGCTGTAATCAGCGGGCTACATGAAAAATTACTCTA
ATTATGGCTGCATTTAAGAGAATGGGCTCCTGGGTGACTGAGCAGTGGAGAAACAGAATC
CTGCCCTTGAATTGCTCCCCAGGCGGGCTTTATGCAGTCTGGGGAAGCAAGGGATGCCCT

【図１４－４９】

GTGATTCTTAAAGAAACTGGTATAATTTTGCACTGCATAGCAGACTCCCAAGACACACAGC
CTTTTCCAGGAGGAGTTCCTTAGAGGGGCTAAATAAAGATGGCTTTTTAGTATTAAAAGTGG
AAGAAAATTACAGGTAATTATCTTTGACGGTAAAAACGCTGTAATCAGCGGGCTACATGAAA
AATTACTCTAATTATGGCTGCATTTAAGAGAATGGGCTCCTGGGTGACTGAGCAGTGGAGA
AACAGAATCCTGCCCTTGAATTGCTCCCCAGGCGGGCTTTATGCAGTCTGGGGAAGCAAG
GGATGCCCTGTGATTCTTAAAGAAACTGGTATAATTTTGCACTGCATAGCAGACTCCCAAG
ACACACAGCCTTTTCCAGGAGGAGTTCCTTAGAGGGGCTAAATAAAGATGGCTTTTTAGTA
TTAAAAGTGGAAGAAAATTACAGGTAATTATCTTTGACGGTAAAAACGCTGTAATCAGCGGG
CTACATGAAAAATTACTCTAATTATGGCTGCATTTAAGAGAATGGAGCTCGGGCTGGGCAT
AAAAGTCAGGGCAGAGCCATCTATTGCTTACATTTGCTTCTGGGATCCAGATCTTTCGAAG
CTAGCGCTACCGGTCGCCACCATGGTGAGCAAGGGCGAGGAGCTGTTCACCGGGGTGGT
GCCCATCCTGGTCGAGCTGGACGGCGACGTAAACGGCCACAAGTTCAGCGTGTCCGGCG
AGGGCGAGGGCGATGCCACCTACGGCAAGCTGACCCTGAAGCTGATCTGCACCACCGGC
AAGCTGCCCGTGCCCTGGCCCACCCTCGTGACCACCCTGGGCTACGGCGTGCAGTGCTT
CGCCCGCTACCCCGACCACATGAAGCAGCACGACTTCTTCAAGTCCGCCATGCCCGAAGG
CTACGTCCAGGAGCGCACCATCTTCTTCAAGGACGACGGCAACTACAAGACCCGCGCCGA
GGTGAAGTTCGAGGGCGACACCCTGGTGAACCGCATCGAGCTGAAGGGCATCGACTTCAA
GGAGGACGGCAACATCCTGGGGCACAAGCTGGAGTACAACTACAACAGCCACAACGTCTA
TATCACCGCCGACAAGCAGAAGAACGGCATCAAGGCCAACTTCAAGATCCGCCACAACAT
CGAGGACGGCGGCGTGCAGCTCGCCGACCACTACCAGCAGAACACCCCCATCGGCGACG
GCCCCGTGCTGCTGCCCGACAACCACTACCTGAGCTACCAGTCCAAGCTGAGCAAAGACC
CCAACGAGAAGCGCGATCACATGGTCCTGCTGGAGTTCGTGACCGCCGCCGGGATCACT
CTCGGCATGGACGAGCTGTACAAGTAAGTCGACGGCGCGCCGCGGCCGCGAATTCGATA
TCATAATCAACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAACTATGTTGC
TCCTTTTACGCTATGTGGATACGCTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTA
TGGCTTTCATTTTCTCCTCCTTGTATAAATCCTGGTTAGTTCTTGCCACGGCGGAACTCATC
GCCGCCTGCCTTGCCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACTGACAATTCCGT
GGCTCGAGAGATCTTCGACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGCCCCTCCCC
CGTGCCTTCCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCACTGTCCTTTCCTAATAAAATGAGGAA
ATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAGGAC
AGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGAGATCTCACGTGCGGACCGAGC
GGCCGC（配列番号９３）

CN3888

GCGGCCGCACGCGTGGTACCCTAAATAAAGATGGCTTTTTAGTATTAAAAGTGGAAGAAAA
TTACAGGTAATTATCTTTGACGGTAAAAACGCTGTAATCAGCGGGCTACATGAAAAATTACT
CTAATTATGGCTGCATTTAAGAGAATGGCTAAATAAAGATGGCTTTTTAGTATTAAAAGTGG
AAGAAAATTACAGGTAATTATCTTTGACGGTAAAAACGCTGTAATCAGCGGGCTACATGAAA
AATTACTCTAATTATGGCTGCATTTAAGAGAATGGCTAAATAAAGATGGCTTTTTAGTATTAA
AAGTGGAAGAAAATTACAGGTAATTATCTTTGACGGTAAAAACGCTGTAATCAGCGGGCTA
CATGAAAAATTACTCTAATTATGGCTGCATTTAAGAGAATGGAGCTCTCCAGACCTTGAACA
TAAAAGGCATTTTATACCCGCAATTGTTCATTTAATGAGCAATTGCGGAGTGCAGGCCGGT
TAAGGGATTGAGCTATATGCACTATTATTGCAAGAAGTATTCCGAAATACCAGAAATAGGAC
GTAAGCTCTGATCAGGGAGACTGCGAGCACAATTACCTTCTTTTCAAATCCTTCTGTGACA
CTGCGGGAGGAAAAAGGACTTTGAAACTTGAAAGGAAAGAGCTTGCTTTCAACCTCAAAAG

【図１４－５０】

CTAGGAGGAAAGGGCTCTGAAATTTGCTCAGAATTCCCAATTCACCATTAGCCTGTTTCTTC
CTTTAGCCTCAAGGCATTCTCCGCTTTTTGAAAAGATGTTAAGAAATTCAGTCACAATAGAG
AGCCTAGTTTTGAACATGTTTCACTCGGTCCATTGAGGTCTGGGCTCCAGCCTTTGTGTGG
GGTGAATTGAGCTGAGCGGCTAGCTGGTTGGAGAGAGGTGAATGAGAAGTCGCTGTGCA
GTTGCAAATTCTGGCAAAGAAAAAAAAAAAGCTCACCCCTTCCTTTATTTTGTAATATGCATT
CCTGTACAATCCTGCCAGTGGCAATCTGTGGAGTTCAGTGTGTCCCTAAGTCAATATGGAG
TACTTGGTTTATAGCAACTCTTGTTAAGTTTGTCTTGTAATTGAAGCTGCTGTTGACCTTGCT
TGGGGGAGCTCGGGCTGGGCATAAAAGTCAGGGCAGAGCCATCTATTGCTTACATTTGCT
TCTGGGATCCAGATCTTTCGAAGCTAGCGCTACCGGTCGCCACCATGGTGAGCAAGGGCG
AGGAGCTGTTCACCGGGGTGGTGCCCATCCTGGTCGAGCTGGACGGCGACGTAAACGGC
CACAAGTTCAGCGTGTCCGGCGAGGGCGAGGGCGATGCCACCTACGGCAAGCTGACCCT
GAAGCTGATCTGCACCACCGGCAAGCTGCCCGTGCCCTGGCCCACCCTCGTGACCACCC
TGGGCTACGGCGTGCAGTGCTTCGCCCGCTACCCCGACCACATGAAGCAGCACGACTTCT
TCAAGTCCGCCATGCCCGAAGGCTACGTCCAGGAGCGCACCATCTTCTTCAAGGACGACG
GCAACTACAAGACCCGCGCCGAGGTGAAGTTCGAGGGCGACACCCTGGTGAACCGCATC
GAGCTGAAGGGCATCGACTTCAAGGAGGACGGCAACATCCTGGGGCACAAGCTGGAGTA
CAACTACAACAGCCACAACGTCTATATCACCGCCGACAAGCAGAAGAACGGCATCAAGGC
CAACTTCAAGATCCGCCACAACATCGAGGACGGCGGCGTGCAGCTCGCCGACCACTACCA
GCAGAACACCCCCATCGGCGACGGCCCCGTGCTGCTGCCCGACAACCACTACCTGAGCT
ACCAGTCCAAGCTGAGCAAAGACCCCAACGAGAAGCGCGATCACATGGTCCTGCTGGAGT
TCGTGACCGCCGCCGGGATCACTCTCGGCATGGACGAGCTGTACAAGTAAGTCGACGGC
GCGCCGCGGCCGCGAATTCGATATCATAATCAACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGAT
TGACTGGTATTCTTAACTATGTTGCTCCTTTTACGCTATGTGGATACGCTGCTTTAATGCCT
TTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTATGGCTTTCATTTTCTCCTCCTTGTATAAATCCTGGTTA
GTTCTTGCCACGGCGGAACTCATCGCCGCCTGCCTTGCCCGCTGCTGGACAGGGGCTCG
GCTGTTGGGCACTGACAATTCCGTGGCTCGAGAGATCTTCGACTGTGCCTTCTAGTTGCCA
GCCATCTGTTGTTTGCCCCTCCCCCGTGCCTTCCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCACT
GTCCTTTCCTAATAAAATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCT
GGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCAT
GAGATCTCACGTGCGGACCGAGCGGCCGC（配列番号９４）

【配列表】

20245050270000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US22/14956

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC - A61K 31/7088; A61K 31/712; A61K 31/7105; A61K 31/7125; A61K 31/7115 (2022.01)

CPC - A61K 31/7088; A61K 31/712; A61K 31/7105; A61K 31/7125; A61K 31/7115

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
See Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
See Search History document

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2019/199867 A1 (ALLEN INSTITUTE, et al.) 17 October 2019; paragraphs [0012], [0079]; claims 4, 14, 33, 35	70-72
---		---
A		1-70
A	US 2014/0142160 A1 (LEE, JT et al.) 22 May 2014; paragraph [0553]	1
A	US 7,736,884 B2 (GUNNARSSON, NK et al.) 15 June 2010; column 42, lines 18-22	1
A	US 10,647,758 B2 (THE TRUSTEES OF THE UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA) 12 May 2020; figure 1b; column 2, lines 15-17; column 3, lines 9-16	2-70
A	US 2020/0010851 A1 (ADVERUM BIOTECHNOLOGIES, INC.) 09 January 2020; paragraph [0012]	2-70
P,X	WO 2021/195591 A1 (ALLEN INSTITUTE) 30 September 2021; entire document	1-72

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
09 May 2022 (09.05.2022)	AUG 01 2022
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Shane Thomas Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US22/14956

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

   a. ☒ forming part of the international application as filed:

      ☒ in the form of an Annex C/ST.25 text file.

      ☐ on paper or in the form of an image file.

   b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13*ter*.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.

   c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:

      ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13*ter*.1(a)).

      ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13*ter*.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ 25/28 (2006.01)		Ａ６１Ｐ	25/28		
Ａ６１Ｐ 25/02 (2006.01)		Ａ６１Ｐ	25/02		
Ａ６１Ｐ 25/08 (2006.01)		Ａ６１Ｐ	25/08		
Ａ６１Ｐ 25/18 (2006.01)		Ａ６１Ｐ	25/18		
Ａ６１Ｐ 25/00 (2006.01)		Ａ６１Ｐ	25/00		
Ｃ１２Ｎ 5/079(2010.01)		Ａ６１Ｐ	43/00	１０５	
		Ｃ１２Ｎ	5/079		

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

(72)発明者 レヴィ，ボアズ ピー．
アメリカ合衆国 ９８１０９ ワシントン，シアトル，ウェストレイク アヴェニュー ノース ６１５
(72)発明者 メイチェン，デジャ
アメリカ合衆国 ９８１０９ ワシントン，シアトル，ウェストレイク アヴェニュー ノース ６１５
(72)発明者 マーティネス，レフュジオ
アメリカ合衆国 ９８１０９ ワシントン，シアトル，ウェストレイク アヴェニュー ノース ６１５
(72)発明者 ミック，ジョン ケー．
アメリカ合衆国 ９８１０９ ワシントン，シアトル，ウェストレイク アヴェニュー ノース ６１５
(72)発明者 ティン，ジョナサン
アメリカ合衆国 ９８１０９ ワシントン，シアトル，ウェストレイク アヴェニュー ノース ６１５

Ｆターム（参考） 4B065 AA90X AB01 AC14 BA02 CA24 CA44
4C084 AA13 MA66 NA14 ZA021 ZA061 ZA151 ZA181 ZA221 ZB211 ZC411