(19)日本国特許庁(JP)　　(12)公表特許公報(A)　　(11)公表番号
特表2025-510017
(P2025-510017A)
(43)公表日　令和7年4月14日(2025.4.14)

| (51)国際特許分類 | | FI | | | テーマコード（参考） |
|---|---|---|---|---|---|
| *Ｃ１２Ｎ* | *15/864 (2006.01)* | Ｃ１２Ｎ | 15/864 | １００Ｚ | ４Ｂ０６５ |
| *Ｃ１２Ｎ* | *15/113 (2010.01)* | Ｃ１２Ｎ | 15/113 | Ｚ ＺＮＡ | ４Ｃ０８４ |
| *Ｃ１２Ｎ* | *15/12 (2006.01)* | Ｃ１２Ｎ | 15/12 | | ４Ｃ０８７ |
| *Ｃ１２Ｎ* | *15/56 (2006.01)* | Ｃ１２Ｎ | 15/56 | | ４Ｈ０４５ |
| *Ｃ１２Ｎ* | *15/62 (2006.01)* | Ｃ１２Ｎ | 15/62 | Ｚ | |

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全366頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-555349(P2024-555349)
(86)(22)出願日　令和5年3月17日(2023.3.17)
(85)翻訳文提出日　令和6年11月15日(2024.11.15)
(86)国際出願番号　PCT/US2023/015531
(87)国際公開番号　WO2023/177885
(87)国際公開日　令和5年9月21日(2023.9.21)
(31)優先権主張番号　63/321,336
(32)優先日　令和4年3月18日(2022.3.18)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/348,862
(32)優先日　令和4年6月3日(2022.6.3)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/444,804
最終頁に続く

(71)出願人　520375033
アスクバイオ インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 ノースカロライナ ２７７０９， リサーチ トライアングル パーク， ティー．ダブリュー． アレクサンダー ドライブ ２０， スイート １１０
(74)代理人　100078282
弁理士　山本 秀策
(74)代理人　100113413
弁理士　森下 夏樹
(74)代理人　100181674
弁理士　飯田 貴敏
(74)代理人　100181641
弁理士　石川 大輔
(74)代理人　230113332
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　シグナルペプチド改変を有する、ポンペ病を処置するためのアルファ－グルコシダーゼ（ＧＡＡ）をコードするコドン最適化核酸を使用する治療用アデノ随伴ウイルス

(57)【要約】
ＧＡＡシグナルペプチドまたはその部分をコードする異種核酸、異種シグナルペプチド、および酸性アルファ－グルコシダーゼ（ＧＡＡ）ポリペプチドまたはそのＮ末端短縮化を含むｒＡＶＶゲノムを含む組換えＡＡＶ（ｒＡＡＶ）ベクターを投与するステップを含むポンペ病を処置するための方法であって、異種核酸が、肝臓特異的プロモーターに動作可能に連結され、ＧＡＡポリペプチドをコードする核酸が、野生型核酸配列、または改変核酸配列、またはコドン最適化核酸配列であってもよく、必要に応じて、ＣＧおよびＣｐＧジヌクレオチドを低減または完全に排除するように改変されていてもよく、必要に応じて、代替リーディングフレーム（ＡＲＦ）内容物が排除されていてもよい、方法が本明細書に開示される。
【選択図】図１５

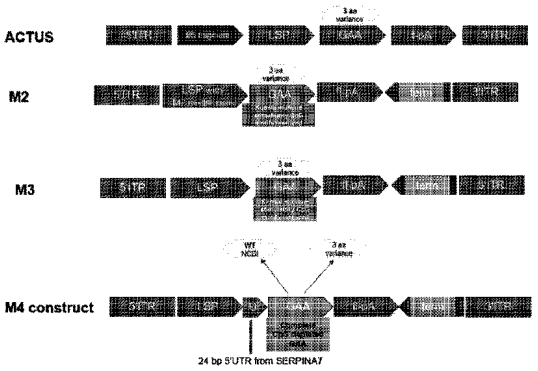


*Fig. 15*

【特許請求の範囲】
【請求項１】
そのゲノム中に、
ａ．５’および３’ＡＡＶ逆位末端反復（ＩＴＲ）配列、ならびに
ｂ．前記５’および３’ＩＴＲの間に位置する、内因性ＧＡＡシグナルペプチド、異種シグナルペプチドおよびアルファ－グルコシダーゼ（ＧＡＡ）ポリペプチドの全部または一部分をコードする異種核酸配列であって、
前記ＧＡＡポリペプチドが、配列番号１のアミノ酸残基２８～９５２、配列番号１のアミノ酸残基５７～９５２を含むか、または配列番号１のアミノ酸２８、２８～２９、２８～３０、２８～３１、２８～３２もしくは２８～３３、および配列番号１のＮ末端ＧＡＡポリペプチド断片後の次の約５アミノ酸～約４０アミノ酸からの任意の数のアミノ酸の欠失を含むＮ末端ＧＡＡポリペプチド断片を含み、前記異種シグナルペプチドが、前記Ｎ末端ＧＡＡポリペプチド断片の直後、および前記ＧＡＡポリペプチドの残りのアミノ酸の直前に挿入されていてもよく、前記異種シグナルペプチドが、前記ＧＡＡポリペプチドの前記残りのアミノ酸の５７位で必要に応じて融合され、前記ＧＡＡポリペプチドが、配列番号１のアミノ酸９５２またはその機能的断片まで伸長していてもよく、
前記ＧＡＡポリペプチドをコードする前記核酸配列が、コドン最適化されていてもよく、
前記異種核酸が、肝臓特異的プロモーターに動作可能に連結されている、異種核酸配列を含む組換えアデノウイルス随伴（ｒＡＡＶ）ベクター。
【請求項２】
前記ＧＡＡポリペプチドをコードする前記コドン最適化核酸配列が、配列番号１～１８またはその機能的断片からなる群から選択される、請求項１に記載の組換えＡＡＶベクター。
【請求項３】
配列番号３をコードする前記核酸が、野生型である、請求項１に記載の組換えＡＡＶベクター。
【請求項４】
ＵＴＲまたは逆ＲＮＡ　ｐｏｌＩＩターミネーター配列のうちの少なくとも１つをさらに含む、請求項１に記載の組換えＡＡＶベクター。
【請求項５】
配列番号２３の核酸配列またはその機能的バリアントを含む、請求項１に記載の組換えＡＡＶベクター。
【請求項６】
前記異種核酸配列が、前記ＧＡＡポリペプチドに融合されたシグナルペプチドを含むＧＡＡタンパク質をコードし、前記シグナルペプチドが、内因性ＧＡＡシグナルペプチドもしくは異種シグナルペプチド、またはそれらの組合せである、請求項１に記載の組換えＡＡＶベクター。
【請求項７】
前記ＡＡＶゲノムが、５’から３’の方向に、
ａ．５’ＩＴＲ、
ｂ．肝臓特異的プロモーター配列、
ｃ．５’ＵＴＲ配列、
ｄ．前記内因性ＧＡＡシグナルペプチドの一部分または全部をコードする核酸、
ｅ．異種シグナルペプチドまたは前記Ｎ末端ＧＡＡポリペプチド断片をコードする核酸、
ｆ．アルファ－グルコシダーゼ（ＧＡＡ）ポリペプチドをコードする核酸であって、前記ＧＡＡポリペプチドが、機能的に活性である、核酸、
ｇ．ポリＡ配列、および
ｈ．逆ＲＮＡ　ｐｏｌ　ＩＩターミネーター配列
を含む、請求項１～６のいずれかに記載の組換えＡＡＶベクター。
【請求項８】

前記ＵＴＲが、５’または３’である、請求項１～７のいずれかに記載の組換えＡＡＶベクター。
【請求項９】
前記シグナルペプチドをコードする核酸が、内因性ＧＡＡシグナルペプチド、フィブロネクチンシグナルペプチド（ＦＮ１）、ＩＬ－２　ｗｔシグナルペプチド、改変ＩＬ－２シグナルペプチド、ＩＬ２（１－３）シグナルペプチド、ＩｇＧシグナルペプチド、ＡＡＴシグナルペプチド、Ａ２Ｍシグナルペプチド、もしくはＰＺＰシグナルペプチド、またはシグナルペプチド活性を有するそれらの活性断片のいずれかから選択されるシグナル配列をコードする、請求項１～８のいずれかに記載の組換えＡＡＶベクター。
【請求項１０】
前記核酸配列が、配列番号１のアミノ酸配列を有するＧＡＡポリペプチド、またはアミノ酸残基１９９がＲであり（１９９Ｒ）、アミノ酸残基２２３がＨであり（２２３Ｈ）、アミノ酸残基７８０がＩである（７８０Ｉ）、配列番号１と少なくとも８０％の配列同一性を有するポリペプチドをコードする、請求項１～９のいずれかに記載の組換えＡＡＶベクター。
【請求項１１】
前記ＧＡＡポリペプチドをコードする前記核酸配列が、配列番号３、または配列番号３と少なくとも８０％、もしくは少なくとも８５％、もしくは少なくとも９０％の配列同一性を有する核酸配列であり、配列番号３は、アミノ酸残基１９９がＲであり（１９９Ｒ）、アミノ酸残基２２３がＨであり（２２３Ｈ）、アミノ酸残基７８０がＩである（７８０Ｉ）、配列番号１と少なくとも８０％の配列同一性を有するＧＡＡポリペプチドをコードする、請求項１～１０のいずれかに記載の組換えＡＡＶベクター。
【請求項１２】
前記５’ＵＴＲ配列が、配列番号４１、または配列番号４１と少なくとも８０％の配列同一性を有する核酸を含む、請求項１～１０のいずれかに記載の組換えＡＡＶベクター。
【請求項１３】
前記５’ＵＴＲ配列が、配列番号４０、または配列番号４０と少なくとも８０％の配列同一性を有する核酸を含む、請求項１～１１のいずれかに記載の組換えＡＡＶベクター。
【請求項１４】
前記シグナルペプチドをコードする前記核酸配列の５’、および前記プロモーターの３’に位置するイントロン配列をさらに含む、請求項１～１３のいずれかに記載の組換えＡＡＶベクター。
【請求項１５】
前記イントロン配列が、ＭＶＭ配列、ＨＢＢ２配列、ＣＭＶＩＥイントロン配列、またはＵＢＣイントロン配列、またはＳＶ４０配列からなる群から選択される、請求項１４に記載の組換えＡＡＶベクター。
【請求項１６】
前記ＧＡＡポリペプチドが、表１に開示されるいずれかから選択されるＮ末端短縮型ＧＡＡポリペプチドである、請求項１～１５のいずれかに記載の組換えＡＡＶベクター。
【請求項１７】
前記ＧＡＡ遺伝子をコードする前記核酸の３’および前記３’ＩＴＲ配列の５’に位置する少なくとも１つのポリＡ配列をさらに含む、請求項１～１６のいずれかに記載の組換えＡＡＶベクター。
【請求項１８】
前記異種核酸配列が、３’ＵＴＲ配列をさらに含み、前記３’ＵＴＲ配列が、前記ＧＡＡポリペプチドをコードする前記核酸の３’および前記３’ＩＴＲ配列の５’に位置するか、または前記ＧＡＡポリペプチドをコードする前記核酸および前記ポリＡ配列もしくはＲＮＡ　ｐｏｌ　ＩＩターミネーター配列の間に位置する、請求項１～１７のいずれかに記載の組換えＡＡＶベクター。
【請求項１９】

前記異種核酸配列が、３’イントロン配列をさらに含み、前記３’イントロン配列が、前記ＧＡＡポリペプチドをコードする前記核酸の３’および前記３’ＩＴＲ配列の５’に位置するか、または前記ＧＡＡポリペプチドをコードする前記核酸および前記ポリＡ配列もしくはＲＮＡ　ｐｏｌＩＩターミネーター配列の間に位置する、請求項１～１８のいずれかに記載の組換えＡＡＶベクター。

【請求項２０】

前記ＩＴＲが、挿入、欠失、または置換を含む、請求項１～１９のいずれかに記載の組換えＡＡＶベクター。

【請求項２１】

前記ＩＴＲにおける１つまたは複数のＣｐＧアイランドが除去されている、請求項２０に記載の組換えＡＡＶベクター。

【請求項２２】

ａ．前記シグナルペプチドをコードする前記核酸が、

ＡＡＴシグナルペプチド（例えば、配列番号６７）、または分泌シグナル活性を有するその活性断片、例えば、配列番号６７と少なくとも約７５％、もしくは８０％、もしくは８５％、もしくは９０％、もしくは９５％、もしくは９８％、もしくは９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列をコードする核酸；

フィブロネクチンシグナルペプチド（ＦＮ１）（例えば、配列番号７３～７５）、または分泌シグナル活性を有するその活性断片、例えば、配列番号７３～７５と少なくとも約７５％、もしくは８０％、もしくは８５％、もしくは９０％、もしくは９５％、もしくは９８％、もしくは９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列をコードする核酸；

内因性ＧＡＡシグナルペプチド（配列番号５１）、または分泌シグナル活性を有するその活性断片、例えば、配列番号５１と少なくとも約７５％、もしくは８０％、もしくは８５％、もしくは９０％、もしくは９５％、もしくは９８％、もしくは９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列をコードする核酸；

ｈＩＧＦ２シグナルペプチド（例えば、配列番号７２）、または分泌シグナル活性を有するその活性断片、例えば、配列番号７２と少なくとも約７５％、もしくは８０％、もしくは８５％、もしくは９０％、もしくは９５％、もしくは９８％、もしくは９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列をコードする核酸；

ＩｇＧ１（２０１）シグナルペプチド（配列番号５４）、または分泌シグナル活性を有するその活性断片、例えば、配列番号５４と少なくとも約７５％、もしくは８０％、もしくは８５％、もしくは９０％、もしくは９５％、もしくは９８％、もしくは９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列をコードする核酸；

ｗｔＩＬ２リーダーペプチド（配列番号５５）、または分泌シグナル活性を有するその活性断片、例えば、配列番号５５と少なくとも約７５％、もしくは８０％、もしくは８５％、もしくは９０％、もしくは９５％、もしくは９８％、もしくは９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列をコードする核酸；

変異型ＩＬ２リーダーペプチド（配列番号５６）、または分泌シグナル活性を有するその活性断片、例えば、配列番号５６と少なくとも約７５％、もしくは８０％、もしくは８５％、もしくは９０％、もしくは９５％、もしくは９８％、もしくは９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列をコードする核酸

からなる群のいずれかから選択され；

ｂ．前記ＧＡＡポリペプチドをコードする前記核酸が、配列番号３、配列番号４、配列番号５、配列番号６、配列番号７、配列番号８、配列番号９、配列番号１０、配列番号１１、配列番号１２、配列番号１３、配列番号１４、配列番号１５、配列番号１６、配列番号１７、配列番号１８、または配列番号１～１８と少なくとも６０％、もしくは７０％、もしくは８０％、８５％、もしくは９０％、もしくは９５％、もしくは９８％、もしくは９９％の配列同一性を有する核酸配列からなる群のいずれかから選択される、

請求項１～２１のいずれかに記載の組換えＡＡＶベクター。

【請求項２３】

前記ＧＡＡポリペプチドをコードする前記核酸が、配列番号３、または配列番号３と少なくとも６０％、もしくは７０％、もしくは８０％、８５％、もしくは９０％、もしくは９５％、もしくは９８％、もしくは９９％の配列同一性を有する核酸配列から選択され、配列番号３は、アミノ酸残基１９９がＲであり（１９９Ｒ）、アミノ酸残基２２３がＨであり（２２３Ｈ）、アミノ酸残基７８０がＩである（７８０Ｉ）、配列番号１と少なくとも８５％の配列同一性のＧＡＡポリペプチドをコードする、請求項２２に記載の組換えＡＡＶベクター。

【請求項２４】

前記ＧＡＡポリペプチドをコードする前記核酸が、配列番号１のアミノ酸残基３５、４０、５０、５７、６０、６８、６９、７０、７２、７４、７７９、７９０、７９１、７９２、７９３、もしくは７９６のいずれかで開始するＧＡＡポリペプチド、またはアミノ酸残基１９９がＲであり（１９９Ｒ）、アミノ酸残基２２３がＨであり（２２３Ｈ）、アミノ酸残基７８０がＩである（７８０Ｉ）、配列番号１と８０％同一の配列をコードする、請求項１～２３のいずれかに記載の組換えＡＡＶベクター。

【請求項２５】

前記ＧＡＡポリペプチドが、前記ＧＡＡポリペプチドのＮ末端に付着した内因性ＧＡＡシグナルペプチド、または前記ＧＡＡポリペプチドのＮ末端に付着した異種シグナルペプチドを有し、前記内因性シグナルペプチドが、配列番号５９のアミノ酸配列、または配列番号５９と少なくとも８０％の配列同一性の配列を有し、前記異種シグナルペプチドが、配列番号６０（２０１　ＩｇＧシグナルペプチド）、もしくはＩＬ２野生型シグナルペプチド（配列番号６１）、改変ＩＬ２シグナルペプチド（配列番号６２）、Ａ２Ｍシグナルペプチド（配列番号６３）、もしくはＰＺＰシグナルペプチド（配列番号６４）、もしくは人工シグナルペプチド（配列番号６５）、もしくはカテプシンＬシグナルペプチド（配列番号６６）、または配列番号６０～６６と少なくとも９０％の配列同一性のシグナルペプチドからなる群から選択される、請求項２４に記載の組換えＡＡＶベクター。

【請求項２６】

前記肝臓特異的プロモーターが、配列番号８６、８８、９１～９６、１４６～１５０もしくは４３９～４４１、または配列番号８６、８８、９１～９６、１４６～１５０もしくは４３９～４４１と少なくとも８０％の配列同一性を有する肝臓特異的プロモーターのいずれかから選択される、請求項１～２５のいずれかに記載の組換えＡＡＶベクター。

【請求項２７】

前記肝臓特異的プロモーターが、配列番号９８もしくは９９、または配列番号９８もしくは９９と少なくとも８０％の配列同一性を有する肝臓特異的プロモーターのいずれかから選択される、請求項１～２５のいずれかに記載の組換えＡＡＶベクター。

【請求項２８】

前記肝臓特異的プロモーターが、配列番号９７、または配列番号９７と少なくとも８０％の配列同一性を有する肝臓特異的プロモーターである、請求項１～２５のいずれかに記載の組換えＡＡＶベクター。

【請求項２９】

前記組換えベクターが、配列番号２７のプラスミドから製造されている、請求項１～２８のいずれかに記載の組換えＡＡＶベクター。

【請求項３０】

前記核酸が、配列番号２５またはその機能的断片を含む、請求項１～２９のいずれかに記載の組換えＡＡＶベクター。

【請求項３１】

キメラＡＡＶベクター、ハプロイドＡＡＶベクター、ハイブリッドＡＡＶベクター、またはポリプロイドＡＡＶベクターである、請求項１～３０のいずれかに記載の組換えＡＡＶベクター。

【請求項３２】

合理的ハプロイドベクター、モザイクＡＡＶベクター、化学修飾ＡＡＶベクター、また

は任意のＡＡＶ血清型由来のＡＡＶベクターである、請求項１～３１のいずれかに記載の組換えＡＡＶベクター。
【請求項３３】
ＡＡＶＸＬ３２ベクター、ＡＡＶＸＬ３２．１ベクター、ＡＡＶ８ベクター、または少なくとも１つのＡＡＶ８カプシドタンパク質を含むハプロイドＡＡＶ８ベクターからなる群から選択される、請求項１～３２のいずれかに記載の組換えＡＡＶベクター。
【請求項３４】
血清型がＡＡＶ３ｂである、請求項１～３３のいずれかに記載の組換えＡＡＶベクター。
【請求項３５】
前記ＡＡＶ３ｂ血清型が、２６５Ｄ、５４９Ａ、Ｑ２６３Ｙのいずれかから選択されるカプシドタンパク質における１つまたは複数の変異を含む、請求項３４に記載の組換えＡＡＶベクター。
【請求項３６】
前記ＡＡＶ３ｂ血清型が、ＡＡＶ３ｂ２６５Ｄ、ＡＡＶ３ｂ２６５Ｄ５４９Ａ、ＡＡＶ３ｂ５４９ＡもしくはＡＡＶ３ｂＱ２６３Ｙ、またはＡＡＶ３ｂＳＡＳＴＧのいずれかから選択される、請求項３５に記載の組換えＡＡＶベクター。
【請求項３７】
前記ポリＡ配列が全長ＨＧＦポリＡ配列である、請求項１～３６のいずれかに記載の組換えＡＡＶベクター。
【請求項３８】
ポリＡ配列が、配列番号４２、４３もしくは４４、または配列番号４２～４４と少なくとも８０％の配列同一性の核酸配列から選択される、請求項３７に記載の組換えＡＡＶベクター。
【請求項３９】
前記逆ＲＮＡ　ｐｏｌ　ＩＩターミネーター配列が、配列番号４５、または配列番号４５と少なくとも８０％の配列同一性の核酸配列である、請求項１～３８のいずれかに記載の組換えＡＡＶベクター。
【請求項４０】
薬学的に許容される担体中に先の請求項のいずれか一項に記載の組換えＡＡＶベクターを含む医薬組成物。
【請求項４１】
ポンペ病もしくはグリコーゲン貯蔵疾患ＩＩ型（ＧＳＤ　ＩＩ、酸性マルターゼ欠損症）を有するか、またはアルファ－グルコシダーゼ（ＧＡＡ）ポリペプチドにおける欠損を有する対象を処置するための方法であって、先の請求項のいずれか一項に記載の組換えＡＡＶベクター、またはｒＡＡＶゲノムもしくは核酸配列のいずれかを前記対象に投与するステップを含む、方法。
【請求項４２】
前記ＡＡＶベクターが、配列番号２７のプラスミドから製造されている、請求項４１に記載の方法。
【請求項４３】
前記組換えＡＡＶベクターが、配列番号３の核酸配列またはその機能的断片を含む、請求項４１～４２のいずれかに記載の方法。
【請求項４４】
前記組換えＡＡＶベクターが、配列番号２３の核酸配列またはその機能的バリアントを含む、請求項４１～４３のいずれかに記載の方法。
【請求項４５】
ＧＡＡポリペプチドが、前記対象の肝臓から分泌され、分泌されたＧＡＡの骨格筋組織、心筋組織、横隔膜筋組織、またはそれらの組合せによる取り込みがあり、前記分泌されたＧＡＡの取り込みが、前記組織中のリソソームグリコーゲン貯蔵の低減をもたらす、請

求項４１～４４のいずれかに記載の方法。
【請求項４６】
前記対象に投与する前記ステップが、筋肉内、皮下、脊髄内、大槽内、髄腔内、静脈内の投与のいずれかから選択される、請求項４５に記載の方法。
【請求項４７】
前記組換えＡＡＶベクターが、キメラＡＡＶベクター、ハプロイドＡＡＶベクター、ハイブリッドＡＡＶベクターまたはポリプロイドＡＡＶベクターである、請求項４１～４６のいずれかに記載の方法。
【請求項４８】
前記組換えＡＡＶベクターが、合理的ハプロイドベクター、モザイクＡＡＶベクター、化学修飾ＡＡＶベクター、または任意のＡＡＶ血清型由来のＡＡＶベクターである、請求項４１～４７のいずれかに記載の方法。
【請求項４９】
前記組換えＡＡＶベクターが、ＡＡＶＸＬ３２ベクター、またはＡＡＶＸＬ３２．１ベクター、またはＡＡＶ８ベクター、または少なくとも１つのＡＡＶ８カプシドタンパク質を含むハプロイドＡＡＶ８ベクターである、請求項４１～４８のいずれかに記載の方法。
【請求項５０】
前記組換えＡＡＶベクターが、ＡＡＶ８ベクターである、請求項４１～４９のいずれかに記載の方法。
【請求項５１】
前記組換えＡＡＶベクターが、１．０Ｅ１１ｖｇ／ｋｇ～５．０Ｅ１３ｖｇ／ｋｇの投薬量範囲で投与される、請求項４１～５０のいずれかに記載の方法。
【請求項５２】
ＧＡＡタンパク質酵素補充療法を受けるステップ、および前記組換えＡＡＶベクターの投与と同じ日、翌日、またはその後の１日目～２６週間のいずれかの時にＧＡＡタンパク質酵素補充療法（ＥＲＴ）を離脱するステップをさらに含む、請求項４１～５１のいずれかに記載の方法。
【請求項５３】
配列番号３、または配列番号３と少なくとも８０％の配列同一性の核酸配列を含む核酸構築物。
【請求項５４】
配列番号３の前記核酸配列、またはそれと８０％の配列同一性を有する核酸の発現が、配列番号１と少なくとも８０％の配列同一性を有するＧＡＡポリペプチドをコードし、１９９位にＲ、２２３位にＨおよび７８０位にＩが存在する、請求項５３に記載の核酸。
【請求項５５】
配列番号２３、または配列番号２３と少なくとも８０％の配列同一性の核酸配列を含む核酸構築物。
【請求項５６】
配列番号３もしくは配列番号２５、または配列番号３もしくは２５と少なくとも８０％の配列同一性の核酸配列を含む、請求項５５に記載の核酸構築物。
【請求項５７】
配列番号３の前記核酸配列、またはそれと８０％の配列同一性を有する核酸の発現が、配列番号１と少なくとも８０％の配列同一性を有するＧＡＡポリペプチドをコードし、１９９位にＲ、２２３位にＨおよび７８０位にＩが存在する、請求項５６に記載の核酸。
【請求項５８】
請求項５３～５７のいずれかに記載の核酸構築物を含む組換えＡＡＶ。
【請求項５９】
前記ＡＡＶが、前記ＧＡＡのＮ末端の少なくとも１個のアミノ酸を欠く、請求項１に記載の組換えＡＡＶベクター。
【請求項６０】

前記ＡＡＶが、前記ＧＡＡのＮ末端の少なくとも５、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５個、またはそれよりも多くのアミノ酸を欠く、請求項１に記載の組換えＡＡＶベクター。

【請求項６１】

前記異種シグナルペプチドが、前記内因性ＧＡＡシグナルペプチドまたはその一部分の直後に挿入されている、請求項１に記載の組換えＡＡＶベクター。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

関連出願への相互参照

本出願は、２０２２年３月１８日に出願された米国仮出願第６３／３２１，３３６号、２０２２年６月３日に出願された米国仮出願第６３／３４８，８６２号、および２０２３年２月１０日に出願された米国仮出願第６３／４４４，８０４号の米国特許法第１１９条（ｅ）の利益を主張し、それぞれの内容は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。

【０００２】

配列表

本出願は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、本明細書の表９の配列表を含む。

【０００３】

発明の分野

本発明は、アルファ－グルコシダーゼ（ＧＡＡ）ポリペプチドの発現のためのアデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）粒子、ビリオンおよびベクターを投与することによるポンペ病を処置するための方法であって、ＧＡＡをコードする核酸が、コドン最適化または短縮化されていてもよい、方法に関する。本明細書に開示される組成物は、例えば長期間にわたる長期ＧＡＡ酵素補充療法（ＥＲＴ）の投与についての臨床上の必要性なしに、ポンペ病を処置するための方法において使用することができる。

【背景技術】

【０００４】

背景

ポンペ病（グリコーゲン貯蔵疾患ＩＩ型；酸性マルターゼ欠損症；ＭＩＭ　２３２３００）は、リソソーム酵素の酸性α－グルコシダーゼ（ＧＡＡ）の完全または部分的な欠損をもたらすＧＡＡ遺伝子の劣性変異によって引き起こされる。ＧＡＡの非存在は、多くの組織、特に、骨格筋および心筋細胞のリソソームにおけるグリコーゲンの進行性の蓄積をもたらす。次いで、損なわれたエネルギー代謝は、二次的に、激しく破壊された筋肉構造、機能障害、オートファジー、および成人では、骨格筋の筋細胞のかなりの脂肪置き換えをもたらす。

【０００５】

臨床的に、状態は、典型的には、１２か月齢前に死亡に至る劇症型の乳児発症型ポンペ病（ＩＯＰＤ）から、運動機能の喪失を引き起こすミオパチーをもたらし、典型的には、診断から５～１５年で呼吸不全から死亡する、ゆっくりと進行する遅発型ポンペ病（ＬＯＰＤ）の範囲である。乳児発症型患者は、クレアチンキナーゼ（ＣＫ）の上昇を伴って、多くの場合、出生時においてさえまたは出生前においてさえ気付く心筋症を有し、次いで、生後数週間～１か月以内に、重度の筋緊張低下、人工呼吸器のサポートを必要とする呼吸障害、および心拡大を発生する。死亡は、ほとんどの場合、心肺不全、誤嚥性肺炎または心室性不整脈の結果である。遅発型ポンペ病（ＬＯＰＤ）患者（ほとんどが成人、一部若年）は、多くの場合に診断の遅れをもたらすゆっくりと進行する筋力低下、体幹筋肉および四肢近位筋の過剰な脂肪置き換え、主要な死因である呼吸不全への進行を経験する（Carlier et al. 2011）。脳底動脈瘤が生じ、それが破裂すると、生命を脅かし得る（El-Gharbawy et al. 2011；Hobson-Webb et al. 2012）。酵素療法の代

替または補助として、ＧＳＤ－ＩＩを処置するための遺伝子治療アプローチの実現可能性が調べられている（Amalfitano, A., et al., (1999) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 96:8861-8866、Ding, E., et al. (2002) Mol. Ther. 5:436-446、Fraites, T. J., et al., (2002) Mol. Ther. 5:571-578、Tsujino, S., et al. (1998) Hum. Gene Ther. 9:1609-1616）。

【０００６】

ＭＹＯＺＹＭＥ（登録商標）（アルグルコシダーゼアルファ）は、ポンペ病の処置のための最初の米国承認製品（２００６）であり、ＬＵＭＩＺＹＭＥ（登録商標）（アルグルコシダーゼアルファ）は、２０１０年に承認され、乳児発症型および遅発型ポンペ患者のための現在の標準治療（ＳＯＣ）処置である。アルグルコシダーゼアルファは、２週間ごとに、２０ｍｇ／Ｋｇの用量で、注入として静脈内投与される（ＬＵＭＩＺＹＭＥ添付文書２０１４）。アルグルコシダーゼアルファは、ＧＡＡの外因性供給源を提供する。細胞表面上でのマンノース－６－リン酸受容体への結合は、ＧＡＡ分子の炭水化物基を介して起こり、その後、これは、リソソームに内部移行および輸送され、そこで、酵素活性の増加をもたらすタンパク質切断を受けることが示されている。次いで、これは、グリコーゲンの切断において、酵素活性を示す。この酵素補充療法（ＥＲＴ）は、小児型ポンペ病を有するほとんどの患者において生存を延長するが、一部は、ＳＯＣ　ＥＲＴの順守にもかかわらず、死亡するか、筋力低下の進行に苦しむか、または人工呼吸器によるサポートを必要とする深刻な筋緊張低下のままのいずれかであった。遅発型患者では、ＥＲＴは、最初に、筋肉機能および肺機能のパラメーターを中程度改善し、それに続いて、機能が安定するかまたは低下し、理想的な治療からは程遠いままである（Schoser et al. 2017）。

【０００７】

乳児発症型患者、特に、重度のまたはヌル変異（交差反応性免疫物質［ＣＲＩＭ］）陰性）を有する患者では、ＧＡＡ酵素に対する、高く、持続的な抗ｒｈＧＡＡ免疫グロブリンＧ（ＩｇＧ）媒介免疫は、ＥＲＴに対する損なわれたまたは不十分な応答の主要な理由である。すなわち、ＥＲＴは、ＩｇＧおよびＩｇＥ両方の形態で抗体応答を引き起こすことが公知であり、注入関連反応ももたらし得る（Kishnani et al. 2007；Kishnani et al. 2010）。現在のプラクティスは、抗体形成のリスクがあるＬＯＰＤを有する患者では、ＥＲＴによる免疫モジュレーションを開始することである。

【０００８】

加えて、アルグルコシダーゼアルファ（ＭＹＯＺＹＭＥ（登録商標）／ＬＵＭＩＺＹＭＥ（登録商標））による酵素補充療法（ＥＲＴ）は、面倒な１週間おきまたは毎週の注入として送達され、現在利用可能な唯一の処置である。乳児発症型ポンペ病（ＩＯＰＤ）を有する者では、ＧＡＡは、存在しないか（ＣＲＩＭ陰性）、または最小限であり（正常の約１％）、急速に進行する心肺不全を引き起こし、未処置のままでは、２歳までに死亡する（Parini et al. 2018）。ＧＡＡの著しい欠損を有する対象は、重度の症状が少なく、ゆっくりと進行する、若年または成人（遅発型ポンペ病［ＬＯＰＤ］）として存在する。また、隔週の処置を受け損なうと、同じレベルに戻るために数か月のＥＲＴを必要とする大きな後退をもたらし得る。

【０００９】

したがって、一時的な治療の成功にもかかわらず、アルグルコシダーゼアルファＥＲＴは、ＩＯＰＤおよびＬＯＰＤの両方における明らかに満たされていない医学的必要性を残している。対象における長期データは、ＥＲＴが、ポンペ病を有する患者の完全な是正または正常化をもたらさないことを確認する。最終的に、対象は、典型的には、より遅い速度ではあるが、それでも衰え、死亡への不可避の進行が遅延する（Kuperus et al. 2017；Parini et al. 2018）。アルグルコシダーゼアルファは、ＩＯＰＤおよびＬＯＰＤの両方を有する対象について、生存を延長するが（ＬＵＭＩＺＹＭＥ添付文書、２０１４）、ＧＡＡに対する抗体応答および効果の低下は、いくつかの欠点をもたらす。

【００１０】

したがって、臨床的観点から、ＥＲＴによるポンペ患者の長期処置は、成功が限定的である。患者のＩＯＰＤサブセットでは、多くが、高く、持続する抗ｒｈＧＡＡ抗体価（ＨＳＡＴ）を経験する。任意の残留ＧＡＡタンパク質を欠くポンペ患者は、ＣＲＩＭ陰性と見なされる。ＣＲＩＭ陰性患者は、ＨＳＡＴを発生し、高いまたは持続する中程度の力価も生じるＣＲＩＭ陽性患者のサブセットは、死亡率の大きな上昇に苦しむ（Banugaria et al. 2011）。さらにまた、ＨＳＡＴについてのリスクがある患者において抗体形成を防止するための免疫抑制の使用は、生存を大きく延長し、ＨＳＡＴの臨床的関連を確認した（Mendelsohn et al. 2009；Banugaria et al. 2011）。また、文献は、ＥＲＴの約１％のみが、薬理学的に活性であることを示す。

したがって、酵素療法は、重度の小児型ＧＳＤ ＩＩに対して妥当な効力を実証しているが、ＧＡＡ酵素療法の利益は、頻繁な注入についての必要性、および対象が組換えｈＧＡＡタンパク質に対する阻害剤または中和抗体を発生することにより、限定的であり（Amalfitano, A., et al. (2001) Genet. In Med. 3:132-138）、ポンペ病を有する患者を処置するための改善された方法および代替療法についての必要性が存在する。アデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）ベクター媒介遺伝子移入は、適切で実行可能な代替を提供する。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【００１１】

【非特許文献１】Amalfitano, A., et al., (1999) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 96:8861-8866

【非特許文献２】Ding, E., et al. (2002) Mol. Ther. 5:436-446

【非特許文献３】Fraites, T. J., et al., (2002) Mol. Ther. 5:571-578

【非特許文献４】Tsujino, S., et al. (1998) Hum. Gene Ther. 9:1609-1616

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【００１２】

発明の概要

本明細書に記載される技術は、一般に、そのゲノム中に、（ａ）５’および３’ＡＡＶ逆位末端反復（ＩＴＲ）配列、ならびに（ｂ）５’および３’ＩＴＲの間に位置する、内因性ＧＡＡシグナルペプチド、異種シグナルペプチドおよびアルファ－グルコシダーゼ（ＧＡＡ）ポリペプチドの全部または一部分をコードする異種核酸配列であって、ＧＡＡポリペプチドが、配列番号１のアミノ酸残基２８～９５２、配列番号１のアミノ酸残基５７～９５２を含むか、またはＮ末端ＧＡＡポリペプチド断片、例えば、配列番号１のアミノ酸２８、２８～２９、２８～３０、２８～３１、２８～３２もしくは２８～３３、および配列番号１のＮ末端ＧＡＡポリペプチド断片後の次の約５アミノ酸～約４０アミノ酸からの任意の数のアミノ酸の欠失を含む、Ｎ末端ＧＡＡポリペプチド断片を含み、異種シグナルペプチドが、Ｎ末端ＧＡＡポリペプチド断片でまたはその直後、およびＧＡＡポリペプチドの残りのアミノ酸の直前に挿入されていてもよく、例えば、異種シグナルペプチドが、ＧＡＡポリペプチドの残りのアミノ酸の５７位で必要に応じて融合され、ＧＡＡポリペプチドが、配列番号１のアミノ酸９５２またはその機能的断片まで伸長していてもよく、ＧＡＡポリペプチドをコードする核酸配列が、コドン最適化されていてもよく、異種核酸が、肝臓特異的プロモーターに動作可能に連結されている、異種核酸配列を含む組換えアデノウイルス随伴（ｒＡＡＶ）ベクターに関する。ある特定の実施形態では、相同ＧＡＡシグナルペプチドまたはその断片が存在し得る。

【００１３】

そのゲノム中に、（ａ）５’および３’ＡＡＶ逆位末端反復（ＩＴＲ）配列、ならびに（ｂ）必要に応じて、５’および３’ＩＴＲの間に位置する、内因性ＧＡＡシグナルペプチド、異種シグナルペプチドおよびアルファ－グルコシダーゼ（ＧＡＡ）ポリペプチドの全部または一部分をコードする異種核酸配列であって、ＧＡＡポリペプチドが、配列番号１の

アミノ酸残基２８～９５２、配列番号１のアミノ酸５７～９５２を含むか、または例えば、配列番号１のアミノ酸２８、２８～２９、２８～３０、２８～３１、２８～３２もしくは２８～３３、および配列番号１のＮ末端ＧＡＡポリペプチド断片後の約５アミノ酸～約４０アミノ酸からの任意の数のアミノ酸であり得る欠失を含む、Ｎ末端ＧＡＡポリペプチド断片を含み、異種シグナルペプチドが、ＧＡＡポリペプチドの残りのアミノ酸の直前に挿入されていてもよい、異種核酸配列を含む組換えアデノウイルス随伴（ｒＡＡＶ）ベクター。一実施形態では、異種シグナルペプチドは、必要に応じて、ＧＡＡポリペプチドの残りのアミノ酸の５７位で融合され、ＧＡＡポリペプチドは、配列番号１またはその機能的断片のアミノ酸９５２まで伸長していてもよく、ＧＡＡポリペプチドをコードする核酸配列は、野生型であり得るか、コドン最適化されていてもよく、異種核酸は、肝臓特異的プロモーターに動作可能に連結されている。

【００１４】

一部の実施形態では、内因性ＧＡＡシグナルペプチドをコードする核酸配列は、配列番号５９の内因性ＧＡＡシグナルペプチドの少なくとも１～５個、または少なくとも１～１０個、または少なくとも１～２０個、または少なくとも約１～２３個、または少なくとも約１～２４個、または少なくとも約１～２５個、または少なくとも約１～２６個、または少なくとも約１～２７個の連続アミノ酸をコードする。一部の実施形態では、ＧＡＡシグナルペプチドをコードする核酸配列は、配列番号５９の少なくとも１個、または少なくとも２個、または少なくとも３個、または少なくとも４個、または少なくとも５個、または少なくとも６個、または少なくとも７個、または少なくとも８個、または少なくとも９個、または少なくとも１０個、または少なくとも１１個、または少なくとも１２個、または少なくとも１３個、または少なくとも１４個、または少なくとも１５個、または少なくとも１６個、または少なくとも１７個、または少なくとも１８個、または少なくとも１９個、または少なくとも２０個のアミノ酸の欠失を含む改変ＧＡＡシグナルペプチドをコードし、欠失は、連続または不連続の欠失であり得る。

【００１５】

一部の実施形態では、ＧＡＡシグナルペプチドをコードする核酸配列は、内因性ＧＡＡシグナルペプチドの少なくとも１～５個、または少なくとも１～１０個、または少なくとも１～２０個、または少なくとも約１～２３個、または少なくとも約１～２４個、または少なくとも約１～２５個、または少なくとも約１～２６個、または少なくとも約１～２７個の連続アミノ酸をコードする。

【００１６】

本明細書の任意の態様の一実施形態では、配列番号１～１８またはその機能的断片からなる群から選択されるＧＡＡポリペプチドをコードするコドン最適化核酸配列が存在する。

【００１７】

本明細書の任意の態様の一実施形態では、配列番号３をコードする核酸は、野生型である。

【００１８】

本明細書の任意の態様の一実施形態では、ベクターは、配列番号２３の核酸配列またはその機能的バリアントを含む。

【００１９】

本明細書の任意の態様の一実施形態では、異種核酸配列は、ＧＡＡポリペプチドに融合されたシグナルペプチドを含むＧＡＡタンパク質をコードし、シグナルペプチドは、内因性ＧＡＡシグナルペプチドもしくは異種シグナルペプチド、またはそれらの組合せである。

【００２０】

本明細書の任意の態様の一実施形態では、ＡＡＶゲノムは、５’から３’の方向に、（ａ）５’ＩＴＲ、（ｂ）肝臓特異的プロモーター配列、（ｃ）５’ＵＴＲ配列、（ｄ）内因性ＧＡＡシグナルペプチドの一部分または全部をコードする核酸、（ｅ）異種シグナルペプ

チドまたはＮ末端ＧＡＡポリペプチド断片をコードする核酸、（ｆ）アルファ－グルコシダーゼ（ＧＡＡ）ポリペプチドをコードする核酸であって、ＧＡＡポリペプチドが、全体または機能的に活性であるその断片であり得る、核酸、（ｇ）ポリＡ配列、および（ｈ）逆ＲＮＡ　ｐｏｌ　ＩＩターミネーター配列を含む。

【００２１】

本明細書の任意の態様の一実施形態では、ベクターは、ＵＴＲまたは逆ＲＮＡ　ｐｏｌ　ＩＩターミネーター配列のうちの少なくとも１つをさらに含む。

【００２２】

本明細書の任意の態様の一実施形態では、ＵＴＲは、５’または３’である。

【００２３】

本明細書の任意の態様の一実施形態では、シグナルペプチドをコードする核酸は、内因性ＧＡＡシグナルペプチド、フィブロネクチンシグナルペプチド（ＦＮ１）、ＩＬ－２ｗｔシグナルペプチド、改変ＩＬ－２シグナルペプチド、ＩＬ２（１－３）シグナルペプチド、ＩｇＧシグナルペプチド、ＡＡＴシグナルペプチド、Ａ２Ｍシグナルペプチド、もしくはＰＺＰシグナルペプチド、またはシグナルペプチド活性を有するそれらの活性断片のいずれかから選択されるシグナル配列をコードする。

【００２４】

本明細書の任意の態様の一実施形態では、核酸配列は、配列番号１のアミノ酸配列を有するＧＡＡポリペプチド、またはアミノ酸残基１９９がＲであり（１９９Ｒ）、アミノ酸残基２２３がＨであり（２２３Ｈ）、アミノ酸残基７８０がＩである（７８０Ｉ）、配列番号１と少なくとも８０％の配列同一性を有するポリペプチドをコードする。

【００２５】

本明細書の任意の態様の一実施形態では、ＧＡＡポリペプチドをコードする核酸配列は、配列番号３、またはアミノ酸残基１９９がＲであり（１９９Ｒ）、アミノ酸残基２２３がＨであり（２２３Ｈ）、アミノ酸残基７８０がＩである（７８０Ｉ）、配列番号１と少なくとも８０％の配列同一性を有するＧＡＡポリペプチドをコードする、配列番号３と少なくとも８０％、もしくは少なくとも８５％、もしくは少なくとも９０％の配列同一性を有する核酸配列である。

【００２６】

本明細書の任意の態様の一実施形態では、５’ＵＴＲ配列は、配列番号４１、または配列番号４１と少なくとも８０％の配列同一性を有する核酸を含む。

【００２７】

本明細書の任意の態様の一実施形態では、５’ＵＴＲ配列は、配列番号４０、または配列番号４０と少なくとも８０％の配列同一性を有する核酸を含む。

【００２８】

本明細書の任意の態様の一実施形態では、ベクターは、シグナルペプチドをコードする核酸配列の５’、およびプロモーターの３’に位置するイントロン配列をさらに含む。

【００２９】

本明細書の任意の態様の一実施形態では、イントロン配列は、ＭＶＭ配列、ＨＢＢ２配列、ＣＭＶＩＥイントロン配列、またはＵＢＣイントロン配列、またはＳＶ４０配列からなる群から選択される。

【００３０】

本明細書の任意の態様の一実施形態では、ＧＡＡポリペプチドは、表１に開示されるいずれかから選択されるＮ末端短縮型ＧＡＡポリペプチドである。

【００３１】

本明細書の任意の態様の一実施形態では、ベクターは、ＧＡＡ遺伝子をコードする核酸の３’および３’ＩＴＲ配列の５’に位置する少なくとも１つのポリＡ配列をさらに含む。

【００３２】

本明細書の任意の態様の一実施形態では、異種核酸配列は、３’ＵＴＲ配列をさらに含み、３’ＵＴＲ配列は、ＧＡＡポリペプチドをコードする核酸の３’および３’ＩＴＲ配列

の５’に位置するか、またはＧＡＡポリペプチドをコードする核酸およびポリＡ配列の間に位置し、ＲＮＡ　ｐｏｌ　ＩＩターミネーター配列も含み得る。

【００３３】

本明細書の任意の態様の一実施形態では、異種核酸配列は、３’イントロン配列をさらに含み、３’イントロン配列は、ＧＡＡポリペプチドをコードする核酸の３’および３’ＩＴＲ配列の５’に位置するか、またはＧＡＡポリペプチドをコードする核酸ならびにポリＡ配列および／もしくはＲＮＡ　ｐｏｌＩＩターミネーター配列の間に位置する。

【００３４】

本明細書の任意の態様の一実施形態では、ＩＴＲは、挿入、欠失または置換を含む。

【００３５】

本明細書の任意の態様の一実施形態では、ＩＴＲにおける１つまたは複数のＣｐＧアイランドは、除去されている。

【００３６】

本明細書の任意の態様の一実施形態では、シグナルペプチドをコードする核酸は、ＡＡＴシグナルペプチド（例えば、配列番号６７）、または分泌シグナル活性を有するその活性断片、例えば、配列番号６７と少なくとも約７５％、もしくは８０％、もしくは８５％、もしくは９０％、もしくは９５％、もしくは９８％、もしくは９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列をコードする核酸；フィブロネクチンシグナルペプチド（ＦＮ１）（例えば、配列番号７３～７５）、または分泌シグナル活性を有するその活性断片、例えば、配列番号７３～７５と少なくとも約７５％、もしくは８０％、もしくは８５％、もしくは９０％、もしくは９５％、もしくは９８％、もしくは９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列をコードする核酸；内因性ＧＡＡシグナルペプチド（配列番号５１）、または分泌シグナル活性を有するその活性断片、例えば、配列番号５１と少なくとも約７５％、もしくは８０％、もしくは８５％、もしくは９０％、もしくは９５％、もしくは９８％、もしくは９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列をコードする核酸；ｈＩＧＦ２シグナルペプチド（例えば、配列番号７２）、または分泌シグナル活性を有するその活性断片、例えば、配列番号７２と少なくとも約７５％、もしくは８０％、もしくは８５％、もしくは９０％、もしくは９５％、もしくは９８％、もしくは９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列をコードする核酸；ＩｇＧ１（２０１）シグナルペプチド（配列番号５４）、または分泌シグナル活性を有するその活性断片、例えば、配列番号５４と少なくとも約７５％、もしくは８０％、もしくは８５％、もしくは９０％、もしくは９５％、もしくは９８％、もしくは９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列をコードする核酸；ｗｔＩＬ２リーダーペプチド（配列番号５５）、または分泌シグナル活性を有するその活性断片、例えば、配列番号５５と少なくとも約７５％、もしくは８０％、もしくは８５％、もしくは９０％、もしくは９５％、もしくは９８％、もしくは９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列をコードする核酸；変異型ＩＬ２リーダーペプチド（配列番号５６）、または分泌シグナル活性を有するその活性断片、例えば、配列番号５６と少なくとも約７５％、もしくは８０％、もしくは８５％、もしくは９０％、もしくは９５％、もしくは９８％、もしくは９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列をコードする核酸からなる群のいずれかから選択され；ＧＡＡポリペプチドをコードする核酸は、配列番号３、配列番号４、配列番号５、配列番号６、配列番号７、配列番号８、配列番号９、配列番号１０、配列番号１１、配列番号１２、配列番号１３、配列番号１４、配列番号１５、配列番号１６、配列番号１７、配列番号１８、または配列番号１～１８と少なくとも６０％、もしくは７０％、もしくは８０％、８５％、もしくは９０％、もしくは９５％、もしくは９８％、もしくは９９％の配列同一性を有する核酸配列からなる群のいずれかから選択される。

【００３７】

本明細書の任意の態様の一実施形態では、ＧＡＡポリペプチドをコードする核酸は、配列番号３もしくは機能的ＧＡＡ活性を有するその断片、またはアミノ酸残基１９９がＲであり（１９９Ｒ）、アミノ酸残基２２３がＨであり（２２３Ｈ）、アミノ酸残基７８０がＩである（７８０Ｉ）、配列番号１と少なくとも８５％の配列同一性のＧＡＡポリペプチ

ドをコードする、配列番号３と少なくとも６０％、もしくは７０％、もしくは８０％、８５％、もしくは９０％、もしくは９５％、もしくは９８％、もしくは９９％の配列同一性を有する核酸配列から選択される。

【００３８】

本明細書の任意の態様の一実施形態では、ＧＡＡポリペプチドをコードする核酸は、配列番号１のアミノ酸残基３５、４０、５０、５７、６０、６８、６９、７０、７２、７４、７７９、７９０、７９１、７９２、７９３、もしくは７９６のいずれかで開始するＧＡＡポリペプチド、またはアミノ酸残基１９９がＲであり（１９９Ｒ）、アミノ酸残基２２３がＨであり（２２３Ｈ）、アミノ酸残基７８０がＩである（７８０Ｉ）、配列番号１と８０％同一の配列をコードする。

【００３９】

本明細書の任意の態様の一実施形態では、ＧＡＡポリペプチドは、ＧＡＡポリペプチドのＮ末端に付着した内因性ＧＡＡシグナルペプチドまたはその断片、およびそれに付着したまたはその後の異種シグナルペプチドを有し、内因性シグナルペプチドは、配列番号５９のアミノ酸配列または配列番号５９と少なくとも８０％の配列同一性の配列を有し、異種シグナルペプチドは、配列番号６０（２０１　ＩｇＧシグナルペプチド）、もしくはＩＬ２野生型シグナルペプチド（配列番号６１）、改変ＩＬ２シグナルペプチド（配列番号６２）、Ａ２Ｍシグナルペプチド（配列番号６３）、もしくはＰＺＰシグナルペプチド（配列番号６４）、もしくは人工シグナルペプチド（配列番号６５）、もしくはカテプシン（cathpetsin）Ｌシグナルペプチド（配列番号６６）、または配列番号６０～６６と少なくとも９０％の配列同一性のシグナルペプチドからなる群から選択される。

【００４０】

本明細書の任意の態様の一実施形態では、肝臓特異的プロモーターは、配列番号８６、８８、９１～９６、１４６～１５０もしくは４３９～４４１、または配列番号８６、８８、９１～９６、１４６～１５０もしくは４３９～４４１と少なくとも８０％の配列同一性を有する肝臓特異的プロモーターのいずれかから選択される。

【００４１】

本明細書の任意の態様の一実施形態では、肝臓特異的プロモーターは、配列番号９８もしくは９９、または配列番号９８もしくは９９と少なくとも８０％の配列同一性を有する肝臓特異的プロモーターのいずれかから選択される。

【００４２】

本明細書の任意の態様の一実施形態では、肝臓特異的プロモーターは、配列番号９７、または配列番号９７と少なくとも８０％の配列同一性を有する肝臓特異的プロモーターである。

【００４３】

本明細書の任意の態様の一実施形態では、組換えベクターは、配列番号２７のプラスミドから製造されている。

【００４４】

本明細書の任意の態様の一実施形態では、核酸は、配列番号２５またはその機能的断片を含む。

【００４５】

本明細書の任意の態様の一実施形態では、組換えＡＡＶベクターは、キメラＡＡＶベクター、ハプロイドＡＡＶベクター、ハイブリッドＡＡＶベクターまたはポリプロイドＡＡＶベクターである。

【００４６】

本明細書の任意の態様の一実施形態では、組換えＡＡＶベクターは、合理的ハプロイドベクター、モザイクＡＡＶベクター、化学修飾ＡＡＶベクター、または任意のＡＡＶ血清型由来のＡＡＶベクターである。

【００４７】

本明細書の任意の態様の一実施形態では、組換えＡＡＶベクターは、ＡＡＶＸＬ３２ベ

クター、ＡＡＶＸＬ３２．１ベクター、ＡＡＶ８ベクター、または少なくとも１つのＡＡＶ８カプシドタンパク質を含むハプロイドＡＡＶ８ベクターからなる群から選択される。本明細書の任意の態様の一実施形態では、血清型はＡＡＶ３ｂである。本明細書の任意の態様の一実施形態では、ＡＡＶ３ｂ血清型は、２６５Ｄ、５４９Ａ、Ｑ２６３Ｙのいずれかから選択されるカプシドタンパク質における１つまたは複数の変異を含む。本明細書の任意の態様の一実施形態では、ＡＡＶ３ｂ血清型は、ＡＡＶ３ｂ２６５Ｄ、ＡＡＶ３ｂ２６５Ｄ５４９Ａ、ＡＡＶ３ｂ５４９ＡもしくはＡＡＶ３ｂＱ２６３Ｙ、またはＡＡＶ３ｂＳＡＳＴＧのいずれかから選択される。

【００４８】

本明細書の任意の態様の一実施形態では、ポリＡ配列は全長ＨＧＦポリＡ配列である。一実施形態では、これは、ｈＧＨポリＡ配列の機能的断片であり得る。

【００４９】

本明細書の任意の態様の一実施形態では、ポリＡ配列は、配列番号４２、４３もしくは４４、または配列番号４２～４４と少なくとも８０％の配列同一性の核酸配列から選択される。

【００５０】

本明細書の任意の態様の一実施形態では、逆ＲＮＡ　ｐｏｌ　ＩＩターミネーター配列は、配列番号４５、または配列番号４５と少なくとも８０％の配列同一性の核酸配列を含む。一実施形態では、これは、その配列である。

【００５１】

本明細書に記載される別の態様は、薬学的に許容される担体中に本明細書に記載される組換えＡＡＶベクターのいずれかを含む医薬組成物を提供する。

【００５２】

本明細書に記載される別の態様は、ポンペ病もしくはグリコーゲン貯蔵疾患ＩＩ型（ＧＳＤ　ＩＩ、酸性マルターゼ欠損症）を有するか、またはアルファ－グルコシダーゼ（ＧＡＡ）ポリペプチドにおける欠損を有する対象を処置するための方法であって、本明細書に記載される、組換えＡＡＶベクターのいずれか、またはｒＡＡＶゲノムもしくは核酸配列のいずれかを対象に投与するステップを含む、方法を提供する。

【００５３】

本明細書の任意の態様の一実施形態では、ＡＡＶベクターは、配列番号２７のプラスミドから製造された。

【００５４】

本明細書の任意の態様の一実施形態では、組換えＡＡＶベクターは、配列番号３の核酸配列またはその機能的断片を含む。

【００５５】

本明細書の任意の態様の一実施形態では、組換えＡＡＶベクターは、配列番号２３の核酸配列またはその機能的バリアントを含む。

【００５６】

本明細書の任意の態様の一実施形態では、ＧＡＡポリペプチドは、対象の肝臓から分泌され、分泌されたＧＡＡの骨格筋組織、心筋組織、横隔膜筋組織、またはそれらの組合せによる取り込みがあり、分泌されたＧＡＡの取り込みは、組織中のリソソームグリコーゲン貯蔵の低減をもたらす。

【００５７】

本明細書の任意の態様の一実施形態では、対象に投与するステップは、筋肉内、皮下、脊髄内、大槽内、髄腔内、静脈内の投与のいずれかから選択される。

【００５８】

本明細書の任意の態様の一実施形態では、組換えＡＡＶベクターは、キメラＡＡＶベクター、ハプロイドＡＡＶベクター、ハイブリッドＡＡＶベクターまたはポリプロイドＡＡＶベクターである。

【００５９】

本明細書の任意の態様の一実施形態では、組換えＡＡＶベクターは、合理的ハプロイドベクター、モザイクＡＡＶベクター、化学修飾ＡＡＶベクター、または任意のＡＡＶ血清型由来のＡＡＶベクターである。

【００６０】

本明細書の任意の態様の一実施形態では、組換えＡＡＶベクターは、ＡＡＶＸＬ３２ベクター、またはＡＡＶＸＬ３２．１ベクター、またはＡＡＶ８ベクター、または少なくとも１つのＡＡＶ８カプシドタンパク質を含むハプロイドＡＡＶ８ベクターである。

【００６１】

本明細書の任意の態様の一実施形態では、組換えＡＡＶベクターはＡＡＶ８ベクターである。

【００６２】

本明細書の任意の態様の一実施形態では、組換えＡＡＶベクターは、１．０Ｅ９ｖｇ／ｋｇ～５．０Ｅ１３ｖｇ／ｋｇの投薬量範囲で投与される。例えば、１．０Ｅ９ｖｇ／ｋｇ～５．０Ｅ１２ｖｇ／ｋｇ；５．０Ｅ９ｖｇ／ｋｇ～５．０Ｅ１２ｖｇ／ｋｇ；５．０Ｅ９ｖｇ／ｋｇ～１．０Ｅ１２ｖｇ／ｋｇ；５．０Ｅ９ｖｇ／ｋｇ～５．０Ｅ１１ｖｇ／ｋｇ；５．０Ｅ９ｖｇ／ｋｇ～５．０Ｅ１０ｖｇ／ｋｇ；および１．０Ｅ９ｖｇ／ｋｇ～１．０Ｅ１０ｖｇ／ｋｇである。

【００６３】

本明細書の任意の態様の一実施形態では、方法は、ＧＡＡタンパク質酵素補充療法を受けるステップ、および組換えＡＡＶベクターの投与と同じ日、翌日、またはその後１日目～２６週間のいずれかの時にＧＡＡタンパク質酵素補充療法（ＥＲＴ）を離脱するステップをさらに含む。

【００６４】

本明細書に記載される別の態様は、配列番号３、または配列番号３と少なくとも８０％の配列同一性の核酸配列を含む核酸構築物を提供する。

【００６５】

本明細書の任意の態様の一実施形態では、配列番号３の核酸配列またはそれと８０％の配列同一性を有する核酸の発現は、配列番号１と少なくとも８０％の配列同一性を有するＧＡＡポリペプチドをコードし、１９９位にＲ、２２３位にＨおよび７８０位にＩが存在する。

【００６６】

本明細書に記載される別の態様は、配列番号２３、または配列番号２３と少なくとも８０％の配列同一性の核酸配列を含む核酸構築物を提供する。

【００６７】

本明細書の任意の態様の一実施形態では、核酸は、配列番号３もしくは配列番号２５、または配列番号３もしくは２５と少なくとも８０％の配列同一性の核酸配列を含む。

【００６８】

本明細書の任意の態様の一実施形態では、配列番号３の核酸配列またはそれと８０％の配列同一性を有する核酸の発現は、配列番号１と少なくとも８０％の配列同一性を有するＧＡＡポリペプチドをコードし、１９９位にＲ、２２３位にＨおよび７８０位にＩが存在する。

【００６９】

本明細書に記載される別の態様は、本明細書に記載される核酸構築物のいずれかを含む組換えＡＡＶを提供する。

【００７０】

本明細書の任意の態様の一実施形態では、ＡＡＶは、ＧＡＡのＮ末端の少なくとも１個のアミノ酸を欠く。

【００７１】

本明細書の任意の態様の一実施形態では、ＡＡＶは、ＧＡＡのＮ末端の少なくとも５、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５個、またはそれよりも多

くのアミノ酸を欠く。
【００７２】
本明細書の任意の態様の一実施形態では、異種シグナルペプチドは、内因性ＧＡＡシグナルペプチドまたはその一部分の直後に挿入されている。
【００７３】
本発明の態様は、下記に記載される例示的な利点を生じさせる構築および使用におけるある特定の利益を教示する。本発明の態様の他の特徴および利点は、例として、本発明の態様の原理を図示する添付の図面と併せて解釈される、以下のより詳細な説明から明らかになるであろう。
【００７４】
本出願ファイルは、カラーで作成された少なくとも１つの図面を含む。カラーの図面を伴う本特許出願公開の写しは、請求および必要な手数料の支払いによって、庁によって提供されるであろう。添付の図面は、本発明の態様を図示する。そのような図面では、以下の通りである。
【図面の簡単な説明】
【００７５】
【図１】図１Ａ～１Ｄは、ウエスタンブロットデンシトメトリーによる血清ＧＡＡタンパク質定量化を示す。血清ＧＡＡタンパク質を、１週目（図１Ａ）、２週目（図１Ｂ）、３週目（図１Ｃ）および４週目（心臓血清）（図１Ｄ）に、ウエスタンブロットデンシトメトリーによって測定した。血清ＧＡＡを、総タンパク質に対して正規化した（Ａ～Ｄ）。
【００７６】
【図２】図２Ａ～２Ｄは、４ＭＵアッセイによる血清ＧＡＡ活性を示す。血清ＧＡＡ活性を、１週目（図２Ａ）、２週目（図２Ｂ）、３週目（図２Ｃ）および４週目（心臓血清）に、４ＭＵアッセイによって測定した（図２Ｄ）。
【００７７】
【図３】図３Ａ～３Ｃは、ウエスタンブロットデンシトメトリーによる標的臓器のＧＡＡタンパク質定量化を示す。ＧＡＡタンパク質を、心臓（図３Ａ）、横隔膜（図３Ｂ）および肝臓（図３Ｃ）において、ウエスタンブロットデンシトメトリーによって、投薬４週間後に測定した。ＧＡＡを、総タンパク質に対して正規化した。
【００７８】
【図４】図４Ａ～４Ｄは、４ＭＵアッセイによる標的臓器のＧＡＡ活性を示す。ＧＡＡ活性を、心臓（図４Ａ）、横隔膜（図４Ｂ）、四頭筋（図４Ｃ）および肝臓（図４Ｄ）において、投薬４週間後に、４ＭＵアッセイによって測定した。
【００７９】
【図５】図５Ａ～５Ｄは、標的臓器のグリコーゲン含有量を示す。グリコーゲン含有量を、心臓（図５Ａ）、横隔膜（図５Ｂ）、四頭筋（図５Ｃ）および肝臓（図５Ｄ）において、投薬４週間後に測定した。
【００８０】
【図６】図６Ａ～６Ｃは、３週間の犠牲動物についての、ウエスタンブロットデンシトメトリーによる血清ＧＡＡタンパク質定量化を示す。血清ＧＡＡタンパク質を、１週目（図６Ａ）、２週目（図６Ｂ）および３週目（図６Ｃ）に、ウエスタンブロットデンシトメトリーによって測定した。血清ＧＡＡを、総タンパク質に対して正規化した。
【００８１】
【図７】図７Ａ～７Ｃは、３週間の犠牲動物についての、４ＭＵアッセイによる血清ＧＡＡ活性を示す。血清ＧＡＡ活性を、１週目（図７Ａ）、２週目（図７Ｂ）および３週目（図７Ｃ）に、４ＭＵアッセイによって測定した。
【００８２】
【図８】図８Ａ～８Ｃは、３週間の犠牲動物についての、４ＭＵアッセイによる標的臓器のＧＡＡ活性を示す。ＧＡＡ活性を、心臓（図８Ａ）、横隔膜（図８Ｂ）および肝臓（図８Ｃ）において、投薬３週間後に４ＭＵアッセイによって測定した。

【００８３】
【図９】図９Ａ～９Ｃは、３週間の犠牲動物についての、標的臓器のグリコーゲン含有量を示す。グリコーゲン含有量を、心臓（図９Ａ）、横隔膜（図９Ｂ）および肝臓（図９Ｃ）において、投薬３週間後に測定した。
【００８４】
【図１０】図１０Ａ～１０Ｈは、８週間の犠牲動物についての、ウエスタンブロットデンシトメトリーによる血清ＧＡＡタンパク質定量化を示す。血清ＧＡＡタンパク質を、１週目（図１０Ａ）、２週目（図１０Ｂ）、３週目（図１０Ｃ）および４週目（図１０Ｄ）、５週目（図１０Ｅ）、６週目（図１０Ｆ）、７週目（図１０Ｇ）、８週目（図１０Ｈ）に、ウエスタンブロットデンシトメトリーによって測定した。血清ＧＡＡを、総タンパク質に対して正規化した。
【００８５】
【図１１】図１１Ａ～１１Ｈは、８週間の犠牲動物についての、４ＭＵアッセイによる血清ＧＡＡ活性を示す。血清ＧＡＡ活性を、１週目（図１１Ａ）、２週目（図１１Ｂ）、３週目（図１１Ｃ）および４週目（図１１Ｄ）、５週目（図１１Ｅ）、６週目（図１１Ｆ）、７週目（図１１Ｇ）、８週目（図１１Ｈ）に、４ＭＵアッセイによって測定した。
【００８６】
【図１２】図１２Ａ～１２Ｃは、８週間の犠牲動物についての、ウエスタンブロットデンシトメトリーによる標的臓器のＧＡＡタンパク質定量化を示す。ＧＡＡタンパク質を、心臓（図１２Ａ）、横隔膜（図１２Ｂ）、および肝臓（図１２Ｃ）において、ウエスタンブロットデンシトメトリーによって、投薬８週間後に測定した。
【００８７】
【図１３】図１３Ａ～１３Ｃは、８週間の犠牲動物についての、４ＭＵアッセイによる標的臓器のＧＡＡ活性を示す。ＧＡＡ活性を、心臓（図１３Ａ）、横隔膜（図１３Ｂ）および肝臓（図１３Ｃ）において、投薬８週間後に、４ＭＵアッセイによって測定した。
【００８８】
【図１４－１】図１４Ａ～１４Ｆは、８週間の犠牲動物についての、標的臓器のグリコーゲン含有量を示す。グリコーゲン含有量を、心臓（図１４Ａ、１４Ｄ）、横隔膜（図１４Ｂ、１４Ｅ）および肝臓（図１４Ｃ、１４Ｆ）において、投薬８週間後に測定し、体重１ｋｇあたりの用量に対して正規化して表した（図１４Ｄ～１４Ｆ）。
【図１４－２】同上。
【００８９】
【図１５】図１５は、Ａｃｔｕｓ、Ｍ３およびＭ４構築物の概略図を示す。Ａｃｔｕｓは、配列番号９７の肝臓プロモーターを含み、Ｍ３構築物は、Ｍ２構築物に類似し、Ｍ３構築物は配列番号９９のプロモーターを含む一方で、Ｍ２構築は、配列番号９８のプロモーターを含み、これは、筋肉転写因子結合部位内に変異を含む。Ｍ３構築物中のコード配列を、改変して、予測される代替オープンリーディングフレームおよび公知の免疫刺激ヘキサヌクレオチドＣｐＧモチーフを除去した。Ｍ４構築物では、すべてのＣＧジヌクレオチドを、コード配列全体から除去した。代替フレームは、選択されたＭ４構築物において、除去しなかった。アミノ酸配列は、Ｍ３およびＭ４構築物にわたって、Ａｃｔｕｓ　１０１において見出される配列（ｍｙｏｚｙｍｅ／ｌｕｍｉｚｙｍｅのアミノ酸配列）と同一である。
【００９０】
【図１６】図１６Ａおよび１６Ｂは、ｈＧＡＡの標的組織取り込みの分析を示す。図１６Ａは、肝臓、心臓および横隔膜における、Ａｃｔｕｓ　１０１および媒体対照（ＶＣ）と比較した、Ｍ４の投与後のＧＡＡ活性の発現（上グラフ）、およびグリコーゲンレベル（下グラフ）を示す。図１６Ｂは、肝臓、心臓および横隔膜における、Ａｃｔｕｓ　１０１および媒体対照（ＶＣ）と比較した、２つの異なるロットからのＭ４の投与後のＧＡＡ活性の発現（上グラフ）、およびグリコーゲンレベル（下グラフ）を示す。
【００９１】

【図１７】図１７Ａおよび１７Ｂは、Ａｃｔｕｓ　１０１およびＭ４によって発現された血清ｈＧＡＡの分析を示す。図１７Ａは、Ａｃｔｕｓ　１０１、Ｍ４、および媒体対照（ＶＣ）から発現されたｈＧＡＡのタンパク質発現を示す。ｈＧＡＡタンパク質は、Ａｃｔｕｓ　１０１と比較して、Ｍ４から発現された場合、２．４８倍高い。図１７Ｂは、注射４週間後のＡｃｔｕｓ　１０１および媒体対照（ＶＣ）と比較した、２つの異なるロットからのＭ４の投与後の血清中に存在するｈＧＡＡ活性の総タンパク質を示す。

【００９２】

【図１８】図１８Ａ～１８Ｃは、ベクター注射４週間後のマウス心臓における野生型（ｐＭ３－ＮＣＢＩ）およびＡｃｔｕｓ　１０１　ｈＧＡＡタンパク質の性能を示す。図１８Ａは、示された構築物の投与後のｈＧＡＡ取り込みを示す棒グラフである。図１８Ｂは、示された構築物の投与後のｈＧＡＡ活性を示す棒グラフである。図１８Ｃは、示された構築物の投与後のグリコーゲンレベルを示す棒グラフである。Ａｃｔｕｓ　１０１は、心臓におけるマウスｈＧＡＡ活性（図１８Ｂ）およびグリコーゲン低減（図１８Ｃ）において、Ｍ３構築物よりも良好に機能し、これは、Ａｃｔｕｓ　１０１よりも良好に機能するＭ４構築物と全く対照的である。

【００９３】

【図１９】図１９は、示された構築物によるマウス血清における形質導入４週間後のｈＧＡＡ活性についての４ＭＵ活性アッセイを示す。Ｍ４は、ＧＡＡ活性の促進において、Ａｃｔｕｓ　１０１よりも良好に機能する。

【００９４】

【図２０】図２０は、生理食塩水（対照）、Ａｃｔｕｓ　１０１、またはＭ４による注射後に観察された肝臓保持を示す。肝臓保持は、Ａｃｔｕｓ　１０１およびＭ４の間で同等であると思われた。

【００９５】

【図２１－１】図２１Ａ～２１Ｄは、ｈＧＡＡの標的組織取り込みの分析を示す。図２１Ａは、心臓におけるＭ４、Ａｃｔｕｓ　１０１および生理食塩水対照の投与後のＧＡＡ活性の発現を示す。図２１Ｂは、横隔膜におけるＭ４、Ａｃｔｕｓ　１０１および生理食塩水対照の投与後のＧＡＡ活性の発現を示す。図２１Ｃは、四頭筋におけるＭ４、Ａｃｔｕｓ　１０１および生理食塩水対照の投与後のＧＡＡ活性の発現を示す。図２１Ｄは、は、ヒラメ筋におけるＭ４、Ａｃｔｕｓ　１０１および生理食塩水対照の投与後のＧＡＡ活性の発現を示す。

【図２１－２】同上。

【００９６】

【図２２】図２２は、注射７、１４および２１日後の、媒体対照（ＶＣ）、Ａｃｔｕｓ　１０１、ならびにさまざまなＭ４構築物Ｓｅｑ１２（配列番号３０）、Ｓｅｑ９９（配列番号２９）、Ｓｅｑ３（配列番号２８）、およびＳｅｑ１００（配列番号２７）からのｈＧＡＡ発現を示すウエスタンブロットを提示する。低および高用量（示された通り）を、ＧＡＡ－ＫＯマウスに投与した。レベルを、示された日に評価した。Ｓｅｑ１００は、ＶＣ、Ａｃｔｕｓ　１０１および他の示されたＭ４構築物と比較して、より長い期間にわたって持続するより高い発現レベルをもたらす。「Ｈ　ＳＴ　１」および「Ｈ　ＳＴ　２」は、それぞれ、ＨＩＧＨ　ＤＯＳＥ　ＳＴＵＤＹ　１およびＨＩＧＨ　ＤＯＳＥ　ＳＴＵＤＹ　２を指す。配列番号２７、２８、２９、３０は、配列番号１の配列を有するＧＡＡポリペプチドを発現するｒＡＡＶベクターの発現のためのプラスミドであり、ここで、ｒＡＡＶベクターは、配列番号３（Ｓｅｑ１００）、配列番号４（Ｓｅｑ３）、配列番号７（Ｓｅｑ１２）、配列番号１３（Ｓｅｑ９９）から選択されるコドン最適化核酸配列を含む。

【００９７】

【図２３】図２３は、示された構築物の投与２１日後のＧＡＡ－ＫＯマウスにおけるｈＧＡＡレベルを示す。Ｓｅｑ１００は、ＶＣ、Ａｃｔｕｓ　１０１および他の示されたＭ４構築物と比較して、投与２１日後に、血清（上ウエスタンブロット）および肝臓（下ウエ

スタンブロット）においてｈＧＡＡのより高い発現レベルをもたらす。
【００９８】
【図２４】図２４は、示された構築物による投与２１日後のＧＡＡ－ＫＯマウスの肝臓における正規化されたｈＧＡＡ　ＲＮＡレベルを示す。Ｓｅｑ１００は、ＶＣ、Ａｃｔｕｓ　１０１および他の示されたＭ４構築物と比較して、投与２１日後に、血清においてｈＧＡＡ　ＲＮＡのより高い発現レベルをもたらす。
【００９９】
【図２５】図２５は、示された構築物による投与２１日後の示された標的組織（すなわち、心臓または横隔膜）におけるＧＡＡ取り込みを示すウエスタンブロットを提示する。Ｓｅｑ１００は、ＶＣ、Ａｃｔｕｓ　１０１および他の示されたＭ４構築物と比較して、投与２１日後に、それぞれの組織においてｈＧＡＡのより高い発現レベルをもたらす。
【０１００】
【図２６】図２６Ａおよび２６Ｂは、投与２１日後のＧＡＡ－ＫＯマウスの示された組織におけるＧＡＡおよびグリコーゲンレベルを示す棒グラフを提示する。図２６Ａは、示された構築物による投与２１日後のＧＡＡ－ＫＯマウスの示された組織におけるＧＡＡ活性を示す。Ｓｅｑ１００は、ＶＣ、Ａｃｔｕｓ　１０１および他の示されたＭ４構築物と比較して、投与２１日後に、それぞれの組織においてｈＧＡＡのより高い発現レベルをもたらす。図２６Ｂは、示された構築物による投与２１日後のＧＡＡ－ＫＯマウスの示された組織におけるグリコーゲンを示す。Ｓｅｑ１００は、ＶＣ、Ａｃｔｕｓ　１０１および他の示されたＭ４構築物と比較して、投与２１日後に、それぞれの組織においてより高いレベルのグリコーゲンクリアランスをもたらす。
【０１０１】
【図２７】図２７は、経時的なＧＡＡ－ＫＯマウスにおけるｈＧＡＡ発現を示すウエスタンブロットを提示する。Ｓｅｑ１００は、ＶＣ、Ａｃｔｕｓ　１０１および他の示されたＭ４構築物と比較して、投与後７および１４日目に、ｈＧＡＡのより高い発現レベルをもたらす。
【０１０２】
【図２８】図２８は、投与２１日後のＧＡＡ－ＫＯマウスにおける４ＭＵアッセイの結果を示す棒グラフを提示する。Ｓｅｑ１００は、ＶＣ、Ａｃｔｕｓ　１０１および他の示されたＭ４構築物と比較して、投与後２１日目に、ｈＧＡＡのより高い発現レベルをもたらす。
【０１０３】
【図２９】図２９は、いくつかの改変ＧＡＡを示す概略図であり、（ｉｉｉ）ＧＡＡポリペプチドに付着した、（ｉ）ＧＡＡシグナルペプチドまたはその部分、および（ｉｉ）異種シグナルペプチドを含む構築物を示す。アミノ酸５７で開始するＮ末端短縮型ＧＡＡポリペプチドは、例示的なＧＡＡポリペプチドとして示されるが、しかしながら、表１に開示される任意のＮ末端短縮型ＧＡＡポリペプチドを使用することができる。
【０１０４】
【図３０】図３０は、示された構築物の投与４週間後のＧＡＡ－ＫＯマウスにおけるｈＧＡＡ発現を示すウエスタンブロットを提示する。黒色矢印はＧＡＡ発現を示す。灰色三角は、非特異的結合を示す。
【０１０５】
【図３１】図３１は、示された構築物の投与４週間後のＧＡＡ－ＫＯマウスの血清における総ＧＡＡタンパク質を示す棒グラフを提示する。生理食塩水を、対照に使用する。
【０１０６】
【図３２】図３２は、示された構築物の投与４週間後のＧＡＡ－ＫＯマウスの血清における総ＧＡＡ活性を示す棒グラフを提示する。生理食塩水を、対照に使用する。血清における４ＭＵ活性は、ＧＡＡ発現レベルと一致する。
【０１０７】
【図３３】図３３は、示された構築物の投与４週間後のＧＡＡ－ＫＯマウスの心臓におけ

る総ＧＡＡ活性を示す棒グラフを提示する。生理食塩水を、対照に使用する。心臓における４ＭＵ活性は、ＧＡＡ発現レベル、および野生型レベルを達成した構築物の発現と一致する。

【０１０８】

【図３４】図３４は、示された構築物の投与４週間後のＧＡＡ－ＫＯマウスの心臓における総グリコーゲンレベルを示す棒グラフを提示する。生理食塩水を、対照に使用する。心臓におけるグリコーゲンレベルは、ＧＡＡ発現レベル、および野生型レベルを達成した構築物の発現と一致する。

【０１０９】

【図３５】図３５Ａは、示された構築物の投与４週間後のＧＡＡ－ＫＯマウスの肝臓における総ＧＡＡ活性を示すウエスタンブロットを提示する。図３５Ｂは、示された構築物の投与４週間後のＧＡＡ－ＫＯマウスの心臓における総ＧＡＡ活性を示す棒グラフを提示する。生理食塩水を、対照に使用する。肝臓における改変ＧＡＡの保持の低減が観察される。

【０１１０】

【図３６】図３６は、示されたＡＡＶ（左欄）の投与後のマウスにおける、血清におけるＧＡＡのレベル、血清および心臓におけるＧＡＡ活性、心臓におけるグリコーゲンレベル、ならびに肝臓において保持されたＧＡＡレベルを示す表を提示する。

【０１１１】

【図３７】図３７は、改変構築物の概略図を提示する。Ｍｏｄ－Ａｃｔｕｓは、ＩＴＲに対して５’および３’のｗｔＡＡＶ　ＤＮＡ配列を除去するように改変されたＡｃｔｕｓ構築物である。Ｍｏｄ－Ｐ０７２は、５’ＵＴＲを５’ＵＴＲ＋イントロン配列と置き換え、３’ＵＴＲを除去し、ＳＶ４０双方向性ポリＡ配列を追加するように改変されたＰ０７２構築物である。Ｍｏｄ－Ｐ０９２は、５’ＵＴＲを５’ＵＴＲ＋イントロン配列と置き換え、３’ＵＴＲを除去し、ＳＶ４０双方向性ポリＡ配列を追加するように改変されたＰ０９２構築物である。Ｍｏｄ－０７２およびｍｏｄ－０９２も、ＩＴＲに対して５’および３’のｗｔＡＡＶ　ＤＮＡ配列を除去するように改変されている。

【０１１２】

【図３８】図３８Ａおよび３８Ｂは、示されたＡＡＶについて、ｈｕｈ７細胞培養物におけるＧＡＡ発現を示す棒グラフを提示する。図３８Ａは、ｈｕｈ７細胞溶解物におけるＧＡＡ活性を示す。図３８Ｂは、ｈｕｈ７細胞上清におけるＧＡＡ活性を示す。Ｍｏｄ－Ｐ０７２は、上清に、その最も高いレベルのＧＡＡを分泌する。Ｍｏｄ－Ａｃｔｕｓは、細胞において、その最も高いＧＡＡ活性を促進する。

【０１１３】

【図３９】図３９Ａ～３９Ｃは、野生型マウス（Ｃ５７ＢＬ／６Ｊ）において、さまざまなレベルで示されたＡＡＶのｉｎ　ｖｉｖｏ発現を示すデータを提示する。図３９Ａは、雄マウスにおける投与のさまざまな週後の血清におけるＧＡＡ活性を示すグラフである。図３９Ｂは、雌マウスにおける投与のさまざまな週後の血清におけるＧＡＡ活性を示すグラフである。図３９Ｃは、雄および雌マウス（合計）における投与のさまざまな週後の血清におけるＧＡＡ活性を示すグラフである。Ｍｏｄ－Ｐ０７２は、投与４週間後のマウスの血清において、最も高いＧＡＡ活性レベルを達成する。

【０１１４】

【図４０－１】図４０Ａ～４０Ｃは、野生型マウス（Ｃ５７ＢＬ／６Ｊ）におけるさまざまなレベルの示されたＡＡＶのｉｎ　ｖｉｖｏ発現後の肝臓、心臓および四頭筋組織におけるウエスタンブロットのＧＡＡレベルの半定量的分析を表す棒グラフを提示する。図４０Ａは、雄および雌マウスの肝臓組織におけるＧＡＡレベルを示すグラフである。図４０Ｂは、雄および雌マウスの心臓組織におけるＧＡＡレベルを示すグラフである。図４０Ｃは、雄および雌マウスの四頭筋組織におけるＧＡＡレベルを示すグラフである。Ｍｏｄ－Ａｃｔｕｓは、投与後の肝臓組織において最も高いＧＡＡ取り込みを達成する。Ｍｏｄ－Ｐ０７２は、投与後の心臓および四頭筋組織において最も高いＧＡＡ取り込みを達成する

。
【図４０－２】同上。
【０１１５】
【図４１】図４１は、示された用量のＡｃｔｕｓ　１０１、ｐＰ１１０、およびｐＰ１１３の投与後の心臓組織におけるグリコーゲンレベルの棒グラフを提示する。細胞におけるグリコーゲンのより高い低減が、Ａｃｔｕｓ　１０１またはｐＰ１１３と比較して、ｐＰ１１０の投与後に観察された。生理食塩水を、対照に使用する。
【０１１６】
【図４２】図４２は、示された用量のＭ４、ｐＰ０６５、ｐＰ０７２およびｐＰ０９２の投与後の心臓組織におけるグリコーゲンレベルの棒グラフを提示する。より高い用量のｐＰ０６５およびｐＰ０７２が、細胞におけるグリコーゲンレベルの最も高い低減をもたらした。生理食塩水を、対照に使用する。
【発明を実施するための形態】
【０１１７】
上記に記載した図面は、以下の説明において詳細にさらに定義される、その例示的な実施形態の少なくとも１つにおける本発明の態様を図示する。異なる図面において同じ数字によって参照される本発明の特徴、要素および態様は、１つまたは複数の実施形態による、同じ、同等の、または類似した特徴、要素または態様を表す。
【０１１８】
詳細な説明
本明細書に記載される技術は、ポンペ病を処置するための方法において、ＧＡＡポリペプチドを対象に送達するための組換えＡＡＶ（ｒＡＡＶ）ベクターおよびｒＡＡＶのための構築物を対象とし、ここで、ＧＡＡポリペプチドをコードする異種核酸は、免疫応答を低減し、ヒト対象における発現の効率を増強および改善するためにコドン最適化されている。すなわち、ＧＡＡポリペプチドを対象に送達するための本明細書に記載されるｒＡＡＶ構築物は、改善、例えば、限定されるものではないが、ＧＡＡポリペプチドをコードするコドン最適化核酸配列を含み、ここで、ＧＡＡポリペプチドをコードするコドン最適化核酸配列は、特色、例えば、（ｉ）ｉｎ　ｖｉｖｏでの増強された発現、（ｉｉ）ＣｐＧアイランドを低減することおよび／またはＣＧジヌクレオチド含有量を排除すること、（ｉｉｉ）ＳＴＯＰ配列の改変または代替リーディングフレーム（ＡＲＦ）の排除、ならびに（ｉｖ）自然免疫応答を低減することを含むように改変されている。または、野生型ＧＡＡを使用して、発現を増強するように改変された。さらにまた、ＧＡＡポリペプチドを対象に送達するための本明細書に記載されるｒＡＡＶ構築物は、改善、例えば、ＧＡＡポリペプチドを発現する核酸および肝臓特異的プロモーターの間に位置する５’ＵＴＲの組み込みなど、ならびにＧＡＡポリペプチドを発現する特異的ターミネーター配列の３’核酸、例えば、特異的ポリＡ配列および／またはターミネーター配列、複数のポリＡ配列などの使用などを含む。
【０１１９】
本明細書に記載される技術は、どちらも参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる国際特許出願のＷＯ２０２０１０２６４５およびＷＯ２０２１１０２１０７に以前に開示された、ポンペ病を処置するための方法におけるＧＡＡポリペプチドを対象に送達するための改善された組換えＡＡＶ（ｒＡＡＶ）ベクターおよびｒＡＡＶのための構築物に関する。
【０１２０】
特に、例えば、例示的な例としてｒＡＡＶベクターを使用する標的化ウイルスベクターが本明細書に記載され、これは、逆位末端反復配列（ＩＴＲ）、肝臓特異的プロモーター、異種遺伝子、ポリＡテイルおよびポンペ病を処置する使用のための潜在的な他の調節エレメントを含有するヌクレオチド配列を含み、異種遺伝子は、ヒトＧＡＡであり、ベクター、例えば、ｒＡＡＶは、治療有効用量で患者に投与することができ、これは異種遺伝子の発現、および疾患、例えば、ポンペ病の処置のために、適切な組織および／または臓器

に送達される。
【０１２１】
本明細書に記載される一態様は、そのゲノム中に、（ａ）５’および３’ＡＡＶ逆位末端反復（ＩＴＲ）配列、ならびに（ｂ）５’および３’ＩＴＲの間に位置する、アルファ－グルコシダーゼ（ＧＡＡ）ポリペプチドを含むポリペプチドをコードする異種核酸配列であって、異種核酸が、本明細書に開示される肝臓特異的プロモーターに動作可能に連結されている、異種核酸配列を含む組換えアデノウイルス随伴（ＡＡＶ）ベクターを提供する。
【０１２２】
本明細書の任意の態様の一実施形態では、異種核酸配列は、ＧＡＡポリペプチドに融合された分泌シグナルを含むＧＡＡポリペプチドをコードし、分泌シグナル（本明細書では、「シグナルペプチド」とも称される）は、内因性ＧＡＡポリペプチドまたは外因性ＧＡＡポリペプチドである。
【０１２３】
本明細書の任意の態様の一実施形態では、ＧＡＡポリペプチドをコードする核酸配列は、ヒトＧＡＡ遺伝子またはヒトコドン最適化ＧＡＡ遺伝子（ｃｏＧＡＡ）または改変ＧＡＡ核酸配列である。本明細書に開示されるように、ヒトＧＡＡタンパク質をコードする核酸は、配列番号１～１８、または配列番号１～１８のいずれかと少なくとも８０％、もしくは少なくとも約８５％、もしくは少なくとも約９０％、もしくは少なくとも約９５％、もしくは少なくとも約９８％の配列同一性を有する機能的バリアントのいずれかから選択される。
【０１２４】
一部の実施形態では、発現されたＧＡＡは、ＧＡＡポリペプチドの肝臓からの分泌を促進する少なくともシグナルペプチドを含む。一部の実施形態では、ＧＡＡポリペプチドまたは改変ＧＡＡは、ＧＡＡポリペプチドの肝臓からの分泌を促進する少なくともシグナルペプチドを含む融合タンパク質として発現される。
【０１２５】
本明細書に記載される技術のすべての実施形態のすべての態様では、肝臓特異的プロモーターは、ｈＧＡＡポリペプチドを、肝臓において優先的に発現する。本明細書に記載される技術のすべての実施形態のすべての態様では、一部の実施形態において、ＡＡＶベクターは、肝臓を標的にする少なくとも１つのカプシドタンパク質を含む。
Ｉ．ＧＡＡを発現する組換えＡＡＶ
【０１２６】
本明細書に開示されるように、本技術の一態様は、カプシド、およびそのカプシド内の「ｒＡＡＶベクターゲノム」と称されるヌクレオチド配列を含むｒＡＡＶベクターを使用する、ポンペ病を処置するための方法に関する。ｒＡＡＶベクターゲノム（「ｒＡＡＶゲノム」とも称される）は、限定されるものではないが、２つの逆位末端反復配列（ＩＴＲ、例えば、５’－ＩＴＲおよび３’－ＩＴＲ）を含む複数のエレメントを含み、プロモーター、ＧＡＡポリペプチドをコードする異種遺伝子およびポリＡテイルを含む追加のエレメントがＩＴＲ間に位置し、ＧＡＡポリペプチドをコードする異種遺伝子は、例えば、限定されるものではないが、ＣｐＧを低減し、ＣｐＧアイランドを低減し、内部開始コドンを最小化または排除することを含め、コドン最適化される。
【０１２７】
一部の実施形態では、本明細書に開示されるｒＡＡＶゲノムは、５’ＩＴＲおよび３’ＩＴＲ配列、ならびに５’ＩＴＲおよび３’ＩＴＲの間に位置する、アルファ－グルコシダーゼ（ＧＡＡ）ポリペプチドをコードする核酸をコードする異種核酸に動作可能に連結されたプロモーター、例えば、本明細書に開示される肝臓特異的プロモーター配列を含み、異種核酸は、本明細書に開示されるようにコドン最適化され、ＧＡＡポリペプチドをコードする核酸および肝臓特異的プロモーター配列の間に位置する５’ＵＴＲが存在する。一部の例では、３’ＵＴＲも存在する。さらに、ＵＴＲは、イントロンを含有することができる。一実施形態では、異種核酸配列は、必要に応じて、以下のエレメント：イントロン配

列、本明細書に開示される内因性シグナルペプチド（ＳＰ）または異種ＳＰであり得る分泌シグナルペプチドをコードする核酸、ポリＡ配列、およびターミネーター配列のうちの１つまたは複数をさらに含むことができる。一部の実施形態では、５’ＵＴＲ配列は、配列番号４１を含むか、または配列番号４０を含むか、または配列番号４０もしくは４１と少なくとも８５％、もしくは少なくとも９０％、もしくはそれよりも高い配列同一性を有する配列を含む。一部の実施形態では、ポリＡ配列は、配列番号４２を含む全長ＨＧＨポリＡ配列、または配列番号４２と少なくとも８５％、もしくは少なくとも９０％、もしくはそれよりも高い配列同一性を有する配列である。一部の実施形態では、ターミネーター配列は、逆ＲＮＡ　ｐｏｌ　ＩＩターミネーター配列である。一部の実施形態では、逆ＲＮＡ　ｐｏｌ　ＩＩターミネーター配列は、配列番号４５、または配列番号４５と少なくとも８５％、もしくは少なくとも９０％、もしくはそれよりも高い配列同一性を有する配列を含む。

【０１２８】

一部の実施形態では、アルファ－グルコシダーゼ（ＧＡＡ）ポリペプチドをコードする核酸は、例えば、配列番号１の残基２８で開始する、全長ＧＡＡポリペプチドをコードする。一部の実施形態では、アルファ－グルコシダーゼ（ＧＡＡ）ポリペプチドをコードする核酸は、例えば、配列番号１のアミノ酸残基３５、４０、５０、５７、６０、６８、６９、７０、７２、７４で開始する短縮型ＧＡＡポリペプチド、ならびに／もしくは配列番号１の残基７７９、７９０、７９１、７９２、７９３および７９６で開始するＣ末端短縮化、または配列番号１のアミノ酸残基３５～９５２、４０～９５２、５０～９５２、５７～９５２、６０～９５２、６８～９５２、６９～９５２、７０～９５２、７２～９５２、７４～９５２、７７９～９５２、７９０～９５２、７９１～９５２、７９２～９５２、７９３～９５２および７９６～９５２にわたって配列番号１と少なくとも８０％、もしくは少なくとも８５％、もしくは少なくとも９０％、もしくは少なくとも９５％の配列同一性を有するＧＡＡポリペプチドなどをコードする。

【０１２９】

一部の実施形態では、アルファ－グルコシダーゼ（ＧＡＡ）ポリペプチドをコードする核酸は、全長ＧＡＡポリペプチド（例えば、配列番号１の残基２８～９５２）、もしくは短縮型ＧＡＡポリペプチド、例えば、配列番号１の残基３５、４０、５０、５７、６０、６８、６９、７０、７２、７４のいずれかで開始するＧＡＡポリペプチドをコードし、ならびに／またはＧＡＡポリペプチドのＮ末端に付着した内因性ＧＡＡシグナルペプチドを有する配列番号１の残基７７９、７９０、７９１、７９２、７９３および７９６で開始する第２の短縮化は、例えば、配列番号５９の残基を含む内因性シグナルペプチドを含む。例えば、配列番号１、および唯一の異種または相同シグナルペプチド。代替の実施形態では、アルファ－グルコシダーゼ（ＧＡＡ）ポリペプチドをコードする核酸は、全長ＧＡＡポリペプチド（例えば、配列番号１の残基２８～９５２）、または全長もしくは短縮型ＧＡＡポリペプチドのＮ末端に付着した異種シグナルペプチドを有する、短縮型ＧＡＡポリペプチド、例えば、配列番号１の残基３５、４０、５０、５７、６０、６８、６９、７０、７２、７４、７７９、７９０、７９１、７９２、７９３および７９６のいずれかで開始するＧＡＡポリペプチドをコードする。

【０１３０】

代替の実施形態では、アルファ－グルコシダーゼ（ＧＡＡ）ポリペプチドをコードする核酸は、全長ＧＡＡポリペプチド（例えば、配列番号１の残基２８～９５２）、またはＮ末端短縮型ＧＡＡポリペプチド、例えば、配列番号１の残基３５、４０、５０、５７、６０、６８、６９、７０、７２、７４、７７９、７９０、７９１、７９２、７９３および７９６のいずれかで開始するＧＡＡポリペプチドをコードし、ＧＡＡシグナルペプチドまたはその一部分もしくは断片、および全長もしくは短縮型ＧＡＡポリペプチドのＮ末端に付着した異種シグナルペプチドもコードする。一部の実施形態では、ＧＡＡポリペプチドは、配列番号１の任意のアミノ酸２９～３５で開始する短縮化を有するＮ末端短縮型ＧＡＡポリペプチドである。一部の実施形態では、アルファ－グルコシダーゼ（ＧＡＡ）ポリペ

プチドをコードする核酸は、（ｉ）ＧＡＡシグナルペプチドまたはその一部分、例えば、そのＮ末端部分、（ｉｉ）ＧＡＡポリペプチドの一部分（例えば、配列番号１の残基２８～５６のいずれかの部分）、（ｉｉｉ）本明細書に開示される異種シグナルペプチド、および（ｉｖ）ＧＡＡポリペプチド、例えば、Ｎ末端短縮型ＧＡＡポリペプチド、例えば、配列番号１の残基３５、４０、５０、５７、６０、６８、６９、７０、７２、７４、７７９、７９０、７９１、７９２、７９３および７９６のいずれかで開始するＧＡＡポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＧＡＡポリペプチドは、ＧＡＡポリペプチドのＣ末端の少なくとも１個、または少なくとも２個、または少なくとも３個、または少なくとも４個、または少なくとも５個、または少なくとも５～１０個、または１０～２０個、または２０～３０個のアミノ残基のＣ末端短縮化を含むことができる。限定されるものではないが、配列番号６０～７８のいずれかから選択されるアミノ酸を含むシグナルペプチドを含む例示的な異種シグナルペプチドが本明細書に開示される。一部の実施形態では、シグナルペプチドは、配列番号６０、６１、６２、６３および６４のＮ末端に付着した。

Ａ．アルファ－グルコシダーゼ（ＧＡＡ）ポリペプチド

【０１３１】

ＧＡＡ遺伝子（ＮＭ＿０００１５２．３）は、およそ１８．３キロベース（ｋｂ）長であり、２０個のエクソンを含有する（Dasouki et al. 2014）。その相補的ＤＮＡは、未成熟の９５２個のアミノ酸の酵素をコードする２，８５９ヌクレオチドのコード配列を有する。ＧＡＡは、膜結合した、小胞体中で隔離されている、触媒的に不活性な（天然基質であるグリコーゲンに関して）前駆体として合成される。これは、ゴルジ複合体において糖鎖修飾を受け、それに続いて、（マイナー）分泌経路に、またはリソソームに輸送され、そこで、アミノ末端およびカルボキシル末端の両方で、段階的なプロセスでトリミングされる。マンノース残基のリン酸化は、マンノース６－リン酸受容体を介して、酵素のリソソームへの効率的な輸送を確実にする。リソソームにおいて、ＧＡＡは、低い水素イオン濃度（ｐＨ）環境下でグリコーゲンにおけるα１→４グルコシド連結のグルコースへの加水分解を触媒する。天然基質（グリコーゲン）に対する特異性が、その成熟の間に上昇する。

【０１３２】

多くの正常な対立遺伝子バリアントがＧＡＡに存在し、これは、３つの公知の異型酵素（ＧＡＡ１、ＧＡＡ２、およびＧＡＡ４）の原因となる。ＧＡＡにおける４５０超の変異が、ポンペ病を有する個体において報告されている。ナンセンス変異、大規模および小規模の遺伝子再編成、ならびにスプライシングの欠陥が、家族、地理的領域または民族に潜在的に特異的である多くの変異で観察されている。ＧＡＡ酵素活性の完全なまたはほぼ完全な非存在（典型的には、皮膚線維芽細胞における正常な活性の＜１％）をもたらす変異の組合せは、ＩＯＰＤを有する個体においてより一般的に見られるが、部分的な酵素活性（皮膚線維芽細胞における正常な活性のおよそ２～４０％）が可能なこれらの組合せは、典型的には、ＬＯＰＤ提示を有する。ＧＡＡ変異は、メッセンジャーＲＮＡの不安定さ、および／または著しく短縮化された酸性α－グルコシダーゼもしくは著しく減少した活性を有する酵素をもたらす。ＧＡＡの機能障害または非存在は、複数の組織のリソソームおよび細胞質におけるグリコーゲンの蓄積をもたらし、骨格筋、平滑筋および心筋の破壊をもたらす。酵素欠損症の効果は、リソソームに連結されている小胞系にも広がり得、これらの細胞小器官を通してサイクルするグルコーストランスポーター４などの受容体にも影響を及ぼし得る。証拠は、生産的オートファジーの欠如、および筋線維における収縮装置を破壊するオートファゴソームの進行的な蓄積も示し、これは、ＥＲＴの間の骨格筋の是正の欠如と相関した。

【０１３３】

アルファ－グルコシダーゼ（ＧＡＡ）ポリペプチドは、グリコシドヒドロラーゼ（hydrolyases）のファミリー３１のメンバーである。ヒトＧＡＡは、１１０ｋＤａｌの前駆体として合成される（Wisselaar et al. (1993) J. Biol. Chem. 268(3): 2223-31）。酵素の成熟型は、７０および７６ｋＤａｌの単量体の混合物である（Wiss

elaar et al. (1993) J. Biol. Chem. 268(3): 2223-31）。前駆体酵素は、７つの可能性のあるグリコシル化部位を有し、これらの４つが、成熟酵素において保持される（Wisselaar et al. (1993) J. Biol. Chem. 268(3): 2223-31）。成熟酵素を産生するタンパク質分解切断事象は、後期エンドソームまたはリソソームにおいて起こる（Wisselaar et al. (1993) J. Biol. Chem. 268(3): 2223-31）。

【０１３４】

ｒＡＡＶベクターゲノムは、例えば、ヒトＧＡＡのアミノ酸残基４０～９５２、またはアミノ酸残基４０～７９０などのより小さな部分を含み得るＧＡＡポリペプチドをコードすることができる。

【０１３５】

Ｃ末端の１６０アミノ酸は、７０および７６ｋＤａｌの成熟ＧＡＡポリペプチド種に存在しない。しかしながら、ＧＡＡ活性の完全な喪失をもたらすある特定のポンペ対立遺伝子、例えば、Ｖａｌ９４９Ａｓｐは、この領域にマッピングされている（Becker et al. (1998) J. Hum. Genet. 62:991）。この変異体の表現型は、タンパク質のＣ末端部分が、７０または７６ｋＤａｌの種の一部ではないが、タンパク質の機能において重要な役割を果たすことを示す。タンパク質のＣ末端部分は、プロセシングの間にタンパク質の残りから切断されるが、主要な種と会合したままであることも報告されている（Moreland et al. (Nov. 1, 2004) J. Biol. Chem., Manuscript 404008200）。したがって、Ｃ末端残基は、タンパク質の触媒活性において直接的な役割を果たすことができ、および／またはタンパク質のＮ末端部分の適当なフォールディングの促進に関与し得る。

【０１３６】

ネイティブＧＡＡ遺伝子は、シグナル配列および隣接する推定上の膜貫通ドメイン、３つのジスルフィド連結を含有する約４５アミノ酸のシステインリッチドメインであるトレフォイルドメイン（ＰＦＡＭ ＰＦ０００８８）（Thim (1989) FEBS Lett. 250:85）、７０／７６ｋＤａｌの成熟ポリペプチドによって定義されるドメイン、およびＣ末端ドメインを保有する前駆体ポリペプチドをコードする。トレフォイルドメインおよびＣ末端ドメインは両方とも、機能的ＧＡＡの産生のために必要であること、ならびにＣ末端ドメインがタンパク質フォールディングの間にトレフォイルドメインと相互作用し、恐らく、トレフォイルドメインにおける適切なジスルフィド結合形成を促進する可能性があることが報告されている。

【０１３７】

本明細書に開示される方法および組成物の一部の実施形態では、ＡＡＶによって発現されるヒトＧＡＡタンパク質は、配列番号１のアミノ酸、または配列番号１と少なくとも６０％、もしくは７０％、もしくは８０％、８５％、もしくは９０％、もしくは９５％、もしくは９８％、もしくは９９％同一のタンパク質を含む。

【０１３８】

一部の実施形態では、ｈＧＡＡポリペプチドは、シグナルペプチド（ＳＰ）を含む。当業者は、シグナルペプチド（ＳＰ）が融合することができるＧＡＡの特定の位置を認識することができる。

【０１３９】

本明細書に開示される方法および組成物の一部の実施形態では、ＡＡＶによって発現されるヒトＧＡＡタンパク質は、配列番号１のアミノ酸、またはその断片もしくはバリアント、例えば、配列番号１の４０，５０、５７、６８、６９、７０、７１、７２、７７９、７８７、７８９、７９０、７９１、７９２、７９３、または７９６から選択される残基のいずれかで開始するヒトＧＡＡタンパク質を含む。したがって、一態様では、本発明は、ＳＰが、配列番号１のヒトＧＡＡのＮ末端アミノ酸４０、５０、５７、６８、６９、７０、７１、７２、７７９、７８７、７８９、７９０、７９１、７９２、７９３、または７９６に融合されている、ＧＡＡタンパク質に関する。一部の実施形態では、本明細書に開示されるＡＡＶベクターによって発現されるＧＡＡポリペプチドは、配列番号１の２８～９

５２、３５～９５２、４０～９５２、５０～９５２、５７～９５２、６０～９５２、６８～９５２、６９～９５２、７０～９５２、７２～９５２、７４～９５２、７７９～９５２、７９０～９５２、７９１～９５２、７９２～９５２、７９３～９５２および７９６～９５２から選択されるアミノ酸残基と少なくとも８０％、または少なくとも８５％、または少なくとも９０％、または少なくとも９５％の配列同一性を有し、Ｎ末端シグナルペプチドをさらに含むことができ、シグナルペプチドは、内因性ＧＡＡシグナルペプチド、または本明細書に開示される異種シグナルペプチドであり得る。

【０１４０】

本明細書に開示される方法および組成物の一部の実施形態では、ＡＡＶによって発現されるヒトＧＡＡタンパク質は、配列番号１の４０、５０、５７、６８、６９、７０、７１、７２、７７９、７８７、７８９、７９０、７９１、７９２、７９３、もしくは７９６から選択される残基のいずれかで開始するヒトＧＡＡタンパク質、またはそれと少なくとも６０％、もしくは７０％、もしくは８０％、８５％、もしくは９０％、もしくは９５％、もしくは９８％、もしくは９９％同一のタンパク質である、アミノ酸を含む。

（ｉ）改変ＧＡＡ（ｍｏｄＧＡＡ）ポリペプチド

【０１４１】

一部の実施形態では、改変ヒトＧＡＡタンパク質は、配列番号１のＨ１９９Ｒ、Ｒ２２３Ｈ、Ｖ７８０ＩもしくはＨ２０１Ｌから選択される少なくとも１つの改変を有するポリペプチド、またはこれらの改変の少なくとも１つを有する、配列番号１の少なくとも５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、８５０、もしくは９００アミノ酸と少なくとも８０％、９０％、９５％、もしくは９９％の相同性のバリアントを含む。一部の実施形態では、改変ヒトＧＡＡタンパク質は、配列番号１のＨ１９９Ｒ、Ｒ２２３Ｈ、Ｖ７８０ＩまたはＨ２０１Ｌから選択される少なくとも２つの改変を含むポリペプチド、またはこれらの改変の少なくとも２つを有する、配列番号１の少なくとも５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、８５０、もしくは９００個の連続アミノ酸と少なくとも８０％、９０％、９５％、もしくは９９％の相同性のバリアントを含む。一部の実施形態では、改変ヒトＧＡＡタンパク質は、配列番号１のＨ１９９Ｒ、Ｒ２２３Ｈ、Ｖ７８０ＩおよびＨ２０１Ｌから選択される３つの改変を有するポリペプチド（ＧＡＡ－Ｈ１９９Ｒ－Ｈ２０１Ｌ－Ｒ２２３ＨまたはＧＡＡ－Ｈ１９９Ｒ－Ｈ２０１Ｌ－Ｖ７８０Ｉ）、またはこれらの３つの改変を有する、配列番号１の少なくとも５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、８５０、もしくは９００個の連続アミノ酸と少なくとも８０％、９０％、９５％、もしくは９９％の相同性のバリアントを含む。

【０１４２】

これらの改変ＧＡＡポリペプチドおよびその断片を使用することができる。一部の実施形態では、ＡＡＶによって発現されるヒト改変ＧＡＡタンパク質は、上記のように改変された配列番号１のＧＡＡポリペプチド、または配列番号１と少なくとも６０％、もしくは７０％、もしくは８０％、８５％、もしくは９０％、もしくは９５％、もしくは９８％、もしくは９９％同一のタンパク質、またはそのような配列（配列番号３）をコードする核酸、または配列番号１の断片を含み、断片は、配列番号１（ｍｏｄＧＡＡ；Ｈ１９９Ｒ、Ｒ２２３Ｈ、Ｖ７８０Ｉ）、または配列番号１と少なくとも６０％、もしくは７０％、もしくは８０％、８５％、もしくは９０％、もしくは９５％、もしくは９８％、もしくは９９％同一のタンパク質のいずれかの４０、５０、５７、６８、６９、７０、７１、７２、７７９、７８７、７８９、７９０、７９１、７９２、７９３、もしくは７９６から選択される残基のいずれかで開始し、アミノ酸１９９位にＲ；アミノ酸２２３位にＨ；およびアミノ酸７８０位にＩが存在する。Ａｃｔｕｓ　１０１（配列番号１）は、３つの点変異を含むが、野生型ＧＡＡと考えられる。

【０１４３】

一部の実施形態では、ＧＡＡは、Ｎ連結グリコシル化部位、Ｏ連結グリコシル化部位、またはそれらの両方などのグリコシル化部位を付加または除去するように改変される。ある特定の実施形態では、グリコシル化部位の付加または除去は、Ｎ末端欠失、Ｃ末端欠失

、内部欠失、ランダム点変異誘発、または部位特異的変異誘発によって達成される。一部の実施形態では、例示的なＧＡＡ改変は、１つもしくは複数のアスパラギン（Ａｓｎ）残基の付加、またはアスパラギン（Ａｓｎ）残基を生じる１つもしくは複数の変異、または１つもしくは複数のアスパラギン（Ａｓｎ）残基の欠失を含む。ある特定の実施形態では、ＧＡＡに存在するすべてまたは一部のＮ連結および／またはＯ連結グリコシル化部位が変異される。一部の実施形態では、ＧＡＡ改変は、ＧＡＡの生物活性、物理的構造および／または基質結合可能性に付随する情報を与えるであろう。

【０１４４】

一実施形態では、改変ヒトＧＡＡタンパク質は、配列番号１の２９～５６の間およびそれを包含するアミノ酸のストレッチの欠失を含む。一実施形態では、配列番号１の２９～５６の間およびそれを包含するアミノ酸のストレッチの欠失を含む改変ヒトＧＡＡタンパク質は、もはや、細胞内で維持されない。

【０１４５】

一実施形態では、改変ヒトＧＡＡタンパク質は、表１２から選択される少なくとも１つの改変を有するポリペプチドを含む。表１２にリストされる改変は、一般に特定されたＧＡＡ多型であるが、疾患、例えば、ポンペ病と関連しない。

【表１２－１】

表12. 一般的なGAA多型。

| 位置 | アミノ酸番号 | 変異 |
|---|---|---|
| CA401359830 | 2 | G>E |
| CA294886445 | 3 | V>A |
| CA401359856 | 4 | R>S |
| CA401359866 | 5 | H>P |
| CA401359886 | 6 | P>Q |
| CA401359883 | 6 | P>S |
| CA401359899 | 7 | P>T |
| CA8814758 | 8 | C>Y |
| CA401359938 | 9 | S>C |
| CA10604542 | 9 | S>P |

【表１２－２】

| | | |
|---|---|---|
| CA401359943 | 10 | H>Y |
| CA8814761 | 11 | R>L |
| CA8814763 | 12 | L>F |
| CA8814764 | 12 | L>P |
| CA401360004 | 14 | A>V |
| CA8814770 | 16 | C>S |
| CA401360048 | 17 | A>S |
| CA8814773 | 17 | A>V |
| CA401360057 | 18 | L>F |
| CA401360075 | 19 | V>L |
| CA8814774 | 19 | V>M |
| CA8814775 | 20 | S>F |
| CA401360089 | 20 | S>T |
| CA401360111 | 22 | A>T |
| CA8814776 | 22 | A>V |
| CA8814777 | 23 | T>A |
| CA294886529 | 24 | A>V |
| CA8814782 | 25 | A>V |
| CA8814784 | 27 | L>V |
| CA401360200 | 28 | G>E |
| CA294886548 | 28 | G>R |
| CA10604460 | 28 | G>V |
| CA294886572 | 29 | H>Y |
| CA401360231 | 31 | L>V |
| CA8814786 | 33 | H>R |
| CA8814788 | 34 | D>Y |
| CA401360282 | 39 | P>L |
| CA8814790 | 39 | P>S |
| CA401360310 | 44 | G>D |
| CA401360312 | 45 | S>A |
| CA401360316 | 45 | S>C |
| CA401360317 | 45 | S>F |
| CA401360314 | 45 | S>P |
| CA401360321 | 46 | S>F |
| CA294886602 | 47 | P>S |
| CA294886615 | 51 | E>G |
| CA8814796 | 53 | H>N |
| CA8814797 | 53 | H>R |
| CA8814799 | 54 | P>L |
| CA8814798 | 54 | P>T |
| CA294886644 | 56 | H>L |
| CA294886642 | 56 | H>N |

【表１２－３】

| | | |
|---|---|---|
| CA8814800 | 56 | H>Y |
| CA294886669 | 58 | Q>H |
| CA8814803 | 59 | G>E |
| CA8814802 | 59 | G>R |
| CA401360401 | 60 | A>D |
| CA401360398 | 60 | A>T |
| CA401360410 | 61 | S>R |
| CA401360414 | 62 | R>K |
| CA401360423 | 63 | P>L |
| CA294886682 | 64 | G>E |
| CA401360435 | 65 | P>L |
| CA401360432 | 65 | P>S |
| CA8814806 | 69 | Q>* |
| CA8814807 | 69 | Q>R |
| CA8814808 | 70 | A>E |
| CA401360459 | 70 | A>P |
| CA8814810 | 71 | H>Q |
| CA294886764 | 72 | P>T |
| CA8814813 | 73 | G>S |
| CA401360481 | 74 | R>C |
| CA8814815 | 74 | R>P |
| CA8814817 | 77 | A>P |
| CA401360499 | 77 | A>V |
| CA8814819 | 79 | P>S |
| CA401360524 | 81 | Q>H |
| CA401360526 | 82 | C>R |
| CA8814823 | 83 | D>V |
| CA401360542 | 84 | V>G |
| CA401360539 | 84 | V>L |
| CA294886928 | 86 | P>H |
| CA8814830 | 87 | N>H |
| CA8814831 | 87 | N>T |
| CA401360560 | 88 | S>G |
| CA401360566 | 88 | S>R |
| CA8814834 | 90 | F>L |
| VAR_004285 | 91 | D>N |
| CA241285 | 91 | D>S |
| CA8814836 | 91 | D>Y |
| CA401360596 | 93 | A>V |
| CA401360598 | 94 | P>S |
| CA401360604 | 95 | D>N |
| CA401360622 | 97 | A>V |

【表１２－４】

| | | |
|---|---|---|
| CA401360637 | 99 | T>I |
| CA8814843 | 100 | Q>E |
| CA401360641 | 100 | Q>K |
| CA401360648 | 100 | Q>R |
| CA401360674 | 102 | Q>* |
| CA401360696 | 103 | C>W |
| CA8814847 | 105 | A>D |
| CA8814848 | 105 | A>V |
| CA401360722 | 106 | R>S |
| CA294887102 | 107 | G>C |
| CA401360737 | 107 | G>D |
| CA401360749 | 108 | C>* |
| CA401360751 | 108 | C>W |
| CA294887113 | 109 | C>R |
| CA8814851 | 110 | Y>H |
| CA401360782 | 111 | I>F |
| CA401360786 | 111 | I>M |
| CA401360791 | 112 | P>A |
| CA8814852 | 114 | K>R |
| CA8814853 | 116 | G>V |
| CA401360860 | 118 | Q>P |
| CA8814856 | 121 | Q>* |
| CA401360891 | 121 | Q>P |
| CA8814858 | 122 | M>R |
| CA401360915 | 123 | G>R |
| CA401360930 | 124 | Q>E |
| CA401360928 | 124 | Q>K |
| CA401360953 | 126 | W>R |
| CA401360983 | 128 | F>V |
| CA8814862 | 130 | P>L |
| CA8814861 | 130 | P>S |
| CA401361020 | 131 | P>S |
| CA401361016 | 131 | P>T |
| CA401361042 | 133 | Y>N |
| CA8814865 | 134 | P>S |
| CA8814866 | 135 | S>R |
| CA294887228 | 139 | E>K |
| CA8814871 | 142 | S>R |
| CA401361288 | 143 | S>C |
| CA401361271 | 143 | S>P |
| CA401361370 | 146 | M>I |
| CA294887253 | 150 | A>G |

【表１２－５】

| | | |
|---|---|---|
| CA294887248 | 150 | A>T |
| CA401361468 | 151 | T>A |
| CA401361469 | 151 | T>S |
| CA8814876 | 154 | R>C |
| CA8814877 | 154 | R>H |
| CA401361552 | 156 | T>P |
| CA401361565 | 156 | T>S |
| CA401361581 | 157 | P>S |
| CA401361593 | 158 | T>P |
| CA401361619 | 159 | F>L |
| CA294887341 | 161 | P>H |
| CA401361638 | 162 | K>R |
| CA8814880 | 163 | D>V |
| CA401361651 | 164 | I>F |
| CA8814883 | 168 | R>L |
| CA401361673 | 168 | R>P |
| CA8814882 | 168 | R>W |
| CA294887359 | 170 | D>G |
| CA401361709 | 171 | V>L |
| CA401361738 | 172 | M>I |
| CA401361729 | 172 | M>K |
| CA401361724 | 172 | M>V |
| CA401361746 | 173 | M>L |
| CA401361748 | 173 | M>V |
| CA8814886 | 174 | E>D |
| CA294887367 | 176 | E>K |
| CA294887368 | 177 | N>T |
| CA8814892 | 181 | F>L |
| CA8814894 | 182 | T>M |
| CA8814927 | 183 | I>M |
| CA401362038 | 184 | K>R |
| CA8814928 | 187 | A>G |
| CA294888081 | 188 | N>D |
| CA401362102 | 189 | R>K |
| CA8814929 | 190 | R>C |
| CA8814930 | 190 | R>L |
| CA294888098 | 191 | Y>H |
| CA8814931 | 191 | Y>N |
| CA401362134 | 192 | E>K |
| CA401362165 | 194 | P>L |
| CA401362170 | 195 | L>V |
| CA401362184 | 196 | E>Q |

【表１２－６】

| | | |
|---|---|---|
| CA8814936 | 197 | T>N |
| CA8814937 | 198 | P>L |
| CA401362214 | 198 | P>R |
| CA294888175 | 198 | P>T |
| VAR_004286 | 199 | H>R |
| CA8814938 | 200 | V>D |
| CA401362236 | 200 | V>F |
| CA401362251 | 201 | H>Y |
| CA8814941 | 203 | R>Q |
| CA8814942 | 204 | A>T |
| CA401362293 | 205 | P>A |
| CA8814944 | 206 | S>C |
| CA401362303 | 206 | S>P |
| RCV001175569 | 208 | L>P |
| CA294888258 | 209 | Y>H |
| CA8814952 | 215 | E>K |
| CA401362453 | 218 | F>L |
| CA8814953 | 218 | F>S |
| CA401362473 | 220 | V>E |
| CA401362477 | 220 | V>G |
| CA401362502 | 222 | V>G |
| VAR_004287 | 223 | R>H |
| CA401362510 | 223 | R>P |
| CA401362504 | 223 | R>S |
| CA8814959 | 226 | L>P |
| CA198772 | 226 | L>V |
| CA401362586 | 228 | G>D |
| CA8814963 | 229 | R>H |
| CA401362611 | 230 | V>L |
| CA401362640 | 231 | L>P |
| CA8814993 | 234 | T>A |
| CA8814994 | 234 | T>M |
| CA8814996 | 235 | T>A |
| CA401363061 | 237 | A>E |
| CA401363074 | 238 | P>S |
| CA401363168 | 243 | D>N |
| CA401363204 | 244 | Q>H |
| CA294889597 | 245 | F>V |
| CA8815005 | 246 | L>F |
| CA401363297 | 250 | T>I |
| CA401363390 | 255 | Q>H |
| CA401363379 | 255 | Q>R |

【表１２－７】

| | | |
|---|---|---|
| CA8815011 | 256 | Y>C |
| CA401363423 | 258 | T>I |
| CA401363464 | 262 | E>A |
| CA8815018 | 263 | H>R |
| CA294889693 | 264 | L>F |
| CA8815020 | 265 | S>R |
| CA401363512 | 268 | M>I |
| CA401363510 | 268 | M>I |
| CA401363521 | 270 | S>G |
| CA401363525 | 270 | S>N |
| CA401363558 | 272 | S>R |
| CA8815021 | 273 | W>* |
| CA8815022 | 274 | T>I |
| CA401363599 | 276 | I>F |
| RCV001090258 | 276 | I>V |
| CA401363615 | 277 | T>I |
| CA401363644 | 279 | W>C |
| CA8815026 | 281 | R>Q |
| CA401363673 | 282 | D>N |
| CA8815027 | 284 | A>T |
| CA8815030 | 285 | P>L |
| CA8815032 | 286 | T>M |
| CA401363807 | 287 | P>L |
| CA8815071 | 287 | P>S |
| CA401363883 | 293 | G>V |
| CA8815081 | 295 | H>N |
| CA401363965 | 300 | A>E |
| CA294889969 | 300 | A>V |
| CA8815087 | 305 | G>R |
| CA401364038 | 306 | S>A |
| VAR_068586 | 310 | V>G |
| CA294891320 | 310 | V>L |
| CA401364194 | 311 | F>L |
| CA8815093 | 312 | L>M |
| CA294891343 | 315 | S>N |
| CA401364267 | 317 | A>V |
| CA10606846 | 318 | M>L |
| CA294891694 | 320 | V>M |
| CA401364384 | 321 | V>A |
| CA294891725 | 321 | V>I |
| CA8815118 | 324 | P>Q |
| CA8815120 | 324 | P>R |

【表１２－８】

| | | |
|---|---|---|
| CA294891758 | 325 | S>N |
| CA401364455 | 327 | A>G |
| CA8815125 | 332 | S>L |
| CA10604927 | 334 | G>C |
| CA294891791 | 336 | I>M |
| CA8815127 | 336 | I>N |
| CA294891797 | 338 | D>G |
| CA401364575 | 338 | D>Y |
| CA8815129 | 340 | Y>C |
| CA8815130 | 341 | I>V |
| CA401364670 | 346 | E>Q |
| CA401364694 | 347 | P>H |
| CA8815131 | 348 | K>R |
| CA401364711 | 349 | S>R |
| CA294891876 | 352 | Q>* |
| CA401364773 | 353 | Q>H |
| CA8815135 | 353 | Q>R |
| CA401364783 | 354 | Y>S |
| CA198782 | 357 | V>F |
| CA8815138 | 357 | V>I |
| CA401364892 | 360 | Y>S |
| CA294892083 | 361 | P>S |
| CA8815165 | 363 | M>R |
| RCV001194238 | 363 | M>V |
| CA8815166 | 364 | P>L |
| CA401364935 | 364 | P>S |
| CA8815168 | 365 | P>S |
| CA8815169 | 366 | Y>H |
| CA294892167 | 368 | G>C |
| CA8815170 | 368 | G>S |
| CA8815171 | 368 | G>V |
| CA401364969 | 370 | G>D |
| CA401364981 | 372 | H>D |
| CA401364985 | 372 | H>Q |
| CA401364995 | 374 | C>Y |
| CA401365013 | 377 | G>C |
| CA294892229 | 378 | Y>C |
| CA294892234 | 379 | S>F |
| CA294892232 | 379 | S>Y |
| CA401365044 | 382 | A>G |
| CA401365057 | 384 | T>I |
| CA401365055 | 384 | T>N |

【表１２－９】

| | | |
|---|---|---|
| CA8815184 | 385 | R>H |
| CA401365065 | 386 | Q>R |
| CA401365070 | 387 | V>M |
| CA401365075 | 388 | V>L |
| CA8815187 | 388 | V>M |
| CA8815188 | 389 | E>K |
| CA8815191 | 391 | M>T |
| VAR_068593 | 391 | M>V |
| CA294892303 | 394 | A>T |
| CA8815193 | 395 | H>L |
| CA8815195 | 396 | F>L |
| CA8815194 | 396 | F>V |
| CA8815196 | 397 | P>R |
| CA8815198 | 398 | L>M |
| CA401365163 | 400 | V>A |
| CA401365192 | 404 | D>G |
| CA10604928 | 404 | D>V |
| CA8815235 | 407 | Y>C |
| CA234047 | 407 | Y>H |
| CA8815237 | 408 | M>L |
| CA401365214 | 408 | M>L |
| CA8815241 | 411 | R>Q |
| CA401365237 | 412 | R>G |
| CA294892536 | 412 | R>K |
| CA401365241 | 412 | R>S |
| CA294892544 | 415 | T>M |
| CA401365278 | 417 | N>K |
| CA401365292 | 419 | D>G |
| CA401365297 | 420 | G>D |
| CA294892550 | 420 | G>S |
| CA401365310 | 422 | R>L |
| CA8815245 | 422 | R>Q |
| CA401365311 | 423 | D>N |
| CA8815247 | 425 | P>Q |
| CA401365327 | 425 | P>T |
| CA401365338 | 427 | M>V |
| CA401365382 | 433 | Q>L |
| CA8815254 | 435 | G>S |
| CA401365395 | 435 | G>V |
| CA8815256 | 436 | R>Q |
| CA294892655 | 438 | Y>S |
| CA294892670 | 439 | M>I |

【表１２－１０】

| | | |
|---|---|---|
| CA294892660 | 439 | M>V |
| CA8815259 | 440 | M>T |
| CA8815287 | 444 | P>S |
| CA8815289 | 446 | I>L |
| CA8815292 | 449 | S>L |
| CA401366333 | 451 | P>S |
| CA8815295 | 452 | A>S |
| CA401366343 | 452 | A>T |
| CA401366358 | 453 | G>W |
| VAR_068597 | 458 | Y>C |
| CA8815299 | 459 | D>E |
| CA294894004 | 460 | E>D |
| CA401366468 | 461 | G>D |
| CA401366459 | 461 | G>S |
| CA8815302 | 464 | R>K |
| CA401366495 | 464 | R>S |
| CA401366490 | 464 | R>T |
| CA401366504 | 465 | G>E |
| CA401366496 | 465 | G>R |
| CA401366499 | 465 | G>W |
| CA8815305 | 466 | V>D |
| CA401366513 | 466 | V>G |
| CA8815304 | 466 | V>I |
| CA401366562 | 470 | N>S |
| CA8815311 | 471 | E>K |
| CA401366585 | 472 | T>P |
| CA401366591 | 472 | T>S |
| CA401366597 | 473 | G>C |
| CA401366599 | 473 | G>D |
| CA294894092 | 473 | G>R |
| CA294894100 | 474 | Q>L |
| CA8815314 | 475 | P>L |
| CA401366647 | 477 | I>M |
| CA294894127 | 478 | G>V |
| CA401366662 | 479 | K>E |
| CA401366767 | 480 | V>A |
| CA401366766 | 480 | V>E |
| CA8815347 | 480 | V>I |
| CA401366761 | 480 | V>L |
| CA401366772 | 481 | W>R |
| CA401366810 | 484 | S>A |
| CA401366817 | 484 | S>C |

【表１２－１１】

| | | |
|---|---|---|
| CA401366822 | 485 | T>A |
| CA401366836 | 486 | A>S |
| CA8815351 | 488 | P>A |
| CA401366926 | 493 | P>S |
| CA401366956 | 495 | A>V |
| CA198789 | 499 | W>R |
| CA401367013 | 500 | E>K |
| CA401367049 | 502 | M>R |
| CA401367077 | 505 | E>A |
| CA401367089 | 506 | F>L |
| CA401367111 | 509 | Q>L |
| CA294894901 | 510 | V>G |
| CA294894906 | 511 | P>L |
| CA401367148 | 515 | M>T |
| CA8815364 | 517 | I>V |
| CA401367191 | 519 | M>I |
| CA401367186 | 519 | M>V |
| CA401367197 | 520 | N>S |
| CA401367224 | 524 | N>K |
| CA401367222 | 524 | N>S |
| CA239454 | 528 | G>A |
| CA401367268 | 531 | D>N |
| CA294895023 | 532 | G>C |
| CA294895032 | 534 | P>L |
| CA401367292 | 534 | P>R |
| CA401367299 | 535 | N>K |
| CA401367297 | 535 | N>S |
| CA401367352 | 542 | P>L |
| CA8815393 | 542 | P>S |
| CA401367345 | 542 | P>T |
| CA401367360 | 543 | Y>C |
| CA915952253 | 544 | V>M |
| CA10606111 | 546 | G>V |
| CA8815423 | 547 | V>M |
| CA401368749 | 548 | V>A |
| CA8815424 | 548 | V>G |
| CA8815426 | 549 | G>W |
| CA294895748 | 550 | G>W |
| CA8815428 | 552 | L>I |
| CA401368824 | 553 | Q>K |
| CA8815430 | 553 | Q>R |
| CA401368854 | 554 | A>P |

【表１２－１２】

| | | |
|---|---|---|
| CA401368920 | 557 | I>S |
| CA401368917 | 557 | I>T |
| CA8815434 | 560 | S>F |
| CA401368990 | 562 | H>Q |
| CA401368994 | 563 | Q>R |
| CA294895795 | 567 | T>P |
| CA8815436 | 569 | Y>H |
| CA401369039 | 570 | N>Y |
| CA10604317 | 571 | L>P |
| CA401369052 | 572 | H>P |
| CA8815438 | 572 | H>Q |
| CA401369065 | 573 | N>K |
| CA401369071 | 574 | L>F |
| CA401369090 | 575 | Y>F |
| VAR_004300 | 576 | G>S |
| CA401369106 | 577 | L>P |
| CA401369103 | 577 | L>V |
| CA294895849 | 579 | E>Q |
| CA294895855 | 580 | A>V |
| CA8815443 | 581 | I>L |
| CA8815444 | 581 | I>M |
| CA294895864 | 582 | A>P |
| CA8815447 | 584 | H>D |
| CA401369180 | 584 | H>P |
| CA401369182 | 584 | H>R |
| VAR_068611 | 585 | R>K |
| CA294896266 | 586 | A>S |
| CA8815471 | 588 | V>M |
| CA8815474 | 592 | G>E |
| CA401369334 | 592 | G>R |
| CA8815475 | 593 | T>I |
| CA401369359 | 594 | R>C |
| CA401369395 | 597 | V>A |
| CA294896305 | 598 | I>V |
| CA401369410 | 599 | S>P |
| CA401369427 | 600 | R>P |
| CA401369447 | 602 | T>N |
| CA8815485 | 602 | T>S |
| CA401369491 | 606 | H>P |
| CA294896378 | 606 | H>Q |
| CA401369512 | 608 | R>G |
| CA294896401 | 608 | R>L |

【表１２－１３】

| | | |
|---|---|---|
| CA401369519 | 608 | R>P |
| CA401369524 | 609 | Y>D |
| CA8815490 | 609 | Y>H |
| CA401369553 | 611 | G>S |
| CA401369560 | 612 | H>P |
| CA8815494 | 612 | H>R |
| CA401369582 | 613 | W>C |
| CA401369573 | 613 | W>R |
| CA401369617 | 616 | D>E |
| CA294896447 | 616 | D>N |
| CA401369624 | 617 | V>A |
| CA294896458 | 617 | V>L |
| CA401369636 | 618 | W>G |
| CA401369676 | 621 | W>R |
| CA401369689 | 622 | E>K |
| CA401369691 | 622 | E>Q |
| CA8815502 | 624 | L>F |
| CA401369722 | 624 | L>V |
| CA8815504 | 625 | A>T |
| CA294896504 | 627 | S>F |
| CA8815506 | 628 | V>L |
| VAR_068621 | 629 | P>L |
| CA294896534 | 629 | P>S |
| CA294896808 | 630 | E>A |
| CA401369839 | 633 | Q>E |
| CA401369857 | 635 | N>S |
| CA401369862 | 636 | L>V |
| CA8815544 | 637 | L>M |
| CA401369872 | 638 | G>E |
| CA401369870 | 638 | G>R |
| CA401369877 | 639 | V>L |
| CA401369894 | 642 | V>I |
| CA294896832 | 643 | G>W |
| CA10605478 | 644 | A>P |
| CA8815550 | 644 | A>V |
| CA8815553 | 646 | V>I |
| CA401369920 | 647 | C>F |
| CA401369926 | 648 | G>V |
| CA294896886 | 651 | G>D |
| CA401369943 | 651 | G>V |
| CA8815556 | 653 | T>A |
| CA8815557 | 653 | T>N |

【表１２－１４】

| | | |
|---|---|---|
| CA401370002 | 661 | W>R |
| CA401370022 | 663 | Q>H |
| CA401370023 | 663 | Q>H |
| CA401370024 | 664 | L>V |
| CA401370036 | 666 | A>P |
| CA294896940 | 666 | A>V |
| CA401370051 | 668 | Y>C |
| CA401370050 | 668 | Y>S |
| CA401370056 | 669 | P>A |
| CA8815563 | 669 | P>R |
| CA401370055 | 669 | P>S |
| CA8815562 | 669 | P>T |
| CA401370068 | 671 | M>L |
| CA220392 | 671 | M>R |
| CA8815565 | 671 | M>T |
| CA8815564 | 671 | M>V |
| CA401370079 | 673 | N>T |
| CA401370094 | 674 | H>Y |
| CA401370115 | 675 | N>D |
| CA401370120 | 675 | N>S |
| CA8815567 | 675 | N>T |
| CA401370175 | 679 | S>R |
| CA401370294 | 682 | Q>K |
| CA401370340 | 684 | P>R |
| CA915952255 | 686 | S>K |
| CA401370371 | 686 | S>N |
| CA401370406 | 688 | S>N |
| CA8815603 | 688 | S>R |
| CA8815604 | 688 | S>R |
| CA8815605 | 689 | E>G |
| VAR_004309 | 689 | E>K |
| CA401370419 | 689 | E>Q |
| CA401370430 | 690 | P>R |
| CA401370433 | 691 | A>S |
| CA8815608 | 693 | Q>R |
| CA294897317 | 698 | A>D |
| CA401370485 | 698 | A>V |
| CA401370488 | 699 | L>F |
| CA401370489 | 699 | L>P |
| CA294897331 | 700 | T>A |
| CA294897382 | 703 | Y>C |
| CA401370512 | 704 | A>S |

【表１２－１５】

| | | |
|---|---|---|
| CA401370525 | 706 | L>F |
| CA401370528 | 706 | L>P |
| CA294897393 | 707 | P>L |
| CA8815618 | 708 | H>L |
| CA8815615 | 708 | H>N |
| CA401370556 | 711 | T>I |
| CA401370559 | 712 | L>Q |
| CA8815622 | 713 | F>L |
| CA294897442 | 714 | H>R |
| CA401370585 | 716 | A>P |
| CA401370586 | 716 | A>S |
| CA8815630 | 719 | A>V |
| CA8815631 | 720 | G>E |
| CA401370625 | 723 | V>G |
| CA8815635 | 723 | V>M |
| CA401370630 | 724 | A>D |
| CA401370627 | 724 | A>T |
| CA401370639 | 726 | P>L |
| CA401370648 | 728 | F>I |
| CA401370659 | 729 | L>P |
| CA401324684 | 732 | P>S |
| CA8815654 | 732 | P>T |
| CA8815655 | 733 | K>R |
| CA401324707 | 735 | S>F |
| CA401324703 | 735 | S>T |
| CA401324719 | 737 | T>I |
| CA294856435 | 740 | V>L |
| CA10607034 | 741 | D>V |
| CA401324761 | 744 | L>P |
| CA401324773 | 747 | G>E |
| CA8815667 | 747 | G>R |
| CA294856500 | 747 | G>W |
| CA401324808 | 753 | T>A |
| CA294856528 | 753 | T>I |
| CA8815670 | 753 | T>N |
| CA401324824 | 756 | L>F |
| CA8815672 | 757 | Q>P |
| CA401324830 | 757 | Q>R |
| CA8815675 | 761 | A>G |
| CA401324880 | 765 | G>D |
| CA294856634 | 766 | Y>N |
| CA8815680 | 766 | Y>S |

【表１２－１６】

| | | |
|---|---|---|
| CA294856691 | 771 | T>I |
| CA294856710 | 774 | D>E |
| CA401324934 | 774 | D>H |
| CA8815713 | 778 | V>L |
| CA401324975 | 779 | P>Q |
| VAR_004313 | 780 | V>I |
| CA401324977 | 780 | V>L |
| CA8815715 | 780 | V>L |
| CA294857110 | 781 | E>K |
| CA294857130 | 782 | A>V |
| CA8815716 | 783 | L>F |
| CA401325035 | 789 | P>L |
| CA294857155 | 789 | P>Q |
| CA8815719 | 789 | P>R |
| CA294857158 | 790 | P>S |
| CA8815720 | 791 | A>S |
| CA8815721 | 791 | A>V |
| CA294857164 | 794 | R>C |
| CA234052 | 794 | R>G |
| CA10606072 | 795 | E>K |
| CA8815725 | 798 | I>V |
| CA401325138 | 806 | T>A |
| CA8815733 | 806 | T>P |
| CA401325151 | 807 | L>P |
| CA401325165 | 809 | A>P |
| CA8815740 | 810 | P>L |
| CA8815739 | 810 | P>S |
| CA401325221 | 814 | I>T |
| CA401325227 | 815 | N>D |
| VAR_004314 | 816 | V>I |
| CA401325283 | 817 | H>R |
| CA8815749 | 823 | I>L |
| CA401325517 | 823 | I>V |
| CA10604584 | 825 | P>R |
| RCV001091539 | 827 | Q>* |
| CA401325545 | 827 | Q>R |
| CA294857876 | 828 | G>S |
| CA8815773 | 829 | P>L |
| CA401325955 | 830 | G>R |
| CA401325967 | 831 | L>F |
| CA8815775 | 833 | T>I |
| CA401325992 | 834 | T>A |

【表１２－１７】

| | | |
|---|---|---|
| CA294857899 | 836 | S>P |
| CA401326041 | 839 | Q>* |
| CA294857971 | 840 | P>A |
| CA401326065 | 841 | M>I |
| CA294857973 | 841 | M>T |
| CA8815780 | 844 | A>D |
| CA401326085 | 844 | A>T |
| CA401326104 | 846 | A>T |
| CA401326131 | 848 | T>I |
| CA8815784 | 851 | G>A |
| CA8815786 | 851 | G>E |
| CA8815785 | 851 | G>V |
| CA8815788 | 854 | R>Q |
| CA401326195 | 855 | G>R |
| CA401326193 | 855 | G>R |
| CA401326213 | 857 | L>M |
| CA294858045 | 864 | S>N |
| CA401326319 | 866 | E>A |
| CA401326321 | 866 | E>D |
| CA401326364 | 871 | G>E |
| CA401326408 | 875 | Q>R |
| CA401326462 | 879 | L>P |
| CA8815798 | 879 | L>V |
| CA294858091 | 880 | A>S |
| CA294858106 | 880 | A>V |
| CA8815799 | 881 | R>G |
| CA401326485 | 881 | R>S |
| CA8815825 | 884 | T>M |
| CA8815828 | 886 | V>M |
| CA8815832 | 891 | R>C |
| CA8815833 | 891 | R>H |
| CA401326709 | 892 | V>L |
| CA8815834 | 892 | V>M |
| CA8815835 | 897 | A>G |
| CA401326806 | 897 | A>T |
| CA401326843 | 898 | G>D |
| CA8815836 | 901 | L>M |
| CA401326934 | 903 | K>E |
| CA401326957 | 904 | V>M |
| CA401326986 | 906 | V>G |
| RCV001091541 | 906 | V>I |
| CA401326996 | 907 | L>P |

【表１２－１８】

| | | |
|---|---|---|
| CA8815841 | 912 | A>V |
| CA401327122 | 914 | Q>P |
| CA8815849 | 918 | S>C |
| CA401327196 | 919 | N>H |
| CA401327211 | 919 | N>S |
| CA401327260 | 922 | P>L |
| VAR_004317 | 927 | T>I |
| CA401327420 | 930 | P>T |
| CA401327438 | 931 | D>G |
| CA8815884 | 935 | L>V |
| CA8815885 | 937 | I>V |
| CA401327760 | 940 | S>L |
| CA8815888 | 943 | M>T |
| CA401327939 | 947 | F>L |
| CA198803 | 949 | V>I |
| CA8815891 | 950 | S>N |
| CA401328038 | 952 | C>G |

（ｉｉ）ヌクレオチド配列：内因性または異種シグナルペプチドを有する、Ｎ末端ＧＡＡポリペプチド短縮化、ならびにＧＡＡポリペプチドおよびＮ末端短縮化をコードする核酸配列。

【０１４６】

本明細書に開示されるように、本明細書に開示されるＧＡＡタンパク質をコードする核酸、例えば、コドン最適化ＧＡＡ核酸配列である配列番号１～１８は、例えば、（ｉ）ｉｎ　ｖｉｖｏでの増強された発現、（ｉｉ）ＣｐＧアイランドを低減する、またはＣＧジヌクレオチドの低減もしくは排除、（ｉｉｉ）自然免疫応答を低減する、および（ｉｖ）代替リーディングフレーム（ＡＲＦ）またはオープンリーディングフレーム（ＯＲＦ）を低減または排除するのうちのいずれか１つまたは複数を含むように、ＮＭ＿００１５２．５のＮＣＢＩ　ＧＡＡ配列から改変されている。本明細書に開示される方法およびｒＡＡＶ組成物における使用のために包含される例示的なコドン最適化ＧＡＡ核配列は、本明細書に開示される配列番号３、配列番号４、配列番号５、配列番号６、配列番号７、配列番号８、配列番号９、配列番号１０、配列番号１１、配列番号１２、配列番号１３、配列番号１４、配列番号１５、配列番号１６、配列番号１７もしくは配列番号１８、または配列番号１～１８と少なくとも６０％、もしくは７０％、もしくは８０％、８５％、もしくは９０％、もしくは９５％、もしくは９８％、もしくは９９％の配列同一性を有する核酸配列のいずれかから選択することができ、配列番号１～１８またはそれと少なくとも８０％の配列同一性のバリアントは、ＧＡＡポリペプチドをコードし、１９９位のアミノ酸が、Ｒであり（１９９Ｒ）；２３３位のアミノ酸が、Ｈであり（２３３Ｈ）、７８０位のアミノ酸が、Ｉである（７８０Ｉ）。

【０１４７】

一部の実施形態では、本明細書に開示される方法およびｒＡＡＶ組成物における使用のために包含されるコドン最適化ＧＡＡ核配列は、配列番号３もしくは配列番号４、または配列番号３もしくは配列番号４と少なくとも６０％、もしくは７０％、もしくは８０％、８５％、もしくは９０％、もしくは９５％、もしくは９８％、もしくは９９％の配列同一性を有する核酸配列のいずれかから選択することができる。

【０１４８】

一部の実施形態では、本明細書に開示されるポンペ病を処置するための方法において有用なｒＡＡＶゲノムは、本明細書に開示されるように、ＧＡＡポリペプチドまたはＮ末端

短縮型ＧＡＡポリペプチドをコードするＧＡＡ核酸配列の５’末端にインフレームで融合されたシグナルペプチド（ＳＰ）をコードする異種核酸配列を含む。例えば、シグナルペプチド（ＳＰ）をコードする異種核酸配列は、ＧＡＡポリペプチドまたはＮ末端短縮型ＧＡＡポリペプチドをコードするＧＡＡ核酸配列の５’末端にインフレームで融合されており、その結果、両方のポリペプチドは、ｒＡＡＶベクターが哺乳動物細胞を形質導入する場合に、ｒＡＡＶゲノムから発現される。

【０１４９】

一部の実施形態では、本明細書に開示されるポンペ病を処置するための方法において有用なｒＡＡＶゲノムは、配列番号３または配列番号３の一部分を含む異種核酸配列を含み、配列番号３の核酸の一部分の発現は、機能的ｈＧＡＡタンパク質を産生し、機能的ｈＧＡＡタンパク質は、本明細書に開示される、配列番号１のＮ末端欠失、または配列番号１のＮ末端およびＣ末端短縮化を含むことができる。

【０１５０】

一部の実施形態では、本明細書に開示されるポンペ病を処置するための方法において有用なｒＡＡＶゲノムは、配列番号３、もしくは配列番号３のヌクレオチド８２～２８５９、またはそれと少なくとも８５％の配列同一性を有する核酸を含む異種核酸配列を含み、コドン最適化ｈＧＡＡシグナルペプチドをコードする配列番号３のヌクレオチド１～８１（配列番号５３に対応する）は、本明細書に開示される異種シグナルペプチドをコードする核酸、例えば、配列番号５４～５８、６７、７２もしくは７５、またはそれと少なくとも８５％、もしくは少なくとも９０％、もしくは少なくとも９５％、もしくは少なくとも９７％、もしくは少なくとも９８％、もしくは少なくとも９９％の配列同一性を有するヌクレオチド配列のいずれかから選択される核酸と置き換えられる。

【０１５１】

一部の実施形態では、本明細書に開示されるポンペ病を処置するための方法において有用なｒＡＡＶゲノムは、配列番号３の５’に１つまたは複数の塩基対の欠失を含む異種核酸配列を含む。

【０１５２】

例えば、一部の実施形態では、ＡＡＶゲノム中の異種核酸配列は、配列番号３の８２～２８５９、配列番号３の８２～２８５９ｂｐ、配列番号３の１０３～２８５９ｂｐ、配列番号３の１１８～２８５９、配列番号３の１４８～２８５９ｂｐ、配列番号３の１６９～２８５９ｂｐ、配列番号３の１９９～２８５９ｂｐ、配列番号３の２０５～２８５９ｂｐ、配列番号３の２０８～２８５９ｂｐ、配列番号３の２１４～２８５９ｂｐ、配列番号３の２２０～２８５９ｂｐ、配列番号３の２６５～２８５９ｂｐ、配列番号３の２３３５～２８５９ｂｐ、配列番号３の２３６８～２８５９ｂｐ、配列番号３の２３７１～２８５９ｂｐ、配列番号３の２３７４～２８５９ｂｐ、配列番号３の２３７７～２８５９ｂｐ、配列番号３の２３８６～２８５９ｂｐ、またはそれと少なくとも８５％の配列同一性を有する核酸のいずれかから選択されるヌクレオチドを含むことができ、コドン最適化ｈＧＡＡシグナルペプチドをコードする、前記配列の５’の配列番号３のヌクレオチド１～８１（配列番号５３、またはそれと少なくとも８５％、もしくは少なくとも９０％、もしくは少なくとも９５％、もしくは少なくとも９７％、もしくは少なくとも９８％、もしくは少なくとも９９％の配列同一性を有するヌクレオチド配列に対応する）に付着することができる。

【０１５３】

代替の実施形態では、ＡＡＶゲノム中の異種核酸配列は、配列番号３の８２～２８５９、配列番号３の８２～２８５９ｂｐ、配列番号３の１０３～２８５９ｂｐ、配列番号３の１１８～２８５９、配列番号３の１４８～２８５９ｂｐ、配列番号３の１６９～２８５９ｂｐ、配列番号３の１９９～２８５９ｂｐ、配列番号３の２０５～２８５９ｂｐ、配列番号３の２０８～２８５９ｂｐ、配列番号３の２１４～２８５９ｂｐ、配列番号３の２２０～２８５９ｂｐ、配列番号３の２６５～２８５９ｂｐ、配列番号３の２３３５～２８５９ｂｐ、配列番号３の２３６８～２８５９ｂｐ、配列番号３の２３７１～２８５９ｂｐ、配

列番号３の２３７４～２８５９ｂｐ、配列番号３の２３７７～２８５９ｂｐ、配列番号３の２３８６～２８５９ｂｐ、またはそれと少なくとも８５％の配列同一性を有する核酸のいずれかから選択されるヌクレオチドを含むことができ、コドン最適化ｈＧＡＡシグナルペプチドをコードする配列番号３のヌクレオチド１～８１（配列番号５３に対応する）は、本明細書に開示される異種シグナルペプチドをコードする核酸、例えば、配列番号５４～５８、６７、７２もしくは７５、またはそれと少なくとも８５％、もしくは少なくとも９０％、もしくは少なくとも９５％、もしくは少なくとも９７％、もしくは少なくとも９８％、もしくは少なくとも９９％の配列同一性を有するヌクレオチド配列のいずれかから選択される核酸と置き換えられる。

【０１５４】

短縮型ＧＡＡは、野生型であり得るか、またはコドン最適化されていてもよい。例えば、配列番号３の例示的な５’欠失は、本明細書の表１に開示されており、これは、Ｎ末端短縮型ＧＡＡポリペプチドをコードする。一部の実施形態では、配列番号３の５’欠失の５’は、本明細書に開示されるシグナルペプチド、例えば、配列番号５３～５８、６７、７２もしくは７５、またはそれと少なくとも８５％、もしくは少なくとも９０％、もしくは少なくとも９５％、もしくは少なくとも９７％、もしくは少なくとも９８％、もしくは少なくとも９９％の配列同一性を有するヌクレオチド配列のいずれかから選択される任意のシグナルペプチドをコードする核酸の３’に付着することができる。

【０１５５】

表1: 例示的な配列番号1のGAAポリペプチドのN末端短縮化および配列番号3の核酸配列の5'欠失の表。

【表１－１】

| N末端GAA短縮化 | 配列番号1の対応するアミノ酸残基 | 配列番号3のcoGAA核酸の対応するヌクレオチド (Seq100) |
|---|---|---|
| シグナルペプチド(除去され、本明細書に開示される異種シグナルペプチドと置き換えることができる) | 配列番号1の残基1-27 MGVRHPPCSHRLLAVCALVSL ATAALL (配列番号59) | 配列番号3のヌクレオチド1-81 ATGGGGGTGAGGCACCCTCCC TGTTCTCACAGGCTGCTGGCT GTGTGTGCTCTGGTGTCTCTG CCACTGCTGCCCTGCTG (配列番号53) |
| 残基28で開始するhGAAポリペプチド (GAAシグナルペプチドの除去) | 配列番号1の残基28-952 | 配列番号3の82-2859bp |
| 残基35で開始するhGAAポリペプチド (配列番号1のΔ1-34) | 配列番号1の残基35-952 | 配列番号3の103-2859bp |
| 残基40で開始するhGAAポリペプチド (配列番号1のΔ1-39) | 配列番号1の残基40-952 | 配列番号3の118-2859 |

【表１－２】

| | | |
|---|---|---|
| 残基50で開始するhGAAポリペプチド（配列番号1のΔ1-49） | 配列番号１の残基 50-952 | 配列番号３の148-2859bp |
| 残基57で開始するhGAAポリペプチド（配列番号1のΔ1-56） | 配列番号１の残基 57-952 | 配列番号３の169-2859bp |
| 残基68で開始するhGAAポリペプチド（配列番号1のΔ1-67） | 配列番号１の残基 68-952 | 配列番号３の199-2859bp |
| 残基69で開始するhGAAポリペプチド（配列番号1のΔ1-68） | 配列番号１の残基 69-952 | 配列番号３の205-2859bp |
| 残基70で開始するhGAAポリペプチド（配列番号1のΔ1-69） | 配列番号１の残基 70-952 | 配列番号３の208-2859bp |
| 残基72で開始するhGAAポリペプチド（配列番号1のΔ1-71） | 配列番号１の残基 72-952 | 配列番号３の214-2859bp |
| 残基74で開始するhGAAポリペプチド（配列番号1のΔ1-73） | 配列番号１の残基 74-952 | 配列番号３の220-2859bp |
| 残基89で開始するhGAAポリペプチド（配列番号1のΔ1-88） | 配列番号１の残基 89-952 | 配列番号３の265-2859bp |
| 残基779で開始するhGAAポリペプチド（配列番号1のΔ1-778） | 配列番号１の残基 779-952 | 配列番号３の2335-2859bp |
| 残基790で開始するhGAAポリペプチド（配列番号1のΔ1-789） | 配列番号１の残基 790-952 | 配列番号３の2368-2859bp |
| 残基791で開始するhGAAポリペプチド（配列番号1のΔ1-790） | 配列番号１の残基 791-952 | 配列番号３の2371-2859bp |
| 残基792で開始するhGAAポリペプチド（配列番号1のΔ1-791） | 配列番号１の残基 792-952 | 配列番号３の2374-2859bp |
| 残基793で開始するhGAAポリペプチド（配列番号1のΔ1-792） | 配列番号１の残基 793-952 | 配列番号３の2377-2859bp |
| 残基796で開始するhGAAポリペプチド（配列番号1のΔ1-795） | 配列番号１の残基 796-952 | 配列番号３の2386-2859bp |

【０１５６】

一部の実施形態では、本明細書に開示されるポンペ病を処置するための方法において有用なｒＡＡＶゲノムは、配列番号３のヌクレオチド１０３～２８５９を含む異種核酸配列を含み、前記配列の５’に付着する場合、野生型またはコドン最適化ｈＧＡＡシグナルペプチドをコードする核酸（すなわち、配列番号５３を含む核酸）もしくはその断片、または本明細書に開示される異種シグナルペプチドをコードする核酸配列、例えば、配列番号５４～５８、６７、７２もしくは７５、またはそれと少なくとも８５％、もしくは少なくとも９０％、もしくは少なくとも９５％、もしくは少なくとも９７％、もしくは少なくとも９８％、もしくは少なくとも９９％の配列同一性を有するヌクレオチド配列のいずれかから選択される核酸配列が存在する。

【０１５７】

一部の実施形態では、本明細書に開示されるポンペ病を処置するための方法において有用なｒＡＡＶゲノムは、配列番号３のヌクレオチド１１８～２８５９を含む異種核酸配列

を含み、前記配列の５’に付着する場合、野生型またはコドン最適化ｈＧＡＡシグナルペプチドをコードする核酸（すなわち、配列番号５３を含む核酸）、または本明細書に開示される異種シグナルペプチドをコードする核酸配列、例えば、配列番号５４～５８、６７、７２もしくは７５、またはそれと少なくとも８５％、もしくは少なくとも９０％、もしくは少なくとも９５％、もしくは少なくとも９７％、もしくは少なくとも９８％、もしくは少なくとも９９％の配列同一性を有するヌクレオチド配列のいずれかから選択される核酸配列が存在する。

【０１５８】

一部の実施形態では、本明細書に開示されるポンペ病を処置するための方法において有用なｒＡＡＶゲノムは、配列番号３のヌクレオチド１４８～２８５９を含む異種核酸配列を含み、前記配列の５’に付着する場合、野生型またはコドン最適化ｈＧＡＡシグナルペプチドをコードする核酸（すなわち、配列番号５３を含む核酸）、または本明細書に開示される異種シグナルペプチドをコードする核酸配列、例えば、配列番号５４～５８、６７、７２もしくは７５、またはそれと少なくとも８５％、もしくは少なくとも９０％、もしくは少なくとも９５％、もしくは少なくとも９７％、もしくは少なくとも９８％、もしくは少なくとも９９％の配列同一性を有するヌクレオチド配列のいずれかから選択される核酸配列が存在する。

【０１５９】

一部の実施形態では、本明細書に開示されるポンペ病を処置するための方法において有用なｒＡＡＶゲノムは、前記配列の５’に付着した、配列番号３のヌクレオチド１６９～２８５９を含む異種核酸配列を含み、例えば、コドン最適化ｈＧＡＡシグナルペプチドをコードする核酸（すなわち、配列番号５３を含む核酸）、または本明細書に開示される異種シグナルペプチドをコードする核酸配列、例えば、配列番号５４～５８、６７、７２もしくは７５、またはそれと少なくとも８５％、もしくは少なくとも９０％、もしくは少なくとも９５％、もしくは少なくとも９７％、もしくは少なくとも９８％、もしくは少なくとも９９％の配列同一性を有するヌクレオチド配列のいずれかから選択される核酸配列が存在する。

【０１６０】

一部の実施形態では、本明細書に開示されるポンペ病を処置するための方法において有用なｒＡＡＶゲノムは、配列番号３のヌクレオチド１９９～２８５９を含む異種核酸配列を含み、前記配列の５’に付着する場合、野生型またはコドン最適化ｈＧＡＡシグナルペプチドをコードする核酸（すなわち、配列番号５３を含む核酸）もしくはその断片、および／または本明細書に開示される異種シグナルペプチドをコードする核酸配列、例えば、配列番号５４～５８、６７、７２もしくは７５、またはそれと少なくとも８５％、もしくは少なくとも９０％、もしくは少なくとも９５％、もしくは少なくとも９７％、もしくは少なくとも９８％、もしくは少なくとも９９％の配列同一性を有するヌクレオチド配列のいずれかから選択される核酸配列が存在する。

【０１６１】

一部の実施形態では、本明細書に開示されるポンペ病を処置するための方法において有用なｒＡＡＶゲノムは、配列番号３のヌクレオチド２０５～２８５９、またはヌクレオチド２０８～２８５９、またはヌクレオチド２１４～２８５９を含む異種核酸配列を含み、前記配列の５’に付着する場合、野生型またはコドン最適化ｈＧＡＡシグナルペプチドをコードする核酸（すなわち、配列番号５３を含む核酸）、および／または本明細書に開示される異種シグナルペプチドをコードする核酸配列、例えば、配列番号５４～５８、６７、７２もしくは７５、またはそれと少なくとも８５％、もしくは少なくとも９０％、もしくは少なくとも９５％、もしくは少なくとも９７％、もしくは少なくとも９８％、もしくは少なくとも９９％の配列同一性を有するヌクレオチド配列のいずれかから選択される核酸配列が存在する。

【０１６２】

一部の実施形態では、本明細書に開示されるポンペ病を処置するための方法において有

用なｒＡＡＶゲノムは、配列番号３のヌクレオチド２２０～２８５９、またはヌクレオチド２０８～２８５９、またはヌクレオチド２１４～２８５９を含む異種核酸配列を含み、前記配列の５’に付着する場合、野生型またはコドン最適化ｈＧＡＡシグナルペプチドをコードする核酸（すなわち、配列番号５３を含む核酸）、および／または本明細書に開示される異種シグナルペプチドをコードする核酸配列、例えば、配列番号５４～５８、６７、７２もしくは７５、またはそれと少なくとも８５％、もしくは少なくとも９０％、もしくは少なくとも９５％、もしくは少なくとも９７％、もしくは少なくとも９８％、もしくは少なくとも９９％の配列同一性を有するヌクレオチド配列のいずれかから選択される核酸配列が存在する。

【０１６３】

一部の実施形態では、本明細書に開示されるポンペ病を処置するための方法において有用なｒＡＡＶゲノムは、配列番号３のヌクレオチド２６５～２８５９、または配列番号３のヌクレオチド２３３５～２８５９、または配列番号３のヌクレオチド２３６８～２８５９、または配列番号３のヌクレオチド２３７１～２８５９ｂｐのいずれかを含む異種核酸配列を含み、前記配列の５’に付着する場合、野生型またはコドン最適化ｈＧＡＡシグナルペプチドをコードする核酸（すなわち、配列番号５３を含む核酸）もしくはその断片、および／または本明細書に開示される異種シグナルペプチドをコードする核酸配列、例えば、配列番号５４～５８、６７、７２もしくは７５、またはそれと少なくとも８５％、もしくは少なくとも９０％、もしくは少なくとも９５％、もしくは少なくとも９７％、もしくは少なくとも９８％、もしくは少なくとも９９％の配列同一性を有するヌクレオチド配列のいずれかから選択される核酸配列が存在する。

【０１６４】

一部の実施形態では、本明細書に開示されるポンペ病を処置するための方法において有用なｒＡＡＶゲノムは、本明細書に開示されるシグナル配列、およびＧＡＡポリペプチドまたはＮ末端短縮型ＧＡＡポリペプチドをコードする異種核酸配列を含み、ＧＡＡポリペプチドは、２８、３５、４０、５０、５７、５７、６８、６９、７０、７２、７４、８９、７７９、７９０、７９１、７９２、７９３または７９６のいずれかから選択されるアミノ酸残基で開始し、必要に応じて、ＧＡＡポリペプチドは、配列番号１のＣ末端からの少なくとも約１０個、または約２０個、または約３０個、または約４０個、または約５０個、または約６０個、または約７０個、または約８０個、または約９０個、または約１００個、または約１１０個、または１１０個よりも多くのアミノ酸残基のＣ末端欠失も有する。一部の実施形態では、本明細書に開示されるポンペ病を処置するための方法において有用なｒＡＡＶゲノムは、本明細書に開示されるシグナル配列、およびＧＡＡポリペプチドまたはＮ末端短縮型ＧＡＡポリペプチドをコードする異種核酸配列を含み、ＧＡＡポリペプチドは、２８、３５、４０、５０、５７、５７、６８、６９、７０、７２、７４、８９、７７９、７９０、７９１、７９２、７９３または７９６のいずれかから選択されるアミノ酸残基で開始し、ＧＡＡポリペプチドのＣ末端は、配列番号１のアミノ酸残基５００、６００、７００、８００、８４２、８５２、８６２、８７５、８８５、８９５、９００、９０５、９１５、９２０、９２５、９３０、９３５、９４０、９４５、９５０、９５１後の任意の残基に存在する。

【０１６５】

一部の実施形態では、本明細書に開示されるポンペ病を処置するための方法において有用なｒＡＡＶゲノムは、（ｉ）野生型またはコドン最適化ｈＧＡＡシグナルペプチド（すなわち、配列番号５３を含む核酸）もしくはその断片、および／または本明細書に開示される異種シグナルペプチドをコードする核酸配列、例えば、配列番号５４～５８、６７、７２もしくは７５、または配列番号５３～５８、６７、７２もしくは６５と少なくとも８５％、もしくは少なくとも９０％、もしくは少なくとも９５％、もしくは少なくとも９７％、もしくは少なくとも９８％、もしくは少なくとも９９％の配列同一性を有するヌクレオチド配列のいずれかから選択される核酸配列をコードする、ならびに（ｉｉ）ＧＡＡポリペプチド、配列番号３の８２、１０３、１１８、１４８、１６９、１９９、２０５、２

０８、２１４、２２０、２６５のいずれかから選択される塩基対で開始し、配列番号３の２５５３（すなわち、１００個のＣ末端残基の欠失、８５１ａａで終了する）、２５８３（すなわち、９０個のＣ末端残基の欠失、８６１ａａで終了する）、２６１３（すなわち、８０個のＣ末端残基の欠失、８７１ａａで終了する）、２６４３（すなわち、７０個のＣ末端残基の欠失、８７１ａａで終了する）、２６７３（すなわち、６０個のＣ末端残基の欠失、８８１ａａで終了する）、２７０３（すなわち、５０個のＣ末端残基の欠失、８９１ａａで終了する）、２７３３（すなわち、４０個のＣ末端残基の欠失、９０１ａａで終了する）、２７６３（すなわち、３０個のＣ末端残基の欠失、９１１ａａで終了する）、２８２３（すなわち、２０個のＣ末端残基の欠失、９２１ａａで終了する）、２７７５（すなわち、２７個のＣ末端残基の欠失、９２５ａａで終了する）、２８２６（すなわち、１０個のＣ末端残基の欠失、９４２ａａで終了する）のいずれかから選択される塩基対で終了するか、または配列番号３の塩基対２５５３～２８５９の間の任意の場所で終了する、核酸配列によってコードされるＧＡＡポリペプチドをコードする、異種核酸配列を含む。

Ｂ．シグナルペプチド（ＳＰ）

【０１６６】

ネイティブＧＡＡシグナルペプチドは、ＥＲにおいて切断されず、それによって、ネイティブＧＡＡポリペプチドは、ＥＲにおいて膜に結合している（Tsuji et al. (1987) Biochem. Int. 15(5):945-952）。ＧＡＡの膜会合の破壊は、内因性ＧＡＡシグナルペプチド（および必要に応じて、隣接する配列）を、ＧＡＡのための代用のシグナルペプチドで置き換えることによって達成することができる。

【０１６７】

したがって、代表的な実施形態では、本明細書に開示されるポンペ病を処置するための方法において有用なｒＡＡＶベクターおよびｒＡＡＶゲノムは、標的細胞に移入され、内因性ＧＡＡシグナルペプチドの代わりに異種シグナルペプチドをコードする異種核酸配列に付着した、ＧＡＡポリペプチドをコードする異種核酸をさらに含む。ＧＡＡポリペプチドのＮ末端短縮化を含むＧＡＡポリペプチドをコードする異種核酸は、転写および翻訳の際に、ＧＡＡポリペプチドまたはＮ末端短縮型ＧＡＡポリペプチドと作動可能に会合した（例えば、その分泌を指図する）分泌シグナル配列を含有する融合ポリペプチドが産生するように、分泌シグナルペプチドをコードするセグメントと動作可能に会合している。

【０１６８】

一部の実施形態では、ｈＧＡＡ（すなわち、配列番号１のアミノ酸１～２７（配列番号５９に対応するコドン最適化核酸配列によってコードされる））の内因性シグナルペプチドは、配列番号６０（２０１　ＩｇＧシグナルペプチド）、もしくはＩＬ２野生型シグナルペプチド（配列番号６１）、改変ＩＬ２シグナルペプチド（配列番号６２）、Ａ２Ｍシグナルペプチド（配列番号６３）、もしくはＰＺＰシグナルペプチド（配列番号６４）、もしくは人工シグナルペプチド（配列番号６５）、もしくはカテプシンＬシグナルペプチド（配列番号６６）、または配列番号６０～６６と少なくとも９０％の配列同一性のシグナルペプチドの異種シグナルペプチド（本明細書では、「シグナル配列」または「リーダー配列」とも称される）と置き換えられる。

【０１６９】

一部の実施形態では、ＡＡＶベクターは、内因性ＧＡＡシグナルペプチド（例えば、配列番号１のアミノ酸１～２７（「生得的ＧＡＡ」または「同族ＧＡＡ」シグナルペプチドとも称される）を含むＧＡＡポリペプチドをコードする。一部の実施形態では、ＡＡＶベクターは、内因性ＧＡＡシグナルペプチド（例えば、配列番号１のアミノ酸１～２７またはその一部分）および追加の異種（すなわち、非ネイティブ）シグナル配列を含むＧＡＡポリペプチドをコードする。一部の実施形態では、配列番号１のＧＡＡのアミノ酸１～２７の内因性シグナルペプチドを欠く本明細書に開示されるＧＡＡポリペプチドまたはＮ末端ＧＡＡポリペプチドは、異種シグナルペプチド（「分泌シグナルペプチド」とも称される）に融合されている。

【０１７０】
特定の実施形態において、異種核酸配列は、ＧＡＡポリペプチドに融合されたシグナルペプチドを含むＧＡＡポリペプチドをコードし、シグナルペプチドは、異種ＧＡＡポリペプチドである。一部の実施形態では、異種（例えば、外因性または非ＧＡＡ）シグナルペプチドに融合されたＧＡＡポリペプチドをコードする異種核酸は、５’末端に、同族（例えば、内因性）ＧＡＡシグナルペプチドの一部分をコードする核酸配列、例えば、少なくとも１～５個、もしくは少なくとも１～１０個、もしくは少なくとも１～２０個、もしくは少なくとも約１～２３個、もしくは少なくとも約１～２４個、もしくは少なくとも約１～２５個、もしくは少なくとも約１～２６個のＧＡＡシグナルペプチド、またはその全体、例えば、または内因性ＧＡＡシグナルペプチドの少なくとも約１～２７個の連続アミノ酸をコードする核酸配列をさらに含むことができる。言い方を変えれば、一部の実施形態では、異種核酸配列は、５’から３’の方向に、配列番号５９のＧＡＡシグナルペプチド全体、もしくは配列番号５９の内因性ＧＡＡシグナルペプチドの一部分をコードする核酸配列、異種シグナルペプチド（例えば非ＧＡＡシグナルペプチド）をコードする核酸配列、およびＧＡＡポリペプチド、例えば、野生型核酸配列をコードする核酸配列、または少なくとも１～３アミノ酸バリアントをコードする配列、またはＮ末端ＧＡＡ短縮化を含む、ＧＡＡポリペプチドをコードするコドン最適化核酸配列を含むことができる。例えば、一部の実施形態では、ＧＡＡポリペプチドをコードする核酸配列は、Ｎ末端短縮型ＧＡＡポリペプチド、例えば、本明細書の表１に開示されるものをコードする。

【０１７１】
一部の実施形態では、シグナルペプチドの順序は、変更され、例えば、一部の実施形態では、異種核酸配列は、５’から３’の方向に、本明細書に開示される異種シグナルペプチドをコードする核酸配列、配列番号５９のＧＡＡシグナルペプチド全体または配列番号５９の内因性ＧＡＡシグナルペプチドの一部分、および野生型、またはＮ末端ＧＡＡ短縮化を含む、ＧＡＡポリペプチドをコードするコドン最適化核酸配列を含むことができる。

【０１７２】
一部の実施形態では、ＧＡＡシグナルペプチド（またはその部分）、ならびにＮ末端短縮型ＧＡＡポリペプチドの異種シグナルペプチドおよび上流（例えば、Ｎ末端）の間に位置する、配列番号１のアミノ酸２８～５６の領域に位置する、ＧＡＡポリペプチドの一部分、例えば、任意の１アミノ酸もしくは２アミノ酸、または２個よりも多くの連続アミノ酸が存在し得る。例えば、理論に縛られることを望まないが、一部の実施形態では、異種核酸配列は、５’から３’の方向に、（ｉ）本明細書に開示される全長ＧＡＡシグナルペプチド全体またはその一部分、（ｉｉ）ＧＡＡポリペプチドの一部分、例えば、配列番号１のアミノ酸２８～３５、配列番号１のアミノ酸２８、または配列番号１のアミノ酸２８～３１、（ｉｉｉ）異種シグナルペプチド、および（ｉｖ）ＧＡＡポリペプチド、例えば、配列番号１のアミノ酸５７で開始するＮ末端短縮型ＧＡＡポリペプチドを含むことができる。ＧＡＡポリペプチドおよび異種シグナルペプチドの間に位置するＧＡＡポリペプチドの部分が、任意の長さ、例えば、配列番号１の残基２８～５６の少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１０～１２、１２～１４、１４～１６、１６～１８、１８～２０個、または２０個よりも多くのアミノ酸であり得、Ｎ末端ＧＡＡポリペプチドは、より前のＧＡＡポリペプチドの部分の次のまたはその後のアミノ酸で開始する必要はないことが想定される。この２８～５６アミノ酸領域中のある特定のアミノ酸は、細胞の保持を引き起こし得る。一実施形態では、これらのアミノ酸は、除去または置き換えられる。

【０１７３】
一部の実施形態では、ＧＡＡシグナルペプチドをコードする核酸配列は、配列番号５９の内因性ＧＡＡシグナルペプチドの少なくとも１～５個、または少なくとも１～１０個、または少なくとも１～２０個、または少なくとも約１～２３個、または少なくとも約１～２４個、または少なくとも約１～２５個、または少なくとも約１～２６個、または少なくとも約１～２７個の連続アミノ酸（すなわち、全ＧＡＡシグナルペプチド配列）または不

連続アミノ酸をコードする。一部の実施形態では、ＧＡＡシグナルペプチドをコードする核酸配列は、配列番号５９の少なくとも１個、または少なくとも２個、または少なくとも３個、または少なくとも４個、または少なくとも５個、または少なくとも６個、または少なくとも７個、または少なくとも８個、または少なくとも９個、または少なくとも１０個、または少なくとも１１個、または少なくとも１２個、または少なくとも１３個、または少なくとも１４個、または少なくとも１５個、または少なくとも１６個、または少なくとも１７個、または少なくとも１８個、または少なくとも１９個、または少なくとも２０個のアミノ酸の少なくとも１つの欠失を含むＧＡＡシグナルペプチドをコードし、１つまたは複数の欠失は、連続または不連続の欠失であり得る。

【０１７４】

一部の実施形態では、ＧＡＡシグナルペプチドをコードする核酸配列は、配列番号５７の核酸全体（配列番号５９のアミノ酸１～２７を含むＧＡＡシグナルペプチドをコードする）を含むことができる。代替の実施形態では、ＧＡＡシグナルペプチドをコードする核酸配列は、配列番号５３の核酸配列の一部分、例えば、配列番号５３の核酸配列の任意の領域中の１～３ｂｐ、１～４ｂｐ、１～５ｂｐ、１～６ｂｐ、１～７ｂｐ、１～８ｂｐ、１～９ｂｐ、１～１０ｂｐ、１～１１ｂｐ、１～１２ｂｐ、１～１３ｂｐ、１～１４ｂｐ、１～１５ｂｐ、１～１６ｂｐ、１～１７ｂｐ、１～１８ｂｐ、１～１９ｂｐ、１～２０ｂｐ、１～２１ｂｐ、１～２２ｂｐ、１～２３ｂｐ、１～２４ｂｐ、１～２５ｂｐ、１～２６ｂｐ、１～２７ｂｐ、１～２８ｂｐ、１～２９ｂｐ、１～３０ｂｐ、１～３３ｂｐ、１～３６ｂｐ、１～３９ｂｐ、１～４２ｂｐ、１～４５ｂｐ、１～４８ｂｐ、１～５１ｂｐ、１～５４ｂｐ、１～５７ｂｐ、１～６０ｂｐ、１～６３ｂｐ、１～６６ｂｐ、１～６９ｂｐ、１～７２ｂ、１～７５ｂｐおよび１～７８ｂｐのいずれかの長さを有する配列番号５３の連続塩基から選択される配列番号５３の部分を含むことができる。すなわち、例示的な例として、配列番号５３の２１ｂｐ部分を使用して、ＧＡＡシグナルペプチドは、配列番号５３の２１ｂｐ部分である核酸を含むことができ、２１ｂｐは、配列番号５３の任意の２１の連続塩基対であり得る。例えば、配列番号５３の塩基対１で開始する１～２１ｂｐ部分は、配列番号５９のアミノ酸１～７を含むＧＡＡシグナルペプチドをコードする一方で、配列番号５３の塩基対１５で開始する１～２１ｂｐ部分は、配列番号５９のアミノ酸５～１２を含むＧＡＡシグナルペプチドをコードするであろう。一部の実施形態では、配列番号５９のＧＡＡシグナルペプチドの一部分は、配列番号５９のＮ末端部分である（すなわち、配列番号５９のＣ末端に、少なくとも１個、もしくは少なくとも２個、もしくは少なくとも３個、もしくは少なくとも４個、もしくは少なくとも５個、もしくは少なくとも６個、もしくは少なくとも７個、もしくは少なくとも８個、もしくは少なくとも９個、もしくは少なくとも１０個、もしくは少なくとも１１個、もしくは少なくとも１２個、もしくは少なくとも１３個、もしくは少なくとも１４個、もしくは少なくとも１５個のアミノ酸、または１５個よりも多くのアミノ酸の欠失を有する）。

【０１７５】

一部の実施形態では、本明細書に開示される異種シグナルペプチドをコードする核酸は、ＧＡＡシグナルペプチドをコードする核酸配列に挿入されていてもよい。挿入は、配列番号５３の１～８１ｂｐの任意の場所で起こり得る。一部の実施形態では、本明細書に開示される異種シグナルペプチドをコードする核酸配列は、ＧＡＡシグナルペプチドをコードする核酸の一部分、例えば、本明細書に開示される異種シグナルペプチドをコードする核酸である、ＧＡＡシグナルペプチドの一部分（例えば、上記で議論された配列番号５３の一部分）をコードし、前記配列の３’に付着した、５’核酸配列を含む、例えば、キメラシグナルペプチドを生じる一部分に挿入されている。一部の実施形態では、その後のアミノ酸の欠失、例えば、配列番号１のコードするアミノ酸２８、２８～２９、２８～３０、２８～３１、２８～３２、２８～３３などとそれに続く配列番号１の約４～４０アミノ酸の欠失を有する、ＧＡＡポリペプチドのＮ末端部分をコードする核酸も存在し得る。一部の実施形態では、異種シグナルペプチドは、Ｎ末端アミノ酸の直後、例えば、２８、２９、３０、３１、３２または３３位の後に挿入されていてもよい。

【０１７６】
本明細書に記載される組成物および方法の一部の実施形態では、シグナルペプチドは、ＧＡＡポリペプチドの肝臓細胞から血液への分泌を支援する一般的な目的を果たし、本明細書に記載されるように、哺乳動物細胞、例えば、ヒトの心筋肉細胞および骨格筋肉細胞のリソソームに移動し、標的にすることができる。一部の実施形態では、異種シグナルペプチドは、ＡＡＴシグナルペプチド、フィブロネクチンシグナルペプチド（ＦＮ１）、２０１シグナルペプチド、ｗｔＩＬ２シグナルペプチド、ｍｕｔＩＬ２シグナルペプチド、Ａ２Ｍシグナルペプチド、ＰＺＰシグナルペプチド、または分泌シグナル活性を有するＡＡＴ、ＦＮ１、２０１、ｗｔＩＬ２、ｍｕｔＩＬ２、Ａ２ＭもしくはＰＺＰシグナルペプチドの活性断片のいずれかから選択される。

【０１７７】
一部の実施形態では、シグナルペプチドは、目的のポリペプチドに対して異種（すなわち、外来性または外因性）である。例えば、異種シグナルペプチドは、フィブロネクチン分泌シグナルペプチドであり、目的のポリペプチドは、フィブロネクチンではない。一部の実施形態では、シグナルペプチドは、分泌シグナル活性を有する、ＦＮ１、２０１シグナルペプチド、ｗｔＩＬ２シグナルペプチド、ｍｕｔＩＬ２シグナルペプチド、Ａ２Ｍシグナルペプチド、ＰＺＰシグナルペプチドのいずれかから選択される。代替の実施形態では、シグナルペプチドは、ＧＡＡに対して異種ではない、すなわち、シグナルペプチドは、ＧＡＡシグナルペプチド（すなわち、配列番号１の残基１～２７、内因性ＧＡＡポリペプチド）である。

【０１７８】
一部の実施形態では、配列番号１のアミノ酸１～２７の内因性ＧＡＡシグナル配列（すなわち、ＭＧＶＲＨＰＰＣＳＨＲＬＬＡＶＣＡＬＶＳＬＡＴＡＡＬＬ、配列番号５９）は、異なるシグナルペプチド（リーダーペプチド）と置き換えられる。例えば、ＧＡＡの内因性シグナルペプチド（配列番号５９）は、（ｉ）配列番号５４の核酸配列によってコードされるＭＥＦＧＬＳＷＶＦＬＶＡＬＬＫＧＶＱＣＥ（配列番号６０）のアミノ酸配列を有する、ＩｇＧ１シグナルペプチド（本明細書では、「２０１シグナルペプチド」または「２０１ｌｐ」と称される）、（ｉｉ）配列番号５５の核酸配列によってコードされるｗｔＩＬ２　ｌｐ：ＭＹＲＭＱＬＬＳＣＩＡＬＳＬＡＬＶＴＮＳ（配列番号６１）、または（ｉｉｉ）配列番号５６の核酸配列によってコードされるｍｕｔＩＬ２　ｌｐ：

【化１】

MYRMQLL***LLI***ALSLALVTNS

（配列番号６２）、（ｉｖ）配列番号５７の核酸配列によってコードされるＡ２ＭシグナルペプチドＭＧＫＮＫＬＬＨＰＳＬＶＬＬＬＬＶＬＬＰＴＤＡ（配列番号６３）、（ｉｖ）配列番号５８の核酸配列によってコードされるＰＺＰシグナルペプチドＭＲＫＤＲＬＬＨＬＣＬＶＬＬＬＩＬＬＳＡＳＤＳＮＳ（配列番号６４）のいずれかと置き換えられ得る。一部の実施形態では、異種シグナルペプチドは、短縮化されていてもよい。

【０１７９】
一部の実施形態では、内因性ＧＡＡシグナルペプチド（配列番号５９）またはその断片もしくは部分は、存在したままであり、追加のシグナルペプチド、例えば、本明細書に開示される、シグナルペプチドＡＡＴ、ＦＮ１、２０１シグナルペプチド、ｗｔＩＬ２シグナルペプチド、ｍｕｔＩＬ２シグナルペプチド、Ａ２Ｍシグナルペプチド、ＰＺＰシグナルペプチドのうちのいずれか１つまたは複数が追加される。一部の実施形態では、配列番号１のアミノ酸１～２７の内因性ＧＡＡシグナルペプチド（すなわち、ＭＧＶＲＨＰＰＣＳＨＲＬＬＡＶＣＡＬＶＳＬＡＴＡＡＬＬ、配列番号５９）は、異なるまたは異種シグナルペプチドと置き換えられる。例えば、ＧＡＡの内因性シグナルペプチド（配列番号５９）は、（ｉ）配列番号５４の核酸配列によってコードされるＭＥＦＧＬＳＷＶＦＬＶＡＬＬＫＧＶＱＣＥ（配列番号６０）のアミノ酸配列を有する、ＩｇＧ１シグナルペプチド（本明細書では、「２０１シグナルペプチド」または「２０１ｌｐ」と称される）、（ｉｉ

）配列番号５５の核酸配列によってコードされるｗｔＩＬ２　ｌｐ：ＭＹＲＭＱＬＬＳＣＩＡＬＳＬＡＬＶＴＮＳ（配列番号６１）、または（ｉｉｉ）配列番号５６の核酸配列によってコードされるｍｕｔＩＬ２　ｌｐ：

【化２】




（配列番号６２）、（ｉｖ）配列番号５７の核酸配列によってコードされるＡ２Ｍシグナルペプチド ＭＧＫＮＫＬＬＨＰＳＬＶＬＬＬＬＶＬＬＰＴＤＡ（配列番号６３）、（ｉｖ）配列番号５８の核酸配列によってコードされるＰＺＰシグナルペプチド ＭＲＫＤＲＬＬＨＬＣＬＶＬＬＬＩＬＬＳＡＳＤＳＮＳ（配列番号６４）から選択される異種シグナルペプチドのいずれかと置き換えられ得る。

【０１８０】

一部の実施形態では、ｒＡＡＶベクターまたはｒＡＡＶゲノムにおける核酸配列は、配列番号４７０～５１５から選択される配列である。一実施形態では、ｒＡＡＶベクターまたはｒＡＡＶゲノムにおける核酸配列は、配列番号４７０～５１５から選択される配列の少なくとも一部分（すなわち配列番号４７０～５１５の配列の少なくとも１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９５％またはそれよりも多くである配列）を含む。

【０１８１】

一部の実施形態では、本明細書に開示されるｒＡＡＶベクターまたはｒＡＡＶゲノムにおける例示的な核酸配列は、本明細書の下記に提供される例示的な構築物に示される。

・ｐＰ０６５、これは、５’から３’の方向に、［Ｌ－ＩＴＲ］－［（ＬＳＰ：肝臓特異的プロモーター）］－［５’ＵＴＲ］－［１～２８ａａのＧＡＡ－ＳＰ］－［配列番号１のアミノ酸５７で開始するＧＡＡポリペプチド］－［３’ＵＴＲ］－［ｈＧＨポリＡシグナルおよびターミネーター］－［ＲＮＡポリメラーゼＩＩ転写休止シグナル］－［Ｒ－ＩＴＲ］を含むプラスミドである。例えば、配列番号４７０を参照されたい。

・ｐＰ０６６、これは、５’から３’の方向に、［Ｌ－ＩＴＲ］－［（ＬＳＰ：肝臓特異的プロモーター）］－［５’ＵＴＲ］－［１～２８ａａのＧＡＡ－ＳＰ］－［配列番号１のアミノ酸５７で開始するＧＡＡポリペプチド］－［３’ＵＴＲ］－［ｈＧＨポリＡシグナルおよびターミネーター］－［ＲＮＡポリメラーゼＩＩ転写休止シグナル］－［Ｒ－ＩＴＲ］を含むプラスミドである。例えば、配列番号４７１を参照されたい。

・ｐＰ０６７、これは、５’から３’の方向に、［Ｌ－ＩＴＲ］－［（ＬＳＰ：肝臓特異的プロモーター）］－［５’ＵＴＲ］－［ＧＡＡ－ＳＰからのａａ１］－［２８～３１ａａのＧＡＡ］－［ＩＬ－２シグナル配列］－［配列番号１のアミノ酸５７で開始するＧＡＡポリペプチド］－［３’ＵＴＲ］－［ｈＧＨポリＡシグナルおよびターミネーター］－［ＲＮＡポリメラーゼＩＩ転写休止シグナル］－［Ｒ－ＩＴＲ］を含むプラスミドである。例えば、配列番号４７２を参照されたい。

・ｐＰ０６８、これは、５’から３’の方向に、［Ｌ－ＩＴＲ］－［（ＬＳＰ：肝臓特異的プロモーター）］－［５’ＵＴＲ］－［ＧＡＡ－ＳＰからのａａ１］－［２８～３１ａａのＧＡＡ］－［２０１Ｉｇ］－［配列番号１のアミノ酸５７で開始するＧＡＡポリペプチド］－［３’ＵＴＲ］－［ｈＧＨポリＡシグナルおよびターミネーター］－［ＲＮＡポリメラーゼＩＩ転写休止シグナル］－［Ｒ－ＩＴＲ］を含むプラスミドである。例えば、配列番号４７３を参照されたい。

・ｐＰ０６９、これは、５’から３’の方向に、［Ｌ－ＩＴＲ］－［（ＬＳＰ：肝臓特異的プロモーター）］－［５’ＵＴＲ］－［ｓｅｑ１００由来のＧＡＡ－ＳＰからのａａ１］－［ｓｅｑ３由来の２８～３１ａａのＧＡＡ］－［ＩＬ－２シグナル配列］－［ｓｅｑ３のアミノ酸５７で開始するＧＡＡポリペプチド］－［３’ＵＴＲ］－［ｈＧＨポリＡシグナルおよびターミネーター］－［ＲＮＡポリメラーゼＩＩ転写休止シグナル］－［ＩＴＲ近隣］－［Ｒ－ＩＴＲ］を含むプラスミドである。例えば、配列番号４７４を参照されたい。

・ｐＰ０７０、これは、５’から３’の方向に、［Ｌ－ＩＴＲ］－［（ＬＳＰ：肝臓特異的プロモーター）］－［５’ＵＴＲ］－［ＧＡＡ－ＳＰからのａａ１］－［２８～３１ａａのＧＡＡ］－［２０１Ｉｇ］－［配列番号１のアミノ酸５７で開始するＧＡＡポリペプチド］－［３’ＵＴＲ］－［ｈＧＨポリＡシグナルおよびターミネーター］－［ＲＮＡポリメラーゼＩＩ転写休止シグナル］－［Ｒ－ＩＴＲ］を含むプラスミドである。例えば、配列番号４７５を参照されたい。

・ｐＰ０７１、これは、５’から３’の方向に、［Ｌ－ＩＴＲ］－［（ＬＳＰ：肝臓特異的プロモーター）］－［５’ＵＴＲ］－［１～２４ａａのＧＡＡ］－［ＩＬ－２シグナル配列］－［配列番号１のアミノ酸５７で開始するＧＡＡポリペプチド］－［３’ＵＴＲ］－［ｈＧＨポリＡシグナルおよびターミネーター］－［ＲＮＡポリメラーゼＩＩ転写休止シグナル］－［Ｒ－ＩＴＲ］を含むプラスミドである。例えば、配列番号４７６を参照されたい。

・ｐＰ０７２、これは、５’から３’の方向に、［Ｌ－ＩＴＲ］－［（ＬＳＰ：肝臓特異的プロモーター）］－［５’ＵＴＲ］－［１～２４ａａのＧＡＡ］－［２０１Ｉｇ］－［配列番号１のアミノ酸５７で開始するＧＡＡポリペプチド］－［３’ＵＴＲ］－［ｈＧＨポリＡシグナルおよびターミネーター］－［ＲＮＡポリメラーゼＩＩ転写休止シグナル］－［Ｒ－ＩＴＲ］を含むプラスミドである。例えば、配列番号４７７を参照されたい。

・ｐＰ０７３、これは、５’から３’の方向に、［Ｌ－ＩＴＲ］－［（ＬＳＰ：肝臓特異的プロモーター）］－［５’ＵＴＲ］－［１～２４ａａのＧＡＡ］－［ＩＬ－２シグナル配列］－［配列番号１のアミノ酸５７で開始するＧＡＡポリペプチド］－［３’ＵＴＲ］－［ｈＧＨポリＡシグナルおよびターミネーター］－［ＲＮＡポリメラーゼＩＩ転写休止シグナル］－［Ｒ－ＩＴＲ］を含むプラスミドである。例えば、配列番号４７８を参照されたい。

・ｐＰ０７４、これは、５’から３’の方向に、［Ｌ－ＩＴＲ］－［（ＬＳＰ：肝臓特異的プロモーター）］－［５’ＵＴＲ］－［１～２４ａａのＧＡＡ］－［２０１Ｉｇ］－［配列番号１のアミノ酸５７で開始するＧＡＡポリペプチド］－［３’ＵＴＲ］－［ｈＧＨポリＡシグナルおよびターミネーター］－［ＲＮＡポリメラーゼＩＩ転写休止シグナル］－［Ｒ－ＩＴＲ］を含むプラスミドである。例えば、配列番号４７９を参照されたい。

・ｐＰ０７５、これは、５’から３’の方向に、［Ｌ－ＩＴＲ］－［（ＬＳＰ：肝臓特異的プロモーター）］－［５’ＵＴＲ］－［１～２３ａａのＧＡＡ］－［ＩＬ－２シグナル配列］－［配列番号１のアミノ酸５７で開始するＧＡＡポリペプチド］－［３’ＵＴＲ］－［ｈＧＨポリＡシグナルおよびターミネーター］－［ＲＮＡポリメラーゼＩＩ転写休止シグナル］－［Ｒ－ＩＴＲ］を含むプラスミドである。例えば、配列番号４８０を参照されたい。

・ｐＰ０７６、これは、５’から３’の方向に、［Ｌ－ＩＴＲ］－［（ＬＳＰ：肝臓特異的プロモーター）］－［５’ＵＴＲ］－［１～２３ａａのＧＡＡ］－［２０１Ｉｇ］－［配列番号１のアミノ酸５７で開始するＧＡＡポリペプチド］－［３’ＵＴＲ］－［ｈＧＨポリＡシグナルおよびターミネーター］－［ＲＮＡポリメラーゼＩＩ転写休止シグナル］－［Ｒ－ＩＴＲ］を含むプラスミドである。例えば、配列番号４８１を参照されたい。

・ｐＰ０７７、これは、５’から３’の方向に、［Ｌ－ＩＴＲ］－［（ＬＳＰ：肝臓特異的プロモーター）］－［５’ＵＴＲ］－［１～２３ａａのＧＡＡ］－［ＩＬ－２シグナル配列］－［配列番号１のアミノ酸５７で開始するＧＡＡポリペプチド］－［３’ＵＴＲ］－［ｈＧＨポリＡシグナルおよびターミネーター］－［ＲＮＡポリメラーゼＩＩ転写休止シグナル］－［Ｒ－ＩＴＲ］を含むプラスミドである。例えば、配列番号４８２を参照されたい。

・ｐＰ０７８、これは、５’から３’の方向に、［Ｌ－ＩＴＲ］－［（ＬＳＰ：肝臓特異的プロモーター）］－［５’ＵＴＲ］－［１～２３ａａのＧＡＡ］－［２０１Ｉｇ］－［配列番号１のアミノ酸５７で開始するＧＡＡポリペプチド］－［３’ＵＴＲ］－［ｈＧＨポリＡシグナルおよびターミネーター］－［ＲＮＡポリメラーゼＩＩ転写休止シグナル］－［Ｒ－ＩＴＲ］を含むプラスミドである。例えば、配列番号４８３を参照されたい。

・ｐＰ０７９、これは、５’から３’の方向に、［Ｌ－ＩＴＲ］－［（ＬＳＰ：肝臓特異的プロモーター）］－［５’ＵＴＲ］－［１～２ａａのＧＡＡ］－［ＩＬ－２シグナル配列（Ｍｅｔ１除去）］－［配列番号１のアミノ酸５７で開始するＧＡＡポリペプチド］－［３’ＵＴＲ］－［ｈＧＨポリＡシグナルおよびターミネーター］－［ＲＮＡポリメラーゼＩＩ転写休止シグナル］－［Ｒ－ＩＴＲ］を含むプラスミドである。例えば、配列番号４８４を参照されたい。
・ｐＰ０８０、これは、５’から３’の方向に、［Ｌ－ＩＴＲ］－［（ＬＳＰ：肝臓特異的プロモーター）］－［５’ＵＴＲ］－［１～２ａａのＧＡＡ］－［２０１Ｉｇ（Ｍｅｔ１除去）］－［配列番号１のアミノ酸５７で開始するＧＡＡポリペプチド］－［３’ＵＴＲ］－［ｈＧＨポリＡシグナルおよびターミネーター］－［ＲＮＡポリメラーゼＩＩ転写休止シグナル］－［Ｒ－ＩＴＲ］を含むプラスミドである。例えば、配列番号４８５を参照されたい。
・ｐＰ０８１、これは、５’から３’の方向に、［Ｌ－ＩＴＲ］－［（ＬＳＰ：肝臓特異的プロモーター）］－［５’ＵＴＲ］－［１～２ａａのＧＡＡ］－［ＩＬ－２シグナル配列（Ｍｅｔ１除去）］－［配列番号１のアミノ酸５７で開始するＧＡＡポリペプチド］－［３’ＵＴＲ］－［ｈＧＨポリＡシグナルおよびターミネーター］－［ＲＮＡポリメラーゼＩＩ転写休止シグナル］－［Ｒ－ＩＴＲ］を含むプラスミドである。例えば、配列番号４８６を参照されたい。
・ｐＰ０８２、これは、５’から３’の方向に、［Ｌ－ＩＴＲ］－［（ＬＳＰ：肝臓特異的プロモーター）］－［５’ＵＴＲ］－［１～２ａａのＧＡＡ］－［２０１Ｉｇ（Ｍｅｔ１除去）］－［配列番号１のアミノ酸５７で開始するＧＡＡポリペプチド］－［３’ＵＴＲ］－［ｈＧＨポリＡシグナルおよびターミネーター］－［ＲＮＡポリメラーゼＩＩ転写休止シグナル］－［Ｒ－ＩＴＲ］を含むプラスミドである。例えば、配列番号４８７を参照されたい。
・ｐＰ０８３、これは、５’から３’の方向に、［Ｌ－ＩＴＲ］－［（ＬＳＰ：肝臓特異的プロモーター）］－［５’ＵＴＲ］－［１～４ａａのＧＡＡ］－［ＩＬ－２シグナル配列（Ｍｅｔ１除去）］－［配列番号１のアミノ酸５７で開始するＧＡＡポリペプチド］－［３’ＵＴＲ］－［ｈＧＨポリＡシグナルおよびターミネーター］－［ＲＮＡポリメラーゼＩＩ転写休止シグナル］－［Ｒ－ＩＴＲ］を含むプラスミドである。例えば、配列番号４８８を参照されたい。
・ｐＰ０８４、これは、５’から３’の方向に、［Ｌ－ＩＴＲ］－［（ＬＳＰ：肝臓特異的プロモーター）］－［５’ＵＴＲ］－［１～４ａａのＧＡＡ］－［２０１Ｉｇ（Ｍｅｔ１除去）］－［配列番号１のアミノ酸５７で開始するＧＡＡポリペプチド］－［３’ＵＴＲ］－［ｈＧＨポリＡシグナルおよびターミネーター］－［ＲＮＡポリメラーゼＩＩ転写休止シグナル］－［Ｒ－ＩＴＲ］を含むプラスミドである。例えば、配列番号４８９を参照されたい。
・ｐＰ０８５、これは、５’から３’の方向に、［Ｌ－ＩＴＲ］－［（ＬＳＰ：肝臓特異的プロモーター）］－［５’ＵＴＲ］－［１～４ａａのＧＡＡ］－［ＩＬ－２シグナル配列（Ｍｅｔ１除去）］－［配列番号１のアミノ酸５７で開始するＧＡＡポリペプチド］－［３’ＵＴＲ］－［ｈＧＨポリＡシグナルおよびターミネーター］－［ＲＮＡポリメラーゼＩＩ転写休止シグナル］－［Ｒ－ＩＴＲ］を含むプラスミドである。例えば、配列番号４９０を参照されたい。
・ｐＰ０８６、これは、５’から３’の方向に、［Ｌ－ＩＴＲ］－［（ＬＳＰ：肝臓特異的プロモーター）］－［５’ＵＴＲ］－［１～４ａａのＧＡＡ］－［２０１Ｉｇ（Ｍｅｔ１除去）］－［配列番号１のアミノ酸５７で開始するＧＡＡポリペプチド］－［３’ＵＴＲ］－［ｈＧＨポリＡシグナルおよびターミネーター］－［ＲＮＡポリメラーゼＩＩ転写休止シグナル］－［Ｒ－ＩＴＲ］を含むプラスミドである。例えば、配列番号４９１を参照されたい。
・ｐＰ０８７、これは、５’から３’の方向に、［Ｌ－ＩＴＲ］－［（ＬＳＰ：肝臓特異的プロモーター）］－［５’ＵＴＲ］－［１～１０ａａのＧＡＡ］－［ＩＬ－２シグナル配

列（Ｍｅｔ１除去）］－［配列番号１のアミノ酸５７で開始するＧＡＡポリペプチド］－［３’ＵＴＲ］－［ｈＧＨポリＡシグナルおよびターミネーター］－［ＲＮＡポリメラーゼＩＩ転写休止シグナル］－［Ｒ－ＩＴＲ］を含むプラスミドである。例えば、配列番号４９２を参照されたい。

・ｐＰ０８８、これは、５’から３’の方向に、［Ｌ－ＩＴＲ］－［（ＬＳＰ：肝臓特異的プロモーター）］－［５’ＵＴＲ］－［１～１０ａａのＧＡＡ］－［２０１Ｉｇ（Ｍｅｔ１除去）］－［配列番号１のアミノ酸５７で開始するＧＡＡポリペプチド］－［３’ＵＴＲ］－［ｈＧＨポリＡシグナルおよびターミネーター］－［ＲＮＡポリメラーゼＩＩ転写休止シグナル］－［Ｒ－ＩＴＲ］を含むプラスミドである。例えば、配列番号４９３を参照されたい。

・ｐＰ０８９、これは、５’から３’の方向に、［Ｌ－ＩＴＲ］－［（ＬＳＰ：肝臓特異的プロモーター）］－［５’ＵＴＲ］－［１～１０ａａのＧＡＡ］－［ＩＬ－２シグナル配列（Ｍｅｔ１除去）］－［配列番号１のアミノ酸５７で開始するＧＡＡポリペプチド］－［３’ＵＴＲ］－［ｈＧＨポリＡシグナルおよびターミネーター］－［ＲＮＡポリメラーゼＩＩ転写休止シグナル］－［Ｒ－ＩＴＲ］を含むプラスミドである。例えば、配列番号４９４を参照されたい。

・ｐＰ０９０、これは、５’から３’の方向に、［Ｌ－ＩＴＲ］－［（ＬＳＰ：肝臓特異的プロモーター）］－［５’ＵＴＲ］－［１～１０ａａのＧＡＡ］－［２０１Ｉｇ（Ｍｅｔ１除去）］－［配列番号１のアミノ酸５７で開始するＧＡＡポリペプチド］－［３’ＵＴＲ］－［ｈＧＨポリＡシグナルおよびターミネーター］－［ＲＮＡポリメラーゼＩＩ転写休止シグナル］－［Ｒ－ＩＴＲ］を含むプラスミドである。例えば、配列番号４９５を参照されたい。

・ｐＰ０９１、これは、５’から３’の方向に、［Ｌ－ＩＴＲ］－［（ＬＳＰ：肝臓特異的プロモーター）］－［５’ＵＴＲ］－［１～２７ａａのＧＡＡ］－［ＩＬ－２シグナル配列（Ｍｅｔ１除去）］－［配列番号１のアミノ酸５７で開始するＧＡＡポリペプチド］－［３’ＵＴＲ］－［ｈＧＨポリＡシグナルおよびターミネーター］－［ＲＮＡポリメラーゼＩＩ転写休止シグナル］－［Ｒ－ＩＴＲ］を含むプラスミドである。例えば、配列番号４９６を参照されたい。

・ｐＰ０９２、これは、５’から３’の方向に、［Ｌ－ＩＴＲ］－［（ＬＳＰ：肝臓特異的プロモーター）］－［５’ＵＴＲ］－［１～２７ａａのＧＡＡ］－［２０１Ｉｇ（Ｍｅｔ１除去）］－［配列番号１のアミノ酸５７で開始するＧＡＡポリペプチド］－［３’ＵＴＲ］－［ｈＧＨポリＡシグナルおよびターミネーター］－［ＲＮＡポリメラーゼＩＩ転写休止シグナル］－［Ｒ－ＩＴＲ］を含むプラスミドである。例えば、配列番号４９７を参照されたい。

・ｐＰ０９３、これは、５’から３’の方向に、［Ｌ－ＩＴＲ］－［（ＬＳＰ：肝臓特異的プロモーター）］－［５’ＵＴＲ］－［１～２７ａａのＧＡＡ］－［ＩＬ－２シグナル配列（Ｍｅｔ１除去）］－［配列番号１のアミノ酸５７で開始するＧＡＡポリペプチド］－［３’ＵＴＲ］－［ｈＧＨポリＡシグナルおよびターミネーター］－［ＲＮＡポリメラーゼＩＩ転写休止シグナル］－［ＩＴＲ近隣］－［Ｒ－ＩＴＲ］を含むプラスミドである。例えば、配列番号４９８を参照されたい。

・ｐＰ０９４、これは、５’から３’の方向に、［Ｌ－ＩＴＲ］－［（ＬＳＰ：肝臓特異的プロモーター）］－［５’ＵＴＲ］－［１～２７ａａのＧＡＡ］－［２０１Ｉｇ（Ｍｅｔ１除去）］－［配列番号１のアミノ酸５７で開始するＧＡＡポリペプチド］－［３’ＵＴＲ］－［ｈＧＨポリＡシグナルおよびターミネーター］－［ＲＮＡポリメラーゼＩＩ転写休止シグナル］－［Ｒ－ＩＴＲ］を含むプラスミドである。例えば、配列番号４９９を参照されたい。

・ｐＰ０９８、これは、５’から３’の方向に、［Ｌ－ＩＴＲ］－［（ＬＳＰ：肝臓特異的プロモーター）］－［５’ＵＴＲ］－［１～２４ａａのＧＡＡ］－［配列番号１のアミノ酸５７で開始するＧＡＡポリペプチド］－［３’ＵＴＲ］－［ｈＧＨポリＡシグナルおよびターミネーター］－［ＲＮＡポリメラーゼＩＩ転写休止シグナル］－［Ｒ－ＩＴＲ］を

含むプラスミドである。例えば、配列番号５００を参照されたい。
・ｐＰ０９９、これは、５’から３’の方向に、［Ｌ－ＩＴＲ］－［（ＬＳＰ：肝臓特異的プロモーター）］－［５’ＵＴＲ］－［１～２４ａａのＧＡＡ］－［配列番号１のアミノ酸５７で開始するＧＡＡポリペプチド］－［３’ＵＴＲ］－［ｈＧＨポリＡシグナルおよびターミネーター］－［ＲＮＡポリメラーゼＩＩ転写休止シグナル］－［Ｒ－ＩＴＲ］を含むプラスミドである。例えば、配列番号５０１を参照されたい。
・ｐＰ１１０、これは、５’から３’の方向に、［ＩＴＲ２］－［ＬＳＰ］－［１～２８ａａのＧＡＡ］－［配列番号１のアミノ酸５７で開始するＧＡＡポリペプチド］－［３’ＵＴＲ］－［ｈＧＨポリＡ］－［ＩＴＲ２］を含むプラスミドである。例えば、配列番号５０２を参照されたい。
・ｐＰ１１１、これは、５’から３’の方向に、［ＩＴＲ２］－［ＬＳＰ］－［１～２４ａａのＧＡＡ］－［配列番号１のアミノ酸５７で開始するＧＡＡポリペプチド］－［３’ＵＴＲ］－［ｈＧＨポリＡ］－［ＩＴＲ２］を含むプラスミドである。例えば、配列番号５０３を参照されたい。
・ｐＰ１１２、これは、５’から３’の方向に、［ＩＴＲ２］－［ＬＳＰ］－［１～２７ａａのＧＡＡ］－［２０１ｌｐ（Ｍｅｔ１除去）］－［配列番号１のアミノ酸５７で開始するＧＡＡポリペプチド］－［３’ＵＴＲ］－［ｈＧＨポリＡ］－［ＩＴＲ２］を含むプラスミドである。例えば、配列番号５０４を参照されたい。
・ｐＰ１１３、これは、５’から３’の方向に、［ＩＴＲ２］－［ＬＳＰ］－［１～２４ａａのＧＡＡ］－［２０１ｌｐ］－［配列番号１のアミノ酸５７で開始するＧＡＡポリペプチド］－［３’ＵＴＲ］－［ｈＧＨポリＡ］－［ＩＴＲ２］を含むプラスミドである。例えば、配列番号５０５を参照されたい。
・ｐＰ１１４、これは、５’から３’の方向に、［ＩＴＲ２］－［ＬＳＰ］－［１～２ａａのＧＡＡ］－［ＩＬ－２シグナル配列（Ｍｅｔ１除去）］－［配列番号１のアミノ酸５７で開始するＧＡＡポリペプチド］－［３’ＵＴＲ］－［ｈＧＨポリＡ］－［ＩＴＲ２］を含むプラスミドである。例えば、配列番号５０６を参照されたい。
・ｐＰ１５０、これは、５’から３’の方向に、［ＩＴＲ２］－［ＬＳＰ］－［１～２４ａａのＧＡＡ］－［２０１Ｉｐ］－［配列番号１のアミノ酸５７で開始するＧＡＡポリペプチド］－［３’ＵＴＲ］－［ｈＧＨポリＡ］－［ＩＴＲ２］を含むプラスミドである。例えば、配列番号５０７を参照されたい。
・ｐＰ１５１、これは、５’から３’の方向に、［ＩＴＲ２］－［ＬＳＰ］－［５’ＵＴＲ］－［１～２４ａａのＧＡＡ］－［２０１Ｉｐ］－［配列番号１のアミノ酸５７で開始するＧＡＡポリペプチド］－［３’ＵＴＲ］－［ｈＧＨポリＡ］－［ＩＴＲ２］を含むプラスミドである。例えば、配列番号５０８を参照されたい。
・ｐＰ１５２、これは、５’から３’の方向に、［ＩＴＲ２］－［ＬＳＰ］－［１～２４ａａのＧＡＡ］－［２０１Ｉｐ］－［配列番号１のアミノ酸５７で開始するＧＡＡポリペプチド］－［３’ＵＴＲ］－［ｈＧＨポリＡ］－［ＩＴＲ２］を含むプラスミドである。例えば、配列番号５０９を参照されたい。
・ｐＰ１５３、これは、５’から３’の方向に、［ＩＴＲ２］－［ＬＳＰ］－［５’ＵＴＲ］－［１～２４ａａのＧＡＡ］－［２０１Ｉｐ］－［配列番号１のアミノ酸５７で開始するＧＡＡポリペプチド］－［３’ＵＴＲ］－［ｈＧＨポリＡ］－［ＩＴＲ２］を含むプラスミドである。例えば、配列番号５１０を参照されたい。
・ｐＰ１５５、これは、５’から３’の方向に、［Ｌ－ＩＴＲ］－［Ｐ５の断片］－［ＬＳＰ］－［１～２４ａａのＧＡＡ］－［２０１Ｉｐ］－［配列番号１のアミノ酸５７で開始するＧＡＡポリペプチド］－［３’ＵＴＲ］－［ｈＧＨポリＡ］－［Ｒ－ＩＴＲ］を含むプラスミドである。例えば、配列番号５１１を参照されたい。
・ｐＰ１５７、これは、５’から３’の方向に、［Ｌ－ＩＴＲ］－［Ｐ５の断片］－［ＬＳＰ］－［ＡＣＴＵＳからの１～２８ａａのＧＡＡ］－［配列番号１のアミノ酸５７で開始するＧＡＡポリペプチド］－［３’ＵＴＲ］－［ｈＧＨポリＡ］－［Ｒ－ＩＴＲ］を含むプラスミドである。例えば、配列番号５１２を参照されたい。

【０１８２】
一部の実施形態では、例示的な構築物は、コドン最適化ＧＡＡシグナルペプチドまたはその部分を含む、コドン最適化ＧＡＡを有し、例えば、ＧＡＡおよび／またはＧＡＡシグナルペプチドは、ｓｅｑ　１００（配列番号３）もしくはｓｅｑ３（配列番号４）、またはそれらの断片によってコードされる。本発明の一部の実施形態では、例示的な構築物におけるＧＡＡおよび／もしくはＧＡＡシグナルペプチド、またはそれらの部分は、コドン最適化されておらず、例えば、ＧＡＡおよび／またはＧＡＡシグナルペプチドは、配列番号２またはその断片によってコードされる。
【０１８３】
一部の実施形態では、本明細書に記載される例示的な構築物は、プラスミドＤＮＡ骨格中、または閉鎖末端の線状二重鎖ＤＮＡ骨格もしくは閉鎖末端の線状二重鎖ＤＮＡ骨格の前駆体プラスミド中にあり得る。
【０１８４】
一部の実施形態では、本明細書に記載される例示的な構築物は、限定されるものではないが、配列番号４０または配列番号４１を含む、本出願に記載される５’ＵＴＲを含む。
【０１８５】
一部の実施形態では、限定されるものではないが、例示的な構築物を含む、本発明のＧＡＡをコードする核酸は、１３０ｂｐのＩＴＲを有する。本発明の一部の実施形態では、限定されるものではないが、例示的な構築物を含む、本発明のＧＡＡをコードする核酸は、１４５ｂｐのＩＴＲを有する。
【０１８６】
一部の実施形態では、ｒＡＡＶベクターまたはｒＡＡＶゲノムにおける例示的な核酸配列は、本明細書に開示されており、表１０に示す。
【０１８７】
表１０：５’から３’の方向に、ＧＡＡシグナルペプチドまたはその部分、異種シグナルペプチドおよびＧＡＡポリペプチドをコードする例示的な構築物（例えば、図２９を参照されたい）。表１０において、配列番号１のアミノ酸５７で開始するＧＡＡポリペプチドは、例示的な目的のために示されるが、しかしながら、本明細書の表１に開示される任意のＮ末端短縮化、ならびに野生型ＧＡＡポリペプチド、コドン最適化ＧＡＡポリペプチド、ＡＣＴＵＳ－１０１　ＧＡＡポリペプチド、およびそれらのＮ末端短縮化を含む、任意のＧＡＡポリペプチドが想定される（Ｈｅｔｅｒｏ－ＳＰ、またはＳＰは、本明細書に開示される異種シグナルペプチドを指し、ＧＡＡ－ＳＰは、配列番号５９のＧＡＡの内因性（同族）シグナルペプチド、またはその一部分を指す）。

【表１０－１】

| 名称 | 説明 | 構築物の概要 | アミノ酸構築物 | 核酸構築物 |
|---|---|---|---|---|
| P026 | デルタ2-56 | [1aa GAA-SP]-[hetro-SP]-[デルタ1-56 GAA/M5] | [配列番号59の1aa ]-[hetro-SP]-[配列番号1の57-952aa ] | [配列番号53の1-3bp ]-[SP]-[配列番号3の169-2859bp ] |
| P065 | デルタ29-56 | [1-27 aaのGAA-SP]-[デルタ29-56 GAA] | [配列番号59の1-27aa ]-[配列番号1の28aa ][配列番号1の57-952aa ] | [配列番号53の1-81bp ]-[配列番号3の82-84 ][配列番号3の169-2859bp ] |
| P067 | 28-31保持[28-31aaのGAA]-[SP]-[デルタ32-56]) | [1-27 aaのGAA-SP]-[GAAの28-31aa ]-[hetero-SP]--[デルタ32-56 GAA] | [配列番号59の1-27aa ]-[配列番号1の28-31aa ]-[hetro-SP]-[配列番号1の57-952aa ] | [配列番号53の1-81bp ]-[配列番号3の82-94bp ]-[SP]-[配列番号3の169-2859bp ] |
| P072 | 1-24保持 [1-24aaのGAA-SP]-[SP]-[デルタ25-56]) | [1-24 aaのGAA-SP]-[hetero-SP]--[デルタ25-56 GAA] | [配列番号59の1-24aa ]-[hetro-SP]-[配列番号1の57-952aa ] | [配列番号53の1-72bp ]-[SP]-[配列番号3の169-2859bp ] |
| P075 | 1-23保持 [1-23aaのGAA-SP]-[SP]-[デルタ24-56]) | [1-23 aaのGAA-SP]-[hetero-SP]--[デルタ24-56 GAA] | [配列番号59の1-23aa ]-[hetro-SP]-[配列番号1の57-952aa ] | [配列番号53の1-69bp ]-[SP]-[配列番号3の169-2859bp ] |
| P092 | 1-27保持 [1-27aaのGAA- | [1-27 aaのGAA-SP]-[GAAの28aa ]- | [配列番号59の1-27aa ]-[hetro-SP]- | 配列番号53の1-81bp ]-[配列番号3の82-84 |

【表１０－２】

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | SP][28aaのGAA]-[SP]-[デルタ29-56]) | [hetero-SP]--[デルタ29-56 GAA] | [配列番号1の57-952aa ] | ]-[SP]-[配列番号3の169-2859bp ] |

【０１８８】

一実施形態では、表１０に記載される構築物は、投与４週間後、ｉｎ　ｖｉｖｏ投与後の表１１に記載される力価を達成する。

【表１１】

表11. 投与4週間後の *in vivo* 結果の要約。

| 群 | 血清 GAA | 血清 4MU | 心臓 4MU | 心臓 グリコーゲン | 肝臓 保持 |
|---|---|---|---|---|---|
| GAA KO | 3.4e4 | 2.6e3 | 59.3 | 38.0 | 2.1e4 |
| 002/M4 | 2.0e5 | 4.5e3 | 65.0 | 30.7 | 2.8e6 |
| 026/M5 | 6.6e6 | 2.7e4 | 366.4 | 21.9 | 5.5e5 |
| 065 | 6.6e6 | 1.5e4 | 343.8 | 26.1 | 2.2e5 |
| 067 | 5.9e6 | 1.9e4 | 294.9 | 20.5 | 1.1e6 |
| 072 | 6.6e6 | 3.9e4 | 512.9 | 18.1 | 6.4e5 |
| 075 | 5.8e6 | 2.6e4 | 626.6 | 27.6 | 4.6e5 |
| 092 | 4.2e5 | 6.6e3 | 193.2 | 17.3 | 4.0e4 |
| WTマウス | ND | ND | 482.1 | 20.6 | ND |

【０１８９】

表１１において、「血清ＧＡＡ」は、投与４週間後の注射されたマウスの血清において見出されたＧＡＡ発現のレベルを記載し、「血清４ＭＵ」は、投与４週間後の注射されたマウスの血清において見出されたＧＡＡ活性のレベルを記載し、「心臓４ＭＵ」は、投与４週間後の注射されたマウスの心臓において見出されたＧＡＡ活性のレベルを記載し、「心臓グリコーゲン」は、投与４週間後の注射されたマウスの心臓において見出されたグルコースのレベルを記載し、「肝臓保持」は、投与４週間後の注射されたマウスの肝臓において見出されたＧＡＡ発現のレベルを記載する。

【０１９０】

一般に、ＧＡＡシグナルペプチドおよび／または異種シグナルペプチドは、ＧＡＡポリペプチドのアミノ末端（Ｎ末端）に存在する（すなわち、シグナルペプチドをコードする核酸セグメントは、本明細書に開示されるｒＡＡＶベクターまたはｒＡＡＶゲノムにおいて、ＧＡＡペプチドをコードする異種核酸の５’に存在する）。あるいは、シグナルペプチドが、それらと動作可能に会合しており、細胞からの（ＧＡＡポリペプチドからのシグナルペプチドの切断による、または切断なしのいずれかで）目的のＧＡＡポリペプチドまたはＧＡＡ融合ポリペプチドの分泌を指図する限り、シグナルペプチドは、カルボキシ末端に存在していてもよく、またはＧＡＡポリペプチド内に埋め込まれていてもよい。

【０１９１】

シグナルペプチドは、分泌経路に標的化される、本明細書の表１に開示されるＮ末端短縮型ＧＡＡポリペプチドを含むＧＡＡポリペプチドと動作可能に会合している。言い換えると、シグナルペプチドは、ＧＡＡポリペプチドが、分泌シグナルペプチドの非存在下よりも高いレベルで（すなわち、より多量に）細胞から分泌されるように、ＧＡＡポリペプチドと動作可能に会合している。一般に、典型的には、シグナルペプチドが付着される場合に、分泌シグナルペプチドの付着の非存在下と比較して、ＧＡＡ－ポリペプチドの少なくとも約２０％、３０％、４０％、５０％、７０％、８０％、８５％、９０％、９５％またはそれよりも多くが、細胞から分泌される。他の実施形態では、（単独のおよび／または融合ポリペプチドの形態の）検出可能なポリペプチドの本質的にすべてが、細胞から分泌される。

【０１９２】

「細胞から分泌される」という語句により、ポリペプチドは、限定されるものではないが、間質腔、血液、リンパ、脳脊髄液、腎尿細管、気道（例えば、肺胞、細気管支、気管

支、鼻腔など）、胃腸管（例えば、食道、胃、小腸、結腸など）、眼の硝子体液、および蝸牛内リンパなどを含む、細胞外の任意のコンパートメント（例えば、体液または空間）へ分泌され得る。

【０１９３】

したがって、一部の実施形態では、本明細書に開示されるポンペ病を処置するための方法において有用なＧＡＡを発現するＡＡＶは、５’ＩＴＲおよび３’ＩＴＲ配列、ならびに５’ＩＴＲおよび３’ＩＴＲの間に位置する、分泌ペプチドをコードする異種核酸およびアルファ－グルコシダーゼ（ＧＡＡ）ポリペプチドをコードする核酸に動作可能に連結された肝臓特異的プロモーターを含む（すなわち、異種核酸は、シグナルペプチド－ＧＡＡポリペプチドを含むＧＡＡポリペプチドまたはＮ末端ＧＡＡポリペプチドをコードする）。

【０１９４】

代替の実施形態では、本明細書に開示されるポンペ病を処置するための方法において有用なＧＡＡを発現するＡＡＶは、５’ＩＴＲおよび３’ＩＴＲ配列、ならびに５’ＩＴＲおよび３’ＩＴＲの間に位置する、分泌ペプチドをコードする異種核酸およびアルファ－グルコシダーゼ（ＧＡＡ）ポリペプチドをコードする核酸に動作可能に連結されたプロモーターを含む。

【０１９５】

一般に、分泌シグナルペプチドは、小胞体内で切断され、一部の実施形態では、シグナルペプチドは、分泌前にＧＡＡポリペプチドから切断される。しかしながら、細胞からのＧＡＡポリペプチドの分泌が増強され、ＧＡＡポリペプチドが機能的である限り、シグナルペプチドが切断されることは必要でない。そのため、一部の実施形態では、シグナルペプチドは、部分的にまたは完全に保持される。

【０１９６】

一部の実施形態では、本明細書に開示されるｒＡＡＶゲノムまたは単離された核酸は、分泌シグナルペプチドに作動可能に連結されたＧＡＡポリペプチドを含むキメラポリペプチドをコードする核酸を含み、キメラポリペプチドは、ｒＡＡＶベクターで形質導入された細胞から発現および産生され、ＧＡＡポリペプチドは、細胞から分泌される。ＧＡＡポリペプチドは、分泌シグナルペプチドのすべてまたは一部の切断後に分泌され得る。あるいは、ＧＡＡポリペプチドは、シグナルペプチドを保持し得る（すなわち、シグナルペプチドは切断されない）。そのため、この文脈では、「ＧＡＡポリペプチド」は、分泌ペプチドを含むキメラポリペプチドであり得る。

【０１９７】

本明細書に開示される方法および組成物における使用のために包含される他のシグナルペプチド。例えば、多数の分泌タンパク質および細胞からの分泌を指図する配列が、当技術分野において公知であり、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる米国特許第９，８７３，８６８号に開示されている。例示的な分泌タンパク質（およびそれらの分泌シグナル）としては、限定されるものではないが、エリスロポエチン、凝固第ＩＸ因子、シスタチン、ラクトトランスフェリン、血漿プロテアーゼＣ１阻害剤、アポリポタンパク質（例えば、ＡＰＯ　Ａ、Ｃ、Ｅ）、ＭＣＰ－１、α－２－ＨＳ－糖タンパク質、α－１－ミクログロブリン、補体（例えば、Ｃ１Ｑ、Ｃ３）、ビトロネクチン、リンホトキシン－α、アズロシジン、ＶＩＰ、メタロプロテイナーゼ阻害剤２、グリピカン－１、膵臓ホルモン、クラスタリン、肝細胞成長因子、インスリン、α－１－アンチキモトリプシン、成長ホルモン、ＩＶ型コラゲナーゼ、グアニリン、プロパージン、プロエンケファリンＡ、インヒビンβ（例えば、Ａ鎖）、プレアルブミン、アンギオゲニン（angiocenin）、ルトロピン（例えば、β鎖）、インスリン様成長因子結合タンパク質１および２、プロアクチベーターポリペプチド、フィブリノーゲン（例えば、β鎖）、胃トリアシルグリセロールリパーゼ、ミッドカイン、好中球デフェンシン１、２、および３、α－１－アンチトリプシン、マトリックスｇｌａ－タンパク質、α－トリプターゼ、胆汁酸塩活性化リパーゼ、キモトリプシノーゲンＢ、エラスチン、ＩＧラムダ鎖Ｖ領域、血小板因子４バリアント、クロモグラニンＡ、ＷＮＴ－１プロトオンコジーンタンパク質、オンコスタチンＭ、β

－ネオエンドルフィン－ダイノルフィン、フォンヴィルブランド因子、血漿セリンプロテアーゼ阻害剤、血清アミロイドＡタンパク質、ナイドジェン、フィブロネクチン、レンニン、オステオネクチン、ヒスタチン３、ホスホリパーゼＡ２、軟骨基質タンパク質、ＧＭ－ＣＳＦ、マトリリシン、神経内分泌タンパク質７Ｂ２、胎盤タンパク質１１、ゲルゾリン、Ｍ－ＣＳＦ、トランスコバラミンＩ、ラクターゼ－フロリジンヒドロラーゼ、エラスターゼ２Ｂ、ペプシノゲンＡ、ＭＩＰ　１－β、プロラクチン、トリプシノーゲンＩＩ、ガストリン放出ペプチドＩＩ、心房性ナトリウム利尿因子、分泌アルカリホスファターゼ、膵臓α－アミラーゼ、セクレトグラニンＩ、β－カゼイン、セロトランスフェリン、組織因子経路阻害剤、フォリトロピンβ鎖、凝固第ＸＩＩ因子、成長ホルモン放出因子、前立腺精漿タンパク質、インターロイキン（例えば、２、３、４、５、９、１１）、インヒビン（例えば、アルファ鎖）、アンギオテンシノゲン、サイログロブリン、ＩＧ重鎖または軽鎖、プラスミノーゲン活性化因子阻害剤－１、リゾチームＣ、プラスミノーゲン活性化因子、アンチロイコプロテイナーゼ１、スタテリン、フィブリン－１、アイソフォームＢ、ウロモジュリン、チロキシン結合グロブリン、アキソニン－１、子宮内膜α－２グロブリン、インターフェロン（例えば、アルファ、ベータ、ガンマ）、β－２－ミクログロブリン、プロコレシストキニン、プロガストリクシン、前立腺酸性ホスファターゼ、骨シアロタンパク質ＩＩ、コリパーゼ、アルツハイマー病アミロイドＡ４タンパク質、ＰＤＧＦ（例えば、ＡまたはＢ鎖）、凝固第Ｖ因子、トリアシルグリセロールリパーゼ、ハプトグロビン（haptoglobuin）－２、コルチコステロイド結合グロブリン、トリアシルグリセロールリパーゼ、プロレラキシンＨ２、ホリスタチン１および２、血小板糖タンパク質ＩＸ、ＧＣＳＦ、ＶＥＧＦ、ヘパリンコファクターＩＩ、アンチトロンビン－ＩＩＩ、白血病抑制因子、間質コラゲナーゼ、プレイオトロフィン、小誘導性サイトカインＡ１、メラニン凝集ホルモン、アンジオテンシン変換酵素、膵臓トリプシン阻害剤、凝固第ＶＩＩＩ因子、α－フェトプロテイン、α－ラクトアルブミン、セノゲリン（ｓｅｎｏｇｅｌｉｎ）ＩＩ、カッパカゼイン、グルカゴン、サイロトロピンベータ鎖、トランスコバラミンＩＩ、トロンボスポンジン１、副甲状腺ホルモン、バソプレシンコペプチン、組織因子、モチリン、ＭＰＩＦ－１、キニノーゲン、神経内分泌コンバターゼ２、幹細胞因子プロコラーゲンα１鎖、血漿カリクレイン、ケラチノサイト成長因子、ならびに任意の他の分泌ホルモン、成長因子、サイトカイン、酵素、凝固因子、乳タンパク質、免疫グロブリン鎖などが挙げられる。

【０１９８】

一実施形態では、分泌シグナルペプチドは、α－１－アンチトリプシン（例えば、α－１－アンチトリプシンのアミノ酸１～２４）、キモトリプシノーゲンＢ２（例えば、キモトリプシノーゲンＢ２のアミノ酸１～２０）、イズロン酸－２－スルファターゼ（例えば、イズロン酸－２－スルファターゼのアミノ酸１～２５）、またはプロテアーゼＣ１阻害剤（例えば、プロテアーゼＣＩ阻害剤のアミノ酸１～２３）の分泌シグナルペプチドではない。

【０１９９】

一部の実施形態では、本明細書に開示されるｒＡＡＶゲノムによって、およびｒＡＡＶベクターにおいてコードされる他の分泌シグナルペプチドは、限定されるものではないが、プレプロ－カテプシンＬ（例えば、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号ＫＨＲＴＬ、ＮＰ＿０３７２８８；ＮＰ＿０３４１１４、ＡＡＢ８１６１６、ＡＡＡ３９９８４、Ｐ０７１５４、ＣＡＡ６８６９１；それらの開示は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる）、およびプレプロ－アルファ２型コラーゲン（例えば、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号ＣＡＡ９８９６９、ＣＡＡ２６３２０、ＣＧＨＵ２Ｓ、ＮＰ＿００００８０、ＢＡＡ２５３８３、Ｐ０８１２３；それらの開示は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる）からのシグナルペプチド配列、ならびにそれらの対立遺伝子の変形、改変および機能的断片（フィブロネクチンシグナルペプチド配列に関して上記で議論された通り）から選択することができる。例示的なシグナルペプチド配列としては、プレプロカテプシンＬについて（Ｒａｔｔｕｓ　ｎｏｒｖｅｇｉｃｕｓ、ＭＴＰＬＬＬＡＶＬＣＬＧＴＡＬＡ［配列番

号７７］；受託番号ＣＡＡ６８６９１）、およびプレプロ－アルファ２型コラーゲンについて（Ｈｏｍｏ ｓａｐｉｅｎｓ、ＭＬＳＦＶＤＴＲＴＬＬＬＬＡＶＴＬＣＬＡＴＣ［配列番号７８］；受託番号ＣＡＡ９８９６９）が挙げられる。プレプロカテプシンＬおよびプレプロ－アルファ２型コラーゲン由来の全長シグナルペプチド配列、またはそれらの機能的断片（フィブロネクチンシグナルペプチド配列に関して上記で議論された通り）を含むより長いアミノ酸配列も包含される。

【０２００】

一部の実施形態では、シグナルペプチドは、肝臓細胞によって産生される分泌ポリペプチドにその一部または全体が由来する。一部の実施形態では、シグナルペプチドは、さらに、全体または一部が合成または人工であり得る。合成または人工の分泌シグナルペプチドは、当技術分野において公知であり、例えば、Barash et al., "Human signal peptide description by hidden Markov model and generation of a strong artificial signal peptide for secreted protein expression," Biochem. Biophys. Res. Comm. 294:835-42 (2002)を参照されたく、その開示はその全体が本明細書に組み込まれる。特定の実施形態では、シグナルペプチドは、人工分泌シグナル：ＭＷＷＲＬＷＷＬＬＬＬＬＬＬＬＷＰＭＶＷＡ（配列番号６５）、または１、２、３、４、もしくは５つのアミノ酸置換（必要に応じて、保存的アミノ酸置換、保存的アミノ酸置換は当技術分野において公知である）を有するその変形を含むか、それから本質的になるか、あるいはそれからなる。

【０２０１】

本明細書に開示される方法および組成物における使用のための例示的なシグナルペプチドは、表２に開示される任意のシグナルペプチド、またはそれらの部分もしくはそれらの機能的バリアントから選択することができる。例示的なシグナルペプチドは、フィブロネクチン（ＦＮ１）またはＡＡＴである。本明細書に開示される方法および組成物の一部の実施形態では、ｒＡＡＶベクター組成物は、分泌シグナルペプチドをコードする核酸、例えば、ＡＡＴシグナルペプチド（例えば、配列番号６７）、フィブロネクチンシグナルペプチド（ＦＮ１）（例えば、配列番号６８～７１）、ｈＩＧＦ２シグナルペプチド（例えば、配列番号７２）、または分泌シグナル活性を有するそれらの活性断片から選択されるシグナルペプチドをコードする核酸、例えば、配列番号６７～７２と少なくとも約７５％、もしくは８０％、もしくは８５％、もしくは９０％、もしくは９５％、もしくは９８％、もしくは９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列をコードする核酸を含む。

【０２０２】

本明細書に開示される方法および組成物の一部の実施形態では、シグナルペプチドをコードする核酸は、配列番号５４～５８、６７、７２～７６および７２、または配列番号５４～５８、６７、７２～７６および７２のいずれかと少なくとも約７５％、もしくは８０％、もしくは８５％、もしくは９０％、もしくは９５％、もしくは９８％、もしくは９９％の配列同一性の核酸配列のいずれかから選択される。

【０２０３】

フィブロネクチン分泌シグナルペプチド：

【０２０４】

一部の実施形態では、シグナルペプチドは、フィブロネクチン分泌シグナルペプチド、またはその部分もしくはその機能的バリアントであり、この用語は、天然に存在する配列の改変（下記でより詳細に記載される通り）を含む。

【０２０５】

一部の実施形態では、シグナルペプチドは、フィブロネクチンシグナルペプチド、例えば、ヒトフィブロネクチンのシグナル配列、またはラットフィブロネクチン由来のシグナル配列である。本明細書に記載されるｒＡＡＶゲノムおよびｒＡＡＶベクターにおける使用のために包含されるフィブロネクチン（ＦＮ１）シグナル配列および改変ＦＮ１シグナルペプチドは、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる米国特許第７，０７１，１７２号、および２０１９年１１月１９日に出願された仮出願第６２／９３７，５５６号の

表３、またはその参照により本明細書に組み込まれる国際出願ＷＯ２０２１１０２１０７に開示されている。例示的なフィブロネクチンシグナルペプチド配列の例としては、限定されるものではないが、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる米国特許第７，０７１，１７２号の表１にリストされるものが挙げられる。

【０２０６】

表2: 例示的なフィブロネクチン(ＦＮ１)分泌シグナルペプチド

【表２】

| 種 | シグナルペプチド配列 | 核酸配列 |
|---|---|---|
| *H. Sapiens* | MLRGPGPGLLLLAVQCLGTAV PSTGA (配列番号 70) | ATG CTT AGG GGT CCG GGG CCC GGG CTG CTG CTG CTG GCC GTC CAG TGC CTG GGG ACA GCG GTG CCC TCC ACG GGA GCC (配列番号 75) |
| *R. Norvegicus* | MLRGPGPGRLLLLAVLCLGTSV RCTETGKSKR (配列番号 68) | 5′-ATGCTCAGGGGTCCGGGACCCGGGCGGCT GCTGCTGCTAGCAGTCCTGTGCCTGGGGAC ATCGGTGCGCTGCACCGAAACCGGGAAGA GCAAGAGG-3 (配列番号 73) |
| *R. Norvegicus* | MLRGPGPGRLLLLAVLCLGTSV RCTETGKSKR↑LALQIV (配列番号 69) | 5′-ATG CTC AGG GGT CCG GGA CCC GGG CGG CTG CTG CTG CTA GCA GTC CTG TGC CTG GGG ACA TCG GTG CGC TGC ACC GAA ACC GGG AAG AGC AAG AGG↑ CAG GCT CAG CAA ATC GTG-3′. (配列番号 74) (↑は、切断部位を表す) |
| *X. laevis* | MRRGALTGLLLVLCLSVVLRA APSATSKKRR (配列番号 71) | ATG CGC CGG GGG GCC CTG ACC GGG CTG CTC CTG GTC CTG TGC CTG AGT GTT GTG CTA CGT GCA GCC CCC TCT GCA ACA AGC AAG AAG CGC AGG (配列番号 76) |

【０２０７】

ペプチダーゼ切断部位

【０２０８】

一部の実施形態では、１つまたは複数の外因性ペプチダーゼ切断部位が、シグナルペプチド－ＧＡＡポリペプチドに、例えば、シグナルペプチドおよびＧＡＡポリペプチドの間に挿入されていてもよい。特定の実施形態では、自己プロテアーゼ（例えば、口蹄疫ウイルス２Ａ自己プロテアーゼ）が、シグナルペプチドおよびＧＡＡポリペプチドの間に挿入されている。他の実施形態では、外因性プロテアーゼの付加によって制御され得るプロテアーゼ認識部位が用いられる（例えば、トリプシンのためのＬｙｓ－Ａｒｇ認識部位、Ａｓｐｅｒｇｉｌｌｕｓ　ＫＥＸ２様プロテアーゼのＬｙｓ－Ａｒｇ認識部位、メタロプロテアーゼのための認識部位、セリンプロテアーゼのための認識部位など）。ネイティブプロテアーゼ部位を欠失または不活性化するＧＡＡポリペプチドの改変は、本明細書に包含され、その参照により本明細書に組み込まれる、２０１９年１１月１９日に出願された米国仮出願第６２，９３７，５５６号、および国際出願ＷＯ２０２１１０２１０７に開示されている。

Ｄ．ＧＡＡポリペプチドのスペーサーおよび融合接合部

【０２０９】

ＧＡＡが、異種シグナルペプチドとともに発現される場合、シグナルペプチドは、ＧＡＡポリペプチドに直接融合され得るか、またはリンカーによって、ＧＡＡポリペプチドから分離され得る。アミノ酸リンカー（本明細書では、「スペーサー」とも称される）は、天然タンパク質のその位置に出現するもの以外の１個または複数のアミノ酸を組み込む。スペーサーは、一般に、フレキシブルであるように、または２つのタンパク質部分の間にａ－ヘリックスのなどの構造を挿入するように、設計することができる。

【０２１０】

したがって、本明細書に開示される方法および組成物の一部の実施形態では、組換えＡＡＶベクターは、ＧＡＡポリペプチドをコードする異種核酸配列を含み、ＧＡＡタンパク質は、ＧＡＡポリペプチドのＮ末端に位置する、少なくとも１アミノ酸長のヌクレオチド配列を含むスペーサーをさらに含む。

【０２１１】

一実施形態では、スペーサーは、配列ＧＧＧＴＶＧＤＤＤＤＫと少なくとも５０％同一である。

【０２１２】

一部の実施形態では、スペーサーまたはリンカーは、比較的短くあり得る、例えば、少なくとも１、２、３、４、もしくは５アミノ酸、または例えば、配列Ｇｌｙ－Ａｌａ－ＰｒｏもしくはＧｌｙ－Ｇｌｙ－Ｇｌｙ－Ｇｌｙ－Ｇｌｙ－Ｐｒｏであり得るか、あるいはより長くあり得る、例えば、５～１０アミノ酸長、または１０～２５アミノ酸長であり得る。例えば、配列（例えば、ＧＧＧＧＳ）の３～４コピーのフレキシブルな反復リンカー、および配列（例えば、ＥＡＡＡＫ）の２～５コピーのａ－ヘリックス反復リンカーが、記載されている（Arai et al. (2004) Proteins: Structure, Function and Bioinformatics 57:829-838）。一部の実施形態では、ＧＧＧＴＶＧＤＤＤＤＫを含むリンカーも、使用のために包含される。ヒト血清タンパク質のａ－ヘリックス部分が組み込まれているリンカーは、リンカー領域の免疫原性を最小化するために使用することができる。一部の実施形態では、スペーサーは、アミノ酸ＧＡＰまたはＧｌｙ－Ａｌａ－Ｐｒｏを含むアミノ酸スペーサーをコードする核酸ＧＧＣＧＣＧＣＣＧによってコードされる。

【０２１３】

シグナルペプチドのいずれかと融合させるためのＧＡＡポリペプチド中の融合接合部の部位は、融合タンパク質中のそれぞれのポリペプチドの適当なフォールディングおよび活性を促進するため、ならびにＧＡＡポリペプチドからのシグナルペプチドの早熟分離を防止するために、注意して選択されるべきである。

【０２１４】

一部の実施形態では、スペーサーは、ヘリックス構造を有する。別の具体的な実施形態では、スペーサーは、配列ＧＧＧＴＶＧＤＤＤＤＫと少なくとも５０％同一である。

【０２１５】

一部の実施形態では、シグナルペプチドは、実施例において本明細書に記載されるように、ＧＡＡポリペプチドまたはＮ末端短縮型ＧＡＡポリペプチドの発現、およびＧＡＡポリペプチドの適当な分泌を可能にする、本明細書の表１に開示されるＧＡＡポリペプチドのアミノ酸に、直接またはスペーサーによって融合され得る。

【０２１６】

シグナルペプチドのフォールディングを容易にするために、融合接合部に隣接するＧＡＡアミノ酸残基を改変することができる。例えば、ＧＡＡシステイン残基は、シグナルペプチドの適当なフォールディングを妨げ得ることが可能であるので、末端ＧＡＡシステイン９５２を、欠失またはセリンと置換して、Ｃ末端シグナルペプチドを適合させることができる。シグナルペプチドを、最後のＣｙｓ９５２の直前で融合させることもできる。最後のＣｙｓ９５２のセリンへの変異と併せて、最後から２番目のｃｙｓ９３８をプロリンに変更することができる。

Ｆ．肝臓特異的プロモーター（ＬＳＰ）

【０２１７】

一部の実施形態では、適切なレベルのＧＡＡ発現を達成するために、ｒＡＡＶ遺伝子型は、肝臓特異的プロモーター（ＬＳＰ）を含む。ＬＳＰは、肝臓において動作可能に連結された遺伝子の発現を可能にし、一部の実施形態では、誘導性ＬＳＰであり得る。実施形態では、ＬＳＰは、上流の５’に位置し、ＧＡＡタンパク質をコードする異種核酸配列に動作可能に連結されている。

【０２１８】

本明細書に開示される方法によるポンペを処置するためのＡＡＶにおいて有用な例示的な肝臓特異的プロモーターは、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる国際ＷＯ２０２０１０２６４５およびＷＯ２０２１１０２１０７に開示されている。

【０２１９】

一部の実施形態では、ＬＳＰが改善された、ＷＯ２０２０１０２６４５およびＷＯ２０２１１０２１０７に開示される任意の肝臓特異的プロモーターが本明細書に包含される。例えば、本明細書に開示されるｒＡＡＶベクターにおいて有用な肝臓特異的プロモーターは、国際ＷＯ２０２０１０２６４５およびＷＯ２０２１１０２１０７に開示される任意のＬＳＰであり、これは、ＷＯ２０２１１０２１０７のＬＳＰ配列のいずれかにおいて、配列番号４５０（ＷＯ２０２１１０２１０７の配列番号１２６に対応するか、またはＣＲＥ００５２もしくはＬＶＲ＿ＣＲＥ＿００５２＿Ｇ６ＰＣ配列と称される）の配列を配列番号４０もしくは４１、またはそれと少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％もしくは９９％のヌクレオチド配列同一性を有する配列から選択される配列と置き換えるように改変されている。ＷＯ２０２１１０２１０７において配列番号９４として開示されるＳＰ１３１Ａ１（またはＬＶＲ１３１＿Ａ１）プロモーターを例示的なプロモーターとして使用して、本出願では、プロモーターは、配列番号４５０（ＷＯ２０２１１０２１０７における配列番号１２６に対応する）を配列番号４０もしくは４１、またはそれと少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％もしくは９９％のヌクレオチド配列同一性を有する配列と置き換えるように改変されている。ＷＯ２０２１１０２１０７に開示される任意のプロモーターは、本明細書の使用のために包含され、プロモーターが、配列番号４５０（ＷＯ２０２１１０２１０７における配列番号１２６に対応する）を含む場合、これは、配列番号４０もしくは４１、またはそれと少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％もしくは９９％のヌクレオチド配列同一性を有する配列と置き換えることができる。

【０２２０】

一部の実施形態では、プロモーターは、ＬＰ１プロモーター（配列番号４３２）、またはそれと少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％もしくは９９％のヌクレオチド配列同一性の少なくとも配列を有するバリアントである。

【０２２１】

本明細書に開示されるポンペ病を処置するための方法の一部の実施形態では、ＡＡＶベクターにおいて有用な合成肝臓特異的プロモーターは、本明細書に開示される配列番号８６、８８、９１～９６、１４６～１５０、４３９～４４１から選択される任意のＬＳＰプロモーター、または本明細書に開示される配列番号２７０～３４１もしくは３４２～４３０、または肝臓特異的導入遺伝子発現を促進することができ、国際出願ＷＯ２０２１１０２１０７の配列番号４３１を含むＴＴＲプロモーターの活性の少なくとも１５％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、１００％、１２５％、１５０％、１７５％、２００％、２５０％、３００％、３５０％もしくは４００％である肝臓細胞における活性を有するその合成肝臓特異的プロモーター、または参照によりその全体が本明細書に組み込まれる国際出願ＷＯ２０２１１０２１０７の表４に開示される合成プロモーターから選択される任意のＬＳＰである。

【０２２２】

一部の実施形態では、合成肝臓特異的プロモーターは、本明細書に開示される配列番号８６、８８、９１～９６、１４６～１５０、もしくは２７０～４３０、またはそれともしくは供給源調節核酸配列と少なくとも８０％、もしくは少なくとも９０％、もしくは９５％同一である核酸配列のいずれかから選択される。

【０２２３】

一部の実施形態では、本明細書に開示され、本明細書に開示されるポンペ病を処置するための方法において有用なＧＡＡポリペプチドを発現するＡＡＶにおける肝臓特異的プロモーター（ＬＳＰ）は、本明細書に開示される配列番号８６（ＣＲＭ　０４１２）、配列番号９１（ＳＰ０４１２）、もしくは配列番号９２（ＳＰ０４２２）、配列番号９３（Ｓ

Ｐ０２３９）、配列番号９４（ＳＰ０２６５）、配列番号９５（ＳＰ０２４０）、もしくは配列番号９６（ＳＰ０２４６）、もしくは配列番号１４６（ＳＰ０２６５－ＵＴＲ）、配列番号１４７（ＳＰ０２３９－ＵＴＲ）、配列番号１４８（ＳＰ０２４０－ＵＴＲ）、配列番号１４９（ＳＰ０２４６－ＵＴＲ）、もしくは配列番号１５０（ＳＰ０１３１－Ａ１－ＵＴＲ）、配列番号４３９（ＬＶＲ＿０２４３）、配列番号４４０（ＬＶＲ＿０４１２）および配列番号４４１（Ａ１プロモーター）からリストされる任意のプロモーター、または配列番号２７０～３４１もしくは３４２～４３０から選択される任意のＬＳＰの機能的断片またはバリアント、または配列番号８６、８８、９１～９６、もしくは１４６～１５０、４３９～４４１、もしくは２７０～４３０のその機能的断片もしくはバリアントから選択される核酸配列を含む。

【０２２４】

本明細書に開示されるポンペ病を処置するための方法の一部の実施形態では、合成肝臓特異的プロモーターは、配列番号８６（ＣＲＭ　０４１２）、配列番号９１（ＳＰ０４１２）、もしくは配列番号９２（ＳＰ０４２２）、配列番号９３（ＳＰ０２３９）、配列番号９４（ＳＰ０２６５）、配列番号９５（ＳＰ０２４０）、もしくは配列番号９６（ＳＰ０２４６）、もしくは配列番号１４６（ＳＰ０２６５－ＵＴＲ）、配列番号１４７（ＳＰ０２３９－ＵＴＲ）、配列番号１４８（ＳＰ０２４０－ＵＴＲ）、配列番号１４９（ＳＰ０２４６－ＵＴＲ）、もしくは配列番号１５０（ＳＰ０１３１－Ａ１－ＵＴＲ）、配列番号４３９（ＬＶＲ＿０２４３）、配列番号４４０（ＬＶＲ＿０４１２）および配列番号４４１（Ａ１プロモーター）から選択される任意のＬＳＰプロモーター、または本明細書に開示される配列番号２７０～３４１もしくは３４２～４３０から選択される任意のＬＳＰから選択され、合成肝臓特異的プロモーターは、肝臓特異的導入遺伝子発現を促進することができ、配列番号４３５のＴＢＧプロモーターの活性の少なくとも１５％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、１００％、１２５％、１５０％、１７５％、２００％、２５０％、３００％、３５０％または４００％である肝臓細胞における活性を有する。

【０２２５】

本明細書に開示されるポンペ病を処置するための方法の一部の実施形態では、合成肝臓特異的プロモーターは、配列番号９７、配列番号９８もしくは配列番号９９、またはそれと少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％もしくは９９％のヌクレオチド配列同一性の少なくとも配列を有するバリアントのいずれかから選択される任意のＬＳＰプロモーターから選択される。本明細書に開示されるポンペ病を処置するための方法の一部の実施形態では、合成肝臓特異的プロモーターは、配列番号９７、配列番号９８もしくは配列番号９９、またはそれと少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％もしくは９９％のヌクレオチド配列同一性の少なくとも配列を有するバリアントから選択される任意のＬＳＰプロモーターから選択され、合成肝臓特異的プロモーターは、肝臓特異的導入遺伝子発現を促進することができ、配列番号４３５のＴＢＧプロモーターの活性の少なくとも１５％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、１００％、１２５％、１５０％、１７５％、２００％、２５０％、３００％、３５０％または４００％である肝臓細胞における活性を有する。

【０２２６】

一部の実施形態では、適切なレベルのＧＡＡ発現を達成するために、ｒＡＡＶ遺伝子型は、肝臓特異的プロモーター（ＬＳＰ）を含む。ＬＳＰは、肝臓において動作可能に連結された遺伝子の発現を可能にし、一部の実施形態では、誘導性ＬＳＰであり得る。実施形態では、ＬＳＰは、上流の５’に位置し、ＧＡＡタンパク質をコードする異種核酸配列に動作可能に連結されている。例示的な肝臓特異的プロモーターが本明細書に開示され、これは、例えば、配列番号９９、または配列番号９９の少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも８６％、少なくとも８７％、少なくとも８８％、少なくとも８９％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少

なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、もしくはそれよりも多くを有する機能的バリアントの配列を含むＭ３肝臓特異的プロモーターを含む。

【０２２７】

一実施形態では、肝臓プロモーターは、肝臓においていくらかの発現を有するプロモーターである。一実施形態では、肝臓においていくらかの発現を有するプロモーターは、配列番号９８、または配列番号９８の少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも８６％、少なくとも８７％、少なくとも８８％、少なくとも８９％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、もしくはそれよりも多くを有する機能的バリアントの配列を含むＭ２肝臓プロモーターである。

【０２２８】

一部の実施形態では、合成肝臓特異的プロモーターは、配列番号９９、または供給源調節核酸配列と少なくとも５０％、好ましくは、６０％、７０％、８０％、９０％もしくは９５％同一である核酸配列を含む。一部の実施形態では、合成肝臓特異的プロモーターは、配列番号９９、または配列番号９９のヌクレオチド１～２６と少なくとも８０％、もしくは少なくとも９０％または９５％同一である核酸配列を含む。

【０２２９】

一部の実施形態では、配列番号９９と少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％または９５％同一である合成肝臓特異的プロモーターは、配列番号の９９のヌクレオチドの２％もしくは１％、またはそれよりも少なくが変更されている核酸配列を含む。一部の実施形態では、本明細書に開示される方法および組成物において有用な合成肝臓特異的プロモーターは、配列番号９９と同じ長さであるか、あるいはそれから実質的に変更されていないか、あるいはその長さよりも１、２、３、４、５、もしくは６ヌクレオチド長いまたは１、２、３、４、５、もしくは６ヌクレオチド短い。

一部の実施形態では、配列番号９９と比較した場合に、ヌクレオチドは欠失されていない。一部の実施形態では、配列番号９９と比較した場合に、ヌクレオチドは挿入されていない。一部の実施形態では、配列番号９９に対して行われたすべての改変は、ヌクレオチド置換である。

【０２３０】

一部の実施形態では、配列番号９９と少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％または９５％同一である合成肝臓特異的プロモーターは、肝臓において活性であり、第２の種類の細胞もしくは組織が筋肉である、供給源調節核酸配列；または肝臓において活性であり、第２の種類の細胞もしくは組織がＣＮＳである、供給源調節核酸配列；または筋肉において活性であり、第２の種類の細胞もしくは組織が肝臓である、供給源調節核酸配列；または筋肉において活性であり、第２の種類の細胞もしくは組織がＣＮＳである、供給源調節核酸配列を含む。

【０２３１】

一部の実施形態では、所与のプロモーターエレメントの機能的バリアントである肝臓特異的プロモーターは、好ましくは、その活性の少なくとも８０％、より好ましくは、その活性の少なくとも９０％、より好ましくは、その活性の少なくとも９５％、さらにより好ましくは、その活性の１００％を保持する（未改変プロモーターエレメントを含む参照プロモーターと比較して）。肝臓特異的プロモーターの活性を評価するための好適なアッセイは、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる国際出願ＷＯ２０２１１０２１０７の実施例１２および１３に開示されている。

【０２３２】

一部の実施形態では、肝臓特異的プロモーターとしては、限定されるものではないが、トランスチレチンプロモーター（ＴＴＲ）、ＬＳＰプロモーター（ＬＳＰ）、合成肝臓特異的プロモーターが挙げられる。例えば、本明細書に開示される方法および組成物の一部

の実施形態では、プロモーターは、肝臓特異的プロモーター（ＬＳＰ）であり、限定されるものではないが、トランスチレチンプロモーター（ＴＴＲ）、例えば、５，８６３，５４１号に開示される肝臓特異的プロモーター（ＬＳＰ）（ＴＴＲプロモーター）、またはＬＳＰプロモーター（PNAS; 96: 3906-3910, 1999.例えば、p. 3906, Materials and Methods, rAAV constructionを参照されたい）、合成肝臓プロモーターを含む任意の肝臓特異的プロモーターから選択することができ、これらの参考文献は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。他の肝臓プロモーター、例えば、合成肝臓プロモーターを使用することができる。

【０２３３】

一部の実施形態では、ＴＴＲプロモーターは、短縮型ＴＴＲプロモーター、例えば、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる国際ＷＯ２０２０１０２６４５に開示される配列番号４３１もしくは配列番号１２、またはそれと少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％もしくは９９％のヌクレオチド配列同一性の少なくとも配列を有するバリアントを含む短縮型ＴＴＲプロモーターである。一部の実施形態では、ＬＳＰは、ＴＢＧプロモーター、例えば、配列番号４３５、またはそれと少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％もしくは９９％のヌクレオチド配列同一性の少なくとも配列を有するバリアントを含むＴＢＧプロモーターである。

【０２３４】

他の肝臓特異的プロモーターとしては、限定されるものではないが、ＬＤＬ受容体、第ＶＩＩＩ因子、第ＩＸ因子、フェニルアラニンヒドロキシラーゼ（ＰＡＨ）、オルニチントランスカルバミラーゼ（ＯＴＣ）、およびα－アンチトリプシン（ｈＡＡＴ）のためのプロモーター、ならびにＨＣＢプロモーターが挙げられる。他の肝臓特異的プロモーターには、ＥＰ特許公開第０　４１５　７３１号に開示されるＡＦＰ（アルファ胎児タンパク質）遺伝子プロモーターおよびアルブミン遺伝子プロモーター、Rettenger, Proc. Natl. Acad. Sci. 91 (1994) 1460-1464に開示されるａ－１アンチトリプシン遺伝子プロモーター、フィブリノーゲン遺伝子プロモーター、ＡＰＯ－Ａ１（アポリポタンパク質Ａｌ）遺伝子プロモーター、および例えば、ＳＧＯＴ、ＳＧＰＴおよびｇ－グルタミルトランスフェラーゼなどの肝臓トランスフェラーゼ酵素のためのプロモーター遺伝子が含まれる。２００１／００５１６１１号、ならびにＰＣＴ特許公開ＷＯ９０／０７９３６およびＷＯ９１／０２８０５も参照されたく、これらは、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。一部の実施形態では、肝臓特異的プロモーターは、組換え肝臓特異的プロモーター、例えば、参照によりその全体が本明細書に組み込まれるＵＳ２０１７０３２６２５６Ａ１に開示される組換え肝臓特異的プロモーターである。

【０２３５】

一部の実施形態では、肝臓特異的プロモーターは、Ｂ型肝炎Ｘ遺伝子プロモーターおよびＢ型肝炎コアタンパク質プロモーターである。一部の実施形態では、肝臓特異的プロモーターは、それらのそれぞれのエンハンサーとともに使用することができる。エンハンサーエレメントは、ＧＡＡポリペプチドをコードする核酸の５’または３’末端のいずれかに連結され得る。Ｂ型肝炎Ｘ遺伝子プロモーターおよびそのエンハンサーは、Twu, J Virol. 61 (1987) 3448-3453に記載されている方法を用いて、３３２塩基対のＥｃｏＲＶ－ＮｃｏＩ　ＤＮＡ断片としてウイルスゲノムから得ることができる。Ｂ型肝炎コアタンパク質プロモーターは、Gerlach, Virol 189 (1992) 59-66に記載されている方法を用いて、５８４塩基対のＢａｍＨＩ－Ｂｇｌｌｌ　ＤＮＡ断片としてウイルスゲノムから得ることができる。それを挿入する前に、ＢａｍＨＩ－Ｂｇｌｌｌ断片中の負の調節配列を除去する必要があり得る。

【０２３６】

ＧＡＡポリペプチドを発現させるために使用される肝臓特異的プロモーターが、シグナル配列の選択と組み合わせて、またはそれと併せて選択されることが想定される。特に、理論に縛られることを望まないが、強い肝臓特異的プロモーターが選択される場合、細胞におけるＧＡＡ蓄積および任意の関連する細胞毒性を回避するために、ならびに／または

抗ＧＡＡ抗体の生成を回避するために、発現されたＧＡＡを細胞外に分泌するのに十分であるシグナル配列が選択されるべきである。

【０２３７】

ＬＳＰが、シグナル配列と併せて選択され、その結果、ＧＡＡポリペプチドをコードする核酸に動作可能に連結された肝臓特異的プロモーター（ＬＳＰ）の強さが、発現されたＧＡＡタンパク質を分泌する細胞の能力と相殺され得ることが包含される。そのため、肝臓特異的プロモーターが強い場合、特異的シグナル配列は、発現されたＧＡＡが、細胞から分泌され得るように十分に有効でなければならず、その結果、ＧＡＡは、蓄積されず、細胞毒性を作出せず、および／または免疫応答を誘導しない。そのため、細胞分泌経路、および選択されたシグナル配列は、ＡＡＶによって発現されるＧＡＡのレベルと一致することが可能でなければならず、ＧＡＡ発現のレベルは、ＡＡＶ形質導入効率（ＡＡＶ用量およびカプシドによって決定される）および肝臓特異的プロモーターの強さの両方に依存する。

Ｇ．ＵＴＲ、調節配列およびイントロン配列

【０２３８】

一部の実施形態では、上記に示される肝臓特異的プロモーターは、１つまたは複数の追加の調節配列に作動可能に連結されている。追加の調節配列は、例えば、追加の調節配列が作動可能に連結されていない肝臓特異的プロモーターと比較して、発現を増強することができる。一般に、追加の調節配列は、肝臓特異的プロモーターの特異性を実質的に低減しないことが好ましい。

【０２３９】

例えば、肝臓特異的プロモーターは、ＵＴＲ（例えば、５’および／または３’ＵＴＲ）、イントロン、ＵＴＲ（例えば、５’または３’）＋イントロンなどをコードする配列に作動可能に連結され得る。一部の実施形態では、肝臓特異的プロモーターは、ＵＴＲ、例えば、５’ＵＴＲをコードする配列に作動可能に連結されている。５’ＵＴＲは、遺伝子発現を調節し得るさまざまなエレメントを含有することができる。天然遺伝子中の５’ＵＴＲは、転写開始部位で始まり、コード領域の開始コドンの１ヌクレオチド前で終わる。本明細書で指す５’ＵＴＲが、天然に存在する５’ＵＴＲ全体であり得るか、または天然に存在する５’ＵＴＲの一部分であり得ることに留意すべきである。５’ＵＴＲはまた、部分的または全体的に合成であり得る。真核生物では、５’ＵＴＲは、およそ１５０ｎｔの中位長さを有するが、一部の場合では、それらは、相当長くてもよい。５’ＵＴＲ中で見出され得る調節配列は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる国際出願ＷＯ２０２１１０２１０７に開示されている。

【０２４０】

一部の実施形態では、５－ＵＴＲ配列は、本明細書に開示される肝臓特異的プロモーターの３’、および異種核酸配列（例えば、シグナルペプチドおよびＧＡＡポリペプチドをコードする）の５’に位置する。

【０２４１】

一実施形態では、例示的な５－ＵＴＲ配列は、例えば、配列番号４１の２４ｂｐ配列、または配列番号４１の少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも８６％、少なくとも８７％、少なくとも８８％、少なくとも８９％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、もしくはそれよりも多くを有する機能的バリアントを含む。

【０２４２】

一実施形態では、配列番号４１を含む例示的な５－ＵＴＲ配列は、配列番号４０の配列、または配列番号４０の少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも８６％、少なくとも８７％、少なくとも８８％、少なくとも８９％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少

なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、もしくはそれよりも多くを有する機能的バリアントである。

【０２４３】

一部の実施形態では、５－ＵＴＲ配列は、配列番号４１もしくは配列番号４０、または供給源調節核酸配列と少なくとも５０％、好ましくは、６０％、７０％、８０％、９０％もしくは９５％同一である核酸配列を含む。一部の実施形態では、５－ＵＴＲ配列は、配列番号４１もしくは配列番号４０、または配列番号４１もしくは配列番号４０のヌクレオチドと少なくとも８０％、もしくは少なくとも９０％、もしくは９５％同一である核酸配列を含む。

【０２４４】

一部の実施形態では、配列番号４１または配列番号４０と少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％または９５％同一である５－ＵＴＲは、配列番号４１または配列番号４０のヌクレオチドの２％もしくは１％、またはそれよりも少なくが変更されている核酸配列を含む。一部の実施形態では、本明細書に開示される方法および組成物において有用な５－ＵＴＲ配列は、配列番号４１または配列番号４０と同じ長さであるか、あるいはそれから実質的に変更されていないか、あるいはその長さよりも１、２、３、４、５、もしくは６ヌクレオチド長いまたは１、２、３、４、５、もしくは６ヌクレオチド短い。

【０２４５】

遺伝子発現およびｍＲＮＡ排出の調節のための連結されている５’ＵＴＲ内のイントロンが挙げられる。一部の実施形態では、上記に示される肝臓特異的プロモーターは、ＣＭＶの主な即時型遺伝子（ＣＭＶ－ＩＥ遺伝子）に由来する５’ＵＴＲをコードする配列に作動可能に連結されている。例えば、ＣＭＶ－ＩＥ遺伝子由来の５’ＵＴＲは、好適には、ＣＭＶ－ＩＥ遺伝子エクソン１、およびＣＭＶ－ＩＥ遺伝子エクソン１、またはそれらの部分を含む。一部の場合では、プロモーターエレメントは、５’ＵＴＲへの連結を考慮して、改変されていてもよく、例えば、プロモーターエレメント中の転写開始部位（ＴＳＳ）の下流の配列を除去する（例えば、５’ＵＴＲで置き換える）ことができる。

【０２４６】

ＣＭＶ－ＩＥ　５’ＵＴＲは、参照により本明細書に組み込まれるSimari, et al, Molecular Medicine 4: 700-706, 1998 "Requirements for Enhanced Transgene Expression by Untranslated Sequences from the Human Cytomegalovirus Immediate-Early Gene"に記載されている。Simari, et al.において議論されたＣＭＶ－ＩＥ　５’ＵＴＲ配列のバリアントは、参照により組み込まれるＷＯ２００２／０３１１３７にも示されており、そこで開示されている調節配列を使用することもできる。プロモーターと組み合わせて使用することができる他のＵＴＲは、当技術分野において、例えば、参照により組み込まれるLeppek, K., Das, R. & Bama, M. "Functional 5' UTR mRNA structures in eukaryotic translation regulation and how to find them". Nat Rev Mol Cell Biol 19, 158-174 (2018)において公知である。

【０２４７】

一部の実施形態では、５’ＵＴＲをコードする配列は、本明細書に開示される配列番号１４５、またはその機能的バリアントを含む。一部の実施形態では、機能的バリアントは、それと少なくとも６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を有していてもよい。本明細書に開示される配列番号１４５は、ＣＭＶ－ＩＥ　５’ＵＴＲをコードする。

【０２４８】

一部の実施形態では、５’ＵＴＲをコードする配列は、本明細書に開示される配列番号４４６、またはその機能的バリアントを含む。一部の実施形態では、機能的バリアントは、それと少なくとも６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を有していてもよい。本明細書

に開示される配列番号４４６は、改変ＣＭＶ－ＩＥイントロン配列である。
【０２４９】
一部の実施形態では、５’ＵＴＲは、タンパク質翻訳開始部位として機能する核酸モチーフ、例えば、産生したｍＲＮＡにおいてコザック配列を定義する配列を含む。例えば、一部の実施形態では、５’ＵＴＲをコードする配列は、その３’末端またはその近くに配列モチーフＧＣＣＡＣＣを含む。他のコザック配列または他のタンパク質翻訳開始部位は、当技術分野において公知であるように（例えば、Marilyn Kozak, "Point Mutations Define a Sequence Flanking the AUG Initiator Codon That Modulates Translation by Eukaryotic Ribosomes" Cell, Vol. 44, 283-292, January 31, 1986；Marilyn Kozak "At Least Six Nucleotides Preceding the AUG Initiator Codon Enhance Translation in Mammalian Cells" J. Mol. Rid. (1987) 196, 947-950；Marilyn Kozak "An analysis of 5'-noncoding sequences from 699 vertebrate messenger RNAs" Nucleic Acids Research. Vol. 15 (20) 1987、それらのすべてが、参照により本明細書に組み込まれる）、使用することができる。タンパク質翻訳開始部位（例えば、コザック配列）は、好ましくは、開始コドンに直ぐ隣接して設置される。
【０２５０】
一部の実施形態では、５’ＵＴＲをコードする配列は、本明細書に開示される配列番号４３８、またはその機能的バリアントを含む。一部の実施形態では、機能的バリアントは、それと少なくとも６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である配列を有していてもよい。この５’ＵＴＲは、ＣＭＶ－ＩＥ　５’ＵＴＲの３’末端にコザック配列を定義する６ヌクレオチドのＧＣＣＡＣＣを含む。
【０２５１】
一部の実施形態では、本明細書に開示されるポンペを処置するための方法における使用のためのＧＡＡを発現するｒＡＡＶは、プロモーター配列の３’および異種核酸の５’（すなわち、シグナルペプチドおよびＧＡＡポリペプチドをコードする核酸の５’）に位置するイントロン配列を含む。イントロン配列は、ｍＲＮＡ安定性、核からのｍＲＮＡ輸送、ならびに／または発現されたＧＡＡポリペプチドの発現および／もしくは調節の１つまたは複数を増加させる働きをする。代替の実施形態では、ｒＡＡＶ遺伝子型は、イントロン配列を含まない。
【０２５２】
一実施形態では、本明細書に記載されるＵＴＲ配列は、３’ＵＴＲとして使用することができる。
【０２５３】
本発明による合成肝臓特異的プロモーターは、ＵＴＲ（例えば、５’および／または３’ＵＴＲ）、および／またはイントロンなどをコードする配列に作動可能に連結され得る。一部の実施形態では、本明細書に示される合成肝臓特異的プロモーターは、５’ＵＴＲおよびイントロンをコードする配列に作動可能に連結されている。一部の実施形態では、５’ＵＴＲおよびイントロンは、ＣＭＶの主な即時型遺伝子（ＣＭＶ－ＩＥ遺伝子）に由来する。ＣＭＶ－ＩＥ　５’ＵＴＲおよびイントロンは、参照により本明細書に組み込まれるSimari, et al., Molecular Medicine 4: 700-706, 1998 "Requirements for Enhanced Transgene Expression by Untranslated Sequences from the Human Cytomegalovirus Immediate-Early Gene"に記載されている。Simari, et al.において議論されたＣＭＶ－ＩＥ　５’ＵＴＲおよびイントロン配列のバリアントは、参照により組み込まれるＷＯ２００２／０３１１３７にも示されており、そこで開示されている調節配列を使用することもできる。一部の実施形態では、５’ＵＴＲまたは５’ＵＴＲおよびイントロンは、好適には、タンパク質翻訳開始部位として機能する核酸モチーフ、例えば、産生したｍＲＮＡにおいてコザック配列を定義する配列を含む。例えば、一部の実施形態では、５’ＵＴＲをコードする配列は、その３’末端また

はその近くに配列モチーフＧＣＣＡＣＣを含む。他のコザック配列または他のタンパク質翻訳開始部位は、当技術分野において公知であるように（例えば、Marilyn Kozak, "Point Mutations Define a Sequence Flanking the AUG Initiator Codon That Modulates Translation by Eukaryotic Ribosomes" Cell, Vol. 44, 283-292, January 31, 1986；Marilyn Kozak "At Least Six Nucleotides Preceding the AUG Initiator Codon Enhance Translation in Mammalian Cells" J. Mol. Rid. (1987) 196, 947-950；Marilyn Kozak "An analysis of 5''-noncoding sequences from 699 vertebrate messenger RNAs" Nucleic Acids Research. Vol. 15 (20) 1987、それらのすべてが、参照により本明細書に組み込まれる）、使用することができる。タンパク質翻訳開始部位（例えば、コザック配列）は、好ましくは、開始コドンに直ぐ隣接して設置される。

【０２５４】

一部の実施形態では、本明細書に記載されるプロモーター、またはそのバリアントのいずれか１つを、５’ＵＴＲならびに／または５’ＵＴＲおよびイントロンをコードする配列に連結して、複合プロモーターを提供する。本明細書では、そのような複合プロモーターは、単に「複合プロモーター」、または一部の場合では、簡潔さのために、単に「プロモーター」と称することがある。

【０２５５】

一部の実施形態では、イントロン配列は、ＭＶＭイントロン配列、例えば、限定されるものではないが、配列番号４４２のイントロン配列、またはそれと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％のヌクレオチド配列同一性を有する核酸配列である。

【０２５６】

一部の実施形態では、イントロン配列は、ＨＢＢ２イントロン配列、例えば、限定されるものではないが、配列番号４４３または配列番号４４４のイントロン配列、またはそれと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％のヌクレオチド配列同一性を有する核酸配列である。

【０２５７】

本明細書に開示される方法および組成物の一部の実施形態では、組換えＡＡＶベクターは、分泌シグナルペプチドをコードする配列の５’およびプロモーターの３’に位置するイントロン配列をさらに含む異種核酸配列を含む。一部の実施形態では、イントロン配列は、ＭＶＭ配列、またはＨＢＢ２配列を含み、ＭＶＭ配列は、配列番号４４２の核酸配列、または配列番号４４２と少なくとも約７５％、もしくは８０％、もしくは８５％、もしくは９０％、もしくは９５％、もしくは９８％、もしくは９９％の配列同一性の核酸配列を含み、ＨＢＢ２配列は、配列番号４４３もしくは配列番号４４４の核酸配列、または配列番号４４３もしくは配列番号４４４と少なくとも約７５％、もしくは８０％、もしくは８５％、もしくは９０％、もしくは９５％、もしくは９８％、もしくは９９％の配列同一性の核酸配列を含む。

【０２５８】

一部の実施形態では、イントロン配列は、ユビキチンＣ（ＵＢＣ）イントロン配列、例えば、ＵＢＣ遺伝子由来のイントロン１、またはその一部分、例えば、Bianchi et al, 2009, Gene, 448 (1); 88-101に開示されているものであり、ＵＢＣ遺伝子のイントロン１配列は、８１２ｂｐであり、染色体位置１２４，９１４，５８６で開始し、１２４，９１３，７７５で終了する。一部の実施形態では、イントロン配列は、ＵＢＣイントロン、例えば、限定されるものではないが、配列番号４４５のイントロン配列、または配列番号４４５と少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％もしくは９９％のヌクレオチド配列同一性を有する核酸配列である。

【０２５９】

一部の実施形態では、ｒＡＡＶ遺伝子型は、ヒトベータグロビンｂ２（またはＨＢＢ２

）イントロン、ＦＩＸイントロン、ニワトリベータグロビンイントロン、ＣＭＶＩＥイントロン、ＵＢＣイントロン、ＨＢＢイントロン配列、ＭＶＭ配列およびＳＶ４０イントロンからなる群において選択されるイントロン配列を含む。一部の実施形態では、イントロンは、ヒトＲＮＡ　ｐｏｌ　ＩＩ由来のイントロン１である。一部の実施形態では、イントロンは、必要に応じて、改変ＨＢＢ２イントロン（例えば、ＷＯ２０１８０４６７７４Ａ１の配列番号１７を参照されたい）、改変ＦＩＸイントロン（例えば、ＷＯ２０１８０４６７７４Ａ１の配列番号１９を参照されたい）、もしくは改変ニワトリベータグロビンイントロン（例えば、ＷＯ２０１８０４６７７４Ａ１の配列番号２１を参照されたい）、または参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれるＷＯ２０１５／１６２３０２に開示される改変ＨＢＢ２もしくはＦＩＸイントロンなどの改変イントロンである。

Ｈ．ポリＡ配列およびターミネーター配列

【０２６０】

一部の実施形態では、ｒＡＡＶベクターゲノムは、ＧＡＡポリペプチドをコードする異種核酸遺伝子の３’および下流に位置する少なくとも１つのポリＡテイルを含む。限定されるものではないが、ｈＧＨポリＡ、ＢＧＨポリＡ、ＳＶ４０ポリＡ、ｓｙｎｐＡポリＡなどを含む任意のポリＡ配列を使用することができる。一部の実施形態では、ポリＡは、合成ポリＡ配列である。一部の実施形態では、ｒＡＡＶベクターゲノムは、２つのポリＡテイル、例えば、ｈＧＨポリＡ配列および別のポリＡ配列を含み、スペーサー核酸配列は、２つのポリＡ配列の間に位置する。

【０２６１】

一部の実施形態では、ポリＡシグナルは、ＧＡＡポリペプチドをコードする異種核酸配列の３’である。一部の実施形態では、ｒＡＡＶゲノムは、ＧＡＡポリペプチドをコードする核酸の３’、第１のポリＡ配列および逆ＲＮＡポリメラーゼＩＩターミネーター配列（ｒｅｖ　ＲＮＡ　ＰｏｌＩＩターミネーター配列）、および３’ＩＴＲを含む。第１のポリＡの非限定的な例は、ｈＧＨポリＡ、ＢＧＨポリＡ、ＳＶ４０ポリＡ、または５’から３’の方向性のその任意の機能的断片である。逆ＲＮＡポリメラーゼＩＩターミネーター配列の非限定的な例は、ｈＧＨポリＡ、ＢＧＨポリＡ、ＳＶ４０ポリＡ、または３’から５’の方向性のその任意の機能的断片である。

【０２６２】

一部の実施形態では、ｒＡＡＶゲノムは、ＧＡＡポリペプチドをコードする核酸の３’、第１のポリＡ配列、スペーサー核酸配列（例えば、１００～４００ｂｐ、または約１００～２５０ｂｐ、または約２５０～４００ｂｐのもの）、第２のポリＡ配列、スペーサー核酸配列、および３’ＩＴＲを含む。

【０２６３】

一部の実施形態では、第１および／または第２のポリＡ配列は、ｈＧＨポリＡ配列であり、一部の実施形態では、第１および第２のポリＡ配列は、合成ポリＡ配列である。一部の実施形態では、第１のポリＡ配列がｈＧＨポリＡ配列であり、第２のポリＡ配列が合成配列であるか、またはその逆である、すなわち、代替の実施形態では、第１のポリＡ配列が合成ポリＡ配列であり、第２のポリＡ配列がｈＧＨポリＡ配列である。

【０２６４】

一部の実施形態では、ポリＡ配列は、配列番号４２、配列番号４３または配列番号４４のいずれかから選択され、配列番号４４は、シグナルＡＡＴＡＡＡ、または配列番号４２、４３もしくは４４のいずれかと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％もしくは９９％のヌクレオチド配列同一性を有するポリＡ核酸配列を含む。

【０２６５】

一部の実施形態では、ポリＡ配列は、配列番号４６もしくは配列番号４７、または配列番号４６もしくは４７のいずれかと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％もしくは９９％のヌクレオチド配列同一性を有するポリＡ核酸配列のいずれかから選択される。

【０２６６】
一部の実施形態では、ポリＡ配列は、例えば、国際ＷＯ２０２１１０２１０７に開示される配列番号１５（ｈＧＨポリＡ配列）、または国際出願ＷＯ２０２１１０２１０７に開示される配列番号１５と少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％もしくは９９％のヌクレオチド配列同一性を有するポリＡ核酸配列である。一部の実施形態では、使用のために包含されるｈＧＨポリ配列は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれるAnderson et al. J. Biol. Chem 264(14); 8222-8229, 1989（例えば、８２２３頁、第２欄、第１段落を参照されたい）に記載されている。
【０２６７】
一実施形態では、本明細書に開示される組換えＡＡＶは、そのゲノム中に、ポリＡおよび３’ＩＴＲの間に、逆の方向性の転写ターミネーターシグナル配列または転写休止シグナル配列を含む。一実施形態では、本明細書に開示される組換えＡＡＶは、そのゲノム中に、ポリＡおよび３’ＩＴＲの間に、３’－５’方向性である転写ターミネーターシグナル配列または転写休止シグナル配列を含む。例えば、任意の種由来の逆位の天然ポリＡ配列、または合成ポリＡシグナルもしくはその断片、または当技術分野において公知の他の核酸構造ターミネーターを含む、任意の転写終止シグナルを使用することができる。例示的なポリＡシグナルおよび／または転写ターミネーターとしては、限定されるものではないが、ＢＧＨ、ＳＶ４０、ＨＧＨ、ベータグロビン、アルファ２グロビン遺伝子由来のＲＮＡポリメラーゼＩＩ転写休止シグナル、ｐｏｌ　ＩＩＩのための転写終止シグナルのポリＡシグナル、またはそれらの断片、およびそれらの任意の組合せが挙げられる。
【０２６８】
一部の実施形態では、転写ターミネーターシグナル配列は、５’から３’の方向性の配列番号４５である逆ＲＮＡポリメラーゼＩＩターミネーター配列、または配列番号４５のいずれかと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％もしくは９９％のヌクレオチド配列同一性を有するｒｅｖ　ＲＮＡ　ＰｏｌＩＩターミネーター配列であり、５’から３’の方向に方向付けられた配列番号４５は、ポリＡ配列の３’および右ＩＴＲ配列の５’（または３’ＩＴＲ）の間に位置する。
【０２６９】
本明細書に記載される転写ターミネーターシグナルまたは逆ＲＮＡポリメラーゼＩＩターミネーター配列はまた、互換的に、「逆ポリＡ」とも呼ばれ、これは、ＧＡＡをコードする核酸の下流および３’ＩＴＲの上流に３’－５’の方向性で配置されたポリＡシグナル配列を指す。３’－５’の方向性の任意の天然または合成ポリＡは、逆ポリＡとして使用することができる。一部の実施形態では、逆ポリＡは、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる国際公開第ＷＯ２０１９１４３９５０号および米国出願公開第ＵＳ２０２００３４００１３号に記載されているポリＡ（ｐＡ）である。
【０２７０】
明確性のために、「逆ポリＡ」、「二本鎖ＲＮＡ終止エレメント」、および「逆ＲＮＡポリメラーゼＩＩターミネーター配列」は、本明細書で互換的に使用される。３’から５’の方向性において、逆ポリＡまたは終止エレメントは、３’ＩＴＲからの転写を不可能にし、そのため、二本鎖ＲＮＡは、３’ＩＴＲから転写されない。逆ポリＡまたは二本鎖ＲＮＡ終止エレメントは、異種であり得、例えば、異なる遺伝子、例えば、目的の遺伝子以外の遺伝子、または目的の遺伝子と相同の遺伝子、例えば、それと同じ遺伝子由来であり得る。さまざまな実施形態では、ポリＡシグナルは、二本鎖ＲＮＡ転写エレメントまたは逆ポリＡを含む。例えば、本明細書に記載される本発明のいくつかの態様のポリＡシグナルは、５’から３’の方向性の全長ポリＡシグナル、および３’から５’の方向性の別のポリＡシグナルを含む。一部の実施形態では、二本鎖ＲＮＡ終止エレメントまたは逆ポリＡ配列の５’末端、およびポリＡシグナルの３’末端は、直ぐ隣同士であるか、または少なくとも１ヌクレオチド離れているか、または少なくとも２ヌクレオチド離れているか、または少なくとも３ヌクレオチド離れているか、または少なくとも４ヌクレオチド離れているか、または少なくとも５ヌクレオチド離れているか、または少なくとも６ヌクレオチド離れ

ているか、または少なくとも７ヌクレオチド離れているか、または少なくとも８ヌクレオチド離れているか、または少なくとも９ヌクレオチド離れているか、または少なくとも１０ヌクレオチド離れているか、またはそれよりも多く離れている。一部の実施形態では、ポリＡシグナルは、二本鎖ＲＮＡ転写エレメントまたは逆ポリＡを含まない。一部の実施形態では、ポリＡシグナルは、ＡＡＴＡＡＡ（配列番号４６７）またはＡＡＵＡＡＡ（配列番号４６８）を含む。一部の実施形態では、ポリＡシグナルは、ＡＡＴＡＡＡ（配列番号４６７）またはＡＡＵＡＡＡ（配列番号４６８）の少なくとも１、少なくとも２、少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、少なくとも９、少なくとも１０、またはそれよりも多くの反復を含む。一部の実施形態では、ポリＡシグナルは、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる"Delineation of the Exact Transcription Termination Signal for Type 3 Polymerase III. Mol Ther Nucleic Acids. 2018 Mar 2;10:36-44に記載されているＰｏｌ ＩＩＩのための転写終止シグナルを含む。一部の実施形態では、１つまたは複数のＰｏｌ ＩＩＩのための転写終止シグナルは、３’から５’の方向性である。一部の実施形態では、ポリＡシグナルは、ＴＴＴＴを含む。一部の実施形態では、ポリＡシグナルは、ＡＡＡＡＡＡＡ（配列番号４６９）を含む。ポリＡ配列は、参照によりその全体が組み込まれる"Definition of an efficient synthetic poly(A) site" Genes Dev. 1989 Jul;3(7):1019-25. doi: 10.1101/gad.3.7.1019.に記載されている。本明細書に記載されるすべての上記のポリＡ配列および／またはターミネーター配列は、逆位配列として、例えば、３’から５’の方向性で、使用することができる。

【０２７１】

本明細書に記載される発明の一部の態様では、ポリＡ配列は、ポリＡ配列およびターミネーター配列を含み、例えば、ポリＡ配列は、ｈＧＨポリＡ配列およびＰｏｌ ＩＩＩターミネーター配列を含む。本発明のさまざまな態様では、ポリＡ配列およびＰｏｌ ＩＩＩターミネーター配列は、互換的に、「ポリＡ」と称される。本明細書に記載される発明のいくつかの態様では、ポリＡ配列は、逆ＲＮＡポリメラーゼＩＩターミネーター配列、またはＲＮＡポリメラーゼＩＩ転写休止シグナル配列、または逆ポリＡをさらに含む。任意に限定されないが、逆ＲＮＡポリメラーゼＩＩターミネーター配列、またはＲＮＡポリメラーゼＩＩ転写休止シグナル配列、または逆ポリＡの例は、ヒトヘモグロビンアルファ遺伝子の３’配列である。

【０２７２】

一部の実施形態では、ポリＡテイルは、一実施形態ではＧＡＡである異種遺伝子に対する転写物を含むｒＡＡＶベクターゲノムから転写されるＲＮＡ転写物を安定化するように操作され得、代替の実施形態では、ポリＡテイルは、不安定なエレメントを含むよう操作され得る。

【０２７３】

一実施形態では、ポリＡは、双方向性ポリＡ配列である。双方向性ポリＡ配列は、一般に、ウイルスＤＮＡから単離され、例えば、ＳＶ４０ポリＡは、双方向性ポリＡである。

【０２７４】

本明細書に開示されるポンペ病を処置するための方法の一部の実施形態では、組換えＡＡＶベクターは、ＧＡＡ遺伝子をコードする核酸の３’および３’ＩＴＲ配列の５’に位置する少なくとも１つポリＡ配列を含む。一部の実施形態では、ポリＡは、全長ポリＡ（ｆｌ－ポリＡ）配列である。一部の実施形態では、ポリＡは、その全体が本明細書に組み込まれる国際ＷＯ２０２１１０２１０７に開示されている短縮型ポリＡ配列である。

【０２７５】

実施形態では、ポリＡテイルは、ポリＡテイルの長さを変更することによって、不安定なエレメントになるよう操作され得る。実施形態では、ポリＡテイルは、長く、または短くされ得る。

【０２７６】

一部の実施形態では、ＧＡＡポリペプチドをコードする異種遺伝子およびポリＡテイル

の間に位置する３’非翻訳領域（３’ＵＴＲ）が存在する。一部の実施形態では、ＧＡＡポリペプチドをコードする核酸の３’配列に位置する３’ＵＴＲが存在する。一部の実施形態では、３’非翻訳領域（３’ＵＴＲ）は、本明細書に開示されるＧＡＡ３’ＵＴＲ（配列番号５０）または３’ＵＴＲ（配列番号４９）を含む。

【０２７７】

別の実施形態では、プロモーター領域、または３’ＵＴＲもしくはポリＡ領域は、不安定なエレメントを含むことができ、マイクロＲＮＡ（ｍｉＲＮＡ）がｍｉＲＮＡ標的配列に結合する場合に、ＲＮＡ転写をサイレンシングする（転写を抑制し、分解を促進する）能力を有するｍｉＲＮＡのための標的配列である。したがって、一部の実施形態では、３－ＵＴＲまたはポリＡテイル内のシード領域の付加または欠失は、ＧＡＡポリペプチドなどのタンパク質の発現を増加または減少させることができる。一部の実施形態では、ｍｉＲＮＡ標的領域は、当技術分野において公知の方法に従って、人工ｍｉＲＮＡ（ａｍｉＲＮＡ）によって標的にされる合成ｍｉＲＮＡ標的領域である。

【０２７８】

別の実施形態では、シード領域は、異種遺伝子およびポリＡテイルの間に位置する３’非翻訳領域（３‘ＵＴＲ）に操作することもできる。さらなる実施形態では、不安定化剤は、ｓｉＲＮＡであり得る。ｓｉＲＮＡのコード領域が、ｒＡＡＶベクターゲノムに含まれ得、一般に、ポリＡテイルの３’の下流に位置する。

【０２７９】

本明細書に開示されるポンペ病を処置するための方法のすべての態様では、ｒＡＡＶゲノムは、スタッファーＤＮＡ核配列も含んでいてもよい。例示的なスタッファーＤＮＡ配列は、国際出願ＷＯ２０２１１０２１０７に開示されている配列番号７１、またはそれと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％もしくは９９％のヌクレオチド配列同一性を有する核酸配列である。一部の実施形態では、スタッファー配列は、例えば、ポリＡテイルの３に位置し、３’ＩＴＲ配列の５’に位置する。一部の実施形態では、スタッファーＤＮＡ配列は、逆の方向性の合成ポリアデニル化シグナルを含む。

【０２８０】

一部の実施形態では、スタッファー核酸配列（「スペーサー」核酸断片とも称される）は、ポリＡ配列および３’ＩＴＲの間に位置することができる（すなわち、スタッファー核酸配列は、ポリＡ配列の３’および３’ＩＴＲの５’に位置する）。そのようなスタッファー核酸配列は、約３０ｂｐ、５０ｐｂ、７５ｂｐ、１００ｂｐ、１５０ｂｐ、２００ｂｐ、２５０ｂｐ、３００ｂｐ、または３００ｂｐ超であり得る。本明細書に開示される方法および組成物の一部の実施形態では、スタッファー核酸断片は、２０～５０ｂｐ、５０～１００ｂｐ、１００～２００ｂｐ、２００～３００ｂｐ、３００～５００ｂｐの間であるか、または２０～５００ｂｐの間の任意の整数である。例示的なスタッファー（またはスペーサー）核酸配列は、国際出願ＷＯ２０２１１０２１０７に開示されている配列番号１６、配列番号７１もしくは配列番号７８、または国際出願ＷＯ２０２１１０２１０７に開示されている配列番号１６もしくは配列番号７１もしくは配列番号７８と少なくとも約７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９％同一の核酸配列のいずれかから選択することができる。

Ｅ．ＣＳ配列

【０２８１】

本明細書に開示される方法および組成物の一部の実施形態では、組換えＡＡＶベクターは、ＧＡＡポリペプチドをコードする核酸の３’および３’ＩＴＲ配列の５’に位置するコラーゲン安定性（ＣＳ）配列をさらに含み得る異種核酸配列を含む。一部の実施形態では、本明細書に開示されるｒＡＡＶゲノムは、ＧＡＡポリペプチドをコードする核酸の３’およびポリＡシグナルをコードする核酸の５’に設置されるコラーゲン安定性配列（ＣＳまたはＣＳＳ）を必要に応じて含み得る異種核酸配列を含む。一部の実施形態では、ＣＳ

配列は、本明細書に開示される３’ＵＴＲ配列によって置き換えることができる。
【０２８２】
例示的なコラーゲン安定性配列は、ＣＣＣＡＧＣＣＣＡＣＴＴＴＴＣＣＣＣＡＡ、またはそれと少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％もしくは９９％の配列同一性の配列を含む。例示的なコラーゲン安定性配列は、ＰＳＰＬＦＰのアミノ酸配列、またはそれと少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％もしくは９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を有することができる。ＣＳ配列は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれるHolick and Liebhaber, Proc. Nat. Acad. Sci. 94: 2410-2414, 1997（例えば、図３、５２０５頁を参照されたい）に開示されている。
Ｉ．ＡＡＶ　ＩＴＲ
【０２８３】
ポンペ病を処置するための方法における使用のための本明細書に開示されるｒＡＡＶベクターまたはゲノムは、望ましい特徴を有し、ＩＴＲが組み込まれたベクターの活性およびそれに対する細胞応答をモジュレートするように設計され得る、ＡＡＶ　ＩＴＲを含むことができる。別の実施形態では、ＡＡＶ　ＩＴＲは、参照により本明細書に組み込まれる米国特許第９，４４７４３３号に記述されるように、望ましい特徴を有し、１つまたは２つの合成ＩＴＲを含むベクターの活性およびそれに対する細胞応答を操作するように設計され得る、合成ＡＡＶ　ＩＴＲである。
【０２８４】
別の実施形態では、ＩＴＲは、天然に存在するＩＴＲ、例えば、ＡＡＶ２由来のＩＴＲ２と比べて、改変された転写活性を示す。ＩＴＲ２配列は、本質的に、プロモーター活性を有することが公知である。それは、本質的に、ポリ（Ａ）配列に類似している終止活性も有する。本発明の最小の機能的ＩＴＲは、ＩＴＲ２と比べて減少したレベルであるが、実施例に示されるように、転写活性を示す。そのため、一部の実施形態では、ＩＴＲは、転写について機能的である。他の実施形態では、ＩＴＲは、転写について欠陥がある。ある特定の実施形態では、ＩＴＲは、転写インスレーターとして作用することができ、例えば、ベクターが宿主染色体へ組み込まれる時に、ベクターに存在するトランスジェニックカセットの転写を防止する。
【０２８５】
本発明の一態様は、少なくとも１つの合成ＡＡＶ　ＩＴＲを含むｒＡＡＶベクターゲノムに関し、ＩＴＲ中の１つまたは複数の転写因子結合部位のヌクレオチド配列は、ＩＴＲ２などの天然に存在するＡＡＶ　ＩＴＲの配列と比べて、欠失および／または置換されている。一部の実施形態では、それは、１つまたは複数の転写因子結合部位が欠失および／または置換されている最小の機能的ＩＴＲである。一部の実施形態では、少なくとも１つの転写因子結合部位、例えば、少なくとも５つもしくはそれよりも多く、または１０もしくはそれよりも多くの転写因子結合部位、例えば、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、または２１の転写因子結合部位が、欠失および／または置換されている。
【０２８６】
別の実施形態である、本明細書に記載されるｒＡＡＶベクターゲノムを含むｒＡＡＶベクターは、少なくとも１つの合成ＡＡＶ　ＩＴＲを含むポリヌクレオチドを含み、典型的には、ＩＴＲ中の転写開始部位またはその近くで生じる１つまたは複数のＣｐＧアイランド（シトシン塩基の直後にグアニン塩基が続き（ＣｐＧ）、そこでは、そのような配置中のシトシンはメチル化される傾向がある）は、欠失および／または置換されている。実施形態では、ＣｐＧアイランドの欠失または数の低減は、ｒＡＡＶベクターの免疫原性を低減することができる。これは、ＣｐＧアイランドで生じる、ｒＡＡＶベクターＤＮＡ配列とのＴＬＲ－９の結合の低減または完全な阻害に起因する。ＣｐＧモチーフのメチル化が転写サイレンシングをもたらすことも周知である。ＩＴＲ中のＣｐＧモチーフの除去は、ＴＬＲ－９認識の減少および／またはメチル化の減少、ならびにしたがって、導入遺伝子

サイレンシングの減少をもたらすと予想される。一部の実施形態では、それは、１つまたは複数のＣｐＧアイランドが欠失および／または置換されている最小の機能的ＩＴＲである。実施形態では、ＡＡＶ　ＩＴＲ２は、１６のＣｐＧアイランドを含有することが公知であり、その１つもしくは複数、または１６すべてが欠失され得る。

【０２８７】

一部の実施形態では、少なくとも１つのＣｐＧモチーフ、例えば、少なくとも４つもしくはそれよりも多く、または８つもしくはそれよりも多くのＣｐＧモチーフ、例えば、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、または１６のＣｐＧモチーフが、欠失および／または置換されている。

【０２８８】

別の実施形態では、合成ＩＴＲは、表４にリストされるヌクレオチド配列の１つを含むか、それらから本質的になるか、またはそれらからなる。他の実施形態では、合成ＩＴＲは、表４にリストされるヌクレオチド配列のいずれか１つと少なくとも８０％同一、例えば、少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％同一であるヌクレオチド配列を含むか、それらから本質的になるか、またはそれらからなる。一部の実施形態では、ＩＴＲは、図１において改変ＩＴＲ配列を開示するSamulski et al., 1983, Cell, 33; 135-143（「Samulski et al, 1983」を指し、それは、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）の図１に開示されている配列である。一部の実施形態では、ＩＴＲ配列は、Samulski et al, 1993に開示される図１におけるＩＴＲ配列の１つと少なくとも８０％同一、例えば、少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％同一であるヌクレオチド配列を含むか、またはそれらからなる。一部の実施形態では、ＩＴＲは、Samulski et al, 1983に開示される図１の中央パネルに開示されるｐＳＭ６０９右のＩＴＲ配列（９ｂｐを欠く）と少なくとも８０％同一、例えば、少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％、もしくは９９．５％同一であるヌクレオチド配列を含むか、またはそれらからなる。一部の実施形態では、ＩＴＲは、配列番号７９～８４および４５０～４５１のいずれかのＩＴＲ配列と少なくとも８０％同一、例えば、少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％、もしくは９９．５％同一であるヌクレオチド配列を含む。

【０２８９】

一部の実施形態では、ＩＴＲ配列、例えば、右ＩＴＲ（または３’ＩＴＲ）は、配列番号８０もしくは配列番号８２、または配列番号８０もしくは配列番号８２と少なくとも８０％同一、例えば、少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％、もしくは９９．５％同一であるヌクレオチド配列である。一部の実施形態では、ＩＴＲ配列、例えば、左ＩＴＲ（または５’ＩＴＲ）は、配列番号７９もしくは配列番号８１、または配列番号７９もしくは配列番号８１と少なくとも８０％同一、例えば、少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％、もしくは９９．５％同一であるヌクレオチド配列である。

【０２９０】

表4: 例示的な合成ITR配列

【表４－１】

| | |
|---|---|
| L-ITR | CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAGCCCGGGCGTC GGGCGACCTTTGGTCGCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGA GGGAGTGGCCAACTCCATCACTAGGGGTTCCT ( 配列番号 79) |
| R-ITR | AGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCG CTCACTGAGGCCGGGCGACCAAAGGTCGCCCGACGCCCGGGCTTTGCCC GGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAG ( 配列番号 80) |
| L-ITR | CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAGCCCGGGCGTC GGGCGACCTTTGGTCGCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGA GGGAGTGGCCAACTCCATCACTAGGG ( 配列番号 81) |
| R-ITR | AGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCG CTCACTGAGGCCGGGCGACCAAAGGTCGCCCGACGCCCGGGCTTTGCCC GGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAG ( 配列番号 82) |
| MH-257 | AGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCG CTCACTGAGGCAATTTGATAAAAATCGTCAAATTATAAACAGGCTTTGCC TGTTTAGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACT CCATCACTAGGGGTTCCT ( 配列番号 83) |
| MH-258 | AGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCG CTCACTGAGGGATAAAAATCCAGGCTTTGCCTGCCTCAGTGAGCGAGCG AGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATCACTAGGGGTTCCT ( 配列番号 84) |
| MH デルタ 258 | AGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCG CTCACTGAGGGATAAAAATCCAGGCTTTGCCTGCCTCAGTGAGCGAGCG AGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATCACTAGGGGTTCCT ( 配列番号 85) |
| MH テロメア - 1 ITR | AGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGGGATTGGGATTG CGCGCTCGCTCGCGGGATTGGGATTGGGATTGGGATTGGGATTGGGATTG ATAAAAATCAATCCCAATCCCAATCCCAATCCCAATCCCAATCCCGCGAG CGAGCGCGCAATCCCAATCCCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATCACTA GGGGTTCCT ( 配列番号 86) |

【表４－２】

| | |
|---|---|
| MH テロメア - 2 ITR | AGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCG CTCGGGATTGGGATTGGGATTGGGATTGGGATTGGGATTGATAAAAATC AATCCCAATCCCAATCCCAATCCCAATCCCAATCCCGCGAGCGAGCGCGC AGGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATCACTAGGGGTTCCTAAGCTTATTAT A ( 配列番号 87) |
| MH PolII 258 ITR | AGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCG CTCACTGAGGGCGCCTATAAAGATAAAAATCCAGGCTTTGCCTGCCTCAG TTAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATCACTAGGGG TTCCT ( 配列番号 88) |
| MH 258 デルタ D 保存的 | CTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGA GGGATAAAAATCCAGGCTTTGCCTGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCA GAGAGGGAGTGGCCAACTCCATCACTAG ( 配列番号 89) |
| 5' ITR | TTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACC AAAGGTCGCCCGACGCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAG CGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATCACTAGGGGTTCCT ( 配列番号 104) |
| 3' ITR | AGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCG CTCACTGAGGCCGGGCGACCAAAGGTCGCCCGACGCCCGGGCTTTGCCC GGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAA ( 配列番号 105) |
| ITR (145bp) | AGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCG CTCACTGAGGCCGGGCGACCAAAGGTCGCCCGACGCCCGGGCTTTGCCC GGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAA ( 配列番号 448) |
| ITR (145bp－1983, 9bpを欠いている) | AGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCG CTCACTGAGGCCGGGCGACCAAAGGTCGCCCGACGCCCGGGCTTTGCCC GGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGG ( 配列番号 449) |

ＩＩ．ベクターおよびビリオン

【０２９１】

一実施形態では、本明細書に開示されるｒＡＡＶベクター（ｒＡＡＶビリオンとも称される）は、カプシドタンパク質、およびカプシドタンパク質中にｒＡＡＶゲノムを含む。ポンペ病を処置するために使用されるｒＡＡＶビリオンのｒＡＡＶカプシドは、本明細書の表３、またはそれらのそれぞれが、それらの全体が本明細書に組み込まれる国際出願のＷＯ２０２０／１０２６４５およびＷＯ２０２０／１０２６６７に開示される表１にリストされるものいずれかである。一実施形態では、ポンペ病を処置するために使用されるｒＡＡＶビリオンのｒＡＡＶカプシドは、ＡＡＶ８カプシドである。一実施形態では、ｒＡＡＶベクターはｒＡＡＶ８ベクターである。

【０２９２】

表3: 表3: AAV血清型および例示的な公開された対応するカプシド配列

【表３－１】

| 表3 | |
|---|---|
| 血清型およびカプシド配列が公開された場所 | 血清型およびカプシド配列が公開された場所 |
| AAV3.3b (US20030138772における配列番号72を参照されたい) | AAV3-3 (US20150315612における配列番号200を参照されたい) |
| AAV3-3 (US20150315612における配列番号217を参照)されたい) | AAV3a ((US6156303における配列番号5を参照されたい) |
| AAV3a (US6156303における配列番号9を参照されたい) | AAV3b (US6156303における配列番号6を参照されたい) |
| AAV3b (US6156303における配列番号10を参照されたい) | AAV3b (US6156303における配列番号1を参照されたい) |

【表３－２】

| | |
|---|---|
| AAV4 (US20140348794 における配列番号 17 を参照されたい) | AAV4 ((US20140348794 における配列番号5を参照されたい) |
| AAV4 (US20140348794 における配列番号 3 を参照されたい) | AAV4 (US20140348794 における配列番号14を参照されたい) |
| AAV4 (US20140348794 における配列番号 15 を参照されたい) | AAV4 (US20140348794 における配列番号19を参照されたい) |
| AAV4 (US20140348794 における配列番号 12 を参照されたい) | AAV4 (US20140348794 における配列番号13を参照されたい) |
| AAV4 (US20140348794 における配列番号 7 を参照されたい) | AAV4 (US20140348794 における配列番号 8を参照されたい) |
| AAV4 (US20140348794 における配列番号 9 を参照されたい) | AAV4 (US20140348794 における配列番号 2を参照されたい) |
| AAV4 (US20140348794 における配列番号 10 を参照されたい) | AAV4 (US20140348794 における配列番号11を参照されたい) |
| AAV4 (US20140348794 における配列番号 18 を参照されたい) | AAV4 (US20030138772 における配列番号 63を参照されたい) およびUS20160017295の配列 |
| ID NO: (US20140348794 における配列番号 4 を参照されたい) | AAV4 (US20140348794 における配列番号16を参照されたい) |
| AAV4 (US20140348794 における配列番号20を参照されたい) | AAV4 (US20140348794 における配列番号 6を参照されたい) |
| AAV4 (US20140348794 における配列番号 1 を参照されたい) | AAV42.2 (US20030138772における配列番号9を参照されたい) |
| AAV42.2 (US20030138772 における配列番号102を参照されたい) | AAV42.3b (US20030138772における配列番号36を参照されたい) |
| AAV42.3B (US20030138772 における配列番号 107を参照されたい) | AAV42.4 (US20030138772における配列番号 33を参照されたい) |
| AAV42.4 (US20030138772 における配列番号 88を参照されたい) | AAV42.8 (US20030138772における配列番号 27を参照されたい) |
| AAV42.8 (US20030138772 における配列番号 85を参照されたい) | AAV43.1 (US20030138772における配列番号 39を参照されたい) |
| AAV43.1 (US20030138772 における配列番号 92を参照されたい) | AAV43.12 (US20030138772における配列番号 41を参照されたい) |
| AAV43.12 (US20030138772 における配列番号 93を参照されたい) | AAV8 (US20150159173 における配列番号15を参照されたい) |
| AAV8 (US20150376240 における配列番号 7 を参照されたい) | AAV8 (US20030138772における配列番号 4;US20150315612 の配列を参照されたい |
| ID 番号 182 | AAV8 (US20030138772における配列番号95を参照されたい), US20140359799 の配列 |

【表３－３】

| | |
|---|---|
| AAV8 (US20150159173における配列番号31を参照されたい) | AAV8 (例えば、US20160017295における配列番号8、またはUS7198951における配列番号7、またはUS20150315612における配列番号223を参照されたい) |
| AAV8 (US20150376240における配列番号8を参照されたい) | AAV8 (US20150315612における配列番号214を参照されたい) |
| AAV-8b (US20150376240における配列番号5を参照されたい) | AAV-8b (US20150376240における配列番号3を参照されたい) |
| AAV-8h (US20150376240における配列番号6を参照されたい) | AAV-8h (US20150376240における配列番号4を参照されたい) |
| AAV9 (US20030138772における配列番号5を参照されたい) | AAV9 (US7198951における配列番号1を参照されたい) |
| AAV9 (US20160017295における配列番号9を参照されたい) | AAV9 (US20030138772における配列番号100を参照されたい), US7198951の配列番号2 |
| | AAV9 (US7198951における配列番号3を参照されたい) |
| AAV9 (AAVhu.14) (US20150315612における配列番号3を参照されたい) | AAV9 (AAVhu.14) (US20150315612における配列番号123を参照されたい) |
| AAVA3.1 (US20030138772における配列番号120を参照されたい) | AAVA3.3 (US20030138772における配列番号57を参照されたい) |
| AAVA3.3 (US20030138772における配列番号66を参照されたい) | AAVA3.4 (US20030138772における配列番号54を参照されたい) |
| AAVA3.4 (US20030138772における配列番号68を参照されたい) | AAVA3.5 (US20030138772における配列番号55を参照されたい) |
| AAVA3.5 (US20030138772における配列番号69を参照されたい) | AAVA3.7 (US20030138772における配列番号56を参照されたい) |
| AAVA3.7 (US20030138772における配列番号67を参照されたい) | AAV29. ((AAVbb. l)161 US20030138772における配列番号11を参照されたい) |
| AAVC2 (US20030138772における配列番号61を参照されたい) | AAVCh.5 (US20150159173における配列番号46を参照されたい); US20150315612の配列 |
| ID番号234 | AAVcy.2 (AAV13.3) (US20030138772における配列番号15を参照されたい) |
| AAV24.1 (US20030138772における配列番号101を参照されたい) | AAVcy.3 (AAV24.1) (US20030138772における配列番号16を参照されたい) |
| AAV27.3 (US20030138772における配列番号104を参照されたい) | AAVcy.4 (AAV27.3) (US20030138772における配列番号17を参照されたい) |
| AAVcy.5 (US20150315612における配列番号227を参照されたい) | AAV7.2 (US20030138772における配列番号103を参照されたい) |
| AAVcy.5 (AAV7.2) (US20030138772における配列番号18を参照されたい) | AAV16.3 (US20030138772における配列番号105を参照されたい) |

【表３－４】

| | |
|---|---|
| AAVcy.6 (AAV16.3) (US20030138772における配列番号10を参照されたい) | AAVcy.5 (US20150159173における配列番号 8 を参照されたい) |
| AAVcy.5 (US20150159173における配列番号24を参照されたい) | AAVCy.5Rl (US20150159173における配列番号を参照されたい |
| AAVCy.5R2 (US20150159173における配列番号を参照されたい) | AAVCy.5R3 (US20150159173における配列番号を参照されたい |
| AAVCy.5R4 (US20150159173における配列番号を参照されたい) | AAVDJ (US20140359799における配列番号3およびUS7588772 における配列番号2を参照されたい) |
| | AAVDJ (US20140359799における配列番号2;およびUS7588772 における配列番号1を参照されたい) |
| | AAVDJ-8 (US7588772における配列番号:Grimm et al 2008を参照されたい |
| AAVDJ-8 (US7588772 における配列番号:Grimm et al 2008を参照されたい | AAVF5 (US20030138772における配列番号 110 を参照されたい) |
| AAVH2 (US20030138772における配列番号26を参照されたい) | AAVH6 (US20030138772における配列番号 25 を参照されたい) |
| AAVhEl. 1 (US9233131における配列番号44を参照されたい) | AAVhErl.14 (US9233131における配列番号46を参照されたい) |
| AAVhErl.16 (US9233131における配列番号48を参照されたい) | AAVhErl.18 (US9233131における配列番号49を参照されたい) |
| AAVhErl.23 (AAVhEr2.29) (US9233131における配列番号53を参照されたい) | AAVhErl.35 (US9233131における配列番号50を参照されたい) |
| AAVhErl.36 (US9233131における配列番号52を参照されたい) | AAVhErl.5 (US9233131における配列番号45を参照されたい) |
| AAVhErl.7 (US9233131における配列番号51を参照されたい) | AAVhErl.8 (US9233131における配列番号47を参照されたい) |
| AAVhEr2.16 (US9233131における配列番号55を参照されたい) | AAVhEr2.30 (US9233131における配列番号56を参照されたい) |
| AAVhEr2.31 (US9233131における配列番号58を参照されたい) | AAVhEr2.36 (US9233131における配列番号57を参照されたい) |
| AAVhEr2.4 (US9233131における配列番号54を参照されたい) | AAVhEr3.1 (US9233131における配列番号59を参照されたい) |
| AAVhu.1(US20150315612における配列番号46を参照されたい) | AAVhu.1 (US20150315612における配列番号144を参照されたい) |
| AAVhu.lO (US20150315612における配列番号56を参照されたい) | AAVhu.lO (AAV16.8) (US20150315612における配列番号156を参照されたい) |

【表３－５】

| | |
|---|---|
| AAVhu.11 (AAV16.12)(US20150315612における配列番号57を参照されたい) | AAVhu.11 (AAV16.12)(US20150315612における配列番号153を参照されたい) |
| AAVhu.12 (US20150315612における配列番号59を参照されたい) | AAVhu.12 (US20150315612における配列番号154を参照されたい) |
| AAVhu.13 ( US2015015917における配列番号16およびUS20150315612における配列番号71を参照されたい) | |
| AAVhu.13 ( US20150159173における配列番号32およびUS20150315612における配列番号129を参照されたい) | |
| AAVhu.136.1 (US20150315612における配列番号165を参照されたい) | AAVhu.140.1 (US20150315612における配列番号166を参照されたい) |
| AAVhu.140.2 (US20150315612における配列番号167を参照されたい) | AAVhu.145.6 (US20150315612における配列番号178を参照されたい) |
| AAVhu.15 (US20150315612における配列番号147を参照されたい) | AAVhu.15 (AAV33.4)(US20150315612における配列番号 50を参照されたい) |
| AAVhu.156.1 (US20150315612における配列番号179を参照されたい) | AAVhu.16 (US20150315612における配列番号148を参照されたい) |
| AAVhu.16 (AAV33.8)(US20150315612における配列番号 51を参照 されたい) | AAVhu.17 (US20150315612における配列番号 83 を参照されたい) |
| AAVhu.17 (AAV33.12)(US20150315612における配列番号 4 を参照されたい) | AAVhu.172.1 (US20150315612における配列番号171を参照されたい) |
| AAVhu.172.2 (US20150315612における配列番号172を参照されたい) | AAVhu.173.4 (US20150315612における配列番号173を参照されたい) |
| AAVhu.173.8 (US20150315612における配列番号175を参照されたい) | AAVhu.18 (US20150315612における配列番号52 を参照 されたい) |
| AAVhu.18 (US20150315612における配列番号149を参照されたい) | AAVhu.19 (US20150315612における配列番号 62を参照されたい) |
| AAVhu.19 (US20150315612における配列番号133を参照されたい) | AAVhu.2 (US20150315612における配列番号 48を参照されたい) |
| AAVhu.2 (US20150315612における配列番号143を参照されたい) | AAVhu.20 (US20150315612における配列番号 63を参照されたい) |
| AAVhu.20 (US20150315612における配列番号134を参照されたい) | AAVhu.21 (US20150315612における配列番号 65を参照されたい) |
| AAVhu.21 (US20150315612における配列番号135を参照されたい) | AAVhu.22 (US20150315612における配列番号 67を参照されたい) |
| AAVhu.22 239 (US20150315612における配列番号138を参照されたい) | AAVhu.23 (US20150315612における配列番号 60を参照されたい) |
| AAVhu.23.2 (US20150315612における配列番号137を参照されたい) | AAVhu.24 (US20150315612における配列番号 66を参照されたい) |

【表３－６】

| | |
|---|---|
| AAVhu.24 (US20150315612における配列番号136を参照されたい) | AAVhu.25 (US20150315612における配列番号49を参照されたい) |
| AAVhu.25 (US20150315612における配列番号146を参照されたい) | AAVhu.26 (US20150159173における配列番号17およびUS20150315612における配列番号61を参照されたい) |
| | AAVhu.26 (US20150159173における配列番号33を参照されたい), US20150315612の配列 |
| | AAVhu.27 (US20150315612における配列番号64を参照されたい) |
| AAVhu.27 (US20150315612における配列番号140を参照されたい) | AAVhu.28 (US20150315612における配列番号68を参照されたい) |
| AAVhu.28 (US20150315612における配列番号130を参照されたい) | AAVhu.29 (US20150315612における配列番号69を参照されたい) |
| AAVhu.29 (US20150159173における配列番号42およびUS20150315612における配列番号132を参照されたい) | |
| AAVhu.29 (US20150315612における配列番号225を参照されたい) | AAVhu.29R (US20150159173における配列番号を参照されたい |
| AAVhu.3 (US20150315612における配列番号44を参照されたい) | AAVhu.3 (US20150315612における配列番号145を参照されたい) |
| AAVhu.30 (US20150315612における配列番号70を参照されたい) | AAVhu.30 (US20150315612における配列番号131を参照されたい) |
| AAVhu.31 (US20150315612における配列番号1を参照されたい) | AAVhu.31 (US20150315612配列番号121を参照されたい) |
| AAVhu.32 (US20150315612における配列番号2を参照されたい) | AAVhu.32 (US20150315612における配列番号122を参照されたい) |
| AAVhu.33 (US20150315612における配列番号75を参照されたい) | AAVhu.33 (US20150315612における配列番号124を参照されたい) |
| AAVhu.34 (US20150315612における配列番号72を参照されたい) | AAVhu.34 (US20150315612における配列番号125を参照されたい) |
| AAVhu.35 (US20150315612における配列番号73を参照されたい) | AAVhu.35 (US20150315612における配列番号164を参照されたい) |
| AAVhu.36 (US20150315612における配列番号74を参照されたい) | AAVhu.36 (US20150315612における配列番号126を参照されたい) |
| AAVhu.37 (US20150159173における配列番号34およびUS20150315612における配列番号88を参照されたい) | |
| AAVhu.37 (AAV106.1) (US20150315612における配列番号10およびUS20150159173における配列番号18を参照されたい) | |

【表３－７】

| | |
|---|---|
| AAVhu.38 (US20150315612における配列番号161を参照されたい) | AAVhu.39 (US20150315612における配列番号102を参照されたい) |
| AAVhu.39 (AAVLG-9) (US20150315612における配列番号24を参照されたい) | AAVhu.4 (US20150315612における配列番号47を参照されたい) |
| AAVhu.4 (US20150315612における配列番号141を参照されたい) | AAVhu.40 (US20150315612における配列番号87を参照されたい) |
| AAVhu.40 (AAV114.3) (US20150315612における配列番号11を参照されたい) | AAVhu.41 (US20150315612における配列番号91を参照されたい) |
| AAVhu.41 (AAV127.2) (US20150315612における配列番号6を参照されたい) | AAVhu.42 (US20150315612における配列番号85を参照されたい) |
| AAVhu.42 (AAV127.5) (US20150315612における配列番号8を参照されたい) | AAVhu.43 (US20150315612における配列番号160を参照されたい) |
| AAVhu.43 (US20150315612における配列番号236を参照されたい) | AAVhu.43 (AAV128.1) (US20150315612における配列番号80を参照されたい) |
| AAVhu.44 (US20150159173における配列番号45およびUS20150315612における配列番号158を参照されたい) | |
| AAVhu.44 (AAV128.3) (US20150315612における配列番号81を参照されたい) | AAVhu.44R1 (US20150159173における配列番号を参照されたい |
| AAVhu.44R2 (US20150159173における配列番号を参照されたい | AAVhu.44R3 (US20150159173における配列番号を参照されたい |
| AAVhu.45 (US20150315612における配列番号76を参照されたい) | AAVhu.45 (US20150315612における配列番号127を参照されたい) |
| AAVhu.46 (US20150315612における配列番号82を参照されたい) | AAVhu.46 (US20150315612における配列番号159を参照されたい) |
| AAVhu.46 (US20150315612における配列番号224を参照されたい) | AAVhu.47 (US20150315612における配列番号77を参照されたい) |
| AAVhu.47 (US20150315612における配列番号128を参照されたい) | AAVhu.48 (US20150159173における配列番号38を参照されたい) |
| AAVhu.48 (US20150315612における配列番号157を参照されたい) | AAVhu.48 (AAV130.4) (US20150315612における配列番号78を参照されたい) |
| AAVhu.48R1 (US20150159173における配列番号を参照されたい | AAVhu.48R2 (US20150159173における配列番号を参照されたい |
| AAVhu.48R3 (US20150159173における配列番号を参照されたい | AAVhu.49 (US20150315612における配列番号209を参照されたい) |
| AAVhu.49 (US20150315612における配列番号189を参照されたい) | AAVhu.5 (US20150315612における配列番号45を参照されたい) |
| AAVhu.5 (US20150315612における配列番号142を参照されたい) | AAVhu.51 (US20150315612における配列番号208を参照されたい) |

【表３－８】

| | |
|---|---|
| AAVhu.51 (US20150315612における配列番号190を参照されたい) | AAVhu.52 (US20150315612における配列番号210を参照されたい) |
| AAVhu.52 (US20150315612における配列番号191を参照されたい) | AAVhu.53 (US20150159173における配列番号19を参照されたい) |
| AAVhu.53 (US20150159173における配列番号35を参照されたい) | AAVhu.53 (AAV145.1) (US20150315612における配列番号176を参照されたい) |
| AAVhu.54 (US20150315612における配列番号188を参照されたい) | AAVhu.54 (AAV145.5) (US20150315612における配列番号177を参照されたい) |
| AAVhu.55 (US20150315612における配列番号187を参照されたい) | AAVhu.56 (US20150315612における配列番号205を参照されたい) |
| AAVhu.56 (AAV145.6) (US20150315612における配列番号168を参照されたい) | AAVhu.56 (AAV145.6) (US20150315612における配列番号192を参照されたい) |
| AAVhu.57 (US20150315612における配列番号206を参照されたい) | AAVhu.57 (US20150315612における配列番号169を参照されたい) |
| AAVhu.57 (US20150315612における配列番号193を参照されたい) | AAVhu.58 (US20150315612における配列番号207を参照されたい) |
| AAVhu.58 (US20150315612における配列番号194を参照されたい) | AAVhu.6 (AAV3.1) (US20150315612における配列番号5を参照されたい) |
| AAVhu.6 (AAV3.1) (US20150315612における配列番号84を参照されたい) | AAVhu.60 (US20150315612における配列番号184を参照されたい) |
| AAVhu.60 (AAV161.10) (US20150315612における配列番号170を参照されたい) | AAVhu.61 (US20150315612における配列番号185を参照されたい) |
| AAVhu.61 (AAV161.6) (US20150315612における配列番号174を参照されたい) | AAVhu.63 (US20150315612における配列番号204を参照されたい) |
| AAVhu.63 (US20150315612における配列番号195を参照されたい) | AAVhu.64 (US20150315612における配列番号212を参照されたい) |
| AAVhu.64 (US20150315612における配列番号196を参照されたい) | AAVhu.66 (US20150315612における配列番号197を参照されたい) |
| AAVhu.67 (US20150315612における配列番号215を参照されたい) | AAVhu.67 (US20150315612における配列番号198を参照されたい) |
| AAVhu.7 (US20150315612における配列番号226を参照されたい) | AAVhu.7 (US20150315612における配列番号150を参照されたい) |
| AAVhu.7 (AAV7.3) (US20150315612における配列番号55を参照されたい) | AAVhu.71 (US20150315612における配列番号79を参照されたい) |
| AAVhu.8 (US20150315612における配列番号53を参照されたい) | AAVhu.8 (US20150315612における配列番号12を参照されたい) |
| AAVhu.8 (US20150315612における配列番号151を参照されたい) | AAVhu.9 (AAV3.1) (US20150315612における配列番号58を参照されたい) |

【表３－９】

| | |
|---|---|
| AAVhu.9 (AAV3.1) (US20150315612 における配列番号155を参照されたい) | AAV-LK01 (US20150376607 における配列番号 2を参照されたい) |
| AAV-LK01 (US20150376607における配列番号29を参照されたい) | AAV-LK02 (US20150376607における配列番号 3を参照されたい) |
| AAV-LK02 (US20150376607 における配列番号30を参照されたい) | AAV-LK03 (US20150376607における配列番号 4を参照されたい) |
| AAV-LK03 (WO2015121501における配列番号12およびUS20150376607における配列番号31を参照されたい) | |
| AAV-LK04 (US20150376607 における配列番号 5を参照されたい) | AAV-LK04 (US20150376607における配列番号 32を参照されたい) |
| AAV-LK05 (US20150376607における配列番号 6を参照されたい) | AAV-LK05 (US20150376607 における配列番号 33を参照されたい) |
| AAV-LK06 (US20150376607における配列番号 7を参照されたい) | AAV-LK06 (US20150376607における配列番号 34を参照されたい) |
| AAV-LK07 (US20150376607における配列番号 8を参照されたい) | AAV-LK07 (US20150376607 における配列番号 35を参照されたい) |
| AAV-LK08 (US20150376607における配列番号 9を参照されたい) | AAV-LK08 (US20150376607における配列番号 36を参照されたい) |
| AAV-LK09 (US20150376607 における配列番号10を参照されたい) | AAV-LK09 (US20150376607 における配列番号 37を参照されたい) |
| AAV-LK10 (US20150376607における配列番号11を参照されたい) | AAV-LK10 (US20150376607における配列番号 38を参照されたい) |
| AAV-LK11 (US20150376607における配列番号 12を参照されたい) | AAV-LK11 (US20150376607 における配列番号 39を参照されたい) |
| AAV-LK12 (US20150376607における配列番号 13を参照されたい) | AAV-LK12 (US20150376607 における配列番号 40を参照されたい) |
| AAV-LK13 (US20150376607における配列番号 14を参照されたい) | AAV-LK13 (US20150376607 における配列番号 41を参照されたい) |
| AAV-LK14 (US20150376607 における配列番号 15を参照されたい) | AAV-LK14 (US20150376607 における配列番号 42を参照されたい) |
| AAV-LK15 (US20150376607 における配列番号 16を参照されたい) | AAV-LK15 (US20150376607 における配列番号43を参照されたい) |
| AAV-LK16 (US20150376607 における配列番号 17を参照されたい) | AAV-LK16 (US20150376607 における配列番号 44を参照されたい) |
| AAV-LK17 (US20150376607 における配列番号 18を参照されたい) | AAV-LK17 (US20150376607における配列番号 45を参照されたい) |
| AAV-LK18 (US20150376607 における配列番号 19を参照されたい) | AAV-LK18 (US20150376607における配列番号 46を参照されたい) |

【表３－１０】

| | |
|---|---|
| AAV-LK19 (US20150376607における配列番号20を参照されたい) | AAV-LK19 (US20150376607における配列番号47を参照されたい) |
| AAV-PAEC (US20150376607における配列番号1を参照されたい) | AAV-PAEC (US20150376607における配列番号48を参照されたい) |
| AAV-PAEC11 (US20150376607における配列番号26を参照されたい) | AAV-PAEC11 (US20150376607における配列番号54を参照されたい) |
| AAV-PAEC 12 (US20150376607における配列番号27を参照されたい) | AAV-PAEC 12 (US20150376607における配列番号51を参照されたい) |
| AAV-PAEC 13 (US20150376607における配列番号28を参照されたい) | AAV-PAEC 13 (US20150376607における配列番号49を参照されたい) |
| AAV-PAEC2 (US20150376607における配列番号21を参照されたい) | AAV-PAEC2 (US20150376607における配列番号56を参照されたい) |
| AAV-PAEC4 (US20150376607における配列番号22を参照されたい) | AAV-PAEC4 (US20150376607における配列番号55を参照されたい) |
| AAV-PAEC6 (US20150376607における配列番号23を参照されたい) | AAV-PAEC6 (US20150376607における配列番号52を参照されたい) |
| AAV-PAEC7 (US20150376607における配列番号24を参照されたい) | AAV-PAEC7 (US20150376607における配列番号53を参照されたい) |
| AAV-PAEC8 (US20150376607における配列番号25を参照されたい) | AAV-PAEC8 (US20150376607における配列番号50を参照されたい) |
| AAVpi.1 (US20150315612における配列番号28を参照されたい) | AAVpi.1 (US20150315612における配列番号93を参照されたい; AAVpi.2 408, US20150315612における配列番号30を参照されたい) |
| AAVpi.2 (US20150315612における配列番号95を参照されたい) | AAVpi.3 (US20150315612における配列番号29を参照されたい) |
| AAVpi.3 (US20150315612における配列番号94を参照されたい) | AAVrh.10 (US20150159173における配列番号9を参照されたい) |
| AAVrh.10 (US20150159173における配列番号25を参照されたい) | AAV44.2 (US20030138772における配列番号59を参照されたい) |
| AAVrh.10 (AAV44.2) (US20030138772における配列番号81を参照されたい) | AAV42.1B (US20030138772における配列番号90を参照されたい) |
| AAVrh.12 (AAV42.1b) (US20030138772における配列番号30を参照されたい) | AAVrh.13 (US20150159173における配列番号10を参照されたい) |
| AAVrh.13 (US20150159173における配列番号26を参照されたい) | AAVrh.13 (US20150315612における配列番号228を参照されたい) |
| AAVrh.13R (US20150159173における配列番号を参照されたい | AAV42.3A (US20030138772における配列番号87を参照されたい) |
| AAVrh.14 (AAV42.3a) (US20030138772における配列番号32を参照されたい) | AAV42.5A (US20030138772における配列番号89を参照されたい) |

【表３－１１】

| | |
|---|---|
| AAVrh.l7 (AAV42.5a) (US20030138772における配列番号34を参照されたい) | AAV42.5B (US20030138772における配列番号91を参照されたい) |
| AAVrh.l8 (AAV42.5b) (US20030138772における配列番号29を参照されたい) | AAV42.6B (US20030138772における配列番号112を参照されたい) |
| AAVrh.l9 (AAV42.6b) (US20030138772における配列番号38を参照されたい) | AAVrh.2 (US20150159173における配列番号39を参照されたい) |
| AAVrh.2 (US20150315612における配列番号231を参照されたい) | AAVrh.20 (US20150159173における配列番号1を参照されたい) |
| AAV42.10 (US20030138772における配列番号106を参照されたい) | AAVrh.21(AAV42.10)(US20030138772における配列番号35を参照されたい) |
| AAV42.11 (US20030138772における配列番号108を参照されたい) | AAVrh.22(AAV42.11)(US20030138772における配列番号37を参照されたい) |
| AAV42.12 (US20030138772における配列番号113を参照されたい) | AAVrh.23(AAV42.12)(US20030138772における配列番号58を参照されたい) |
| AAV42.13 (US20030138772における配列番号86を参照されたい) | AAVrh.24(AAV42.13)(US20030138772における配列番号31を参照されたい) |
| AAV42.15 (US20030138772における配列番号84を参照されたい) | AAVrh.25(AAV42.15)(US20030138772における配列番号28を参照されたい) |
| AAVrh.2R (US20150159173における配列番号を参照されたい | AAVrh.31(AAV223.1)(US20030138772における配列番号48を参照されたい) |
| AAVC1(US20030138772における配列番号60を参照されたい) | AAVrh.32(AAVC1)(446 US20030138772における配列番号19を参照されたい) |
| AAVrh.32/33 (US20150159173における配列番号2を参照されたい) | AAVrh.51 (AAV2-5)(US20150315612における配列番号104を参照されたい) |
| AAVrh.52 (US20150315612における配列番号18を参照されたい) | AAVrh.52 (AAV3-9)(US20150315612における配列番号96を参照されたい) |
| AAVrh.53 (US20150315612における配列番号を参照されたい) | AAVrh.53 (AAV3-11)(US20150315612における配列番号17を参照されたい) |
| AAVrh.53 (US20150315612における配列番号186を参照されたい) | AAVrh.54 (US20150315612における配列番号40を参照されたい) |
| AAVrh.54 (US20150159173における配列番号49およびUS20150315612における配列番号116を参照されたい) | |
| AAVrh.55 (US20150315612における配列番号37を参照されたい) | AAVrh.55 (AAV4-19)(US20150315612における配列番号117を参照されたい) |
| AAVrh.56 (US20150315612における配列番号54を参照されたい) | AAVrh.56 (US20150315612における配列番号152を参照されたい) |
| AAVrh.57 (US20150315612における配列番号497、配列番号26を参照されたい) | AAVrh.57 (US20150315612における配列番号105を参照されたい) |

【表３－１２】

| | |
|---|---|
| AAVrh.58 (US20150315612における配列番号27を参照されたい) | AAVrh.58 (US20150159173における配列番号48およびUS20150315612における配列番号106を参照されたい) |
| | AAVrh.58 (US20150315612における配列番号232を参照されたい) |
| AAVrh.59 (US20150315612における配列番号42を参照されたい) | AAVrh.59 (US20150315612における配列番号110を参照されたい) |
| AAVrh.60 (US20150315612における配列番号31を参照されたい) | AAVrh.60 (US20150315612における配列番号120を参照されたい) |
| AAVrh.61 (US20150315612における配列番号107を参照されたい) | AAVrh.61 (AAV2-3) (US20150315612における配列番号21を参照されたい) |
| AAVrh.62 (AAV2-15) (US20150315612における配列番号33を参照されたい) | AAVrh.62 (AAV2-15) (US20150315612における配列番号114を参照されたい) |
| AAVrh.64 (US20150315612における配列番号15を参照されたい) | AAVrh.64 (US20150159173における配列番号43およびUS20150315612における配列番号99を参照されたい) |
| | AAVrh.64 (US20150315612における配列番号233を参照されたい) |
| AAVRh.64R1 (US20150159173における配列番号を参照されたい) | AAVRh.64R2 (US20150159173における配列番号を参照されたい |
| AAVrh.65 (US20150315612における配列番号35を参照されたい) | AAVrh.65 (US20150315612における配列番号112を参照されたい) |
| AAVrh.67 (US20150315612における配列番号36を参照されたい) | AAVrh.67 (US20150315612における配列番号230を参照されたい) |
| AAVrh.67 (US20150159173における配列番号47およびUS20150315612における配列番号47を参照されたい) | |
| AAVrh.68 (US20150315612における配列番号16を参照されたい) | AAVrh.68 (US20150315612における配列番号100を参照されたい) |
| AAVrh.69 (US20150315612における配列番号39を参照されたい) | AAVrh.69 (US20150315612における配列番号119を参照されたい) |
| AAVrh.70 (US20150315612における配列番号20を参照されたい) | AAVrh.70 (US20150315612における配列番号98を参照されたい) |
| AAVrh.71 (US20150315612における配列番号162を参照されたい) | AAVrh.72 (US20150315612における配列番号9を参照されたい) |
| AAVrh.73 (US20150159173における配列番号5を参照されたい) | AAVrh.74 (US20150159173における配列番号6を参照されたい) |
| AAVrh.8 (US20150159173における配列番号41を参照されたい) | AAVrh.8 (US20150315612における配列番号235を参照されたい) |

【表３－１３】

| | |
|---|---|
| AAVrh.8R (US20150159173, WO2015168666 における配列番号 9 を参照されたい) | AAVrh.8R A586R 変異体 (WO2015168666 における配列番号 10 を参照されたい) |
| AAVrh.8R R533A 変異体 (WO2015168666 における配列番号 11 を参照されたい) | BAAV (ウシ AAV) (US9193769 における配列番号 8 を参照されたい) |
| BAAV (ウシ AAV) (US9193769 における配列番号 10 を参照されたい) | BAAV (ウシ AAV) (US9193769 における配列番号 4 を参照されたい) |
| BAAV (ウシ AAV) (US9193769 における配列番号 2 を参照されたい) | BAAV (ウシ AAV) (US9193769 における配列番号 6 を参照されたい) |
| BAAV (ウシ AAV) (US9193769 における配列番号 1 を参照されたい) | BAAV (ウシ AAV) (US9193769 における配列番号 5 を参照されたい) |
| BAAV (ウシ AAV) (US9193769 における配列番号 3 を参照されたい) | BAAV (ウシ AAV) (US9193769 における配列番号 11 を参照されたい) |
| BAAV (ウシ AAV) (US7427396 における配列番号 5 を参照されたい) | BAAV (ウシ AAV) (US7427396 における配列番号 6 を参照されたい) |
| BAAV (ウシ AAV) (US9193769 における配列番号 7 を参照されたい) | BAAV (ウシ AAV) (US9193769 における配列番号 9 を参照されたい) |
| BNP61 AAV (US20150238550 における配列番号 1 を参照されたい) | BNP61 AAV (US20150238550 における配列番号 2 を参照されたい) |
| BNP62 AAV (US20150238550 における配列番号 3 を参照されたい) | BNP63 AAV (US20150238550 における配列番号 4 を参照されたい) |
| ヤギ AAV (US7427396 における配列番号 3 を参照されたい) | ヤギ AAV (US7427396 における配列番号 4 を参照されたい) |
| トゥルータイプ AAV (ttAAV) (WO2015121501 における配列番号 2 を参照されたい) | AAAV (トリ AAV) (US9238800 における配列番号 12 を参照されたい) |
| AAAV (トリ AAV) (US9238800 における配列番号 2 を参照されたい) | AAAV (トリ AAV) (US9238800 における配列番号 6 を参照されたい) |
| AAAV (トリ AAV) (US9238800 における配列番号 4 を参照されたい) | AAAV (トリ AAV) (US9238800 における配列番号 8 を参照されたい) |
| AAAV (トリ AAV) (US9238800 における配列番号 14 を参照されたい) | AAAV (トリ AAV) (US9238800 における配列番号 10 を参照されたい) |
| AAAV (トリ AAV) (US9238800 における配列番号 15 を参照されたい) | AAAV (トリ AAV) (US9238800 における配列番号 5 を参照されたい) |
| AAAV (トリ AAV) (US9238800 における配列番号 9 を参照されたい) | AAAV (トリ AAV) (US9238800 における配列番号 3 を参照されたい) |
| AAAV (トリ AAV) (US9238800 における配列番号 7 を参照されたい) | AAAV (トリ AAV) (US9238800 における配列番号 11 を参照されたい) |
| AAAV (トリ AAV) (US9238800 における配列番号を参照されたい) | AAAV (トリ AAV) (US9238800 における配列番号 1 を参照されたい) |

【表３－１４】

| | |
|---|---|
| AAV シャッフル 100-1 (US20160017295 における配列番号 23 を参照されたい) | AAV シャッフル 100-1 (US20160017295 における配列番号 11 を参照されたい) |
| AAV シャッフル 100-2 (US20160017295 における配列番号 37 を参照されたい) | AAV シャッフル 100-2 (US20160017295 における配列番号 29 を参照されたい) |
| AAV シャッフル 100-3 (US20160017295 における配列番号 24 を参照されたい) | AAV シャッフル 100-3 (US20160017295 における配列番号 12 を参照されたい) |
| AAV シャッフル 100-7 (US20160017295 における配列番号 25 を参照されたい) | AAV シャッフル 100-7 (US20160017295 における配列番号 13 を参照されたい) |
| AAV シャッフル 10-2 (US20160017295 における配列番号 34 を参照されたい) | AAV シャッフル 10-2 (US20160017295 における配列番号 26 を参照されたい) |
| AAV シャッフル 10-6 (US20160017295 における配列番号 35 を参照されたい) | AAV シャッフル 10-6 (US20160017295 における配列番号 27 を参照されたい) |
| AAV シャッフル 10-8 (US20160017295 における配列番号 36 を参照されたい) | AAV シャッフル 10-8 (US20160017295 における配列番号 28 を参照されたい) |
| AAV SM 100-10 (US20160017295 における配列番号 41 を参照されたい) | AAV SM 100-10 (US20160017295 における配列番号 33 を参照されたい) |
| AAV SM 100-3 (US20160017295 における配列番号 40 を参照されたい) | AAV SM 100-3 (US20160017295 における配列番号 32 を参照されたい) |
| AAV SM 10-1 (US20160017295 における配列番号 38 を参照されたい) | AAV SM 10-1 (US20160017295 における配列番号 30 を参照されたい) |
| AAV SM 10-2 (US20160017295 における配列番号 10 を参照されたい) | AAV SM 10-2 (US20160017295 における配列番号 22 を参照されたい) |
| AAV SM 10-8 (US20160017295 における配列番号 39 を参照されたい) | AAV SM 10-8 (US20160017295 における配列番号 31 を参照されたい) |
| AAV CBr-7.1 (WO2016065001 における配列番号 4 を参照されたい) | AAV CBr-7.1 (WO2016065001 における配列番号 54 を参照されたい) |
| AAV CBr-7.10 (WO2016065001 における配列番号 11 を参照されたい) | AAV CBr-7.10 (WO2016065001 における配列番号 61 を参照されたい) |
| AAV CBr-7.2 (WO2016065001 における配列番号 5 を参照されたい) | AAV CBr-7.2 (WO2016065001 における配列番号 55 を参照されたい) |
| AAV CBr-7.3 (WO2016065001 における配列番号 6 を参照されたい) | AAV CBr-7.3 (WO2016065001 における配列番号 56 を参照されたい) |
| AAV CBr-7.4 (WO2016065001 における配列番号 7 を参照されたい) | AAV CBr-7.4 (WO2016065001 における配列番号 57 を参照されたい) |
| AAV CBr-7.5 (WO2016065001 における配列番号 8 を参照されたい) | AAV CHt-6.6 (WO2016065001 における配列番号 35 を参照されたい) |
| AAV CHt-6.6 (WO2016065001 における配列番号 85 を参照されたい) | AAV CHt-6.7 (WO2016065001 における配列番号 36 を参照されたい) |

【表３－１５】

| | |
|---|---|
| AAV CHt-6.7 (WO2016065001における配列番号86を参照されたい) | AAV CHt-6.8 (WO2016065001における配列番号37を参照されたい) |
| AAV CHt-6.8 (WO2016065001における配列番号87を参照されたい) | AAV CHt-P1 (WO2016065001における配列番号29を参照されたい) |
| AAV CHt-P1 (WO2016065001における配列番号79を参照されたい) | AAV CHt-P2 (WO2016065001における配列番号1を参照されたい) |
| AAV CHt-P2 (WO2016065001における配列番号51を参照されたい) | AAV CHt-P5 (WO2016065001における配列番号2を参照されたい) |
| AAV CHt-P5 (WO2016065001における配列番号52を参照されたい) | AAV CHt-P6 (WO2016065001における配列番号30を参照されたい) |
| AAV CHt-P6 (WO2016065001における配列番号80を参照されたい) | AAV CHt-P8 (WO2016065001における配列番号31を参照されたい) |
| AAV CHt-P8 (WO2016065001における配列番号81を参照されたい) | AAV CHt-P9 (WO2016065001における配列番号3を参照されたい) |
| AAV CHt-P9 (WO2016065001における配列番号53を参照されたい) | AAV CKd-1 (US8734809における配列番号57を参照されたい) |
| AAV CKd-1 (US8734809における配列番号131を参照されたい) | AAV CKd-10 (US8734809における配列番号58を参照されたい) |
| AAV CKd-10 (US8734809における配列番号132を参照されたい) | AAV CKd-2 (US8734809における配列番号59を参照されたい) |
| AAV CKd-2 (US8734809における配列番号133を参照されたい) | AAV CKd-3 (US8734809における配列番号60を参照されたい) |
| AAV CKd-3 (US8734809における配列番号134を参照されたい) | AAV CKd-4 (US8734809における配列番号61を参照されたい) |
| AAV CKd-4 (US8734809における配列番号135を参照されたい) | AAV CKd-6 (US8734809における配列番号62を参照されたい) |
| AAV CKd-6 (US8734809における配列番号136を参照されたい) | AAV CKd-7 (US8734809における配列番号63を参照されたい) |
| AAV CKd-7 (US8734809における配列番号137を参照されたい) | AAV CKd-8 (US8734809における配列番号64を参照されたい) |
| AAV CKd-8 (US8734809における配列番号138を参照されたい) | AAV CKd-B 1 (US8734809における配列番号73を参照されたい) |
| AAV CKd-B 1 (US8734809における配列番号147を参照されたい) | AAV CKd-B2 (US8734809における配列番号74を参照されたい) |
| AAV CKd-B2 (US8734809における配列番号148を参照されたい) | AAV CKd-B3 (US8734809における配列番号75を参照されたい) |
| AAV CKd-B3 (US8734809における配列番号を参照されたい | AAV CKd-B3 (US8734809における配列番号149を参照されたい) |

【表３－１６】

| | |
|---|---|
| AAV CLv-1 (US8734809における配列番号65を参照されたい) | AAV CLv-1 (US8734809における配列番号139を参照されたい) |
| AAV CLvl-1 (US8734809における配列番号171を参照されたい) | AAV Civ 1-10 (US8734809における配列番号178を参照されたい) |
| AAV CLvl-2 (US8734809における配列番号172を参照されたい) | AAV CLv-12 (US8734809における配列番号66を参照されたい) |
| AAV CLv-12 (US8734809における配列番号140を参照されたい) | AAV CLvl-3 (US8734809における配列番号173を参照されたい) |
| AAV CLv-13 (US8734809における配列番号67を参照されたい) | AAV CLv-13 (US8734809における配列番号141を参照されたい) |
| AAV CLvl-4 (US8734809における配列番号174を参照されたい) | AAV Civ 1-7 (US8734809における配列番号175を参照されたい) |
| AAV Civ 1-8 (US8734809における配列番号176を参照されたい) | AAV Civ 1-9 (US8734809における配列番号177を参照されたい) |
| AAV CLv-2 (US8734809における配列番号68を参照されたい) | AAV CLv-2 (US8734809における配列番号142を参照されたい) |
| AAV CLv-3 (US8734809における配列番号69を参照されたい) | AAV CLv-3 (US8734809における配列番号143を参照されたい) |
| AAV CLv-4 (US8734809における配列番号70を参照されたい) | AAV CLv-4 (US8734809における配列番号144を参照されたい) |
| AAV CLv-6 (US8734809における配列番号71を参照されたい) | AAV CLv-6 (US8734809における配列番号145を参照されたい) |
| AAV CLv-8 (US8734809における配列番号72を参照されたい) | AAV CLv-8 (US8734809における配列番号146を参照されたい) |
| AAV CLv-Dl (US8734809における配列番号22を参照されたい) | AAV CLv-Dl (US8734809における配列番号96を参照されたい) |
| AAV CLv-D2 (US8734809における配列番号23を参照されたい) | AAV CLv-D2 (US8734809における配列番号97を参照されたい) |
| AAV CLv-D3 (US8734809における配列番号24を参照されたい) | AAV CLv-D3 (US8734809における配列番号98を参照されたい) |
| AAV CLv-D4 (US8734809における配列番号25を参照されたい) | AAV CLv-D4 (US8734809における配列番号99を参照されたい) |
| AAV CLv-D5 (US8734809における配列番号26を参照されたい) | AAV CLv-D5 (US8734809における配列番号100を参照されたい) |
| AAV CLv-D6 (US8734809における配列番号27を参照されたい) | AAV CLv-D6 (US8734809における配列番号101を参照されたい) |
| AAV CLv-D7 (US8734809における配列番号28を参照されたい) | AAV CLv-D7 (US8734809における配列番号102を参照されたい) |

【表３－１７】

| | |
|---|---|
| AAV CLv-D8 (US8734809における配列番号29を参照されたい) | AAV CLv-D8 (US8734809における配列番号103を参照されたい); AAV CLv-K1 762, WO2016065001における配列番号18を参照されたい) |
| AAV CLv-K1 (WO2016065001における配列番号68を参照されたい) | AAV CLv-K3 (WO2016065001における配列番号19を参照されたい) |
| AAV CLv-K3 (WO2016065001における配列番号69を参照されたい) | AAV CLv-K6 (WO2016065001における配列番号20を参照されたい) |
| AAV CLv-K6 (WO2016065001における配列番号70を参照されたい) | AAV CLv-L4 (WO2016065001における配列番号15を参照されたい) |
| AAV CLv-L4 (WO2016065001における配列番号65を参照されたい) | AAV CLv-L5 (WO2016065001における配列番号16を参照されたい) |
| AAV CLv-L5 (WO2016065001における配列番号66を参照されたい) | AAV CLv-L6 (WO2016065001における配列番号17を参照されたい) |
| AAV CLv-L6 (WO2016065001における配列番号67を参照されたい) | AAV CLv-M1 (WO2016065001における配列番号21を参照されたい) |
| AAV CLv-M1 (WO2016065001における配列番号71を参照されたい) | AAV CLv-M11 (WO2016065001における配列番号22を参照されたい) |
| AAV CLv-M1 1 (WO2016065001における配列番号72を参照されたい) | AAV CLv-M2 (WO2016065001における配列番号23を参照されたい) |
| AAV CLv-M2 (WO2016065001における配列番号73を参照されたい) | AAV CLv-M5 (WO2016065001における配列番号24を参照されたい) |
| AAV CLv-M5 (WO2016065001における配列番号74を参照されたい) | AAV CLv-M6 (WO2016065001における配列番号25を参照されたい) |
| AAV CLv-M6 (WO2016065001における配列番号75を参照されたい) | AAV CLv-M7 (WO2016065001における配列番号26を参照されたい) |
| AAV CLv-M7 (WO2016065001における配列番号76を参照されたい) | AAV CLv-M8 (WO2016065001における配列番号27を参照されたい) |
| AAV CLv-M8 (WO2016065001における配列番号77を参照されたい) | AAV CLv-M9 (WO2016065001における配列番号28を参照されたい) |
| AAV CLv-M9 (WO2016065001における配列番号78を参照されたい) | AAV CLv-R1 (US8734809における配列番号30を参照されたい) |
| AAV CLv-R1 (US8734809における配列番号104を参照されたい) | AAV CLv-R2 (US8734809における配列番号31を参照されたい) |
| AAV CLv-R2 (US8734809における配列番号105を参照されたい) | AAV CLv-R3 (US8734809における配列番号32を参照されたい) |
| AAV CLv-R3 (US8734809における配列番号106を参照されたい) | AAV CLv-R4 (US8734809における配列番号33を参照されたい) |
| AAV CLv-R4 (US8734809における配列番号107を参照されたい) | AAV CLv-R5 (US8734809における配列番号34を参照されたい) |

【表３－１８】

| | |
|---|---|
| AAV CLv-R5 (US8734809における配列番号108を参照されたい) | AAV CLv-R6 (US8734809における配列番号35を参照されたい) |
| AAV CLv-R6 (US8734809における配列番号109を参照されたい); AAV CLv-R7 802 (US8734809における配列番号36を参照されたい) | AAV CLv-R7 (US8734809における配列番号110を参照されたい) |
| AAV CLv-R8 (US8734809における配列番号37を参照されたい) | AAV CLv-R8 (US8734809における配列番号111を参照されたい) |
| AAV CLv-R9 (US8734809における配列番号38を参照されたい) | AAV CLv-R9 (US8734809における配列番号112を参照されたい) |
| AAV CSp-1 (US8734809における配列番号45を参照されたい) | AAV CSp-1 (US8734809における配列番号119を参照されたい) |
| AAV CSp-10 (US8734809における配列番号46を参照されたい) | AAV CSp-10 (US8734809における配列番号120を参照されたい) |
| AAV CSp-11 (US8734809における配列番号47を参照されたい) | AAV CSp-11 (US8734809における配列番号121を参照されたい) |
| AAV CSp-2 (US8734809における配列番号48を参照されたい) | AAV CSp-2 (US8734809における配列番号122を参照されたい) |
| AAV CSp-3 (US8734809における配列番号49を参照されたい) | AAV CSp-3 (US8734809における配列番号123を参照されたい) |
| AAV CSp-4 (US8734809における配列番号50を参照されたい) | AAV CSp-4 (US8734809における配列番号124を参照されたい) |
| AAV CSp-6 (US8734809における配列番号51を参照されたい) | AAV CSp-6 (US8734809における配列番号125を参照されたい) |
| AAV CSp-7 (US8734809における配列番号52を参照されたい) | AAV CSp-7 (US8734809における配列番号126を参照されたい) |
| AAV CSp-8 (US8734809における配列番号53を参照されたい) | AAV CSp-8 (US8734809における配列番号127を参照されたい) |
| AAV CSp-8.10 (WO2016065001における配列番号38を参照されたい) | AAV CSp-8.10 (WO2016065001における配列番号88を参照されたい) |
| AAV CSp-8.2 (WO2016065001における配列番号39を参照されたい) | AAV CSp-8.2 (WO2016065001における配列番号89を参照されたい) |
| AAV CSp-8.4 (WO2016065001における配列番号40を参照されたい) | AAV CSp-8.4 (WO2016065001における配列番号90を参照されたい) |
| AAV CSp-8.5 (WO2016065001における配列番号41を参照されたい) | AAV CSp-8.5 (WO2016065001における配列番号91を参照されたい) |
| AAV CSp-8.6 (WO2016065001における配列番号42を参照されたい) | AAV CSp-8.6 (WO2016065001における配列番号92を参照されたい) |
| AAV CSp-8.7 (WO2016065001における配列番号43を参照されたい) | AAV CSp-8.7 (WO2016065001における配列番号93を参照されたい) |

【表３－１９】

| | |
|---|---|
| AAV CSp-8.8 (WO2016065001における配列番号44を参照されたい) | AAV CSp-8.8 (WO2016065001における配列番号94を参照されたい) |
| AAV CSp-8.9 (WO2016065001における配列番号45を参照されたい) | AAV CSp-8.9 (WO2016065001における配列番号95を参照されたい) |
| AAV CSp-9 842 (US8734809における配列番号54を参照されたい) | AAV CSp-9 (US8734809における配列番号128を参照されたい) |
| AAV.hu.48R3 (US8734809における配列番号183を参照されたい) | AAV.VR-355 (US8734809における配列番号181を参照されたい) |
| AAV3B (WO2016065001における配列番号48を参照されたい) | AAV3B (WO2016065001における配列番号98を参照されたい) |
| AAV4 (WO2016065001における配列番号49を参照されたい) | AAV4 (WO2016065001における配列番号99を参照されたい) |
| AAV5 (WO2016065001における配列番号50を参照されたい) | AAV5 (WO2016065001における配列番号100を参照されたい) |
| AAVF1/HSC1 (WO2016049230における配列番号20を参照されたい) | AAVF1/HSC1 (WO2016049230における配列番号2を参照されたい) |
| AAVF11/HSC11 (WO2016049230における配列番号26を参照されたい) | AAVF11/HSC11 (WO2016049230における配列番号4を参照されたい) |
| AAVF12/HSC12 (WO2016049230における配列番号30を参照されたい) | AAVF12/HSC12 (WO2016049230における配列番号12を参照されたい) |
| AAVF13/HSC13 (WO2016049230における配列番号31を参照されたい) | AAVF13/HSC13 (WO2016049230における配列番号14を参照されたい) |
| AAVF14/HSC14 (WO2016049230における配列番号32を参照されたい) | AAVF14/HSC14 (WO2016049230における配列番号15を参照されたい) |
| AAVF15/HSC15 (WO2016049230における配列番号33を参照されたい) | AAVF15/HSC15 (WO2016049230における配列番号16を参照されたい) |
| AAVF16/HSC16 (WO2016049230における配列番号34を参照されたい) | AAVF16/HSC16 (WO2016049230における配列番号17を参照されたい) |
| AAVF17/HSC17 (WO2016049230における配列番号35を参照されたい) | AAVF17/HSC17 (WO2016049230における配列番号13を参照されたい) |
| AAVF2/HSC2 (WO2016049230における配列番号21を参照されたい) | AAVF2/HSC2 (WO2016049230における配列番号3を参照されたい) |
| AAVF3/HSC3 (WO2016049230における配列番号22を参照されたい) | AAVF3/HSC3 (WO2016049230における配列番号5を参照されたい) |
| AAVF4/HSC4 (WO2016049230における配列番号23を参照されたい) | AAVF4/HSC4 (WO2016049230における配列番号6を参照されたい) |
| AAVF5/HSC5 (WO2016049230における配列番号25を参照されたい) | AAVF5/HSC5 (WO2016049230における配列番号11を参照されたい) |

【表３－２０】

| | |
|---|---|
| AAVF6/HSC6 (WO2016049230 における配列番号 24 を参照 されたい) | AAVF6/HSC6 (WO2016049230における配列番号7 を参照 されたい) |
| AAVF7/HSC7 ( WO2016049230 における配列番号 27 を参照 されたい) | AAVF7/HSC7 (WO2016049230における配列番号8 を参照 されたい) |
| AAVF8/HSC8 ( WO2016049230 における配列番号 28 を参照 されたい) | AAVF8/HSC8 (WO2016049230における配列番号9 を参照 されたい) |
| AAVF9/HSC9 ( WO2016049230 における配列番号10 を参照 されたい) | AAVF9/HSC9 882 (WO2016049230における 配列番号29を参照 されたい) |

【０２９３】

一実施形態では、本明細書に開示されるＡＡＶベクター（ｒＡＡＶビリオンとも称される）は、参照によりその全体が本明細書に具体的に組み込まれるＷＯ２０１９／２４１３２４に開示されるもののいずれかからのカプシドタンパク質を含む。本明細書に開示の発明の一部の実施形態では、ｒＡＡＶベクターは、肝臓特異的カプシド、例えば、参照によりその全体が本明細書に組み込まれるＷＯ２０１９／２４１３２４に開示されるＸＬ３２およびＸＬ３２．１から選択される肝臓特異的カプシドを含む。一部の実施形態では、ｒＡＡＶベクターは、参照によりその全体が本明細書に組み込まれるＷＯ２０１９／２４１３２４に開示されるＡＡＶＸＬ３２またはＡＡＶＸＬ３２．１である。

【０２９４】

本明細書に記載されるｒＡＡＶベクターにおいてＡＡＶカプシドとして使用され得る例示的なキメラまたはバリアントのカプシドタンパク質は、その参照において本明細書に具体的に組み込まれる２０１９年１１月１９日に出願された米国仮出願第６２，９３７，５５６号からの表２から選択することができ、あるいは野生型カプシドタンパク質、および／または現在公知であるか、もしくは後で特定され、本明細書にそれぞれ組み込まれる、他のキメラもしくはバリアントのカプシドタンパク質との任意の組合せで使用することができる。一部の実施形態では、使用のために包含されるｒＡＡＶベクターは、キメラベクター、例えば、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる第９，０１２，２２４号およびＵＳ７，８９２，８０９に開示されるキメラベクターである。

【０２９５】

一部の実施形態では、ｒＡＡＶベクターは、米国出願のＵＳ２０１８／０３７１４９６および第ＰＣＴ／ＵＳ１８／２２７２５号に開示されるハプロイドｒＡＡＶベクター、または、例えば、２０１８年７月３１日に出願された第ＰＣＴ／ＵＳ２０１８／０４４６３２号および米国出願第１６／１５１，１１０号に開示されるポリプロイドｒＡＡＶベクターであり、それらのそれぞれは、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。一部の実施形態では、ｒＡＡＶベクターは、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる第９，０１２，２２４号およびＷＯ２０１７／１０６２３６に開示されるｒＡＡＶ３ベクターである。

【０２９６】

特定の実施形態では、ｒＡＡＶは、参照によりその全体が本明細書に組み込まれるＷＯ２０１９／２４１３２４に開示されるＡＡＶＸＬ３２またはＡＡＶＸＬ３２．１　ＡＡＶベクターである。一部の実施形態では、ｒＡＡＶベクターは、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれるＷＯ２０１９２４１３２４Ａ１または国際特許出願第ＰＣＴ／ＵＳ２０１９／０３６６７６号に開示されるカプシドを含む。一部の実施形態では、ＡＡＶベクターは、ＡＡＶ８ベクター、またはＡＡＶ８カプシドタンパク質を含む合理的ハプロイドである。一部の実施形態では、組換えＡＡＶベクターは、キメラＡＡＶベクター、ハプロイドＡＡＶベクター、ハイブリッドＡＡＶベクター、またはポリプロイドＡＡＶベクターである。一部の実施形態では、組換えＡＡＶベクターは、合理的ハプロイドベクター、モザイクＡＡＶベクター、化学修飾ＡＡＶベクター、または任意のＡＡＶ血清型由来、

例えば、それらのそれぞれが、それらの全体が本明細書に組み込まれる国際出願のＷＯ２０２０／１０２６４５およびＷＯ２０２０／１０２６６７に開示される表１に開示される任意のＡＡＶ血清型由来のＡＡＶベクターである。

【０２９７】

実施形態では、本明細書に開示されるポンペ病の処置において有用なｒＡＡＶベクターは、ＡＡＶ３ｂカプシドである。使用のために包含されるＡＡＶ３ｂカプシドは、第２０１７／１０６２３６号、および第９，０１２，２２４号、および第７，８９２，８０９号、ならびに２０１９年１１月１５日に出願された国際出願第ＰＣＴ／ＵＳ１９／６１６５３号、ならびに国際出願のＷＯ２０２０／１０２６４５およびＷＯ２０２０／１０２６６７に記載されており、それらのそれぞれは、それらの全体が本明細書に組み込まれる。加えて、本明細書に開示される方法に従う使用のためのＡＡＶベクターのＡＡＶ３ｂカプシドは、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる国際特許出願のＷＯ　２０２０／１０２６４５およびＷＯ２０２１１０２１０７に開示されている。

【０２９８】

一部の実施形態では、ＡＡＶ３ｂカプシドは、国際特許出願ＷＯ２０２０／１０２６４５およびＷＯ２０２１１０２１０７に開示される配列番号４４を含む。実施形態では、ポンペ病の処置において使用されるＡＡＶカプシドは、配列番号４４に記述されるＡＡＶカプシドの全部または一部に由来する改変ＡＡＶカプシドであり得る。一部の実施形態では、配列番号４４に記述されるＡＡＶ３ｂカプシド由来のアミノ酸は、異なるＡＡＶ血清型の別のカプシド由来のアミノ酸であり得るか、またはそれと置換されており、置換されたアミノ酸および／または挿入されたアミノ酸は、任意のＡＡＶ血清型由来であり得、天然に存在するか、または部分的もしくは完全に合成のアミノ酸のいずれかを含み得る。

【０２９９】

別の実施形態では、ポンペ病の処置において使用されるＡＡＶカプシドは、ＡＡＶ３ｂ２６５Ｄカプシドである。この特定の実施形態では、ＡＡＶ３ｂ２６５Ｄカプシドは、ＡＡＶ３ｂカプシドのアミノ酸Ｇ２６５のＤ２６５との置き換えを介した、ＡＡＶ３ｂカプシドの２フォールド軸ループのアミノ酸配列における改変を含む。一部の実施形態では、ＡＡＶ３ｂ２６５Ｄカプシドは配列番号４６を含む。しかしながら、本発明の改変ウイルスカプシドは、国際特許出願ＷＯ２０２０／１０２６４５およびＷＯ２０２１１０２１０７に開示される配列番号４６に記述されるＡＡＶカプシドに限定されない。一部の実施形態では、配列番号４６に記述されるＡＡＶ３ｂ２６５Ｄ由来のアミノ酸は、異なる血清型のＡＡＶからのカプシド由来のアミノ酸であり得るか、またはそれと置換されており、置換されたアミノ酸および／または挿入されたアミノ酸は、任意のＡＡＶ血清型由来であり得、天然に存在するか、または部分的もしくは完全に合成のアミノ酸のいずれかを含み得る。

【０３００】

別の実施形態では、本明細書に開示されるポンペ病の処置において有用なｒＡＡＶベクターは、ＡＡＶ３ｂ２６５Ｄ５４９Ａカプシドである。この特定の実施形態では、ＡＡＶ３ｂ２６５Ｄ５４９Ａカプシドは、ＡＡＶ３ｂカプシドのアミノ酸Ｇ２６５のＤ２６５との置き換え、およびＡＡＶ３ｂカプシドのアミノ酸Ｔ５４９のＡ５４９との置き換えを介した、ＡＡＶ３ｂカプシドの２フォールド軸ループのアミノ酸配列における改変を含む。一部の実施形態では、ＡＡＶ３ｂ２６５Ｄ５４９Ａカプシドは、国際特許出願ＷＯ２０２０／１０２６４５およびＷＯ２０２１１０２１０７に開示される配列番号５０を含む。しかしながら、本発明の改変ウイルスカプシドは、配列番号５０に記述されるＡＡＶカプシドに限定されない。一部の実施形態では、配列番号５０に記述されるＡＡＶ３ｂ２６５Ｄ５４９Ａ由来のアミノ酸は、異なる血清型のＡＡＶからのカプシド由来のアミノ酸であり得るか、またはそれと置換されており、置換されたアミノ酸および／または挿入されたアミノ酸は、任意のＡＡＶ血清型由来であり得、天然に存在するか、または部分的もしくは完全に合成のアミノ酸のいずれかを含み得る。一部の実施形態では、ＡＡＶ３ｂＳＡＳＴＧ（すなわち、Ｑ２６３Ａ／Ｔ２６５変異を含むＡＡＶ３ｂカプシド）に由来するアミノ

酸は、異なる血清型のＡＡＶからのカプシド由来のアミノ酸であり得るか、またはそれと置換されており、置換されたアミノ酸および／または挿入されたアミノ酸は、任意のＡＡＶ血清型由来であり得、天然に存在するか、または部分的もしくは完全に合成のアミノ酸のいずれかを含み得る。

【０３０１】

別の実施形態では、本明細書に開示されるポンペ病の処置において有用なｒＡＡＶベクターは、ＡＡＶ３ｂ５４９Ａカプシドである。この特定の実施形態では、ＡＡＶ３ｂ５４９Ａカプシドは、ＡＡＶ３ｂカプシドのアミノ酸Ｔ５４９のＡ５４９との置き換えを介した、ＡＡＶ３ｂカプシドの２フォールド軸ループのアミノ酸配列における改変を含む。一部の実施形態では、ＡＡＶ３ｂ５４９Ａカプシドは、国際特許出願ＷＯ２０２０／１０２６４５およびＷＯ２０２１１０２１０７に開示される配列番号５２を含む。しかしながら、本発明の改変ウイルスカプシドは、配列番号５２に記述されるＡＡＶカプシドに限定されない。一部の実施形態では、配列番号５２に記述されるＡＡＶ３ｂ５４９Ａ由来のアミノ酸は、異なる血清型のＡＡＶからのカプシド由来のアミノ酸であり得るか、またはそれと置換されており、置換されたアミノ酸および／または挿入されたアミノ酸は、任意のＡＡＶ血清型由来であり得、天然に存在するか、または部分的もしくは完全に合成のアミノ酸のいずれかを含み得る。

【０３０２】

別の実施形態では、本明細書に開示されるポンペ病の処置において有用なｒＡＡＶベクターは、ＡＡＶ３ｂＱ２６３Ｙカプシドである。この特定の実施形態では、ＡＡＶ３ｂＱ２６３Ｙカプシドは、ＡＡＶ３ｂカプシドのアミノ酸Ｑ２６３のＹ２６３との置き換えを介した、ＡＡＶ３ｂカプシドの２フォールド軸ループのアミノ酸配列における改変を含む。一部の実施形態では、ＡＡＶ３ｂ５４９Ａカプシドは、国際特許出願ＷＯ２０２０／１０２６４５およびＷＯ２０２１１０２１０７に開示される配列番号５４を含む。しかしながら、本発明の改変ウイルスカプシドは、配列番号５４に記述されるＡＡＶカプシドに限定されない。一部の実施形態では、配列番号５４に記述されるＡＡＶ３ｂＱ２６３Ｙ由来のアミノ酸は、異なる血清型のＡＡＶからのカプシド由来のアミノ酸であり得るか、またはそれと置換されており、置換されたアミノ酸および／または挿入されたアミノ酸は、任意のＡＡＶ血清型由来であり得、天然に存在するか、または部分的もしくは完全に合成のアミノ酸のいずれかを含み得る。

【０３０３】

別の実施形態では、本明細書に開示されるポンペ病の処置において有用なｒＡＡＶベクターは、ＡＡＶ３ｂＳＡＳＴＧ血清型であるか、またはＡＡＶ３ｂＳＡＳＴＧカプシドを含む。この特定の実施形態では、ＡＡＶ３ｂＳＡＳＴＧカプシドは、ＳＡＳＴＧ変異を含むようなアミノ酸配列における改変を含み、特に、ＡＡＶ３ｂカプシドは、ＡＡＶ２　Ｑ２６３Ａ／Ｔ２６５サブバリアントに似るように、ＡＡＶ３ｂカプシド中の類似する位置においてこれらの改変を導入することによって、改変された（参照によりそれらの全体が本明細書に両方とも組み込まれる、Messina EL, et al., Adeno-associated viral vectors based on serotype 3b use components of the fibroblast growth factor receptor signaling complex for efficient transduction. Hum. Gene Ther. 2012 Oct: 23(10):1031-4、Piacentino III, Valentino, et al. "X-linked inhibitor of apoptosis protein-mediated attenuation of apoptosis, using a novel cardiac-enhanced adeno-associated viral vector." Human gene therapy 23.6 (2012): 635-646に開示される通り）。したがって、一部の実施形態では、本明細書に開示されるポンペ病の処置において有用なｒＡＡＶベクターは、ＡＡＶ３ｂＳＡＳＴＧ血清型であるか、またはＡＡＶ３ｂ　Ｑ２６３Ａ／Ｔ２６５カプシドを含むＡＡＶ３ｂＳＡＳＴＧカプシドを含む。一部の実施形態では、ＡＡＶ３ｂＳＡＳＴＧ由来のアミノ酸は、異なる血清型のＡＡＶからのカプシド由来のアミノ酸であり得るか、またはそれと置換されており、置換されたアミノ酸および／または挿入されたアミノ酸は、任意のＡＡＶ血清型由来であり得、天

然に存在するか、または部分的もしくは完全に合成のアミノ酸のいずれかを含み得る。
【０３０４】
適切なカプシドを使用して、所望の組織を標的にすることができる。例えば、ＡＡＶ９またはアカゲザルカプシドを使用して、中枢神経系、またはＡＡＶ９もしくはアカゲザルウイルスタンパク質の少なくとも１つを使用して合理的ハプロイド。ｍｙｏ　ＡＡＶを使用して筋肉を標的にすることができ、例えば、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれるＷＯ２０１９／２０７１３２３およびＷＯ２０２２／０２０６１６を参照されたい。
【０３０５】
細胞へのそれらの導入を容易にするために、本発明において有用なｒＡＡＶベクターゲノムは、（１）発現される異種配列（一実施形態では、ＧＡＡポリペプチドをコードするポリヌクレオチド）、ならびに（２）異種遺伝子の組み込みおよび発現を容易にするウイルス配列エレメントを含む組換え核酸構築物である。ウイルス配列エレメントは、ＤＮＡの複製およびＡＡＶカプシドへのパッケージングのための、シスで必要なＡＡＶベクターゲノムの配列（例えば、機能的ＩＴＲ）を含んでいてもよい。実施形態では、異種遺伝子は、ポンペ病を患っている患者におけるＧＡＡ欠損を直すために有用であるＧＡＡをコードする。実施形態では、そのようなｒＡＡＶベクターゲノムはまた、マーカーまたはレポーター遺伝子を含有していてもよい。実施形態では、ｒＡＡＶベクターゲノムは、その全部または一部が置き換えられたか、または欠失した、ＡＡＶ３ｂ野生型（ＷＴ）シス遺伝子の１つまたは複数を有し得るが、機能的隣接ＩＴＲ配列を保持し得る。
ＩＩＩ．最適化されたｒＡＡＶベクターゲノム
【０３０６】
本明細書に開示される方法および組成物の一部の実施形態では、最適化されたｒＡＡＶベクターゲノムは、本明細書に開示されるエレメントのいずれかから、プロモーターをコードする核酸配列、ＩＴＲ、ポリＡテイル、異種遺伝子の発現を増加または減少させることができるエレメント、および一実施形態では、ｉｎ　ｖｉｖｏでのＧＡＡタンパク質の発現のためにコドン最適化された核酸配列（すなわち、野生型ＧＡＡまたはコドン最適化ＧＡＡ）、および必要に応じて、免疫原性を低減する１つまたは複数のエレメントを含む任意の組合せで、作出される。そのような最適化されたｒＡＡＶベクターゲノムは、ｒＡＡＶベクターゲノムが形質導入および発現される組織および細胞に対する向性を有する任意のＡＡＶカプシドとともに使用することができる。
【０３０７】
一部の実施形態では、ｒＡＡＶゲノムは、本明細書に開示される肝臓特異的プロモーターの上流に通常位置するＡＡＶ　Ｐ５プロモーターまたはその断片を欠く。通常は、Ｐ５プロモーターは、ＡＡＶ複製の間に、ＡＡＶ　ｒｅｐ／ｃａｐタンパク質の発現を制御する。一部の実施形態では、このＰ５プロモーター断片は、本明細書に開示されるｒＡＡＶベクター中に存在し、これは、予測される転写因子結合部位、例えば、環状ＡＭＰ応答エレメント結合タンパク質３（ＣＲＥＢ３）を含有し、小胞体（ＥＲ）／ゴルジストレス（Sampieri　2019）、活性化転写因子２（ＡＴＦ２）によって活性化され得、ストレス応答にも関与し（Watson　2017）、核内受容体サブファミリー１グループＩメンバー２（ＮＲ１Ｉ２）（プレグナンＸ受容体［ＰＸＲ］としても公知）は、肝臓において富化されることが公知であり、プレグナンステロイド、リファンピン、およびデキサメタゾン（ＮＲ１Ｉ２＿ＨＧＮＣ）を含む他の分子によって活性化される（Xing　2020）。したがって、一部の実施形態では、ｒＡＡＶゲノム中のＡＡＶ　Ｐ５プロモーターの断片は、ＧＡＡカセットの意図される性能に影響を与えることなく、除去される。一部の実施形態では、ｒＡＡＶベクターは、ポリＡシグナルおよび３’ＩＴＲの間に位置するＲＮＡポリメラーゼＩＩ終止配列も含む。例示的な末端配列は、配列番号４５または配列番号４６５であり、この後者は、２つの終止コドンを導入し、１つの制限部位（例えば、ＸｈｏＩ）をＴＡＧに置き換え、ｈＧＡＡの最後のコードアミノ酸の直ぐ下流に位置し、３’ＵＴＲの直ぐ上流に位置する。

ＩＶ．処置に適している対象
Ａ．ポンペ病
【０３０８】
本明細書に開示されるＧＡＡタンパク質を発現する組換えＡＡＶは、ポンペ病を処置するための方法において使用することができる。ポンペ病は、エネルギーのために使用される糖の貯蔵形態であるグリコーゲンを分解するために必要な酵素の酸性アルファ－グルコシダーゼ（ＧＡＡ）の欠損によって引き起こされるまれな遺伝性障害である。ポンペ病は、グリコーゲン貯蔵障害ＩＩ型、ＧＳＤ　ＩＩ、ＩＩ型グリコーゲン貯蔵障害、糖原病ＩＩ型、酸性マルターゼ欠損症、アルファ－１，４－グルコシダーゼ欠損症、びまん性糖原性心臓肥大、および全身性糖原病の心臓型としても公知である。グリコーゲンの集積は、身体全体にわたる進行性の筋力低下（ミオパチー）を引き起こし、さまざまな身体組織、特に、心臓、骨格筋、肝臓、呼吸器、および神経系に影響を与える。
【０３０９】
ポンペ病とも称されるグリコーゲン貯蔵疾患ＩＩ型は、リソソーム酵素の酸性α－グルコシダーゼ（ＧＡＡ）の欠損によって引き起こされる、常染色体劣性の方法で遺伝するまれな代謝の障害である。この障害は、リソソームのグリコーゲンの蓄積、ならびに骨格筋、平滑筋および心筋の破壊をもたらす。ポンペ病は、重度の筋緊張低下および肥大型心筋症が付随する重度の乳児発症型ミオパチー（乳児発症型ポンペ病［ＩＯＰＤ］）から遅発型ミオパチー（ＬＯＰＤ）までの重症度の範囲である。ＧＡＡの欠乏は、ＧＡＡの完全から部分的な欠損まで多様であり得、これは、臨床的重症度と相関する。ＬＯＰＤは、下肢近位の脱力、および一部の場合では、重大な心臓障害なく呼吸障害を示し、致命的な呼吸不全に進行し得る。
【０３１０】
早発型（または乳児発症型、ＩＯＰＤ）は、ＧＡＡの完全なまたはほぼ完全な欠損の結果である。症状は、生後１か月で開始し、摂食の問題、低い体重増加、筋力低下、だらりとする、およびヘッドラグを伴って、急速に進行する。呼吸困難は、多くの場合、肺感染症によって複雑化する。心臓は、著しく肥大する。ポンペ病を有する多くの乳幼児は、肥大した舌も有する。Ｌｕｍｉｚｙｍｅで処置されない場合、ほとんどの乳児は、その最初の誕生日前に、心臓または呼吸器の合併症から死亡する。
【０３１１】
遅発型（または若年／成人型、ＬＯＰＤ）ポンペ病は、ＧＡＡの部分的な欠損の結果である。開始は、小児期の最初の１０年程度、または成人期の６０年程度であり得、したがって、ゆっくりと進行するとして特徴付けられる。一次症状は、呼吸器脱力に進行する近位筋脱力であり、数年持続する経過後に、呼吸不全から死亡する。心臓は、通常、関与しない。
【０３１２】
ポンペ病の主な臨床症状は、疾患開始の年齢および残ったＧＡＡ活性に応じて広く変わり得る。残ったＧＡＡ活性は、グリコーゲン蓄積の量および組織分布の両方だけでなく、疾患の重症度とも相関する。小児期に開始するポンペ病（正常なＧＡＡ活性の１％未満）は、最も重度の形態であり、筋緊張低下、全身性の筋力低下、および肥大型心筋症、ならびに心臓および他の筋肉組織における大量のグリコーゲン蓄積によって特徴付けられる。通常、心肺機能不全に起因して、生後１年以内に死亡が起こる。若年期に開始する（正常なＧＡＡ活性の１～１０％）および成人で開始する（正常なＧＡＡ活性の１０～４０％）ポンペ病は、開始の年齢、臨床所見、および疾患進行におけるより大きな変動を伴って、臨床的により不均一である。若年期および成人で開始するポンペ病は、一般に、重度の心臓関与の欠如、より遅い開始の年齢、およびより遅い疾患進行によって特徴付けられるが、最終的な呼吸器または手足の筋肉の関与は、著しい病的状態および死亡率をもたらす。平均余命は変動し得るが、一般に、呼吸不全に起因して死亡が起こる。
【０３１３】
本明細書に開示される方法の任意の実施形態では、ポンペ病を処置するために好適なＧ

ＡＡ酵素としては、野生型ヒトＧＡＡ、または直鎖状のオリゴ糖のα１－４結合を切断する能力を保持するその断片もしくは配列バリアントが挙げられる。本明細書に開示される方法および組成物の一部の実施形態では、ＧＡＡタンパク質は、ＧＡＡ核酸配列、例えば、本明細書に開示される配列番号１～１８、または本明細書の表１に開示されるそのＮ末端短縮化によってコードされる。本明細書に開示される方法および組成物の一部の実施形態では、ＧＡＡタンパク質は、例えば、（１）ｉｎ　ｖｉｖｏでの増強された発現、（２）ＣｐＧアイランドを低減させるように、または（３）自然免疫応答を低減させるようにいずれか１つまたは複数のためにコドン最適化されたＧＡＡ核酸配列によってコードされる。本明細書に開示される方法および組成物の一部の実施形態では、ＧＡＡタンパク質は、コドン最適化ＧＡＡ核配列、例えば、配列番号１～１８、またはＧＡＡポリペプチドをコードし、野生型ＧＡＡタンパク質と比較して、１９９位のアミノ酸がＲであり（１９９Ｒ）、２３３位のアミノ酸がＨであり（２３３Ｈ）、７８０位のアミノ酸がＩである（７８０Ｉ）、配列番号１～１８と少なくとも６０％、もしくは７０％、もしくは８０％、８５％、もしくは９０％、もしくは９５％、もしくは９８％、もしくは９９％の配列同一性を有する核酸配列のいずれかから選択される任意の核酸配列によってコードされる。

【０３１４】

本明細書に開示される方法および組成物の一部の実施形態では、本明細書に記載されるｒＡＡＶベクターは、対象の肝臓を形質導入し、ｈＧＡＡポリペプチドが細胞に取り込まれ、リソソームへ輸送される、患者の組織を灌流する血液にｈＧＡＡポリペプチドを分泌し、そこで、ＧＡＡ酵素が、酵素欠損に起因するリソソームに蓄積した材料を排除するために作用する。リソソーム酵素補充療法が有効であるためには、治療用酵素は、蓄積の欠乏が現れている組織における適切な細胞中のリソソームに送達されなければならない。

【０３１５】

一部の実施形態では、投与の際に、ＡＡＶベクターは、選択的に発現され、形質導入された肝細胞からＧＡＡが分泌される。本明細書に開示されるｈＧＡＡポリペプチドを発現するＡＡＶベクターの主要な作用機構は、組織（例えば、筋肉、しかし、筋肉だけではない）へのＧＡＡの治療曝露レベルを提供するために、肝臓から全身循環に低レベルの内因性ＧＡＡを継続的に分泌することであり、グリコーゲン除去、ならびに細胞の構造および機能の修復をもたらす。

Ｂ．ポンペ病を有する対象におけるＧＡＡ活性の増加

【０３１６】

本明細書に開示される方法の任意の実施形態では、ＧＡＡを発現するＡＡＶベクターの投与は、筋肉への投与であり、静脈内投与、動脈内投与、および／または腹腔内投与を含む任意の好適な方法によってであり得る。投与の例示的な機序としては、経口、直腸、経粘膜、鼻腔内、吸入（例えばエアロゾルを介した）、頬側（例えば、舌下）、経膣、髄腔内、眼内、経皮、子宮内（または、卵内）、非経口（例えば、静脈内、皮下、皮内、筋肉内［骨格筋、横隔膜筋、および／または心筋への投与を含む］、皮内、胸膜内、大脳内、および関節内）、局所（例えば、皮膚および気道表面を含む粘膜表面の両方に、ならびに経皮投与）、リンパ内など、ならびに組織または臓器への直接注射（例えば、肝臓、骨格筋、心筋、横隔膜筋、または脳に）が挙げられる。任意の所与の場合における最も好適な経路は、処置および／または予防される状態の性質および重症度に、ならびに使用される特定のベクターの性質に依存するであろう。

【０３１７】

本明細書に開示される方法の任意の実施形態では、本明細書に開示されるＧＡＡを発現するＡＡＶベクターの投与は、本発明に従って、骨格筋に対してであり、限定されるものではないが、手足（例えば、上腕、前腕、大腿、および／または下腿）、背部、頸部、頭部（例えば、舌）、胸部、腹部、骨盤／会陰、ならびに／または指の骨格筋への投与を含む。注射され得る好適な骨格筋は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる国際出願ＷＯ２０２１１０２１０７に開示されている。

【０３１８】

本明細書に開示される方法の任意の実施形態では、ｒＡＡＶベクターおよび／またはｒＡＡＶゲノムは、対象の骨格筋、肝臓、横隔膜、肋骨、および／または心筋肉細胞に投与される。例えば、従来の注射器および針を、ｒＡＡＶビリオン懸濁液を動物に注射するために使用することができる。注射によるｒＡＡＶベクターおよび／またはｒＡＡＶゲノムの非経口投与は、例えば、ボーラス注射または連続注入によって行うことができる。注射用製剤は、単位剤形で、例えば、アンプル、または保存剤が添加された複数回用量の容器に提示され得る。組成物は、油性または水性の媒体中の懸濁液、溶液、またはエマルジョンなどの形態をとってもよく、懸濁化剤、安定剤、および／または分散剤などの薬学的製剤のための薬剤を含有していてもよい。あるいは、本明細書に開示されるｒＡＡＶベクターおよび／またはｒＡＡＶゲノムは、使用前の好適な媒体、例えば、無菌のパイロジェンフリーの水による構成のための粉末形態であり得る（例えば、凍結乾燥され得る）。

【０３１９】

特定の実施形態では、２回以上の投与（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、１０回など、またはそれよりも多くの投与）を、さまざまな間隔、例えば、時間単位、日単位、週単位、月単位、年単位などの期間にわたって、遺伝子発現の所望のレベルを達成するために用いてもよい。投薬は、単一投薬量、または累積的（連続投薬）であり得、当業者によって容易に決定することができる。本明細書に開示されるように、本明細書に開示される方法によるポンペ病の処置は、ＧＡＡポリペプチドをコードするＡＡＶベクターを含む医薬組成物の有効用量の１回投与を含むと想定される。

【０３２０】

しかしながら、代替の実施形態では、ポンペ病を有する対象の処置は、対象が長期ＥＲＴを投与されない場合、ＧＡＡポリペプチドをコードするＡＡＶベクターを含む医薬組成物の複数回投与を含み得、ここで、複数回投与は、例えば、１年に１回、または６か月ごと、または約２年ごと、または約３年ごと、または約４年ごと、または約５年ごと、または５年よりも長い間隔などのある範囲の期間にわたって行うことができる。投与のタイミングは、個体の症状の重症度などの因子に応じて、個体ごとに変わり得る。例えば、一部の実施形態では、有効用量の本明細書に開示されるＧＡＡポリペプチドをコードするＡＡＶベクターは、無期限で、または個体がもはや治療を必要としなくなるまで、１年ごとに１回、または２年ごとに１回、または６か月ごとに１回、個体に投与することができる。当業者は、個体の状態を、処置の経過の間中、モニタリングすることができること、および投与される本明細書に開示されるＧＡＡポリペプチドをコードするＡＡＶベクターの有効量をそれに従って調整することができることを認識するであろう。

【０３２１】

本明細書に開示されるＧＡＡポリペプチドをコードするＡＡＶベクターを含む注射物質は、液状の溶液もしくは懸濁液、注射前に液体中の溶液もしくは懸濁液のために好適な固体の形態、またはエマルジョンとしてのいずれかの従来の形態で調製され得る。あるいは、全身よりもむしろ局所的な方法、例えば、デポーまたは持続放出製剤で、本明細書に開示されるＧＡＡポリペプチドをコードするＡＡＶベクターを投与してもよい。さらに、ウイルスベクターおよび／またはウイルスカプシドは、外科的に植込み可能なマトリックスに付着させて、送達することができる（例えば、米国特許公開第ＵＳ－２００４－００１３６４５－Ａｌ号に記載される通り）。一部の実施形態において、本明細書に開示されるＧＡＡポリペプチドをコードするＡＡＶベクターは、任意の好適な手段によって、必要に応じて、対象が吸入するウイルスベクターおよび／またはウイルスカプシドから構成される吸入可能粒子のエアロゾル懸濁液を投与することによって、対象の肺に投与することができる。吸入可能粒子は、液体または固体であり得る。当業者に公知であるように、ウイルスベクターおよび／またはウイルスカプシドを含む液体粒子のエアロゾルは、圧力で駆動するエアロゾル噴霧器または超音波噴霧器などの任意の好適な手段によって生成され得る。例えば、米国特許第４，５０１，７２９号を参照されたい。ウイルスベクターおよび／またはカプシドを含む固体粒子のエアロゾルは、薬学分野において公知の技法によって、任意の固体粒子医薬エアロゾル発生器で同様に生成され得る。

【０３２２】
一部の実施形態では、本明細書に開示されるＧＡＡポリペプチドをコードするＡＡＶベクターは、本明細書に開示されるｒＡＡＶベクターを溶解させるために十分な量の溶媒、エマルジョン、または他の希釈剤中で製剤化することができる。この実施形態の他の態様では、本明細書に開示されるＧＡＡポリペプチドをコードするｒＡＡＶベクターおよび／またはｒＡＡＶゲノムは、本明細書において、例えば、約９０％（ｖ／ｖ）未満、約８０％（ｖ／ｖ）未満、約７０％（ｖ／ｖ）未満、約６５％（ｖ／ｖ）未満、約６０％（ｖ／ｖ）未満、約５５％（ｖ／ｖ）未満、約５０％（ｖ／ｖ）未満、約４５％（ｖ／ｖ）未満、約４０％（ｖ／ｖ）未満、約３５％（ｖ／ｖ）未満、約３０％（ｖ／ｖ）未満、約２５％（ｖ／ｖ）未満、約２０％（ｖ／ｖ）未満、約１５％（ｖ／ｖ）未満、約１０％（ｖ／ｖ）未満、約５％（ｖ／ｖ）未満、または約１％（ｖ／ｖ）未満の量の溶媒、エマルジョン、または希釈剤中で製剤化され得る。他の態様では、本明細書に開示されるＧＡＡポリペプチドをコードするｒＡＡＶベクターおよび／またはｒＡＡＶゲノムは、例えば、約１％（ｖ／ｖ）～９０％（ｖ／ｖ）、約１％（ｖ／ｖ）～７０％（ｖ／ｖ）、約１％（ｖ／ｖ）～６０％（ｖ／ｖ）、約１％（ｖ／ｖ）～５０％（ｖ／ｖ）、約１％（ｖ／ｖ）～４０％（ｖ／ｖ）、約１％（ｖ／ｖ）～３０％（ｖ／ｖ）、約１％（ｖ／ｖ）～２０％（ｖ／ｖ）、約１％（ｖ／ｖ）～１０％（ｖ／ｖ）、約２％（ｖ／ｖ）～５０％（ｖ／ｖ）、約２％（ｖ／ｖ）～４０％（ｖ／ｖ）、約２％（ｖ／ｖ）～３０％（ｖ／ｖ）、約２％（ｖ／ｖ）～２０％（ｖ／ｖ）、約２％（ｖ／ｖ）～１０％（ｖ／ｖ）、約４％（ｖ／ｖ）～５０％（ｖ／ｖ）、約４％（ｖ／ｖ）～４０％（ｖ／ｖ）、約４％（ｖ／ｖ）～３０％（ｖ／ｖ）、約４％（ｖ／ｖ）～２０％（ｖ／ｖ）、約４％（ｖ／ｖ）～１０％（ｖ／ｖ）、約６％（ｖ／ｖ）～５０％（ｖ／ｖ）、約６％（ｖ／ｖ）～４０％（ｖ／ｖ）、約６％（ｖ／ｖ）～３０％（ｖ／ｖ）、約６％（ｖ／ｖ）～２０％（ｖ／ｖ）、約６％（ｖ／ｖ）～１０％（ｖ／ｖ）、約８％（ｖ／ｖ）～５０％（ｖ／ｖ）、約８％（ｖ／ｖ）～４０％（ｖ／ｖ）、約８％（ｖ／ｖ）～３０％（ｖ／ｖ）、約８％（ｖ／ｖ）～２０％（ｖ／ｖ）、約８％（ｖ／ｖ）～１５％（ｖ／ｖ）、または約８％（ｖ／ｖ）～１２％（ｖ／ｖ）の範囲の量の溶媒、エマルジョン、または他の希釈剤を含み得る。
【０３２３】
本明細書に開示される方法の任意の実施形態では、ＧＡＡポリペプチドをコードするＡＡＶベクターは、限定されるものではないが、任意のＡＡＶ８カプシドによって被包されているもの、またはＡＡＶ３ｂカプシド（配列番号４５２）；ＡＡＶ３ｂ２６５Ｄカプシド（配列番号４５４）、ＡＡＶ３ｂ　ＳＴ（Ｓ６６３Ｖ＋Ｔ４９２Ｖ）カプシド（配列番号４５６）、ＡＡＶ３ｂ２６５Ｄ５４９Ａカプシド（配列番号４５８）；ＡＡＶ３ｂ５４９Ａカプシド（配列番号４６０）；ＡＡＶ３ｂＱ２６３Ｙカプシド（配列番号４６２）またはＡＡＶ３ｂＳＡＳＴＧカプシド（すなわち、Ｑ２６３Ａ／Ｔ２６５変異を含むＡＡＶ３ｂカプシド）から選択される任意のＡＡＶ３ｂカプシドを含む、任意の血清型のＡＡＶであり得る。
【０３２４】
本明細書に開示されるＧＡＡポリペプチドをコードするＡＡＶベクターの送達を容易にするために、それを担体または賦形剤と混合することができる。使用され得る担体および賦形剤としては、生理食塩水（特に、滅菌されたパイロジェンフリーの生理食塩水）、塩類緩衝液（例えば、クエン酸緩衝液、リン酸緩衝液、酢酸緩衝液、および重炭酸緩衝液）、アミノ酸、尿素、アルコール、アスコルビン酸、リン脂質、タンパク質（例えば、血清アルブミン）、ＥＤＴＡ、塩化ナトリウム、リポソーム、マンニトール、ソルビトール、およびグリセロールが挙げられる。ＵＳＰグレードの担体および賦形剤は、ヒト対象へのビリオンの送達のために特に有用である。
【０３２５】
以前に記載された製剤に加えて、本明細書に開示されるＧＡＡポリペプチドをコードするＡＡＶベクターは、デポー調製物として製剤化することもできる。そのような長時間作用型製剤は、埋め込み（例えば、皮下または筋肉内）によって、またはＩＭ注射によって

投与され得る。そのため、例えば、本明細書に開示されるｒＡＡＶベクターおよび／またはｒＡＡＶゲノムは、好適なポリマー材料もしくは疎水性材料（例えば、許容される油中のエマルジョンとして）またはイオン交換樹脂で、あるいは難溶性誘導体として、製剤化され得る。

【０３２６】

本明細書に開示される方法の任意の実施形態では、方法は、対象におけるＧＡＡの欠損に起因するポンペ病を処置することを対象とし、本明細書に開示されるＧＡＡポリペプチドをコードするＡＡＶベクターは、ポンペ病を患っている患者に投与され、投与後、ＧＡＡが肝臓における細胞から分泌され、骨格筋組織、心筋組織、横隔膜筋組織、またはそれらの組合せにおいて、分泌されたＧＡＡの細胞による取り込みがあり、分泌されたＧＡＡの取り込みは、限定されないが、筋肉を含む組織におけるリソソームグリコーゲン貯蔵の低減をもたらす。一部の実施形態では、本明細書に開示されるＧＡＡポリペプチドをコードするＡＡＶベクターは、カプシドに被包されており、例えば、ＡＡＶ３ｂカプシド（配列番号４５２）；ＡＡＶ３ｂ２６５Ｄカプシド（配列番号４５４）、ＡＡＶ３ｂ　ＳＴ（Ｓ６６３Ｖ＋Ｔ４９２Ｖ）カプシド（配列番号４５６）、ＡＡＶ３ｂ２６５Ｄ５４９Ａカプシド（配列番号４５８）；ＡＡＶ３ｂ５４９Ａカプシド（配列番号４６０）；ＡＡＶ３ｂＱ２６３Ｙカプシド（配列番号４６２）またはＡＡＶ３ｂＳＡＳＴＧカプシド（すなわち、Ｑ２６３Ａ／Ｔ２６５変異を含むＡＡＶ３ｂカプシド）から選択される任意のＡＡＶ３ｂカプシドに被包されている。

【０３２７】

特定の実施形態において、１用量あたり少なくとも約１．６×１０$^{12}$～約４．０×１０$^{12}$ｖｇ／ｋｇが、薬学的に許容される担体中で投与される。さらなる実施形態では、対象に投与されるウイルスベクターおよび／またはカプシドの投薬量は、投与の機序、処置および／または予防されるポンペ病の重症度および種類（すなわち、ＬＯＰＤまたはＩＯＰＤ）、個々の対象の状態、年齢および性別、ならびに特定のウイルスベクターまたはカプシド、送達されるＧＡＡポリペプチドをコードする核酸などに依存し、日常的な方法で決定することができる。

【０３２８】

治療効果を達成するための例示的な用量は、少なくとも約１．０Ｅ９ｖｇ／ｋｇ～５．０Ｅ１３ｖｇ／ｋｇ、例えば、１．０Ｅ９ｖｇ／ｋｇ～５．０Ｅ１２ｖｇ／ｋｇ；５．０Ｅ９ｖｇ／ｋｇ～５．０Ｅ１２ｖｇ／ｋｇ；５．０Ｅ９ｖｇ／ｋｇ～１．０Ｅ１２ｖｇ／ｋｇ；５．０Ｅ９ｖｇ／ｋｇ～５．０Ｅ１１ｖｇ／ｋｇ；５．０Ｅ９ｖｇ／ｋｇ～５．０Ｅ１０ｖｇ／ｋｇ；および１．０Ｅ９ｖｇ／ｋｇ～１．０Ｅ１０ｖｇ／ｋｇ、１．５×１０$^{11}$ｖｇ／ｋｇ、または少なくとも約１．５×１０$^{12}$ｖｇ／ｋｇ、または少なくとも約４．０　×１０$^{12}$ｖｇ／ｋｇの力価である。本明細書に開示される治療効果を達成するための用量が、ＧＡＡポリペプチドをコードする核酸に動作可能に連結された肝臓特異的プロモーター（ＬＳＰ）の強さ、ならびに特定のシグナル配列、および細胞から分泌された場合に、シグナル配列を切断する細胞の能力によっても決定され得ることが包含される。対照的に、本明細書に開示されるＧＡＡポリペプチドをコードするＡＡＶの用量は、肝臓特異的プロモーターがＡＡＶ８－ＬＳＰｈＧＡＡベクターにおいて使用されるＬＰＳ（配列番号９７）よりも強い場合、約１．６×１０$^{12}$よりも低くてもよいが、しかしながら、ＡＡＶの用量は、トランスフェクトされた細胞におけるＧＡＡ蓄積および任意の関連する細胞毒性を回避するために、ＡＡＶカプシドおよびＬＳＰの形質導入効率によって決定される細胞において発現されるＧＡＡのレベル、ならびに発現されたＧＡＡポリペプチドを分泌する細胞の能力に基づいて力価測定および決定されるべきである。

【０３２９】

別の態様では、ＧＡＡをコードする核酸を細胞に投与することによるポンペ病を処置する方法であって、核酸が細胞に導入され、ＧＡＡを産生するよう発現される条件下で、細胞を本明細書に開示されるｒＡＡＶベクターおよび／またはｒＡＡＶゲノムと接触させるステップを含む、方法が本明細書に開示される。一部の実施形態では、細胞はｉｎ　ｖｉ

ｖｏでの細胞である。一部の実施形態では、細胞はｉｎ　ｖｉｖｏでの哺乳動物細胞である。

Ｃ．哺乳動物における運動ニューロン機能の増加

【０３３０】

本明細書に開示される方法の任意の実施形態では、本明細書に開示されるＧＡＡポリペプチドをコードするＡＡＶベクターは、ポンペ病および／または不十分なＧＡＡレベルを有する哺乳動物において横隔神経活性を増加させるための方法において有用である。例えば、本明細書に開示されるＧＡＡポリペプチドをコードするＡＡＶベクター、例えば、カプシドに被包された、例えば、ＡＡＶ８、またはＡＡＶ３ｂカプシド（配列番号４５２）；ＡＡＶ３ｂ２６５Ｄカプシド（配列番号４５４）、ＡＡＶ３ｂ　ＳＴ（Ｓ６６３Ｖ＋Ｔ４９２Ｖ）カプシド（配列番号４５６）、ＡＡＶ３ｂ２６５Ｄ５４９Ａカプシド（配列番号４５８）；ＡＡＶ３ｂ５４９Ａカプシド（配列番号４６０）；ＡＡＶ３ｂＱ２６３Ｙカプシド（配列番号４６２）もしくはＡＡＶ３ｂＳＡＳＴＧカプシドから選択される任意のＡＡＶ３ｂカプシドによって被包された、ｒＡＡＶベクターおよび／またはｒＡＡＶゲノムを、中枢神経系（例えば、ニューロン）に投与することができる。別の実施形態では、本明細書に開示されるＧＡＡポリペプチドをコードするＡＡＶベクターの横隔膜（または他の筋肉）から横隔神経または他の運動ニューロンへの逆行輸送は、ポンペ病の生化学的および生理学的な是正をもたらすことができる。これらの同じ原理を、他の神経変性疾患に適用することができる。

【０３３１】

実施形態では、ポンペ病を処置するために使用されるｒＡＡＶビリオンのｒＡＡＶカプシドは、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる国際特許出願第ＷＯ２０２０／１０２６４５およびＷＯ２０２０／１０２６６７に開示される表１に記載されるもののうちのいずれかであり、任意の血清型、例えば、ＡＡＶ８もしくはＡＡＶ３、またはＡＡＶ３ｂ（限定されるものではないが、ＡＡＶ３ｂ血清型のＡＡＶ３ｂ２６５Ｄ、ＡＡＶ３ｂ２６５Ｄ５４９Ａ、ＡＡＶ３ｂ５４９Ａ、ＡＡＶ３ｂＱ２６３Ｙ、ＡＡＶ３ｂＳＡＳＴＧ（すなわち、Ｑ２６３Ａ／Ｔ２６５変異を含むＡＡＶ３ｂカプシド）血清型を含む）のｒＡＡＶ　ＧＡＡ構築物は、（ｉ）脚、躯幹、および／または腕を含む、患者の下肢における衰弱の感覚、（ｉｉ）息切れ、つらいエクササイズ、肺感染症、脊椎における大きな湾曲、睡眠中の呼吸困難、肝肥大、舌肥大、および／または関節のこわばり、（ｉｉｉ）ポンペ病を患っている患者における、症状のいずれか１つまたは複数を、同じ処置を受けていない患者と比較して、例えば、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％低減することができる。この実施形態の他の態様では、任意の血清型のＡＡＶ　ＧＡＡは、（ｉ）脚、躯幹、および／または腕を含む、患者の下肢における衰弱の感覚、（ｉｉ）息切れ、つらいエクササイズ、肺感染症、脊椎における大きな湾曲、睡眠中の呼吸困難、肝肥大、舌肥大、および／または関節のこわばり、（ｉｉｉ）ポンペ病を患っている患者における、症状のいずれか１つまたは複数を、同じ処置を受けていない患者と比較して、例えば、約１０％～約１００％、約２０％～約１００％、約３０％～約１００％、約４０％～約１００％、約５０％～約１００％、約６０％～約１００％、約７０％～約１００％、約８０％～約１００％、約１０％～約９０％、約２０％～約９０％、約３０％～約９０％、約４０％～約９０％、約５０％～約９０％、約６０％～約９０％、約７０％～約９０％、約１０％～約８０％、約２０％～約８０％、約３０％～約８０％、約４０％～約８０％、約５０％～約８０％、または約６０％～約８０％、約１０％～約７０％、約２０％～約７０％、約３０％～約７０％、約４０％～約７０％、または約５０％～約７０％低減することができる。

【０３３２】

本明細書に開示される方法および組成物の任意の実施形態では、ポンペ病に関連する少

なくとも１つの症状、またはポンペ病に関連する少なくとも１つの有害な副作用を、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％低減し、ポンペ病に関連する少なくとも１つの症状、または少なくとも１つの有害な副作用の重症度を、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％低減する。別の実施形態では、ポンペ病に関連する少なくとも１つの症状、またはポンペ病に関連する少なくとも１つの有害な副作用を、約１０％～約１００％、約２０％～約１００％、約３０％～約１００％、約４０％～約１００％、約５０％～約１００％、約６０％～約１００％、約７０％～約１００％、約８０％～約１００％、約１０％～約９０％、約２０％～約９０％、約３０％～約９０％、約４０％～約９０％、約５０％～約９０％、約６０％～約９０％、約７０％～約９０％、約１０％～約８０％、約２０％～約８０％、約３０％～約８０％、約４０％～約８０％、約５０％～約８０％、または約６０％～約８０％、約１０％～約７０％、約２０％～約７０％、約３０％～約７０％、約４０％～約７０％、または約５０％～約７０％低減する。

Ｖ．投与の方法

【０３３３】

理論に縛られることを望まないが、ポンペ病のための唯一の現在の処置は、組換えヒトＧＡＡ（ｒｈＧＡＡ）ＥＲＴの長期投与であり、これは、典型的には、１週間おきのレジメンで投与される。本明細書では、本発明者らは、ポンペ病を有する対象が、対象が特定の用量の本明細書に開示されるＧＡＡポリペプチドを発現するＡＡＶベクターを投与される場合に、臨床的後退なく、長期間、通常のＥＲＴレジメンを中断する（例えば、長期のＥＲＴ休止）ことができることを実証した。一部の実施形態では、長期ＥＲＴの投与の離脱は、対象へのＡＡＶベクターの投与のおよその時（例えば、前日、その日、または翌日）に開始し、または一部の実施形態では、長期ＥＲＴの投与の離脱は、ＡＡＶベクターの投与約２６週間後、または約２４～約２６週間後以内の任意の時に行うことができる。

【０３３４】

一部の実施形態では、本明細書に開示されるＧＡＡを発現するＡＡＶベクターを投与される対象は、長期間にわたる長期ＥＲＴの投与の離脱の初期期間後、補完的ＥＲＴを投与され得、補完的ＥＲＴは、長期ＥＲＴの休止の約６か月後、または約１年後、または１年よりも長い後に投与される。言い方を変えれば、また理論に縛られることを望まないが、本明細書に開示される技術は、本明細書に開示されるＧＡＡを発現するＡＡＶベクターを投与されるポンペ病を有する対象が、通常の長期ＥＲＴ投与からの中断または「休薬」を有し得る方法に関する。すなわち、本明細書に開示される方法によれば、本明細書に開示されるＧＡＡを発現するＡＡＶベクターを投与される対象は、長期ＥＲＴの投与の非存在を伴う長期間を有し得る。一部の実施形態では、本明細書に開示される方法は、長期ＥＲＴの投与の中断または離脱の延長が、臨床的悪化をもたらさない、すなわち、進行中の長期ＥＲＴを有していないにもかかわらず、対象が臨床的に安定したままであるという点で、通常のＥＲＴレジメンにおける柔軟性を可能にする。

【０３３５】

一部の実施形態では、本明細書に開示される方法は、ＥＲＴ投与の長期間の休止後のＥＲＴの再投与（本明細書では、「補完的ＥＲＴ」と称される）を包含し、ＡＡＶによって発現されるＧＡＡの継続的な産生がＥＲＴの柔軟性を可能にするので、通常のＥＲＴレジメンの柔軟性を可能にする。一部の実施形態では、補完的ＥＲＴは、本明細書に開示されるように、ＥＲＴのパルス投与である。一部の実施形態では、補完的ＥＲＴは、長期ＥＲＴの投与前と比較して、より頻度が低い間隔、またはより低い用量、または不規則な用量

、または不規則な間隔である。

【０３３６】

したがって、本明細書に開示される方法は、限定されるものではないが、非常に時間がかかり、地理的に制限があり、ポンペ病を有する患者がそのＥＲＴ注入が投与されるエリアから長期間旅行するのを妨げる、長期ｒｈＧＡＡ　ＥＲＴ処置の厳しくつらい毎週または１週間おきの注入の低減または排除を含む、ポンペ病を有する対象に対する大きな利点を提供する。加えて、本明細書に開示されるように、ＥＲＴ投与の非存在は、ＥＲＴに対する抗ｒｈＧＡＡ抗体に起因する任意の副作用も低減し、ＥＲＴと通常共投与される免疫抑制薬の投与のための必要性も回避する。そのため、本明細書に開示されるポンペ病を処置するための方法は、ポンペ処置におけるより大きな柔軟性、ならびにポンペ病を有する対象のクオリティオブライフおよびライフスタイルの改善をもたらす。

【０３３７】

したがって、一実施形態では、本技術は、対象におけるポンペ病を処置する方法であって、長期間にわたる長期ＧＡＡ酵素補充療法（ＥＲＴ）の投与の非存在下で（例えば、ＥＲＴ投与が、組換えＡＡＶの投与の約２４週間後、または約２６週間後、または２４もしくは２６週間よりも前に離脱または停止され得る）、そのゲノム中に発現可能な形態のアルファ－グルコシダーゼ（ＧＡＡ）ポリペプチドをコードする異種核酸配列を含む組換えアデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）ベクターを含む医薬組成物を対象に投与するステップを含み、異種核酸が、肝臓特異的プロモーターに動作可能に連結されている、方法に関する。一部の実施形態では、ＧＡＡポリペプチドをコードする核酸を含む組換えＡＡＶの投薬量は、１．０Ｅ１１ｖｇ／ｋｇおよび５．０Ｅ１３ｖｇ／ｋｇの範囲であり、一部の実施形態では、ＧＡＡは、対象が、投与の少なくとも２週間以内の１６０～≦２，２６０ｎｍｏｌ／ｍＬ／時間、１６５～≦２，２６０ｎｍｏｌ／ｍｌ／時間、１７５～≦２，２６０、１８０～≦２，２６０、１８５～≦２，２６０、１８９～≦２，２６０の範囲の薬学的活性でＡＡＶによって発現されるＧＡＡの血清レベルを得るレベルまで発現される。一部の実施形態では、ＧＡＡポリペプチドを発現するＡＡＶの投薬量は、１１．０Ｅ１１ｖｇ／ｋｇおよび５．０Ｅ１３ｖｇ／ｋｇの範囲であり、一部の実施形態では、４．０Ｅ$^{12}$ｖｇ／ｋｇ以下であり、一部の実施形態では、ＧＡＡは、対象が、投与の少なくとも２週間以内の１８９～≦２，２６０ｎｍｏｌ／ｍＬ／時間の範囲の薬学的活性でＡＡＶによって発現されるＧＡＡの血清レベルを得るレベルまで発現される。一部の実施形態では、ＧＡＡを発現するＡＡＶの投薬量は、４．０Ｅ$^{12}$ｖｇ／ｋｇ以下であり、一部の実施形態では、ＧＡＡは、対象が、投与の少なくとも２週間以内の１８９～≦２，２６０ｎｍｏｌ／ｍＬ／時間の範囲の薬学的活性でＡＡＶによって発現されるＧＡＡの血清レベルを得るレベルまで発現される。

【０３３８】

一部の実施形態では、ＧＡＡを発現するＡＡＶの投薬量は、５．０Ｅ$^{11}$ｖｇ／ｋｇ以下である。一部の実施形態では、投薬量は、１．０Ｅ$^{9}$ｖｇ／ｋｇ～５．０Ｅ$^{11}$ｖｇ／ｋｇの範囲である。

【０３３９】

一部の実施形態では、ＧＡＡを発現するＡＡＶの投薬量は、５．０Ｅ１３ｖｇ／ｋｇ以下である。一部の実施形態では、投薬量は、１．０Ｅ９ｖｇ／ｋｇまたは５．０Ｅ１３ｖｇ／ｋｇからの範囲である。

【０３４０】

特に、本明細書に記載される技術は、ヒト酸性アルファ－グルコシダーゼ（ＧＡＡ）を発現するｒＡＡＶベクターの単回注入が、組換えヒトＧＡＡタンパク質（ｒｈＧＡＡ）による酵素補充療法（ＥＲＴ）の反復注入に対する独立した置き換えであり得るという発見に関する。本発明者らは、ＧＡＡを発現するＡＡＶの１回投与が、肝細胞への正常なＧＡＡ遺伝子の長期形質導入、および全身循環におけるＧＡＡの継続的な構成的発現をもたらすことを実証する。したがって、本発明者らは、本明細書において、ｈＧＡＡを発現するＡＡＶを含む組成物の投与が、ポンペ病を有する対象が通常受けるＥＲＴの隔週の外因性

投与を置き換えることができることを実証する。すなわち、本発明者らは、本明細書において、本明細書に開示されるｈＧＡＡを発現するＡＡＶを投与されるポンペを有する対象が、ＥＲＴの長期休止を有することができることを実証した。

【０３４１】

特に、α－グルコシダーゼ（ＧＡＡ）タンパク質を発現するＡＡＶベクターを含む組成物を対象に投与することによる、それを必要とする対象におけるポンペを処置する方法であって、対象が、ＧＡＡ酵素補充療法を同時的に投与されていない、方法が本明細書に記載される。一部の実施形態では、本技術は、ＧＡＡを発現するＡＡＶを投与する方法であって、対象が、ＧＡＡ酵素補充療法（ＥＲＴ）から、長期間、例えば、少なくとも３か月、少なくとも４か月、少なくとも５か月、少なくとも１年、少なくとも１年半、および６か月の間またはそれよりも長い間のポイントの間、離脱し得る、方法に関する。一部の実施形態では、対象は、ＧＡＡを発現するＡＡＶの投与の日または直前にＥＲＴから離脱し、本明細書に開示されるように、少なくとも１つまたは複数に関して、臨床的に安定である。一部の実施形態では、対象は、ＧＡＡを発現するＡＡＶの投与の前後１～２日の間の任意の時、およびその投与の約６か月後にＥＲＴから離脱し、本明細書に開示されるように、少なくとも６か月間、少なくとも１つまたは複数のポンペ症状に関して、臨床的に安定である。

【０３４２】

加えて、本発明者らは、本明細書に開示される方法および用量範囲に従って、ＧＡＡを発現するＡＡＶを投与されたポンペ患者に、ＡＡＶによって発現されるＧＡＡタンパク質に対する最小限の免疫応答が存在することも発見した。したがって、一部の実施形態では、対象へのＡＡＶの投与の時、またはその前、またはその後の免疫モジュレーションまたは免疫抑制薬の投与の最小限の必要性が存在するか、その必要性はなく、したがって、対象がウイルスベクターを投与されるか、または遺伝子治療を受ける場合に典型的に投与される通常の免疫抑制薬プロトコールは必要ではない。

【０３４３】

したがって、本明細書のすべての実施形態では、ポンペを処置するための方法は、ポンペのためのＥＲＴの投与の非存在下で、また免疫モジュレーションの非存在下で、本明細書に開示されるＧＡＡを発現するＡＡＶベクターを投与するステップを含むか、またはそれから本質的になるか、またはそれからなる。一部の実施形態では、対象は、遅発型ポンペ病（ＬＯＰＤ）または乳児発症型ポンペ病を有する。

【０３４４】

本明細書に開示されるすべての態様では、ＡＡＶは、ポンペ病、例えば、遅発型ポンペ病（ＬＯＰＤ）を処置する使用のための、逆位末端反復配列（ＩＴＲ）、プロモーター、異種遺伝子、ポリＡテイル、および潜在的な他の調節エレメントを含有するヌクレオチド配列を含み、異種遺伝子は、ＧＡＡであり、ベクター、例えば、ｒＡＡＶは、異種ＧＡＡ遺伝子の発現、および疾患、例えば、ポンペ病の処置のために、適切な組織および／または臓器に送達される治療有効用量で、患者に投与され得る。

【０３４５】

一部の実施形態では、本明細書に開示されるＧＡＡを発現するＡＡＶベクターを投与される対象は、長期間にわたる長期ＥＲＴの投与の離脱の初期期間後、補完的ＥＲＴが投与され得、補完的ＥＲＴは、長期ＥＲＴの休止の約６か月後、または約１年後、または１年よりも長い後に投与される。言い方を変えれば、また理論に縛られることを望まないが、本明細書に開示される技術は、本明細書に開示されるＧＡＡを発現するＡＡＶベクターを投与されるポンペ病を有する対象が、通常の長期ＥＲＴ投与からの中断または「休薬」を有し得る方法に関する。すなわち、本明細書に開示される方法によれば、本明細書に開示されるＧＡＡを発現するＡＡＶベクターを投与される対象は、長期ＥＲＴの投与の非存在を伴う長期間を有し得る。一部の実施形態では、本明細書に開示される方法は、長期ＥＲＴの投与の中断または離脱の延長が、臨床的悪化をもたらさない、すなわち、進行中の長期ＥＲＴを有していないにもかかわらず、対象が臨床的に安定したままであるという点で

、通常のＥＲＴレジメンにおける柔軟性を可能にする。

【０３４６】

一部の実施形態では、本明細書に開示される方法は、ＥＲＴ投与の長期間の休止後のＥＲＴの再投与（本明細書では、「補完的ＥＲＴ」と称される）を包含し、ＡＡＶによって発現されるＧＡＡの継続的な産生がＥＲＴの柔軟性を可能にするので、通常のＥＲＴレジメンの柔軟性を可能にする。一部の実施形態では、補完的ＥＲＴは、本明細書に開示されるように、ＥＲＴのパルス投与である。一部の実施形態では、補完的ＥＲＴは、長期ＥＲＴの投与前と比較して、より頻度が低い間隔、またはより低い用量、または不規則な用量、または不規則な間隔である。

【０３４７】

したがって、本明細書に開示される方法は、限定されるものではないが、非常に時間がかかり、地理的に制限があり、ポンペ病を有する患者がそのＥＲＴ注入が投与されるエリアから長期間旅行するのを妨げる、長期ｒｈＧＡＡ　ＥＲＴ処置の厳しくつらい毎週または１週間おきの注入の低減または排除を含む、ポンペ病を有する対象に対する大きな利点を提供する。加えて、本明細書に開示されるように、ＥＲＴ投与の非存在は、ＥＲＴに対する抗ｒｈＧＡＡ抗体に起因する任意の副作用も低減し、ＥＲＴと通常共投与される免疫抑制薬の投与のための必要性も回避する。そのため、本明細書に開示されるポンペ病を処置するための方法は、ポンペ処置におけるより大きな柔軟性、ならびにポンペ病を有する対象のクオリティオブライフおよびライフスタイルの改善をもたらす。

【０３４８】

したがって、一実施形態では、本技術は、対象におけるポンペ病を処置する方法であって、長期間にわたる長期ＧＡＡ酵素補充療法（ＥＲＴ）の投与の非存在下で（例えば、ＥＲＴ投与が、組換えＡＡＶの投与の約２４週間後、または約２６週間後、または２４もしくは２６週間よりも前に離脱または停止され得る）、そのゲノム中に発現可能な形態のアルファ－グルコシダーゼ（ＧＡＡ）ポリペプチドをコードする異種核酸配列を含む組換えアデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）ベクターを含む医薬組成物を対象に投与するステップを含み、異種核酸が、肝臓特異的プロモーターに動作可能に連結されている、方法に関する。一部の実施形態では、ＧＡＡポリペプチドをコードする核酸を含む組換えＡＡＶの投薬量は、１．０Ｅ９ｖｇ／ｋｇ～５．０Ｅ１３ｖｇ／ｋｇの範囲であり、一部の実施形態では、ＧＡＡは、対象が、投与の少なくとも２週間以内の１６０～≦２，２６０ｎｍｏｌ／ｍＬ／時間、１６５～≦２，２６０ｎｍｏｌ／ｍｌ／時間、１７５～≦２，２６０、１８０～≦２，２６０、１８５～≦２，２６０、１８９～≦２，２６０の範囲の薬学的活性でＡＡＶによって発現されるＧＡＡの血清レベルを得るレベルまで発現される。一部の実施形態では、ＧＡＡを発現するＡＡＶの投薬量は、１．０Ｅ９ｖｇ／ｋｇおよび５．０Ｅ１３ｖｇ／ｋｇの範囲であり、一部の実施形態では、ＧＡＡは、対象が、投与の少なくとも２週間以内の１８９～≦２，２６０ｎｍｏｌ／ｍＬ／時間の範囲の薬学的活性でＡＡＶによって発現されるＧＡＡの血清レベルを得るレベルまで発現される。一部の実施形態では、ＧＡＡを発現するＡＡＶの投薬量は、１．０Ｅ９ｖｇ／ｋｇおよび５．０Ｅ１３ｖｇ／ｋｇの範囲であり、一部の実施形態では、ＧＡＡは、対象が、投与の少なくとも２週間以内の１８９～≦２，２６０ｎｍｏｌ／ｍＬ／時間の範囲の薬学的活性でＡＡＶによって発現されるＧＡＡの血清レベルを得るレベルまで発現される。

【０３４９】

特に、本明細書に記載される技術は、ヒト酸性アルファ－グルコシダーゼ（ＧＡＡ）を発現するｒＡＡＶベクターの単回注入が、組換えヒトＧＡＡタンパク質（ｒｈＧＡＡ）による酵素補充療法（ＥＲＴ）の反復注入に対する独立した置き換えであり得るという発見に関する。本発明者らは、ＧＡＡを発現するＡＡＶの１回投与が、肝細胞への正常なＧＡＡ遺伝子の長期形質導入、および全身循環におけるＧＡＡの継続的な構成的発現をもたらすことを実証する。したがって、本発明者らは、本明細書において、ｈＧＡＡを発現するＡＡＶを含む組成物の投与が、ポンペ病を有する対象が通常受けるＥＲＴの隔週の外因性投与を置き換えることができることを実証する。すなわち、本発明者らは、本明細書にお

いて、本明細書に開示されるｈＧＡＡを発現するＡＡＶを投与されるポンペを有する対象が、ＥＲＴの長期休止を有することができることを実証した。

【０３５０】

特に、α－グルコシダーゼ（ＧＡＡ）タンパク質を発現するＡＡＶベクターを含む組成物を対象に投与することによる、それを必要とする対象におけるポンペを処置する方法であって、対象が、ＧＡＡ酵素補充療法を同時的に投与されていない、方法が本明細書に記載される。一部の実施形態では、本技術は、ＧＡＡを発現するＡＡＶを投与する方法であって、対象が、ＧＡＡ酵素補充療法（ＥＲＴ）から、長期間、例えば、少なくとも３か月、少なくとも４か月、少なくとも５か月、少なくとも１年、少なくとも１年半、および６か月の間またはそれよりも長い間のポイントの間、離脱し得る、方法に関する。一部の実施形態では、対象は、ＧＡＡを発現するＡＡＶの投与の日または直前にＥＲＴから離脱し、本明細書に開示されるように、少なくとも１つまたは複数に関して、臨床的に安定である。一部の実施形態では、対象は、ＧＡＡを発現するＡＡＶの投与の前後１～２日の間の任意の時、およびその投与の約６か月後にＥＲＴから離脱し、本明細書に開示されるように、少なくとも６か月間、少なくとも１つまたは複数のポンペ症状に関して、臨床的に安定である。

【０３５１】

加えて、本発明者らは、本明細書に開示される方法および用量範囲に従って、ＧＡＡを発現するＡＡＶを投与されたポンペ患者に、ＡＡＶによって発現されるＧＡＡタンパク質に対する最小限の免疫応答が存在することも発見した。したがって、一部の実施形態では、対象へのＡＡＶの投与の時、またはその前、またはその後の免疫モジュレーションまたは免疫抑制薬の投与の最小限の必要性が存在するか、その必要性はなく、したがって、対象がウイルスベクターを投与されるか、または遺伝子治療を受ける場合に典型的に投与される通常の免疫抑制薬プロトコールは必要ではない。

【０３５２】

したがって、本明細書のすべての実施形態では、ポンペを処置するための方法は、ポンペのためのＥＲＴの投与の非存在下で、また免疫モジュレーションの非存在下で、本明細書に開示されるＧＡＡを発現するＡＡＶベクターを投与するステップを含むか、またはそれから本質的になるか、またはそれからなる。一部の実施形態では、対象は、遅発型ポンペ病（ＬＯＰＤ）または乳児発症型ポンペ病を有する。

【０３５３】

本明細書の開示は、一般に、ポンペ病を有する対象を処置するための方法であって、そのゲノム中にアルファ－グルコシダーゼ（ＧＡＡ）ポリペプチドを含むポリペプチドをコードする異種核酸配列を含む組換えアデノウイルス随伴（ＡＡＶ）ベクターを含むか、またはそれから本質的になる医薬組成物をポンペ病を有する対象に投与するステップを含み、異種核酸が、肝臓特異的プロモーターに動作可能に連結され、対象が、長期間にわたって、ＧＡＡ酵素補充療法（ＥＲＴ）を投与されないか、またはＥＲＴからの中断の延長を有し得る、方法に関する。一実施形態では、ＥＲＴは、継続されるが、投薬量または頻度の少なくとも１つは低減される。

【０３５４】

理論に縛られることを望まないが、本発明者らは、対象へのＧＡＡのＡＡＶ媒介送達を用いるポンペ病を処置するための方法であって、ｒＡＡＶが、投与直後に定常状態までＧＡＡを発現し、その結果、対象が、ｒＡＡＶ投与から早期に、またはその時に、またはその周辺の時に、ＥＲＴから離脱することができ、例えば、ＥＲＴを、投与の前日、投与の同じ日、または投与の翌日、または投与の１週間もしくは２週間以内に、離脱することができる、方法を発見した。本明細書に開示されるように、本明細書に開示されるｒＡＡＶによるＧＡＡ発現の定常状態は、１８９～≦２，２６０ｎｍｏｌ／ｍＬ／時間の薬学的活性範囲のＧＡＡの血清レベルである。

【０３５５】

一部の実施形態では、本明細書に開示されるＧＡＡを発現するｒＡＡＶを用いるポンペ

病を処置するための方法は、１８９～４１０ｎｍｏｌ／ｍＬ／時間、または４１０～≦２，２６０ｎｍｏｌ／ｍＬ／時間の間の薬学的活性範囲内の発現されたｈＧＡＡの血清レベルをもたらすための、ｒＡＡＶの治療有効量の投与を含む。

【０３５６】

一部の実施形態では、本明細書に開示されるＧＡＡを発現するｒＡＡＶを用いるポンペ病を処置するための方法は、１８９～≦２，２６０ｎｍｏｌ／ｍＬ／時間の範囲内の発現されたｈＧＡＡの血清レベルをもたらすためのｒＡＡＶの投与を含み、対象は、ポンペ病の１つまたは複数の症状の臨床的安定性を達成する。臨床的安定性は、パラメーター：６ＭＷＴ（６分間歩行試験）、ＦＶＣ（努力肺活量）のいずれか１つまたは複数における定常状態を含む。一部の実施形態では、臨床的安定性は、３か月以上離れた２回の連続する評価における運動機能（６ＭＷＴによって決定される通り）および／または肺機能（ＦＶＣによって決定される通り）のいずれかにおける安定なレベルを指す。一部の実施形態では、６ＭＷＴによって決定される運動機能の臨床的に安定なレベルは、３か月以上離れた２回の連続する評価におけるベースラインからの≦１２％の低下、または４３メートル未満の減少である。言い方を変えれば、６ＭＷＴの位置によって決定される運動機能の臨床的に安定なレベルは、３か月以上離れた２回の連続する評価におけるベースラインレベルからの０～１２％以内の低下である。

【０３５７】

一部の実施形態では、立位で予測されるＦＶＣ％によって決定される肺機能の臨床的に安定なレベルは、３か月以上離れた２回の連続する評価におけるベースラインからの≦１５％の減少である。言い方を変えれば、立位で予測されるＦＶＣ％によって決定される肺機能の臨床的に安定なレベルは、３か月以上離れた２回の連続する評価におけるベースラインから１～１４％の間である。

【０３５８】

一部の実施形態では、６ＭＷＴまたはＦＶＣのベースラインレベルは、ＧＡＡを発現するｒＡＡＶの投与時またはその前に測定されたレベルである。一部の実施形態では、６ＭＷＴまたはＦＶＣのベースラインレベルは、対象が、ＧＡＡ　ＥＲＴを同時的に投与される場合、ＧＡＡを発現するｒＡＡＶの投与時またはその前に測定されたレベルである。一部の実施形態では、６ＭＷＴまたはＦＶＣのベースラインレベルは、対象が、ＧＡＡ　ＥＲＴから離脱している場合、ＧＡＡを発現するｒＡＡＶの投与時またはその前に測定されたレベルである。一部の実施形態では、６ＭＷＴまたはＦＶＣのベースラインレベルは、ＧＡＡ　ＥＲＴを離脱する前、例えば、約２４～約２６週間前のレベルである。一部の実施形態では、臨床的安定性は、ポンペ患者のＥＲＴ離脱前およびＥＲＴ離脱後の間維持され、患者は、ＥＲＴ投与の時、ＥＲＴ投与前、またはＥＲＴ投与後に投与されるＧＡＡをコードする核酸を含む、ＡＡＶの単回投与を受けている。維持される臨床的安定性は、６ＭＷＴおよび／またはＦＶＣが、本明細書に記載されるベースラインからの範囲内であることを示す。

【０３５９】

一部の実施形態では、本明細書に開示されるＧＡＡを発現するｒＡＡＶを用いてポンペ病を処置するための方法は、１つまたは複数の組織におけるグリコーゲンレベルの正常範囲内への低減をもたらすためのｒＡＡＶの量の投与を含み、正常範囲は、ポンペ病なしの対象の対照組織におけるグリコーゲンレベルである。

Ａ．ＡＡＶ－ｈＧＡＡの投薬量

【０３６０】

一部の実施形態では、本明細書に開示される方法は、ヒト対象に、１．０Ｅ１１ｖｇ／ｋｇおよび５．０Ｅ１３ｖｇ／ｋｇの範囲の用量で、本明細書に開示されるＧＡＡを発現するｒＡＡＶを投与することができることに関する。一部の実施形態では、ＥＲＴ離脱は、ＧＡＡを発現するｒＡＡＶの投与の時に起こり得るか、または組換えＡＡＶ投与の約２４または２６週間後に行われる。一部の実施形態では、ＥＲＴの非存在下でさえ本明細書に開示されるＧＡＡを発現するｒＡＡＶの投与による疾患の病態生理学の治療的是正、お

よびまた、例えば、発現されたｈＧＡＡに対する抗体によって測定されるような、発現されたｈＧＡＡへの免疫応答に対する保護が存在し得、したがって、本明細書に開示されるｈＧＡＡを発現するＡＡＶを投与されたポンペ病を有する対象が、ＥＲＴの長期休止を有することができることを実証し、これは、例えば、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる国際特許出願第ＰＣＴ／ＵＳ２０２３／０１３７１３号においてさらに議論されている。

【０３６１】

一部の実施形態では、本明細書に開示されるポンペ病を処置するための方法に従って対象に投与されるｒＡＡＶベクターまたはｒＡＡＶゲノムの用量は、投与の機序、使用されるプロモーター、使用されるシグナルペプチド、処置および／または予防されるポンペ病または他の状態の重症度、個々の対象の状態、特定のウイルスベクターまたはカプシド、使用される肝臓特異的プロモーター、および限定されるものではないが、発現可能なＧＡＡポリペプチドをコードする核酸の５’に付着したシグナルペプチドをコードする核酸などを含む送達される核酸に依存し、日常的な方法で決定することができる。

【０３６２】

一部の実施形態では、ＧＡＡを発現するｒＡＡＶベクターの治療有効量は、血清中で、長期ＧＡＡ　ＥＲＴによって達成されるＧＡＡの薬理学的活性に類似する（例えば、そのようなレベルの５％、１０％、２０％以内）、定常状態のＧＡＡ濃度をもたらす量である。例えば、定常状態の標的ＧＡＡ血清濃度は、約１６０～≦２，２６０ｎｍｏｌ／ｍＬ／時間、約１８９～≦２，２６０ｎｍｏｌ／ｍＬ／時間の範囲、または４１０～≦２，２６０ｎｍｏｌ／ｍＬ／時間の範囲である。一部の実施形態では、ＧＡＡを発現するｒＡＡＶベクターの用量は、１８９～≦２，２６０ｎｍｏｌ／ｍＬ／時間の薬理学的活性範囲を付与する、定常状態の標的ＧＡＡ血清濃度を達成する治療有効量である。一部の実施形態では、ＧＡＡを発現するｒＡＡＶベクターの用量は、対象における組織ＧＡＡレベルを、＞０．３０μｍｏｌ　４ＭＵ／分／グラム組織に増加させる治療有効量であり、ポンペ病なしの対象における組織ＧＡＡ含有量の正常範囲は、０．３６±／０．１３μｍｏｌ　４ＭＵ／分／グラム組織である。一部の実施形態では、ＧＡＡを発現するｒＡＡＶベクターの用量は、対象における組織ＧＡＡレベルを、０．２５～０．４μｍｏｌ　４ＭＵ／分／グラム組織の間に増加させる治療有効量である。一部の実施形態では、ＧＡＡを発現するｒＡＡＶベクターの用量は、約０．３６μｍｏｌ　４ＭＵ／分／グラム組織、例えば、約０．２５、または約０．２６、または約０．２７、または約０．２８、または約０．２９、または約０．３０、または約０．３１、または約０．３２、または約０．３３、または約０．３４、または約０．３５、または約０．３６、または約０．３７、または約０．３８、または約０．３９、または約０．４０μｍｏｌ　４ＭＵ／分／グラム組織の正常組織ＧＡＡ含有量をもたらす治療有効量である。

【０３６３】

一部の実施形態では、ＧＡＡを発現するｒＡＡＶベクターの用量は、対象における組織ＧＡＡレベルを、０．１～０．５μｍｏｌ　４ＭＵ／分／グラム組織の間に増加させる治療有効量である。一部の実施形態では、ＧＡＡを発現するｒＡＡＶベクターの用量は、約０．３６μｍｏｌ　４ＭＵ／分／グラム組織よりも高い正常組織ＧＡＡ含有量をもたらす治療有効量である。一部の実施形態では、ＧＡＡを発現するｒＡＡＶベクターの用量は、対象における組織ＧＡＡ含有量またはレベルを、０．２～０．４μｍｏｌ　４ＭＵ／分／グラム組織の範囲内に増加させる治療有効量である。一部の実施形態では、ＧＡＡを発現するｒＡＡＶベクターの用量は、対象における組織ＧＡＡ含有量を、０．３６±０．１３（μｍｏｌ　４ＭＵ／分／グラム組織）の正常筋肉組織ＧＡＡ含有量の４０％以内、もしくは３０％以内、もしくは２０％以内、もしくは１０％以内、または９％、８％、７％、６％、５％、４％、３％、２％もしくは１％以内に増加させる治療有効量であり、正常筋肉組織のＧＡＡ含有量は、ポンペ病なしの対象におけるＧＡＡの参照レベルである。一部の実施形態では、ＧＡＡを発現するｒＡＡＶベクターの用量は、対象における組織ＧＡＡ含有量を、０．１ｍｏｌ　４ＭＵ／分／グラム組織より高く増加させる治療有効量であり

、ポンペ病を有する対象における正常範囲のＧＡＡ含有量は、０．０５±０．０４（μｍｏｌ　４ＭＵ／分／グラム組織）である。一部の実施形態では、ＧＡＡを発現するｒＡＡＶベクターの用量は、対象における組織ＧＡＡ含有量を、ポンペを有する対象におけるＧＡＡ組織含有量のレベルの２倍より高く、または３倍、または４倍、または５倍、または６倍、または７倍、または８倍、または９倍、または１０倍、または１０倍より高く増加させる治療有効量である。一部の実施形態では、ＧＡＡを発現するｒＡＡＶベクターの用量は、対象における組織ＧＡＡ含有量を、ポンペを有する対象におけるＧＡＡ組織含有量のレベルの約５０％、または約４０％、または約３０％、または約２０％、または約１０％、または約９％、約８％、約７％、約６％、約５％、約４％、約３％、約２％もしくは約１％増加させる治療有効量である。一部の実施形態では、筋肉におけるＧＡＡ活性は、ＡＡＶ投与前のレベルに比べて、少なくとも１．５倍、少なくとも２倍、少なくとも３倍、少なくとも５倍、少なくとも８倍、または少なくとも１０倍である。一部の実施形態では、筋肉におけるＧＡＡ活性は、長期ＥＲＴを少なくとも約２４週間離脱した後のレベルに比べて、少なくとも１．５倍、少なくとも２倍、少なくとも３倍、少なくとも５倍、少なくとも８倍、または少なくとも１０倍である。

【０３６４】

一部の実施形態では、ＧＡＡを発現するｒＡＡＶベクターの用量は、対象における組織グリコーゲンレベルを、０．２５％湿組織重量～約１．５％湿組織重量の範囲内に低減する治療有効量である。一部の実施形態では、ＧＡＡを発現するｒＡＡＶベクターの用量は、対象における筋肉組織のグリコーゲンレベルを、ポンペ病を有さない対象の正常筋肉組織のグリコーゲン含有量（％湿組織重量として測定される）である０．９９％±０．７４（％湿組織重量）の正常筋肉組織のグリコーゲン含有量の４０％以内、または３０％以内、または２０％以内、または１０％以内、または９％、８％、７％、６％、５％、４％、３％、２％もしくは１％以内に低減する治療有効量である。

【０３６５】

一部の実施形態では、ＧＡＡを発現するｒＡＡＶベクターの用量は、３～５倍の治療指数の改善を示すＧＡＡの治療有効量である。

【０３６６】

一部の実施形態では、ＧＡＡを発現するｒＡＡＶベクターの用量は、ＡＡＶ投与１０週間後、または少なくとも２０週間後、または３０週間後に、ｈＧＡＡの臨床的に安定なレベルを有する対象をもたらす治療有効量である。

【０３６７】

実施形態では、本明細書で使用される場合、限定されないが、「有効量」という用語は、「治療有効量」、「有効用量」、または「治療有効用量」と同義である。実施形態では、ポンペ病を処置するための本明細書に開示される治療用化合物の有効性は、限定されないが、ポンペ病に関連する１つまたは複数の臨床症状および／または生理学的指標に基づいて、個体における改善を観察することによって決定することができる。実施形態では、ポンペ病に関連する症状の改善は、同時的治療の必要性の低減によって示され得る。

【０３６８】

一部の実施形態では、本明細書に開示されるｈＧＡＡを発現するｒＡＡＶベクターの治療効果を達成するための例示的な用量は、１．０Ｅ$^{9}$ｖｇ／ｋｇ～５．０Ｅ$^{11}$ｖｇ／ｋｇの範囲内である。一部の実施形態では、対象に投与される用量は、少なくとも約１．０Ｅ$^{9}$ｖｇ／ｋｇ、少なくとも約１．０Ｅ$^{10}$ｖｇ／ｋｇ、少なくとも約１．０Ｅ１１ｖｇ／ｋｇ、少なくとも約１．０Ｅ１２ｖｇ／ｋｇ、約１．１Ｅ１２ｖｇ／ｋｇ、約１．２Ｅ１２ｖｇ／ｋｇ、約１．３Ｅ１２ｖｇ／ｋｇ、約１．４Ｅ１２ｖｇ／ｋｇ、約１．５Ｅ１２ｖｇ／ｋｇ、約１．６Ｅ１２ｖｇ／ｋｇ、約１．７Ｅ１２ｖｇ／ｋｇ、約１．８Ｅ１２ｖｇ／ｋｇ、約１．９Ｅ１２ｖｇ／ｋｇ、約２．０Ｅ１２ｖｇ／ｋｇ、約３．０Ｅ１２ｖｇ／ｋｇ、約４．０Ｅ１２ｖｇ／ｋｇ、約５．０Ｅ１２ｖｇ／ｋｇ、約６．０Ｅ１２ｖｇ／ｋｇ、約７．０Ｅ１２ｖｇ／ｋｇ、約８．０Ｅ１２ｖｇ／ｋｇ、約９．０Ｅ１２ｖｇ／ｋｇ、約１．０Ｅ１３ｖｇ／ｋｇ、約１．２Ｅ１３ｖｇ／ｋｇ、約１．２Ｅ１３ｖｇ／ｋ

ｇ、約１．２Ｅ１３ｖｇ／ｋｇ、約１．３Ｅ１３ｖｇ／ｋｇ、約１．４Ｅ１３ｖｇ／ｋｇ、約１．５Ｅ１３ｖｇ／ｋｇ、約１．６Ｅ１３ｖｇ／ｋｇ、約１．７Ｅ１３ｖｇ／ｋｇ、約１．８Ｅ１３ｖｇ／ｋｇ、約１．９Ｅ１３ｖｇ／ｋｇ、約２．０Ｅ１３ｖｇ／ｋｇ、約３．０Ｅ１３ｖｇ／ｋｇ、約４．０Ｅ１３ｖｇ／ｋｇ、約５．０Ｅ１３ｖｇ／ｋｇ、約６．０Ｅ１３ｖｇ／ｋｇ、約７Ｅ１３ｖｇ／ｋｇ、約８Ｅ１３ｖｇ／ｋｇ、約９Ｅ１３ｖｇ／ｋｇ、または約１０Ｅ１４ｖｇ／ｋｇである。一部の実施形態では、ｒＡＡＶ投与は、免疫モジュレーター、例えば、プレドニゾン、メトトレキサート、またはそれらの組合せを伴う。一部の実施形態では、本発明のｒＡＡＶは、ＡＡＶ　ＸＬ　３２またはＡＡＶ　ＸＬ　３２．１カプシド内にパッケージングされる。

【０３６９】

好ましい実施形態では、本明細書に開示される方法による治療効果を達成するための例示的な用量は、１．２Ｅ１２～４．０Ｅ１２ｖｇ／ｋｇ、例えば、少なくとも約１．０Ｅ１２ｖｇ／ｋｇ、約１．１Ｅ１２ｖｇ／ｋｇ、約１．２Ｅ１２ｖｇ／ｋｇ、約１．３Ｅ１２ｖｇ／ｋｇ、約１．４Ｅ１２ｖｇ／ｋｇ、約１．５Ｅ１２ｖｇ／ｋｇ、約１．６Ｅ１２ｖｇ／ｋｇ、約１．７Ｅ１２ｖｇ／ｋｇ、約１．８Ｅ１２ｖｇ／ｋｇ、約１．９Ｅ１２ｖｇ／ｋｇ、約２．０Ｅ１２ｖｇ／ｋｇ、約２．１Ｅ１２ｖｇ／ｋｇ、約２．２Ｅ１２ｖｇ／ｋｇ、約２．３Ｅ１２ｖｇ／ｋｇ、約２．４Ｅ１２ｖｇ／ｋｇ、約２．５Ｅ１２ｖｇ／ｋｇ、約２．６Ｅ１２ｖｇ／ｋｇ、約２．７Ｅ１２ｖｇ／ｋｇ、約２．８Ｅ１２ｖｇ／ｋｇ、約２．９Ｅ１２ｖｇ／ｋｇ、約３．０Ｅ１２ｖｇ／ｋｇ、約３．１Ｅ１２ｖｇ／ｋｇ、約３．２Ｅ１２ｖｇ／ｋｇ、約３．３Ｅ１２ｖｇ／ｋｇ、約３．４Ｅ１２ｖｇ／ｋｇ、約３．５Ｅ１２ｖｇ／ｋｇ、約３．６Ｅ１２ｖｇ／ｋｇ、約３．７Ｅ１２ｖｇ／ｋｇ、約３．８Ｅ１２ｖｇ／ｋｇ、約３．９Ｅ１２ｖｇ／ｋｇ、約４．０Ｅ１２ｖｇ／ｋｇの力価である。

【０３７０】

好ましい実施形態では、本明細書に開示される方法による治療効果を達成するための例示的な用量は、１．０Ｅ１１ｖｇ／ｋｇ～５．０Ｅ１３ｖｇ／ｋｇ、例えば、１．０Ｅ１１ｖｇ／ｋｇ、１．１Ｅ１１ｖｇ／ｋｇ、１．２Ｅ１１ｖｇ／ｋｇ、１．３Ｅ１１ｖｇ／ｋｇ、１．４Ｅ１１ｖｇ／ｋｇ、１．５Ｅ１１ｖｇ／ｋｇ、１．６Ｅ１１ｖｇ／ｋｇ、１．７Ｅ１１ｖｇ／ｋｇ、１．８Ｅ１１ｖｇ／ｋｇ、１．９Ｅ１１ｖｇ／ｋｇ、約１．０Ｅ１２ｖｇ／ｋｇ、約１．１Ｅ１２ｖｇ／ｋｇ、約１．２Ｅ１２ｖｇ／ｋｇ、約１．３Ｅ１２ｖｇ／ｋｇ、約１．４Ｅ１２ｖｇ／ｋｇ、約１．５Ｅ１２ｖｇ／ｋｇ、約１．６Ｅ１２ｖｇ／ｋｇ、約１．７Ｅ１２ｖｇ／ｋｇ、約１．８Ｅ１２ｖｇ／ｋｇ、約１．９Ｅ１２ｖｇ／ｋｇ、約２．０Ｅ１２ｖｇ／ｋｇ、約３．０Ｅ１２ｖｇ／ｋｇ、約４．０Ｅ１２ｖｇ／ｋｇ、約５．０Ｅ１２ｖｇ／ｋｇ、約６．０Ｅ１２ｖｇ／ｋｇ、約７．０Ｅ１２ｖｇ／ｋｇ、約８．０Ｅ１２ｖｇ／ｋｇ、約９．０Ｅ１２ｖｇ／ｋｇ、約１．０Ｅ１３ｖｇ／ｋｇ、約１．２Ｅ１３ｖｇ／ｋｇ、約１．２Ｅ１３ｖｇ／ｋｇ、約１．２Ｅ１３ｖｇ／ｋｇ、約１．３Ｅ１３ｖｇ／ｋｇ、約１．４Ｅ１３ｖｇ／ｋｇ、約１．５Ｅ１３ｖｇ／ｋｇ、約１．６Ｅ１３ｖｇ／ｋｇ、約１．７Ｅ１３ｖｇ／ｋｇ、約１．８Ｅ１３ｖｇ／ｋｇ、約１．９Ｅ１３ｖｇ／ｋｇ、約２．０Ｅ１３ｖｇ／ｋｇ、約３．０Ｅ１３ｖｇ／ｋｇ、約４．０Ｅ１３ｖｇ／ｋｇ、約５．０Ｅ１３ｖｇ／ｋｇの力価である。

【０３７１】

【０３７２】

ポンペ病を処置するための方法のために有用な本明細書に開示されるｈＧＡＡを発現するｒＡＡＶベクターの一部の実施形態では、治療効果を達成するための例示的な用量は、少なくとも約１．０Ｅ１２～４．０Ｅ１２ｖｇ／ｋｇ、または約１．２Ｅ１２～３．０Ｅ１２ｖｇ／ｋｇ、または約１．２Ｅ１２～２．５Ｅ１２ｖｇ／ｋｇ、または約２．５Ｅ１２～４．０Ｅ１２ｖｇ／ｋｇの力価である。

【０３７３】

一部の実施形態では、投薬量は、当業者によって改変されてもよく、例えば、投与される用量は、配列番号９７のＬＳＰよりも強いプロモーターが、ＧＡＡをコードする核酸に

動作可能に連結されている場合、１．０Ｅ１２ｖｇ／ｋｇよりも低くてもよいか、または約５．０Ｅ１１ｖｇ／ｋｇよりも低くてもよい。対照的に、代替の実施形態では、投薬量は、当業者によって改変されてもよく、例えば、投与されるｒＡＡＶベクターの用量は、ＡＡＶ８－ＬＳＰｈＧＡＡベクターにおいて使用される配列番号９７のＬＳＰよりも弱い肝臓特異的プロモーターが、ＧＡＡをコードする核酸に動作可能に連結されている場合、約１．６Ｅ１２ｖｇ／ｋｇよりも高くてもよいか、または約５．０Ｅ１２ｖｇ／ｋｇよりも高くてもよい。治療効果を達成するための例示的な用量は、少なくとも約１．０$E^{5}$、１．０$E^{6}$、１．０$E^{7}$、１．０$E^{8}$、１．０$E^{9}$、１．０$E^{10}$、１．０$E^{11}$、１．０$E^{12}$ｖｇ／ｋｇ、必要に応じて、約１．０$E^{10}$～約１．０$E^{12}$形質導入単位（ｖｇ／ｋｇ）の力価であり、必要に応じて、用量は、約４．０$E^{12}$ｖｇ／ｋｇを超えず、または必要に応じて、約３．０$E^{12}$形質導入単位（ｖｇ／ｋｇ）である。

【０３７４】

一実施形態では、本明細書に開示されるｈＧＡＡを発現するｒＡＡＶベクターの投与された用量のパーセンテージは、例えば、投与後少なくとも１、２、３、４週間、またはそれよりも長く、投与後の肝臓において維持されない。

【０３７５】

一実施形態では、本明細書に開示されるｈＧＡＡを発現するｒＡＡＶベクターの投与された用量の１％、２％、３％、４％、５％、６％、７％、８％、９％、１０％、１１％、１２％、１３％、１４％、１５％、１６％、１７％、１８％、１９％、２０％、２１％、２２％、２３％、２４％、２５％、２６％、２７％、２８％、２９％、３０％、３１％、３２％、３３％、３４％、３５％、３６％、３７％、３８％、３９％、４０％、４１％、４２％、４３％、４４％、４５％、４６％、４７％、４８％、４９％、５０％、５１％、５２％、５３％、５４％、５５％、５６％、５７％、５８％、５９％、６０％、６１％、６２％、６３％、６４％、６５％、６６％、６７％、６８％、６９％、７０％、７１％、７２％、７３％、７４％、７５％、７６％、７７％、７８％、７９％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％未満が、例えば、投与後少なくとも１、２、３、４週間、またはそれよりも長く、投与後の肝臓において維持される。

【０３７６】

一実施形態では、投与された本明細書に開示されるｈＧＡＡを発現するｒＡＡＶベクターの１．０$E^{9}$ｖｇ／ｋｇ未満～５．０$E^{11}$ｖｇ／ｋｇが、例えば、投与後少なくとも１、２、３、４週間、またはそれよりも長く、投与後の肝臓において維持される。

【０３７７】

一実施形態では、投与された本明細書に開示されるｈＧＡＡを発現するｒＡＡＶベクターの１．０$E^{9}$ｖｇ／ｋｇ、１．０$E^{10}$ｖｇ／ｋｇ、１．０Ｅ１１ｖｇ／ｋｇ、１．０Ｅ１２ｖｇ／ｋｇ、１．１Ｅ１２ｖｇ／ｋｇ、１．２Ｅ１２ｖｇ／ｋｇ、１．３Ｅ１２ｖｇ／ｋｇ、１．４Ｅ１２ｖｇ／ｋｇ、１．５Ｅ１２ｖｇ／ｋｇ、１．６Ｅ１２ｖｇ／ｋｇ、１．７Ｅ１２ｖｇ／ｋｇ、１．８Ｅ１２ｖｇ／ｋｇ、１．９Ｅ１２ｖｇ／ｋｇ、２．０Ｅ１２ｖｇ／ｋｇ、３．０Ｅ１２ｖｇ／ｋｇ、４．０Ｅ１２ｖｇ／ｋｇ、５．０Ｅ１２ｖｇ／ｋｇ、６．０Ｅ１２ｖｇ／ｋｇ、７．０Ｅ１２ｖｇ／ｋｇ、８．０Ｅ１２ｖｇ／ｋｇ、９．０Ｅ１２ｖｇ／ｋｇ、１．０Ｅ１３ｖｇ／ｋｇ、１．２Ｅ１３ｖｇ／ｋｇ、１．２Ｅ１３ｖｇ／ｋｇ、１．２Ｅ１３ｖｇ／ｋｇ、１．３Ｅ１３ｖｇ／ｋｇ、１．４Ｅ１３ｖｇ／ｋｇ、１．５Ｅ１３ｖｇ／ｋｇ、１．６Ｅ１３ｖｇ／ｋｇ、１．７Ｅ１３ｖｇ／ｋｇ、１．８Ｅ１３ｖｇ／ｋｇ、１．９Ｅ１３ｖｇ／ｋｇ、２．０Ｅ１３ｖｇ／ｋｇ、３．０Ｅ１３ｖｇ／ｋｇ、４．０Ｅ１３ｖｇ／ｋｇ、または５．０Ｅ１３ｖｇ／ｋｇ未満が、例えば、投与後少なくとも１、２、３、４週間、またはそれよりも長く、投与後の肝臓において維持される。

【０３７８】

さらなる実施形態では、ポンペ病を有する対象を処置するための本明細書に開示される

方法にしたがうｒＡＡＶベクターまたはｒＡＡＶゲノムの投与は、２時間、３時間、４時間、５時間、６時間、７時間、８時間、９時間、１０時間、１１時間、１２時間、１３時間、１４時間、１５時間、１６時間、１７時間、１８時間、１９時間、２０時間、２１時間、２２時間、２３時間、１日、２日、３日、４日、５日、６日、７日、１週間、２週間、３週間、４週間、１か月、２か月、３か月、４か月、またはそれよりも長い循環半減期を有するＧＡＡタンパク質の産生をもたらし得る。

【０３７９】

一部の実施形態では、本明細書に開示されるポンペの処置のための方法は、単回投与で対象を処置するために使用されるｈＧＡＡを発現するｒＡＡＶの単回用量に関する。しかしながら、一部の実施形態では、投与されるｒＡＡＶの用量は、複数回投与で対象に与えられ得、例えば、ｒＡＡＶの用量は、サブ用量に分けられて、複数回投与で投与され得る。

【０３８０】

一部の実施形態では、本明細書に開示されるポンペの処置のための方法が、ｈＧＡＡを発現するｒＡＡＶの単回用量の複数回投与を含み得ること、すなわち、対象が、初期のまたは第１の投与後の規定された期間後に、ｈＧＡＡを発現するｒＡＡＶのブースター投与（すなわち、第２、第３、第４など）で処置され得ることが想定される。ブースター投与（すなわち、第２、第３、第４、第５など）の用量は、限定されるものではないが、（ｉ）ＧＡＡ発現の定常状態を示す血清ＧＡＡレベル、（ｉｉ）グリコーゲンレベルの低減および／または筋肉における正常範囲内のグリコーゲンレベルの維持、ならびに（ｉｉｉ）臨床的に安定なレベル内の筋肉機能および／または肺機能を含む１つまたは複数のポンペ症状のいずれか１つまたは複数を達成するための治療有効用量を含む、上記の因子に応じて、第１の投与で投与されたｒＡＡＶ－ｈＧＡＡと同じ用量（量）であり得るか、またはより高い用量もしくはより低い用量であり得る。本明細書に開示されるように、本明細書に開示されるｒＡＡＶによるＧＡＡ発現の定常状態は、１６５～≦２２６０ｎｍｏｌ／ｍｌ／時間、または１８９～≦２，２６０ｎｍｏｌ／ｍＬ／時間の薬理学的活性範囲のＧＡＡの血清レベルである。ポンペ病の１つまたは複数の症状の安定性は、本明細書に開示される臨床的安定性パラメーターによって決定することができ、本明細書に開示される３か月以上離れた２回の連続する評価における６ＭＷＴ（６分間歩行試験）および／またはＦＶＣ（努力肺活量）における定常状態を含む。一部の実施形態では、６ＭＷＴによって決定される運動機能の臨床的に安定なレベルは、３か月以上離れた２回の連続する評価におけるベースラインからの≦１２％の低下、または４３メートル未満の減少である。一部の実施形態では、立位で予測されるＦＶＣ％によって決定される肺機能の臨床的に安定なレベルは、３か月以上離れた２回の連続する評価におけるベースラインからの≦１５％の減少である。

【０３８１】

ある実施形態では、本明細書に開示されるポンペの処置のための方法によるｒＡＡＶベクターの第１の用量およびその後の用量（すなわち、ブースター用量）の投与の間の期間は、以下：約４か月、約６か月、約７か月、約８か月、約９か月、約１２か月、約１８か月、約２４か月、または約３年、約４年、約５年、または５年よりも長くのいずれかから選択される。

【０３８２】

別の実施形態では、ポンペ病の処置のための本明細書に開示されるｒＡＡＶベクターまたはｒＡＡＶゲノムの投与は、例えば、少なくとも０．５ポンド、少なくとも１ポンド、少なくとも１．５ポンド、少なくとも２ポンド、少なくとも２．５ポンド、少なくとも３ポンド、少なくとも３．５ポンド、少なくとも４ポンド、少なくとも４．５ポンド、少なくとも５ポンド、少なくとも５．５ポンド、少なくとも６ポンド、少なくとも６．５ポンド、少なくとも７ポンド、少なくとも７．５ポンド、少なくとも８ポンド、少なくとも８．５ポンド、少なくとも９ポンド、少なくとも９．５ポンド、少なくとも１０ポンド、少なくとも１０．５ポンド、少なくとも１１ポンド、少なくとも１１．５ポンド、少なくと

も１２ポンド、少なくとも１２．５ポンド、少なくとも１３ポンド、少なくとも１３．５ポンド、少なくとも１４ポンド、少なくとも１４．５ポンド、少なくとも１５ポンド、少なくとも２０ポンド、少なくとも２５ポンド、少なくとも３０ポンド、少なくとも５０ポンドの体重の増加をもたらす。

【０３８３】

別の実施形態では、ポンペ病の処置のための本明細書に開示される任意の血清型のＡＡＶ　ＧＡＡは、例えば、０．５ポンド～５０ポンド、０．５ポンド～３０ポンド、０．５ポンド～２５ポンド、０．５ポンド～２０ポンド、０．５ポンド～１５ポンド、０．５ポンド～１０ポンド、０．５ポンド～７．５ポンド、０．５ポンド～５ポンド、１ポンド～１５ポンド、１ポンド～１０ポンド、１ポンド～７．５ポンド、１ポンド～５ポンド、２ポンド～１０ポンド、２ポンド～７．５ポンドの体重の増加をもたらす。

Ｂ．長期ＥＲＴの離脱

【０３８４】

ポンペ病の処置は、通常、組換えヒト酸性α－グルコシダーゼ（ｒｈＧＡＡ）を用いる長期酵素補充療法（ＥＲＴ）の投与により、肺および筋肉の機能の改善によりＬＯＰＤおよびＩＯＰＤ患者両方の生存を延長することが以前に報告されている。しかしながら、Schoser et alは、安定化の期間後、これらのパラメーターの両方が、経時的に低下し続けることを報告している（Schoser et al., 2017 Neurol, 264: 621-30を参照されたい）。加えて、組換えＧＡＡタンパク質によるＥＲＴは、限定されるものではないが、血中での投与された組換えＧＡＡの短い半減期、効率的な骨格筋取り込みの欠如、高力価抗体応答についての可能性、およびさらに一部の患者がＥＲＴに応答しないこと、ならびに５～８時間で摂取され得る２週間ごとの組換えＧＡＡ注入の厳しい投与を含む多数の不利益を有する。また、疾患進行は、未処置対象と比較して、遅くなるが、ＥＲＴの利益は、長続きしないことがあり、多くの患者は、処置の順守にもかかわらず、死亡するか、衰えたままである（Tarnopolsky et al. 2016 Can J Neurol Sci, 43: 472-85）。

【０３８５】

組換えＧＡＡタンパク質ＥＲＴを受けている対象における徐々に弱くなる効力は、高く持続的な抗ＧＡＡ抗体価（ＨＳＡＴ）が形成される、ＥＲＴに対する免疫応答によって部分的に説明される。ＨＳＡＴを有する対象は、抗体を形成しなかったか、低い力価の抗体のみを形成した患者と比較して、死亡率の大きな増加を示した（Banugaria et al. 2011）。さらにまた、生存を有意に延長する、免疫抑制によりＨＳＡＴについてのリスクがある対象において抗体形成を防止する能力は、ＨＳＡＴの臨床的関連を確認した（Mendelsohn et al. 2009；Banugaria et al. 2013；Kazi et al. 2017）。

【０３８６】

ポンペ病を有する対象は、それらが、残留ＧＡＡ酵素活性を有する場合に、交差反応製免疫物質（ＣＲＩＭ）陽性、および残留ＧＡＡ活性が検出されない場合に、ＣＲＩＭ陰性と考えられる。プールされた臨床研究データに基づいて、ポンペ病症例の２８％は、乳児発症型であり、そのうち約８５％は、古典的乳児発症型であり、その４分の３は、ＣＲＩＭ陽性である（Kemper, Comeau, and Green 2013）。新たに診断されたＩＯＰＤ患者におけるＣＲＩＭ状態の決定は、それが、ＥＲＴを開始する前に予防的免疫モジュレート測定の制度を可能にし、このようにして、ＨＳＡＴの最悪の損傷効果を相殺するので、重要である。ＣＲＩＭ陰性ポンペ病対象は、ＨＳＡＴを生じ、ｒｈＧＡＡによるＥＲＴからの著しく低減された効力を示した（Amalfitano et al. 2001）。チャイニーズハムスター卵巣細胞由来ｒｈＧＡＡを使用するポンペ病におけるＥＲＴの最初のパイロット研究では、ＣＲＩＭ陰性であった２人の対象は、ＣＲＩＭ陽性であった第３の対象よりも、高い力価の抗ＧＡＡ抗体を産生した。これは、ＣＲＩＭ陰性対象における著しく低減されたＥＲＴの効力と対応した。ポンペ病における抗体形成と治療の効力の関係は、ＥＲＴに対するＣＲＩＭ陰性対象の不十分な応答によって強調され、これは、ＨＳＡＴの開始と相関した（Kishnani et al. 2010）。

【０３８７】
ＬＯＰＤ対象は、ＣＲＩＭ陰性ではないが、一部が、ＥＲＴの最適な効力を妨げ得るｒｈＧＡＡに対する高い抗体応答を開始する（Patel et al. 2012；de Vries et al. 2017；「ＬＵＭＩＺＹＭＥ添付文書」２０１４）。加えて、すべてのポンペ対象は、ＥＲＴの効力に対する未知の効果を伴って、あるレベルの抗ＧＡＡ抗体応答を開始する。
【０３８８】
一部の実施形態では、ポンペ病を有する対象を処置するための方法であって、対象が長期ＥＲＴの投与の長期間の休止を有することを可能にする本明細書に開示されるｈＧＡＡを発現するＡＡＶを投与するステップを含む、方法において、本明細書に開示されるＧＡＡポリペプチドを発現するｒＡＡＶベクターを使用することができる。特に、本明細書に開示されるＧＡＡポリペプチドを発現するｒＡＡＶベクターは、長期間にわたる長期ｈＧＡＡ　ＥＲＴ投与の臨床的必要性を低減または排除する能力を有することを可能にするポンペ病を有する対象に投与することができる。
【０３８９】
したがって、本明細書に開示される技術の別の態様は、本明細書に開示されるＧＡＡポリペプチドを発現するｒＡＡＶベクターを含む組成物をポンペ病を有する対象に投与することによるポンペ病を処置するための方法に関し、一部の実施形態では、方法は、ポンペ病を有する対象が、通常、毎週または１週間おきのレジメンで投与される組換えヒトＧＡＡ（ｒｈＧＡＡ）ＥＲＴの長期投与から離脱するまたはそれを停止することを可能にする。一部の実施形態では、本明細書に開示される方法は、対象が、本明細書に開示されるＧＡＡポリペプチドを発現するＡＡＶベクターの特定の用量を投与される場合に、ポンペ病を有する対象が、長期間にわたる通常のＥＲＴレジメンを中断する（例えば、長期間のＥＲＴ休止）ことを可能にする。一部の実施形態では、長期ＥＲＴの投与の離脱は、対象へのＡＡＶベクターの投与のおよその時（例えば、前日、その日、または翌日）に開始し、または一部の実施形態では、長期ＥＲＴの投与の離脱は、ＡＡＶベクターの投与約２４週間後、または約２４週間～２６週間後以内の任意の時に行うことができる。
【０３９０】
本明細書に開示されるように、「長期ＥＲＴ」は、ＩＯＰＤおよびＬＯＰＤを含むポンペ病を有する対象のための標準治療（ＳＯＣ）処置を指し、通常、レジメンに任意の中断なしの、定期的および頻繁な、例えば、毎週または２週間ごとの対象への組換えヒトアルグルコシダーゼ（alglucisudease）アルファタンパク質（ｒｈＧＡＡ）の静脈内投与のレジメンであり、投与されるｒｈＧＡＡタンパク質は、ＧＡＡの外因性供給源を提供する。ポンペ病の処置のための最初の米国承認製品（２００６）であったＭＹＯＺＹＭＥ（登録商標）（アルグルコシダーゼアルファ）、および２０１０年に承認されたＬＵＭＩＺＹＭＥ（登録商標）（アルグルコシダーゼアルファ）は、乳児発症型および遅発型ポンペ患者のための例示的な現在の標準治療（ＳＯＣ）処置である。通常の長期ＥＲＴ投与レジメンは、２０ｍｇ／Ｋｇの用量での注入としての２週間ごとのアルグルコシダーゼアルファの静脈内投与である（ＬＵＭＩＺＹＭＥ添付文書２０１４）。
【０３９１】
本明細書に開示されるように、一部の実施形態では、本明細書に開示されるｈＧＡＡを発現するＡＡＶを投与することによる本明細書に開示される方法は、長期間にわたる長期ＥＲＴの投与の離脱または休止を可能にする。一部の実施形態では、長期間は、少なくとも約３か月、または少なくとも約６か月、または少なくとも約１年、または１年よりも長い。
【０３９２】
本明細書に開示されるように、「長期」間は、長期ＥＲＴの投与が停止される期間に関して言及される場合、１か月よりも長い期間、および一部の実施形態では、最大でＥＲＴの５回の投与を受け損なった場合よりも長い期間を指す。
【０３９３】

したがって、一部の実施形態では、本明細書に開示されるｈＧＡＡを発現するＡＡＶを用いるポンペ病を有する対象を処置するための方法は、ＧＡＡを発現するＡＡＶを含む医薬組成物を対象に投与するステップを含み、対象は、長期間にわたって、長期ＧＡＡ酵素補充療法（ＥＲＴ）を投与されない。一部の実施形態では、長期ＥＲＴの投与の休止または離脱は、ＡＡＶ－ＧＡＡベクターの投与の１～２日の間、およびその投与の少なくとも２４週間後の任意の時に行われる。すなわち、一部の実施形態では、処置される対象は、ＡＡＶ－ＧＡＡの投与の日、または前日もしくは翌日に、ＥＲＴの投与を停止され得る。一部の実施形態では、本明細書に開示される方法により処置される対象は、ＡＡＶ－ＧＡＡの投与の約１週間後、または約２週間後、または約３週間後、または約１か月後、または約２か月後、または約３か月後、または約４か月後、または約５か月後、または約６か月後にＥＲＴを停止され得る。

【０３９４】

本明細書に開示される方法に従って、それぞれの対象による、ＥＲＴを停止するためまたはＥＲＴ休止のための正確なタイムフレームは、当業者によって決定することができるが、理論によって限定されることを望まないが、本明細書に開示されるｈＧＡＡを発現するＡＡＶを投与することによるポンペ病を有する対象を処置するための方法であって、ＡＡＶ－ｈＧＡＡによる発現から達成される血清ＧＡＡレベルが、少なくとも１６５ｎｍｏｌ／ｍｌ／時間、または少なくとも１８９ｎｍｏｌ／ｍｌ／時間、例えば、１８９～≦２，２６０ｎｍｏｌ／ｍＬ／時間の間の薬理学的活性範囲内の血清レベルに近いまたはほぼその血清レベルである時点でＥＲＴが停止される、方法が本明細書に包含される。一部の実施形態では、ＥＲＴが、ＡＡＶ－ｈＧＡＡによる発現から達成される血清ＧＡＡレベルが１８９ｎｍｏｌ／ｍＬ／時間の間の薬理学的活性範囲内の血清レベルの５０％以内、または６０％以内、または７０％以内、または８０％以内である時点で停止される方法が本明細書に包含される。一部の実施形態では、本明細書に開示されるｈＧＡＡポリペプチドを発現するＡＡＶを投与することによるポンペ病を処置するための方法であって、ＥＲＴが、ＡＡＶ－ｈＧＡＡによる発現から達成される血清ＧＡＡレベルが１６５～約２０００ｎｍｏｌ／ｍＬ／時間の間の薬理学的活性範囲内の血清レベルの５０％以内、または６０％以内、または以内７０％以内、または８０％以内である時点で停止される、方法が本明細書に包含される。

【０３９５】

一部の実施形態では、本明細書に開示されるｈＧＡＡポリペプチドを発現するＡＡＶを投与することによるポンペ病を処置するための方法であって、ＥＲＴが、通常のＥＲＴレジメンから達成される血清ＧＡＡレベルが、ＡＡＶ－ｈＧＡＡによる発現から達成されるＧＡＡ血清レベルと置き換えられる時点で停止される、方法が本明細書に包含される。例えば、最後のＥＲＴ投与からの組換えｈＧＡＡに起因する血清ＧＡＡレベルが低下するにつれて、ＡＡＶ－ｈＧＡＡによる発現から達成される血清ＧＡＡレベルの同時的な増加が存在し、その結果、ＥＲＴ離脱または休止は、本明細書に開示される方法に従って６ＭＷＴまたはＦＶＣによって測定される、対象におけるポンペ病の１つまたは複数の症状の臨床的安定性の低下をもたらさない。例としての目的のみのために、一部の実施形態では、ＥＲＴ離脱または休止は、投与されたＡＡＶ－ｈＧＡＡが、対象におけるポンペ病の１つまたは複数の症状の臨床的安定性、例えば、３か月以上離れた２回の連続する評価において、６ＭＷＴが≦１２％の低下であるか、もしくはベースラインからの４３メートル未満の減少によって決定される運動機能の臨床的に安定なレベル、または３か月以上離れた２回の連続する評価において、立位のＦＶＣ％が、ベースラインからの≦１５％の減少であることによって決定される肺機能の臨床的に安定なレベルのための血清ＧＡＡレベルを達成する発現されたＧＡＡをもたらす場合に行われ、したがって、最後のＥＲＴ投与から組換えｈＧＡＡを不要にする。

【０３９６】

一部の実施形態では、本明細書に開示されるｈＧＡＡポリペプチドを発現するＡＡＶを投与することによるポンペ病を処置するための方法は、本明細書に開示される６ＭＷＴお

よび／またはＦＶＣ％によって測定される、ポンペ病の１つまたは複数の症状を臨床的安定に維持しながら、約１年、または約１５か月、または約１８か月、または約２４か月、または約３０か月、または３０か月よりも長い期間にわたるＥＲＴの長期休止を可能にする。

【０３９７】

したがって、本明細書に開示されるＧＡＡポリペプチドをコードするｒＡＡＶベクターおよび本明細書に開示される方法は、限定されるものではないが、非常に時間がかかり、地理的に制限があり、ポンペ病を有する患者がそのＥＲＴ注入が投与されるエリアから長期間旅行するのを妨げる、長期ｒｈＧＡＡ　ＥＲＴ処置の厳しくつらい毎週または１週間おきの注入の低減または排除を含む、ポンペ病を有する対象に対する大きな利点を提供する。加えて、本明細書に開示されるように、ＥＲＴ投与の非存在は、ＥＲＴに対する抗ｒｈＧＡＡ抗体に起因する任意の副作用も低減し、ＥＲＴと通常共投与される免疫抑制薬の投与のための必要性も回避する。そのため、本明細書に開示されるｈＧＡＡポリペプチドを発現するＡＡＶを投与することによるポンペ病を処置するための方法は、ポンペ処置におけるより大きな柔軟性、ならびにポンペ病を有する対象のクオリティオブライフおよびライフスタイルの改善をもたらす。

Ｃ．補完的ＥＲＴの投与

【０３９８】

一部の実施形態では、本明細書に開示されるｈＧＡＡポリペプチドを発現するＡＡＶを投与することによるポンペ病を処置するための方法は、対象が、長期ＥＲＴの投与の通常のレジメンからの中断または「休薬」を有することを可能にする。すなわち、本明細書に開示される方法によれば、本明細書に開示されるＧＡＡを発現するＡＡＶベクターを投与される対象は、長期ＥＲＴの投与の非存在下の長期間を取り得る。また、一部の実施形態では、本明細書に開示されるＧＡＡを発現するＡＡＶベクターを投与される対象は、長期間にわたる長期ＥＲＴの投与の離脱の初期期間後、補完的ＥＲＴが投与され得、補完的ＥＲＴは、長期ＥＲＴの休止の約６か月後、または約１年後、または１年よりも長い後に投与される。したがって、本明細書に開示されるｈＧＡＡポリペプチドを発現するＡＡＶを投与することによるポンペ病を処置するための方法は、通常の長期ＥＲＴ投与レジメンにおける柔軟性を可能にし、臨床的悪化をもたらさない、すなわち、長期間にわたる進行中の長期ＥＲＴ投与を有していないにもかかわらず、対象が臨床的に安定したままである、長期ＥＲＴの投与の中断または非存在の延長の両方を可能にする。

【０３９９】

一部の実施形態では、本明細書に開示されるｈＧＡＡポリペプチドを発現するＡＡＶを投与することによるポンペ病を処置するための方法は、ＥＲＴ投与の長期間の休止後のＥＲＴの再投与（本明細書では、「補完的ＥＲＴ」と称される）を包含し、ＡＡＶによって発現されるＧＡＡの継続的な産生がＥＲＴの柔軟性を含むことを可能にするので、通常のＥＲＴレジメンの柔軟性を可能にする。一部の実施形態では、補完的ＥＲＴは、本明細書に開示されるように、ＥＲＴのパルス投与である。一部の実施形態では、補完的ＥＲＴは、長期ＥＲＴの投与前と比較して、より頻度が低い間隔、またはより低い用量、または不規則な用量、または不規則な間隔である。

【０４００】

一部の実施形態では、本明細書に開示されるｈＧＡＡポリペプチドを発現するＡＡＶを投与することによるポンペ病を処置するための方法は、少なくとも６か月～約１年の長期間の長期ＥＲＴ投与の非存在後、ＥＲＴの再開（本明細書では、「補完的ＥＲＴ」と称される）を包含する。一部の実施形態では、補完的ＥＲＴは、短期間であり得、第２の長期間のＥＲＴ投与休止が続き得る。一部の実施形態では、補完的ＥＲＴは、３か月～約２年間、例えば、約３か月間、４か月間、５か月間、６か月間、７か月間、８か月間、９か月間、１０か月間、１１か月間、または約１年間の間の任意の期間であり得る。

【０４０１】

一部の実施形態では、本明細書に開示されるｈＧＡＡポリペプチドを発現するＡＡＶを

投与することによるポンペ病を処置するための方法は、ポンペを有する対象に従ってＧＡＡを発現するｒＡＡＶを投与するステップを包含し、長期ＥＲＴの投与は、組換えＡＡＶの投与後に継続する。しかしながら、ＥＲＴは、組換えＡＡＶベクターの投与前よりも低い用量および／または頻度である。例えば、ＡＡＶベクターの投与後、長期ＥＲＴは、ＡＡＶ－ＧＡＡの投与後少なくとも２４週間、３週間ごと、１か月に１回、隔月、３か月ごとに１回、４か月ごと、５か月ごと、６か月ごとに投与され得る。長期ＥＲＴの投薬量は、一実施形態では、低減することができる。一方法では、不規則な投薬スケジュールおよび／または量が使用され得るように、ＡＡＶベクターの投与後の長期ＥＲＴのパルス投与レジメンを、使用することができる。本明細書で議論されるように、一部の実施形態では、長期ＥＲＴの投与は、本明細書に開示されるように、２４週で、またはそれよりも早く離脱することができる。

【０４０２】

一部の実施形態では、投与されたＡＡＶベクターによるＧＡＡの継続的な発現に起因して、本明細書に開示される方法は、長期ＥＲＴまたは補完的ＥＲＴ両方の投与の柔軟性を可能にし、その結果、対象が、長期ＥＲＴまたは補完的ＥＲＴレジメンの１回もしくは複数回のＥＲＴ投与を受け損なう計画の場合、または不注意でもしくはうっかり受け損なう場合に、対象は、臨床的安定性を維持する。現在、ＥＲＴを受け損なうと、非常に多くの量のＥＲＴが、同じ臨床レベルに戻るために必要である。

【０４０３】

一部の実施形態では、補完的ＥＲＴは、長期ＥＲＴの投与前と比較して、より頻度が低い投与間隔、またはより低い用量、または不規則な用量、または不規則な投与間隔である。例えば、一部の実施形態では、補完的ＥＲＴにおいて投与されるｒｈＧＡＡの用量は、長期ＥＲＴレジメンにおいて投与されるｒｈＧＡＡの通常の用量の８０％未満、７５％未満、７０％未満、６５％未満、６０％未満、５５％未満、５０％未満、４５％未満、４０％未満、３５％未満、３０％未満、２５％未満、２０％未満、１５％未満、１０％未満、５％未満、２％未満、または１％未満である。

【０４０４】

一部の実施形態では、補完的ＥＲＴは、パルス投与として投与される。代替の実施形態では、本明細書に開示されるｒＡＡＶベクター組成物を投与された対象は、長期ＥＲＴ投与または補完的ＥＲＴの定期的な投薬レジメンを中断または中止し得るので、長期ＥＲＴまたは補完的ＥＲＴは、パルス投与によって投与される。例えば、一部の実施形態では、長期ＥＲＴまたは補完的ＥＲＴの投与は、パルス化投与によって投与することができる。ある特定の実施形態では、組成物を投与される対象は、長期ＥＲＴまたは補完的ＥＲＴのパルス化投与を有することができる。

【０４０５】

ある特定の実施形態では、補完的ＥＲＴのパルス化投与は、対象が、臨床的安定性を維持するためおよび／または血清ＧＡＡレベルを１８９ｎｍｏｌ／時間＊またはそれよりも上で維持するために、ＧＡＡの継続的な発現に十分な用量で、本明細書に開示されるＡＡＶベクター組成物を投与されていることを条件として、好適である（例えば、定期的にスケジュールされたＥＲＴが投与されない、ＥＲＴ中断または「ＥＲＴ休薬」の期間全体の間）。ある特定の実施形態では、本明細書に開示される方法は、対象が、対象の生涯にわたって、補完的ＥＲＴのパルス化投与を受けることを可能にする。

【０４０６】

一部の実施形態では、補完的ＥＲＴの投与のレジメンは、ＥＲＴの投与が中止される（例えば、ＥＲＴの投与のレジメンが中止される、中断または「ＥＲＴ休薬」の間）、断続的な中断を有することができる。

【０４０７】

一部の実施形態では、方法は、パルス化投与による補完的ＥＲＴの投与を包含し、補完的ＥＲＴのパルス化投与は、少なくとも１か月に１回、少なくとも１か月おき、または少なくとも６か月ごと、または少なくとも毎年、または１年おきに行われる。本明細書に開

示される方法は、対象におけるＧＡＡの継続的な発現のためおよび血清ＧＡＡレベルを１８９ｎ　ｍｏｌ／時間＊またはそれよりも上で維持するのに十分な用量でＡＡＶベクターを投与するステップを含むので、補完的ＥＲＴが投与される場合、パルス化投与は、増加した有効性で、用量あたりまたは総処置レジメンあたりの患者に投与されるＥＲＴの量を実質的に低減することができ、ＥＲＴ投与レジメンにおける柔軟性の増加を可能にする。これは、時間、労力および費用の大きな節約、より重要なことには、ポンペ患者にとってのクオリティオブライフの改善、ならびに投与されたｒｈＧＡＡタンパク質に対する抗ＧＡＡ抗体を含む、任意の副作用を低下させ得るより低いＥＲＴ用量を表す。

【０４０８】

一部の実施形態では、補完的ＥＲＴの投与は、パルス化投与である。ある特定の実施形態では、パルス化投与は、補完的ＥＲＴを約８週間投与すること、それに続いて、補完的ＥＲＴを約４週間投与しないことを含む。一部の実施形態では、パルス化投与は、補完的ＥＲＴを約６週間投与すること（すなわち、６回の毎週の注入、または２週間ごとの３回の注入）、それに続いて、補完的ＥＲＴを約２週間投与しないことを含む。ある特定の実施形態では、パルス化投与は、補完的ＥＲＴを約４週間投与すること、それに続いて、補完的ＥＲＴを約２週間投与しないことを含む。一部の実施形態では、パルス化投与は、補完的ＥＲＴを約２週間投与すること、それに続いて、補完的ＥＲＴを約２週間投与しないことを含む。

Ｄ．長期免疫抑制の非存在

【０４０９】

別の態様では、本技術は、本明細書に開示されるｈＧＡＡポリペプチドを発現するＡＡＶを投与することによるポンペ病を処置するための方法であって、ＡＡＶ－ＧＡＡベクターを含む組成物の投与が、進行中の免疫抑制なしで、対象に投与される、方法に関する。すなわち、一部の実施形態では、免疫抑制は、長期間、対象に投与されない。

【０４１０】

一部の実施形態では、免疫抑制薬または免疫モジュレーターは、例えば、投与されたＡＡＶベクターに対する任意の免疫応答を防止または低減するための対象への免疫予防として、断続的に、または一時的な期間、対象に投与され、したがって、必要な場合、本明細書に開示される方法によるＧＡＡを発現するＡＡＶベクターのその後のまたはブースター投与を可能にする。

【０４１１】

一部の実施形態では、免疫モジュレーターは、本明細書に開示されるＧＡＡを発現するＡＡＶベクターが対象に投与される初期期間またはその周辺の時に投与される。例えば、免疫モジュレーターは、ＧＡＡを発現するＡＡＶベクターが対象に投与される約２４時間前に開始して投与される。一部の実施形態では、免疫モジュレーターは、ＡＡＶ投与の約２４時間前に開始して投与され、ＧＡＡを発現するＡＡＶベクターの投与の少なくとも１日後、または少なくとも２日後、または少なくとも３日後、または少なくとも４日後、または少なくとも５日後、または少なくとも６日後、または約１週間後、または１週間よりも長い後、投与される。一部の実施形態では、免疫モジュレーターは、ＡＡＶ投与の時または約２４時間前に開始して投与され、ＧＡＡを発現するＡＡＶベクターの投与後１日以内、または２日以内、３日以内、または４日以内、または５日以内、または６日以内、または１週間以内、または２週間以内、または３週間以内、または１か月以内の間投与される。

【０４１２】

一部の実施形態では、免疫モジュレーターは、例えば、第１の用量を第１の期間、第２のより低い用量を第２の期間、および第２の用量よりも低い第３の用量を第３の期間、およびＡＡＶまたはＧＡＡに対する免疫応答が生じなくなるまで、徐々に低下する用量で対象に投与される。例えば、一部の実施形態では、免疫モジュレーターの第１の用量は、ＡＡＶ投与の時または約２４時間前に開始され、少なくとも１日間、または少なくとも２日間、または少なくとも３日間、または少なくとも４日間、または少なくとも５日間、また

は少なくとも６日間、または約１週間、または約２週間、または約３週間、または約４週間投与され、その後、免疫モジュレーターは、第３の期間（例えば、少なくとも１日間、または少なくとも２日間、または少なくとも３日間、または少なくとも４日間、または少なくとも５日間、または少なくとも６日、または約１週間）、第３の用量（第２の用量よりも低い）に低減される。

【０４１３】

例示的な目的のみのために、一部の実施形態では、本明細書に開示されるポンペ病を処置するための方法は、ＡＡＶベクター投与の２４時間前に開始して（経口で与えられる）６０ミリグラムの第１の用量で、免疫抑制薬、すなわち、免疫予防としてプレドニゾンを投与するステップを含む。一部の実施形態では、プレドニゾンは、ベクター投与後４週目の完了まで、６０ｍｇ／日ｐｏで継続され、その後、５週目に開始して、プレドニゾン用量は、５５ｍｇ／日ｐｏの第２の用量レベルに漸減され、７日間維持される。一部の実施形態では、６週目に開始して、用量は、５０ｍｇ／日ｐｏの第３の用量レベルに漸減され、７日間維持されるなどで、その結果、免疫抑制薬（すなわち、プレドニゾン）の用量は、４週間の開始免疫抑制薬用量の後、週に５ｍｇ／日ずつ漸減される。

【０４１４】

プレドニゾンの使用は、本明細書では、本明細書に開示される方法に従って、免疫予防のための免疫抑制薬として例示される。しかしながら、プレドニゾンを、当業者に公知の異なる免疫モジュレーターおよび投与レジメンと容易に置き換えることができることが想定される。

【０４１５】

一部の実施形態では、発現されたＧＡＡに対する免疫反応性を防止するための通常の免疫予防は、１日目に、または本明細書に開示される方法によるＧＡＡを発現するｒＡＡＶの投与直前もしくは直後に停止されるか、または離脱される。

（ｉ）免疫モジュレーションおよび免疫抑制：

【０４１６】

本明細書に開示されるように、一部の実施形態では、進行中の免疫抑制なしで、本明細書に開示されるｈＧＡＡポリペプチドを発現するＡＡＶを対象に投与することによるポンペ病を処置するための方法である。すなわち、一部の実施形態では、免疫抑制は、対象に長期投与されず、対象へのＧＡＡを発現するＡＡＶベクターの投与後、初期期間（初期用量で）および漸減期間（漸進的な漸減用量で）を含む短期および事前に定義された期間のみ投与される。したがって、一部の実施形態では、免疫抑制は、対象へのＧＡＡを発現するＡＡＶベクターの投与後、４週間～最大で約１５週間の間投与され、本明細書に開示される初期用量および漸減用量で投与することができる。

【０４１７】

したがって、一部の実施形態では、ポンペを処置するための本明細書に記載されるＡＡＶベクターおよびＡＡＶゲノムを使用する方法および組成物は、初期期間とそれに続く漸減期間にわたって、免疫モジュレーターを投与するステップをさらに含む。一部の実施形態では、免疫モジュレーターは、ｒＡＡＶベクター投与の時、ｒＡＡＶベクターの投与前またはｒＡＡＶベクターの投与後に投与することができる。

【０４１８】

本明細書に開示される方法および組成物の任意の実施形態では、本明細書に開示されるｒＡＡＶベクターまたはｒＡＡＶゲノムを投与される対象は、免疫抑制剤も投与される。ＡＡＶを投与される患者の免疫応答の免疫抑制をもたらすためのさまざまな方法が、公知である。当技術分野において公知の方法は、プロテアソーム阻害剤などの免疫抑制剤を患者に投与するステップを含む。例えば、それらの両方が参照により本明細書に組み込まれる米国特許第９，１６９，４９２号および米国特許出願第１５／７９６，１３７号に開示される当技術分野において公知の１つのそのようなプロテアソーム阻害剤は、ボルテゾミブである。一部の実施形態では、免疫抑制剤は、ポリクローナル、モノクローナル、ｓｃｆｖ、または、例えば、抗体産生細胞の排除もしくは抑制を通して、免疫応答を抑制する

ことができる他の抗体由来分子を含む抗体であり得る。さらなる実施形態では、免疫抑制エレメントは、低分子ヘアピン型ＲＮＡ（ｓｈＲＮＡ）であり得る。そのような実施形態では、ｓｈＲＮＡのコード領域を、ｒＡＡＶカセットに含め、一般に、ポリＡテイルの下流の３’に位置させる。ｓｈＲＮＡは、サイトカイン、成長因子（トランスフォーミング成長因子β１およびβ２、ＴＮＦ、ならびに公に公知の他のものを含む）などの免疫刺激剤の発現を低減または排除するために標的にされ得る。

【０４１９】

一部の実施形態では、免疫モジュレーターは、ＩｄｅＳ、ＩｄｅＺ、ＩｄｅＳ／Ｚ、Ｅｎｄｏ　Ｓ、またはそれらの機能的バリアントなどの免疫グロブリンを分解する酵素である。そのような免疫グロブリンを分解する酵素およびそれらの使用の参照の非限定的な例は、ＵＳ７，６６６，５８２、ＵＳ８，１３３，４８３、ＵＳ２０１８００３７９６２、ＵＳ２０１８００２３０７０、ＵＳ２０１７０２０９５５０、ＵＳ８，８８９，１２８、ＷＯ２０１０／０５７６２６、ＵＳ９，７０７，２７９、ＵＳ８，３２３，９０８、ＵＳ２０１９０３４５５３３、ＵＳ２０１９０２６２４３４、およびＷＯ２０２０／０１６３１８に記載されており、それらのそれぞれは、参照によりそれらの全体が組み込まれる。

【０４２０】

一部の実施形態では、免疫モジュレーターまたは免疫抑制剤は、プロテアソーム阻害剤である。　ある特定の態様では、プロテアソーム阻害剤はボルテゾミブである。実施形態の一部の態様では、免疫モジュレーターは、ボルテゾミブ、および抗ＣＤ２０抗体のリツキシマブを含む。実施形態の他の態様では、免疫モジュレーターは、ボルテゾミブ、リツキシマブ、メトトレキサート、および静脈内ガンマグロブリンを含む。プロテアソーム阻害剤、ならびにリツキシマブ、メトトレキサートおよび静脈内ガンマグロブリンとのそれらの組合せを開示するそのような参照の非限定的な例は、ＵＳ１０，０２８，９９３、ＵＳ９，５９２，２４７、およびＵＳ８，８０９，２８２に記載されており、それらのそれぞれは、参照によりそれらの全体が組み込まれる。例えば、それらの両方が参照により本明細書に組み込まれる米国特許第９，１６９，４９２号および米国特許出願第１５／７９６，１３７号に開示される当技術分野において公知の１つのそのようなプロテアソーム阻害剤は、ボルテゾミブである。

【０４２１】

別の実施形態では、免疫抑制剤は、ポリクローナル、モノクローナル、ｓｃｆｖ、または、例えば、抗体産生細胞の排除もしくは抑制を通して、免疫応答を抑制することができる他の抗体由来分子を含む抗体であり得る。さらなる実施形態では、免疫抑制エレメントは、低分子ヘアピン型ＲＮＡ（ｓｈＲＮＡ）であり得る。そのような実施形態では、ｓｈＲＮＡのコード領域を、ｒＡＡＶカセットに含め、一般に、ポリＡテイルの下流の３’に位置させる。ｓｈＲＮＡは、サイトカイン、成長因子（トランスフォーミング成長因子β１およびβ２、ＴＮＦ、ならびに公に公知の他のものを含む）などの免疫刺激剤の発現を低減または排除するために標的にされ得る。

【０４２２】

代替の実施形態では、免疫モジュレーターは、ＮＦ－ｋＢ経路の阻害剤である。実施形態のある特定の態様では、免疫モジュレーターは、ラパマイシン、または機能的バリアントである。ＵＳ１０，０７１，１１４、ＵＳ２０１６００６７２２８、ＵＳ２０１６００７４５３１、ＵＳ２０１６００７４５３２、ＵＳ２０１９００７６４５８、ＵＳ１０，０４６，０６４に記載されるラパマイシンおよびその使用を開示する参照の非限定的な例は、それらの全体が組み込まれる。実施形態の他の態様では、免疫モジュレーターは、免疫抑制薬を含む合成ナノキャリアである。免疫抑制薬、合成ナノキャリアにカップリングされた免疫抑制薬、ラパマイシンを含む合成ナノキャリア、および／または寛容原性合成ナノキャリア、それらの用量、投与、ならびに使用の参照の非限定的な例は、ＵＳ２０１５０３２０７２８、ＵＳ２０１８０１９３４８２、ＵＳ２０１９０１４２９７４、ＵＳ２０１５０３２８３３３、ＵＳ２０１６０２４３２５３、ＵＳ１０，０３９，８２２、ＵＳ２０１９００７６５２２、ＵＳ２０１６００２２６５０、ＵＳ１０，４４１，６５１、ＵＳ

１０，４２０，８３５、ＵＳ２０１５０３２０８７０、ＵＳ２０１４０３５６３６、ＵＳ１０，４３４，０８８、ＵＳ１０，３３５，３９５、ＵＳ２０２０００６９６５９、ＵＳ１０，３５７，４８３、ＵＳ２０１４０３３５１８６、ＵＳ１０，６６８，０５３、ＵＳ１０，３５７，４８２、ＵＳ２０１６０１２８９８６、ＵＳ２０１６０１２８９８７、ＵＳ２０２０００３８４６２、ＵＳ２０２０００３８４６３に記載されており、それらのそれぞれは、参照によりそれらの全体が組み込まれる。

【０４２３】

一部の実施形態では、免疫モジュレーターは、ＵＳ２０２０００３８４６３、米国特許第９，００６，２５４号に開示されるように、ラパマイシンを含む合成ナノキャリア（ＩｍｍＴＯＲ（商標）ナノ粒子）（Kishimoto, et al., 2016, Nat Nanotechnol, 11(10): 890-899；Maldonado, et al., 2015, PNAS, 112(2): E156-165）であり、それらのそれぞれは、その全体が本明細書に組み込まれる。一部の実施形態では、免疫モジュレーターは、操作された細胞、例えば、参照によりその全体が本明細書に組み込まれるＷＯ２０１７１９２７８６に開示されるＳＱＺ技術を使用して改変された免疫細胞である。

【０４２４】

一部の実施形態では、免疫モジュレーターは、ポリＩＣＬＣ、１０１８　ＩＳＳ、アルミニウム塩、Ａｍｐｌｉｖａｘ、ＡＳ１５、ＢＣＧ、ＣＰ－８７０，８９３、ＣｐＧ７９０９、ＣｙａＡ、ｄＳＬＩＭ、ＧＭ－ＣＳＦ、ＩＣ３０、ＩＣ３１、イミキモド、ＩｍｕＦａｃｔ　ＩＭＰ３２１、ＩＳ　Ｐａｔｃｈ、ＩＳＳ、ＩＳＣＯＭＡＴＲＩＸ、Ｊｕｖｌｍｍｕｎｅ、ＬｉｐｏＶａｃ、ＭＦ５９、モノホスホリルリピドＡ、Ｍｏｎｔａｎｉｄｅ　ＩＭＳ　１３１２、Ｍｏｎｔａｎｉｄｅ　ＩＳＡ　２０６、Ｍｏｎｔａｎｉｄｅ　ＩＳＡ　５０Ｖ、Ｍｏｎｔａｎｉｄｅ　ＩＳＡ－５１、ＯＫ－４３２、ＯＭ－１７４、ＯＭ－１９７－ＭＰ－ＥＣ、ＯＮＴＡＫ、ＰＥＰＴＥＬ、ベクター系、ＰＬＧＡ微小粒子、レシキモド、ＳＲＬ１７２、ビロソームおよび他のウイルス様粒子、ＹＦ－１７Ｄ、ＶＥＧＦトラップ、Ｒ８４８、ベータ－グルカン、Ｐａｍ３Ｃｙｓ、ならびにＡｑｕｉｌａのＱＳ２１ｓｔｉｍｕｌｏｎからなる群から選択される。別のさらなる実施形態では、免疫モジュレーターまたはアジュバントは、ポリＩＣＬＣである。

【０４２５】

一部の実施形態では、免疫モジュレーターは、クロロキン（ＴＬＲシグナル伝達阻害剤）および２－アミノプリン（ＰＫＲ阻害剤）などの細胞における自然免疫応答を阻害する小分子であり、本明細書に開示される少なくとも１つのｒＡＡＶを含む組成物と組み合わせて投与することもできる。市販のＴＬＲシグナル伝達阻害剤のいくつかの非限定的な例としては、ＢＸ７９５、クロロキン、ＣＬＩ－０９５、ＯｘＰＡＰＣ、ポリミキシンＢ、およびラパマイシン（すべてＩＮＶＩＶＯＧＥＮ（商標）から購入可能）が挙げられる。加えて、２－アミノプリン、ＢＸ７９５、クロロキン、およびＨ－８９などのパターン認識受容体（ＰＲＲ）の阻害剤（自然免疫シグナル伝達に関与する）も、本明細書に開示されるｉｎ　ｖｉｖｏタンパク質発現のために、本明細書に開示される少なくとも１つのｒＡＡＶベクターを含む組成物および方法において使用することができる。

【０４２６】

一部の実施形態では、ｒＡＡＶベクターは、ＮＬＲＸ１などの自然免疫の負の調節因子をコードすることもできる。したがって、一部の実施形態では、ｒＡＡＶベクターは、必要に応じて、ＮＬＲＸ１、ＮＳ１、ＮＳ３／４Ａ、もしくはＡ４６Ｒの１つもしくは複数、またはそれらの任意の組合せをコードすることもできる。加えて、一部の実施形態では、本明細書に開示される少なくとも１つのｒＡＡＶベクターを含む組成物は、組織または対象によって生じる自然免疫応答を回避するために、自然免疫系の阻害剤をコードする合成改変ＲＮＡを含むこともできる。

【０４２７】

一部の実施形態では、本明細書に開示される投与方法における使用のための免疫モジュレーターは、免疫抑制剤である。本明細書で使用される場合、「免疫抑制薬または免疫抑

制剤」という用語は、正常な免疫機能を阻害または妨げる医薬品を含むことを意図する。本明細書に開示される方法に好適な免疫抑制剤の例としては、Ｔ細胞／Ｂ細胞共刺激経路を阻害する薬剤、例えば、米国特許公開第２００２／０１８２２１１号に開示されるＣＴＬＡ４およびＢ７経路を介してＴ細胞およびＢ細胞のカップリングを妨げる薬剤が挙げられる。一実施形態では、免疫抑制剤はシクロスポリンＡである。他の例としては、ミコフェノール酸モフェチル（myophenylate mofetil）、ラパマイシン（rapamicin）、および抗胸腺細胞グロブリンが挙げられる。一実施形態では、免疫抑制薬は、本明細書に開示される少なくとも１つのｒＡＡＶベクターを含む組成物中で投与されるか、または別々の組成物中であるが、本明細書に開示される投与の方法に従って、少なくとも１つのｒＡＡＶベクターを含む組成物の投与と同時に、もしくはその前に、もしくはその後に投与することができる。免疫抑制薬は、投与の経路に適合する製剤で投与され、所望の治療効果を達成するのに十分な投薬量で対象に投与される。一部の実施形態では、免疫抑制薬は、本明細書に開示されるｒＡＡＶベクターに対する耐性を誘導するのに十分な時間、一時的に投与される。

【０４２８】

ＡＡＶを投与される患者の免疫応答の免疫抑制をもたらすためのさまざまな方法が、公知である。当技術分野において公知の方法は、プロテアソーム阻害剤などの免疫抑制剤を患者に投与するステップを含む。例えば、それらの両方が参照により本明細書に組み込まれる米国特許第９，１６９，４９２号および米国特許出願第１５／７９６，１３７号に開示される当技術分野において公知の１つのそのようなプロテアソーム阻害剤は、ボルテゾミブである。一部の実施形態では、免疫抑制剤は、ポリクローナル、モノクローナル、ｓｃｆｖ、または、例えば、抗体産生細胞の排除もしくは抑制を通して、免疫応答を抑制することができる他の抗体由来分子を含む抗体であり得る。さらなる実施形態では、免疫抑制エレメントは、低分子ヘアピン型ＲＮＡ（ｓｈＲＮＡ）であり得る。そのような実施形態では、ｓｈＲＮＡのコード領域を、ｒＡＡＶカセットに含め、一般に、ポリＡテイルの下流の３’に位置させる。ｓｈＲＮＡは、サイトカイン、成長因子（トランスフォーミング成長因子β１およびβ２、ＴＮＦ、ならびに公に公知の他のものを含む）などの免疫刺激剤の発現を低減または排除するために標的にされ得る。

【０４２９】

そのような免疫モジュレート剤の使用は、何か月および／または何年にもわたって、複数の投薬（例えば、複数回投与）を使用する能力を容易にする。これは、下記で議論される複数の薬剤、例えば、複数の遺伝子をコードするｒＡＡＶベクター、または対象への複数回投与を使用することを可能にする。

【０４３０】

本発明の一部の態様では、ヒトＧＡＡをコードする核酸を含む組換えＡＡＶは、細菌骨格配列を欠く閉鎖末端の線状二重鎖ＤＮＡ分子、例えば、参照によりその全体が本明細書に組み込まれるＷＯ／２０２１／１４６５９１として公開されたＰＣＴ／ＵＳ２０２１／０１３６８９に記載されているものを使用する三重トランスフェクション法によって産生される。一部の実施形態では、本発明のｒＡＡＶは、出発材料としてプラスミドＤＮＡを使用して製造される。いくつかの実施形態では、本発明のｒＡＡＶは、出発材料として閉鎖末端の線状二重鎖ＤＮＡを使用して製造される。閉鎖末端の線状二重鎖核酸の非限定的な例としては、イヌの骨型ＤＮＡ（ｄｂＤＮＡ）またはダンベル形状ＤＮＡが挙げられる。閉鎖末端の線状二重鎖核酸は、細胞内で、またはｉｎ ｖｉｔｒｏ無細胞系を使用して作製され得る。ダンベル形状ＤＮＡおよびイヌの骨型ＤＮＡの無細胞ｉｎ ｖｉｔｒｏ合成は、米国特許第６，４５１，５６３号；Efficient production of superior dumbbell-shaped DNA minimal vectors for small hairpin RNA expression-Nucleic Acids Res. 2015 Oct 15; 43(18): e120；High-Purity Preparation of a Large DNA Dumbbell-Antisense & nucleic acid drug development 11:149-153 (2001)；ＵＳ９，１０９，２５０；米国特許第９，４９９，８４７号；米国特許第１０，５０１，７８２号；およびＷＯ２０１８０３３

７３０Ａ１に記載されており、これらはすべて、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。無細胞ｉｎ　ｖｉｔｒｏ合成由来のＤＮＡは、任意の原核生物によるＤＮＡ改変を欠いている（例えば、細菌ＤＮＡを実質的に含まない）。

【０４３１】

閉鎖線状ＤＮＡ（例えば、本明細書に記載されるＩＴＲを含有する）を産生するためのｉｎ　ｖｉｔｒｏプロセスの一例は、（ａ）いずれかの側でプロテロメラーゼ標的配列と隣接しているＤＮＡ鋳型を、１つまたは複数のプライマーの存在下、前記鋳型の増幅を促進する条件下で、少なくとも１つのＤＮＡポリメラーゼと接触させること；および（ｂ）（ａ）において産生された増幅されたＤＮＡを、閉鎖線状発現カセットＤＮＡの形成を促進する条件下で、少なくとも１つのプロテロメラーゼと接触させることを含む。閉鎖線状ＤＮＡは、目的のコード配列に作動可能に連結された真核生物プロモーター、および必要に応じて、真核生物転写終止配列を含み得るか、それからなり得るか、またはそれから本質的になり得る閉鎖ＤＮＡ発現カセットＤＮＡ産物であり得る。閉鎖線状発現カセットＤＮＡ産物は、さらに、典型的には、（ｉ）細菌複製起点；（ｉｉ）細菌選択マーカー（典型的には、抗生物質耐性遺伝子）および（ｉｉｉ）非メチル化ＣｐＧモチーフからなる群から選択される、１つまたは複数の細菌またはベクター配列を欠いていてもよい。

Ｅ．医薬組成物

【０４３２】

本明細書に開示される投与の方法における使用のための本明細書に開示されるｒＡＡＶベクターは、薬学的に許容される賦形剤、すなわち、１つまたは複数の薬学的に許容される担体物質および／または添加物、例えば、緩衝液、担体、賦形剤、安定化剤などと、医薬組成物に製剤化することができる。医薬組成物は、キットの形態で提供されてもよい。本明細書に開示される投与の方法における使用のための本明細書に開示されるｒＡＡＶベクターを含む医薬組成物、およびその使用は、当技術分野において公知である。

【０４３３】

したがって、本発明のさらなる態様は、本明細書に開示される投与の方法における使用のための本明細書に開示されるｒＡＡＶベクターを含む医薬組成物を提供する。本開示による医薬組成物中の活性成分（例えば、本明細書に開示されるｒＡＡＶベクター）、薬学的に許容される賦形剤、および／または任意の追加成分の相対量は、処置される対象のアイデンティティー、サイズ、および／または状態に応じて、ならびに組成物が投与される経路にさらに応じて、変わり得る。例えば、組成物は、０．１パーセント～９９パーセント（ｗ／ｗ）の間の活性成分を含んでいてもよい。例として、組成物は、０．１パーセント～１００パーセントの間、例えば、５～５０パーセントの間、１～３０パーセントの間、５～８０パーセントの間、少なくとも８０パーセント（ｗ／ｗ）の活性成分を含んでいてもよい。

【０４３４】

医薬組成物は、（１）安定性を増加させる；（２）細胞のトランスフェクションもしくは形質導入を増加させる；（３）ペイロードの持続放出もしくは遅延放出を可能にする；（４）生体内分布を変更する（例えば、特異的な組織または細胞型にウイルス粒子を標的化する）；（５）コードされるタンパク質の翻訳を増加させる；（６）コードされるタンパク質の放出プロファイルを変更する、ならびに／または（７）本発明のペイロードの調節可能な発現を可能にするために、１つまたは複数の賦形剤または希釈剤を使用して、製剤化することができる。一部の実施形態では、薬学的に許容される賦形剤は、少なくとも９５パーセント、少なくとも９６パーセント、少なくとも９７パーセント、少なくとも９８パーセント、少なくとも９９パーセント、または１００パーセント純粋であり得る。一部の実施形態では、賦形剤は、ヒト用の使用のため、および獣医学的使用のために承認されている。一部の実施形態では、賦形剤は、米国食品医薬品局によって承認されていてもよい。一部の実施形態では、賦形剤は、医薬グレードのものであり得る。一部の実施形態では、賦形剤は、米国薬局方（ＵＳＰ）、欧州薬局方（ＥＰ）、英国薬局方、および／または国際薬局方の基準を満たし得る。本明細書で使用される場合、賦形剤としては、限定

されるものではないが、特定の所望の剤形に適するような、ありとあらゆる溶媒、分散媒、希釈剤、または他の液体媒体、分散もしくは懸濁補助剤、界面活性剤、等張剤、増粘剤、または乳化剤、保存剤などが挙げられる。医薬組成物を製剤化するためのさまざまな賦形剤および組成物を調製するための技法は、当技術分野において公知である（その全体が参照により本明細書に組み込まれるRemington: The Science and Practice of Pharmacy, 21 st Edition, A. R. Gennaro, Lippincott, Williams and Wilkins, Baltimore, MD, 2006を参照されたい）。例えば、任意の望ましくない生物学的効果を生じる、またはそうでなければ医薬組成物の任意の他の構成成分と有害な方法で相互作用することによって、任意の従来の賦形剤媒体が物質またはその誘導体と適合し得ない場合を除いて、従来の賦形剤媒体の使用は、本開示の範囲内で企図され得る。

組成物／製剤

【０４３５】

本明細書に開示されるｒＡＡＶベクターは、組成物に製剤化することができる。例えば、本明細書に開示されるｒＡＡＶベクターは、薬学的に許容される賦形剤、すなわち、１つまたは複数の薬学的に許容される担体物質および／または添加物、例えば、緩衝液、担体、賦形剤、安定化剤などと、医薬組成物に製剤化することができる。組成物、例えば、医薬組成物は、キットの形態で提供されてもよい。「組成物」および「製剤」という用語が、ここで、互換的に使用されることに留意されたい。

【０４３６】

したがって、一態様では、本明細書に記載される組換えＡＡＶベクター粒子を含む組成物が本明細書に提供される。一般に、組成物は、約１ｅ$^{9}$ｖｇ／ｍｌ～約１ｅ$^{15}$ｖｇ／ｍｌの濃度で本明細書に記載される組換えＡＡＶベクター粒子を含む。一部の実施形態では、組成物は、約１ｅ$^{10}$ｖｇ／ｍｌ～約１ｅ$^{14}$ｖｇ／ｍｌの濃度で本明細書に記載される組換えＡＡＶベクター粒子を含む。一部の実施形態では、組成物は、約１ｅ$^{12}$ｖｇ／ｍｌ～約１ｅ$^{14}$ｖｇ／ｍｌの濃度で本明細書に記載される組換えＡＡＶベクター粒子を含む。一部の実施形態では、組成物は、約１ｅ$^{12}$ｖｇ／ｍｌ～約１ｅ$^{15}$ｖｇ／ｍｌの濃度で本明細書に記載される組換えＡＡＶベクター粒子を含む。例えば、組成物は、約３ｅ$^{9}$ｖｇ／ｍｌ～約３ｅ$^{13}$ｖｇ／ｍｌ、約２．５ｅ$^{10}$ｖｇ／ｍｌ～約１ｅ$^{14}$ｖｇ／ｍｌ、約３ｅ$^{10}$ｖｇ／ｍｌ～約１ｅ$^{13}$ｖｇ／ｍｌ、または１ｅ$^{11}$ｖｇ／ｍｌ～約５ｅ$^{12}$ｖｇ／ｍｌの濃度で本明細書に記載される組換えＡＡＶベクター粒子を含む。

【０４３７】

一部の実施形態では、組成物は、約１ｅ$^{11}$ｖｇ／ｍｌ、または約１．５ｅ$^{12}$ｖｇ／ｍｌ、または約２ｅ$^{11}$ｖｇ／ｍｌ、または約２．５ｅ$^{12}$ｖｇ／ｍｌ、または約３ｅ$^{12}$ｖｇ／ｍｌ、または約３．５ｅ$^{12}$ｖｇ／ｍｌ、または約４ｅ$^{12}$ｖｇ／ｍｌ、または約４．５ｅ$^{12}$ｖｇ／ｍｌ、または約５ｅ$^{12}$ｖｇ／ｍｌ、または約５．５ｅ$^{12}$ｖｇ／ｍｌ、または約６ｅ$^{12}$ｖｇ／ｍｌ、または約６．５ｅ$^{12}$ｖｇ／ｍｌ、または約７ｅ$^{12}$ｖｇ／ｍｌ、または約７．５ｅ$^{12}$ｖｇ／ｍｌ、または約８ｅ$^{12}$ｖｇ／ｍｌ、または約８．５ｅ$^{12}$ｖｇ／ｍｌ、または約９ｅ$^{12}$ｖｇ／ｍｌ、または約９．５ｅ$^{13}$ｖｇ／ｍｌ、または約１ｅ$^{13}$ｖｇ／ｍｌ、または約１．５ｅ$^{13}$ｖｇ／ｍｌ、または約２ｅ$^{13}$ｖｇ／ｍｌ、または約２．５ｅ$^{13}$ｖｇ／ｍｌ、または約３ｅ$^{13}$ｖｇ／ｍｌ、または約３．５ｅ$^{13}$ｖｇ／ｍｌ、または約４ｅ$^{13}$ｖｇ／ｍｌ、または約４．５ｅ$^{13}$ｖｇ／ｍｌ、または約５ｅ$^{13}$ｖｇ／ｍｌ、または約５．５ｅ$^{13}$ｖｇ／ｍｌ、または約６ｅ$^{13}$ｖｇ／ｍｌ、または約６．５ｅ$^{13}$ｖｇ／ｍｌ、または約７ｅ$^{13}$ｖｇ／ｍｌ、または約７．５ｅ$^{13}$ｖｇ／ｍｌ、または約８ｅ$^{13}$ｖｇ／ｍｌ、または約８．５ｅ$^{13}$ｖｇ／ｍｌ、または約９ｅ$^{13}$ｖｇ／ｍｌ、または約９．５ｅ$^{13}$ｖｇ／ｍｌ、または約１ｅ$^{14}$ｖｇ／ｍｌの濃度で本明細書に記載される組換えＡＡＶベクター粒子を含む。

【０４３８】

医薬組成物は、精製された本明細書に記載される組換えアデノ随伴ウイルス（ｒＡＡＶ）の集団を含む。ｒＡＡＶを含む医薬組成物は、約６．５～約８．０のｐＨの緩衝液を含む。一部の実施形態では、ｐＨは、約６．５～約７．５である。例えば、ｐＨは、約６．

５、約６．６、約６．７、約６．８、約６．９、約７．０、約７．１、約７．２、約７．３、約７．４または約７．５からである。一部の好ましい実施形態では、ｐＨは、約７．５未満である。例えば、ｐＨは、約７．４未満、約７．３未満、約７．２未満、約７．１未満、約７．０未満、約６．９未満、約６．８未満、約６．７未満、または約６．６未満である。一部の実施形態では、医薬組成物は、１つまたは複数の多価イオンおよび／またはその塩を含む、１つまたは複数の賦形剤を含む。一部の実施形態では、多価イオンは、クエン酸イオン、硫酸イオン、マグネシウムイオンおよびリン酸イオンからなる群から選択され得るか、または必要に応じてそれから選択され得る。一部の実施形態では、医薬組成物は、ナトリウムイオン、カリウムイオン、塩化物イオン、アンモニウムイオン、炭酸イオン、硝酸イオン、塩素酸イオン、亜塩素酸イオン、およびカルシウムイオンからなる群から選択されるか、または必要に応じてそれから選択される、１つまたは複数のイオンを含む、１つまたは複数の賦形剤を含む。一部の実施形態では、ｒＡＡＶを含む医薬組成物は、非イオン性界面活性剤をさらに含む。一部の実施形態では、非イオン性界面活性剤は、ポリオキシエチレン脂肪アルコールエーテル、ポリオキシエチレンアルキルフェニルエーテル、ポリオキシエチレン－ポリオキシプロピレンブロックコポリマー、アルキルグルコシド、アルキルフェノールエトキシレート、好ましくは、ポリソルベート、ポリオキシエチレンアルキルフェニルエーテル、およびそれらの任意の組合せからなる群から選択される。一部の実施形態では、非イオン性界面活性剤は、ＴＷＥＥＮ（登録商標）　６０非イオン性洗剤、ＰＰＧ－ＰＥＧ－ＰＰＧ　Ｐｌｕｒｏｎｉｃ（登録商標）　１０Ｒ５、ポリオキシエチレン（１８）トリデシルエーテル、ポリオキシエチレン（１２）トリデシルエーテル、ＭＥＲＰＯＬ　ＳＨ界面活性剤、ＭＥＲＰＯＬ　ＯＪ界面活性剤、ＭＥＲＰＯＬ　ＨＣＳ界面活性剤、ポロキサマーＰ１８８、ポロキサマーＰ４０７、ポロキサマーＰ３３８、ＩＧＥＰＡＬ　ＣＯ－７２０、ＩＧＥＰＡＬ　ＣＯ－６３０、ＩＧＥＰＡＬ　ＣＡ－７２０、Ｂｒｉｊ（登録商標）　Ｓ２０、Ｂｒｉｊ（登録商標）Ｓｌ０、Ｂｒｉｊ（登録商標）　０１０、Ｂｒｉｊ（登録商標）　Ｃｌ０、ＢＲＩＪ（登録商標）　０２０、ＥＣＯＳＵＲＦ　ＥＨ－９、ＥＣＯＳＵＲＦ　ＥＨ－１４、ＴＥＲＧＩＴＯＬ　１５－Ｓ－７、ＰＦ－６８、ＥＣＯＳＵＲＦ　ＳＡ－１５、ＴＥＲＧＩＴＯＬ１５－Ｓ－９、ＴＥＲＧＩＴＯＬ　１５－Ｓ－１２、ＴＥＲＧＩＴＯＬ　Ｌ－６４、ＴＥＲＧＩＴＯＬＮＰ－７、ＴＥＲＧＩＴＯＬ　ＮＰ－８、ＴＥＲＧＩＴＯＬ　ＮＰ－９、ＴＥＲＧＩＴＯＬ　ＮＰ－９．５、ＴＥＲＧＩＴＯＬ　ＮＰ－１０、ＴＥＲＧＩＴＯＬ　ＮＰ－１１、ＴＥＲＧＩＴＯＬ　ＮＰ－１２、ＴＥＲＧＩＴＯＬＮＰ－１３、ポリソルベート２０、およびそれらの任意の組合せからなる群から選択される。一部の実施形態では、医薬組成物は、ポリオールもしくは糖、または類似のものをさらに含む。例えば、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる国際特許第ＷＯ２０２２／１５９６７９号を参照されたい。

【０４３９】

一部の実施形態では、組成物は、緩衝液を含む。任意の生理学的緩衝液を使用することができることに留意されたい。緩衝液の非限定的な例としては、限定されるものではないが、ＰＢＳ、Ｔｒｉｓ．ＨＣｌ、リン酸塩、クエン酸、ヒスチジン、トロメタミン、コハク酸、リンゴ酸、α－ケトグルタル酸、炭酸塩（重炭酸塩－炭酸緩衝液）、およびタンパク質緩衝液が挙げられる。一部の実施形態では、緩衝液は、ＰＢＳである。一部の実施形態では、緩衝液は、Ｔｒｉｓを含む。一部の実施形態では、緩衝液は、Ｔｒｉｓ．ＨＣｌである。一部の実施形態では、緩衝液は、ヒスチジン緩衝液である。

【０４４０】

一般に、緩衝液は、約５０ｍＭ～約７５０ｍＭの塩濃度を有する。例えば、緩衝液は、約７５ｍＭ～約７００ｍＭ、約１００ｍＭ～約６５０ｍＭ、約１２０ｍＭ～約６００ｍＭ、または約１４０ｍＭ～約５５０ｍＭの塩濃度を有する。一部の実施形態では、緩衝液は、約１５０ｍＭ～約４００ｍＭの塩濃度を有する。一部の実施形態では、緩衝液は、約１５０ｍＭ、約１７５ｍＭ、約２００ｍＭ、約２２５ｍＭ、約２５０ｍＭ、約２７５ｍＭ、約３００ｍＭ、約３２５ｍＭ、約３５０ｍＭ、約３７５ｍＭ、約４００ｍＭ、約４２５ｍＭ、約４５０ｍＭ、または約４７５ｍＭの塩濃度を有する。一部の好ましい実施形態では

、緩衝液は、約１５０ｍＭ、約２００ｍＭまたは約３６５ｍＭの塩濃度を有する。

【０４４１】

一部の実施形態では、組成物のイオン強度は、少なくとも約１００ｍＭである。例えば、組成物のイオン強度は、約１２５ｍＭ～約７５０ｍＭ、または約１５０ｍＭ～約５００ｍＭ、または約１７５ｍＭ～約７００ｍＭ、約２００ｍＭ～約６００ｍＭ、または約２２５ｍＭ～約５５０ｍＭ、または約２５０ｍＭ～約５００ｍＭ、または約２７５ｍＭ～約４５０ｍＭ、または約３００ｍＭ～約４００ｍＭである。一部の実施形態では、組成物のイオン強度は、少なくとも約１２５ｍＭ、少なくとも約１５０ｍＭ、少なくとも約１７５ｍＭ、少なくとも約２００ｍＭ、少なくとも約２２５ｍＭ、少なくとも約２５０ｍＭ、少なくとも約２７５ｍＭ、少なくとも約３００ｍＭ、少なくとも約３２５ｍＭ、少なくとも約３５０ｍＭ、少なくとも約３７５ｍＭ、少なくとも約４００ｍＭ、少なくとも約４２５ｍＭ、少なくとも約４５０ｍＭ、少なくとも約４７５ｍＭまたは少なくとも約５００ｍＭである。一部の実施形態では、組成物のイオン強度は、１００ｍＭ未満、例えば、約９５ｍＭ、約９０ｍＭ、約８５ｍＭ、約８０ｍＭ、約７５ｍＭ、約７０ｍＭ、約６５ｍＭ、約６０ｍＭ、約５５ｍＭ、約５０ｍＭ、またはそれよりも低い。

【０４４２】

組成物の容積オスモル濃度は、等張レベルの近くで維持される。例えば、組成物の容積オスモル濃度は、約１００ｍＯｓｍ～約６００ｍＯｓｍ、例えば、約１２５ｍＯｓｍ～約５００ｍＯｓｍ、または約１３０ｍＯｓｍ～約３５０ｍＯｓｍ、または約１４０ｍＯｓｍ～約４００ｍＯｓｍ、または約１４０ｍＯｓｍ～約３５０ｍＯｓｍ、または約２００ｍＯｓｍ～約４００ｍＯｓｍ、または約５００ｍＯｓｍ～約６００ｍＯｓｍ、または約２００ｍＯｓｍ～約６００ｍＯｓｍ、または約３００ｍＯｓｍ～約６００ｍＯｓｍ、または約２００ｍＯｓｍ～約５００ｍＯｓｍ、または約３００ｍＯｓｍ～約４００ｍＯｓｍ、または約１５０ｍＯｓｍ～約３５０ｍＯｓｍ、または約１７５ｍＯｓｍ～約３００ｍＯｓｍ、または約３００ｍＯｓｍ～約３７５ｍＯｓｍ、または約２００ｍＯｓｍ～約３５０ｍＯｓｍ、または約２２５ｍＯｓｍ～約３２５ｍＯｓｍ、または約５２５ｍＯｓｍ～約５９０ｍＯｓｍであり得る。一部の実施形態では、組成物は、等張溶液を含む。

【０４４３】

一般に、組成物は、約６．５～約８．０のｐＨを有する。例えば、組成物は、約６．５～約７．５のｐＨを有する。一部の実施形態では、組成物は、約７～約８のｐＨを有する。例えば、組成物は、約７．３～約７．９のｐＨを有する。一部の他の非限定的な例では、組成物は、約７．４～約７．８または約７．４～約７．７のｐＨを有する。一部の実施形態では、組成物は、約７．３～約７．６、例えば、約７．３～約７．５５のｐＨを有する。一部の好ましい実施形態では、組成物は、約７．５未満のｐＨを有する。例えば、組成物は、約７．４もしくはそれよりも低い、約７．３もしくはそれよりも低い、約７．２もしくはそれよりも低い、約７．１もしくはそれよりも低い、約７．０もしくはそれよりも低い、約６．９もしくはそれよりも低い、約６．８もしくはそれよりも低い、約６．７もしくはそれよりも低い、約６．６もしくはそれよりも低い、または約６．５もしくはそれよりも低いｐＨを有する。

【０４４４】

組成物は、１つまたは複数のイオンおよび／またはその塩を含むことができる。例示的なイオンとしては、限定されるものではないが、ナトリウムイオン、カリウムイオン、塩化物イオン、マグネシウムイオン、アンモニウムイオン、炭酸イオン、硝酸イオン、塩素酸イオン、亜塩素酸イオンおよびカルシウムイオンが挙げられる。イオンは、ナトリウムイオン、カリウムイオン、マグネシウムイオン、および／またはカルシウムイオンのハロゲン化物（Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ）塩などの塩として提供され得、その非限定的な例としては、ＮａＣｌ、ＫＣｌ、$MgCl_2$、$CaCl_2$、およびそれらの組合せが挙げられる。使用され得る追加の例示的な塩としては、限定されるものではないが、カルボン酸塩、例えば、酢酸塩、プロピオン酸塩、ピロールヨードカルボン酸塩（idonecarboxylate）（またはピドロ酸塩）またはソルビン酸塩；ポリヒドロキシ化カルボン酸塩、例えば、グ

ルコン酸塩、ヘプタグルコン酸塩、ケトグルコン酸塩、乳酸グルコン酸塩、アスコルビン酸塩またはパントテン酸塩；モノまたはポリカルボキシルヒドロキシ酸塩、例えば、クエン酸塩または乳酸塩；アミノ酸塩、例えば、アスパラギン酸塩またはグルタミン酸塩；およびフルボ酸塩が挙げられる。塩は、約５００μＭ～約５００ｍＭの濃度で、個々に含まれる。

【０４４５】

一部の実施形態では、組成物は、１つまたは複数の多価イオンおよび／またはその塩を含む。例示的な多価イオンとしては、限定されるものではないが、カルシウムイオン、クエン酸イオン、硫酸イオン、マグネシウムイオンおよびリン酸イオンが挙げられる。多価イオンおよび／またはその塩は、組成物中に、約５００μＭ～約５００ｍＭの濃度、例えば、約５００μＭ、約７５０μＭ、約１ｍＭ、約１．３ｍＭ、約１．５ｍＭ、約１．７ｍＭ、約２．３ｍＭ、約２．５ｍＭ、約２．７ｍＭ、約３．３ｍＭ、約３．５ｍＭ、約３．７ｍＭ、約４．３ｍＭ、約４．５ｍＭ、約４．７ｍＭ、約５ｍＭ、約１０ｍＭ、約２５ｍＭ、約５０ｍＭ、約７５ｍＭ、約８０ｍＭ、約８５ｍＭ、約９０ｍＭ、約９５ｍＭ、約１００ｍＭ、約１２５ｍＭ、約１５０ｍＭ、約１７５ｍＭ、約２００ｍＭ、約２２５ｍＭ、約２５０ｍＭ、約２７５ｍＭ、約３００ｍＭ、約３２５ｍＭ、約３５０ｍＭ、約３７５ｍＭ、約４００ｍＭ、約４２５ｍＭ、約４５０ｍＭ、約４７５ｍＭ、または約５００ｍＭの濃度で個々に含まれ得る。塩の非限定的な例は、ＮａＣｌ、ＫＣｌ、$CaCl_2$、$CaSO_4$、$MgSO_4$、$Na_3PO_4$、$CaCO_3$、$NaNO_3$、$Al_2(SO4)_3$である。

【０４４６】

一部の実施形態では、組成物は、ＮａＣｌを含む。存在する場合、ＮａＣｌは、約１００ｍＭ～約５００ｍＭ、または約１２５ｍＭ～約４５０ｍＭ、または約１００ｍＭ～約２００ｍＭ、または約１５０ｍＭ～約２００ｍＭの濃度であり得る。例えば、組成物は、約１５０ｍＭ～約４２５ｍＭ、約１７５ｍＭ～約４００ｍＭ、または約１７５ｍＭ～約３７５ｍＭ、または約２００ｍＭ～約３７５ｍＭの濃度でＮａＣｌを含むことができる。

【０４４７】

一部の実施形態では、組成物は、ＫＣｌを含む。存在する場合、ＫＣｌは、約１ｍＭ～約１０ｍＭの濃度であり得る。例えば、組成物は、約１．５ｍＭ～約７．５ｍＭの濃度でＫＣｌを含むことができる。

【０４４８】

一部の実施形態では、組成物は、$CaCl_2$を含む。存在する場合、$CaCl_2$は、約０．１ｍＭ～約２ｍＭの濃度であり得る。例えば、組成物は、約０．５ｍＭ～約１．５ｍＭの濃度で$CaCl_2$を含むことができる。一部の実施形態では、組成物は、約０．７５ｍＭ～約１．２５ｍＭの濃度で$CaCl_2$を含む。

【０４４９】

一部の実施形態では、組成物は、$MgCl_2$を含む。存在する場合、$MgCl_2$は、約０．１ｍＭ～約１．５ｍＭの濃度であり得る。例えば、組成物は、約０．２５ｍＭ～約１ｍＭまたは約０．２５ｍＭ～約０．７５ｍＭの濃度で$MgCl_2$を含むことができる。

【０４５０】

一部の実施形態では、組成物は、$MgSO_4$を含む。存在する場合、$MgSO_4$は、約５ｍＭ～約１５０ｍＭの濃度であり得る。例えば、組成物は、約１０ｍＭ～約１２０ｍＭ、または約１０ｍＭ～約５０ｍＭ、または約１５ｍＭ～約４５ｍＭ、または約７５ｍＭ～約１２５ｍＭ、または約８０ｍＭ～約１００ｍＭ、または約８５ｍＭ～約９５ｍＭ、または約１５ｍＭ～約１００ｍＭの濃度で$MgSO_4$を含むことができる。

【０４５１】

一部の実施形態では、組成物は、リン酸塩、例えば、一塩基性もしくは二塩基性リン酸塩、またはその塩を含む。存在する場合、リン酸塩、例えば、一塩基性もしくは二塩基性リン酸塩、またはその塩は、約５ｍＭ～約３０ｍＭの濃度であり得る。例えば、組成物は、約７．５ｍＭ～約２５ｍＭの濃度でリン酸塩、例えば、一塩基性もしくは二塩基性リン酸塩、またはその塩を含むことができる。一部の実施形態では、組成物は、約１０ｍＭ～

約２０ｍＭの濃度でリン酸塩、例えば、一塩基性もしくは二塩基性リン酸塩、またはその塩を含む。

【０４５２】

一部の実施形態では、組成物は、約０．２５ｍＭ～約３ｍＭの濃度で一塩基性リン酸塩またはその塩を含む。例えば、組成物は、約０．５ｍＭ～約２．７５ｍＭ、または約０．７５ｍＭ～約２．５ｍＭ、または約１ｍＭ～約２．２５ｍＭの濃度で一塩基性リン酸塩またはその塩を含む。一部の実施形態では、一塩基性リン酸塩またはその塩は、一塩基性リン酸カリウムである。

【０４５３】

一部の実施形態では、組成物は、約５ｍＭ～約１５ｍＭの濃度で二塩基性リン酸塩またはその塩を含む。例えば、組成物は、約７．５ｍＭ～約１２．５ｍＭまたは約８ｍＭ～約１０ｍＭの濃度で二塩基性リン酸塩またはその塩を含む。一部の実施形態では、二塩基性リン酸塩またはその塩は、二塩基性リン酸ナトリウムである。一部の実施形態では、組成物は、二塩基性リン酸塩、例えば、二塩基性リン酸ナトリウムを実質的に含まない。

【０４５４】

一部の実施形態では、組成物は、約１ｍＭ～約５０ｍＭの濃度でＴｒｉｓ（例えば、Ｔｒｉｓ．ＨＣｌ）またはその塩を含む。例えば、組成物は、約５ｍＭ～約４０ｍＭ、または約７．５ｍＭ～約３５ｍＭ、または約１０ｍＭ～約３０ｍＭ、または約１５ｍＭ～約２５ｍＭの濃度でＴｒｉｓ（例えば、Ｔｒｉｓ．ＨＣｌ）またはその塩を含む。

【０４５５】

一部の実施形態では、組成物は、約１ｍＭ～約５０ｍＭの濃度でヒスチジンまたはその塩を含む。例えば、組成物は、約５ｍＭ～約４０ｍＭ、または約７．５ｍＭ～約３５ｍＭ、または約１０ｍＭ～約３０ｍＭ、または約１５ｍＭ～約２５ｍＭの濃度でヒスチジンまたはその塩を含む。

【０４５６】

組成物は、増量剤を含むこともできる。例示的な増量剤としては、限定されるものではないが、糖、ポリオールおよび（ＰＶＰ　Ｋ２４）が挙げられる。例示的なポリオールとしては、限定されるものではないが、ポリヒドロキシ炭化水素、単糖、二糖および三糖が挙げられる。一部の例示的なポリオールとしては、限定されるものではないが、ソルビトール、マンニトール、グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ズルシトール、スクロース、ラクトース、マルトース、トレハロース、およびデキストランが挙げられる。一部の実施形態では、ポリオールは、ソルビトール、スクロースまたはマンニトールである。一部の実施形態では、増量剤は、ソルビトールである。一部の実施形態では、増量剤は、スクロースである。一部の実施形態では、増量剤は、マンニトールである。一部の実施形態では、増量剤は、トレハロース、例えば、無水トレハロースである。一部の実施形態では、増量剤は、デキストラン、例えば、デキストランＴ４０および／またはデキストランＴ１０である。

【０４５７】

存在する場合、増量剤は、約０．５％（ｗ／ｖ）～約１０％（ｗ／ｖ）の濃度で存在することができる。例えば、組成物は、約１％（ｗ／ｖ）～約７．５％（ｗ／ｖ）、例えば、約１％（ｗ／ｖ）～約４％（ｗ／ｖ）または約４％（ｗ／ｖ）～約６％（ｗ／ｖ）の濃度で増量剤、例えば、ポリオールまたはプロビドン（ＰＶＰ　Ｋ２４）を含むことができる。

【０４５８】

一部の実施形態では、組成物は、約１％（ｗ／ｖ）～約１０％（ｗ／ｖ）の濃度でグリセロール、ソルビトール、スクロース、またはマンニトールを含む。一部の実施形態では、組成物は、約１％（ｗ／ｖ）～約１０％（ｗ／ｖ）の濃度でグリセロール、ソルビトール、スクロース、またはマンニトールを含む。一部の実施形態では、組成物は、約３％（ｗ／ｖ）～約６％（ｗ／ｖ）の濃度でソルビトールを含む。一部の実施形態では、組成物は、約１％（ｗ／ｖ）、約２％（ｗ／ｖ）、約３％（ｗ／ｖ）、約４％（ｗ／ｖ）、約５

％（ｗ／ｖ）、約６％（ｗ／ｖ）、約７％（ｗ／ｖ）、約８％（ｗ／ｖ）、約９％（ｗ／ｖ）、または約１０％（ｗ／ｖ）の濃度でソルビトールを含む。一部の実施形態では、組成物は、約３％（ｗ／ｖ）～約６％（ｗ／ｖ）の濃度でスクロースを含む。一部の実施形態では、組成物は、約１％（ｗ／ｖ）、約２％（ｗ／ｖ）、約３％（ｗ／ｖ）、約４％（ｗ／ｖ）、約５％（ｗ／ｖ）、約６％（ｗ／ｖ）、約７％（ｗ／ｖ）、約８％（ｗ／ｖ）、約９％（ｗ／ｖ）、または約１０％（ｗ／ｖ）の濃度でスクロースを含む。一部の実施形態では、組成物は、約３％（ｗ／ｖ）～約６％（ｗ／ｖ）の濃度でマンニトールを含む。一部の実施形態では、組成物は、約１％（ｗ／ｖ）、約２％（ｗ／ｖ）、約３％（ｗ／ｖ）、約４％（ｗ／ｖ）、約５％（ｗ／ｖ）、約６％（ｗ／ｖ）、約７％（ｗ／ｖ）、約８％（ｗ／ｖ）、約９％（ｗ／ｖ）、または約１０％（ｗ／ｖ）の濃度でマンニトールを含む。

【０４５９】

組成物は、非イオン性界面活性剤を含むこともできる。非イオン性界面活性剤は、ポリオキシエチレン脂肪アルコールエーテル、ポリオキシエチレンアルキルフェニルエーテル、ポリオキシエチレン－ポリオキシプロピレンブロックコポリマー、アルキルグルコシド、アルキルフェノールエトキシレート、好ましくは、ポリソルベート、ポリオキシエチレンアルキルフェニルエーテル、およびそれらの任意の組合せからなる群から選択され得る。好適な非イオン性界面活性剤の非限定的な例としては、ポリオキシエチレン（１２）イソオクチルフェニルエーテル（例えば、ＩＧＥＰＡＬ（登録商標）ＣＡ－２７０　ポリオキシエチレン（１２）イソオクチルフェニルエーテル）、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート（例えば、ＴＷＥＥＮ（登録商標）８０ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート）、ポリエチレングリコールオクタデシルエーテル（例えば、Ｂｒｉｊ（登録商標）Ｓ２０ポリエチレングリコールオクタデシルエーテル）、種子油界面活性剤（例えば、Ｅｃｏｓｕｒｆ（商標）ＳＡ－１５種子油界面活性剤）、ポロキサマー１８８（ポリオキシエチレンおよびポリオキシプロピレンのコポリマー）、ノニルフェノールエトキシレート（例えば、Ｔｅｒｇｉｔｏｌ（商標）ＮＰ－１０　ノニルフェノールエトキシレート）、およびそれらの組合せが挙げられる。一部の実施形態では、非イオン性界面活性剤は、ＴＷＥＥＮ（登録商標）　６０非イオン性洗剤、ＰＰＧ－ＰＥＧ－ＰＰＧ　Ｐｌｕｒｏｎｉｃ（登録商標）　１０Ｒ５、Ｐｌｕｒｏｎｉｃ（登録商標）　Ｆ－６８（ＰＦ６８）、ポリオキシエチレン（１８）トリデシルエーテル、ポリオキシエチレン（１２）トリデシルエーテル、ＭＥＲＰＯＬ　ＳＨ界面活性剤、ＭＥＲＰＯＬ　ＯＪ界面活性剤、ＭＥＲＰＯＬ　ＨＣＳ界面活性剤、ポロキサマーＰ１８８、ポロキサマーＰ４０７、ポロキサマーＰ３３８、ＩＧＥＰＡＬ　ＣＯ－７２０、ＩＧＥＰＡＬ　ＣＯ－６３０、ＩＧＥＰＡＬ　ＣＡ－７２０、Ｂｒｉｊ（登録商標）　Ｓ２０、Ｂｒｉｊ（登録商標）Ｓｌ０、Ｂｒｉｊ（登録商標）　０１０、Ｂｒｉｊ（登録商標）　Ｃｌ０、ＢＲＩＪ（登録商標）０２０、ＥＣＯＳＵＲＦ　ＥＨ－９、ＥＣＯＳＵＲＦ　ＥＨ－１４、ＴＥＲＧＩＴＯＬ　１５－Ｓ－７、ＥＣＯＳＵＲＦ　ＳＡ－１５、ＴＥＲＧＩＴＯＬ１５－Ｓ－９、ＴＥＲＧＩＴＯＬ　１５－Ｓ－１２、ＴＥＲＧＩＴＯＬ　Ｌ－６４、ＴＥＲＧＩＴＯＬＮＰ－７、ＴＥＲＧＩＴＯＬ　ＮＰ－８、ＴＥＲＧＩＴＯＬ　ＮＰ－９、ＴＥＲＧＩＴＯＬ　ＮＰ－９．５、ＴＥＲＧＩＴＯＬ　ＮＰ－１０、ＴＥＲＧＩＴＯＬ　ＮＰ－１１、ＴＥＲＧＩＴＯＬ　ＮＰ－１２、ＴＥＲＧＩＴＯＬＮＰ－１３、ポリソルベート２０、およびそれらの組合せからなる群から選択される。一部の実施形態では、非イオン性界面活性剤は、ポロキサマーＰ１８８、ポロキサマーＰ４０７、Ｐｌｕｒｏｎｉｃ（登録商標）　Ｆ－６８、Ｅｃｏｓｕｒｆ　ＳＡ－１５、Ｂｒｉｊ（登録商標）　Ｓ２０、Ｔｅｒｇｉｔｏｌ　ＮＰ－１０、ＩＧＥＰＡＬ　ＣＡ　７２０またはＴｗｅｅｎ（登録商標）　８０である。一部の実施形態では、組成物は、非イオン性界面活性剤を実質的に含まない。一部の実施形態では、非イオン性界面活性剤は、ポリソルベート、例えば、Ｔｗｅｅｎ（登録商標）　８０（ポリソルベート８０またはＰＳ８０とも称される）ではない。

【０４６０】

存在する場合、非イオン性界面活性剤は、約０．０００１％（ｗ／ｖ）～約０．０１％

（ｗ／ｖ）の濃度で存在することができる。例えば、組成物は、約０．０００５％（ｗ／ｖ）～約０．００１５％（ｗ／ｖ）の濃度で非イオン性界面活性剤を含むことができる。一部の実施形態では、組成物は、約０．０００１％（ｗ／ｖ）、約０．０００２％（ｗ／ｖ）、約０．０００３％（ｗ／ｖ）、約０．０００４％（ｗ／ｖ）、約０．０００５％（ｗ／ｖ）、約０．０００６％（ｗ／ｖ）、約０．０００７％（ｗ／ｖ）、約０．０００８％（ｗ／ｖ）、約０．０００９％（ｗ／ｖ）、約０．００１％（ｗ／ｖ）、約０．００２％（ｗ／ｖ）、約０．００３％（ｗ／ｖ）、約０．００４％（ｗ／ｖ）、約０．００５％（ｗ／ｖ）、約０．００６％（ｗ／ｖ）、約０．００７％（ｗ／ｖ）、約０．００８％（ｗ／ｖ）、約０．００９％（ｗ／ｖ）、または約０．０１％（ｗ／ｖ）の濃度で非イオン性界面活性剤を含むことができる。一部の好ましい実施形態では、組成物は、約０．０００５％（ｗ／ｖ）または約０．００１％（ｗ／ｖ）の濃度で非イオン性界面活性剤を含む。

【０４６１】

一部の実施形態では、組成物は、ｒＡＡＶに加えて、緩衝液（例えば、ＰＢＳ、Ｔｒｉｓ．ＨＣｌ、リン酸塩、クエン酸、ヒスチジン、トロメタミン、コハク酸、リンゴ酸、α－ケトグルタル酸、炭酸塩緩衝液）、増量剤（例えば、ポリオール、例えば、ソルビトール、マンニトール、グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ズルシトール、スクロース、ラクトース、マルトース、トレハロースおよびデキストラン）、および非イオン性界面活性剤（例えば、ポロキサマーＰ１８８、ポロキサマーＰ４０７、Ｐｌｕｒｏｎｉｃ（登録商標）　Ｆ－６８、Ｅｃｏｓｕｒｆ　ＳＡ－１５、Ｂｒｉｊ（登録商標）　Ｓ２０、Ｔｅｒｇｉｔｏｌ　ＮＰ－１０、ＩＧＥＰＡＬ　ＣＡ　７２０またはＴｗｅｅｎ（登録商標）　８０）を含む。

【０４６２】

一部の実施形態では、組成物は、ｒＡＡＶに加えて、緩衝液（例えば、ＰＢＳ、Ｔｒｉｓ．ＨＣｌ、リン酸塩、クエン酸、ヒスチジン、トロメタミン、コハク酸、リンゴ酸、α－ケトグルタル酸、炭酸塩緩衝液）、増量剤（例えば、ポリオール、例えば、ソルビトール、マンニトール、グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ズルシトール、スクロース、ラクトース、マルトース、トレハロースおよびデキストラン）、非イオン性界面活性剤（例えば、ポロキサマーＰ１８８、ポロキサマーＰ４０７、Ｐｌｕｒｏｎｉｃ（登録商標）　Ｆ－６８、Ｅｃｏｓｕｒｆ　ＳＡ－１５、Ｂｒｉｊ（登録商標）　Ｓ２０、Ｔｅｒｇｉｔｏｌ　ＮＰ－１０、ＩＧＥＰＡＬ　ＣＡ　７２０またはＴｗｅｅｎ（登録商標）　８０）、および多価イオン（例えば、カルシウムイオン、クエン酸イオン、硫酸イオン、およびマグネシウムイオンからなる群から選択される多価イオン）を含む。

【０４６３】

一部の実施形態では、組成物は、ｒＡＡＶに加えて、緩衝液（例えば、ＰＢＳ、Ｔｒｉｓ．ＨＣｌ、リン酸塩、クエン酸、ヒスチジン、トロメタミン、コハク酸、リンゴ酸、α－ケトグルタル酸、炭酸塩緩衝液）、増量剤（例えば、ポリオール、例えば、ソルビトール、マンニトール、グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ズルシトール、スクロース、ラクトース、マルトース、トレハロースおよびデキストラン）、および多価イオン（例えば、カルシウムイオン、クエン酸イオン、硫酸イオン、およびマグネシウムイオンからなる群から選択される多価イオン）を含む。

【０４６４】

組成物の説明にリストされた特定の緩衝液または緩衝液の群のいずれか１つが、組成物の説明にリストされた特定の増量剤または増量剤の群のいずれか１つとともに、ならびに組成物の説明にリストされた特定の非イオン性界面活性剤または界面活性剤の群のいずれかとともに、ならびに組成物の説明にリストされた特定の多価イオンおよび多価イオンの群のいずれかとともに使用することができることに留意されたい。同様に、組成物の説明にリストされた特定の増量剤または増量剤の群のいずれか１つは、組成物の説明にリストされた特定の緩衝液または緩衝液の群のいずれか１つとともに、ならびに組成物の説明に

リストされた特定の非イオン性界面活性剤または界面活性剤の群のいずれかとともに、ならびに組成物の説明にリストされた特定の多価イオンおよび多価イオンの群のいずれかとともに使用することができる。同じく、組成物の説明にリストされた特定の非イオン性界面活性剤または界面活性剤の群のいずれかは、組成物の説明にリストされた特定の緩衝液または緩衝液の群のいずれか１つとともに、ならびに組成物の説明にリストされた特定の増量剤または増量剤の群のいずれか１つとともに、ならびに組成物の説明にリストされた特定の多価イオンおよび多価イオンの群のいずれかとともに使用することができる。さらに、組成物の説明にリストされた特定の多価イオンおよび多価イオンの群のいずれかは、組成物の説明にリストされた特定の緩衝液または緩衝液の群のいずれか１つとともに、および組成物の説明にリストされた特定の増量剤または増量剤の群のいずれか１つとともに、および組成物の説明にリストされた特定の非イオン性界面活性剤または界面活性剤の群のいずれかとともに使用することができる。言い換えれば、組成物の説明にリストされた緩衝液、緩衝液群、増量剤、増量剤群、非イオン性界面活性剤、非イオン性界面活性剤群、多価イオンおよび多価イオン群のすべての個々の特定の組合せが、具体的に企図され、特許請求される。

例示的な組成物

【０４６５】

一部の実施形態では、組成物、例えば、医薬組成物は、ｒＡＡＶに加えて、約１０ｍＭのリン酸塩ｐＨ７．４、約２００ｍＭのＮａＣｌ、約５ｍＭのＫＣｌ、約１％（ｗ／ｖ）のマンニトール、および約０．０００５％（ｗ／ｖ）のＩＧＥＰＡＬ　ＣＡ　７２０を含む。

【０４６６】

一部の実施形態では、組成物、例えば、医薬組成物は、ｒＡＡＶに加えて、約２０ｍＭのリン酸塩ｐＨ７．４、約３００ｍＭのＮａＣｌ、約３ｍＭのＫＣｌ、約３％（ｗ／ｖ）のマンニトール、および約０．００１％（ｗ／ｖ）のＢｒｉｊ（登録商標）　Ｓ２０を含む。

【０４６７】

一部の実施形態では、組成物、例えば、医薬組成物は、ｒＡＡＶに加えて、約２０ｍＭのリン酸塩ｐＨ７．４、約３００ｍＭのＮａＣｌ、約３ｍＭのＫＣｌ、約３％（ｗ／ｖ）のソルビトール、および約０．００１％（ｗ／ｖ）のＥｃｏｓｕｒｆ　ＳＡ－１５を含む。

【０４６８】

一部の実施形態では、組成物、例えば、医薬組成物は、ｒＡＡＶに加えて、約１０ｍＭのリン酸塩ｐＨ７．４、約３５０ｍＭのＮａＣｌ、約２．７ｍＭのＫＣｌ、約５％（ｗ／ｖ）のソルビトール、および約０．００１％（ｗ／ｖ）のポロキサマー１８８を含む。

【０４６９】

一部の実施形態では、組成物、例えば、医薬組成物は、ｒＡＡＶに加えて、約１０ｍＭのリン酸塩ｐＨ６．９５～７．２、約１３７ｍＭのＮａＣｌ、約２．７ｍＭのＫＣｌ、約０．９ｍＭの$CaCl_2$、約０．５ｍＭの$MgCl_2$、および約０．００１％（ｗ／ｖ）のＰｌｕｒｏｎｉｃ（登録商標）　Ｆ－６８を含む。

【０４７０】

一部の実施形態では、組成物、例えば、医薬組成物は、ｒＡＡＶに加えて、約１０ｍＭのリン酸塩ｐＨ７．３、約１８０ｍＭのＮａＣｌ、約２．７ｍＭのＫＣｌ、約５％（ｗ／ｖ）のソルビトール、および約０．００１％（ｗ／ｖ）のポロキサマー１８８を含む。

【０４７１】

一部の実施形態では、組成物、例えば、医薬組成物は、ｒＡＡＶに加えて、約１５ｍＭのリン酸塩ｐＨ７．４、約３７５ｍＭのＮａＣｌ、約３．５ｍＭのＫＣｌ、約５％（ｗ／ｖ）のソルビトール、および約０．０００５％（ｗ／ｖ）のＴｅｒｇｉｔｏｌ　ＮＰ－１０を含む。

【０４７２】

一部の実施形態では、組成物、例えば、医薬組成物は、ｒＡＡＶに加えて、約１５ｍＭ

のリン酸塩ｐＨ７．４、約３７５ｍＭのＮａＣｌ、約３．５ｍＭのＫＣｌ、約３％（ｗ／ｖ）のグリセロール、および約０．０００５％（ｗ／ｖ）のＴｗｅｅｎ（登録商標）　８０を含む。

【０４７３】

一部の実施形態では、組成物、例えば、医薬組成物は、ｒＡＡＶに加えて、約１０ｍＭのリン酸塩ｐＨ７．６、約１３７ｍＭのＮａＣｌ、約２．７ｍＭのＫＣｌ、約５％（ｗ／ｖ）のソルビトール、および約０．０１％のＰｌｕｒｏｎｉｃ（登録商標）　Ｆ－６８を含む。

【０４７４】

一部の実施形態では、組成物、例えば、医薬組成物は、ｒＡＡＶに加えて、約１０ｍＭのリン酸塩ｐＨ７．４、約１３７ｍＭのＮａＣｌ、約２．７ｍＭのＫＣｌ、約５％（ｗ／ｖ）のソルビトール、約０．０１％のＰｌｕｒｏｎｉｃ（登録商標）　Ｆ－６８、および約２０ｍＭの$MgSO_4$を含む。

【０４７５】

一部の実施形態では、組成物、例えば、医薬組成物は、ｒＡＡＶに加えて、約１０ｍＭのリン酸塩ｐＨ７．６、約１３７ｍＭのＮａＣｌ、約２．７ｍＭのＫＣｌ、約５％（ｗ／ｖ）のマンニトール、および約０．０１％のＰｌｕｒｏｎｉｃ（登録商標）　Ｆ－６８を含む。

【０４７６】

一部の実施形態では、組成物、例えば、医薬組成物は、ｒＡＡＶに加えて、約１０ｍＭのリン酸塩ｐＨ７．３、約１３７ｍＭのＮａＣｌ、約２．７ｍＭのＫＣｌ、約５％（ｗ／ｖ）のマンニトール、約０．０１％のＰｌｕｒｏｎｉｃ（登録商標）　Ｆ－６８、および約２０ｍＭの$MgSO_4$を含む。

【０４７７】

一部の実施形態では、組成物、例えば、医薬組成物は、ｒＡＡＶに加えて、約１０ｍＭのリン酸塩ｐＨ７．４、約１３７ｍＭのＮａＣｌ、約２．７ｍＭのＫＣｌ、約５％（ｗ／ｖ）のソルビトール、および約２０ｍＭの$MgSO_4$を含む。

【０４７８】

一部の実施形態では、組成物、例えば、医薬組成物は、ｒＡＡＶに加えて、約１０ｍＭのリン酸塩ｐＨ７．４、約１３７ｍＭのＮａＣｌ、約２．７ｍＭのＫＣｌ、約５％（ｗ／ｖ）のマンニトール、および約２０ｍＭの$MgSO_4$を含む。

【０４７９】

一部の実施形態では、組成物、例えば、医薬組成物は、５ｍｌの充填体積に、１０ｍＭのリン酸塩ｐＨ７．４、２００ｍＭのＮａＣｌ、５ｍＭのＫＣｌ、１％（ｗ／ｖ）のマンニトール、０．０００５％（ｗ／ｖ）のＩＧＥＰＡＬ　ＣＡ　７２０中の組換えＡＡＶベクター（ｒＡＡＶ）を含む。一部の実施形態では、充填体積は、１ｍｌ、２ｍｌ、３ｍｌ、４ｍｌ、５ｍｌ、６ｍｌ、７ｍｌ、８ｍｌ、９ｍｌ、または１０ｍｌである。

【０４８０】

一部の実施形態では、組成物、例えば、医薬組成物は、５ｍｌの充填体積に、２０ｍＭのリン酸塩ｐＨ７．４、３００ｍＭのＮａＣｌ、３ｍＭのＫＣｌ、３％（ｗ／ｖ）のマンニトール、０．００１％（ｗ／ｖ）のＢｒｉｊ（登録商標）　Ｓ２０中の組換えＡＡＶベクター（ｒＡＡＶ）を含む。一部の実施形態では、充填体積は、１ｍｌ、２ｍｌ、３ｍｌ、４ｍｌ、５ｍｌ、６ｍｌ、７ｍｌ、８ｍｌ、９ｍｌ、または１０ｍｌである。

【０４８１】

一部の実施形態では、組成物、例えば、医薬組成物は、５ｍｌの充填体積に、２０ｍＭのリン酸塩ｐＨ７．４、３００ｍＭのＮａＣｌ、３ｍＭのＫＣｌ、３％（ｗ／ｖ）のソルビトール、０．００１％（ｗ／ｖ）のＥｃｏｓｕｒｆ　ＳＡ－１５中の組換えＡＡＶベクター（ｒＡＡＶ）を含む。一部の実施形態では、充填体積は、１ｍｌ、２ｍｌ、３ｍｌ、４ｍｌ、５ｍｌ、６ｍｌ、７ｍｌ、８ｍｌ、９ｍｌ、または１０ｍｌである。

【０４８２】

一部の実施形態では、組成物、例えば、医薬組成物は、５ｍｌの充填体積に、１０ｍＭのリン酸塩ｐＨ７．４、３５０ｍＭのＮａＣｌ、２．７ｍＭのＫＣｌ、５％（ｗ／ｖ）のソルビトール、０．００１％（ｗ／ｖ）のポロキサマー１８８中の組換えＡＡＶベクター（ｒＡＡＶ）を含む。一部の実施形態では、充填体積は、１ｍｌ、２ｍｌ、３ｍｌ、４ｍｌ、５ｍｌ、６ｍｌ、７ｍｌ、８ｍｌ、９ｍｌ、または１０ｍｌである。

【０４８３】

一部の実施形態では、組成物、例えば、医薬組成物は、５ｍｌの充填体積に、１５ｍＭのリン酸塩ｐＨ７．４、３７５ｍＭのＮａＣｌ、３．５ｍＭのＫＣｌ、５％（ｗ／ｖ）のソルビトール、０．０００５％（ｗ／ｖ）のＴｅｒｇｉｔｏｌ　ＮＰ－１０中の組換えＡＡＶベクター（ｒＡＡＶ）を含む。一部の実施形態では、充填体積は、１ｍｌ、２ｍｌ、３ｍｌ、４ｍｌ、５ｍｌ、６ｍｌ、７ｍｌ、８ｍｌ、９ｍｌ、または１０ｍｌである。

【０４８４】

一部の実施形態では、組成物、例えば、医薬組成物は、５ｍｌの充填体積に、１５ｍＭのリン酸塩ｐＨ７．４、３７５ｍＭのＮａＣｌ、３．５ｍＭのＫＣｌ、３％（ｗ／ｖ）のグリセロール、０．０００５％（ｗ／ｖ）のＴｗｅｅｎ（登録商標）　８０中の組換えＡＡＶベクター（ｒＡＡＶ）を含む。一部の実施形態では、充填体積は、１ｍｌ、２ｍｌ、３ｍｌ、４ｍｌ、５ｍｌ、６ｍｌ、７ｍｌ、８ｍｌ、９ｍｌ、または１０ｍｌである。

【０４８５】

追加の例示的な組成物／ｒＡＡＶを含む組成物は、ＰＣＴ／ＵＳ２０２２／０１３７２７９に記載されており、その内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【０４８６】

すべての組成物は、－６０℃～約－８０℃の間で貯蔵される。

【０４８７】

本明細書に開示される投与の方法における使用のための本明細書に開示されるｒＡＡＶベクターは、１つまたは複数の他の治療剤、予防剤、研究剤、または診断剤と組み合わせて使用されてもよい。「と組み合わせて」とは、薬剤が、同じ時に投与されなければならないか、および／または一緒の送達のために製剤化されなければならないことを意味することを意図するものではないが、これらの送達の方法は、本発明の範囲内である。組成物は、１つもしくは複数の他の所望の治療薬もしくは医療手順と同時的に、その前に、またはその後に投与することができる。一部の実施形態では、１つの処置（例えば、遺伝子治療ベクター）の送達は、第２の送達（例えば、１つまたは複数の治療薬）が開始する時に、依然として起こっており、その結果、投与に関して重複が存在する。これは、本明細書では、「同時」または「同時的送達」と称される場合がある。他の実施形態では、１つの処置の送達は、他の処置の送達を開始する前に終わる。いずれかの場合の一部の実施形態では、処置は、併用投与のために、より有効である。例えば、第２の処置は、より有効である、例えば、同等の効果が、少ない第２の処置で見られる、もしくは第２の処置が、第２の処置が第１の処置の非存在で投与される場合に見られるよりも、高い程度で症状を低減する、または類似の状況が第１の処置で見られる。一部の実施形態では、送達は、症状または障害に関する他のパラメーターの低減が、他のものの非存在下で送達された１つの処置で観察されるであろうものよりも大きいようなものである。２つの処置の効果は、部分的に相加的、全体的に相加的、または相加的よりも高くあり得る。送達は、送達される第１の処置の効果が、第２が送達される場合に、依然として検出可能であるようなものであり得る。本明細書に記載される組成物、および少なくとも１つの追加治療は、同時に、同じもしくは別々の組成物で、または逐次的に、投与することができる。逐次的投与のために、本明細書に記載される遺伝子治療ベクターを、最初に投与することができ、１つもしくは複数の治療薬を２番目に投与することができ、または投与の順序を逆転することができる。遺伝子治療ベクター、および１つまたは複数の治療薬は、活動性の障害の期間の間、または寛解もしくは活動性が低い疾患の期間の間に投与することができる。遺伝子治療ベクターは、別の処置の前、処置と同時的に、処置後、または障害の寛解の間に投与することができる。

【０４８８】
組合せで投与される場合、本明細書に開示される投与の方法における使用のための本明細書に開示されるｒＡＡＶベクター、および１つもしくは複数の治療薬（例えば、第２または第３の治療薬）、またはすべては、個々に、例えば、単剤療法として、それぞれ使用される量または投薬量よりも高い、それよりも低い、または同じ、量または用量で投与することができる。ある特定の実施形態では、本明細書に開示される投与の方法における使用のための本明細書に開示されるｒＡＡＶベクター、および１つもしくは複数の治療薬（例えば、第２または第３の薬剤）、またはすべての投与される量または投薬量は、個々にそれぞれ使用される量または投薬量よりも低い（例えば、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、または少なくとも５０％）。他の実施形態では、所望の効果（例えば、心臓血管疾患または心臓疾患の処置）をもたらす、本明細書に開示される投与の方法における使用のための本明細書に開示されるｒＡＡＶベクター、および１つもしくは複数の治療薬（例えば、第２または第３の薬剤）、またはすべての量または投薬量は、同じ治療効果を達成するために個々にそれぞれ必要な量または投薬量よりも低い（例えば、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、または少なくとも５０％低い）。

【０４８９】
一部の実施形態では、本明細書に開示されるｒＡＡＶベクターの投与の方法は、本明細書に開示されるｒＡＶＶベクターを、単独で、または追加薬剤、例えば、本明細書に開示される免疫モジュレーターと組み合わせて、送達することができる。

【０４９０】
一部の実施形態では、本明細書に開示されるＧＡＡを発現するＡＡＶベクターは、ＥＲＴと同時的に、またはＥＲＴと組み合わせて投与されない。代替の実施形態では、本明細書に開示されるＧＡＡを発現するＡＡＶベクターは、ＥＲＴを発現するＡＡＶの投与後、２４週間の最大期間または２４週間よりも短い間、ＥＲＴと組み合わせて投与される。一部の実施形態では、本明細書に開示されるＧＡＡを発現するＡＡＶベクターは、ＥＲＴを発現するＡＡＶの投与後、初期期間および必要に応じて漸減期間の間、免疫モジュレーターと組み合わせて投与される。

ＶＩ．定義

【０４９１】
以下の用語を、本明細書での説明および添付の特許請求の範囲において使用する。

【０４９２】
本発明を記載する文脈において（特に、以下の特許請求の範囲の文脈において）使用される「ａ」、「ａｎ」、「ｔｈｅ」という用語および類似する言及は、本明細書で他に指示されないか、または文脈によって明白に矛盾しない限り、単数および複数の両方に及ぶと解釈されるべきである。さらに、特定された要素についての「第１の」、「第２の」、「第３の」などの順序の指示は、要素間を区別するために使用され、そのような要素の必要な数または限定的な数を示すものでも、意味するものでもなく、他に具体的に記述されない限り、そのような要素の特定の位置または順序を示すものではない。本明細書に記載されるすべての方法は、本明細書で他に指示されないか、または文脈によって他に明白に矛盾しない限り、任意の好適な順序で行うことができる。本明細書に提供されるありとあらゆる例または例示的な言語（例えば、「など（ｓｕｃｈ　ａｓ）」）の使用は、本発明をより明らかにすることを単に意図しており、他の特許請求の範囲に記載される本発明の範囲に対する限定をもたらすものではない。本明細書中の言語は、本発明の実施に必須の任意の特許請求の範囲に記載されていない要素を示すものとして解釈されるべきではない。

【０４９３】
さらに、本明細書で使用される場合、「約」という用語は、測定可能な値、例えば、ポリヌクレオチドまたはポリペプチド配列の長さ、用量、時間、温度などの量を指す場合、指定された量の±２０％、±１０％、±５％、±１％、±０．５％、またはさらに±０．

１％の変動を包含することを意味する。
【０４９４】
また、本明細書で使用される場合、「および／または」は、関連するリストされる項目の１つまたは複数のありとあらゆる可能な組合せ、ならびに代替的に解釈される場合（「または」）の組合せの欠如を指し、包含する。
【０４９５】
本明細書で使用される場合、「から本質的になる」という移行句は、特許請求の範囲の範囲が、特許請求の範囲において列挙された指定された材料またはステップ、および特許請求の範囲に記載される発明の「基本的および新規の特徴に実質的に影響を与えないもの」を包含すると解釈されるべきであることを意味する。In re Herz、537 F.2d 549、551~52、190 USPQ 461,463(CCPA 1976)（原文における強調）を参照されたい；ＭＰＥＰ§２１１１．０３も参照されたい。そのため、「から本質的になる」という用語は、本発明の特許請求の範囲で使用される場合、「含む」と等価であると解釈することは意図しない。文脈が他に指示しない限り、特に、本明細書に記載される本発明のさまざまな特色を、任意の組合せで使用することができることが意図される。
【０４９６】
また、本発明は、本発明の一部の実施形態では、本明細書に記述される任意の特色または特色の組合せを、排除または省略することができることも企図する。
【０４９７】
さらに例示するため、例えば、特定のアミノ酸を、Ａ、Ｇ、Ｉ、ＬおよびＶから選択することができることを本明細書が示す場合、この言語は、アミノ酸を、これらのアミノ酸の任意のサブセット、例えば、Ａ、Ｇ、ＩまたはＬ；Ａ、Ｇ、ＩまたはＶ；ＡまたはＧ；Ｌのみ；などから、それぞれのそのような下位組合せが本明細書に明確に記述されているかのように、選択することができることも示す。また、そのような言語は、指定されたアミノ酸の１個または複数が（例えば、否定的な条件付けによって）放棄され得ることも示す。例えば、特定の実施形態では、それぞれのそのような可能な放棄が本明細書に明確に記述されているかのように、アミノ酸は、ＡでもＧでもＩでもない；Ａではない；ＧでもＶでもない；などである。
【０４９８】
「パルボウイルス」という用語は、本明細書で使用される場合、自律複製性のパルボウイルスおよびディペンドウイルスを含むＰａｒｖｏｖｉｒｉｄａｅ科を包含する。自律性パルボウイルスとしては、パルボウイルス属、エリスロウイルス属、デンソウイルス属、イテラウイルス属、およびコントラウイルス属のメンバーが挙げられる。例示的な自律性パルボウイルスとしては、限定されるものではないが、マウスの微小ウイルス、ウシパルボウイルス、イヌパルボウイルス、ニワトリパルボウイルス、ネコ汎白血球減少症ウイルス、ネコパルボウイルス、ガチョウパルボウイルス、Ｈ１パルボウイルス、ノバリケンパルボウイルス、Ｂ１９ウイルス、および現在公知であるか、または後で発見される任意の他の自律性パルボウイルスが挙げられる。他の自律性パルボウイルスは、当業者に公知である。例えば、BERNARD N. FIELDS et al., VIROLOGY, volume 2, chapter 69 (4th ed., Lippincott-Raven Publishers)を参照されたい。
【０４９９】
本明細書で使用される場合、「アデノ随伴ウイルス」（ＡＡＶ）という用語は、限定されるものではないが、１型ＡＡＶ、２型ＡＡＶ、３型ＡＡＶ（３Ａ型および３Ｂ型を含む）、４型ＡＡＶ、５型ＡＡＶ、６型ＡＡＶ、７型ＡＡＶ、８型ＡＡＶ、９型ＡＡＶ、１０型ＡＡＶ、１１型ＡＡＶ、トリＡＡＶ、ウシＡＡＶ、イヌＡＡＶ、ウマＡＡＶ、ヒツジＡＡＶ、および現在公知であるか、または後で発見される任意の他のＡＡＶを含む。例えば、BERNARD N. FIELDS et al., VIROLOGY, volume 2, chapter 69 (4th ed., Lippincott-Raven Publishers)を参照されたい。いくつかの比較的新しいＡＡＶ血清型およびクレードが特定されている（例えば、Gao et al., (2004) J. Virology 78:6381-6388；Moris et al., (2004) Virology 33-:375- 38

３；ならびに２０１９年１１月１９日に出願された米国仮出願第６２，９３７，５５６号に開示される表１、ならびに国際出願のＷＯ２０２０／１０２６４５およびＷＯ２０２０／１０２６６７の表１も参照されたく、それらのそれぞれは、それらの全体が本明細書に組み込まれる）。

【０５００】

ＡＡＶおよび自律性パルボウイルスのさまざまな血清型のゲノム配列、ならびにネイティブ逆位末端反復（ＩＴＲ）、Ｒｅｐタンパク質、およびカプシドサブユニットの配列は、当技術分野において公知である。そのような配列は、文献、またはＧｅｎＢａｎｋなどの公開データベースにおいて見出され得る。例えば、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号ＮＣ＿００２０７７、ＮＣ＿００１４０１、ＮＣ＿００１７２９、ＮＣ＿００１８６３、ＮＣ＿００１８２９、ＮＣ＿００１８６２、ＮＣ＿０００８８３、ＮＣ＿００１７０１、ＮＣ＿００１５１０、ＮＣ＿００６１５２、ＮＣ＿００６２６１、ＡＦ０６３４９７、Ｕ８９７９０、ＡＦ０４３３０３、ＡＦ０２８７０５、ＡＦ０２８７０４、Ｊ０２２７５、Ｊ０１９０１、Ｊ０２２７５、Ｘ０１４５７、ＡＦ２８８０６１、ＡＨ００９９６２、ＡＹ０２８２２６、ＡＹ０２８２２３、ＮＣ＿００１３５８、ＮＣ＿００１５４０、ＡＦ５１３８５１、ＡＦ５１３８５２、ＡＹ５３０５７９を参照されたく；それらの開示は、パルボウイルスならびにＡＡＶの核酸配列およびアミノ酸配列を教示するため、参照により本明細書に組み込まれる。例えば、Srivistava et al., (1983) J Virology 45:555；Chiarini et al., (1998) J. Virology 71:6823；Chiarini et al., (1999) J. Virology 73:1309；Bantel-Schaal et al., (1999) J. Virology 73:939；Xiao et al., (1999) J. Virology 73:3994；Muramatsu et al., (1996) Virology 221:208；Shade et al., (1986) J. Viral. 58:921；Gao et al., (2002) Proc. Nat. Acad. Sci. USA 99:11854；Morris et al., (2004) Virology 33-:375- 383；国際特許公開のＷＯ００／２８０６１、ＷＯ９９／６１６０１、ＷＯ９８／１１２４４；および米国特許第６，１５６，３０３号も参照されたく；それらの開示は、パルボウイルスならびにＡＡＶの核酸配列およびアミノ酸配列を教示するため、参照により本明細書に組み込まれる。２０１９年１１月１９日に出願された第６２，９３７，５５６号に開示される表１および表５、または国際出願のＷＯ２０２０／１０２６４５およびＷＯ２０２０／１０２６６７に開示される表１も参照されたく、それらのそれぞれは、それらの全体が本明細書に組み込まれる。自律性パルボウイルスおよびＡＡＶのカプシド構造は、BERNARD N. FIELDS et al., VIROLOGY, volume 2, chapters 69 & 70 (4th ed., Lippincott-Raven Publishers)に、より詳細に記載されている。ＡＡＶ２（Xie et al., (2002) Proc. Nat. Acad. Sci. 99:10405-10）、ＡＡＶ４（Padron et al., (2005) J. Viral. 79: 5047-58）、ＡＡＶ５（Walters et al., (2004) J. Viral. 78: 3361-71）、およびＣＰＶ（Xie et al., (1996) J. Mal. Biol. 6:497-520およびTsao et al., (1991) Science 251: 1456-64）の結晶構造の記載も参照されたい。

【０５０１】

「向性」という用語は、本明細書で使用される場合、ウイルスがある特定の細胞または組織に優先的に入り、必要に応じて、それに続いて、細胞においてウイルスゲノムによって運ばれる配列の発現（例えば、転写、および必要に応じて、翻訳）、例えば、組換えウイルスについて、目的の異種核酸の発現が起こることを指す。

【０５０２】

本明細書で使用される場合、「全身向性」および「全身形質導入」（および等価な用語）は、本発明のウイルスカプシドまたはウイルスベクターが、身体全体にわたる組織（例えば、脳、肺、骨格筋、心臓、肝臓、腎臓および／または膵臓）に対する向性を示し、および／またはそれらを形質導入することを示す。本発明の実施形態では、中枢神経系（例えば、脳、ニューロン細胞など）の全身形質導入が観察される。他の実施形態では、心筋組織の全身形質導入が達成される。

【０５０３】
本明細書で使用される場合、「選択的向性」または「特異的向性」は、ある特定の標的細胞および／もしくはある特定の組織へのウイルスベクターの送達、ならびに／またはそれらの特異的な形質導入を意味する。
【０５０４】
他に示されない限り、「効率的な形質導入」または「効率的な向性」または類似する用語は、好適な対照を参照することによって決定することができる（例えば、それぞれ、対照の形質導入または向性の少なくとも約５０％、６０％、７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、１００％、１２５％、１５０％、１７５％、２００％、２５０％、３００％、３５０％、４００％、５００％、またはそれよりも高い）。特定の実施形態では、ウイルスベクターは、肝臓細胞および筋肉細胞を効率的に形質導入するか、またはそれらに対する効率的な向性を有する。好適な対照は、所望の向性および／または形質導入プロファイルを含む、各種の因子に依存するであろう。
【０５０５】
同様に、ウイルスが標的組織に対して「効率的に形質導入されない」もしくは「効率的な向性を有さない」かどうか、または類似する用語は、好適な対照を参照することによって決定することができる。特定の実施形態では、ウイルスベクターは、腎臓、生殖腺および／または胚細胞に対して効率的に形質導入されない（すなわち、効率的な向性を有さない）。特定の実施形態では、組織（例えば、腎臓）の形質導入（例えば、望ましくない形質導入）は、所望の標的組織（例えば、肝臓、骨格筋、横隔膜筋、心筋および／または中枢神経系の細胞）の形質導入のレベルの、２０％またはそれよりも低い、１０％またはそれよりも低い、５％またはそれよりも低い、１％またはそれよりも低い、０．１％またはそれよりも低い。
【０５０６】
本明細書で使用される場合、「ポリペプチド」という用語は、他に指示されない限り、ペプチドおよびタンパク質の両方を包含する。
【０５０７】
「ポリヌクレオチド」は、ヌクレオチド塩基の配列であり、ＲＮＡ、ＤＮＡまたはＤＮＡ－ＲＮＡハイブリッド配列（天然に存在するヌクレオチドおよび天然に存在しないヌクレオチドの両方を含む）であり得るが、代表的な実施形態では、一本鎖または二本鎖ＤＮＡ配列のいずれかである。
【０５０８】
「異種ヌクレオチド配列」および「異種核酸分子」という用語は、本明細書で互換的に使用され、ウイルス中に天然に存在しない核酸配列を指す。一般に、異種核酸分子または異種ヌクレオチド配列は、目的の（例えば、細胞および／または対象に送達するための）ポリペプチドおよび／または非翻訳ＲＮＡをコードするオープンリーディングフレームを含む。
【０５０９】
「キメラ核酸」は、融合ポリペプチドをコードするために、共有結合的に一緒に連結された２つまたはそれよりも多くの核酸配列を含む。核酸は、ＤＮＡ、ＲＮＡ、またはそれらのハイブリッドであり得る。
【０５１０】
「融合ポリペプチド」という用語は、典型的には、ペプチド結合によって、共有結合的に一緒に連結された２つまたはそれよりも多くのポリペプチドを含む。
【０５１１】
本明細書で使用される場合、「単離された」ポリヌクレオチド（例えば、「単離されたＤＮＡ」または「単離されたＲＮＡ」）は、天然に存在する生物体またはウイルスの他の構成成分、例えば、ポリヌクレオチドに関連して一般に見出される、細胞もしくはウイルスの構造成分、または他のポリペプチドもしくは核酸の少なくとも一部から少なくとも部分的に分離されたポリヌクレオチドを意味する。代表的な実施形態では、「単離された」

ヌクレオチドは、出発材料と比較して、少なくとも約１０倍、１００倍、１０００倍、１０，０００倍、またはそれよりも高く富化される。

【０５１２】

同様に、「単離された」ポリペプチドは、天然に存在する生物体またはウイルスの他の構成成分、例えば、ポリペプチドに関連して一般に見出される、細胞もしくはウイルスの構造成分、または他のポリペプチドもしくは核酸の少なくとも一部から少なくとも部分的に分離されたポリペプチドを意味する。代表的な実施形態では、「単離された」ポリペプチドは、出発材料と比較して、少なくとも約１０倍、１００倍、１０００倍、１０，０００倍、またはそれよりも高く富化される。

【０５１３】

「単離された細胞」は、その天然状態において通常関連する他の構成成分から分離された細胞を指す。例えば、単離された細胞は、培養培地中の細胞、および／または本発明の薬学的に許容される担体中の細胞であり得る。そのため、単離された細胞は、対象に送達され得るか、および／または対象に導入され得る。一部の実施形態では、単離された細胞は、対象から取り出され、ｅｘ　ｖｉｖｏで本明細書に記載されるようにして操作され、次いで、対象へ戻される細胞であり得る。

【０５１４】

ビリオンの集団は、本明細書に記載される方法のいずれかによって作製することができる。一実施形態では、集団は、少なくとも１０１ビリオンである。一実施形態では、集団は、少なくとも１０２ビリオン、少なくとも１０３ビリオン、少なくとも１０４ビリオン、少なくとも１０５ビリオン、少なくとも１０６ビリオン、少なくとも１０７ビリオン、少なくとも１０８ビリオン、少なくとも１０９ビリオン、少なくとも１０１０ビリオン、少なくとも１０１１ビリオン、少なくとも１０１２ビリオン、少なくとも１０１３ビリオン、少なくとも１０１４ビリオン、少なくとも１０１５ビリオン、少なくとも１０１６ビリオン、または少なくとも１０１７ビリオンである。ビリオンの集団は、不均一であり得るか、または均一（例えば、実質的に均一または完全に均一）であり得る。

【０５１５】

「実質的に均一な集団」は、この用語が本明細書で使用される場合、夾雑物のビリオン（同一ではないもの）がほとんどない～まったくない、ほぼ同一であるビリオンの集団を指す。実質的に均一な集団は、少なくとも９０％の同一のビリオン（例えば、所望のビリオン）であり、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、少なくとも９９．５％、少なくとも９９．９％の同一のビリオンであり得る。

【０５１６】

完全に均一であるビリオンの集団は、同一のビリオンのみを含有する。

【０５１７】

本明細書で使用される場合、ウイルスベクターまたはウイルス粒子またはウイルス粒子の集団を「単離する」または「精製する」（または文法上の等価物）とは、ウイルスベクターまたはウイルス粒子またはウイルス粒子の集団が、出発材料中の他の構成成分の少なくとも一部から少なくとも部分的に分離されることを意味する。代表的な実施形態では、「単離された」または「精製された」ウイルスベクターまたはウイルス粒子またはウイルス粒子の集団は、出発材料と比較して、少なくとも約１０倍、１００倍、１０００倍、１０，０００倍、またはそれより高く富化される。

【０５１８】

他に示されない限り、「効率的な形質導入」または「効率的な向性」または類似する用語は、好適な対照を参照することによって決定することができる（例えば、それぞれ、対照の形質導入または向性の少なくとも約１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、１００％、１２５％、１５０％、１７５％、２００％、２５０％、

３００％、３５０％、４００％、５００％、またはそれよりも高い）。特定の実施形態では、ウイルスベクターは、ニューロン細胞および心筋細胞を効率的に形質導入するか、またはそれらに対する効率的な向性を有する。好適な対照は、所望の向性および／または形質導入プロファイルを含む、各種の因子に依存するであろう。

【０５１９】

「治療用ポリペプチド」は、細胞または対象におけるタンパク質の非存在または欠乏から生じる症状を軽減し、低減し、防止し、遅延させ、および／または安定化することができるポリペプチドであるか、ならびに／あるいはそうでなければ、対象に、利益、例えば、疾患の症状を低減もしくは排除するための酵素補充、または移植片生存可能性の改善、または免疫応答の誘導を付与するポリペプチドである。

【０５２０】

「異種ヌクレオチド配列」および「異種核酸分子」という用語は、本明細書で互換的に使用され、ウイルス中に天然に存在しない核酸配列を指す。一般に、異種核酸分子または異種ヌクレオチド配列は、目的の（例えば、細胞および／または対象に送達するための）ポリペプチドおよび／または非翻訳ＲＮＡ、例えば、ＧＡＡポリペプチドをコードするオープンリーディングフレームを含む。

【０５２１】

本明細書で使用される場合、「ウイルスベクター」、「ベクター」または「遺伝子送達ベクター」という用語は、核酸送達媒体として機能し、ビリオン内にパッケージングされたベクターゲノム（例えば、ウイルスＤＮＡ［ｖＤＮＡ］）を含むウイルス（例えば、ＡＡＶ）粒子を指す。あるいは、一部の文脈では、「ベクター」という用語は、ベクターゲノム／ｖＤＮＡ単独を指すために使用されることがある。

【０５２２】

「ｒＡＡＶベクターゲノム」または「ｒＡＡＶゲノム」は、１つまたは複数の異種核酸配列を含むＡＡＶゲノム（すなわち、ｖＤＮＡ）である。ｒＡＡＶベクターは、一般に、ウイルスを生成するために、逆位末端反復（ＴＲ）のみをシスで必要とする。すべての他のウイルス配列は、重要ではなく、トランスで供給され得る（Ｍｕｚｙｃｚｋａ，（１９９２）Ｃｕｒｒ．Ｔｏｐｉｃｓ Ｍｉｃｒｏｂｉａｌ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１５８:９７）。典型的には、ｒＡＡＶベクターゲノムは、ベクターによって効率的にパッケージングされ得る導入遺伝子のサイズを最大化にするために、１つまたは複数のＴＲ配列のみを保持するであろう。構造タンパク質および非構造タンパク質のコード配列は、（例えば、プラスミドなどのベクターから、またはパッケージング細胞への配列の安定的な組み込みによって）トランスで提供され得る。本発明の実施形態では、ｒＡＡＶベクターゲノムは、少なくとも１つのＩＴＲ配列（例えば、ＡＡＶ　ＴＲ配列）、必要に応じて、２つのＩＴＲ（例えば、２つのＡＡＶ　ＴＲ）を含み、それらは、典型的には、ベクターゲノムの５’および３’末端に存在し、異種核酸に隣接しているが、それらと連続している必要はない。ＴＲは、同じまたは互いに異なり得る。

【０５２３】

「末端反復」または「ＴＲ」という用語は、ヘアピン構造を形成し、逆位末端反復（すなわち、所望の機能、例えば、複製、ウイルスパッケージング、組み込み、および／またはプロウイルスレスキューなどを媒介するＩＴＲ）として機能する、任意のウイルス末端反復配列または合成配列を含む。ＴＲは、ＡＡＶ　ＴＲまたは非ＡＡＶ　ＴＲであり得る。例えば、他のパルボウイルス（例えば、イヌパルボウイルス（ＣＰＶ）、マウスパルボウイルス（ＭＶＭ）、ヒトパルボウイルスＢ－１９）のもの、または任意の他の好適なウイルス配列（例えば、ＳＶ４０複製開始点としての機能を果たすＳＶ４０ヘアピン）などの非ＡＡＶ　ＴＲ配列を、ＴＲとして使用することができ、それらは、短縮化、置換、欠失、挿入および／または付加によってさらに改変され得る。さらに、ＴＲは、Ｓａｍｕｌｓｋｉらの米国特許第５，４７８，７４５号に記載される「ダブルＤ配列」などの部分的にまたは完全に合成のものであり得る。

【０５２４】

「ＡＡＶ逆位末端反復」または「ＡＡＶ　ＩＴＲ」を含む「ＡＡＶ末端反復」または「ＡＡＶ　ＴＲ」は、限定されるものではないが、血清型１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１もしくは１２、または現在公知であるか、もしくは後で発見される任意の他のＡＡＶを含む、任意のＡＡＶ由来であり得る。ＡＡＶ末端反復は、末端反復が、所望の機能、例えば、複製、ウイルスパッケージング、組み込みおよび／またはプロウイルスレスキューなどを媒介する限り、ネイティブ末端反復配列を有する必要はない（例えば、ネイティブＡＡＶ　ＴＲまたはＡＡＶ　ＩＴＲ配列は、挿入、欠失、短縮化および／またはミスセンス変異によって変更されてもよい）。

【０５２５】

ＡＡＶタンパク質ＶＰ１、ＶＰ２およびＶＰ３は、正２０面体対称のＡＡＶカプシドを形成するために、一緒に相互作用するカプシドタンパク質である。ＶＰ１．５は、米国公開第２０１４／００３７５８５号に記載されるＡＡＶカプシドタンパク質である。

【０５２６】

本発明のウイルスベクターは、さらに、（例えば、定方向の向性を有する）「標的化」ウイルスベクター、ならびに／または国際特許公開のＷＯ００／２８００４およびChao et al., (2000) Molecular Therapy 2:619に記載される「ハイブリッド」パルボウイルス（すなわち、ウイルスＴＲおよびウイルスカプシドが異なるパルボウイルス由来であるもの）であり得る。

【０５２７】

本発明のウイルスベクターは、さらに、国際特許公開のＷＯ０１／９２５５１（その開示は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）に記載される二重鎖パルボウイルス粒子であり得る。そのため、一部の実施形態では、二本鎖（二重鎖）ゲノムは、本発明のウイルスカプシドにパッケージングされ得る。

【０５２８】

さらに、ウイルスカプシドまたはゲノムエレメントは、挿入、欠失および／または置換を含む他の改変を含有することができる。

【０５２９】

「キメラ」カプシドタンパク質は、本明細書で使用される場合、野生型と比べて、カプシドタンパク質のアミノ酸配列中の１個または複数（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、１０個など）のアミノ酸残基の置換、ならびに野生型と比べて、アミノ酸配列中の１個または複数（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、１０個など）のアミノ酸残基の挿入および／または欠失によって改変されているＡＡＶカプシドタンパク質（例えば、ＶＰ１、ＶＰ２またはＶＰ３のいずれか１つまたは複数）を意味する。一部の実施形態では、あるＡＡＶ血清型由来の完全なまたは部分的なドメイン、機能的領域、エピトープなどは、任意の組合せで、異なるＡＡＶ血清型の対応する野生型のドメイン、機能的領域、エピトープなどと置き換えて、本発明のキメラカプシドタンパク質を生成することができる。キメラカプシドタンパク質の生成は、当技術分野において周知のプロトコールに従って行うことができ、本発明のカプシドに含まれ得る、著しい数のキメラカプシドタンパク質が、文献および本明細書に記載されている。

【０５３０】

本明細書で使用される場合、「ハプロイドＡＡＶ」という用語は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる国際出願のＷＯ２０１８／１７０３１０または米国出願のＵＳ２０１８／０３７１４９に記載されるＡＡＶを意味するものとする。一部の実施形態では、ビリオンの集団は、ビリオン粒子が構築され得るハプロイドＡＡＶ集団であり、ＡＡＶカプシドタンパク質のＶＰ１、ＶＰ２およびＶＰ３からなる群からの少なくとも１つのウイルスタンパク質は、他のウイルスタンパク質の少なくとも１つと異なり、ＡＡＶゲノムを封入することができるビリオン粒子を形成するために必要である。存在するそれぞれのウイルスタンパク質（ＶＰ１、ＶＰ２および／またはＶＰ３）について、そのタンパク質は同じ種類（例えば、すべてＡＡＶ２　ＶＰ１）である。一例では、ウイルスタンパク質の少なくとも１つはキメラウイルスタンパク質であり、他の２つのウイルスタンパク

質の少なくとも１つはキメラではない。一実施形態では、ＶＰ１およびＶＰ２はキメラであり、ＶＰ３のみがキメラではない。例えば、キメラＡＡＶ２／８（ＡＡＶ２のＮ末端およびＡＡＶ８のＣ末端）由来のＶＰ１／ＶＰ２から構成されるウイルス粒子のみが、ＡＡＶ２由来のＶＰ３とのみ対形成したか、またはキメラＶＰ１／ＶＰ２　２８ｍ－２Ｐ３（ＶＰ３開始コドンの成熟なしのＡＡＶ８由来のＮ末端およびＡＡＶ２由来のＣ末端）のみが、ＡＡＶ２由来のＶＰ３のみと対形成した。別の実施形態では、ＶＰ３のみがキメラであり、ＶＰ１およびＶＰ２はキメラではない。別の実施形態では、ウイルスタンパク質の少なくとも１つは、完全に異なる血清型由来である。例えば、キメラＶＰ１／ＶＰ２　２８ｍ－２Ｐ３のみが、ＡＡＶ３のみに由来するＶＰ３と対形成した。別の例では、キメラは存在しない。

【０５３１】

「ハイブリッド」ＡＡＶベクターまたはパルボウイルスという用語は、ウイルスのＴＲまたはＩＴＲおよびウイルスカプシドが異なるパルボウイルス由来である、ｒＡＡＶベクターを指す。ハイブリッドベクターは、国際特許公開のＷＯ００／２８００４およびChao et al., (2000) Molecular Therapy 2:619に記載されている。例えば、ハイブリッドＡＡＶベクターは、典型的には、アデノウイルスの複製およびパッケージングのために十分なアデノウイルス５’および３’シスＩＴＲ配列（すなわち、アデノウイルス末端反復およびＰＡＣ配列）を含む。

【０５３２】

「ポリプロイドＡＡＶ」という用語は、２つまたはそれよりも多くのＡＡＶ血清型由来のカプシドから構成され、例えば、より高い形質導入のために個々の血清型からの利点を取ることができるが、ある特定の実施形態では、親由来の向性を排除する、ＡＡＶベクターを指す。

【０５３３】

「ＧＡＡ」または「ＧＡＡポリペプチド」という用語は、本明細書で使用される場合、成熟（約７６または約６７ｋＤａ）および前駆体（例えば、約１１０ｋＤａ）ＧＡＡだけでなく、生物学的機能を保持する（すなわち、上記に定義されるように、ネイティブＧＡＡタンパク質の少なくとも１つの生物活性を有する、例えば、グリコーゲンを加水分解することができる）改変された（例えば、短縮化された、または挿入、欠失および／もしくは置換によって変異された）ＧＡＡタンパク質またはそれらの断片、およびＧＡＡバリアント（例えば、Kunita et al., (1997) Biochemica et Biophysica Acta 1362:269によって記載されるＧＡＡ　ＩＩ；ＧＡＡ多形体およびＳＮＰは、Hirschhorn, R. and Reuser, A. J. (2001) in The Metabolic and Molecular Basis for Inherited Disease (Scriver, C. R., Beaudet. A. L., Sly, W. S. & Valle, D. Eds.), pp. 3389-3419, McGraw-Hill, New York, see pages 3403-3405によって記載されており；その全体が参照により本明細書にそれぞれ組み込まれる）を包含する。当技術分野において公知の任意のＧＡＡコード配列が使用されてもよく、例えば、図８および９のコード配列；ＧｅｎＢａｎｋ受託番号ＮＭ＿００１５２、ならびにHoefsloot et al., (1988) EMBO J. 7:1697およびVan Hove et al., (1996) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93:65（ヒト）、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号ＮＭ＿００８０６４（マウス）、ならびにKunita et al., (1997) Biochemica et Biophysics Acta 1362:269（ウズラ）を参照されたく；それらの開示は、ＧＡＡのコード配列および非コード配列のそれらの教示のために、参照により本明細書に組み込まれる。「ＧＡＡ」または「ｈＧＡＡ」または「ｒｈＧＡＡ」という用語は、ヒトＧＡＡをコードする核酸またはヒトＧＡＡポリペプチドを指すために互換的に使用される。

【０５３４】

「標的化配列」とも称される「標的化ペプチド」という用語は、本明細書で使用される場合、特定の細胞内コンパートメント、例えば、哺乳動物リソソームを標的にするペプチドを指すことが意図される。本明細書における使用のために包含される標的化ペプチドは

、マンノース－６－リン酸非依存性であるリソソーム標的化ペプチドである。例示的な標的化配列は、本明細書に開示されるＩＧＦ２標的化ペプチドである。

【０５３５】

「シグナル配列」という用語は、本明細書で「分泌シグナル配列」もしくは「リーダー配列」もしくは「シグナルペプチド」という用語、またはそれらの変形と互換的に使用され、ネイティブポリペプチドで見られる分泌のレベルと比較して、作動可能に連結されたポリペプチド（例えば、ＧＡＡペプチド）の細胞からの分泌を増強するように機能する（上記に定義される通り）アミノ酸配列を指すことが意図される。上記で定義されるように、「増強された」分泌とは、細胞から分泌される細胞によって合成されたＧＡＡポリペプチドの相対割合が増加することを意味し、分泌されたタンパク質の絶対量も増加することは必要ではない。本発明の特定の実施形態では、ＧＡＡポリペプチドの本質的にすべて（すなわち、少なくとも９５％、９７％、９８％、９９％、またはそれよりも高い）が分泌される。しかしながら、分泌のレベルがネイティブＧＡＡポリペプチドと比較して増強される限り、ＧＡＡポリペプチドの本質的にすべてまたはさらには大部分が分泌されることは必要ではない。例示的なリーダー配列としては、限定されるものではないが、本明細書に開示される、生得的ＧＡＡシグナル配列（内因性ＧＡＡシグナル配列とも称される）、ＡＡＴ配列、ＩＬ２（１－３）、ＩＬ２リーダー配列（ＩＬ２　ｗｔ）、改変ＩＬ２リーダー配列（ＩＬ２　ｍｕｔ）、フィブロネクチン（ＦＮ１、ＦＢＮとも称される）、もしくはＩｇＧリーダー配列、またはそれらの機能的バリアントが挙げられる。

【０５３６】

本明細書で使用される場合、「アミノ酸」という用語は、任意の天然に存在するアミノ酸、それらの改変型、および合成アミノ酸を包含する。天然に存在する左旋性（Ｌ－）アミノ酸は、その全体が本明細書に組み込まれる米国公開第２０１８／０３７１４９６号の表２に開示されている。あるいは、アミノ酸は、改変アミノ酸残基（非限定的な例は、米国公開の米国公開第２０１８／０３７１４９６号の表４に示される）であり得るか、および／または翻訳後修飾（例えば、アセチル化、アミド化、ホルミル化、ヒドロキシル化、メチル化、リン酸化または硫酸化）によって修飾されたアミノ酸であり得る。さらに、天然に存在しないアミノ酸は、Wang et al., Annu Rev Biophys Biomol Struct. 35:225-49 (2006)によって記載される「非天然」アミノ酸であり得る。これらの非天然アミノ酸は、目的の分子をＡＡＶカプシドタンパク質に化学的に連結するために有利に使用することができる。

【０５３７】

さらに例示するために、例えば、特定のアミノ酸が、Ａ、Ｇ、Ｉ、Ｌおよび／またはＶから選択することができることを本明細書が示す場合、この言語は、アミノ酸を、これらのアミノ酸の任意のサブセット、例えば、Ａ、Ｇ、ＩまたはＬ；Ａ、Ｇ、ＩまたはＶ；ＡまたはＧ；Ｌのみ；などから、それぞれのそのような下位組合せが本明細書に明確に記述されているかのように、選択することができることも示す。また、そのような言語は、指定されたアミノ酸の１個または複数が（例えば、否定的な条件付けによって）放棄され得ることも示す。例えば、特定の実施形態では、それぞれのそのような可能な放棄が本明細書に明確に記述されているかのように、アミノ酸は、ＡでもＧでもＩでもない；Ａではない；ＧでもＶでもない；などである。

【０５３８】

本明細書で使用される場合、「プロモーター」という語句は、一般に、転写を起こすために必要である、すなわち、転写を開始する、転写される核酸配列の上流に位置するＤＮＡの領域を指す。プロモーターは、それらの制御下で、コード配列の転写の適当な活性化または抑制を可能にする。プロモーターは、典型的には、複数のＴＦが認識し、それと結合する、特異的配列を含有する。ＴＦは、プロモーター配列に結合し、遺伝子のコード領域からＲＮＡを合成する酵素であるＲＮＡポリメラーゼの動員をもたらす。非常に多くのプロモーターが当技術分野において公知である。

【０５３９】

「合成プロモーター」という用語は、本明細書で使用される場合、天然で生じないプロモーターに関する。合成プロモーターの部分は、天然に存在していてもよいが（例えば、ミニマルプロモーター）、完全に実体としての合成プロモーターは、天然に存在しない。

【０５４０】

本明細書で使用される場合、「ミニマルプロモーター」（「コアプロモーター」としても公知）は、それ自身によって不活性または大部分が不活性であるが、他の転写調節エレメントと組み合わされた場合に転写を媒介することができる、短いＤＮＡセグメントを指す。ミニマムプロモーター配列は、原核生物および真核生物の遺伝子を含む、さまざまな異なる供給源に由来することができる。ミニマルプロモーターの例は、上記で議論され、ドーパミンベータ－ヒドロキシラーゼ遺伝子ミニマムプロモーター、サイトメガロウイルス（ＣＭＶ）前初期遺伝子ミニマムプロモーター（ＣＭＶ－ＭＰ）、およびヘルペスチミジンキナーゼミニマルプロモーター（ＭｉｎＴＫ）が挙げられる。ミニマルプロモーターは、典型的には、転写開始部位（ＴＳＳ）および直ぐ上流のエレメント、ＲＮＡポリメラーゼＩＩのための結合部位、ならびに基本転写因子結合部位（多くの場合、ＴＡＴＡボックス）を含む。

【０５４１】

本明細書で使用される場合、「近位プロモーター」は、一次調節エレメントを含有する傾向がある遺伝子の上流の近位配列をプラスしたミニマルプロモーターに関する。これは、多くの場合、ＴＳＳの上流のおよそ２５０塩基対に広がり、特異的ＴＦＢＳを含む。近位プロモーターは、天然に存在する肝臓特異的近位プロモーターであり得る。しかしながら、近位プロモーターは合成であり得る。

【０５４２】

本発明の文脈におけるプロモーターまたは他の核酸配列の「機能的バリアント」は、参照配列と、例えば、肝臓特異的プロモーターと同じ方法で機能する能力を保持する参照配列のバリアントである。そのような機能的バリアントのための代替用語は、「生物学的等価体」または「等価体」を含む。

【０５４３】

「肝臓特異的」または「肝臓特異的発現」という用語は、プロモーターに関する場合、他の組織（例えば、脾臓、筋肉、心臓、肺および脳）と比較して、優先的または主な方法で、肝臓における（または肝臓に由来する細胞における）遺伝子の発現を増強または駆動するプロモーターの能力を指す。遺伝子の発現は、ｍＲＮＡまたはタンパク質の形態であり得る。一部の実施形態では、肝臓特異的発現は、他の（すなわち、非肝臓）組織または細胞においてごくわずかな発現が存在する、すなわち、発現が非常に肝臓特異的であるようなものである。一部の実施形態では、肝臓特異的プロモーターは、肝臓において優先的に発現を駆動するが、これは、より低いレベルで、目的の別の組織、例えば、筋肉において、遺伝子の発現を駆動することもできる。

【０５４４】

当業者は、したがって、上記で列挙された肝臓特異的プロモーターの任意のバリアントが機能的のままである（すなわち、それが、上記に定義される機能的バリアントである）かどうかを容易に決定することができる。例えば、評価される任意の所与のプロモーターを、ミニマルプロモーターに作動可能に連結することができ（例えば、ＣＭＶ－ＭＰの上流に設置される）、遺伝子（典型的には、レポーター遺伝子）の肝臓特異的発現を駆動するプロモーターの能力が測定される。同様に、肝臓特異的発現を駆動するプロモーターの能力は、当業者によって容易に評価することができる（例えば、下記の実施例に記載される通り）。参照プロモーターのバリアントによって駆動される遺伝子の発現レベルは、参照配列によって駆動される発現レベルと比較することができる。バリアントプロモーターによって駆動される肝臓特異的発現レベルが、参照プロモーターによって駆動される発現レベルの少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも９０％、または少なくとも１００％である、一部の実施形態では、これは、バリアントが機能的のままであると言うことができる。好適な核酸構築物、および肝臓特異

的発現の増強を評価するためのレポーターアッセイは、容易に構築することができ、下記に記述される例は、好適な方法論を与える。

【０５４５】

遺伝子（例えば、治療用遺伝子またはレポーター遺伝子）の発現が、肝臓に由来する細胞において優先的または主に起こる、肝臓特異性を特定することができる。優先的または主な発現は、例えば、発現のレベルが、細胞の他の種類（すなわち、肝臓に由来しない細胞）におけるよりも肝臓に由来する細胞において有意に高い場合に定義することができる。例えば、肝臓に由来する細胞における発現は、好適には、非肝臓細胞よりも少なくとも５倍高く、好ましくは、非肝臓細胞よりも少なくとも１０倍高く、これは、一部の場合では、５０倍またはそれよりも高くあり得る。便宜上、肝臓特異的発現は、好適には、腎臓に由来する細胞系（例えば、ＨＥＫ－２９３）、子宮頸部組織に由来する細胞系（例えば、ＨｅＬａ）および／または肺に由来する細胞系（例えば、Ａ５４９）における発現レベルと比較する、肝細胞系（例えば、Ｈｕｈ７および／またはＨｅｐＧ２細胞などの肝臓に由来する細胞系）または肝臓初代細胞における発現レベルの比較を介して実証することができる。

【０５４６】

本発明の合成肝臓特異的プロモーターは、好ましくは、対象の肝臓において発現を促進するため、例えば、導入遺伝子、好ましくは、治療用導入遺伝子の肝臓特異的発現を駆動するために、好適である。

【０５４７】

本発明の好ましい合成肝臓特異的プロモーターは、肝臓特異的導入遺伝子の発現を促進するために好適であり、ＴＢＧプロモーター（例えば、国際出願ＷＯ２０２１１０２１０７に開示される配列番号４３５を参照されたい）の活性の少なくとも１５％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、１００％、１２５％、１５０％、１７５％、２００％、２５０％、３００％、３５０％または４００％である肝臓細胞における活性を有する。

【０５４８】

本発明の合成肝臓特異的プロモーターは、好ましくは、肝臓に由来する細胞においてＣＭＶ－ＩＥプロモーター（例えば、国際出願ＷＯ２０２１１０２１０７に開示される配列番号４３３を参照されたい）よりも少なくとも１．５倍高いレベルで、好ましくは、肝臓に由来する細胞（例えば、ＨＥＫ－２９３、ＨｅＬａおよび／またはＡ５４９細胞）において、ＣＭＶプロモーターよりも少なくとも２倍高いレベルで肝臓特異的発現を促進するために好適である。

【０５４９】

「同一性」および「同一」などの用語は、２つのポリマー分子間、例えば、２つのＤＮＡ分子間などの２つの核酸分子間の配列類似性を指す。配列アライメントおよび配列同一性の決定は、例えば、Altschul et al. 1990 (J Mol Biol 215: 403-10)によって元々は記載されている基本的なローカルアライメント検索ツール（ＢＬＡＳＴ）、例えば、Tatusova and Madden 1999 (FEMS Microbiol Lett 174: 247-250)によって記載されている「Ｂｌａｓｔ２配列」アルゴリズムを使用して行うことができる。

【０５５０】

「合成」という用語は、本明細書で使用される場合、天然に存在しない核酸分子を意味する。本発明の合成核酸発現構築物は、人工的に、典型的には、組換え技術によって、生成される。そのような合成核酸は、天然に存在する配列（例えば、プロモーター、エンハンサー、イントロン、および他のそのような調節配列）を含有していてもよいが、それらは、天然に存在しない状況に存在する。例えば、合成遺伝子（または遺伝子の部分）は、典型的には、天然では連続しない１つもしくは複数の核酸配列を含有するか（キメラ配列）か、ならびに／または置換、挿入および欠失、ならびにそれらの組合せを包含し得る。

【０５５１】

「スペーサー配列」または「スペーサー」は、本明細書で使用される場合、２つの機能的核酸配列を分離する核酸配列である。これは、機能的核酸配列（例えば、シス調節エレメント）が所望により機能するのを防止しないという条件で、本質的に任意の配列を有し得る（例えば、これは、それが、サイレンサー配列を含み、所望の転写因子の結合を防止する場合などに起こり得る）。典型的には、これは、隣接する機能的核酸配列を互いから離すためにのみ存在するので、非機能的である。

【０５５２】

「薬学的に許容される」という用語は、本明細書で使用される場合、当技術分野と一致し、医薬組成物の他の成分と適合性であり、そのレシピエントに有害でないことを意味する。

【０５５３】

「処置する」、「処置すること」または「の処置」という用語（およびそれらの文法的変形）とは、対象の状態の重症度を低減する、少なくとも部分的に改善する、もしくは安定させること、および／または少なくとも１つの臨床症状のある程度の軽減、緩和、減少もしくは安定化が達成されること、および／または疾患もしくは障害の進行の遅延が存在することを意味する。

【０５５４】

「予防する」、「予防すること」および「予防」という用語（およびそれらの文法的変形）は、本発明の方法の非存在下で起こるであろうことと比べて、対象における疾患、障害および／もしくは臨床症状の開始の予防および／もしくは遅延、ならびに／または疾患、障害および／もしくは臨床症状の開始の重症度の低減を指す。予防は、完全、例えば、疾患、障害および／または臨床症状の完全に非存在であり得る。予防はまた、対象における疾患、障害および／もしくは臨床症状の出現、ならびに／または開始の重症度が、本発明の非存在下で起こるであろうものよりも実質的に少ないような、部分的であり得る。

【０５５５】

「処置有効」量は、本明細書で使用される場合、いくらかの改善または利益を対象に提供するために十分な量である。言い換えると、「処置有効」量は、対象における少なくとも１つの臨床症状のいくらかの軽減、緩和、減少、または安定化を提供する量である。当業者は、いくらかの利益が対象に提供される限り、治療効果は完全または治癒的である必要がないことを認識するであろう。

【０５５６】

「予防有効」量は、本明細書で使用される場合、対象における疾患、障害および／もしくは臨床症状の開始を予防するため、および／もしくは遅延させるため、ならびに／または本発明の方法の非存在下で起こるであろうものと比べて、対象における疾患、障害および／もしくは臨床症状の開始の重症度を低減するため、および／もしくは遅延させるために十分な量である。当業者は、いくらかの予防的利益が対象に提供される限り、予防のレベルは完全である必要がないことを認識するであろう。

【０５５７】

「治療有効量」という語句および類似の語句は、例えば、肝臓において治療用遺伝子を発現する、および血漿に分泌する、所望の特異的な薬理学的効果を提供する、対象における用量または血漿濃度を意味する。そのような投薬量が、当業者によって治療有効量であると見なされたとしても、治療有効量は、本明細書に記載される状態を処置するのに常に有効ではないことがあることが協調される。治療有効量は、投与の経路および剤形、対象の年齢および体重、ならびに／または処置される疾患もしくは状態に基づいて変更され得る。

【０５５８】

「個体」、「対象」および「患者」という用語は、互換的に使用され、処置を必要とする疾患または状態を有する任意の個々の対象を指す。本開示の目的のために、対象は、霊長類、好ましくは、ヒト、または別の哺乳動物、例えば、イヌ、ネコ、ウマ、ブタ、ヤギ、もしくはウシなどであり得る。

【０５５９】
発現される目的の遺伝子を含むＤＮＡベクターを含む、ＡＡＶまたはＡＡＶの態様に関連するか、それらを開示するか、またはそれらを記載する、参照のために本明細書に組み込まれる追加の特許は、米国特許第６，４９１，９０７号；同第７，２２９，８２３号；同第７，７９０，１５４号；同第７，２０１８９８号；同第７，０７１，１７２号；同第７，８９２，８０９号；同第７，８６７，４８４号；同第８，８８９，６４１号；同第９，１６９，４９４号；同第９，１６９，４９２号；同第９，４４１，２０６号；同第９，４０９，９５３号；および同第９，４４７，４３３号；同第９，５９２，２４７号；および同第９，７３７，６１８号である。

【０５６０】
本明細書に提供される発明を、以下の番号付けられた項のいずれかにさらに記載することができる。
１．そのゲノム中に、
ａ．５’および３’ＡＡＶ逆位末端反復（ＩＴＲ）配列、ならびに
ｂ．前記５’および３’ＩＴＲの間に位置する、内因性ＧＡＡシグナルペプチド、異種シグナルペプチドおよびアルファ－グルコシダーゼ（ＧＡＡ）ポリペプチドの全部または一部分をコードする異種核酸配列であって、
前記ＧＡＡポリペプチドが、配列番号１のアミノ酸残基２８～９５２、配列番号１のアミノ酸残基５７～９５２を含むか、または配列番号１のアミノ酸２８、２８～２９、２８～３０、２８～３１、２８～３２もしくは２８～３３、および配列番号１のＮ末端ＧＡＡポリペプチド断片後の次の約５アミノ酸～約４０アミノ酸からの任意の数のアミノ酸の欠失を含むＮ末端ＧＡＡポリペプチド断片を含み、前記異種シグナルペプチドが、前記Ｎ末端ＧＡＡポリペプチド断片の直後、および前記ＧＡＡポリペプチドの残りのアミノ酸の直前に挿入されていてもよく、前記異種シグナルペプチドが、前記ＧＡＡポリペプチドの前記残りのアミノ酸の５７位で必要に応じて融合され、前記ＧＡＡポリペプチドが、配列番号１のアミノ酸９５２またはその機能的断片まで伸長していてもよく、
前記ＧＡＡポリペプチドをコードする前記核酸配列が、コドン最適化されていてもよく、
前記異種核酸が、肝臓特異的プロモーターおよびポリＡ配列に動作可能に連結されている、異種核酸配列
を含む組換えアデノウイルス随伴（ｒＡＡＶ）ベクター。
２．ＧＡＡポリペプチドをコードするコドン最適化核酸配列が、配列番号１～１８またはその機能的断片からなる群から選択される、項１に記載の組換えＡＡＶベクター。
３．配列番号２３の核酸配列またはその機能的バリアントを含む、先行する項のいずれかに記載の組換えＡＡＶベクター。
４．配列番号２３の核酸配列またはその機能的バリアントを含む、前記項のいずれかに記載の組換えＡＡＶベクター。
５．配列番号３をコードする核酸が、野生型である、先行する項のいずれかに記載の組換えＡＡＶベクター。
６．ＵＴＲまたは逆ＲＮＡ　ｐｏｌＩＩターミネーター配列のうちの少なくとも１つをさらに含む、先行する項のいずれかに記載の組換えＡＡＶベクター。
７．ＡＡＶゲノムが、５’から３’の方向に、
ａ．５’ＩＴＲ、
ｂ．肝臓特異的プロモーター配列、
ｃ．５’ＵＴＲ配列、
ｄ．前記内因性ＧＡＡシグナルペプチドの一部分または全部をコードする核酸、
ｅ．異種シグナルペプチドまたは前記Ｎ末端ＧＡＡポリペプチド断片をコードする核酸、
ｆ．アルファ－グルコシダーゼ（ＧＡＡ）ポリペプチドをコードする核酸であって、前記ＧＡＡポリペプチドが、機能的に活性である、核酸、
ｇ．ポリＡ配列、および
ｈ．逆ＲＮＡ　ｐｏｌ　ＩＩターミネーター配列

を含む、先行する項のいずれかに記載の組換えＡＡＶベクター。
８．前記ＵＴＲが、５’または３’である、前記項のいずれかに記載の組換えＡＡＶベクター。
９．前記シグナルペプチドをコードする核酸が、内因性ＧＡＡシグナルペプチド、フィブロネクチンシグナルペプチド（ＦＮ１）、ＩＬ－２　ｗｔシグナルペプチド、改変ＩＬ－２シグナルペプチド、ＩＬ２（１－３）シグナルペプチド、ＩｇＧシグナルペプチド、ＡＡＴシグナルペプチド、Ａ２Ｍシグナルペプチド、もしくはＰＺＰシグナルペプチド、またはシグナルペプチド活性を有するそれらの活性断片のいずれかから選択されるシグナル配列をコードする、前記項のいずれかに記載の組換えＡＡＶベクター。
１０．前記核酸配列が、配列番号１のアミノ酸配列を有するＧＡＡポリペプチド、またはアミノ酸残基１９９がＲであり（１９９Ｒ）、アミノ酸残基２２３がＨであり（２２３Ｈ）、アミノ酸残基７８０がＩである（７８０Ｉ）、配列番号１と少なくとも８０％の配列同一性を有するポリペプチドをコードする、前記項のいずれかに記載の組換えＡＡＶベクター。
１１．前記ＧＡＡポリペプチドをコードする前記核酸配列が、配列番号３、または配列番号３と少なくとも８０％、もしくは少なくとも８５％、もしくは少なくとも９０％の配列同一性を有する核酸配列であり、配列番号３は、アミノ酸残基１９９がＲであり（１９９Ｒ）、アミノ酸残基２２３がＨであり（２２３Ｈ）、アミノ酸残基７８０がＩである（７８０Ｉ）、配列番号１と少なくとも８０％の配列同一性を有するＧＡＡポリペプチドをコードする、前記項のいずれかに記載の組換えＡＡＶベクター。
１２．前記５’ＵＴＲ配列が、配列番号４１、または配列番号４１と少なくとも８０％の配列同一性を有する核酸を含む、前記項のいずれかに記載の組換えＡＡＶベクター。
１３．前記５’ＵＴＲ配列が、配列番号４０、または配列番号４０と少なくとも８０％の配列同一性を有する核酸を含む、前記項のいずれかに記載の組換えＡＡＶベクター。
１４．前記シグナルペプチドをコードする前記核酸配列の５’、および前記プロモーターの３’に位置するイントロン配列をさらに含む、前記項のいずれかに記載の組換えＡＡＶベクター。
１５．前記イントロン配列が、ＭＶＭ配列、ＨＢＢ２配列、ＣＭＶＩＥイントロン配列、またはＵＢＣイントロン配列、またはＳＶ４０配列からなる群から選択される、前記項のいずれかに記載の組換えＡＡＶベクター。
１６．前記ＧＡＡポリペプチドが、表１に開示されるいずれかから選択されるＮ末端短縮型ＧＡＡポリペプチドである、前記項のいずれかに記載の組換えＡＡＶベクター。
１７．前記ＧＡＡ遺伝子をコードする前記核酸の３’および前記３’ＩＴＲ配列の５’に位置する少なくとも１つのポリＡ配列をさらに含む、前記項のいずれかに記載の組換えＡＡＶベクター。
１８．前記異種核酸配列が、３’ＵＴＲ配列をさらに含み、前記３’ＵＴＲ配列が、前記ＧＡＡポリペプチドをコードする前記核酸の３’および前記３’ＩＴＲ配列の５’に位置するか、または前記ＧＡＡポリペプチドをコードする前記核酸および前記ポリＡ配列もしくはＲＮＡ　ｐｏｌ　ＩＩターミネーター配列の間に位置する、前記項のいずれかに記載の組換えＡＡＶベクター。
１９．前記異種核酸配列が、３’イントロン配列をさらに含み、前記３’イントロン配列が、前記ＧＡＡポリペプチドをコードする前記核酸の３’および前記３’ＩＴＲ配列の５’に位置するか、または前記ＧＡＡポリペプチドをコードする前記核酸および前記ポリＡ配列もしくはＲＮＡ　ｐｏｌＩＩターミネーター配列の間に位置する、前記項のいずれかに記載の組換えＡＡＶベクター。
２０．前記ＩＴＲが、挿入、欠失、または置換を含む、前記項のいずれかに記載の組換えＡＡＶベクター。
２１．前記ＩＴＲにおける１つまたは複数のＣｐＧアイランドが除去されている、前記項のいずれかに記載の組換えＡＡＶベクター。
２２．ａ．前記シグナルペプチドをコードする前記核酸が、

ＡＡＴシグナルペプチド（例えば、配列番号６７）、または分泌シグナル活性を有するその活性断片、例えば、配列番号６７と少なくとも約７５％、もしくは８０％、もしくは８５％、もしくは９０％、もしくは９５％、もしくは９８％、もしくは９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列をコードする核酸；
フィブロネクチンシグナルペプチド（ＦＮ１）（例えば、配列番号７３～７５）、または分泌シグナル活性を有するその活性断片、例えば、配列番号７３～７５と少なくとも約７５％、もしくは８０％、もしくは８５％、もしくは９０％、もしくは９５％、もしくは９８％、もしくは９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列をコードする核酸；
内因性ＧＡＡシグナルペプチド（配列番号５１）、または分泌シグナル活性を有するその活性断片、例えば、配列番号５１と少なくとも約７５％、もしくは８０％、もしくは８５％、もしくは９０％、もしくは９５％、もしくは９８％、もしくは９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列をコードする核酸；
ｈＩＧＦ２シグナルペプチド（例えば、配列番号７２）、または分泌シグナル活性を有するその活性断片、例えば、配列番号７２と少なくとも約７５％、もしくは８０％、もしくは８５％、もしくは９０％、もしくは９５％、もしくは９８％、もしくは９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列をコードする核酸；
ＩｇＧ１（２０１）シグナルペプチド（配列番号５４）、または分泌シグナル活性を有するその活性断片、例えば、配列番号５４と少なくとも約７５％、もしくは８０％、もしくは８５％、もしくは９０％、もしくは９５％、もしくは９８％、もしくは９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列をコードする核酸；
ｗｔＩＬ２リーダーペプチド（配列番号５５）、または分泌シグナル活性を有するその活性断片、例えば、配列番号５５と少なくとも約７５％、もしくは８０％、もしくは８５％、もしくは９０％、もしくは９５％、もしくは９８％、もしくは９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列をコードする核酸；
変異型ＩＬ２リーダーペプチド（配列番号５６）、または分泌シグナル活性を有するその活性断片、例えば、配列番号５６と少なくとも約７５％、もしくは８０％、もしくは８５％、もしくは９０％、もしくは９５％、もしくは９８％、もしくは９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列をコードする核酸
からなる群のいずれかから選択され；
ｂ．前記ＧＡＡポリペプチドをコードする前記核酸が、配列番号３、配列番号４、配列番号５、配列番号６、配列番号７、配列番号８、配列番号９、配列番号１０、配列番号１１、配列番号１２、配列番号１３、配列番号１４、配列番号１５、配列番号１６、配列番号１７、配列番号１８、または配列番号１～１８と少なくとも６０％、もしくは７０％、もしくは８０％、８５％、もしくは９０％、もしくは９５％、もしくは９８％、もしくは９９％の配列同一性を有する核酸配列からなる群のいずれかから選択される、
前記項のいずれかに記載の組換えＡＡＶベクター。
２３．前記ＧＡＡポリペプチドをコードする前記核酸が、配列番号３、または配列番号３と少なくとも６０％、もしくは７０％、もしくは８０％、８５％、もしくは９０％、もしくは９５％、もしくは９８％、もしくは９９％の配列同一性を有する核酸配列から選択され、配列番号３は、アミノ酸残基１９９がＲであり（１９９Ｒ）、アミノ酸残基２２３がＨであり（２２３Ｈ）、アミノ酸残基７８０がＩである（７８０Ｉ）、配列番号１と少なくとも８５％の配列同一性のＧＡＡポリペプチドをコードする、前記項のいずれかに記載の組換えＡＡＶベクター。
２４．前記ＧＡＡポリペプチドをコードする前記核酸が、配列番号１のアミノ酸残基３５、４０、５０、５７、６０、６８、６９、７０、７２、７４、７７９、７９０、７９１、７９２、７９３、もしくは７９６のいずれかで開始するＧＡＡポリペプチド、またはアミノ酸残基１９９がＲであり（１９９Ｒ）、アミノ酸残基２２３がＨであり（２２３Ｈ）、アミノ酸残基７８０がＩである（７８０Ｉ）、配列番号１と８０％同一の配列をコードする、前記項のいずれかに記載の組換えＡＡＶベクター。
２５．前記ＧＡＡポリペプチドが、前記ＧＡＡポリペプチドのＮ末端に付着した内因性

ＧＡＡシグナルペプチド、または前記ＧＡＡポリペプチドのＮ末端に付着した異種シグナルペプチドを有し、前記内因性シグナルペプチドが、配列番号５９のアミノ酸配列、または配列番号５９と少なくとも８０％の配列同一性の配列を有し、前記異種シグナルペプチドが、配列番号６０（２０１　ＩｇＧシグナルペプチド）、もしくはＩＬ２野生型シグナルペプチド（配列番号６１）、改変ＩＬ２シグナルペプチド（配列番号６２）、Ａ２Ｍシグナルペプチド（配列番号６３）、もしくはＰＺＰシグナルペプチド（配列番号６４）、もしくは人工シグナルペプチド（配列番号６５）、もしくはカテプシンＬシグナルペプチド（配列番号６６）、または配列番号６０～６６と少なくとも９０％の配列同一性のシグナルペプチドからなる群から選択される、前記項のいずれかに記載の組換えＡＡＶベクター。

２６．前記肝臓特異的プロモーターが、配列番号８６、８８、９１～９６、１４６～１５０もしくは４３９～４４１、または配列番号８６、８８、９１～９６、１４６～１５０もしくは４３９～４４１と少なくとも８０％の配列同一性を有する肝臓特異的プロモーターのいずれかから選択される、前記項のいずれかに記載の組換えＡＡＶベクター。

２７．前記肝臓特異的プロモーターが、配列番号９８もしくは９９、または配列番号９８もしくは９９と少なくとも８０％の配列同一性を有する肝臓特異的プロモーターのいずれかから選択される、前記項のいずれかに記載の組換えＡＡＶベクター。

２８．前記肝臓特異的プロモーターが、配列番号９７、または配列番号９７と少なくとも８０％の配列同一性を有する肝臓特異的プロモーターである、前記項のいずれかに記載の組換えＡＡＶベクター。

２９．前記組換えベクターが、配列番号２７のプラスミドから製造されている、前記項のいずれかに記載の組換えＡＡＶベクター。

３０．前記核酸が、配列番号２５またはその機能的断片を含む、前記項のいずれかに記載の組換えＡＡＶベクター。

３１．キメラＡＡＶベクター、ハプロイドＡＡＶベクター、ハイブリッドＡＡＶベクター、またはポリプロイドＡＡＶベクターである、前記項のいずれかに記載の組換えＡＡＶベクター。

３２．合理的ハプロイドベクター、モザイクＡＡＶベクター、化学修飾ＡＡＶベクター、または任意のＡＡＶ血清型由来のＡＡＶベクターである、前記項のいずれかに記載の組換えＡＡＶベクター。

３３．ＡＡＶＸＬ３２ベクター、ＡＡＶＸＬ３２．１ベクター、ＡＡＶ８ベクター、または少なくとも１つのＡＡＶ８カプシドタンパク質を含むハプロイドＡＡＶ８ベクターからなる群から選択される、前記項のいずれかに記載の組換えＡＡＶベクター。

３４．血清型がＡＡＶ３ｂである、前記項のいずれかに記載の組換えＡＡＶベクター。

３５．前記ＡＡＶ３ｂ血清型が、２６５Ｄ、５４９Ａ、Ｑ２６３Ｙのいずれかから選択されるカプシドタンパク質における１つまたは複数の変異を含む、前記項のいずれかに記載の組換えＡＡＶベクター。

３６．前記ＡＡＶ３ｂ血清型が、ＡＡＶ３ｂ２６５Ｄ、ＡＡＶ３ｂ２６５Ｄ５４９Ａ、ＡＡＶ３ｂ５４９ＡもしくはＡＡＶ３ｂＱ２６３Ｙ、またはＡＡＶ３ｂＳＡＳＴＧのいずれかから選択される、前記項のいずれかに記載の組換えＡＡＶベクター。

３７．前記ポリＡ配列が全長ＨＧＦポリＡ配列である、前記項のいずれかに記載の組換えＡＡＶベクター。

３８．ポリＡ配列が、配列番号４２、４３もしくは４４、または配列番号４２～４４と少なくとも８０％の配列同一性の核酸配列から選択される、前記項のいずれかに記載の組換えＡＡＶベクター。

３９．前記逆ＲＮＡ　ｐｏｌ　ＩＩターミネーター配列が、配列番号４５、または配列番号４５と少なくとも８０％の配列同一性の核酸配列である、前記項のいずれかに記載の組換えＡＡＶベクター。

４０．薬学的に許容される担体中に先の項のいずれか一項に記載の組換えＡＡＶベクターを含む医薬組成物。

４１．ポンペ病もしくはグリコーゲン貯蔵疾患ＩＩ型（ＧＳＤ　ＩＩ、酸性マルターゼ欠損症）を有するか、またはアルファ－グルコシダーゼ（ＧＡＡ）ポリペプチドにおける欠損を有する対象を処置するための方法であって、先の項のいずれか一項に記載の組換えＡＡＶベクター、またはｒＡＡＶゲノムもしくは核酸配列のいずれかを前記対象に投与するステップを含む、方法。

４２．前記ＡＡＶベクターが、配列番号２７のプラスミドから製造されている、項３８に記載の方法。

４３．前記組換えＡＡＶベクターが、配列番号３の核酸配列またはその機能的断片を含む、前記項のいずれかに記載の方法。

４４．前記組換えＡＡＶベクターが、配列番号２３の核酸配列またはその機能的バリアントを含む、前記項のいずれかに記載の方法。

４５．ＧＡＡポリペプチドが、前記対象の肝臓から分泌され、分泌されたＧＡＡの骨格筋組織、心筋組織、横隔膜筋組織、またはそれらの組合せによる取り込みがあり、前記分泌されたＧＡＡの取り込みが、前記組織中のリソソームグリコーゲン貯蔵の低減をもたらす、前記項のいずれかに記載の方法。

４６．前記対象に投与する前記ステップが、筋肉内、皮下、脊髄内、大槽内、髄腔内、静脈内の投与のいずれかから選択される、前記項のいずれかに記載の方法。

４７．前記組換えＡＡＶベクターが、キメラＡＡＶベクター、ハプロイドＡＡＶベクター、ハイブリッドＡＡＶベクターまたはポリプロイドＡＡＶベクターである、前記項のいずれかに記載の方法。

４８．前記組換えＡＡＶベクターが、合理的ハプロイドベクター、モザイクＡＡＶベクター、化学修飾ＡＡＶベクター、または任意のＡＡＶ血清型由来のＡＡＶベクターである、前記項のいずれかに記載の方法。

４９．前記組換えＡＡＶベクターが、ＡＡＶＸＬ３２ベクター、またはＡＡＶＸＬ３２．１ベクター、またはＡＡＶ８ベクター、または少なくとも１つのＡＡＶ８カプシドタンパク質を含むハプロイドＡＡＶ８ベクターである、前記項のいずれかに記載の方法。

５０．前記組換えＡＡＶベクターが、ＡＡＶ８ベクターである、前記項のいずれかに記載の方法。

５１．前記組換えＡＡＶベクターが、１．０Ｅ１１ｖｇ／ｋｇ～５．０Ｅ１３ｖｇ／ｋｇの投薬量範囲で投与される、前記項のいずれかに記載の方法。

５２．ＧＡＡタンパク質酵素補充療法を受けるステップ、および前記組換えＡＡＶベクターの投与と同じ日、翌日、またはその後の１日目～２６週間のいずれかの時にＧＡＡタンパク質酵素補充療法（ＥＲＴ）を離脱するステップをさらに含む、前記項のいずれかに記載の方法。

５３．配列番号３、または配列番号３と少なくとも８０％の配列同一性の核酸配列を含む核酸構築物。

５４．　配列番号３の前記核酸配列、またはそれと８０％の配列同一性を有する核酸の発現が、配列番号１と少なくとも８０％の配列同一性を有するＧＡＡポリペプチドをコードし、１９９位にＲ、２２３位にＨおよび７８０位にＩが存在する、項５０に記載の核酸。

５５．配列番号２３、または配列番号２３と少なくとも８０％の配列同一性の核酸配列を含む核酸構築物。

５６．配列番号３もしくは配列番号２５、または配列番号３もしくは２５と少なくとも８０％の配列同一性の核酸配列を含む、項５２に記載の核酸構築物。

５７．配列番号３の前記核酸配列、またはそれと８０％の配列同一性を有する核酸の発現が、配列番号１と少なくとも８０％の配列同一性を有するＧＡＡポリペプチドをコードし、１９９位にＲ、２２３位にＨおよび７８０位にＩが存在する、前記項のいずれかに記載の核酸。

５８．前記項のいずれかに記載の核酸構築物を含む組換えＡＡＶ。

５９．前記ＡＡＶが、前記ＧＡＡのＮ末端の少なくとも１個のアミノ酸を欠く、前記項

のいずれかに記載の組換えＡＡＶベクター。
　６０．前記ＡＡＶが、前記ＧＡＡのＮ末端の少なくとも５、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５個、またはそれよりも多くのアミノ酸を欠く、前記項のいずれかに記載の組換えＡＡＶベクター。
　６１．前記異種シグナルペプチドが、前記内因性ＧＡＡシグナルペプチドまたはその一部分の直後に挿入されている、前記項のいずれかに記載の組換えＡＡＶベクター。
【実施例】
【０５６１】
　（実施例１）
　ｒＡＡＶベクターの作製
　ｒＡＡＶゲノムを、ｒＡＡＶ産生細胞系を使用して、カプシドにパッケージングして、ｒＡＡＶベクターを作製した。ｒＡＡＶベクター構築の原理の証明のためにのみ、使用したカプシドはＡＡＶ３ｂカプシドであった。
【０５６２】
　ｒＡＡＶ産生細胞系におけるｒＡＡＶの作製：三重トランスフェクション技法を使用して、懸濁ｒＡＡＶ産生細胞株においてｒＡＡＶを作製し、これは臨床グレードのベクターを作製するためにスケールアップすることができる。あるいは、異なるプラスミド、例えば、１）ｐＸＸ６８０－ａｄヘルパー、ならびに２）ｐＸＲ３　ＲｅｐおよびＣａｐ、ならびに３）導入遺伝子プラスミド（ＩＴＲ－導入遺伝子－ＩＴＲ）を使用することができる。
【０５６３】
　参照によりその全体が本明細書に組み込まれる米国特許第９，４４１，２０６号に記載される方法に従って、ｒＡＡＶ産生細胞系を使用して、実施例１で作製したｒＡＡＶゲノムを使用して、ｒＡＶＶベクターを作製する。特に、ｒＡＡＶベクターまたはｒＡＡＶビリオンは、（ａ）ｒＡＡＶ産生細胞系にＡＡＶ発現系を提供するステップ；（ｂ）ＡＡＶ粒子が産生される条件下で細胞を培養するステップ；および（ｃ）必要に応じて、ＡＡＶ粒子を単離するステップを含む方法を使用して、産生される。プラスミドの三重トランスフェクションの比およびトランスフェクションカクテル体積は、ｒＡＡＶベクター産生のための最適のプラスミド比を決定するためにＸＸ６８０、ＡＡＶ　ｒｅｐ／ｃａｐヘルパー、およびＴＲプラスミドのプラスミド比を変えることによって最適化することができる。
【０５６４】
　一部の例では、細胞は、ＡＡＶ粒子が産生される条件下、懸濁液中で培養される。別の実施形態では、細胞は、動物構成成分を含まない条件下で培養される。動物構成成分を含まない培地は、ｒＡＡＶ産生細胞系と適合する任意の動物構成成分を含まない培地（例えば、無血清培地）であり得る。例としては、限定されないが、ＳＦＭ４Ｔｒａｎｓｆｘ－２９３（Ｈｙｃｌｏｎｅ）、Ｅｘ－Ｃｅｌｌ　２９３（ＪＲＨ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）、ＬＣ－ＳＦＭ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）、およびＰｒｏ２９３－Ｓ（Ｌｏｎｚａ）が挙げられる。ＡＡＶ粒子の複製およびパッケージングのために十分な条件は、例えば、本明細書に記載されるｒＡＡＶゲノムの複製、およびＡＡＶカプシドへのカプシド形成のために十分なＡＡＶ配列（例えば、ＡＡＶ　ｒｅｐ配列およびＡＡＶ　ｃａｐ配列）、ならびにアデノウイルスおよび／またはヘルペスウイルス由来のヘルパー配列の存在であり得る。
【０５６５】
　プラスミド骨格由来の細菌ＤＮＡ配列は、ＴＬＲ９とのその相互作用により自然免疫系の活性化をもたらす組換えＡＡＶベクターの製造の間に、ＡＡＶカプシドにパッケージングされ得る（Ａｋｉｒａ，２００６；Ｃｈａｄｅｕｆ，２００５；Ｗｒｉｇｈｔ，２０１４）。さまざまな技術を使用して、組換えＡＡＶ調製物中のプラスミド骨格配列、例えば、スケーラビリティを制限するミニサークルを排除することができる（Ｓｃｈｎｏｄｔ，２０１６）。プラスミド骨格において細菌ＤＮＡ配列を回避するための別の方法は、閉鎖末端の線状二重鎖ＤＮＡを

使用することであり、これは、限定されるものではないが、組換えＡＡＶベクターの特異的製造のためのイヌの骨型ＤＮＡ（ｄｂＤＮＡ（商標））を含むある範囲のＤＮＡ複製技術を含む。ｄｂＤＮＡ（商標）などの閉鎖末端の線状二重鎖ＤＮＡを使用することは、細菌骨格を排除し、ワクチンおよびレンチウイルスを生成するために使用されており（Walters et al, 2014；Scott et al, 2015；Karda et al, 2019）、ＤＮＡワクチン開発者によりＴＬＲ９応答を引き起こすことができないことが示された。

【０５６６】

したがって、代替の実施形態では、本明細書に開示される方法および組成物における使用のためのｒＡＡＶベクターの作製は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる米国出願第２０１８／００３７９４３号およびKarbowniczek et al., Bioinsights, 2017に開示されるように、限定されるものではないが、イヌの骨型技術（ｄｂＤＮＡ（商標））を含む閉鎖末端の線状二重鎖ＤＮＡを使用して行うことができる。簡潔には、閉鎖末端の線状二重鎖ＤＮＡ技術を使用するＡＡＶ産生のためのプラスミドは、ＩＴＲ、プロモーター、および５６ｂｐのパリンドロームプロテロメラーゼ認識配列に隣接している目的の遺伝子、例えば、本明細書に開示されるＧＡＡを含むことができる。プラスミドは変性され、Ｐｈｉ２９　ＤＮＡポリメラーゼおよび適切なプライマーの存在下、Ｐｈｉ２９はローリングサークル増幅（ＲＣＡ）を開始し、元の構築物の二本鎖鎖状体（cancatameric）反復を作出する。プロテロメラーゼが添加されると、パリンドロームプロテロメラーゼ認識配列の結合が起こり、開裂－接合反応が起こって、単量体の二本鎖（ｄｓ）の線状の共有結合的に閉鎖されたＤＮＡ構築物をもたらす。一般的な制限酵素の添加は、望ましくないＤＮＡプラスミド骨格配列およびエキソヌクレアーゼ活性による消化を除去し、サイズ分画して、ＩＴＲ、プロモーター、および目的の遺伝子をコードするｄｂＤＮＡ配列を単離することができるｄｂＤＮＡをもたらす。ｄｂＤＮＡ（商標）技術などの閉鎖末端の線状二重鎖ＤＮＡを使用するｒＡＡＶベクターの作製のための例示的なプラスミドは、以下の５’から３’への方向で、５’－プロテロメラーゼＲＳ、５’ＩＴＲ、ＬＳＰプロモーター、ＧＡＡ（例えば、野生型またはコドン最適化された）、３’ＵＴＲ、ｈＧＨポリ（Ａ）、３’ＩＴＲ、３’－プロテロメラーゼＲＳ（センス鎖）を含み、センス鎖は、鎖（ｄｓ）の線状の共有結合的に閉鎖されたＤＮＡ構築物に対する相補的アンチセンス鎖に連結されている。本明細書に開示される方法および組成物における使用のためのＡＡＶベクターの製造のための出発材料としての閉鎖末端の線状二重鎖ＤＮＡ、例えば、イヌの骨型ＤＮＡ（ｄｂＤＮＡ（商標））の使用は、産物に対してＴｏｌｌ様受容体９（ＴＬＲ９）応答を引き起こすことができないＡＡＶベクターを含有するプラスミドを増殖させるために使用される細菌骨格を排除する。本明細書に開示される方法および組成物における使用のためのｒＡＡＶベクターの製造における使用のための例示的なｄｂＤＮＡプラスミドは、配列番号３７である。一部の実施形態では、配列番号３７の３４７～５１２６ｂｐの４７８０ｂｐ断片（すなわち、配列番号３７のＩＴＲ－ＩＴＲ配列）は、本明細書に開示される任意のＩＴＲ－ＩＴＲ配列、例えば、本明細書に開示される配列番号２３、配列番号２４、配列番号３１～３５のいずれかから選択されるＩＴＲ－ＩＴＲ配列によって置き換えることができる。製造のための閉鎖末端の線状二重鎖ＤＮＡ技術の使用は、ポンペ病を有する患者における１．６Ｅ１３ｖｇ／ｋｇの用量で観察される肝臓酵素の上昇についての危険性をさらに低減する。

（実施例２）

ＭＳ構築物およびＡｃｔｕｓ　１０１の比較

【０５６７】

研究目的：この実施例において本明細書に提示されるこの研究の主要な目的は、ポンペ病のマウスモデルにおいて、組織の生体内分布およびヒト酸性グルコシダーゼアルファ（ＧＡＡ）の発現について、一連の遺伝子治療ベクターバリアントを評価することである。以下のベクターＡＣＴＵＳ　１０１（ロットＡＢ２０２００９１５）、Ｍ３　ｄｂｐ（ロットＡＢ２０２００９１４）およびＭ３　ｄｂ（ロットＡＢ２０２０１１１７）をこの研究に含めた。

【０５６８】
背景：ＡＣＴＵＳ－１０１（ＡＡＶ２／８－ＬＳＰｈＧＡＡ）（配列番号４５１）は、肝臓特異的プロモーター（ＬＳＰ）の制御下でヒトＧＡＡを発現する、ＡＡＶ２逆位末端反復配列（ＩＴＲ）でシュードタイプ化された、感染性の非複製性組換えアデノ随伴ウイルスベクター（ＡＡＶ）血清型８である。ＧＡＡは、ポンペ病の処置のためのＦＤＡが承認した酵素補充療法Ｍｙｏｚｙｍｅ／Ｌｕｍｉｚｙｍｅにおけるものと同じアミノ酸組成を有する。
【０５６９】
元のＡＣＴＵＳ－１０１導入遺伝子カセットは、コドン最適化なしで設計された。いくつかの設計の反復を、元の設計から行い、野生型マウスおよびＧＡＡノックアウト（ＫＯ）マウスにおける一連のｉｎ　ｖｉｖｏ研究においてこれらを特徴付けた。
【０５７０】
追加の変更は、遺伝子治療ベクターを製造するための出発材料として合成のイヌの骨型ＤＮＡ（ｄｂＤＮＡ（商標））の使用を含み、細菌骨格を排除し、このようにして、産物がトール様受容体９（ＴＬＲ９）応答を引き起こす能力を最小化する。
【０５７１】
この研究におけるＭ３ベクター（配列番号３７）は、ＡＣＴＵＳ－１０１におけるような同じＡＡＶ８カプシドを使用し、ロットＡＢ２０２００９１４についてイヌの骨型前駆体プラスミド（ｄｂｐ）、およびロットＡＢ２０２０１１１７についてイヌの骨型ＤＮＡ（ｄｂ）を使用して作製される。
【０５７２】
表5: 研究設計
【表５】

| | |
|---|---|
| マウス系統 | GAA -/- マウス, JAX系統 004154, B6;129-Gaa<tm1Rabn>/J |
| 性別 | 雄 |
| 年齢 | 5-7 週齢 |
| ベクターあたりのマウス | N=5 |
| ベクターあたりの用量 | 3e10 vg/ マウス(低); 3e11 vg/ マウス用量 2 (高) |
| 注射体積 | 150 ul |
| 投与経路 | 尾静脈注射 |
| 剖検 | 注射 28 日後 |
| ベクター数 | 3 |
| 回収後分析 | 血清における GAA 発現、血清における GAA 活性、<br>標的組織による GAA 取り込み、標的組織における GAA 活性、<br>標的組織におけるグリコーゲン低減 |

表6: 処置群:

【表６】

| 群 | ベクター | マウスの数 | |
|---|---|---|---|
| | | 3e10* | 3e11* |
| 1 | 生理食塩水 | 5 | N/A |
| 2 | ACTUS 101 | 5 | 5 |
| 3 | M3 dbp | 5 | 5 |
| 4 | M3 db | 5 | 5 |

*ベクターゲノム/マウスにおけるベクター用量

【０５７３】

回収後分析：ウエスタンブロットおよび半定量的デンシトメトリーによる経時的な血清におけるＧＡＡ発現；ウエスタンブロットおよび半定量的デンシトメトリーによる肝臓におけるＧＡＡ発現、ウエスタンブロットおよび半定量的デンシトメトリーによる選択組織（心臓および横隔膜）によるＧＡＡ取り込み；４ＭＵアッセイによる経時的な血清におけるＧＡＡ酵素活性；４ＭＵアッセイによる肝臓におけるＧＡＡ酵素活性；４ＭＵアッセイによる選択組織（心臓、横隔膜および四頭筋）によるＧＡＡ取り込み；選択組織（心臓、横隔膜および四頭筋）におけるグリコーゲン含有量。

【０５７４】

材料および方法

【０５７５】

クローニングおよびベクター定量化：すべてのベクターを、実施例１に記載される方法を使用して作製した。構築物を、ＡＡＶ８ウイルスカプシドにパッケージングし、ベクターＩＴＲに対するプライマーを使用するデジタルドロップレットＰＣＲ（ｄｄＰＣＲ）法によって力価測定した。

【０５７６】

組織保存：新鮮な組織および血清検体を、直ぐに凍結し、分子生物学分析のための使用まで、－８０℃で貯蔵した。

【０５７７】

ウエスタンブロットおよびデンシトメトリーによる組織におけるＧＡＡタンパク質レベルの分析：組織を、ＴｉｓｓｕｅＬｙｓｅｒ中のＨａｌｔプロテアーゼ阻害剤カクテル（Ｔｈｅｒｍｏ　７８４３０）を有するＴ－ＰＥＲ緩衝液（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ　７８５１０）中でホモジネートし、タンパク質を、ＢＣＡアッセイによって定量化した。試料を、摂氏９５度で５分間加熱し、５０μｇのタンパク質を、Ｎｏｖｅｘ　Ｗｅｄｇｅ　Ｗｅｌｌ　４～１２％のＴｒｉｓ／グリシンゲル（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ　ＬＣ２６７５）にロードし、Ｔｒｉｓグリシンランニング緩衝液（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ）を使用して、２２５Ｖで４０分間流し、Ｐ０プログラム（２０Ｖで１分、２３Ｖで４分、２５Ｖで２分）を使用して、ｉＢｌｏｔ２　ＮＣ　Ｍｉｎｉ　Ｓｔａｃｋｓ（Ｔｈｅｒｍｏ　ＩＢ２３００２）に転写した。膜を、ＰＢＳＴ中で洗浄し、Ｐｏｎｃｅａｕ　Ｓ染色剤（Ｓｉｇｍａ　Ｐ７１７０）で５分間染色し、それに続いて、蒸留水で３回洗浄した。

【０５７８】

膜を、Ｐｏｎｃｅａｕ　Ｓ設定を使用して、ｉＢｒｉｇｈｔ　ｉｍａｇｅｒ（ＦＬ１５０００）においてイメージングし、０．１ＭのＮａＯＨを使用して、３０秒間脱染し、それに続いて、膜を、水で２～３分間すすいだ。ブロッキングを、Ｓｕｐｅｒｂｌｏｃｋ（ＴＢＳ）ブロッキング液（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ　３７５３６）中で、室温で１時間行った。酸性α－グルコシダーゼ（ＧＡＡ）タンパク質の検出を、ＰＢＳ、０．０５％のｔｗｅｅｎ（登録商標）　２０に１：８０００希釈されたウサギ抗ＧＡＡ抗体（ＡｂＣａ

ｍ　１３７０６８）、それに続いて、１：１００００希釈されたヤギ抗ウサギＨＲＰコンジュゲート抗体（Ａｂｃａｍ　ａｂ２０５７１８）との４℃で終夜のインキュベーション後に得た。ＨＲＰ酵素活性を、明瞭性増強化学発光（ＥＣＬ）ウエスタンブロット基質（ＢｉｏＲａｄ　１７０５０６１）によって検出した。画像を、ｉＢｒｉｇｈｔイメージングシステムによって取得し、デンシトメトリーを、ｉＢｒｉｇｈｔソフトウェアｖ．　４．０．１において行い、結果を、Ｐｏｎｃｅａｕ　Ｓ染色による総タンパク質あたりのＧＡＡ抗体検出バンドの強度の相対計算（比）として表した。肝臓試料について、ｒｈＧＡＡを、絶対的定量のための標準曲線として実施した。

【０５７９】

ウエスタンブロット（ＷＢ）およびデンシトメトリーによる血液におけるＧＡＡ分泌性タンパク質レベルの測定：顎下採血から得た新鮮な血液試料を遠心分離し、血清を収集した。１．５ｕｌの血清を、１８．５ｕｌのＴ－　ＰＥＲ緩衝液（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ　７８５１０）および２０ｕｌの２×試料緩衝液（Ｓｉｇｍａ　Ｓ３４０１）に希釈し、摂氏９５度で５分間加熱した。試料（４０μｌ）を、Ｎｏｖｅｘ　Ｗｅｄｇｅ　Ｗｅｌｌ　４～１２％のＴｒｉｓ／グリシンゲル（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ　ＬＣ２６７５）上で、Ｔｒｉｓグリシンランニング緩衝液（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ）を使用して、２２５Ｖで４０分間流し、Ｐ０プログラム（２０Ｖで１分、２３Ｖで４分、２５Ｖで２分）を使用して、ｉＢｌｏｔ２　ＮＣ　Ｍｉｎｉ　Ｓｔａｃｋｓ（Ｔｈｅｒｍｏ　ＩＢ２３００２）に転写した。膜を、ＰＢＳＴ中で洗浄し、Ｐｏｎｃｅａｕ　Ｓ染色剤（Ｓｉｇｍａ　Ｐ７１７０）で５分間染色し、それに続いて、蒸留水で３回洗浄した。膜を、Ｐｏｎｃｅａｕ　Ｓ設定を使用して、ｉＢｒｉｇｈｔ　ｉｍａｇｅｒ（ＦＬ１５０００）においてイメージングし、０．１ＭのＮａＯＨを使用して、３０秒間脱染し、それに続いて、膜を、水で２～３分間すすいだ。ブロッキングを、Ｓｕｐｅｒｂｌｏｃｋ（ＴＢＳ）ブロッキング液（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ　３７５３６）中で、室温で１時間行った。酸性α－グルコシダーゼ（ＧＡＡ）タンパク質の検出を、ＰＢＳ、０．０５％のｔｗｅｅｎ（登録商標）　２０に１：８０００希釈されたウサギ抗ＧＡＡ抗体（ＡｂＣａｍ　１３７０６８）、それに続いて、１：１００００希釈されたヤギ抗ウサギＨＲＰコンジュゲート抗体（Ａｂｃａｍ　ａｂ２０５７１８）との４℃で終夜のインキュベーション後に得た。ＨＲＰ酵素活性を、明瞭性増強化学発光（ＥＣＬ）ウエスタンブロット基質（ＢｉｏＲａｄ　１７０５０６１）によって検出した。画像を、画像分析器ｉＢｒｉｇｈｔイメージングシステムによって取得し、デンシトメトリーを、ｉＢｒｉｇｈｔソフトウェアｖ．　４．０．１において行い、結果を、Ｐｏｎｃｅａｕ　Ｓ染色による総タンパク質あたりのＧＡＡ抗体検出バンドの強度の相対計算（比）によって与えた。

【０５８０】

組織におけるＧＡＡ活性測定：ＧＡＡ活性を、蒸留水中での組織試料のホモジナイゼーションおよび超音波処理後に、凍結組織において測定した。組織サイズに応じて、１０～５０ｍｇの組織を、秤量し、ホモジネートし、ホモジネートを、摂氏４度で、１５秒間で３回超音波処理し、次いで、１５０００ＲＰＭで３分間遠心分離した。血清ＧＡＡについて、８０μＭのアカルボースありまたはなしで、１０ｕｌを分析した。反応を、９６ウェルプレート（ＶＷＲ６２４０２－９７０）において、１０ｕｌの上清および２０ｕｌの基質－４ＭＵα－Ｄ－グルコシドで設定した。反応混合物を、摂氏３７度で１時間インキュベートし、１３０ｕｌの炭酸ナトリウム緩衝液ｐＨ１０．５を添加することによって停止した。標準曲線（０～１０００ｐｍｏｌ／ｕｌの４ＭＵ）を使用して、４６５ｎｍ（放射）および３６０ｎｍ（励起）でＴＥＣＡＮ　ＧＥＮｉｏｓマイクロプレートリーダーを使用して、個々の反応混合物から放出された蛍光４ＭＵを測定した。清澄化された上清のタンパク質濃度を、Ｂｒａｄｆｏｒｄアッセイ（Ｂｉｏ－Ｒａｄ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ、カタログ番号５００－０００６）を介して定量化した。ＧＡＡ活性を、［１］に記載されるようにして、酸性ｐＨ４．３での人工基質である４－メチルウンベリフェリル（４－ＭＵ）α－Ｄ－グルコシドの蛍光生成物であるウンベリフェロンへの変換によって、組織ホモジネートにおいて測定した。ＧＡＡ活性を計算するために、放出された４ＭＵの濃

度を、試料タンパク質濃度によって割り、活性を、ｎｍｏｌ／時間／ｍｇタンパク質として報告した。ＱＡおよびＱＣ試料を、実験アッセイ対照のために、同じプレートで実施した。

【０５８１】

血清におけるＧＡＡ活性測定：顎下採血から得た新鮮な血液試料を、遠心分離し、血清を収集した。１０ｕｌの血清を、２ｕｌの８００μＭのアカルボースで処理した。反応を、９６ウェルプレート（ＶＷＲ６２４０２－９７０）において、１０ｕｌの上清および２０ｕｌの基質－４ＭＵα－Ｄ－グルコシドで設定した。反応混合物を、摂氏３７度で１時間インキュベートし、１３０ｕｌの炭酸ナトリウム緩衝液ｐＨ１０．５を添加することによって停止した。ｒｈＧＡＡ（Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓ、カタログ番号８３２９－ＧＨ）標準、２，０００ｎｇ／ｍＬ～２５ｎｇ／ｍＬの標準曲線を使用した。個々の反応混合物から放出された蛍光４ＭＵを、ＢｉｏＴｅｋ　ＦＬｘ８００リーダー、励起フィルター＝３６０／４０および放射フィルター＝４６０／４０を使用して測定した。ＧＡＡ活性を、４パラメーター曲線フィットモデルを用いる標準曲線への内挿によって決定し、活性を、ｎｇ／ｍｌとして報告した。

【０５８２】

グリコーゲン含有量：組織のグリコーゲン含有量を、Ａｓｐｅｒｇｉｌｌｕｓ　ｎｉｇｅｒアッセイ系を使用する標準的な反応において、Ａｓｐｅｒｇｉｌｌｕｓ　ｎｉｇｅｒアッセイ系およびグルコース試薬（Ｉｎｆｉｎｉｔｙ　Ｇｌｕｃｏｓｅ；ＴＲ１５４２１、Ｔｈｅｒｍｏ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ、ＶＡ、ＵＳＡ）を使用して、組織ホモジネートのアミログルコシダーゼによる総消化後に放出されたグルコースとして、間接的に測定した。上記で使用したものと同じ組織ホモジネートを使用して、それぞれの組織における総グリコーゲン含有量を測定した。反応を、２０ｕｌの上清および５５ｕｌの蒸留水で設定した。試料を、３分間ボイルし、直ぐに、氷上で、１０分間冷却した。２５ｕｌのアミログルコシダーゼ（０．１Ｍの酢酸カリウム中１：５０、ｐＨ５．５）を、それぞれの反応管に添加した。任意のアミログルコシダーゼなしの反応対照管（ホモジネート＋水）も、それぞれの反応管について設定した。試料管および対照試料反応管の両方を、摂氏３７度で９０分間インキュベートし、反応を、管を３分間ボイルすることによって停止し、それに続いて、１５０００ＲＰＭで３分間遠心分離した。それぞれの反応管から放出されたグルコースを、３０ｕｌの上清を１ｍｌのＩｎｆｉｎｉｔｙグルコース試薬（ＴＲ１５４２１）に添加することおよび３４０ｎｍで分光光度計において測定すること（Ｓｈｉｍａｄｚｕ　ＵＶ－１７００）によって決定した。

【０５８３】

観察：図１Ａ～１Ｄで観察されるように、心臓血清におけるＧＡＡの発現は、４週間の期間にわたって、Ａｃｔｕｓ　１０１と比較して、Ｍ３構築物から駆動された場合、有意に高くなかった。実際に、Ｍ３構築物からのＧＡＡ発現は、３週目（図１Ｃ）と比較して、４週目（図１Ｄ）で低減した一方で、Ａｃｔｕｓ　１０１からのＧＡＡ発現は、少なくとも４週間持続した。同様に、図２Ａ～２Ｄで観察されるように、心臓血清におけるＧＡＡの活性は、４週間の期間にわたって、Ａｃｔｕｓ　１０１と比較して、Ｍ３構築物（高または低用量）から有意に高くなかった。さらに、本明細書に提示されたデータは、Ｍ３構築物が、同様に、Ａｃｔｕｓ　１０１と比較して、投与後に、標的組織、例えば、心臓、横隔膜、四頭筋および肝臓におけるＧＡＡレベルおよび活性を増加させることができなかったことを示した（例えば、図３Ａ～４Ｄを参照されたい）。

【０５８４】

加えて、図５Ａ～５Ｄに示されるように、グリコーゲンの低減は、Ｍ３構築物の投与後、マウスにおいて、用量依存性の様式で推移しなかった。グリコーゲン低減の有意な用量依存性の低減は、Ａｃｔｕｓ　１０１投与マウスの心臓、横隔膜、四頭筋および肝臓において観察されたが、しかしながら、この傾向は、Ｍ３構築物の投与後に観察されなかった。

【０５８５】

したがって、この実施例において本明細書に提示されたデータは、長期間にわたって（例えば、４週間超）持続し得、細胞においてグリコーゲンクリアランスを誘導することができた、ＧＡＡタンパク質レベルおよび活性の増加に関して、Ｍ３構築物が、Ａｃｔｕｓ１０１よりも良好に機能できないことを示す。

【０５８６】

さらに、Ａｃｔｕｓ　１０１構築物に基づく追加のバリアントを、開発し、細胞におけるグリコーゲンクリアランスを促進するその能力について試験した。そのような構築物は、ｐＰ１１０およびｐＰ１１３を含む。図４１に示されるように、ｐＰ１１０は、Ａｃｔｕｓ　１０１およびｐＰ１１３と比較して心臓からグリコーゲンクリアランスを促進する優れた能力を示し、グリコーゲンレベルの著しい低減が、ｐＰ１１０の投与後、心臓において観察される。グリコーゲンのより高い低減は、３Ｅ１０の投与と比較して、ｐＰ１１０が３Ｅ１１の用量で投与された場合に観察され、この効果が、投薬量依存性であることを確認した。

（実施例３）

Ｍ４構築物およびＡｃｔｕｓ　１０１の比較

【０５８７】

研究目的：この実施例において本明細書に提示されるこの研究の主要な目的は、ポンペ病のマウスモデルにおいて、組織の生体内分布およびヒト酸性グルコシダーゼアルファ（ＧＡＡ）の発現について、一連の遺伝子治療ベクターバリアントを評価することである。以下のベクターＡＣＴＵＳ　１０１（ロットＡＢ２０２１０３２９）およびＭ４　ｄｂｐ（ロットＡＢ２０２１０４１２）をこの研究に含めた。

【０５８８】

背景：ＡＣＴＵＳ－１０１（ＡＡＶ２／８－ＬＳＰｈＧＡＡ）は、肝臓特異的プロモーター（ＬＳＰ）の制御下でヒトＧＡＡを発現する、ＡＡＶ２逆位末端反復配列（ＩＴＲ）でシュードタイプ化された、感染性の非複製性組換えアデノ随伴ウイルスベクター（ＡＡＶ）血清型８である。ＧＡＡは、ポンペ病の処置のためのＦＤＡが承認した酵素補充療法Ｍｙｏｚｙｍｅ／Ｌｕｍｉｚｙｍｅにおけるものと同じアミノ酸組成を有する。

【０５８９】

この研究は、改変４（Ｍ４）ベクターをＡＣＴＵＳ－１０１と比較する。除去された特定のエレメントは、タンパク質コード配列内で見出されたすべてのシトシン－ホスフェート－グアニン（ＣｐＧ）ジヌクレオチドを含み、ＡＡＶ　Ｐ５プロモーターのレムナント断片は、ＬＳＰプロモーターの上流に位置した。Ｍ４は、二本鎖ＲＮＡの潜在的な形成を防止するために、ポリ（Ａ）シグナルおよび３’ＩＴＲの間にＲＮＡポリメラーゼＩＩ終止配列も含む。

【０５９０】

追加の変更は、遺伝子治療ベクターを製造するための出発材料として合成のイヌの骨型ＤＮＡ（ｄｂＤＮＡ（商標））の使用を含み、細菌骨格を排除し、このようにして、産物がトール様受容体９（ＴＬＲ９）応答を引き起こす能力を最小化する。

【０５９１】

この研究におけるＭ４ベクターは、ＡＣＴＵＳ－１０１におけるような同じＡＡＶ８カプシドを使用し、イヌの骨型前駆体プラスミド（ｄｂｐ）を使用して作製される。

表7: 研究設計:

【表７－１】

| | |
|---|---|
| マウス系統 | GAA -/- マウス, JAX系統 004154, B6;129-Gaa<tm1Rabn>/J |
| 性別 | 雄 |
| 年齢 | 7-12 週齢 |
| ベクターあたりのマウス | N=4-8 |
| ベクターあたりの用量 | 3e10 vg/マウス 低　3e11 vg/マウス 高 |
| 注射体積 | 150 ul |
| 投与経路 | 尾静脈注射 |

【表７－２】

| | |
|---|---|
| 剖検 | 注射21日後（3週間の犠牲）および<br>注射56日後（8週間の犠牲） |
| ベクターの数 | 2 |
| 回収後分析 | 血清におけるGAA発現、血清におけるGAA活性、<br>標的組織によるGAA取り込み、標的組織におけるGAA活性、<br>標的組織におけるグリコーゲン低減 |

表8:　処置群:
【表８】

| 群 | ベクター | マウスの数 |
|---|---|---|
| | | 3e11* |
| 1 | 生理食塩水 | 4 |
| 2 | ACTUS 101 | 4 |
| 3 | M4 dbp | 4 |
| 4 | M4 dbp | 4 |

*ベクターゲノム/マウスにおけるベクター用量

【０５９２】

回収後分析：ウエスタンブロットおよび半定量的デンシトメトリーによる経時的な血清におけるＧＡＡ発現；ウエスタンブロットおよび半定量的デンシトメトリーによる標的臓器（心臓、横隔膜）によるＧＡＡ取り込み、４ＭＵアッセイによる経時的な血清におけるＧＡＡ酵素活性；４ＭＵアッセイによる肝臓におけるＧＡＡ酵素活性；４ＭＵアッセイによる選択組織（心臓、横隔膜）によるＧＡＡ取り込み；選択組織（心臓、横隔膜）におけるグリコーゲン含有量。

【０５９３】

材料および方法

【０５９４】

クローニングおよびベクター定量化：すべてのベクターを、実施例１に記載される方法を使用して作製した。構築物を、ＡＡＶ８ウイルスカプシドにパッケージングし、ベクタ

ーＩＴＲに対するプライマーを使用するデジタルドロップレットＰＣＲ（ｄｄＰＣＲ）法によって力価測定した。

【０５９５】

組織保存：新鮮な組織および血清検体を、直ぐに凍結し、分子生物学分析のための使用まで、－８０℃で貯蔵した。

【０５９６】

ウエスタンブロットおよびデンシトメトリーによる組織におけるＧＡＡタンパク質レベルの分析：組織を、ＴｉｓｓｕｅＬｙｓｅｒ中のＨａｌｔプロテアーゼ阻害剤カクテル（Ｔｈｅｒｍｏ　７８４３０）を有するＴ－ＰＥＲ緩衝液（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ　７８５１０）中でホモジネートし、タンパク質を、ＢＣＡアッセイによって定量化した。試料を、Ｔ－ＰＥＲ緩衝液（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ　７８５１０）および２×試料緩衝液（Ｓｉｇｍａ　Ｓ３４０１）に希釈し、摂氏９５度で５分間加熱し、５０μｇのタンパク質を、Ｎｏｖｅｘ　Ｗｅｄｇｅ　Ｗｅｌｌ　４～１２％のＴｒｉｓ／グリシンゲル（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ　ＬＣ２６７５）にロードし、Ｔｒｉｓグリシンランニング緩衝液（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ）を使用して、２２５Ｖで４０分間流し、Ｐ０プログラム（２０Ｖで１分、２３Ｖで４分、２５Ｖで２分）を使用して、ｉＢｌｏｔ２　ＮＣ　Ｍｉｎｉ　Ｓｔａｃｋｓ（Ｔｈｅｒｍｏ　ＩＢ２３００２）に転写した。膜を、ＰＢＳＴ中で洗浄し、Ｐｏｎｃｅａｕ　Ｓ染色剤（Ｓｉｇｍａ　Ｐ７１７０）で５分間染色し、それに続いて、蒸留水で３回洗浄した。膜を、Ｐｏｎｃｅａｕ　Ｓ設定を使用して、ｉＢｒｉｇｈｔ　ｉｍａｇｅｒ（ＦＬ１５０００）においてイメージングし、０．１ＭのＮａＯＨを使用して、３０秒間脱染し、それに続いて、膜を、水で２～３分間すすいだ。ブロッキングを、Ｓｕｐｅｒｂｌｏｃｋ（ＴＢＳ）ブロッキング液（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ　３７５３６）中で、室温で１時間行った。酸性α－グルコシダーゼ（ＧＡＡ）タンパク質の検出を、ＰＢＳ、０．０５％のｔｗｅｅｎ（登録商標）　２０に１：８０００希釈されたウサギ抗ＧＡＡ抗体（ＡｂＣａｍ　１３７０６８）、それに続いて、１：１００００希釈されたヤギ抗ウサギＨＲＰコンジュゲート抗体（Ａｂｃａｍ　ａｂ２０５７１８）との４℃で終夜のインキュベーション後に得た。ＨＲＰ酵素活性を、明瞭性増強化学発光（ＥＣＬ）ウエスタンブロット基質（ＢｉｏＲａｄ　１７０５０６１）によって検出した。画像を、ｉＢｒｉｇｈｔイメージングシステムによって取得し、デンシトメトリーを、ｉＢｒｉｇｈｔソフトウェアｖ．　４．０．１において行い、結果を、Ｐｏｎｃｅａｕ　Ｓ染色による総タンパク質あたりのＧＡＡ抗体検出バンドの強度の相対計算（比）として表した。肝臓試料について、ｒｈＧＡＡを、絶対的定量のための標準曲線として実施した。

【０５９７】

ウエスタンブロット（ＷＢ）およびデンシトメトリーによる血液におけるＧＡＡ分泌性タンパク質レベルの測定：顎下採血から得た新鮮な血液試料を遠心分離し、血清を収集した。１．５ｕｌの血清を、１８．５ｕｌのＴ－　ＰＥＲ緩衝液（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ　７８５１０）および２０ｕｌの２×試料緩衝液（Ｓｉｇｍａ　Ｓ３４０１）に希釈し、摂氏９５度で５分間加熱した。試料（４０μｌ）を、Ｎｏｖｅｘ　Ｗｅｄｇｅ　Ｗｅｌｌ　４～１２％のＴｒｉｓ／グリシンゲル（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ　ＬＣ２６７５）上で、Ｔｒｉｓグリシンランニング緩衝液（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ）を使用して、２２５Ｖで４０分間流し、Ｐ０プログラム（２０Ｖで１分、２３Ｖで４分、２５Ｖで２分）を使用して、ｉＢｌｏｔ２　ＮＣ　Ｍｉｎｉ　Ｓｔａｃｋｓ（Ｔｈｅｒｍｏ　ＩＢ２３００２）に転写した。膜を、ＰＢＳＴ中で洗浄し、Ｐｏｎｃｅａｕ　Ｓ染色剤（Ｓｉｇｍａ　Ｐ７１７０）で５分間染色し、それに続いて、蒸留水で３回洗浄した。膜を、Ｐｏｎｃｅａｕ　Ｓ設定を使用して、ｉＢｒｉｇｈｔ　ｉｍａｇｅｒ（ＦＬ１５０００）においてイメージングし、０．１ＭのＮａＯＨを使用して、３０秒間脱染し、それに続いて、膜を、水で２～３分間すすいだ。ブロッキングを、Ｓｕｐｅｒｂｌｏｃｋ（ＴＢＳ）ブロッキング液（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ　３７５３６）中で、室温で１時間行った。酸性α－グルコシダーゼ（ＧＡＡ）タンパク質の検出を、ＰＢＳ、０．０５％のｔｗｅｅｎ（登録商標）　２０に１：８０００希釈されたウサギ抗ＧＡＡ抗体（ＡｂＣａｍ　１３７０６８）、

それに続いて、１：１００００希釈されたヤギ抗ウサギＨＲＰコンジュゲート抗体（Ａｂｃａｍ　ａｂ２０５７１８）との４℃で終夜のインキュベーション後に得た。ＨＲＰ酵素活性を、明瞭性増強化学発光（ＥＣＬ）ウエスタンブロット基質（ＢｉｏＲａｄ　１７０５０６１）によって検出した。画像を、画像分析器ｉＢｒｉｇｈｔイメージングシステムによって取得し、デンシトメトリーを、ｉＢｒｉｇｈｔソフトウェアｖ．　４．０．１において行い、結果を、Ｐｏｎｃｅａｕ　Ｓ染色による総タンパク質あたりのＧＡＡ抗体検出バンドの強度の相対計算（比）によって与えた。

【０５９８】

組織におけるＧＡＡ活性測定：ＧＡＡ活性を、蒸留水中での組織試料のホモジナイゼーションおよび超音波処理後に、凍結組織において測定した。組織サイズに応じて、１０～５０ｍｇの組織を、秤量し、ホモジネートし、ホモジネートを、摂氏４度で、１５秒間で３回超音波処理し、次いで、１５０００ＲＰＭで３分間遠心分離した。血清ＧＡＡについて、８０μＭのアカルボースありまたはなしで、１０ｕｌを分析した。反応を、９６ウェルプレート（ＶＷＲ６２４０２－９７０）において、１０ｕｌの上清および２０ｕｌの基質－４ＭＵα－Ｄ－グルコシドで設定した。反応混合物を、摂氏３７度で１時間インキュベートし、１３０ｕｌの炭酸ナトリウム緩衝液ｐＨ１０．５を添加することによって停止した。標準曲線（０～１０００ｐｍｏｌ／ｕｌの４ＭＵ）を使用して、４６５ｎｍ（放射）および３６０ｎｍ（励起）でＴＥＣＡＮ　ＧＥＮｉｏｓマイクロプレートリーダーを使用して、個々の反応混合物から放出された蛍光４ＭＵを測定した。清澄化された上清のタンパク質濃度を、Ｂｒａｄｆｏｒｄアッセイ（Ｂｉｏ－Ｒａｄ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ、カタログ番号５００－０００６）を介して定量化した。ＧＡＡ活性を、［１］に記載されるようにして、酸性ｐＨ４．３での人工基質である４－メチルウンベリフェリル（４－ＭＵ）α－Ｄ－グルコシドの蛍光生成物であるウンベリフェロンへの変換によって、組織ホモジネートにおいて測定した。ＧＡＡ活性を計算するために、放出された４ＭＵの濃度を、試料タンパク質濃度によって割り、活性を、ｎｍｏｌ／時間／ｍｇタンパク質として報告した。ＱＡおよびＱＣ試料を、実験アッセイ対照のために、同じプレートで実施した。

【０５９９】

血清におけるＧＡＡ活性測定：顎下採血から得た新鮮な血液試料を、遠心分離し、血清を収集した。１０ｕｌの血清を、２ｕｌの８００μＭのアカルボースで処理した。反応を、９６ウェルプレート（ＶＷＲ６２４０２－９７０）において、１０ｕｌの上清および２０ｕｌの基質－４ＭＵα－Ｄ－グルコシドで設定した。反応混合物を、摂氏３７度で１時間インキュベートし、１３０ｕｌの炭酸ナトリウム緩衝液ｐＨ１０．５を添加することによって停止した。ｒｈＧＡＡ（Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓ、カタログ番号８３２９－ＧＨ）標準、２，０００ｎｇ／ｍＬ～２５ｎｇ／ｍＬの標準曲線を使用した。個々の反応混合物から放出された蛍光４ＭＵを、ＢｉｏＴｅｋ　ＦＬｘ８００リーダー、励起フィルター＝３６０／４０および放射フィルター＝４６０／４０を使用して測定した。ＧＡＡ活性を、４パラメーター曲線フィットモデルを用いる標準曲線への内挿によって決定し、活性を、ｎｇ／ｍｌとして報告した。

【０６００】

血清におけるＧＡＡ活性測定－代替法：１０ｕｌのＧＡＡを、８０μＭのアカルボースありまたはなしで、分析した。反応を、９６ウェルプレート（ＶＷＲ６２４０２－９７０）において、１０ｕｌの上清および２０ｕｌの基質－４ＭＵα－Ｄ－グルコシドで設定した。反応混合物を、摂氏３７度で１時間インキュベートし、１３０ｕｌの炭酸ナトリウム緩衝液ｐＨ１０．５を添加することによって停止した。標準曲線（０～１０００ｐｍｏｌ／ｕｌの４ＭＵ）を使用して、４６５ｎｍ（放射）および３６０ｎｍ（励起）でＴＥＣＡＮ　ＧＥＮｉｏｓマイクロプレートリーダーを使用して、個々の反応混合物から放出された蛍光４ＭＵを測定した。清澄化された上清のタンパク質濃度を、Ｂｒａｄｆｏｒｄアッセイ（Ｂｉｏ－Ｒａｄ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ、カタログ番号５００－０００６）を介して定量化した。ＧＡＡ活性を、［１］に記載されるようにして、酸性ｐＨ４．３での

人工基質である４－メチルウンベリフェリル（４－ＭＵ）α－Ｄ－グルコシドの蛍光生成物であるウンベリフェロンへの変換によって、組織ホモジネートにおいて測定した。ＧＡＡ活性を計算するために、放出された４ＭＵの濃度を、試料タンパク質濃度によって割り、活性を、ｎｍｏｌ／時間／ｍｇタンパク質として報告した。ＱＡおよびＱＣ試料を、実験アッセイ対照のために、同じプレートで実施した。

【０６０１】

グリコーゲン含有量：組織のグリコーゲン含有量を、Ａｓｐｅｒｇｉｌｌｕｓ ｎｉｇｅｒアッセイ系を使用する標準的な反応において、Ａｓｐｅｒｇｉｌｌｕｓ ｎｉｇｅｒアッセイ系およびグルコース試薬（Ｉｎｆｉｎｉｔｙ Ｇｌｕｃｏｓｅ；ＴＲ１５４２１、Ｔｈｅｒｍｏ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ、ＶＡ、ＵＳＡ）を使用して、組織ホモジネートのアミログルコシダーゼによる総消化後に放出されたグルコースとして、間接的に測定した。上記で使用したものと同じ組織ホモジネートを使用して、それぞれの組織における総グリコーゲン含有量を測定した。反応を、２０ｕｌの上清および５５ｕｌの蒸留水で設定した。試料を、３分間ボイルし、直ぐに、氷上で、１０分間冷却した。２５ｕｌのアミログルコシダーゼ（０．１Ｍの酢酸カリウム中１：５０、ｐＨ５．５）を、それぞれの反応管に添加した。任意のアミログルコシダーゼなしの反応対照管（ホモジネート＋水）も、それぞれの反応管について設定した。試料管および対照試料反応管の両方を、摂氏３７度で９０分間インキュベートし、反応を、管を３分間ボイルすることによって停止し、それに続いて、１５０００ＲＰＭで３分間遠心分離した。それぞれの反応管から放出されたグルコースを、３０ｕｌの上清を１ｍｌのＩｎｆｉｎｉｔｙグルコース試薬（ＴＲ１５４２１）に添加することおよび３４０ｎｍで分光光度計において測定すること（Ｓｈｉｍａｄｚｕ ＵＶ－１７００）によって決定した。

【０６０２】

観察：

【０６０３】

血清におけるＧＡＡタンパク質の発現のレベルは、Ａｃｔｕｓ １０１が投与されたマウスと比較して、Ｍ４構築物が投与されたマウスにおいて、著しく高かった。これは、投与３週間および８週間後に観察された（それぞれ、図６Ａ～６Ｃおよび１０Ａ～１０Ｈ）。Ｍ４の投与後のＧＡＡタンパク質のこの増加したレベルは、マウスの血清中に存在するＧＡＡ活性の著しい増加に翻訳され、増加したＧＡＡ活性が、投与３週間および８週間後に観察された（それぞれ、図７Ａ～７Ｃおよび１１Ａ～１１Ｈ）。類似の結果が、多数の標的組織において、追加で観察された。増加したＧＡＡタンパク質レベルおよびＧＡＡ活性は、投与３週間後および最大で投与８週間後、心臓、横隔膜および肝臓において観察された（それぞれ、図８Ａ～８Ｃ、１２Ａ～１２Ｃおよび１３Ａ～１３Ｃを参照されたい）。

【０６０４】

最後に、図１４Ａ～１４Ｃに示されるように、有意なグリコーゲンの用量依存性の低減が、Ａｃｔｕｓ １０１と比較して、低および高用量のＭ４構築物の投与後に観察された。この用量依存性の低減は、高または低用量のＭ４構築物のいずれかによる投与８週間後に、心臓、横隔膜および肝臓を含むさまざまな標的組織において観察された。

【０６０５】

したがって、この実施例において本明細書に提示されたデータは、Ｍ４構築物が、長期間にわたって（例えば、８週間超）持続し得、細胞においてグリコーゲンクリアランスを誘導することができた、ＧＡＡタンパク質レベルおよび活性の増加に関して、Ａｃｔｕｓ １０１よりも優れていることを示す。

（実施例４）

さまざまなＭ４構築物の比較

【０６０６】

異なるコドン最適化ＧＡＡ配列を有する多数のＭ４構築物を開発し、優れたＧＡＡタンパク質のレベルおよび活性を誘導するその能力、ならびに細胞におけるグリコーゲンクリ

アランスを促進するその能力について試験した。４つのＭ４構築物、すなわち、それぞれ、コドン最適化核酸配列：配列番号７（Ｓｅｑ１２）、配列番号１３、（Ｓｅｑ９９）、配列番号３（Ｓｅｑ１００）および配列番号４（Ｓｅｑ３）を含み、配列番号１のＧＡＡポリペプチドをコードする、Ｓｅｑ１２（配列番号３０）、Ｓｅｑ９９（配列番号２９）、Ｓｅｑ３（配列番号２８）、およびＳｅｑ１００（配列番号２７）を、クラスにおける最良であるとして特定されるように、さらなる研究のために選択し、この実施例において本明細書に提供されるデータは、これらの構築物の比較を示す。

【０６０７】

すべてのベクターを、独占所有権のあるＰｒｏ１０細胞生成システム、例えば、その内容が参照によりその全体が本明細書に組み込まれる米国特許第９，４４１，２０６号に記載されているものを使用して、ＡｓｋＢｉｏ　ＲＴＰで作製した。構築物を、ＡＡＶ８ウイルスカプシドにパッケージングし、ベクターＩＴＲに対するプライマーを使用するデジタルドロップレットＰＣＲ（ｄｄＰＣＲ）法によって力価測定した。

【０６０８】

すべてのアッセイおよび分析は、実施例２において本明細書に記載されるようにして行った。

【０６０９】

観察：図２２に示されるように、Ｓｅｑ１００構築物から駆動された血清におけるＧＡＡの発現は、Ａｃｔｕｓ　１０１および他のＭ４構築物（すなわち、Ｓｅｑ１２、Ｓｅｑ９９、およびＳｅｑ３）と比較して、投与後７、１４および２１日目に、著しく高かった。すべてのＭ４構築物が、類似の方法で、持続可能なＧＡＡレベルを駆動することができず、Ｓｅｑ１２、Ｓｅｑ９９、Ｓｅｑ３が、投与後少なくとも２１日間持続したＧＡＡの高い発現を駆動できなかったことがさらに認められた。Ｓｅｑ１００は、投与２１日後の肝臓において、ＧＡＡタンパク質の高い発現を駆動することが追加で見出されたが、他のＭ４構築物はできなかった（図２３を参照されたい）。同様に、増加したＧＡＡ　ＲＮＡのコピー数は、Ａｃｔｕｓ　１０１または他のＭ４構築物と比較して、Ｓｅｑ１００投与後に著しく増加した。したがって、本明細書に提示されるデータは、Ｓｅｑ１００が、試験された他のＭ４構築物と比較して、持続可能な高レベルのＧＡＡタンパク質を駆動することに関して優れたＭ４構築物であったことを示す。

【０６１０】

標的組織における高レベルのＧＡＡタンパク質発現を駆動するＳｅｑ１００の能力をさらに評価するために、ＧＡＡタンパク質レベルおよび活性、ならびに細胞からのグリコーゲンクリアランスを評価した。図２５に示されるように、ＧＡＡタンパク質レベルは、肝臓、心臓および横隔膜において、投与２１日後、Ａｃｔｕｓまたは他のＭ４構築物よりも著しく高かった。増加したＧＡＡ活性レベルが、投与２１日後、Ａｃｔｕｓまたは他のＭ４構築物と比較して、Ｓｅｑ１００投与マウスの肝臓、心臓および横隔膜において、同様に観察された（例えば、図２６Ａを参照されたい）。最後に、グリコーゲンの有意な低減が、投与２１日後、Ａｃｔｕｓまたは他のＭ４構築物と比較して、Ｓｅｑ１００投与マウスの肝臓、心臓および横隔膜において、観察された（例えば、図２６Ｂを参照されたい）。したがって、本明細書に提示されたデータは、Ｓｅｑ１００（配列番号３のコドン最適化核酸配列を含む）が、試験された他のＭ４構築物と比較して、標的組織（例えば、肝臓、心臓、および横隔膜）において持続可能な高レベルのＧＡＡタンパク質および活性を駆動することに関して、優れたＭ４構築物であったことを示す。

【０６１１】

この実施例において本明細書に提示されたデータは、特定のＭ４構築物Ｓｅｑ１００が、本明細書に例示された他のＭ４構築物（すなわち、Ｓｅｑ１２、Ｓｅｑ９９、およびＳｅｑ３）と比較して、驚くべきことにおよび予想外に優れていたことを示す。これは、本明細書に提示された結果が、コドン最適化ＧＡＡ配列の存在に起因せず、むしろ、配列番号３であるＳｅｑ１００構築物に含まれる特定のコドン最適化配列に起因したことを示す。

【０６１２】
さらに、図４２において本明細書に示されるように、Ｍ４バリアントｐ０６５およびｐ０７２は、投与後に、Ｍ４と比較して、心臓に存在するグリコーゲンのより高い低減を示した。この結果は、投薬量依存性であることが見出され、心臓におけるグリコーゲンのより高い低減が、ｐ０６５およびｐ０７２の両方について、３Ｅ１０と比較して、３Ｅ１１の用量で観察された。
（実施例５）
ＧＡＡシグナルペプチド、異種シグナルペプチド、およびＧＡＡポリペプチドをコードする構築物
【０６１３】
ＧＡＡシグナルペプチドまたはその断片、異種シグナルペプチド、およびＧＡＡポリペプチドを含む多数の構築物を作製した。作製された例示的な構築物を、本明細書の表１０に記載する。特に、配列番号４６３および４６４は、例示的なプラスミドであり（それぞれ、ｐＰ１１２およびｐＰ１１３）、ここで、ｐＰ１１２（例えば、図２９を参照されたい）は、５’から３’の方向に、［ＩＴＲ］－ＬＳＰ－［１～２７ａａのＧＡＡ－ＳＰ］－［２０１ｌｐ］－［配列番号１のアミノ酸５７で開始するＧＡＡポリペプチド］－［３’ＵＴＲ］－［ｈＧＨポリＡ］－ＩＴＲ２を含むプラスミドであり、ｐＰ１１３（例えば、図２９を参照されたい）は、５’から３’の方向に、［ＩＴＲ］－ＬＳＰ－［１～２４ａａのＧＡＡ－ＳＰ］－ｍｅｔ－［２０１ｌｐ］－［配列番号１のアミノ酸５７で開始するＧＡＡポリペプチド］－［３’ＵＴＲ］－［ｈＧＨポリＡ］－ＩＴＲ２を含むプラスミドである。ｐＰ１１２およびｐＰ１１３においてＮ末端短縮型ＧＡＡポリペプチドをコードする核酸は、核酸配列が、２８、３５、４０、５０、５７、５７、６８、６９、７０、７２、７４、８９、７７９、７９０、７９１、７９２、７９３または７９６のいずれかから選択されるアミノ酸残基で開始するＮ末端短縮型ＧＡＡポリペプチドをコードするように、コドン最適化核酸配列：配列番号７（Ｓｅｑ１２）、配列番号１３（Ｓｅｑ９９）、配列番号３（Ｓｅｑ１００）および配列番号４（Ｓｅｑ３）、ならびにその５’欠失を含むＧＡＡポリペプチドをコードする任意の核酸配列と容易に置換することができる。同様に、２０１ｌｐ（配列番号５４の核酸配列によってコードされるＭＥＦＧＬＳＷＶＦＬＶＡＬＬＫＧＶＱＣＥ（配列番号６０）アミノ酸配列を有する）は、プラスミドｐＰ１１２およびｐＰ１１３に含まれる例示的な異種シグナルペプチドであり、本明細書に開示される他の異種リーダーペプチド、例えば、配列番号５５の核酸配列によってコードされるｗｔＩＬ２　ｌｐ：ＭＹＲＭＱＬＬＳＣＩＡＬＳＬＡＬＶＴＮＳ（配列番号６１）、または配列番号５６の核酸配列によってコードされるｍｕｔＩＬ２　ｌｐ：
【化３】
MYRMQLL*LLI*ALSLALVTNS

（配列番号６２）、配列番号５７の核酸配列によってコードされるＡ２Ｍシグナルペプチド ＭＧＫＮＫＬＬＨＰＳＬＶＬＬＬＬＶＬＬＰＴＤＡ（配列番号６３）、配列番号５８の核酸配列によってコードされるＰＺＰシグナルペプチドＭＲＫＤＲＬＬＨＬＣＬＶＬＬＬＩＬＬＳＡＳＤＳＮＳ（配列番号６４）のいずれかと容易に置換することができる。
【０６１４】
ｒＡＡＶベクターを、Ｐｒｏ１０細胞生成システム、例えば、その内容が参照によりその全体が本明細書に組み込まれる米国特許第９，４４１，２０６号に記載されているものを使用して作製した。構築物を、ＡＡＶ８ウイルスカプシドにパッケージングし、ベクターＩＴＲに対するプライマーを使用するデジタルドロップレットＰＣＲ（ｄｄＰＣＲ）法によって力価測定した。すべてのアッセイおよび分析は、実施例３において本明細書に記載されるようにして行った。
【０６１５】
分析および観察：ｐＰ１１２およびｐＰ１１３を使用して、肝臓特異的プロモーター（ＬＳＰ）の制御下でヒトＧＡＡを発現する、ＡＡＶ２逆位末端反復配列（ＩＴＲ）でシュ

ードタイプ化された感染性の非複製性組換えアデノ随伴ウイルスベクター（ＡＡＶ）血清型８を作製し、ここで、ＧＡＡポリペプチドの発現を促進するためのＧＡＡシグナルペプチド（またはＧＡＡシグナルペプチドの１～２４アミノ酸部分）および異種２０１ｌｐシグナルペプチドが存在し、ＧＡＡポリペプチドは、配列番号１のアミノ酸５７で開始するＮ末端短縮型タンパク質である。

【０６１６】

雄ＧＡＡノックアウトマウスに、尾静脈注射を介して、作製されたＡＡＶを注射し、５頭の雄マウスをそれぞれの群（すなわち、対照（生理食塩水）、ｐＰ１１２、ｐＰ１１３）に含めた。ＡＡＶを、１５０ｕｌの総体積で、$1\times10^{6}$の用量で投与した。毎週の採血を、４週間、マウスに対して行った。次いで、それぞれのマウスを、４週間で犠牲にし、血清および標的組織を、分析のために取り出した。

【０６１７】

血清におけるＧＡＡの発現を、ｐＰ１１２およびｐＰ１１３プラスミドから作製されたｒＡＡＶの投与４週間後に評価した。４週間後、動物を犠牲にし、組織を回収した。ＧＡＡ発現を、ウエスタンブロット（図３０）および半定量的デンシトメトリー（図３１）によって、経時的に、血清において評価した。肝臓によるＧＡＡ取り込みも、ウエスタンブロット（図３５Ａ）および半定量的デンシトメトリー（図３５Ｂ）によって評価した。経時的な血清および心臓におけるＧＡＡ酵素活性を、４ＭＵアッセイによって評価した（図３２および３３）。グリコーゲン含有量も、実施例３に記載されるようにして、心臓（図３４）において評価した。

【０６１８】

Ｎ末端内因性ＧＡＡシグナルペプチドまたはその断片、および異種２０１ｌｐシグナルペプチドの両方を含むＧＡＡポリペプチドをコードするｒＡＡＶは、血清におけるＧＡＡ発現を促進し（図３０および３１）、血清および標的組織（例えば、心臓）におけるＧＡＡ活性を増加させた（図３２および３３）。Ｎ末端異種シグナルペプチドのみを含むＧＡＡポリペプチドをコードするｒＡＡＶと比較して、心臓におけるグリコーゲンレベルの低減も観察された（図３４）。最後に、肝臓におけるＧＡＡ保持の低減が、ｒＡＡＶの投与４週間後に認められた（図３５Ａおよび３５Ｂ）。

（実施例６）

ＧＡＡシグナルペプチド、異種シグナルペプチド、およびＧＡＡポリペプチドをコードする構築物

【０６１９】

実施例５に記載されるように、ｐＰ１１２およびｐＰ１１３を使用して、肝臓特異的プロモーター（ＬＳＰ）の制御下でヒトＧＡＡを発現する、ＡＡＶ２逆位末端反復配列（ＩＴＲ）でシュードタイプ化された感染性の非複製性組換えアデノ随伴ウイルスベクター（ＡＡＶ）血清型８を作製し、ここで、ＧＡＡポリペプチドの発現を促進するためのＧＡＡシグナルペプチド（またはＧＡＡシグナルペプチドの１～２４アミノ酸部分）および異種２０１ｌｐシグナルペプチドが存在し、ＧＡＡポリペプチドは、配列番号１のアミノ酸５７で開始するＮ末端短縮型タンパク質である。

【０６２０】

実施例５に記載されるように、雄ＧＡＡノックアウトマウスに、尾静脈注射を介して、作製されたＡＡＶを注射し、５頭の雄マウスをそれぞれの群（すなわち、対照（生理食塩水）、ｐＰ１１２、ｐＰ１１３）に含める。ＡＡＶを、１５０ｕｌの総体積で、$1\times10^{6}$の用量で投与する。毎週の採血を、１２週間、マウスに対して行う。次いで、それぞれのマウスを、１２週間で犠牲にし、血清および標的組織を、分析のために取り出す。

【０６２１】

血清におけるＧＡＡの発現を、ｐＰ１１２およびｐＰ１１３プラスミドから作製されたｒＡＡＶの投与１２週間後に評価する。１２週間後、動物を犠牲にし、組織を回収し、ウエスタンブロットおよび半定量的デンシトメトリーによる経時的な血清におけるＧＡＡ発現、ならびにウエスタンブロットおよび半定量的デンシトメトリーによる標的臓器（心臓

、横隔膜）によるＧＡＡ取り込みを評価する。経時的な血清におけるＧＡＡ酵素活性を、４ＭＵアッセイによって評価し；肝臓におけるＧＡＡ酵素活性を、４ＭＵアッセイによって評価し；選択組織（心臓、横隔膜）によるＧＡＡ取り込みを、４ＭＵアッセイによって評価し；選択組織（心臓、横隔膜）におけるグリコーゲン含有量も、実施例３に記載されるようにして評価する。

【０６２２】

Ｎ末端内因性ＧＡＡシグナルペプチドまたはその断片、および異種２０１ｌｐシグナルペプチドの両方を含むＧＡＡポリペプチドをコードするｒＡＡＶは、血清におけるＧＡＡ発現を促進し、血清および標的組織（例えば、心臓）におけるＧＡＡ活性を増加させる。Ｎ末端異種シグナルペプチドのみを含むＧＡＡポリペプチドをコードするｒＡＡＶと比較して、心臓におけるグリコーゲンレベルの低減も観察される。最後に、肝臓におけるＧＡＡ保持の低減が、ｐ１１２と比較して、ｐ１１３を有するｒＡＡＶの投与１２週間後に認められる。

（実施例７）

ＧＡＡシグナルペプチド、異種シグナルペプチド、およびＧＡＡポリペプチドをコードする構築物

【０６２３】

ＧＡＡシグナルペプチドまたはその断片、異種シグナルペプチド、およびＧＡＡポリペプチドを含む多数の構築物を、最適化された肝臓特異的プロモーターを含めるように改変する。改変されている例示的な構築物を、本明細書の表１０に記載する。例えば、配列番号４６３および４６４に記載される肝臓特異的プロモーター（ＬＳＰ）を、ＳＰ０４１２プロモーター（配列番号９１）と交換して、肝臓における構築物の発現が増強される。例えば、そのような改変された例示的なプラスミド配列は、５’から３’の方向に、［ＩＴＲ］－ＳＰ０４１２－［１～２７ａａのＧＡＡ－ＳＰ］－［２０１ｌｐ］－［配列番号１のアミノ酸５７で開始するＧＡＡポリペプチド］－［３’ＵＴＲ］－［ｈＧＨポリＡ］－ＩＴＲ２を含むプラスミド（すなわち、改変ｐＰ１１２）、および５’から３’の方向に、［ＩＴＲ］－ＳＰ０４１２－［１～２４ａａのＧＡＡ－ＳＰ］－ｍｅｔ－［２０１ｌｐ］－［配列番号１のアミノ酸５７で開始するＧＡＡポリペプチド］－［３’ＵＴＲ］－［ｈＧＨポリＡ］－ＩＴＲ２を含むプラスミド（すなわち、改変ｐＰ１１３）を含む。ｐＰ１１２およびｐＰ１１３においてＮ末端短縮型ＧＡＡポリペプチドをコードする核酸は、核酸配列が、２８、３５、４０、５０、５７、５７、６８、６９、７０、７２、７４、８９、７７９、７９０、７９１、７９２、７９３または７９６のいずれかから選択されるアミノ酸残基で開始するＮ末端短縮型ＧＡＡポリペプチドをコードするように、コドン最適化核酸配列：配列番号７（Ｓｅｑ１２）、配列番号１３、（Ｓｅｑ９９）、配列番号３（Ｓｅｑ１００）および配列番号４（Ｓｅｑ３）、ならびにその５’欠失を含む任意のＧＡＡポリペプチドをコードする核酸配列と容易に置換することができる。同様に、２０１ｌｐ（配列番号５４の核酸配列によってコードされるＭＥＦＧＬＳＷＶＦＬＶＡＬＬＫＧＶＱＣＥ（配列番号６０）のアミノ酸配列を有する）は、プラスミドｐＰ１１２およびｐＰ１１３に含まれる例示的な異種シグナルペプチドであり、本明細書に開示される他の異種リーダーペプチド、例えば、配列番号５５の核酸配列によってコードされるｗｔＩＬ２　ｌｐ：ＭＹＲＭＱＬＬＳＣＩＡＬＳＬＡＬＶＴＮＳ（配列番号６１）、または配列番号５６の核酸配列によってコードされるｍｕｔＩＬ２　ｌｐ：

【化４】

MYRMQLL***LLI***ALSLALVTNS

（配列番号６２）、配列番号５７の核酸配列によってコードされるＡ２Ｍシグナルペプチド ＭＧＫＮＫＬＬＨＰＳＬＶＬＬＬＬＶＬＬＰＴＤＡ（配列番号６３）、配列番号５８の核酸配列によってコードされるＰＺＰシグナルペプチドＭＲＫＤＲＬＬＨＬＣＬＶＬＬＬＩＬＬＳＡＳＤＳＮＳ（配列番号６４）のいずれかと容易に置換することができる。

【０６２４】

実施例５に記載されるように、この実施例に記載される改変プラスミドを使用して、ＳＰ０４１２プロモーターの制御下でヒトＧＡＡを発現する、ＡＡＶ２逆位末端反復配列（ＩＴＲ）でシュードタイプ化された感染性の非複製性組換えアデノ随伴ウイルスベクター（ＡＡＶ）血清型８を作製し、ここで、ＧＡＡポリペプチドの発現を促進するためのＧＡＡシグナルペプチド（またはＧＡＡシグナルペプチドの１～２４アミノ酸部分）および異種２０１ｌｐシグナルペプチドが存在し、ＧＡＡポリペプチドは、配列番号１のアミノ酸５７で開始するＮ末端短縮型タンパク質である。

【０６２５】

雄ＧＡＡノックアウトマウスに、実施例５に記載されるように、尾静脈注射を介して、作製されたＡＡＶを注射する。血清におけるＧＡＡの発現を、改変プラスミドから作製されたｒＡＡＶの投与４週間後に評価する。４週間後、動物を犠牲にし、組織を回収し、ウエスタンブロットおよび半定量的デンシトメトリーによる経時的な血清におけるＧＡＡ発現、ならびにウエスタンブロットおよび半定量的デンシトメトリーによる標的臓器（心臓、横隔膜）によるＧＡＡ取り込みを評価する。経時的な血清におけるＧＡＡ酵素活性を、４ＭＵアッセイによって評価し；肝臓におけるＧＡＡ酵素活性を、４ＭＵアッセイによって評価し；選択組織（心臓、横隔膜）によるＧＡＡ取り込みを、４ＭＵアッセイによって評価し；選択組織（心臓、横隔膜）におけるグリコーゲン含有量も、実施例３に記載されるようにして評価する。

【０６２６】

Ｎ末端内因性ＧＡＡシグナルペプチドまたはその断片、および異種２０１ｌｐシグナルペプチドの両方を含むＧＡＡポリペプチドをコードするｒＡＡＶは、血清におけるＧＡＡ発現を促進し、血清および標的組織（例えば、心臓）におけるＧＡＡ活性を増加させる。Ｎ末端異種シグナルペプチドのみを含むＧＡＡポリペプチドをコードするｒＡＡＶと比較して、心臓におけるグリコーゲンレベルの低減も観察される。最後に、肝臓におけるＧＡＡ保持の低減が、ｐ１１２と比較して、改変されたｐ１１３を有するｒＡＡＶの投与４週間後に認められる。

（実施例８）

イントロンを有する５’ＵＴＲ、ＧＡＡシグナルペプチド、異種シグナルペプチド、およびＧＡＡポリペプチドをコードする構築物

【０６２７】

ＧＡＡシグナルペプチドの断片、異種シグナルペプチド、およびＧＡＡポリペプチドを含む多数の構築物を、ＧＡＡ配列の上流に５’ＵＴＲ＋イントロン配列を含めるように改変する。特に、構築物Ｐ０７２およびＰ０９２（例えば、表１０を参照されたい）を、３つの変更を含めるように改変し、それぞれ、ｍｏｄ－Ｐ０７２およびｍｏｄ－Ｐ０９２を作製する。

【０６２８】

第１に、Ｐ０７２およびＰ０９２の５’ＵＴＲを、イントロン配列を含む５’ＵＴＲと置き換える。第２に、Ｐ０７２およびＰ０９２の３’ＵＴＲを除去する。そして第３に、双方向性ポリＡ配列を、Ｐ０７２およびＰ０９２のｈＧＨポリＡ配列の直後に加える。したがって、ｍｏｄ－Ｐ０７２は、５’から３’の方向に、［ＩＴＲ］－ＬＳＰ－［５’ＵＴＲ＋イントロン］－［１～２４ａａのＧＡＡ－ＳＰ］－［シグナルペプチド］－［配列番号１のアミノ酸５７で開始するＧＡＡポリペプチド］－［ｈＧＨポリＡ］－［双方向性ポリＡ］－［ＩＴＲ２］を含む構築物である。Ｍｏｄ－Ｐ０９２は、５’から３’の方向に、［ＩＴＲ］－ＬＳＰ－［５’ＵＴＲ＋イントロン］－［１～２７ａａのＧＡＡ－ＳＰ］－［シグナルペプチド］－［配列番号１のアミノ酸５７で開始するＧＡＡポリペプチド］－［ｈＧＨポリＡ］－［双方向性ポリＡ］－［ＩＴＲ２］を含む構築物である（図３７）。

【０６２９】

さらに、Ａｃｔｕｓ構築物を、ＩＴＲに対して直ぐ５’および３’の残りのｗｔＡＡＶ　ＤＮＡ配列を除去するように改変して、ｍｏｄ－Ａｃｔｕｓ構築物を作製する。残りのｗｔＡＡＶ　ＤＮＡのそのような除去は、ｒｃＡＡＶを作製するために使用されたＲｅｐお

よびＣａｐプラスミドの間の相同組換えを回避する。ｍｏｄ－Ｐ０７２およびｍｏｄ－Ｐ０９２構築物はまた、ＩＴＲに対して直ぐ５’および３’の残りのｗｔＡＡＶ　ＤＮＡを除去するように改変される（図３７）。

【０６３０】

実施例５に記載されるように、この実施例に記載される改変プラスミド、すなわち、ｍｏｄ－Ａｃｔｕｓ、ｍｏｄ－Ｐ０７２およびｍｏｄ－Ｐ０９２を使用して、ＬＳＰプロモーターの制御下でヒトＧＡＡを発現する、ＡＡＶ２逆位末端反復配列（ＩＴＲ）でシュードタイプ化された感染性の非複製性組換えアデノ随伴ウイルスベクター（ＡＡＶ）血清型８を作製し、ここで、ＧＡＡポリペプチドの発現を促進するためのＧＡＡシグナルペプチド（またはＧＡＡシグナルペプチドの１～２４アミノ酸または１～２７アミノ酸部分）および異種シグナルペプチドが存在し、ＧＡＡポリペプチドは、配列番号１のアミノ酸５７で開始するＮ末端短縮型タンパク質である。

【０６３１】

作製されたＡＡＶウイルスを使用して、Ｈｕｈ７細胞を感染させて、その効力を評価する。播種されたＨｕｈ７細胞の集団を含む６ウェル培養皿を、１Ｅ$^{6}$ｖｇ／細胞のＭＯＩで感染させる。感染４８時間後、細胞溶解物および細胞上清を、培養物から得る。ＧＡＡ酵素活性を、細胞溶解物（すなわち、ｎｍｏｌ／時間／ｍｇタンパク質）および上清（すなわち、ｎｍｏｌ／時間／ｍｌ）において測定する。ｍｏｄ－Ａｃｔｕｓ構築物から作製されたＡＡＶウイルスは、細胞において最も高いＧＡＡ酵素活性を示し、ｍｏｄ－Ｐ０７２構築物から作製されたＡＡＶウイルスは、上清への最も高いレベルのＧＡＡの分泌を与える（図３８Ａおよび３８Ｂ）。

【０６３２】

ｉｎ　ｖｉｖｏのＡＡＶの効力を評価するために、雄および雌野生型マウス（Ｃ５７ＢＬ／６Ｊ）に、尾静脈注射を介して、作製されたＡＡＶを注射する。それぞれのウイルスは、１５０μｌの総体積で、マウスあたり低用量（３Ｅ$^{10}$）、中レベル用量（６Ｅ$^{10}$）、および高用量（３Ｅ$^{11}$）で投与される。ＧＡＡ発現レベルおよび活性を、投与後４週間、毎週、血清において評価する。４週間後、動物を犠牲にし、組織を回収し、ウエスタンブロットおよび半定量的デンシトメトリーによる経時的な血清におけるＧＡＡ発現、ならびにウエスタンブロットおよび半定量的デンシトメトリーによる標的臓器（心臓、四頭筋）によるＧＡＡ取り込みを評価する。経時的な血清におけるＧＡＡ酵素活性を、４ＭＵアッセイによって評価し；肝臓におけるＧＡＡ酵素活性を、４ＭＵアッセイによって評価し；選択組織（心臓、四頭筋）によるＧＡＡ取り込みを、４ＭＵアッセイによって評価する。

【０６３３】

ｉｎ　ｖｉｔｒｏデータと一致して、ＧＡＡシグナルペプチドの１～２４アミノ酸部分、５’ＵＴＲ＋イントロン、および双方向性ポリＡを発現するｒＡＡＶ（すなわち、ｍｏｄ－Ｐ０７２構築物によって作製される）は、雄および雌マウスの血清において、最も高いＧＡＡのレベルを示す（図３９Ａ～３９Ｃ）。

【０６３４】

組織が、この実施例において本明細書に記載される改変ｒＡＡＶを発現することを評価するために、肝臓、心臓、および四頭筋組織を、投与後、ＧＡＡレベルについて評価する。全長ＧＡＡシグナルペプチドを発現するｒＡＡＶ（すなわち、ｍｏｄ－Ａｃｔｕｓ構築物によって作製される）は、高用量で、ｉｎ　ｖｉｖｏで肝臓において、ＧＡＡの最も高い発現レベルを示す一方で（図４０Ａ）、ＧＡＡシグナルペプチドの１～２４アミノ酸部分、５’ＵＴＲ＋イントロン、および双方向性ポリＡを発現するｒＡＡＶ（すなわち、ｍｏｄ－Ｐ０７２構築物によって作製される）は、高用量で、心臓および四頭筋において、ＧＡＡ取り込みの最も高いレベルを示す（図４０Ｂおよび４０Ｃ）。

【０６３５】

さらに、ｍｏｄ－Ａｃｔｕｓ　ＡＡＶは、ｍｏｄ－Ｐ０７２およびｍｏｄ－Ｐ０９２　ＡＡＶと比較して、低および中レベル用量で、肝臓において、ＧＡＡの最も高い発現レベ

ルを示し、ＧＡＡが、高い割合で、肝臓に保持されることを示す。Ｍｏｄ－Ｐ０７２　ＡＡＶは、ｍｏｄ－Ａｃｔｕｓおよびｍｏｄ－Ｐ０９２と比較して、心臓において、より高いＧＡＡ活性を示し、ｍｏｄ－Ｐ０７２　ＡＡＶが、心臓において、より高い取り込みを有することを示す。Ｍｏｄ－Ａｃｔｕｓおよびｍｏｄ－Ｐ０７２　ＡＡＶは、ｍｏｄ－Ｐ０９２と比較して、四頭筋において、より高いＧＡＡ活性を示す。

参考文献

【化５】


Champiat S, Raposo RAS, Maness NJ, Lehman JL, Purtell SE, Hasenkrug AM, et al. (2012) Influence of HAART on Alternative Reading Frame Immune Responses over the Course of HIV-1 Infection. PLoS ONE 7(6): e39311. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0039311

Faust SM, Bell P, Cutler BJ, et al. CpG-depleted adeno-associated virus vectors evade immune detection. J Clin Invest. 2013;123(7):2994-3001. doi:10.1172/JCI68205

Han SO, Ronzitti G, Arnson B, et al. Low-Dose Liver-Targeted Gene Therapy for Pompe Disease Enhances Therapeutic Efficacy of ERT via Immune Tolerance Induction [published correction appears in Mol Ther Methods Clin Dev. 2019 May 01;13:431]. Mol Ther Methods Clin Dev. 2017;4:126-136. Published 2017 Jan 11. doi:10.1016/j.omtm.2016.12.010

Han SO, Li S, McCall A, et al. Comparisons of Infant and Adult Mice Reveal Age Effects for Liver Depot Gene Therapy in Pompe Disease. Mol Ther Methods Clin Dev. 2019;17:133-142. Published 2019 Dec 6. doi:10.1016/j.omtm.2019.11.020

Kracht, M., van Lummel, M., Nikolic, T. et al. Autoimmunity against a defective ribosomal insulin gene product in type 1 diabetes. Nat Med 23, 501–507 (2017). https://doi.org/10.1038/nm.428

Krieg AM. CpG motifs in bacterial DNA and their immune effects. Annu Rev Immunol. 2002;20:709-760. doi:10.1146/annurev.immunol.20.100301.064842

Lorenz FK, Wilde S, Voigt K, et al. Codon optimization of the human papillomavirus E7 oncogene induces a CD8+ T cell response to a cryptic epitope not harbored by wild-type E7. PLoS One. 2015;10(3):e0121633. Published 2015 Mar 23. doi:10.1371/journal.pone.0121633

Schirmbeck R, Riedl P, Fissolo N, Lemonnier FA, Bertoletti A, Reimann J. Translation from cryptic reading frames of DNA vaccines generates an extended repertoire of immunogenic, MHC class I-restricted epitopes. J Immunol. 2005;174(8):4647-4656. doi:10.4049/jimmunol.174.8.4647

Tóth R, Mészáros I, Hüser D, et al. Methylation Status of the Adeno-Associated Virus Type 2 (AAV2). Viruses. 2019;11(1):38. Published 2019 Jan 9. doi:10.3390/v11010038

Yewdell JW, Hickman HD. New lane in the information highway: alternative reading frame peptides elicit T cells with potent antiretrovirus activity. J Exp Med. 2007;204(11):2501-2504. doi:10.1084/jem.20071986

Amalfitano, A., *et al.,* 2001. 'Recombinant human acid alpha-glucosidase enzyme therapy for infantile glycogen storage disease type II: results of a phase I/II clinical trial', *Genet Med,* 3: 132-8.

AmericanThoracicSociety. 1991. 'Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. American Thoracic Society', Am Rev Respir Dis, 144: 1202-18.

Angelini, C., *et al.,* 2009. 'Progress in Enzyme Replacement Therapy in Glycogen Storage Disease Type II', *Ther Adv Neurol Disord,* 2: 143-53.

'ATS statement: guidelines for the six-minute walk test'. 2002. *Am J Respir Crit Care Med,* 166: 111-7.

Banugaria, S. G., *et al.,* 2011. 'The impact of antibodies on clinical outcomes in diseases treated with therapeutic protein: lessons learned from infantile Pompe disease', *Genet Med,* 13: 729-36.

Brinster, R. L., *et al.,* 1988. 'Introns increase transcriptional efficiency in transgenic mice', *Proc Natl Acad Sci U S A,* 85: 836-40.

【化６】

Brooke, M. H., *et al.,* 1983. 'Clinical investigation in Duchenne dystrophy: 2. Determination of the "power" of therapeutic trials based on the natural history', *Muscle Nerve,* 6: 91-103.
Brooke, M. H., *et al.,* 1987. 'Clinical investigation of Duchenne muscular dystrophy. Interesting results in a trial of prednisone', *Arch Neurol,* 44: 812-7.
Carlier, R. Y., *et al.,* 2011. 'Whole-body muscle MRI in 20 patients suffering from late onset Pompe disease: Involvement patterns', *Neuromuscul Disord,* 21: 791-9.
Crudele, J. M., *et al.,* 2015. 'AAV liver expression of FIX-Padua prevents and eradicates FIX inhibitor without increasing thrombogenicity in hemophilia B dogs and mice', *Blood,* 125: 1553-61.
Daya, S., and K. I. Berns. 2008. 'Gene therapy using adeno-associated virus vectors', *Clin Microbiol Rev,* 21: 583-93.
de Vries, J. M., *et al.,* 2017. 'Pompe disease in adulthood: effects of antibody formation on enzyme replacement therapy', *Genet Med,* 19: 90-97.
Desnick, R. J. 2004. 'Enzyme replacement and enhancement therapies for lysosomal diseases', *J Inherit Metab Dis,* 27: 385-410.
Duan, D. 2018. 'Systemic AAV micro-dystrophin gene therapy for Duchenne Muscular Dystrophy', Mol Ther, 26: 2337-56.
El-Gharbawy, A. H., *et al.*. 2011. 'Expanding the clinical spectrum of late-onset Pompe disease: dilated arteriopathy involving the thoracic aorta, a novel vascular phenotype uncovered', *Mol Genet Metab,* 103: 362-6.
Flotte, T. R., *et al.,* 2004. 'Phase I trial of intramuscular injection of a recombinant adeno-associated virus alpha 1-antitrypsin (rAAV2-CB-hAAT) gene vector to AAT-deficient adults', *Hum Gene Ther,* 15: 93-128.
Franco, L. M., *et al.,* 2005. 'Evasion of immune responses to introduced human acid alpha-glucosidase by liver-restricted expression in glycogen storage disease type II', *Mol Ther,* 12: 876-84.
Han, S. O., G *et al.,* 2017. 'Low-Dose Liver-Targeted Gene Therapy for Pompe Disease Enhances Therapeutic Efficacy of ERT via Immune Tolerance Induction', *Mol Ther Methods Clin Dev,* 4: 126-36.
Hahn, S. H., *et al.,* 2018. 'Efficacy, safety profile, and immunogenicity of alglucosidase alfa produced at the 4,000-liter scale in US children and adolescents with Pompe disease: ADVANCE, a phase IV, open-label, prospective study', Genet Med, 20: 1284-94.
Hobson-Webb, L. D., *et al.,* 2012. 'Autopsy findings in late-onset Pompe disease: a case report and systematic review of the literature', *Mol Genet Metab,* 106: 462-9.
Hundsberger T, Rosler KM, and Findling O. 2014. Cessation and resuming of alglucosidase alfa in Pompe disease: a retrospective analysis. *J Neurol.* Sep;261(9):1684-90.
Ill, C. R., *et al.,* 1997. 'Optimization of the human factor VIII complementary DNA expression plasmid for gene therapy of hemophilia A', *Blood Coagul Fibrinolysis,* 8 Suppl 2: S23-30.
Kishnani, P. S., *et al.,* 2007. 'Recombinant human acid [alpha]-glucosidase: major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease', *Neurology,* 68: 99-109.
Kishnani, P. S., *et al.,* 2010. 'Cross-reactive immunologic material status affects treatment outcomes in Pompe disease infants', *Mol Genet Metab,* 99: 26-33.
Koeberl, D. D., *et al.,* 2018. 'Correction of Biochemical Abnormalities and Improved Muscle Function in a Phase I/II Clinical Trial of Clenbuterol in Pompe Disease', *Mol Ther.*
Lachmann, R., and B. Schoser. 2013. 'The clinical relevance of outcomes used in late-onset Pompe disease: can we do better?', *Orphanet J Rare Dis,* 8: 160.
"LUMIZYME Prescribing Information." In. 2014.
Maga, J.A., et.al., 2013. Glycosylation-independent lysosomal targeting of acid alfa-glucosidase enhances muscle glycogen clearance in pompe mice. *J. Biol. Chem.* 18 (288): 1428-1438.
Manno, C. S., *et al.,* 2006. 'Successful transduction of liver in hemophilia by AAV-Factor IX and limitations imposed by the host immune response', *Nat Med,* 12: 342-7.
Markusic, D. M., *et al.,* 2013. 'Effective gene therapy for haemophilic mice with pathogenic factor IX antibodies', *EMBO Mol Med,* 5: 1698-709.
Mazaffer, T. 2018. "Updated results from ATB200-02: A first-in-human, open-label, phase 1/2 study of ATB200 co-administered with AT2221 in adults with Pompe disease." In *14th annual WORLD symposium.*

【化７】

Mendell, J. R., *et al.,* 2017. 'Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy', *N Engl J Med,* 377: 1713-22.
Mendell, J. R. *et al.,* 2016. "Gene therapy for spinal muscular atrophy type 1 shows potential to improve survival and motor funtional outcomes." In *ASGCT; 19th Annual Meeting.,* S190.
Mendelsohn, N. J., Y. H. Messinger, A. S. Rosenberg, and P. S. Kishnani. 2009. 'Elimination of antibodies to recombinant enzyme in Pompe's disease', *N Engl J Med,* 360: 194-5.
Moxley, R. T., 3rd. 1990. 'Functional testing', *Muscle Nerve,* 13 Suppl: S26-9.
Nathwani, A. C., *et al.,* 2014. 'Long-term safety and efficacy of factor IX gene therapy in hemophilia B', *N Engl J Med,* 371: 1994-2004.
Nathwani, A. C., C *et al.,* 2011. 'Long-term safety and efficacy following systemic administration of a self-complementary AAV vector encoding human FIX pseudotyped with serotype 5 and 8 capsid proteins', *Mol Ther,* 19: 876-85.
Nathwani, A. C., *et al.,* 2011. 'Adenovirus-associated virus vector-mediated gene transfer in hemophilia B', *N Engl J Med,* 365: 2357-65.
Niemeyer, G. P., *et al.,* 2009. 'Long-term correction of inhibitor-prone hemophilia B dogs treated with liver-directed AAV2-mediated factor IX gene therapy', *Blood,* 113: 797-806.
Patel, T. T., S. G. Banugaria, L. E. Case, S. Wenninger, B. Schoser, and P. S. Kishnani. 2012. 'The impact of antibodies in late-onset Pompe disease: a case series and literature review', *Mol Genet Metab,* 106: 301-9.
Ponder, K. P. 2011. 'Merry christmas for patients with hemophilia B', *N Engl J Med,* 365: 2424-5.
Raben, N., *et al.,* 2003. 'Enzyme replacement therapy in the mouse model of Pompe disease', *Mol Genet Metab,* 80: 159-69.
Raj, D., A. M. Davidoff, and A. C. Nathwani. 2011. 'Self-complementary adeno-associated viral vectors for gene therapy of hemophilia B: progress and challenges', *Expert Rev Hematol,* 4: 539-49.
Rangarajan, S., *et al.,* 2017. 'AAV5-Factor VIII Gene Transfer in Severe Hemophilia A', *N Engl J Med,* 377: 2519-30.
Russell, D.J., *et al.,* 1989. The gross motor function measure: a means to evaluate the effects of physical therapy. *Dev. Med. Child. Neurol* 31: 341-352.
Scheidegger O, *et al.,* 2018. 36-Months follow-up assessment after cessation and resuming of enzyme replacement therapy in late onset Pompe disease: data from the Swiss Pompe Registry. *J Neurol.* 265 (12):2783-2788. doi: 10.1007/s00415-018-9065-7.
Schoser, B., A. *et al.,* 2017. 'Survival and long-term outcomes in late-onset Pompe disease following alglucosidase alfa treatment: a systematic review and meta-analysis', *J Neurol,* 264: 621-30.
Schwarts, C.E., V.E. Powell, and A. Eldar-Lissai. 2017. 'Measuring hemophilia caregiver burden: validation of the Hemophilia Caregiver Impact measure', *Qual Life Res,* 26: 2551-62.
"Summary of clinical trials using AAV gene transfer." In. 2015.
Sun, B., *et al.,* 2007. 'Enhanced response to enzyme replacement therapy in Pompe disease after the induction of immune tolerance', *Am J Hum Genet,* 81: 1042-9.
Sun, B., *et al.,* 2010. 'Immunomodulatory gene therapy prevents antibody formation and lethal hypersensitivity reactions in murine pompe disease', *Mol Ther,* 18: 353-60.
Sun, B., *et al.,* 2006. 'Enhanced efficacy of an AAV vector encoding chimeric, highly secreted acid alpha-glucosidase in glycogen storage disease type II', *Mol Ther,* 14: 822-30.
Tarnopolsky, M., ey al., . 2016. 'Pompe Disease: Diagnosis and Management. Evidence-Based Guidelines from a Canadian Expert Panel', Can J Neurol Sci, 43: 472-85.
van Capelle, C. I., N. A. *et al.,* 2012. 'The quick motor function test: a new tool to rate clinical severity and motor function in Pompe patients', *J Inherit Metab Dis,* 35: 317-23.
van Capelle, C. I., N. A. *et al.,* 2010. 'Effect of enzyme therapy in juvenile patients with Pompe disease: a three-year open-label study', *Neuromuscul Disord,* 20: 775-82.
van der Beek, N. A., C. I. *et al.,* 2011. 'Rate of progression and predictive factors for pulmonary outcome in children and adults with Pompe disease', *Mol Genet Metab,* 104: 129-36.
van der Ploeg, A. T., *et al.,* 2010. 'A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease', *N Engl J Med,* 362: 1396-406.
Vercauteren, K., *et al.,* 2016. 'Superior in vivo transduction of human hepatocytes using engineered AAV3 capsid.', *Mol Ther,* 24: 1042-49.

【化８】

Ziegler, R. J., *et al.,* 2008. 'Ability of adeno-associated virus serotype 8-mediated hepatic expression of acid alpha-glucosidase to correct the biochemical and motor function deficits of presymptomatic and symptomatic Pompe mice', *Hum Gene Ther,* 19: 609-21.

【０６３６】

本発明を、いくつかの具体的な実施形態と併せて記載および図示したが、当業者には、本明細書に図示され、記載され、特許請求の範囲に記載される本発明の原理から逸脱することなく、変形および改変を行ってもよいことが認識されるであろう。本発明は、それら

の精神または本質的な特徴から逸脱することなく、他の具体的な形態で具体化され得る。記載される実施形態は、あらゆる点で、実例であって、限定的ではないと考えられる。

【０６３７】

最後に、本明細書に示され、記載される本発明の例示的な実施形態に関して、ＡＡＶ（アデノ随伴ウイルス）ウイルスビリオンを含むゲノム構築物は、ＡＡＶベクターの送達のために開示され、構成されることが認識されるであろう。本発明の原理は、示され、記載されたものを越えるいくつかの構成で実施され得るので、本発明は、例示的な実施形態によって決して限定されるものではないが、一般に、ＡＡＶ（アデノ随伴ウイルス）ウイルスビリオン装置を含むゲノム構築物を対象とし、本発明の精神および範囲から逸脱することなく、そうするための多数の形態をとることができることが理解されるべきである。

【０６３８】

本発明のある特定の実施形態が、本発明を行うための本発明者らに公知の最良の形態を含んで、本明細書に記載される。当然ながら、これらの記載される実施形態における変形は、先述の説明を読む際に当業者に明らかになるであろう。本発明者らは、当業者がそのような変形を必要により用いることを予想し、本発明者らは、本発明が、本明細書に具体的に記載されたもの以外で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た主題のすべての改変および等価物を含む。また、それらのすべての可能な変形における上記に記載される実施形態の任意の組合せは、本明細書で他に指示されるか、または文脈によって明白に他に矛盾しない限り、本発明に包含される。

【０６３９】

本発明の代替の実施形態、要素、またはステップのグループ化は、限定として解釈されるべきではない。それぞれの群のメンバーは、個々に、または本明細書に開示される他の群のメンバーとの任意の組み合わせで、言及され、かつ特許請求の範囲に記載され得る。群の１つまたは複数のメンバーが、便宜上および／または特許性の理由のために、群に含まれてもよく、または群から削除されてもよいことが予期される。任意のそのような包含または削除が起こる場合、本明細書は、改変された群を含有し、そのため、添付される特許請求の範囲において使用されるすべてのマーカッシュ群の記載を充足すると見なされる。

【０６４０】

他に指示されない限り、本明細書および特許請求の範囲において使用される、特徴、項目、量、パラメーター、性質、用語などを表すすべての数は、すべての例において「約」という用語によって修飾されているものとして理解されるべきである。本明細書で使用される場合、「約」という用語は、そのように条件付けされた特徴、項目、量、パラメーター、性質、または用語が、述べられた特徴、項目、量、パラメーター、性質、または用語の値の上下プラスまたはマイナス１０パーセントの範囲を包含することを意味する。したがって、逆のことが示されない限り、本明細書および添付される特許請求の範囲に記述される数的パラメーターは、変動し得る近似値である。少なくとも、また特許請求の範囲の範囲への均等論の適用を限定する試みとしてではないが、それぞれの数的指標は、報告された有効数字の数を考慮して、通常の丸め技法を適用することによって、少なくとも解釈されるべきである。本発明の広い範囲を記述する数的な範囲および値は近似値であるにも関わらず、具体例において記述された数的な範囲および値は、可能な限り正確に報告される。しかしながら、数的な範囲または値は、本質的に、それらのそれぞれの試験測定値においてに見出される標準偏差に必然的に起因するある特定の誤差を含有する。本明細書における数的な値の範囲の列挙は、その範囲内にあるそれぞれ別々の数値を個々に言及する簡便な方法としての機能を果たすことが単に意図される。本明細書で他に指示されない限り、数的な範囲のそれぞれの個々の値は、本明細書に個々に列挙されたかのように、本明細書中に組み込まれる。同様に、本明細書で使用される場合、逆のことが示されない限り、「実質的に」という用語は、そのように条件付けされた特徴、項目、量、パラメーター、性質、または用語の近似値を示すことが意図される程度の用語であり、当業者によって

理解および解釈され得る範囲を包含する。

【０６４１】

「であってもよい（ｍａｙ）」または「ことができる（ｃａｎ）」という用語の使用は、実施形態または実施形態の態様に関して、「でなくてもよい（ｍａｙ　ｎｏｔ）」または「ことができない（ｃａｎｎｏｔ）」という代替の意味も有する。そのため、本明細書が、実施形態または実施形態の態様が、本発明の主題の一部として含まれていてもよく、または含まれることができることを開示する場合、否定的限定または排他的条件も明確に意味し、実施形態または実施形態の態様が、本発明の主題の一部として含まれていなくてもよいか、または含まれることができないことを意味する。同様の方法で、「必要に応じて」という用語の使用は、実施形態または実施形態の態様に関して、そのような実施形態または実施形態の態様が、本発明の主題の一部として含まれていてもよく、または本発明の主題の一部として含まれていなくてもよいことを意味する。そのような否定的限定または排他的条件が適用されるかどうかは、否定的限定または排他的条件が、特許請求の範囲に記載される主題において列挙されるかどうかに基づくであろう。

【０６４２】

特許請求の範囲において使用される場合、出願されたもの、または補正によって追加されたものにかかわらず、「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」というオープンエンドの移行句は（「含む（ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ）」、「含有する（ｃｏｎｔａｉｎｉｎｇ）」、および「有する（ｈａｖｉｎｇ）」などのそれらの等価なオープンエンドの移行句と一緒に）、単独で、または列挙されていない主題と組み合わせて、明示的に列挙される要素、限定、ステップ、および／または特色をすべて包含し；名付けられた要素、限定、および／または特色は必須であるが、他の名付けられていない要素、限定、および／または特色が追加されてもよく、かつ特許請求の範囲の範囲内の構築物を依然として形成してもよい。本明細書に開示される具体的な実施形態は、「含む」の代わりに、または補正として、「からなる」または「から本質的になる」というクローズドエンドの移行句を使用して、特許請求の範囲においてさらに限定されることがある。特許請求の範囲において使用される場合、出願されたもの、または補正によって追加されたものにかかわらず、「からなる」というクローズドエンドの移行句は、特許請求の範囲に明示的に列挙されない任意の要素、限定、ステップ、または特色を排除する。「から本質的になる」というクローズドエンドの移行句は、明示的に列挙される要素、限定、ステップ、および／または特色、ならびに特許請求の範囲に記載される主題の基本的および新規の特徴に実質的に影響を与えない任意の他の要素、限定、ステップ、および／または特色に、特許請求の範囲の範囲を限定する。したがって、「含む」というオープンエンドの移行句の意味は、具体的に列挙された要素、限定、ステップ、および／または特色だけでなく、任意の必要に応じた追加の指定されていないものもすべて包含するものとして定義される。「からなる」というクローズドエンドの移行句の意味は、特許請求の範囲に具体的に列挙された要素、限定、ステップ、および／または特色のみを含むとして定義される一方、「から本質的になる」というクローズドエンドの移行句の意味は、特許請求の範囲に具体的に列挙された要素、限定、ステップ、および／または特色、ならびに特許請求の範囲に記載される主題の基本的および新規の特徴に実質的に影響を与えない要素、限定、ステップ、および／または特色のみを含むとして定義される。したがって、「含む」というオープンエンドの移行句は（それらの等価なオープンエンドの移行句と一緒に）、「からなる」または「から本質的になる」というクローズドエンドの移行句によって指定された特許請求の範囲に記載される主題を、限定的な場合として、その意味内に含む。そのため、「含む」という語句を用いて本明細書に記載されるか、またはそのように特許請求の範囲に記載される実施形態は、「から本質的になる」および「からなる」という語句について、本明細書において、明示的または本質的に明確に記載され、可能にされ、支持される。

【０６４３】

本発明の態様を、少なくとも１つの例示的な実施形態に関して記載したが、本発明がそれらに限定されないことは、当業者によって明白に理解されるべきである。むしろ、本発

明の範囲は、添付される特許請求の範囲と併せてのみ解釈されるべきであり、ここで、本発明者らが、特許請求の範囲に記載される主題が本発明であると考えることが明白にされる。

【０６４４】

限定されるものではないが、特許および特許出願ならびに国際特許出願を含む、本明細書および実施例において開示される参照は、参照によりそれらの全体が本明細書にすべて組み込まれる。

本明細書において参照および特定された特許、特許公開ならびに他の刊行物はすべて、例えば、本発明に関連して使用される可能性があるそのような刊行物に記載された組成物および方法論を記載および開示する目的のために、参照によりそれらの全体が本明細書に個々におよび明示的に組み込まれる。これらの刊行物は、本出願の出願日より前のそれらの開示のためにもっぱら提供される。これに関して、本発明者らが、先行発明または任意の他の理由によりそのような開示に先行する権利がないという自白として解釈されるべきではない。これらの文書の日付についての陳述またはこれらの文書の内容についての表明はすべて、本出願人らに利用可能な情報に基づいており、これらの文書の日付または内容の正確さについての任意の承認を構成するものではない。

配列

表９：

【表９－１】

| 配列番号 | 配列 |
|---|---|
| 1 | >GAA 前駆タンパク | ACTUS:01<br>MGVRHPPCSHRLLAVCALVSLATAALLGHTLLHDFLLVPRELSGSSPVLEETHPAHQQGASRPGPRDAQAHPGRPRAVPTQCDVPPNSRFDCAPDKATQEQCEARGCCYIPAKQGLQGAQMGQPWCFFPPSYPSYKLENLSSSE<br>MGYTATLIRTTPTFFPKKDILTLRLDVMMETENRLHFTIKDPANRRYEVPLETPRVHSRAPSPLYSVEFSEEPFGVIVHRQLDGRVLLNTTVAPLFFADQFLQLSTSLPSQYITGLAEHLSPLMLSTSWTRITLWNRDLAPIPGAN<br>LYGSHPFYLALEDGGSAHGVFLLNSNAMDVVLQPSPALSWRSTGGILDVYIFLGPEPKSVVQQYLDVVGYPFMPPYWGLGFHLCRWGYSSTAITRQVVENMTRAHFPLDVQWNDLDYMDSRRDFTFNKDGFRDFPAMVQELHQGG<br>RRYMIVDPAISSSGPAGSYRPYDEGLRRGVFITNETGQPLIGKVWPGSTAFPDFTNPTALAWWEDMVAEFHDQVPFDGMWIDMNEPSNFIRGSEDGCPNNELENPPYVPGVVGGTLQAATICASSHQFLSTHYNLHNLYGLTEA<br>IASHRALVKARGTRPFVISRSTFAGHGRYAGHWTGDVWSSWEQLASVPEILQFNLLGVPLVGADVCGFLGNTSEELCVRWTQLGAFYPFMRNHNSLLSLPQEPYSFSSPAQQAMRKALTLRYALLPHLYTLFHQAHVAGETVAR<br>PLFLEFPKDSSTWTVDHQLLWGEALLITPVLQAGKAEVTGYFPLGTWYDLQTVPIEALGSLPPPPAAPREPAIHSEGQWVTLPAPLDTINVHLRAGYIIPLQGPGLTTTESRQQPMALAVALTKGGEARGELFWDDGESLEVLER<br>GAYTQVTFLARNNTIVNELVRVTSEGAGTQLQKVTVLGVATAPQQVLSNGVPVSNFTYSPDTKVLDICVSLLMGEQFLVSWCX*. |
| 2 | >ACTUS_101 GAA 核酸配列 | ATGGGGGTGAGGCACCCTCCCTGTTCTCACAGGCTGCTGGCTGTGTGTCTCTGGTGTCTCTGGCCACTGCTGCCCTCGTGGGCCATATCCTCGTCGTGAGTCCTAGGGAGCTGTGTCTGGCAGCAGCCCTGTGC<br>TGGAAGAGACCCACCTCGCTCACCAGCAGGGGGCCCAGCAGGCCACCCAGGCCCACCCTGGCAGACCCAGGGCTGTGCCCACCCAGCAGATTTGACTGTGCCCCTGATAAGGC<br>CATTACTCAGGAACAGTGTGAGCCCAGGGGCCTGCAGGGGCCCAGATGGGGCAGCCCTGGTCTTCTCCCCCCAGCTACCCTCTTATAAGCTGGAGAATCTGAGCAGCTCTGAA<br>ATGGGCTACACTGCCACTCTGACCAGGACTACCCCCACCCTGTTCCCCAAGGATATTCTGACTCTGAGAGCTGGATGTGATATGAGGAGACTGAGACAAGCCTGCACTTCACCATAAGGACCCTGCCAACAGAGGATGTGCC<br>CCCTGGAAACTCCCAGGGTGCACTCTAGGGCCCCCAGCCCCCTGTATTCTGTGAGGAGCTTTTGGGGTCATTGTCCACAGCGCAGCTGCTGCTGACCATCCTGGAACAGGACCTGGCTCCCACTCCTGGGCCCAAC<br>TGACCAGTTCCTCGCAGTGAGCACCAGCCTGCCTTCTCAGTACATTACTGGCCTGCTGACCATCTGAGACCCCTCATGTCCAGCCCTCTCCTGCCCCATCACCCTCCTGGCCCAAC<br>CTGTATGCCAGCCACCCCTTCTACCTGGCCCTGGAGAATGGCAGTACCTGGAGTGTGGTCAGCAAGTACCCTCCAATGCCATCGAGGTGGGGCTTCCTACACCTGTGCTATCACCACAGGCAGGT<br>TGTTATATCTTCCTGTGGGCCTGCAGTGTGACAGTGGAATGACCTGGACTACATGGACTCTAGAGACATCTTCACTTTTATTAACGATGGCTTCCAGGACTTCCTGCCATGGTGCATCAGGGGCC<br>GGTGGAGAACATGACACCAGGGCTCACTTCCCTCTGGATGTGCACTGTGAGGATGCCCTGCAGCCTGTTCCTGCCATGGTGCAGGAGCTGCATCAGGGGGC<br>AGGAGATATATGATGATTGTGTGGCCCTGCTGGCCCTGCTATAGAGCCCTATGATGAGGGGGGTGTTCATCACTAATGAGATTGCCAGCCCAGCCAACTTTATCAGGGGCTCTGGCT<br>CTACTGCCTTCCCTGATTTCACCAACCCCACTGCCCTGGTGGGAGGATATGGTGGCTGAGTTTCATGACCAGCGTGCCCCTTGATGGCATGTGGATTCACATGAATGAGCCCAGCAACTTTATCAGGGGCTCTGGAAGATGG<br>CTGCCCAACAATGAGCTGGAGAACCCCCCTATGTGCTGGGGTGGTGGGGGGCACCCTGCAGGCTGCCACCTGCAGGCCAGTGGTGACCTGCCCCTCCTGCAGACTATCAACATGTGCACTGAGGGCTGGCTA<br>ATTGCCTCTCACAGGGCCTGGTGAAGGCTAGGGGGACTAGCCCTTGTGATCAGCAGGTCTACTTTTGCTGCCAATACCTCTCGACAGGTCTGGCAGTGGTGCAGCGTCTGTGC<br>CTGAGATCCTGCAGTTTAATCTCGTTGGGGGTGCCCCTGATGTGTGGCTTCGTTGGCCAATACCTCTGTGCAGCACTCTGTGGGGGCTTTCTACCCTTCATGACAAACCACAACTCTCT<br>GCTGAGCCTGCCCCAGGAGCCCTATTCTTTTCTGAGCCTGCCCAGCAGGCTATGAGGAAGGCCCTGACTCTGAGGTATGCCCTGTCGCCCACCTGTATACCCTGTTCCATCAGGCCCATGTGGCTGGGGAGACTGTGGCCAGA<br>CCTCTGTTCCTGCAGTTCCCCAAGGATAGCTCTACTTGGACTGTGTGGGGGGAGGCTCTGCTGATCACCCCTGTCTGTCTGCAGGCTGAAGGCTGAGGTATGTGGTATG<br>ATCTGCAGACTGTGCCCATTGAGCGCCTGGGCTCTCTGCCCCCTCCCCCTGCTGCCCCAGGGACCTGCCCATCCACTCTGAGGCCAGTGGTGACCTGCCCCTCCTGCCCCTCCTGCAGGGCCTGAGGGCTGGCTA<br>CATCATCCCCCTGCAGGGCCCTGGCCTGACTACCACTGAGTCTAGGCAGCACCCATGGCCTGGCTGTGGCTCTGCACCAAGGGGCAGTCTTCTGTGGATGATGAGGTGTGTGGCCTGTGGCAGAGG<br>GGGGCCTACACCCAGGTGATCTTCCTGGCTAGGAATAACACCATTGTCAATGAGCTGGTGAGGGTGACCTCTGAGGGGGCTGGCTACTGCCCCCCCAGCAGGTGCTGAGGCTGAGCA<br>ATGGGGTGCCTGTGAGCAACTTCACCTATAGCCCTGACACCAAGGTGCTGCATGTGGTGAGCCATGCCCATGGCAGCAGTTCCTGTGCTGAGCTGGTGCTAA |
| 3 | > coGAA 核酸 | ATGGGGGTGAGGCACCCTCCCTGTTCTCACAGGCTGCTGGCTGTGTGTCTCTGGTGTCTCTGGCCACTGCTGCCCTCGTGGGCCATATCCTCGTCGTGAGTCCTAGGGAGCTGTGTCTGGCAGCAGCCCTGTGC<br>TGGAAGAGACCCACCTCGCTCACCAGCAGGGGGCCCAGCAGGCCACCCAGGCCCACCCTGGCAGACCCAGGGCTGTGCCCACCCAGCAGATTTGACTGTGCCCCTGATAAGGC<br>CATTACTCAGGAACAGTGTGAGCCCAGGGGCCTGCAGGGGCCCAGATGGGGCAGCCCTGGTCTTCTCCCCCCAGCTACCCTCTTATAAGCTGGAGAATCTGAGCAGCTCTGAA<br>ATGGGCTACACTGCCACTCTGACCAGGACTACCCCCACCCTGTTCCCCAAGGATATTCTGACTCTGAGAGCTGGATGTGATATGAGGAGACTGAGACAAGCCTGCACTTCACCATAAGGACCCTGCCAACAGAGGATGTGCC<br>CCCTGGAAACTCCCAGGGTGCACTCTAGGGCCCCCAGCCCCCTGTATTCTGTGAGGAGCTTTTGGGGTCATTGTCCACAGCGCAGCTGCTGCTGACCATCCTGGAACAGGACCTGGCTCCCACTCCTGGGCCCAAC<br>TGACCAGTTCCTCGCAGTGAGCACCAGCCTGCCTTCTCAGTACATTACTGGCCTGCTGACCATCTGAGACCCCTCATGTCCAGCCCTCTCCTGCCCCATCACCCTCCTGGCCCAAC<br>CTGTATGCCAGCCACCCCTTCTACCTGGCCCTGGAGAATGGCAGTACCTGGAGTGTGGTCAGCAAGTACCCTCCAATGCCATCGAGGTGGGGCTTCCTACACCTGTGCTATCACCACAGGCAGGT<br>TGTTATATCTTCCTGTGGGCCTGCAGTGTGACAGTGGAATGACCTGGACTACATGGACTCTAGAGACATCTTCACTTTTATTAACGATGGCTTCCAGGACTTCCTGCCATGGTGCATCAGGGGCC<br>GGTGGAGAACATGACACCAGGGCTCACTTCCCTCTGGATGTGCACTGTGAGGATGCCCTGCAGCCTGTTCCTGCCATGGTGCAGGAGCTGCATCAGGGGGC<br>AGGAGATATATGATGATTGTGTGGCCCTGCTGGCCCTGCTATAGAGCCCTATGATGAGGGGGGTGTTCATCACTAATGAGATTGCCAGCCCAGCCAACTTTATCAGGGGCTCTGGCT<br>CTACTGCCTTCCCTGATTTCACCAACCCCACTGCCCTGGTGGGAGGATATGGTGGCTGAGTTTCATGACCAGCGTGCCCCTTGATGGCATGTGGATTCACATGAATGAGCCCAGCAACTTTATCAGGGGCTCTGGAAGATGG<br>CTGCCCAACAATGAGCTGGAGAACCCCCCTATGTGCTGGGGTGGTGGGGGGCACCCTGCAGGCTGCCACCTGCAGGCCAGTGGTGACCTGCCCCTCCTGCAGACTATCAACATGTGCACTGAGGGCTGGCTA<br>ATTGCCTCTCACAGGGCCTGGTGAAGGCTAGGGGGACTAGCCCTTGTGATCAGCAGGTCTACTTTTGCTGCCAATACCTCTCGACAGGTCTGGCAGTGGTGCAGCGTCTGTGC<br>CTGAGATCCTGCAGTTTAATCTCGTTGGGGGTGCCCCTGATGTGTGGCTTCGTTGGCCAATACCTCTGTGCAGCACTCTGTGGGGGCTTTCTACCCTTCATGACAAACCACAACTCTCT<br>GCTGAGCCTGCCCCAGGAGCCCTATTCTTTTCTGAGCCTGCCCAGCAGGCTATGAGGAAGGCCCTGACTCTGAGGTATGCCCTGTCGCCCACCTGTATACCCTGTTCCATCAGGCCCATGTGGCTGGGGAGACTGTGGCCAGA<br>CCTCTGTTCCTGCAGTTCCCCAAGGATAGCTCTACTTGGACTGTGTGGGGGGAGGCTCTGCTGATCACCCCTGTCTGTCTGCAGGCTGAAGGCTGAGGTATGTGGTATG<br>ATCTGCAGACTGTGCCCATTGAGCGCCTGGGCTCTCTGCCCCCTCCCCCTGCTGCCCCAGGGACCTGCCCATCCACTCTGAGGCCAGTGGTGACCTGCCCCTCCTGCCCCTCCTGCAGGGCCTGAGGGCTGGCTA<br>CATCATCCCCCTGCAGGGCCCTGGCCTGACTACCACTGAGTCTAGGCAGCACCCATGGCCTGGCTGTGGCTCTGCACCAAGGGGCAGTCTTCTGTGGATGATGAGGTGTGTGGCCTGTGGCAGAGG<br>GGGGCCTACACCCAGGTGATCTTCCTGGCTAGGAATAACACCATTGTCAATGAGCTGGTGAGGGTGACCTCTGAGGGGGCTGGCTACTGCCCCCCCAGCAGGTGCTGAGGCTGAGCA<br>ATGGGGTGCCTGTGAGCAACTTCACCTATAGCCCTGACACCAAGGTGCTGCATGTGGTGAGCCATGCCCATGGCAGCAGTTCCTGTGCTGAGCTGGTGCTAA |

10

20

30

40

50

【表９－２】

| | |
|---|---|
| | CTGAGATCCTGCAGTTTAAATCTGCTGGGGGTGCCCTGGTGTGGTCCTGGGCAATACCTCTGAGGACTCTGTGTCGAGGTGCACTCAGCTGGGGGCTTTCTACCCTTCATGAGAAACCACAACTCTCT |
| | GCTCAGCCTGGCCCAGGAGCCCTATTCTTTTCTCGAGCCTGCCAGCAGGCTATGAGCAAGCCCCTCACTCTGAGGTATCCCCTCTGCTGCCCACCTGTATACCCTGTTCCATCAGGCCCATGTGGCTCTGGGAGACTCTGGCCCAGA |
| | CCTCTGTTCCTGGAGTTCCCCAAGGATAGCTCTACTTGGCCACCAGCTGGTGGGGGAGGCCTGCTGTCGCCAGGCTGGGAAGGCTCGAGGTGACTGGGTAATTTCCCCCTGGGCACCTGGTATG |
| | ATCTGCAGACTGTGCCCCATGAGACCCTGGGCTCTCTGCCCCCTCCCCCTGCTCGCCCTCTGGCTCACCCTGCCCTCTGGACACTATCAATGTGCACCTGAGGGCTGGCTA |
| | CATCATCCCCTGCAGGGCCCCTGGCCTGACTACCACTGAGTCTAGGCAGCCCATGGCCCTGGCTGTGGCTCTGGACTAAGGGGGGGGCAGCCAGGGGGGGACTGTTCTGGAGATGATGGGAGTCTGTGGAGAGG |
| | GGGCCTACACCCAGGTGATCCTGTAGCGAGTGAGCTGTCAATGAGGTGACTGTGCCTGCACCTGCACAGAAGGTGACTGTGCCTGGGGGTGGCCTACTGCCCCCCAGCAGGTGCTGAGCCA |
| | ATGGGGTGCCTGTGTGAGCAACTTCACCTATAGCCCCTGCACATCTGTGTGAGGCCTGCATGGGGGAGCAGTTCCTGTGTGAGCTGGTGCTAA |
| 4 | > coGAA GAA 核酸 |
| | ATGGGAGTGAGACATCCTCCTGTTCTCATAGACTGCTGGCTGTGTGTCTCTGGCTACAGCTGCTCTGCTGGACATATTTCTGCTGCATGATTCTCTGGATCTTCTCCTGTGC |
| | TGGAGAGACACATCCTGCTCATCAGCAGGGACCTTCTAGACCTGGACTAGGCTGTCTGCCTACACAGTGTCATCTGCCTCCTCCTAATTCTAGATTTGATTGTGCTCCTCTATAAGGC |
| | TATAACACAGGAGCAGTGTGAGGCTAGAGGATGTTGTTATATTCCTGCTAAGCAGGGACTGCAGGGAGCTCAGATGGGACAGCCTTGGTGTTTTTTCCTCCTTCTTATCCATTCTATAAGCTGGAGAATCTGTGTCTTCTTCTGAG |
| | ATGGGATATACAGCTACACTGACAAGAACAACACCTACATTTTTCCTAAGGATATTCTGATGATCAGACAGAATAATGACACTCGCATTTTACAATTAAGCATCCTGCTAATACAAACATATGAGGTGC |
| | CTCTAGAGACACCTAGAGTGCATTCTTCCTTCCTCTGTATCTTCTGTGAGGACGTTTTTCTGACATAGACNCGTGCATGGCAGTGCTCCTCTACACATTATAATCTGTATGGACTGACAGAGGCT |
| | TGATCAGTTTCTGCAGCTGTCTACATCTCTGCCTTCTCATAGGACTGGCTGAGCATCTGTCTCCTCCTGATGCTGTCATAATGTCTACATCTTTATAATAGACAGCTTCCCTGCTATTGGTGTC |
| | CTTGTATGGATCTCATCCTTTTTATCTGGCTCTGGAGATGTGGAGTGTTTCTGCTGAATTCTAATGCTATGCTGCACCTTCTCCTGCTCTAGCTCTGCTTTATGATGGACTTTATCCTTTTATGAGAATCC |
| | TGTATATTTTCTAGGACCTGAGCCTAAGICTGTGGTGCAGCAGTATCTGGATGTGAGTGGGACTGGGATTTCATCTGTGTAGATGGGGATATTCTTCTACAGCTATTACAGATTTCCTGCTATGGTGCAGGAGCTGCATCAGGGAGGA |
| | GGTTGAGAATATGACAAGAGCTCATTTTCCTCTTGGATGTGCAGTGGAATCTTATAGAAGAGATTTTACATTTAATAAGGATGGATTTACAGATTTTCCTCTGCTATGGTGCAGGAGCTGCATCAGGGAGGA |
| | AGAAGATATATGATGATTGTGGATCCTGCTATTTCTTCTTCTGGACCTGCTGGAACTTATAGACCTTATGATGAGGACTGAGAAGAAGGAGGTGTTTATTACAAATGAGACAGGACAGCCTGTGATTGGAAAGGTGTGGCCTGGAT |
| | CTACAGCTTTTCCTGATTTTACAAATCCTACAGCTCTGGCTTGGTGGGAGATATGGTGGCTGAGTTTCATGATGCATCTGAATGTGGATTGAATGAGGATCTGAGGGATGG |
| | ATGTCCTAATAATGAGCTAGATAATCCTCCTTATGTGCCTGGAGTAGTGGGAGCAACACTGCAGGCTGCTGACGTTCAGATTTGCTGTCATCAGTTTCTGTCTACACATTATAATCTGTATGGACTGACAGAGGCT |
| | ATTGCTTCTCATAGAGCTCTGGTGAAGGCTAGAGAAACAAGACCTTTGTGATTTCTAGATCTACATTTGCTGCACATGCAGATGCTATGGTCTCTTCTGCTATTGGTGCTGGAGGCAGCTGACTGTTCTGTGC |
| | CTGAGATTCTGCAGTTTAATCTGCTGGTGGGAGCTGATGTGTGTGGAGATACATCTGAGGAGCTGTGTGTGAGATGGACACAGCTGGGAGCTTTTATCCTTTATGAGAAATCATAATTCTCT |
| | GCTGTCTCTGCCTCAGGAGCCTTATTTCTTTTCTGAGCCTGCTGAGAAAGGCTCTGACACTGAGATATGCCTCGCTGCCTCATCTGTTTCATCAGGCTCAGGCTCAGATGCTAGCTAGA |
| | CCTCTGTTTCTGGAGTTTCTGTAAGGATTCTTCTACATGGACAGTTGATCATCAGCTGCTGTGAGGGAGAGGCTGCTGCTGATTACACCTGTGCTGCAGGCTGAAAGGCTGAGGTTGACAGGATATTTTCCTCTGGGAACATGGTATG |
| | ATCATGCAGACAGTGCCTATAGAGATTCTTCTACATGGACAGTTGATCATCAGCTGCTGTGAGGGAGAGGCTGCTGCTGATTACACCTGTGCTGCAGGCTGAAAGGCTGAGGTTGACAGGATATTTTCCTCTGGGAACATGGTATG |
| | TATTATTCCTCTGGAGTTTCTGTAAGGATTCTTCTACATGGACAGTTGATCATCAGCTGCTGTGAGGGAGAGGCTGCTGCTGATTACACCTGTGCTGCAGGCTGAAAGGCTGAGGTTGACAGGATATTTTCCTCTGGGAACATGGTATG |
| | GGTGGAGAAACATGACATAGGGCCCATTCCCCCTGGATGTGCAGTGGAATGGCAGTACATTGGACTCATGGAGCGATTCCCTGCTATGGTGCAGGAGCTGCATCAGGGGGGC |
| | AGGAGGTATATGATTGTGGACCCTGCCATCTCTAGCTCTGGCCATCTAGGAGCCCTATGATGAGGACTGAGAAGAAGGAGGTGTTTATTACAAATGAGACAGGACAGCCTGTGATTGGAAAGGTGTGGCCTGGCT |
| | CTGCCCCAACAATGAGGCCTGGCGAGCAGCATGGTGCCTGGGGGTGGTGGGGGGAGCTCTGCAGGCCACTATTTGTCTTCTTCACAGCCACCCACTTCAATGAGGGTGACTCATGCG |
| | ATTACTGCTTTCCCTGACTTCACCAACCCCCCCACTCGCCCTGCCCTCGTGGGGTGGTGGGGGGAGCTCTGCAGGCCACTATTTGTCTTCTTCACAGCCACCCACTTCAATGAGGGTGACTCATGCG |
| | CTGCCCCAACAATGAGGCCTGGCGAGCAGCATGGTGCCTGGGGGTGGTGGGGGGAGCTCTGCAGGCCACTATTTGTCTTCTTCACAGCCACCCACTTCAATGAGGGTGACTCATGCG |
| | ATTGCCAGCCACAGGGCCCAGGAGCCCTACAGCTTTTCTGAGCCAGCAGTGCTGTGGGGGGAGGCCCTGCTGATCACCCCAGTGCTCAGGCTGAGGTGACTGTGGGAGACTGTGGTATG |
| | CTGAGACCTGTGCCCCAGGAGCCCTACAGCTTTTCTGAGCCAGCAGTGCTGTGGGGGGAGGCCCTGCTGATCACCCCAGTGCTCAGGCTGAGGTGACTGTGGGAGACTGTGGTATG |
| | ACCTGCAGACTGTGCCTATTGAGGCTGTGGGCAGCCTGCCCCCTCCCCCTGCTGCCCCCAGAGACGCTGCCTATCTCCTGCTCAGCCTGAGGCTGTGGTA |
| | TATCATCCCCCTGCAGGGCCCTGGGCTGACCACTACTGAGTCTAGGCAGCCCATGGCCCTGGCTGTGGCTCTGGACTAAGGGGGGGGCAGCCTGGGTATG |
| | GGGGCCTACACCCAGGTGATCCTGTAGCGAGTGAGCTGTCAATGAGGTGACTGTGCCTGCACCTGCACAGAAGGTGACTGTGCCTGGGGGTGGCCACTGCCCCCCAGCAGGTGCTGAGCCA |
| | ATGGGGTGCCTGTGTGAGCAACTTCACCTATAGCCCCTGCACATCTGTGTGAGGCCTGCATGGGGGAGCAGTTCCTGTGTGAGCTGGTGCTAA |
| 5 | > coGAA GAA 核酸 |
| | ATGGGGGTGAGACACCCCCCTTCGCTCTCACAGGCTGCTGGCTGTGTGTCCCTGGTGAGCCTGGCCACTGCTCCTGCTGGACATATTCCTGCTGCATGATTCTCTGGATCTTCTCCTGTGC |
| | TGGAGAGACCCACCCTGCCCATCAGCAGGGGCCAGCAGGCCATGGCCCTCAGCCTCACCCAGGGAGGCTTAGCCTCTGCCATCTGTCATGCTCCAGCAGCAAGCC |
| | CATCACCCAGGAGGAGTGTGTGAGGCCAGAGGCTGCTGACTTCCTGCTAAGCAGGGCCTGCAGGGGCCTGGCCTTCCACCTGTGCAGGTCTGGGGCTACAGCAGCACTGCCATCACCAGGGAGGT |
| | ATGGGGTATACTGCCCACTCTGACCCTGAGGCCATGGAGGCTGGATGTGATGCAGAACAGGCCTGCACTTCACAAGGATCCTGCCCAACAGGAGGTATGAGGGTGC |
| | CTCTGGAAACCCCCAGGGTCCACAGCAGGGCCCCTAGCCCTCTGTACTCTGTGGAGTTCTCTGAGGAGCCCTTTGGGGTGATTGTGCATAGGCAGCTGGCAGCCAGCCCCCTGTTCTTTCTGC |
| | TGACCAGTTCCTGCAGCTGAGCACCTCTGCCTCTGAGTACATCACTGGCCTGGCTGAGCACCTGAGCAGCCTCTGTGAGAAGATAGGGATCACCCTGTGGACCAGCAACTGGGCCCTACCCTGCAAC |
| | CTGGTATGGGAGCCACCCTTTCTACCTGGCCCTGGAGGATGGGGGGTCTGCCCATGGGGTGTTCCTGCTGAACAGCAATGCCATGATGTGGTCTGCACCCCAGCCCTGTCCTGTACTGGGGGCATCCTGGATG |
| | TGTATATCCTTCCTGGGCCCTGAGCCCAAGTCTGTGGTGCAGCAGTACCTTGATGTGGTGGGCCTACAGCGACTGCCATCACCACCACAGGCAGGT |
| | GGTGGAGAAACATGACATAGGGCCCATTCCCCCTGGATGTGCAGTGGAATGGCAGTACATTGGACTCATGGAGCGATTCCCTGCTATGGTGCAGGAGCTGCATCAGGGGGGC |
| | AGGAGGTATATGATTGTGGACCCTGCCATCTCTAGCTCTGGCCATCTAGGAGCCCTATGATGAGGACTGAGAAGAAGGAGGTGTTTATTACAAATGAGACAGGACAGCCTGTGATTGGAAAGGTGTGGCCTGGCT |
| | CTGCCCCAACAATGAGGCCTGGCGAGCAGCATGGTGCCTGGGGGTGGTGGGGGGAGCTCTGCAGGCCACTATTTGTCTTCTTCACAGCCACCCACTTCAATGAGGGTGACTCATGCG |
| | ATTACTGCTTTCCCTGACTTCACCAACCCCCCCACTCGCCCTGCCCTCGTGGGGTGGTGGGGGGAGCTCTGCAGGCCACTATTTGTCTTCTTCACAGCCACCCACTTCAATGAGGGTGACTCATGCG |
| | CTGCCCCAACAATGAGGCCTGGCGAGCAGCATGGTGCCTGGGGGTGGTGGGGGGAGCTCTGCAGGCCACTATTTGTCTTCTTCACAGCCACCCACTTCAATGAGGGTGACTCATGCG |
| | ATTGCCAGCCACAGGGCCCAGGAGCCCTACAGCTTTTCTGAGCCAGCAGTGCTGTGGGGGGAGGCCCTGCTGATCACCCCAGTGCTCAGGCTGAGGTGACTGTGGGAGACTGTGGTATG |
| | CTGAGACCTGTGCCCCAGGAGCCCTACAGCTTTTCTGAGCCAGCAGTGCTGTGGGGGGAGGCCCTGCTGATCACCCCAGTGCTCAGGCTGAGGTGACTGTGGGAGACTGTGGTATG |
| | ACCTGCAGACTGTGCCTATTGAGGCTGTGGGCAGCCTGCCCCCTCCCCCTGCTGCCCCCAGAGACGCTGCCTATCTCCTGCTCAGCCTGAGGCTGTGGTA |
| | TATCATCCCCCTGCAGGGCCCTGGGCTGACCACTACTGAGTCTAGGCAGCCCATGGCCCTGGCTGTGGCTCTGGACTAAGGGGGGGGCAGCCTGGGTATG |
| | GGGGCCTACACCCAGGTGATCCTGTAGCGAGTGAGCTGTCAATGAGGTGACTGTGCCTGCACCTGCACAGAAGGTGACTGTGCCTGGGGGTGGCCACTGCCCCCCAGCAGGTGCTGAGCCA |
| | ATGGGGTGCCTGTGTGAGCAACTTCACCTATAGCCCCTGCACATCTGTGTGAGGCCTGCATGGGGGAGCAGTTCCTGTGTGAGCTGGTGCTAA |

【表９－３】

| | |
|---|---|
| 6 | > coGAA GAA 核酸<br>ATGGGGGTGAGGCACCCCCCCTGTTCTCACAGGCTGCTGGCTGTGTGCCCTGGTGACCCTGGCTACTGCTGCCTCCTGCTGCCCACATCGTCGTGCATCACTTCCTGCTGGTGGCCCAGGACCTGTCTGGCTCTAGCCCACGTGC<br>TGGAGGAAACCCATCGTCGCCCACCAGCAGGCGCCAGGCGTGGCCCTAGGATGCCCACCCAGGCTGCCATCCTGGCAGGCCCACCCAACTCTAGATTTGACTGTGCCGTCACAAGGC<br>CATCACTCAGGAGCAGTGTGAGGCCAGGGGGTGTGCTACATCCCTGCCAAGCAGGGGCTGCAGGGGGCCCAGATGGCCCACGCTTGGTGCTTCTTCCCTCCCAGCTACCCCTCTTACAAGCCTGAGAACCTGAGAGCTCTGAG<br>ATGGGGTACACTGCTACCCTGACATAGGACACCCCCACCTCTTCTCCCTAAGGATATCCTGACCCTGAGACTGAGAACAGGCTGCACTTCACTATTAAGGACCCCTGCTAACAGGAGGATATGAGGTGC<br>CCCTGGAGACCCCCAGGGTGCACAGCAGCCCCCTGTACTCTGTTGGGTGATTGTCTCCTGACAGGCACGCTCGAATGGCAGAGTGCTGCTTGAACACCACTGTTGCTCTGTTTGC<br>TGACCAGTTCCTGCAGCTGAGCACTTACTGGGCGTGGCTGAGCACCTGTGTCTCCTCTGACCCTCTCCTGCCCTGAGCTGGAGGAGCACTGGGGGCATCCTGGATG<br>CTGTATGGCCAGCCACCCTTTTTACCTGGCCCTGAGGATGGGGGGTGTTCCCTGCTGAACTCTAATGCCACATGCTGGTGCTGCAGCCCTCTCCTGCCCTGAGCTGGAGGAGCACTGGGGGCATCCTGGATG<br>TGTACATCTCCTGGGCCCTGAGCCAGTATCCTGGTGTGGGCTATCCCTTTATGCCCCCCTATTGGGGCCTGGGGTTCACCTGCCATGCAGGTGAGGGTATTCTTCTACTGCCATCACCAGGCAGGT<br>GGTGGAGAACATGACCAGGGCCCACTTCCCCCTGGATGTGACCTATATGGACACAGCAGGAGGGACTTCACTTTCAACACGGATGGGTGCAGGAGCTGCCCACTGGGGATGTGTGCAGGAGCTGGCCTCTTCTGTGC<br>AGGAGGTACATGATGATTGTTGGATGCCTGCCATCTCTAGCTCTGGCCACTACAGCCCATATGATGACAGCGGCGTGTTCATCACCAATGACAGTGGCGCAGCCTCTGATGGCATGAGCTGGCCTGCCA<br>GCACTGCTTTCCCTGATTTCACCAACCCACTGCTCTGGCCTGGTGGGAGGACATGGTGGCTGATGTTCTATTGATGGGATGTGCATTCATCGAGCCCAGTGGCTACTGCCTGAGCCAGCTCTGCCTGGCA<br>CTGTCCCAATAATGAGCTGGAGAACCCCCCCTATGTGCCTGGGGGTGGTGGGGGCACCCTGCAGGCTGCTACCATCTGTGCTAGCTCTCTGCTGAGCACTCACTACACCAACCTGTGATGGGCTGACTGAGGCT<br>ATTGCCAGCCATAGGGCCCTGTGTGAGCAACTTTACCTACTCCCGTGATACCAAGTGCTGCATCTGTGTGTCTCTGCTGATGGGGGAACACTTTCTGGTGTCTTGCTGCTCA<br>ATGGGGTGCCTGTGAGCAACTTTACCTACTCCCGTGATACCAAGTGCTGCATCTGTGTGTCTCTGCTGATGGGGGAACACTTTCTGGTGTCTTGCTGCTCA | 10 |
| 7 | > coGAA GAA 核酸<br>ATGGGGGTGAGGCACCCCCCCTGCTCACAGGCTGCTGGCTGTGTGCCCTGGTGACCCTGGCTACTGCTGCCTCCTGCTGCCCACATCGTCGTGCATCACTTCCTGCTGGTGGCCCAGGACCTGTCTGGCTCTAGCCCACGTGC<br>TGGAGGAAACCCATCGTCGCCCACCAGCAGGCGCCAGGCGTGGCCCTAGGATGCCCACCCAGGCTGCCATCCTGGCAGGCCCACCCAACTCTAGATTTGACTGTGCCGTCACAAGGC<br>CATCACTCAGGAGCAGTGTGAGGCCAGGGGGTGTGCTACATCCCTGCCAAGCAGGGGCTGCAGGGGGCCCAGATGGCCCACGCTTGGTGCTTCTTCCCTCCCAGCTACCCCTCTTACAAGCCTGAGAACCTGAGAGCTCTGAG<br>ATGGGGTACACTGCTACCCTGACATAGGACACCCCCACCTCTTCTCCCTAAGGATATCCTGACCCTGAGACTGAGAACAGGCTGCACTTCACTATTAAGGACCCCTGCTAACAGGAGGATATGAGGTGC<br>CCCTGGAGACCCCCAGGGTGCACAGCAGCCCCCTGTACTCTGTTGGGTGATTGTCTCCTGACAGGCACGCTCGAATGGCAGAGTGCTGCTTGAACACCACTGTTGCTCTGTTTGC<br>TGACCAGTTCCTGCAGCTGAGCACTTACTGGGCGTGGCTGAGCACCTGTGTCTCCTCTGACCCTCTCCTGCCCTGAGCTGGAGGAGCACTGGGGGCATCCTGGATG<br>CTGTATGGCCAGCCACCCTTTTTACCTGGCCCTGAGGATGGGGGGTGTTCCCTGCTGAACTCTAATGCCACATGCTGGTGCTGCAGCCCTCTCCTGCCCTGAGCTGGAGGAGCACTGGGGGCATCCTGGATG<br>TGTACATCTCCTGGGCCCTGAGCCAGTATCCTGGTGTGGGCTATCCCTTTATGCCCCCCTATTGGGGCCTGGGGTTCACCTGCCATGCAGGTGAGGGTATTCTTCTACTGCCATCACCAGGCAGGT<br>GGTGGAGAACATGACCAGGGCCCACTTCCCCCTGGATGTGACCTATATGGACACAGCAGGAGGGACTTCACTTTCAACACGGATGGGTGCAGGAGCTGCCCACTGGGGATGTGTGCAGGAGCTGGCCTCTTCTGTGC<br>AGGAGGTACATGATGATTGTTGGATGCCTGCCATCTCTAGCTCTGGCCACTACAGCCCATATGATGACAGCGGCGTGTTCATCACCAATGACAGTGGCGCAGCCTCTGATGGCATGAGCTGGCCTGCCA<br>GCACTGCTTTCCCTGATTTCACCAACCCACTGCTCTGGCCTGGTGGGAGGACATGGTGGCTGATGTTCTATTGATGGGATGTGCATTCATCGAGCCCAGTGGCTACTGCCTGAGCCAGCTCTGCCTGGCA<br>CTGTCCCAATAATGAGCTGGAGAACCCCCCCTATGTGCCTGGGGGTGGTGGGGGCACCCTGCAGGCTGCTACCATCTGTGCTAGCTCTCTGCTGAGCACTCACTACACCAACCTGTGATGGGCTGACTGAGGCT<br>ATTGCCAGCCATAGGGCCCTGTGTGAGCAACTTTACCTACTCCCGTGATACCAAGTGCTGCATCTGTGTGTCTCTGCTGATGGGGGAACACTTTCTGGTGTCTTGCTGCTCA<br>ATGGGGTGCCTGTGAGCAACTTTACCTACTCCCGTGATACCAAGTGCTGCATCTGTGTGTCTCTGCTGATGGGGGAACACTTTCTGGTGTCTTGCTGCTCA | 20 |
| 8 | > coGAA GAA 核酸<br>ATGGGGGTGAGGCACCCTCCCTGCAGCCACAGGCTGCTGGCTGTGTGTCTCTGGTGACCCTGGCCACTGCTGCCTCCTGCTGCCCACATTCTCCTGCTGGTCGCCCAGGACCTGTCTGGCAGCTCTCCTGTGTGC<br>TGGAGGAGACCCCATCCTCGCCCACCAGCAGGGGCCCAGGATGCCCACAGGCCCATCCTGGCAGGCCCACCCAACAGCAGGTTTGATTGTGCCCGTCACAAGGC<br>CATCACCCAGGAGCAGTGTGAGGCCAGGGGGCTGCTACATCCCTGCCAAGCAGGGGCTGCAGGGGGCCCAGATGGCCCACGCTTGGTGCTTCTTCCCTCCCAGCTACCCCTCTTACAAGCCTGAGAACCTGAGAGCTCTGAG<br>ATGGGGTACACTGCTACCCTGACATAGGACACCCCCACCTCTTCTCCCTAAGGATATCCTGACCCTGAGACTGAGAACAGGCTGCACTTCACTATTAAGGACCCCTGCTAACAGGAGGATATGAGGTGC<br>CTGTGGAGACCCCCAGGGTGCACAGCAGCCCCCTGTACTCTGTTGGGTGATTGTCTCCTGACAGGCACGCTCGAATGGCAGAGTGCTGCTTGAACACCACTGTTGCTCTGTTTGC<br>TGACCAGTTCCTGCAGCTGAGCACTTACTGGGCGTGGCTGAGCACCTGTGTCTCCTCTGACCCTCTCCTGCCCTGAGCTGGAGGAGCACTGGGGGCATCCTGGATG<br>CTGTATGGCCAGCCACCCTTTTTACCTGGCCCTGAGGATGGGGGGTGTTCCCTGCTGAACTCTAATGCCACATGCTGGTGCTGCAGCCCTCTCCTGCCCTGAGCTGGAGGAGCACTGGGGGCATCCTGGATG<br>TGTACATCTCCTGGGCCCTGAGCCAGTATCCTGGTGTGGGCTATCCCTTTATGCCCCCCTATTGGGGCCTGGGGTTCACCTGCCATGCAGGTGAGGGTATTCTTCTACTGCCATCACCAGGCAGGT<br>GGTGGAGAACATGACCAGGGCCCACTTCCCCCTGGATGTGACCTATATGGACACAGCAGGAGGGACTTCACTTTCAACACGGATGGGTGCAGGAGCTGCCCACTGGGGATGTGTGCAGGAGCTGGCCTCTTCTGTGC<br>AGGAGGTACATGATGATTGTTGGATGCCTGCCATCTCTAGCTCTGGCCACTACAGCCCATATGATGACAGCGGCGTGTTCATCACCAATGACAGTGGCGCAGCCTCTGATGGCATGAGCTGGCCTGCCA<br>GCACTGCTTTCCCTGATTTCACCAACCCACTGCTCTGGCCTGGTGGGAGGACATGGTGGCTGATGTTCTATTGATGGGATGTGCATTCATCGAGCCCAGTGGCTACTGCCTGAGCCAGCTCTGCCTGGCA<br>CTGTCCCAATAATGAGCTGGAGAACCCCCCCTATGTGCCTGGGGGTGGTGGGGGCACCCTGCAGGCTGCTACCATCTGTGCTAGCTCTCTGCTGAGCACTCACTACACCAACCTGTGATGGGCTGACTGAGGCT<br>ATTGCCAGCCATAGGGCCCTGTGTGAGCAACTTTACCTACTCCCGTGATACCAAGTGCTGCATCTGTGTGTCTCTGCTGATGGGGGAACACTTTCTGGTGTCTTGCTGCTCA<br>ATGGGGTGCCTGTGAGCAACTTTACCTACTCCCGTGATACCAAGTGCTGCATCTGTGTGTCTCTGCTGATGGGGGAACACTTTCTGGTGTCTTGCTGCTCA | 30 |

40

50

【表９－４】

| | |
|---|---|
| | CTGTATGGCAGCACCTTTCTACCTGGCCCTGGAGGATGGGGGTCTCGTCATGGGGTGTTCCTCCTGCTGAACAGCAATGCCATGCAATGTGGTGCTGCAGCCCACGCCTGCTCTGAGCTGGAGAGGAGCACTGGGGCATCCTGGATG |
| | TGTACATCTTCCTGGGCCCTGAGCCTAAGTCTCTGGTGCCAGCAGTACCTGGATGTGGTGGGCTATCCCTTCATGCCCCCCCTACTGGGCCCTGCGCTTTCACCTCTGCAGGTGGGGCTATAGCACACACTGCCATCACCAGCAGGT |
| | GGTGGAGAATATGACTAGGGCCCATTTCCCCCTGGATGTGCACTGGAATGACCTGGTTACAATGGCATCGGCGGGACTTCACCTTCAATAAGGATCGGTTTAGGACTTTCCTGCCATGGTGCAGGACTGCATCCAGGGGGGG |
| | AGGAGGTATATGATGATTGTGGATCTCTGGCCATCAGCATCTCGTCCCTCTATGATGAGGCCTCAGGAGGGGGTGTTCATTACCAATGAGACTGGCCCAGCCTCTGATTGGCAATGGCTCTGGCCTGGCT |
| | CTACTGCCTTTCCTGACTTCACTAACCCCACTGGCCTGGGAGGATATGGTGGCTGAGTTCCATGACCAGGTGCCCTTTGATGGCATGTGAATGAGCCCTCTAACTTCATCAGGGGCTCTGAGGATGG |
| | CTGCCCAATAATGAGCTGGAGAACCCCCCTGTGGGGGTGGTGGGGGGCACCATCTGTCAGGTGCTGCCACACCATTATAATCTGCACAACCTTCCIGAGCACCACCATTATAATCTGCACAACCTTATGGCCTGACTGAGCCC |
| | ATTGCCAGCCATAGGGCCCTGGTGAAGCCTAGGGCCTTTTGTGATTAGCAGAGCACCTTTGCTGGCCATGGCAGCATGTGGGAGATGTGTGGAGCAGCTGGGCAGCTGCTCTGTGC |
| | CTGAGATTCTGCAGTTCAACCTGCTGGGGGTGCCCCTGGTGGGGGGCTCATGTGTGTGGCCAACACCTCTCAGGAGCTGTGTGTGAGGTGCACCCAGCTGGGGGCCTTCTACCCCTTTATGAGGAATCACAATAGCCT |
| | GCTGAGCCTGCCCCAGGAGCCCTACTCTTCTCTGAGCTATGCCTCGCTGCCCCACCTGTATACCCTGTTCCACCAGGCCCATGTGGCTGGGGAGACTGTGGCTAGG |
| | CCTCTGTTCCTGGAGTTCCCCAGAGATAGCTCTACCTGGACACCACAGCTGCTGTGGGGGGAGGCCCTGCTGATCACCCCTGTGCTGCCAGGCTGAGCTGATGTGGCTGACTTTCCCCTGTTTTTTGC |
| | ACCTCCAGACTCTGCCCATTGAGCCCCTGCCTCCCCCCCAGCTGCCCAAGGCAGCCCTGCCATTCACTCTCACAGCCCAGTGGCTCACCCTGCCTCCGCCCCTGCTGACACCATCAATGTGCACCTGAGGCCTGGCTA |
| | CATTATCCCCCTGCAGGCCCTGGCCTGACCAACCACTGAATCTAGGCAGCAGCCCATGCCCTGGCTGTGCCCTCACCAAGGGCGGAGGCCAGGGCGGCAGCTGTTTGGGATGATGGGGAGTCTCTGGAGAGGTGCTGTGGAGGTG |
| | GGGGCCTACACTCAGGTGATCTTCCTGGCCAGGAATAATACTATTGTGATGAGGTGGTGAGGGTGACCTCTGAGGGGCCTGGCCTGGCAGCCTGCAGAAGGTGACTGTGCTGGGGGTGTCCTGTGCTGTGAGCA |
| | ATGGGGTGCCTGTGTCTCTAACTTTACCTATTCCTGCACACTAAGGTGCTGGATATCTGTGTCTCTGCTGATGGGGGAACAGTTGCTGTGTGCTGA |
| 9 | > coGAA GAA 核酸 |
| | ATGGGGGTGAGAGCACCCTCCCTGCTCCACAGGCTGCTGGTGTGCCCTGGTGAGCCCTGGCTGCTTCCTGGGCCACATCCTGCTGGTCCCTAGGGAGCTGTCTGGCTCTACCCCTGTCC |
| | TGGAGGAGACTCACCCAGCCCCACCCAGGGAGGCCAGCAGGCCTGGCACCCCAGGCCCTGCCTGGCAGGCCTAGGGCTGTGCCCCACCCAGTGTGATGTGCCCCTGTGATGGTTTGATTGTGCCCCTGACAAGGC |
| | CATCACCAGAGGAGCAGTGTTGAGGCCAGGGGCTGCTGCTACATCCCTGCCAAGCAGGGCCTGCAGGGGGCCCAGATGGGGCAGCCCTGGTGCTCTTCTCCCCCCTCTTACCCCAGCTATAAGCTGGAGAACCTGAGCTCTTCTCTGAG |
| | ATGGGCTACACTGCCACTCTGCCAAGGACATCCTGACCCTGAGCCTGGATGCTGATTGTGCACAGCCACGCTGCAGCCACAGCTGTGGTGCCCCTGTTTTTTGC |
| | CCCTGGAGACTCCCAGGGTGCATAGCAGGGCCCCCTCTCCCCTGTACTCTGGAGTTCTCTGAGCAGCCCTTTGGGTGATTGTGCACAGCCACGCTGCAGCCACAGCTGTGGTGCCCCTGTTTTTTGC |
| | TGACCAGTTTCTGCAGCTGAGCACCTCTCTGCCCAGCCAGTATATTACTATGGCCTGGCTCAGACATCTGACCCCCCTGATCGTCTACCACAGTCGCACCAGCATCACTCTGTGGAACAGGGATCTCGGCCCTACCCTGGGCCAAT |
| | CTGTATGGCAGCCACCCTTCCTACCTGGCCCTGGAGGATGGGGGGTCTCGTCATGGGGTGTTCCTCCTGCTGAACAGCAATGCCATGCAATGTGGTGCTGCAGCCCACGCCTGCTCTGAGCTGGAGAAGCACTGGGGCATCCTGGATG |
| | TGTACATCTTCCTGGGGCCTGAGCCAAGTCTGTGGTGCAGCAGTACCTGGATGTGGTGGGCTACCCTTTCATGCCCCCCCTACTGGGCCCTGCGCTTTCACCTCTGCAGGTGGGGCTATAGCACACACTGCCATCACCAGCAGGT |
| | GGTGGAGAACATGACCAGGGCCCACTTCCCCCTGGATGTGCACTGGAATGACCTGGTTACAATGGCATCGGCGGGACTTCACCTTCAATAAGGATCGGTTTAGGACTTTCCTGCCATGGTGCAGGACTGCATCCAGGGGGGG |
| | AGAAGGTATATGATGATTGTGGATCCTGGCCATCAGCATCTCGTCCCTCTATGATGAGGCCTCAGGAGGGGGTGTTCATTACCAATGAGACTGGCCCAGCCTCTGATTGGCAATGGCTCTGGCCTGGCT |
| | GCACTGCTTTCCTGACTTCACTAACCCCACTGGCCTGGGAGGATATGGTGGCTGAGTTCCATGACCAGGTGCCCTTTGATGGCATGTGAATGAGCCCTCTAATTTTATCAGGGGCTCTGAGGATGG |
| | CTGCCCCAACAATGAGCTGGAGAACCCCCCTGTGGGGGTGGTGGGGGGCACCGTGCCAGGTGCTGCCACACCATTATAATCTGCACAACCTTCTGAGCACCACCATTATAATCTGCACAACCTTATGGCCTGACTGAGCCC |
| | ATTGCCAGCCACGCCTTTCTACCTGGCCCTGGAGGATGGGGGGTCTCGTCATGGGGTGTTCCTCCTGCTGAACAGCAATGCCATGCAATGTGGTGCTGCAGCCCACGCCTGCTCTGAGCTGGAGAAGCACTGGGGCATCCTGGATG |
| | CTGACATCCTGCAGTTCAACCTGCTGGGGGTGCCCCTGGTGGGGGGCTCATGTGTGTGGCCAACACCTCTCAGGAGCTGTGTGTGAGGTGCACCCAGCTGGGGGCCTTCTACCCCTTTATGAGGAATCACAATAGCCT |
| | GCTGAGCCTGCCCCAGGAGCCCTACTCTTCTCTGAGCTATGCCTCGCTGCCCCACCTGTATACCCTGTTCCACCAGGCCCATGTGGCTGGGGAGACTGTGGCTAGG |
| | CCCCTGTTCCTGGAGTTCCCCAGA

【表９－５】

| | |
|---|---|
| | CTGAGATTCTGCAGTTTAACCTGTGGGGGTGCCCTGGTGTGTGGCTCCTGGGGAACACCTCTGCAGCAGCTGTGTGTGAGGTGCACCCAGCTGGGGGCTTTTACCCTTTATGAGGAACCATAATAGCCT |
| | GCTCAGCCTGCCTCAGGAGCCCTACAGCTTCTCTGAGCCTGCCCAGCAGGCCATCAGGAAGCCCCTGACCCTGAGGTATCCCCTCCTGCCCCATCTCTACACCCTGTTTGACCAGGCCCATGTGGCCTGCGGCAGACTGTGGCCACA |
| | CCCCTGTTCCTGGAGTTCCTACCTGCAACGCTGCTGTGGAGCCTGCTGATTACCCCTGGCCTGCCTGGGAAGCCTGAGGTGACTGGGTATTCCCCCTGGCACCTGGTGATG |
| | ACCTGCAGACTGTGCCAATTGAGCCTCTGGGCAGCCTGCCTCCCCCCCTGTGCTCCTAGGGAGCCTGCCCAGCCCCTCTGGAGTGGTGACCCTGCACTATCAATGTGCAGTCCTGGCTA |
| | CATCATCCCCTGCAGGGGCCTGGCCTGTGCTGGCTGTGGCCCCTGACCAAGGGGGGGGGAGGCCCAGGGGGGACCTGTTCTGGGATGATGGGGCAGTCTGTTGGAGATGCTGCTGGCAGAGG |
| | GGGGCTACACCCAGGTGATCTTCTGGCCAGGAATAATACCATTGTGAGAGTGACTTCTGAGGGGGCTGGCCTGCACTCGACAAGETGACTGTGCTGGGGGTGGCCACTGTCCCCCCAGACAGGTCCTGTCTA |
| | ATGGGGTGCCTGTGTCTTACCTTACCTACAGCCCTGACACACAAGGTGCTGGATGCCTGTGTGTGAGGCTGGTGTTCA |
| 11 | > coGAA GAA 核酸 |
| | ATGGGGTGAGGCACCCCCTTGCTCTCACAGGCTGCTGGCCTGTCTGCTCTGCTGGCCACATCCTGCTGCATCATTTCTGCTGGTGCCCAGGGAGCTCTCCAGTGC |
| | TGGAGGAGACCCACCCTGCCCACAGCAGGGGGCCAGCAGACCTGGGCCCTCAGGCTCAGCCTGGTGCCCTGATGTGCCCCCCAACAGCAGGTTTGACTGTGCCCCTCACAAGCC |
| | CATCACCCAGGAGCAGTGTGAGGCTAGGGGCTGCTGTTACATCCCTGCCAGCAGGGCCAGCCCTGGTCGTCCTCCCCCCAGCTACCCAGGTCACAAGTGAGAACCTGTCTACGTCTGAG |
| | ATGGCTATACTGCTACCCTGACTTAGGACAGCACATCCTGACCCTGAGGCTGGATGTCATCAGACAATAGGCTGCATTTCACCATCAAGGACCCTGCTAACAGGAGGTATGAAGTGC |
| | CCCTGGAGACGCCCAGGGTGCATAGCAGGGCCCCTCCTCCTCTGTACTCTGTGGGGTCATTCTGTCATAGCCAGCTGCCAGCGGGATGTCTGCGGCAGCAGCTCTGTGCC |
| | TGACCAGTTCCTGCAGCTGAGCACCAGCCTGCCCAGCTACATCACTGGCCTGGCTGAGCCCACTGATGCTGACCCACTAGGATTACCCTGTGGAACAGGGACCTGGCCCCCCACTCCTGGGGCCAAC |
| | CTGTATGCCACCCCTTCTACCTGGCCCTGGAGGATGGGGGCTCTGCCCATGGAGCATGCCCATCGGATGTGGTGCTGCAGCCCTCTCCTGCCCTGTCTTGGAGGGACTGTGGGGGATTCTGGATG |
| | TGTACATCTTTCTGGGGCCTGAGCCCAAGTCTGTGGATGTGGGGGTATACCCCTTTATGGCCTCCCTATTGGGGCCTGGGGTTCCATCTGTGCAGGTGGGGGTACTCTAGCACTGCTATCACCAGGCAGGT |
| | GGTGGAGAACATGACCAGGGCCCCATTTCCCCCTGGATGTGCAGTGGATGTACATGCCCTTATGATGAGGCCTGAGCAGGGGGTGTTATTACCAATGAGACTGGCCAGCCCCTGATTGTGCAGGCA |
| | AGGAGGTACATGATGATTGTGGATCCTGCCATCAGCAGCTCTGGGAGCTATAGCCCTTATGATGAGGCCTGAGCAGGGGGAGACGTTGTTCTGGGATGATGGGGAGAGCCTGTGAGTGCTGGAGAGG |
| | GCACTGCCTTCCCTGACTTCACTAACCCTACTGCTGGCCTGGTGGGAGGACATGGTGGCTTTGGATGGGATTGCTGACATGAGCTGGCAAGGCTGCAGGTGCTGCTGCC |
| | ATTCCCAGCCAATGACGGCCCTGGTGAAGCCTTAGGCCCTTTGTGATCAGCAGGACACCTTTGCTGGCCATGCGGATATGCTGCCACTCGGGATGTCGCTGCAGCAGCTCTGTGCC |
| | CTGAGATCCTGCATGTTCAACCTGCTGGGGGTGCCCCTGGTGGGGGCTGATGGTGTGGCTTCCTGGGGAACACCTCTGAAGAGCTGTGTGAGGTGCACCCAGCTGGGGGCTTTTATCACCAATGAGACTGGCCAGCCCCTGATTGTGCAGGCA |
| | GCTGAGCCTGCCTCAGGAGCCCTACAGCTTCTCTGAGCCTGCCCAGCAGGCCATCAGGAAGCCCCTGACCCTGAGGTATCCCCTCCTGCCCCATCTCTACACCCTGTTTGACCAGGCCCATGTGGCCTGCGGCAGACTGTGGCCACA |
| | CCCCTGTTCCTGGAGTTCCTACCTGCAACGCTGCTGTGGAGCCTGCTGATTACCCCTGGCCTGCCTGGGAAGCCTGAGGTGACTGGGTATTCCCCCTGGCACCTGGTGATG |
| | ACCTGCAGACTGTGCCAATTGAGCCTCTGGGCAGCCTGCCTCCCCCCCTGTGCTCCTAGGGAGCCTGCCCAGCCCCTCTGGAGTGGTGACCCTGCACTATCAATGTGCAGTCCTGGCTA |
| | CATCATCCCCTGCAGGGGCCTGGCCTGTGCTGGCTGTGGCCCCTGACCAAGGGGGGGGAGGCCCAGGGGGGACCTGTTCTGGGATGATGGGGCAGTCTGTTGGAGATGCTGCTGGCAGAGG |
| | GGGGCTATACCCAGGTGATCTTCTGGCCAGGAATAATACCATTGTGAGAGTGACTTCTGAGGGGGCTGGCCTGCACTCGACAAGETGACTGTGCTGGGGGTGGCCACTGTCCCCCCAGACAGGTCCTGTCTA |
| | ATGGGGTGCCTGTGTCTTACCTTACCTACAGCCCTGACACACAAGGTGCTGGATGCCTGTGTGTGAGGCTGGTGTTCA |
| 12 | > coGAA GAA 核酸 |
| | ATGGGGTGAGGCATCCCCCCTGCAGCCATAGCCTGCTGGCTGTGGTGAGCCTGGGCTATGTGCTGCCTGCATGACATTCCTGCTGCTGGTGCCCAGGGAACTGTCTGGCAGCAGCCCTGTGC |
| | TGGAGGAGACTCATCCTGCTCACAGCAGGGGGCCTCCAGGCCTGGCCCCAGGGATGCCCAGCCTCACCTGGCACAGCCCAGGCCTGTGCTGATCATGTGCCCCCCAACAGCAGGTTTGACTGTGCCCCTCACAAGCC |
| | CATCACTCCAGGAGCAGTGTGAGGCCAGGGGCTGCTGCTATATCCCTGCCAAGCAGGGGCTGCAGGGGGCCCAGATGGGGCAGCCTGGTCGTTTTCCCCCCCAGCTACCCAGGTCACAAGTGAGAACCTGTCTACGTCTGAG |
| | ATGGGCTATACTGCCACTCTGACCCAGGACACCCCCACTTCTTCCCCAAAGACATTCTGACCCTGAGGCTGGATGTCATCAGACAATAGGCTGCATTTCACCATCAAGGACCCTGCTAACAGGAGGTATGAAGTGC |
| | CCCTGGAGACTCCTAGGGTGCACAGCAGGGGCCCCCAGCCCCTGTATTCTGTGGAGTTCTCTGAGGCATAGCCAGCTGGCAGCGGGATGTCTGCGGCAGCAGCTCTGTGCC |
| | CTGTATGGCACCACCAGTCGAGCATCATCACTGGCCTGGCTGAGCCCACTGATGCTGACCCACTAGGATTACCCTGTGGAACAGGGACCTGGCCCCCCACTCCTGGGGCCAAC |
| | AGAAGGTACATGATGATTGTGGACCCTGCCATCAGCAGCTCTGGGAGCTATAGCCCTTATGATGAGGCCTGAGCAGGGGGAGACGTTGTTCTGGGATGATGGGGAGAGCCTGTGAGTGCTGGAGAGG |
| | GCACTGCCTTCCCTGACTTCACTAACCCTACTGCTGGCCTGGTGGGAGGACATGGTGGCTTTGGATGGGATTGCTGACATGAGCTGGCAAGGCTGCAGGTGCTGCTGCC |
| | CTGCCCCAACAATGAACTGGAAAACCCCCCCTATGTGCCTGGGGTGGTGGGGGCACTCTGCAGAGCTGCCAGCACTATCTGTGCCAGCAGCCACACTATCCTCAGCACCATTTATCAGGGCTCTGAGGCCC |
| | ATTGCCAGCCACAGGGCCCTGGTGAAGCCTAGGGGCCACATCGTGACCCTGAGGCTGGATGTCATCAGACAATAGGCTGCATTTCACCATCAAGGACCCTGCTAACAGGAGGTATGAAGTGCAGCCTGGAGAC |
| | CTGAGATCCTGCATGTTCAACCTGCTGGGGGTGCCCCTGGTGGGGGCTGATGGTGTGGCTTCCTGGGGAACACCTCTGAAGAGCTGTGTGAGGTGCACCCAGCTGGGGGCTTTTATCACCAATGAGACTGGCCAGCCCCTGATTGTGCAGGCA |
| | GCTGAGCCTGCCTCAGGAGCCCTACAGCTTCTCTGAGCCTGCCCAGCAGGCCATCAGGAAGCCCCTGACCCTGAGGTATCCCCTCCTGCCCCATCTCTACACCCTGTTTGACCAGGCCCATGTGGCCTGCGGCAGACTGTGGCCACA |
| | CCCCTGTTCCTGGAGTTCCTACCTGCAACGCTGCTGTGGAGCCTGCTGATTACCCCTGGCCTGCCTGGGAAGCCTGAGGTGACTGGGTATTCCCCCTGGCACCTGGTGATG |
| | ACCTGCAGACTGTGCCAATTGAGCCTCTGGGCAGCCTGCCTCCCCCCCTGTGCTCCTAGGGAGCCTGCCCAGCCCCTCTGGAGTGGTGACCCTGCACTATCAATGTGCAGTCCTGGCTA |
| | CATCATCCCCTGCAGGGGCCTGGCCTGTGCTGGCTGTGGCCCCTGACCAAGGGGGGGGAGGCCCAGGGGGGACCTGTTCTGGGATGATGGGGCAGTCTGTTGGAGATGCTGCTGGCAGAGG |
| | GGGGCTATACCCAGGTGATCTTCTGGCCAGGAATAATACCATTGTGAGAGTGACTTCTGAGGGGGCTGGCCTGCACTCGACAAGETGACTGTGCTGGGGGTGGCCACTGTCCCCCCAGACAGGTCCTGTCTA |
| | ATGGGGTGCCTGTGTCTTACCTTACCTACAGCCCTGACACACAAGGTGCTGGATGCCTGTGTGTGAGGCTGGTGTTCA |

【表９－６】

| | |
|---|---|
| 13 | > coGAA GAA 核酸<br>ATGGGGGTCAGGCATCCTCCTCCCTGCAGCCATAGGCTGCTGGCTCTGTCCCTCGGTGAGCCTGGCTACTGCTGCTCTCCTGCGGCCACATCCTCCTGCGTGCCTCAGGGAGCTGTCTGGCACGCACCCTGTCC<br>TGGAGGAGACCCACCCTGCCCATCAGCAGGGGCCTCTAGACCTGGCCCCAGGCCATCCTGGAGCCTGTGATGCCTCCCACCCAGCTGTGCTCCTGACAAAGC<br>CATCACCCAGGAGCCAGTGTGAACCCAGGGGCCTGCAGGGGCCCAGATGGCCCCAGCCCTGGTGCTTCTTCCCCCCTACCTACCCCAGCGTACAAGCTCTGAA<br>ATGGGCTACACTGCCCACCCTGACCTTCTTCCCTAAGGATATCCTGCAACCTGAGGCTGGATGCTGACTTGCCATCAAGGATCCTGCCAACAGGAGGTATGAGGTGC<br>CCCTGGAGACCCCCAGGGTGCACAGGAGGTCCCTCTCCCCTGTATTCTCTGTGGGTGATTTGTGCACAGGCACGCTGGATGGCAGAGTGTGCTCCCCTGTTCTTGC<br>TGATCAGTTCCTGCAGCACTTCTCTGCCCAGCCAGTACATCACTGGGCTGGCTGAGCACCTGAGCCCTCTGATCCTGAGCTGCAGGCCAGCCCTGCCTCAAACATGTGCTCCTCCACCCCCTGGGGCCAAT<br>CTGTATGGCCAGCCACCCCTTCTACCTGGCTCTGAGGATGGGGGTGTTCCCTGCTGAACTCTAATCCCATGCATGTGGTGCTGCAGCCCAGCCCTGCCTGAGCTGCAGGAGTGTGCTGGAATG<br>TGTACATCTTCCTGGGCCTGAGCCCAAGTCTGTGGATGTGGTGGGGTACCCTTCATGCCCCCCTACTGGGGCCTGGCTTCCACCTGTGCAGGTGGGGGTACAGCACACTGCCATCACCAGGCAGGT<br>GGTGGAGAATATGACCAGGGCCCACTTCCCCCTGGATGTGGACTACATGGATTCTGGACTTACCTTCAACAAGATGCCTTCCTGCCATGGTGCAGGAGCTGCACCCAGGGGGC<br>AGGAGGTACATGATTGTTGCACCCAGCCATCTCTGAGCCTGATACGCCCTGCAGCAGCGGCGTGTTCATCACTAATGACAGCTGCCAAGTGTGTCGCCAGCCCCTCATTGCTCCTCGCA<br>GCACTGCCTTCCCTGACTTCACCAACCCCACTGCCCTGGCCTGGTGGAGGATATGGTGGCTGAGTTCCATCACCAGGTGCCCTTGATGGATGTGACTGCCACATCTGCTGTGCAGCTGCAGAGGT<br>GTGCCCTAACAATGAGCTGGAGAAACCCCCCTTATGTGCCTGGGGTGGTGGGGGCACCCTGCAGCTGCCACCATCTGTCTACACCACTACAACCTGCACACATCTGTATGGGCTGACTGAGGCT<br>ATTGCCACGCCACCAGGGCCCTGGTGAAGCTAGGGGGACCAGGCCTTTTGCTGGGCATGCCTTTGCTGCAGATATGCTGCCATTGGACTGGGGATGTGTGGTCTACTGCCAGGTGCTGTGTCTA<br>CTGAGATCCTGCAGTTCAATCTGCTGGGGGTGCCCCTGGTGGGGGTCCTGGGCAATACCTTGAGCAGTCTGTGTCAGCTGCCAGCTGGGGACCCACTGCTCATGAGGAACCACAACAGCCT<br>GCTGAGCCTGCCTCAGGAGCCCTATTCTTTCTTCTGAGCCTGCCTACTCTGAGATATGCCTGCTGCTCACCTGTTCCACACAGGCCCATGTGGCTGGGGAGACTGTGGCCAGG<br>CCCCTGTTCCTTGGATTCCCAAGATAGCTCTACCTGGACTGTGTGGGGGAGGCCTGCTGATCACCCCTGTGCTGCAGCTCGGCAAGCCTGAGGTGACTCCTGGTGCACCTGGTATG<br>ATCTGCAGACTGTGTGCCCATTGAAGCCCTGGCAGCCTGCCTCCCCCGTGCTGCCCTAGGGACCTGCCATCCACTCTGAGCCCAGTGGCTGCACCCTCCTGCCACCCCTCCTGCTGTGC<br>CATCATTCCCCTGCAGGGCCTGGGCTGACCACCACTGAGAGCAGCCCATGGCTCTGGCTGTGGCCCTCACCAAGGGGGGGGGAGCCCAGGGGGAGGCCTGGAGGTGCTGGTGGAGAGG<br>AGAAGATACATGATGATTGTGGATCCTGCCATCAGCAGCTCTGCCCTGTGGGAGCTACAGGCCCTATGATGAGGGTGTTTCATCACCAATGACAGCCAGCCTCTGATTGGGAAGGTGTGGCCAGGGT<br>CCACTGCCTTCCCAGACTTCACCAACCCCACAGCCCTGGCCTGGTGGAGGACATGGTGGTCGAGTTCCATCAGCCACCAGTCTCCTCCAACTTCATTGAGCATGTCGAGGATGG<br>CTGCCCCAACAATGAGGTAGAGAACCCACCTATGTGCCTGGGGTAGTTGGGGGGACCCTCCAGGCTGCCACCATCTCTCTCCACACACTACAACCTCTATGGCCTGACAGAAGCC<br>ATTGCCTCCCACAGGGCTCTGGTGAAGGCTAGAGGGACAAGACCATTGTGATCTCCAGATCTACCTTCTGCTGGCCATGCGACATATGCTGGCAGATGTGGCTGAGCTGTGCCAGGTGCTGTGC<br>CAGAAATCCTGCAGTTTAACCTGCTGGGGCTGATGTCTGTGGGGCTCTGGTTGGGGCTTCCTACCCCTTCATGAGAAACCATAACAGCCT<br>GCTCAGTGTGGCCCAGGAGCCTTCTACTGAGCCTGCCACAGCAGGAAGGTGTGTGTGAGGCAGCCAGCGAGGGTGCACTGTCCTGGGAGACA<br>CCCCTCTTCCTGGAGTTCCCCAAGGACTCTGGACTGTGGACCACCAGCTCCTGTGGGGGGAGGCCTGCTCATCACCCAGTGTCAGGCTGGAGTGAGCCTGCCACAGCACCCCAGAGA<br>ATGGTGTCCCTGTCTCCAACTTCACCTACAGCCCTGACACCAAGGTCCTAGACATCTGTGTGGTCTCTTGGTCAGCTGGTGT |
| 14 | > coGAA GAA 核酸<br>ATGGGAGTGAGGCACCCCCCTGCTCCCATAGACTCCTGGCTCTGTGCCCTGGTGTCCTTGGGCAACAGCTGCACACTCCTACTCCATGATTTCCTCGCTGGTTCCCAGAGAGCTGAGTGGCTCCTCCCCAGTCC<br>TGGAGGAGACTCACCCAGCTCACCAGCAGGAGCCAGCAGACAGACCCAGGCACACCCTGGCACAGCCAGTGCCCACACAGTGTGATGTCCCCCCCAACAGCAGATTTGATTGTGCCCCTGACAAGGC<br>CATAACCCAGGAACAGTGTGTGAGCCAGAGGCCAGAGATGCCCAGGCACACCCTGGCACAGCAGTGCCCACACAGTGTGATGTCCCCCCCAACAGCAGATTTGATTGTGCCCCTGACAAGGC<br>ATGGCCTACAGCCACCCTGACCTTCTTCCCTAAGGATATCCTGCAACCTGAGGCTGGATGCTGACTTGCCATCAAGGATCCTGCCAACAGGAGGTATGAGGTGCCCCTGGAGACCCCCAGGGTGCACAGGAGGTCCCTCTCCCCTGTATTCTCTGTGGGTGATTTGTGCACAGGCACGCTGGATGGCAGAGTGTGCTCCCCTGTTCTTGC<br>CTTGATCAGTTCCTGCAGCACTTCTCTGCCCAGCCAGTACATCACTGGGCTGGCTGAGCACCTGAGCCCTCTGATCCTGAGCTGCAGGCCAGCCCTGCCTCAAACATGTGCTCCTCCACCCCCTGGGGCCAAT<br>CTGTATGGCCAGCCACCCCTTCTACCTGGCTCTGAGGATGGGGGTGTTCCCTGCTGAACTCTAATCCCATGCATGTGGTGCTGCAGCCCAGCCCTGCCTGAGCTGCAGGAGTGTGCTGGAATG<br>TGTACATCTTCCTGGGCCTGAGCCCAAGTCTGTGGATGTGGTGGGGTACCCTTCATGCCCCCCTACTGGGGCCTGGCTTCCACCTGTGCAGGTGGGGGTACAGCACACTGCCATCACCAGGCAGGT<br>GGTGGAGAATATGACCAGGGCCCACTTCCCCCTGGATGTGGACTACATGGATTCTGGACTTACCTTCAACAAGATGCCTTCCTGCCATGGTGCAGGAGCTGCACCCAGGGGGC<br>AGGAGGTACATGATTGTTGCACCCAGCCATCTCTGAGCCTGATACGCCCTGCAGCAGCGGCGTGTTCATCACTAATGACAGCTGCCAAGTGTGTCGCCAGCCCCTCATTGCTCCTCGCA<br>GCACTGCCTTCCCTGACTTCACCAACCCCACTGCCCTGGCCTGGTGGAGGATATGGTGGCTGAGTTCCATCACCAGGTGCCCTTGATGGATGTGACTGCCACATCTGCTGTGCAGCTGCAGAGGT<br>GTGCCCTAACAATGAGCTGGAGAAACCCCCCTTATGTGCCTGGGGTGGTGGGGGGCACCCTGCAGCTGCCACCATCTGTCTACACCACTACAACCTGCACACATCTGTATGGGCTGACTGAGGCT<br>ATTGCCACGCCACCAGGGCCCTGGTGAAGCTAGGGGGACCAGGCCTTTTGCTGGGCATGCCTTTGCTGCAGATATGCTGCCATTGGACTGGGGATGTGTGGTCTACTGCCAGGTGCTGTGTCTA<br>CTGAGATCCTGCAGTTCAATCTGCTGGGGGTGCCCCTGGTGGGGGTCCTGGGCAATACCTTGAGCAGTCTGTGTCAGCTGCCAGCTGGGGACCCACTGCTCATGAGGAACCACAACAGCCT<br>GCTGAGCCTGCCTCAGGAGCCCTATTCTTTCTTCTGAGCCTGCCTACTCTGAGATATGCCTGCTGCTCACCTGTTCCACACAGGCCCATGTGGCTGGGGAGACTGTGGCCAGG<br>CCCCTGTTCCTTGGATTCCCAAGATAGCTCTACCTGGACTGTGTGGGGGAGGCCTGCTGATCACCCCTGTGCTGCAGCTCGGCAAGCCTGAGGTGACTCCTGGTGCACCTGGTATG<br>ATCTGCAGACTGTGTGCCCATTGAAGCCCTGGCAGCCTGCCTCCCCCGTGCTGCCCTAGGGACCTGCCATCCACTCTGAGCCCAGTGGCTGCACCCTCCTGCCACCCCTCCTGCTGTGC<br>CATCATTCCCCTGCAGGGCCTGGGCTGACCACCACTGAGAGCAGCCCATGGCTCTGGCTGTGGCCCTCACCAAGGGGGGGGGAGCCCAGGGGGAGGCCTGGAGGTGCTGGTGGAGAGG<br>AGAAGATACATGATGATTGTGGATCCTGCCATCAGCAGCTCTGCCCTGTGGGAGCTACAGGCCCTATGATGAGGGTGTTTCATCACCAATGACAGCCAGCCTCTGATTGGGAAGGTGTGGCCAGGGT<br>CCACTGCCTTCCCAGACTTCACCAACCCCACAGCCCTGGCCTGGTGGAGGACATGGTGGTCGAGTTCCATCAGCCACCAGTCTCCTCCAACTTCATTGAGCATGTCGAGGATGG<br>CTGCCCCAACAATGAGGTAGAGAACCCACCTATGTGCCTGGGGTAGTTGGGGGGACCCTCCAGGCTGCCACCATCTCTCTCCACACACTACAACCTCTATGGCCTGACAGAAGCC<br>ATTGCCTCCCACAGGGCTCTGGTGAAGGCTAGAGGGACAAGACCATTGTGATCTCCAGATCTACCTTCTGCTGGCCATGCGACATATGCTGGCAGATGTGGCTGAGCTGTGCCAGGTGCTGTGC<br>CAGAAATCCTGCAGTTTAACCTGCTGGGGCTGATGTCTGTGGGGCTCTGGTTGGGGCTTCCTACCCCTTCATGAGAAACCATAACAGCCT<br>GCTCAGTGTGGCCCAGGAGCCTTCTACTGAGCCTGCCACAGCAGGAAGGTGTGTGTGAGGCAGCCAGCGAGGGTGCACTGTCCTGGGAGACA<br>CCCCTCTTCCTGGAGTTCCCCAAGGACTCTGGACTGTGGACCACCAGCTCCTGTGGGGGGAGGCCTGCTCATCACCCAGTGTCAGGCTGGAGTGAGCCTGCCACAGCACCCCAGAGA<br>ATGGTGTCCCTGTCTCCAACTTCACCTACAGCCCTGACACCAAGGTCCTAGACATCTGTGTGGTCTCTTGGTCAGCTGGTGT |
| 15 | > coGAA GAA 核酸<br>ATGGGTGTTAGGCATCCACATGTTCTCATAGGCTTTTAGCTGTGTGTTGCTTTGGTATCACTGGCAACTGCTGCACTTTTAGTCACATGATTTCTACTACATGATTTCTCTTCTCCAGTTT<br>TGGAGGAGACTCATCCTGCTCATCAGCAGGGCCAGGTCCTCAAGGCCACAGGCACATCCTGGTAGGGCCAAGGGCAGTTCCAACACAGCAAATTCATGTGTGATGTCCCCCCAACAGCAGATTTGATTGTGCCCCTGACAAGGC<br>TATAACACAGGAACAGTGTGAGGCTAGAGGGACAGGTCTTCAGGGAGCTCAAATGGGACATGTGTGATGTCCCCCCCAACAGCAGATTTGATTGTGCCCCTGACAAGGC<br>ATGGGTTATAGTGCAACATTGACTAGAACTATATTTGCTAAAGATATATTTGACTCATTTTACAAATTAAAGATCCAGCTAATATAGAAGTATGAGGTTC<br>CATTAGAGACACCTAGGGTGCATTCTAGTCCTTTGTATAGTGTTGAGTTAGTGAGGAACCATTTGGTGTTATAGTGCATAGACACGCCTGGATGGTTAGTGTTCTCTTATTAACAACAGTGGCTCCTCTATTTTTGC<br>TCATCAATTTTGCCAATTGACTATCTTTGCCATCAGTATAATAACTGGTTTACGCAGACATTTGAGTCCTTTCACATCCTTCCACAGCAGACGAATAACACTATTGGCAATATGGCGATCTTGGCGCCTACACCTGGTGCAAAT |

【表９－７】

| | |
|---|---|
| | CTGTATGGTTCTCATCCATTTATATCTTGCTTTAGAGGATGGTGCATGGTGTGTTTTTGTTGAATCTAATCGCTATGCGATGTAGTGCTTCAACCATCACCAGCTCTTAGTTGGAGATCAACAGGTGGAATACTGGATG |
| | TATATATATTTTTAGTTCCAGAACCTAAATCTGTGGTCCAGCAATATTTATGATGCTAGTGGTTATCCTTTATGCCACCTTATTCGGGTCTTGCATTTCATCTTTGTAGGTGGCGTTATTCTTCAACTGCAATTACAACACAGCT |
| | AGTGGAGAATATGACTAGAGCTTCAGTGGAATGATTTATGATTAAAGATGGTTTTACAGATTTCCTGCAAGGTGCAGAACTTCATCAGGGTGGT |
| | AGAAGGTATATGATGATTGTGCATCCTGCTGTCCTGCAGGAAGTTATAGGCCTTATGATGAGCACTGCTGCTCAGCCTCTGATTGGAAAAGTGTGGCCTGGAT |
| | CAACAGCTTTTCCTGATTTTACAAATCCTACTGCTTTAGCTTGGTGGAGGATATGGTTGCAGAATTTCATGATGCAGGTGCCTTTTGTATGGTTATGAAGAGGATGCTGAGGATGG |
| | TTGTCCTAATAATGAACTGGAGAATCCTCCATATGTGCTGCAGGCTGCAACTATAGTGCATCACATCAGTTCTAAGTACTCATTATAATCTTCATAGTTTCTAATGGTTTGACAGAAGCA |
| | ATAGCATCTCATAGAGCATTGGTGAAAGCTACAAGACCATTTGTGGGTGCTCATAGTTTGCAGAGACATGGTACAGGAGATGTGTGGCAGTTCATGGAGACAGCTAGTGTGCTAATGAGTCT |
| | CAGAAATATTGCAGTTTAATCTGTTAGGAGTTCCACTTGTTGTTTTTTAGGTAATACAAGTGAAGACTCTGTGTCATTTTACTATAAAAGATCCAGCTAATAGAAGATATGAGGTTC |
| | ACTTTCTCTTCCACAGGAACCATATAGTTTTTCTGAGCCTGCTCAGCAAGCAATGAGGAAAGCACTTACTCGTGAGGTATGCTCTCGTGCCACATCTTTATACACTTTTCATCAGGCACATGTAGCTGGCAGACAGTGGCAAGG |
| | CCACTATTTTTGGAATTTCCTAAAGATTCCAAGTTACATCAGTTCTGCAAGCAGGTGAAAGCATTTTTTCCCACTGGGTACTTGGGTATG |
| | ATCTGCAGACAGTGCCAATAGAAGCTCTGGGTAGTTTGCCACCTCCACCTGCTGCTCCTAGACAACTGCTGTATACATACTGACGCTCAGTGGCTAACACTACCACACCAATTAATTGTGCATTTGAGGGCTGCATA |
| | TATAAATACCTTTGCAAGGTCCTCGTTTAACAACTACAGAGTCTAGGCAGCCAATGGCACTTGCTGTGGCACTCACAAAAGGTGGAGAAGCAAGGGGTGAGCTATTTTGGGATGATGGAAGTATCCTTGAAGTGTAGAAAGG |
| | GGTGCATATACTCACAGGTAATTTTTTTGGCTAGGAATTAATACAATAGTGAAGCTGGTAAGAGTAACATCTGAAGGAGCAGGTCTGCAGTTACAGAAAGTAACTGTGCTAGGAGTAGCTACTCGCACCACAGCAGTATTGTCTA |
| | ATGGAGTTACCTGTGTCTAATTTTACTTATAGTCCAGATCACAAAAGTGTTAGATTTTGTGTCTTTGCTGATGGCAGACAGTTCTTGTCATGGTGT |
| 16 | > coGAA GAA 核酸 |
| | ATGGGAGTTAGGCATCCTCCATGTTCTCATAGGCTGTTGGCAGTATGTGCTCTTGTGTCACTGGCTACTTGGCGCTTACTTGGCGCCATATACTGCTGCATGATTTTTTACTTGTGCCCTAGGGAGCTGTCTGAGTACTTCCTCTGTAC |
| | TAGAGGAGACACATCCTGCTCATCAGCAAGGTGCATCAAGGCCAGGACCAAGACGATGCTCAGGCTCATCCTGGTATTCCTCCACCATCTTATCCTAGTGATATAAATTGGAGAATTTGTCTTCAAGTGAA |
| | TATAACACAGAAACAGTGTGAGGCTAGGGGTTGTTGTTATATCCTGCAAAACAAGGGTTGCAAGGGGCACAGATGGGACAACCTTGGTGTTCTTCCCACCATCTTATCCTAGTGATATAAATTGGAGAATTTGTCTTCAAGTGAA |
| | ATGGGGTATACAGCTACATTGACAAGAACAACTCCAACATTTTTCCAAAGGATATTCTTTACTTTGAGGCTAGGCTAGATGTGATGTAGGCAGAGAATAAGGTTCATAGTGTCAGTTCTTTGAGGATATGAAGAATATGAGGTTC |
| | GTTTAGAGACTCCAAGGGTGCATTCTAGAGCTCCTTCTCTTGTATAGTGTGGAGTTTTCAGAGGAACCATTTGGTGTTATTGTTCATAGACACGTCGATGGTAGGGTGCTGTTGTTTTTGC |
| | TGATCAGTTTTTACAGTTCTCAACTAGTCTTCCAAGTCAGTATATATACAGGTTTGGGCAGACATCTATCTCCATTCATCGTCTGTCTTCTACAATTGCTGCAGTCAGCACTACAGCTTCATCTGTAC |
| | TTGATATGGATCACATCCATTTATTTGGCATTGGAGATTTTTTATTGAATAGTAATGCTATGGATGTAGTATGCTGCAGCACTTAGGTGCTTCTTGGGAGCAACTACGCTTCATCTGTAC |
| | CTGAGATATTGCAGTTTAATTTGCCTAGGAGTGCCACTTGTGGGAGCTGATGTGTGGTTTCCTGGGGTAATACTGCAGGAGCTGTGTGTCAGATGCACATCAGGTGCTTTTATCCATTATAGAGGAATCATAATTCTCT |
| | GCTGTCACTGCCACAAGAACCATATTCATTTTCTGAACCTGCACAGCAAGCTATGAGAAAGGCATTGACTCTTAACCTCATATACACTGTTTCATCAGGCTCATGTTAGCAAGCAGTGGCAAAG |
| | CCACTTTCCTGCAGTTCCCAAAGATTCTTCTACTTGCAATCATGGTGGAGGAATAATGGTGGCAGGCATTATTGATTACTCCGTGTGCTTCAAGCTGAAAACAGAGGTCACAGACAGGCCA |
| | ATCTGCAGACTGTGCCTATAGAGGCACTGGGTTCATTGCCTCCACCTAGGGAACCTGCACCTAGTGGCATCAGTTGCCAGCTTGCAGGTTGGAGAGTGACTTGAAGAGA |
| | TATTATACCTCTGCAGGGTCCTGGGTTGACTACTACTCAAGACAGCAGCCTATGGCTCTGGCAGTGGCATCACTTATTTTGGGATGATGGAGAGTCATTAGAAGTACTTGAAAGA |
| | GGGGCATATACTCAGGTGATTTTCTTGGCTAGGAATAATACAATTGTGAGGGTGACATCAGAGGTGCAGCTGTGCAGCTTCAGAAGGTGACAGTGCTTGGAGTTGCTACAGCTCCACAGACAAGTTTTAAGTA |
| | ATGGAGTACCTGTGTCTAATTTTACTTATAGTCCAGATCACAAAAGTGTTAGATTTTGTGTCTTTGCTGATGGCAGACAGTTCTTGTCATGGTGT |
| 17 | > coGAA GAA 核酸 |
| | ATGGGTGTTAGGCATCCACCATGTAGTCATAGGCTGTTGGCAGTTTGGCAACTGCTGGTTAGTCTGGCTCATATTTCTGCTGGTTCCAAGGGAACTGAGTGGTAGTAGTCCAGTTC |
| | TGGAAGAAACTCATCCAGCACATCAACAAGGTGCAAGTAGGCCAGGTCCAAGGGATGCACAAGCACATCCAGGTGATGTTGGCTATCTTCCACCAGATAGTGATGGTTTGATTGTGCACCAGATAAAGC |
| | AATAACTCAAGAACAATGTGAAGCAAGGGGTTGTTGTTATATTCCAGCAAACAAGGTCTGCAAGGTGCAACAATGGGTCAACCATTATCCACCAAGTTATCCACAGTTATAAACTGGAAAATCTGAGTAGTAGTGAA |
| | ATGCGTTATACTCCAACTCTGCACTAGGAGCTACTCCAACTTTTTCCAAAAGATATTCTGCACTCTGCAGGCTGGCATTCTATTGTCAACTGCAAATCAGCACGCAAATAGGAGCGTATCAACGTTC |
| | CACTGGAAACTCCAAGGGTTCATAGTGAGGCACCAAGTCCAGCACTGATAGTTAGTGAAGAACCATTTGGTGTTCTGCTGAGTACTAGTTGGACTAGGAATTACTCTGTGGACACCAACTCCAGGTGCAAAT |
| | AGATCAATTTCTGCCAACTGAGTACTATGTCTGCCAAGTCAATATATTACTGGTCTGCAGAACATCTCGAGTCCATCGTCAGTTGGAATAGGGACTCTGGACCACCAACTCCAGGTGCAAAT |
| | CTGTATGGTAGTCATCCATTTATCTGGCACATGGTGTTTTCTGTGCTGAAATAGTAATGTTGTCTGCAGAGGATGCTACTGGTGGTGATTCTGAGGATGTGGTTATCTGCATG |
| | TTTATATTTTCTAGGTCCAGAACCAAAAAGTGTTGTTCAACAATATCTGGATGTTCAATAGTGGAAGTGGGTTTATAGTAGTGACTGCAATTACTAAAAGCATTGGT |
| | TGTTGAAAATATCGACTAGGGCACATTTTCCACTGGATGTTCAATGGAATAGTAGTAGGAGGAGTTTTATTAGTGGAAACTGGTCAACCACTGATTGGTGGTAGGTA |
| | AGGAGGTATATGATTGTTGATCCAGCAATTAGTAGTAGTGGTCCAGCAGGTAGTTATAGGCCATATGATGAAGGGTGTTTTTATTACTAATGAAACTGGTCAACCACTGATTGGTGGCAGGTA |
| | GTACTGCATTTCCAGATTTTACTAATCCAACTGGCATGGTGGAAGATATGGTTGCAGAATTTCATGATGCAGGTGCCTTTTGTATGGTTATGAAGAGGATGCTGAGGATGG |
| | TTGTCCAAATAATGAACTAGAAATTCCACCATATGTTCCAGGTGTTGTTGGTAGTACTCTGCAAGCAGCAACTATTTGTCTGAGTACTCATTATAATCTTCATAGTTTCTAATGGTTTGACAGAAGCA |
| | ATTCCAAGTCATAGCGCACTGGTTAAAGCAAGGGGTACTAGCCCATTTGTTATTAGTAGCACTACTTTCCAGCGTCATCCTACCTATGCAAGTTTGGAGTACTTCCTGTAGTTTGGCAACTACCAGCAAGTAGTGTTC |

10

20

30

40

50

【表９－８】

| | |
|---|---|
| | CAGAAATTCTGCAATTTAATCTCGTGGGTGTTCCACTGGTTGTGTGCAGATGTTTTGTTCTAGTTAATACTAGTGAACAACTGTGTGTTAGGTGCACTCAACTGGGTGCATTTTATCCATTTATGAGGAATCATAATAGTCT |
| | GCTCAGTCTCCCACAGAACCATATAGTTTTAGTGAACCAGCAACAAGCAATGAGGAAACCAGTGACTCTGACCTATCCCTCCCACATCTCTATACTCTGTTTCATCAAGCACATGTAGCAGGTGAAACTGTTGCAAGG |
| | CCACTGTTCTGGAATTCTCAAAAGATAGTAGTACTTGCAGTCTGTGGGTGAAGCACTGCTGATTACTCAGTTCTGCAAACAGGTAAAGCAGAAGTTACTGGTTATTTCCACTGGGTACTTGGTATG |
| | ATCTGCAAACTGTTCCATAGAGCACTGGGTAGTCTGCCACCCACCCACCAGCAACCAGCAATTCCATACTGAACGCTCAATGGCTTACTCTGCCACCACCATGAATTACTATTAATGTTCACTCTGAGGCAGGTTA |
| | TATTATTCCCACTGCAAGGTCCAGGTCTGACTACTACTGAAAGTAGGCAAACACCAATGGCACTGGCAGTTGCAGTGACTAAAGTGGTGAAGCAAGGGGTGAACTCATTGTTCTGGGTGATGATGGTCAGAAAGTG |
| | GGTGATATACTCAAGTTATTTTCTGGCAAGGAATAATACTATTGTTAATGAACTAGTTAGGTTACTAGTCTGGGTGTTGCAACTGCACCACAACAAGTTCTGAGTA |
| | ATGGTGTTCCAGTTAGTTTTACTATAGTCCAGATACTAAAGTTCTGTGATAGTCTGCTGATGGTGAACAATTTCTGGTTAGTTGCTC |
| 18 | > coGAA GAA 核酸<br>ATGGGTGTAAGGCATCCTCCATGTAGTCATAGGCTGTTAGCTGTATGTGCACTGGTTAGTCTTGCTACAGCTGCTTTCTGCTGGGACATATACTACTTCATCATTTTCTGCTGGTGCCAAGAGACTAAGTGGGTCTTCACCTGTAT<br>TGGAGGAGACACATCCAGCACATCAGCAGGGGCTAGTAGGCCTGGGCCAAGGGATGCACTAAGCCTCATCCAGGGAGACCTAGACCAGTTCCTAATCAAGGTTTGATGTGCACCTGATAAAGC<br>TATAACTCAGGAGCAATGTGAGCCTACAGTTGTCCTGCTAAACAAGGGTTACAAGGGGCTCAAATGGGCCAACTTGGTGTTTTTTCCACCAAGTTATCCATCATATAAACTTGAGAATCTGTCTTCAAGTGAA<br>ATGGGGTATACTGCAACTTTAACAAGCACAACCAACTTTTTCCAAAAGATATTCTGAGCTTGAGCTTGACATTCAATTTACTGTTCAGTACATTTATAAATTTGCATAATCTGTATTGGTTTAACAGAGGCA<br>CTCTAGAAACTCCTAGGGTACATAGTAGTAGCACCATCACCTTTATTCAGTTGAATTTAGTGAAGAACCTTTGGGTAATACTGCATAGACACGTTAGATGCGACAGTACTCTCTGAATACTACTGTTGCTCCTTTGTTTTTTGC<br>AGATCAGTTTCTTCAACTTTCAACTAGTCTTCCAAGTCAATATAATAACTGGTCTTGCTGAGCATTTGAGTCCTCTTATGTTGACTGTACATCTTCGACTAGCATTTACTCTCTTTGGAATAGGGATCTGGCACCAACTCCTGGGGCAAAT<br>TTATATGGATCTCATCCATTTTATTTGGCTTTGGAAGTGTATTTTGTTTAAAATAGTAATCCTATGCAGTGTAGTTCTACAGCCTTCTCCTGCTGTCTGTCATGGAGATCAACAGGTGGGATTTTGCATG<br>TATATATTTTTTGGGACCTGAAGATCTTGTGTAGGGTATCCAACATTATTGCGGGCTTGCATTTCATCTCTGTAGATGGGGATACAGTTCAACTGCTATAACTAGACAGGAATCATAATAGTCACAGGT<br>TGTGGAAAATATGACTAGAGCACATTTTCCTTTAGATGTGACTGGAATAGTACATGGAATAGAAGAGATTTTACTTTTAATAAGGATGGGTTTAGAGATTTTCCAGCAATGGTACAGGAACTGCATCAAGGGGGA<br>AGGAGGTATATGATGATTGTTGACCTGCAGCTGAGGAGGGACACAGCAATTCTTATAGACCTTATGATGAGGGCTTAGAGGGGCTTAGAGGGTGTATTTATTACAAATGAAACAGGGCAACCATTAATTGGTAAGGTGTGGCCTGGTA<br>GTACAGCTTTCCTGATTTTACAAATCCAACAGCACTGGCTTGGTGGGAAGATATGGTGGCAGAATTTCATGATCAAGTGCCTTTGATGGAGATGTCGATTATGAATGGAGGGATCTGAGGATGG<br>ATGTCCAAATAAGTGAGCTTGAGATCCTCCTTATGTTCCAGGAGTTGTCAGCAAGCAGCAACAATTGTGCTAGTTGCATCAATCAATTTCTGATTGCATTGTATAATTTGCATAATCTGTATTGGTTTAACAGAGGCA<br>ATTCCAAGTCATAGGGCATTTAGTGAAAGCAAGAGGTACTAGGCATCATTTGTCAGCGCATGCTGCCCATTGCGACACCAGATGTTCGAGTCAGTGCAGTCCCTTTGGAGTCTCTCAGAGACTCTAGCATCTTCTCTAC<br>CTGAGATTCTACAATTTTAATCTTCTGGGAGTACCTTTAGTGGGTGCAGATTGTGGTTTCTGGGGAAATACTAGTAGCAGAATTGTGTGTAAGGTGGACTGCAATTAGGAGCATTTTATCCTTTATAATGTTGGTAAGTTT<br>ATTAAGTCTTCCTCAAGAGCCATATTCTTTTTCAGAACCTGCACAGCAAGCAATGAGAAAAGCTCTTACTCTGAGGTATGCATTGCTGCCTCTTCTACTCTGCCCTCCTCCCACGCTATAGGCCCTATAGTGAG<br>CCTCTGTTTTTAGAGTTTCCTAGTATACTTGGACAGTGGTATCCAACTACTTTGGGGTGAGGCCTCTCGTTATAACTCCTGTTTTCCAGGCCAGCGAAGGCAGAGGTGACTGGTATTTTCCACTGGGAACATGGTATG<br>ACCTTCAAACAGTGCCAATAGAAGCACTTGGAAGTCTTCCACCTCCTCCAGCTGGTCCTATAGGGAGCCTGCTATAGCATGAGCAATGGCTGTCCCCCAACAATGAGCTGGAAGATGGCTGCCCCAACAATGAGCTGGAAGAAC<br>TATTATTCCTCTGCAGGGCCAGGAGTCATCTACTGAAAGTAGGCAAGCAATGGCACTTGCAGTTGCTCTGAGCAAGCCCTCTCCCTGCCCTGTGGCTTCCTGCCTGCCTATGTGTGTATGTGAAAGG<br>GGGGCATATACTCAGGTTATATTCCTAGCTAGGAACAATACAATAGTTAATGAGTTAGTGTGGTGGCTGGACTTCAATACAAAAACGTTACTGTTCTGGGTGTAGCAACAGCACCTCAACAGGTTTTGAGTA<br>ATGGGGTCCCTGTAAGTAATTTTACATACAGTCCAGATACTAAGGTGCTTGATATTTGTGTTAGTTTGTCGATGGGAGAACAATTTTTGGTAAGTTCGTCGC |
| 19 | > coGAA GAA 核酸 シグナルペプチドなし<br>GGCCATATCCTGCTGCATGACTTCCTGCTGGTGCCTAGGGAGCTGTCCTGGCAGCAGCCCTGTGCCTGGAAGAGACCCACCCTGCTCACCAGCAGGGGCC<br>AGCAGGCCAGGCCCCAGGGATGCCCCAGGCCCAGACCCAGGGCTGTGCCCACCAGTGTGATGTGCCTCCCAACACAGATTTGACTGTGCCCCCTCATAAGGCCATTACTCAG<br>GAACAGTGTGAGGCCAGGGGCTGCTGCTATATCCCTGCCAAGCAGGGCCTGCAGGGGCCCAGATGGGGCAGCCCTGGTGCTTCTCCCCCCCCAGCTACCCCTCTATAAGCTGGAGAATT<br>CTGAGCAGCTCTGAAATGGGCTACACTGCCACTGACCAGGACTACCCCCACCTCCTTCTCCCCAAGGATATTCTCTGACTCTGAGCAGACTGAGAACAGGGCTGCAC<br>TTCACCATCAAGGACCTGCCCAACAGGAGGTATGAGGTGCCCCTGGAAACTCCCAGGGTGCACTCTTAGGGCCCCCCAGCCCCCTCTATTCTGTGGAGTTCTCTCAGGAGCCTTTTGGGGTC<br>ATTGTCCACAGGCAGCTGGATGGCAGGGTGCTGCTGAAATACTACTGTGCCCCTCTGTTCTTTGTGCAGCCAGTTCCTGCAGCCTGTATGGCAGCCCACCCCTTCTACCTGGCC<br>GCTGAGCATCTGAGCCCCCTGATGCTGAGCACCACTCTTGGACCAGAATCACCCTGTGGAACAGGGACCTGGCTCCCACTCCTGGGGCCAACCTGTATGGCAGCCCACCCCTTCTACCTGGCC<br>CTGGAGATGGGGGGTCTGCCCATGGGGTGTTCCTGCTGAAAGTAGGCAAGCAATGGCACTTGCAGTTGCTCTGAGCAAGCCCTCTCCCTGCCCTGTGGCTTCCTGCCTGCCTATGTGTGTATGTGAAAGG<br>ATCTTCCTGTGGGCCTGAGCCCAAGTCTGTGGTCGCAGCATGATCTGGATGTGGGTGGCTGGACTTCAATACAAAAACGTTACTGTTCTGGGTGTAGCAACAGCACCTCAACAGGTTTTGAGTA<br>ACTGCTATCACCAGGCAGGTGGTGGAGAACATGACCAGGGCTCACTTCCCTCTGGATGTGCAGTGGAATGACCTGGACTACATCAGTGCAGTCCCTTTGGAGTCTCTCAGAGACTCTAGCATCTTCTAC<br>TTCACGGCAGTTTCCTGCCATGGTCCAGGACGTCACGGCGGCCAGAGATATATGATGCCGTGCTATTTCTACCTGCCCCTCCTCCCACGCTATAGGCCCTATAGTGAGCCTCTGTTTTTAGAGTTTCC<br>GGGCTGAGAGGAGGGGGTGTTCATCACTAATGACGATGTGGCCGTGGCCTGACTGCCTCCCTGCCTGTGGCTTCCTGCCTGCCTATGTGTGTATGTGAAAGGATATGGTGGCTGAGCATTTCATGACCAGGTGCCCTTTGATGGCATGTGGATTTGACATCAATGAATGACCCCAGCAACTTTATCAGGGCTTCTGGAGCAACTGTATGGCAGCCCACCCCTTCTACCTGGCC<br>CCCCCCTATGTGCCTGGGGTGTGGGGGCACCCTGCAGGCTGCCACCACTATCCTGAGCAGCCACCACTATAACCTGCATGACTGGCCTGAGCACTGAGGCCATTGCTGGCCTGCAGCTGACTGAGGCC<br>ATTGCCCTCTCACAGGGCCCTGGTGAAGGCTAGGCCCTTTGTGATCAGCAGGTCTACTTTTGCTGGCCATGCAGCTGGCCACTGGCAGCTGGTGTGTGGAGGCTGTGTGTGAGG<br>TGGACTCAGCTGGGGGCTTCTCATGAGAAACCACAACTCTCTGCTGAGCCTGCCCAGGAGCCCTATTCTTTTCTGAGCCTGCCCAGCAGGCTATGAGGAAGGCCCTGACT<br>CTGAGGTATGCCTGCCCCACCTGTATACCCTGTTCCATCAGGCCCATGTGGCCAGGCTGAGGTGAGGTGCTGAGTGTATGAGCCCAAGCATAGCTCTACTTGGACTGTG<br>GACCACAGCTGCTGTGGGGGGAGGCTCTGCTGATCACCCCTGTGCTGCAGGCTGGGAAGGCTGAGGTGACTGGCTATTTCCCCCTGGGCACCTGTGCCAGACTGTGCCCATT<br>CAGCCCCTCGGGCTCTCTGCCCCCTCCCCCTGCTGCCCCCAGGGAGCCTCCCATCCACTCTGAGGGCCAGTGGGTCACCCTCCCTCCTGCCCCCTCTGCACACTATCAATGTGCCACCTGAGGGCT |

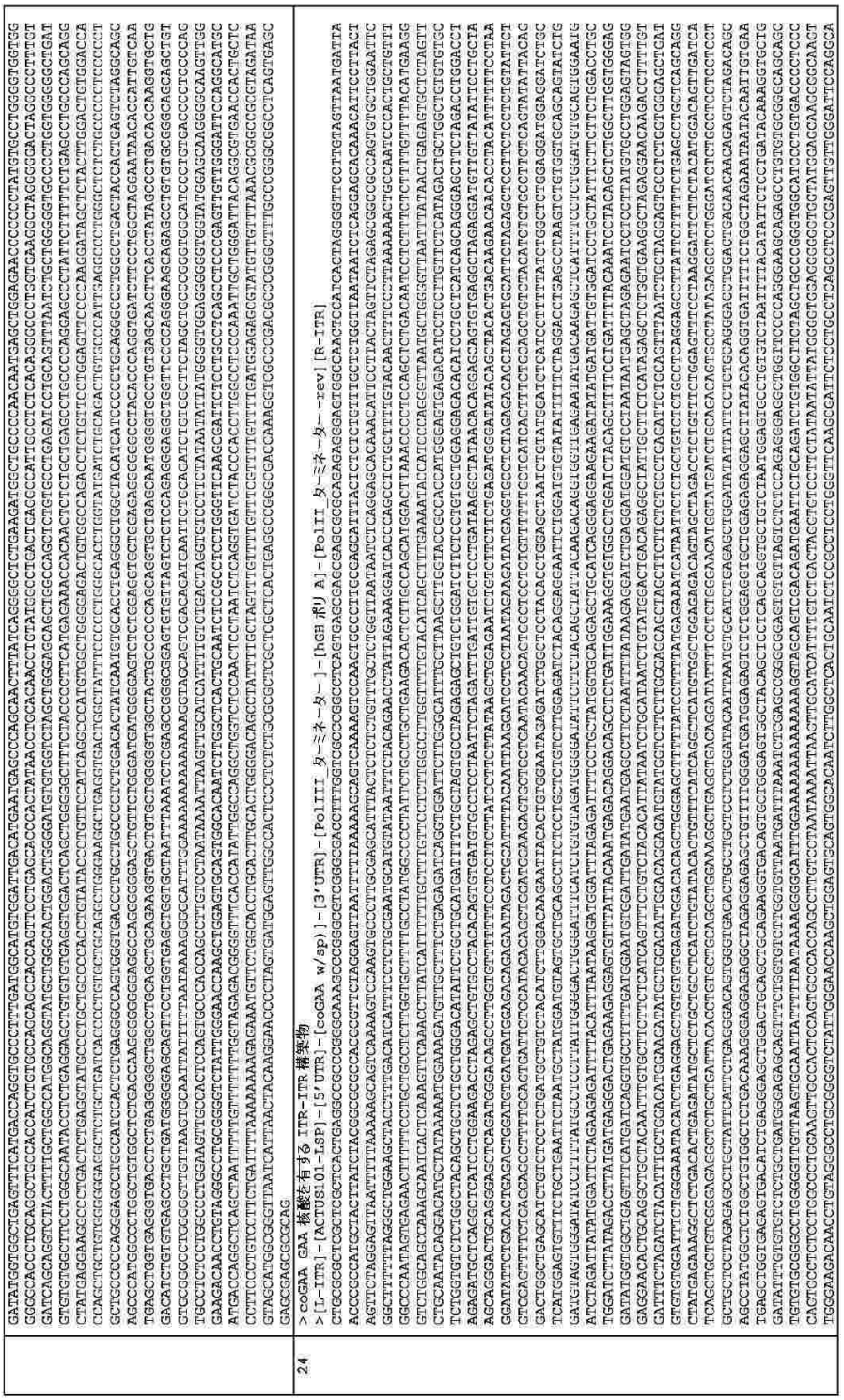
【表９－９】

| | |
|---|---|
| | GGCTACATCATCCCCTCGCAGGCCCTGGCCTGACTACACTGAGTCTAGGCAGCCCATGGCCTGGTGTGGCTCTCACCAAGGGGGGGGAGGCCAGGCGGGAAGTGTTCTGGGAT |
| | GATCGGGACATCTCTGGAGGTGCTGGAGAGGGGGCCTACACCAGTGATCTTCTGGCTAGCAATGAACCATTGTCAATGACCTGGTCAGCCTCACCTCTCAGGGGCTGGCCTGCAG |
| | CTGCAAAGGTGACTGTGCGCCCCAGCAGGTGCTGAGCAATGGGTGCCTGTGAGCAACTTCACCTATAGCCCTGCAACAAGGTGCTGGACATCTGTGTGAGC |
| | CTGCTGATGGGGGAGCAGTTCCTGGTGTGAGCTGGTGCTAA |
| 20 | > coGAA GAA 核酸 シグナルペプチドなし |
| | GGACATATTCTGCTGCATGATTTTCTGCTAGTGCCTAGAGAGCTGTCTGATCTTCCTCCTGTGCTGGAGAGACACATCCTGCTCATCACGCAGGAGCT |
| | TCTAGACCTGGACCTAGAGATGCTCAGGCTCATCCTGGAAGACCTAGAGCTGTGCCTACACAGTGTGATGTGCCTCCTAATTCTATGATTTGATTGCTCCTGATAAGGCTATAACACAG |
| | GAGCAGTGTGAGGCTAGAGGATGTTGTTATATTCCTGCTAAGCAGGGACTGCAGGGACTGCAGATGGGACAGCCTTGGTGTTTTTTCCTCCTCCTTCTTATCCTTCTTATAAGCTGGAGAAT |
| | CTGTCTTCTTCTGAGATGGGATATACAGCTACACTGACAAGAACAACACCTACATTTTTCCTAAGGATATTCTGACACTGAGATGTCATGATGGCAGACAGAGAATAGACTGCAT |
| | TTTACAATTAAGGATCCTGCTAATAGAAGATATGAGTGCCTCCTAGAGACACCTAGATGTGCATTCTAGAGCCTCCTTCCCTCCTCTATCTGTGTGGATTTTCTGCAGGAGCCTTTTGGAGTG |
| | ATTGTGCATATAGACAGCTGGATGGAAGAGTGCTGCTGAATACAACAGTGGCTCCTCTGTTTTTTGCTGATCAGTTTCTGCACTCTCCTTCTCAGTATATTACAGGACTG |
| | GCTCAGCATCTGTCTCCTCTGATGCTGTCTACATCTTGGAGAAATTACACTGTGGAATAGAGATCTGGCTCCTCACACCTGGAGCTAATCTGTATGCATCTCATCCTTTTATCTGGCT |
| | CTGCAGGTGGCAGCATCTGCTCAATTCTAATCCGTAGTGCTGCCAGCCTTCCTGTGGCAGTCTACACAGGACGGAATCTGGATCTGT |
| | ATTTTTCTAGGACCTGAGCCTAAGTCTGTGGTGCAGCAGTATCTGGATGTAGGGATATCCTTTATGGCCTCCTTATTGGGACATCGGGATTTCATCTGTGTAGATGGGGATATTCTCT |
| | ACAGCTATTACAGACAGGTGGTTGAGAATATGACAAGAGCTCATTTCCTCTGGATGTGCAGTGGAAATGATCTAGATTATATCGATTCTAGAAGATTTTACATTTAATAAGATGGA |
| | TTTAGAGATTTTCCTGCTATGGTGCAGGAGCGAAGAAGATATATGATGTGGATCCTGCTATTTCTTCTTCTGGACCTGCTGGATCTTATAGACCTTATGATGAG |
| | GGACTGAGAAGAGGAGTGTTTATTACAAATGAGACAGGAGACAGCTCCTGATTGGAAAAGGTGTGGCCTGGATCTACACGCTTTTCCTGTGATTTTACAAATCCTACAGCTCTGGCTTGGTGGAG |
| | GATATGGTGGTGAGTTTCATGATCAGGTGCCTTTTGATGGAATGTGGATATGAATGAGCCTTCTAATTTTATAAGAGGATCTGAGGATGATCTCCTAATAATGAGCTATGAAAT |
| | CCTCCTTATGTGCCTGGAGTAGTGGGAGAACACTGCAGGCTGCTACAATTTGTGCTTCTTCATCAGTTTCTGTCTACACATTATAATCTCCATAATCTGTATGGACTGACAGAGGCT |
| | ATTGCTTCCATATAGAGCTCTGGTGAAGCCTAGAGGAACAAGACTTTTGTAGATTCTACATTTGCTGGAGCAATGCGTAGTCTGTATTTTGGGATGTCTTCT |
| | TGGGAGCACCTAGCTTCTGTGCCTGCAGTATCTGCAGTTCTGCTGGTGCGAGCTGATGTCTGTTGCAAATTACATCTCAGCAGCTGTGTGTGACA |
| | TGGACACAGCTGGGAGCTTTTTATCCTTTATGAGAAATCATAATTCTCTGCTGTCTCTGCCTCAGGAGCCTTATTCTTTTCTGAGCCTGCTCAGCAGGCTATGAGAAAAGGCTCTGACA |
| | CTGAGATATGCTCGCTGCCTCATCTGTTACATACTGTTTCATCAGCTCATGTGGCTGGAGACACGTAGCTCAGACCTCTGTTCTGGACTTCCTAAGCATTCTTCTACATGGACAGTT |
| | GATCATCAGCTGCTGTGGGAGATGGCTCTGCTGATTACACCTGTGTGCTGCAGGCTGGAAAGGCTGAGGTGACAGGATATATTTCCTCTGGGAACATGGTATGATCTCAGACAGTGCCTATA |
| | GAGGTCTGGGATCTCTGCCTCCTCCTGCTGCTCCTAGAGAGCCTGCTATTCATTTGAGGGACAGTGGGTGACACTGCCTGCTCCTCTGGATACAATTAATGTGCATCTGAGAGCT |
| | GGATATATTATTCCTCTGCAGGACTTGGCATGGAAGTGGATTGAGCTCTAGACAGCCTATGGCTGTGGCTCTGCACAAAGGGAGAGGCTAGAGCAGAAGCTGTTTTGGGAT |
| | GATGGAGAGTCTCTGGAGGTGCTGGAGAGGAGCTTATACACAGGTGATTTTTCTGGCGTAGAAATAATACACATTGTGAATGACGTGGATCGACATCTCAGGGAGCTGGACTGCAG |
| | CTGCAGAAGGTGACAGTGCTGGGAGTGGCTACAGCTCCTCAGCAGGTGCTGTCTAATTGGAGTGCCTGTGTCTAATTTACATATTCCTGATACAAAGGTCTGCATTGTGTGTCT |
| | CTGCTGATGGGAGAGCAGTTTCTGGTGTCTTGGTGT |
| 21 | > coGAA GAA 核酸 |
| | CAGCAGGGG GCCAGCAGGC CAGGCCCCAG CGATGCCCAG GCCACCCTG GCAGACCCAG GGCTGTGCCC ACCAGTCTG ATCTGCCTCC CAACAGCAGA TTTGACTGTG CCCCTGATAA GGCCATTACT |
| | CAGGAACAGT GTGAGGCCAG GGGCTGCTGC TATATCCCTG CCAAGCAGGG CCTGCAGGGG GCCCAGCCTG GTGCTCTTC CCCCCAGCT ACCCCTCTTA TAAGCTGGAG |
| | AATCTGAGCA GCTCTGAAAT GGGCTACACT GCCACTCTGA CCAGGACTAC CCCCACCTTC TTCCCCAAGG ATATTCTGAC TCTGAGGCTG GATGTGATGA TGGAGACTGA GAACAGGCTG |
| | CACTTCACCA TCAAGGACCC TGCCAACAGG AGGTATGAGG TGCCCCTGGA AACTCCCAGG GTGCACTCTA GGGCCCCCAG CCCCCTCTAT TCTGTGGAGT TCTCTGAGGA GCCTTTTGGG |
| | GTCATTGTCC ACAGGCAGCT GGATGGCAGG GTGCTGCTGA ATACTACTGT GGCCCCTGTG TTCTTTGCTG ACCAGTTCGT GCAGCTGAGC ACCAGCGTGC CTTCTCAGTA CATTACTGGC |
| | CTGGCTGAGC ATCTGAGCCC CCTGATGCTG GGACCAGAAT CACCCTGTGG AACAGGGACC TCGCTCCCAC TCCTGGGGCC AACCTGTATG GCAGCCACCC CTTCTACCTG |
| | GCCCTGGAGG ATGGGGCCTC TGCCCATGGG GTGTTCCTGC TGAACAGCAA TGCCATGGAT GTGGTGCTGC AGCCCTCTCC TGCCCTGTCT TGAGATCTTA CTGGGGGCAT CCTGGATCTG |
| | TATATCTTCC TGGGGCCTGA GCCCAAGTCT GTGGTGCAGC AGTACCTGGA TGTGGTGGGC TACCCCTTCA TCGCCCCCTA CTGGGGCCTG GGCTCCACC TGTGCAGGTG GGGCTACTCT |
| | TCTACTGCTA TCACCAGGCA GGTGGTGGAG AACATGACCA GGGCTCACTT CCCTCTGGAT GTGCAGTGGA ATGACCTGGA CTACATGGAC TCTAGGAGAG ACTTCACTTT TAATAAGGAT |
| | GCCTTCACGG ACTTTCCTGC CATCGTCCAG CAGCTGCCAT CAGCGGCCAC CAGATATATC ATCATTCTCC ACCCTGCTAT TTCTACCTCT CCCCCTGCTG GCACCTATAG CCCCTATCAT |
| | GAGGGGCTGA GGAGGGGGT GTTCATCACT AATGAGACTG GCCAGCCCCT GATTGGCAAG GTGTGGCCTG GCTCTACTGC CTTCCCTGAT TTCACCAACC CCACTGGCCT GGCCTGGTGG |
| | GAGGATATGG TGGCTGAGTT TCATGACCAG GTGCCCTTTG ATGGCATGTG GATTGACATG AATGAGCCCA GCAACTTTAT CAGGGGCTCT GAAGATGGCT GCCCCAACAA TGAGCTGGAG |
| | AACCCCCCTT ATGTGCTGG GGTGGTGGGG GGCACCCTGC AGCCTGCCAC CATCTGTGCC AGCAGCCACC AGTTCCTGAG CACCCACTAT AACCTGCACA ACCTGTATGG CCTGACTGAG |
| | GCCATTGCCT CTCACAGGGC CCTGGTGAAG GCTAGGGGGA CTAGGCCCTT TGTGATCAGC AGGTCTACTT TTGCTGGCCA TGGCAGGTAT GCTGGGCACT GGACTGGGGA TGTGTGGTCT |
| | AGCTGGGAGC AGCTGGCCAG CTCTGTGCCT GAGATCCTGC AGTTTAATCT GCTGGGGGTG CCCCTGGTGG GGGCTGATGT GTGTGCCTTC CTGGGCAATA CCTCTGAGGA GCTGTGTGTG |
| | AGGTGGACTC AGCTGGGGGC TTTCTACCCC TTCATGAGAA ACCACAACTC TCTGCTGAGC CTGCCCCAGG AGCCCTATTC TTTTTCTGAG CCTGCCCAGC AGGCTATGAG GAAGGCCCTG |
| | ACTCTGAGGT ATGCCCTGCT GCCCCACCTG TATACCCTGT TCCATCAGGC CCATGTGGCT GGGGAGACTG TCGCCAGACC TCTCTTCCTG GAGTTCCCCA AGGATAGCTC TACTTGGACT |
| | GTGGACCACC AGCTGCTGTG GGGGGAGGCT CTGCTGATCA CCCCTGTGCT GCAGGCTGAG AAGGCTGAGG TCACTGGCTA TTCCCCCCTG GGCACCTGGT ATGATCTGCA GACTGTGCCC |
| | ATTGAGGCCC TGGGCTCTCT GCCCCCTCCC CCTGCTGCCC CCAGCAGCCC TCCCATCCAC TCTGAGGGCC ACTGGGTCAC CCTGCCTGCC CCTCTGGACA CTATCAATGT GCACCTGAGG |

【表９－１０】

| | |
|---|---|
| 22 | GCTGGCTACA TCATCCCCCT GCAGGGCCCT GGCCTGACTA CCACTGAGTC TAGCCAGCAG CCCATGCCCC TGCCTGTGGC TCTGACCAAG GGGGGGGAGG CCAGGGGGGA GCTGTTCTGG<br>GATGATGGGG AGTCTCTGGA GGTGCTGGAG AGGGGGGCCT ACACCCAGGT GATCTTCCTG GCTAGGAATA ACACCATTGT CAATCACCTG CTCAGGGTGA CCTCTGAGGG GGCTGGCCTG<br>CAGCTGCAGA AGGTGACTGT GCTGGGGGTG GCTACTGCCC CCCAGCAGGT GCTGAGCAAT GGGGTGCCTG TGAGCAACTT CACCTATAGC CCTGACACCA AGGTGCTGGA CATCTGTGTG<br>AGCCTGCTGA TGGGGGAGCA GTTCCTGGTG AGCTGGTGCT AA |
| | > coGAA GAA 核酸 hFN1シグナルペプチド無) |
| | ATGCTTAGGGTCCGGGCCTGCTGCTGCTGCTGGGGACAGGTGCCCTCCACAGGGACCTCGAAGACAAGAG |
| | GGCCATATCCTGCTGCATGACTTCCTGTGCTGGCAGGAGCCCTGTGTCTGGAAAGACGACCACACCCTGCTCACCAGCAGGGGCC |
| | AGCAGGCCAGGCCCCAGGGATGCCCAGGCCCACCCTGGCAGACCCAGGTGTGCCACCAGTGCTATCCTGCCCTGATAAGGGCATTACTCAG |
| | GAACAGTGTGAGGCCAGGGGCTGCTACTATCCCTGCCAAGCAGGGCCTGCAGTGGGCAGCCCTGTCTTCCCCCAGCTACCCCTCTATAAGCTGGAGAAT |
| | CTGAGCAGCTCTGAAATGGGCTACACTGCCGACCACCCCACCTTCTTCCCCAAGGATATTCTGACTCTGAGCCTGGATGTGATGATGGAGACTGAGAACAGGCTGCAC |
| | TTCACCATCAAGGACCCTGCCAACAGGAGGTATGAGGTGCCCTGGAAAACTCCCAGGGTGCACTCTAGGGCCCCCAGCCCCTGTATTCTGTGGAGTTCTCTGAGGAGCCTTTGGGGTC |
| | ATTGTCCACAGGCAGCTGGATGCAGGGTGCTGCTGAATACTACTGTGGCCCTCTGTTCTTTGCTGACCAGTTCCTGCAGCTGACCACTGCCCTGGCCTGGTGGGAG |
| | GCTGAGCATCTGAGCCCCCTGATGCTCCAGGCTCCAGCACCACATCTGTGCAGCACCCACTATAACCTGCCAACCCTATAGCCCTGACTGAGGCC |
| | CTGGAGGATGGGGGTCTGCCATGGGGTGTTCCTGCTGAACAGCAATGCCATGCCCCTCCTGCCCCTGTCTTGGAGATCTACTGGGGCCATCCTGGATGTGTAT |
| | ATCTTCCTGGGCCTGAGCCCAAGTCTGTGGTGCAGCAGTACCTGGATGTGGTGCTACCCTTCATCCCCCCTACTGGGGCCTGGCTTCCACCTGTGCAGGTGGGGCTACTTCT |
| | ACTGCTATCCACCAGGGCAGGTGGTGGAGAACATGACCAGGGGCTCACTTCCCGTCTGGGACAATGACCTGGACTACATGGACTTCTACTTTTAATAAGGATGGG |
| | TTCAGGGACTTTCCTGCCATGGTGCAGGAGGTGCATCAGGGGGGCAGGAGATATATGGATTGTGGACCCTGCTATTTCTAGCTCTGTGGCCCTGCTGGCCAGCTATAGGCCCTATATGATGAG |
| | GGGCTGAGGAGGGGGTGTTCATCACTAATGGAGACTGGCCAGCCCTGATGGCAAGGTGTGGCCTGGCTCTACTGCCTATCTCCTGATTCACCAACCCCACTGCCCTGGTGGGAG |
| | GATATGGTGGCTGATGTTCATGACCAGGTGCCTTTGATGGCATGTGGAATTGACATGGATGAGCCCAGCAACTTTATCAGGGGCTCTGAAGATGGCTCCGCCCAACAATGAGCTGGAGAAC |
| | CCCCCCTATGTGCCTGGGGTGGTGGGGGCACCCTGCACGCTCGCCACACTCTGTGCCAGCAGGCCACCCACTATAACCTGCCAACCCTATAGCCCTGACTGAGGCC |
| | ATTGCCTCTCACAGGGCCCTGGTCAAGCCTAGGGGACTATGCCCCTTGTGATCAGCAGGTCTACTTTGCTGTGGCCATCGCAATCCGCGATGTGTGGTCTAGC |
| | TGGGAGCAGCTCTGTGCCTGAGATCCTGCAGTTTAATCTGCTGGGGGTGCCCCTGGGTGGGGGCTGATGTGTGTGCTTCCTGAGGAGCTGTGTGAGG |
| | TGGACTCAGCTGGGGGCTTCTACCCCTTCATGAGAAACCACAACTCTCTGCTGAGCGCCCAGGAGCCCTATTCTTTTCTGAGCCTGCCCGAGCAGGCTATGAGGACCCTGACT |
| | CTGAGGTATGCCCTGCTGCCCCCACCTGTATACCCTGTTTCCATCAGGCCCATGTGGCTGGGGAGACTGTGGCCAGACCTCTGTTCCTGAGATGTTCCCCAAGAGATAGCTCTACTTGGACTGTG |
| | GACCACCAGCTGCTGTGGGGGGAGGCTCTGCTGATCACCCCTGTGCTGCAGGCTGAGGAAGCTGAGGTGACTGGCTATTTCCCCCTGGGCACCTGTGCCCATT |
| | GAGGCCTGGCTCTGCCCCTGGCCTGAGGAGCCTGCCATCTGAGGGCCAGTGGGTGACCCTGCCCCTGTGCACTATCAATGTGCACCTGAGGGCT |
| | GGCTACATCCCCCTGCAGGCCCCTGGCCTGACTACTGAGTCTAGGCAGCAGCCCATGGCCCTGGCTGTGGCTCTGACCAAGGGGGGGCAGCCCAGGGGGAGCTGTTCTGGGAT |
| | GATGGGGAGTCTCTGGAGGTGCTGGAGAGGGGGCCTACACCCAGGTGATCTTCCTGGCTAGGAATAACACCATTGTCAATGAGCTGGTGAGGGGGTGGCCTGCAG |
| | CTGCAGAAGGTGACTGTGCTGGGGGTGGCTACTGCCCCCAGCAGGTGCTGAGCAATGGGGTGCCTGTGAGCAACTTCACCTATAGCCCTGACACCAAGGTGCTGGACATCTGTGTGGAGC |
| | CTGCTGATGGGGGAGCAGTTCCTGGTGAGCTGGTGCTAA |
| 23 | > coGAA 核酸(有り6 ITR-ITR 構築物) |
| | >[L-ITR]-[ACTS101-LSP]-[5'UTR]-[coGAA (w/sp)]-[3'UTR]-[PolIII タ-ミネ-タ-]-[hGH ポリ A]-[PolII タ-ミネ-タ-rev]-[R-ITR] |
| | CTGCGGCTCGCTTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAGCCCGGGCGTCGGGCGACCTTTGGTCGCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATCACTAGGGGTTCCTTGTAGTTAATGATTA |
| | ACCCGCCATGCTACTTATCTACGGCGCGCCACGCGTTCTAGGAGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGCCCTGCCTGTTTGCTCTCTCTGTTTGCTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCTTACT |
| | AGTTCTAGGAGTTAATTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGCCCTGCCTGTTTGCTCTCTCTGTTTGCTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCTTACTATGTTGCTTTCTTTCTGTGCAA |
| | GGCTTTTTTAGGGCTGGAAGCTACCTTTGACATCATTTCCTCTGCGAATGCATTAATTTCTACAGAACCTATTACAGAAGGATCACCCAGCCTCTGCTTTTCGTACAACTTTCCCTTAAAAAACTGCCAATCCCACTGCTGTTT |
| | GGCCCAATAGTGAGAACTTTTCCTGCTGCCTCTTGGTGGTTTTGCCTATTCTGCCTGCTGAAGACACTCTTGCCAGCATGGACTTCAACACTGTCTTTCTCTTTTGTTTACATGAAGG |
| | GTCTGGCAGCCAAACAATCACTCAAAGTTCAAACCTTATCATTTTTGCTTGTTCCTCTGGCGTTGTTTTGTACACATCAGCTTGCAGCTGAGCACCAGCCTGCTTCTCAGTACATTACTG |
| | CTGCAATACAGGACATGCTATAAAAATGGAAAGATGTTGCTTCTTGCTGCTGCTCAAGCTTGGTACCGCCACCATGGGGTCAGGCACCCTCCTCTGGATGTGGCTGTGTGTGC |
| | TCTCGTGTCTCTGGCCCACTGCTCCCTGCTGGCCATATCCTCCTCGTCGTCGCTACGCAGCTCTCTCCCACAGCACCCACCTCCTCCTCCAACAGCACGGGGCCCACCAGGCCCCC |
| | AGGGATGCCCAGGCCCACCCTGGCAGACCCAGGGCTGTGCCACCAGTGTGATATGTCGCCCTGATAAGCCCATTACTCACAGGAACAGTGTGAGGCCAGGGGCTGCTGCTATCCCTGCCA |
| | AGCAGGGCCTGCAGGGGCCCAGATGGGGCAGCCCTGGTGCTTCTTCCCCCCAGCTACCCCTCTTATAAGCTGGAGAATCTGAGCAGCTGAGCACTGCCCCTGGCCTGGTGGGAGTCTT |
| | GGATATTCTGACACTCTGAGGCCTGGATGTGACTGACAACAGGCCTGCCACTTCACCATCAAGGACCCTGCCAACAGGAGGTATGAGGTCCCCCTGGAAACTCCCAGCCCCCTGTATTCT |
| | GTGGAGTTCTCTGAGGAGCCTTTGGGGTCATTGTCCACAGGCAGCTGGATGCAGGGTGCTGCTGAATACTACTGTGGCCCTCTGTTCTTTGCTGACCAGTTCCTGCAGCTGACCACTGCCCTGGCCTGGTGGGAG |
| | GCCTGGCTGAGCATCTGAGCCCCCTGATGCTGCAGGCTCCAGCACCACATCTGTGCAGCACCCACTATAACCTGCCAACCCTATAGCCCTGACTGAGGCCCTGGAGGATGGGGGCTGTTCC |
| | CCATGGGGTGTTCCTGCTGAACAGCAATGCCATGCCCCTCCTGCCCCTGTCTTGGAGATCTACTGGGGCCATCCTGGATGTGTATATCTTCCTGGGCCTGAGCCCAAGTCTGTGGTGCAGCAGTACCTG |
| | GATGTGGTGGCTACCCCTTCATCGCCCCCTACTGGGGCCTGGCTTCCACCTGTGCAGGTGGGGCTACTTCTATCACCAGGGCAGGTGGTGGAGAACATGACCAGGGGCTCACTTCCCTCTGGACCCTGCTATTTCTAGCTCTGTGGCCCTGCTGGCCAGCTATAGGCCCTATATGATGAGGGGCTGAGGAGGGGGTGTTCATCACTAATGGAGACTGGCCAGCCCTGATGGCAAGGTGTGGCCTGGCTCTACTGCCTATCTCCTGATTCACCAACCCCACTGCCCTGGTGGGAGGCTATATGGTGGCTGATGTTCATGACCAGGTGCCTTTGATGGCATGTGGAATTGACATGGATGAGCCCAGCAACTTTATCAGGGGCTCTGAAGATGGCTCCGCCCAACAATGAGCTGGAGAACCCCCCCTATGTGCCTGGGGTGGTGGGGGGCACCCTGCACGCTCGCCACACTCTGTGCCAGCAGGCCACCCACTATAACCTGCCAACCCTATAGCCCTGACTGAGGCCATTGCCTCTCACAGGGCCCTGGTCAAGCCTAGGGGACTATGCCCCTTGTGATCAGCAGGTCTACTTTGCTGTGGCCATCGCAATCCGCGATGTGTGGTCTAGCTGGGAGCAGCTCTGTGCCTGAGATCCTGCAGTTTAATCTGCTGGGGGTGCCCCTGGGTGGGGGCTGATGTGTGTGCTTCCTGAGGAGCTGTGTGAGGTGGACTCAGCTGGGGGCTTCTACCCCTTCATGAGAAACCACAACTCTCTGCTGAGCGCCCAGGAGCCCTATTCTTTTCTGAGCCTGCCCGAGCAGGCTATGAGGACCCTGACTCTGAGGTATGCCCTGCTGCCCCCACCTGTATACCCTGTTTCCATCAGGCCCATGTGGCTGGGGAGACTGTGGCCAGACCTCTGTTCCTGAGATGTTCCCCAAGAGATAGCTCTACTTGGACTGTGGACCACCAGCTGCTGTGGGGGGAGGCTCTGCTGATCACCCCTGTGCTGCAGGCTGAGGAAGCTGAGGTGACTGGCTATTTCCCCCTGGGCACCTGTGCCCATTGAGGCCTGGCTCTGCCCCTGGCCTGAGGAGCCTGCCATCTGAGGGCCAGTGGGTGACCCTGCCCCTGTGCACTATCAATGTGCACCTGAGGGCTGGCTACATCCCCCTGCAGGCCCCTGGCCTGACTACTGAGTCTAGGCAGCAGCCCATGGCCCTGGCTGTGGCTCTGACCAAGGGGGGGCAGCCCAGGGGGAGCTGTTCTGGGATGATGGGGAGTCTCTGGAGGTGCTGGAGAGGGGGCCTACACCCAGGTGATCTTCCTGGCTAGGAATAACACCATTGTCAATGAGCTGGTGAGGGGGTGGCCTGCAGCTGCAGAAGGTGACTGTGCTGGGGGTGGCTACTGCCCCCAGCAGGTGCTGAGCAATGGGGTGCCTGTGAGCAACTTCACCTATAGCCCTGACACCAAGGTGCTGGACATCTGTGTGGAGCCTGCTGATGGGGGAGCAGTTCCTGGTGAGCTGGTGCTAA |
| | TCGCGAGCTCGAATTCACTGGCCGTCGTTTTACAACGTCGTGACTGGGAAAACCCTGGCGTTACCCAACTTAATCGCCTTGCAGCACATCCCCCTTTCGCCAGCTGGCGTAATAGCGAAGAGGCCCGCACCGATCGCCCTTCCCAACAGTTGCGCAGCCTGAATGGCGAATGGCGCCTGATGCGGTATTTTCTCCTTACGCATCTGTGCGGTATTTCACACCGCATATGGTGCACTCTCAGTACAATCTGCTCTGATGCCGCATAGTTAAGCCAGCCCCGACACCCGCCAACACCCGCTGACGCGCCCTGACGGGCTTGTCTGCTCCCGGCATCCGCTTACAGACAAGCTGTGACCGTCTCCGGGAGCTGCATGTGTCAGAGGTTTTCACCGTCATCACCGAAACGCGCGAGGCAGCTGCGGTAAAGCTCATCAGCGTGGTCGTGAAGCGATTCACAGATGTCTGCCTGTTCATCCGCGTCCAGCTCGTTGAGTTTCTCCAGAAGCGTTAATGTCTGGCTTCTGATAAAGCGGGCCATGTTAAGGGCGGTTTTTCCTGTTTGGTCACTGATGCCTCCGTGTAAGGGGGATTTCTGTTCATGGGGGTAATGATACCGATGAAACGAGAGAGGATGCTCACGATACGGGTTACTGATGATGAACATGCCCGGTTACTGGAACGTTGTGAGGGTAAACAACTGGCGGTATGGATGCGGCGACCAGACGCGCCCTGTAGCGGCGCATTAAGCGCGGCGGGTGTGGTGGTTACGCGCAGCGTGACCGCTACACTTGCCAGCGCCCTAGCGCCCGCTCCTTTCGCTTTCTTCCCTTCCTTTCTCGCCACGTTCGCCGGCTTTCCCCGTCAAGCTCTAAATCGGGGGCTCCCTTTAGGGTTCCGATTTAGTGCTTTACGGCACCTCGACCCCAAAAAACTTGATTAGGGTGATGGTTCACGTAGTGGGCCATCGCCCTGATAGACGGTTTTTCGCCCTTTGACGTTGGAGTCCACGTTCTTTAATAGTGGACTCTTGTTCCAAACTGGAACAACACTCAACCCTATCTCGGTCTATTCTTTTGATTTATAAGGGATTTTGCCGATTTCGGCCTATTGGTTAAAAAATGAGCTGATTTAACAAAAATTTAACGCGAATTTTAACAAAATATTAACGTTTACAATTTCAGGTGGCACTTTTCGGGGAAATGTGCGCGGAACCCCTATTTGTTTATTTTTCTAAATACATTCAAATATGTATCCGCTCATGAGACAATAACCCTGATAAATGCTTCAATAATATTGAAAAAGGAAGAGTATGAGTATTCAACATTTCCGTGTCGCCCTTATTCCCTTTTTTGCGGCATTTTGCCTTCCTGTTTTTGCTCACCCAGAAACGCTGGTGAAAGTAAAAGATGCTGAAGATCAGTTGGGTGCACGAGTGGGTTACATCGAACTGGATCTCAACAGCGGTAAGATCCTTGAGAGTTTTCGCCCCGAAGAACGTTTTCCAATGATGAGCACTTTTAAAGTTCTGCTATGTGGCGCGGTATTATCCCGTATTGACGCCGGGCAAGAGCAACTCGGTCGCCGCATACACTATTCTCAGAATGACTTGGTTGAGTACTCACCAGTCACAGAAAAGCATCTTACGGATGGCATGACAGTAAGAGAATTATGCAGTGCTGCCATAACCATGAGTGATAACACTGCGGCCAACTTACTTCTGACAACGATCGGAGGACCGAAGGAGCTAACCGCTTTTTTGCACAACATGGGGGATCATGTAACTCGCCTTGATCGTTGGGAACCGGAGCTGAATGAAGCCATACCAAACGACGAGCGTGACACCACGATGCCTGTAGCAATGGCAACAACGTTGCGCAAACTATTAACTGGCGAACTACTTACTCTAGCTTCCCGGCAACAATTAATAGACTGGATGGAGGCGGATAAAGTTGCAGGACCACTTCTGCGCTCGGCCCTTCCGGCTGGCTGGTTTATTGCTGATAAATCTGGAGCCGGTGAGCGTGGGTCTCGCGGTATCATTGCAGCACTGGGGCCAGATGGTAAGCCCTCCCGTATCGTAGTTATCTACACGACGGGGAGTCAGGCAACTATGGATGAACGAAATAGACAGATCGCTGAGATAGGTGCCTCACTGATTAAGCATTGGTAACTGTCAGACCAAGTTTACTCATATATACTTTAGATTGATTTAAAACTTCATTTTTAATTTAAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTGATAATCTCATGACCAAAATCCCTTAACGTGAGTTTTCGTTCCACTGAGCGTCAGACCCCGTAGAAAAGATCAAAGGATCTTCTTGAGATCCTTTTTTTCTGCGCGTAATCTGCTGCTTGCAAACAAAAAAACCACCGCTACCAGCGGTGGTTTGTTTGCCGGATCAAGAGCTACCAACTCTTTTTCCGAAGGTAACTGGCTTCAGCAGAGCGCAGATACCAAATACTGTCCTTCTAGTGTAGCCGTAGTTAGGCCACCACTTCAAGAACTCTGTAGCACCGCCTACATACCTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGCTGCTGCCAGTGGCGATAAGTCGTGTCTTACCGGGTTGGACTCAAGACGATAGTTACCGGATAAGGCGCAGCGGTCGGGCTGAACGGGGGGTTCGTGCACACAGCCCAGCTTGGAGCGAACGACCTACACCGAACTGAGATACCTACAGCGTGAGCTATGAGAAAGCGCCACGCTTCCCGAAGGGAGAAAGGCGGACAGGTATCCGGTAAGCGGCAGGGTCGGAACAGGAGAGCGCACGAGGGAGCTTCCAGGGGGAAACGCCTGGTATCTTTATAGTCCTGTCGGGTTTCGCCACCTCTGACTTGAGCGTCGATTTTTGTGATGCTCGTCAGGGGGGCGGAGCCTATGGAAAAACGCCAGCAACGCGGCCTTTTTACGGTTCCTGGCCTTTTGCTGGCCTTTTGCTCACATGTTCTTTCCTGCGTTATCCCCTGATTCTGTGGATAACCGTATTACCGCCTTTGAGTGAGCTGATACCGCTCGCCGCAGCCGAACGACCGAGCGCAGCGAGTCAGTGAGCGAGGAAGCGGAAGAGCGCCCAATACGCAAACCGCCTCTCCCCGCGCGTTGGCCGATTCATTAATGCAGCTGGCACGACAGGTTTCCCGACTGGAAAGCGGGCAGTGAGCGCAACGCAATTAATGTGAGTTAGCTCACTCATTAGGCACCCCAGGCTTTACACTTTATGCTTCCGGCTCGTATGTTGTGTGGAATTGTGAGCGGATAACAATTTCACACAGGAAACAGCTATGACCATGATTACGCCAAGCTTGCATGCCTGCAGGTCGACTCTAGAGGATCCCCGGGTAC

【表９－１１】



| | |
|---|---|
| | GATATGGTGGCTCGAGTTTCATGACCAGGTGCCCTTTGATGGCATGTGGATTGCATGAATGAGCCCAGCAACTTTATACAGGGCTCTGAAGATGGCTGCCCCAACAATGAGCTGGACAACCCCCCTATGTGCCTGGGGTGGTGG |
| | GGGCCACCCTGCAGCGTGCCACCATCTGTGCCAGCAGCCCACCAGTTCCTGAGCACCCACATAACCTGCACAACCTGTATGGCCTCACTGACCCCATTCCCTCTCACAGGGCCCTGCTGAAGGCTAGGGGGACTAGGCCCTTTGT |
| | GATCAGCAGTCTACTTTTGCTGGCCATGGCATGGTAGTGTGGTCTAGCTGGGACTGTGGGGCAGCTCTGCTGCAATCCTGCAGATCCTGCAGTTTAATCTGCTGGGGGTGCCCCTGGTGGGGCTGGATGAT |
| | GTGTGTGCCTTCCTGGCCAATACCTCTGATGAGCTGTGTGTGAGGTGCCATCTGTGGCTTCTACCCCTTCATGAGAACAACACAACTCTCTGCTGCTCAGCCCTGCCCCAGACCCTATTCTTTTTCTGAGCCTGCCCAGCAGG |
| | CTATGAGGAAGGCCCTGACTCTGAGGTATGCCCTGTTCCATCATCAGGCCCATGTGGCCTGGGGACACTGTGTCCCTAAGGATACCTCTATTTGTTTTCCTGAGCCTGTGGTGAGCTCTGTTCCTGGACTGTGGACCA |
| | CCAGCTGCTGTGGGGGAGGCTCTGCTGCAGGCTGAGGTGACTGGCTATTCCCCCTGGGCACCTGTGCCCATTGAGCCCCTGGGCTCTCTGCCCCCCTCCCCT |
| | GCTGCCCCCAGGGAGCCTGGCCATCCACTCTGAGGGCCAGTGGGTGACCCTGCCCCTCTGGCACTATACAATGTGCACCTGAGGGCCCTGGCCCTGACTACCACTGAGTCTAGGCAGC |
| | AGCCCATGGCCCTGGCTGTGGCTCTGACCAAGGGGGGGGGAGCCAGGGGGGAGCTGTTCTGGAGGTGCTGGAGGTGCTGGAGAGGGGGCCTACACCCAGGTGATGTTCCTGGCTAGGAATAACACCATTGTCAA |
| | TGAGCTGGTGAGGGTGACCTCTGAGGGGCTGGCCTGCAGCTGCAGAAGTGACTGTGCTGGGGGTGGCTACTGCCCCCCAGCAGTGCTGAGCAACTTCACCTATAGCCTGACACCAAGGTGCTG |
| | GACATCTGTGTGAGCCTGCTGATGGGGGAGCAGTTCCTGGTGAATTTAAATCTCGAGCCGGGGCGGAGTGTGGTTAGTCTCCCAGGAGAGCAGAGCCTGTGTGCGGGCAGCAGCTGT |
| | GTGCCTGCCCTCCTGGGCGTTGTTAAGTGCAATTATTTTTAATAAAAGGGCCACTTTCCACAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGTACCCCTGCCCCTGCCACATCTCTCCTTCTAGCCTCCGGTTGCCACTCCCTCCCCAG |
| | TGCCTCTCCTCTGGCCCTGGAAGTTGCCACTCCAGTGCCCACCAGCCTTGTCCTCTAATAAAATTTAAGTTGCATCATTTTGTCTCACTAGGTGTCCTTCTATAATATTATGGGGTGGAGGGGGTGGTATGGAGCAAGGGCAAGTTGG |
| | GAAGACAACCTGTAGGGCCTGCGGGGTCTATTGGGAACCAAGCTGGAGTGCAGTGGCACAATCTTGGCTCACTGCAATCCTCCGCCTCCTGGGTTCAAGCGATTCTCCTGCCTCAGCCTCCCGAGTTGTTGGGATTCCAGGCATGC |
| | ATGACCAGGCTCAGCTAATTTTTGTTTTTTGGTAGACGGGGTTTCACCATATTGGCCAGGCTGGTCTCCAACTCCTAATCTCAGGTGATCTACCCACCTTGGCCTCCCAAATTGCTGGGATTACAGGCGTGAACCACTGCTC |
| | CCTTCCTGTTGTCCTTCTCATTTTAAAAAAGAGAAAATGTTCTGGCACCTGCACTTGGGAGGCAAGGCTATTTGTTGTTTCTGTTTTTGTTTGTTTTTGAGACGGAGTCTCGCTCTGTCGCCCAGGCTGGAGTGCAGTGGCGCA |
| | GTAGCATGGCGGGTTAATCATTAACTACAAGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAAAGGTCGCCCGACGCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGC |
| | GAGCGAGCGCGCAG |
| 24 | > coGAA GAA 核酸在有义 ITR-ITR 構築物<br>>[L-ITR]-[ACTUS101-LSP]-[5'UTR]-[coGAA w/sp)]-[3'UTR]-[PolIII 分ミネ-分-]-[hGH ポリ A]-[PolIII 分ミネ-分- -rev][R-ITR]<br>CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAGCCCGGGCGTCGGGCGACCTTTGGTCGCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATCACTAGGGGTTCCTTGTAGTTAATGATTA |
| | ACCCCCCATCCTACTTATCTACGCGCCGCCCACCCGTTCTAGAGTTTAATTTTTAAAAAGCAGTCCAAAGTCCAAGTCCCCTTCCGCAGCATTTACTCTCTCTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCTTACT |
| | AGTTCTAGGAGTTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCCAAGTGCCCTTGCGAGCATTTACTCTCTCTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCTTACTATAGAGCGGCCGCCACGATGTGCTGGAATTC |
| | GGCTTTTTTAGGGCTGGAAGCTACTTTGTGCGAATGCATGTATAATTTCTACAGAACCTATTAGAAAGGATCACCCAGCCTCTGTTTTGTACAACTTTCCCTTAAAAAACTGCCAATCCCACTGCTGTTT |
| | GGCCCAATAGTAGAGAACTTTTCCTGCTGCCTCTTGGTGCTTTTGCCTATGGCCCCTATTCTGCCCGTGAAGACATCCTTGCCAAGCTCTGACAATCCTCTTTCCTCTTTTGTTTTACATGAAGG |
| | GTCTGGCAGCCAAAGCAATCACTCAAAGTTCAAACCTTATCATTTTTTGTCTTTGTTCCTCTTGGCCTTTGTTTTTGTTTTTT

【表９－１２】

| | |
|---|---|
| | TGCATGACCAGGCTCAGCTAATTTTTGTTTTTTGGTAGAGACGGGGTTTCACCATATTGGCCAGGCTGGTCTCCAACTCCTAATCTCAGGTGATCTACCCACCTTGGCCTCCCAAATTGCTGGGATTACAGGCGTGAACCACTG |
| | CTCCCTTCCCTGTCCTTCTGATTTTAAAAAAAGCAGAAATGTTCTGGCACCTGCACTTTGCTACTATTTGCTTTCTTTCTTTTGATGGACAGCCTATGTTGTTTAAACCGGCCCGCCGTAGA |
| | TAAGTAGCATGGCGGGTTAATCATTAACTACAAGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTGCGCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAAAGGTCGCCCGACGCCCGGGCTTTGCCGGGCGGCCTCAGTGG |
| | AGCCGAGCCGAGCGCCCAG |
| 25 | > coGAA GAA 核酸C BGH 尺U A |
| | ATGGGGGTGAGGCACCCTCCCTGTTCTCACAGGCTGCTGGTGTCTCTGGCCATATCCTGCTGCTATCCTTCTGCATGACTTCCTGCTGGTGCCTAGGGAGCCTGTCTGGCAGCAGCCCTGTGC |
| | TGGAAGACGACCCACCCTGCTCACCAGCAGGGGGCCAGCAGGCCCAGGGCATGCCCAGGCCCACCCTGGCAGACCCAGGGCTGTGCCCACCCACCCTGTGATGTGCCTCCCAACAGCAGATTTGACTGTGCCCCTGATAAGGCC |
| | CATTACTCAGGAACAGTGTGAGGCCAGGGGCTGCTGCTATATCCCTGCCAAGCAGGGCCTGCAGGGGGCCCAGATGGCAGGCTGCTGGTGTTCTTCCCCCCCAGCTACCCCTCTTATAAGCTGGAGAATCTGAGCAGCTCTGAA |
| | ATGGCTACACTGCCACTCTGACCAGGACTACCCCACCTTCTCCCAAGGATTATTCTGACTCTGAGGCTGGATGTCATGATGGAGCTGCACTTCACCATCAAGGACCCTGCCAACAGGAGGTATGAGGTGC |
| | CCCTGGAAACTCCCAGGGTGCACTCTAGGGCCCCCAGCCCCCTGTTATTCTGTGGAGTTCTCTGAGCAGGCTTTTGGGCTCATTGTCCACAGGCAGCTGGATGGCAGGGTGCTGCTGAATACTACTGTGGCCCCTCTGTTCTTTGC |
| | TGACCAGTTCCTGCAGCTGAGCACCAGCCTGCCTTCTCAGTACATTACTGGCCTGGCTGAGCATCTGAGCCCCCCTGATGCTGAGCCACCTTGTGGAACAGGAATCACCGTGTGGAGCCAACC |
| | CTGTATGGCAGCCACCCCTTCTACCTGGCCTGGAGGATGGGGCTCTGCCCATGGCATTGCCATGCAATGCCATGCAGGTATGCTGCTGCAGCCCTCTCCTGCGCTGTGTTGGAGATCTACTGGGGCATCCTGCATG |
| | TGTATATCTTCCTGGGCCTGACCCAAGTCTGTGATGCTGGCTACCCCTTCATGCCCCCCTACTCGGGCCCTGGCCTTCCACCTGTGCTTCCATCAGGCCCATGTTGGCTGGGACACTGTTGGCCAGA |
| | GGTGGAGAACATGACCAGGGCTCACTTCCCCTCTGGATGTGCAGTGGAATGACCTGGACTACATGGACAGACTTCACTTTTAATAAGGATGGGTTCAGGGACTTCCTGCCATGGTGCAGGAGCTGCATCAGGGGGGC |
| | AGGAGATATATGATGATTGTTGGACCCTGCTATTTCTAGCCTCTGCCAGCTATAGGCCCTATGATGAGGGCCTGCAGGAGGGGGTGTTCATCACTAATGAGACTGGCCAAGGTGTGGCCTGCCT |
| | CTACTGCCTTCCCTGATTTCACCAACCCCACTGCCCTGGTGGGAGGATATGGTGGCTGAGTTTCATGACCAGGTGGCCTTTGATGGCATCGTGAGTTGACATGAATGGAGCTGTTATGGCCTGACTGAGGCC |
| | CTGCCCCAACAATGAGCTGGAGAACCCCCCCTATGTGCCTGGGGTGGTGGGGGGCACCCTGCAGGCTGCCACCATGTGTGCCAGCAGCCACCACTATAACCTGCACACCCACTATGGCCTGACTGAGGCC |
| | ATTGCCTCTCACAGGCCCTGGTGAAGGCTAGGGGGACTAGGCCCTTTGTGATCAGCAGGTCTACTTTGCTGGCCATGGCAGGTATGCTGGCCACTGGACTGGGAGTGTGTGGTCATGAGCTGTGTGC |
| | CTGAGATCCTGCAGTTTAATCTGCTGGGGGTGCCCCTGGTGGGGGCTGATGTGTGTGCTGGCCAATACCTCTCAGAGCTGTGTGTGAGGTGGCTCACCTGAGAAACCACAACTCTCT |
| | GCTGAGCCTGCCCCAGAGCCCTATTCTTTTTCTGAGCCTGCCCAGCAGGCTATGAGGAAGGCCCTGACTCTGCTGGCCCCCAGTGTTCCATACCTGTTCCATCAGGCCCATGTTGGCTGGGACACTGTTGGCCAGA |
| | CCTCTGTTCCTGGAGTCCCCAAGGATAGCTCTACTTGACCTGTGCGGGGGAGGCTCTCCTCATCACCCCTGTGCTGCAGCCTCGGAACGCTGAGGTGACTGGCTATTCCCCCTGGCACCTGGTATG |
| | ATCTGCAGACTGTGCCCATTGAGGCCCTGGCTCTCTGCCCCTCCCCTGCTGCCCCCAGGGAGGCCTGCCATCCACTCTGAGGCCAGTGGGTGACCCTGCCTGCCCTGCCATGACCTGGAGGCTGGCTA |
| | CATCATCCCCCTGCAGGGCCTGGCCTGACTACCACTGAGCCCATGGCCCTGGCTGTGGTCTCTGCCAGGGGGGGGAGGCCCAGAAGGGTGTGTCCTGGCCATGAGGTGCTGGAGGTGCTGGACGAGG |
| | GGGGCCTACACCCAGGTCTTCCTCGGCTGAGGAATAACACCATTGTCATCAATGAGCTGGTGAGGGGTGACCTCTGAGAGGGGCATTGCCAGCATGTGCCAGGTGCTGGAGCTGGACGCA |
| | ATGGGGTGCCTGTGAGCAACTTCACCTATAGCCCTGACATCTGTGTGAGCCTGCTGATGGGGCAGCAGTTCCTGGTGATGGGGCAGTGTGTGTTATGTCTCCACAGA |
| | GGGAGGCTGGTCCCCAGGGAAGAGCTGTGTGCGGCCTGTGGGGTTGTTAATGAAAGGGCATTTGCAAAAAAAAAAAAAAAAGGTGCAGTCGACATTTGCA |
| | GATCTGTGGCTTCTAGCTGCCCGGGTGGCATCCCTGTGACCCCTCCCCAGTGCCTCCTGGCCCTGGAAGTTGCCACTCCAGTGCCCACCAGCCTTGTCGTCTGTTC |
| | TATAATATATGGGGTGGAGGGGGGTGGTATGGAGCAAGGGGCAAGTTGGGAAGACAACCTGTAGGGCCTGCGGGGTCTATTGGCAACCAAGCTGGCACAACCAATCTCCGCCCCTCCTGGGTTC |
| | AAGCGATTCTCCTGCCTCAGCCTCCCGAGTTGTTGGGATTCCAGGCATGCACCACCACGCCCAGCTAATTTTTGTTTTTTGGTAGAGACGGGGTTTCACCATATTGGCCAGGCTGGTCTCCAACTCCTAATCTCAGGTGATCTA |
| | CCCACCTTGGCCTCCCAAATTGCTGGGATTACAGGCGTGAACCACTGCTCCCTTCCCTGTCCTTCTGATTTTAAAAAA |
| 26 | > coGAA GAA 核酸C BGH 尺U A RevPolII |
| | ATGGGAGTGAGACATCCTCCCTTGTTCTCATAGACTGCTGGCTGTGTCTCTGGTGTCTCTGGCTACAGCTGCTCTGGGACATATTTCTGCTGCATGATTTTCTGCTAGTGCCTAGAGAGCGTCTGTGATTTCTTCCTGTGGCT |
| | GGAGGAGACACATCCTGCTCATCAGCCAGGAGCTTCTAGACCTGGACTAGACTACCTGGAAACACCTAGAGCTGTGCTCCTCAATTCTAGATTTGATGTGCTCCTCATAAGGCTA |
| | TAACACAGGAGCAGTGTGTGAGGCTAGAGGATGTTGTTATATTCCTGCTGAAGCAGGGAGCTCAGATGGGACTAGCCTTTGTTTTTTTCCTCCTTCTTATCCTTCTTCTGACATG |
| | GGATATACAGCTACACTGACAAGAACAACACCTACATTTTTCCTAAGGATATTCTGACACTGAGACTGGATGTCATTACAATTTTCACATTTTACAAGATGATATGAGGTGCTCT |
| | AGAGACACCTAGATGCACTTCTAGAGGTCCTTCTCCTCTGTATTCTGTGAGGAGCCTTTTGGAGTGATTGTGCATAGACACAGCTGGCTCCCTCTGTTTTTGCTGATC |
| | AGTTTCTGCAGCTGTCTACATCTCGTGCCTTCTCAGTATATATTACAGGACTGGCTGAGCATCTGTCTCCTGATGCTGTCTGATGCTGCTTCCTACACCTGAGAGCTAATCTGTAT |
| | GGATCTCATCCTTTTATCTGGCTCTGGAGGATGGAGGATCTCCTCATGGAGTGTTTCTGCTGAATTCTAATGCTATGGATGCTGCAGCCTTCTCGCTGCTGTGGTGTATAT |
| | TTTTCTAGGACCTGAGCCTAAGTCTGTGGATGTAGGGATATCCTTTTATGCCTCCTTTATTGGGGACTGGGATTCTCCTGCTATTCACAGCACGGTGGTTCGAGA |
| | ATATGACAAGAGCTGATTTCCTCTGGATGTGCAGTGGAATGACTTCTAGATTATATGGATTCTAGAAGACATTTACATTTAATAAGGATGCAGTCTGCTATGGCAGAGGAAGAACATAT |
| | ATGATGATTGTGGATCCTGCTATTTCTTCTGGACCTGCTGATCTATGATGAGGGCCTGCAGGAGGGGGTGTTCATTACAATGAGACTGGCCAAGGTGTGGCCTGCCTGGAGTTT |
| | TCCTGATTTTACAAATCCTACAGCTCTGGCTTGGTGGGAGGATATGGTGGCTGAGTTTCATGATCAGGTGCCTTTTGATGGCAATCTGCATATTAAGAGATGGATGTCCTAATA |
| | ATGAGCTGAGAATCCTCCTTATGTGCCTGGAGTAGTGGCAGCAACACTGCAGCCTGCTACAATTTGTCTGTCTCACAGTTTCTGTCTCACACATTATAATCTGCATAGACAGGCTATGCTTCTTGTGCCTGCA |
| | AGAGCTCTGGTGAAGGCTAGAGGAACAAGACCTTTGTGATTTCTAGATTCACATTGTGCTGACAGGCACATGTATGCTTCTTGTGGCACAGCTAGCTCTTCTTGTGCCTGCA |
| | GTTTAATCTGCTAGGAGTGCCTCTGGTGGGAGCTGATGTGTGTGGATGTAGGAGCTGTGTGACATGCACACAGCTGGGAGCTTTTTATCCTTTTATGAGAATCATAATTCTCTGCTGTCTCTGCCTC |
| | AGGAGCCTTATTCTTTTCTGAGCCTGCTCAGCAGGCTATGAGAAAGGCCTCGACTCTGAGATATGCTCTGCTGGCCTCATCTGTTGACTCAGGCCTATGACCTCTGTTTCTGGAG |
| | TTTCCTAAGGATTCTTCTACATGGACAGTTGATCATCAGCTGCTGTGGGGAGAGGCTCTGCTGAATTACACCTGTCTCTCTGGGAACATATTTCCTCTGGGAACATGTTGATCTGCAGACAGTGCC |
| | TATAGAGGCTCTGGGATCTCTGCCTCCTGCTGCTCCTAGAGAGCCTGCTATTCATTCTGAGGGACAGTGGGTGACACTGCCTGCTCTCTGACAATTAATTATTCATCTCTGCAGG |
| | GACCTGCACTGACAACAACACAGCTCTAGACAGCCTATGGCTCTGCTCTGACAAAGCGCAGCAGCCTACAGCAGCTCTGTTTCCGATCATCGACAGTCTCTGCAGAGAGGCAGCTTATACACAGGTG |

10

20

30

40

50

【表９－１３】

| | |
|---|---|
| | ATTTTTCTGGCTAGAAATAATACAATTGTGAATGAGATGACATCTGAGGGAGCTGCAGCTGCAGCAAGGTGCACAGTGCTGGGACTGGCTACAGCAGGTGCTGTCTGTCTAA<br>TTTTACATATTCTCCTGATACAAAGGTGCTGGATATTTGTGTCTCTCCTGATGGGACAGCAGTTTCTGCGTGTCTTCCTCTTAATGATTTAAATCCTCCAGCAGGGAGGCTGGTTCCCCA<br>GGGAAGCAGAGCCTGTGTGGGGCCTGGGGTTGTTAATTAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGGTAGCAGTGCAGATCTGTGCTTCTAGCT<br>GCCCGGGTGGCATCCCTGTGACCCCTCCCCAGTGCCTCTCCTGGCCCTGTCATCTTCTGACTAAGGTGTCCTTCTATAATATTATGGGGTGGA<br>GGGGGGTGGTATGGAGCAAGGGCCAAGTTGGGAAGACAACCTGTGGTTATTGGGCACAACTTCTGCCTCACTGCAATCTCCGCCTCCTGGGTTCAAGCGATTCTCCTGCCTCAG<br>CCTCCCGAGTTGTTGGGATTCCAGGCATGCATGACCAGGCTCAGCTAATTTTTGTTTTTTGGTAGAGACGGGGTTTCACCATATTGGCCAGGCTGGTCTCCAACTCCTAATCTCAGGTGATCTACCCACCTTGGCCTCCCAAATT<br>GCTGGGATTACAGGCGTGAACCACTGCTCCCTTCCCTGTCCTTCTGATTTTAAAAAAAGAGAAAGTTCTGCATTTTTGTTTGTCTTGATTTTTGTTTTTGTTTGATGGAGAGCGTA<br>TGTT |
| 27 | > coGAA プラスミド構築物<br>TCTAGAGCTAGCATATGGAATCCATCGATTTAGGGATAACAGGGTAATATCATCGACGCGCGTATAATGGACTATTGTGTGCTGATATCTGTACACTTAAGGGCTAGATCTTTACGCTTACTGACTAGAG<br>GGTCCACGTTTAGTTTTTAAGATCCATTGATCTCCTAAACGGTCGCAAGATTCCTAGTCGCCTAGTGCCTGTAGTGCAGCGGCACTTTTTCTCTAAAGTCGTTGAGAGGAGGAGTCGTCAGACCAGATAG<br>CTTTGATGTCCTGATCGGAAGGATCGTTGGCCCCGTGCAGGCAGCTGTTAATTAACTGCGCGCGTCGCTGCGTCACTCAGCCGCCGGCGAACAGCCCGGCGTCGGGCGACCTTTGGTCGCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGC<br>GCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATCACTAGGGGTTCCTTGTAGTTAATGATTAACCCGCCATGCTACTTATCTACGTAGCCATCCACGCTGTTAACAGATCCTCTAGAACTAGTGGATCCCCCGGGCTGCAGGAATTC<br>TTTACTCTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCATTAGGAGCACAAACATTCCTTACTATGTTCTAGAGGTTAAATTTTTTAAAAAGCACTGCAAGTGCCCTTGCGAGCATTTACTCTCTCTGTTTTGCTCTGGTTAATAATCT<br>CAGGAGCACAAACATTCCTTACTATGTTCTAGAGCGGCGCCAGTGTGCTGGAATTCTGCAGATATCCATCACACTGGCGGCCGCTCGAGCATGCATCTAGAGGGCCCAATTCGCCCTATAGTGAGTCGTATTACAATTCACC<br>CAGCCTCTGCTTTTGTCAACTTTCCCATTAAAAACTGCCAATAGTGAGAACTTTTCCTGCTGCCTCTTGGTGTCTTTTGCCTATGCCTGCTGAAGACACTCTTTGCCAGCATGCAT<br>GGACTTAAACCCCTCCAGCTCTGCACAATCCCTCTTTCTCTTTTGTTTTACATGAAGGGTCTGGCAGCCAAAGCAATCACTCAAAGTTCAAACCTTATCATTTTTTGCTTTGTGGCTTTGGTTTGTACATCAGCTTTGA<br>AAATACCATCCCAGGGTTAATGCTGGGGTTAATTTATAACTGAGAGTGCTCTAGTTCTGCAATACAGGACATGCTATAAAAATGCAAAAGATGTTGCTTTCTGAGAGATCAGGTGGATTCTTGGGCATTTGCTTAAGCTTGGTACC<br>GCCACCATGGGGGTGAGGCACCCTCCCGTGTTCTCACAGGGTGCTGGCTGTGTGTCTCTGGTGTCTCTGGCCACTGCTGCCCTGCTGCCATATCCTCGCTGCATGGTGCTGCTGGCGGCAGCAGCC<br>CTGTGCTGGAAGAGACCCACCCTGCTCACCAGCAGGGGCCCAGCAGGCCCAGGGATGCCCACCCTGCGCAGACCCAGGCTGTGCTGGCCAACCCAGCAGGCAGATTTGACTGTGATGTCCAGCTGTCGTCAGTGCCCCTGA<br>TAAGCCCATTACTCAGGAACAGTGTGAGCCCAGGGCTCTGCTATATCCTCTGCCAAGCAGGCCCTGCAGGGCCCAGCATCGCCACCCTCGTCATTCTCCCCCCAGCTCACCCTCTCTTATATAACCTCGAGCAATCTCGAGCAGC<br>TCTGAAATGGCTACACTGCCACTCTGACCAGGACTACCCCCACCTTCTTCCCCAAGGATATTCTGCACTCTGAGGCTGATGATGCAGATGTGGACAAGTCTGCCTTTGTGTTTGGTCTGGCTTATCACTGCTCTGCTGCCTCCTGTTGA<br>AGGTGCCCCTGGAAACTCCCAGGTGCACTCTAGGGCCCCAGCCCCTGTATTCTGTGGGTCATTGCTCTGTGATGCATGTGCTGCTGGTCTGTGGTATACCCGTTACTTTCCTGTTATGTTTGTTTATCAGGGCTCTGA<br>CTTTGCTGACCAGTTCCTGCAGCTGAGCACCAGCCTGCCTTCTCAGTACATTACTGGCCTGGCTGAGCATCTGAGCCCCCTGATGCTGAGCAAGCTGCAGCTGAGCTACGCCGAGGCCGGCAGCTGCCTGGCCGCCGCCGAG<br>GCCAACCTGTATGGCCAGCCACCCCTTCTACCTGGCCCTGGAGGATGGGGGCTCTGCCACTGCAGGTCTACTTTGCTGCCCACTGCCCCCCTGGCCCTGCTGCCCGACCACCTGCAGCCCCTGACCTACAGCCACCTGACC<br>TGGATTGTCCTGAGCCCCCCTGGCCTTGGGGCTGATGTGTGTGGCCTACTGGGCCTGCTGTGCAGGTGGCCTGCTGGTCGCCGTGATCGTCTGGTACAGGATGCGGAAGAGGAACAAGAAGGGCGGCGAGTTCGCCATG<br>GCAGGTGGTGTGAGAACATGCACCATGGCCCTCACTTCCCTCTGGATGTGCAGTGGAATGACCTGGACTACATGGACGTGCTGGTGCCCAGCGAGTCCCTGGAGACCATCACCACCGTGATCATCATGACCAGCATCGTG<br>GGGGGCAGGAGATATATGATGATTGTGGACCCTGCTATTTCTAGCTCTGGCACCTATAGGCCCTGTGGTGGGGGAGGCTCTGCTGATCACCCCTGTGGTCATTTCCCCTGGGCACCT<br>CTGGCTCTACTGCCTTCCCTGATTTCACCAACCCACTGCCTGGTGGGAGGATATGGTGGCTGAGTTCATGCACCAGCTGCCGTTATGACATGTATCAGGGCTCTGAGGGCGTGGCCTCACTGCAGTGCTGGCCTGGTGTG<br>AGATGGCTGCCCCCAACAATGAGCTGGAGAACCCCCCCTATAGTGCCTGGGGGGTGGTGGGGGCCACCCTGCAGGGTGCTACTTTTGCTGCCACAGCCCACAGCCCTGACCTATGGCCCTGACTGAGCCATTGCCTCCAGGGCC<br>GAGGCCATTGCCCTCCAGGGCCCTGGTGAAGGCTAGGGGGACTAGGGGGCATGGCCCTTTGTGATCAGCAGGTCTACTTTTGCTGCCACTGCAGGTATGTGTGGTCTAGCTGGGAGCAGCTGGCCACTGCCCCCAGCAGGTGC<br>CTGTGCCTGAGATCCTGCAGTTTAATGTGCTGGGGGCTGATGTGTGGCCTGGGCAAATACCTCTGAGGAGCTGTGTGAGGTCATCTGAGAAACCACAACAGCTTCTCTGCTGAGCCCTGCCCCAGCAGACGTTGCTGCCCTG<br>GCCAGACCTCTGTTCCTGGAGTTCCCCAAGGATATGCTCTACTTGGACCACCAGCTGCTGTGGGGGGAGGCTCTGCTGATCACCCCTGTGGTCAGGCTGGCTATTTCCCCCTGGGCACCTGGGTCAGCTGCCCCTGCTG<br>GGTATGATCTGCAGACTGTGGCCCATTGAGGCCCTGGGCTCTCTGCCCCCTGCCTGCCCCCAGGAGAGCTGCCATCCACTCTGAGTGGCAGTGGCAGGTGTCTGGAGAGTGCTGTGGCCTGCAGCTGCCCCTGCCCCTGGCCT<br>TGGCTACATCATCCCCTGCAGGGCCCTGGCCTAGGAATAACACCATTGTCAATGAGCTGGTGATGAGGGTGACCTCTGAGGGGCCTGGCCTCCAGCTGCAGAAGGTGACTGTGCTGGGGGGTGGCTACTGCCCCCCAGCAGGTGC<br>GAGAGGGGGGGCCTACACCAGGTGATCTTCCTGGCTAGGAATAACACCATTGTCAATGAGCTGGTGATGAGGGTGACCTCTGAGGGGCCTGGCCTCCAGCTGCAGAAGGTGACTGTGCTGGGGGGTGGCTACTGCCCCCCAGCAGGTGC<br>TGACGAATGGGGGTGCGTGTGAGCAACTTCACGTATAGCCCTGACACCAAGGTGCTGGATCCCGTGACCGTGGCTGAGTGCATCTGGCCTGGTGTGCTGCTGGGCGCCGTGGCCATCGTGTCCTGGTACAGGATGCGGAAGAGG<br>TCCAGAGGGAGAGCTGTGTTCCCCAGGGAAGCAGAGCCTGTGTGCGGCGCCTGTGGGGGTTGTTAACTCCAATTATTTTTATAATAAAAAAAAAAAAAAAGGTAGCAGTGCGACAGATGAAT<br>TCTTCGCTATAATATTATGGGGTGGAGGGGGTGGTATGGAGCAAGGGGCAAGTTGGGAAGACAACCTGTAGGGCCTGCGGGGTCTATTTGCGTGTCTGACTAGGTG<br>TCCTTCTATAATATTATGGGGTGGAGGGGGTGGTATGGAGCAAGGGGCAAGTTGGGAAGACAACCTGTAGGGCCTGCGGGGTCTATTTGCGTGTCTGACTAGGTG<br>GGGTTCAAGCGATTCTCCTGCCTCAGCCTCCGAGTTGTTGGGATTCCAGGCATGCATGACCAGGCTCAGCTAATTTTTGTTTTTTGTAGACAGGGGTTTCACCATATTGGCCAGGCTGGTCTCCAACTCCTAATCTCAGGT<br>GATCTACCCACCTTTGGCCTCCCAAATTGCTGGGATTACAGGCGTGAACCACTGCTCCCTTCCCTGTCCTTCTGATTTTAAAAAAAGAGAAAGTTCTGCATTTTTGTTTGTCTTGATTTTTGTTTTTGTTTGATGGAGAGCGTA<br>GTTTCGTTTGTTTGTTGATGGAGAGCGTATGTTTAAACGCGGCCGCGTAATACGACTCACTATAGGGCGAATTGGTCGTAGACCGCAGAACCCGATTCGGG<br>CCGGGCCGACCAAGGTCGCCCGACGCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGCTGCCTGCAGGGGCGCCTGATGCGGTATTTTCTCCTTACGC<br>TAGATTGATAAGGGCACACGGAATATCCCGCAAGAGGCCCGGCAGTCGGTAACCTCGCGCATACAGCCGGGCAGTGCGTCGTGTGCAGCCGACATGATAAGATACATTGATGAGTTTGGACAAACCACAACTAGAATGCAGTGAAAAAA<br>GGGATTGAGATCTAGTATTATCAGCACACAATTGCCCATTATACGCGCGTATAATGGACTATTGTGTGCTGATATCTGTACACTTAAGGGCTAGATCTTTACGCTTACTGACTAGAG<br>ATCTGTGCGGTATTTCACACCGCATAGGGTAATAACTGATATAATTAAATTGAGGCTTCTGCTTCTTTCTACGTGCCGTCAAAGCAACCATAGTACGCGCCCTGTAGCGGCGCATTAAGCGCGGCGGGTGTGGTGGTTACGCGCAGCGTGACCGCTACACTTGCCAGCGCCCTAGCGCCCGCTCCTTTCGCTTTCTTCCCTTCCTTTCTCGCCACGTTCGCCGGCTTTCCCCGTCAAGCTCTAAATCGGGGGCTCCCTTTAGGGTTCCGATTTAGTGCTTTACGGCACCTCGACCCCAAAAAACTTGATTAGGGTGATGGTTCACGTAGTGGGCCATCGCCCTGATAGACGGTTTTTCGCCCTTTGACGTTGGAGTCCACGTTCTTTAATAGTGGACTCTTGTTCCAAACTGGAACAACACTCAACCCTATCTCGGTCTATTCTTTTGATTTATAAGGGATTTTGCCGATTTCGGCCTATTGGTTAAAAAATGAGCTGATTTAACAAAAATTTAACGCGAATTTTAACAAAATATTAACGTTTACAATTTCAGGTGGCACTTTTCGGGGAAATGTGCGCGGAACCCCTATTTGTTTATTTTTCTAAATACATTCAAATATGTATCCGCTCATGAGACAATAACCCTGATAAATGCTTCAATAATATTGAAAAAGGAAGAGTATGAGTATTCAACATTTCCGTGTCGCCCTTATTCCCTTTTTTGCGGCATTTTGCCTTCCTGTTTTTGCTCACCCAGAAACGCTGGTGAAAGTAAAAGATGCTGAAGATCAGTTGGGTGCACGAGTGGGTTACATCGAACTGGATCTCAACAGCGGTAAGATCCTTGAGAGTTTTCGCCCCGAAGAACGTTTTCCAATGATGAGCACTTTTAAAGTTCTGCTATGTGGCGCGGTATTATCCCGTATTGACGCCGGGCAAGAGCAACTCGGTCGCCGCATACACTATTCTCAGAATGACTTGGTTGAGTACTCACCAGTCACAGAAAAGCATCTTACGGATGGCATGACAGTAAGAGAATTATGCAGTGCTGCCATAACCATGAGTGATAACACTGCGGCCAACTTACTTCTGACAACGATCGGAGGACCGAAGGAGCTAACCGCTTTTTTGCACAACATGGGGGATCATGTAACTCGCCTTGATCGTTGGGAACCGGAGCTGAATGAAGCCATACCAAACGACGAGCGTGACACCACGATGCCTGTAGCAATGGCAACAACGTTGCGCAAACTATTAACTGGCGAACTACTTACTCTAGCTTCCCGGCAACAATTAATAGACTGGATGGAGGCGGATAAAGTTGCAGGACCACTTCTGCGCTCGGCCCTTCCGGCTGGCTGGTTTATTGCTGATAAATCTGGAGCCGGTGAGCGTGGGTCTCGCGGTATCATTGCAGCACTGGGGCCAGATGGTAAGCCCTCCCGTATCGTAGTTATCTACACGACGGGGAGTCAGGCAACTATGGATGAACGAAATAGACAGATCGCTGAGATAGGTGCCTCACTGATTAAGCATTGGTAACTGTCAGACCAAGTTTACTCATATATACTTTAGATTGATTTAAAACTTCATTTTTAATTTAAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTGATAATCTCATGACCAAAATCCCTTAACGTGAGTTTTCGTTCCACTGAGCGTCAGACCCCGTAGAAAAGATCAAAGGATCTTCTTGAGATCCTTTTTTTCTGCGCGTAATCTGCTGCTTGCAAACAAAAAAACCACCGCTACCAGCGGTGGTTTGTTTGCCGGATCAAGAGCTACCAACTCTTTTTCCGAAGGTAACTGGCTTCAGCAGAGCGCAGATACCAAATACTGTCCTTCTAGTGTAGCCGTAGTTAGGCCACCACTTCAAGAACTCTGTAGCACCGCCTACATACCTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGCTGCTGCCAGTGGCGATAAGTCGTGTCTTACCGGGTTGGACTCAAGACGATAGTTACCGGATAAGGCGCAGCGGTCGGGCTGAACGGGGGGTTCGTGCACACAGCCCAGCTTGGAGCGAACGACCTACACCGAACTGAGATACCTACAGCGTGAGCTATGAGAAAGCGCCACGCTTCCCGAAGGGAGAAAGGCGGACAGGTATCCGGTAAGCGGCAGGGTCGGAACAGGAGAGCGCACGAGGGAGCTTCCAGGGGGAAACGCCTGGTATCTTTATAGTCCTGTCGGGTTTCGCCACCTCTGACTTGAGCGTCGATTTTTGTGATGCTCGTCAGGGGGGCGGAGCCTATGGAAAAACGCCAGCAACGCGGCCTTTTTACGGTTCCTGGCCTTTTGCTGGCCTTTTGCTCACATGTTCTTTCCTGCGTTATCCCCTGATTCTGTGGATAACCGTATTACCGCCTTTGAGTGAGCTGATACCGCTCGCCGCAGCCGAACGACCGAGCGCAGCGAGTCAGTGAGCGAGGAAGCGGAAGAGCGCCCAATACGCAAACCGCCTCTCCCCGCGCGTTGGCCGATTCATTAATGCAGCTGGCACGACAGGTTTCCCGACTGGAAAGCGGGCAGTGAGCGCAACGCAATTAATGTGAGTTAGCTCACTCATTAGGCACCCCAGGCTTTACACTTTATGCTTCCGGCTCGTATGTTGTGTGGAATTGTGAGCGGATAACAATTTCACACAGGAAACAGCTATGACCATGATTACGCCAAGCTTGCATGCCTGCAGGTCGACTCTAGAGGATCCCCGGGTACCGAGCTCGAATTCACTGGCCGTCGTTTTACAACGTCGTGACTGGGAAAACCCTGGCGTTACCCAACTTAATCGCCTTGCAGCACATCCCCCTTTCGCCAGCTGGCGTAATAGCGAAGAGGCCCGCACCGATCGCCCTTCCCAACAGTTGCGCAGCCTGAATGGCGAATGGCGCCTGATGCGGTATTTTCTCCTTACGCATCTGTGCGGTATTTCACACCGCATATGGTGCACTCTCAGTACAATCTGCTCTGATGCCGCATAGTTAAGCCAGCCCCGACACCCGCCAACACCCGCTGACGCGCCCTGACGGGCTTGTCTGCTCCCGGCATCCGCTTACAGACAAGCTGTGACCGTCTCCGGGAGCTGCATGTGTCAGAGGTTTTCACCGTCATCACCGAAACGCGCGAGGCAGCTGCGGTAAAGCTCATCAGCGTGGTCGTGAAGCGATTCACAGATGTCTGCCTGTTCATCCGCGTCCAGCTCGTTGAGTTTCTCCAGAAGCGTTAATGTCTGGCTTCTGATAAAGCGGGCCATGTTAAGGGCGGTTTTTCCTGTTTGGTCACTGATGCCTCCGTGTAAGGGGGATTTCTGTTCATGGGGGTAATGATACCGATGAAACGAGAGAGGATGCTCACGATACGGGTTACTGATGATGAACATGCCCGGTTACTGGAACGTTGTGAGGGTAAACAACTGGCGGTATGGATGCGGCGGGACCAGAGAAAAATCACTGGATATACCACCGTTGATATATCCCAATGGCATCGTAAAGAACATTTTGAGGCATTTCAGTCAGTTGCTCAATGTACCTATAACCAGACCGTTCAGCTGGATATTACGGCCTTTTTAAAGACCGTAAAGAAAAATAAGCACAAGTTTTATCCGGCCTTTATTCACATTCTTGCCCGCCTGATGAATGCTCATCCGGAATTCCGTATGGCAATGAAAGACGGTGAGCTGGTGATATGGGATAGTGTTCACCCTTGTTACACCGTTTTCCATGAGCAAACTGAAACGTTTTCATCGCTCTGGAGTGAATACCACGACGATTTCCGGCAGTTTCTACACATATATTCGCAAGATGTGGCGTGTTACGGTGAAAACCTGGCCTATTTCCCTAAAGGGTTTATTGAGAATATGTTTTTCGTCTCAGCCAATCCCTGGGTGAGTTTCACCAGTTTTGATTTAAACGTGGCCAATATGGACAACTTCTTCGCCCCCGTTTTCACCATGAGTGCACTAACTGCGGCTCAAACTTCTGGCTTTATATATTGCCATTTTGGGCGCTCGGGGATAATACTGTTGATGGGTGTCTGGTCAGAGACATCAAGAAATAACGCCGGAACATTAGTGCAGGCAGCTTCCACAGCAATGGCATCCTGGTCATCCAGCGGATAGTTAATGATCAGCCCACTGACGCGTTGCGCGAGAAGATTGTGCACCGCCGCTTTACAGGCTTCGACGCCGCTTCGTTCTACCATCGACACCACCACGCTGGCACCCAGTTGATCGGCGCGAGATTTAATCGCCGCGACAATTTGCGACGGCGCGTGCAGGGCCAGACTGGAGGTGGCAACGCCAATCAGCAACGACTGTTTGCCCGCCAGTTGTTGTGCCACGCGGTTGGGAATGTAATTCAGCTCCGCCATCGCCGCTTCCACTTTTTCCCGCGTTTTCGTCGTTTCAGACTTCCTGGCAGCAGCCAGATGGTCCTGTCCGGGTAAGCGCAGATTAAGCCAGCAACAGTTCTTCTACAACAGCAAGCTGCTTACATGTGATCGCGCTCACTGGTGAAAAGAACTTCAGGTTAATTACAGACCTGAAGAATGAGGACCACGCGATCACTGGTATCTGGATTACCGCTTTTGAGATCAACACGAACATCGACCTGGAAGACATCATTCAGGATGCCGAAACTACTTACAACGTAGTAGCCGATGACTCGGGTGAGATGGTTGTTGAAACGCTTGCCAGCCTGGGGGATAACTATCGCGGCCTGGCCAGTTCCGCACTGCAGAAGTTAACACTGTTTCCTTTCCTGCAGGCAGCTGCGCGCTCGTCGTCATTCACGAAATAAAAGACAGAATAAAACGCACGGTGTTGGGTCGTTTGTTCATAAACGCGGGGTTCGGTCCCAGGGCTGGCACTCTGTCGATACCCCACCGAGACCCCATTGGGGCCAATACGCCCGCGTTTCTTCCTTTTCCCCACCCCACCCCCCAAGTTCGGGTGAAGGCCCAGGGCTCGCAGCCAACGTCGGGGCGGCAGGCCCTGCCATAGCCTCAGGTTACTCATATATACTTTAGATTGATTTAAAACTTCATTTTTAATTTAAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTGATAATCTCATGACCAAAATCCCTTAACGTGAGTTTTCGTTCCACTGAGCGTCAGACCCCGTAGAAAAGATCAAAGGATCTTCTTGAGATCCTTTTTTTCTGCGCGTAATCTGCTGCTTGCAAACAAAAAAACCACCGCTACCAGCGGTGGTTTGTTTGCCGGATCAAGAGCTACCAACTCTTTTTCCGAAGGTAACTGGCTTCAGCAGAGCGCAGATACCAAATACTGTCCTTCTAGTGTAGCCGTAGTTAGGCCACCACTTCAAGAACTCTGTAGCACCGCCTACATACCTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGCTGCTGCCAGTGGCGATAAGTCGTGTCTTACCGGGTTGGACTCAAGACGATAGTTACCGGATAAGGCGCAGCGGTCGGGCTGAACGGGGGGTTCGTGCACACAGCCCAGCTTGGAGCGAACGACCTACACCGAACTGAGATACCTACAGCGTGAGCTATGAGAAAGCGCCACGCTTCCCGAAGGGAGAAAGGCGGACAGGTATCCGGTAAGCGGCAGGGTCGGAACAGGAGAGCGCACGAGGGAGCTTCCAGGGGGAAACGCCTGGTATCTTTATAGTCCTGTCGGGTTTCGCCACCTCTGACTTGAGCGTCGATTTTTGTGATGCTCGTCAGGGGGGCGGAGCCTATGGAAAAACGCCAGCAACGCGGCCTTTTTACGGTTCCTGGCCTTTTGCTGGCCTTTTGCTCACATGTTCTTTCCTGCGTTATCCCCTGATTCTGTGGATAACCGTATTACCGCCTTTGAGTGAGCTGATACCGCTCGCCGCAGCCGAACGACCGAGCGCAGCGAGTCAGTGAGCGAGGAAGCGGAAGAGCGCCCAATACGCAAACCGCCTCTCCCCGCGCGTTGGCCGATTCATTAATGCAGCTGGCACGACAGGTTTCCCGACTGGAAAGCGGGCAGTGAGCGCAACGCAATTAATGTGAGTTAGCTCACTCATTAGGCACCCCAGGCTTTACACTTTATGCTTCCGGCTCGTATGTTGTGTGGAATTGTGAGCGGATAACAATTTCACACAGGAAACAGCTATGACCATGATTACGCCAAGCTTGCATGCCTGCAGGTCGACTCTAGAGGATCCCCGGGTACCGAGCTCGAATTCACTGGCCGTCGTTTTACAACGTCGTGACTGGGAAAACCCTGGCGTTACCCAACTTAATCGCCTTGCAGCACATCCCCCTTTCGCCAGCTGGCGTAATAGCGAAGAGGCCCGCACCGATCGCCCTTCCCAACAGTTGCGCAGCCTGAATGGCGAATGGCGCCTGATGCGGTATTTTCTCCTTACGCATCTGTGCGGTATTTCACACCGCATATGGTGCACTCTCAGTACAATCTGCTCTGATGCCGCATAGTTAAGCCAGCCCCGACACCCGCCAACACCCGCTGACGCGCCCTGACGGGCTTGTCTGCTCCCGGCATCCGCTTACAGACAAGCTGTGACCGTCTCCGGGAGCTGCATGTGTCAGAGGTTTTCACCGTCATCACCGAAACGCGCGAGGCAGCTGCGGTAAAGCTCATCAGCGTGGTCGTGAAGCGATTCACAGATGTCTGCCTGTTCATCCGCGTCCAGCTCGTTGAGTTTCTCCAGAAGCGTTAATGTCTGGCTTCTGATAAAGCGGGCCATGTTAAGGGCGGTTTTTCCTGTTTGGTCACTGATGCCTCCGTGTAAGGGGGATTTCTGTTCATGGGGGTAATGATACCGATGAAACGAGAGAGGATGCTCACGATACGGGTTACTGATGATGAACATGCCCGGTTACTGGAACGTTGTGAGGGTAAACAACTGGCGGTATGGATGCGGCGGGACCAGAGAAAAATCACTGGATATACCACCGTTGATATATCCCAATGGCATCGTAAAGAACATTTTGAGGCATTTCAGTCAGTTGCTCAATGTACCTATAACCAGACCGTTCAGCTGGATATTACGGCCTTTTTAAAGACCGTAAAGAAAAATAAGCACAAGTTTTATCCGGCCTTTATTCACATTCTTGCCCGCCTGATGAATGCTCATCCGGAATTCCGTATGGCAATGAAAGACGGTGAGCTGGTGATATGGGATAGTGTTCACCCTTGTTACACCGTTTTCCATGAGCAAACTGAAACGTTTTCATCGCTCTGGAGTGAATACCACGACGATTTCCGGCAGTTTCTACACATATATTCGCAAGATGTGGCGTGTTACGGTGAAAACCTGGCCTATTTCCCTAAAGGGTTTATTGAGAATATGTTTTTCGTCTCAGCCAATCCCTGGGTGAGTTTCACCAGTTTTGATTTAAACGTGGCCAATATGGACAACTTCTTCGCCCCCGTTTTCACCATGAGTGCACTAACTGCGGCTCAAACTTCTGGCTTTATATATTGCCATTTTGGGCGCTCGGGGATAATACTGTTGATGGGTGTCTGGTCAGAGACATCAAGAAATAACGCCGGAACATTAGTGCAGGCAGCTTCCACAGCAATGGCATCCTGGTCATCCAGCGGATAGTTAATGATCAGCCCACTGACGCGTTGCGCGAGAAGATTGTGCACCGCCGCTTTACAGGCTTCGACGCCGCTTCGTTCTACCATCGACACCACCACGCTGGCACCCAGTTGATCGGCGCGAGATTTAATCGCCGCGACAATTTGCGACGGCGCGTGCAGGGCCAGACTGGAGGTGGCAACGCCAATCAGCAACGACTGTTTGCCCGCCAGTTGTTGTGCCACGCGGTTGGGAATGTAATTCAGCTCCGCCATCGCCGCTTCCACTTTTTCCCGCGTTTTCGTCGTTTCAGACTTCCTGGCAGCAGCCAGATGGTCCTGTCCGGGTAAGCGCAGATTAAGCCAGCAACAGTTCTTCTACAACAGCAAGCTGCTTACATGTGATCGCGCTCACTGGTGAAAAGAACTTCAGGTTAATTACAGACCTGAAGAATGAGGACCACGCGATCACTGGTATCTGGATTACCGCTTTTGAGATCAACACGAACATCGACCTGGAAGACATCATTCAGGATGCCGAAACTACTTACAACGTAGTAGCCGATGACTCGGGTGAGATGGTTGTTGAAACGCTTGCCAGCCTGGGGGATAACTATCGCGGCCTGGCCAGTTCCGCACTGCAGAAGTTAACACTGTTTCCTTTCCTGCAGGCAGCTGCGCGCTCGTCGTCATTCACGAAATAAAAGACAGAATAAAACGCACGGTGTTGGGTCGTTTGTTCATAAACGCGGGGTTCGGTCCCAGGGCTGGCACTCTGTCGATACCCCACCGAGACCCCATTGGGGCCAATACGCCCGCGTTTCTTCCTTTTCCCCACCCCACCCCCCAAGTTCGGGTGAAGGCCCAGGGCTCGCAGCCAACGTCGGGGCGGCAGGCCCTGCCATAGCCTCAGGTTACTCATATATACTTTAGATTGATTTAAAACTTCATTTTTAATTTAAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTGATAATCTCATGACCAAAATCCCTTAACGTGAGTTTTCGTTCCACTGAGCGTCAGACCCCGTAGAAAAGATCAAAGGATCTTCTTGAGATCCTTTTTTTCTGCGCGTAATCTGCTGCTTGCAAACAAAAAAACCACCGCTACCAGCGGTGGTTTGTTTGCCGGATCAAGAGCTACCAACTCTTTTTCCGAAGGTAACTGGCTTCAGCAGAGCGCAGATACCAAATACTGTCCTTCTAGTGTAGCCGTAGTTAGGCCACCACTTCAAGAACTCTGTAGCACCGCCTACATACCTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGCTGCTGCCAGTGGCGATAAGTCGTGTCTTACCGGGTTGGACTCAAGACGATAGTTACCGGATAAGGCGCAGCGGTCGGGCTGAACGGGGGGTTCGTGCACACAGCCCAGCTTGGAGCGAACGACCTACACCGAACTGAGATACCTACAGCGTGAGCTATGAGAAAGCGCCACGCTTCCCGAAGGGAGAAAGGCGGACAGGTATCCGGTAAGCGGCAGGGTCGGAACAGGAGAGCGCACGAGGGAGCTTCCAGGGGGAAACGCCTGGTATCTTTATAGTCCTGTCGGGTTTCGCCACCTCTGACTTGAGCGTCGATTTTTGTGATGCTCGTCAGGGGGGCGGAGCCTATGGAAAAACGCCAGCAACGCGGCCTTTTTACGGTTCCTGGCCTTTTGCTGGCCTTTTGCTCACATGTTCTTTCCTGCGTTATCCCCTGATTCTGTGGATAACCGTATTACCGCCTTTGAGTGAGCTGATACCGCTCGCCGCAGCCGAACGACCGAGCGCAGCGAGTCAGTGAGCGAGGAAGCGGAAGAGCGCCCAATACGCAAACCGCCTCTCCCCGCGCGTTGGCCGATTCATTAATGCAGCTGGCACGACAGGTTTCCCGACTGGAAAGCGGGCAGTGAGCGCAACGCAATTAATGTGAGTTAGCTCACTCATTAGGCACCCCAGGCTTTACACTTTATGCTTCCGGCTCGTATGTTGTGTGGAATTGTGAGCGGATAACAATTTCACACAGGAAACAGCTATGACCATGATTACGCCAAGCTTGCATGCCTGCAGGTCGACTCTAGAGGATCCCCGGGTACCGAGCTCGAATTCACTGGCCGTCGTTTTACAACGTCGTGACTGGGAAAACCCTGGCGTTACCCAACTTAATCGCCTTGCAGCACATCCCCCTTTCGCCAGCTGGCGTAATAGCGAAGAGGCCCGCACCGATCGCCCTTCCCAACAGTTGCGCAGCCTGAATGGCGAATGGCGCCTGATGCGGTATTTTCTCCTTACGCATCTGTGCGGTATTTCACACCGCATATGGTGCACTCTCAGTACAATCTGCTCTGATGCCGCATAGTTAAGCCAGCCCCGACACCCGCCAACACCCGCTGACGCGCCCTGACGGGCTTGTCTGCTCCCGGCATCCGCTTACAGACAAGCTGTGACCGTCTCCGGGAGCTGCATGTGTCAGAGGTTTTCACCGTCATCACCGAAACGCGCGAGGCAGCTGCGGTAAAGCTCATCAGCGTGGTCGTGAAGCGATTCACAGATGTCTGCCTGTTCATCCGCGTCCAGCTCGTTGAGTTTCTCCAGAAGCGTTAATGTCTGGCTTCTGATAAAGCGGGCCATGTTAAGGGCGGTTTTTCCTGTTTGGTCACTGATGCCTCCGTGTAAGGGGGATTTCTGTTCATGGGGGTAATGATACCGATGAAACGAGAGAGGATGCTCACGATACGGGTTACTGATGATGAACATGCCCGGTTACTGGAACGTTGTGAGGGTAAACAACTGGCGGTATGGATGCGGCGGGACCAGAGAAAAATCACTGGATATACCACCGTTGATATATCCCAATGGCATCGTAAAGAACATTTTGAGGCATTTCAGTCAGTTGCTCAATGTACCTATAACCAGACCGTTCAGCTGGATATTACGGCCTTTTTAAAGACCGTAAAGAAAAATAAGCACAAGTTTTATCCGGCCTTTATTCACATTCTTGCCCGCCTGATGAATGCTCATCCGGAATTCCGTATGGCAATGAAAGACGGTGAGCTGGTGATATGGGATAGTGTTCACCCTTGTTACACCGTTTTCCATGAGCAAACTGAAACGTTTTCATCGCTCTGGAGTGAATACCACGACGATTTCCGGCAGTTTCTACACATATATTCGCAAGATGTGGCGTGTTACGGTGAAAACCTGGCCTATTTCCCTAAAGGGTTTATTGAGAATATGTTTTTCGTCTCAGCCAATCCCTGGGTGAGTTTCACCAGTTTTGATTTAAACGTGGCCAATATGGACAACTTCTTCGCCCCCGTTTTCACCATGAGTGCACTAACTGCGGCTCAAACTTCTGGCTTTATATATTGCCATTTTGGGCGCTCGGGGATAATACTGTTGATGGGTGTCTGGTCAGAGACATCAAGAAATAACGCCGGAACATTAGTGCAGGCAGCTTCCACAGCAATGGCATCCTGGTCATCCAGCGGATAGTTAATGATCAGCCCACTGACGCGTTGCGCGAGAAGATTGTGCACCGCCGCTTTACAGGCTTCGACGCCGCTTCGTTCTACCATCGACACCACCACGCTGGCACCCAGTTGATCGGCGCGAGATTTAATCGCCGCGACAATTTGCGACGGCGCGTGCAGGGCCAGACTGGAGGTGGCAACGCCAATCAGCAACGACTGTTTGCCCGCCAGTTGTTGTGCCACGCGGTTGGGAATGTAATTCAGCTCCGCCATCGCCGCTTCCACTTTTTCCCGCGTTTTCGTCGTTTCAGACTTCCTGGCAGCAGCCAGATGGTCCTGTCCGGGTAAGCGCAGATTAAGCCAGCAACAGTTCTTCTACAACAGCAAGCTGCTTACATGTGATCGCGCTCACTGGTGAAAAGAACTTCAGGTTAATTACAGACCTGAAGAATGAGGACCACGCGATCACTGGTATCTGGATTACCGCTTTTGAGATCAACACGAACATCGACCTGGAAGACATCATTCAGGATGCCGAAACTACTTACAACGTAGTAGCCGATGACTCGGGTGAGATGGTTGTTGAAACGCTTGCCAGCCTGGGGGATAACTATCGCGGCCTGGCCAGTTCCGCACTGCAGAAGTTAACACTGTTTCCTTTCCTGCAGGCAGCTGCGCGCTCGTCGTCATTCACGAAATAAAAGACAGAATAAAACGCACGGTGTTGGGTCGTTTGTTCATAAACGCGGGGTTCGGTCCCAGGGCT

【表９－１４】

| | |
|---|---|
| CCTGATAGACGGTTTTCGCCCTTTGACGTTGGAGTCCACGTTCTTTAATAGTGGACTCTTGTTCCAAACTGGAACAACACTCAACCCTATCTCGGGCTATTCTTTTGATTTATAAGGGATTTTGCCGATTTCGGTCTATTGGTT<br>AAAAAATGAGCTGATTTAACAAAAATTTAACGCGAATTTTAACAAAATATTAACGTTTACAATTTTATGGTGCACTCTCAGTACAATCTGCTCTGATGCCGCATAGTTAAGCCAGCCCCGACACCGCCGCTGACGCG<br>CCCTGACGGGCTTGTCTGCTCCCGGCATCCGCTTACAGACAAGCTGTGACCGTCTCCGGGAGCTGCATGTGTCAGAGGTTTTCACCGTCATCACCGAAACGCGCGAGGCAGCTGCGTGATACGCCTATTTTATAGGTTA<br>ATGTCATGATAATAATGGTTTCTTAGACGTCAGGTGGCACTTTTCGGGGAAATGTGCGCGGAACCCCTATTTGTTTATTTTTCTAAATACATTCAAATATGTATCCGCTCATGAGACAATAACCCTGATAAATGCTTCAATAATA<br>TTGAAAAAGGAAGATGAAGGTCGTTACAAGAAAGCCGGCGCGTCTTGTCTGCTGCAGCGCTGCAGCATCGTTCTGTGTTGTCTCTCAGTGCTCAATGAATCGAGACCTCGCCTAGAGCAAGACGTTTCCCGTTGAATA<br>AAGCCCGATGCGCCAGAGTTGTTTCTGAAACATGAGATGATGTTTCACGACCACGTCTGATAGACAAAATAGACCAGGTGCCTCACACAGAAATCATTATCGCCTCACTCATTAGGCACCCCAGGCTTTACACTTTATG<br>CATGGTTACTCACCACTGCGATCCCCGGAAAAACAGCATTCCAGGTATTAGAAGAATATCCTGATTCAGGTGAAAATATTGTTGATGCGCTGGCAGTGTTCCTCGGCCGGTTGCAATTCGATAAGTCAGCTTTGCTTGTTCAA<br>CAGCGATCGCGTATTTCGTCTCGCTCAGGCGCAATCACGAATGAATAACGGTTTGGTTGATGCGAGTGATTTTGATGACGAGCGTAATGGCTGGCCTGTTGAACAAGTCTGGAAAGAAATGCATAAACTTTTGCCATTCTCACCG<br>GATTCAGTCGTCACTCATGGTGATTTCTCACTTGATAACCTTATTTTTGACGAGGGGAAATTAATAGGTTGTATTGATGTTGGACGAGTCGGAATCGCAGACCGATACCAGGATCTTGCCATCCTATGGAACTGCCTCGGTGAG<br>TTTCTTCCTTCACTTACAGAAAGGGTTTTTCAAAAATATGGTATTGATAATCCTGATATGAATAAATTGCAGTTTCATTTGATGCTCGATGAGTTTTTCTAATCAGAATTGGTTAATTGGTTGTAACACTGGCAGAGCATTACG<br>TATACGCCTCTCCATCAGACCAAGTTTACTCATATATACTTTAGATTGATTTAAAACTTCATTTTTAATTTAAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTGATAATCTCATGACCAAAATCCCTTAACGTGAGTTTTCGTTCCACTGAGCG<br>TCAGACCCCGTAGAAAAGATCAAAGGATCTTCTTGAGATCCTTTTTTCTGCGCGTAATCTGCTGCTTGCAAACAAAAAAACCACCGCTACCAGCGGTGGTTTGTTTGCCGGATCAAGAGCTACCAACTCTTTTTCCGAAGGTAA<br>CTGGCTTCAGCAGAGCGCAGATACCAAATACTGTTCTTCTAGTGTAGCCGTAGTTAGGCCACCACTTCAAGAACTCTGTAGCACCGCCTACATACCTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGCTGCTGCCAGTGGCGATAAGTCG<br>GTGTCTTACCGGGTTGGACTCAAGACGATAGTTACCGGATAAGGCGCAGCGGTCGGGCTGAACGGGGGGTTCGTGCACACAGCCCAGCTTGGAGCGAACGACCTACACCGAACTGAGATACCTACAGCGTGAGCTATGAGAAAGC<br>GCCACGCTTCCCGAAGGGAGAAAGGCGGACAGGTATCCGGTAAGCGGCAGGGTCGGAACAGGAGAGCGCACGAGGGAGCTTCCAGGGGGAAACGCCTGGTATCTTTATAGTCCTGTCGGGTTTCGCCACCTCTGACTTGAGCGTC<br>GATTTTTGTGATGCTCGTCAGGGGGGCGGAGCCTATGGAAAAACGCCAGCAACGCGGCCTTTTTACGGTTCCTGGCCTTTTGCTGGCCTTTTGCTCACATGT | 28<br>> cGSAA プラスミド構築物<br>TCTAGAGCTAGCATATGGATCCATCGATTTAGGGATAACAGGGTAATTATACGACGCACAATTGTCCCATTATACGCGCGTATAATGGACTATTATGTTACGCCAACACCCGCTGACGCGCCCTGACGGGCTT<br>GGTCCACGTTTAGTTTTAAGATCCATTGATCTCGCTAAACGCTGCGATATACTTAGCCTCCTAGTGCAGCGGGACTTTTTTTCTAAAGTCGTTGAGAGGAGGAGTCGTCAGACCAGATAG<br>CTTTGATGTCCTGATCGGAAGATCGTTGGCCCCCCTGCAGGCAGCTGTTAATTAACTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCGCCCGGGCAAAGCCCGGGCGTCGGGCGACCTTTGGTCGCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGC<br>GCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATCACTAGGGGTTCCTTGTAGTTAATGATTAACCCGCCATACCTACTATTCTACGCCCCCCACCGCTTCTACAGTTAATTTTAAAAGCAGTCCAAAGTCCCCTTCGCAGCA<br>TTTACTCTCCTCGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCCTTACTAGTTCTAGGAGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGCCCTTGCTGATTTGTGCTCGTAATAATACT<br>CAGGAGCACAAACATTCCTTACTAGTTCTAGAGCGGCGGCCGACTGTGTCTGGAATTCGGCTTTTTAGGGCTGGAAGCCTACCTTCGCAATGCAATGAGAAATCCTTGCCTACTAGAAGGATCACC<br>CAGCCTCTGCTTTTGTACAACTTTCCCTTAAAAACTGCCAATCCCACTGCTGTTTGGCCCAATAGTGAGAACTTTTCCTGCTGCCTCTTGGTGCTTTTCCCTCCTCATCTGTCATCTGTCTCT<br>GGACTTAAACTCCCTCGACTCTGACAATCCTCTTTTCTTCTTTTTGTTTTACATGAAGGGTCTGGCAGCCAAAGCAATCACTCAAAGTTCAAACCTTATTTTTGTTCCTCTTGGCCTTGGTTTTTGTACATCAGCTTTGA<br>AAATACCATCCCAGGGTTAATGTCTGGGGTTAATTTATACTGAGAGTGCTCTAGTTCTGCAATACAGGCACTGTGGAATAGAGATCTTGCTTAAGTTTGGTGTACC<br>GCCACCATGGGAGTGACACATCCTCCTTGTTCTCATAGACTGCTGGCTGTGTGTCTCTGGCTACATCTCTGCTGCATAGAGCTGTCTGTGATTTCTGCTATAGTGCCTAGACGTGTGCTGCCAGCA<br>CTGTGCTGGAGGACACACATCCTGCTCATCAGCAGGGAGCTTCTAGACCTGGACCTAGAGATGCTCAGGCTCATCCTGGAAGACGTGTCGATGTGCCTCCTAATTCTATAGTTGTGCTCTCGTA<br>TAAGCGTATAACACAGGAGCAGTGTGAGGCTACAGATTATCCTCTGGAATGTGCAGTGGAATGATCTAGATTATAATGGATTCTAGAAGAGATTTACATTATAGCTTCCTGCTATGCACACAGTCAG<br>TCTGAGATGGGATATACAGCTACACTGACATCAAGAACACACCTTACGATTTTCTGGAGTTTCTGAGGAACTGAGAGAACAGGGACAGGCCTCTGATTGGAAAGGTGTGGC<br>AGGTGCCTCTAGAGACCTAGATCTAGTCTGCTTTTATTCTGTTGGTGGGGAGGATATGGTGGCTGAGTTTCATCATCAGCGTCCTTTGATGGAAATGTGGATCTGA<br>TTTTGCTGATCAGTTTCTGCAGCTGTCTACATCTCTGCCTTCTCAGTATATTACAGGACTGGCTGAGCATCTGTCCTCTACATCTGTCCTCTACACCTGGA<br>GCTAATCTGTATGCATCTCATCCTTTTTATCTGCTCCAGAGCATGCTGGTGCAGCAGTATCTGGATGTGATGTTCTCTAATCCTGATGCTCAGCAGGCAGAATTC<br>TGGATGTGTATATTTTCTAGGACCTGAGCCTAAGTCTGTGGTGCAGCAGTATCTGGATGTGATGTTCTCTAATCCTGATGCTCAGCAGGCAGAATTC<br>ACAGGTGGTTGAGAATATGACAGAGCTCATTTCCTCTGGATGTGCAGTGGAATGATCTAGATTATAATGGATTCTAGAAGATTTACATTATAGCTTCCTGCTATGCACACAGTCAG<br>GGAGGAAGAATATGATGATGTTGGATCCGTCTGCTATTTCTTCTTCTTGCTGGCTTGGTGGGAGGATATGGTGGCTGAGTTTCATCATCAGCGTCCTTTGATGGAAATGTGGATCTGA<br>CTGGATCTACAGCTTTTCCTGATTTTACAAATCCTACAGCTCTGGCTTGGTGGGAGGATATGGTGGCTGAGTTTCATCATCAGCGTCCTTTGATGGAAATGTGGATCTGA<br>GGATGGATGTCCTAATAATGAGCTAGAGAATCCTCCTATGTGCCTGGAGTAGTGGGAGGAACACTGCAGGCTGCTACAATTTGTGCTATTCTGTATGGACTGCAGA<br>GAGCCTATTGCTCTCATAGAGCTCTGGTGAAGGCTAGAGGAACAAGACCTTTGTGTGGAGGAGCTGTGTGTAGATGCGACTTCTGTGCAGACAGCTTAGCTTCTT<br>CTGTGCCTGAGATTCTGCAGTTTAATCTGCTAGGAGTGCCTCTGGTGGGAGCTGATGTGTGTGGAGGAGCTGTGTGTAGATGCGACTTCTGTGCAGACAGCTTAGCTTCTT<br>TTCTCTGCTGTCTCTGCCTCCAGGAGCCTTATTCTTTCTGAGCCTGCTATGGAAAAGGCTCAGATAATCTTTAATAAAAGCGGCATTTGGAAAAAAAAAAAGGGTAGCAGTCGACAGATG<br>GCTAGACCTCTGTTTCTGGAGTTTCTTCTACATGGACATCTGCTCAGCTGCTGGCTCTGCTGATTACACCTGTGCTGCTGCCAGTGGCGATAAGTCGTGTCTTACCGGGTTGGACTCAAGACGATAG<br>TGGCTAATGGAGTCCTGTGTTCTAATTTTACATATTCCTCCTGATATCAAAGGTCGTGTGCGGGCAGCAGCTGTGTGGCGGCTCCGGGGTTGTTAAATGATTTAAATCCTCCAGCCGGGCGGAGTGTGTTAGT<br>CTCTCCAGAGGGAGCGTGTTCCCCCAGGGAAGCAGACCTGTGTGCGGGCAGCAGCTGTGTGGGGGTTGTTAAGTGCAATTATTTTAAAAAGCGGCATTTGGAAAAAAAAAAAGGGTAGCAGTCGACAGATG<br>AATTCTGCAGATCTGTGCCTTCTAGCTGCCCGGTGCCACTGCCTTGCCTGCCTCTCCTGCCCCAGCTGGCGAAAGGGGGATGTGCTGCAAGGCGATTAAGTTGGGTAACGCCAGGGTTTTCCCAGTCACGAC<br>GTTGTCCTTCTATAATATTATGGGGTGGAGGGGGTGGTATGGAGCAAGGGGGCAAGTTGGGAAGACAACCTGTAGGGCCTGCGGGGTCTATTGGGAACCAAGCTGGAGTGCAGTGGCACAATCTTGGCTCACAATGCGCGCCT | |

10

20

30

40

50

【表９－１５】

| | |
|---|---|
| | CCTGGGTTCAAGCGATTCTCCTGCCTCAGCCTCCCGAGTTGTTGGGATTCCAGGCATGCATGACCAGGCTCAGCTAATTTTTGTTTTTTTGGTAGACGGGGTTTCACCATATTGGCCAGGCTGGTCTCCAACTCCTAATCTCA |
| | GGTGATCTGACCCACCTTGGCCTCCCAAATTGCTGGGATTACAGGCGTGAACCACTGCTCCCTTCCCTGTCCTTCTCATTTTAAAAAAAACAGAAATGTTCTGCCCACCTGCACTTGGCAGACAGGCCTATTTGCTAGTTTGT |
| | TTTGTTTGTTTTGGTTTTGTGTTTAAACGCGGCCGCGTAGTAAGTTAACTACAAGGAACCCTACTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTGCGCGGTCGCTCACTG |
| | AGGCCGGCGCGACCAAAGGTCGCCCGACGCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGCTGCCTGCAGTTAATTAAGCAGCCATTGGATACGAGAT |
| | CCGTAGATTGATAAGGGACACGGAATATCCCCGGACGCAATTACGCCGCCGTCCGAATCTAGCTCTACTTTAGAGGCCCCGGATTCTGATGGTCGTAGACCGCAAACGATT |
| | GGGGGATGAGATCTACTAGTTATACAGCACAAATTGCCCATTATACGCGCTTAATAGGATAACAGGTAATTCTACAGCTACGATATTGCTGTTAATTGTCCTTA |
| | CGCATCTGTGCGGTATTTCACACCGCAATAGTACGCGCCCTGTAGCGGCGCATTAAGCGCGGCGGGTGTGGTGGTTACGCGCAGCGTGACCGCTACACTTGCCAGCGCCCTAGCGCCCGCTCCTTTCGCT |
| | TTCTTCCCTTCCTTTCTCGCCACGTTCGCCGGCTTTCCCCGTCAAGCTCTAAATCGGGGGCTCCCTTTAGGGTTCCGATTTAGTGCTTTACGGCACCTCGACCCCAAAAAACTTGATTTGGGTGATGGTTCACGTAGTGGGCCAT |
| | CGCCCTGATAGACGGTTTTTCGCCCTTTGACGTTGGAGTCCACGTTCTTTAATAGTGGACTCTTGTTCCAAACTGGAACAACACTCAACCTATCTCGGGCTATTCTTTTGATTTATAAGGGATTTTGCCGATTTCGGCCTATTGG |
| | GTTAAAAAATGAGCTGATTTAACAAAAATTTAACGCGAATTTTAACGTTTACAATTTTATGGTCCACTCTCGATGCCGATAGTTAAGCCAGCCCGACACCGCCGCGCTGAC |
| | GCCCCCTCACGGCGTTGTCTCCTCCCCGCCATCCGCTTACAGACAAGCTGTGACCGTCTCCGGGAGCTGCATGTGTCAGAGGTTTTCACCGTCATCACCGAAACGCGCGAGGCAGCAGATGGCGCTCGTCGATTTTTTATGAGG |
| | TTAATGTCATGATAATAATGGTTTCTTAGACGTCAGGTGGCACTTTTCGGGGAAATGTGCGCGGAACCCCTATTTGTTTATTTTTCTAAATACATTCAAATATGTATCCGCTCATGAGACAATAACCCTGATAAATGCTTCAATA |
| | ATATTGAAAAAGGAAGAGTATGAGCCATATTCAACGGGAAACGTCGAGGCCGCGATTAAATTCCAACATGGATGCTGATTTATATGGGTATAAATGGGCTCGCGATAATGTCGGGCAATCAGGTGCGACAATCTATCGCTTGTATG |
| | GGGAAGCCCGATGCGCCAGAGTTGTTTCTGAAACATGGCAAAGGTAGCGTTGCCAATGATGTTACAGATGAGATGGTCAGACTAAACTGGCTCGACGGATTTATGCCTCTTCCGACCATCAAGCATTTTATCCGTACTCCTGATG |
| | ATGCATGGTTATCACCACTGCGATCCCCGGGAAAACAGCATTCCAGGTATTAGAAGAATATCCTTATGTATCGTCCTGTCGCCGGGTTGCATTCGATTCCTGTTGTAATTGTCCTTT |
| | TAACAGCGATCGCGTATTTCGTCTCGCTCAGGCGCAATCACGAATGAATAACGGTTTGGTTGATGCGAGTGATTTTGATCATGCTTGTTGCAGGCATTTATCATTCGCCTCCAGCTTTTGTTCCCTTTAGTGAGGGTTAATAAT |
| | CCGGATTCAGTCGTCACTCATGGTGATTTCTCACTTGATAACCTTATTTTTGACGAGGGGAAATTAATAGGTTGTATTGATGTTGGACGAGTCGGAATCGCAGACCGATACCAGGATCTTGCCATCCTATCGACTGTATCCGACC |
| | CATTATACGCGCTGTCAGACCAAGTTTACTCATATATACTTTAGATTGATTTAAAACTTCATTTTTAATTTAAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTGATAATCTCATGACCAAAATCCCTTAACGTGAGTTTTCGTTCCACTGA |
| | GCGTCAGACCCCGTAGAAAAGATCAAAGGATCTTCTTGAGATCCTTTTTTCTGCGCGTAATCTGCTGCTTGCAAACAAAAAAACCACCGCTACCAGCGGTGGTTTGTTTGCCGGATCAAGAGCTACCAACTCTTTTTCCGAAGG |
| | TAACTGGCTTCAGCAGAGCGCAGATACCAAATACTGTTCTTCTAGTGTAGCCGTAGTTAGGCCACCACTTCAAGAACTCTGTAGCACCGCCTACATACCTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGCTGCTGCCAGTGGCGATAA |
| | GTCGTGTCTTACCGGGTTGGACTCAAGACGATAGTTACCGGATAAGGCGCAGCGGTCGGGCTGAACGGGGGGTTCGTGCACACAGCCCAGCTTGGAGCGAACGACCTACACCGAACTGAGATACCTACAGCGTGAGCTATGAGAA |
| | AGCGCCACGCTTCCCGAAGGGAGAAAGGCGGACAGGTATCCGGTAAGCGGCAGGGTCGGAACAGGAGAGCGCACGAGGGAGCTTCCAGGGGGAAACGCCTGGTATCTTTATAGTCCTGTCGGGTTTCGCCACCTCTGACTTGAGC |
| | GTCGATTTTTGTGATGCTCGTCAGGGGGGCGGAGCCTATGGAAAAACGCCAGCAACGCGGCCTTTTTACGGTTCCTGGCCTTTTGCTGGCCTTTTGCTCACATGT |
| 29 | > coGAA プラスF 精製物 |
| | TCTACAGCTAGCATATGGATCCATCGATTTAGGGATAACAGGGTAATTATCACGACACAATTGCCCATTATACGCGCGTAATAATGGACTTATTGTGCTCATATCTGTACATCTTAGGGCTAGATTACGTTAGCTTACGTCACTAGAG |
| | GGTCCCACGTTTAGTTTTAAGATCCATTGATCTCCTAAACGCTGCAAGATTCCGCAACCTGGTATACTTAGCCTAGTGCACGCGGGACTTTTTTTCTAAAGCGTTGAGAGGAGGAGTCGTCAGACCAGATAG |
| | CTTTCGATGTCCTGATCCGAAGGATCGTTGGCCCCCCTGCAGGCAGCTGTTAATTAACTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAGCCCGGGCGTCGGGCGACCTTTGGTCGCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGC |
| | GCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATCACTAGGGGTTCCTTGTAGTTAATTGATTAACCGCCATGCTACTTATCTACGCGCGCCCTGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAGCCCGGGCGTCGGGCGACCTTTGGTCGC |
| | TTTACTCTCTGTTGCTCTGGTTAATTATCTCAGCAGCACAAACATTCCTTACTATGTTCTAGGAGTTAATTTTTAAAAGCAGTCCAAAGTCGCCCTTGCGATGTTGATTAATTAATCT |
| | CAGGAGCACAAACATTCCTTACTATGTTCTATGACGCGGCCGCCAGTGTGCTGGAATTCGGGTTTTTTAGGGCTGGAAGCTTACCTTTGACATCATTTGCTCTCTGCGAATGCAATCACG |
| | CAGCCTCTGCTTTTGTTCAACTTTCCCTTAAAAAACTGCCAATCCCACTGCTTTGGCCCAATAGTGAGAACTTTTCCTGCTGCCTCTTGCCCCCTAGCTTACCCCAGCTTCAAGCTGAGCAGC |
| | GGACTTAAACCCCTCCAGCTCTGACAATCCTCTCTTCTCTTTTGTTTTACATGAAGGGTCTGCGCAGCCAAAGCAATCACTCAAACCTTATCAATTTTTGCTTTTTGTACATCAGCTTTGA |
| | AAATACCATCCCAGGGTTAATGTCTGGGTTAATTTATAACTGAGAGTGCTCTAGTTCTTCGCAAITACAGGACATGCTATAAAAATGCAAAGATGTTTGCTTTGGGCATTTGCTTAAGCTTGGTACC |
| | GCCACCATGGGGGTGAGGCATCCTCCTCGCAGCCATAGGGTGCTGTGTGCCCTGGTGAGCCTGGCTACTCGCTCGTCGGTGCCACATCCTGCTGGCGATGCTGGTCGTGGAGCACCTGGGCCATCCC |
| | CTGTCCTGGAGGAGACCCCACCCTGCCCATCAGCAGGGGGCCTCTAGACCTGGCCCCAGGGATGCCCAGGGCTGTGCCCACCACGCAGGTTTGACTGTGCTCCTGA |
| | CAAAGCCATCACCCAGGAGCAGTGTGAAGCCAGGGGCTGCAGGGGGCCCAGCCCTGTGCTTCCCCCCTAGCTACCCCAGGTCAAGCTGGAGAATCTGAGCAGC |
| | TCTGAAATGGGCTACTGTCGCACCCTCATCTTCCCTAAGGATATCCTGACCCTGAGCCTGGAGTCATGATGGCGTCACTTCACCATCAAGGATCTCGTCGCAACAGAGGTATTG |
| | AGGTCCCCCTGGAGACCCCCAGGGTCCCCTCTCCCCTGTATTCTGTGGAATTCTCTGGAGGAGCCCTTTGCGCTCATTGTGCCACAGCCAGCTCGCAGAGTGCTCGCTGAACACTACTGTGGCTCCCCGTGTT |
| | CTTTGCTGATCAGTTCCTGCAGCTTGAGCACTTCTCGCCAGCCAGTACATCACTGGGCTGGCTGAGCCCTCGTGCTGCGCTCGACGTTGGAGTCACGTTCTTGCGACCTGGCTCCCAGCCTCCACCCTGGG |
| | GCCAATCTGTATGGCGACGCCACCCCTTCTACCTGGCTCTGAGGATGGGGGGCTCTGCCCATGGGGGTGTTCCTCGCTGAACTCTAATCCCATTGCGTCTGCCTGAGCTGCGAGGACACTGGGGGGCATCCC |
| | TGGATGTGTACATCTTCCTGGCCCCTGAGCCCAAGTCTGTGGTCCAGCATGTCTGCAGGTGGTGGGGTACCCTTTCATGCCCCCCCTACTGGGCCCTGGCCTTCCACCTGTGCAGGTGGGGGTACAGCAGCACTGCCATCACCAG |
| | GCAGGTGGTGGAGAATATGACCAGGGCCCACTTCCCCTGGATGTGCAGTGGAATGATCTGCACTTACATGGAGGATTCTACGATGGATTCCTGCAGGATGCTTCCTGCATGGTGCAGGAGTCTGGACAGAG |
| | GGGGGCAGGAGTCATGATGTTGTGGACCCAGCCATCTCTAGCTCTGGGCCAGCTACAGGCCCTAGAGCAGGGGGGTGTTCCATCACTAATGAGACTGGCCACCCTGATTGGCAAGGTGTGGC |
| | CTGGGAGCACTCGCCTTCCCTGACTTCACCAACCCCACTGCCCTGGCCTGGTGGGAGGATATGTGGTGCCTGAGTTCCATGCCACGTCAGCTGGTGGAGATGTCGTCGCCTCTTAACTTTATTATGGGGCTCTGA |
| | GGATGGGTGCCCTAACAATGAGCTGGAGAACCCCCTTATGTCCCTGGGGTGTGGGGGGCACCCTGCAGGTGCCACCCTGCTCCACCTCTGCTATGGGCTGACT |
| | GAGGCTATTGCCAGCCACAGGGCCCTGGTGAAGGCTTTTGTGGCATCAGCAGGAGCACCTTTGCTGGCCATGGGGATGTGTGTCTAGCAGCTGTCTGTGTGACGTCGCCTTCTACCCCTTCATGAGGAACCACAA |
| | CAGCCTGCTGAGCCTGCCTCAGGAGCCCTATTCTTTTCTGAGCCGTGCCCAGGAGGCTATGAGGAAGGCCCTGACTCTGAGGTATGCCCTGCTCCGCTCACCTCATGTGGCTGGGGAGAGCTGTG |

【表９－１６】

| | |
|---|---|
| GCCAGGCCCCTGTTCCTGGAGTTCCCCAAGGATAGCTCTACCTGGATCTGTGGGGGGAGGCCCTGCTGATCACCCCTGTGCTGCAGCTGGCAAGGCTGACTTCCTCTGGGGCACCT | |
| GCTATGATCTGCACACTGTGCCCATTCGAAGCCCTGGGCAGCCTGCCTCCCCTGCTGCCCCTAGGGAGCCTCCCATCCACTCTGAGCCCTGCCAGCCCTCTGACCTCCAATGTGCATCTGAGGCC | |
| TGGCTAACATCATTCCCCTGCAGGCCCTGGCTGACCACACTGAGAGCAGCAGCCAATGGCTCTGGCCCTGACCAAGGGGGGCAGCCCAGGGGGAGGCTGTTCTGGGATGATGAGGGAGAGCCTGAGAGTGCTG | |
| GAGAGGGGGGCCTACCCCAGCTCATCTTCCTGGCCACGAATAATACCATTGTGATGAGCCTGACTCTTCTCAGGGGCCTGGCCTCCAGCTCCACAAGGTGACTGCTCCTCCAGCAGTCC | |
| TGTCTAATGGGGGTCGCCTGTGAGCAACTTCACTTACAGCCCTGACACATTGTGTCAGCCTGGTCTTTGCTGTCTGATTTAAATCTCGAGCCGGGCGAGTGTGTTTAGTCTC | |
| TCCACAGGGAGGCTGGTTCCCCAGGGAAGCAGAAGCCTGTGTGCTGGGCAGCAGCTGTGTGGGGGTTGTTAAGTCGCAATTATTTTAATAAAAGGGGCATTTGGAAAAAAAAAAAAAAGGTAGCAGTCGACATGAAT | |
| TCTGCAGATCTGTGGCTTCTAGCTGCCCGGGTGGCATCCCCTCCCCAGTGCCTCTCCTGGCCCTGGAAGTTGCCACTCCAGTGCCACCAGCCTTCTGTCCTCACATGCACTGTCCTCTTGTGCAGG | |
| TCCTTCTATAATATTATGGGGTGGAGGGGGGTGGTATGGAGCAAGGGGCAAGTTGGGAAGACAACCTGTAGGGCCTGCGGGGTCTATTGGGAACCAAGCTGGAGTGCAGTGGCACAATCTTGGCTCACTGCAATCTCCGCCTCCT | |
| GGGTTCAAGCGATTCTCCTGCCTCAGCCTCCCGAGTTGTTGGGATTCCAGGCATGCACCACCATGCCTGGCTAATTTTTGTATTTTTAGTAGAGACGGGGTTTCACCATATTGGCCAGGCTGGTCTCCAACTCCTAATCTCAGGT | |
| GATCTACCCACCTTGGCCTCCCAAATTGCTGGGATTACAGGCGTGAACCACTGCTCCCTTCCCTGTCCTTCTGATTTTAAAAAAAGAGAAATGTTCTGGCACCTGCATTGCACTGTCCTCTAGTGACTGCAGTTTGTTTT | |
| GTTTCGTTTTGTTTGAATGCAGAGCGGTATGTTCTTTAACGCCGCCCCTAGATAAGTAGCGGCGGTTAATCATTAACTACAAAGCAACCCCTTAGCCACTCCTCTGCGCCGCTCGGTCGCTGCACTGAGG | |
| CCGGGCGACCAAAGGTCGCCGACGCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGCTTAATTAACGCTTACAATTTCCTGATGCGCCGTTCTTGCGCAGCTGTGCTCGACGTTGTCACTGAAG | |
| TAGATTGATAAGGGACACGGGAATATCCCGGACGCAATAGACACGCTTGGTAATCCTGAGCACAGTCGCGCGTCCGAATCTAGCTCTACTTTAGAGGCCCCGGATTCTGATGGTCGTAGACCGCAGAAACGGATTGGG | |
| GGGATGAGATCTACTATGTTATCACGCACACAATTGCCCATTATACGCGCGTTAATGGCACTATTGTTGTCGTCGATATAGGATTCCTATGCGTTCTAGCAGTTAACACGGTTAATTTCTCCTTACGCC | |
| ATCTGTGCGGTATTTCACACCGCATACGTCAAAGCAACCATAGTACGCGCCCTGTAGCGGCGCATTAAGCGCGGCGGGTGTGGTGGTTACGCGCAGCGTGACCGCTACACTTGCCAGCGCCCTAGCGCCCGCTCCTTTCG | |
| CATGGTTACTCACCACTGCGATCCCCGGAAAAACAGCATTCCAGGTATTAGAAGAATATCCTGATTCAGGTGAAAATATTGTTGATGCGCTGGCAGTGTTCCTGCGCCGGTTGCATTCGATTCCTGTTTGTAATTGTCCTTTTAA | |
| CAGCGATGCGCGTATTTCGTCTCGCTCAGGCGCAATCACGAATGAATAACGGTTTGGTTGATGCGAGTGATTTTGATGACGACGAGTGTAATAAAGTTGCTTGCCTGTTGAACAAGTCTGGAAAGAAATGCATAAACTTTTGCCATTCTCACCG | |
| GATTCAGTCGTCACTCATGGTGATTTCTCACTTGATAACCTTATTTTTGACGAGGGGAAATTAATAGGTTGTATTCATGTTGGAGCGAACCTATCCTATGGAACTGCCTCGGTTGAGT | |
| TTTCTCCTTCATTACAGAAACGGCTTTTTCAAAAATATGGTATTGATAATCCTGATATGAATAAATTGCAGTTTCATTTGATGCTCGATGAGTTTTTCTAATCAGAATTGGTTAATTGGTTGTAACACTGGCAGAGCATT | |
| TATACGCCTGTCAGACCAAGTTTACTCATATATACTTTAGATTGATTTAAAACTTCATTTTTAATTTAAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTGATAATCTCATGACCAAAATCCCTTAACGTGAGTTTTCGTTCCACTGAGCG | |
| TCAGACCCCGTAGAAAAGATCAAAGGATCTTCTTGAGATCCTTTTTTCTGCGCGTAATCTGCTGCTTGCAAACAAAAAAACCACCGCTACCAGCGGTGGTTTGTTTGCCGGATCAAGAGCTACCAACTCTTTTTCCGAAGGTAA | |
| CTGGCTTCAGCAGAGCGCAGATACCAAATACTGTTCTTCTAGTGTAGCCGTAGTTAGGCCACCACTTCAAGAACTCTGTAGCACCGCCTACATACCTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGCTGCTGCCAGTGGCGATAAGTCG | |
| GTGTCTTACCGGGTTGGACTCAAGACGATAGTTACCGGATAAGGCGCAGCGGTCGGGCTGAACGGGGGGTTCGTGCACACAGCCCAGCTTGGAGCGAACGACCTACACCGAACGAGATCATGTTATCGTCGCACGTCATAA | |
| GCCACGCTTCCCGAAGGGAGAAAGGCGGACAGGTATCCGGTAAGCGGCAGGGTCGGAACAGGAGAGCGCACGAGGGAGCTTCCAGGGGGAAACGCCTGGTATCTTTATAGTCCTGTCGGGTTTCGCCACCTCTGACTTGAGCGTC | |
| GATTTTTGTGATGCTCGTCAGGGGGGCGGAGCCTATGGAAAAACGCCAGCAACGCGGCCTTTTTACGGTTCCTGGCCTTTTGCTGGCCTTTTGCTCACATGT | |

| | |
|---|---|
| 30 | > cas9A プラスド構築物 |
| | TCTAGAGCTAGCATATGGATCCATCGATTTAGGGATAACAGGGTAATTATACGACGCAATTGCCCATTATAGGCGGTATAATGGACTATTGTGTCGATATCTGTCATCACTTAAGGGCTAGATCTAGCGTAGCTAGCAGAG | |
| GGTCCACGTTTAGTTTTAAGATCCATTGATCCTAAACGCTGCAAGATTCGGATACTTAGCTTAGGCTAGGCGCTAGGTCCTAGTGCAGCGGGACTTTTTTTCTAAAGTCGTTGAGAGGAGGAGTCGTCAGACGCAGATAG | |
| CTTTGATGTCGTGATCGGAAGGATCGTTGGCCCCCCTGCAGGCAGCTGTTAATTAACTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAGCCCGGGCGTCGGGCGACCTTTGGTCGCCGGCTTGGCTGAGCGAGCGAGC | |
| GCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATCACTAGGGGTTCCTTGTAGTTAATGATTAACCCGCCATGCTACTTATCTACGTAGCCATCGCTCGCCGCAGCCGAACGACCGAGCGCAGCGAGTCAGTGAGCGAGGAAGCGGAAGA | |
| TTTACTCTCTCTGTTTCGTTCGAGTCTTACTAGTTCTAGGAGTTAATTTTTAAAAACCACTCAAACTCCCCTTGCGATTTACTCTCTCGTTTGCTCTCGGTTAATAATCT | |
| CAGGAGCACAAACATTCCTTATAGTTCTAGAGCGGCGCCGCCATGTGTCGCCAATAGTGAGAACTTTTCCTGCCATGGCCCCATTCTGCTGCTACAGAACCGTATTACAGCGAAGGATCACACC | |
| CAGCCTCTGCTTATCACCGCCAGAGGTAAGCCGTCAGTCGTTTCGTGAGAAGCAGATTACGCGCAGAAAAAAGGATCTCAAGAAGATCCTTTGATCTTTTCTACGGGGTCTGACGCTCAGTGGAACGAAAACTCACGTTAA | |
| GGGATTTTGGTCATGAGATTATCAAAAAGGATCTTCACCTAGATCCTTTTAAATTAAAAATGAAGTTTTAAATCAATCTAAAGTATATATGAGTAAACTTGGTCTGACAGTTACCAATGCTTAATCAGTGAGGCACCTATCTC | |
| AGCGATCTGTCTATTTCGTTCATCCATAGTTGCCTGACTCCCCGTCGTGTAGATAACTACGATACGGGAGGGCTTACCATCTGGCCCCAGTGCTGCAATGATACCGCGAGACCCACGCTCACCGGCTCCAGATTTATCAGCAA | |
| TAAACCAGCCAGCCGGAAGGGCCGAGCGCAGAAGTGGTCCTGCAACTTTATCCGCCTCCATCCAGTCTATTAATTGTTGCCGGGAAGCTAGAGTAAGTAGTTCGCCAGTTAATAGTTTGCGCAACGTTGTTGCCATTGCTA | |
| CAGGCATCGTGGTGTCACGCTCGTCGTTTGGTATGGCTTCATTCAGCTCCGGTTCCCAACGATCAAGGCGAGTTACATGATCCCCCATGTTGTGCAAAAAAGCGGTTAGCTCCTTCGGTCCTCCGATCGTTGTCAGAAGTAA | |
| GTTGGCCGCAGTGTTATCACTCATGGTTATGGCAGCACTGCATAATTCTCTTACTGTCATGCCATCCGTAAGATGCTTTTCTGTGACTGGTGAGTACTCAACCAAGTCATTCTGAGAATAGTGTATGCGGCGACCGAGTTGC | |
| TCTTGCCCGGCGTCAATACGGGATAATACCGCGCCACATAGCAGAACTTTAAAAGTGCTCATCATTGGAAAACGTTCTTCGGGGCGAAAACTCTCAAGGATCTTACCGCTGTTGAGATCCAGTTCGATGTAACCCACTCGTG | |
| CACCCAACTGATCTTCAGCATCTTTTACTTTCACCAGCGTTTCTGGGTGAGCAAAAACAGGAAGGCAAAATGCCGCAAAAAAGGGAATAAGGGCGACACGGAAATGTTGAATACTCATACTCTTCCTTTTTCAATATTATTG | |
| AAGCATTTATCAGGGTTATTGTCTCATGAGCGGATACATATTTGAATGTATTTAGAAAAATAAACAAATAGGGGTTCCGCGCACATTTCCCCGAAAAGTGCCACCTGACGTCTAAGAAACCATTATTATCATGACATTAA | |
| CCTATAAAAATAGGCGTATCACGAGGCCCTTTCGTCTTCAAGAATTCGCCCTATAGTGAGTCGTATTACATGGTCATAGCTGTTTCCTGTGTGAAATTGTTATCCGCTCACAATTCCACACAACATACGAGCCGGAAGCAT | |
| AAAGTGTAAAGCCTGGGGTGCCTAATGAGTGAGCTAACTCACATTAATTGCGTTGCGCTCACTGCCCGCTTTCCAGTCGGGAAACCTGTCGTGCCAGCTGCATTAATGAATCGGCCAACGCGCGGGGAGAGGCGGTTTGC | |
| GTATTGGGCGCTCTTCCGCTTCCTCGCTCACTGACTCGCTGCGCTCGGTCGTTCGGCTGCGGCGAGCGGTATCAGCTCACTCAAAGGCGGTAATACGGTTATCCACAGAATCAGGGGATAACGCAGGAAAGAACATGTGAGC | |
| AAAAGGCCAGCAAAAGGCCAGGAACCGTAAAAAGGCCGCGTTGCTGGCGTTTTTCCATAGGCTCCGCCCCCCTGACGAGCATCACAAAAATCGACGCTCAAGTCAGAGGTGGCGAAACCCGACAGGACTATAAAGATACC | |
| AGGCGTTTCCCCCTGGAAGCTCCCTCGTGCGCTCTCCTGTTCCGACCCTGCCGCTTACCGGATACCTGTCCGCCTTTCTCCCTTCGGGAAGCGTGGCGCTTTCTCATAGCTCACGCTGTAGGTATCTCAGTTCGGTGTAG | |
| GTCGTTCGCTCCAAGCTGGGCTGTGTGCACGAACCCCCCGTTCAGCCCGACCGCTGCGCCTTATCCGGTAACTATCGTCTTGAGTCCAACCCGGTAAGACACGACTTATCGCCACTGGCAGCAGCCACTGGTAACAGGATTAG | |
| CAGAGCGAGGTATGTAGGCGGTGCTACAGAGTTCTTGAAGTGGTGGCCTAACTACGGCTACACTAGAAGGACAGTATTTGGTATCTGCGCTCTGCTGAAGCCAGTTACCTTCGGAAAAAGAGTTGGTAGCTCTTGATCCGG | |
| CAAACAAACCACCGCTGGTAGCGGTGGTTTTTTGTTTGCAAGCAGCAGATTACGCGCAGAAAAAAGGATCTCAAGAAGATCCTTTGATCTTTTCTACGGGGTCTGACGCTCAGTGGAACGAAAACTCACGTTAAGGGATTTT | |
| GGTCATGAGATTATCAAAAAGGATCTTCACCTAGATCCTTTTAAATTAAAAATGAAGTTTTAAATCAATCTAAAGTATATATGAGTAAACTTGGTCTGACAGTTACCAATGCTTAATCAGTGAGGCACCTATCTCAGCGATCTG | |
| TCTATTTCGTTCATCCATAGTTGCCTGACTCCCCGTCGTGTAGATAACTACGATACGGGAGGGCTTACCATCTGGCCCCAGTGCTGCAATGATACCGCGAGACCCACGCTCACCGGCTCCAGATTTATCAGCAATAAACCAGC | |
| CAGCCGGAAGGGCCGAGCGCAGAAGTGGTCCTGCAACTTTATCCGCCTCCATCCAGTCTATTAATTGTTGCCGGGAAGCTAGAGTAAGTAGTTCGCCAGTTAATAGTTTGCGCAACGTTGTTGCCATTGCTACAGGCATCG | |
| TGGTGTCACGCTCGTCGTTTGGTATGGCTTCATTCAGCTCCGGTTCCCAACGATCAAGGCGAGTTACATGATCCCCCATGTTGTGCAAAAAAGCGGTTAGCTCCTTCGGTCCTCCGATCGTTGTCAGAAGTAAGTTGGCCGC | |
| AGTGTTATCACTCATGGTTATGGCAGCACTGCATAATTCTCTTACTGTCATGCCATCCGTAAGATGCTTTTCTGTGACTGGTGAGTACTCAACCAAGTCATTCTGAGAATAGTGTATGCGGCGACCGAGTTGCTCTTGCCCG | |
| GCGTCAATACGGGATAATACCGCGCCACATAGCAGAACTTTAAAAGTGCTCATCATTGGAAAACGTTCTTCGGGGCGAAAACTCTCAAGGATCTTACCGCTGTTGAGATCCAGTTCGATGTAACCCACTCGTGCACCCAACTG | |
| ATCTTCAGCATCTTTTACTTTCACCAGCGTTTCTGGGTGAGCAAAAACAGGAAGGCAAAATGCCGCAAAAAAGGGAATAAGGGCGACACGGAAATGTTGAATACTCATACTCTTCCTTTTTCAATATTATTGAAGCATTTA | |
| TCAGGGTTATTGTCTCATGAGCGGATACATATTTGAATGTATTTAGAAAAATAAACAAATAGGGGTTCCGCGCACATTTCCCCGAAAAGTGCCACCTGACGTCTAAGAAACCATTATTATCATGACATTAACCTATAAAAA | |
| TAGGCGTATCACGAGGCCCTTTCGTCTTCAAGAATTCGCCCTATAGTGAGTCGTATTACATGGTCATAGCTGTTTCCTGTGTGAAATTGTTATCCGCTCACAATTCCACACAACATACGAGCCGGAAGCATAAAGTGTAAAG | |
| CCTGGGGTGCCTAATGAGTGAGCTAACTCACATTAATTGCGTTGCGCTCACTGCCCGCTTTCCAGTCGGGAAACCTGTCGTGCCAGCTGCATTAATGAATCGGCCAACGCGCGGGGAGAGGCGGTTTGCGTATTGGGCGCT | |
| CTTCCGCTTCCTCGCTCACTGACTCGCTGCGCTCGGTCGTTCGGCTGCGGCGAGCGGTATCAGCTCACTCAAAGGCGGTAATACGGTTATCCACAGAATCAGGGGATAACGCAGGAAAGAACATGTGAGCAAAAGGCCAGCAAA | |
| AGGCCAGGAACCGTAAAAAGGCCGCGTTGCTGGCGTTTTTCCATAGGCTCCGCCCCCCTGACGAGCATCACAAAAATCGACGCTCAAGTCAGAGGTGGCGAAACCCGACAGGACTATAAAGATACCAGGCGTTTCCCCCTGG | |
| AAGCTCCCTCGTGCGCTCTCCTGTTCCGACCCTGCCGCTTACCGGATACCTGTCCGCCTTTCTCCCTTCGGGAAGCGTGGCGCTTTCTCATAGCTCACGCTGTAGGTATCTCAGTTCGGTGTAGGTCGTTCGCTCCAAGCT | |
| GGGCTGTGTGCACGAACCCCCCGTTCAGCCCGACCGCTGCGCCTTATCCGGTAACTATCGTCTTGAGTCCAACCCGGTAAGACACGACTTATCGCCACTGGCAGCAGCCACTGGTAACAGGATTAGCAGAGCGAGGTATGTAG | |
| GCGGTGCTACAGAGTTCTTGAAGTGGTGGCCTAACTACGGCTACACTAGAAGGACAGTATTTGGTATCTGCGCTCTGCTGAAGCCAGTTACCTTCGGAAAAAGAGTTGGTAGCTCTTGATCCGGCAAACAAACCACCGCTG | |
| GTAGCGGTGGTTTTTTGTTTGCAAGCAGCAGATTACGCGCAGAAAAAAGGATCTCAAGAAGATCCTTTGATCTTTTCTACGGGGTCTGACGCTCAGTGGAACGAAAACTCACGTTAAGGGATTTTGGTCATGAGATTATCAA | |
| AAAGGATCTTCACCTAGATCCTTTTAAATTAAAAATGAAGTTTTAAATCAATCTAAAGTATATATGAGTAAACTTGGTCTGACAGTTACCAATGCTTAATCAGTGAGGCACCTATCTCAGCGATCTGTCTATTTCGTTCATCC | |
| ATAGTTGCCTGACTCCCCGTCGTGTAGATAACTACGATACGGGAGGGCTTACCATCTGGCCCCAGTGCTGCAATGATACCGCGAGACCCACGCTCACCGGCTCCAGATTTATCAGCAATAAACCAGCCAGCCGGAAGGGCCGA | |
| GCGCAGAAGTGGTCCTGCAACTTTATCCGCCTCCATCCAGTCTATTAATTGTTGCCGGGAAGCTAGAGTAAGTAGTTCGCCAGTTAATAGTTTGCGCAACGTTGTTGCCATTGCTACAGGCATCGTGGTGTCACGCTCGTCG | |
| TTTGGTATGGCTTCATTCAGCTCCGGTTCCCAACGATCAAGGCGAGTTACATGATCCCCCATGTTGTGCAAAAAAGCGGTTAGCTCCTTCGGTCCTCCGATCGTTGTCAGAAGTAAGTTGGCCGCAGTGTTATCACTCATGG | |
| TTATGGCAGCACTGCATAATTCTCTTACTGTCATGCCATCCGTAAGATGCTTTTCTGTGACTGGTGAGTACTCAACCAAGTCATTCTGAGAATAGTGTATGCGGCGACCGAGTTGCTCTTGCCCGGCGTCAATACGGGATAAT | |
| ACCGCGCCACATAGCAGAACTTTAAAAGTGCTCATCATTGGAAAACGTTCTTCGGGGCGAAAACTCTCAAGGATCTTACCGCTGTTGAGATCCAGTTCGATGTAACCCACTCGTGCACCCAACTGATCTTCAGCATCTTTTA | |
| CTTTCACCAGCGTTTCTGGGTGAGCAAAAACAGGAAGGCAAAATGCCGCAAAAAAGGGAATAAGGGCGACACGGAAATGTTGAATACTCATACTCTTCCTTTTTCAATATTATTGAAGCATTTATCAGGGTTATTGTCTCATG | |
| AGCGGATACATATTTGAATGTATTTAGAAAAATAAACAAATAGGGGTTCCGCGCACATTTCCCCGAAAAGTGCCACCTGACGTCTAAGAAACCATTATTATCATGACATTAACCTATAAAAATAGGCGTATCACGAGGCCCTT | |
| TCGTCTTCAAGAATTCGCCCTATAGTGAGTCGTATTACATGGTCATAGCTGTTTCCTGTGTGAAATTGTTATCCGCTCACAATTCCACACAACATACGAGCCGGAAGCATAAAGTGTAAAGCCTGGGGTGCCTAATGAGTGAG | |
| CTAACTCACATTAATTGCGTTGCGCTCACTGCCCGCTTTCCAGTCGGGAAACCTGTCGTGCCAGCTGCATTAATGAATCGGCCAACGCGCGGGGAGAGGCGGTTTGCGTATTGGGCGCTCTTCCGCTTCCTCGCTCACTGA | |
| CTCGCTGCGCTCGGTCGTTCGGCTGCGGCGAGCGGTATCAGCTCACTCAAAGGCGGTAATACGGTTATCCACAGAATCAGGGGATAACGCAGGAAAGAACATGTGAGCAAAAGGCCAGCAAAAGGCCAGGAACCGTAAAAAG | |
| GCCGCGTTGCTGGCGTTTTTCCATAGGCTCCGCCCCCCTGACGAGCATCACAAAAATCGACGCTCAAGTCAGAGGTGGCGAAACCCGACAGGACTATAAAGATACCAGGCGTTTCCCCCTGGAAGCTCCCTCGTGCGCTCTCC | |
| TGTTCCGACCCTGCCGCTTACCGGATACCTGTCCGCCTTTCTCCCTTCGGGAAGCGTGGCGCTTTCTCATAGCTCACGCTGTAGGTATCTCAGTTCGGTGTAGGTCGTTCGCTCCAAGCTGGGCTGTGTGCACGAACCCCCC | |
| TAAGCCATCACCCAGGAGCAGTGTGAGGCCAGGGGCTGCTGCCTAAGCCCAGCCCTGGTGCTTCTACCCCCTTGTACCCCAGGCTGGAGAACCTGTCTCTCGGAGATGTTGACGAGGAGTTCCAGGCGAGCAAAGAGAG | |
| TCTGAGATGGGCTATACTGCCCACCTGCCCACTCTGCCCTGACCATCTGAGATGTGATGATGGAGACTGAGAACAGCCTGCACTTCACCATCAAGGACCCTGGCCAACAGGAGGTATG | |
| AGGTGCCTCTGGAGACTCCTAGAGTGCACAGCCAGGGTCCCCTCTCCCCTGTACTCTGTGGCAGTTCTCTGAGCAGCCCTTTCGGCTGATTCTCCACACATCAAGGACCCTGGCCAACAGAGGATATG | |
| CTTTGCTGACGAGTTCTTCTGAGCTGTCTACCTCTGCCCAGCCAGTACATTACTGGGCTGGCTGAACACTCTGTGCTCCCTGATCCTGAGCACCAGCTGACCAGGATGACTGTGTGGAAGAGGGATCCTGGGCCCCCACTCCTGGG | |

【表９－１７】

| | |
|---|---|
| | GCCAATCTGTATGGGAGCCACCCATTCTACCTGGCCCTGGAGATGGGGGTCTGCCACTGGGGTGTTCCTGCTGAACAGCAATCCCATGGAATGTGGTGCTGCAGCGTTCCCCTGCCCTGAGCTGGAGGTCTACTGGGGGCATCC |
| | TGGATGTGTACATTTTCCTGGCCCTGAGCCCAAGTCTGTGGTGCAGCAGTACCTGGATGTGGTGGGTACCCTTCATGCCCCCTACTGGCCCCTCGGCTTCACCTGTGCAGGTGGGGCTATTCTAGCACTGCCATCACCAG |
| | GCAGGTGGTGGAGAACATGACTAGGGGTCACATTTCCCCCTGGATGTGCAGTGGAATGATCTGGATTATGACTCTAGAGGCTGCTGGAGGATTTTCCTGCTATGGTGCAGGAGTCGCACCAG |
| | GGGGGCAGGAGTATATGATGATTGTGAGATCCTGTGGGCTGTTGCTGTTATTACTATAATGAGACTGGCCAGCCTCTGATTCGGAAAGTGTGGC |
| | CTGGCAGCACTGCCTTCCACAACCCCACTGCCTGGCCTGGTGGGAGGAGACATGGTGGCTGAGTTCCATCACCAGTGCCTCTTAACTTCATTAGGGGCTCTGA |
| | GGATGGCTGCCCCAACAATGTGCCTGGGGTGGTGGGGGAGACCTCTACCATCTCTGCTAGCTCTCACCAGTTCCTGAGCACCCTACACTTGCCAGCGCCCTCGTTTCTCGCTTTC |
| | GAGGCCATTGCCAGCCATAGGGCCCTGGTGAAGGCCAGGGGGACACTTTGCTGCCCATCGGAGATATCCTGCCCATTCGAGCTGGGGAIGTGTGTGGTCTAGGTGGCAGGTGGCCAGCT |
| | CTGTGCCTGAGATCCTGCAGTTCAATCTGCTGGGGGTGCTCTGTGGTGGGGGCTGATGTGTGTGGCTTCCTGGGCAACACCTCTGAAGAACTGTGTGTGCATGCACATGCACCCAGCTGGGGGCCTTCTACCCCTTCATGAGGAACCAGAA |
| | CAGCCTGCTGTCTGCCCAGGAGCCTTACTCTTTTCTGAGCCTGCCCAGCAGGCCATGAGGAAGGCCTGACCTGAACCCTGTTCCACAGCCGTTCCACCAGTGCCATGTGGCTGGGGAGGTGCTG |
| | GAGAGGGGGGCCTACCACCAGGTGATCTTCCTGGCCAGGACACACTATTGTGAATGAACTGGTGTGAGGGCCTGGGCTGCAGCTGCAGAAGGTGACTGTGCTGGGGGTGGCCACTGCTCCCCAGCAGTGTGC |
| | TGAGCAATGGGGTGCCTGTGAGCAACTTCACCTACAGCCCTGATACCAAGGTGCTGGAGCATCTGTGTGAGCCTGGTGATGTGGTGAGCTGTGATCCAGTTGTGTTAGTCTC |
| | TCCAGAGGAGAGCTGGTTCCCAGGGAAGCAGCTGTGTGCGGGCCTGGGGGTTGTTAACTGCAATTATTTTAATAAAAGGGGCATTTGGAAAAAAAAAAAAAAGTAGCAGTCGACAGATGAAT |
| | TCTGCAGATCTGTGGCTTCTAGCTGCCCGGGTGGCATCCCTGTGACCCCTCCCCAGTGCCCACCAGCCTTCTGCCTAATAAAATTAGTTGCATCATTTTCTCTGACTAGGTG |
| | TCCTTCTATAATATTATGGGGTGGAGGGGGGTGGTATGGAGCAAGGGGCAAGTTGGGAAGACAACCTGTAGGGCCTGCGGGGTCTATTGGGAACCAAGCTGGACTGCAGTGGCACAATCTTGGCTCACTGCAATCTCCGCCTCCT |
| | GGGTTCAAGCGATTCTCCTGCCTCAGCCTCCCGAGTTGTTGGGATTCCAGGCATGCATGACCAGGCTCAGCTAATTTTTTGTTTTTTGGTAGACGGGGTTTCACCATATTGGCCAGGCTGGTCTCCAACTCCTAATCTCAGGT |
| | GATCTACCCACCTTGGCCTCCCAAATTGCTGGGATTACAGGCGTGAACCACCGCGCCTGGCCTTCCTGTCTTTTATTTTTTT

【表９－１８】

| | |
|---|---|
| | GAGCAGCAGGGGGCCAGCAGGCCAGGGATGCCCAGGCCCACCCTGGCAGACCCAGGGGTGTGCCCACCAGTGTGATGTGCCTCCCAACAGCAGATTTGACTGTGCCCCTGATAAGGCCATTACTCAGGAACAGTGTGA |
| | GGCCAGGGGCTGCTGCTATATCCCTGCCAAGCAGGCCTGCAGGGGCCCCAGATGGCCAGCCCTGGTGTCTTCTCCCCCCCACCTACCCCTCTTATAACCTCCAGAATCTGAGCTCTGAAATGGCGTACATCTGAAATGGCGTCACTCTGA |
| | CCAGCATCACCCCACCTTCCCCAAGGATATTCTGACTCTGACCATCAAGAGCCTGCCACAACGAGGTATGAGGTGCCCCTGGAAACTCCCAGGGTGCACAC |
| | TCTAGGGCCCCCAGCCCCTGTATTCTGTGAGTGTCTCTGAGAGCCCTCTGTGGATGCAGCAGTTGCTGGTCAATACTACTGTGGCCCCTCTGTTCTTTGTGTGACCAGTTCCTGCAGCTGAGCAC |
| | CAGCCTGCCTTCTCAGTACATTACTGGCCTGGAGCACTCTGAGCCCCCTGATGCTGAGCACCTCTTGGACCAGAATCACCCTGTGGAACAGGGACCTGGCTCCCCACTCCTGTGGCAACCCACCCCTCTTCTACC |
| | TGGCCCTGGAGGATGGGGCTTCTGCTCATGGAGCATCTGATGCTGCCCCTGTCTTCCTGGGATGTGTATATCTTCCTGGGGCCTGAGCCCC |
| | AAGTCTGTGGTGCAGCACTACCTGGATGTGGTGGTGGGCTTCCACCCTTCTGGGGCCTTCCTTCTACTGCTATCACACAGGCAGGGTGGTGGAGAAGACATGACCAGGGCTCACTT |
| | CCCTCTGGATGTGCAGTGGAATGACCTGGAGAGAGACTTCACTTTTAATAAGGATGGGTTCAGGGACTTTCCTGCCATGGTGCAGGGGGGCAGGAGATATATGATTGTGGACCCTG |
| | CTATTTCTAGCTCTGGCCCTGCTGGCAGCTATAGGCCCTATGATGAGGGGCTGAGGAGGGGGTGTTCATCACTAATCAGACTGGCCAGCTCTGTGCCTGAGCAATCCTGCTATTCACCAACCCC |
| | ACTGCCCTGGCCTGGTGGGGAGGATATGGTGGCTGATGTTTCATCACCTGTTGTTCCATCAGGCCCATGTGGCCTGGGGAGTTGCCCAGAGGATAGCTCTA |
| | CTTGGACTGTGGACCACCAGCTGCTGTGGGGAGGAGCTCTGCTGCTGCAGGCTGGGAAGGCTGAGTGACTGCCTATTTCCCCCTGGCGCACCTGTGTCATGAGCCCTGGCCTCT |
| | CTGCCCCCTGCCCTGCTGCCCCCAGGGAGCCTGCCATCCACTCTGAGGGCCTGCCTGCCCCTGTGGACCCATATCAATGTCCACCTGAGGGCCTGGCTGACTCATCCAC |
| | TGAGTCTAGGCAGCAGCCCATGGCCTGTGGCTCTCGACCAAGGGGGGGGAGGCAGGGGGGAGCTGTTCTGGGATGATGGGATGTCCTCGAGGTCCTCGAGCAGAGGGGGCCTACACCCAGGTGATCTTCCTGGCTAGGAATA |
| | ACACCATTGTCAATGAGCTGGTGAGGGTGACCTCTGAGGGGGCTGGCCTGCAGCTGCAGAAGGTGACTGTGCTGGGGGTGCTGCTAGTGCTGGGGGTGCCTGTGAGCAATTGCCTGACC |
| | ACCAAGGTGCTGGACATCTGTGTGAGCCTGCTGATGGGGGAGCAGTTCCTGGTGATTAATTTTAAATCTCGAGCCGGGCGGAGTGTGTTCAGCTGTTGTACAACTTTCCGTTAAAAACTGCCAGTGTTTGGCC |
| | GCACGCTGTGTGTGGGCCTGGGGGTTGTTAATGCAATTATTTTTAATAAAGGGGCATTTGGAAAAAAAAAAAAAAAAAGTACCAGTCCACACATCAATTCTGCAGTCCTGTTCTTCTTCTATATATTCTCGCAGCTGTCCTGCAC |
| | CCCTCCCCAGTGCCTCTCCTGGCCCTGGAAGTTGCCACTCCAGTGCCCACCAGCCTTGTCATCAATTGTTGTCTGCTATAAATAAATTAAGTTGCATCATTTGTCTCTTCTATAATATTATGGGGTGGTGGTATGAGCAAGGG |
| | GCAAGTTGGGAAGACAACCTGTAGGGCCTGCGGGGTCTATTGGGAACCAAGCTGGAGTGCAGTGGCACAATCTTGGCTCACTGCAATCTCCGCCTCCTGGGTTCAAGCGATTCTCCTGCCTCAGCCTCCCGAGTTGTTGGGATTCC |
| | AGGCATGCATGACCAGGCTCAGCTAATTTTTGTTTTTTTGGTAGAGACGGGGTTTCACCATATTGGCCAGGCTGGTCTCCAACTCCTAATCTCAGGTGATCTACCCACCTTGGCCTCCCAAATTGCTGGATTACAGGCGTGAACC |
| | ACTGCTCCCTTCCTCTGTCCTTCTCATTTTAAAAAAAAGAGAAAGTGTTCTGGCACTCTGCACTTGGCAGTGGGACACAGCCTATTTTCTGCTAGTTTGTTTTTGTTTTTGTTTTTAAAGCGGCGGCCGCGCGTCT |
| | AGATAAGTAGCATGGCGGGTTAATCATTAACTACAAGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAAAGGTCGCCCGACGCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAG |
| | TGAGCGAGCGAGCGCGCAG |
| 32 | >cuGAA GAA 核酸(有り) ITR-ITR 構築物, wtLL シグナルペプチド(あり) |
| | CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAGCCCGGGCGTCGGGCGACCTTTGGTCGCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATCACTAGGGGTTCCTTGTAGTTAATGATTAA |
| | CCCGCCATGCTACTTATCTACGGGCGCGCCACGCGTTCTAGGAGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCCAAGTCCCTTGCGCAGCATTTACTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCTTACTAG |
| | TTCTAGGAGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCGAAAGTCCCGTTGCGAGCGATTTACTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCTTACTAGGCGGCCGCCAGTGTGCTGGAATTCGGC |
| | TTTTTTAGGGCTGGAAGCTACCTTTGACATCATTTCCTCTCTGCGAATGCATGTATAATTTCTACAGAAGCATCACCGAGCTCTGCTTTGTACAAACTTTCCGTTAAAAACTGCCAGTGTTTGGCC |
| | CAATAGTGAGAACTTTTCCTGCTGCCTCTTGGTGCTTTGGCCCTATTCTGCCTGCTGAAGACACTCTTCGCCAGCATGGACTTAAACCCCTCCAGCTCTGAGAACTCCTTCTCTTCTTTGTTTGACATGAAGGTCTG |
| | GCAGCCAAAGCAATCACTCACTCAAAGTTCAAACCTTATCATTTTTGTTGGCTTTGTACATCACCTTGGGGTTAATTATTATAACTGCAGGTCGTCCTGCAGCTGAGCAC |
| | CAGCCTGCCTTCTCAGTACATTACTGGCCTGGAGCACTCTGAGCCCCCTGATGCTGAGCACCTCTTGGACCAGAATCACCCTGTGGAACAGGGACCTGGCTCCCCACTCCTGTGGCAACCCACCCCTCTTCTACC |
| | TCACAGCAGGGGGCCAGCAGGCCAGGGATGCCCAGGCCCACCCTGGCAGACCCAGGGGTGTGCCCACCAGTGTGATGTGCCTCCCAACAGCAGATTTGACTGTGCCCCTGATAAGGCCATTACTCAGGAACAGTGTGA |
| | GGCCAGGGGCTGCTGCTATATCCCTGCCAAGCAGGCCTGCAGGGGCCCCAGATGGCCAGCCCTGGTGTCTTCTCCCCCCCACCTACCCCTCTTATAACCTCCAGAATCTGAGCTCTGAAATGGCGTACATCTGAAATGGCGTCACTCTGA |
| | CCAGCATCACCCCACCTTCCCCAAGGATATTCTGACTCTGACCATCAAGAGCCTGCCACAACGAGGTATGAGGTGCCCCTGGAAACTCCCAGGGTGCACAC |
| | TCTAGGGCCCCCAGCCCCTGTATTCTGTGAGTGTCTCTGAGAGCCCTCTGTGGATGCAGCAGTTGCTGGTCAATACTACTGTGGCCCCTCTGTTCTTTGTGTGACCAGTTCCTGCAGCTGAGCAC |
| | CAGCCTGCCTTCTCAGTACATTACTGGCCTGGAGCACTCTGAGCCCCCTGATGCTGAGCACCTCTTGGACCAGAATCACCCTGTGGAACAGGGACCTGGCTCCCCACTCCTGTGGCAACCCACCCCTCTTCTACC |
| | AAGTCTGTGGTGCAGCACTACCTGGATGTGGTGGTGGGCTTCCACCCTTCTGGGGCCTTCCTTCTACTGCTATCACACAGGCAGGGTGGTGGAGAAGACATGACCAGGGCTCACTT |
| | CCCTCTGGATGTGCAGTGGAATGACCTGGAGAGAGACTTCACTTTTAATAAGGATGGGTTCAGGGACTTTCCTGCCATGGTGCAGGGGGGCAGGAGATATATGATTGTGGACCCTG |
| | CTATTTCTAGCTCTGGCCCTGCTGGCAGCTATAGGCCCTATGATGAGGGGCTGAGGAGGGGGTGTTCATCACTAATCAGACTGGCCAGCTCTGTGCCTGAGCAATCCTGCTATTCACCAACCCC |
| | ACTGCCCTGGCCTGGTGGGGAGGATATGGTGGCTGATGTTTCATCACCTGTTGTTCCATCAGGCCCATGTGGCCTGGGGAGTTGCCCAGAGGATAGCTCTA |
| | CTTGGACTGTGGACCACCAGCTGCTGTGGGGAGGAGCTCTGCTGCTGCAGGCTGGGAAGGCTGAGTGACTGCCTATTTCCCCCTGGCGCACCTGTGTCATGAGCCCTGGCCTCT |
| | GGGGGACTTAGGCCCTTTGTGATCAGCAGGTCTACTTTTGTGGCCATGGCGAGGTTATGCTGGGCACTGGGGATGTGGTGTTGATGAGTCTGAGGTGACTGGCTGAGGCTGGGCTGTG |
| | CCCCTGGTGGGGGCTGATGTGTGGTGAGGTGGACTCAGCTGGGGGCTTCCTACCCCTTCATCAGCCCCAGTGTGCTGGCCACACTCTGGCCAGACCTGTGTTCCTGGAGTTCCCCAAGGATAGCTCTA |
| | TGAGCCTGCCCAGCAGCCTATGACGAAGCCCCTGCTGTGGCTCCGACCTGTTGTCTGCTATAAATAAATTAAGTTGCATCATTTGTCTCTTCTATAATATTATGGGGTGGTGGTATGAGCAAGGG |
| | CTTGGACTGTGGACCACCAGCTGCTGTGGGGGAGGAGCTCTGCTGCTGCAGGCTGGGAAGGCTGAGTGACTGCCTATTTCCCCCTGGCGCACCTGTGTCATGAGCCCTGGCCTCT |

【表９－１９】

| | |
|---|---|
| 33 | CTGCCCCCTCCCCCTGCTGCCCCCAGGGAGCCGTGCCATCCACTCTGAGGGGCAGTGGGTGACCCTGCCTCCCTGCACACTATCAATGTGCACCTGAGGCCCTGGCCTGACTACCAC<br>TGAGTCCTACGCAGCAGCCCATGGCCCTCGCTGCTCTCACCAAGCGCGGGCAGGCCAGGGGCGAGCTCTTCTCGGATCATGCCCAGTCTCTCCAGCTGCTCCAGCAGGGGCCTACACCCAGGTCATCTTCCTGGCTAGGAATA<br>ACACCATTGTCAATGAGCTGGTGAGGGGCTGCCTCAGCAAGGTGACGTGTGCTGGGGGTGGCTACTGCCCCCCACAGGTGCTGAGCAACTTCACCTATAGCCCTGAC<br>ACCAAGGTGCCTGCATCTGTGTCAGCCTGCTCATGGGGAGCAGCCTTCCTTAATTTAAATCTCGACCCGGGCGGATGTGTTAGTCTCTCCCAGAGGAGAGCTGGTGTGCGG<br>GCAGCAGCTGTGTCGGGCCTGGGGGTTGTTAAGTGCAATTATTTTAATAAAAGGGGCATTTGGAAAAAAAAAAAAAAGGTAGCCAGCAATGAATCTGCAGATCTGTGGCTTCTAGCTGCCCGGGTGGCCATCCCTGTGAC<br>CCCTCCCAGTGCCTCTCCTGGCCCTGGAAGTTGCCACTCCAGTGCCCACCAGCCTTGTCCTAATAAAATTAAGTTGCATCATTTTATGTTTCAGGTTCAGGGGGAGGTGTGGAGGTTTTTAAAGCAAGCG<br>GCAAGTTGGGAAGACAACCTGTAGGGCCTGCGGGGTCTATTGGGAACCAAGCTGGAGTGCAGTGGCACAATCTTGGCTCACTGCAATCTCCGCCTCCTGGGTTCAAGCGATTCTCCTGCCTCAGCCTCCCGAGTTGTTGGGATTCC<br>AGGCATGCATGACCAGGCTCAGCTAATTTTTGTTTTTTTGGTAGAGACGGGGTTTCACCATATTGGCCAGGCTGGTCTCCAACTCCTAATCTCAGGTGATCTACCCACCTTGGCCTCCCAAATTGCTGGGATTACAGGCGTGAACC<br>ACTGCTCCCTTCCCTGTCCTTCTGATTTTAAAAAAAGAAAGTTCTGCACTTGCACTGGGGACAGCCTATTTTGCTTCTAGTTTGTTTTGTTTTGTTTGATGGAGAGCGTATAGTTGTTTAAAACGGGGCGGT<br>AGATAAGTAGCATGGCGGGTTAATCATTAACTACAAGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAGCCCGGGCGTCGGGCGACCTTTGGTCGCCCGGCCTCAG<br>TGAGCGAGCGAGCGCGCAG |
| 34 | > coGAA GAA 核酸を有するITR-ITR構築物, A2シグナルペプチドあり<br>CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAGCCCGGGCGTCGGGCGACCTTTGGTCGCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATCACTAGGGGTTCCTTGTAGTTAATGATTAA<br>CCCGCCATGCTACTTATCTACGCGCGCCACGCGTTCTAGGAGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTCCCCTTGCGAGCATTTACTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCTTACTAG<br>TTCTAGGAGTTAATTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGCCCTTGCGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCTTACTAGTCTAGCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCTTACTAGTTCGGC<br>TTTTTTAGGGCTGGAAGCTACCTTTGACATGTATTAATTTCTACAGAAACCTATTAGAAAGGATCACCCAGCCTCTCCTTTGTACAACTTTCCCTTTAAAAAACTGCCAATCCCACTGCTGTTTGGCC<br>CAATAGTGAGAACTTTTTCCTGCTGCCTCTTGGTGCTTTTGCTATGGCCCCTATTCTGGCCTGCTGAAGACACTCTTGCCAGCTCTCTGACAATCCTCTTTCTCTTTTGTTTTACATGAAGGGTCTG<br>GCAGCCAAAAGCAATCACTCAAAGTTCAACCTTATCATTTTTGTCTTTGGCCTTGGTTTGTACATCAGCTTTGAAAATACCATCCCAGGGTTAATGCTGGGTTAATTTATAATGCTGAGAGTGCTCTAGTTCTGCAA<br>TCACAGGACATGCTATAAAAATGGAAAAGATGTTGCTTCTGAGAGATCAGGTGCATTCTTGGGCATTTGCTTAAGCTTGCTGCTGATTGCACTGGCACACTGGTTACCAAC<br>TCACAGCAGGGGCCAGCAGGCCCAGGGATGCCCAGGCCCACCCTGGCAGACCCAGGCCTGGTGCCTTCTCCCCCCAGCTACCCTCTATAACCTCGACAATGCCCACTCCCACTCTGA<br>GGCCAGGGCCTGCTCTATATCCTCCTGCCAAGCAGGCCTCGCAGCGGCCCAGATGGCGCAGCCCTCTTATAAGCTCGACAATCCGCCTACACTCCCACTCTGA<br>CCAGGACTACCCCCACCTTCTTCCCCAAGGATATTCTGACTCTGAGGCTGGATGTGATGACAGGCTGCACTTCACCATCAAGGACCCTGCCACAGGAGGTATGAGGTGCCCCTGGACAGCCAGGGTGCAC<br>TCTAGGGCCCCCACGCCCCTGTATCTGTGGAGTCTTCTGAGGAGCCTTTGGGGTCATTGTCCACAGGCAGCTGTCAGAAGCCTGTTGCTTCTTGCTGACCAGTTCCTGCAGCTTCGAGCAC<br>CAGCCTGCCTTCTCAGTACATTACTGGCCTGGCTGAGCATCTGAGCCCCTGATGCTGAGACACCTCTTGGACCATGAATCACCCTGTGGAACAGGGACCTGGCTCCCACTCCTGCTACC<br>TGGCCCTGGAGGATGGGGGCTCTGCCCATGGGGTGTTCCTGCTGAACAGGAACATGCCATGATGTGGTGCTGCAGCCCTCTCTGCCTGTGCTGAACCTGGCAGCCCTGAGCCC<br>AAGTCTGTGGTGGGGGCTGATGTGTGTGGCTTCCTGGGCAATACCTCTGAGGAGCTGTGTGAGGTCGCCTACTCTTCTACTCGTCTGAGCCTGCCCCAGAGGAGCCCTATTCTTTC<br>CCCTCTGGATGTGCAGTGGAATGACCTGGACTACATGGACGTGGTGGTGCCTAGCCCCACCTCTGTTCCTGAGCCTCTGTTCCTGAGATTTATATGGTGTTGCGG<br>CTATTTCTAGCTCTGGCCCTGCTGCAGCTATAGGGCCCTATGAGGGCTGAGGTGACTGCCTTCTTTCCCCTGGGCAATCTGGCCTATCTCCCTCAAGGATAGCTCTA<br>ACTGCCTGGCTCGTGGAGGATATGGTGGCTGAGTTTCATGACCAGGTGCCCTTTGATGGCATGTGCACATATCAATGTGCACCTGAGGCCCTGGCCTGACTACCAC<br>CTATGTGCCTGGGGTGTGGGGGGCACCCTGCAGGCTGCCACACCATCTGTGCCAGCAGCCACAGTTCCTCAGCTGCAGCTTCGGCTGAAGCCTA<br>GGGGGACTAGGCCTTTGTGATCAGCAGGTCTACTTTTGCTGGCCATGGCAGGTATGCTGGCACTGGACTGGGGATGTGTGCTGTGCCTGAGATCCTGCTGTGGGGTG<br>CCCCTGGTGGGGGCTGATGTGTGTGGCTTCCTGGGCAATACCTCTGAGGAGCTGTGTGAGGTCGCCTACTCTTCTACTCGTCTGAGCCTGCCCCAGAGGAGCCCTATTCTTTC<br>TGAGCCTGCCCAGCAGGCTATGACCTGGACTACATGGACGTGGTGGTGCCTAGCCCCACCTCTGTTCCTGAGCCTCTGTTCCTGAGATTTATATGGTGTTGCGG<br>CTTGGACTGTGGACCACCAGCTGCTGTGATCACCCCTGTGCTGCAGGCTGGGAAGGCTGAGGTGATCATTTCCCCCTGGGCACCTGTGCCCATTGAGGCCCTGGGCTCT<br>CTGCCCCTCCCCCTGCTGCCCCAGGGAGCCTGCCATCCACTCTGAGGGCCAGTGGGTGACCCTGCCTCCCTGCACACTATCAATGTGCACCTGAGGCCCTGGCCTGACTACCAC<br>TGAGTCCTACGCAGCAGCCCATGGCCCTCGCTGCTCTCACCAAGCGCGGGCAGGCCAGGGGCGAGCTCTTCTCGGATCATGCCCAGTCTCTCCAGCTGCTCCAGCAGGGGCCTACACCCAGGTCATCTTCCTGGCTAGGAATA<br>ACACCATTGTCAATGAGCTGGTGAGGGGCTGCCTCAGCAAGGTGACGTGTGCTGGGGGTGGCTACTGCCCCCCACAGGTGCTGAGCAACTTCACCTATAGCCCTGAC<br>ACCAAGGTGCCTGCATCTGTGTCAGCCTGCTCATGGGGAGCAGCCTTCCTTAATTTAAATCTCGACCCGGGCGGATGTGTTAGTCTCTCCCAGAGGAGAGCTGGTGTGCGG<br>GCAGCAGCTGTGTCGGGCCTGGGGGTTGTTAAGTGCAATTATTTTAATAAAAGGGGCATTTGGAAAAAAAAAAAAAGGTAGCCAGCAATGAATCTGCAGATCTGTGGCTTCTAGCTGCCCGGGTGGCCATCCCTGTGAC<br>CCCTCCCAGTGCCTCTCCTGGCCCTGGAAGTTGCCACTCCAGTGCCCACCAGCCTTGTCCTAATAAAATTAAGTTGCATCATTTTATGTTTCAGGTTCAGGGGGAGGTGTGGAGGTTTTTAAAGCAAGCG<br>GCAAGTTGGGAAGACAACCTGTAGGGCCTGCGGGGTCTATTGGGAACCAAGCTGGAGTGCAGTGGCACAATCTTGGCTCACTGCAATCTCCGCCTCCTGGGTTCAAGCGATTCTCCTGCCTCAGCCTCCCGAGTTGTTGGGATTCC<br>AGGCATGCATGACCAGGCTCAGCTAATTTTTGTTTTTTTGGTAGAGACGGGGTTTCACCATATTGGCCAGGCTGGTCTCCAACTCCTAATCTCAGGTGATCTACCCACCTTGGCCTCCCAAATTGCTGGGATTACAGGCGTGAACC<br>ACTGCTCCCTTCCCTGTCCTTCTGATTTTAAAAAAAGAAAGTTCTGCACTTGCACTGGGGACAGCCTATTTTGCTTCTAGTTTGTTTTGTTTTGTTTGATGGAGAGCGTATAGTTGTTTAAACGGGGCGGT<br>AGATAAGTAGCATGGCGGGTTAATCATTAACTACAAGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAGCCCGGGCGTCGGGCGACCTTTGGTCGCCCGGCCTCAG<br>TGAGCGAGCGAGCGCGCAG |

10

20

30

40

50

【表９－２０】

| | |
|---|---|
| | TTTTTTAGGGTGGAAGCTACTTTCGTCTGCGAATGCATGTATAATTTCTACAGAACGATACACCGAGCCTCTGCTTTGTGTACAACTTTCCCTTAAAAAACTCGCAATCCCACTGCTGTTTGGCC |
| | CAATAGTGACGAACTTTTTCGTGCTCTTGCTATGGCCCCTATTCTCGCCTCTGCAGCACACTCTTCCCACCACTCTTCCTTTTGTTTTACATCAAGGGTCTG |
| | GCAGCCAAAGCAATCACTCAAAGTTCAACCTTATCATTTTTGCTTTGCCTTTGAAAATACCATCCCAGGGTTAATGCTGGGGTTAATTATTAACTGAGAGTGCTCTAGTTCTGCAA |
| | TACAGGACATGCTATAAAAATGGAAACATCTTTCTGCAGATCAGGTGCATTTCTTGGCAACCCCATCCTTCATCCAAGTCTGGTTCTTCCTCTTGGTCCCTCCTG |
| | CCCACAGATGCCCCAGCAGGGGCCCAGGCCCACCCTGGCAGACCCAGGGCTGTGCCCACCCAGTGTGATGTGCCTCCCAACACAGCAGATTTGACTGCAGGA |
| | ACAGTGTGAGGCCTGTGCTATACCCTGCCAAGAGTGGGGCAGCCCTGTGTCTTCCCCCCCAGCTACCCCTCTTATAAGCTGGAGAATCTGAGCAGCTCTGAAATGGGCTACACTG |
| | CCACTCTGACCAGGACTACCCCCACCTTCTTCCCCAAGGATATTCTGACTCTGAGGCTGCCACTTCCACCATCAAGCACCCTGCCAACAGGAGGTATGAGGTGCCCCTGGAAACTCCCC |
| | AGGGTGCACTCTAGGGCCCCCAGCCCCCTGTATTCTGTGGAGTTCTCTGAGGAGCCTTTTGGGGTCATTGTCCCACAGGCAGGGTGCTGCTGAATACTACTGTGTGGCCCCTCTGTTCTTTGCTGACCAGTTCCTGCA |
| | GCTGAGCACCAGCCTGCCTTCTCAGTACATTACTGGCCTGGCTGAGCACCTCTGGACCAGAATCACCCTGTGGAACAGGCACCTGGTCCCACTCCTGGGGCCAACCTGTATGGCAGCCACC |
| | CCTTCTACCTGGCCCTGGAGGATGGGGGCTCTGCTGTGAACAGCAATGCCATGGATGTGGTGCTGCAGCCCTCTCCTGCCCTCTTCTGGAGATGTGTATATCTTCCTGGGG |
| | CCTCAGCCCAAGTCTGTGGTGCAACAGTACCTGGACTACATGGCCCCCCCTACTGTGGGGCCTGGGCTTCCAACTGTTCTACTGCTATCACACAGCAGGTGGTGCAGAACATGACCAG |
| | GGCTCACTTCCCTCTGGAATGTGCAGTGGAATGACCTGGACTACATGGACTCTACTTTTAATAAGATGGGTCAGGGACTTCCTCCGCCATGGTGCAGGAGTGCGCACATCATCCCCTGCAGGCCCTGCGCCT |
| | TGGACCCTGCTATTCTAGCTCTGGCCCTGCTGCAGGCCTATAGGCCCTAATGAGGGCTGAGGAGGGGGTGTTCATCACTAATGAGCCCCACCACAACTTATACAGGTGACTGCAGGCCCTGCTGTG |
| | ACCAACCCCACTGCCCTGGCCTGGTGGGAGGATATGGTGGCTGCATGACCAGGTGCCCTTTGATGGCATGTGGATTGACATGAATGAGCCCACCACAACTTTATCAGGGCTCTGAGCCCCCAACAATGAGCTGGA |
| | GAACCCCCCTATGTGCCTGGGGTGGTGGGGGCACCCTGCAGCCACCATCTGTCGCAGCAGCCACCAGTTCCTGCAGCCTGATGTGGCCTGACTGTATGGCCTGACAACCTGTGATGCCTGTAGCTCTCACAGGGCCCTGG |
| | TGAAGGCTAGGGGGACTAGGCCCTTTGTGATCAGCAGGTCTACTTTTGCTGGCCATGGCAGTATGCTGGGCACTGGGCATGTGTGTCTACCTGGGAGTCAGCTCTGTCGCAGTTTAATCTG |
| | CTGGGGTGCCCCTGGTGGGGGCTGATGTGTGTGGCTTCCTGGGCAATACCTCTGAGGTATGCCCTGCTGCCCCACCTGTATACCCTGTTCCATCAGGCCCATGTGGCTCGGGGAGACTGTGTGCCTACCCTTCACCCCTTCACATCTGTTCCTGCAGCTGCCCCGGGTGGCAT |
| | TTCTTTTCTGAGCCTGCCCAGCAGGCTATGAGGAAGCCCTGACTCTGAGGTATGCCCTGCTGCCCCACCTGTATACCCTGTTCCATCAGGCCCATGTGGCTCGGGGAGACTGTGTGCCTACCCTTCACCCCTTCACATCTGTTCCTGCAGCTGCCCCGGGTGGCAT |
| | ATAGCTCTACTTGGACTGTGGACCACCAGCTGCTGTGGGGGAGGCTCTGCTGCTGCAGGCTGAGGTGACTGGCTATTTCCCCCTGGGCACCTGTGTGCAGACTGTGCAGGAGCC |
| | CTGGCGTCTGCCCCCCCCCCCTGCTGCCCCCAGGAGCCTCCACTCTGAGGCCACATGGTGACCCCCTCCCCTCTGCACATACAATCTGAGGCTGGCTACATCATCCCCCTGCAGGCCCCTGCCCT |
| | GACTACCACTGAGTCTAGGTCTAGCCATGGCCCTGGCTGTCGCTCTGACCAAGGGGGGGAGGCCACGGGGGAGCTCTTCTGCGAGTGATGTCGTGAGAGGGGGGCCTACCGTGTGG |
| | CTAGGAATAACCATTGTCAATGAGCTGTGAGGGGGCTGGCCTGCAGCTGCAGAAGGTGACTGTGCTGGGGTGGCTACTGCCCCCCAGCAGGTGCTGAGCAATGGGGTGCCTGTGAGAACTTCACCTAT |
| | AGCCCTGACACCAAGGTGCTGCATCTGTGTGAGCCTGCTGATGGGGAGCAGTTCCTGGTGACTGGTGCTAATTTAAATCTCCACGCCGGCCGAGCTGTTATAGTCTCCTCCAGCGGAGGAGTGTGGCCTGCTACTGCCTCCT |
| | TGTGTGTGCGGGCAGCAGGTGTGTGTGCGGCCTGGGGGGTTGTTAAGTGCAATATTATTTTTAATAAAAGGGGCATTTGGAAAAAAAAAAAAAAGTAGCAGTCGACAGATGAATTCTGTGCCTCCGGGTGGCAT |
| | CCCTGTGACCCCCTCCCCAGTGCCTCTCCTGGCCCTGGAAGTTGCCACTCCAGCCCACCAGCCTTGTCTGTCACTGCCTGCTGCTGGCCTCTGCTGAGCTCCAAACTTTGCCAGCTGCCTCAGCTGCCTCCTGCTTGCTTATCTGCTCGAGTATCTTATCATGTCTGGATCCCCGGGCTGCAGGAATTCGATATCAAGCTTATCGATACCGTCGACCTCGAGGGGGGCCCGGTACCCAATTCGCCCTATAGTGAGTCGTATTACGCGCGCTCACTGGCCGTCGTTTTACAACGTCGTGACTGGGAAAACCCTGGCGTTACCCAACTTAATCGCCTTGCAGCACATCCCCCTTTCGCCAGCTGGCGTAATAGCGAAGAGGCCCGCACCGATCGCCCTTCCCAACAGTTGCGCAGCCTGAATGGCGAATGGGACGCGCCCTGTAGCGGCGCATTAAGCGCGGCGGGTGTGGTGGTTACGCGCAGCGTGACCGCTACACTTGCCAGCGCCCTAGCGCCCGCTCCTTTCGCTTTCTTCCCTTCCTTTCTCGCCACGTTCGCCGGCTTTCCCCGTCAAGCTCTAAATCGGGGGCTCCCTTTAGGGTTCCGATTTAGTGCTTTACGGCACCTCGACCCCAAAAAACTTGATTAGGGTGATGGTTCACGTAGTGGGCCATCGCCCTGATAGACGGTTTTTCGCCCTTTGACGTTGGAGTCCACGTTCTTTAATAGTGGACTCTTGTTCCAAACTGGAACAACACTCAACCCTATCTCGGTCTATTCTTTTGATTTATAAGGGATTTTGCCGATTTCGGCCTATTGGTTAAAAAATGAGCTGATTTAACAAAAATTTAACGCGAATTTTAACAAAATATTAACGTTTACAATTTCAGGTGGCACTTTTCGGGGAAATGTGCGCGGAACCCCTATTTGTTTATTTTTCTAAATACATTCAAATATGTATCCGCTCATGAGACAATAACCCTGATAAATGCTTCAATAATATTGAAAAAGGAAGAGTATGAGTATTCAACATTTCCGTGTCGCCCTTATTCCCTTTTTTGCGGCATTTTGCCTTCCTGTTTTTGCTCACCCAGAAACGCTGGTGAAAGTAAAAGATGCTGAAGATCAGTTGGGTGCACGAGTGGGTTACATCGAACTGGATCTCAACAGCGGTAAGATCCTTGAGAGTTTTCGCCCCGAAGAACGTTTTCCAATGATGAGCACTTTTAAAGTTCTGCTATGTGGCGCGGTATTATCCCGTATTGACGCCGGGCAAGAGCAACTCGGTCGCCGCATACACTATTCTCAGAATGACTTGGTTGAGTACTCACCAGTCACAGAAAAGCATCTTACGGATGGCATGACAGTAAGAGAATTATGCAGTGCTGCCATAACCATGAGTGATAACACTGCGGCCAACTTACTTCTGACAACGATCGGAGGACCGAAGGAGCTAACCGCTTTTTTGCACAACATGGGGGATCATGTAACTCGCCTTGATCGTTGGGAACCGGAGCTGAATGAAGCCATACCAAACGACGAGCGTGACACCACGATGCCTGTAGCAATGGCAACAACGTTGCGCAAACTATTAACTGGCGAACTACTTACTCTAGCTTCCCGGCAACAATTAATAGACTGGATGGAGGCGGATAAAGTTGCAGGACCACTTCTGCGCTCGGCCCTTCCGGCTGGCTGGTTTATTGCTGATAAATCTGGAGCCGGTGAGCGTGGGTCTCGCGGTATCATTGCAGCACTGGGGCCAGATGGTAAGCCCTCCCGTATCGTAGTTATCTACACGACGGGGAGTCAGGCAACTATGGATGAACGAAATAGACAGATCGCTGAGATAGGTGCCTCACTGATTAAGCATTGGTAACTGTCAGACCAAGTTTACTCATATATACTTTAGATTGATTTAAAACTTCATTTTTAATTTAAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTGATAATCTCATGACCAAAATCCCTTAACGTGAGTTTTCGTTCCACTGAGCGTCAGACCCCGTAGAAAAGATCAAAGGATCTTCTTGAGATCCTTTTTTTCTGCGCGTAATCTGCTGCTTGCAAACAAAAAAACCACCGCTACCAGCGGTGGTTTGTTTGCCGGATCAAGAGCTACCAACTCTTTTTCCGAAGGTAACTGGCTTCAGCAGAGCGCAGATACCAAATACTGTCCTTCTAGTGTAGCCGTAGTTAGGCCACCACTTCAAGAACTCTGTAGCACCGCCTACATACCTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGCTGCTGCCAGTGGCGATAAGTCGTGTCTTACCGGGTTGGACTCAAGACGATAGTTACCGGATAAGGCGCAGCGGTCGGGCTGAACGGGGGGTTCGTGCACACAGCCCAGCTTGGAGCGAACGACCTACACCGAACTGAGATACCTACAGCGTGAGCTATGAGAAAGCGCCACGCTTCCCGAAGGGAGAAAGGCGGACAGGTATCCGGTAAGCGGCAGGGTCGGAACAGGAGAGCGCACGAGGGAGCTTCCAGGGGGAAACGCCTGGTATCTTTATAGTCCTGTCGGGTTTCGCCACCTCTGACTTGAGCGTCGATTTTTGTGATGCTCGTCAGGGGGGCGGAGCCTATGGAAAAACGCCAGCAACGCGGCCTTTTTACGGTTCCTGGCCTTTTGCTGGCCTTTTGCTCACATGTTCTTTCCTGCGTTATCCCCTGATTCTGTGGATAACCGTATTACCGCCTTTGAGTGAGCTGATACCGCTCGCCGCAGCCGAACGACCGAGCGCAGCGAGTCAGTGAGCGAGGAAGCGGAAGAGCGCCCAATACGCAAACCGCCTCTCCCCGCGCGTTGGCCGATTCATTAATGCAGCTGGCACGACAGGTTTCCCGACTGGAAAGCGGGCAGTGAGCGCAACGCAATTAATGTGAGTTAGCTCACTCATTAGGCACCCCAGGCTTTACACTTTATGCTTCCGGCTCGTATGTTGTGTGGAATTGTGAGCGGATAACAATTTCACACAGGAAACAGCTATGACCATGATTACGCCAAGCTTGCATGCCTGCAGGTCGACTCTAGAGGATCCCCGGGTACCGAGCTCGAAT

【表９－２１】

| | |
|---|---|
| | CCCTGGTGAAGGCTAGGGGGACTAGGGCTACTCAGCAGGTCTACTTTTGTGTGGCCATGGCAGGTATGCTGGGCAGTGTCTGCTCTAGCTGGGAGATGTCTGCTGTGCCTGATGCCTGCAGTTT |
| | AATCTGCTGCGGGGTGCCCCTGGTGCGGCCTGATGTGTGTGGCTTCCTGGCGAATACCTCTGAGGACGCTGTGTGTGAGGTGCTTCTACCCCTTCATGAGAAAACCACAACTCTCTGCTGACCCTGCCCAGGA |
| | GCCCTATTCTTTTCTGAGCCTGCCCAGCAGGTATGCCCTGACTCTGAGGTAGCCCTGTTCCTACAGCCCATGTGGCTGGGGAGACTGTGGCCATGGTTCCTGAGACTTCC |
| | CCAAGGATAGCTCTACTTGGACTCTGGACACCACCATGCTGCTGCTGACACCCCTGTGCTCAGCCTGCAAGCCTGATGATCTGCCAGACTGTGCCCATT |
| | GAGGCCCTGGGCTCTCTGCCCCCTCCCCCCTGCTGCCCCCAGGGAGCCTGCCACTCTGAGGGCCAGTGGTGACCCTGCCTCTGGACACTATCAATGTCCCCCTGCAGAGGGCCC |
| | TGGCCTGACTACACTGAGTCTAGGCAGCAGCCCATGGCCTGTGCTCTGACCAAGAGGGGGAGGCCAGGGGCGAGCTGTTCTGGAGATGATCGGGAGTCTCTGAGAGGGGCCTACACCAGGTGATCT |
| | TCCTGGCTAGGAATAACACCATTGTCAATGAGCTGGTGAGGGGCTGACCTCTGAGCCTGCAGCTGCCAGAAGGTGACTGTGCCCCCCCAGACGGAGTGTGTTAGTCTCTCCAGAGGGAAGCTTC |
| | ACCTATAGCCCTGACACCAAGGTGCTGATGTGGGGGAGCAGTTCCTGGTGAGCTGGTGCTAATTTAAATCTCGAGCCGGGCGCAGTGTGTTAGTCTCTCCAGAGGGAAGCTTGGTTCCCCAGAGGAAGC |
| | AGAGCCTGTGTGCGGGCAGCAGCTGTGTGCGGGCCTGGGGGTTGTTAAGTGCAATTATTTTAATAAAAGGGGCATTTGGAAAAAAAAAAAAAAGGTAGCAGTCCACACAGATGAATCTGCAGATGTGGCCTTGCAGCTGCCGGG |
| | TGGCATCCCCTGTGACGCCCTCCCTCCTGGCCCTGGAAGTTGCCACTCCAGTGCCCACCAGCCTTGTCCTAATAAAATTTAAGTTGCATCATTTTCTCTGACTAGGTGTCCTTCTATAATATTATGGGGGTGGAGGGGGGT |
| | CGTATGGAGCAAGCGGCAAAGTTGCGCAAACAACCTGCAGTCCACAATCTTCCGCCCTCCTCCGGGTTCAAGCCATTCTCCTGCCTCAGCCTCCCGCG |
| | AGTTGTTGGGATTCCAGGCATGCATGACCAGGCTCAGCTAATTTTTGTTTTTTGGTAGAGACGGGGTTTCACCATATTGGCCAGGCTGGTCTCCAACTCCTAATCTCAGGTGATCTACCCACCTTGG |
| | TTACAGGCGTGAACCACTGCTCCCTTCTCTGATTTTAAAAAAAAGAGAAATGTTCTGGCACCTGCACTTGCTAGTTTGTTTTGTTTTGATGGAGAGCGTATGTTGTT |
| | TAAACGCCGGCCGCGTAGATAAGTAGCATGGCGGGTTAATCATTAACTACAAGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAGCCCGGGCGTTG |
| | CCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAG |
| 36 | >M2 LSP 改良GAA 核酸有り6 dbDBA プラスミド |
| | TCTAGAGCTAGCATATGGATTCCATCGATTTAGGGATAATATCAGCACACAATTGCCCATTATAGCGCGGTATAATGGCACTATTGTGTGCTGATATCTGTTCTAAAGGGCTAGATCTTTAGCTTACGTTACGTCACTAGAG |
| | GGTCCACGTTTAGTTTTTAAGATCCATTGATCCTGTATACTTAGCCTAGGCGCTAGGTCCTAGTGCAGCGGCACTTTTTTCTTAAAGTCGTTGAGAGGAGAGTCGTCAGACCAGATAG |
| | CTTTGATGTCCTGATCGGAAGGATCGTTGTGGCCCCCTGCAGGGCAGCTGTTAATTAACTGTGCGCGCTCGCTCGCTCGCTGGCGCGAGCCCTTGGTGCGCCCAGTGAGCGAGCGAGC |
| | GCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATCACTAGGGGTTCCTTGTAGTTAATGATTAACCCGCCATGCTACTTATCTACGCGTTCTAGCAGTTAATTTTTAAAAGCACGCGTTCTAGCAGTTAATTTTTAAAAGCACGCGTTCCAAAGTGCCGTTCGAGCA |
| | TTTACTCTCTCTGTTTCTCTGTTTCTACTAGTTCTAGAGCGTACTAGCGAATTATTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAACTGCCCTTGCAGCATTTACTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCT |
| | CAGGAGCACAAACATTCCTTACTATGTTCTAGAGCGGCCGCCACTGTGCTGGAATTCGGCTTTTTTAGGGCTGGAAGCTACCTTTCCTCTGCGAATGCATCGACCTGATTATAATTCTCTACAGAACCTATTATAGAAAGAACACC |
| | CAGCCTCTGCTTTGTACAACTTTCCTTAAAAAACTGCCAATCCCACTGCTGTTGGCCCAATAGTGAGAACTTTTCCTGCTGCCTCTTGGTGCTTTGCCTATGCCCCTCATTCTGCCTCCCAGCACAT |
| | GGACTTAAACCCCTCCAGCTCTGACAATCCTCTTTCTCTTTTGTTTACATGAAGGGTCTGGCAGCCCAAAGCAATCACTCTACAAAGTTCAAACCTTATCATTTTTGCTTCTTGTTGCTCATCAGCTGTGA |
| | AAATACCATCCCAGGGTATTTATAGCTGGGTTAATTTATAACTGAGAGTGCTCTAGTTGTGGAATACAGGACATTGCTTCTTTCTCAGAGATCAGCTTTACATGTGCTAGCGTAGCCCAACCATGGGA |
| | GTGAGGCACCGCCGTCTCCCACGGCTCTGCTGGCGCTCTGGCGCACATCTCTACTCCATGATTTCCTTCCTCGTGAGCATCCTGGAGG |
| | AGACTCACCCAGCTCACCAGCAGGGAGCCCAGCAGACCACACCCCGGCCCTCCCACACAGTGCCCACAGTCCCCCCCAACAGCCGCTTCGATTGCGCCCCTGACAAGGCCATCAC |
| | CCAGGAACAGTGCGAGGCCCGCGGCTGCTGCTACATCCCCTGCAAAGCAGGGGCTGCAGGGAGCCCAGATGGGGCCCAGCCTGGTGCTTCTTCCCGCGATCGTCTCTCTGAAATGGGC |
| | TACACGGCCACCCTGACCCGTACCCCCACCTTCTCCCAAGGACATCCTGACCTGCGGCTGGACGTGATGCAGACTCAAGATCCAGCTAACAGGCGCTGATTGGGAAGGTGTGCCCTTGG |
| | AGACCCCCGGTGTCCNCAGCCGGGCCACCGTCCCACACTCTACACGGTGGAGTTCTCCGAGGAGCCCTTCGGGTGCATCGTGACCAGTGGCGCCCCTTCTTGTTGCGGACCA |
| | GTTCGTTCAGGTGTCCACCTGCCTCGCCTCGCAGTATATCACAGGGCCTGGCGCGAGCACCTCAGTGCCCTGATGCTCAGCACACAGATCACGGTCGTGGCGAACGCTCTAC |
| | GGGTCTCACCCTTCTACCTGGCGCTGGAGGACGCGGGTGTTCCTCTGCTAAACAGCAACGCCATGCAGCCTGCCCTTCTCTCCACACACTACAACCTCTACGGCCTGGCGCC |
| | TCTTCCTGGGCCCAGAGCCCCAAGAGCGTGGTGGGATACCCGTTCATGCCCGCCATACTGGGGCTTCCACCTGTGCGCTGGCCACGGTGGTGCA |
| | GAACATGACCAGGGCGCCACTTCCCCTGGACGTCCAGTGGAACGATCTGGACTACATGGACTCCGGAGGGACTTCACGTTCAACAAGGACGTCGTCAGCCAGGGCGGCCGGCGC |
| | TACATGATGATCGTGGATCTGCCATCAGCAGCTGGGCCCTGCGGGACGCTACGAGCCGTACGACGAGGGTGTGCGGAGGGGGTTTCATCACCAACAGCGACCGGCAGCGCTGATTGGGAAGGTGTGCCCACTG |
| | CCTTCCCGACTTCACCAACCCCACAGCCCTGGCCTGGTGGGAGGACATGGTGGCTGAGTTCCATGACCAGGTGCCCTTCCATCAGAGGCTCTGAGGACGGCTGCCC |
| | CAACAACGAGCTGGAGAACCCACCCTACGTGCCTGGGGTGGTTGGGGGAGACCCTCCAGGGGGCCACCATCTGTGCCTCCAGCCACTACACACTACCAACCTCTACGGCCTGACCGACGAGGCATCTGCC |
| | TCCCACAGGGCGCTGGTGAAGGCTCGGGGGACACGCCCATTTGTGATCTCCCGCTGACGTTTGCTGGCCACGGCCGATACGCCGCCACTGGAGAGCTGTGAGATCGTGGGAGCAGCTCGCCTCCTCGTGCCAGAAA |
| | TCCTCCACTTTAACGTGCTGGGGCTCCTCTGCGTCGGCGCCGACGTCTGCGCCATCAGAGGAAGCGTCTGTCGTCGCCACCCACTGCTCAG |
| | TTCTGCCCCAGGAGCCGTACAGCTTCAGCGACCCGCCAGCGCCATCAGAGGAAGGCCCTCACCCCCCACCTCTCCCCCCACACCTCTCACACACTGTTCCACACGAGGCCCACGTGGTCCGGCCCGGCCCTCC |
| | TTCCTGGAGTTCCCCAAGGAGTCCTAGCACCTGGACCTAGCCATCCCCGCCGGGGGAGGCCCGCCGAAGTCACTCCCCCTGGCCACATCGTTACGTCGCCTCCCCCCTCC |
| | AGACGGTGCCATAATGAGGCCCTTGGCAGCCTCCCACCCCCACTGCAGCTCCCCGTGAGCCAGTGGGTGCAGCCTCCAACAGCGACCATCACAACGTGGCACCTCCAACTCAT |
| | CCCCCTGCAGGGCCCTGGCCTCACAACCACGAGTCCCGCCAGCAACATGCCCTGGCCTGTGGCCCTGACCAACGGTGAGGAGCTGGTCTGGCAGCAGATGGTGCCTCTGGAGGAGGGGCC |
| | TACACACAGGTCATCTTCCTGCCCAGGAATAACACGATCGTGATGAGCTGGTGCTAGCTGTCCTCGGGCGTGCCACGGCGCCCCACGAGGTGTG |
| | TCCCTGTCTCCCAACTTCACCTACAGCCCCGACACCAAGGTCCTGGACATCTGTGTCTCGCTGTTGATGGGAGAGCAGTTTCTCGTCAGCTGGTGTTAGTCTCTCCAGAGGGAAGGCTGG |
| | TTCCCCAGGGAAGCAGAGCTGTGTGCGGCACGAGCTGTGTTGGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGGTAGCAGTCGACAGATGAATTCTGCAGATCTGTGGC |
| | TTCTAGCTGCCCGGGTGGCATCCCTGTGACCCCTCCCCAGTGCCTCTCACTCCAGTGCCCACCAGCCTTGTCCTAATAAAATTTAAGTTGCATCATTTTGTCTGACTAGGTGTCCTTCTATAATATTA |
| | TGGGGTGGAGGGGGTGGTATGGAGCAAGGGGCAAGTTGGGAAGACAACCTGTAGGGCCTGCGGGGTCTATTGGGAACCAAGCTGCAGTGCAATCTCCGCCTCCTGGGTTCAAGCGATTCT |
| | CCTGCCTCAGCCTCCCGAGTTGTTGGGATTCCAGGCATTGCACCAGGCTCAGCTAATTTTTGTTTTTTGGTAGACAGCGGGTTTCACCATATTGGCCAGGCTGGTCTCCAACTCCTAATCTCAGGTGATCTACCCACCTTGG |

【表９－２２】

| | |
|---|---|
| | CCTCCCAAATTGCTGGATTACAGGCGTGAACCACTGCTCCCTTCCTGTCCTTCTGATTTTAAAAAAAAGAGAAATGTTCTGGCACCTGCACTTGCACTGGGCACAGCCTATTTTGTTATTTGTTTTTG |
| | ATGGAGAGCCGTATGTTCGTTTAAACGCCGGCCGGCTAGATAAGTAGCATGGCGGGTTAATCATTAACTACAAGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCTCTGCGCCGGCTCGCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGAGCGAACGAAGCGT |
| | CGCCCGACGCCGGGCTTTGCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCCTAGACTCTGTACTCAGTTCTATTAAACGAGCCATTGCATACGTTGTATCCATATCATAATATGTACCTATTAATTGATCTATAGGGAC |
| | ACGGAATATCCCCGGACGCAATACACCGGTGGACAGCTTGCGTCTACTTTACAGCCCCCGCATTCTGATGCGTCGTGACCGCAACCGATTGGGGGGATGACATCTACTA |
| | GTTATCAGCACACAATTGCCCATTATACGCGCGTATAATGGGGATAACAGGGTAATTCTAGAGCTATGCATCAATTGATGCCGTGATTTTCTCCTTACGCATCTGTGCGGTATTTC |
| | ACACCGCATATGTCAAAGCAATCATAGTACGCGCGTATTAAGCGCGGGTGTGGTGGTTACGCGCAGCGTGACCGCTACACTTGCCAGCGCCCTAGCGCCCGCTCCTTTCGCTTTCTTCCCTTCCTCGS |
| | CCACGTTCGCCGGCTTTCCCCGTCAAGCTCTAAATCGGGGGCTCCCTTTAGGGTTCCGATTTAGTGCTTTACGGCACCTCGACCCCAAAAAACTTGATTTGGGTGATGGTTCACGTAGTGGGCCATCGCCCTGATAGACGGTTTT |
| | TCGCCCTTTGACGTTGGAGTCCACGTTCTTTAATAGTGGACTCTTGTTCCAAACTGGAACAACACTCAACCTATCTCGGGCTATTCTTTTGATTTATAAGGGATTTTGCCGATTTCGGTCTATTGGTTAAAAAATGAGCTGATT |
| | TAACAAAAATTTAACGCGAATTTTAACAAAATATTAACGTTTACAATTTCTGCTCTGATGCCGCATAGTTAAGCCAGCCCCGACACCGCCAACACCCGCTGACGCGCCCTGACGGGCTTGTC |
| | TGCTCCCGGCATCCGCTTACAGACAAGCTGTGACCGTCTCCGGGAGCGTCGCTGTGTCACGTCAATCGCGGGAAAGCCGCGCGAGACGAAAGGGCCTCGTGATACGCCTATTTTATAGGTTAATGTCATGATAATAATGGTT |
| | CGTTTCTTAGACGTCAGGTGGCACTTTTCGGGGAAATGTGCGCGGAACCCCTATTTGTTTATTTTTCTAAATACATTCAAATATGTATCCGCTCATGAGACAATAACCCTGATAAATGCTTCAATAATATTGAAAAAGGAAGAGT |
| | ATGAGCCATATTCAACGGGAAACGTCGAGGCCGCGATTAAATTCCAACATGGATGCTGATTTATATGGGTATAAATGGGCTCGCGATAATGTCGGGCAATCAGGTGCGACAATCTATCGCTTGTATGGGAAGCCCGATGCGCCAG |
| | AGTTGTTTCTGAAACATGGCAAAGGTAGCGTTGCCAATGATGTTACAGATGAGATGGTCAGACTAAACTGGCTGACGGAATTTATGCCTCTTCCGACCATCAAGCATTTTATCCGTACTCCTGATGATGCATGGTTACTCACCAC |
| | TGCGATCCCCGGGAAAACAGCATTCCAGGTATTACAGGAAGATATTCTTGATTGCAGCTGGCACGACAGGTTTCCCGACTGGAAAGCGGGCAGTGAGCGCAACGCAATTAATGTGTTCCTCGTCAGGTCAATTT |
| | CGTCTCGCTCAGGCGCAATCACGAATGAATAACGGTTTGGTTGATGCGAGTGATTTTGATGACGAGCGTAATGGCTGGCCTGTTGAACAAGTCTGGAAAGAAATGCATAAACTTTTGCCATTCTCACCGGATTCAGTCGTCACTC |
| | ATGGTGATTTCTCACTTGATAACCTTATTTTTGACGAGGGGAAATTAATAGGTTGTATTGATGTTGGACGAGTCGGAATCGCAGACCGATACCAGGATCTTGCCATCCTATGGAACTGCCTCGGTGAGTTTTCTCCTTCATTACA |
| | GAAACGGCTTTTTCAAAAATATGGTATTGATAATCCTGATATGAATAAATTGCAGTTTCATTTGATGCTCGATGAGTTTTTCTTAAGTGATTAATCGTCTAAGCGTATAATTCACTGTCATGCCATCCGTAAGATGCTTTTC |
| | CAAGTTTACTCATATATACTTTAGATTGATTTAAAACTTCATTTTTAATTTAAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTGATAATCTCATGACCAAAATCCCTTAACGTGAGTTTTCGTTCCACTGAGCGTCAGACCCCGTAGAAA |
| | AGATCAAAGGATCTTCTTGAGATCCTTTTTTCTGCGCGTAATCTGCTGCTTGCAAACAAAAAAACCACCGCTACCAGCGGTGGTTTGTTTGCCGGATCAAGAGCTACCAACTCTTTTTCCGAAGGTAACTGGCTTCAGCAGAGC |
| | GCAGATACCAAATACTGTTCTTCTAGTGTAGCCGTAGTTAGGCCACCACTTCAAGAACTCTGTAGCACCGCCTACATACCTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGCTGCTGCCAGTGGCGATAAGTCGTGTCTTACCGGGTTG |
| | GACTCAAGACGATAGTTACCGGATAAGGCGCAGCGGTCGGGCTGAACGGGGGGTTCGTGCACACAGCCCAGCTTGGAGCGAACGACCTACACCGAACTGAGATACCTACAGCGTGAGCTATGAGAAAGCGCCACGCTTCCCGAAG |
| | GGAGAAAGGCGGACAGGTATCCGGTAAGCGGCAGGGTCGGAACAGGAGAGCGCACGAGGGAGCTTCCAGGGGGAAACGCCTGGTATCTTTATAGTCCTGTCGGGTTTCGCCACCTCTGACTTGAGCGTCGATTTTTGTGATGCTC |
| | GTCACGGGGCGCGAGCCTATGGAAAAACGCCAGCAACGCGGCCTTTTTACGGTTCCTGGCCTTTTGCTGGCCTTTTGCTCACATGT |
| 37 | > M3 IsP および GAA 核酸を有する dbDNA プラスミド |
| | TCTAGAGCTAGCATATGGATCCATCGATTTAGGGATAACAGGGTAATTATCATCGCACACAATGCCCATTATACGCGCGTATAATGGACTATTGTGTGCTGATATCTTAGTCTTACGTCACTAGAGG |
| | GTCCACGTTTAGTTTTAAGATTCCATTGATCCTGCAAACTGTCGTATACTTGCTCTAGTGCAGCGTGACCGCTACACTTTTTCTTCTAAAGTGCTTCAGACCGATAGCT |
| | TTGATGTCCTGATCGGAAGGATCGTTCGCCCCCTGCAGGCAGCTGTTAATTAACTGCGCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAGCCCGGGCGTCGGGCTGAACGGGGGGTTCGTGCACACAGCCCAGCTTGGAGCGAGCGAGCGCG |
| | CAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATCACTAGGGGTTCCTTGTAGTTAATGATTAACCCGCCATGCTACTTATCTACGCGCGCCCGCTCCAGTCGAAAGACTGTTACGCAGAAGGCAAAATGCCGCAAAAAAGGGAATAAGGGCGACACGG |
| | CTCTCTGTTTGCTCCTGGCAGACGCGCCGAATTAATTCCGCTCTCCTTCAATATTATTGAAGCATTTATCAGGGTTATTGTCTCATGAGCGGATACATATTTGAATGTATTTAGAAAAATAAACAAATAGGGGTTCCGCGCACATTT |
| | GCCCCGAAACAGTTCCTTTCCGGGCGTATTTCTCCTTACGCATCTGTGCGGTATTTCACACCGCATATGGTGCACTCTCAGTACAATCTGCTCTGATGCCGCATAGTTAAGCCAGCCCCGACACCCGCCAACACCCGCTGACGCGCCCTGA |
| | CGGGCTTGTCTGCTCCCGGCATCCGCTTACAGACAAGCTGTGACCGTCTCCGGGAGCTGCATGTGTCAGAGGTTTTCACCGTCATCACCGAAACGCGCGAGACGAAAGGGCCTCGTGATACGCCTATTTTATAGGTTAATGTCATGA |
| | TAATAATGGTTTCTTAGACGTCAGGTGGCACTTTTCGGGGAAATGTGCGCGGAACCCCTATTTGTTTATTTTTCTAAATACATTCAAATATGTATCCGCTCATGAGACAATAACCCTGATAAATGCTTCAATAATATTGAAAAAGGAAGAGT |
| | ATGAGCCATATTCAACGGGAAACGTCGAGGCCGCGATTAAATTCCAACATGGATGCTGATTTATATGGGTATAAATGGGCTCGCGATAATGTCGGGCAATCAGGTGCGACAATCTATCGCTTGTATGGGAAGCCCGATGCGCCAG |
| | AGTTGTTTCTGAAACATGGCAAAGGTAGCGTTGCCAATGATGTTACAGATGAGATGGTCAGACTAAACTGGCTGACGGAATTTATGCCTCTTCCGACCATCAAGCATTTTATCCGTACTCCTGATGATGCATGGTTACTCACCAC |
| | TGCGATCCCCGGGAAAACAGCATTCCAGGTATTACAGGAAGATATTCTTGATTGCAGCTGGCACGACAGGTTTCCCGACTGGAAAGCGGGCAGTGAGCGCAACGCAATTAATGTGTTCCTCGTCAGGTCAATTT |
| | CGTCTCGCTCAGGCGCAATCACGAATGAATAACGGTTTGGTTGATGCGAGTGATTTTGATGACGAGCGTAATGGCTGGCCTGTTGAACAAGTCTGGAAAGAAATGCATAAACTTTTGCCATTCTCACCGGATTCAGTCGTCACTC |
| | ATGGTGATTTCTCACTTGATAACCTTATTTTTGACGAGGGGAAATTAATAGGTTGTATTGATGTTGGACGAGTCGGAATCGCAGACCGATACCAGGATCTTGCCATCCTATGGAACTGCCTCGGTGAGTTTTCTCCTTCATTACA |
| | GAAACGGCTTTTTCAAAAATATGGTATTGATAATCCTGATATGAATAAATTGCAGTTTCATTTGATGCTCGATGAGTTTTTCTTAAGTGATTAATCGTCTAAGCGTATAATTCACTGTCATGCCATCCGTAAGATGCTTTTC |
| | CAAGTTTACTCATATATACTTTAGATTGATTTAAAACTTCATTTTTAATTTAAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTGATAATCTCATGACCAAAATCCCTTAACGTGAGTTTTCGTTCCACTGAGCGTCAGACCCCGTAGAAA |
| | AGATCAAAGGATCTTCTTGAGATCCTTTTTTCTGCGCGTAATCTGCTGCTTGCAAACAAAAAAACCACCGCTACCAGCGGTGGTTTGTTTGCCGGATCAAGAGCTACCAACTCTTTTTCCGAAGGTAACTGGCTTCAGCAGAGC |
| | GCAGATACCAAATACTGTTCTTCTAGTGTAGCCGTAGTTAGGCCACCACTTCAAGAACTCTGTAGCACCGCCTACATACCTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGCTGCTGCCAGTGGCGATAAGTCGTGTCTTACCGGGTTG |
| | GACTCAAGACGATAGTTACCGGATAAGGCGCAGCGGTCGGGCTGAACGGGGGGTTCGTGCACACAGCCCAGCTTGGAGCGAACGACCTACACCGAACTGAGATACCTACAGCGTGAGCTATGAGAAAGCGCCACGCTTCCCGAAG |
| | GGAGAAAGGCGGACAGGTATCCGGTAAGCGGCAGGGTCGGAACAGGAGAGCGCACGAGGGAGCTTCCAGGGGGAAACGCCTGGTATCTTTATAGTCCTGTCGGGTTTCGCCACCTCTGACTTGAGCGTCGATTTTTGTGATGCTC |
| | GTCACGGGGCGCGAGCCTATGGAAAAACGCCAGCAACGCGGCCTTTTTACGGTTCCTGGCCTTTTGCTGGCCTTTTGCTCACATGT |
| | ACCTGGACTGTGGGCGACGTCTCGCTCGGCCACGGCGACTGGCACGGGGACGTGTGTGCGCTCGAGCTCCTCGTGCAGGAACCACACAACGCTGCTCAGTCGTCACTCATGGTGATTTCTCACTTGATAACCTTATTTTTGACGAG |
| | GCGAGCCGGCCCAGCAGGCCATCAGAGAAGCGCCTCACCCTGCGCGTACGCCATCGTTCCACCACACCTGTTCCCCTTTCCCCTTTTGGGCACATGGTGACGAGCCTGCAGACGGTGGCCAATACGAGGGCCGTTGGCAG |
| | ACCTGGACTGTGGCACCACAGCTCGTGTGGGGGAGGCCGTGCTCAATCCACCCAGTGCTCACTGGCTACTTCCCCTTTGGGCACATGGTGACGAGCCTGCAGACGGTGGCCAATACGAGGGCCGTTGGCAG |

【表９－２３】

| | |
|---|---|
| CCTCCCACACCCCACACTCGACGTCCCCGTGAGCCAGCCATCCACAGCGAGGGGCAGTGGGTGACGCTGCCGGCCCCCCTCGACACCATCAGCGTCACCTCCGGCCTGGGCTACATCATCCCCTCGAGGGCCTGGCCTCACAACCA | |
| CAGACTCCCGGCCAGCAGCCCATCGCCCCTGCTGGCTGTGGCCCTGACCAAGGCGTGCGAGCGCCGGAGCGGCAGCTGTTCTCGCCACCACGCCGAGACGCCCTCCACGCCGAGGGCGCTACACACAGGTCATCTTCGTGGCCCAGCAAT | |
| AACACGATCGTGATTGAATCAACGTGGTACGTGTGACCAGTGAGGAGCTGCCTGCAGCTGCAGAAGGTGACTGTCCTGGGCGTCGCCGCCCCAGCAGGTCCCTCTCCACAGGTGTCCCTGTCTCCAACTTCACCTACAGCCCGA | |
| CACCAAGGTCCTGGACATCTGTGTCCTCGCTGTTGATGGAGACGTCACCGGCGAGTGTGTTATGTCCTCCGAGAGGAGGCTGGTTCCCCAGGGAAGCAGATCCTGTGCGGCCA | |
| GCAGCTGTGTGCGGGCCTGGGGGTTGTTAAGTGCAATTATTTTTAATAAAAGGGGCATTTGGAAAAAAAAAAAAAAAAGGTAGCAGTGCGACAGATCAATTCTGCACATCTGTGGCTTCTAGCTGCCGGGGTGGCATCCCTGTGACCCC | |
| TCCCCCAGTGCCTCTCCTGGCCCTGGAAGTTGCCACTCCAGTGCCCACCAGCCTTGTCCTCTAATAAAATTAAGTTGCATCTATTTCTTATAAATATTATGGGTGTCCTTTCTATAAATATTATGGGTGTCCTTTCTATAATATTATGGGTGTCCTTTCTATAATATTATGGGTGTCCTTTCTAT

【表９－２４】

| | |
|---|---|
| | CCATTGTCAATGAGCTGGTGAGGGTGACCTCTCAGAGGGCTGGCCTGCAGCTGCAGAAGGTGACTGTGCTGGGGGTGCCTACTGCCCCCCAGCAGGTGCTGAGCAACTTCACCTATAGCCCTGACACC |
| | AAGTGCTCGCACATCTGTGTGACCCTGCTGATGGGGACAGTTCCTGCTGACCTGGTGCTAA |
| 39 | > coCAA CAA 核酸 |
| | ATGGGAGTGAGGCACCCCCCCTGCTCCCATAGACTCCTGGCTGTCTGTGCCCTGGTGTCCTTGGCAACAGCTGCACTC |
| | CAGCAGGGGGCAGCAGGCCAGGCCCAGGGATGCCCAGGCCCACCCTGGCAGACCCAGGGCTGTGCCCACCAGTGTGATGTGCCTCCAACAGCAGATTTGACTCAGGAACAGTGTGAGG |
| | CCAGGGGCTGCTGCTATACCCTGCCAAGCAGGGCCCAGATGGGCACGCCCTGGTGCTTCTTCCCCCCCAGCTACCCTCTTATAAGCTGGACAATCTGAAATGGCCTACATCTGCCACTCTGAC |
| | CAGGACTACCCCCACACCTTCTTCCCCAAGGATATTCTGATGCTCTGAGGCTGGATGTGATGATGGAGACTGAGAACAGGCTGCACTTCACCATCAAGGACGCCTGCCAACAGGAGGTATGAGGTGCCCCTGGAAACTCCCAGGGTGCAC |
| | TCTAGGGCCCCCAGGCCCCTGTATTCTGTGGAGTTCTCTGAGGAGCCTTTTGGGGTCATTGTCCACAGGCAGCTGGATGCTGCTGATGGTGTCTTGCTGACCAGTTCCTGCAGCTGAGCA |
| | CCAGCCTGCCTTCTCAGTACATTACTGGCCTGGCTGAGCACCTCTTGGACCAGAATCACCCTGTGGAACACGGACCTGGCTCCCACTCCTGGGCCAACCTGTATGGCAGCCACCCTTCTA |
| | CCTGGCCCTGAGAGATGGGGGCTCTGCCCATGGGGTGTTCCTCTGCTGAACAGCAATGCCATGGTGTGGTCTGCAGAGCCTACATTGCTCCTGCTGCCTGGGGCCTGAGCCTGGAGTGTATCTCCTGGGGCCTGAG |
| | CCCAAGTCTGTGGTGCAGCAGTACCTGGATGTGGTGGGCTACCCCTTCATGCCCCCCTACTGGGGCCTGCCTGGCCTACCTTCTACTGTCTATCACCAGGCAGGTGGTGGAGACATATGACCAGGGCTC |
| | ACTTCCCTCTGGATGTGCAGTGCAATGACCTGACATGCAGTCTACTTTAATAAGATGGGTTCAGGCACTTTCCTGCCATGTGCACGAGCTGCATCAGGGGGGCAGGAGATATATGATGCATTGTGGA |
| | CCCTGCTATTTCTAGCTCTGGCCCTGCTGGCAGCGTAATGAGGGGGTGTTCTCATCTAATGACACTGGCCCACCCCTCATTCGCCTTCACTGCCTTCCGTGGCTCTCATTTCCACC |
| | AACCCCACTGCCCTGGCCTGGTGGGAGGATATGGTGCTGAGTTTCATGACCAGGTGCCCTTTGATGGCATGTGCATTGACATGAATGAGCCCAGCAACTTTATCAGGGGCTCTGAAGATGGCTGCCCAACAATGAGCTGAGA |
| | ACCCCCCTATGTGCTGGGGTGGTGGGGGCACCTCTGCAGGTTGCCACATCTGTGCCAGCAGCCACCAGTTCCTGAGCACCCACTATGGCCTGACTGAGGCCATTGCTCTCACAGGGCCCTGGT |
| | GAAGCCTAGGGGCATAGGCCTTTGTGATACAGCAGGTCTACTTTTGCTGGCCATGTGGCACATGGATATGCTGTGTGTGAGGTGCAGCTGGCCATCTCTGTGAGATCCCTGCATTTTAATCTG |
| | CTGGGGGTTGCCCCTGGTGGGGGCTGATGTGTGTGGCTTCCTGGGGCAATACCTCTGAGGAGCTGTGTGTGAGGTGCACTCAGCCTGGCCATTCTCTGCTGAGCCTGCGTGCCCCAGGAGCCCT |
| | ATTCTTTTTCTGAGCTGCCCAGGAAGCCTGACTCTGAGGTATGCCCTGCTGCCCACGTGTATACCCTGTTCCATCAGCCCATGTGGCTGGGGAGACTGTGCTCCTGTTCCTGGAGTTCCCCAA |
| | GGATAGCTCCTACTTGGACCTGTGGGGGGAGGCTCTGCTGATCACCCCTGTGCTGCAGGCTGGGAAGGCTGAGTGACTGGCTATTTCCCCCTGGGCACCTGTGCCACATTGAGTGCCCATTGAG |
| | GCCCTGGCTCTCTGCCCCCTCCCCCTGCTGCCCCCAGGGAGCCTGCCATCCACTCTGAGGGCCAGTGGGTGACCCTCGCCTCCTGCTGCCCCTCTGCGACACTATCAATGTGCACCTGAGGGCCTG |
| | GCCTGACTACCACTGAGTCTAGCCAGCAGCCCATGGCCTGGCTGTCCTGACCAAGGGGGGGGAGGCCAGGGGGCAGCTCTTCTGCGATCATGGCAGTCTCTGGAGGTGCTGCAGACAGGGGGCCTACACCCAGGTGATCTT |
| | CCTGGCTAGGAATAACACCATTGTCAATGAGCTGGTGAGGGTGACCTCTCAGAGGGGCTGGCCTGCAGCTGCAGAAGGTGACTGTGCTGGGGGTGCCTGCTACTGCCCCCCAGCAGGTGCTGAGCAACTTCC |
| | ACCTATAGCCCTGACACCAAGGTGCTGGACATCTGTGTGAGCCTGCTGATGGGGACAGTTCCTGGTGCTGACCTGGTGCTAA |
| 40 | >5'UTR|SERPINA7 |
| | CAGGTGGATTCTTGGGCATTTGCTTAAGCTTGGTACCGCCACC |
| 41 | > 5' UTR|24BP |
| | CAGGTGGATTCTTGGGCATTTGCT |
| 42 | >FL-ポリA |
| | ATCTGTGGCTTCTAGCTGCCCGGGTGGCATCCCTGTGACCCCTCCCCAGTGCCTCTCCTGGCCCTGGAAGTTGCCACTCCAGTGCCCACCAGCCTTGTCCTAATAAAATTAAGTTGCATCATTTTGTCTGACTAGGTGTCCTTCT |
| | ATAAATATTATGGGGTGGAGGGGGTGGTATGGAGCAAGGGGCAAGTTGGG |
| 43 | CTGTGGCTTCTAGCTGCCCGGGTGGCATCCCTGTGACCCCTCCCCAGTGCCTCTCCTGGCCCTGGAAGTTGCCACTCCAGTGCCCACCAGCCTTGTCCTAATAAAATTAAGTTGCATCATTTTGTCTGACTAGGTGTCCTTCTAT |
| | AATAATTATGGGGTGGAGGGGGTGGTATGGAGCAAGGGGCAAGTTGGG |
| 44 | >FL-ポリA と AATAA シグナル |
| | CTGTGGCTTCTAGCTGCCCGGGTGGCATCCCTGTGACCCCTCCCCAGTGCCTCTCCTGGCCCTGGAAGTTGCCACTCCAGTGCCCACCAGCCTTGTCCTAATAAAATTAAGTTGCATCATTTTGTCTGACTAGGTGTCCTTCTAT |
| | AATAATTATGGGGTGGAGGGGGTGGTATGGAGCAAGGGGCAAGTTGGG |
| 45 | >REV RNA POLII ターミネーター |
| | AGAGAAATGTTCTGGCACCTGCACTTGCACTGGGGACAGCCTATTTTGCTTTTGTTTCGTTTTGATGGAGAGCGTATGTT |
| 46 | >48bpの合成ポリA左有するスタッファーDNA |
| | GTCCTTCAACGTCGAACTGTAGCACTCTGGATAGCTAGCTTAGCGTTTGTAGATAGTTTCAAGGATAGCAACCAACACATAGTTTAGAAATTGTTCTAGATCTTCTGCTACTATCGAGAGATAGTTGACTTCTAGAAGACT |
| | CTGCATAGACAGCTTCCTGTGGTTTCTATTTCAACACTTCGAGCGATTTAGATAGAGGCGTCAATTGAGAACAAAAACTGCACACCTGTTCTAGAACACTAGTGCTAGTCTTCTCAAGGCTTGATACGTCCTGCCACTCACACA |
| | CAAAAACCAACACACAGATTAATGAAAATAAAGATCTTTTATT |
| 47 | >合成ポリA |
| | CACACAAAAAACCAACACACAGATTAATGAAAATAAAGATCTTTTATT |
| 48 | >3'UTR |
| | AGCCGCGCCGGAGTGTGTTAGTCTCTCCAGAGGGAGGCTGGTTCCCCAGGGAAGCAGAGCCTGTGTGCGGGCAGCAGCTGTGTCGGGGCCTGGGGGTTG |
| 49 | >3'UTR |
| | CCGGGCGGAGTGTGTTAGTCTCTCCAGAGGGAGGCTGGTTCCCCAGGGAAGCAGAGCCTGTGTGCGGGCAGCAGCTGTGTCGGGGCCTGGGGGTTG |

10

20

30

40

50

【表９－２５】

| | |
|---|---|
| 50 | >GAA 3'UTR<br>CCGCCCCGGAGTCTCTTACTCTCCACAGGGAGGCTGCTTCCCCAGGGAAGCAGACCTGTGTGCCGGCAGCAGCTGTCTCCCCCCTCGGCCTTGTTAAGTGCAATTATTTTTAATAAAAGGGGCATTTGGAAAAAAAAAAAA<br>AGGTAGCAGTCGACAGATGA |
| 51 | >内因性 wtGAA シグナルペプチド<br>ATGGGAGTGAGGCACCCCCCCTGCTCCCATAGACTCCTGCTGTGCCCTGGTGTCCTTGGCAACAGCTGCACTC |
| 52 | >GAA 核酸配列のN末端次失<br>ATGGGAGTGAGGCACCCCCCTGCTCCCATAGACTCCTGCTGTGCCCTGGTGTCCTTGGCAACAGCTGCACTCCTGGGGCACATCCTACTGCATGATTTCCTGCTGGTTCCCAGAGAGCTGAGTGGCTCCTCCCCAGTCC<br>TGGAGGAGACTCACCCAGCTCAC |
| 53 | >コドン最適化 GAA シグナルペプチドのヌクレオチド<br>ATGGGAGTGAGGCACCCCCCCTGCTCCCACCGGCTCCTGGCCGTCTGGCCCTCGTGTCCTTGGCAACCGCCTGCACTCCTG |
| 54 | >201 シグナルペプチドのヌクレオチド<br>ATGGAGTTCGGGCTGAGCTGGGTCTTTCTGGTGGCCCTGCTGAAGGGAGTCCAGTGCGAG |
| 55 | >wt IL2 シグナルペプチドのヌクレオチド<br>ATGTACGGTATGCAGCTGCTGTCCTGCATCGCACTGTCACTGGCACTGGTTACCAACTCA |
| 56 | >mut IL2 シグナルペプチドのヌクレオチド<br>ATGTACCGTATGCAGCTGCTGAGCTGCATCGCACTGTCACTGGCACTGGTTACCAACTCA |
| 57 | >2AM シグナルペプチドのヌクレオチド<br>ATGCCGAAGAACAAACTCCTTCATCCAAGTCTGGTTCTTCCTCTTGGTGCTCCTGCCCACAGATGCC |
| 58 | >P2P シグナルペプチドのヌクレオチド<br>ATGAGAAAAGCACAGACTTCTTCATTTATGTCTTGTGCTACTTCTTTATCGCTTTCTGGCAGTGACTCAAACTCT |
| 59 | >内因性 GAA シグナルペプチド<br>MGVRHPPCSHRLLAVCALVSLATAALL |
| 60 | >201 シグナルペプチド<br>MEFGLSWVFLVALLKGVQCE |
| 61 | >wt IL2 シグナルペプチド<br>MYRMQLLSCIALSLALVTNS |
| 62 | >mut IL2 シグナルペプチド<br>MYRMQLLLITALSLALVTNS |
| 63 | >A2M シグナルペプチド<br>MGKNKLLHPSLVLLLLVLLPTDA |
| 64 | >P2P シグナルペプチド<br>MRKDRLLHLCLVTLLLLLSASDSNS |
| 65 | >人工シグナルペプチド<br>MWWRLWWLLLLLLLLWPMVWA |
| 66 | >カテプシンＬシグナルペプチド<br>LLLLAVLCLGT |
| 67 | >hAAT シグナルペプチドのヌクレオチド<br>ATGCCGTCTTCTGTCTCCTGGGGCATCCCTCCCTGCTGGCAGGCCTGTGCTGCCTGGTCCCTGTCTCCCTGGCT |
| 68 | > FIBrat シグナルペプチド<br>MLRGPGPGRLLLLAVLCLGTSVRCTETGKSKR |
| 69 | > FIBrat シグナルペプチド<br>MLRGPGPGRLLLLAVLCLGTSVRCTETGKSKRLALQLV |
| 70 | >FN1 ヒトシグナルペプチド<br>MLRGPGPGLLLLAVQCLGTAVPSTGA |
| 71 | >FN1 x. leavis シグナルペプチド<br>MRRGALTGLLLVTCLSVVLRAAPSATSKKRR |
| 72 | >hIGF2 シグナルペプチド<br>ATGGGGATCCCAATGGGGGAAGTCGATGCTGGTTCTTCTCACCTTCTTGGCCTTCGCCTCGGTGCTGCATTGCT |

【表９－２６】

| | |
|---|---|
| 73 | >FN1ラットシグナルペプチド<br>ATGCTCAGGGTCCCGGACACCCGGGGCTCCTCCTGCTAGCAGTCCTGTGGCTGGGGACATCCGTCGCCTGCACCCAAACCGCCAAGACCAACAGG |
| 74 | >FN1 ラットシグナルペプチド<br>ATG CTC AGG GGT CCG GGA CCC GGG CGG CTG CTG CTG CTA GCA GTC CTG TGC CTG GGG ACA TCG GTG CGC TGC ACC GAA ACC GGG AAG AGC AAG AGG CAG GGT CAG CAA ATC GTG-3'. |
| 75 | >FN1 ヒトシグナルペプチド<br>ATGCTTAGGGGTCCGGGGCCCGGGCTGCTGCTGGCCGTCCAGTGCCTGGGGACAGCGGTGCCCTCCACGGGAGCC |
| 76 | >FN1 x. laevis シグナルペプチド<br>ATG CGC CGG GGG GCC CTG ACC GGG CTG CTC CTG GTC CTG TGC CTG AGT GTT GTG CTA CGT GCA GCC CCC TCT GCA ACA AGC AAG AAG CGC AGG |
| 77 | >プレプロカテプシンLシグナルペプチド（ラット）<br>MTPLLLLAVLCLGTALA |
| 78 | >プレプロ-アルファ2型コラーゲンシグナルペプチド(homo sapiens)<br>MLSFVDTRTLLLLAVTLCLATC |
| 79 | >SEQ 79 CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCCGGGCAAAGCCCGGGCGTCGGGCGACCTTTGGTCGCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAG |
| 80 | >SEQ 80 AGGAACCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAAAGGTCGCCCGACGCCCCGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAG |
| 81 | >SEQ 81 CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCCGGGCAAAGCCCGGGCGTCGGGCGACCTTTGGTCGCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGACAGGGAGTGGCCAACTCCATCACTAGGGG |
| 82 | >SEQ 82<br>AGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAAAGGTCGCCCGACGCCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAG |
| 83 | > MH-257 ITR<br>AGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCAATTTGATAAAAATCGTCAAATTATAAACAGGCTTTGCCCTGTTTAGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGACAGGGAGTGGCCC<br>AACTCCATCACTAGGGGTTCCT |
| 84 | >MH-258 ITR<br>AGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCGATAAAAATCCAGGCTTTGCCTGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCCAGAGGAGTGGCCAACTCCATCACTAGGGGTTCCT |
| 85 | >MH デルタ<br>258AGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCCCTCACTGAGGCGATAAAAATCCAGGCTTTGCCTGCCTCAGTCAGCCAGCGCGCCAGACAGGCAGTGGCCAAGTCCATCACTAGGGGTTCC<br>T |
| 100 | >MH テロメア-1 ITR<br>AGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGGGATTGGATTGGCGCTCGCTCGCGGGATTGGGATTGGGATT

【表９－２７】

| | |
|---|---|
| 450 | >CRE0052 |
| | GGGCATATAAAACAGGGCCCAAGCCACACAGCATCATAGCAGAGCAATCACCACCAAGCCTGGAATAACTGCCACCCACC |
| 451 | > pAAV-LSPhCAA (Actus101 プラスミド |
| | CTGCCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAGCGCCCGGGCGACCTTTGGTCGCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGAGTCGCCAACTCCATCACTAGGGGTTCCTGGAGGGGTGGAGTCG |
| | TGACGTGAATTACGTCATAGGGTTAGGGAGGTCGGCCGCTCTAGAGATTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGCCCTTGCTGTTTGCTCCTGGAGCACAAGCATTCCTT |
| | ACTAGTTCTAGAGATTTAATTTTTAAAAAGCAGTCCAAGTTTACTCTCTCGTTTGCTCTGTTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCTTACTAGTTCTAGAGCGGCGCGCCAGTGTCTGGAA |
| | TTCGGCTTTTTTAGGGCTGGAAGCTACTTTGACATCATTTCCTCTGCGCAATGTATAATTTCTACAGAAGCATCACCCAGCCTCTGCTTTTGTACAAAAACTGCCAATCCCCACTGCTG |
| | TTTGGCCCAATAGTGAGAACTTTTTCCTGCTGCCTCTTGGTGCTTTTGCCTTATTCTGCCTGCTGAAGACACTCTTGCCAGCATCGAACTTAAACCCCTCCAGCTCTGACAATCCTCTTCTCTTTTGTTTTACATGA |
| | AGGGTCTGGCAGCCAAAGCAATCACTCAAAGTTCAAACTTATTTTGTTCCTCTTGGCCTTGGTTTTGTACATCAGCTTGAAAATACCATCCCAGGGTTAAATGCTGGGGTTAATTATAACTCGAGATGGTCTCTA |
| | GTTCTGCAATACAGGACATGCTATAAAAATGGAAAGATGTTGCTTTCTGAGAGATCAGCTTCACTACTACTAACGGCGCCCCAGCTTCCAGGCCATCTCCAACCATGGGA |
| | GTGAGGCACCCGCCCTGCTCCCACGCGGCTCCTGGCCGTCTGCCCCTCGTGTCCTTGCGAACCGCTGCACATCCTACTCCATGATTTCCTCGTCGTTCCCGACGAGCTGGATGGCTCCTCCCCAGTCCTGGAGG |
| | AGACTCACCCAGGTCACCAGCAGGGAGCCAGCAGACCAGGGCCCCGGGATGCCCAGGCAGCACCGCGGCGTCCCAGAGCAGTCCGCCCCACACAGTGCGACATCGTGGACGACCTGGAGATGACCTTCGTCGACCTGCTCCCTTCTACCTCGATCACCAACAACCACACCGCCAGCGCTGATTTGGGAAGGTATGGCCCGGGTCCACTG |
| | CCAGGAACAGTGCGAGGCCGCGGGGCTGCTGCTACATCCCTGCAAAGCAGGGCCCAGATGGGGCAGCCCTGGTGCTTCTTCCCACCCAGCTACCAAGCTGAGAACACTGAGAACATCCAGCCTTCCCCTGCCCC |
| | TACACGGCCACCCTGACCCGTACCACCCCCACCTTCTTCCCCAAGGACACATCCTGACCTGCGCCTCGGACGTGATGCATGGACATCGTGAAGACTGAGAACACTCCAACTTCACGATCAAAGATCCAGCTTACAGCGTCTACAGCGCTCTACCCC |
| | AGACCCCGCGTGTCCACAGCCGCGCACCGTCCCCACTCTACAGCGTGGAGTTCTCGGGGTGATCGTCGCCACCGGCAGCTGCGCACCGTGGCAGGACGATGTGGACGAGGTCTCCTCGTGCCAGAAA |
| | GTTCCTTCAGCTGTCCACCTCTGCTGCCCTGCAGATATCACAGGCCTCGCCGAGGACCTCAGTCCCCTGATGCTCAGCACCAGGATCACCCTGTGGACCGGGACCTGGCGCCACGCCGGTGCGAAACCTCTAC |
| | GGGTCTCACCGTTTCTACCTGGCGCTGGAGGAGGGCGGGTGTCCTGCTAAACAGCAATGCCATGGATGTGGTCCTGCACGCGGAGCCCTGCCTTAGCTGGAGATCCTGGATGTCTACA |
| | TCTTCCTGGGGCCCAGAGCCCAAGAGCGTGGTGCAGCAGTTGGACAGTTACCGTTCATGCCGCCATACTGGGGCCTGGGCTTCCACTGTGCCGCTGGGGCTACTCCTCCACCGCCAGGTGGTGGA |
| | GAACATGACCAGGGCCCACTTCCCCGTGGACGTCAATGGAAGGAACGACCTGGACTACATGGACTCCCGGAGGGACTTCACGTTCAACAAGGATGGCTTCCCGGCCATGGTGCAGGAGCTGCACCAGGGCGGCGGCC |
| | TACATGATGATCGTGGATCTCTGCCATCAGCAGCTCGGCCCTGCCGGAGCTACAGAGCCTTACAGAGGGTCTGCGCGAGGGCGTTTTCATCACCAACCACACCGCCAGCCGCTGATTTGGGAAGGTATGGCCCGGGTCCACTG |
| | CCTTCCCCGACTTCACCAACCCCACAGCCCTGCGCTGTGGCAGCAGCATGCTGCCTCGAGTTCCATGCACCAGGTGCCCTTCCAACTTCATCACAGGCTCTGCAACAGCGCTCTGCCCC |
| | CAACAATGAGCTGGAGAACCCCACCCTACGTGCCTGGGGTGGTTGGGGGGACCCTCCAGGGGGCCACCATCTGTGCCTCCAGCCACCAGTTTCTCTCCACACACTACAACCTCTACGGCCTGACCGAAGCCATCGCC |
| | TCCCACAGGGGCGCTGGTGAAGGCTCGGGGGACACGCCCATTTGTGATCTCCCGCTCGACCTTTGCTGGCCCGGATACGCCGGCCACTGCAGCGGGGACGTGTGGCAGGGCCCCCAGGTGTCCTCCTCCAAGGTG |
| | TCCTGCAGTTTAACCTCCTGGGGGTGCCTCTGGTCGGGGCCGACGTCTCGGGCAACACCTCCAGAGGAGCCTGTGTGTCGGCCTGGGGGCCTTCTACCCCTTCATGCGGAACCCACAGCCTGGTCAG |
| | TCTGCTCCCAGGAGCCGTACAGCTTCAGCGAGCCGGCATCAGGAAGGCCCTCACCTCTGCTGCCTACGCATCCTCCTCCCTCACTACCAGAGGCCCAGCGTCTGCGGCCCGGCCCCTC |
| | TTCCTGGAGTTCCCCAAGACCTGGACTGTGAGCACCACGCTCGTGGGGGGAGGCGCTGCTCATCACCCCAGTGCTCCACGCCGGAAGGCCGAAGTGACTGGCTACTTCCCCTTGGGCACATGGTACGACTGC |
| | AGACGGTGCCAATAGAGGCCCTTGGCAGCCTCCCCCGTGAGCCAGCCATCCCCGTGACCAAGGTTGAGTCGCGCCCCCCTGGACACCATCAACGTCCGGGCTGGGTACATCAT |
| | CCCCCTGCAGGGCCCTGGCCTCAACACCAGAGTCCGCCAGCAGCCCATGCCGCTGTGGCCCTGACCAAGGGTCGACACGCCCCAGGGCAGCTGTTCTGGGACAGACGATGTGCTGCAAGCGAGGGCC |
| | TACACACAGGGTCATCTCCGTGGCCAGGAATAACACGATCGTGAATGAGCTGGTACGTGTGACCAGTGCAAGGTGCACGCCAGCGCCCCAGGAGGTTCTGGCCAATGCCTCCCAGGTG |
| | TCCCTGTCTCCACTTCACTACAGCCCGACACCAAGGTCCTGCTGTCTGCTGTTGATGGGAGAGCAGTTCTCGTCAGCGGCGCAGTGTGTTAGCTCTCTCCAGAGGAGGCTGGTTCCCCAGG |
| | GAAGCAGACGCCTGTGTCGGCGCACGCTGTGCGGCGTTGTCGCAAATTATTTTTAATGCAAATTTTTTTAATAAAAGCGGCATTTGCAAAAAAAAAAAAGCGTACAGTCGACAGATGCTGTGGCGTTCTAGCTG |
| | CCCGGGTGGCATCCCTGTGACCCCTCCCCAGTGCCTCTCCTGGCCCTGGAAGTTGCCACTCCAGTGCCCACCAGCCTTGTCTGCTCTTATAATTATTATGGGGTGGA |
| | GGGGGGTGGTATGGAGCAAGGGGCAAGTTGGGAAGACAACCTGTAGTTTCCAGGCATCGAGTAGATAAGTAGCATGCGGTTAATCATTAACAAGGAAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTGCGC |
| | GCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAAAGGTCGCCCGACGCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAG |
| 97 | >LSP1LSP_ACTUS_101 |
| | TCTAGGAGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGCCCTTGCGAGCATTTACTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCTTACTAGTTCTAGGAGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAG |
| | TCCAAGTGCCCTTGCGAGCATTTACTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCTTACTAGTTCTAGGCTGGAAGCTACTTTGACATCATCAT |
| | TTCCTCTGCGAATGCATGTATAATTTCTACAGAACCTATTAGAAAGGATCACCCAGCCTCTGCTTTTGTACAAACTTGCCAATAGTGAGAACTTTTTCCTGCTGCCTCTTG |
| | GTGCTTTTGCCTATGGCCCGTATTCTGCCAGCATGGACTATTAACCCCTCCAGCTCTGACAATCCTCTTCTCTTTTGTTTTACATGAAGGGTCTGGCAGCCAAAGCAATCACTCAAAGTTCAAACTTATTTTGTTCCTCTTGGCCTTGGTTTTGTACATCAGCTTGAAAATACCATCCCAGGGTTAAATGCTGGGGTTAATTATAACTCGAGATGGTCTCTA |
| | TTATCATTTTTGCTTTGTTCCTCTTGGCCTTGGTTTTGTACATCAGCTTGAAAATACCATCCCAGGGTTAATTATAACTCGAGATGCTGCTCTAGTTCTGCAATACAGGACATGCTATAAAAATGGAAAG |
| | ATGTTGCTTTCTCGAGATCAGCTTACATGTG (配列番号 437) |
| 98 | >M2 LSP |
| | TCTAGGAGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGCCCTTGCGAGCATTTACTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCTTACTAGTTCTAGGAGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAG |
| | TCCAAGTGCCCTTGCGAGCAACTTTACTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCTTACTAGTTCTAGGCTGGAAGCTACTTTGACATCATCAT |
| | TTCCTCTGCGAATGCATGTATAATTTCTACAGAACCTATTAGAAAGGATCACCCAGCCTCTGCTTTTGTACAAACTTGCCAATAGTGAGAACTTTTTCCTGCTGCCTCTTG |
| | GTGCTTTTGCCTATGGCCCGTATTCTGCCAGCATGGACTATTAACCCCTCCAGCTCTGACAATCCTCTTCTCTTTTGTTTTACATGAAGGGTCTGGCAGCCAAAGCAATCACTCAAAGTTCAAACTTATTTTGTTCCTCTTGGCCTTGGTTTTGTACATCAGCTTGAAAATACCATCCCAGGGTTAAATGCTGGGGTTAATTATAACTCGAGATGCTGCTCTAGTTCTGCAATACAGGACATGCTATAAAAATGGAAAG |
| | ATGTTGCTTTCTCGAGATCAGCTTACATGTG (配列番号 437) |
| 99 | >M3 LSP |

【表９－２８】

| | |
|---|---|
| | TCTAGGAGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGCCCTTGCGAGCATTTACTCTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCTTACTAGTTCTAGGAGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAG |
| | TCCAAGTGCCCTTCCGAGCATTTACTCTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCTTACTAGTTCTAGGAGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAG |
| | TTCCTCTGCGAATGCATGTATAATTTCTACAGAAACATTATTAGAAAGGATCACCCAGCCTCTGCTTTTGTACAACTTTCCCTTAAAAACTGCCAATCCCACTGCTGTTGGCCAATAGTGAGAACTTTTCCTGCTGGCCTCTTG |
| | GTGCTTTTGCCTATTCTGCCCCTATTCTGCCGCATGACACTCTTGCCAGCATGACTCTTAACCCCTCCAGCTCTCAATCCTCTTCTCTTTGTTTTACATGAAGGTCTGGCAGCCAATCACTCAAGTTCAAACC |
| | TTATCATTTTTTGCTTTGTTCCTCTTTGGCCTTGGTTTTGTACATCAGCTTTGAAAATACCATCCCAGGGTTAATTGCTGGGGTTAATTTATAACTGACAGTGCTCTAGTTCTGCAATACAGGACATGCTATAAAAATGGAAAGATG |
| | TTGCTTTCTGAGAGATCAGCTTACATGTG |
| 86 | > CRM_SP0412 |
| | AGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGCCCTTGCGAGCATTTACTCTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCCCCTGTTCAAACATGTCCTAATACTCTGTCTCTGCAAGGGTCATC |
| | AGTAGTTTCCATCTTACTCAACATCCTCCCAGTG |
| 87 | > CRM_SP0239 |
| | CAGGCTTTCACTTTCTCGCCAACTTACAAGGCCTTTCTGTGTAAACAATACCTGAACCTTTACCCCGTTGCCCGGCAACGGCCAGCTCTGTGCCAAGTGTTTGAAAAAGCAGTCAAAGTCCAAGTGGCCCTT |
| | GGCAGCATTTACTCTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCGCCGCGGAAGGCGCCCTTGACCCTGCCGCTGCCAGCTGCAGCCCGCGCAGCTTGCTGTTT |
| | GCCCACTCTATTGCCCAGCCCCAGCCCTGGACAGTGCTTTAACCAGCGCCAAAGTGCAACATAGCCAGACCTTAACGCAATCACTCACTAACAGACTATAACCTTTCTCTGCCCTGCA |
| 88 | > CRM_SP0265 (CRM_LVR_131_A1) |
| | AGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGCCCTTGCGAGCATTTACTCTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCTGTACCGCCCGGGAGGCGCCCTTTGGACGTTTTGCAATCCTGGC |
| | GCACTGAACCCTTGACCCCTGCCCTGCAGCCCCCGCAGCTTGCTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCAGCCCCAGACAGTCCTTTAGCAGGGCAAAGTGCAACATAGGCAGACCTTAAGGATGACTCAGTAACAGATAAG |
| | CTTTGTGTGCCTGCA |
| 89 | > CRM_SP0240 |
| | CAGCGTTTCACTTTCTCGCCAACTTACAAGGCCTTTCTGTGTAAACAATACCTGAACCTTTACCCCGTTGCCCGGCAAGGCGCCAGCTCTGTGCCAAGTGTTTG |
| 90 | > CRM_SP0246 |
| | AGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGGCCCTTGCGAGCATTTACTCTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCGGCCCGGGAGGCGCCCTTTGGACCTTTTGCAATCCTGGGCGCACTG |
| | AACCCTTGACCCCTGCCCTGCAGCCCCCGCAGCTTGCTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCAGCCCCAG |
| 91 | > SP0412 |
| | AGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGCCCTTGCGAGCATTTACTCTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCCCCTGTTCAAACATGTCCTAATACTCTGTCTCTGCAAGGGTCATC |
| | AGTAGTTTCCATCTTACTCAACATCCTCCCAGTGAGTCATATGTTTGCTCACTGAAGGTTACTAGTTAACAGGATATAAAAGGACTTCAGCAGACTGCTCGAAACATCCCACTCAGCCACC |
| 92 | > SP0422 |
| | AGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGCCCTTGCGAGCATTTACTCTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCCCCTGTTCAAACATGTCCTAATACTCTGTCTCTGCAAGGGTCATC |
| | AGTAGTTTCCATCTTACTCAACATCCTCCCAGTGAGTCATATGTTTGCTCACTGAAGGTTACTAGTTAACAGGATATAAAAGGACTTCAGCAGGACTGCTCGAAACATCCCACTCAGCCACCTGGAG |
| | ACGCCATCCACGCTGTTTTGACCTCCATAGAAGACACCGGGACCGATCCCAGCCTCCGCGGCCGGGAACGGTGCATTGCAACGCGCGATTCCCGTCCCAGCATCATAGGCCATCACCCCTTTG |
| | GCTCTTATGCAATGAACGGTGGAGGGCAGTGTAGTCTGAGCAGTACTCGTTGCTGCCGCGCGGCGTCCCACCAGACATAATAGCTGACAGACTGTTCCTTTCCATGGGTCTTTTCTGCAGGCCACC |
| 93 | > SP0239 |
| | CAGGCTTTCACTTTCTCGCCAACTTACAAGGCCTTTCTGTGTAAACAATACCTGAACCTTTACCCCGTTGCCCGGCAAGGCGCCAGCTCTGTGCCAAGTGTTTGAAAAAGCAGTCAAAGTCCAAGTGGCCCTT |
| | GGCAGCATTTACTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCGCCGCGGAAGGCGCCCTTGACCCTGCCGCTGCCAGCTGCAGCCCGCGCAGCTTGCTGTTT |
| | GCCCACTCTATTTGCCCAGCCCCAGCCCTGGACAGTGCTTTAGCAGGGCAAAGTGCAACATAGGCAGACCTTAAGGGATGACTCAGTAACAGATAAGGCCATCACCCTTTCTCTGCCCTGCA |
| | TAGCAGAGCAATCACCACCAAGCCTGGAATTACTGCAGCCACC |
| 94 | > SP0265 (LVR_SP131_A1) |
| | AGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGCCCTTGCGAGCATTTACTCTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCTGTACCGCCCGGGAGGCGCCCTTTGGACCTTTTGCAATCCTGGC |
| | GCACTGAACCCTTGACCCCTGCCCTGCAGCCCCCGCAGCTTGCTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCAGCCCCAGACAGTCCTTTAGCAGGGCAAAGTGCAACATAGGCAGACCTTAAGGATGACTCAGTAACAGATAAG |
| | CTTTGTGTGCCTGCAGGGCATATAAAACAGGGGCAAGGCACAGACTCACACCAAGCCTGGAATTAACTGCAGCCACC |
| 95 | >SP0240 |
| | CAGGCTTTCACTTTCTCGCCAACTTACAAGGCCTTTCTGTGTAAACAATACCTGAACCTTTACCCCGTTGCCCGGCAAGGCGCCAGCTCTGTGCCAAGTGTTTGCCGATGACCTAATGATTCTGAGCTTTATCTCTC |
| | CCAGCTCGCCCAGGCCCAGTGTTCCAGGAATGTGACCTTTGCTGCAGCAGCCGCTGGAGGGGGCAGAGGGGATGGGCTGGAGGTTGAGCAAACAGACAGCAGCAGAAAAGGCAGTTCCTCTTCTCCAGTGCCCCTCCTCCTGTCTC |
| | TGCCTCTCCCTCCCTTCCTCAGGCATCAGAGCGGAGACCCAGAGCCCACTGAGCTAGAAGCCCTGCC |
| 96 | > SP0246 |
| | AGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGCCCTTGCGAGCATTTACTCTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCGGCCCGGGAGGCGCCCTTTGGACCTTTTGCAATCCTGGGCGCACTG |
| | AACCCTTGACCCCTGCCCTGCAGCCCCCGCAGCTTGCTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCAGCCCCAGGGGCATATAAAACAGGGGCAAGGCACAGCTCATAGCAGACCTAAGCCTGGAATTAACTGCAGCCACC |
| 144 | > SP0131 |

10

20

30

40

50

【表９－２９】

| | |
|---|---|
| | GGCCCGGGAGGCGCCCTTTGGACCTTTGGCAATCCTGGCGCATGAACCTTGACCCCTGCCTGAGCCCCCGCAGCTTGCTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCAGCCCCAGCCCTGGAGAGGTCCTTAGCAGGGCAAAGTGCAA CATAGGCAGACCTTAAGGCATGACTCAGTAACAGATAAGTTTGTGTGCCTGCAGGGCATATAAAACAGCGGCAAACGCACAGACTCATCACCACCAATCACCTGCAAGCCACC (配列番号144), |
| 145 | > CMV-IE 5' UTR<br>TCAGATCGCCTGGAGACGCCATCCACGCTGTTTTGACCTCCATAGAAGACACCGGGACCGATCCAGCCTCCGCGGCCCGGGAACGGTGCATTGGAACGCGGATTCCCCGTGCCAAGAGTGACGCTACTTGCCAGTACATCACGAAGAATCCTGTGCTCAACATACGCTTGATCCGGCTACCTGCCCATTCGACCACCAAGCGAAACATCGCATCGAGCGAGCACGTACTCGGATGGAAGCCGGTCTTGTCGATCAGGATGATCTGGACGAAGAGCATCAGGGGCTCGCGCCAGCCGAACGACCGAGCGCAGCGAGTCAGTGAGCGAGGAAGCGGAAGAGCGCCCAATACGCAAACCGCCTCTCCCCGCGCGTTGGCCGATTCATTAATGCAGCTGGCACGACAGGTTTCCCGACTGGAAAGCGGGCAGTGAGCGCAACGCAATTAATGTGAGTTAGCTCACTCATTAGGCACCCCAGGCTTTACACTTTATGCTTCCGGCTCGTATGTTGTGTGGAATTGTGAGCGGATAACAATTTCACACAGGAAACAGCTATGACCATGATTACGCCAAGCTTGCATGCCTGCAGGTCGACTCTAGAGGATCCCCGGGTACCGAGCTCGAATTCACTGGCCGTCGTTTTACAACGTCGTGACTGGGAAAACCCTGGCGTTACCCAACTTAATCGCCTTGCAGCACATCCCCCTTTCGCCAGCTGGCGTAATAGCGAAGAGGCCCGCACCGATCGCCCTTCCCAACAGTTGCGCAGCCTGAATGGCGAATGGGACGCGCCCTGTAGCGGCGCATTAAGCGCGGCGGGTGTGGTGGTTACGCGCAGCGTGACCGCTACACTTGCCAGCGCCCTAGCGCCCGCTCCTTTCGCTTTCTTCCCTTCCTTTCTCGCCACGTTCGCCGGCTTTCCCCGTCAAGCTCTAAATCGGGGCATCCCTTTAGGGTTCCGATTTAGTGCTTTACGGCACCTCGACCCCAAAAAACTTGATTAGGGTGATGGTTCACGTAGTGGGCCATCGCCCTGATAGACGGTTTTTCGCCCTTTGACGTTGGAGTCCACGTTCTTTAATAGTGGACTCTTGTTCCAAACTGGAACAACACTCAACCCTATCTCGGTCTATTCTTTTGATTTATAAGGGATTTTGCCGATTTCGGCCTATTGGTTAAAAAATGAGCTGATTTAACAAAAATTTAACGCGAATTTTAACAAAATATTAACGCTTACAATTTCCTGATGCGGTATTTTCTCCTTACGCATCTGTGCGGTATTTCACACCGCATATGGTGCACTCTCAGTACAATCTGCTCTGATGCCGCATAGTTAAGCCAGCCCCGACACCCGCCAACACCCGCTGACGCGCCCTGACGGGCTTGTCTGCTCCCGGCATCCGCTTACAGACAAGCTGTGACCGTCTCCGGGAGCTGCATGTGTCAGAGGTTTTCACCGTCATCACCGAAACGCGCGAGACGAAAGGGCCTCGTGATACGCCTATTTTTATAGGTTAATGTCATGATAATAATGGTTTCTTAGACGTCAGGTGGCACTTTTCGGGGAAATGTGCGCGGAACCCCTATTTGTTTATTTTTCTAAATACATTCAAATATGTATCCGCTCATGAGACAATAACCCTGATAAATGCTTCAATAATATTGAAAAAGGAAGAGTATGAGTATTCAACATTTCCGTGTCGCCCTTATTCCCTTTTTTGCGGCATTTTGCCTTCCTGTTTTTGCTCACCCAGAAACGCTGGTGAAAGTAAAAGATGCTGAAGATCAGTTGGGTGCACGAGTGGGTTACATCGAACTGGATCTCAACAGCGGTAAGATCCTTGAGAGTTTTCGCCCCGAAGAACGTTTTCCAATGATGAGCACTTTTAAAGTTCTGCTATGTGGCGCGGTATTATCCCGTATTGACGCCGGGCAAGAGCAACTCGGTCGCCGCATACACTATTCTCAGAATGACTTGGTTGAGTACTCACCAGTCACAGAAAAGCATCTTACGGATGGCATGACAGTAAGAGAATTATGCAGTGCTGCCATAACCATGAGTGATAACACTGCGGCCAACTTACTTCTGACAACGATCGGAGGACCGAAGGAGCTAACCGCTTTTTTGCACAACATGGGGGATCATGTAACTCGCCTTGATCGTTGGGAACCGGAGCTGAATGAAGCCATACCAAACGACGAGCGTGACACCACGATGCCTGTAGCAATGGCAACAACGTTGCGCAAACTATTAACTGGCGAACTACTTACTCTAGCTTCCCGGCAACAATTAATAGACTGGATGGAGGCGGATAAAGTTGCAGGACCACTTCTGCGCTCGGCCCTTCCGGCTGGCTGGTTTATTGCTGATAAATCTGGAGCCGGTGAGCGTGGGTCTCGCGGTATCATTGCAGCACTGGGGCCAGATGGTAAGCCCTCCCGTATCGTAGTTATCTACACGACGGGGAGTCAGGCAACTATGGATGAACGAAATAGACAGATCGCTGAGATAGGTGCCTCACTGATTAAGCATTGGTAACTGTCAGACCAAGTTTACTCATATATACTTTAGATTGATTTAAAACTTCATTTTTAATTTAAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTGATAATCTCATGACCAAAATCCCTTAACGTGAGTTTTCGTTCCACTGAGCGTCAGACCCCGTAGAAAAGATCAAAGGATCTTCTTGAGATCCTTTTTTCTGCGCGTAATCTGCTGCTTGCAAACAAAAAAACCACCGCTACCAGCGGTGGTTTGTTTGCCGGATCAAGAGCTACCAACTCTTTTTCCGAAGGTAACTGGCTTCAGCAGAGCGCAGATACCAAATACTGTCCTTCTAGTGTAGCCGTAGTTAGGCCACCACTTCAAGAACTCTGTAGCACCGCCTACATACCTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGCTGCTGCCAGTGGCGATAAGTCGTGTCTTACCGGGTTGGACTCAAGACGATAGTTACCGGATAAGGCGCAGCGGTCGGGCTGAACGGGGGTTCGTGCACACAGCCCAGCTTGGAGCGAACGACCTACACCGAACTGAGATACCTACAGCGTGAGCTATGAGAAAGCGCCACGCTTCCCGAAGGGAGAAAGGCGGACAGGTATCCGGTAAGCGGCAGGGTCGGAACAGGAGAGCGCACGAGGGAGCTTCCAGGGGGAAACGCCTGGTATCTTTATAGTCCTGTCGGGTTTCGCCACCTCTGACTTGAGCGTCGATTTTTGTGATGCTCGTCAGGGGGGCGGAGCCTATGGAAAAACGCCAGCAACGCGGCCTTTTTACGGTTCCTGGCCTTTTGCTGGCCTTTTGCTCACATGTTCTTTCCTGCGTTATCCCCTGATTCTGTGGATAACCGTATTACCGCCTTTGAGTGAGCTGATACCGCTCGCCGCAGCCGAACGACCGAGCGCAGCGAGTCAGTGAGCGAGGAAGCGGAAGAGCGCCTGATGCGGTATTTTCTCCTTACGCATCTGTGCGGTATTTCACACCGCATATGGTGCACTCTCAGTACAATCTGCTCTGATGCCGCATAGTTAAGCCAGTATACACTCCGCTATCGCTACGTGACTGGGTCATGGCTGC

【表９－３０】

| | |
|---|---|
| | GGGCCTGGGCTTCCACGTGTGCCGCTGGGGCTACTCCTCCACCGCTATCACCGCCAGGGTGGTGGAGAACATGACCAGGGCCCACTTCCCCCTGGACGTCCAATGGAACGACCTGGACTACATGGACTCCCGGAGGGACTTCACG |
| | TTCAACAAGGATGGCCTTCCCGGGACTTCCCGGCCATGCTGCCACCAGGGCGCCCCGCCGCTACATCATCGATCCTCGCATCCTCGCCATCGCCTGCCCGGGACGCCAGCCCCTACGACCGCAGGGTGTGCCGA |
| | GGGGGATTTTCATCACCAAGACGCCGCCACTGCCTCCCACAACCCACAGCCTCGCCTGTGGAGACAACTGGTGGCTGAGTTCCATGACCAGGTGCCTT |
| | CGACGGCATGTGGATTCACATGAACGACCTTCACATCGACGGCTCTCCCCAACAATGAGCTCGACATCCCTCAGGCGGCCCACCTATGTGCTCC |
| | AGCCACCAGTTTCTCTCCACACACTACAACCTCTACGCCTGACGAAGCCATCGCCTCCCACAGGGCCTGGTCAAGCCTCGGGGACACGCCCATTTGTGATCTCCCGCTCATGGCCACGGCCGAT |
| | ACGCCGGCCACTGGACAGGGGGACGTGTGGAGCTCCTCCTCGTGCCAGAAATCCTGCTGGGGCTGCCTCTGGGGCTGCCACGTCTGCGACGTCTGCAGAGGAGCT |
| | GTGTGTGCGCTGGACCCAGCTGGGGGCCTTCTACCCCTTCATGCGGAACCACAACAGCCCTGCTCAGTCTGCCCCAGAGGCCTTCAGCGAGCCGGCCCCAGCAGGCCATGAGGAAGGCCCTCACCCTGCGCTACGCACTC |
| | CTCCCCCACCTCTACACACTGTTCCACCAGGCCCACGTCGCGGGGGAGACGTGGCCCGGCCCCTCTTCCTGGAGTTCCCCAAGGACTCTAGCACCACGAGCTCCTGTGTGGGGGGAGGCCCTGCTCATCACCC |
| | CAGTGCTCCAGGCCGGGAAGGCCGAAGTGACTGCCTACTTCCCCTTGGGCACATGGTGCCAATACAGCCCTTGCACCCTCCCACCCCACCTGCTGCACAGCTCCCGTGAGCCAGGCATCCCGGTACACGGAGGG |
| | GCAGTGGGTGACGCTGCCGGCCCCCTGGACACCATCAACCTCCACCCCTGCAGGCCCTGGCGTCACATCAACCACAGAGTCCCGCCCATGGCCTGGCGTGTGGCCTGACCAAGGGT |
| | GGACAGCCCCGACGCGACTGTTCTGCGACGACACAGCCTCGACAGCGGTGTCCCTGTCTCCAACGGTGTCCCTGTCTCCAACTTCACCTGCCAGACACCCCGACACCAAGGTCCTGGACATCGTGTCTCGCTGTTGAATGACGTCGGCAACCCGACAGGATCTGCCC |
| | TCTCGTCAGCTGGTGTTAGCCGGGCGGAGTGTGTTAGTCTCCCAGAGGGAAGCTGGTTCCCCAGGGAAGCAGACGCTGTGTGCGGGCAGCAGCTGTGCGGCGTCGTGGGGGTTGTTAAGTGCAATATTTTTAATAAAAGGGGC |
| | ATTTGGAAAAAAAAAAAAAAGGTAGCAGTCGACAGATGAATTCTCGCAGATCTGTTAGCTGCCCGGGTGGCCATCCCTGTCACCCTCCCTCCTGTGGCCTCTCCTGGCCCTGGAAGTTGCCACTCCAGTGCCCACCAGCCTTG |
| | TCCTAATAAAATTAAGTTGCATCATTTTGTCTCACTTTGTCTTCTATAATATTATGGGGTGGAGGGGGGTGGTATGGAGCAAGGGCCAAGTTGGTGGAAGACAACCTGAGTTGTTGGGATTCCAGGCATCGAGTAGATAATAGTAG |
| | CATGGCGGGTTAATCATTAACTACAACAGCCTGACCTCTACTGACATCCGCGTGATGAAGATCAATTATTGGTATCTGCGCTCCCAACGAAAACAGATTGGTAGCTCTTGATCCGGCAAACAAACCA |
| | GGCTTTGCCGATTTCGGCCGGCTGTGACGCCATCCAGTCTTATACTTCAGCGCTTAAAAGTGCTCGTCTGGTTGTTTCTGCCAAAAACAACGGCAAGGTGAACTTCGTGATCAAAAACATCGAA |
| | GAGCCGGAAGCATAAAGTGTAAAGCCTGGGGTGCCTAATGAGTGAGCTAACTCACATTAATTGCGTTGCGCTCACTGCCCGCTTTCCAGTCGGGAAACCTGTCGTGCCAGCTGCATTAATGAATCGGCCAACGCGCGGGGAGAGG |
| | CGGTTTGCGTATTGGGCGCTCTTCCGCTTCCTCGCTCACTGACTCGCTGCGCTCGGTCGTTCGGCTGCGGCGAGCGGTATCAGCTCACTCAAAGGCGGTAATACGGTTATCCACAGAATCAGGGGATAACGCAGGAAAGAACATG |
| | TGAGCAAAAGGCCAGCAAAAGGCCAGGAACCGTAAAAAGGCCGCGTTGCTGGCGTTTTTCCATAGGCTCCGCCCCCCTGACGAGCATCACAAAAATCGACGCTCAAGTCAGAGGTGGCGAAACCCGACAGGACTATAAAGATACC |
| | AGGCGTTTCCCCCTGGAAGCTCCCTCGTGCGCTCTCCTGTTCCGACCCTGCCGCTTACCGGATACCTGTCCGCCTTTCTCCCTTCGGGAAGCGTGGCGCTTTCTCATAGCTCACGCTGTAGGTATCTCAGTTCGGTGTAGGTCGT |
| | TCGCTCCAAGCTGGGCTGTGTGCACGAACCCCCCGTTCAGCCCGACCGCTGCGCCTTATCCGGTAACTATCGTCTTGAGTCCAACCCGGTAAGACACGACTTATCGCCACTGGCAGCAGCCACTGGTAACAGGATTAGCAGAGCG |
| | AGGTATGTAGGCGGTGCTACAGAGTTCTTGAAGTGGTGGCCTAACTACGGCTACACTAGAAGAACAGTATTTGGTATCTGCGCTCTGCTGAAGCCAGTTACCTTCGGAAAAAGAGTTGGTAGCTCTTGATCCGGCAAACAAACCA |
| | CCGCTGGTAGCGGTGGTTTTTTGTTTGCAAGCAGCAGATTACGCGCAGAAAAAAGGATCTCAAGAAGATCCTTTGATCTTTTCTACGGGGTCTGACGCTCAGTGGAACGAAAACTCACGTTAAGGGATTTTGGTCATGAGATT |
| | ATCAAAAAGGATCTTCACCTAGATCCTTTTAAATTAAAAATGAAGTTTTAAATCAATCTAAAGTATATATGAGTAAACTTGGTCTGACAGTTACCAATGCTTAATCAGTGAGGCACCTATCTCAGCGATCTGTCTATTTCGTTCATCCA |
| | TCAATACCATATTTTGAAAAAGCGTTTTCGTAATGAAAGGAGAAAACTCACCGAGGCAGTTCCATAGGATGGCAAGATCCTGGTATCGGTCTGCGATTCCGACTCATACAAACCTATTACCGCCTTTGAGTGAGCTGATACCGCTCG |
| | AAATAAGGTTATCAAGTGAGAAATCACCATGAGTGACGACTGAATCCGGTGAGAATGGCAAAAGTTTATGCATTTCTTTCCAGACTTGTTCAACAGGCCAGCCATTACGCTCGTCATCAAAATCACTCGCATCAACCAAACCGTT |
| | ATTCATTCGTGATTGCGCCTGAGCGAGACGAAATACGCGATCGCTGTTAAAAGGACAATTACAAACAGGAATCGAATGCAACCGCGCAGGAACACTGCCAGCGCATCAACAATATTTTCACCTGAATCAGGATATTCTTCTAAT |
| | ACCTGGAATGCTGTTTTCCGGGGATCGCAGTGGTGAGTAACCATGCATCATCAGGAGTACGGATAAAATGCTTGATGGTCGGAAGAGGCATAAATTCCGTCAGCCAGTTTAGTCTGACCATCTCATCTGTAACATCATTGGCAA |
| | CGCTACCTTTGCCATGTTTCAGAAACAACTCTGGCGCATCGGGCTTCCCATACAAGCGATAGATTGTCGCACCTGATTGCCCGACATTATCGCGAGCCCATTTATACCCATATAAATCAGCATCCATGTTGGAATTTAATCGCGG |
| | CCTCGACGTTTCCCGTTGAATATGGCTCATACTCTTCCTTTTTCAATATTATTGAAGCATTTATCAGGGTTATTGTCTCATGAGCGGATACATATTTGAATGTATTTAGAAAAATAAACAAATAGGGGTTCCGCGCACATTTCCC |
| | CGAAAAGTGCCACCTGACGTCTAAGAAACCATTATTATCATGACATTAACCTATAAAAATAGGCGTATCACGAGGCCCTTTCGTCTCGCGCGTTTCGGTGATGACGGTGAAAACCTCTGACACATGCAGCTCCCGGAGACGGTCA |
| | CAGCTTGTCTGTAAGCGGATGCCGGGAGCAGACAAGCCCGTCAGGGCGCGTCAGCGGGTGTTGGCGGGTGTCGGGGCGCAGCCATGACCCAGTCACGTAGCGATAGCGGAGTGTATACTGGCTTAACTATGCGGCATCAGAGC |
| | CAGATTGCGTAAGGAGAAAATACCGCATCAGG |
| 158 | >LVR422_23977- |
| | GCCATTCGCCATTCAGGCTGCGCAACTGTTGGGAAGGGCGATCGGTGCGGGCCTCTTCGCTATTACGCCAGCTGGCGAAAGGGGGATGTGCTGCAAGGCGATTAAGTTGGGTAACGCCAGGGTTTTCCCAGTCACGACGTTGTAA |
| | AACGACGGCCAGTGAATTCGTCGACGATTTAAATGGCGCGCCGAGGCGGCAGCCATCGCCGTCGCACGCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGC |
| | AGACAGGGAGTGGCCAACTCCATCACTAGGGGTTCCTGAGTTTAAATTTTTAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTCGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTCGTTTGCTCTGGTTAATA |
| | ATCTCAGGAGCACAAATGTCCTGTTCAAACATGTCCTAATACTCTTCCTTTTTCAATATTATTGAAGCATTTATCAGGGTTATTGTCTCATGAGCGGATACATATTTGAATGTATTTAGAAAAATAAACAAATAGGGGTTCCGCGCACATTTCCC |
| | CCTTAAACAGGATATAAAGGACTTCAGCAGGACTGTCGTCGAAACATCCCACTTCAGATCGCCGTTGTTTTCGACTCCTCATAGAAGACACAAAAGCCTTTCATTCTGCCTCCTGTTCGTGGAGTGGGTGAATGGCAGCTTGGCT |
| | AACCGGATTCCCCGTGCCAAGAGTGACGTATAAGTATCCGCCTATAGACTCTATAGGCACACCCCTTTGGCTCTTATGCATGCTATACTGTTTTTGGCTTGGGGCCTATACACCCCCGCTTCCTTATGCTTTCTCCTCGCTCACTGA |
| | GCTGCACGCTAACTCACGTTAAGGGATTTTGGTCATGAGATTATCAAAAAGGATCTTCACCTAGATCCTTTTAAATTAAAAATGAAGTTTTAAATCAATCTAAAGTATATATGAGTAAACTTGGTCTGACAGTTACCAATGCTTAATCA |
| | GTGAGGCACCTATCTCAGCGATCTGTCTATTTCGTTCATCCATAGTTGCCTGACTCCCCGTCGTGTAGATAACTACGATACGGGAGGGCTTACCATCTGGCCCCAGTGCTGCAATGATACCGCGAGACCCACGCTCACCGGCTCCA |
| | GATTTATCAGCAATAAACCAGCCAGCCGGAAGGGCCGAGCGCAGAAGTGGTCCTGCAACTTTATCCGCCTCCATCCAGTCTATTAATTGTTGCCGGGAAGCTAGAGTAAGTAGTTCGCCAGTTAATAGTTTGCGCAACGTTGTT |
| | GCCATTGCTACAGGCATCGTGGTGTCACGCTCGTCGTTTGGTATGGCTTCATTCAGCTCCGGTTCCCAACGATCAAGGCGAGTTACATGATCCCCCATGTTGTGCAAAAAAGCGGTTAGCTCCTTCGGTCCTCCGATCGTTGTCA |
| | GAAGTAAGTTGGCCGCAGTGTTATCACTCATGGTTATGGCAGCACTGCATAATTCTCTTACTGTCATGCCATCCGTAAGATGCTTTTCTGTGACTGGTGAGTACTCAACCAAGTCATTCTGAGAATAGTGTATGCGGCGACCGAGT |
| | TGCTCTTGCCCGGCGTCAATACGGGATAATACCGCGCCACATAGCAGAACTTTAAAAGTGCTCATCATTGGAAAACGTTCTTCGGGGCGAAAACTCTCAAGGATCTTACCGCTGTTGAGATCCAGTTCGATGTAACCCACTCGTGC |
| | ACCCAACTGATCTTCAGCATCTTTTACTTTCACCAGCGTTTCTGGGTGAGCAAAAACAGGAAGGCAAAATGCCGCAAAAAAGGGAATAAGGGCGACACGGAAATGTTGAATACTCATACTCTTCCTTTTTCAATATTATTGAAGCA |
| | TTTATCAGGGTTATTGTCTCATGAGCGGATACATATTTGAATGTATTTAGAAAAATAAACAAATAGGGGTTCCGCGCACATTTCCCCGAAAAGTGCCACCTGACGTCTAAGAAACCATTATTATCATGACATTAACCTATAAAAA |
| | TAGGCGTATCACGAGGCCCTTTCGTCTCGCGCGTTTCGGTGATGACGGTGAAAACCTCTGACACATGCAGCTCCCGGAGACGGTCACAGCTTGTCTGTAAGCGGATGCCGGGAGCAGACAAGCCCGTCAGGGCGCGTCAGCGGG |
| | TGTTGGCGGGTGTCGGGGCGCAGCCATGACCCAGTCACGTAGCGATAGCGGAGTGTATACTGGCTTAACTATGCGGCATCAGAGCAGATTGTACTGAGAGTGCACCATATGCGGTGTGAAATACCGCACAGATGCGTAAGGAGAAAA |
| | TACCGCATCAGG |

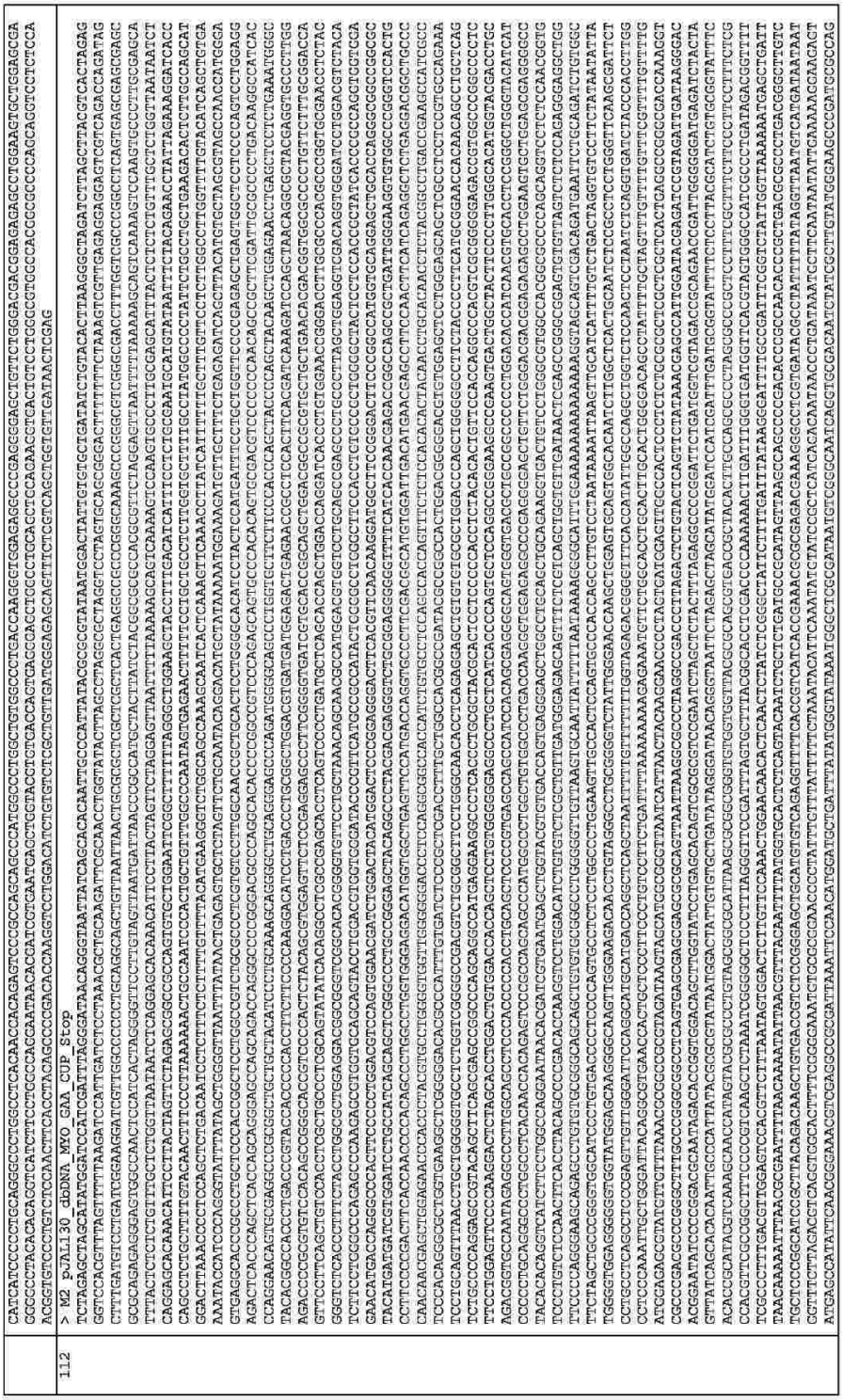
【表９－３１】

| | | |
|---|---|---|
| CTGCAGCCGAGCCCTGCCCTTAGCTGGAGGTCGACAGGTGGGATCCTGGATGTCTACATCTTTCCTGGGCCCAGAGCCCAACAGCCTGGTGCAGCAGTACCTGGACAGTTGTGGAGATACCCGTTCATGCCGCCATACTGGGGCCTGG | | |
| GCTTCCCACCTGTCCCGGTGGGGCTACTCCTCCACCGCCATACCCGCCAGGTGGTGGACAACATGACCACAGCCCCACTTCCCCCTCGACCTCCAATCCAGCAACCTGCACTACATGGACTCCCCGGAGGGACTTCCAGCTTCAACAA | | |
| GGATGGCTTCCGGGCACTTCCGGGCATGGTGCAGAGCTGCAACATGATGATCGTGGATCCTGCCATCAGCAGCCTGCGGGACGTACAGGCCCTACAGGCCCTACAGGCCC

【表９－３２】

| | |
|---|---|
| | MGVRHPPCSHRLLAVCALVSLATAALLGHILLHDFLLVPREELSGSSPVLEETHPAHQQCASRGPRDAQAHPGRPRAVPTQCDVPPNSRFDCAPDKAITQEQCEARGCCYIPAKQGLQGAQMGQPWCFFPPSYPSYKLENLSSSE |
| | MGYTATLTRTTPTFFPKDILTLRLDVMMETENRLHFTIKDPANRKYEVPLETPRVHSRAPSPLYSVEFSEEPFGVIVHRQLDGRVLLNTTVAPLFFADQFLQLSTSLPSQYITGLAEHLSPIMLSTSWTRITLWNRDLAPTPGANLYGSHPF |
| | LYGSHPFYLAIEDGGSAHGVFLLNSNAMDVVLQPSPALSWRSTGGILDVYIFLGPEPKSVVQQYLDVVGYPFMPPYWGLGFHLCRWGYSSTAITRQVVENMTRAHFPLDVQWNDLDYMDSRRDFTFNKDGPRDFPAMVQELHQGG |
| | RRYMMIVDPAISSSGPAGSYRPYDEGLRRGVFITNETGQPLIGKVWPGSTAFPDFTNPTALAWWEDMVAEFHDQVPFDGMWIDMNEPSNFIRGSEDGCPNNELENPPYVPGVEGTLQAATICASSHQFLSTHYNLHNLYGLTEAIASHRALVKARGTRPFVISRSTFAGHGRYAGHWTGDVWSSWEQLASSVPEILQFNLLGVPLVGADVCGFLGNTSEELCVRWTQLGAFYPFMRNHNSLLSLPQEPYSFSEPAQQAMRKALTLRYALLPHLYTLFHQAHVAGETVARPLFLEFPKDSSTWTVDHQLLWGEALLITPVLQAGKAEVTGYFPLGTWYDLQTVPIEALGSLPPPPAAPREPAIHSEGQWVTLPAPLDTINVHLRAGYIIPLQGPGLTTTESRQQPMALAVALTKGGEARGELFWDDGESLEVLERGAYTQVI |
| | FLARNNTIVNELVRVTSEGAGLQLQKVTVLGVATAPQQVLSNGVPVSNFTYSPDTKVLDICVSLLMGEQFLVSWC |
| 108 | >mod GAA 201 シグナルペプチド有り |
| | MEFCLSWVFLVALLKGVQCEGHILLHDFLLVPRELSGSSPVLEETHPAHQQCASRGPRDAQAHPGRPRAVPTQCDVPPNSRFDCAPDKAITQEQCEARGCCYIPAKQGLQGAQMGQPWCFFPPSYPSYKLENLSSSEMGYTATL |
| | TRTTPTFFPKDILTLRLDVMMETENRLHFTIKDPANRKYEVPLETPRVHSRAPSPLYSVEFSEEPFGVIVHRQLDGRVLLNTTVAPLFFADQFLQLSTSLPSQYITGLAEHLSPIMLSTSWTRITLWNRDLAPTPGANLYGSHPF |
| | YLALEDGGSAHGVFLLNSNAMDVVLQPSPALSWRSTGGILDVYIFLGPEPKSVVQQYLDVVGYPFMPPYWGLGFHLCRWGYSSTAITRQVVENMTRAHFPLDVQWNDLDYMDSRRDFTFNKDGPRDFPAMVQELHQGGRRYMMIV |
| | DPAISSSGPAGSYRPYDEGLRRGVFITNETGQPLIGKVWPGSTAFPDFTNPTALAWWEDMVAEFHDQVPFDGMWIDMNEPSNFIRGSEDGCPNNELENPPYVPGVEGTLQAATICASSHQFLSTHYNLHNLYGLTEAIASHRALV |
| | VKARGTRPFVISRSTFAGHGRYAGHWTGDVWSSWEQLASSVPEILQFNLLGVPLVGADVCGFLGNTSEELCVRWTQLGAFYPFMRNHNSLLSLPQEPYSFSEPAQQAMRKALTLRYALLPHLYTLFHQAHVAGETVARPLFLEFP |
| | KDSSTWTVDHQLLWGEALLITPVLQAGKAEVTGYFPLGTWYDLQTVPIEALGSLPPPPAAPREPAIHSEGQWVTLPAPLDTINVHLRAGYIIPLQGPGLTTTESRQQPMALAVALTKGGEARGELFWDDGESLEVLERGAYTQVI |
| | FLARNNTIVNELVRVTSEGAGLQLQKVTVLGVATAPQQVLSNGVPVSNFTYSPDTKVLDICVSLLMGEQFLVSWC |
| 109 | >mod GAA wt IL2 シグナルペプチド有り |
| | MYRMQLLSCIALSLALVTNSGHILLHDFLLVPRELSGSSPVLEETHPAHQQCASRGPRDAQAHPGRPRAVPTQCDVPPNSRFDCAPDKAITQEQCEARGCCYIPAKQGLQGAQMGQPWCFFPPSYPSYKLENLSSSEMGYTATL |
| | TRTTPTFFPKDILTLRLDVMMETENRLHFTIKDPANRKYEVPLETPRVHSRAPSPLYSVEFSEEPFGVIVHRQLDGRVLLNTTVAPLFFADQFLQLSTSLPSQYITGLAEHLSPIMLSTSWTRITLWNRDLAPTPGANLYGSHPF |
| | YLALEDGGSAHGVFLLNSNAMDVVLQPSPALSWRSTGGILDVYIFLGPEPKSVVQQYLDVVGYPFMPPYWGLGFHLCRWGYSSTAITRQVVENMTRAHFPLDVQWNDLDYMDSRRDFTFNKDGPRDFPAMVQELHQGGRRYMMIV |
| | DPAISSSGPAGSYRPYDEGLRRGVFITNETGQPLIGKVWPGSTAFPDFTNPTALAWWEDMVAEFHDQVPFDGMWIDMNEPSNFIRGSEDGCPNNELENPPYVPGVEGTLQAATICASSHQFLSTHYNLHNLYGLTEAIASHRALV |
| | VKARGTRPFVISRSTFAGHGRYAGHWTGDVWSSWEQLASSVPEILQFNLLGVPLVGADVCGFLGNTSEELCVRWTQLGAFYPFMRNHNSLLSLPQEPYSFSEPAQQAMRKALTLRYALLPHLYTLFHQAHVAGETVARPLFLEFP |
| | KDSSTWTVDHQLLWGEALLITPVLQAGKAEVTGYFPLGTWYDLQTVPIEALGSLPPPPAAPREPAIHSEGQWVTLPAPLDTINVHLRAGYIIPLQGPGLTTTESRQQPMALAVALTKGGEARGELFWDDGESLEVLERGAYTQVI |
| | FLARNNTIVNELVRVTSEGAGLQLQKVTVLGVATAPQQVLSNGVPVSNFTYSPDTKVLDICVSLLMGEQFLVSWC |
| 110 | >mod GAA mut IL2 シグナルペプチド有り |
| | MYRMQLLSCIALSLALVTNSGHILLHDFLLVPRELSGSSPVLEETHPAHQQCASRGPRDAQAHPGRPRAVPTQCDVPPNSRFDCAPDKAITQEQCEARGCCYIPAKQGLQGAQMGQPWCFFPPSYPSYKLENLSSSEMGYTATL |
| | TRTTPTFFPKDILTLRLDVMMETENRLHFTIKDPANRKYEVPLETPRVHSRAPSPLYSVEFSEEPFGVIVHRQLDGRVLLNTTVAPLFFADQFLQLSTSLPSQYITGLAEHLSPIMLSTSWTRITLWNRDLAPTPGANLYGSHPF |
| | YLALEDGGSAHGVFLLNSNAMDVVLQPSPALSWRSTGGILDVYIFLGPEPKSVVQQYLDVVGYPFMPPYWGLGFHLCRWGYSSTAITRQVVENMTRAHFPLDVQWNDLDYMDSRRDFTFNKDGPRDFPAMVQELHQGGRRYMMIV |
| | DPAISSSGPAGSYRPYDEGLRRGVFITNETGQPLIGKVWPGSTAFPDFTNPTALAWWEDMVAEFHDQVPFDGMWIDMNEPSNFIRGSEDGCPNNELENPPYVPGVVGTLQAATICASSHQFLSTHYNLHNLYGLTEAIASHRALV |
| | VKARGTRPFVISRSTFAGHGRYAGHWTGDVWSSWEQLASSVPEILQFNLLGVPLVGADVCGFLGNTSEELCVRWTQLGAFYPFMRNHNSLLSLPQEPYSFSEPAQQAMRKALTLRYALLPHLYTLFHQAHVAGETVARPLFLEFP |
| | KDSSTWTVDHQLLWGEALLITPVLQAGKAEVTGYFPLGTWYDLQTVPIEALGSLPPPPAAPREPAIHSEGQWVTLPAPLDTINVHLRAGYIIPLQGPGLTTTESRQQPMALAVALTKGGEARGELFWDDGESLEVLERGAYTQVI |
| | FLARNNTIVNELVRVTSEGAGLQLQKVTVLGVATAPQQVLSNGVPVSNFTYSPDTKVLDICVSLLMGEQFLVSWC |
| 111 | >コドン最適化 GAA、コドン最適化 GAA シグナルペプチド有り |
| | ATGGGATGTAGGCACCCCCGCTCCTCACCAGCCTCTGGCCCCTCGTGTCCTTGCAACCCCTGCGCACATCCTCCTCGATTATCCTCCTCATGATTCCTCCTCCCGAGACTGAGTGGCTCCTCCCCAGTCC |
| | TGGAGGAGACTCACCCAGCAGGAGGAGCCAGCAGACCAGGGGCCCCGGGAGCCCAGGCACACCCCGGCCGTCCCAGAGACAGTGCCCACACAGACAGCCGCTTCGATTGCGGCCCCTGACAAGGC |
| | CATCACCCAGGAACAGTGCGAGGCCCGCGCTGCTGCATCCCTGCAAAGCAGGGGCTGCAGGGAGCCCAGATGGGCACGCCTACCCCACCCAGCTACCCACCGACTTCCGGCATCCTTCGAACCTGAGCCTCCTGAA |
| | ATGGGCTACACAGGGCCACCCTGACACCGTACCACCCCCACACTTCTCCCCAAGGACATCTCGTCGGCTGACCCTGATGATGCAGAACCCGCCTCCACTTCACGATCAAAGATCCCAGCTTACAGGCGCTACGAGTGTGC |
| | CCTTGGAGACCCCGCGTGTCCACAGCCGGGCACCGTCCCCACTCTACAGCGTGGAGTTCTCCGAGGAGCCCTTCGGGTGATCTGCACCGGCGACGCCCGCGTGCTGCTGAACACGACGAGCGTGCCCCTGTTCTTGC |
| | GGACCAGTTCCTTCACGCTGCTCGCCTGCCCTCGCGAGCACCTCAGTCCCCATGCCTCAGCACCACGCTGCGACCAGGATCACCTGTGCGCCACGCCCGGTGCGAAC |
| | CTCTACGGGTCTCACCCTTTCTACCTGGCGCTGGAGGACGGCGGTGTCCTCTCTAAACAGCAACCCCATCTGACGTGGTCCTGCAGCCGACGCCTGCCGCTTAGCTGGAGGTCGCACAGGTCGGGATCCTGTGACG |
| | TCTACATCTTCCCTGGGCCCAGAGCCCAAGAGCGTGGTGCAGCAGTACCTGGGACGTGGGATACCCGTCATACTCGGGGCCCTGGGCTCCACCTCCTCCACCCGCTATCACCCGCCACAGGT |
| | GGTGGAGAACATCATCGCCAGTGGAACGATCTGGACATCTACATGGACTCCAGGAGCGATCTTCACGTTCAACAAGGATGGCTTCCGGCACTATGGTGCAGGAGCTGCACCAGAGGGCGC |
| | CGCCCCTACATGATGATCCTCCCCGACTTCACCAACCCCACACGCTCCGCCGGCACGCTACACGCCCCTACGCAGCGGCCTCTCGCCAGCGGCCTACAATGGATCCAGTGTGCTGCCCCGCCGT |
| | CCACTGCCTTCCCCGACTTCACCAACCCCACACGCTCCGCCGGCACGCTACACGCCCCTACGCAGCGGCCTCTCGCCAGCGGCCTACAATGGATCCAGTGTGCTGCCCCGCCGTGAGGACGG |
| | CTGCCCCAACACGAGTGCCGTGAGTGGATCGTGGACCGCCAGTCCGCCGTGAGCCACGCCATCCTACCACACTACAACCTCTACACGCCTGACCGAAGCC |
| | ATCGCCTCCCCCACAGGGCCGCTGGTGCAAGGCCTCGGGGGCACACGCCCCATTTGTGCTGGCCACGCCGGCGACTGTGTGTGCGCTGCACCCACTGCGGGAGCAGCTGTGGAGACCTCCGCCTCCTCCGTGC |
| | CAGAAATCCTGCAGTTTAACCTGCTGGGGGTGCCTCTGGTCGGGGCCGACGTCTGCGGCTCCTTCCTGGGGAACCACAACCAGCCT |
| | GCTCAGTCTGCCCAGGAGCCGTACAGCTTCAGCGACCCAGGAAGCCCTCATCACCTGCGCTACGCACTCCTCCCCCACCTCTACACACTGTTCCACCAGGCCCAGTCGCGGGGAGACGTGGCCCCG |
| | CCCCTCTTCCTGGAGTTCCCCAAGGACTCTAGCACCTGGACCTGTGGGGGAGGCCCCTGCTCATCACCCCAGTGCTCCCAGGCCGGGAAGCCGAAGTGACTGGCTACTTCCCCTTGGGCACATGGTACG |
| | ACCTGCAGACGGTGCCCAATAGAGGCCCTTGGCAGCCTCCCACCCCCACCTGCAGCTCCCCGTGAGCACGCCAGTCCACACGCCAGCAGGGCCAGTGGGTGACGCTGCCGGCCCCCCTGGACACATCAACGTGCACCTCCGGGCTGGGGTA |

【表９－３３】



【表９－３４】

| | |
|---|---|
| | AGTTGTTCTGAAACATGGCAAAGGTAGCGTTGCCAATGATGTTACAGATGAGATGGTCAGACTAAACTGGCTGACGGAATTTATGCCTCTTCCGACCATCAAGCATTTTATCGCTTCCATGATGATGCATTGTTACTCACCAC |
| | TGCCATCCCCGCAAAAACAGCATTCCAGGTATTACAGACAATATCCTCATTCAGCTGCGTTCCTGCCCCCGTTGCACTTCCATTCCCATTCCTCCTTTTAACAGCGATCGCGTATTT |
| | CGTCTGCTCAGGCGCAATCACGAATGAATAACGGTTTGGTGATGCAGCAGTGGTAATGGCTGCTGCTGATAAACTTTGCCATTCTCACCGGATTCAGTCGTCACTCA |
| | ATGGTCATTTCTCACTTGATAACCTTATTTTTGACGAGGGGAAATTAATAGGTTGTATTGATGTTGGACGAGTCGGCCTCGGTGATGTTTCTCCTTCATTACA |
| | GAAACGGCTTTTTCAAAAATATGGTATTGATAATCCTGATATGAATAAATTGCAGTTTCATTTGATGCTCGATAGTTTCTCTAAGCGTATTACATGATTCCATCGATTCCATCGATTCATATACGCCTGTCAGAC |
| | CAAGTTTACTCATATATACTTTAGATTGATTTAAAACTTCATTTTTAATTTAAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTGATAATCTCATGACCAAAATCCCTTAACGTGAGTTTTCGTTCCACTGAGCGTCAGACCCGTAGAAA |
| | AGATCAAAGGATCTTCTTGAGATCCTTTTTTTCTGCGCGTAATCTGCTGCTTGCAAACAAAAAAACCACCGCTACCAGCGGTGGTTTGTTTGCCGGATCAAGAGCTACCAACTCTTTTTCCGAAGGTAACTGGCTTCAGCAGAGC |
| | GCAGATACCAAATACTGTTCTTCTAGTGTAGCCGTAGTTAGGCCACCACTTCAAGAACTCTGTAGCACCGCCTACATACCTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGCTGCTGCCAGTGGCGATAAGTCGTGTCTTACCGGGTTG |
| | GACTCAAGACGATAGTTACCGGATAAGGCGCAGCGGTCGGGCTGAACGGGGGTTCGTGCACACAGCCCAGCTTGGAGCGAACGACCTACACCGAACTGAGATACCTACAGCGTGAGCTATGAGAAAGCGCCACGCTTCCCGAAG |
| | GGAGAAAGGCGGACAGGTATCCGGTAAGCGGCAGGGTCGGAACAGGAGAGCGCACGAGGGAGCTTCCAGGGGGAAACGCCTGGTATCTTTATAGTCCTGTCGGGTTTCGCCACCTCTGACTTGAGCGTCGATTTTTGTGATGCTC |
| | GTCAGGGGGGCGGAGCCTATGGAAAAACGCCAGCAACGCGGCCTTTTTACGGTTCCTGGCCTTTTGCTGGCCTTTTGCTCACATGT |
| 113 | > M3 pJAl130 dbDNA_MYO_GAA_CUP_Stop |
| | TCTAGAGCTAGCATATGGATCCATCGATTTTACGGGATTAACAGGGTAATTATCAGCACACAATTGCCCATTATACGCCGCTATAATCGACTATTCTGTGCTGATATCTGTGCTGATAGGCTACAGTCTTAAGGTCACTAGCAG |
| | GGTCCACGTTTAGTTTTAAGATCCATTGATCTCCTTAAACGCTGCAACGATTCGCAAACCTGGTATACTTAGCCTAGGTCCTAGTGTCCAGCGGCACTTTTTTCTATAAAGTCGTTGAGAGGAGGAGTCGTCAGACCAGATAG |
| | CTTTGATGTCCTGATCGGAAGATCGTTGCCCCCCTGCAGGCAGCTGTTAATTAATCAGCTCGCTCATCAGTGAGGCCGCCCGGGCAAAGCCCGGGCGTCGGGCGACCTTTGGTCGCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGC |
| | GCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATCACTAGGGGTTCCTTGTAGTTAATGATTAACCCGCCATGCTACTTATCTACGCGTTCTATAGTGTCACCTAAATGCTAGAGCTCGCTGATCAGCCTCGACTGTGCCTTCTAGTTGCCA |
| | TTTACTCTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCTTACTATGTTCTAGGAGTTAATTTTTAAAAGCAGTCCAACGTGCCCTTGCCAGCATTTACTCTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCT |
| | CAGGAGCACAAACATTCCTTACTATGTTCTAGAGCGGCCGCCACTGTGCTGGAATTCGGCTTTTTTAGGGCTGGAAGCTACCTTTGACATCATTTCCTCTGCGAATGCATGTAGTTAATAATTTCACCGTCAGGTACGTGCTC |
| | CAGCCTCTGCTTTTTGTTACAACTTTCCTTAAAAAACTGCCAATCCCACTGCTGTTTGGCCCATATAGTGAGAACTTTTCCTGCTGCCTTGCAAGACACTCTTGCCAGCATCGGTCTTACCGAGCTCGAATTCACTGGCCGTCG |
| | GGACTTAAACCCTCCAGCTCTGACAATCCTCTTTTGTTTTACATGAAGGGTCTGGCAGCCAAAGCAATCACTCAAAGTTGAAACCTTATCATTTTTGCTTTGTTCCTCTTGGCCTTTGGTTTGTACATCAGCTTTGA |
| | AAATACCATCCCAGCAGGTTAATCCTGAGGTTATAATTACTCAGAGTCCTCTAGTTGTCAATACAGCATCGTCTGTCAGAGATCAGCTTACATGTGCTAGCGTAGCAACCATGGGAGTG |
| | AGGCACCCGCCCTGCTCCCACCGGCTCCTGTGCCCTCGTGCTCCTTGGCACAACCGCTGCACTCCTGGGGCACATCCTACTCCATGATTTCCTGCTGCTCCTCCCCAGTCGCTGGGAGAGA |
| | CTCACCAGCTCACCAGCAGGACCGCAGCTCCCGGGACCCCCGGGACCCCCAGGACACCCGCCCTCCCCAGAGCAGTGCCCACAGTGCGACCCTGCGACCCCCACAACGCCGCTTCGATCACCCCGCCACCCCA |
| | GGAACAGTGCGAGGCCCCGGGTGCTGCTACATCCCTCGCAAAGCAGGGGCTGCAGGGAGCCCCAGATGGGGCGAGCCCTGGTGCTTCTTCCCACCCAGCTACCCACGCTACAAGCTGAGCTCCTCTGAAATGGGCTAC |
| | ACGGCCACCCTGACCCGGTACCACCCCCACCTTCTTCCCCAAGGACATCCTGACCCCTGCGGTGGACATGATGAGTGCTTCCAGCATGGCTTCCGGCACTTCCCGGCCGGCGGCCGGGGTCCACTGCCT |
| | CCCCGCGTGTCCACCAGCCGGGCACGTCGTGGAGTTCTCCAGAGCGTGGAGTTCTCGGGGTGATCGTGCAGCGCATGTGGTCGTGCTGATTGGGAAGGTGTGGCCCCGGGTCCACTGCCTCCCCGCCCAA |
| | CCTTCAGCTCTCCCACCTCCGCTCGCCGAGCACGTCATGCTCCCTGATGCTCCAGCACCAGTCGTCCTCCACACACTACAACCTGCACACACCTCTACGGGCGACCATCGCCTCCCTCACCGGG |
| | TCTCACCCTTCTACCTGGCGGTGGAGGACGGCGGGTCGCCACGGCGGCCACCCATCTTGCTGGCCACGGGCGACTTGTTCGTCGGTGCCGTCAACCCGTCCGTCGTCTACTCGCGCCACGCCGAGAACATCC |
| | TCCTGGGCCAGAGCCCAAGAGCGTGGTGCAGCATGTCGGGCGTCATACCGTTCATGCCGCCATACTGGGCCTGCCTACCTCTACCCCTTCACTGCGGCACCACAACAGCCTGCTCATGTCT |
| | CATGACCAGGGCCCACTTCCCCCTGGCACTACATGGACTCCGGAGGGACTTCAGTTCAACAAGATGGCTTCCGGCACTCCACCAGGGCCGCCACGTGTGCGACGGAGACTGCTTCCGGCACGTTCTTC |
| | ATGATGATCGTGGATCCTGCCATCAGGAGCTCGGGGCCCTGCCGGGGAGGCTACAGGCCGCTACGACGAGGGTCTGCGGAGGGCGTTTCATCACCAACGAGACGCGGCCACGTGGTCCAGCTGCCT |
| | TCCCCGACTTCACCAACCCCACAGCCCTGGCCTGGTGGAGGACATGGTGGCTCGAGTTCCATGACCAGGTGCCCTTCGAGCGTGCCGCCGGCCATCACGCCGAGGCCATCGCCGCCGAGATCGACCCC |
| | CGGTGCCAATAGAGGCCTTGGCAGCCTCCGCCGTGAGCCAGCATCCACACGCGAGGGGCACGTGGCTGACCGCCGGCTGGGTACATCATCCCC |
| | CCTGCCAGGGCCCTGCCCTCACAACCACAGATGTCCCGCCAGCAGCCCATGGCCCTGGCTGTGGCCCTGACCAAGGGTGCAGACAGCCCCGACGGCACTCTTCTCGCCACGACGGCAGAGAGCCTGGAAGTGCTGGACGCAGGGCCTAC |
| | ACACAGGTCATCTTCCTGGCCAGGAATAACACGATCGTGAATGAGCTGGTGCAGCAGTGAGGGACGTGGCCTGCAGTGGCAGAAGGTGACTGCTCCTGCCAACGGTGTCC |
| | CTGTCTCCAACTTCACGCCCCGACACCAGGTCCTGACATCTGTGTCTCGCTGTTGATGGAGAGCAGCATTTCTCGTCAGCTGGTGTTATGTCTCTCCAGAGGGAGGCTGGTTC |
| | CCCAGGGAACCAGAGCCTGTGTGCGGCAGCAGCTGTGTGCGGGCCTCGGGGGTTGTTAAGTGTCAATTATTTTTAATAAAAAGGGCCATTTGGAAAAAAAAAAAAAGGTAGCAGTCGACATCTGTGGCTTC |
| | TAGCTGCCGGTGTGCATCCCTGTGACCCCTCCCCAGTGCCTCTCCTGGCCCTGGAAGTTGCCACTCCAGTGCCCACCAGCCTTGTCCTAATAAAATTAAGTTGTCGACTAGGTGTCCTTCTATAATATTATGG |
| | GGTGGAGGGGGGTGGTATGGAGCAAGGGGCAAGTTGGGAAGACAACCTGTAGGGCCTGCGGGGTCTATTGGGAACCAAGCTGGAGTGCAGTGGCACAATCTTGGCTCACTGCAATCTCCGCCTCCTGGGTTCAAGCGATTCTCCT |
| | GCCTCAGCCTCCGAGTTGTTGGGATTCCAGGCATGCATGACCAGGCTCAGCTAATTTTTGTTTTTTGGTAGAGACGGGGTTTCACCATATTGGCCAGGCTGTCTCCAACTCCTAATCTCAGGTGATCTACCCACCTTGGCCT |
| | CCCAAATTGCTGGATTACAGGCGTGAACCACTGCTCCCTTCTGCCTGTTTTAAAAAAAAGAGAAATGTTCTGGCACCTGGGGACACGCCTATTTTGGTAGTTTGTTTTGGTTGTTTTGATG |
| | GAGAGCGTATGTTGTTTAAACGCGGCCGGTAGATAAGTAGCATGGCGGGTTAATCATTAACTACAAGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTGCGCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAAAGGTCGC |
| | CCGACGCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCCAGCTTAATTAAGGCGCCCTAGGCCGACCCTTAGACTCTGTATCTTATAAACCAGCCATTGCGTATAGCATCCGTATAGCATTCACGTACG |
| | GAATATCCCCGGACGCGATAGACACGGTGGATATCGTGAGCACAGTACGCGGTCGCGAATCTAGCTCTACTTTAGAGCCCCCGGATTCTCATGGTCGTAGACAGCCAGAACGGATTGGGGGGATGAGATCTACTAGTTT |

10

20

30

40

50

【表９－３５】

| | |
|---|---|
| | ATCAGCACACAATTGCCCATTATACGCGCGGTATAATGGACTATTGTGTGCTGATATAGGGATAACAGGGTAATTCTAGAGCTAGCATAATGGATCCATCGATTTCATCGTGCGGTATTTCACA |
| | CCCCATACGTCAAACCAACATAGTACCGCGCCCTGTAGCGGCGCATTAAGCGCGGCGGGTGTGGTTACGCGCAGCGTCACCCCTACATCTCCCACGCCCCGCTCTTCGCTTTCTTCCCTTCCTTTCTCGCCA |
| | CGTTCGCCGCTTTCCCCGTCAAGCTCTAAATCGGGGCATCCCTTTAGGGTTCCGATTTAGTGCTTTACGGCACCTCGACCCCAAAAAACTTGATTTGGGTGATGGTTCACGTAGTGGGCCATCGCCCTGATAGACGGTTTTTCG |
| | CCCTTTGACGTTGGAGTCCACGTTCTTTAATAGTGGACTCTTGTTCCAAACTGGAACAACACTCAACCTATCTCGGGCTATTCTTTTGATTTATAAGGGATTTTGCGATTTCGGTCTATTGGTTAAAAAATGAGCTGATTTAA |
| | CAAAAATTTAACGCGAATTTTAACAAAATATTAACGTTTACAATTTCCTGATGCGCCACTCTCAGTACAATCTGCTCTCATCCCCATAGTTAAGCCAGCCCCCGACACCCGCCAACACCCGCTGACGCGCCCTGACGGGCTTGTCTGC |
| | TCCCGGCATCCGCTTACAGACAAGCTGTGACCGTCTCCGGGAGCTGCATGTGTCAGAGGTTTTCACCGTCATCACCGAAACGCGCGAGGCAGCTGCGGTAAAGCTCATCAGTGAACTATTTTATAGTTAATCATGATAATAATGGT |
| | TTCTTAGACGTCAGGTGGCACTTTTCGGGGAAATGTGCGCGGAACCCCTATTTGTTTATTTTTCTAAATACATTCAAATATGTATCCGCTCATGAGACAATAACCCTGATAAATGCTTCAATAATATTGAAAAAGGAAGAGTATG |
| | AGCCATATTCAACGGGAAACGTCGAGGCCGCGATTAAATTCCAACATGGATGCTGATTTATATGGGTATAAATGGGCTCGCGATAATGTCGGGCAATCAGGTGCGACAATCTATCGCTTGTATGTAGGAAGCCCGATGCGCCAGAGT |
| | TGTTTCTGAAACATGGCAAAGGTAGCGTTGCCAATGATGTTACAGATGAGATGGTCAGACTAAACTGGCTCGACGTATTTATCCGTCTACTCCTGATCATGCATGGCATTGTTACTCACCACTGC |
| | GATCCCCGGAAAAACAGCATTCCAGGTATTAGAAGAATATCCTGATTCAGGTGAAAATATTGTTGATGCGCTGGCAGTGTTCCTCATTGATTCTCGCTAACCAAACCGGTAACCCCGCTTATTAAAAGCATTCTGTAACAAAGC |
| | CTCGCCTCAGGCGCAATCACGAATGAATAACGGTTTGGTTGATGCGAGCGCGTAATGCGCTGCCCTCTTGAACAATGTCCTGACCCTGTTGCCGTATTTCCATAGTTGCCTGACTCCCCGTCGTGTAGATAACTACGATACGGGA |
| | GTGATTTCTCACTTGATAACCTTATTTTTGACGAGGGGAAATTAATAGGTTGTATTGATGTTGGACGAGTCGGAATCGCAGACCGATACCAGGATCTTGCCATCCTATGGAACTGCCTCGGTGAGTTTTCTCCTTCATTACAGAA |
| | ACGGCTTTTTCAAAAATATGGTATTGATAATCCTGATATGAATAAATTGCAGTTTCATTTGATGCTCGATGAGTTTTTCTAAGCGTATAATGGATCCCATCGATTTCCATGACCAGCCTGTCAGACCCGTAGAAAAGA |
| | GTTTACTCATATATACTTTAGATTGATTTAAAACTTCATTTTTAATTTAAAAGGATCTAGTGAAGATCCTTTTTGATAATCTCATGACCAAAATCCCTTAACGTGAGTTTTCGTTCCACTGAGCGTCAGACCCCGTAGAAAAGA |
| | TCAAAGGATCTTCTTGAGATCCTTTTTTCTGCGCGTAATCTGCTGCTTGCAAACAAAAAAACCACCGCTACCAGCGGTGGTTTGTTTGCCGGATCAAGAGCTACCAACTCTTTTTCCGAAGGTAACTGGCTTCAGCAGAGCGCA |
| | GATACCAAATACTGTTCTTCTAGTGTAGCCGTAGTTAGGCCACCACTTCAAGAACTCTGTAGCACCGCCTACATACCTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGCTGCTGCCAGTGGCGATAAGTCGTGTCTTACCGGGTTGGAC |
| | TCAAGACGATAGTTACCGGATAAGGCGCAGCGGTCGGGCTGAACGGGGGGTTCGTGCACACAGCCCAGCTTGGAGCGAACGACCTACACCGAACTGAGATACCTACAGCGTGAGCTATGAGAAAGCGCCACGCTTCCCGAAGGGA |
| | GAAAGGCGGACAGGTATCCGGTAAGCGGCAGGGTCGGAACAGGAGAGCGCACGAGGGAGCTTCCAGGGGGAAACGCCTGGTATCTTTATAGTCCTGTCGGGTTTCGCCACCTCTGACTTGAGCGTCGATTTTTGTGATGCTCGTC |
| | AGGGGGGCGGAGCCTATGGAAAAACGCCAGCAACGCGGCCTTTTTACGGTTCCTGGCCTTTTGCTGGCCTTTTGCTCACATGT |
| 270 | > CRM_SP0107<br>CCCTGGAGAGTCCTTTAGCAGGGCAAAGTGCAACATAGGCAGACCTTAAGGGATGACTCAGTAACACGATAAGCTTTGTGTGCCTCCAGGGGGATGGCAATGGGAGCTGAGGCATTGTA<br>CTCTGAATTCCTTCAGTCTCCTGTTTGGAGAAGACAGAGCCCATGAGGCCCTCGTTCCAGGGAAACAGAATATGCTCACGCATGACGCACTCCCTGACTTCCGGTTACATCACCCAATAGCTGAGATCAGA |
| 271 | > CRM_SP0109<br>CCCTGGAGAGTCCTTTAGCAGGGCAAAGTGCAACATAGGCAGACCTTAAGGGATGACTCAGTAACACGATAAGCTTTGTGTGCCTCCAGGGGGATGGCAATGGGAGCTGAGGCATTGTA<br>CTCTGAATTCCTTCAGTCTCCTGTTTGGAGAAGACAGAGCCCATGAGGCCCTCGTTCCAGGGAAACAGAATATGCTCACGCATGACGCACTCCCTGACTTCCGGTTACATCACCCAATAGCTGAGATCAGA |
| 273 | > CRM_SP0111<br>AGCTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCCAAGTGCCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTCGTTTCCTCGTTAATAAATCTCAGCAGCACAACATTCCTTTCGAGAAGACAGAGCCAATGAGGCCCTCGTTCCAGGGAAACAG<br>AATATGCTCACGCATGACGCACTCCCTGAACTTCCCGTTACATCACCCAATAGCTGAGATCAGA |
| 274 | > CRM_SP0112<br>CACTGAACCCTTGACCCCTGCCCTGCAGCCCCCGGACTTGCTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCAGCCCCCAGAGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTCGTTTCCTCGGT<br>TAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCTTTGGAGAAGACAGAGCCCATGAGGCCCTCGTTCCAGGGAAACAGAATATGCTCAGCATGACGCAGCACTCCCTGACTTCCGGTTACATCACCCAATAGCTGAGATCAGA |
| 275 | > CRM_SP0113<br>CACTGAACCCTTGACCCCTGCCCTGCAGCCCCCGGACTTGCTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCAGCCCCCAGAGGTCCTTTAGCAGGGCAAAAGTGCAACATAGGCAGACCTTAAGGGATGACTCAGTAACACGATAAGC<br>TTTGTGTGCCTCCAGGGGGATGGCAATGGGAGCTGAGGCATTGTAGAATTCCTTCAGTCTCCTG |
| 276 | > CRM_SP0115<br>CCCTGGAGAGTCCTTTAGCAGGGCAAAGTGCAACATAGGCAGACCTTAAGGGATGACTCAGTAACACGATAAGCTTTGTGTGCCTCCAGGGGGATGGCAATGGGAGCTGAGGCATTGTA<br>CTCTGAATTCCTTCAGTCTCCTGCCTCCCTTGTTTAGGACCACACACGCACTCGGGTGCTCGCCTTTCCTTG |
| 277 | > CRM_SP0116<br>CCCTGGAGAGTCCTTTAGCAGGGCAAAGTGCAACATAGGCAGACCTTAAGGGATGACTCAGTAACACGATAAGCTTTGTGTGCCTCCAGGGGGATGGCAATGGGAGCTGAGGCATTGTA<br>CTCTGAATTCCTTCAGTCTCCTG |
| 278 | > CRM_SP0121<br>CCCTGGAGAGTCCTTTAGCAGGGCAAAGTGCAACATAGGCAGACCTTAAGGGATGACTCAGTAACACGATAAGCTTTGTGTGCCTCCAGCCCAAAGTGCAACATAGGCAGACCTTAAGGGATGACT<br>CAGTAACACGATAAGCTTTGTGTGCCTGCA |
| 279 | > CRM_SP0124<br>CACTGAACCCTTGACCCCTGCCCTGCAGCCCCCGGACTTGCTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCAGCCCCCAGCCCTGGAGAGTCCTTTAGCAGGGCAAAGTGCAACATAGGCAGACCTTAAGGGATGACTCAGTAACACGATAAGC<br>TTTGTGTGCCTGCA |
| 280 | > CRM_SP0127 (CRM_LVR_127) |

【表９－３６】

| | |
|---|---|
| | AGAATGAACATTGAACTTTGGACTATACCTGAGGGGTGAGGTAAACAACAGGACTATAAATGGCCCGGGAGGGCGCCCTTTGGACCTTTGCAATCCTGCCGCACTGAACCTTGACCCTGCCCTGCAGCCCCCGCAGCTTGCTG TTTGCCCACTCTATTTGCCCAGCCCCAGGGACAGCTGATCCTTGAACTCTTAAGTTCCAC |
| 281 | > CRM_SP0127A1 (CRM_LVR_127_A1)<br>AGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCGTTTGCTCTGGTTAATAATCCTCAGGACCAAACATTCCGTCTACCAGAATGAACAATTGAACTTTGGACTATACCTGAGGGGTGA GGTAAACAACAGGACTATAAATGGCCCGGGAGGCGCCCTTTGGACCTTTGCAATCCTGCCGCACTGAACCTTGACCCTGCCCTGCAGCCCCCGCAGCTTGCTG ATCCTTGAACTCTTAAGTTCCAC |
| 282 | > CRM_SP0127V1 (CRM_LVR_127_V1)<br>AAGCAAATATTTGTGGTTATGGATTAACTCGAACTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCTGTACAGAATGAACATTGAACTTTGGACTATACCTGAGGGGTGAGGTAAACAACAGGACTATAAATGGCCCGGGAGGCGCCCTTTGGA CCTTTGCAATCCTGCCGCACTGAACCTTGACCCTGCCCACTCTATTTGCCCAGCCCCAGGGACAGACCTGATCCTTGAACTCTTAAGTTCCAC |
| 283 | > CRM_SP0127V2 (CRM_LVR_127_V2)<br>GGCGCCCTTTGGACCTTTGCAATCCTGGAGCAAACAGCAAACACTGTACCAGAATGAACATTGAACTTTGGACTATACCTGAGGGGTGAGGTAAACAACAGGACTATAAATGGCCCGGGAGGCGCCCTTTGGACCTTTGCAAT CCTGGGGCACTGAACCCTTGACCCCTGCCCTGCAGCTTGCTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCAGCCCCAGGGACAGACTGATCCTTGAACTCTTAAGTTCCAC |
| 284 | > CRM_SP0128<br>AGAATGAACATTGAACTTTGGACTATACCTGAGGGGTGAGGTAAACAACAGGACTATA

【表９－３７】

| | |
|---|---|
| | TGAAATGCCTGCCATATATTAGTGCCTGAAGTCCAAAGGTACAGGAACCGAGTGTTTAAAAATTACTGTGGCTGTGGAGTCAACATGATGTGTAAAAAAACAAACATTTGGATACACCAGAAGCCAGATATGGTTGAAATGTTG |
| | ACTCGTTGACAAAAATAATTTGCGTTGCTTAATGGTGCACAAAGGTAATGCAAAAAGCTTAATTTTTAAAAAGCACTCAAAACTCCAAGTGGCCCTTGCCACCATTTACTCTCTGTTTGCTCGGTTAATAATCTCAGGACCA |
| | CAAACATTCCGCGCCGGGATGGCGCCTTTGCAACCTTGACCCTTGCACCCCCCCAGCTTGCTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCAGCCCCAGCCCTGCAGAGTCCTTTAGCAGGG |
| | CAAAGTGCAACATAGGCAGACCTTAAGGGATGACTCAGTAACAGATAAGCTTTGTGTCGCCTGCA |
| 297 | > CRM_SP0244<br>CTTTCGGACCTTTCGAATCGTGGCGCACTGACCCTGCACCCCCGCAGCTTGCTGTTTGCCCAGTCTATTTGCCCAGCCCCAGTGAAATGCCTGCATATATTAGTGCCCTGAAGTCCAAAGGTACAGGAA |
| | CCGAGTGTTTTAAAAATTACTGTGGCTGTGGAGTCAACATGATGTAAAAAAACAAACATTTGGATACACCAAGAAGCCAGATATGGTTGAATGTTGACTGGTTGTCACAAAAATAATTTGGGTTGCTTAATGGTGCACAAAGGTAA |
| | TGCAAAA |
| 298 | > CRM_SP0246<br>AGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACAATTCCGGCCCCGGGAGGCGCCCTTTGGACCTTTTGCAATCCTGGCGCACTG |
| | AACCCTTGACCCCTGCCCTGCAGCCCCCGCAGCTTGCTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCAGCCCCAG |
| 299 | > CRM_SP0247<br>GCTGGTTTCTTATAAAACTGATGGAAGATACAAACACTATTAAAGAAACTGTTTGCATGTTGCAAATGATGTCCAAAGTCCAAATGATTAATAATTAATACTCCAATAAACATCATGTGCAGAATTTCTGTTTTCTTTTCCCTTT |
| | GAACGTTTCCACGGATTCCCACATCATCAGGAATGAATACAGGCTTTCACTTTCTGCCCAACTTACAAGCCTTCTCTGTGTAAACAATACCTGAACCTTTACCCCGTTGCCCGCAACGGCCAGGTCT |
| | GTGCCAAGTGTTTG |
| 300 | > CRM_SP0248<br>AGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACAATTCCGGCCCCGGGAGGCGCCCTTTGGACCTTTTGCAATCCTGGCGCACTG |
| | AACCCTTGACCCCTGCCCTGCAGCCCCCGCAGCTTGCTGTTTGCCCAGCCCCAGCAGGCTTTCACTTTCTCCCCAACTTACAAGCCTTTCTGTGTAAACAATACCTGAACCTTTACCCCGTTGCCCGGCAA |
| | CGGCCCAGGTCTGTGCCAAGTGTTTG |
| 301 | > CRM_SP0249<br>AGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACAATTCCGGCCCCGGGAGGCGCCCTTTGGACCTTTTGCAATCCTGGCGCACTG |
| | AACCCTTGACCCCTGCCCCTGCAGCCCCCGCAGCTTGCTGTTTGCCCAGCCCCAGCAGGCTTTCACTTTCTCCCCAACTTACAAGCCTTTCTGTGTAAACAATACCTGAACCTTTACCCCGTTGCCCGGCAA |
| | CGGCCCAGGTCTGTGCCAAGTGTTTG |
| 302 | > CRM_SP0250<br>AGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACAATTCCGGCCCCGGGAGGCGCCCTTTGGACCTTTTGCAATCCTGGCGCACTG |
| | AACCCTTGACCCCTGCCCCTGCAGCCCCCGCAGCTTGCTGTTTGCCCAGCCCCAGCGCTGGTTCTTTATAAAACTGATGGAACATACAAACACTATTAAAGAACTGTTTGCATGTTGCAAATGATGTCCAAAGT |
| | CCAAACATTGTTAATAATTAATACTCCAATAAACATCATGTCAGAATTTCTGTTTTCTTTTCCCTTTGAACGTTTCCACATCATCAGGAATGAATACAGGCTTTCACTTTCTGCCCAACTTACAAGCCTTTCTGTGTAAACAATACCTGAACCTTTACCCCGTTGCCCGCAACGGCCAGGTCTGTGCCAAGTGTTTG |
| 303 | > CRM_SP0251<br>AGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACAATTCCGGCCCCGGGAGGCGCCCTTTGGACCTTTTGCAATCCTGGCGCACTG |
| | AACCCTTGACCCCTGCCCCTGCAGCCCCCGCAGCTTGCTGTTTGCCCAGCCCCAGAAGCAAATATTTGTGGTTATGGATTAACTCGAACTGTTTGCCCACTCTATTTGCCC |
| 304 | > CRM_SP0252<br>AAGCAAATATTTGTGGTTATGGATTAACTCGAACTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCAGGCTTTCACTTTCTGCCCAACTTACAAGGCCTTTCTGTGTAAACAATACCTGAACCTTTACCCCGTTGCCGGCAACGGCCAGGTCT |
| | GTGCCAAGTGTTTG |
| 305 | > CRM_SP0253<br>AAGCAAATATTTGTGGTTATGGATTAACTCGAACTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCAGGCTTTCACTTTCTGCCCAACTTACAAGGCCTTTCTGTGTAAACAATACCTGAACCTTTACCCCGTTGCCGGCAACGGCCAGGTCT |
| | GTGCCAAGTGTTTG |
| 306 | > CRM_SP0254<br>AGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACAATTCCGGCCCCGGGAGGCGCCCTTTGGACCTTTTGCAATCCTGGCGCACGGC |
| | TTTCACTTTCTCGCCAACTTACAAGGCCTTTCTGTGTAAACAATACCTGAACCTTTACCCCGTTGCCGGCAACGGCCAGGTCTGTTTG |
| 307 | > CRM_SP0255<br>AGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACAATTCCGGCCCCGGGAGGCGCCCTTTGGACCTTTTGCAATCCTGGCGCACGGC |
| | TTTCACTTTCTCGCCAACTTACAAGGCCTTTCTGTGTAAACAATACCTGAACCTTTACCCCGTTGCCGGCAACGGCCAGGTCTGTTTG |
| 308 | > CRM_SP0256<br>ATTGGCATCTTCTATTGCTTTTCCTGTGTGACTTCATTTTTCACTCTTGGCTAAAAATGGGTCTCTGATGATTTATTCTCATCCTGGGTGTTGACAAGTTGTGTGGGGCCTGCTGCCAGTAACCCTGGGTGACGAAGC |
| | GTGACTCACCACTCCGAGGTCAGTGGGGGGATGGAAGGCAGGGGATCAGCTGACAAGATCTGCTGCTTGTCATCTTCTCGCCAGGCTTTCACTTTCTCCGCCAACTTACAAGGCCTTTCTGTGTAAACAATACCTGAACC |
| | TTTACCCCGTTGCCCGGCAACGGCCAGGTCTGTGCCAAGTGTTTG |
| 309 | > CRM_SP0257 |

【表９－３８】

| | |
|---|---|
| | CAGGCTTTCACTTTCTCGCCAACTTACAAGGCCTTTCTGTGTAAACAATACCTGAACCTTTACCCCGTTCGCCGGCAAGGGCCAGGTGTTGTCGCCAAGTGTTTCTATAAAACTGATGGAAGATACAAACACTATTA AAGAACTCTTTCCATGTTGCAAATGATCTCCAAAGTCCAAACATTGTTAATAATTAATACTCCAATAAACATCATGTCAGATTTCTGTTTCCTTTCCCTTTCAACCTTTGCAGGATTGCCACATCATCAGGACCACACTTCA TCAGGAATGAATAT |
| 310 | > CRM_SP0258<br>CTGTTTGCTGCTTGCAATGTTTGCCCATTTTAGGGAGGTTAATTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTCTGTTGCTCTGGTTAATAATACTCAGGAGCACAAACATTCCGGCCCGGGAG GCGCCCTTTGGACCTTTTGCAATCCTGGCGCACTGAACCCTTGACCCCTGCCCCGCAGCTTGCTGTTTCCCCACTCTATTTGCCCCAGCCCCCAGCCCTGGAGAGTCCTTTACAGCAGGGCAAAGTGCAACATAGGCAGA CCTTAAGGGATGACTCACAGTAACAGATAAGCTTTGTGTGCCTGCA |
| 311 | > CRM_SP0259<br>CTGTTTGCTGCTTGCAATGTTTGCCCATTTTAGGGGCTGGTTCTTATAAAACTGATGGAAGATACAAACACTATTAAAGAACTGTTTGCATGTTGCAAATGATGCTCCAAAGTCCAAACATTGTTAATAATTAATACTCCAATAA ACATCATGTCAGATTTCTGTTTCTTTTCCCTTTGAACCTTTGCAGGATTGCCACATCATCAGGACCACACCTTCATCAGGAATGAATAT |
| 312 | > CRM_SP0264<br>CAGGCTTTCACTTTCTCGCCAACTTACAAGGCCTTTCTGTGTAAACAATACCTGAACCTTTACCCCGTTCGCCGGCAAGGGCCAGGTCTGTGCCAAGTGTTTG |
| 313 | > CRM_SP0265 (CRM_LVR_131_A1)<br>AGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTCTGTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCGTGTACCGGCCCGGGAGGCGCCTTTGGACCTTTTGCAATCCTGGC GCACTGAACCTTGACCCCTGCCCCGCAGCTTGCTGTTTCCCCACTCTATTTGCCCCAGCCCCCAGCCCTGGAGAGTCCTTTACAGCAGGGCAAAGTGCAACATAGGCAGACCTTAAGGGATGACTCACAGTAACAGATAAG CTTTGTGTGCCTGCA |
| 314 | > CRM_SP0266 (CRM_LVR_131_V1)<br>AAGCAAATATTTGTGGTTATGGATTAACTCGAACTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCTGTACCGGCCCGGGAGGCGCCTTTGGACCTTTGCAATCCTGGCACTGAACCCTTGACCCCTGCAGCCCCCGCAGCTTGCT GTTTGCCCACTCTATTTGCCCAGCCCCAGGGAGTGCTTTAGCAGGCAAAGTGCAACATAGGCAGACCTTAAGGGATGACTCACAGTAACAGATAAGCTTTGTGTGCCTGCA |
| 315 | > CRM_SP0267 (CRM_LVR_131_V2)<br>GGCGCCTTTGGACCTTTGCAATCCTGGAGCAAACACTGTACCGGCCCGGGAGGCGCCTTTGGACCTTTGCAATCCTGGCGCACTGAACCTTGACCCCTGCCCTGCAGCCCCCGCAGCTTGCTGTTTGCCCACT CTATTTGCCCAGCCCCAGGGAGTGCTTTAGCAGGCAAAGTGCAACATAGGCAGACCTTAAGGGATGACTCACAGTAACAGATAAGCTTTGTGTGCCTGCA |
| 316 | > CRM_SP0268 (CRM_LVR_132_A1)<br>AGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTCTGTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCGTGTACCAGAATGAACATTGGACTATACCTGAGGGGTGA GGTAAACAACAGGACTATAAATGGCCCGGGAGGCGCCTTTGGACCTTTGCAATCCTGGCGCACTGAACCTTGACCCCTGCCCTGCAGCCCCCGCAGCTTGCTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCAGCCCCAGGGAGTGCAGAGT CCTTTAGCAGGGCAAAGTGCAACATAGGCAGACCTTAAGGGATGACTCACAGTAACAGATAAGCTTTGTGTGCCTGCA |
| 317 | > CRM_SP0269 (CRM_LVR_132_V1)<br>AAGCAAATATTTGTGGTTATGGATTAACTCGAACTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCTGTACCAGAATGAACATTGGACTATACCTGAGGGGTGAGGGCGCCTTTGGACCTTTTGCAATCCTGGCGCACTGAACCTTGACCCCTGCCCTGCAGCCCCCGCAGCTTGCTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCAGCCCCAGGGAGTGCAGAGTACTCAGTAACAGATAAGCTTTGTGTGCCTGCA |
| 318 | > CRM_SP0270 (CRM_LVR_132_V2)<br>GGCGCCTTTGGACCTTTGCAATCCTGGAGCAAACAGCAAACACTGTACCAGAATGAACATTGGACTTTGCTCTCTGTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCGTGTACCAGAATGAACATTGGACTATACCTGAGGGGTGA CCTGGCGCACTGAACCCTTGACCCCTGCCCCGCAGCTTGCTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCAGCCCCAGCCCTGGAGAGTCCTTTACAGCAGGGCAAAGTGCAACATAGGCAGACCTTAAGGGATGACTCACAGTAACA GATAAGCTTTGTGTGCCTGCA |
| 319 | > CRM_SP0271 (CRM_LVR_133_A1)<br>AGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTCTGTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCGTGTACCAGAATGAACATTGGACTATACCTGAGGGGTGA GGTAAACAACAGGACTATAAATGGCCCGGGAGGCGCCTTTGGACCTTTGCAATCCTGGCG |
| 320 | > CRM_SP0272 (CRM_LVR_133_V1)<br>AAGCAAATATTTGTGGTTATGGATTAACTCGAACTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCTGTACCAGAATGAACATTCAACTTTGCACTATACCTGAGGGTGACGCTATAAACAACAGGACTATAAATGGCCCGGGAGCGGCCCTTTGGA CCTTTGCAATCCTGG |
| 321 | > CRM_SP0273 (CRM_LVR_133_V2)<br>GGCGCCCTTTGGACCTTTGCAATCCTGGAGCAAACAGCAAACACTGTACCAGAATGAACATTGGACTTTGCTCTCTGTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCGTGTACCAGAATGAACATTGGACTATACCTGAGGGGTGA CCTGGCG |
| 322 | > CRM_SP0368<br>AGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTCTGTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCC |
| 323 | > CRM_SP0373<br>AGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTCTGTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCGTGTACCGGCCCGGGAGGCGCCTTTGGACCTTTTGCAATCCTGGC G |

【表９－３９】

| | |
|---|---|
| 324 | > CRM_SP0378<br>TGCTCTCTGACAAAGATACGGTCGGTCCCACTCATGAACTGTCCTCCCACAGTAAATGTAGCCACTATGCCTATCTCCATTCTCAAGATCTGCCCTCTTCAAACATGTCCTAATACTCTGTCTCTGCAAGGGTCATCAGTAGTTT<br>TCCATCTTACTCAACATCCTCCCAGTG |
| 325 | > CRM_SP0379<br>CCTCCCCGTGTTCCTGCTCTTTGTCCTCTGTCCTACTTAGACTAATATTTGCCTTGGGTACTGCAAACAGGAAATGGGGGAGGGACAGGAGTAGGCGCGGCCTGTTTCAAACATGTCCTAATACTCTGTCTCTGCAAGGGTCATC<br>AGTAGTTTTCCATCTTACTCAACATCCTCCCAGTG |
| 326 | > CRM_SP0380<br>CCGCCCCCACTGAACCCTTGACCCCTGCCTGTTTGTCCTCTGCCACTCTATTTGCCCAGCCCCAGCCCTGTTCAAAGACATGTCCTAATACTCTGTCTCTGCAAGGGTCATCAGTAGTTTTCCATCTTACTCA<br>ACATCCTCCCAGTG |
| 327 | > CRM_SP0381<br>AAGCTTTCTGAACAGCCAAACAGAGATTCCAAAGTTCAGGCACCAAAGTTCAGACCCTAACAGTTATTTACAAGGGTCAGTTAACCCCTGTTCAAACATGTCCTAATACTCTGTCTCTGCAAGGGTCATCAGTAGTTTTCCATCT<br>TACTCAACATCCTCCCAGTG |
| 328 | > CRM_SP0384<br>AGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTGTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCGGCCCCGGGAGGCGCCCTTTGGACCTTTGCAATCCTGGCG |
| 329 | > CRM_SP0388<br>AGTTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTGTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCC |
| 330 | > CRM_SP0396<br>AGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTGTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCTGTACGGGCCCGGGAGGCGCCCTTTGGACCTTTGCAATCCTGGGC<br>GCCCTGGAGACGTCCTTTAGCAGGCCAAAGTGCAACATAGGCAGACCTTAAGGCATGACTCAGTAACAGATAAGCTTTCTGTGCCTGCA |
| 331 | > CRM_SP0397<br>AGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTGTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCTGTACCCACTGAACCCTTGCCCTGCCCTGCAGCCCCGCAGCT<br>TGCTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCACAGCCCTGGAGAGTCCTTTAGCAGGGCAAAGTGCAACATAGGCAGACCTTAAGGGATGACTCAGTAACAGATAAGCTTTGTGTGCCTGCA |
| 332 | > CRM_SP0398<br>CAGGCTTTCACTTTCTCGCCAACTTACAAGGCCTTTCTGTGTAAACAATACCTGAACCTTTACCCCGTTGCCCGGCAACGCCACGGTCTGTGCCAAGTGTTTCAGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGGCCCTT<br>GGCAGCATTTACTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCTGTACCAGGACGAATGAACATTGAACTTTCGACTATACCTGAGGGCTGAGGTAAACAACAGGACTATAAATGGCCCGGGAGGGCGCCCTTTG<br>GACCTTTGCAATCCTGGCGCACTGAACCCTTGACCCCTGCCTGCAGCCCCCGCAGCTTGCTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCACGCCCTGGAGACGTCCTTTAGCAGGGCAAAGTGCAACATAGGCAGACCTTAAGGGA<br>TGACTCAGTAACAGATAAGCTTTGTGTGCCTGCA |
| 333 | > CRM_SP0399<br>AGAATGAACATTGAACTTTGGACTATACCTGAGGGGTGAGGTAAACAACAGGACTATAAAT |
| 334 | > CRM_SP0403<br>CAGGCTTTCACTTTCTCGCCAACTTACAAGGCCTTTCTGTGTAAACAATACCTGAACCTTTACCCCGTTGCCCGGCAACGCCACGGTCTGTGCCAAGTGTTTCAGGTTAATGGATTAACTCGAACTGTTTGCC<br>CACTCTATTTGCCCTGTACCGGCCCGGGAGGCGCCCTTTGGACCTTTTGCAATCCTGGCGCACTGAACCCTTGACCCCTGCCTGCAGCCTTGCTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCAGCCCCAGCCCTGGAGAGTCC<br>TTTAGCAGGGCAAAGTGCAACATAGGCAGACCTTAAGGGATGACTCAGTAACAGATAAGCTTTGTGTGCCTGCA |
| 335 | > CRM_SP0404<br>CAGGCTTTCACTTTCTCGCCAACTTACAAGGCCTTTCTGTGTAAACAATACCTGAACCTTTACCCCGTTGCCCGGCAACGCCACGGTCTGTGCCAAGTGTTTCAGGTTAATGGATTAACTCGAACTGTTTGCC<br>CACTCTATTTGCCCTGTACCGGCCCGGGAGGCGCCCTTTGGACCTATACCTGAGGGTGAGGTAAACAACAGGACTATAAATGGCCCGGGAGGGCGCCCTTTGGACCTTTGCAATCCTGGCGCACTGAACCCTTGACCCCT<br>GCAGCCCCCGCAGTTGCTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCAGCCCCAGCCCTGGAGAGTCCTTTAGCAGGGCAAAGTCCAACATAGGCAGACCTTAAGGGATGACTCAGTAACAGATAAGCTTTGTGTGCCTGCA |
| 336 | > CRM_SP0405<br>CAGGCTTTCACTTTCTCGCCAACTTACAAGGCCTTTCTGTGTAAACAATACCTGAACCTTTACCCCGTTGCCCGGCAACGCCACGGTCTGTGCCAAGTGTTTCAGGTTAATGGATTAACTCGAACTGTTTGCC<br>CACTCTATTTGCCCTGTACCGACAATGAACATTCAACTTTCGACTATACCTGAGGGTCAGGTAAACAACAGGACTATAAATGGCCCGGGAGGGCGCCCTTTGGACCTTTGCAATCCTGGCGCACTGAACCCTTGACCCCT<br>GCAGCCCCCGCAGTTGCTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCAGCCCCAG |
| 337 | > CRM_SP0406<br>AGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTGTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCGGCCCCGGGAGGCGCCCTTTGGACCTTTGCAATCCTGGCG |
| 338 | > CRM_SP0407<br>AGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTGTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCCAGGCTTTCACTTTCTCGCCAACTTACAAGGCCTTTCTGTGTAAA<br>CAATACCTGAACCTTTACCCCGTTGCCCGGCAACGGCCAGGTCTGTGCCAAGTGTTTG |
| 339 | > CRM_SP0409 |

【表９－４０】

| | |
|---|---|
| | AGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGCAGCACAAACATTCCCCCTGTTCAAACATGTCCTAATACTCTGTCTCTGCAAGGTCATC AGTAGTTTTCCATCTTACTCAACATCCTCCCCAGTG |
| 340 | > CRM_SP0411<br>CCCTGTTCCAAACATGTCCTAATACTCTGTCTCTGCCAAGGGTCATCAGTATGTTTTCCATCTTACTCAGCATCCTCCCCAGTG |
| 86 | > CRM_SP0412<br>AGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCCCCTGTTCAAACATGTCCTAATACTCTGTCTCTGCAAGGGTCATC AGTAGTTTTCCATCTTACTCAACATCCTCCCCAGTG（配列番号186） |
| 341 | > CRM_SP0413<br>AGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCTGTACCGGCCCGGGAGAGGCGCCCTTTGGACCTTTTGCAATTCCTGGC G |
| 342 | > SP0107<br>CCCTGGAGAGTCCTTAGCAGGGCAAAGTGCAACATAGGCAGACCTTAAGGATGACTCAGTAACAGATAAGCTTTGTGTGCCTGCAGGGGATGGCAAGCAGGGTGGGGCAGGAGAGGGCTCTGAGGCATTGTA CTGTGAATTCCTTCAGTCTCCTGTTTGGAGAAGACAGAGCCAATGAGGCCCTCGTTCCAGGAAACAGAATATGCTCAGCATGACGCAGCACTCCCTGAACTTTCCGGTTACATCACCCAATAGCTGAGATCAGAGGCCATATAA AACAGGGGCAAGGCACAGACTCATAGCAGAGCAATCACCACCAAGCCTGGAATAACTGCAGCCACC |
| 343 | > SP0109<br>CCTGCAGAGTCCTTTAGCAGGCCAAAGTCCAACATAGCGCAGACCTTAAGGATGACTCAGTAACAGATAAGCTTTCTCTCCCTCCAGCGCCAGCGCAACGGCAGACAGGCACATAAAAGCCCTCTGAGGCATTCTAC TGTGAATTCCTTCAGTCTCCTGCTCTGCTCAGCCATGCCTCGCCTCCCTTGTTTAGGACCACACAGCACTGCTGGGTGTCTGCCTTTGCTTTGGTAATTTTTTTTTTCTGGTTAATATTTAGCAAGAATTCTGCAGAGTGATC AAAAAAATCAAATACTCAGTATTTCAGAAATAGATTTAAATAGGTTACTTTTTTACTGATAAATGTGAAAGAATGATATAAAAAGTTGATTTTCCTCAACAACATTACTTCTTTTGTAAATGTGGTTTCTACAAAGATCGAAACTAC TAAAACTTACAGGCCACC |
| 344 | > SP0111<br>AGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGCAGCACAAACATTCCTTTGCAGAAGACAGAGCCAATGAGGCCCTCGTTCCAGGAAACAG AATATGCTCAGCATGACGCAGCACTCCCTGAACTTTCCGGTTACATCACCCAATAGCTGAGATCAGAGGCCATATAAAACAGGGGCAAGGCACAGACTCATAGCAGAGCAATCACCACCAAGCCTGGAATAACTGCAGCCACC |
| 345 | > SP0112<br>CACTGAACCTTGACCCCTGCCCTGCAGCCCCCGCAGCTTGCTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCAGCCCCAGAGGTTAATTTTTAAAAACCAGTCAAAAGTCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTCTGTTTGCTCTGGT TAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCTTTGGAGAAGACAGAGCCAATGAGGCCCTCGTTCCAGGAAACAGAATATGCTCAGCATGACGCAGCACTCCCTGAACTTTCCGGTTACATCACCCAATAGCTGAGATCAGAGGCCAT ATAAAACAGGGGCAAGGCACAGACTCATAGCAGAGCAATCACCACCAAGCCTGGAATAACTGCAGCCACC |
| 346 | > SP0113<br>CACTGAACCTTGACCCCTGCCCTGCAGCCCCCGCAGCTTGCTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCAGCCCCAGCCCTGGACAGATTCCTTTACGCAGGGCAAAGTGCAACATAGGCAGACGCTCAGTAACAGATAAGC TTTCTGTGCCTGCAGGGGATGGGAAGAGGGTGGGGCAGGAGAGGGCTCTGAGGCATTGTACTGTGAATTCCTTCAGTCTCCTGCTCTGCTCAGCCATGCCTCGCCTCCCTTGTTTAGGACCACACAGCACTGCTGGGTGTCTGCCA CCAAGCCTGGAATAACTGCAGCCACC |
| 347 | > SP0115<br>CCCTGGAGAGTCCTTTAGCAGGGCAAAGTGCAACATAGGCAGACCTTAAGGATGACTCAGTAACAGATAAGCTTTGTGTGCCTGCAGGGGATGGCAAGCAGGGTGGGGCAGGAGAGGGCTCTGAGGCATTGTA CTGTGAATTCCTTCAGTCTCCTGCTCTGCTCAGCCATGCCTCGCCTCCCTTGTTTAGGACCACACAGCACTGCTGGGTGTCTGCCTTTGCTTTGGTAATTTTTTTTTTCTGGTTAATATTTAGCAAGAATTCTGCAGAGTGATC ATATTCACCAGCAGCCTCCCCCGTTGCCCCTCTGGATCCACTGCTTAAATACGGACGAGGACAGGGCCCTGTCTCCTCAGCTTCAGGACACCACTGACCTGGGACAGTGAATCGGCCACC |
| 348 | > SP0116<br>CCCTGGAGAGTCCTTTAGCAGGGCAAAGTGCAACATAGGCAGACCTTAAGGATGACTCAGTAACAGATAAGCTTTGTGTGCCTGCAGGGGATGGCAAGCAGGGTGGGGCAGGAGAGGGCTCTGAGGCATTGTA CTGTGAATTCCTTCAGTCTCCTGTGGACTTAGCTCCTCCGATTAACTGGGGTGACCTTTGTTTTTAGTAATTCACCAGCAGCCTCCCCCGTTGCCCCTCTGGATCCACTGCTTAAATACGGACGAGGACAGGGCCCTGTC TCCTCAGCTTCAGGCACCACACTGACCTGGGACAGTGAATCGCCACC |
| 349 | > SP0121<br>CCCTGGAGAGTCCTTTAGCAGGGCAAAGTGCAACATAGGCAGACCTTAAGGATGACTCAGTAACAGATAAGCTTTGTGTGCCTGCAGGGGATGGCAAGCAGGGTGGGGCAGGAGAGGGCTCTGAGGCATTGTA CTGTGAATTCCTTCAGTCTCCTGTGGACTTAGCTCCTCCGATTAACTGGGGTGACCTTTGTTTTTAGTAATTCACCAGCAGCCTCCCCCGTTGCCCCTCTGGATCCACTGCTTAAATACGGACGAGGACAGGGCCCTGTC TCCTCAGCTTCAGGCACCACACTGACCTGGGACAGTGAATCGCCACC |
| 350 | > SP0124<br>CACTGAACCTTGACCCCTGCCCTGCAGCCCCCGCAGCTTGCTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCAGCCCCAGCCCTGGACAGATTCCTTTACGCAGGGCAAAGTGCAACATAGGCAGACGCTCAGTAACAGATAAGC TTTCTGTGCCTGCACCCTTTGTTTTACAATGAAGGGTCTGGCAGCCAAAGCAATCACTCAAAGTTCAAACCTTATCATTTTTGCTTTGTTGTCCTCTTGGCCTTTGTGTACATCAGCTTTGAAAATACCATCCCAGGGTTAAT GCTGGGGTTAATTTATAACTAAGAGTGCTCTAGTTTTTGCAATACAGGACATGCTATAAAAATGGAAAGATGTTGCTTTCTGAGAGATGCGCCACC |
| 351 | > SP0127 (LVR_SP127)<br>AGAATGAACATTGAACTTTGGACTATACCTGAGGGGTGAGGTAAACAACAGGACTATAAATGGCCCGGGAGGGCGCCTTTGGAACCTTTGCAATCCTGGCGCACTGAACCCTTGACCCCTGCCCTGCAGCCCCCGCAGCTTGCTG TTTGCCCACTCTATTTGCCCAGCCCCAGGGACAGAGCTGATCCTTGAACTCTTAGGTTCCAGGGCATATAAAACAGGGGCCAAGGCACACAGACTCATAGCAGAGCAATCACCACCAAGCCTGGAATAACTGCAGCCACC |

10

20

30

40

50

【表９－４１】

| | |
|---|---|
| 352 | > SP0127A1 (LVR_SP127_A1)<br>ACGTTAATTTTTAAAAACCAGTCAAAAGTCCAACTGCCCCTTCCCAGCATTTACTCTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCACAGCAGCAAACATTCCTGTACCACAATGAACTTTGGACTATACCTCAGGGTGA<br>GGTAAACAACAGGACTATAAATGGCCCGGGAGCGCCTTTGCAATCCTGCCCTGCACGCCCCGCAGCTTCGTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCAGCCCCAGGGACAGAGCTG<br>ATCCTTGAACTCTTAAGTTCCACGGCCATATAAAACAGGGCCAAGGCACAGACTCATAGCAGCAGCCATCACCAACCCTGGAATAACTGCAGCCACC |
| 353 | > SP0127V1 (LVR_SP127_V1)<br>AAGCAAATATTTGTGGTTATGGATTAACTGGAACTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCTGTACCAGAATGAACATTGGACTTTGGCATCTATTTGCCCAGGGTGAGGTAAACAACAGGACTATAAATGGCCCGGGAGGCGCCCTTTGGA<br>CCTTTTGCAATCCTGGCCACTGAACCCTTGACCCCTGCCCCCGCAGTTGTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCAGCCCCAGGGACAGAGCTGATCCTTGAACTCTTAAGTTCCACGGGCATATAAAACAGGGGCAA<br>GGCACAGACTCATAGCAGCAATCACCACCAAGCCTGGAATAACTGCAGCCACC |
| 354 | > SP0127V2 (LVR_SP127_V2)<br>GGCGCCCTTTGGACCTTTGCAATCCTGGAGCAAACAGCTGTACCAGAATGAACATTGAACTTTGGACTATACCTGAGGGGTGAGGTAAACAACAGGACTATAAATGGCCCGGGAGGCGCCTTTGGACTTTTGCAAT<br>CCTGGCGCACTGAACCTTGACCCCTGCCCTGCAGCCCCCGCAGCTTGCTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCAGCCCCAGGGACAGAGCTGATCCTTGAACTCTTAAGTTCCACGGGCATATAAAACAGGGGCAAGGCACAGACTC<br>ATAGCAGACAATCACCACCAAGCCTGGAATAACTGCAGCCACC |
| 355 | > SP0128<br>ACAATGAACATTGAACTTTGCACTATACCTGCACGGCTGAGGTAAACAACAGCACTATAAATACAATGAACATTGAACTTTGCACTATACCTGCACGGCTCAGCTAAACAACAGGACTATAAATACTCAACCTTGACCCCTGCCC<br>TGCAGCCCCCGCAGCTTGCTGTTTGCCCACCCCCAGGGGCATATAAAACAGGGGCAAGGCACAGACTCATAGCAGCAGCCATCACCAACCCTGGAATAACTGCAGCCACC |
| 356 | >SP0131 (LVR_SP131)<br>GGCCCGGGAGGCGCCCTTTGGACCTTTGCAATCCTGGCGCACTGAACCCTTGACCCCTGCCCTGCAGCCCCCGCAGCTTGCTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCAGGCCCAGGGCAAAGTGCAA<br>CATAGGCAGACTTAAGGGATGACTCAGTAACAGATAAGCTTGTGTGCCTCCAGGGCATATAAAACAGGGGCAAGGCACAGACTCATAGCAGCAGCCATCACCAACCCTGGAATAACTGCAGCCACC |
| 357 | > SP0132 (LVR_SP132)<br>AGAATGAACATTGAACTTTGGACTATACCTGAGGGGTGAGGTAAACAACAGGACTATAAATGGCCCGGGAGGCGCCCTTTGGACCTTTGCAATCCTGCCCTGCAGCCCCCGCAGCTTGCTG<br>TTTGCCCACTCTATTTGCCCAGCCCCAGCCCTGGAGACTCCTTTAGCAGGGCAAAGTGCAACATAGGCAGACCTTAAGGATGACTCAGTAACAGATAAGCTTTGTGTGCCTCCAGGGCATATAAAACAGGGGCAAGGCACAGAC<br>TCATAGCAGCAATCACCACCAAGCCTGGAATAACTGCAGCCACC |
| 358 | > SP0133 (LVR_SP133)<br>AGAATGAACATTGAACTTTGGACTATACCTGAGGGGTGAGGTAAACAACAGGACTATAAATGGCCCGGGAGGCGCCCTTTGGACCTTTGCAATCCTGCCCTGCAGCCCCCGCAGCTTGCTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCAGGCCCAGGGCAAAGTGCAA<br>CAAAGTTCAAACCTTATCATTTTTTGCTTTGTTCCTCTTGGCCTTGGTTTTGTACATCAGCTTTGAAAATACCATCCCAGGGTTAATGCTGGGGTTAATTTATAACTAAGAGTGCTCTAGTTTTGCAATACAGGACATGCTATAA<br>AAATCGAAAGATCTTGCTTTCTGCAGACATGCCCACC |
| 359 | > SP0155<br>GCTGGTTTCTTATAAAACTGATGGAAGATACAAACACTATTAAAGAACTGTTTGCATGTTGCAAATGATGTCCAAAGTCCAAACATTGTTAATAATTAATACTCCAATAAACATCATGTCAGAATTTCTGTTTTCTCTTTCCTTT<br>GAACCTTTGCAGATTGCCACATCATCAGGAATGAATATCCGATGACCTTATGATTCTGACGTTGGCAAAGGTCTTATCTCCCAGCTCGCCCAGCCCAGTGTTCCAGGAATGTGACCTTTGCTGCAG<br>CAGCCGCTGGAGGGGGCAGAGGGGATGGGCTGGAGGTTGAGCAAACAGAGCAGCAGTTCCTCTTCTCCAGTCGCCTCTGCCTTCCTCAGGCATCAGAGCGGATGACTTCAGGGAG<br>ACCAGAGCCCAGCTTGCCAGGCACTGAGCTTAGAAGCCCTCGCCATG |
| 360 | > SP0158<br>ATTGGCATCTTCTATTGCTTTTCCTGGTGACTTCATTTTTCACTCTTGGCTAAAAATGGGTCTCTGATGATTTATTCTATCCTGGGTGTTGACAAGCTCAAGAAGTTGTGTGGGGCCTGCTGCCAGTAACCCTGGGTGACGCAAGC<br>GTGACTCACCACTCCGAGGTCAGTGGGGGGGATGGAAGGCAGGGGAGTCAGCTGACTTGTCTGCTTTGTCACCAGGCCTTCTGCCCGATGACCTAATGATTCTGAGCTTGGCAAAGGTCTTATCTCCCAGCTCGCCCAGGCC<br>CAGTGTTCCAGGAATGTGACCTTTGCTGCAGCAGCCGCTGGAGGGGGCAGAGGGGATGGGCTGGAGGTTGAGCAAACAGAGCAGCAGTTCCTCTTCTCCAGTCGCCTCTGCCTTCCTCAGGCATCAGAGCGGATGACTTCAGGGAG<br>CCTCAGGCATCAGACCGCAGACCACAGCCCACCTTGCCCAGCGCACTGAGCTTAGAAGCCCTCGCCATG |
| 361 | > SP0163<br>TGAAATGCCTGCCATATATTAGTGCCCTGAAGTCCAAAGGTAGAGGAACCGAGTGTTTAAAAATTACTGTGGCTGTGGAGTCAACATGATGTAAAAAACAAACATTTGGATAACACCAGAAGCCAGATATGGTTGAAATGTTG<br>ACTGGTTGACAAAAAATAATTTGGGTTCGCTTAATGGTGCACAAAGGTAATGCAAAACCGATGACCTAATGATTCTGAGCTTGGCAAAGGTCTTATCTCCCAGCTCGCCCAGGCCCAGTGTTCCAGGAATGTGACCTTTGCTGCAGC<br>AGCCGCTGGAGGGGGCAGAGGGGATGGGCTGGAGGTTGAGCAAACAGAGCAGCAGTTCCTCTTCTCCAGTCGCCTCTGCCTTCCTCAGGCATCAGAGCGGATGACTTCAGGGAGA<br>CCAGAGCCCAGCTTGCCAGGCACTGAGCTTAGAAGCCCTCGCCATG |
| 362 | > SP0236<br>CAGGCTTTCACTTTCTCGCCAACTTACAAGGCCTTTCTGTGTAAACAATACCTGAACCTTTACCCCGTTGCCCGGCAACGGCCAGCTCTGTGCCCAAGTGTTTGCCTTTGCAACAGCTGAGGGGAAT<br>TGAGCAAGAATTTCTGGGATACCAACAGCATAGGAGGAACAAAGGACGTAGAGGGAGGGTTGACTGTCTACACAGGACAAAGCCAATGATTAACCAAACCTCTTGCAGATTTAAATAAGGATGGGAACTAGGAGTGGCAGCAATCC<br>TTTCTTTCAGCTGGAGTGCTCCTCAGGAGCCAGCCCCACCCTTAGAAAAG |
| 93 | > SP0239<br>CAGGCTTTCACTTTCTCGCCAACTTACAAGGCCTTTCTGTGTAAACAATACCTGAACCTTTACCCCGTTGCCCGGCAACGGCCAGCTCTGTGCCCAAGTGTTTGCCTTTGCAACAGCTGAGGGGAAT<br>GCCACCATTTACTCTCTCGTTTCCTCTGGTTAATAATCTCAGCAGCACAAACATTCCGGCCCCGGGAGGCCGCCCTTTGCAACCTTTGCAATCCTCGCCCCGCCAGCCCCGCCAGCCTTGCTCTTT |

10

20

30

40

50

【表９－４２】

| | |
|---|---|
| | GCCCACTCTATTTGCCCAGCCCCAGCCCTGGAGACGTCCTTAGCAGGGCAAAGTGCAACATAGGCAGACCTTAAGGGATGACTCAGTAACAGATAAGCTTTGTGTGCCTGCAGGGCATATAAAACAGGGGCAAGGCACAGACTCA TAGCAGAGCCAATCACCACCAAGCCTGGAATAACTGCACACCACC |
| 95 | > SP0240<br>CAGGCTTTCACTTTCTCGCCAACTTACAAGGCCTTTCTGTGTAAACAATACCTCAAACCTTTACCCCGTTGCCCGGCAACGGCGCCAGGTCTGTGCCAAGTGTTTCGCGATGACGTTACTGCCAGTTGCCAAAAGGCTCTTATCTC CCAGCTCGCCCAGGCCCAGTGTTCCAGGAATGTGACCTTTGCTGCAGCCGCCTGGAGGGGGCAGAGGGGATGGGCTGGAGTTGCCTTCTTCTCCAGTGCCCTCCTTCCCTGTCTC TGCCTCTCCCTCCCTTCCTCAGGCATCAGAGCGGAGACCCAGCTTGCCCAGGCACTGAGCTAGAAAGCCCTGCC |
| 363 | > SP0241<br>AGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCGGCCCGGGAGGGCCCTTTGGACCTTTTGCAATCCTGGCGCACTG AACCCTTGACCCCTGCCCTGCAGCCCCGCGAGCTTGCTGTTTGGCCAGCCCCAGCCCTGGAGACTCCTTAAGGGATGACTCAGTAACAGATAAGCTTTGTGTGCCTGCAGGGCATATAAAACAGGGGCAAGGCACAGACTCA GTGCCTGCACCGATGACCTAATCATTCTCCCCAGCTTGCCCCAGGCCCAGTGTTCCAGGAATGTGACCTTTGCTGCAGCCGCCTGGAGGGGGCAGAGGGGATGGGCTGGAGTTGCCTTCTTCTCCAGTGCCCTCCTTCCCTGTCTC GAGCAGCAGAAAAGGCAGTTCCTCTTCTCCAGTGCCCTCCTTCCCTCCTTCCTCAGGCATCAGAGCGGAGACCCAGCTTGCCCAGGCACTGAGCTAGAAAGCCCTGCC |
| 364 | > SP0242<br>AGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCGGCCCGGGAGGGCCCTTTGGACCTTTTGCAATCCTGGCGCACTG AACCCTTGACCCCTGCCCTGCAGCCCCGCGAGCTTGCTGTTTGGCCAGCCCCAGCCCTGGAGACTCCTTAAGGGATGACTCAGTAACAGATAAGCTTTGTGTGCCTGCAGGGCATATAAAACAGGGGCAAGGCACAGACTCA CTTTGCTGCAGCACCGTCGGGAGGGTGGGCTGGAGGTTGACCAAACAGAGGAGCAGTTCCTCTTCTTCCTCCAGTGCCAGCCCTCCTTGCCTCTGTCTGCCTCCCTCCTTGCCTCTGTCTGGCTGCTCAGGCATGAGAGGGAG ACTTCAGGGAGACCAGAGCCCACGTTGCCAGGCATGAGCTAGAAGCCCTGCC |
| 365 | > SP0243<br>TGAAATGCCTGCATATATTAGTGCCCTGAAGTCCAAAGGTAGAGGAAGCGAGTGTTTAAAAATTACTGTGGCTGTGCAGCTCAACATGATGTATAAAAAACAAACATTTGGATAAACACCAGATATGGTTGAAATGTTG ACTCGGTTGACAAAAATAATTTGGGTTGCTTAATGGTGCACTTAAAAGTCCAAAGTCCAAAGTATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCA CAAACATTCCGGCCCGGGAGGCGCCTTTGGACCTTTTGCAATCCTGGCGCACTGAACCCTTGACCCCTGCCCTGCAGCCCCGCGAGCTTGCTGTTTGCCCAGCCCCAGCCCTGGAGACTCCTTAAGGGATGACTCAGTAACAGATAAGCTTTGTGTGCCTGCAGGGCATATAAAACAGGGGCAAGGCACAGACTCA CAAAGTGCAACATAGGCAGACCTTAAGGGATGACTCAGTAACAGATAAGCTTTGTGTGCCTGCAGGGCATATAAAACAGGGGCAAGGCACAGACTCAGCAGAGCCAGCAGCTCAGCCAGCCCTGGAATAACTGCACACCACC |
| 366 | > SP0244<br>AGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCGGCCCGGGAGGGCGCCTTTGGACCTTTTGCAATCCTGGCGCACTG AACCCTTGACCCCTGCCCTGCAGCCCCGCGAGCTTGCTGTTTGGCCAGCCCCAGCCCTGGAGACTCCTTAAGGGATGACTCAGTAACAGATAAGCTTTGTGTGCCTGCAGGGCATATAAAACAGGGGCAAGGCACAGACTCA AGTCAACATCATGTAAAAAAACAAACATTTGGCATAACACCAAGAAGCCAGATATGGTTCAAATGTTGACTGCTTGCTTGCAAAAATAATTTGGCGTTCGCTTAATGGTGCACTTAAAAGTCCAAAGTATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCA TTGGCAAAGGTCTTATCTCCCAGCTCGCCCAGGCCCAGTGTTCCAGGAATGTGACCTTTGCTGCAGCCGCCTGGAGGGGGCAGAGGGGATGGGCTGGAGTTGCCTTCTTCTCCAGTGCCCTCCTTCCCTGTCTC TGCCCTCCTTCCCTGTCTCTGCCTCCCAGGCATCAGAGCGGAGACCCAGCTTGCCCAGGCACTGAGCTAGAAAGCCCTGCC |
| 96 | > SP0246<br>AGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCGGCCCGGGAGGGCGCCTTTGGACCTTTTGCAATCCTGGCGCACTG AACCCTTGACCCCTGCCCTGCAGCCCCGCGAGCTTGCTGTTTGGCCAGCCCCAGCCCTGGAGACTCCTTAAGGGATGACTCAGTAACAGATAAGCTTTGTGTGCCTGCAGGGCATATAAAACAGGGGCAAGGCACAGACTCA |
| 367 | > SP0247<br>GCTCGTTTCCTTATAAAACTCATGGGAAGATACAAACACTATTAAAGAACTGTTTGCATGTTGCAAATGATGTCCAAAGTCCAAACATTGTTAATAATTAATACTCCAATAAACATCATGTCAGAATTTCTGTTTTCTCTTTCCTTT GAACCTTTGCAGGATTGCCACATCATCAGGAATGAATATCAGGCTTTCACTTTCTGCCAACTTACAAAGGCTTTCTGTCTATAAACAATACCTGAACTTTACCCCGTTGCCCGGCAACGGCCAGTCT GTGCCAAGTGTTTGCCGATGACCTAATGATTCTGAGCTTGGCAAAGGTCTTATCTCCCAGCTCGCCCAGGCCCAGTGTTCCAGGAATGTGACCTTTGCTGCAGCCGCCTGGAGGGGGCAGAGGGGATGGGCTGGAGTTGCAGC AAACAGAGCAGCAGAAAAGGCAGTTCCTCTTCTCCAGTGCCCTCCTTCCCTCCTTCCTCAGGCATCAGAGCGGAGACCCAGCTTGCCCAGGCACTGAGCTAGAAAGCCCTGCC |
| 368 | > SP0248<br>AGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCGGCCCGGGAGGGCGCCTTTGGACCTTTTGCAATCCTGGCGCACTG AACCCTTGACCCCTGCCCTGCAGCCCCGCGAGCTTGCTGTTTGGCCAGCCCCAGCCCTGGAGACTCCTTAAGGGATGACTCAGTAACAGATAAGCTTTGTGTGCCTGCAGGGCATATAAAACAGGGGCAAGGCACAGACTCA CGGCCAGGTCTGTGCCAAGTGTTTGGGGCATATAAAACAGGGGCAAGGCACAGACTCATAGCAGAGCAATCACCACCAAGCCTGGAATAACTGCAGCCACC |
| 369 | > SP0249<br>AGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCGGCCCGGGAGGGCGCCTTTGGACCTTTTGCAATCCTGGCGCACTG AACCCTTGACCCCTGCCCTGCAGCCCCGCGAGCTTGCTGTTTGGCCAGCCCCAGCCCTGGAGACTCCTTAAGGGATGACTCAGTAACAGATAAGCTTTGTGTGCCTGCAGGGCATATAAAACAGGGGCAAGGCACAGACTCA CGGCCAGGTCTGTGCCAAGTGTTTGGGGCATATAAAACAGGGGCAAGGCACAGACTCATAGCAGAGCAATCACCACCAAGCCTGGAATAACTGCAGCCACC |
| 370 | > SP0250<br>AGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCGGCCCGGGAGGGCGCCTTTGGACCTTTTGCAATCCTGGCGCACTG AACCCTTGACCCCTGCCCTGCAGCCCCGCGAGCTTGCTGTTTGGCCAGCCCCAGCCCTGGAGACTCCTTAAGGGATGACTCAGTAACAGATAAGCTTTGTGTGCCTGCAGGGCATATAAAACACTATTAAAGAACTGTTTGCATGTTGCAAATGATGTCCAAAGT CCAAACATTGTTAATAATTAATACTCCAATAAACATCATGTCAGAATTTCTGTTTTCTCTTTCCTTTGAACCTTTGCAGGATTGCCACATCATCAGGAATGAATATCAGGCTTTCACTTTCTGCCAACTTACAAAGGCTTTCTGTCTATAAACAATACCTGAACTTTACCCCGTTGCCCGGCAACGGCCAGTCT GTGCCAAGTGTTTGCCGATGACCTAATGATTCTGAGCTTGGCAAAGGTCTTATCTCCCAGCTCGCCCAGGCCCAGTGTTCCAGGAATGTGACCTTTGCTGCAGCCGCCTGGAGGGGGCAGAGGGGATGGGCTGGAGTTGCAGC |

10

20

30

40

50

【表９－４３】

| | |
|---|---|
| | CTTGGCAAAGGTCTTATCTCCCAGCTCGCCCAGGCCCAGTGTTCCAGGAATGTGACTTTGCTGCAGCAGCCGCTGAGGGGCAGAGGGGATGGGCTGCAGGTTGAGCAAACAGAGCAGCAGCAGAAAGGCAGTTCCTCTTCTCCA |
| | GTGCCCTCCTTCCCTGTCTCTCCCTCCCTTCCTCAGCCATCAGCCGAGACTTCAGGGAGACCAGAGCCCAGCTTGCCAGGCACTCACCTACAAGCCCCTGCC |
| 371 | > SP0251 |
| | AGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCGGCCCGGGAGGGCCCCTTTGGACCTTTTGCCAATCCTGGCGCACTG |
| | AACCCTTGACCCCTGCCCTGCAGCCCCCGCAGCTTGCTGTTTGCCACTCTATTTGCCCAGCCCCAGAAGCAAATATTTGTGGTTATGGATTAACTCGAACTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCGGGCATATAAACAGGGGCAAG |
| | GCACAGACTCATAGCAGCAATCACCACCAAGCCTGGAATAACTGCAGCCACC |
| 372 | > SP0252 |
| | AAGCAAATATTTGTGGTTATGGATTAACTCGAACTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCACTTCTCGCCAACTTACAAGGCCTTTCTGTGTAAACAATACTCTGAACCTTTACCCCGTTGCCCGGCAACGGCCAGGTCT |
| | GTGCCAAGTGTTTGCCTTGCAACAGCTTATCGGAAGCAAACAAGCTGAGGGGAATTTCTGGGATACCAACACGCATAGAGGAGCAAAGGCACGTAGAGGGAGGGTTGACTGTCTACACAGGCAGAAAGGCAATGA |
| | TTAACCAAACCTCTTGCAGATTTAAATAGGAACTAGGAGTGGCAGCAATCCTTTCTTTCAGCTGGATGTCCTCCTAGGAGCCAGCCCCACCCTTAGAAAAGCCACC |
| 373 | > SP0253 |
| | AAGCAAATATTTGTGGTTATGGATTAACTCGAACTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCAGGCTTTCACTTTCTGCCAACTTACAAGGCCTTTCTGTGCCAACTTACCCGTTGCCCGGCAACGGCCAGGTCT |
| | GTGCCAAGTGTTTGCCGATGACCTAATGATTCTGAGCTTGGCAAAGGTCTTATCTCCCAGCTCGCCCAGGCCCAGTGTTCCAGGAATGTGACTTTGCTGCAGCAGCCGCTGAGGGGCAGAGGGGATGGCTGGAGGTTGAGC |
| | AAACAGAGCAGCAGAAAAGCGCAGTTCCTCTTCTCCAGTGCCCTCCTTCCCTCCTTCCCTCCCAGCCATCACTTCAGCGACACCAGAGCCCAGCTTGCCAGCCACTGAGCTAGCAAGCCCTGCC |
| 374 | > SP0254 |
| | AGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCGGCCCGGGAGGGCCCCTTTGGACCTTTTGCAATCCTGGCGCAGGC |
| | TTTCACTTTCTCGCCAACTTACAAGGCCTTTCTGTGTAAACAATACCTGAACCTTTACCCCGTTGCCCGGCAACGGCCAGGTCTGTGCCAACGCTTATCGGAAGCAAACAAGCTGAGGGGAATTTGAGC |
| | ATGAATTTCTGGGATACCAACACGCATAGAGGAGCAAAGGCACGTAGAGGGAGGGTTGACTGTCTACACAGGCAGAAAGGCAATGATTACCAAACCTCTTGCAGATTTAAATAGGAACTAGGAGTGGCAGCAATCCTTTCT |
| | TTCAGCTGGAGTGCTCCTCAGGAGCCAGCCCCACCCTTAGAAAAGCCACC |
| 375 | > SP0255 |
| | AGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCGGCCCGGGAGGGCGCCTTTGGACCTTTTGCAATCCTGGGGCAGGC |
| | TTTCACTTTCTCGCCAACTTACAAGGCCTTTCTGTGTAAACAATACCTGAACCTTTACCCCGTTGCCCGGCAACGGCCAGGTCTGTGCCAACGCTTATCGGAAGCAAACAAGCTGAGGGGAATTTGAGCTTGGCCAGGC |
| | TCGCCCAGGCCCAGTGTTCCAGGAATGTGACCTTTGCTGCAGCAGCCGCTGGAGGGGCAGAGGGGATGGGCTGAGGTTGAGCAAACAGAGCAGCAGCAGAAAAGGCAGTTCCTCTTCTCCAGTGCCCTCCTTCCCTCCTTCCCTCCCAGCCATCACTTCAGCGACACCAGAGCCCAGCTTGCCAGCCACTGAGCTAGCAAGCCCTGCC |
| 376 | > SP0256 |
| | ATTGGCATCTTCTATTCCTTTTCCTGGTGACTTCATTTTTCACTCTTGGGTAAAAATGGGTCTCTGATCATTTATTCTATCCTGCGTTGTTGCAGAAGCTGAAGAAGTTGTGTGGGGCCTGGTGTGACGTAACCCTGGGTGACGAAGC |
| | GTGATCACCACTCCGAGGTCAGTGGGGGGATGGAAGGCAGGGGAGTCAGCTCGACAAGATCTGCTGCTTGTGTCACCAGGCTTTCATCTTCTCCCCAACTTACAAGGCCTTTCTGTGTAAACAATACTGAACCTTTACCCCGTTGCCCGGCAACGGCCAGGTCTGTGCCAAGATTCTGAGCTTGGCAAAGGTCTTATCTCCCAGCTCGCCCAGGCCCAGTGTTCCAGGAATGTGACCTTTGCTGCAGCAGCCGCTGGA |
| | GGGGGCAGAGGGGATGGGCTGGAGGTTGAGCAAACAGAGCAGCAGCAGAAAAGGCAGTTCCTCTTCTCCAGTGCCCTCCTTCCCTCCTTCCCTCCCAGCCATCACTTCAGCGACACCAGAGCCCAGCTTGCCAGCCACTGAGCTAGCAAGCCCTGCC |
| | GCTTGGCAGGCACTGAGCTAGAAGCCCTGCC |
| 377 | > SP0257 |
| | CAGGCTTTCACTTTCTCGCCAACTTACAAGGCCTTTCTGTGTAAACAATACCTGAACCTTTACCCGTTGCCCGGCAACGGCCAGGTCTGTGCCAACGTGTTTGGCTGGTTCTTATAAAACTGATGGAAGATACAAACACTATTA |
| | AAGAACTGTTTGCATGTTGCAAATGATGTCCAAAGTCTAATTAATACTCCAATAAACATCATGTCACGATTTCTGTTTTCTTTCCCTTCAACTTTGCAGGACCACACCTTCA |
| | TCAGGAATGAATATCCGGATGACCTAATGATTCTGAGCTTGGCAAAGGTCTTATCTCCCAGCTCGCCCAGGCCCAGTGTTCCAGGAATGTGACCTTTGCTGCAGCAGCCGCTGGAGGGGCAGAGGGGATGGGCTGGAGGTTGAGC |
| | AAACAGAGCAGCAGAAAAGGCAGTTCCTCTTCTCCAGTGCCCTCCTTCCCTGTCTGTCCTCCCTTCCCTCCCAGCCATCACTTCAGCGACACCAGAGCCCAGCTTGCCAGCCACTGAGCTAGCAAGCCCTGCC |
| 378 | > SP0258 |
| | CTGTTTGCTGCTTGCAATGTTTGCCCATTTTAGGGAGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTGTTTGCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCGGCCCGGGAG |
| | GCGCCCTTTGGACCTTTTGCAATCCTTGCACCCTGCCCTGCAGCCCCGCAGCTTGCTGTTTCCCCACTCTATTTGCCCAGCCCCAGCCCTGGAGAGTCCTTTAGCAGGGCAAAGTGCAACATAGGCAGA |
| | CCTTAAGGGATGACTCAGTAACAGATAAGCTTTGTGTCTGCAGGGCATATAAAACAGGGGCAAGGCACAGACTCATAGCAGCAATCACCACCAAGCCTGGAATAACTGCAGCCACC |
| 379 | > SP0259 |
| | CTGTTTGCTGCTTGCAATGTTTGCCCATTTTAGGGGCTGGTTTCTTATAAAACTGATGGAAGATACAAACACTATTAAAGAACTGTTTGCAAATGATGTCCAAAGTCCAAACATTGTTAATAATTAATACTCCAATAA |
| | ACATCATGTCACGATTTCTGTTTTCTTTCCCTTCAACTTTGCAGGACCACACCTTCATCAGGAATGAATATCCGATGACCTAATGATTCTGAGCTTGGCAAAGGTCTTATCTCCCAGCTCGCCCA |
| | GGCCCAGTGTTCCAGGAATGTGACCTTTGCTGCAGCAGCCGCTGGAGGGGGCAGAGGGGATGGGCTGGAGGTTGAGCAAACAGAGCAGCAGCAGAAAAGGCAGTTCCTCTTCTCCAGTGCCCTCCTTCCCTCCTTCCCTCCCAGCCATCACTTCAGCGACACCAGAGCCCAGCTTGCCAGCCACTGAGCTAGCAAGCCCTGCC |
| | CCTTCCTTCAGGCATCAGAGCGGAGACCAGAGCCCAGCTTGCCAGGCACTGAGCTAGAAGCCCTGCC |
| 380 | > SP0264 |
| | CAGGCTTTCACTTTCTCGCCAACTTACAAGGCCTTTCTGTGTAAACAATACCTGAACCTTTACCCGTTGCCCGGCAACGGCCAGGTCTGTGCCAACGTGTTTGCCTTGGAAGCAAACAAGCTGAGGGGAATTGAGGGGAAT |
| | TGAGCAAGAATTTCTGGCATACCAACACGCATAGAGGAGCAAAGGCACGTAGAGGGAGGGTTGACTGTCTACACAGGCAGAAAGGCAATGCCAATGATTTAAATAGGATGTGGCAACTAGGAGTGGCAGCAATCCTTTCTTTC |
| | TTTCTTTCAGCTGGAGTGCTCCTCAGGAGCCAGCCCCACCCTTAGAAAAGCCACC |

10

20

30

40

50

【表９－４４】

| | |
|---|---|
| 94 | > SP0265(LVR_SP131_A1)<br>AGGTTAATTTTTTAAAAACCAGTCAAAAGTCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTCTGTTTGCTCGTTAATAATCTCACCACCACAAACATTCCTCTGCACCGGCCCGGGAGGCGCCGCTTTGGACCTTTTGCAATCCTCGC<br>GCACTGAACCCTTGACCCCTGCCCTGCAGCCCCCGCAGCTTGCTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCACGCCCAGCCCTGGAGATCCTTTAGCAGGGCAAAGTGCAACATAGGGCAGACCTTAAGGATGACTCACGTAACGATAAG<br>CTTTGTGTGCCTGCAGGGCATATAAAACAGGGGCACAGACTCATAGCAGAGCAATCCACCACCAAGCCCTGGAATAACTCCACGCCACC |
| 381 | > SP0266(LVR_SP131_V1)<br>AAGCAAATATTTTGTGGTTTATGCATTTACTCGAACTGTTTGCCCACTCTATTTTGCCCTGCAGGCCCGGCAGGCGCCCTTTGGACCTTTTGCAATCCTGCCCTGCAACCCTTGACCCCTGCCCTGCAGCCTTGCT<br>GTTTGCCCACTCTATTTGCCCAGCCCCAGCCCTGGAGAGTCCTTTAGCAGGGCAAAGTGCAACATAGGCAGACCTTAAGGGATGACTCACGTAACGATAAGCTTTGTGTTGCCTGCAGGGCATATAAAACAGGGGCAAGGCACAGA<br>CTCATAGCAGAGCAATCCACCAAGCCTGGAATAACTGCAGCCACC |
| 382 | > SP0267(LVR_SP131_V2)<br>GGCGCCCTTTGGACCTTTTGCAATCCTGGAGCAAACAGCAAACACTGTACCGGCCCGGGAGGCGCCTTTGGACCTTTTGCAATCCTGCCCTGCAACCCTTGACCCCTGCCCTGCAGCCCGCAGCTTGCTGTTTGCCCACT<br>CTATTTGCCCAGCCCCAGCCCTGGAGAGTCCTTTAGCAGGGCAAAGTGCAACATAGGCAGACCTTAAGGGATGACTCACGTAACGATAAGCTTTGTGTGCCTGCAGGGCATATAAAACAGGGGCAAGGCACAGACTCATAGCAGAGCAATCCACCA<br>GCAATCCACCCAAGCCTGGAATAACTGCAGCCACC |
| 383 | > SP0268 (LVR_132_A1)<br>AGGTTAATTTTTAAAAACCAGTCAAAAGTCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTCTGTTTGCTCGTTAATAATCTCACCACCACAAACATTCCTCTGCACCGGCCCGGGAGGCGCCGCTTTGGACCTTTTGCAATCCTGCCCTGCAACCCTTGACCCCTGCCCTGCAGCCTTGCTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCAGCCCCAGCCCTGGAGAGTCCTTTAGCAGGGCAAAGTGCAACATAGGCAGACCTTAAGGGATGACTCACGTAACGATAAGCTTTGTGTGCCTGCAGGGCATATAAAACAGGGGCAAGGCACAGACTCATAGCAGAGCAATCCACCAAGCCTGGAATAACTGCAGCCACC |
| 384 | > SP0269 (LVR_132_V1)<br>AAGCAAATATTTGTGGTTTATGCATTTACTCGAACTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCTGCAGGCCCGGCAGGCGCCCTTTGGACCTTTTGCAATCCTGCCCTGCAACCCTTGACCCCTGCCCTGCAGCCTTGCTGTTTGCCCACT<br>CCTTTGCAATCCTGGCCACTGAACCCTTGACCCCTGCCCTGCAGCCCCCGCAGCTTGCTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCAGCCCCAGCCCTGGAGATCCTTTAGCAGGGCAAAGTGCAACATAGGCAGACCTTAAGGGATGACTCACGTAACGATAAG<br>ACTCAGTAACGATAAGCTTTGTGTGCCTGCAGGGCATATAAAACAGGGGCAAGGCACAGACTCATAGCAGAGCAATCACCACCAAGCCTGGAATAACTGCAGCCACC |
| 385 | > SP0270 (LVR_132_V2)<br>GGCGCCCTTTGGACCTTTTGCAATCCTGGAGCAAACAGCAAACACTGTACCGAGAATGAACATTGAACTTTGGACTATACCTGAGGGTGAGGTAAACAACAGGACTATAAATGGCCCGGGAGGCGCCCTTTGGACCTTTTGCAAT<br>CCTGGCGCACTGAACCCTTGACCCCTGCCCTGCAGCCCCCGCAGCTTGCTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCAGCCCCAGCCCTGGAGATCCTTTAGCAGGGCAAAGTGCAACATAGGCAGACCTTAAGGGATGACTCACGTAACGA<br>CATAAGCTTTGTGTGCCTGCAGGGCATATAAAACAGGGGCAACCCACACGTCATAGCAGAGCAATCACCACCAACCCTCCAATAACTCCACCCACC |
| 386 | > SP0271 (LVR_133_A1)<br>AGGTTAATTTTTTAAAAACCAGTCAAAAGTCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGCACCACAAACATTCCTCTGTACCAGAATGAACATTGAACTTTGGACTATACCTGAGGGTGA<br>GGTAAACAACAGGACTATAAATGGCCCGGGAGGCGCCTTTGGACCTTTTGCAATCCTGGCGCTCTTTGTTTACATCAAGGGTCTGGCAGCCAAACCATTACTCAAAGTTCAAACCTTATCATTTTTGCTTTGTTCCTCTT<br>GGCCTTGGTTTTGTACATCAGCTTTGAAAATACCATCCCAGGGTTAATGCTGGGGTTAATTTATAACTAAGAGTGCTCTAGTTTTGCAATACAGGACATGCTATAAAAATGGAAACATGTTGCTTCTGAGAGATGCGCCACC |
| 387 | > SP0272 (LVR_133_V1)<br>AAGCAAATATTTGTGGTTTATGCATTTACTCGAACTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCTGTACCAGAATGAACATTGAACTTTGGACTATACCTGAGGGTGAGGTAAACAACAGGACTATAAATGGCCCGGGAGGCGCCCTTTGGA<br>CCTTTTGCAATCCTGGCGCTCTTTGTTTACATGAAGGGTCTGGCAGCCAAAGCAATCACTCAAAGTTCAAACCTTATCATTTTTGCTTTGTTCCTCTTGGCCTTGGTTTTGTACATCAGCTTTGAAAATACCATCCCAGGGT<br>TAATGCTGGGGTTAATTTATAACTAAGAGTGCTCTAGTTTTGCAATACAGGACATGCTATAAAAATGGAAACATGTTGCTTCTGAGAGATGCGCCACC |
| 388 | > SP0273 (LVR_133_V2)<br>GGCGCCCTTTGGACCTTTTGCAATCCTGGAGCAAACAGCAAACACTGTACCAGAATGAACATTGAACTTTGGACTATACCTGAGGGTGAGGTAAACAACAGGACTATAAATGGCCCGGGAGGCGCCCTTTGGACCTTTTGCAAT<br>CCTGCGCGCTGCTTTGTTTACATCAAGGGTCTGGCAGCCAAAGCAATCACTCAAAGTTCAAACCTTATCATTTTTGCTTTGTTCCTCTTGGCCTTGGTTTTGTACATCAGCTTTGAAAATACCATCCCAGGGTTAATGCTGGGG<br>TTAATTTATAACTAAGAGTGCTCTAGTTTTGCAATACAGGACATGCTATAAAAATGGAAACATGTTGCTTCTGAGAGATGCGCCACC |
| 389 | > SP0256<br>ATTGGCATCTTCTATTGCTTTTCCTGGTGACTTCATTTTTCACTCTTGCTTAAAAATGGGTCTCTGATGATTTATTCTATCCTGGGTGTGTGGGGCCTGCTGCCAGTAACCCTGGGTGACGAAGC<br>GTGACTCACCACTCCGAGGTCAGTGGGGGATGCAAGCAGTCGCTGTTGTCACCAGCCTTCTCGCCAGCTTTCACTTTCTCGCCAACTTACAAGGCCTTTCTGTGTAAACAATACCTGAACC<br>TTTACCCCGTTGCCCGGCAACGGCCAGGTCTGTGCCAATGTTTGCCGATGACCTAATGATTCTGAGCTTTGGCAAAGGTCTTATCTCCCAGCGTCGCCCAGGCCCAGTGTTCTCAGGAATCTGACCTTTGCTGCAGCGCGCTGGA<br>GGGGGCAGAGGGGATGGGCTGAGGTTGAGCAAACAGAGCAGCAGAAAAGGCAGTTCCTCTTCTCCAGTGCCCTCTTCCCTGTCTCTGCCTCTCCCTCCTTCCTCAGGCATCAGAGCGGAGACTTCAGGGAGACCAGAGCCAGGTCT<br>GCTTGCCAGGCACTGAGCTAGAAGCCCTGCC |
| 390 | > SP0257<br>CAGGCTTTCACTTTCTCGCCAACTTACAAGGCCTTTCTGTGTAAACAATACCTGAACCTTTACCCGGTTGCCCGGCAACGGCCAGTCTGTCCAAGTGTTTGGCTGGTTTCTTATAAACTGATGGAAGATACAAACACTATTA<br>AAGAACGTTTGCATGTTGCAAATGATGTCCAAAGTATTGTTAATAATTAATACTCCAATAAAACATCATGTCAGAATTTGCATTTTTTTCCCTTTGAACCTTTGCAGGATTGCCACATCATCAGGACCACACCTTCA<br>TCAGCAAATGAATATCCGATGACCTAATCATTCTCAGCTTGCCAAAGGTCTTATCTCCCAGCTCCCCCAGCCCCAGTCTGTCCACCAGCCGCTGCAGCGATGGCCTGGAGGTTGACC<br>AAACAGAGCAGCAGAAAAGGCAGTTCCTCTTCTCCAGTGCCCTCTTCCCTGTCTCTGCCTCTCCCTCCTTCCTCAGGCATCAGAGCGGAGACTTCAGGGAGACCAGAGCCAGGTCTGCCAGGCACTGAGCTAGAAGCCCTGCC |

10

20

30

40

50

【表９－４５】

| | |
|---|---|
| 391 | > SP0258<br>CTGTTTGCTGCTTCCAATGTTTGCCCATTTTACGGAGTTAATTTTTAAAAAACAGTCAAAAGTCCAAGTGGCCCTTGCCAGCATTTACTCTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGCAGCACAAACATTCCGGCCCCGGGAG<br>GCGCCCTTTGCAATCCTGGCACTGAACCTTGCAGCCCTGCCTTGCCCACTCTATTTGCCCAGCCCACCCTGGAGAGTCCTTTAGCAGGGCAAAGTGCCAACATAGGCAGA<br>CCTTAAGGCATGACTCAGTAACAGTAAGCTTTGTGTGCCTGCAGGCCAAGGCAACGCAGACTCATCACCACAACCCTGGAATAACTGCAGCCACC |
| 392 | > SP0259<br>CTGTTTGCTGCTTCCAATGTTTGCCCATTTTAGAGGGCTGGTTTCTTTATAAAACTGATGGAAGATACAAACACTATTAAACAACTGTTTGCATGTTCCAAAGTCCCAAACATTGTTTAATAATTAATACTCCAATAA<br>ACATCATGTCAGAATTTCTGTTTTCTTTTCCCTTTGAACCTTTGCAGGATTGCCACATCATCAGGAATCGATATCCGATGACCTAATCATTCTGAGCTTGGCAAAGGTCTTTATCTCCCAGCTCGCCCA<br>GGCCCAGTGTTCCAGGAATGTGACCTTTGCTGCAGCAGCGCTGGAGGGGGCAGAGGGGATGGGCTGGAGGTTGAGCAAACAGAGCAGCAGAAAAGGCAGTTCCTCCTTCTCCATGTGCCTCCTGTCTGTCTGCTTC<br>CCTTCCTCAGGCATCAGAGCGGAGACTTCAGGGAGACCCAGCTTGCCAGGCACTGAGCTAGAAGCCCTGCC |
| 393 | > SP0264<br>CAGGGTTTCACTTTCTCGCCAACTTACAAGGCCTTTCTGTGTAAACAATACCTGAACCTTTACCCGTTGCCCGGCAACGGCCAGGTCTGTGCCAAGTGTTTGCCTTTGCAACAGCTTATCGGAAGCAAACAAGCTGAGGGGAAT<br>TGAGCAAGAATTCTGGGATACCAACAGCATAGGAGGACAAAGGACGTAGAGGCAGGGTTGACTGTCTACACAGCACAAAGCCAATGATTAACCAAACCTCTTCGCAGATTTAAATAGGATGGGAACTAGGAGTGGCAGCAATCC<br>TTTCTTTCAGCTGCAGTGCTCCTCCAGCACCCCCACCCTTAGAAAAGCCACC |
| 394 | >SP0265(LVR_SP131_A1)<br>AGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGCAGCACAAACATTCCTGTACCGGCCCGGGAGGCGCCCTTTGGACCTTTGCAATCCTGGC<br>GCACTGAACCCTTGACCCCTGCCTGCAGCCCCGCAGCTTGCTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCAGCCCACCCTGGAGAGTCCTTTAGCAGGGCAAAGTGCAACATAGGCAGACTTAAGGGATGACTCAGTAACAGAATAAG<br>CTTTGTGTGCCTGCAGGGCATATAAAACAGGGCCAAGGCACACAGCTCATAGCAGAGCAATCACCACCAAGCCTGGAATAACTGCCACGCCACC |
| 395 | > SP0266(LVR_SP131_V1)<br>AAGCAAATATTTGTGTTATGGATTAACTCGAACTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCTGTACCGGCCCGGGAGGCGCCCTTTGCACCTTTGCAATCCTGCGCCACCCTGCCCTGACCCCTGCAGCTTGCT<br>GTTTGCCCACTCTATTTGCCCAGCCCACCCTGGAGAGTCCTTTAGCAGGGCAAAGTGCAACATAGGCAGACTTAAGGGATGACTCAGTAACAGAATAAGCAGGGCAAGGCACACAGA<br>CTCATAGCAGAGCAATCACCACCAAGCCTGGAATAACTGCAGCCACC |
| 396 | > SP0267(LVR_SP131_V2)<br>GGCGCCCTTTGGACCTTTGCAATCCTGGAGCAAACAGCAAACAGTGTACCGGCCCGGGAGGCGCCCTTTGGACCTTTGCAATCCTGCCCTGCAGCCCCCGCAGCTTGCTGTTTGCCCACT<br>CTATTTGCCCACCCCACCCTGCAGAGTCCTTTAGCAGGGCAAAGTGCAACATAGGCAGACTTAAGGGATGACTCAGTAACAGAATAAGCAGGGCAAGGCACACAGCTCATAGCAGA<br>GCAATCACCACCAAGCCTGGAATAACTGCAGCCACC |
| 397 | > SP0268 (LVR_132_A1)<br>AGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGCAGCACAAACATTCCTGTACCGACAATGAACTTTGCATCTACCTGAGGGGTGA<br>GGTAAACAACAGGACTATAAATGGCCCCGGGAGGCGCCCTTTGGACCTTTGCAATCCGTGCCCTGCCCTGCACCCCCCGCACCCTTGCTGTTTGCCCACCCCACCCTGCAGAGTCCTTTAGCAGGGATG<br>CCTTTAGCAGGGCAAAGTGCAACATAGGCAGACCTTAAGGGATGACTCAGTAACAGAATAAGCTTTGTGTGCCTGCAGGGCATATAAAACAGGGCCAAGGCACACAGCTCATAGCAGAGCAATCACCACCAAGCCTGGAATAACTGCAGCCACC<br>AGCCACC |
| 398 | > SP0269 (LVR_132_V1)<br>AAGCAAATATTTGTGGTTATGGATTAACTCGAACTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCTGTACCAGAATGAACATTGACTATACCTCAGGGGTGAGGTAAACAACAGGACTATAAATGGCCCGGGAGGCGCCCTTTGGA<br>CCTTTTGCAATCCTGGCGCACTGAACCCTTGACCCTGCCCTGCAGCCCCCGCAGCTTGCTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCAGCCCACCCTGGAGAGTCCTTTAGCAGGGCAAAGTGCAACATAGGCAGACTTAAGGGATG<br>ACTCAGTAACAGAATAAGCTTTGTGTGCCTGCAGGGCATATAAAACAGGGCCAAGGCACACAGCTCATAGCAGAGCAATCACCACCAAGCCTGGAATAACTGCAGCCACC |
| 399 | > SP0270 (LVR_132_V2)<br>GGCGCCCTTTGGACCTTTGCAATCCTGCGAGCAAACAGCAAACAGTGTACCGGCCCGGGAGGCGCCCTTTGGACCTTTGCAATCCTGCCCTGCAGCCCCCGCAGCTTGCTGTTTGCCCACT<br>CCTGGCGCACTGAACCCTTGACCCCTGCCCTGCAGCCCCCGCAGCTTGCTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCAGCCCACCCTGGAGAGTCCTTTAGCAGGGCAAAGTGCAACATAGGCAGACCTTAAGGGATGACTCAGTAACA<br>GATAAGCTTTGTGTGCCTGCAGGGCATATAAAACAGGGGCAAGGCACACAGCTCATAGCAGAGCAATCACCACCAAGCCTGGAATAACTGCAGCCACC |
| 400 | > SP0271 (LVR_133_A1)<br>AGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGCAGCACAAACATTCCTGTACCGACAATGAACATTGCATCTACCTGAGGGGTGA<br>GGTAAACAACAGGACTATAAATGGCCCGGGAGGCGCCCTTTGGACCTTTGCAATCCGTGCCCTGCCCTGCACCCCCCGCACCCTTGCTGTTTGCCCACCCCACCCTGCAGAGTCCTTTAGCAGGGATG<br>GGCCTTGGTTTTGTACATCAGCTTTGAAAATCCATCCCAGGGTTAATGCTGGGGTTAATTTATAACTAAGAGTGCTCTAGTTTGTAATACAGCAGACATGCTATATAAAAATGGAAAGATGTTGCTTTCTGAGAGATGCGCCACC |
| 401 | > SP0272 (LVR_133_V1)<br>AAGCAAATATTTGTGGTTATGGATTAACTCGAACTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCTGTACCGAGAATGAACATTGACTATACCTCAGGGGTGAGGGTGACGGGAGGCGCCCTTTGGA<br>CCTTTTGCAATCCTGGCGCACTCTTTTGTTTACATGAAGGGTCTGGCAGCCAAAGCAATCACTCAAACCTTATCATTTTTGCTTTCTTCCTCGTTGGCCTTGGTTTTGTACATCAGCTTTGAAAATACCATCCCAGGGT<br>TAATGCTGGGGTTAATTTATAACTAAGAGTGCTCTAGTTTTGCAATACAGGACATGCTATAAAAATGGAAAGATGTTGCTTTCTGAGAGATGCGCCACC |
| 402 | > SP0273 (LVR_133_V2) |

【表９－４６】

| | |
|---|---|
| | GGCGCCCTTTGGACCTTTGCAATCCTGGAGCAAACACGCAAACACTGTACCAGAATGAACATTGAACTTTGGACTATACCTGAGCGGTGAGGTAAACAACAGCACTATAAATGGGCCCGGAGCGCCCTTTGGACCTTTGCAAT<br>CCTGCCGCTCTTTTGTTTTACATGAAGCGTCTCGCCAGCCAAATCACTCAACAAAGCTTATCATTTTTTGCTTTGTTCCTCTTGGCCTTCGTTTCTACATCAGCTTTGAAAATACCATCCCAGGGTTAATGCTGGGG<br>TTTAATTTATAACTAAGAGTGCTCTAGTTTTGCAATACAGGACATGCTATAAAAATGGAAAGATGTTGCTTTCTGAGACATCGCCCACC |
| 403 | > SP0368<br>AGGTTAATTTTTAAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCCTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACACATTCCAGTCATATGTTTGCTCACTGAAGGTTACTAGTTAACAGGCATCCC<br>TTAAACAGGATATAAAAGGACTTCAGCAGGACTGCTCGAAACATCCCACTCAGCCACC |
| 404 | > SP0373<br>AGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCCTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACACATTCCTGTACCGGGCCCGGGAGGGCGCCCTTTGGACCTTTGCAATCCTGGC<br>GGGGCATATAAAACAGGGGCAAGGCACAGACTCATAGCAGAGCAATCACCACCAAGCCTGGAATAACTGCAGCCACC |
| 405 | > SP0378<br>TGCTCTCTGACAAAGATACGGGTCGGTCCCACTCATGAACTGTGCTGCCACAGTAAATGTAGCCACTATGCCTATCTCCATTCTGAAGATGTGCCCTGTTCAAACATGTCCTAATACTCTGTCTCTGCAAGGGTCATCAGTAGTTT |
| 406 | TCCATCTTACTCAACATCCTCCCAGTGAGTCATATGTTTGCTCACTGAAGGTTACTAGTTAACAGGCATCCCTTAAACAGGATATAAAAGGACTTCAGCAGGCACTGCTCGAAACATCCCACTCAGCCACC<br>> SP0379<br>CCTCCCCGTGTTCCTGCTCTTTGTCCCTCTACTTAGACTAATATTTGCCTTGGGTACTGCAAACAGGAAATGGGGCAGGGACAGCAGTAGGGCCGCCCTGTTCAAACATGTCCTAATACTCTGTCTCTGCAAGGGTCATC |
| 407 | AGTAGTTTTCCATCTTACTCAACATCCTCCCAGTGAGTCATATGTTTGCTCACTGAAGGTTACTAGTTAACAGGCATCCCTTAAACAGGATATAAAAGCACTTCAGCAGGACTGCTCGAAACATCCCACTCAGCCACC<br>> SP0380 |
| 408 | CCGCCCCCACTGAACCCTTGACCCCTGCCCTGCAGCCCCCGCAGCTTGCTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCAGCCCCAGCCCTGTTCAAACATGTCCTAATACTCTGTCTCTGCAAGGGTCATCAGTAGTTTTCCATCTTACTCA<br>ACATCCTCCCAGTGAGTCATATGTTTGCTCACTGAAGGTTACTAGTTAACAGGCATCCCTTAAACAGGATATAAAAGGACTTCAGCAGGACTGCTCGAAACATCCCACTCAGCCACC |
| 409 | > SP0381<br>AAGCTTTCTGAACAGCCAAACAGAGATTCCAAAGTTCAGGCACCAAAGTTCAGACCCTAACAGTTATTTACAAGGGTCAGTTAACCCCTGTTCAAACATGTCCTAATACTCTGTCTCTGCAAGGGTCATCAGTAGTTTTCCATCT<br>TACTCAACATCCTCCCAGTGAGTCATATGTTTGCTCACTGAAGGTTACTAGTTAACAGGCATCCCTTAAACAGGATATAAAAGGACTTCAGCAGGACTGCTCGAAACATCCCACTCAGCCACC |
| 410 | > SP0272 (LVR_133_V1)<br>AAGCAAATATTTGTGGTTATGGATTAACTCGAACTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCTGTACCAGAAATGAACATTGAACTTTGGACTATACCTGAGGGGTGAGGTAAACAACAGCACTATAAATGGCCCGGGAGCGCCCTTTGCA<br>CCTTTTGCAATCCTGGCCCTCTTTGTTTTACATGAAGGGTCTGGCAGCCAAAGCAATCACTCAAAGTTCAAACCTTATCATTTTTTGCTTTGTTCCTCTTGCCCTTCGTTTCTACATCAGCTTTGAAAATACCATCCCAGGGT<br>TAATGCTGGGGTTAATTTATAACTAAGAGTGCTCTAGTTTTGCAATACAGGACATGCTATAAAAATGGAAAGATGTTGCTTTCTGAGACATCGCCCACC |
| 411 | > SP0273 (LVR_133_V2)<br>GGCGCCCTTTGGACCTTTGCAATCCTGGAGCAAACACGCAAACACTGTACCAGAATGAACATTGAACTTTGGACTATACCTGAGCGGTGAGGTAAACAACAGCACTATAAATGGCCCGGGAGCGCCCTTTGGACCTTTGCAAT<br>CCTGCGCCTCTTTTGTTTTACATGAAGGGTCTGGCAGCCAAAGCAATCACTCAAAGTTCAAACCTTATCATTTTTTGCTTTGTTCCTCTTGCCCTTCGTTTCTACATCAGCTTTGAAAATACCATCCCAGGGTTAATGCTGGGG<br>TTAATTTATAACTAAGAGTGCTCTAGTTTTGCAATACAGGACATGCTATAAAAATGGAAAGATGTTGCTTTCTGAGACATCGCCCACC |
| 412 | > SP0368<br>AGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCCTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACACATTCCAGTCATATGTTTGCTCACTGAAGGTTACTAGTTAACAGGCATCCC<br>TTTAAACAGGATATAAAAGGACTTCAGCAGGACTGCTCGAAACATCCCACTCAGCCACC |
| 413 | > SP0373<br>AGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCCTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACACATTCCTGTACCGGGCCCGGGAGGGCGCCCTTTGGACCTTTGCAATCCTGGC<br>GGGGCATATAAAACAGGGGCAAGGCACAGACTCATAGCAGAGCAATCACCACCAAGCCTGGAATAACTGCAGCCACC |
| 414 | > SP0378<br>TGCTCTCTGACAAAGATACGGGTCGGTCCCACTCATGAACTGTGCTGCCACAGTAAATGTAGCCACTATGCCTATCTCCATTCTGAAGATGTGCCCTGTTCAAACATGTCCTAATACTCTGTCTCTGCAAGGGTCATCAGTAGTTT<br>TCCATCTTACTCAACATCCTCCCAGTGAGTCATATGTTTGCTCACTGAAGGTTACTAGTTAACAGGCATCCCTTAAACAGGATATAAAAGGACTTCAGCAGGACTGCTCGAAACATCCCACTCAGCCACC |
| 415 | > SP0379<br>CCTCCCCGTGTTCCTGCTCTTTGTCCCTCTACTTAGACTAATATTTGCCTTGGGTACTGCAAACAGGAAATGGGGCAGGGACAGCAGTAGGGCCGCCCTGTTCAAACATGTCCTAATACTCTGTCTCTGCAAGGGTCATC<br>AGTAGTTTTCCATCTTACTCAACATCCTCCCAGTGAGTCATATGTTTGCTCACTGAAGGTTACTAGTTAACAGGCATCCCTTAAACAGGATATAAAAGCACTTCAGCAGGACTGCTCGAAACATCCCACTCAGCCACC |
| 416 | > SP0380<br>CCGCCCCCACTGAACCCTTGACCCCTGCCCTGCAGCCCCCGCAGCTTGCTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCAGCCCCAGCCCTGTTCAAACATGTCCTAATACTCTGTCTCTGCAAGGGTCATCAGTAGTTTTCCATCTTACTCA<br>ACATCCTCCCAGTGAGTCATATGTTTGCTCACTGAAGGTTACTAGTTAACAGGCATCCCTTAAACAGGATATAAAAGGACTTCAGCAGGACTGCTCGAAACATCCCACTCAGCCACC |
| 417 | > SP0381<br>AAGCTTTCTGAACAGCCAAACAGAGATTCCAAAGTTCAGGCACCAAAGTTCAGACCCTAACAGTTATTTACAAGGGTCAGTTAACCCCTGTTCAAACATGTCCTAATACTCTGTCTCTGCAAGGGTCATCAGTAGTTTTCCATCT<br>TACTCAACATCCTCCCAGTGAGTCATATGTTTGCTCACTGAAGGTTACTAGTTAACAGGCATCCCTTAAACAGGATATAAAAGCACTTCAGCAGGACTGCTCGAAACATCCCACTCAGCCACC |
| 417 | > SP0384 |

【表９－４７】

| | |
|---|---|
| | AGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGAGCACAAACATTCCGGCCCGGGAGAGGCGCCCTTTGGCACCTTTGGCAATCCTGGCGCCGAT GACCTAATGATTCTGAGCTTGCAAAGGTCTTATCTCCCAGGCCCAGTCGTCCAGAATGTCACCTTCCTCCACCAGCCCCTCCAGCGCCCACAGGGCGATGGCCTGGAGGTTGACGCAAACAGAGCAGCAGAAAAG GCAGTTCGTCTTCTCCAGTGCCCTCCTTCCCTGTCTGGCTCTCCCTCCCTTGCTCAGGCAATCAGAGCCCAGCTTGCCAGGCACTGAGCTAGAAGCCCTGCCGCCACC |
| 418 | > SP0388<br>AGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGAGCACAAACATTCCGGCCCGGGAGAGGCGCCCTTTGGCACCTTTGGCAATCCTGGCGCCGAT CACCACCAAGCCTGGAATAACTGCAGCCACC |
| 419 | > SP0396<br>AGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGAGCACAAACATTCCGTGTACCGGCCCGGGAGGCGCCCTTTGGCACCTTTGGCAATCCTGGC GCCCTGGAGAGTCCTTTAGCAGGGCAAAGTGCAACATAGGCAGACCTTAAGGGATGACTCAGTAACAGATAAGCTTTGTGTGCCTGCAGGGCATATAAAACAGCGGCAAGGCACAATCACCACCAAGCC TGGAATAACTGCAGCCACC |
| 420 | > SP0397<br>AGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGAGCACAAACATTCCGTGTACCACTGAACCCTTGACCCTGCCCTGCAGCCCCGCAGCT TGCTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCAGCCCCAGGCCTGGAGACGTCCTTTAGCAGGGCAAAGTGCAACATAGGCAGACCTTAAGGGATGACTCAGTAACAGATAAGCTTTGTGTGCCTGCAGGGCATATAAAACAGCGGCAAGGCA CAGACTCATACGCAGCAGCAATCCACCAAGCCTCGAATAACTCCAGCCACC |
| 421 | > SP0398<br>CAGGCTTTCACTTTCTCGCCAACTTACAAGGCCTTTCTGTGTAAACAATACCTGAACCTTTACCCCGTTGCCCGGCAACGGCCAGGTCTGTGCCAAGTGTTTGAGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCCAAGTGGCCCTT GGCAGCAATTTACTCTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGAGCACAAACATTCCGTGTACCACTGAACCCTTGACCCTGCCCTGCAGCCCCGCAGCTTTGCCCACTCTATTTGCCCAGCCCCAGGCCTGGAGACGTCCTTTAG GACCTTTGCAATCCTGGCGCACTGAACCCTTGACCCTGCCCTGCAGCCCCGCAGCCTCGACACTTCCTTTAGCAGGGCAAAGTGCAACATAGGCAGACCTTAAGGGATGACTCAGTAACAGATAAGCTTTGTGTGCCTGCAGGGCA TGACTCAGTAACAGATAAGCTTTGTGTGCCTGCAGGGCATATAAAACAGGGGCAAGGCACAGACTCATACGCAGCAGCAATCCACCAAGCCTCGAATAACTCCAGCCACC (配列番号 249) |
| 422 | > SP0399<br>AGAATGAACATTGAACTTTGGACTATACCTGAGGGGTGAGGTAAACAACAGGACTATAAAATGGGCATATAAAATGGGCAAGCCACAGAGCTCATACCACAGCAATCACCACCAAGCCTGGAATAACTGCAGCCACC |
| 423 | > SP0403<br>CAGGCTTTCACTTTCTCGCCAACTTACAAGGCCTTTCTGTGTAAACAATACCTGAACCTTTACCCCGTTGCCCGGCAACGGCCAGGTCTGTGCCAAGTGTTTGAACGAAATATTTGTGGTTAATGGATTAACTCGAACTGTTTGCC CACTCTATTTGCCCTGTACCGGCCCGGGAGGCGCCTTTGGACCTTTGCAATCCTGGCGCACTGAACCCTTGACCCTGCCCTGCAGCCCCGCAGCCTTGCCCACTCTATTTGCCCAGCCCCAGGCCTGGAGACGTCC TTTAGCAGGGCAAAGTGCAACATAGGCAGACCTTAAGGGATGACTCAGTAACAGATAAGCTTTGTGTGCCTGCAGGGCAAAGTGCAACATAGGCAGACCTTAAGGGATGACTCAGTAACAGATAAGCTTTGTGTGCCTGCAGGGCAA AACAGGGGCAAGGCACAGACTCATACGCAGCAGCAATCCACCAAGCCTGGAATAACTGCAGCCACC |
| 424 | > SP0404<br>CAGGCTTTCACTTTCTCGCCAACTTACAAGGCCTTTCTGTGTAAACAATACCTGAACCTTTACCCCGTTGCCCGGCAACGGCCAGGTCTGTGCCAACGTGTTTGAAGCAAATATTTGTGGTTAATGGATTAACTCGAACTGTTTGCC CACTCTATTTGCCCTGTACCGGCCCGGGAGGCGCCTTTGGACCTTTGCAATCCTGGCGCACTGAACCCTTGACCCTGCCCTGCAGCCCCGCAGCCTTGCCCACTCTATTTGCCCAGCCCCAGGCCTGGAGACGTCC GCAGCCCCCGCAGCTTGCTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCAGCCCCAGGCCTGGAGACGTCCTTTAGCAGGGCAAAGTGCAACATAGGCAGACCTTAAGGGATGACTCAGTAACAGATAAGCTTTGTGTGCCTGCAGGGCATATAA AACAGGGGCAAGGCACAGACTCATACGCAGCAGCAATCCACCAAGCCTGGAATAACTGCAGCCACC |
| 425 | > SP0405<br>CAGGCTTTCACTTTCTCGCCAACTTACAAGGCCTTTCTGTGTAAACAATACCTGAACCTTTACCCCGTTGCCCGGCAACGGCCAGGTCTGTGCCAACGTGTTTGAAGCAAATATTTGTGGTTAATGGATTAACTCGAACTGTTTGCC CACTCTATTTGCCCTGTACCGAATGGAACATTGAACTTTGGACTATACCTGAGGGGTGAGGTAAACAACAGGACTATAAATGGCCCGGGAGGCGCCCTTTGGACCTTTGCAATCCTGGCGCACTGAACCCTTGACCCTGCCCT GCAGCCCCCGCAGCTTGCTGTTTGCCCACTCTATTTGCCCAGCCCCAGGCCTGGAGACGTCCTTTAGCAGGGCAAAGTGCAACATAGGCAGACCTTAAGGGATGACTCAGTAACAGATAAGCTTTGTGTGCCTGCAGGGCATATAA AACAGGGGCAAGGCACAGACTCATACGCAGCAGCAATCCACCAAGCCTGGAATAACTGCAGCCACC |
| 426 | >SP0406<br>AGGTTAATTTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGCGAGCACAAACATTCCGGCCCCGGGAGGCGCCCTTTGGACCTTTGCAATCCTGCCGCAGTCA TATGTTTGCTCACTGAAGGTTACTAGTTAACAGGCATCCCTTAAACAGGATATAAAAGGACTTCAGCAGGACTGCTCCAGCCAGCCACC |
| 427 | > SP0407<br>AGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCCAGGCTTTCACTTTCTCGCCAACTTACAAGGCCTTTCTGTGTAAA CAATACCTGAACCTTTACCCCGTTGCCCGGCAAGGGCCAGGCTCTGTGCCAAGTGTTTGGGGCATATAAAACAGGGGCAAGGCACAGACTCATACGCAGCAGCAATCCACCAAGCCTGGAATAACTGCAGCCACC |
| 428 | > SP0409<br>AGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGAGCACAAACATTCCCCCTGTTCAAACATGTCCTAATACTCTGTCTCTGCAAGGGTCATC AGTAGTTTCCATCTTACTCAACATCCTCCCAGTGGGGCATATAAAACAGGGGCAAGGCACAGACTCATACGCAGCAGCAATCCACCAAGCCTGGAATAACTGCAGCCACC |
| 429 | > SP0411<br>CCCTGTTCAAACATGTCCTAATACTCTGTCTCTGCAAGGGTCATCAGTAGTTTCCATCTTACTCAACATCCTCCCAGTGAGTCATATGTTTGCTCACTGAAGGTTACTAGTTAACAGGCATCCCTTAAACAGGATATAAAAGGA CTTCAGCAGGACTGCTCCAGCCAGCCACC |
| 91 | > SP0412 |

10

20

30

40

50

【表９－４８】

| | |
|---|---|
| | AGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCCCCTGTTCAAACATGTCCTAATACTCTGTCTCTGCAAGGTCATC |
| | AGTAGTTTTCCATCTTACTCAACATCCTCCCAGTGAGTCATATGTTTGCTCACTGAAGGTTACTAGTTAACAGGCATCCCTTAAACAGCATATAAAACGCACTTCAGCAGGACTCCTCGAAACATCCCACTCAGCCACC |
| 430 | > SP0413 |
| | AGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCCCTGTACCGGCCCGGGAGGCGCCCTTTGGACCTTTTGCAATCCTGGC |
| | GAGTCATATGTTTGCTCACTGAAGGTTACTAGTTAACAGGCATCCCTTAAACAGCATATAAAAGGACTTCTCAGGACTCCTCAGCCACC |
| 431 | >TTR promoter |
| | TCGAGCTTTGGGCTTCCAGGTCGAGGGCACTGGGAGGATGTTGACTAAGATGGAAAACTACTGATGACCTTGCAGACAGACAGATATTAGGACATGTTTGAACAGGGGCCGGGCCATCAGCAGGTAGCTCTAGAGGATCCCCGTCTG |
| | TCTGCACATTTCGTAGAGCGAGTTGTTCCGATACTCTAATCTCCCTAGGCAAGGTTCATATTGTGTAGGTTACTTATTCTCCTTTTGTTGACTAAGTCAATAATCAGAATCAGCAGGTTTGGAGTCAGCTTGGCAGGGATCAGCA |
| | GCCTGGGTTGGAAGGAGGGGGTATAAAAGCCCCTTCACCAGGAGAAGCCGTCACACAGA |
| 432 | > LP1 |
| | CCCTAAAATGGGCAAACATTGCAAGCAGCAAACACAGCCCTCCCTGCCTGACCTTGAGCTGGGGCAGAGGTCAGAGACCTCTCTGGGCCATGCCACTCCAACATCCACGACCCCTTGGAATTTCGGTG |
| | GAGAGGAGCAGATGTGCTGCGGTGGTTAGGTAGTGTGAGAGGGAATGACTCCTTTCGGTAAGTGCAGTGGAAGCTGTACACTGCCCAGCCAAAGGTAGGCGGGCGAGTCAGATCCAGCCAGTGGACT |
| | TAGCCCCTGTTTGCTCCTCCGATAACTGGGGTGACCTTGGTTAATATTCACCAGCAGCCTCCCCCGTTGCCCCTCTGGATCCACTGCTTAAATACGGACAGGGCCCTGTCTCCTCAGCTTCAGGCACCACCACTGACCT |
| | GGGACAGTGAATCCGGACTCTAAGGTAAATATAAAATTTTTAAGTGTATAATGTGTTAAACTACTGATTCTAATTGTTTCTCTCTTTTAGATTCCAACCTTTCCAACCTTGAATTCTAGACCACC |
| 433 | > CMV-IE |
| | ATAGTAATCAATTACGGGGTCATTAGTTCATAGCCCATATATGGAGTTCCGCGTTACATAACTTACGGTAAATGGCCCGCCTGGCTGACCGCCCAACGACCCCCGCCCATTGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCATAGTAACG |
| | CCAATAGGGACTTTCCATTGACGTCAATGGGTGGAGTATTTACGGTAAACTGCCCACTTGGCAGTACATCAAGTGTATCATATGCCAAGTACGCCCCCTATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCGCCTGGCATTATGCCCAGT |
| | ACATGACCTTATGGGACTTTCCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCATGGTGATGCGGTTTTGGCAGTACATCAATGGGCGTGGATAGCGGTTTGACTCACGGGGATTTCCAAGTCTCCACCCCATTGA |
| | CGTCAATGGGAGTTTGTTTTGGCACCAAAATCAACGGGACTTTCCAAAATGTCGTAACAACTCCGCCCCATTGACGCAAATGGGCGGTAGGCGTGTACGGTGGGAGGTCTATATAAGCAGAGCTGGTTTAGTGAACCGTCAGATC |
| 434 | > CBA |
| | AGATCTGAATTCGGTACCTAGTTATTAATAGTAATCAATTACGGGGTCATTAGTTCATAGCCCATATATGGAGTTCCGCGTTACATAACTTACGGTAAATGGCCCGCCTGGCTGACCGCCCAAGGACCCCCGCCCATTGACGTCA |
| | ATAATGACGTATGTTCCCATAGTAACGCCAATAGGGACTTTCCATTGACGTCAATGGGTGGAGTATTTACGGTAAACTGCCCACTTGGCAGTACATCAAGTGTATCATATGCCAAGTACGCCCCCTATTGACGTCAATGACGGTA |
| | AATGGCCCGCCTGGCATTATGCCCAGTACATGACCTTATGGGACTTTCCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCATGGTCGAGGTGAGCCCCACGTTCTGCTTCACTCTCCCCATCTCCCCCCCTCCCC |
| | ACCCCCAATTTTGTATTTATTTATTTTTTAATTATTTTGTGCAGCGATGGGGGCGGGGGGGGGGGGGGCGCGCGCCGAGGCGGGGCGGGGCGAGGCGGAGAGGTGCGGCGGCAGCCAATCAG |
| | AGCGGCGCCGCTCCCAAAGTTTCCTTTTATGGCGAGGCGGCGGCGGCGGCGCCCTATAAAAACCGAAGCGCCGCGCGCGGACTCGCTCCCCCGTGCCCCGCTCGCGCGCGCCGGCCCC |
| | GGCTCTGACTGACCGCGTTACTCCCACAGGTGAGCGGGCGGGACGGCCCTTCTCCTCCGGGCTGTAATTAGCGCTTGGTTTAATGACGGCTTGTTTCTTTTCTGTGGCTGCGTGAAAGCCTTGAGGGGCTCCGGGAGGGCCCTTT |
| | GTGCGGGGGGAGCGGCTCGGGGGGTGCGTGCGTGTGTGTGCGTGGGGAGCGCCGCGTGCGGCTCCGCGCTGCCCGGCGCGCGCCGAGGATGCTTGTGAGCGCTCCGCGACTGCGCCGCGCGCGGCGAGGGAGCGCGCG |
| | GCCGGGGCGGTGCCCGCGGTGCGGGGGGGGCTGCGAGGGGAACAAAGGCTGCGTGCGGGGTGTGTGCGTGGGGGGGTGAGCAGGGGGTGTGGGCGCGTCGGTCGGCTGCAACCCCCCCTGCACCCCCCTTCCCCGAGTTGCTG |
| | AGCACGGCCGGCTTCGGGTGCGGGCTCCGTACGGGCGTGGCGCGGCGGGGTGCCGCGGGCGGGGCGCCGCTCGGGGGAGGGGGCGCGGCGG |
| | CCCCCGGAGCGCCGCGGCGGCTGTCGAGGCGCGGAGCCGCAGCCATTGCCTTTTATGGTAATCGTGCGAGAGGGCGCAGGCACTTCTTTGTCCCCAAATCTGTGCGGAGCGCGCCGCGCCGCACCCCTCTCTAGC |
| | GGGCGCGGGGGCGAAGCGGGTGCGGCGCCGGCAGGAAGGAAATGGGCGGGGAGGGCCTTCGTGCGTCGCCGCGCCGCCGTCCCCTTCTCCCTCTCCAGCCTCGGGGCTGTCCGCGGGGGGGACGGGGCCA |
| | GGGCGGGTTCGGCTTCTGGCGTGTGACCGGCGGCTCTAGAGCCTCTGCTAACCATGTTCATGCCTTCTTCTTTTTCCTACAGCTCCTGGGCAACGTGCTGGTTATTGTGCTGTCTCATCATTTTGGCAAAGAATTCCTCGAAGA |
| | TCTAGGCAACCGCGTCTCGAGGCGGCCGCCACC |
| 435 | > TBG |
| | AGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCAGATCCAGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGGCC |
| | CTTGGCAGCATTTACTCTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGACTCCCGGCGGCGGCCAGGGCTGGAAGCTTACCTTTGACATCATTTCCTCTGCGGATGCATTTACAGACCTTATTAGA |
| | AAGGATCACCCAGCCTCTGGTTTTGTACAACTTTCCCTTAAAAAACTGCCAATTCCACTGCTGTTTGGCCCAATAGTGAGAACTTTTCCTGCTCTGGTGCTTTGCCTATGGCCCCTATTCCTGCTGCTGAAGACACTC |
| | TTGCCAGCATGGACTTAAACCCCTCCAGCTCTCGACAATCGTCTTTCTCTTTGTTTTACATGAGGGTCTGGCAGCCAAAGCAATCACTCAAACGTTCAAACTTTATTTTGCTCTTGGTCTTTGTTCA |
| | TCAGCTTTGAAAATACCATCCCAGGGTTAATTTAATAACTAAGAGTGCTCTAGTTTTGCAATACAGGACATGCTATGGCACCTATTGTCTTCTCCACAGGGCAATCCG |
| | CAGGTTAAGTATCAAGGTTACAAGACAGGTTTAAGGAGACCAATAGAAACTGGGCTTGTCGAGACAGAGAAGACTCTTGCGTTTCTGATAGGCACCTATTGGTCTTACTGACATCCACTTTGCCTTTCTCTCCACAGGGCAATCCG |
| | GTACTGTTGGTAAAGCCACC |
| 438 | > 3′ ITyy GCCACC左有书CMV-IE 5′ UTR. |
| | TCAGATCGCCTGGAGACGCCATCCACGCTGTTTTGACCTCCATAGAAGACACCGGGACCGATCCAGCCTCCGCGGCCCCGGAACGGTGCATTGGAACGCGGATTCCCCGTGCCAAGAGTGACGTAAGTACCGCCTATAGACTCTAT |
| | AGGCACACCCCTTTGGCTCTTATGCATGCTATACTGTTTTTGGCTTGGGGTCAGGCAGGCGTGTGAGCAGCTACTCCTTGCCGTCCGCCCGCGCCCCACCACACATAAACCTCACACACTAACAAGACGTGTTCCTTTCTGCAGGCCACC |
| 439 | > LVR_0243-5′UTR |
| | TGA AATGCCTGCC ATATATTAGT GCCCTGAAGT CCAAAGGTAG AGGAACCGAG TGTTTAAAAA TTACTGTGGC TGTGGAGTCA ACATGATGTA AAAAAACAAA CATTTGGATA ACACCAAGAA |
| | GCCAGAATATG GTTGAAATGT TGACTGGTTG ACAAAAATAA TTTGGGTTGC TTAATTGTGC ACAAAGGTAA TGCAAAAAGG TTAATTTTTA AAAAGCAGTC AAAAGTCCAA GTGGCCCTTG GCAGCATTTA |
| | CTCTCTCTGT TTGCTCTGGT TAATAATCTC AGGAGCACAA ACATTCCGGC CCGGGAGGCG CCTTTTGGAC CTTTTGCAAT CCTGGCGCAC TGAACCCTTG ACCCCTGCCC TGCAGCCCCC GCAGCTTGCT |

10

20

30

40

50

【表９－４９】

| | |
|---|---|
| | GTTTGCCCAC TCTATTTGCC CAGCCCCAGC CCTTGGAGAGT CCTTTAGCAG GGCAAAGTGC AACATAGGCA GACCTTAAGG GATCACTCAG TAACAGATAA GCTTTGTGTG CCTGCAGGGC ATATAAAACA |
| | GGGCCAAGGC ACAGACTCAT AGCAGAGCAA T |
| 440 | > LVR_0412-5'UTR<br>AGG TTAATTTTTA AAAAGCAGTC AAAAGTCCAA GTGGCCCTTG GCAGCATTTA CTCTCTCTGT TTGCTCTGGT TAATAATCTC AGCAGCACAA ACATTCCCCC TGTTCCAAACA TGTCCTAATA<br>CTCTGTCTCT GCAAGGGTCA TCAGTAGTTT TCCATCTTAC TCAACATCCT CCCAGTGAGT CATATGTTTG CTCACTGAAG GTTACTAGTT AACAGGCATC CCTTAAACAG GATATAAAAG GACTTCAGCA<br>GGACTGCTCG AAACATCCCA CT |
| 441 | > A1 プロモーター (LVR_SP0131_A1)-5'UTR<br>AGG TTAATTTTTA AAAAGCAGTC AAAAGTCCAA GTGGCCCTTG GCAGCATTTA CTCTCTCTGT TTGCTCTGGT TAATAATCTC AGCAGCACAA ACATTCCTGT ACCGGCCCGG GAGGCGCCCT<br>TTGGACCTTT TGCAATCCTG GCGCACTGAA CCCTTGACCC CTGCCCTGCA GCCCCCGCAG CTTGCTGTTT GCCCACTCTA TTTGCCCAGC CCCAGCCCTG GAGAGTCCTT TAGCAGGGCA AAGTGCAACA |
| 442 | > MVM イントロン |
| | CTAGCCCTAAGGTAAGTTGGCGCCGTTTAAGGGATGGTTGGGTGGGGTATTAATGTTTAATTACCTTTTTTACAGCCCTGAA |
| 443 | > HBB2 イントロン配列<br>GTACACATAT TGACCAAATC AGGGTAATTT TGCATTTGTA ATTTTAAAAA ATGCTTTCTT CTTTTAATAT ACTTTTTTGT TTATCTTATT TCTCCTAATCT CTTTCTTTCA GGGCAATAAT<br>GATACAATCT ATCATCCCTC TTTCCACCAT TCTAAAGAAT AACAGTCATA ATTTCTCGCGT TAAGCCAATA CCAATATTTC TGCATATAAA TATTTCTGCA TATAAATTGT AACTGATGTA ACAGTTTTCA<br>TTATTGCTAAT AGCAGGTACA ATCCAGCTAC CATTCTGCTT TTATTTTCTG GTTGGGATAA GGCTGATTA TTCTGAGTCC AAGCTAGGCC CTTTTGCTAA TCTTGTTCAT ACCTCTTATC TTCCTCCCAC<br>AGCTCCTGGG CAACCTGCTG GTCTCTCTGC TGGCCCATCA CTTTGGCAAA<br>G |
| 444 | >HBB イントロン<br>TACTAGCAGCTACAATCCAGCTACCATTCTGCTTTTATTTTATGGTTGGGATAAGGCTGGATTATTCTGAGTCCAAGCTAGGCCCTTTTGCTAATCATGTTCATACCTCTTATCTTCCTCCCACAGCTCCTGGGCAACGTGCTGG |
| 445 | >UBC イントロン<br>ACTTGGTGAGTAGCGGGCTGCTGGGCTGGCCGGGGCTTCGTGGCCGCCGGGCGCTCGGTGGGACGGAAGCGTGTGGAGAGACCGCCAAGGCTGTAGTCTGGGTCCGCGAGCAAGGTTGCCCTGAACTGGGGGGTGGGGGAG<br>CGCAGCAAAATGGCGCTGTTCCCGAGTCTTGAATGGAAGACGCTTGTGAGGCGGGCTGTGAGGTCGTTGAAGCAACCCATGGTGAGGCCCTCAAGTGGCACCGAGTCGTAGACCCGAAAAGATCAAAGGATCTTCTT<br>TCGGGTGAGATGGGCTGGGGCACCATCTGGGGACCCTGACGTGAAGTTTGTCACTGACTGGAGAACTCGGTTTGTCGTCTGTTGCGGGGGCGGCAGTTATGCGGTGCGTGCACCGGTACCTTTGGGAGCGCGCCC<br>CTGCTCGTCGTCGACGTCACCCGTTCTGTTGGCTTATAATGCAGGGTGGGGCCACCTGCCGGTAGGTGTGCGGTAGGCTTTTCTCCGTCGCCGTCCAGGGTAGGGTCTCGTGAATCGACAGGCGCCGGA<br>CCTCTGGTGAGGCGAGGATAAGTGAGGCGTCAGTTTCTTTGGTCGGTTTATGTACCTATCTTCTTAAGTAGCTGAACTCCGCGTTTTGAACTATGCGCTCGGGGTTGGCGAGTGTGTTTTGTGAAGTTTTTTAGGCACCTTTT<br>GAAATGTAATCATTTGGGTCAATATGTTATTAGACTAGTAAATTGTCCGCTAAATTCTGGCCGTTTTTGGCTTTTTTGTTAGAC |
| 446 | >MODIFIED CMVIE イントロン配列.<br>CAAGAGTGACGTAAGTACCGCCTATAGACTCTATAGGCACACCCCTTTGGCTCTTATGCATGCTATACTGTTTTTGCTCCACAGTAATGATTTCTGAATTAGCTGCATTTAATTAGGTGACACTATAGAATACTCAAGCTA<br>TGTTCCTTTCCATGGGTCTTTTCTGCAG |
| 465 | >終止配列<br>TGATAACTCCGAG |
| 464 | > pAAV-hSPhGAA mod 内因性シグナルペプチド有り<br>CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAGCCCGGGCGTCGGGCGACCTTTGGTCGCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATCACTAGGGGTTCCTGGAGGGGTGGAGTCGTG<br>TGACGTCAATTACGTCATAGGGTTACGCGCCCCTCTAGCACTTAATTTTTAAAAAGCCAGTCCAAAAGTCCCAACGTCCCCTTCGCAGACATTTACTCTCTCTCTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGCAGCACAAACATTCCTT<br>ACTAGTTCTAGGAGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCCAAAAGTCCAAGTGCCCTTGGCAGCATTTACTCTCTCTGTTGCTTTAATAATCTCAGGAGCACAAACATTCCTTACTAGTTCTAGAGCGGCCGCCAGTGTGCTGGAA<br>TTCGCTTTTTTAGGGCTGGAAGCTACCTTTCCTCTGCGAAGCTACTTTCTACAGAACTATTAGAAAGGATCACCCACGCCTCTGCTTTTTATAAAAACTGCCAATCCCACTGCTG<br>TTTGGCCCAATAGTGAGAACTTTTTCCTGCTGCCGCCTATTCTGCCTGCTGGACAGGGCTCGGCTTGAACTGAGGTTAATGCTGGGGTTAATTTATAACTCAGAGATGCTCTA<br>AGGGTCTGGCAGCCAAAGCAATCACTCAAAGTTTCAAACCTTATCATTTTTGTCTTTGTTCCTCTTGGCCTTGGTTTTGTACATCAGCTTTGAAAATACCATCCACGGCTCCTGGCGCTACGAGATGCTCTA<br>GTTCTGCAATACAGGACATGCTATAAAAATGGAAAGATGTTGCTTTCTGAGAGATCAGCTTACATGTGCTAGCGATCACCGCCGCCTGCTCCACGGCTCCTGGCGCTACGAGATGCTCTTGCTT<br>GGCAACCGCGTCGCACTCCTGGGGCACATCCCTACTCCATGATTTCCTGCTGGTTCCCCGAGAGCTGAGTGGCGTCCTCCCCAGTCCGAGGAGACTCACCCAGCTCAGGAGACCAGGGCCCCGGGACGCCCCAG<br>GCACACCCCGGCGCTCCCAGAGCAGTGCCACACAGTGCGACGTCCCCCCCAACAGCCGCTTCGATTGGCCCCCTCACAAGGCCATCACCCAGCAACAGTGCGACGAGGCCCGCGGTGCTGCTACATCCCCTGCAAAGCAGGGGCTGC<br>AGGGAGCCCACGATGGGCCAGCCCTGGTGCTTCTCCCACCCAGCTACAAGCTGGAGAACCTGAGCTCCTCGAAATGGGCTACACCGCCACCCTCATCTTCCCCAAGGACATCCTGAC<br>CCTGCGGCTGGACGTGATGGAGACTGAGAACCGCCTCCACTTCACGATCCAAGATCCAGCTAACACGCGCTCCCTTGGCAGACCCCGCGGGCACCGTCCCCACTCTACAGCCTGGAGTTCTCC<br>GAGGAGCCCTTCGGGGTGATCGTCGCCACCGGCAGCTGCACGGCCGCCGTGCTCGACAACGACGGTGGCGCCCTCTTCTTTGCGGCAACCATGTTCCTTCCACCTGCTGGCTACGATATCATCACAGCGGCTCGGCACAGTTATT<br>ACCTCCAGTCCCCTGATGCTCAGCACCAGGATCACCCTGTGGAACCGGGACCTTCGCGCCACGCCCGGTGCCAACCTCTACGGTGTCTCACCCTTTCTACTGTGGCAGGAGCGGCGGGTCGGCACACGGGGTGTTT<br>CCTGCTAAACAGCAACGCCATGGACGTGGTCCTGCACGCCGAGCCCTGCCCTTAGCTGGAGGTCCTGCACCTCTACATCTTCCTGGCCCCACAGCCCAAGAGCGGTGGTGCAGCAGTACCTGGACGTGTGGTGGGA |

【表９－５０】

| |
|---|
| TACCCGTTCATGCCGCCATACTGGGGCCTGGGCTTCCACTGTGCCGCTGGGGCTACTCTCCACCGCTATCACCGCCAGGTGGTGGACAACATGACCAGCCCCACTTCCCCCTGGACGTCCAGTGGAACGATCTGGACTACA |
| TGGACTCCCCGACGGACTTCAACAAGATGCCTTCCCGGCATTCCCCGCCATGGTCCAGGAGCTGCACCAGCCCCGGCCCCGCCGCCTACATCATCATCCTCCCCTGGACGTCCAGTGGAACGATCTGGACTACAG |
| GCCCTTACAGACGTGCGAGGGGTTTCATCACCAACGAGACCGCCGGTACTTGGGAAGGTGTGCCCACTGCCTTCCACCAACCCACACGACCGTGGTGGGAGACATGGTGGCT |
| GAGTTCCATACCAGATGTGCCTTCGACGGCATCTGGATTGACAATGAACGAGCCTTCCAACTTCATCAACGAGCTGCAGAACCCACCCTACGTGCCTGGGGGTGGTTGGGGGGACCCTCC |
| AGGCGGCCACCATCTGTGCCTCCAGCCACCAGATTCTCTACGGCCTGACCGAAGCCATCGCCTCCCACAGGGCGCTGGTGAAGGCTGCTGGGGGACACGCCCCATTTGTGATCTCCCGCTC |
| GACCTTTGCTGGCCACAGCGCGATACGCCGCCACTCGTGGAGCTCCTCGGCAGAAATCCTCCACGTTTAACCTGCGTGGGGTGCCTCTGGTCGTGGGGCCGACGTCTGCGATCTTC |
| CTGGGCAACACCTTCAGAGGAGCTGTGTGGCTGGACCTGGGGGCCTTCTACGCCTTCATGCCCCACGACGCCGTTACAGGTTCAGCGAGGCCCGGCCCAGGGCCATGAGGAAG |
| CCCTCACCCTGCGCTACGCACTCCTCCCCCACCTCTCACAGGCCCACGTCGCGGGGGAGACCGTGGCCGCGGCCCTCTTCCTGTGAGATTCCCCAAGGACTCTAGCACCTGGACTGCTGAT |
| GGGGGAGGCCCTGCTCATCACCCCAGTGCTCCACTTCCCCTTGGGCACATGGTAGACGTCGCAGACGGTCCACAATAGAGGCCTTGGCAGCTCCGACGGCGTTCCTTGCGCAGCTGTGGT |
| GAGCCAGCCATCCACAGCGAGGGGCAGTGGGTGACGCTCCCCGGGCTCCCCACCATCCCCCCTGGCACTCACATCCCCCCTGGCACAGCGAGGCCAGGCCATGGCCCTGGCCCCCGCCC |
| TGCCTGTGCCCCTGCACCAAGGGTCGCCTGTTCTGGGACGACGCCGACAGACGCCGCCTACACACACGCCTCATCCTCCCTGGCCAGGAATTAACACGATCGTGATAATGAACTGGTGTCC |
| TGTGACCAGTGAGGAGCTGGCCTGCAGCTGCAGAAGGTGACTGTCCTGGGCATGGCCGTCCTCTCCACGGTGTCCCTGTCTCCACTTCACCTACAATTCACCTACGTACAAGCCCGACACCAAGGTCCTGCATCTGTGTC |
| TCGCTGTTGATGGGAGACAGTTTCTCGTCAGCTGGTGTTGTTAGTCTCTCCAGAGGGAGCTGGTTCCCCAGGGAAGCAGAGCTGTGTTGCAGGCGTCAGTGTGTCCCGAGTTCGCCTTCTCCCGAGCG |
| TGTTAAGTGCAATTATTTTTAATAAAAAGGGCATTTGGAAAAAAAAAAAAAGGTAGCAGTCGAACAGATGAATTCTGCAGACTCTGCCCGGGTGGCATCCCTGTGACCCCTCCCCAGTGCCTCTCCTGGCCCT |
| GTAAGTTGCCACTCCAGTGCCACCAGCCTTGTCCTAATAAAATTAAGTTGTCCTCTAATAATATTATGGGGTGGAGGGGGTGGTATGGAGCAAGGGGCAAGTTGGGAAGACAACCTGAGTT |
| GTTGGGATTCCAGGCATCGAGTAGATAAGTAATGCATTAGTGATGTGGCGGGTTAATCATTAACAAGGAACCCTGTAGTGGAGTTTGCCACTCCTCCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAAAGGTCGCCCGACGCCC |
| GGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATCACTAGGGGTTCCTTGTAGTTAATGATTAACGCGATGGATGGCAGTTTCCCTTTGATATATAAGGGATTTTGCCGATTTCGGCCTATTGGTTAAAAAATGAGCTGATTTAACAAAAATTTAACGCGAATTTTAACAAAATATTAACGTTTACAATTTCCCG |
| CACCGCTGGATAACGACTTGGCGTAAGTGAAGCGACCCGTAAGACCCTAACGCCTGGGTCGAACGCTGGCGGCGTGCCTAATACGACTCACTATAGGGAGACCACAACGGTTTCCCTCTAGAAATAATTTTGTTTAACTTTAAGAAGGAGATATACATATGGCTAGCATGACTGGTGGACAGCAAATGGGTCGCGGATCCGAATTCGAGCTCGGTACCCGGGGATCCTCTAGAGTCGACCTGCAGGCATGCAAGCTTGGCACTGGCCGTCGTTTTACAACGTCGTGACTGGGAAAACCCTGGCGTTACCCAACTTAATCGCCTTGCAGCACATCCCCCTTTCGCCAGCTGGCGTAATAGCGAAGAGGCCCGCACCGATCGCCCTTCCCAACAGTTGCGCAGCCTGAATGGCGAATGGCGCCTGATGCGGTATTTTCTCCTTACGCATCTGTGCGGTATTTCACACCGCATATGGTGCACTCTCAGTACAATCTGCTCTGATGCCGCATAGTTAAGCCAGCCCCGACACCCGCCAACACCCGCTGACGCGCCCTGACGGGCTTGTCTGCTCCCGGCATCCGCTTACAGACAAGCTGTGACCGTCTCCGGGAGCTGCATGTGTCAGAGGTTTTCACCGTCATCACCGAAACGCGCGAGGCAGCTGCGGTAAAGCTCATCAGCGTGGTCGTGAAGCGATTCACAGATGTCTGCCTGTTCATCCGCGTCCAGCTCGTTGAGTTTCTCCAGAAGCGTTAATGTCTGGCTTCTGATAAAGCGGGCCATGTTAAGGGCGGTTTTTCCTGTTTGGTCACTGATGCCTCCGTGTAAGGGGGATTTCTGTTCATGGGGGTAATGATACCGATGAAACGAGAGAGGATGCTCACGATACGGGTTACTGATATGATAACACCCGCCGCCGTTACCCCGCCCCGTTGACGCAAATCCCGGCTGGTGCGTAATGATCGGCCAACGCGCGGGGAGAGGCGGTTTGCGTATTGGGCGCTCTTCCGCTTCCTCGCTCACTGACTCGCTGCGCTCGGTCGTTCGGCTGCGGCGAGCGGTATCAGCTCACTCAAAGGCGGTAATACGGTTATCCACAGAATCAGGGGATAACGCAGGAAAGAACATGTGAGCAAAAGGCCAGCAAAAGGCCAGGAACCGTAAAAAGGCCGCGTTGCTGGCGTTTTTCCATAGGCTCCGCCCCCCTGACGAGCATCACAAAAATCGACGCTCAAGTCAGAGGTGGCGAAACCCGACAGGACTATAAAGATACCAGGCGTTTCCCCCTGGAAGCTCCCTCGTGCGCTCTCCTGTTCCGACCCTGCCGCTTACCGGATACCTGTCCGCCTTTCTCCCTTCGGGAAGCGTGGCGCTTTCTCATAGCTCACGCTGTAGGTATCTCAGTTCGGTGTAGGTCGTTCGCTCCAAGCTGGGCTGTGTGCACGAACCCCCCGTTCAGCCCGACCGCTGCGCCTTATCCGGTAACTATCGTCTTGAGTCCAACCCGGTAAGACACGACTTATCGCCACTGGCAGCAGCCACTGGTAACAGGATTAGCAGAGCGAGGTATGTAGGCGGTGCTACAGAGTTCTTGAAGTGGTGGCCTAACTACGGCTACACTAGAAGGACAGTATTTGGTATCTGCGCTCTGCTGAAGCCAGTTACCTTCGGAAAAAGAGTTGGTAGCTCTTGATCCGGCAAACAAACCACCGCTGGTAGCGGTGGTTTTTTGTTTGCAAGCAGCAGATTACGCGCAGAAAAAAGGATCTCAAGAAGATCCTTTGATCTTTTCTACGGGGTCTGACGCTCAGTGGAACGAAAACTCACGTTAAGGGATTTTGGTCATGAGATTATCAAAAAGGATCTTCACCTAGATCCTTTTAAATTAAAAATGAAGTTTTAAATCAATCTAAAGTATATATGAGTAAACTTGGTCTGACAGTTACCAATGCTTAATCAGTGAGGCACCTATCTCAGCGATCTGTCTATTTCGTTCATCCATAGTTGCCTGACTCCCCGTCGTGTAGATAACTACGATACGGGAGGGCTTACCATCTGGCCCCAGTGCTGCAATGATACCGCGAGACCCACGCTCACCGGCTCCAGATTTATCAGCAATAAACCAGCCAGCCGGAAGGGCCGAGCGCAGAAGTGGTCCTGCAACTTTATCCGCCTCCATCCAGTCTATTAATTGTTGCCGGGAAGCTAGAGTAAGTAGTTCGCCAGTTAATAGTTTGCGCAACGTTGTTGCCATTGCTACAGGCATCGTGGTGTCACGCTCGTCGTTTGGTATGGCTTCATTCAGCTCCGGTTCCCAACGATCAAGGCGAGTTACATGATCCCCCATGTTGTGCAAAAAAGCGGTTAGCTCCTTCGGTCCTCCGATCGTTGTCAGAAGTAAGTTGGCCGCAGTGTTATCACTCATGGTTATGGCAGCACTGCATAATTCTCTTACTGTCATGCCATCCGTAAGATGCTTTTCTGTGACTGGTGAGTACTCAACCAAGTCATTCTGAGAATAGTGTATGCGGCGACCGAGTTGCTCTTGCCCGGCGTCAATACGGGATAATACCGCGCCACATAGCAGAACTTTAAAAGTGCTCATCATTGGAAAACGTTCTTCGGGGCGAAAACTCTCAAGGATCTTACCGCTGTTGAGATCCAGTTCGATGTAACCCACTCGTGCACCCAACTGATCTTCAGCATCTTTTACTTTCACCAGCGTTTCTGGGTGAGCAAAAACAGGAAGGCAAAATGCCGCAAAAAAGGGAATAAGGGCGACACGGAAATGTTGAATACTCATACTCTTCCTTTTTCAATATTATTGAAGCATTTATCAGGGTTATTGTCTCATGAGCGGATACATATTTGAATGTATTTAGAAAAATAAACAAATAGGGGTTCCGCGCACATTTCCCCGAAAAGTGCCACCTGACGTCTAAGAAACCATTATTATCATGACATTAACCTATAAAAATAGGCGTATCACGAGGCCCTTTCGTCTTCAAGAATTCGCTAGCGAGGCTTTTTGCTAAAGAGATTATTTCAGAATTTTTACCCTCTTGAAAAGCTATCCCTGTTTGTGTGGTGAACGCTCACCGTGCGTCACGTCTCGCTGTTCCTTGGGAGGGTCTCCTGATTGATTGACTGCCCACCTCGGGGGTCTTTCATTTGGAGGTTCCACCGAGATTTGGAGACCCCTGCCCAGCAGTTTGGTTTGCCTTCCGTGTCGCCTTCGCCCTCAGACGAGTCGGATCTCCCTTTGGGCCGCCTCCCCGCGCGTTGGCCGATTCATTAATGCAGCTGGCACGACAGGTTTCCCGACTGGAAAGCGGGCAGTGAGCGCAACGCAATTAATGTGAGTTAGCTCACTCATTAGGCACCCCAGGCTTTACACTTTATGCTTCCGGCTCGTATGTTGTGTGGAATTGTGAGCGGATAACAATTTCACACAGGAAACAGCTATGACCATGATTACGCCAAGCTTGCATGCCTGCAGGTCGACTCTAGAGGATCCCCGGGTACCGAGCTCGAATT

【表９－５１】

| | |
|---|---|
| | AATCGTCTTAAAGCGAGTGGCAACTGGAAATCGCTGATTTGTGTAGTCGTTTAGCAGCAACGACTTCAGCGGAAAATCCGCTAATCCGCCACAGATCCTGATCTTCCAGATAACTGCGTCACTCCAACGCAGCACCTTCACC |
| | GCGAGGCGGTTTCTCCGGCGCGTAAAAATCGCTCAGTCAAATTCAGACGGCAAACGACTGTCCTGCCGCCAGCCCGCCTTCCACCACACATTCAAACGCCGAGTTTACGCCTCAAAAATAATTCGCGTCTGCCC |
| | TTCCTGTAGCCAGCTTTCACAACTATAATAGTCAGCGAGTTACAACCCGTCGGATTCTCCGTGGGAACAAACGGCGGATTAGCGTTAGGTGTAGTAGGGCGCTCGCGTAACCGTGCTACTCGCCAGTTTG |
| | AGGGGACGACGACAGTATCGGCCTCAGGAAGATCGCACTCCACCAGCTTTCCGGCACCGCTTCTGGTAACTGGAAACCAGCCATCCGCCTATCGCCCTATCGAGCCGTCGTGGGGCCGTCTTC |
| | GCTATTACGCCAGCTTGCGAAAGGGGGATGTGCTGCAAGGCGATTAAGTTGGGTAACGCCAGGGTTTTCCCAGTCACGACGTTGTAAAACGACGGCCAGTGCCAAGCTTGCATGCCTGCAGGTCGACTCTAGA |
| 463 | > AAV3B カプシドヌクレオチド配列 |
| | ATGGCTGCTGACGGTTATCTTCCAGATTGGCTCGAGGACACAACCTTCTCGAAGGCATTCGTGAGTGGTGGGCTCTGAAACCTGGAGCTCCCTCAACCCAAAGCGGAACCAACAACCAGGACAACGCCGTCGGGGTCTTGTGCTTCCGG |
| | GTTACAAATACCTCGGACCGGTAACGGACTCCAACAAAGGAGACGCGGACGCAGCCCTCGAACACGACAAAGTTACGACCAGCAGTCAAGGCCGGTCAACAACCCGTACTCCAAGTACAACCACGCCGA |
| | CGCCGAGTTTCAGGAGCGTCTTCAAGAAGATACGTCTTTGGGGGCAACCTTGGCAGAGCAGATCCTTGAGCATCTTGTCGTTCGTTCAGGAAGCAGCTCCTGGAAAGAAGAGGCCT |
| | GTAGATCAGTCTCCTCAGGAACCGGACTCATCATCTGGTGTTGGCAAATCGGCGCAAACAGCCTGCCAGACTGGCGACTCAGAGTCAGTCCCAGACCCTCGGAGAACCACCAGCAG |
| | CCCCCACAAGTTTGGGATCTAATACAATGGCTTCAGGCGGTGGCGCACCAATGGCAGACAATAACGAGGGTGCCGATGTGGGTAATTCCTCAGCAAATGGCGATGGCTGGGCGACAGAGTCATCACCAC |
| | CAGCACCAGAACCTGGCCCTGCCCACTTCTACAACAACCATCTCTACGAAGCAAATCTCCGCCAATCAGGAGCGTCCACAGCAACCACTAGTTTGCTCACTTTCAGCCGGCGCCAAGTTTGCTTTCTACTCCACTGG |
| | TTCTCACCACGTGCAGCAGACTCATTAACAACACTAGTGGGGATTCCGGCCCAAGAAACTCAGCTTCAAGCTTCCAACATCCAAGTTAAACAGAGTCACGCGACGACTATTGCCAATAACCTTACCAGCA |
| | CGGTTCAAGTGTTTACGGACTCCGGATACTCAGCTCCCGTTACGGTCGGCGCCACCAAGGCTGTCTCCCGCCGTTTCCAGCCGGACGTCTTCATCGTCCCTCAGTATGGATACCTCACCCTGAACAACGCGAGTCAAGCGGT |
| | GGGACGCTCATCCTTTTACTGCCTGGAGTACTTCCCTTCGCAGATCTGGAAATAACTTCCAAATTCACCTTCAGGATCTACCTTTTCACACAGCGACTCACAGCCAGAGTTTGGATCGCTTGATGAAT |
| | CCTCTTATTGATCAGTATCTGTACTACCTGAACAGAACGCAAGGAACAACCTCTGGAACAACCAATCACGGCTCTTTTTAGCCAGGCTCTGGCCCTCAGTCTATGTCTTTGCAGGCCAGAAATTGGCTACCTGGGCCCTGCT |
| | ACCGGCAACAGACGTTTCAAACGACTGCTAACGCACAACAACAGTGACGCCCCACCAGCAGGCGGCCAGCAAATATCATCTCAATGGCCGCGACTCGCTTGTGTCAATCCAGGACCAGCTCACAAGGACGATGAAGA |
| | AAAATTTTTCCCTATGCAGCAGGCAATCTAATATTTGGCAAAGAAGGGACAAGCGCAAGTAACGCAGAATTAGATGTAGATTACGGATCGAAGCAGCAGTATGGAACTGTG |
| | GCAAATAACTTCGCAGACGCTCAAATACAGCTCCCACGACTAGAACTCTGAATCTGGCAAGCATCGTGACCTTCAACCTCCAAGGACGTCTATCCTGACACGCAGATGGACACT |
| | TTCATCGTTCTCCCTCTGATGGGAGCGCTTTGGACTGAAACATCCGCCTCCTCAAATCATCATCGGTACCGGCAAAATCCTCCCGACGACTTTCAGCCGGCGCCAAGTTTGCTTCATTTATCAGTCAGTACTCCCAGTGG |
| | ACAGGTCAGCGTCGAAATTTGAGTGTGGAGCTACAGAAAGAAAACAGCAAACGTTGGAATCCAGAGATTCAGTACACTTCCAACTACAACAAGTCTGTTAATGTGCACTTTACTGTGACACTAATGGTGTTTATAGTGAACCTCGC |
| | CCTATTGGAACCGGTATCTCACACGAAACTTG |
| 452 | > AAV3B カプシドアミノ酸配列 |
| | MAADGYLPDWLEDNLSEGIREWWALKPGVPQPKANQQHQDNRRGLVLPGYKYLGPGNGLDKGEPVNEADAAALEHDKAYDQQLKAGDNPYLKYNHADAEFQERLQEDTSFGGNLGRAVFQAKKRILEPLGLVEEAAKTAPGKKRP |
| | VDQSPQEPDSSSGVGKSGKQPARKRLNFGQTGDSESVPDPQPLGEPPAAPTSLGSNTMASGGGAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCDSQWLGDRVITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTPWGYFDFNRFHCH |
| | FSPRDWQRLINNNWGFRPKKLSFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLTSTVQVFTDSEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTGNNFQFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMN |
| | PLIDQYLYYLNRTQGTTSGTTNQSRLLFSQAGPQSMSLQARNWLPGPCYRQQRLSKTANDNNNSNFPWTAASKYHLNGRDSLVNPGPAMASHKDDEEKFFPMHGNLIFGKEGTTASNAELDNVMITDEEEIRTTNPVATEQYGTV |
| | ANNLQSSNTAPTRTVNDQGALPGMVWQDRDVYLQGPIWAKIPHTDGHFHPSPLMGGFGLKHPPPQIMIKNTPVPANPPTTFSPAKFASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKRWNPEIQYTSNYNKSVNVDFTVDTNGVYSEPR |
| | PIGTRYLTRNL |
| 453 | > AAV3B 265D カプシドヌクレオチド配列 |
| | ATGGCTGCTGACGGTTATCTTCCAGATTGGCTCGAGGACAACCTTCTCGAAGGCATTCGTGAGTGGTGGGCTCTGAAACCTGGAGCTCCCTCAACCCAAAGCGGAACCAACAACCAGGACAACGCCGTCGGGGTCTTGTGCTTCCGG |
| | GTTACAAATACCTCGGACCGGTAACGGACTCCAACAAAGGAGACGCGGACGCAGCCCTCGAACACGACAAAGTTACGACCAGCAGTCAAGGCCGGTCAACAACCCGTACTCCAAGTACAACCACGCCGA |
| | CGCCGAGTTTCAGGAGCGTCTTCAAGAAGATACGTCTTTGGGGGCAACCTTGGCAGAGCAGATCCTTGAGCATCTTGTCGTTCGTTCAGGAAGCAGCTCCTGGAAAGAAGAGGCCT |
| | GTAGATCAGTCTCCTCAGGAACCGGACTCATCATCTGGTGTTGGCAAATCGGCGCAAACAGCCTGCCAGACTGGCGACTCAGAGTCAGTCCCAGACCCTCGGAGAACCACCAGCAG |
| | CCCCCACAAGTTTGGGATCTAATACAATGGCTTCAGGCGGTGGCGCACCAATGGCAGACAATAACGAGGGTGCCGATGTGGGTAATTCCTCAGCAAATGGCGATGGCTGGGCGACAGAGTCATCACCAC |
| | CAGCACCAGAACCTGGCCCTGCCCACTTCTACAACAACCATCTCTACGAAGCAAATCTCCGCCAATCAGGAGCGTCCACAGCAACCACTAGTTTGCTCACTTTCAGCCGGCGCCAAGTTTGCTTTCTACTCCACTGG |
| | TTCTCACCACGTGCAGCAGACTCATTAACAACACTAGTGGGGATTCCGGCCCAAGAAACTCAGCTTCAAGCTTCCAACATCCAAGTTAAACAGAGTCACGCGACGACTATTGCCAATAACCTTACCAGCA |
| | CGGTTCAAGTGTTTACGGACTCCGGATACTCAGCTCCCGTTACGGTCGGCGCCACCAAGGCTGTCTCCCGCCGTTTCCAGCCGGACGTCTTCATCGTCCCTCAGTATGGATACCTCACCCTGAACAACGCGAGTCAAGCGGT |
| | GGGACGCTCATCCTTTTACTGCCTGGAGTACTTCCCTTCGCAGATCTGGAAATAACTTCCAAATTCACCTTCAGGATCTACCTTTTCACACAGCGACTCACAGCCAGAGTTTGGATCGCTTGATGAAT |
| | CCTCTTATTGATCAGTATCTGTACTACCTGAACAGAACGCAAGGAACAACCTCTGGAACAACCAATCACGGCTCTTTTTAGCCAGGCTCTGGCCCTCAGTCTATGTCTTTGCAGGCCAGAAATTGGCTACCTGGGCCCTGCT |
| | ACCGGCAACAGACGTTTCAAACGACTGCTAACGCACAACAACAGTGACGCCCCACCAGCAGGCGGCCAGCAAATATCATCTCAATGGCCGCGACTCGCTTGTGTCAATCCAGGACCAGCTCACAAGGACGATGAAGA |
| | AAAATTTTTCCCTATGCAGCAGGCAATCTAATATTTGGCAAAGAAGGGACAAGCGCAAGTAACGCAGAATTAGATGTAGATTACGGATCGAAGCAGCAGTATGGAACTGTG |
| | GCAAATAACTTCGCAGACGCTCAAATACAGCTCCCACGACTAGAACTCTGAATCTGGCAAGCATCGTGACCTTCAACCTCCAAGGACGTCTATCCTGACACGCAGATGGACACT |
| | TTCATCGTTCTCCCTCTGATGGGAGCGCTTTGGACTGAAACATCCGCCTCCTCAAATCATCATCGGTACCGGCAAAATCCTCCCGACGACTTTCAGCCGGCGCCAAGTTTGCTTCATTTATCAGTCAGTACTCCCAGTGG |
| | ACAGGTCAGCGTCGAAATTTGAGTGTGGAGCTACAGAAAGAAAACAGCAAACGTTGGAATCCAGAGATTCAGTACACTTCCAACTACAACAAGTCTGTTAATGTGCACTTTACTGTGACACTAATGGTGTTTATAGTGAACCTCGC |
| | CCTATTGGAACCGGTATCTCACACGAAACTTG |
| 454 | > AAV3B 265D カプシドアミノ酸 |
| | MAADGYLPDWLEDNLSEGIREWWALKPGVPQPKANQQHQDNRRGLVLPGYKYLGPGNGLDKGEPVNEADAAALEHDKAYDQQLKAGDNPYLKYNHADAEFQERLQEDTSFGGNLGRAVFQAKKRILEPLGLVEEAAKTAPGKKRP |
| | VDQSPQEPDSSSGVGKSGKQPARKRLNFGQTGDSESVPDPQPLGEPPAAPTSLGSNTMASGGGAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCDSQWLGDRVITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTPWGYFDFNRFHCH |

10

20

30

40

50

【表９－５２】

| | |
|---|---|
| | FSPRDWQRLINNNWGFRPKKLSFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLTSTVQVFTDSEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLINNGSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTGNNFQFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMN |
| | PLIDQYLYYLNRTQGTTSGTTNQSRLLFSQAGPQSMSLQARNWLPGPCYRQQRLSKTANDNNNSNFPWTAASKYHLNGRDSLVNPGPAMASHKDDEEKFFPMHGNLIFGKEGTTASNAELDNVMITDEEEIRTTNPVATEQYGTV |
| | ANNLQSSNTAPTRTVNDQGALPGMVWQDRDVYLQGPIWAKIPHTDGHFHPSPLMGGFGLKHPPPQIMIKNTPVPANPPTTFSPAKFASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKRWNPEIQYTSNYNKSVNVDFTVDTNGVYSEPR |
| | PIGTRYLTRNL |
| 455 | > AAV3B ST (S663V+T492V) カプシドヌクレオチド配列 |
| | ATGGCTGCTGACGGTTATCTTCCAGATTGGCTCGAGGACAACCTTTCTGAAGGCATTCGTGAGTGGTGGGCTCTGAAACCTGGAGCTCCCTCAACCCAAAGCCAACACCAGCAGACGTCGGGGTCTTGTGCTTCCGG |
| | GTTACAAATACCTCGGACCGGTAACGGATCGGACTCGACAAAGGAGAGCCGGTCAACGAGGCGGACGCCGCGGACGCCTCCGAACACGACAAGGCCGGTACGCAACCCAGCGTCAAGTACAACCACGCCGA |
| | CGCCGAGTTTCAGGAGCGTCTTCAAGAAGATACGTCTTTTGGGGGCAACCTTGGCAGAGCAGTCTTCCAGGCCAAAAACAGATCCTTGAGCCTGTTGGTCTGGTTGAGGAAGCAGCTAAAACGGCCTCCTGGAAAGAAGAGGCCT |
| | GTAGATCAGTCTCCTCAGGAACCGGACTCATCACTGGTGTTGGCAAATCGGGCAAACAGCCTGCCAGAAAAAGACTAAATTTCGGTCAGACTCGCGACTCAGACCTCAACCTCTCGGAGAACCCACCAGCAG |
| | CCCCCACAAGTTTCGGATCTAATACAATGGCTCAGGCGGTGGCGCACCAATAACGCAGGGTGCGCATGCGATTGCGATAATCCCCAATGGCTGGGCGACAGAGTCATCACCAC |
| | CAGCACCAGAACCTGGGCCCTGCCACTTACAACGCAAATCTCCAGCCAATCAGATGCTTCAAACCAACCACTACTTTGGCTACACCACCCCTTGGGGTATTTTGACTTTAACAGATTCCACTGCCAC |
| | TTCTCACCACGTGACTGGCAGCGACTCATTAACAACAACTGGGGATTCCGGCCCAAGAAACTCAGCTTCAAGCTCTTCAACATCCAAGTTAAAGAGGTCACGCAGAATGACGCCAAGACGATAGCCAC |
| | CGGTTCAAGTGTTTACGCACTCCGCGAGTATCAGCTCCGGTGGTCTCCGGCGCCACAAGGCTGTCTCCCGCCGTTTCCAGCGGACGTCTTCATGCCAGGCATGCTCGTGGAGCTTCCATTTGTCAATGGTGCTTCATTATGG |
| | GGGACGCTCATCCTTTTACTGCCTGGAGTACTTCCCTTCGCAGATGCTAAGGACTGGAAATATACTTCCAATTCAGCTATCAGGATGTACCTTTTCACAGCGACTACGCTCACAGGCAGTTTGGATCGCTTGATGAAT |
| | CCTCTTATTGATCAGTATCTGTACTACCTGAACAGAACAACAACTCTGGAACAACCAATCAGGCGTCTTTTTAGCCAGGGCTGGCCTCAGTCATATGTCTTTGCAGCCCAGAAATTGGCTACCTGGGCCCTGCT |
| | ACGGCCAACAGAGACTTTCAAAGGTAACTTACCTTGGACAGCGGCGACAGCAAATAATGTAGATATTCATCTCTCAATGGCCGCGACTCCCGTGTGATCCAGCACCAGCTATGGCCAGTCACAAGGACGATGATGGAACTGTG |
| | AAAATTTTTCCCTATGCACGGCAATCTAATTTGGCAAAGAGGGCAGCAACGGCAGAAGTAACGCAGAATTAGATAATGTAATGATTACGGATGCAGAAGAGATTCGTACCACAATCCTGTGGCAACAGAGACAGATGTG |
| | GCAAATACTTGCAGAGCTCAAATACACAGCTCCCACAGACTAGAAGTGTCAATGATGTCAATTGATGTACTTGGCAAGATGTGGCGATGCTGTGCTGGGCAAGATGTCCTCACAGGGATGGACACT |
| | TTCATCCTTCTCCTCTGATGGGAGGCTTTGGACTGAAACATCCGCCTCCTCAAATCATGATCAAAATACTCCGGTACCGCGCAAATCCTCCGCAGCACTTTCGTACCGGCCAAGTTTGCTTCATTTATCACTCAGTACTCCACTGG |
| | ACAGGTCAGCGTGGAAATTGAGTGGGAGCTACAGAAAGAAAACAGCAAACGTTGGAATCCAGAGATTCAGTACACTTCCAACTACAACAAGTCTGTTAATGTGGACTTTACTGTAGACACTAATGGTGTTTATAGTGAACCTCGC |
| | CCTATTGGAACCCCGTATCTCACACGAAACTTG |
| 456 | > AAV3B ST (S663V+T492V) アミノ酸配列 |
| | MAADGYLPDWLEDNLSEGIREWWALKPGVPQPKANQQHQDNRRGLVLPGYKYLGPGNGLDKGEPVNEADAAALEHDKAYDQQLKAGDNPYLKYNHADAEFQERLQEDTSFGGNLGRAVFQAKKRILEPLGLVEEAAKTAPGKKRP |
| | VDQSPQEPDSSSGVGKSGKQPARKRLNFGQTGDSESVPDPQPLGEPPAAPTSLGSNTMASGGGAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCDSQWLGDRVITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTPWGYFDFNRFHCH |
| | FSPRDWQRLINNNWGFRPKKLSFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLTSTVQVFTDSEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLINNGSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTGNNFQFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMN |
| | PLIDQYLYYLNRTQGTTSGTTNQSRLLFSQAGPQSMSLQARNWLPGPCYRQQRLSKVANDNNNSNFPWTAASKYHLNGRDSLVNPGPAMASHKDDEEKFFPMHGNLIFGKEGTTASNAELDNVMITDEEEIRTTNPVATEQYGTV |
| | ANNLQSSNTAPTRTVNDQGALPGMVWQDRDVYLQGPIWAKIPHTDGHFHPSPLMGGFGLKHPPPQIMIKNTPVPANPPTTFVPAKFASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKRWNPEIQYTSNYNKSVNVDFTVDTNGVYSEPR |
| | PIGTRYLTRNL |
| 457 | > AAV3B265D549A カプシドヌクレオチド配列 |
| | GAAACCTGGAGTCCCTCAACCCAAAGCGAACCAACACCAGGACAACGGTCGGGGTCTTGTGCTTCCGGGTTACAAATACCTCGGACCCGGTAACGGACTCGACAAAGGAGAGCCGGTCAACGAGGCGGACGCCGCGGACGCCTC |
| | GAACACGACAAAGCTTACGACCAGCAGCTCAAGGCCGGTGACAACCCGTACCTCAAGTACAACCACGCGGACGCCGAGTTTCAGGAGCGTCTTCAAGAAGATACGTCTTTTGGGGGCAACCTTGGCAGAGCAGTCTTCCAGGCCA |
| | AAAACAGATCCTTGAGCCTGTTGGTCTGGTTGAGGAAGCAGCTAAAACGGCCTCCTGGAAAGAAGAGGCCTGTAGATCAGTCTCCTCAGGAACCGGACTCATCACTGGTGTTGGCAAATCGGGCAAACAGCCTGCCAGAAAAAG |
| | ACTAAATTTCGGTCAGACTCGCGACTCAGATCTCAACCTCTCGGAGAACCCACCAGCAGCCCCCACAAGTTTCGGATCTAATACAATGGCTCAGGCGGTGGCGCACCAATAACGCAGGGTGCC |
| | GATGGAGTGGGTAATTCCTCAGGAAATTGGCATTGCGATTCCCAATGGCTGGGCGACAGAGTCATCACCACCAGCACCAGAACCTGGGCCCTGCCACTTACAACGCAAATCTCCAGCCAATCAGGAGCTT |
| | CAAACGACAACGCTACTTTGGCTTACAGCACCCCTTGGGGTATTTTGACTTTAACAGATTCCACTGCCACTTCTCACCACGTGACTGGCAGCGACTCATTAACAACAACTGGGGATTCCGGCCCAAGAAACTCAGCTTCAAGCT |
| | CTTCAACATCCAAGTTAAAGAGGTCACGCAGAATGACGCCAAGACGATAGCCACCGGTTCAAGTGTTTACGCACTCCGCGAGTATCAGCTCCGGTGGTCTCCGGCGCCACAAGGCTGTCTCCCGCCGTTTCCAGCGGACGTCTTC |
| | ATGCCAGGCATGCTCGTGGAGCTTCCATTTGTCAATGGTGCTTCATTATGGGGGGCTTTGGACTGAAACATCCGCCTCCTCAAATCATGATCAAAATACTCCGGTACCGCGCAAATCCTCCGCAGCACTTTCGTACCGGCCAAGTTTG |
| | CTTCCAACTACAACAAGTCTGTTAATGTGGACTTTACTGTAGACACTAATGGTGTTTATAGTGAACCTCGCCCTATTGGAACCCCGTATCTCACACGAAACTTG |
| 458 | > AAV3B265D549A カプシドアミノ酸配列 |
| | MAADGYLPDWLEDNLSEGIREWWALKPGVPQPKANQQHQDNRRGLVLPGYKYLGPGNGLDKGEPVNEADAAALEHDKAYDQQLKAGDNPYLKYNHADAEFQERLQEDTSFGGNLGRAVFQAKKRILEPLGLVEEAAKTAPGKKRP |
| | VDQSPQEPDSSSGVGKSGKQPARKRLNFGQTGDSESVPDPQPLGEPPAAPTSLGSNTMASGGGAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCDSQWLGDRVITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTPWGYFDFNRFHCH |
| | FSPRDWQRLINNNWGFRPKKLSFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLTSTVQVFTDSEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLINNGSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTGNNFQFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMN |
| | PLIDQYLYYLNRTQGTTSGTTNQSRLLFSQAGPQSMSLQARNWLPGPCYRQQRLSKTANDNNNSNFPWTAASKYHLNGRDSLVNPGPAMASHKDDEEKFFPMHGNLIFGKEGTTAASNAELDNVMITDEEEIRTTNPVATEQYGTV |

10

20

30

40

50

【表９－５３】

| | |
|---|---|
| | ANNLQSSNTAPTRTVNDQGALPGMVWQDRDVYLQGPIWAKIPHTDGHFHPSPLMGGFGLKHPPPQIMIKNTPVPANPPTTFSPAKFASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKRWNPEIQYTSNYNKSVNVDFTVDTNGVYSEPR<br>PIGTRYLTRNL |
| 459 | > AAV3B549A カプシドヌクレオチド配列<br>ATGGCTGCTGACGGTTATCTTCCAGATTGGCTCGAGGACAACCTTTCTGAAGGCATTCGTGAGTGGTGGGCTCTGAAACCTGGAGCCCCTCAACCCAAAGCGGACAACAAGCAGATAACAGCGATGCGGGTCTTGTTCGTCCGG<br>GTTACAAATACCTCGGACCCGGTAACGGACTCCAACGAGGCGGACGCCGTCCAGAACACAGCTACGACCAGCAGCTCCAAGGCCGGTGACAACCCGTACCTCAAGTACAACCACGCCGA<br>CGCCGAGTTTCAGCAGCGTCTTCAAGAAGACGACCTTCGGGGCAAACAGGATCCTTGAGCCTCTTGGTCTCGTTGAGGAACCAGCTAAAACGGCTCCTGGAAAGAAGAGGCCT<br>GTAGATCAGTCTCCTCAGGAACCGGACTCATCTGTGGTGTTGGCAAATCGGGCAAACAGCCTGCCAGAAAAAGACTAAATTTCGGTCAGACTGGCGACTCTGAGTCCCAGACCCTCTCAGCAGTCGAGGAGAACCACCAGCAG<br>CCCCCACAAGTTGGGATCTAATACAATGGCTTCAGGCGGTGGCGCACCAATGGCAGACAATAAGGAGGTGCCGATGGAGTGGCGATTCCTCAGGAAATTGCCATTGGCATTCCAATGCCAGGGCGACAGAGTCATCACCAC<br>CAGCACCAGAACCTGGCCCCTGCCCACTTACAAGCAAATCTCCAGCCAATCAGGAGCTTCAAAGCAACACTACTTTGCTACAGCACCCCTGGGGGTATTTGACTTTAACAGATTCCACTGCCAC<br>TTCTCACCACGTGACTGGCAGCGCACTCATTAACACAACTGGGGATTCCGGCCCAAGAAACTCAGCTTCAAGCTCTTCAACATCCAGATTGGACAAGTGGCACGCGACTCTGCTGGTCAATCCAGGACCAGCTATGCCCAGTCACAGCA<br>CGGTTCAAGTGTTTACGGACTCCGGAGTPATCAGCTCCCGTACGTGCTCGGCGCACCAAGGGTGTCTCCCGCCGTTTCCAGCCGACGTCTCTCAGTGAACAACGGAAGTCAAGCGGT<br>GCAAATAACTTCACATGGACTTTGGAAAGGTCAAGAAAGGAGCCAACTTCAGCCCTCAGTCGAGAACATCAACATGTCTAGCATTTATGCTCACTCAGTACTCCACTGG<br>TTCATCCCTCTCCTCTGATGGGAGGCTTTGGACTGAAACACCCGCCCTCCTCAAATCATCTCGGTACCGGCAAAACTCCTCGGAGCAATTTCAGTTCTCCAAACTCATCCCAGTCATCACGCCTGG<br>ACAGGTCAGCGTGGAAATTGAGTGGGAGCTACAGAAGAAAACAGCGTTGGAATCCAGAGATTCCAGTACACTTCCAAGTCACAAGCAAGTCTGTTAAGTGGTGTTTATAGTGAACCTCGC<br>CCTATTGGAACCCGGTATCTCACAGGAAACCTG |
| 460 | > AAV3B549A カプシドアミノ酸配列<br>MAADGYLPDWLEDNLSEGIREWWALKPGVPQPKANQQHQDNRRGLVLPGYKYLGPGNGLDKGEPVNEADAAALEHDKAYDQQLKAGDNPYLKYNHADAEFQERLQEDTSFGGNLGRAVFQAKKRILEPLGLVEEAAKTAPGKKRP<br>VDQSPQEPDSSSGVGKSGKQPARKRLNFGQTGDSESVPDPQPLGEPPAAPTSLGSNTMASGGAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCDSQWLGDRVITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTPWGYFDFNRFHCH<br>FSPRDWQRLINNNWGFRPKKLSFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLTSTVQVFTDSEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTGNNFQFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMN<br>PLIDQYLYYLNRTQGTTSGTTNQSRLLFSQAGPQSMSLQARNWLPGPCYRQQRLSKTANDNNNSNFPWTAASKYHLNGRDSLVNPGPAMASHKDDEEKFFPMHGNLIFGKEGTTASNAELDNVMITDEEEIRTTNPVATEQYGTV<br>PLIDQYLYYLNRTQGTTSGTTNQSRLLFSQAGPQSMSLQARNWLPGPCYRQQRLSKTANDNNNSNFPWTAASKYHLNGRDSLVNPGPAMASHKDDEEKFFPMHGNLIFGKEGTTASNAELDNVMITDEEEIRTTNPVATEQYGTV |
| 461 | > AAV3BQ263Y カプシドヌクレオチド配列<br>ATGGCTGCTGACGGTTATCTTCCAGATTGGCTCGAGGACAACCTTTCTGAAGGCATTCGTGAGTGGTGGGCTCTGAAACCTGGAGCCCCTCAACCCAAAGCGGACAACAAGCAGATAACAGCGATGCGGGTCTTGTTCGTCCGG<br>GTTACAAATACCTCGGACCCGGTAACGGACTCCAACGAGGCGGACGCCGTCCAGAACACAGCTACGACCAGCAGCTCCAAGGCCGGTGACAACCCGTACCTCAAGTACAACCACGCCGA<br>CGCCGAGTTTCAGCAGCGTCTTCAAGAAGACGACCTTCGGGGCAAACAGGATCCTTGAGCCTCTTGGTCTCGTTGAGGAACCAGCTAAAACGGCTCCTGGAAAGAAGAGGCCT<br>GTAGATCAGTCTCCTCAGGAACCGGACTCATCTGTGGTGTTGGCAAATCGGGCAAACAGCCTGCCAGAAAAAGACTAAATTTCGGTCAGACTGGCGACTCTGAGTCCCAGACCCTCTCAGCAGTCGAGGAGAACCACCAGCAG<br>CCCCCACAAGTTTGGGATCTAATACAATGGCTTCAGGCGGTGGCGCACCAATGGCAGACAATAAGGAGGTGCCGATGGAGTGGCGATTCCTCAGGAAATTGCCATTGGCATTCCAATGCCAGGGCGACAGAGTCATCACCAC<br>CAGCACCAGAACCTGGCCCCTGCCCACTTACAAGCAAATCTCCAGCCAATCAGGAGCTTCAAAGCAACACTACTTTGCTACAGCACCCCTGGGGGTATTTGACTTTAACAGATTCCACTGCCAC<br>TTCTCACCACGTGACTGGCAGCGCACTCATTAACACAACTGGGGATTCCGGCCCAAGAAACTCAGCTTCAAGCTCTTCAACATCCAGATTGGACAAGTGGCACGCGACTCTGCTGGTCAATCCAGGACCAGCTATGCCCAGTCACAGCA<br>CGGTTCAAGTGTTTACGGACTCCGGAGTATCAGCTCCCGTACGTGCTCGGCGCACCAAGGGTGTCTCCCGCCGTTTCCAGCCGACGTCTCTCAGTGAACAACGGAAGTCAAGCGGT<br>GGGACGCTCATCCTTTTACTGCCTGGAGTACTTCCCTTCGCAGACGTGCAGCACACCAACCAATCCAGAGGATGTACCTTTCACAGCGCTCAGTTCGATTCGATCGTTCGATGAAT<br>CCTCTTATTGATCAGTATCTGTACTACCTGAACAGAACAACAACTCTGGAACAACCAACCAATCAGACTCAGGCTCGTCTTTTAGCGACTGGTCCTGCAGGCCAGAAATTGGCTACCTGGGCCCTGCT<br>CCCCCACAGTTTCCAACAACGTCTTCACAGCGTCCAAGAGGCTGTCGCCGCCAACACCAAATATCATCTCAATGGCCGCGACTCGCTGGTGGTCGGCGCACTGCCGTCCCACTCGCTGCAGCAGGGCCAGCTGTCCTTCCTCATCATC<br>AACGGCAACACGAGTGAGCAGACCAAGCTGCAGGTGTACGAGGTGGCCTACACCGTGGCCCTGCGCGAGTACCTGCTGCTGCAGCCCTTCGGCTGCGTGCTGGACCAGCACCTGCCCGCCCGCGAGAAGGTGGCCTTCACCGGC<br>AAAATTTTTCCCTATGCAGGCAATCTAATATTGTCGCTAACGACATAACAACTACAGAATTAACGATTACGGATGCAAGACAGCTTCGTTACCACCAATAACCTGACCAGAGGCAACGACTTTACCAACGAGGCCGCCACCCAG<br>GCAAATAACTTGCAGACGTCCCACACGACTAGAACTGTCAATGATCAGGGGGCCTTACCTGGCATCGTGTGGCAAGATCGTGACCTTCAAGGACCTATCTGGGCAAACGATGTCCTCGACACGGATGGACACT<br>TTCATCCTCTCCTCTGATGGGAGGCTTTGGACTGAAACACCCGCCCTCCTCAAATCATCTCGGTACCGGCAAAACTCCTCGGAGCAATTTCAGTTCTCCAAACTCATCCCAGTCATCACGCCTGG<br>ACAGGTCAGCGTGGAAATTGAGTGGGAGCTACAGAAGAAAACAGCGTTGGAATCCAGAGATTCAGTACACTTCCAAGTCACAAGCAAGTCTGTTAAGTGGTGTTTATAGTGAACCTCGC<br>CCTATTGGAACCCGGTATCTCACACGAAACTTG |
| 462 | > AAV3BQ263Y カプシドアミノ酸配列<br>MAADGYLPDWLEDNLSEGIREWWALKPGVPQPKANQQHQDNRRGLVLPGYKYLGPGNGLDKGEPVNEADAAALEHDKAYDQQLKAGDNPYLKYNHADAEFQERLQEDTSFGGNLGRAVFQAKKRILEPLGLVEEAAKTAPGKKRP<br>VDQSPQEPDSSSGVGKSGKQPARKRLNFGQTGDSESVPDPQPLGEPPAAPTSLGSNTMASGGAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCDSQWLGDRVITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTPWGYFDFNRFHCH<br>FSPRDWQRLINNNWGFRPKKLSFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLTSTVQVFTDSEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTGNNFQFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMN<br>PLIDQYLYYLNRTQGTTSGTTNQSRLLFSQAGPQSMSLQARNWLPGPCYRQQRLSKTANDNNNSNFPWTAASKYHLNGRDSLVNPGPAMASHKDDEEKFFPMHGNLIFGKEGTTASNAELDNVMITDEEEIRTTNPVATEQYGTV |

10

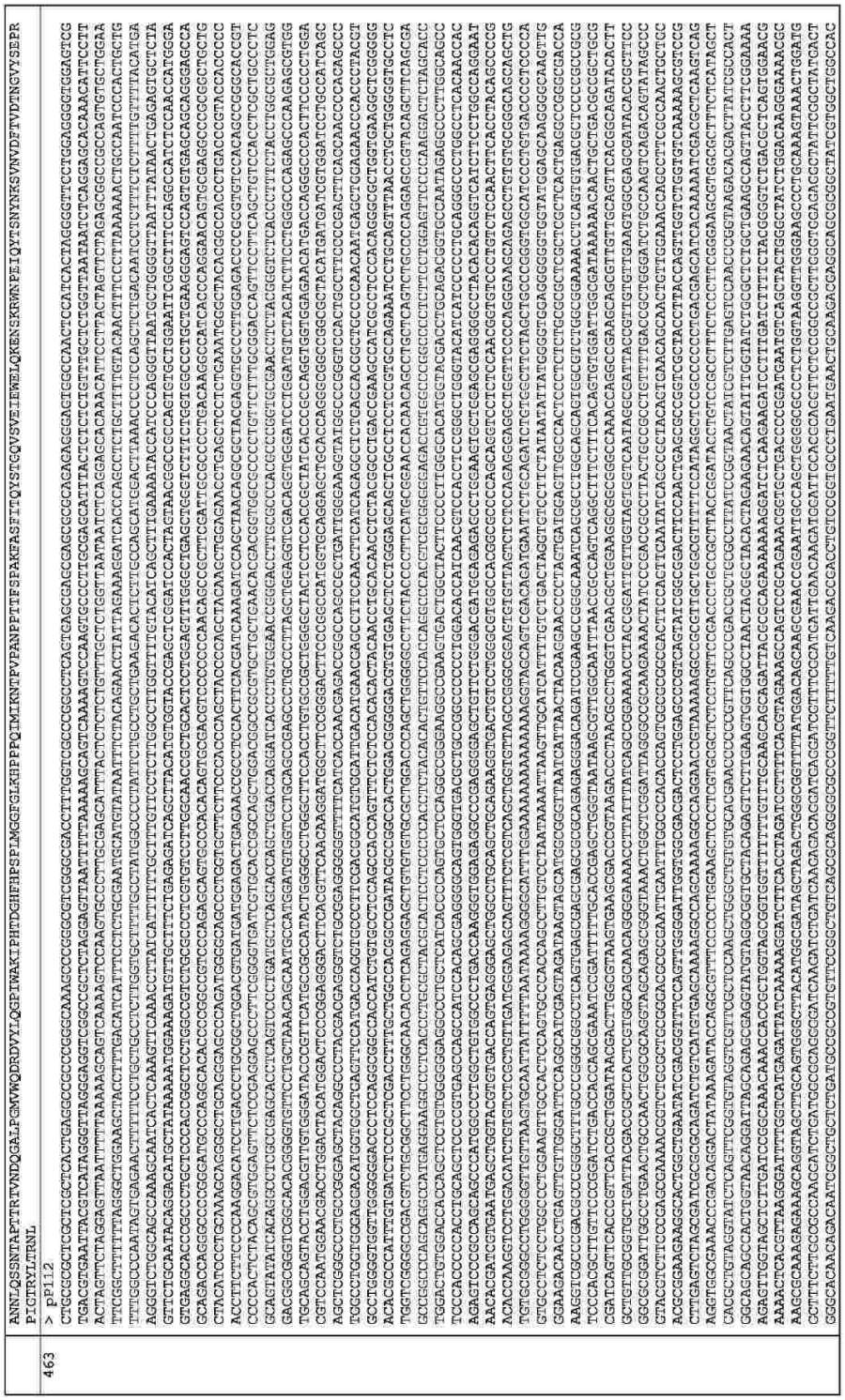
20

30

40

50

【表９－５４】




10

20

30

40

50

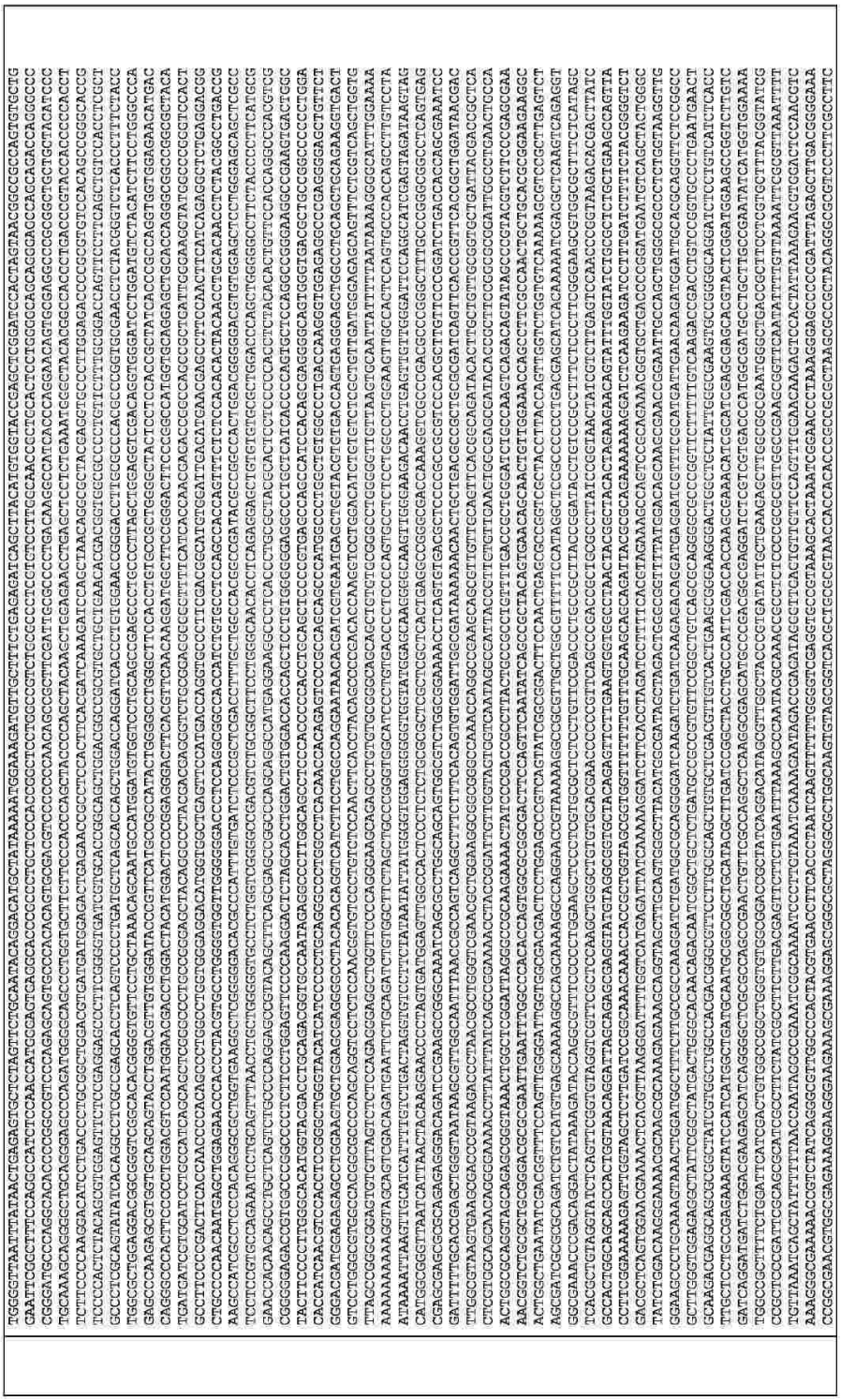
【表９－５５】

| | |
|---|---|
| | GACGGGCGTTCCTTGCGCAGCTGTGCTCGAGATTGTCACTGAAGCGGGAAGGGACTGGCTGCTATTGGGCGAAGTGCCGGGGCAGGATCTCCTGTCATCACCTTGCTCCTGCCGCCAGTGGCGATAAGTCGTGTCTTACCGGGTTGGACTCAAGACGATAGTTACCGGATAAGGCGCAGCGGTCGGGCTGAACGGGGGTTCGTGCACACAGCCCAGCTTGGAGCGAACGACCTACACCGAACTGAGATACCTACAGCGTGAGCTATGAGAAAGCGCCACGCTTCCCGAAGGGAGAAAGGCGGACAGGTATCCGGTAAGCGGCAGGGTCGGAACAGGAGAGCGCACGAGGGAGCTTCCAGGGGGAAACGCCTGGTATCTTTATAGTCCTGTCGGGTTTCGCCACCTCTGACTTGAGCGTCGATTTTTGTGATGCTCGTCAGGGGGGCGGAGCCTATGGAAAACGCCAGCAACGCGGCCTTTTTACGGTTCCTGGCCTTTTGCTGGCCTTTTGCTCACATGTTCTTTCCTGCGTTATCCCCTGATTCTGTGGATAACCGTATTACCGCCTTTGAGTGAGCTGATACCGCTCGCCGCAGCCGAACGACCGAGCGCAGCGAGTCAGTGAGCGAGGAAGCGGAAGAGCGCCCAATACGCAAACCGCCTCTCCCCGCGCGTTGGCCGATTCATTAATGCAGCTGGCACGACAGGTTTCCCGACTGGAAAGCGGGCAGTGAGCGCAACGCAATTAATGTGAGTTAGCTCACTCATTAGGCACCCCAGGCTTTACACTTTATGCTTCCGGCTCGTATGTTGTGTGGAATTGTGAGCGGATAACAATTTCACACAGGAAACAGCTATGACCATGATTACGCCAAGCTTGCATGCCTGCAGGTCGACTCTAGAGGATCCCCGGGTACCGAGCTCGAATTCACTGGCCGTCGTTTTACAACGTCGTGACTGGGAAAACCCTGGCGTTACCCAACTTAATCGCCTTGCAGCACATCCCCCTTTCGCCAGCTGGCGTAATAGCGAAGAGGCCCGCACCGATCGCCCTTCCCAACAGTTGCGCAGCCTGAATGGCGAATGGCGCCTGATGCGGTATTTTCTCCTTACGCATCTGTGCGGTATTTCACACCGCATATGGTGCACTCTCAGTACAATCTGCTCTGATGCCGCATAGTTAAGCCAGCCCCGACACCCGCCAACACCCGCTGACGCGCCCTGACGGGCTTGTCTGCTCCCGGCATCCGCTTACAGACAAGCTGTGACCGTCTCCGGGAGCTGCATGTGTCAGAGGTTTTCACCGTCATCACCGAAACGCGCGAGGCAGCTGCGGTAAAGCTCATCAGCGTGGTCGTGAAGCGATTCACAGATGTCTGCCTGTTCATCCGCGTCCAGCTCGTTGAGTTTCTCCTTCATTTTGTTTAGTCTTGATGCCTATTGGGCGCTCGCCGATTTTTAGCCGATAACTTGCGAACGTCAATCGTCGACCGTGTCTCTCAAGTCCGGCCCCCGCATTGCATCAGCCATGATGGATACTTTCTCGGCAGGAGCAAGGTGAGATGACAGGAGATCCTGCCCCGGCACTTCGCCCAATAGCAGCCAGTCCCTTCCCGCTTCAGTGACAACGTCGAGCACAGCTGCGCAAGGAACGCCCGTCGTGGCCGCCAACACTTGCCAGCGCCCTAGCGCCCGCTCCTTTCGCTTTCTTCCCTTCCTTTCTCGCCACGTTCGCCGGCTTTCCCCGTCAAGCTCTAAATCGGGGGCTCCCTTTAGGGTTCCGATTTAGTGCTTTACGGCACCTCGACCCCAAAAAACTTGATTAGGGTGATGGTTCACGTAGTGGGCCATCGCCCTGATAGACGGTTTTTCGCCCTTTGACGTTGGAGTCCACGTTCTTTAATAGTGGACTCTTGTTCCAAACTGGAACAACACTCAACCCTATCTCGGTCTATTCTTTTGATTTATAAGGGATTTTGCCGATTTCGGCCTATTGGTTAAAAAATGAGCTGATTTAACAAAATTTAACGCGAATTTTAACAAAATATTAACGTTTACAATTTCCTGATGCGGTATTTTCTCCTTACGCATCTGTGCGGTATTTCACACCGCATATGGTGCACTCTCAGTACAATCTGCTCTGATGCCGCATAGTTAAGCCAGTATACACTCCGCTATCGCTACGTGACTGGGTCATGGCTGCGCCCCGACACCCGCCAACACCCGCTGACGCGCCCTGACGGGCTTGTCTCTCCCTTCGGGAAGCGTGGCGCTTTCTCATAGCTCACGCTGTAGGTATCTCAGTTCGGTGTAGGTCGTTCGCTCCAAGCTGGGCTGTGTGCACGAACCCCCCGTTCAGCCCGACCGCTGCGCCTTATCCGGTAACTATCGTCTTGAGTCCAACCCGGTAAGACACGACTTATCGCCACTGGCAGCAGCCACTGGTAACAGGATTAGCAGAGCGAGGTATGTAGGCGGTGCTACAGAGTTCTTGAAGTGGTGGCCTAACTACGGCTACACTAGAAGGACAGTATTTGGTATCTGCGCTCTGCTGAAGCCAGTTACCTTCGGAAAAAGAGTTGGTAGCTCTTGATCCGGCAAACAAACCACCGCTGGTAGCGGTGGTTTTTTGTTTGCAAGCAGCAGATTACGCGCAGAAAAAAGGATCTCAAGAAGATCCTTTGATCTTTTCTACGGGGTCTGACGCTCAGTGGAACGAAAACTCACGTTAAGGGATTTTGGTCATGAGATTATCAAAAAGGATCTTCACCTAGATCCTTTTAAATTAAAAATGAAGTTTTAAATCAATCTAAAGTATATGAGTAAACTTGGTCTGACAGTTACCAATGCTTAATCAGTGAGGCACCTATCTCAGCGATCTGTCTATTTCGTTCATCCATAGTTGCCTGACTCCCCGTCGTGTAGATAACTACGATACGGGAGGGCTTACCATCTGGCCCCAGTGCTGCAATGATACCGCGAGACCCACGCTCACCGGCTCCAGATTTATCAGCAATAAACCAGCCAGCCGGAAGGGCCGAGCGCAGAAGTGGTCCTGCAACTTTATCCGCCTCCATCCAGTCTATTAATTGTTGCCGGGAAGCTAGAGTAAGTAGTTCGCCAGTTAATAGTTTGCGCAACGTTGTTGCCATTGCTACAGGCATCGTGGTGTCACGCTCGTCGTTTGGTATGGCTTCATTCAGCTCCGGTTCCCAACGATCAAGGCGAGTTACATGATCCCCCATGTTGTGCAAAAAAGCGGTTAGCTCCTTCGGTCCTCCGATCGTTGTCAGAAGTAAGTTGGCCGCAGTGTTATCACTCATGGTTATGGCAGCACTGCATAATTCTCTTACTGTCATGCCATCCGTAAGATGCTTTTCTGTGACTGGTGAGTACTCAACCAAGTCATTCTGAGAATAGTGTATGCGGCGACCGAGTTGCTCTTGCCCGGCGTCAATACGGGATAATACCGCGCCACATAGCAGAACTTTAAAAGTGCTCATCATTGGAAAACGTTCTTCGGGGCGAAAACTCTCAAGGATCTTACCGCTGTTGAGATCCAGTTCGATGTAACCCACTCGTGCACCCAACTGATCTTCAGCATCTTTTACTTTCACCAGCGTTTCTGGGTGAGCAAAAACAGGAAGGCAAAATGCCGCAAAAAAGGGAATAAGGGCGACACGGAAATGTTGAATACTCATACTCTTCCTTTTTCAATATTATTGAAGCATTTATCAGGGTTATTGTCTCATGAGCGGATACATATTTGAATGTATTTAGAAAAATAAACAAATAGGGGTTCCGCGCACATTTCCCCGAAAAGTGCCACCTGACGTCTAAGAAACCATTATTATCATGACATTAACCTATAAAAATAGGCGTATCACGAGGCCCTTTCGTCTTCAAGAATTCGCCCTTAGACATGACTGTTCCTCAGTTCAGTGTTGCTCGCCTTTGCTCACATGTTCTTTCCTGCGTTATCCCCTGATTCTGTGGATAACCGTATTACCGCCTTTGAGTGAGCTGATACCGCTCGCCGCAGCCGAACGACCGAGCGCAGCGAGTCAGTGAGCGAGGAAGCGGAAGAGCGCCCAATACGCAAACCGCCTCTCCCCGCGCGTTGGCCGATTCATTAATGCAGCTGGCACGACAGGTTTCCCGACTGGAAAGCGGGCAGTGAGCGCAACGCAATTAATGTGAGTTAGCTCACTCATTAGGCACCCCAGGCTTTACACTTTATGCTTCCGGCTCGTATGTTGTGTGGAATTGTGAGCGGATAACAATTTCACACAGGAAACAGCTATGACCATGATTACGCCAAGCTTGCATGCCTGCAGGTCGACTCTAGAGGATCCCCGGGTACCGAGCTCGAATTCACTGGCCGTCGTTTTACAACGTCGTGACTGGGAAAACCCTGGCGTTACCCAACTTAATCGCCTTGCAGCACATCCCCCTTTCGCCAGCTGGCGTAATAGCGAAGAGGCCCGCACCGATCGCCCTTCCCAACAGTTGCGCAGCCTGAATGGCGAATGGCG

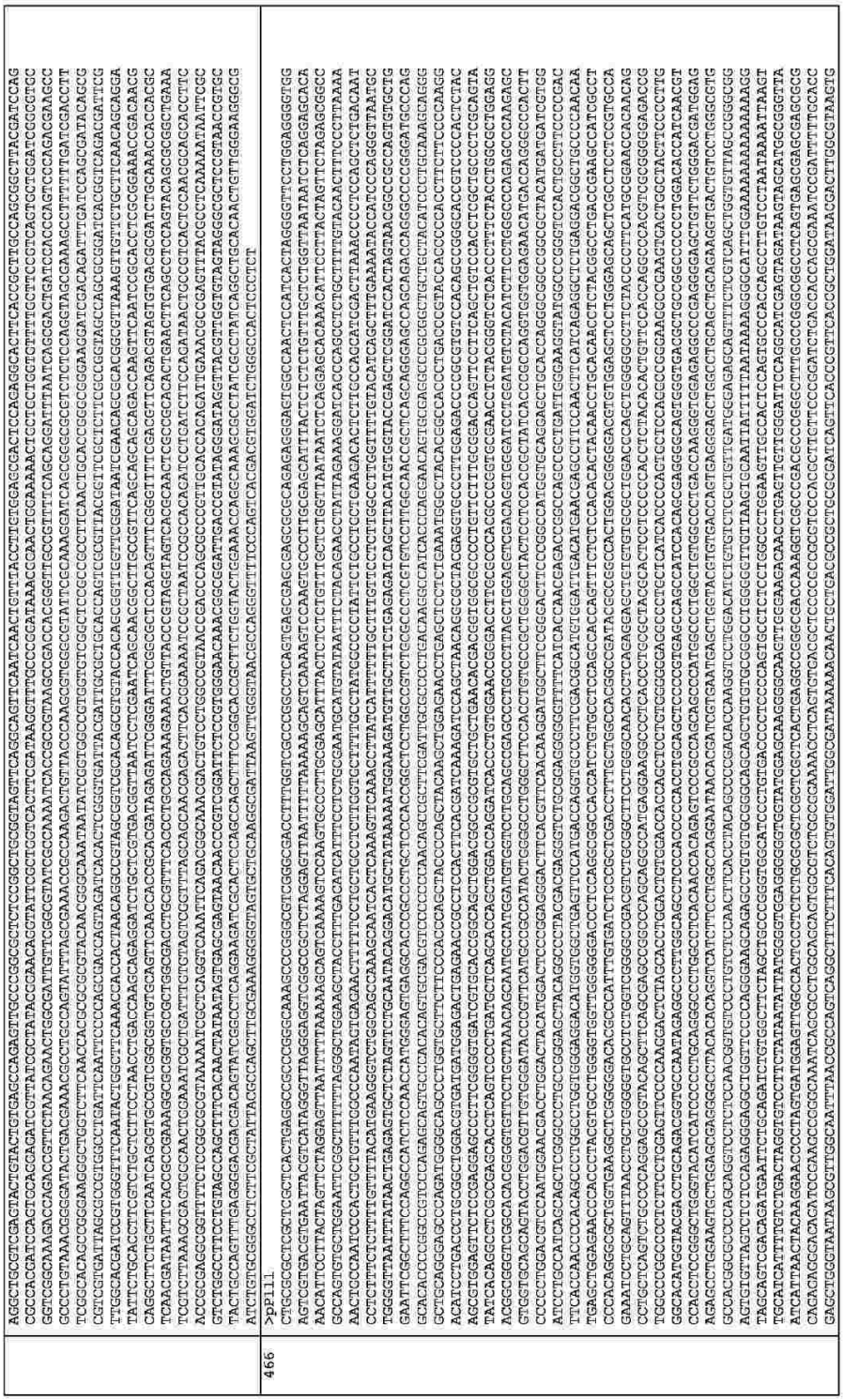
【表９－５６】

| | |
|---|---|
| | ACACCAAGGTCCTGGACACTCTGTGTCTCGCTGTTGATGGGAGACGTGTTCGTCAGCTGGTGTTAGCGGCGGCGAGTGTTCTCGTCTCCACGAGGGACGAGCCTGGTTCCCCAGGGAAGCAGACGTGTGTGGCGGGCAGCAGCTG |
| | TGTGCGGGCCTCGGCGGTGTTAAGTGCAATTATTTTAATAAAACGGCCATTTCGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGCGTAGCATCCACACATCTGTCCTTCTAGCTGCCCGGGTGCCATCCTGTCGACCCTCCCCA |
| | GTGCCTCTCCTGGCCCTGGAGTTGCCACTCCAGTGCCCACCAGCTTTGTCCTCTCATAAATTAAATTATTTATGGGTGTCCTTCATAATATTATTGGGGTTGATGGAGCAAGGGGCGAAGTTG |
| | CGAACGACAACCTGACGTTGTGGAATCCACGGCATCGACTAGTAAGTAGCATGCGGGTTAATCATTAACTACAACGGCAACCCCTACGTGACTGAGTCCGCCTCTGCCGCCGGTCGCCACCA |
| | AAGGTCGCCCGACGCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGAATTCATGGCCTTCCTGCCAGCAGTGGCGTCTGCTGAAGCCAGTTACCTTCGGAAAA |
| | TCCCACGCTTGTTCCGGATCTGACCACCAGCGAAATTTGTCGACCTGGGTAATTAAGCGTTTGCGACTGTGGATTGTGCGATAAAAAACAACTGCTCGACGCCGCTGGG |
| | CGATCAGTTCACCCGTTCACCGCTGGATAACGACATTGGCGTTAACGCCTGGGTCGAACGGCGCGGCCAAACCAGGCCGAAGCAGCGTTGTTGCAGTGCACGGCAGATACACTT |
| | GCTGTTGCGGTGCTGATTACGACCGCTCACTCGTGGCAGCAACAGGGGAAAACCTTATTATCAGCCGGAAAACCTACCGGATTGTGTTATGGTGATGGTGTCGCCGCTATTCGACT |
| | GGCGCGGATTGGCCTGAACTGGCGCAGGTAGCAGAGCGGGTAAACTGGCTCGGATTAGGGCCGCAAGAAAACTATCCCGACCGCCTTACTGCCGCCTGTTTTGACCGCTGGCAATATAGCCC |
| | GTACGTCTTCCCGAGCGAAAACGGTCTGCGCTGCGGGACGCGCGAATTTGAATTTGGCCCACACCAGTGGCGCGGCGACTTCCAGTTCAATATCAGCCGCTTACAGTCAACTGTTGCTGCCAACTGTGCTG |
| | ACCCCGAAGAGAAGGCACTCGCCGTCCAATATCGGCATTCCTGCGAGCCCGTCACTATCGGCCGCAGCCGTCGTGCAGCCGTGGTCGCGGTCGCTTACCTTACCAGTTGCTCTGGTGTCAAAAAGCGTCCG |
| | CTTGATGTCTAGCGATCGGCGCGCAGATCTGTCATGTGAGCAAAAGGCCAGCAAAAGGCCAGGAACCGTAAAAAGGCCGCGTTGCTGGCGTTTTTCCATAGGCTCCGCCCCCCTGACGAGCATCACAAAAATCGACGCTCAAGTCAG |
| | AGGTGGCGAAACCCGACAGGACTATAAAGATACCAGGCGTTTCCCCCTGGAAGCTCCCTCGTGCGCTCTCCTGTTCCGACCCTGCCGCTTACCGGATACCTGTCCGCCTTTCTCCCTTCGGGAAGCGTGGCGCTTTCTCATAGCT |
| | CACGCTGTAGGTATCTCAGTTCGGTGTAGGTCGTTCGCTCCAAGCTGGGCTGTGTGCACGAACCCCCCGTTCAGCCCGACCGCTGCGCCTTATCCGGTAACTATCGTCTTGAGTCCAACCCGGTAAGACACGACTTATCGCCACT |
| | GGCAGCAGCCACTGGTAACAGGATTAGCAGAGCGAGGTATGTAGGCGGTGCTACAGAGTTCTTGAAGTGGTGGCCTAACTACGGCTACACTAGAAGGACAGTATTTGGTATCTGCGCTCTGCTGAAGCCAGTTACCTTCGGAAAA |
| | AGAGTTGGTAGCTCTTGATCCGGCAAACAAACCACCGCTGGTAGCGGTGGTTTTTTGTTTGCAAGCAGCAGATTACGCGCAGAAAAAAAGGATCTCAAGAAGATCCTTTGATCTTTTCTACGGGGTCTGACGCTCAGTGGAACG |
| | AAAACTCACGTTAAGGGATTTTGGTCATGAGATTATCAAAAAGGATCTTCACCTAGATCCTTTTCACGTAGAAAGCCAGCCAGCAAAGGCCAGGAACCGTAAAAAGGCCGCGTTGCTGGCGTTTTTCCATAGGCTCCGCCCCCCTGACGAGCATCACAAAAATCGACGCTCAAGTCAG |
| | AAGCGCAAAGAGAAAGCAGGTAGCTTGCAGTGGGCTTACATGGCGATAGCTAGACTGGGCGGTTTTATGGACAGCAAGCGAACCGGAATTGCCAGCTGGGGCGCCCTCTGGTAAGGTTGGGAAGCCCTGCAAAGTAAACTGGATG |
| | GCTTTCTTGCCGCCAAGGATCTGATGGCGCAGGGGATCAAGATCTGATCAAGAGACAGGATGAGGATCGTTTCGCATGATTGAACAAGATGGATTGCACGCAGGTTCTCCGGCCGCTTGGGTGGAGAGGCTATTCGGCTATGACT |
| | GGGCACAACAGACAATCGGCTGCTCTGATGCCGCCGTGTTCCGGCTGTCAGCGCAGGGGCGCCCGGTTCTTTTTGTCAAGACCGACCTGTCCGCCTTTCTCCCTTCGGGAAGCGTGGCGCTTTCTCATAGCTCACGCTGT |
| | GACGGCGCTCCTCGCCCTTCGCTCACTGACTCGCTGCGCTCGGTCGTTCGGCTGCGGCGAGCGGTATCAGCTCACTCAAAGGCGGTAATACGGTTATCCACAGAATCAGGGGATAACGCAGGAAAGAACATGTGAGCAAAAGGCC |
| | CGCCGGCTTCCATACGCTTGATCCGGCTACCTGCCCATTCGACCACCAAGCGAAACATCGCATCGAGCGAGCACGTACTCGGATGGAAGCCGGTCTTGTCGATCAGGATGATCTGGACGAAGAGCATCAGGGGCTCGCGCCAGCCG |
| | AACTGTTCGCCAGGCTCAAGGCGAGCATGCCCGACGGCGAGGATCTCGTCGTGACCCATGGCGATGCCTGCTTGCCGAATATCATGGTGGAAAATGGCCGCTTTTCTGGATTCATCGACTGTGGCCGGCTGGGTGTGGCGGACCG |
| | CTATCAGGACATAGCGTTGGCTACCCGTGATATTGCTGAAGAGCTTGGCGGCGAATGGGCTGACCGCTTCCTCGTGCTTTACGGTATCGCCGCTCCCGATTCGCAGCGCATCGCCTTCTATCGCCTTCTTGACGAGTTCTTCTGA |
| | ATTTAAAGCCCAATACGCAAACCGCCTCTCCCCGCGCGTTGGCCGATTCATTAATGCAGCTGGCACGACAGGTTTCCCGACTGGAAAGCGGGCAGTGAGCGCAACGCAATTAATGTGAGTTAGCTCACTCATTAGGCACCCCA |
| | AGAATAGAACCGAGATCGAGACCTTCGTCTCGCCTTCGCCCTCAGACGAGTCGGATCTCCCTTTGGGCCGCCTCCCCGCGTCGACTTTAAGACCAATGCTTGCACAAAAAAGCCTCGCTACCTGTACTCTTCGGGGGTCTTTA |
| | TCAGCGGCCGCGTCTCCAGGTAGCGAAAGCCATTTTTGATCGACCTGCGATCGTTCAAACATTTGGCAATAAAGTTTCTTAAGATTGCCGTGAGCGTCAAGCGCCGCGACGGCGAGGATCAGATCGATCGTTTGGCAACGTTC |
| | TTGGGGTCCGAGGTGCCGTAAAGCACTAAATCGGAACCCTAAAGGGAGCCCCCGATTTAGAGCTTGACGGGGAAAGCCGGCGAACGTGGCGAGAAAGGAAGGGAGAAAGCGAAAGGAGCGGGCGCTAGGGCGCTGGCAAGTGTAGC |
| | GGTCACGCTGCGCGTAACCACCACACCCGCCGCGCTTAATGCGCCGCTACAGGGCGCGTCCATTCGCCATTCAGGCTGCGCAACTGTTGGGAAGGGCGATCGGTGCGGGCCTCTTCGCTATTACGCCAGCTGGCGAAAGGGGGA |
| | AACTGTTTACTTGTGGAGCGACTCCACAGCGTTGCCAGCGGCTTACATCGACCAGTCGGAGCAATCGTTATCCCTATACCGAACAGGTATTCGCTCACTTCGATAAGGTTTCCCGGATA |
| | AACGGAACTGGAAAAACTGCTCCTGGTGTTTGCTTCCGTCAGTGCTGGCGGTCGGCAAAGACCAGACGCGTTCTAACAGAACTGGCGATTTCGGCGATTGTTCGGCGTTACCCAAAATCACCCCGTAAGCCGACCACGGGTTG |
| | CCGTTTCACAGCAGGATTAATCAGCGACTGATCCCCAGCAGAAGTGGTCGCGTGTCCTTGTCGATATCATGGTGGAAAATGGCCGCTTTTCTGGATTCATCGACTGTGGCCGGCTGGGTGTGGCGGACCGCTATCAGGACATAGCG |
| | TTGAGCACCTTCGTCCCGATCGCCCTTCCCAACAGTTGCGCAGCCTGAATGGCGAATGGGACGCGCCCTGTAGCGGCGCATTAAGCGCGGCGGGTGTGGTGGTTACGCGCAGCGTGACCGCTACACTTGCCAGCGCCCTAGCG |
| | CCCGCTCCTTTCGCTTTCTTCCCTTCCTTTCTCGCCACGTTCGCCGGCTTTCCCCGTCAAGCTCTAAATCGGGGCATCCCTTTAGGGTTCCGATTTAGTGCTTTACGGCACCTCGACCCCAAAAAACTTGATTAGGGTGATGGTT |
| | CACGTAGTGGGCCATCGCCCTGATAGACGGTTTTTCGCCCTTTGACGTTGGAGTCCACGTTCTTTAATAGTGGACTCTTGTTCCAAACTGGAACAACACTCAACCCTATCTCGGTCTATTCTTTTGATTTATAAGGGATTTTGCCG |
| | ATTTCGGCCTATTGGTTAAAAAATGAGCTGATTTAACAAAAATTTAACGCGAATTTTAACAAAATATTAACGTTTACAATTTCAGGTGGCACTTTTCGGGGAAATGTGCGCGGAACCCCTATTTGTTTATTTTTCTAAATACATTCAA |
| | ATATGTATCCGCTCATGAGACAATAACCCTGATAAATGCTTCAATAATATTGAAAAAGGAAGAGTATGAGTATTCAACATTTCCGTGTCGCCCTTATTCCCTTTTTTGCGGCATTTTGCCTTCCTGTTTTTGCTCACCCAGAAA |
| | CGCTGGTGAAAGTAAAAGATGCTGAAGATCAGTTGGGTGCACGAGTGGGTTACATCGAACTGGATCTCAACAGCGGTAAGATCCTTGAGAGTTTTCGCCCCGAAGAACGTTTTCCAATGATGAGCACTTTTAAAGTTCTGCTA |
| | TGTGGCGCGGTATTATCCCGTATTGACGCCGGGCAAGAGCAACTCGGTCGCCGCATACACTATTCTCAGAATGACTTGGTTGAGTACTCACCAGTCACAGAAAAGCATCTTACGGATGGCATGACAGTAAGAGAATTATGCAGTGC |
| | TGCCATACCATGATGAGCATGAATTAATTACATGACTTCGTCCCGTTGAAGCCTGCTTTTTATACTAACTTGAGCGAAACGGGAAGAAACGTTCGAGGCGTTGATACCAAACGACGAGCGTGACACCACGATGCCTGCAGCAATG |
| | GCAACAACGTTGCGCAAACTATTAACTGGCGAACTACTTACTCTAGCTTCCCGGCAACAATTAATAGACTGGATGGAGGCGGATAAAGTTGCAGGACCACTTCTGCGCTCGGCCCTTCCGGCTGGCTGGTTTATTGCTGATAAATC |
| | TGGAGCCGGTGAGCGTGGGTCTCGCGGTATCATTGCAGCACTGGGGCCAGATGGTAAGCCCTCCCGTATCGTAGTTATCTACACGACGGGGAGTCAGGCAACTATGGATGAACGAAATAGACAGATCGCTGAGATAGGTGCCTCA |
| | CTGATTAAGCATTGGTAACTGTCAGACCAAGTTTACTCATATATACTTTAGATTGATTTAAAACTTCATTTTTAATTTAAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTGATAATCTCATGACCAAAATCCCTTAACGTGAGTTTTCGTT |
| | CCACTGAGCGTCAGACCCCGTAGAAAAGATCAAAGGATCTTCTTGAGATCCTTTTTTTCTGCGCGTAATCTGCTGCTTGCAAACAAAAAAACCACCGCTACCAGCGGTGGTTTGTTTGCCGGATCAAGAGCTACCAACTCTTTTT |
| | CCGAAGGTAACTGGCTTCAGCAGAGCGCAGATACCAAATACTGTCCTTCTAGTGTAGCCGTAGTTAGGCCACCACTTCAAGAACTCTGTAGCACCGCCTACATACCTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGCTGCTGCCAGTG |
| | GCGATAAGTCGTGTCTTACCGGGTTGGACTCAAGACGATAGTTACCGGATAAGGCGCAGCGGTCGGGCTGAACGGGGGGTTCGTGCACACAGCCCAGCTTGGAGCGAACGACCTACACCGAACTGAGATACCTACAGCGTGAGCTA |
| | TGAGAAAGCGCCACGCTTCCCGAAGGGAGAAAGGCGGACAGGTATCCGGTAAGCGGCAGGGTCGGAACAGGAGAGCGCACGAGGGAGCTTCCAGGGGGAAACGCCTGGTATCTTTATAGTCCTGTCGGGTTTCGCCACCTCTGA |
| | CTTGAGCGTCGATTTTTGTGATGCTCGTCAGGGGGGCGGAGCCTATGGAAAAACGCCAGCAACGCGGCCTTTTTACGGTTCCTGGCCTTTTGCTGGCCTTTTGCTCACATGTTCTTTCCTGCGTTATCCCCTGATTCTGTGGA |
| | TAACCGTATTACCGCCTTTGAGTGAGCTGATACCGCTCGCCGCAGCCGAACGACCGAGCGCAGCGAGTCAGTGAGCGAGGAAGCGGAAGAGCGCCCAATACGCAAACCGCCTCTCCCCGCGCGTTGGCCGATTCATTAATGCAGC |
| | TGGCACGACAGGTTTCCCGACTGGAAAGCGGGCAGTGAGCGCAACGCAATTAATGTGAGTTAGCTCACTCATTAGGCACCCCAGGCTTTACACTTTATGCTTCCGGCTCGTATGTTGTGTGGAATTGTGAGCGGATAACAATTT |
| | CACACAGGAAACAGCTATGACCATGATTACGCCAAGCTTGCATGCCTGCAGGTCGACTCTAGAGGATCCCCGGGTACCGAGCTCGAATTCACTGGCCGTCGTTTTACAACGTCGTGACTGGGAAAACCCTGGCGTTACCCAACTTA |
| | ATCGCCTTGCAGCACATCCCCCTTTCGCCAGCTGGCGTAATAGCGAAGAGGCCCGCACCGATCGCCCTTCCCAACAGTTGCGCAGCCTGAATGGCGAATGGCGCCTGATGCGGTATTTTCTCCTTACGCATCTGTGCGGTATTT |
| | CACACCGCATATGGTGCACTCTCAGTACAATCTGCTCTGATGCCGCATAGTTAAGCCAGCCCCGACACCCGCCAACACCCGCTGACGCGCCCTGACGGGCTTGTCTGCTCCCGGCATCCGCTTACAGACAAGCTGTGACCGTCTC |
| | CGGGAGCTGCATGTGTCAGAGGTTTTCACCGTCATCACCGAAACGCGCGAGGCAGCAGATCAATTCGCGCGCGAAGGCGAAGCGGCATGCATTTACGTTGACACCATCGAATGGCGCAAAACCTTTCGCGGTATGGCATGATAGCG |
| | CCCGGAAGAGAGTCAATTCAGGGTGGTGAATGTGAAACCAGTAACGTTATACGATGTCGCAGAGTATGCCGGTGTCTCTTATCAGACCGTTTCCCGCGTGGTGAACCAGGCCAGCCACGTTTCTGCGAAAACGCGGGAAAAAGT |
| | GGAAGCGGCGATGGCGGAGCTGAATTACATTCCCAACCGCGTGGCACAACAACTGGCGGGCAAACAGTCGTTGCTGATTGGCGTTGCCACCTCCAGTCTGGCCCTGCACGCCGCCGCTCAGGTTGCCGCCGGCTTTAACGTCGA |
| | CCAGGTGCACGATGCACAGATTCAGCAATTGCTGAGCGATATTGTCGTCGTCCCCGCCGCCGCCAGCCGACATGGCTGGCAATAGCGAAGATGCTTTCGCTGTGACTGGTGAGTACTCAACCAAGTCATTCTGAGAATAGTGTAT |
| | GCGGCGACCGAGTTGCTCTTGCCCGGCGTCAATACGGGATAATACCGCGCCACATAGCAGAACTTTAAAAGTGCTCATCATTGGAAAACGTTCTTCGGGGCGAAAACTCTCAAGGATCTTACCGCTGTTGAGATCCAGTTCGATG |
| | TAACCCACTCGTGCACCCAACTGATCTTCAGCATCTTTTACTTTCACCAGCGTTTCTGGGTGAGCAAAAACAGGAAGGCAAAATGCCGCAAAAAAGGGAATAAGGGCGACACGGAAATGTTGAATACTCATACTCTTCCTTTTTCAA |
| | TATTATTGAAGCATTTATCAGGGTTATTGTCTCATGAGCGGATACATATTTGAATGTATTTAGAAAAATAAACAAATAGGGGTTCCGCGCACATTTCCCCGAAAAGTGCCACCTGACGTCTAAGAAACCATTATTATCATGACATT |
| | AACCTATAAAAATAGGCGTATCACGAGGCCCTTTCGTCTTCAAGAATTCGCCCTTAGCATGCCCCTTCGCTCCACCGTCAAGCTCTAAATCGGGGCATCCCTTTAGGGTTCCGATTTAGTGCTTTACGGCACCTCGACCCCAAAAA |
| | ACTTGATTAGGGTGATGGTTCACGTAGTGGGCCATCGCCCTGATAGACGGTTTTTCGCCCTTTGACGTTGGAGTCCACGTTCTTTAATAGTGGACTCTTGTTCCAAACTGGAACAACACTCAACCCTATCTCGGTCTATTCTTTT |
| | GATTTATAAGGGATTTTGCCGATTTCGGCCTATTGGTTAAAAAATGAGCTGATTTAACAAAAATTTAACGCGAATTTTAACAAAATATTAACGTTTACAATTTCAGGTGGCACTTTTCGGGGAAATGTGCGCGGAACCCCTATTTGTT |
| | TATTTTCTAAATACATTCAAATATGTATCCGCTCATGAGACAATAACCCTGATAAATGCTTCAATAATATTGAAAAAGGAAGAGTATGAGTATTCAACATTTCCGTGTCGCCCTTATTCCCTTTTTTGCGGCATTTTGCCTTCCTGT |
| | TTTGCTCACCCAGAAACGCTGGTGAAAGTAAAAGATGCTGAAGATCAGTTGGGTGCACGAGTGGGTTACATCGAACTGGATCTCAACAGCGGTAAGATCCTTGAGAGTTTTCGCCCCGAAGAACGTTTTCCAATGATGAGCACTTT |
| | TAAAGTTCTGCTATGTGGCGCGGTATTATCCCGTATTGACGCCGGGCAAGAGCAACTCGGTCGCCGCATACACTATTCTCAGAATGACTTGGTTGAGTACTCACCAGTCACAGAAAAGCATCTTACGGATGGCATGACAGTAAGAGA |
| | ATTATGCAGTGCTGCCATA

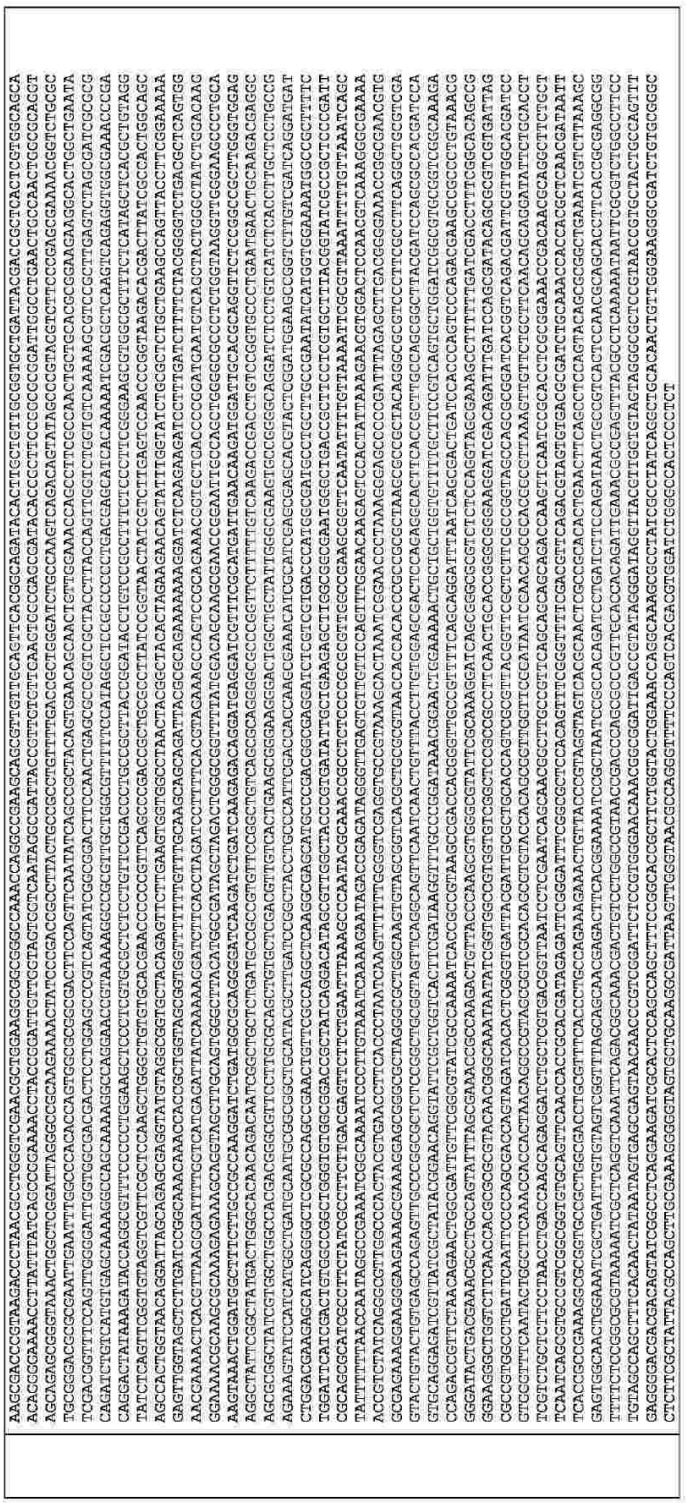
【表９－５７】


TGGGGTTAATTTATAACTGAGAGTGCTCTAGTTCTGCAATACAGGACATGCTATAAAATGGAAACATGTTGCTTCTCAGAGATCAGCTTACATGTGGTACCGAGCTCGGATCCACTAGTAACGGCGCCAGTGTGCTG
GAATTCGGCTTTCCAGGCCATCTCCAACCATGGCAGTCAGGCACCCCCCTGCTCCCACCGGCTCCTGCCCCTCGTCTCCTTGGGCAGCAGGAGCCAGCAGACCACGGGCCC
CGGGATGCCCAGCGCACACCCGCGCGTCCCAGAGTGCGCCAGCAAGCCCATCCCAGGAACAGTGCCCGAGGCGCTGCTGCTACATCCC
TGCAAAGCAGGGCTGCAGGGAGCCCACGATGGGCAGCCCTGGTGTCTTCCCACCCAGCTACAACCTGAGAGACCTGAGCTCTCTGAAATGGCGCCTACAGCGCCAACCGTGACCACCCCACCT
TCTTCCCCAAGGACATCCTGACCCTGCGGCTCGATGATGGACATCAGAATCAAAGATCCAGCTAACAGGCGCTACGAGATCGCCTCTGGAGACCCCGCGGTGTCCACAGCCGGGCACCG
TCCCCACTCTACAGCGTGGAGTTCTCCGAGGACAGCGTCCTGCTGTCTGCTGAACACGACGTGGCGCCCCTGTTCTTTGCGGACCAGTTCCCTGCAGCTGTCGCTGTCACCTCGCT
GCCCTCGCAGTATATCACAGGCCTCGCCGAGACACCTCAGTCCCCTGATGCTCAGCGACACCTGGACCAGCGGACCTTCGCCCTCCCCCCGGTGGCAACCTCTACGGGTCTCGACCTTTCTACC
TGGCGCTGGAGACGGCGGGTCGGCACACAGGGGTGTTCCTGCTAAACAGCAATGCCATGGCATTGGTCCTGCAGCCGACCCCTGCCTTAGCTGCAATGTCACGTGGGCCCA
GAGCCCAAGAGCGTGGTGCAGCAGTTACCTGGACGTTCATGCGCCATACTGGGGCCTGGGCTACTCCTCCACCGCTATCACCGCCAGTGGTGGACAAACATGAC
CAGGGCCCACTTCCCCCTGGACTTCCACATTGGACTTCCACGTTCAACAGGAGTGGCTTTCGTCATCACCAACGACGACCGCCCAGCGTGTGATTGGGAAAGGTATGGCCGCGGTCCACT
TGATGATCGTGGATCCTGCCAICAGCCTCGGCCGTCTACAGGCCTACGACGAGGGTCTGCGGACGAGGGTCTGCGGACGAGGGTCTGCG

【表９－５８】


AGGCTGCGTCGAGTACTGTAGTGAGCCAGAGTTGCCCGGCGTCTCCGGCTAGTTCAAATCAACTGTTACTTGTGGAGCCACTCCAGAGGCACTTCACGCTTGCCAGGGCGTTACGATCCAG
CCCCAGCGATCCAGTCCAGCGATCGTTATCGCTGCGTCATCCTGCGTTATCGCTATTGCCGCATAAACCGAACTGCGAAAAACTCCTCCTGGTGTTTGCGTTCCGTCAGTGCTGGATGCGGCGTGC
GGTCGGCAAAAGACCAGAACTGGCGATGTTGCGGCGTAAGCGCCACCAGGTTCGCAGCAGCATTTAATCAGGCATGATCCCACCCAGTCCCAGCAGAAGCC
GCCCTGTAAACGGCGATACTGACGCAATTTAGCGAAACCCCCAAGACGTTACCCAAGCGTGGCCGTTCTCCAGTACGCAAAGCATTTTTGATCGCACCTT
TCGGCACAGCCGGGAAGGGCTGGTCTTCAACCACGCGCGTACAATATATCGGTGGTCGCCTTCAACTGCACCGGCCGGGAAGGATCGACACAGATTTGATCCAGCGATACAGCGG
CGTCGTGATTAGCGCCGTGGCCTGATTCCCAGCGACCAGTCGGTGATTACGCGTACCTTCTCGCCGGTAGCCAGCGCGGATCAGCATCAGCGATTCG
TTGGCACGATCGGTGGGTTTCAAATACTGGCGTTCAAACCACCACTTAACGACGGCGTTGCGTACCACAGCGGTTGCGTTCAATCAGCAACCAGGCAGCAGGA
TATTCTGCACCTTCGTCTCCTTCCTAACCTGACCAAGCAGAGGATCTGCTCGTGACGGTTAATCCTCGAATCAGCAACGCTTGCCGTTCACCAGCACGACAACG
CAGGCTTCTGCTTCAATCAGCGTGCCGTCGAGTTCGACCGCACCGATAGAGATTCGGGTTTCGACGTTCAGACGTAGTGTGACGCGATCTGCAAACCACGCAGC
TCAACGATAATTTCACCGCCGAAAGGCGCGGTTGCCGCTTGCCTCGCCGCCACTGCCGCGCACACTGAACTTCAGCCTCCAGTACAGCGCGGCTGAAA
TCGTCTTAAACGCACTCGCCAACTCGATTTGTGTTACGCACGACAACGCCAAAATCCCGCTAATCCGCCTAATCCTGCATCCTTCCACATAACTGCCTCAACGCACCTTC
ACCGCGAGGCGGTTTCTCCGGCGCGTAAAATTCGCCAGGTTCAACCGACGTCAGCAATGTGTCGTCGCCGTTACCGACAGCAATCCTACCGCCAGCGTTTCGCC
GTCTGGCCTTCCTGTAGCCAGCTTTCACAACTATAATAGTGAGCGACAAACGGCGGATTCTCGTGGAAACCAGCCGTTACGTTGGTGTAGCGGCGCTCGTGTGC
TACTGCCAGTTTGAGGGGACGACGACAGTATCGGCCTCAGCCGACTTCGTCGTGCAGCCGAAAGCGGCCTATCGCCTATCAGGCTGCACAACTGTTGGGAAGGGCGA
ATCTGTGCGGGCCTCTTCGCTATTACGCCAGCTGTGCGAAAGGGGGTGATGCTGCAAGGCGATTAAGTTGGGTAACGCCAGGGTTTTCCCAGTCACGACGTTGGGCACTCCCTCT
>pP111
CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAGCCCGGGCGTCGGGCGACCTTTGGTCGCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATCACTAGGGGTTCCTGGAGGGGTGG
AGTCGTGACGTGAGTGAATTACGTCATAGGGTTATAGGGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTCCAAGTGCCCTGCGAGCATTTACTCTCTCGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGAGGAGCACA
AACATTCCTTACTATGTTCTAGGAGTTAATTTTTAAAAAGCAGTCAAAAGTGCCCTTGCGAGCCTTGCTCTCTGTTTGCTCTGGTTAATAATCTCAGAGGACACAAACATTCCTTACTATGTTCTAGAGCGGCC
GCCAGTGTGCTGGAATTCGGCTTTTTTAGGGCTGGAAGCTACCTTTGCATCATTTCCTCTACAGAACCTATTAGAAAGATCACCCAGCTCTGCTTTTGTACAACTTTCCCTTAAAA
AACTCCCAATCCCACTCCCTGTTTGCCCCAATACTGACAACTTTTCCTCCTCTTGGTGCTTTTGCCTATGCCCCCTATTCTCCTCCTCGTTCCGCACATCGACTTCCTTCAGCTCTCCTCGCAGTA
CCTCTTTCTCTTTTGTTTTACATCAAGGGTCTGGCAGCCAAAGCAATCAGTCAAAGTTCAAACCTTATCATTTTTTGTTTGTCCTCTTGGCCTTTGAAAATACCATCCCAGGGTTAATGC
TGGGGTTAATTTATAACTGAGAGTGCTCTAGTTCTGCAATACAGAGACATGTTGCTTTCTGAGACATCAGCTTACATGTGGTACCGAGATCCACTATGTAACGGGCCGCCAGTGTGCTG
GAATTCGGCTTTCCAGCCATCTCCCAACCATGGGAGTGACGCACCGCCCTCGTCCCACCGGCTCCTGGCCGTCCTTGCCGTCGCCGTGCCCAGATGGCCCAACTGCCCCAG
GCACACCCCGGCGCGTCCCAGAGCAGTGCCACACTGCGACTTCGATTGCGCCCCTCAACAGGCCATCACCCAGGAACACATGTGCGACGAGGCAGCTGCACGGCTGTCACAATCGCGAGGG
GCTGCAGGGAGCCGAGATGGGCTGCTTCTCCCACAGCTGAAGCTGGCAGAACCTACCCTCCTGAAATGGCCTACCCGCCGAGTGGTGGAGAACATGACCACAGGCCCCACTT
ACATCCTGACCCTGCGGCTGATGATGGAGACTGAGAACCGCCTCCACTTCACGATCAAAGATCCAGCTAACAGGCGCTGCCCTTGGAGACCCCGGCGTGTCCACAGCGGCGGCTGCACGCCGCGTAC
AGCGTGGAGTTCTCCGAGGAGCCCTTCGGGGTGATCGTGCACCGGCAGCTGGACGGCGCGGTGCTGCTGAACAACGACATCCAGCCGACCATTCCCACGCGCATGGCCCTGGTCGTCACCCCGCAC
TATCACGAGGCCTCGCCGAGCACCTCAGCACCAGCTGGACCATGTGCTGCAGCCGGAGCCGGAACCCGGCGTCCTGGTGCTGCCGCCGGAGGTGGCCGACGTGACCGAGTTCCTGGCCGAGCAC
ACGGCGGGTCGGCACGCGGGTGTTCCTGCTAAACAGCAATGCCAATGGTCCTGCAGCCGAGCCCCTGCCTTAGCTGCAGCGTGGAGCCTGGGCCCAGAGCCAAGAGC
GTGGTGCACCAGTACCTGGACGTTGTGGGAGCCATACCGCTACCTGTCGGCCTGGGCCTACCTCCCACCCGCTACCCCGCCAGCGTTCTGCGTAGCGGCCGCCACTT
CCCCCTGGACGTCCAATGGAACGACCTGGACTACATGGACTCCGGAGGACTTCCGGGACTTCCGGGCATCGTGCACAGGAGCTGACCAGTGATGATGTCGTGG
ATCCTGCCATCAGCAGCTCGGGCCCTGCCGGGACGTACAGGCCTACGACGAGGGTCTGCGAGGGGGGTTTTCATCACCAACGACATCCAGCCGCCGGTCCCCGCAC
TTCACCAACCCCACAGCCCTGGCCTGAGTTCCATGACCAGGTGCCCTTCGACGGCATGTGGATTGACATGAACGAGCCTGAGGACGGCTGCCCCAACAA
TGAGCTGGAGAACCCACCCTACGTGCCTGGGGTGGTTGGGGGACACGCCCATTTGTGATCTCCGCGCTCAGGCCACGGCCGATACCGCGGCCGCTGCCGTGCCA
GAAATCGTCGCAGTTTAACCTGCTGGGGGTGGCCTCGTGGGCCGACGTCTGCGGCTTCCTGGGCAACACGCTCAGAGGACGTCTGTGTGCTCGCTGGTCACCGTTACGCCTTCATGCGAACACAACAG
CCTGCTCAGTCTGCCCCAGGAGCCGTACAGCTTCAGCGACGCCGCCTCACCCTGCGCTACGCACTCTCACCCCCCACGTCGCGGGGGAGACCGGCTGCACGGCTGCTGGCCGCCGTGGAGCTGAACG
TGCCGGCGCCCCTCTTCCTGGAGTTCCCCAAGCACTCTAGCACCTGGACCACCAGCTCCTGTGGGGGCAGCCCTGCTCATCACCCCAGTGCTCTACTTCCCCTTG
GGCACATGGTAGCACCTGCAGACGGTGCCAATAGAGCCCTTGGCAGCCTCCCCGTGAGCCAGCCATCCATACGTCTGGCCCCCCTGGACGACATCAAGCGT
CCACCTCCGGGCTGGTACATCATCCCCCTGGCAGGGCCTGGCCTGGCTGTGGCCCTGACCAGAGGTGGAGAGGCCCGAGGGGAGCTGTTCTGGGACGATGGAG
AGAGCCTGGAAGTGCTGGAGGAGGGGCCTACACACAGGTCATCTTCCTGGCCAGGAATAACACGATCTGTGAATGAGCTGGCTGTGACCAGTGAAGGTGACTGTCCTGGGCGTG
GCCACGGGCCCCAGAGGTCCTCTCCAAGGGTGTCCTGTCTCCAACTTACCTACACGCCCGACACCAAGTCCTGTGATGCTGGGCTTGTTAACTGCCAATTATTTTTAATAAAAGGGGCATTTGGAAAAAAAAAAAAAAAGG
AGTGTGTTAGTCTCCTCCAGAGGGAGGCTGGTTCCCCAGAGGAACAGAGCCTGTGTGCGGCACAGCTCTGTGCGGCCTGGAAGTTGCCCATCTCCTGGCCCTCACCACGTGCCCCCTGGCCCTTGTCCTTAATAAAATTAAGT
TAGCAGTCGCACAGATGAATTCTGCGACATCTGTGGCTTCTAGCTGCCCGGGTGGCATCCCTGTGACCCCTCCCCAGTGCCTCTCCTGGCCCTGGAAGTTGCCCACTCCAGCCTTCTGTCCTTCATAATAAAATTTAAGT
TGCATCATTTTGTCTGACTAGGTGTCCTTCTATAATATTATGGGGTGGAGGGGGGTGGTATGGAGCAAGGGGCAAGTTGGGAAGACAACCTGACTTATTGTTGGGATTCCAAGCATCGAGTAAGGACATGGCGGGTTA
ATCATTAACTACAAGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAAAGGTCGCCCGACGCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCG
CAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATCACTAGGGGTTCCTGCGGCCGTCGACCTGCAGGCATGCAAGCTTGGCACTGGCCGTCGTTTTACAACGTCGTGACTGGGAAAACCCTGGCGTTACCCAACTTAATCGCCTTGCAG
CACATCCCCCTTTCGCCAGCTGGCGTAATAGCGAAGAGGCCCGCACCGATCGCCCTTCCCAACAGTTGCGCAGCCTGAATGGCGAATGGGACGCGCCCTGTAGCGGCGCATTAAGCGCGGCGGGTGTGGTGGTTACGCGCAG
CGTGACCGCTACACTTGCCAGCGCCCTAGCGCCCGCTCCTTTCGCTTTCTTCCCTTCCTTTCTCGCCACGTTCGCCGGCTTTCCCCGTCAAGCTCTAAATCGGGGGCTCCCTTTAGGGTTCCGATTTAGTGCTTTACGGCA
CCTCGACCCCAAAAAACTTGATTAGGGTGATGGTTCACGTAGTGGGCCATCGCCCTGATAGACGGTTTTTCGCCCTTTGACGTTGGAGTCCACGTTCTTTAATAGTGGACTCTTGTTCCAAACTGGAACAACACTCAACCCTA
TCTCGGTCTATTCTTTTGATTTATAAGGGATTTTGCCGATTTCGGCCTATTGGTTAAAAAATGAGCTGATTTAACAAAAATTTAACGCGAATTTTAACAAAATATTAACGCTTACAATTTCCTGATGCGGTATTTTCTCCTTACG
CATCTGTGCGGTATTTCACACCGCATATGGTGCACTCTCAGTACAATCTGCTCTGATGCCGCATAGTTAAGCCAGCCCCGACACCCGCCAACACCCGCTGACGCGCCCTGACGGGCTTGTCTGCTCCCGGCATCCGCTTACA
GACAAGCTGTGACCGTCTCCGGGAGCTGCATGTGTCAGAGGTTTTCACCGTCATCACCGAAACGCGCGAGGCAGCAGATCAATTCGCGCGCGAAGGCGAAGCGGCATGCATTTACGTTGACACCATCGAATGGCGCAAAACC
TTTCGCGGTATGGCATGATAGCGCCCGGAAGAGAGTCAATTCAGGGTGGTGAATGTGAAACCAGTAACGTTATACGATGTCGCAGAGTATGCCGGTGTCTCTTATCAGACCGTTTCCCGCGTGGTGAACCAGGCCAGCCACG
TTTCTGCGAAAACGCGGGAAAAAGTGGAAGCGGCGATGCGGTGCGGGCCTGGCGAAAGGGGGATGTGCTGCAAGGCGATTAAGTTGGGTAACGCCAGGGTTTTCCCAGTCACGACGTTGTAAAACGACGGCGCAAGGAATG
GTGCATGCAAGGAGATGGCGCCCAACAGTCCCCCGGCCACGGGGCCTGCCACCATACCCACGCCGAAACAAGCGCTCATGAGCCCGAAGTGGCGAGCCCGATCTTCCCCATCGGTGATGTCGGCGATATAGGCGCCAGCAACC
GCACCTGTGGCGCCGGTGATGCCGGCCACGATGCGTCCGGCGTAGAGGATCGAGATCTCGATCCCGCGAAATTAATACGACTCACTATAGGGAGACCCAAGCTTGGTACCGAGCTCGGATCCACTAGTAACGGCCGCCAGTGT
GCTGGAATTCGCCCTTCTCGAGGCCGAAGGACCGAGCGCAGAAGTGGTCCTGCAACTTTATCCGCCTCCATCCAGTCTATTAATTGTTGCCGGGAAGCTAGAGTAAGTAGTTCGCCAGTTAATAGTTTGCGCAACGTTGTT
GCCATTGCTACAGGCATCGTGGTGTCACGCTCGTCGTTTGGTATGGCTTCATTCAGCTCCGGTTCCCAACGATCAAGGCGAGTTACATGATCCCCCATGTTGTGCAAAAAAGCGGTTAGCTCCTTCGGTCCTCCGATCGTTGT
CAGAAGTAAGTTGGCCGCAGTGTTATCACTCATGGTTATGGCAGCACTGCATAATTCTCTTACTGTCATGCCATCCGTAAGATGCTTTTCTGTGACTGGTGAGTACTCAACCAAGTCATTCTGAGAATAGTGTATGCGGCGA
CCGAGTTGCTCTTGCCCGGCGTCAATACGGGATAATACCGCGCCACATAGCAGAACTTTAAAAGTGCTCATCATTGGAAAACGTTCTTCGGGGCGAAAACTCTCAAGGATCTTACCGCTGTTGAGATCCAGTTCGATGTAACC
CACTCGTGCACCCAACTGATCTTCAGCATCTTTTACTTTCACCAGCGTTTCTGGGTGAGCAAAAACAGGAAGGCAAAATGCCGCAAAAAAGGGAATAAGGGCGACACGGAAATGTTGAATACTCATACTCTTCCTTTTTCAATA
TTATTGAAGCATTTATCAGGGTTATTGTCTCATGAGCGGATACATATTTGAATGTATTTAGAAAAATAAACAAATAGGGGTTCCGCGCACATTTCCCCGAAAAGTGCCACCTGACGTCTAAGAAACCATTATTATCATGACATTA
ACCTATAAAAATAGGCGTATCACGAGGCCCTTTCGTCTTCAAGAATTCGCCCTTAGCTGTCCTCGAGGGCCCAAGCTTGGCGTAATCATGGTCATAGCTGTTTCCTGTGTGAAATTGTTATCCGCTCACAATTCCACACAACA
TACGAGCCGGAAGCATAAAGTGTAAAGCCTGGGGTGCCTAATGAGTGAGCTAACTCACATTAATTGCGTTGCGCTCACTGCCCGCTTTCCAGTCGGGAAACCTGTCGTGCCAGCTGCATTAATGAATCGGCCAACGCGCGGG
AGAGGCGGTTTGCGTATTGGGCGCTCTTCCGCTTCCTCGCTCACTGACTCGCTGCGCTCGGTCGTTCGGCTGCGGCGAGCGGTATCAGCTCACTCAAAGGCGGTAATACGGTTATCCACAGAATCAGGGGATAACGCAGGAAA
GAACATGTGAGCAAAAGGCCAGCAAAAGGCCAGGAACCGTAAAAAGGCCGCGTTGCTGGCGTTTTTCCATAGGCTCCGCCCCCCTGACGAGCATCACAAAAATCGACGCTCAAGTCAGAGGTGGCGAAACCCGACAGGACTA
TAAAGATACCAGGCGTTTCCCCCTGGAAGCTCCCTCGTGCGCTCTCCTGTTCCGACCCTGCCGCTTACCGGATACCTGTCCGCCTTTCTCCCTTCGGGAAGCGTGGCGCTTTCTCATAGCTCACGCTGTAGGTATCTCAGTT
CGGTGTAGGTCGTTCGCTCCAAGCTGGGCTGTGTGCACGAACCCCCCGTTCAGCCCGACCGCTGCGCCTTATCCGGTAACTATCGTCTTGAGTCCAACCCGGTAAGACACGACTTATCGCCACTGGCAGCAGCCACTGGTAA
CAGGATTAGCAGAGCGAGGTATGTAGGCGGTGCTACAGAGTTCTTGAAGTGGTGGCCTAACTACGGCTACACTAGAAGGACAGTATTTGGTATCTGCGCTCTGCTGAAGCCAGTTACCTTCGGAAAAAGAGTTGGTAGCTCTT
GATCCGGCAAACAAACCACCGCTGGTAGCGGTGGTTTTTTGTTTGCAAGCAGCAGATTACGCGCAGAAAAAAGGATCTCAAGAAGATCCTTTGATCTTTTCTACGGGGTCTGACGCTCAGTGGAACGAAAACTCACGTTAAGG
GATTTTGGTCATGAGATTATCAAAAAGGATCTTCACCTAGATCCTTTTAAATTAAAAATGAAGTTTTAAATCAATCTAAAGTATATATGAGTAAACTTGGTCTGACAGTTACCAATGCTTAATCAGTGAGGCACCTATCTCAGCG
ATCTGTCTATTTCGTTCATCCATAGTTGCCTGACTCCCCGTCGTGTAGATAACTACGATACGGGAGGGCTTACCATCTGGCCCCAGTGCTGCAATGATACCGCGAGACCCACGCTCACCGGCTCCAGATTTATCAGCAATAAA
CCAGCCAGCCGGAAGGGCCGAGCGCAGAAGTGGTCCTGCAACTTTATCCGCCTCCATCCAGTCTATTAATTGTTGCCGGGAAGCTAGAGTAAGTAGTTCGCCAGTTAATAGTTTGCGCAACGTTGTTGCCATTGCTACAGGCA
TCGTGGTGTCACGCTCGTCGTTTGGTATGGCTTCATTCAGCTCCGGTTCCCAACGATCAAGGCGAGTTACATGATCCCCCATGTTGTGCAAAAAAGCGGTTAGCTCCTTCGGTCCTCCGATCGTTGTCAGAAGTAAGTTGGCC
GCAGTGTTATCACTCATGGTTATGGCAGCACTGCATAATTCTCTTACTGTCATGCCATCCGTAAGATGCTTTTCTGTGACTGGTGAGTACTCAACCAAGTCATTCTGAGAATAGTGTATGCGGCGACCGAGTTGCTCTTGCCC
GGCGTCAATACGGGATAATACCGCGCCACATAGCAGAACTTTAAAAGTGCTCATCATTGGAAAACGTTCTTCGGGGCGAAAACTCTCAAGGATCTTACCGCTGTTGAGATCCAGTTCGATGTAACCCACTCGTGCACCCAACTG
ATCTTCAGCATCTTTTACTTTCACCAGCGTTTCTGGGTGAGCAAAAACAGGAAGGCAAAATGCCGCAAAAAAGGGAATAAGGGCGACACGGAAATGTTGAATACTCATACTCTTCCTTTTTCAATATTATTGAAGCATTTATCAG
GGTTATTGTCTCATGAGCGGATACATATTTGAATGTATTTAGAAAAATAAACAAATAGGGGTTCCGCGCACATTTCCCCGAAAAGTGCCACCTGACGTCTAAGAAACCATTATTATCATGACATTAACCTATAAAAATAGGCGTA
TCACGAGGCCCTTTCGTCTTCAAGAATTCGCCCTTAGCTGTCCTCGAGGGCCCAAGCTTGGCGTAATCATGGTCATAGCTGTTTCCTGTGTGAAATTGTTATCCGCTCACAATTCCACACAACATACGAGCCGGAAGCATAAA
GTGTAAAGCCTGGGGTGCCTAATGAGTGAGCTAACTCACATTAATTGCGTTGCGCTCACTGCCCGCTTTCCAGTCGGGAAACCTGTCGTGCCAGCTGCATTAATGAATCGGCCAACGCGCGGGAGAGGCGGTTTGCGTATTG
GGCGCTCTTCCGCTTCCTCGCTCACTGACTCGCTGCGCTCGGTCGTTCGGCTGCGGCGAGCGGTATCAGCTCACTCAAAGGCGGTAATACGGTTATCCACAGAATCAGGGGATAACGCAGGAAAGAACATGTGAGCAAAAGGCC
AGCAAAAGGCCAGGAACCGTAAAAAGGCCGCGTTGCTGGCGTTTTTCCATAGGCTCCGCCCCCCTGACGAGCATCACAAAAATCGACGCTCAAGTCAGAGGTGGCGAAACCCGACAGGACTATAAAGATACCAGGCGTTTCCC
CCTGGAAGCTCCCTCGTGCGCTCTCCTGTTCCGACCCTGCCGCTTACCGGATACCTGTCCGCCTTTCTCCCTTCGGGAAGCGTGGCGCTTTCTCATAGCTCACGCTGTAGGTATCTCAGTTCGGTGTAGGTCGTTCGCTCCAA
GCTGGGCTGTGTGCACGAACCCCCCGTTCAGCCCGACCGCTGCGCCTTATCCGGTAACTATCGTCTTGAGTCCAACCCGGTAAGACACGACTTATCGCCACTGGCAGCAGCCACTGGTAACAGGATTAGCAGAGCGAGGTATG
TAGGCGGTGCTACAGAGTTCTTGAAGTGGTGGCCTAACTACGGCTACACTAGAAGGACAGTATTTGGTATCTGCGCTCTGCTGAAGCCAGTTACCTTCGGAAAAAGAGTTGGTAGCTCTTGATCCGGCAAACAAACCACCGCT
GGTAGCGGTGGTTTTTTGTTTGCAAGCAGCAGATTACGCGCAGAAAAAAGGATCTCAAGAAGATCCTTTGATCTTTTCTACGGGGTCTGACGCTCAGTGGAACGAAAACTCACGTTAAGGGATTTTGGTCATGAGATTATCAAA
AAGGATCTTCACCTAGATCCTTTTAAATTAAAAATGAAGTTTTAAATCAATCTAAAGTATATATGAGTAAACTTGGTCTGACAGTTACCAATGCTTAATCAGTGAGGCACCTATCTCAGCGATCTGTCTATTTCGTTCATCCATAG
TTGCCTGACTCCCCGTCGTGTAGATAACTACGATACGGGAGGGCTTACCATCTGGCCCCAGTGCTGCAATGATACCGCGAGACCCACGCTCACCGGCTCCAGATTTATCAGCAATAAACCAGCCAGCCGGAAGGGCCGAGCGCA
GAAGTGGTCCTGCAACTTTATCCGCCTCCATCCAGTCTATTAATTGTTGCCGGGAAGCTAGAGTAAGTAGTTCGCCAGTTAATAGTTTGCGCAACGTTGTTGCCATTGCTACAGGCATCGTGGTGTCACGCTCGTCGTTTGGTA
TGGCTTCATTCAGCTCCGGTTCCCAACGATCAAGGCGAGTTACATGATCCCCCATGTTGTGCAAAAAAGCGGTTAGCTCCTTCGGTCCTCCGATCGTTGTCAGAAGTAAGTTGGCCGCAGTGTTATCACTCATGGTTATGGCAG
CACTGCATAATTCTCTTACTGTCATGCCATCCGTAAGATGCTTTTCTGTGACTGGTGAGTACTCAACCAAGTCATTCTGAGAATAGTGTATGCGGCGACCGAGTTGCTCTTGCCCGGCGTCAATACGGGATAATACCGCGCCACA
TAGCAGAACTTTAAAAGTGCTCATCATTGGAAAACGTTCTTCGGGGCGAAAACTCTCAAGGATCTTACCGCTGTTGAGATCCAGTTCGATGTAACCCACTCGTGCACCCAACTGATCTTCAGCATCTTTTACTTTCACCAGCGTT
TCTGGGTGAGCAAAAACAGGAAGGCAAAATGCCGCAAAAAAGGGAATAAGGGCGACACGGAAATGTTGAATACTCATACTCTTCCTTTTTCAATATTATTGAAGCATTTATCAGGGTTATTGTCTCATGAGCGGATACATATTTG
AATGTATTTAGAAAAATAAACAAATAGGGGTTCCGCGCACATTTCCCCGAAAAGTGCCACCTGACGTCTAAGAAACCATTATTATCATGACATTAACCTATAAAAATAGGCGTATCACGAGGCCCTTTCGTCTTCAAGAATTCGC
CCTTAGCTGTCCTCGAGGGCCCAAGCTTGGCGTAATCATGGTCATAGCTGTTTCCTGTGTGAAATTGTTATCCGCTCACAATTCCACACAACATACGAGCCGGAAGCATAAAGTGTAAAGCCTGGGGTGCCTAATGAGTGAGCTA
ACTCACATTAATTGCGTTGCGCTCACTGCCCGCTTTCCAGTCGGGAAACCTGTCGTGCCAGCTGCATTAATGAATCGGCCAACGCGCGGGAGAGGCGGTTTGCGTATTGGGCGCTCTTCCGCTTCCTCGCTCACTGACTCGCTG
CGCTCGGTCGTTCGGCTGCGGCGAGCGGTATCAGCTCACTCAAAGGCGGTAATACGGTTATCCACAGAATCAGGGGATAACGCAGGAAAGAACATGTGAGCAAAAGGCCAGCAAAAGGCCAGGAACCGTAAAAAGGCCGCGTT
GCTGGCGTTTTTCCATAGGCTCCGCCCCCCTGACGAGCATCACAAAAATCGACGCTCAAGTCAGAGGTGGCGAAACCCGACAGGACTATAAAGATACCAGGCGTTTCCCCCTGGAAGCTCCCTCGTGCGCTCTCCTGTTCCGACC
CTGCCGCTTACCGGATACCTGTCCGCCTTTCTCCCTTCGGGAAGCGTGGCGCTTTCTCATAGCTCACGCTGTAGGTATCTCAGTTCGGTGTAGGTCGTTCGCTCCAAGCTGGGCTGTGTGCACGAACCCCCCGTTCAGCCCGA
CCGCTGCGCCTTATCCGGTAACTATCGTCTTGAGTCCAACCCGGTAAGACACGACTTATCGCCACTGGCAGCAGCCACTGGTAACAGGATTAGCAGAGCGAGGTATGTAGGCGGTGCTACAGAGTTCTTGAAGTGGTGGCCTAA
CTACGGCTACACTAGAAGGACAGTATTTGGTATCTGCGCTCTGCTGAAGCCAGTTACCTTCGGAAAAAGAGTTGGTAGCTCTTGATCCGGCAAACAAACCACCGCTGGTAGCGGTGGTTTTTTGTTTGCAAGCAGCAGATTACG
CGCAGAAAAAAGGATCTCAAGAAGATCCTTTGATCTTTTCTACGGGGTCTGACGCTCAGTGGAACGAAAACTCACGTTAAGGGATTTTGGTCATGAGATTATCAAAAAGGATCTTCACCTAGATCCTTTTAAATTAAAAATGAAG
TTTTAAATCAATCTAAAGTATATATGAGTAAACTTGGTCTGACAGTTACCAATGCTTAATCAGTGAGGCACCTATCTCAGCGATCTGTCTATTTCGTTCATCCATAGTTGCCTGACTCCCCGTCGTGTAGATAACTACGATACGG
GAGGGCTTACCATCTGGCCCCAGTGCTGCAATGATACCGCGAGACCCACGCTCACCGGCTCCAGATTTATCAGCAATAAACCAGCCAGCCGGAAGGGCCGAGCGCAGAAGTGGTCCTGCAACTTTATCCGCCTCCATCCAGTCTA
TTAATTGTTGCCGGGAAGCTAGAGTAAGTAGTTCGCCAGTTAATAGTTTGCGCAACGTTGTTGCCATTGCTACAGGCATCGTGGTGTCACGCTCGTCGTTTGGTATGGCTTCATTCAGCTCCGGTTCCCAACGATCAAGGCGAG
TTACATGATCCCCCATGTTGTGCAAAAAAGCGGTTAGCTCCTTCGGTCCTCCGATCGTTGTCAGAAGTAAGTTGGCCGCAGTGTTATCACTCATGGTTATGGCAGCACTGCATAATTCTCTTACTGTCATGCCATCCGTAAGATG
CTTTTCTGTGACTGGTGAGTACTCAACCAAGTCATTCTGAGAATAGTGTATGCGGCGACCGAGTTGCTCTTGCCCGGCGTCAATACGGGATAATACCGCGCCACATAGCAGAACTTTAAAAGTGCTCATCATTGGAAAACGTTCT
TCGGGGCGAAAACTCTCAAGGATCTTACCGCTGTTGAGATCCAGTTCGATGTAACCCACTCGTGCACCCAACTGATCTTCAGCATCTTTTACTTTCACCAGCGTTTCTGGGTGAGCAAAAACAGGAAGGCAAAATGCCGCAAAAA
AGGGAATAAGGGCGACACGGAAATGTTGAATACTCATACTCTTCCTTTTTCAATATTATTGAAGCATTTATCAGGGTTATTGTCTCATGAGCGGATACATATTTGAATGTATTTAGAAAAATAAACAAATAGGGGTTCCGCGCA
CATTTCCCCGAAAAGTGCCACCTGACGTCTAAGAAACCATTATTATCATGACATTAACCTATAAAAATAGGCGTATCACGAGGCCCTTTCGTCTTCAAGAATTCGCCCTTAGCTGTCCTCGAGGGCCCAAGCTTGGCGTAATCATG
GTCATAGCTGTTTCCTGTGTGAAATTGTTATCCGCTCACAATTCCACACAACATACGAGCCGGAAGCATAAAGTGTAAAGCCTGGGGTGCCTAATGAGTGAGCTAACTCACATTAATTGCGTTGCGCTCACTGCCCGCTTTCCAG
TCGGGAAACCTGTCGTGCCAGCTGCATTAATGAATCGGCCAACGCGCGGGAGAGGCGGTTTGCGTATTGGGCGCTCTTCCGCTTCCTCGCTCACTGACTCGCTGCGCTCGGTCGTTCGGCTGCGGCGAGCGGTATCAGCTCACTC
AAAGGCGGTAATACGGTTATCCACAGAATCAGGGGATAACGCAGGAAAGAACATGTGAGCAAAAGGCCAGCAAAAGGCCAGGAACCGTAAAAAGGCCGCGTTGCTGGCGTTTTTCCATAGGCTCCGCCCCCCTGACGAGCATC
ACAAAAATCGACGCTCAAGTCAGAGGTGGCGAAACCCGACAGGACTATAAAGATACCAGGCGTTTCCCCCTGGAAGCTCCCTCGTGCGCTCTCCTGTTCCGACCCTGCCGCTTACCGGATACCTGTCCGCCTTTCTCCCTTCG
GGAAGCGTGGCGCTTTCTCATAGCTCACGCTGTAGGTATCTCAGTTCGGTGTAGGTCGTTCGCTCCAAGCTGGGCTGTGTGCACGAACCCCCCGTTCAGCCCGACCGCTGCGCCTTATCCGGTAACTATCGTCTTGAGTCCAAC
CCGGTAAGACACGACTTATCGCCACTGGCAGCAGCCACTGGTAACAGGATTAGCAGAGCGAGGTATGTAGGCGGTGCTACAGAGTTCTTGAAGTGGTGGCCTAACTACGGCTACACTAGAAGGACAGTATTTGGTATCTGCGCTC
TGCTGAAGCCAGTTACCTTCGGAAAAAGAGTTGGTAGCTCTTGATCCGGCAAACAAACCACCGCTGGTAGCGGTGGTTTTTTGTTTGCAAGCAGCAGATTACGCGCAGAAAAAAGGATCTCAAGAAGATCCTTTGATCTTTTCT
ACGGGGTCTGACGCTCAGTGGAACGAAAACTCACGTTAAGGGATTTTGGTCATGAGATTATCAAAAAGGATCTTCACCTAGATCCTTTTAAATTAAAAATGAAGTTTTAAATCAATCTAAAGTATATATGAGTAAACTTGGTCTG
ACAGTTACCAATGCTTAATCAGTGAGGCACCTATCTCAGCGATCTGTCTATTTCGTTCATCCATAGTTGCCTGACTCCCCGTCGTGTAGATAACTACGATACGGGAGGGCTTACCATCTGGCCCCAGTGCTGCAATGATACCGCG
AGACCCACGCTCACCGGCTCCAGATTTATCAGCAATAAACCAGCCAGCCGGAAGGGCCGAGCGCAGAAGTGGTCCTGCAACTTTATCCGCCTCCATCCAGTCTATTAATTGTTGCCGGGAAGCTAGAGTAAGTAGTTCGCCAGTTA
ATAGTTTGCGCAACGTTGTTGCCATTGCTACAGGCATCGTGGTGTCACGCTCGTCGTTTGGTATGGCTTCATTCAGCTCCGGTTCCCAACGATCAAGGCGAGTTACATGATCCCCCATGTTGTGCAAAAAAGCGGTTAGCTCCTT
CGGTCCTCCGATCGTTGTCAGAAGTAAGTTGGCCGCAGTGTTATCACTCATGGTTATGGCAGCACTGCATAATTCTCTTACTGTCATGCCATCCGTAAGATGCTTTTCTGTGACTGGTGAGTACTCAACCAAGTCATTCTGAGAA
TAGTGTATGCGGCGACCGAGTTGCTCTTGCCCGGCGTCAATACGGGATAATACCGCGCCACATAGCAGAACTTTAAAAGTGCTCATCATTGGAAAACGTTCTTCGGGGCGAAAACTCTCAAGGATCTTACCGCTGTTGAGATCC
AGTTCGATGTAACCCACTCGTGCACCCAACTGATCTTCAGCATCTTTTACTTTCACCAGCGTTTCTGGGTGAGCAAAAACAGGAAGGCAAAATGCCGCAAAAAAGGGAATAAGGGCGACACGGAAATGTTGAATACTCATACTC
TTCCTTTTTCAATATTATTGAAGCATTTATCAGGGTTATTGTCTCATGAGCGGATACATATTTGAATGTATTTAGAAAAATAAACAAATAGGGGTTCCGCGCACATTTCCCCGAAAAGTGCCACCTGACGTCTAAGAAACCATTA
TTATCATGACATTAACCTATAAAAATAGGCGTATCACGAGGCCCTTTCGTCTTCAAGAATTCGCCCTTAGCTGTCCTCGAGGGCCCAAGCTTGGCGTAATCATGGTCATAGCTGTTTCCTGTGTGAAATTGTTATCCGCTCACAA
TTCCACACAACATACGAGCCGGAAGCATAAAGTGTAAAGCCTGGGGTGCCTAATGAGTGAGCTAACTCACATTAATTGCGTTGCGCTCACTGCCCGCTTTCCAGTCGGGAAACCTGTCGTGCCAGCTGCATTAATGAATCGGCCAA
CGCGCGGGAGAGGCGGTTTGCGTATTGGGCGCTCTTCCGCTTCCTCGCTCACTGACTCGCTGCGCTCGGTCGTTCGGCTGCGGCGAGCGGTATCAGCTCACTCAAAGGCGGTAATACGGTTATCCACAGAATCAGGGGATAACG
CAGGAAAGAACATGTGAGCAAAAGGCCAGCAAAAGGCCAGGAACCGTAAAAAGGCCGCGTTGCTGGCGTTTTTCCATAGGCTCCGCCCCCCTGACGAGCATCACAAAAATCGACGCTCAAGTCAGAGGTGGCGAAACCCGACAG
GACTATAAAGATACCAGGCGTTTCCCCCTGGAAGCTCCCTCGTGCGCTCTCCTGTTCCGACCCTGCCGCTTACCGGATACCTGTCCGCCTTTCTCCCTTCGGGAAGCGTGGCGCTTTCTCATAGCTCACGCTGTAGGTATCTCAG
TTCGGTGTAGGTCGTTCGCTCCAAGCTGGGCTGTGTGCACGAACCCCCCGTTCAGCCCGACCGCTGCGCCTTATCCGGTAACTATCGTCTTGAGTCCAACC

【表９－５９】



pＰ０６５＿ｓｅｑ１００＿２９－５６欠失（配列番号４７０）

【化９】

```
   1 tctagagcta gcatatggat ccatcgattt agggataaca gggtaattat cagcacacaa
  61 ttgcccatta tacgcgcgta taatggacta ttgtgtgctg atatctgtac acttaagggc
 121 tagatcttag cttacgtcac tagagggtcc acgtttagtt tttaagatcc attgatctcc
 181 taaacgctgc aagattcgca acctggtata cttagcctag gcgctaggtc ctagtgcagc
 241 gggacttttt ttctaaagtc gttgagagga ggagtcgtca gaccagatag ctttgatgtc
 301 ctgatcggaa ggatcgttgg ccccccctgca ggcagctgtt aattaactgc gcgctcgctc
 361 gctcactgag gccgcccggg caaagcccgg gcgtcgggcg acctttggtc gcccggcctc
 421 agtgagcgag cgagcgcgca gagagggagt ggccaactcc atcactaggg gttccttgta
 481 gttaatgatt aacccgccat gctacttatc tacggcgcgc cacgcgttct aggagttaat
 541 ttttaaaaag cagtcaaaag tccaagtgcc cttgcgagca tttactctct ctgtttgctc
 601 tggttaataa tctcaggagc acaaacattc cttactagtt ctaggagtta atttttaaaa
 661 agcagtcaaa agtccaagtg cccttgcgag catttactct ctctgtttgc tctggttaat
 721 aatctcagga gcacaaacat tccttactag ttctagagcg gccgccagtg tgctggaatt
 781 cggctttttt agggctggaa gctacctttg acatcatttc ctctgcgaat gcatgtataa
 841 tttctacaga acctattaga aaggatcacc cagcctctgc ttttgtacaa ctttccctta
 901 aaaaactgcc aatcccactg ctgtttggcc caatagtgag aacttttcc tgctgcctct
 961 tggtgctttt gcctatggcc cctattctgc ctgctgaaga cactcttgcc agcatggact
1021 taaacccctc cagctctgac aatcctcttt ctcttttgtt ttacatgaag ggtctggcag
1081 ccaaagcaat cactcaaagt tcaaacctta tcatttttg ctttgttcct cttggccttg
1141 gttttgtaca tcagctttga aaataccatc ccagggttaa tgctggggtt aatttataac
1201 tgagagtgct ctagttctgc aatacaggac atgctataaa aatggaaaga tgttgctttc
1261 tgagagatca ggtggattct tgggcatttg cttaagcttg gtaccgccac catgggggtg
1321 aggcaccctc cctgttctca caggctgctg gctgtgtgtg ctctggtgtc tctggccact
1381 gctgccctgc tgggccagca gggggccagc aggccaggcc ccagggatgc ccaggcccac
1441 cctggcagac ccagggctgt gcccacccag tgtgatgtgc ctcccaacag cagatttgac
1501 tgtgcccctg ataaggccat tactcaggaa cagtgtgagg ccaggggctg ctgctatatc
1561 cctgccaagc agggcctgca gggggcccag atggggcagc cctggtgctt cttcccccc
1621 agctacccct cttataagct ggagaatctg agcagctctg aaatgggcta cactgccact
1681 ctgaccagga ctacccccac cttcttcccc aaggatattc tgactctgag gctggatgtg
1741 atgatggaga ctgagaacag gctgcacttc accatcaagg accctgccaa caggaggtat
1801 gaggtgcccc tggaaactcc cagggtgcac tctagggccc ccagcccct gtattctgtg
1861 gagttctctg aggagccttt tggggtcatt gtccacaggc agctggatgg cagggtgctg
1921 ctgaatacta ctgtggcccc tctgttcttt gctgaccagt tcctgcagct gagcaccagc
1981 ctgccttctc agtacattac tggcctggct gagcatctga gccccctgat gctgagcacc
2041 tcttggacca gaatcaccct gtggaacagg gacctggctc ccactcctgg ggccaacctg
2101 tatggcagcc acccctcta cctggccctg gaggatgggg gctctgccca tggggtgttc
2161 ctgctgaaca gcaatgccat ggatgtggtg ctgcagccct ctcctgccct gtcttggaga
2221 tctactgggg gcatcctgga tgtgtatatc ttcctggggc ctgagcccaa gtctgtggtg
2281 cagcagtacc tggatgtggt gggctacccc ttcatgcccc cctactgggg cctgggcttc
2341 cacctgtgca ggtggggcta ctcttctact gctatcacca ggcaggtggt ggagaacatg
2401 accagggctc acttccctct ggatgtgcag tggaatgacc tggactacat ggactctagg
2461 agagacttca cttttaataa ggatgggttc agggactttc ctgccatggt gcaggagctg
2521 catcaggggg gcaggagata tatgatgatt gtggaccctg ctatttctag ctctggccct
2581 gctggcagct ataggcccta tgatgagggg ctgaggaggg gggtgttcat cactaatgag
2641 actggccagc ccctgattgg caaggtgtgg cctggctcta ctgccttccc tgatttcacc
2701 aaccccactg ccctggcctg gtgggaggat atggtggctg agtttcatga ccaggtgccc
2761 tttgatggca tgtggattga catgaatgag cccagcaact ttatcagggg ctctgaagat
2821 ggctgcccca acaatgagct ggagaacccc ccctatgtgc ctggggtggt gggggcacc
2881 ctgcaggctg ccaccatctg tgccagcagc caccagttcc tgagcaccca ctataacctg
2941 cacaacctgt atggcctgac tgaggccatt gcctctcaca gggccctggt gaaggctagg
3001 gggactaggc cctttgtgat cagcaggtct acttttgctg gccatggcag gtatgctggg
3061 cactggactg gggatgtgtg gtctagctgg gagcagctgg ccagctctgt gcctgagatc
3121 ctgcagttta atctgctggg ggtgcccctg gtgggggctg atgtgtgtgg cttcctgggc
3181 aatacctctg aggagctgtg tgtgaggtgg actcagctgg gggctttcta ccccttcatg
3241 agaaaccaca actctctgct gagcctgccc caggagccct attcttttc tgagcctgcc
3301 cagcaggcta tgaggaaggc cctgactctg aggtatgccc tgctgcccca cctgtatacc
3361 ctgttccatc aggcccatgt ggctggggag actgtggcca gacctctgtt cctggagttc
3421 cccaaggata gctctacttg gactgtggac caccagctgc tgtgggggga ggctctgctg
3481 atcacccctg tgctgcaggc tgggaaggct gaggtgactg gctatttccc cctgggcacc
3541 tggtatgatc tgcagactgt gcccattgag gccctgggct ctctgccccc tccccctgct
3601 gccccccaggg agcctgccat ccactctgag ggccagtggg tgaccctgcc tgcccctctg
3661 gacactatca atgtgcacct gagggctggc tacatcatcc ccctgcaggg ccctggcctg
3721 actaccactg agtctaggca gcagcccatg gccctggctg tggctctgac caaggggggg
3781 gaggccaggg gggagctgtt ctgggatgat ggggagtctc tggaggtgct ggagaggggg
3841 gcctacaccc aggtgatctt cctggctagg aataacacca ttgtcaatga gctggtgagg
3901 gtgacctctg agggggctgg cctgcagctg cagaaggtga ctgtgctggg ggtggctact
3961 gccccccagc aggtgctgag caatggggtg cctgtgagca acttcaccta tagccctgac
```

【化１０】

4021 accaaggtgc tggacatctg tgtgagcctg ctgatggggg agcagttcct ggtgagctgg
4081 tgctaattta aatctcgagc cgggcggagt gtgttagtct ctccagaggg aggctggttc
4141 cccagggaag cagagcctgt gtgcgggcag cagctgtgtg cgggcctggg ggttgttaag
4201 tgcaattatt tttaataaaa ggggcatttg gaaaaaaaaa aaaaaggtag cagtcgacag
4261 atgaattctg cagatctgtg gcttctagct gcccgggtgg catccctgtg acccctcccc
4321 agtgcctctc ctggccctgg aagttgccac tccagtgccc accagccttg tcctaataaa
4381 attaagttgc atcattttgt ctgactaggt gtccttctat aatattatgg ggtggagggg
4441 ggtggtatgg agcaaggggc aagttgggaa gacaacctgt agggcctgcg gggtctattg
4501 ggaaccaagc tggagtgcag tggcacaatc ttggctcact gcaatctccg cctcctgggt
4561 tcaagcgatt ctcctgcctc agcctcccga gttgttggga ttccaggcat gcatgaccag
4621 gctcagctaa tttttgtttt tttggtagag acggggtttc accatattgg ccaggctggt
4681 ctccaactcc taatctcagg tgatctaccc accttggcct cccaaattgc tgggattaca
4741 ggcgtgaacc actgctccct tccctgtcct tctgatttta aaaaaaagag aaatgttctg
4801 gcacctgcac ttgcactggg gacagcctat tttgctagtt tgttttgttt cgttttgttt
4861 tgatggagag cgtatgttgt ttaaacgcgg ccgcgtagat aagtagcatg gcgggttaat
4921 cattaactac aaggaacccc tagtgatgga gttggccact ccctctctgc gcgctcgctc
4981 gctcactgag gccgggcgac caaaggtcgc ccgacgcccg ggctttgccc gggcggcctc
5041 agtgagcgag cgagcgcgca gttaattaag gcgccctagg ccgaccctta gactctgtac
5101 tcagttctat aaacgagcca ttggatacga gatccgtaga ttgataaggg acacggaata
5161 tccccggacg caatagacac cggtggacag cttggtatcc tgagcacagt cgcgcgtccg
5221 aatctagctc tactttagag gccccggatt ctgatggtcg tagaccgcag aaccgattgg
5281 ggggatgaga tctactagtt atcagcacac aattgcccat tatacgcgcg tataatggac
5341 tattgtgtgc tgatataggg ataacagggt aattctagag ctagcatatg gatccatcga
5401 tttgatgcgg tattttctcc ttacgcatct gtgcggtatt tcacaccgca tacgtcaaag
5461 caaccatagt acgcgccctg tagcggcgca ttaagcgcgg cgggtgtggt ggttacgcgc
5521 agcgtgaccg ctacacttgc cagcgcccta gcgcccgctc ctttcgcttt cttcccttcc
5581 tttctcgcca cgttcgccgg ctttccccgt caagctctaa atcgggggct ccctttaggg
5641 ttccgattta gtgctttacg gcacctcgac cccaaaaaac ttgatttggg tgatggttca
5701 cgtagtgggc catcgccctg atagacggtt tttcgccctt tgacgttgga gtccacgttc
5761 tttaatagtg gactcttgtt ccaaactgga acaacactca actctatctc gggctattct
5821 tttgatttat aagggatttt gccgatttcg gtctattggt taaaaaatga gctgatttaa
5881 caaaaattta acgcgaattt taacaaaata ttaacgttta caattttatg gtgcactctc
5941 agtacaatct gctctgatgc cgcatagtta agccagcccc gacacccgcc aacacccgct
6001 gacgcgccct gacgggcttg tctgctcccg gcatccgctt acagacaagc tgtgaccgtc
6061 tccgggagct gcatgtgtca gaggttttca ccgtcatcac cgaaacgcgc gagacgaaag
6121 ggcctcgtga tacgcctatt tttataggtt aatgtcatga taataatggt ttcttagacg
6181 tcaggtggca cttttcgggg aaatgtgcgc ggaacccctа tttgtttatt tttctaaata
6241 cattcaaata tgtatccgct catgagacaa taaccctgat aaatgcttca ataatattga
6301 aaaaggaaga gtatgagcca tattcaacgg gaaacgtcga ggccgcgatt aaattccaac
6361 atggatgctg atttatatgg gtataaatgg gctcgcgata atgtcgggca atcaggtgcg
6421 acaatctatc gcttgtatgg gaagcccgat gcgccagagt tgtttctgaa acatggcaaa
6481 ggtagcgttg ccaatgatgt tacagatgag atggtcagac taaactggct gacggaattt
6541 atgcctcttc cgaccatcaa gcattttatc cgtactcctg atgatgcatg gttactcacc
6601 actgcgatcc ccggaaaaac agcattccag gtattagaag aatatcctga ttcaggtgaa
6661 aatattgttg atgcgctggc agtgttcctg cgccggttgc attcgattcc tgtttgtaat
6721 tgtcctttta acagcgatcg cgtatttcgt ctcgctcagg cgcaatcacg aatgaataac
6781 ggtttggttg atgcgagtga ttttgatgac gagcgtaatg gctggcctgt tgaacaagtc
6841 tggaaagaaa tgcataaact tttgccattc tcaccggatt cagtcgtcac tcatggtgat
6901 ttctcacttg ataaccttat ttttgacgag gggaaattaa taggttgtat tgatgttgga
6961 cgagtcggaa tcgcagaccg ataccaggat cttgccatcc tatggaactg cctcggtgag
7021 ttttctcctt cattacagaa acggcttttt caaaaatatg gtattgataa tcctgatatg
7081 aataaattgc agtttcattt gatgctcgat gagtttttct aagcgtataa tggtctagag
7141 ctagcatatg gatccatcga ttccattata cgcctgtcag accaagttta ctcatatata
7201 ctttagattg atttaaaact tcatttttaa tttaaaagga tctaggtgaa gatccttttt
7261 gataatctca tgaccaaaat cccttaacgt gagttttcgt tccactgagc gtcagacccc
7321 gtagaaaaga tcaaaggatc ttcttgagat cctttttttc tgcgcgtaat ctgctgcttg
7381 caaacaaaaa aaccaccgct accagcggtg gtttgtttgc cggatcaaga gctaccaact
7441 cttttccga aggtaactgg cttcagcaga gcgcagatac caaatactgt tcttctagtg
7501 tagccgtagt taggccacca cttcaagaac tctgtagcac cgcctacata cctcgctctg
7561 ctaatcctgt taccagtggc tgctgccagt ggcgataagt cgtgtcttac cgggttggac
7621 tcaagacgat agttaccgga taaggcgcag cggtcgggct gaacgggggg ttcgtgcaca
7681 cagcccagct tggagcgaac gacctacacc gaactgagat acctacagcg tgagctatga
7741 gaaagcgcca cgcttcccga agggagaaag gcggacaggt atccggtaag cggcagggtc
7801 ggaacaggag agcgcacgag ggagcttcca gggggaaacg cctggtatct ttatagtcct
7861 gtcgggtttc gccacctctg acttgagcgt cgatttttgt gatgctcgtc agggggggcgg
7921 agcctatgga aaaacgccag caacgcggcc tttttacggt tcctggcctt ttgctggcct
7981 tttgctcaca tgt （配列番号470）

ｐＰ０６６＿ｓｅｑ３＿２９－５６欠失（配列番号４７１）

【化１１】

```
   1 tctagagcta gcatatggat ccatcgattt agggataaca gggtaattat cagcacacaa
  61 ttgcccatta tacgcgcgta taatggacta ttgtgtgctg atatctgtac acttaagggc
 121 tagatcttag cttacgtcac tagagggtcc acgtttagtt tttaagatcc attgatctcc
 181 taaacgctgc aagattcgca acctggtata cttagcctag gcgctaggtc ctagtgcagc
 241 gggacttttt ttctaaagtc gttgagagga ggagtcgtca gaccagatag ctttgatgtc
 301 ctgatcggaa ggatcgttgg ccccccgca ggcagctgtt aattaactgc gcgctcgctc
 361 gctcactgag gccgcccggg caaagcccgg gcgtcgggcg acctttggtc gcccggcctc
 421 agtgagcgag cgagcgcgca gagagggagt ggccaactcc atcactaggg gttccttgta
 481 gttaatgatt aacccgccat gctacttatc tacggcgcgc cacgcgttct aggagttaat
 541 ttttaaaaag cagtcaaaag tccaagtgcc cttgcgagca tttactctct ctgtttgctc
 601 tggttaataa tctcaggagc acaaacattc cttactagtt ctaggagtta atttttaaaa
 661 agcagtcaaa agtccaagtg cccttgcgag catttactct ctctgtttgc tctggttaat
 721 aatctcagga gcacaaacat tccttactag ttctagagcg gccgccagtg tgctggaatt
 781 cggctttttt agggctggaa gctacctttg acatcatttc ctctgcgaat gcatgtataa
 841 tttctacaga acctattaga aaggatcacc cagcctctgc ttttgtacaa ctttccctta
 901 aaaaactgcc aatcccactg ctgtttggcc caatagtgag aacttttcc tgctgcctct
 961 tggtgctttt gcctatggcc cctattctgc ctgctgaaga cactcttgcc agcatggact
1021 taaacccctc cagctctgac aatcctcttt ctcttttgtt ttacatgaag ggtctggcag
1081 ccaaagcaat cactcaaagt tcaaacctta tcatttttg ctttgttcct cttggccttg
1141 gttttgtaca tcagctttga aaataccatc ccagggttaa tgctggggtt aatttataac
1201 tgagagtgct ctagttctgc aatacaggac atgctataaa aatggaaaga tgttgctttc
1261 tgagagatca ggtggattct tgggcatttg cttaagcttg gtaccgccac catgggagtg
1321 agacatcctc cttgttctca tagactgctg gctgtgtgtg ctctggtgtc tctggctaca
1381 gctgctctgc tgggacagca gggagcttct agacctggac ctagagatgc tcaggctcat
1441 cctggaagac ctagagctgt gcctacacag tgtgatgtgc ctcctaattc tagatttgat
1501 tgtgctcctg ataaggctat aacacaggag cagtgtgagg ctagaggatg ttgttatatt
1561 cctgctaagc agggactgca gggagctcag atgggacagc cttggtgttt ttttcctcct
1621 tcttatcctt cttataagct ggagaatctg tcttcttctg agatgggata tacagctaca
1681 ctgacaagaa caacacctac atttttcct aaggatattc tgacactgag actggatgtg
1741 atgatggaga cagagaatag actgcatttt acaattaagg atcctgctaa tagaagatat
1801 gaggtgcctc tagagacacc tagagtgcat tctagagctc cttctcctct gtattctgtg
1861 gagttttctg aggagccttt tggagtgatt gtgcatagac agctggatgg aagagtgctg
1921 ctgaatacaa cagtggctcc tctgtttttt gctgatcagt ttctgcagct gtctacatct
1981 ctgccttctc agtatattac aggactggct gagcatctgt ctcctctgat gctgtctaca
2041 tcttggacaa gaattacact gtggaataga gatctggctc ctacacctgg agctaatctg
2101 tatggatctc atccttttta tctggctctg gaggatggag gatctgctca tggagtgttt
2161 ctgctgaatt ctaatgctat ggatgtagtg ctgcagcctt ctcctgctct gtcttggaga
2221 tctacaggag gaattctgga tgtgtatatt tttctaggac ctgagcctaa gtctgtggtg
2281 cagcagtatc tggatgtagt gggatatcct tttatgcctc cttattgggg actgggattt
2341 catctgtgta gatggggata ttcttctaca gctattacaa gacaggtggt tgagaatatg
2401 acaagagctc attttcctct ggatgtgcag tggaatgatc tagattatat ggattctaga
2461 agagatttta catttaataa ggatggattt agagattttc ctgctatggt gcaggagctg
2521 catcagggag gaagaagata tatgatgatt gtggatcctg ctatttcttc ttctggacct
2581 gctggatctt atagacctta tgatgaggga ctgagaagag gagtgtttat tacaaatgag
2641 acaggacagc ctctgattgg aaaggtgtgg cctggatcta cagcttttcc tgattttaca
2701 aatcctacag ctctggcttg gtgggaggat atggtggctg agtttcatga tcaggtgcct
2761 tttgatggaa tgtggattga tatgaatgag ccttctaatt ttataagagg atctgaggat
2821 ggatgtccta ataatgagct agagaatcct ccttatgtgc ctggagtagt gggaggaaca
2881 ctgcaggctg ctacaatttg tgcttcttct catcagtttc tgtctacaca ttataatctg
2941 cataatctgt atggactgac agaggctatt gcttctcata gagctctggt gaaggctaga
3001 ggaacaagac cttttgtgat ttctagatct acatttgctg gacatggaag atatgctgga
3061 cattggacag gagatgtatg gtcttcttgg gagcagctag cttcttctgt gcctgagatt
3121 ctgcagttta atctgctagg agtgcctctg gtgggagctg atgtgtgtgg atttctggga
3181 aatacatctg aggagctgtg tgtgagatgg acacagctgg gagcttttta tcctttatg
3241 agaaatcata attctctgct gtctctgcct caggagcctt attcttttc tgagcctgct
3301 cagcaggcta tgagaaaggc tctgacactg agatatgctc tgctgcctca tctgtataca
3361 ctgtttcatc aggctcatgt ggctggagag acagtagcta gacctctgtt tctggagttt
3421 cctaaggatt cttctacatg gacagttgat catcagctgc tgtggggaga ggctctgctg
3481 attacacctg tgctgcaggc tggaaaggct gaggtgacag gatattttcc tctgggaaca
3541 tggtatgatc tgcagacagt gcctatagag gctctgggat ctctgcctcc tcctcctgct
3601 gctcctagag agcctgctat tcattctgag ggacagtggg tgacactgcc tgctcctctg
3661 gatacaatta atgtgcatct gagagctgga tatattattc ctctgcaggg acctggactg
3721 acaacaacag agtctagaca gcagcctatg gctctggctg tggctctgac aaagggagga
3781 gaggctagag gagagctgtt ttgggatgat ggagagtctc tggaggtgct ggagagagga
3841 gcttatacac aggtgatttt tctggctaga aataatacaa ttgtgaatga gctggtgaga
3901 gtgacatctg agggagctgg actgcagctg cagaaggtga cagtgctggg agtggctaca
3961 gctcctcagc aggtgctgtc taatggagtg cctgtgtcta attttacata ttctcctgat
```

【化１２】

4021 acaaaggtgc tggatatttg tgtgtctctg ctgatgggag agcagtttct ggtgtcttgg
4081 tgttaatgat ttaaatctcg agccgggcgg agtgtgttag tctctccaga gggaggctgg
4141 ttccccaggg aagcagagcc tgtgtgcggg cagcagctgt gtgcgggcct gggggttgtt
4201 aagtgcaatt atttttaata aaaggggcat ttggaaaaaa aaaaaaaagg tagcagtcga
4261 cagatgaatt ctgcagatct gtggcttcta gctgcccggg tggcatccct gtgacccctc
4321 cccagtgcct ctcctggccc tggaagttgc cactccagtg cccaccagcc ttgtcctaat
4381 aaaattaagt tgcatcattt tgtctgacta ggtgtccttc tataatatta tggggtggag
4441 gggggtggta tggagcaagg ggcaagttgg gaagacaacc tgtagggcct gcggggtcta
4501 ttgggaacca agctggagtg cagtggcaca atcttggctc actgcaatct ccgcctcctg
4561 ggttcaagcg attctcctgc ctcagcctcc cgagttgttg ggattccagg catgcatgac
4621 caggctcagc taatttttgt ttttttggta gagacggggt ttcaccatat tggccaggct
4681 ggtctccaac tcctaatctc aggtgatcta cccaccttgg cctcccaaat tgctgggatt
4741 acaggcgtga accactgctc ccttccctgt ccttctgatt ttaaaaaaaa gagaaatgtt
4801 ctggcacctg cacttgcact ggggacagcc tattttgcta gtttgttttg tttcgttttg
4861 ttttgatgga gagcgtatgt tgtttaaacg cggccgcgta gataagtagc atggcgggtt
4921 aatcattaac tacaaggaac ccctagtgat ggagttggcc actccctctc tgcgcgctcg
4981 ctcgctcact gaggccgggc gaccaaaggt cgcccgacgc ccgggctttg cccgggcggc
5041 ctcagtgagc gagcgagcgc gcagttaatt aaggcgccct aggccgaccc ttagactctg
5101 tactcagttc tataaacgag ccattggata cgagatccgt agattgataa gggacacgga
5161 atatccccgg acgcaataga caccggtgga cagcttggta tcctgagcac agtcgcgcgt
5221 ccgaatctag ctctacttta gaggccccgg attctgatgg tcgtagaccg cagaaccgat
5281 tgggggggatg agatctacta gttatcagca cacaattgcc cattatacgc gcgtataatg
5341 gactattgtg tgctgatata gggataacag ggtaattcta gagctagcat atggatccat
5401 cgatttgatg cggtattttc tccttacgca tctgtgcggt atttcacacc gcatacgtca
5461 aagcaaccat agtacgcgcc ctgtagcggc gcattaagcg cggcgggtgt ggtggttacg
5521 cgcagcgtga ccgctacact tgccagcgcc ctagcgcccg ctcctttcgc tttcttccct
5581 tcctttctcg ccacgttcgc cggctttccc cgtcaagctc taaatcgggg gctcccttta
5641 gggttccgat ttagtgcttt acggcacctc gaccccaaaa aacttgattt gggtgatggt
5701 tcacgtagtg ggccatcgcc ctgatagacg gtttttcgcc ctttgacgtt ggagtccacg
5761 ttctttaata gtggactctt gttccaaact ggaacaacac tcaactctat ctcgggctat
5821 tcttttgatt tataagggat tttgccgatt tcggtctatt ggttaaaaaa tgagctgatt
5881 taacaaaaat ttaacgcgaa ttttaacaaa atattaacgt ttacaatttt atggtgcact
5941 ctcagtacaa tctgctctga tgccgcatag ttaagccagc cccgacaccc gccaacaccc
6001 gctgacgcgc cctgacgggc ttgtctgctc ccggcatccg cttacagaca agctgtgacc
6061 gtctccggga gctgcatgtg tcagaggttt tcaccgtcat caccgaaacg cgcgagacga
6121 aagggcctcg tgatacgcct atttttatag gttaatgtca tgataataat ggtttcttag
6181 acgtcaggtg gcacttttcg gggaaatgtg cgcggaaccc ctatttgttt atttttctaa
6241 atacattcaa atatgtatcc gctcatgaga caataaccct gataaatgct tcaataatat
6301 tgaaaaagga agagtatgag ccatattcaa cgggaaacgt cgaggccgcg attaaattcc
6361 aacatggatg ctgatttata tgggtataaa tgggctcgcg ataatgtcgg gcaatcaggt
6421 gcgacaatct atcgcttgta tgggaagccc gatgcgccag agttgtttct gaaacatggc
6481 aaaggtagcg ttgccaatga tgttacagat gagatggtca gactaaactg gctgacggaa
6541 tttatgcctc ttccgaccat caagcatttt atccgtactc ctgatgatgc atggttactc
6601 accactgcga tccccggaaa aacagcattc caggtattag aagaatatcc tgattcaggt
6661 gaaaatattg ttgatgcgct ggcagtgttc ctgcgccggt tgcattcgat tcctgtttgt
6721 aattgtcctt ttaacagcga tcgcgtattt cgtctcgctc aggcgcaatc acgaatgaat
6781 aacggtttgg ttgatgcgag tgattttgat gacgagcgta atggctggcc tgttgaacaa
6841 gtctggaaag aaatgcataa acttttgcca ttctcaccgg attcagtcgt cactcatggt
6901 gatttctcac ttgataacct tatttttgac gaggggaaat taataggttg tattgatgtt
6961 ggacgagtcg gaatcgcaga ccgataccag gatcttgcca tcctatggaa ctgcctcggt
7021 gagttttctc cttcattaca gaaacggctt tttcaaaaat atggtattga taatcctgat
7081 atgaataaat tgcagtttca tttgatgctc gatgagtttt tctaagcgta taatggtcta
7141 gagctagcat atggatccat cgattccatt atacgcctgt cagaccaagt ttactcatat
7201 atactttaga ttgatttaaa acttcatttt taatttaaaa ggatctaggt gaagatcctt
7261 tttgataatc tcatgaccaa aatcccttaa cgtgagtttt cgttccactg agcgtcagac
7321 cccgtagaaa agatcaaagg atcttcttga gatccttttt ttctgcgcgt aatctgctgc
7381 ttgcaaacaa aaaaaccacc gctaccagcg gtggtttgtt tgccggatca agagctacca
7441 actcttttc cgaaggtaac tggcttcagc agagcgcaga taccaaatac tgttcttcta
7501 gtgtagccgt agttaggcca ccacttcaag aactctgtag caccgcctac atacctcgct
7561 ctgctaatcc tgttaccagt ggctgctgcc agtggcgata agtcgtgtct taccgggttg
7621 gactcaagac gatagttacc ggataaggcg cagcggtcgg gctgaacggg gggttcgtgc
7681 acacagccca gcttggagcg aacgacctac accgaactga gatacctaca gcgtgagcta
7741 tgagaaagcg ccacgcttcc cgaagggaga aaggcggaca ggtatccggt aagcggcagg
7801 gtcggaacag gagagcgcac gagggagctt ccagggggaa acgcctggta tctttatagt
7861 cctgtcgggt ttcgccacct ctgacttgag cgtcgatttt tgtgatgctc gtcaggggggg
7921 cggagcctat ggaaaaacgc cagcaacgcg gccttttac ggttcctggc cttttgctgg
7981 ccttttgctc acatgt （配列番号471）

**ｐＰ０６７＿ｓｅｑ１００－ＩＬ２ｗｔ＿２－２７および３２－５６欠失（配列番号４７２）**

【化１３】

```
   1 tctagagcta gcatatggat ccatcgattt agggataaca gggtaattat cagcacacaa
  61 ttgcccatta tacgcgcgta taatggacta ttgtgtgctg atatctgtac acttaagggc
 121 tagatcttag cttacgtcac tagagggtcc acgtttagtt tttaagatcc attgatctcc
 181 taaacgctgc aagattcgca acctggtata cttagcctag gcgctaggtc ctagtgcagc
 241 gggacttttt ttctaaagtc gttgagagga ggagtcgtca gaccagatag ctttgatgtc
 301 ctgatcggaa ggatcgttgg ccccctgca ggcagctgtt aattaactgc gcgctcgctc
 361 gctcactgag gccgcccggg caaagcccgg gcgtcgggcg acctttggtc gcccggcctc
 421 agtgagcgag cgagcgcgca gagagggagt ggccaactcc atcactaggg gttccttgta
 481 gttaatgatt aacccgccat gctacttatc tacggcgcgc cacgcgttct aggagttaat
 541 ttttaaaaag cagtcaaaag tccaagtgcc cttgcgagca tttactctct ctgtttgctc
 601 tggttaataa tctcaggagc acaaacattc cttactagtt ctaggagtta atttttaaaa
 661 agcagtcaaa agtccaagtg cccttgcgag catttactct ctctgtttgc tctggttaat
 721 aatctcagga gcacaaacat tccttactag ttctagagcg gccgccagtg tgctggaatt
 781 cggctttttt agggctggaa gctacctttg acatcatttc ctctgcgaat gcatgtataa
 841 tttctacaga acctattaga aaggatcacc cagcctctgc ttttgtacaa ctttccctta
 901 aaaaactgcc aatcccactg ctgtttggcc caatagtgag aacttttcc tgctgcctct
 961 tggtgctttt gcctatggcc cctattctgc ctgctgaaga cactcttgcc agcatggact
1021 taaacccctc cagctctgac aatcctcttt ctcttttgtt ttacatgaag ggtctggcag
1081 ccaaagcaat cactcaaagt tcaaacctta tcatttttg ctttgttcct cttggccttg
1141 gttttgtaca tcagctttga aaataccatc ccagggttaa tgctggggtt aatttataac
1201 tgagagtgct ctagttctgc aatacaggac atgctataaa aatggaaaga tgttgctttc
1261 tgagagatca ggtggattct tgggcatttg cttaagcttg gtacctttt tatgggccat
1321 atcctcatgt acagaatgca gctgctgtcc tgcattgcac tgtcactggc actggttacc
1381 aactcacagc agggggccag caggccaggc cccagggatg cccaggccca ccctggcaga
1441 cccagggctg tgcccaccca gtgtgatgtg cctcccaaca gcagatttga ctgtgcccct
1501 gataaggcca ttactcagga acagtgtgag gccaggggct gctgctatat ccctgccaag
1561 cagggcctgc agggggccca gatggggcag ccctggtgct tcttcccccc cagctacccc
1621 tcttataagc tggagaatct gagcagctct gaaatgggct acactgccac tctgaccagg
1681 actacccca ccttcttccc caaggatatt ctgactctga ggctggatgt gatgatggag
1741 actgagaaca ggctgcactt caccatcaag gaccctgcca acaggaggta tgaggtgccc
1801 ctggaaactc ccagggtgca ctctagggcc cccagccccc tgtattctgt ggagttctct
1861 gaggagcctt ttggggtcat tgtccacagg cagctggatg gcagggtgct gctgaatact
1921 actgtggccc ctctgttctt tgctgaccag ttcctgcagc tgagcaccag cctgccttct
1981 cagtacatta ctggcctggc tgagcatctg agccccctga tgctgagcac ctcttggacc
2041 agaatcaccc tgtggaacag ggacctggct cccactcctg gggccaacct gtatggcagc
2101 caccccttct acctggccct ggaggatggg ggctctgccc atggggtgtt cctgctgaac
2161 agcaatgcca tggatgtggt gctgcagccc tctcctgccc tgtcttggag atctactggg
2221 ggcatcctgg atgtgtatat cttcctgggg cctgagccca agtctgtggt gcagcagtac
2281 ctggatgtgg tgggctaccc cttcatgccc ccctactggg gcctgggctt ccacctgtgc
2341 aggtggggct actcttctac tgctatcacc aggcaggtgg tggagaacat gaccagggct
2401 cacttccctc tggatgtgca gtggaatgac ctggactaca tggactctag gagagacttc
2461 acttttaata aggatgggtt cagggacttt cctgccatgg tgcaggagct gcatcagggg
2521 ggcaggagat atatgatgat tgtggaccct gctatttcta gctctggccc tgctggcagc
2581 tataggccct atgatgaggg gctgaggagg ggggtgttca tcactaatga gactggccag
2641 cccctgattg gcaaggtgtg gcctggctct actgccttcc ctgatttcac caaccccact
2701 gccctggcct ggtgggagga tatggtggct gagtttcatg accaggtgcc ctttgatggc
2761 atgtggattg acatgaatga gcccagcaac tttatcaggg gctctgaaga tggctgcccc
2821 aacaatgagc tggagaaccc cccctatgtg cctggggtgg tgggggcac cctgcaggct
2881 gccaccatct gtgccagcag ccaccagttc ctgagcaccc actataacct gcacaacctg
2941 tatggcctga ctgaggccat tgcctctcac agggccctgg tgaaggctag ggggactagg
3001 ccctttgtga tcagcaggtc tacttttgct ggccatggca ggtatgctgg gcactggact
3061 ggggatgtgt ggtctagctg ggagcagctg gccagctctg tgcctgagat cctgcagttt
3121 aatctgctgg gggtgcccct ggtgggggct gatgtgtgtg gcttcctggg caatacctct
3181 gaggagctgt gtgtgaggtg gactcagctg ggggctttct acccccttcat gagaaaccac
3241 aactctctgc tgagcctgcc ccaggagccc tattcttttt ctgagcctgc ccagcaggct
3301 atgaggaagg ccctgactct gaggtatgcc ctgctgcccc acctgtatac cctgttccat
3361 caggcccatg tggctgggga gactgtggcc agacctctgt tcctggagtt ccccaaggat
3421 agctctactt ggactgtgga ccaccagctg ctgtgggggg aggctctgct gatcacccct
3481 gtgctgcagg ctgggaaggc tgaggtgact ggctatttcc ccctgggcac ctggtatgat
3541 ctgcagactg tgcccattga ggccctgggc tctctgcccc ctccccctgc tgcccccagg
3601 gagcctgcca tccactctga gggccagtgg gtgaccctgc ctgcccctct ggacactatc
3661 aatgtgcacc tgagggctgg ctacatcatc cccctgcagg gccctggcct gactaccact
3721 gagtctaggc agcagcccat ggccctggct gtggctctga ccaaggggg ggaggccagg
3781 ggggagctgt tctgggatga tggggagtct ctggaggtgc tggagagggg ggcctacacc
3841 caggtgatct tcctggctag gaataacacc attgtcaatg agctggtgag ggtgacctct
3901 gagggggctg gcctgcagct gcagaaggtg actgtgctgg gggtggctac tgccccccag
3961 caggtgctga gcaatggggt gcctgtgagc aacttcacct atagccctga caccaaggtg
```

【化１４】

```
4021 ctggacatct gtgtgagcct gctgatgggg gagcagttcc tggtgagctg gtgctaattt
4081 aaatctcgag ccgggcggag tgtgttagtc tctccagagg gaggctggtt ccccagggaa
4141 gcagagcctg tgtgcgggca gcagctgtgt gcgggcctgg gggttgttaa gtgcaattat
4201 ttttaataaa aggggcattt ggaaaaaaaa aaaaaaggta gcagtcgaca gatgaattct
4261 gcagatctgt ggcttctagc tgcccgggtg gcatccctgt gaccctccc cagtgcctct
4321 cctggccctg gaagttgcca ctccagtgcc caccagcctt gtcctaataa aattaagttg
4381 catcattttg tctgactagg tgtccttcta taatattatg gggtggaggg gggtggtatg
4441 gagcaagggg caagttggga agacaacctg tagggcctgc ggggtctatt gggaaccaag
4501 ctggagtgca gtggcacaat cttggctcac tgcaatctcc gcctcctggg ttcaagcgat
4561 tctcctgcct cagcctcccg agttgttggg attccaggca tgcatgacca ggctcagcta
4621 atttttgttt ttttggtaga gacggggttt caccatattg gccaggctgg tctccaactc
4681 ctaatctcag gtgatctacc caccttggcc tcccaaattg ctgggattac aggcgtgaac
4741 cactgctccc ttccctgtcc ttctgatttt aaaaaaaaga gaaatgttct ggcacctgca
4801 cttgcactgg ggacagccta ttttgctagt ttgttttgtt tcgttttgtt ttgatggaga
4861 gcgtatgttg tttaaacgcg gccgcgtaga taagtagcat ggcgggttaa tcattaacta
4921 caaggaaccc ctagtgatgg agttggccac tccctctctg cgcgctcgct cgctcactga
4981 ggccgggcga ccaaaggtcg cccgacgccc gggctttgcc cgggcggcct cagtgagcga
5041 gcgagcgcgc agttaattaa ggcgccctag gccgaccctt agactctgta ctcagttcta
5101 taaacgagcc attggatacg agatccgtag attgataagg gacacggaat atccccggac
5161 gcaatagaca ccggtggaca gcttggtatc ctgagcacag tcgcgcgtcc gaatctagct
5221 ctactttaga ggccccggat tctgatggtc gtagaccgca gaaccgattg gggggatgag
5281 atctactagt tatcagcaca caattgccca ttatacgcgc gtataatgga ctattgtgtg
5341 ctgatatagg gataacaggg taattctaga gctagcatat ggatccatcg atttgatgcg
5401 gtattttctc cttacgcatc tgtgcggtat ttcacaccgc atacgtcaaa gcaaccatag
5461 tacgcgccct gtagcggcgc attaagcgcg gcgggtgtgg tggttacgcg cagcgtgacc
5521 gctacacttg ccagcgccct agcgcccgct cctttcgctt tcttcccttc ctttctcgcc
5581 acgttcgccg gctttccccg tcaagctcta aatcgggggc tcccttttagg gttccgattt
5641 agtgctttac ggcacctcga ccccaaaaaa cttgatttgg gtgatggttc acgtagtggg
5701 ccatcgccct gatagacggt ttttcgccct ttgacgttgg agtccacgtt ctttaatagt
5761 ggactcttgt tccaaactgg aacaacactc aactctatct cgggctattc ttttgattta
5821 taagggattt tgccgatttc ggtctattgg ttaaaaaatg agctgattta acaaaaattt
5881 aacgcgaatt ttaacaaaat attaacgttt acaattttat ggtgcactct cagtacaatc
5941 tgctctgatg ccgcatagtt aagccagccc cgacacccgc caacacccgc tgacgcgccc
6001 tgacgggctt gtctgctccc ggcatccgct tacagacaag ctgtgaccgt ctccgggagc
6061 tgcatgtgtc agaggttttc accgtcatca ccgaaacgcg cgagacgaaa gggcctcgtg
6121 atacgcctat ttttataggt taatgtcatg ataataatgg tttcttagac gtcaggtggc
6181 acttttcggg gaaatgtgcg cggaacccct atttgtttat ttttctaaat acattcaaat
6241 atgtatccgc tcatgagaca ataaccctga taaatgcttc aataatattg aaaaaggaag
6301 agtatgagcc atattcaacg ggaaacgtcg aggccgcgat taaattccaa catggatgct
6361 gatttatatg ggtataaatg ggctcgcgat aatgtcgggc aatcaggtgc gacaatctat
6421 cgcttgtatg ggaagcccga tgcgccagag ttgtttctga aacatggcaa aggtagcgtt
6481 gccaatgatg ttacagatga gatggtcaga ctaaactggc tgacggaatt tatgcctctt
6541 ccgaccatca agcattttat ccgtactcct gatgatgcat ggttactcac cactgcgatc
6601 cccggaaaaa cagcattcca ggtattagaa gaatatcctg attcaggtga aaatattgtt
6661 gatgcgctgg cagtgttcct gcgccggttg cattcgattc ctgtttgtaa ttgtcctttt
6721 aacagcgatc gcgtatttcg tctcgctcag gcgcaatcac gaatgaataa cggtttggtt
6781 gatgcgagtg attttgatga cgagcgtaat ggctggcctg ttgaacaagt ctggaaagaa
6841 atgcataaac ttttgccatt ctcaccggat tcagtcgtca ctcatggtga tttctcactt
6901 gataacctta tttttgacga ggggaaatta ataggttgta ttgatgttgg acgagtcgga
6961 atcgcagacc gataccagga tcttgccatc ctatggaact gcctcggtga gttttctcct
7021 tcattacaga aacggctttt tcaaaaatat ggtattgata atcctgatat gaataaattg
7081 cagtttcatt tgatgctcga tgagtttttc taagcgtata atggtctaga gctagcatat
7141 ggatccatcg attccattat acgcctgtca gaccaagttt actcatatat actttagatt
7201 gatttaaaac ttcatttta atttaaaagg atctaggtga agatcctttt tgataatctc
7261 atgaccaaaa tcccttaacg tgagttttcg ttccactgag cgtcagaccc cgtagaaaag
7321 atcaaaggat cttcttgaga tccttttttt ctgcgcgtaa tctgctgctt gcaaacaaaa
7381 aaaccaccgc taccagcggt ggtttgtttg ccggatcaag agctaccaac tctttttccg
7441 aaggtaactg gcttcagcag agcgcagata ccaaatactg ttcttctagt gtagccgtag
7501 ttaggccacc acttcaagaa ctctgtagca ccgcctacat acctcgctct gctaatcctg
7561 ttaccagtgg ctgctgccag tggcgataag tcgtgtctta ccgggttgga ctcaagacga
7621 tagttaccgg ataaggcgca gcggtcgggc tgaacggggg gttcgtgcac acagcccagc
7681 ttggagcgaa cgacctacac cgaactgaga tacctacagc gtgagctatg agaaagcgcc
7741 acgcttcccg aagggagaaa ggcggacagg tatccggtaa gcggcagggt cggaacagga
7801 gagcgcacga gggagcttcc agggggaaac gcctggtatc tttatagtcc tgtcgggttt
7861 cgccacctct gacttgagcg tcgatttttg tgatgctcgt caggggggcg gagcctatgg
7921 aaaaacgcca gcaacgcggc ctttttacgg ttcctggcct tttgctggcc ttttgctcac
7981 atgt （配列番号472）
```

ｐＰ０６８＿ｓｅｑ１００－２０１Ｉｇ＿２－２７および２３－５６欠失（配列番号４７３）

【化１５】

```
   1 tctagagcta gcatatggat ccatcgattt agggataaca gggtaattat cagcacacaa
  61 ttgcccatta tacgcgcgta taatggacta ttgtgtgctg atatctgtac acttaagggc
 121 tagatcttag cttacgtcac tagagggtcc acgtttagtt tttaagatcc attgatctcc
 181 taaacgctgc aagattcgca acctggtata cttagcctag gcgctaggtc ctagtgcagc
 241 gggacttttt ttctaaagtc gttgagagga ggagtcgtca gaccagatag ctttgatgtc
 301 ctgatcggaa ggatcgttgg ccccctgca ggcagctgtt aattaactgc gcgctcgctc
 361 gctcactgag gccgcccggg caaagcccgg gcgtcgggcg acctttggtc gcccggcctc
 421 agtgagcgag cgagcgcgca gagagggagt ggccaactcc atcactaggg gttccttgta
 481 gttaatgatt aacccgccat gctacttatc tacggcgcgc cacgcgttct aggagttaat
 541 ttttaaaaag cagtcaaaag tccaagtgcc cttgcgagca tttactctct ctgtttgctc
 601 tggttaataa tctcaggagc acaaacattc cttactagtt ctaggagtta atttttaaaa
 661 agcagtcaaa agtccaagtg cccttgcgag catttactct ctctgtttgc tctggttaat
 721 aatctcagga gcacaaacat tccttactag ttctagagcg gccgccagtg tgctggaatt
 781 cggctttttt agggctggaa gctacctttg acatcatttc ctctgcgaat gcatgtataa
 841 tttctacaga acctattaga aaggatcacc cagcctctgc ttttgtacaa ctttccctta
 901 aaaaactgcc aatcccactg ctgtttggcc caatagtgag aacttttcc tgctgcctct
 961 tggtgctttt gcctatggcc cctattctgc ctgctgaaga cactcttgcc agcatggact
1021 taaacccctc cagctctgac aatcctcttt ctcttttgtt ttacatgaag ggtctggcag
1081 ccaaagcaat cactcaaagt tcaaacctta tcatttttg ctttgttcct cttggccttg
1141 gttttgtaca tcagctttga aaataccatc ccagggttaa tgctggggtt aatttataac
1201 tgagagtgct ctagttctgc aatacaggac atgctataaa aatggaaaga tgttgctttc
1261 tgagagatca ggtggattct tgggcatttg cttaagcttg gtacctttt tatgggccat
1321 atcctcatgg agtttgggct gagctgggtc tttctggtgg ccctgctgaa gggagtccag
1381 tgtgagcagc agggggccag caggccaggc cccagggatg cccaggccca ccctggcaga
1441 cccagggctg tgcccaccca gtgtgatgtg cctcccaaca gcagatttga ctgtgccct
1501 gataaggcca ttactcagga acagtgtgag gccaggggct gctgctatat ccctgccaag
1561 cagggcctgc aggggggcca gatggggcag ccctggtgct tcttcccccc cagctacccc
1621 tcttataagc tggagaatct gagcagctct gaaatgggct acactgccac tctgaccagg
1681 actaccccca ccttcttccc caaggatatt ctgactctga ggctggatgt gatgatggag
1741 actgagaaca ggctgcactt caccatcaag gaccctgcca acaggaggta tgaggtgccc
1801 ctggaaactc ccagggtgca ctctagggcc cccagccccc tgtattctgt ggagttctct
1861 gaggagcctt ttggggtcat tgtccacagg cagctggatg gcagggtgct gctgaatact
1921 actgtggccc ctctgttctt tgctgaccag ttcctgcagc tgagcaccag cctgccttct
1981 cagtacatta ctggcctggc tgagcatctg agccccctga tgctgagcac ctcttggacc
2041 agaatcaccc tgtggaacag ggacctggct cccactcctg gggccaacct gtatggcagc
2101 caccccttct acctggccct ggaggatggg ggctctgccc atggggtgtt cctgctgaac
2161 agcaatgcca tggatgtggt gctgcagccc tctcctgccc tgtcttggag atctactggg
2221 ggcatcctgg atgtgtatat cttcctgggg cctgagccca agtctgtggt gcagcagtac
2281 ctggatgtgg tgggctaccc cttcatgccc ccctactggg gcctgggctt ccacctgtgc
2341 aggtggggct actcttctac tgctatcacc aggcaggtgg tggagaacat gaccagggct
2401 cacttccctc tggatgtgca gtggaatgac ctggactaca tggactctag gagagacttc
2461 acttttaata aggatgggtt cagggacttt cctgccatgg tgcaggagct gcatcagggg
2521 ggcaggagat atatgatgat tgtggaccct gctatttcta gctctggccc tgctggcagc
2581 tataggccct atgatgaggg gctgaggagg ggggtgttca tcactaatga gactggccag
2641 cccctgattg gcaaggtgtg gcctggctct actgccttcc ctgatttcac caaccccact
2701 gccctggcct ggtgggagga tatggtggct gagtttcatg accaggtgcc ctttgatggc
2761 atgtggattg acatgaatga gcccagcaac tttatcaggg gctctgaaga tggctgcccc
2821 aacaatgagc tggagaaccc cccctatgtg cctggggtgg tgggggcac cctgcaggct
2881 gccaccatct gtgccagcag ccaccagttc ctgagcaccc actataacct gcacaacctg
2941 tatggcctga ctgaggccat tgcctctcac agggccctgg tgaaggctag ggggactagg
3001 ccctttgtga tcagcaggtc tacttttgct ggccatggca ggtatgctgg gcactggact
3061 ggggatgtgt ggtctagctg ggagcagctg gccagctctg tgcctgagat cctgcagttt
3121 aatctgctgg gggtgcccct ggtgggggct gatgtgtgtg gcttcctggg caatacctct
3181 gaggagctgt gtgtgaggtg gactcagctg ggggctttct acccccttcat gagaaaccac
3241 aactctctgc tgagcctgcc ccaggagccc tattcttttt ctgagcctgc ccagcaggct
3301 atgaggaagg ccctgactct gaggtatgcc ctgctgcccc acctgtatac cctgttccat
3361 caggcccatg tggctgggga gactgtggcc agacctctgt tcctggagtt ccccaaggat
3421 agctctactt ggactgtgga ccaccagctg ctgtgggggg aggctctgct gatcacccct
3481 gtgctgcagg ctgggaaggc tgaggtgact ggctatttcc ccctgggcac ctggtatgat
3541 ctgcagactg tgcccattga ggccctgggc tctctgcccc ctccccctgc tgcccccagg
3601 gagcctgcca tccactctga gggccagtgg gtgaccctgc ctgcccctct ggacactatc
3661 aatgtgcacc tgagggctgg ctacatcatc cccctgcagg gccctggcct gactaccact
3721 gagtctaggc agcagcccat ggccctggct gtggctctga ccaagggggg ggaggccagg
3781 ggggagctgt tctgggatga tggggagtct ctggaggtgc tggagagggg ggcctacacc
3841 caggtgatct tcctggctag gaataacacc attgtcaatg agctggtgag ggtgacctct
3901 gagggggctg gcctgcagct gcagaaggtg actgtgctgg gggtggctac tgccccccag
3961 caggtgctga gcaatggggt gcctgtgagc aacttcacct atagccctga caccaaggtg
```

【化１６】

```
4021 ctggacatct gtgtgagcct gctgatgggg gagcagttcc tggtgagctg gtgctaattt
4081 aaatctcgag ccgggcggag tgtgttagtc tctccagagg gaggctggtt ccccagggaa
4141 gcagagcctg tgtgcgggca gcagctgtgt gcgggcctgg gggttgttaa gtgcaattat
4201 ttttaataaa aggggcattt ggaaaaaaaa aaaaaaggta gcagtcgaca gatgaatttct
4261 gcagatctgt ggcttctagc tgcccgggtg gcatccctgt gacccctccc cagtgcctct
4321 cctggccctg gaagttgcca ctccagtgcc caccagcctt gtcctaataa aattaagttg
4381 catcattttg tctgactagg tgtccttcta taatattatg gggtggaggg gggtggtatg
4441 gagcaaggggg caagttggga agacaacctg tagggcctgc ggggtctatt gggaaccaag
4501 ctggagtgca gtggcacaat cttggctcac tgcaatctcc gcctcctggg ttcaagcgat
4561 tctcctgcct cagcctcccg agttgttggg attccaggca tgcatgacca ggctcagcta
4621 atttttgttt ttttggtaga gacggggttt caccatattg gccaggctgg tctccaactc
4681 ctaatctcag gtgatctacc caccttggcc tcccaaattg ctgggattac aggcgtgaac
4741 cactgctccc ttccctgtcc ttctgatttt aaaaaaaaga gaaatgttct ggcacctgca
4801 cttgcactgg ggacagccta ttttgctagt ttgttttgtt tcgttttgtt ttgatggaga
4861 gcgtatgttg tttaaacgcg gccgcgtaga taagtagcat ggcgggttaa tcattaacta
4921 caaggaaccc ctagtgatgg agttggccac tccctctctg cgcgctcgct cgctcactga
4981 ggccgggcga ccaaaggtcg cccgacgccc gggctttgcc cgggcggcct cagtgagcga
5041 gcgagcgcgc agttaattaa ggcgccctag gccgaccctt agactctgta ctcagttcta
5101 taaacgagcc attggatacg agatccgtag attgataagg gacacggaat atccccggac
5161 gcaatagaca ccggtggaca gcttggtatc ctgagcacag tcgcgcgtcc gaatctagct
5221 ctactttaga ggccccggat tctgatggtc gtagaccgca gaaccgattg gggggatgag
5281 atctactagt tatcagcaca caattgccca ttatacgcgc gtataatgga ctattgtgtg
5341 ctgatatagg gataacaggg taattctaga gctagcatat ggatccatcg atttgatgcg
5401 gtattttctc cttacgcatc tgtgcggtat ttcacaccgc atacgtcaaa gcaaccatag
5461 tacgcgccct gtagcggcgc attaagcgcg gcgggtgtgg tggttacgcg cagcgtgacc
5521 gctacacttg ccagcgccct agcgcccgct cctttcgctt tcttcccttc ctttctcgcc
5581 acgttcgccg gctttccccg tcaagctcta aatcgggggc tcccttttagg gttccgattt
5641 agtgctttac ggcacctcga ccccaaaaaa cttgatttgg gtgatggttc acgtagtggg
5701 ccatcgccct gatagacggt ttttcgccct ttgacgttgg agtccacgtt ctttaatagt
5761 ggactcttgt tccaaactgg aacaacactc aactctatct cgggctattc ttttgattta
5821 taagggattt tgccgatttc ggtctattgg ttaaaaaatg agctgattta acaaaaattt
5881 aacgcgaatt ttaacaaaat attaacgttt acaattttat ggtgcactct cagtacaatc
5941 tgctctgatg ccgcatagtt aagccagccc cgacacccgc caacacccgc tgacgcgccc
6001 tgacgggctt gtctgctccc ggcatccgct tacagacaag ctgtgaccgt ctccgggagc
6061 tgcatgtgtc agaggttttc accgtcatca ccgaaacgcg cgagacgaaa gggcctcgtg
6121 atacgcctat ttttataggt taatgtcatg ataataatgg tttcttagac gtcaggtggc
6181 acttttcggg gaaatgtgcg cggaacccct atttgtttat ttttctaaat acattcaaat
6241 atgtatccgc tcatgagaca ataaccctga taaatgcttc aataatattg aaaaaggaag
6301 agtatgagcc atattcaacg ggaaacgtcg aggccgcgat taaattccaa catggatgct
6361 gatttatatg ggtataaatg ggctcgcgat aatgtcgggc aatcaggtgc gacaatctat
6421 cgcttgtatg ggaagcccga tgcgccagag ttgtttctga aacatggcaa aggtagcgtt
6481 gccaatgatg ttacagatga gatggtcaga ctaaactggc tgacggaatt tatgcctctt
6541 ccgaccatca agcattttat ccgtactcct gatgatgcat ggttactcac cactgcgatc
6601 cccggaaaaa cagcattcca ggtattagaa gaatatcctg attcaggtga aaatattgtt
6661 gatgcgctgg cagtgttcct gcgccggttg cattcgattc ctgtttgtaa ttgtcctttt
6721 aacagcgatc gcgtatttcg tctcgctcag gcgcaatcac gaatgaataa cggtttggtt
6781 gatgcgagtg attttgatga cgagcgtaat ggctggcctg ttgaacaagt ctggaaagaa
6841 atgcataaac ttttgccatt ctcaccggat tcagtcgtca ctcatggtga tttctcactt
6901 gataacctta tttttgacga ggggaaatta ataggttgta ttgatgttgg acgagtcgga
6961 atcgcagacc gataccagga tcttgccatc ctatggaact gcctcggtga gttttctcct
7021 tcattacaga aacggctttt tcaaaaatat ggtattgata atcctgatat gaataaattg
7081 cagtttcatt tgatgctcga tgagtttttc taagcgtata atggtctaga gctagcatat
7141 ggatccatcg attccattat acgcctgtca gaccaagttt actcatatat actttagatt
7201 gatttaaaac ttcattttta atttaaaagg atctaggtga agatcctttt tgataatctc
7261 atgaccaaaa tcccttaacg tgagttttcg ttccactgag cgtcagaccc cgtagaaaag
7321 atcaaaggat cttcttgaga tcctttttttt ctgcgcgtaa tctgctgctt gcaaacaaaa
7381 aaaccaccgc taccagcggt ggtttgtttg ccggatcaag agctaccaac tctttttccg
7441 aaggtaactg gcttcagcag agcgcagata ccaaatactg ttcttctagt gtagccgtag
7501 ttaggccacc acttcaagaa ctctgtagca ccgcctacat acctcgctct gctaatcctg
7561 ttaccagtgg ctgctgccag tggcgataag tcgtgtctta ccgggttgga ctcaagacga
7621 tagttaccgg ataaggcgca gcggtcgggc tgaacggggg gttcgtgcac acagcccagc
7681 ttggagcgaa cgacctacac cgaactgaga tacctacagc gtgagctatg agaaagcgcc
7741 acgcttcccg aagggagaaa ggcggacagg tatccggtaa gcggcagggt cggaacagga
7801 gagcgcacga gggagcttcc agggggaaac gcctggtatc tttatagtcc tgtcgggttt
7861 cgccacctct gacttgagcg tcgatttttg tgatgctcgt caggggggcg gagcctatgg
7921 aaaaacgcca gcaacgcggc ctttttacgg ttcctggcct tttgctggcc ttttgctcac
7981 atgt （配列番号 473）
```

ｐＰ０６９＿ｓｅｑ３－ＩＬ２ｗｔ＿２－２７および３２－５６欠失（配列番号４７４）

【化１７】

```
   1 tctagagcta gcatatggat ccatcgattt agggataaca gggtaattat cagcacacaa
  61 ttgcccatta tacgcgcgta taatggacta ttgtgtgctg atatctgtac acttaagggc
 121 tagatcttag cttacgtcac tagagggtcc acgtttagtt tttaagatcc attgatctcc
 181 taaacgctgc aagattcgca acctggtata cttagcctag gcgctaggtc ctagtgcagc
 241 gggacttttt ttctaaagtc gttgagagga ggagtcgtca gaccagatag ctttgatgtc
 301 ctgatcggaa ggatcgttgg ccccccgca ggcagctgtt aattaactgc gcgctcgctc
 361 gctcactgag gccgcccggg caaagcccgg gcgtcgggcg acctttggtc gcccggcctc
 421 agtgagcgag cgagcgcgca gagagggagt ggccaactcc atcactaggg gttccttgta
 481 gttaatgatt aacccgccat gctacttatc tacggcgcgc cacgcgttct aggagttaat
 541 ttttaaaaag cagtcaaaag tccaagtgcc cttgcgagca tttactctct ctgtttgctc
 601 tggttaataa tctcaggagc acaaacattc cttactagtt ctaggagtta atttttaaaa
 661 agcagtcaaa agtccaagtg cccttgcgag catttactct ctctgtttgc tctggttaat
 721 aatctcagga gcacaaacat tccttactag ttctagagcg gccgccagtg tgctggaatt
 781 cggctttttt agggctggaa gctacctttg acatcatttc ctctgcgaat gcatgtataa
 841 tttctacaga acctattaga aaggatcacc cagcctctgc ttttgtacaa ctttccctta
 901 aaaaactgcc aatcccactg ctgtttggcc caatagtgag aacttttcc tgctgcctct
 961 tggtgctttt gcctatggcc cctattctgc ctgctgaaga cactcttgcc agcatggact
1021 taaacccctc cagctctgac aatcctcttt ctcttttgtt ttacatgaag ggtctggcag
1081 ccaaagcaat cactcaaagt tcaaacctta tcatttttg ctttgttcct cttggccttg
1141 gttttgtaca tcagctttga aaataccatc ccagggttaa tgctggggtt aatttataac
1201 tgagagtgct ctagttctgc aatacaggac atgctataaa aatggaaaga tgttgctttc
1261 tgagagatca ggtggattct tgggcatttg cttaagcttg gtacctttt tatgggacat
1321 attctcatgt acagaatgca gctgctgtcc tgcattgcac tgtcactggc actggttacc
1381 aactcacagc agggagcttc tagacctgga cctagagatg ctcaggctca tcctggaaga
1441 cctagagctg tgcctacaca gtgtgatgtg cctcctaatt ctagatttga ttgtgctcct
1501 gataaggcta taacacagga gcagtgtgag gctagaggat gttgttatat tcctgctaag
1561 cagggactgc agggagctca gatgggacag ccttggtgtt tttttcctcc ttcttatcct
1621 tcttataagc tggagaatct gtcttcttct gagatgggat atacagctac actgacaaga
1681 acaacaccta catttttcc taaggatatt ctgacactga gactggatgt gatgatggag
1741 acagagaata gactgcattt tacaattaag gatcctgcta atagaagata tgaggtgcct
1801 ctagagacac ctagagtgca ttctagagct ccttctcctc tgtattctgt ggagttttct
1861 gaggagcctt ttggagtgat tgtgcataga cagctggatg gaagagtgct gctgaataca
1921 acagtggctc ctctgttttt tgctgatcag tttctgcagc tgtctacatc tctgccttct
1981 cagtatatta caggactggc tgagcatctg tctcctctga tgctgtctac atcttggaca
2041 agaattacac tgtggaatag agatctggct cctacacctg gagctaatct gtatggatct
2101 catccttttt atctggctct ggaggatgga ggatctgctc atggagtgtt tctgctgaat
2161 tctaatgcta tggatgtagt gctgcagcct tctcctgctc tgtcttggag atctacagga
2221 ggaattctgg atgtgtatat ttttctagga cctgagccta agtctgtggt gcagcagtat
2281 ctggatgtag tgggatatcc ttttatgcct ccttattggg gactgggatt tcatctgtgt
2341 agatggggat attcttctac agctattaca agacaggtgg ttgagaatat gacaagagct
2401 cattttcctc tggatgtgca gtggaatgat ctagattata tggattctag aagagatttt
2461 acatttaata aggatggatt tagagatttt cctgctatgg tgcaggagct gcatcaggga
2521 ggaagaagat atatgatgat tgtggatcct gctatttctt cttctggacc tgctggatct
2581 tatagacctt atgatgaggg actgagaaga ggagtgttta ttacaaatga gacaggacag
2641 cctctgattg gaaaggtgtg gcctggatct acagcttttc ctgattttac aaatcctaca
2701 gctctggctt ggtgggagga tatggtggct gagtttcatg atcaggtgcc ttttgatgga
2761 atgtggattg atatgaatga gccttctaat tttataagag gatctgagga tggatgtcct
2821 aataatgagc tagagaatcc tccttatgtg cctggagtag tgggaggaac actgcaggct
2881 gctacaattt gtgcttcttc tcatcagttt ctgtctacac attataatct gcataatctg
2941 tatggactga cagaggctat tgcttctcat agagctctgg tgaaggctag aggaacaaga
3001 ccttttgtga tttctagatc tacatttgct ggacatggaa gatatgctgg acattggaca
3061 ggagatgtat ggtcttcttg ggagcagcta gcttcttctg tgcctgagat tctgcagttt
3121 aatctgctag gagtgcctct ggtgggagct gatgtgtgtg gatttctggg aaatacatct
3181 gaggagctgt gtgtgagatg gacacagctg ggagcttttt atccttttat gagaaatcat
3241 aattctctgc tgtctctgcc tcaggagcct tattcttttt ctgagcctgc tcagcaggct
3301 atgagaaagg ctctgacact gagatatgct ctgctgcctc atctgtatac actgtttcat
3361 caggctcatg tggctggaga gacagtagct agaccttctgt ttctggagtt tcctaaggat
3421 tcttctacat ggacagttga tcatcagctg ctgtggggag aggctctgct gattacacct
3481 gtgctgcagg ctggaaaggc tgaggtgaca ggatattttc ctctgggaac atggtatgat
3541 ctgcagacag tgcctataga ggctctggga tctctgcctc ctcctcctgc tgctcctaga
3601 gagcctgcta ttcattctga gggacagtgg gtgacactgc ctgctcctct ggatacaatt
3661 aatgtgcatc tgagagctgg atatattatt cctctgcagg gacctggact gacaacaaca
3721 gagtctagac agcagcctat ggctctggct gtggctctga caaagggagg agaggctaga
3781 ggagagctgt tttgggatga tggagagtct ctggaggtgc tggagagagg agcttataca
3841 caggtgattt ttctggctag aaataataca attgtgaatg agctggtgag agtgacatct
3901 gagggagctg gactgcagct gcagaaggtg acagtgctgg gagtggctac agctcctcag
3961 caggtgctgt ctaatggagt gcctgtgtct aattttacat attctcctga tacaaaggtg
```

【化１８】

```
4021 ctggatattt gtgtgtctct gctgatggga gagcagtttc tggtgtcttg gtgttaatga
4081 tttaaatctc gagccgggcg gagtgtgtta gtctctccag agggaggctg gttccccagg
4141 gaagcagagc ctgtgtgcgg gcagcagctg tgtgcgggcc tgggggttgt taagtgcaat
4201 tatttttaat aaaaggggca tttggaaaaa aaaaaaaaag gtagcagtcg acagatgaat
4261 tctgcagatc tgtggcttct agctgcccgg gtggcatccc tgtgacccct ccccagtgcc
4321 tctcctggcc ctggaagttg ccactccagt gcccaccagc cttgtcctaa taaaattaag
4381 ttgcatcatt ttgtctgact aggtgtcctt ctataatatt atggggtgga gggggtggt
4441 atggagcaag gggcaagttg ggaagacaac ctgtagggcc tgcggggtct attgggaacc
4501 aagctggagt gcagtggcac aatcttggct cactgcaatc tccgcctcct gggttcaagc
4561 gattctcctg cctcagcctc ccgagttgtt gggattccag gcatgcatga ccaggctcag
4621 ctaatttttg ttttttggt agagacgggg tttcaccata ttggccaggc tggtctccaa
4681 ctcctaatct caggtgatct acccaccttg gcctcccaaa ttgctgggat tacaggcgtg
4741 aaccactgct cccttccctg tccttctgat tttaaaaaaa agagaaatgt tctggcacct
4801 gcacttgcac tggggacagc ctattttgct agtttgtttt gtttcgtttt gttttgatgg
4861 agagcgtatg ttgtttaaac gcggccgcgt agataagtag catggcgggt taatcattaa
4921 ctacaaggaa cccctagtga tggagttggc cactccctct ctgcgcgctc gctcgctcac
4981 tgaggccggg cgaccaaagg tcgcccgacg cccgggcttt gcccgggcgg cctcagtgag
5041 cgagcgagcg cgcagttaat taaggcgccc taggccgacc cttagactct gtactcagtt
5101 ctataaacga gccattggat acgagatccg tagattgata agggacacgg aatatccccg
5161 gacgcaatag acaccggtgg acagcttggt atcctgagca cagtcgcgcg tccgaatcta
5221 gctctacttt agaggccccg gattctgatg gtcgtagacc gcagaaccga ttgggggat
5281 gagatctact agttatcagc acacaattgc ccattatacg cgcgtataat ggactattgt
5341 gtgctgatat agggataaca gggtaattct agagctagca tatggatcca tcgatttgat
5401 gcggtatttt ctccttacgc atctgtgcgg tatttcacac cgcatacgtc aaagcaacca
5461 tagtacgcgc cctgtagcgg cgcattaagc gcggcgggtg tggtggttac gcgcagcgtg
5521 accgctacac ttgccagcgc cctagcgccc gctcctttcg ctttcttccc ttcctttctc
5581 gccacgttcg ccggctttcc ccgtcaagct ctaaatcggg ggctcccttt agggttccga
5641 tttagtgctt tacggcacct cgaccccaaa aaacttgatt tgggtgatgg ttcacgtagt
5701 gggccatcgc cctgatagac ggtttttcgc cctttgacgt tggagtccac gttctttaat
5761 agtggactct tgttccaaac tggaacaaca ctcaactcta tctcgggcta ttcttttgat
5821 ttataaggga ttttgccgat ttcggtctat tggttaaaaa atgagctgat ttaacaaaaa
5881 tttaacgcga attttaacaa aatattaacg tttacaattt tatggtgcac tctcagtaca
5941 atctgctctg atgccgcata gttaagccag ccccgacacc cgccaacacc cgctgacgcg
6001 ccctgacggg cttgtctgct cccggcatcc gcttacagac aagctgtgac cgtctccggg
6061 agctgcatgt gtcagaggtt ttcaccgtca tcaccgaaac gcgcgagacg aaagggcctc
6121 gtgatacgcc tatttttata ggttaatgtc atgataataa tggtttctta gacgtcaggt
6181 ggcacttttc ggggaaatgt gcgcggaacc cctatttgtt tatttttcta aatacattca
6241 aatatgtatc cgctcatgag acaataaccc tgataaatgc ttcaataata ttgaaaaagg
6301 aagagtatga gccatattca acgggaaacg tcgaggccgc gattaaattc caacatggat
6361 gctgatttat atgggtataa atgggctcgc gataatgtcg ggcaatcagg tgcgacaatc
6421 tatcgcttgt atgggaagcc cgatgcgcca gagttgtttc tgaaacatgg caaaggtagc
6481 gttgccaatg atgttacaga tgagatggtc agactaaact ggctgacgga atttatgcct
6541 cttccgacca tcaagcattt tatccgtact cctgatgatg catggttact caccactgcg
6601 atccccggaa aaacagcatt ccaggtatta gaagaatatc ctgattcagg tgaaaatatt
6661 gttgatgcgc tggcagtgtt cctgcgccgg ttgcattcga ttcctgtttg taattgtcct
6721 tttaacagcg atcgcgtatt tcgtctcgct caggcgcaat cacgaatgaa taacggtttg
6781 gttgatgcga gtgattttga tgacgagcgt aatggctggc ctgttgaaca agtctggaaa
6841 gaaatgcata aacttttgcc attctcaccg gattcagtcg tcactcatgg tgatttctca
6901 cttgataacc ttatttttga cgaggggaaa ttaataggtt gtattgatgt tggacgagtc
6961 ggaatcgcag accgataccа ggatcttgcc atcctatgga actgcctcgg tgagttttct
7021 ccttcattac agaaacggct ttttcaaaaa tatggtattg ataatcctga tatgaataaa
7081 ttgcagtttc atttgatgct cgatgagttt ttctaagcgt ataatggtct agagctagca
7141 tatggatcca tcgattccat tatacgcctg tcagaccaag tttactcata tatactttag
7201 attgatttaa aacttcattt ttaatttaaa aggatctagg tgaagatcct ttttgataat
7261 ctcatgacca aaatcccttа acgtgagttt tcgttccact gagcgtcaga ccccgtagaa
7321 aagatcaaag gatcttcttg agatcctttt tttctgcgcg taatctgctg cttgcaaaca
7381 aaaaaaccac cgctaccagc ggtggtttgt ttgccggatc aagagctacc aactcttttt
7441 ccgaaggtaa ctggcttcag cagagcgcag ataccaaata ctgttcttct agtgtagccg
7501 tagttaggcc accacttcaa gaactctgta gcaccgccta catacctcgc tctgctaatc
7561 ctgttaccag tggctgctgc cagtggcgat aagtcgtgtc ttaccgggtt ggactcaaga
7621 cgatagttac cggataaggc gcagcggtcg ggctgaacgg ggggttcgtg cacacagccc
7681 agcttggagc gaacgaccta caccgaactg agatacctac agcgtgagct atgagaaagc
7741 gccacgcttc ccgaagggag aaaggcggac aggtatccgg taagcggcag ggtcggaaca
7801 ggagagcgca cgagggagct tccagggggа aacgcctggt atctttatag tcctgtcggg
7861 tttcgccacc tctgacttga gcgtcgattt ttgtgatgct cgtcaggggg gcggagccta
7921 tggaaaaacg ccagcaacgc ggcctttttа cggttcctgg ccttttgctg gccttttgct
7981 cacatgt （配列番号 474）
```

ｐＰ０７０＿ｓｅｑ３－２０１Ｉｇ＿２－２７および３２－５６欠失（配列番号４７５）

【化１９】

```
   1 tctagagcta gcatatggat ccatcgattt agggataaca gggtaattat cagcacacaa
  61 ttgcccatta tacgcgcgta taatggacta ttgtgtgctg atatctgtac acttaagggc
 121 tagatcttag cttacgtcac tagagggtcc acgtttagtt tttaagatcc attgatctcc
 181 taaacgctgc aagattcgca acctggtata cttagcctag gcgctaggtc ctagtgcagc
 241 gggacttttt ttctaaagtc gttgagagga ggagtcgtca gaccagatag ctttgatgtc
 301 ctgatcggaa ggatcgttgg ccccccctgca ggcagctgtt aattaactgc gcgctcgctc
 361 gctcactgag gccgcccggg caaagcccgg gcgtcgggcg acctttggtc gcccggcctc
 421 agtgagcgag cgagcgcgca gagagggagt ggccaactcc atcactaggg gttccttgta
 481 gttaatgatt aacccgccat gctacttatc tacggcgcgc cacgcgttct aggagttaat
 541 ttttaaaaag cagtcaaaag tccaagtgcc cttgcgagca tttactctct ctgtttgctc
 601 tggttaataa tctcaggagc acaaacattc cttactagtt ctaggagtta atttttaaaa
 661 agcagtcaaa agtccaagtg cccttgcgag catttactct ctctgtttgc tctggttaat
 721 aatctcagga gcacaaacat tccttactag ttctagagcg gccgccagtg tgctggaatt
 781 cggctttttt agggctggaa gctacctttg acatcatttc ctctgcgaat gcatgtataa
 841 tttctacaga acctattaga aaggatcacc cagcctctgc ttttgtacaa ctttccctta
 901 aaaaactgcc aatcccactg ctgtttggcc caatagtgag aacttttttcc tgctgcctct
 961 tggtgctttt gcctatggcc cctattctgc ctgctgaaga cactcttgcc agcatggact
1021 taaacccctc cagctctgac aatcctcttt ctcttttgtt ttacatgaag ggtctggcag
1081 ccaaagcaat cactcaaagt tcaaacctta tcatttttg ctttgttcct cttggccttg
1141 gttttgtaca tcagctttga aaataccatc ccagggttaa tgctggggtt aatttataac
1201 tgagagtgct ctagttctgc aatacaggac atgctataaa aatggaaaga tgttgctttc
1261 tgagagatca ggtggattct tgggcatttg cttaagcttg gtacctttt tatgggacat
1321 attctcatgg agtttgggct gagctgggtc tttctggtgg ccctgctgaa gggagtccag
1381 tgtgagcagc agggagcttc tagacctgga cctagagatg ctcaggctca tcctggaaga
1441 cctagagctg tgcctacaca gtgtgatgtg cctcctaatt ctagatttga ttgtgctcct
1501 gataaggcta taacacagga gcagtgtgag gctagaggat gttgttatat tcctgctaag
1561 cagggactgc agggagctca gatgggacag ccttggtgtt tttttcctcc ttcttatcct
1621 tcttataagc tggagaatct gtcttcttct gagatgggat atacagctac actgacaaga
1681 acaacaccta catttttcc taaggatatt ctgacactga gactggatgt gatgatggag
1741 acagagaata gactgcattt tacaattaag gatcctgcta atagaagata tgaggtgcct
1801 ctagagacac ctagagtgca ttctagagct ccttctcctc tgtattctgt ggagttttct
1861 gaggagcctt ttggagtgat tgtgcataga cagctggatg gaagagtgct gctgaataca
1921 acagtggctc ctctgttttt tgctgatcag tttctgcagc tgtctacatc tctgccttct
1981 cagtatatta caggactggc tgagcatctg tctcctctga tgctgtctac atcttggaca
2041 agaattacac tgtggaatag agatctggct cctacacctg gagctaatct gtatggatct
2101 catccttttt atctggctct ggaggatgga ggatctgctc atggagtgtt tctgctgaat
2161 tctaatgcta tggatgtagt gctgcagcct tctcctgctc tgtcttggag atctacagga
2221 ggaattctgg atgtgtatat ttttctagga cctgagccta agtctgtggt gcagcagtat
2281 ctggatgtag tgggatatcc ttttatgcct ccttattggg gactgggatt tcatctgtgt
2341 agatggggat attcttctac agctattaca agacaggtgg ttgagaatat gacaagagct
2401 cattttcctc tggatgtgca gtggaatgat ctagattata tggattctag aagagatttt
2461 acatttaata aggatggatt tagagatttt cctgctatgg tgcaggagct gcatcaggga
2521 ggaagaagat atatgatgat tgtggatcct gctatttctt cttctggacc tgctggatct
2581 tatagacctt atgatgaggg actgagaaga ggagtgttta ttacaaatga gacaggacag
2641 cctctgattg gaaaggtgtg gcctggatct acagcttttc ctgattttac aaatcctaca
2701 gctctggctt ggtgggagga tatggtggct gagtttcatg atcaggtgcc ttttgatgga
2761 atgtggattg atatgaatga gccttctaat tttataagag gatctgagga tggatgtcct
2821 aataatgagc tagagaatcc tccttatgtg cctggagtag tgggaggaac actgcaggct
2881 gctacaattt gtgcttcttc tcatcagttt ctgtctacac attataatct gcataatctg
2941 tatggactga cagaggctat tgcttctcat agagctctgg tgaaggctag aggaacaaga
3001 ccttttgtga tttctagatc tacatttgct ggacatggaa gatatgctgg acattggaca
3061 ggagatgtat ggtcttcttg ggagcagcta gcttcttctg tgcctgagat tctgcagttt
3121 aatctgctag gagtgcctct ggtgggagct gatgtgtgtg gatttctggg aaatacatct
3181 gaggagctgt gtgtgagatg gacacagctg ggagcttttt atccttttat gagaaatcat
3241 aattctctgc tgtctctgcc tcaggagcct tattcttttt ctgagcctgc tcagcaggct
3301 atgagaaagg ctctgacact gagatatgct ctgctgcctc atctgtatac actgtttcat
3361 caggctcatg tggctggaga gacagtagct agacctctgt ttctggagtt tcctaaggat
3421 tcttctacat ggacagttga tcatcagctg ctgtggggag aggctctgct gattacacct
3481 gtgctgcagg ctggaaaggc tgaggtgaca ggatattttc ctctgggaac atggtatgat
3541 ctgcagacag tgcctataga ggctctggga tctctgcctc ctcctcctgc tgctcctaga
3601 gagcctgcta ttcattctga gggacagtgg gtgacactgc ctgctcctct ggatacaatt
3661 aatgtgcatc tgagagctgg atatattatt cctctgcagg gacctggact gacaacaaca
3721 gagtctagac agcagcctat ggctctggct gtggctctga caaagggagg agaggctaga
3781 ggagagctgt tttgggatga tggagagtct ctggaggtgc tggagagagg agcttataca
3841 caggtgattt ttctggctag aaataataca attgtgaatg agctggtgag agtgacatct
3901 gagggagctg gactgcagct gcagaaggtg acagtgctgg gagtggctac agctcctcag
3961 caggtgctgt ctaatggagt gcctgtgtct aattttacat attctcctga tacaaaggtg
```

【化２０】

```
4021 ctggatattt gtgtgtctct gctgatggga gagcagtttc tggtgtcttg gtgttaatga
4081 tttaaatctc gagccgggcg gagtgtgtta gtctctccag agggaggctg gttccccagg
4141 gaagcagagc ctgtgtgcgg gcagcagctg tgtgcgggcc tgggggttgt taagtgcaat
4201 tatttttaat aaaaggggca tttggaaaaa aaaaaaaaag gtagcagtcg acagatgaat
4261 tctgcagatc tgtggcttct agctgcccgg gtggcatccc tgtgaccccc ccccagtgcc
4321 tctcctggcc ctggaagttg ccactccagt gcccaccagc cttgtcctaa taaaattaag
4381 ttgcatcatt ttgtctgact aggtgtcctt ctataatatt atggggtgga ggggggtggt
4441 atggagcaag gggcaagttg ggaagacaac ctgtagggcc tgcggggtct attgggaacc
4501 aagctggagt gcagtggcac aatcttggct cactgcaatc tccgcctcct gggttcaagc
4561 gattctcctg cctcagcctc ccgagttgtt gggattccag gcatgcatga ccaggctcag
4621 ctaatttttg ttttttggt agagacgggg tttcaccata ttggccaggc tggtctccaa
4681 ctcctaatct caggtgatct acccaccttg gcctcccaaa ttgctgggat tacaggcgtg
4741 aaccactgct cccttccctg tccttctgat tttaaaaaaa agagaaatgt tctggcacct
4801 gcacttgcac tggggacagc ctattttgct agtttgtttt gtttcgtttt gttttgatgg
4861 agagcgtatg ttgtttaaac gcggccgcgt agataagtag catggcgggt taatcattaa
4921 ctacaaggaa cccctagtga tggagttggc cactccctct ctgcgcgctc gctcgctcac
4981 tgaggccggg cgaccaaagg tcgcccgacg cccgggcttt gcccgggcgg cctcagtgag
5041 cgagcgagcg cgcagttaat taaggcgccc taggccgacc cttagactct gtactcagtt
5101 ctataaacga gccattggat acgagatccg tagattgata agggacacgg aatatccccg
5161 gacgcaatag acaccggtgg acagcttggt atcctgagca cagtcgcgcg tccgaatcta
5221 gctctacttt agaggccccg gattctgatg gtcgtagacc gcagaaccga ttggggggat
5281 gagatctact agttatcagc acacaattgc ccattatacg cgcgtataat ggactattgt
5341 gtgctgatat agggataaca gggtaattct agagctagca tatggatcca tcgatttgat
5401 gcggtatttt ctccttacgc atctgtgcgg tatttcacac cgcatacgtc aaagcaacca
5461 tagtacgcgc cctgtagcgg cgcattaagc gcggcgggtg tggtggttac gcgcagcgtg
5521 accgctacac ttgccagcgc cctagcgccc gctcctttcg ctttcttccc ttcctttctc
5581 gccacgttcg ccggctttcc ccgtcaagct ctaaatcggg ggctcccttt agggttccga
5641 tttagtgctt tacggcacct cgaccccaaa aaacttgatt tgggtgatgg ttcacgtagt
5701 gggccatcgc cctgatagac ggtttttcgc cctttgacgt tggagtccac gttctttaat
5761 agtggactct tgttccaaac tggaacaaca ctcaactcta tctcgggcta ttcttttgat
5821 ttataaggga ttttgccgat ttcggtctat tggttaaaaa atgagctgat ttaacaaaaa
5881 tttaacgcga attttaacaa aatattaacg tttacaattt tatggtgcac tctcagtaca
5941 atctgctctg atgccgcata gttaagccag ccccgacacc cgccaacacc cgctgacgcg
6001 ccctgacggg cttgtctgct cccggcatcc gcttacagac aagctgtgac cgtctccggg
6061 agctgcatgt gtcagaggtt ttcaccgtca tcaccgaaac gcgcgagacg aaagggcctc
6121 gtgatacgcc tatttttata ggttaatgtc atgataataa tggtttctta gacgtcaggt
6181 ggcacttttc ggggaaatgt gcgcggaacc cctatttgtt tatttttcta aatacattca
6241 aatatgtatc cgctcatgag acaataaccc tgataaatgc ttcaataata ttgaaaaagg
6301 aagagtatga gccatattca acgggaaacg tcgaggccgc gattaaattc caacatggat
6361 gctgatttat atgggtataa atgggctcgc gataatgtcg ggcaatcagg tgcgacaatc
6421 tatcgcttgt atgggaagcc cgatgcgcca gagttgtttc tgaaacatgg caaaggtagc
6481 gttgccaatg atgttacaga tgagatggtc agactaaact ggctgacgga atttatgcct
6541 cttccgacca tcaagcattt tatccgtact cctgatgatg catggttact caccactgcg
6601 atccccggaa aaacagcatt ccaggtatta gaagaatatc ctgattcagg tgaaaatatt
6661 gttgatgcgc tggcagtgtt cctgcgccgg ttgcattcga ttcctgtttg taattgtcct
6721 tttaacagcg atcgcgtatt tcgtctcgct caggcgcaat cacgaatgaa taacggtttg
6781 gttgatgcga gtgattttga tgacgagcgt aatggctggc ctgttgaaca agtctggaaa
6841 gaaatgcata aacttttgcc attctcaccg gattcagtcg tcactcatgg tgatttctca
6901 cttgataacc ttatttttga cgaggggaaa ttaataggtt gtattgatgt tggacgagtc
6961 ggaatcgcag accgatacca ggatcttgcc atcctatgga actgcctcgg tgagttttct
7021 ccttcattac agaaacggct ttttcaaaaa tatggtattg ataatcctga tatgaataaa
7081 ttgcagtttc atttgatgct cgatgagttt ttctaagcgt ataatggtct agagctagca
7141 tatggatcca tcgattccat tatacgcctg tcagaccaag tttactcata tatactttag
7201 attgatttaa aacttcattt ttaatttaaa aggatctagg tgaagatcct ttttgataat
7261 ctcatgacca aaatccctta acgtgagttt tcgttccact gagcgtcaga ccccgtagaa
7321 aagatcaaag gatcttcttg agatcctttt tttctgcgcg taatctgctg cttgcaaaca
7381 aaaaaaccac cgctaccagc ggtggtttgt ttgccggatc aagagctacc aactcttttt
7441 ccgaaggtaa ctggcttcag cagagcgcag ataccaaata ctgttcttct agtgtagccg
7501 tagttaggcc accacttcaa gaactctgta gcaccgccta catacctcgc tctgctaatc
7561 ctgttaccag tggctgctgc cagtggcgat aagtcgtgtc ttaccgggtt ggactcaaga
7621 cgatagttac cggataaggc gcagcggtcg ggctgaacgg ggggttcgtg cacacagccc
7681 agcttggagc gaacgaccta caccgaactg agatacctac agcgtgagct atgagaaagc
7741 gccacgcttc ccgaagggag aaaggcggac aggtatccgg taagcggcag ggtcggaaca
7801 ggagagcgca cgagggagct tccagggggа aacgcctggt atctttatag tcctgtcggg
7861 tttcgccacc tctgacttga gcgtcgattt ttgtgatgct cgtcaggggg gcggagccta
7921 tggaaaaacg ccagcaacgc ggccttttta cggttcctgg cctttgctg gcctttgct
7981 cacatgt (配列番号 475)
```

ｐＰ０７１＿ｓｅｑ１００－ＩＬ２ｗｔ＿２５－５６欠失（配列番号４７６）

【化２１】

```
   1 tctagagcta gcatatggat ccatcgattt agggataaca gggtaattat cagcacacaa
  61 ttgcccatta tacgcgcgta taatggacta ttgtgtgctg atatctgtac acttaagggc
 121 tagatcttag cttacgtcac tagagggtcc acgtttagtt tttaagatcc attgatctcc
 181 taaacgctgc aagattcgca acctggtata cttagcctag gcgctaggtc ctagtgcagc
 241 gggacttttt ttctaaagtc gttgagagga ggagtcgtca gaccagatag ctttgatgtc
 301 ctgatcggaa ggatcgttgg ccccccctgca ggcagctgtt aattaactgc gcgctcgctc
 361 gctcactgag gccgcccggg caaagcccgg gcgtcgggcg acctttggtc gcccggcctc
 421 agtgagcgag cgagcgcgca gagagggagt ggccaactcc atcactaggg gttccttgta
 481 gttaatgatt aacccgccat gctacttatc tacggcgcgc cacgcgttct aggagttaat
 541 ttttaaaaag cagtcaaaag tccaagtgcc cttgcgagca tttactctct ctgtttgctc
 601 tggttaataa tctcaggagc acaaacattc cttactagtt ctaggagtta atttttaaaa
 661 agcagtcaaa agtccaagtg cccttgcgag catttactct ctctgtttgc tctggttaat
 721 aatctcagga gcacaaacat tccttactag ttctagagcg gccgccagtg tgctggaatt
 781 cggctttttt agggctggaa gctacctttg acatcatttc ctctgcgaat gcatgtataa
 841 tttctacaga acctattaga aaggatcacc cagcctctgc ttttgtacaa ctttcccttа
 901 aaaaactgcc aatcccactg ctgtttggcc caatagtgag aacttttтcc tgctgcctct
 961 tggtgctttt gcctatggcc cctattctgc ctgctgaaga cactcttgcc agcatggact
1021 taaacccctc cagctctgac aatcctcttt ctcttttgtt ttacatgaag ggtctggcag
1081 ccaaagcaat cactcaaagt tcaaacctta tcatttttg ctttgttcct cttggccttg
1141 gttttgtaca tcagctttga aaataccatc ccagggttaa tgctggggtt aatttataac
1201 tgagagtgct ctagttctgc aatacaggac atgctataaa aatggaaaga tgttgctttc
1261 tgagagatca ggtggattct tgggcatttg cttaagcttg gtacctttt tatgggggtg
1321 aggcaccctc cctgttctca caggctgctg gctgtgtgtg ctctggtgtc tctggccact
1381 gccatgtaca gaatgcagct gctgtcctgc attgcactgt cactggcact ggttaccaac
1441 tcacagcagg gggccagcag gccaggcccc agggatgccc aggcccaccc tggcagaccc
1501 agggctgtgc ccacccagtg tgatgtgcct cccaacagca gatttgactg tgcccctgat
1561 aaggccatta ctcaggaaca gtgtgaggcc aggggctgct gctatatccc tgccaagcag
1621 ggcctgcagg gggcccagat ggggcagccc tggtgcttct tccccccccag ctaccctct
1681 tataagctgg agaatctgag cagctctgaa atgggctaca ctgccactct gaccaggact
1741 acccccacct tcttccccaa ggatattctg actctgaggc tggatgtgat gatggagact
1801 gagaacaggc tgcacttcac catcaaggac cctgccaaca ggaggtatga ggtgcccctg
1861 gaaactccca gggtgcactc tagggccccc agccccctgt attctgtgga gttctctgag
1921 gagccttttg gggtcattgt ccacaggcag ctggatggca gggtgctgct gaatactact
1981 gtggcccctc tgttctttgc tgaccagttc ctgcagctga gcaccagcct gccttctcag
2041 tacattactg gcctggctga gcatctgagc cccctgatgc tgagcacctc ttggaccaga
2101 atcaccctgt ggaacaggga cctggctccc actcctgggg ccaacctgta tggcagccac
2161 cccttctacc tggccctgga ggatgggggc tctgcccatg gggtgttcct gctgaacagc
2221 aatgccatgg atgtggtgct gcagccctct cctgccctgt cttggagatc tactgggggc
2281 atcctggatg tgtatatctt cctggggcct gagcccaagt ctgtggtgca gcagtacctg
2341 gatgtggtgg gctacccctt catgcccccc tactggggcc tgggcttcca cctgtgcagg
2401 tggggctact cttctactgc tatcaccagg caggtggtgg agaacatgac cagggctcac
2461 ttccctctgg atgtgcagtg gaatgacctg gactacatgg actctaggag agacttcact
2521 tttaataagg atgggttcag ggactttcct gccatggtgc aggagctgca tcaggggggc
2581 aggagatata tgatgattgt ggaccctgct atttctagct ctggccctgc tggcagctat
2641 aggccctatg atgaggggct gaggaggggg gtgttcatca ctaatgagac tggccagccc
2701 ctgattggca aggtgtggcc tggctctact gccttccctg atttcaccaa ccccactgcc
2761 ctggcctggt gggaggatat ggtggctgag tttcatgacc aggtgccctt tgatggcatg
2821 tggattgaca tgaatgagcc cagcaacttt atcaggggct ctgaagatgg ctgccccaac
2881 aatgagctgg agaacccccc ctatgtgcct ggggtggtgg ggggcaccct gcaggctgcc
2941 accatctgtg ccagcagcca ccagttcctg agcacccact ataacctgca caacctgtat
3001 ggcctgactg aggccattgc ctctcacagg gccctggtga aggctagggg gactaggccc
3061 tttgtgatca gcaggtctac ttttgctggc catggcaggt atgctgggca ctggactggg
3121 gatgtgtggt ctagctggga gcagctggcc agctctgtgc ctgagatcct gcagtttaat
3181 ctgctggggg tgcccctggt gggggctgat gtgtgtggct tcctgggcaa tacctctgag
3241 gagctgtgtg tgaggtggac tcagctgggg gctttctacc ccttcatgag aaaccacaac
3301 tctctgctga gcctgcccca ggagccctat tctttttctg agcctgccca gcaggctatg
3361 aggaaggccc tgactctgag gtatgccctg ctgccccacc tgtataccct gttccatcag
3421 gcccatgtgg ctggggagac tgtggccaga cctctgttcc tggagttccc caaggatagc
3481 tctacttgga ctgtggacca ccagctgctg tgggggggagg ctctgctgat caccctgtg
3541 ctgcaggctg ggaaggctga ggtgactggc tatttccccc tgggcacctg gtatgatctg
3601 cagactgtgc ccattgaggc cctgggctct ctgccccctc cccctgctgc ccccagggag
3661 cctgccatcc actctgaggg ccagtgggtg accctgcctg cccctctgga cactatcaat
3721 gtgcacctga gggctggcta catcatcccc ctgcagggcc ctggcctgac taccactgag
3781 tctaggcagc agcccatggc cctggctgtg gctctgacca agggggggga ggccaggggg
3841 gagctgttct gggatgatgg ggagtctctg gaggtgctgg agaggggggc ctacacccag
3901 gtgatcttcc tggctaggaa taacaccatt gtcaatgagc tggtgagggt gacctctgag
3961 ggggctggcc tgcagctgca gaaggtgact gtgctggggg tggctactgc cccccagcag
```

【化２２】

```
4021 gtgctgagca atggggtgcc tgtgagcaac ttcacctata gccctgacac caaggtgctg
4081 gacatctgtg tgagcctgct gatgggggag cagttcctgg tgagctggtg ctaatttaaa
4141 tctcgagccg ggcggagtgt gttagtctct ccagagggag gctggttccc cagggaagca
4201 gagcctgtgt gcgggcagca gctgtgtgcg ggcctggggg ttgttaagtg caattatttt
4261 taataaaagg ggcatttgga aaaaaaaaaa aaaggtagca gtcgacagat gaattctgca
4321 gatctgtggc ttctagctgc ccgggtggca tccctgtgac ccctccccag tgcctctcct
4381 ggccctggaa gttgccactc cagtgcccac cagccttgtc ctaataaaat taagttgcat
4441 cattttgtct gactaggtgt ccttctataa tattatgggg tggaggggag tggtatggag
4501 caaggggcaa gttgggaaga caacctgtag ggcctgcggg gtctattggg aaccaagctg
4561 gagtgcagtg gcacaatctt ggctcactgc aatctccgcc tcctgggttc aagcgattct
4621 cctgcctcag cctcccgagt tgttgggatt ccaggcatgc atgaccaggc tcagctaatt
4681 tttgtttttt tggtagagac ggggtttcac catattggcc aggctggtct ccaactccta
4741 atctcaggtg atctacccac cttggcctcc caaattgctg ggattacagg cgtgaaccac
4801 tgctcccttc cctgtccttc tgatttaaa aaaaagagaa atgttctggc acctgcactt
4861 gcactgggga cagcctattt tgctagtttg ttttgtttcg ttttgttttg atggagagcg
4921 tatgttgttt aaacgcggcc gcgtagataa gtagcatggc gggttaatca ttaactacaa
4981 ggaaccccta gtgatggagt tggccactcc ctctctgcgc gctcgctcgc tcactgaggc
5041 cgggcgacca aaggtcgccc gacgcccggg ctttgcccgg gcggcctcag tgagcgagcg
5101 agcgcgcagt taattaaggc gccctaggcc gacccttaga ctctgtactc agttctataa
5161 acgagccatt ggatacgaga tccgtagatt gataagggac acggaatatc cccggacgca
5221 atagacaccg gtggacagct tggtatcctg agcacagtcg cgcgtccgaa tctagctcta
5281 ctttagaggc cccggattct gatggtcgta gaccgcagaa ccgattgggg ggatgagatc
5341 tactagttat cagcacacaa ttgcccatta tacgcgcgta taatggacta ttgtgtgctg
5401 atatagggat aacagggtaa ttctagagct agcatatgga tccatcgatt tgatgcggta
5461 ttttctcctt acgcatctgt gcggtatttc acaccgcata cgtcaaagca accatagtac
5521 gcgccctgta gcggcgcatt aagcgcggcg ggtgtggtgg ttacgcgcag cgtgaccgct
5581 acacttgcca gcgccctagc gcccgctcct ttcgctttct tcccttcctt tctcgccacg
5641 ttcgccggct ttccccgtca agctctaaat cgggggctcc ctttagggtt ccgatttagt
5701 gctttacggc acctcgaccc caaaaaactt gatttgggtg atggttcacg tagtgggcca
5761 tcgccctgat agacggtttt tcgccctttg acgttggagt ccacgttctt taatagtgga
5821 ctcttgttcc aaactggaac aacactcaac tctatctcgg gctattcttt tgatttataa
5881 gggattttgc cgatttcggt ctattggtta aaaaatgagc tgatttaaca aaaatttaac
5941 gcgaatttta acaaaatatt aacgtttaca attttatggt gcactctcag tacaatctgc
6001 tctgatgccg catagttaag ccagccccga cacccgccaa cacccgctga cgcgccctga
6061 cgggcttgtc tgctcccggc atccgcttac agacaagctg tgaccgtctc cgggagctgc
6121 atgtgtcaga ggttttcacc gtcatcaccg aaacgcgcga gacgaaaggg cctcgtgata
6181 cgccttattt tataggttaa tgtcatgata ataatggttt cttagacgtc aggtggcact
6241 tttcggggaa atgtgcgcgg aacccctatt tgtttatttt tctaaataca ttcaaatatg
6301 tatccgctca tgagacaata accctgataa atgcttcaat aatattgaaa aaggaagagt
6361 atgagccata ttcaacggga aacgtcgagg ccgcgattaa attccaacat ggatgctgat
6421 ttatatgggt ataaatgggc tcgcgataat gtcgggcaat caggtgcgac aatctatcgc
6481 ttgtatggga agcccgatgc gccagagttg tttctgaaac atggcaaagg tagcgttgcc
6541 aatgatgtta cagatgagat ggtcagacta aactggctga cggaatttat gcctcttccg
6601 accatcaagc attttatccg tactcctgat gatgcatggt tactcaccac tgcgatcccc
6661 ggaaaaacag cattccaggt attagaagaa tatcctgatt caggtgaaaa tattgttgat
6721 gcgctggcag tgttcctgcg ccggttgcat tcgattcctg tttgtaattg tccttttaac
6781 agcgatcgcg tatttcgtct cgctcaggcg caatcacgaa tgaataacgg tttggttgat
6841 gcgagtgatt ttgatgacga gcgtaatggc tggcctgttg aacaagtctg gaaagaaatg
6901 cataaacttt tgccattctc accggattca gtcgtcactc atggtgattt ctcacttgat
6961 aaccttattt ttgacgaggg gaaattaata ggttgtattg atgttggacg agtcggaatc
7021 gcagaccgat accaggatct tgccatccta tggaactgcc tcggtgagtt ttctccttca
7081 ttacagaaac ggctttttca aaaatatggt attgataatc ctgatatgaa taaattgcag
7141 tttcatttga tgctcgatga gtttttctaa gcgtataatg gtctagagct agcatatgga
7201 tccatcgatt ccattatacg cctgtcagac caagtttact catatatact ttagattgat
7261 ttaaaacttc atttttaatt taaaaggatc taggtgaaga tccttttga taatctcatg
7321 accaaaatcc cttaacgtga gttttcgttc cactgagcgt cagaccccgt agaaaagatc
7381 aaaggatctt cttgagatcc ttttttctg cgcgtaatct gctgcttgca aacaaaaaaa
7441 ccaccgctac cagcggtggt ttgtttgccg gatcaagagc taccaactct ttttccgaag
7501 gtaactggct tcagcagagc gcagatacca aatactgttc ttctagtgta gccgtagtta
7561 ggccaccact tcaagaactc tgtagcaccg cctacatacc tcgctctgct aatcctgtta
7621 ccagtggctg ctgccagtgg cgataagtcg tgtcttaccg ggttggactc aagacgatag
7681 ttaccggata aggcgcagcg gtcgggctga acgggggttt cgtgcacaca gcccagcttg
7741 gagcgaacga cctacaccga actgagatac ctacagcgtg agctatgaga aagcgccacg
7801 cttcccgaag ggagaaaggc ggacaggtat ccggtaagcg gcagggtcgg aacaggagag
7861 cgcacgaggg agcttccagg gggaaacgcc tggtatcttt atagtcctgt cgggtttcgc
7921 cacctctgac ttgagcgtcg atttttgtga tgctcgtcag gggggcggag cctatggaaa
7981 aacgccagca acgcggcctt tttacggttc ctggcctttt gctggccttt tgctcacatg
8041 t (配列番号476)
```

ｐＰ０７２＿ｓｅｑ１００－２０１Ｉｇ＿２５－５６欠失（配列番号４７７）

【化２３】

```
   1 tctagagcta gcatatggat ccatcgattt agggataaca gggtaattat cagcacacaa
  61 ttgcccatta tacgcgcgta taatggacta ttgtgtgctg atatctgtac acttaagggc
 121 tagatcttag cttacgtcac tagagggtcc acgtttagtt tttaagatcc attgatctcc
 181 taaacgctgc aagattcgca acctggtata cttagcctag gcgctaggtc ctagtgcagc
 241 gggacttttt ttctaaagtc gttgagagga ggagtcgtca gaccagatag ctttgatgtc
 301 ctgatcggaa ggatcgttgg ccccccctgca ggcagctgtt aattaactgc gcgctcgctc
 361 gctcactgag gccgcccggg caaagcccgg gcgtcgggcg acctttggtc gcccggcctc
 421 agtgagcgag cgagcgcgca gagagggagt ggccaactcc atcactaggg gttccttgta
 481 gttaatgatt aacccgccat gctacttatc tacggcgcgc cacgcgttct aggagttaat
 541 ttttaaaaag cagtcaaaag tccaagtgcc cttgcgagca tttactctct ctgtttgctc
 601 tggttaataa tctcaggagc acaaacattc cttactagtt ctaggagtta atttttaaaa
 661 agcagtcaaa agtccaagtg cccttgcgag catttactct ctctgtttgc tctggttaat
 721 aatctcagga gcacaaacat tccttactag ttctagagcg gccgccagtg tgctggaatt
 781 cggctttttt agggctggaa gctacctttg acatcatttc ctctgcgaat gcatgtataa
 841 tttctacaga acctattaga aaggatcacc cagcctctgc ttttgtacaa ctttccctta
 901 aaaaactgcc aatcccactg ctgtttggcc caatagtgag aacttttcc tgctgcctct
 961 tggtgctttt gcctatggcc cctattctgc ctgctgaaga cactcttgcc agcatggact
1021 taaacccctc cagctctgac aatcctcttt ctcttttgtt ttacatgaag ggtctggcag
1081 ccaaagcaat cactcaaagt tcaaacctta tcatttttg ctttgttcct cttggccttg
1141 gttttgtaca tcagctttga aaataccatc ccagggttaa tgctggggtt aatttataac
1201 tgagagtgct ctagttctgc aatacaggac atgctataaa aatggaaaga tgttgctttc
1261 tgagagatca ggtggattct tgggcatttg cttaagcttg gtacctttt tatgggggtg
1321 aggcaccctc cctgttctca caggctgctg gctgtgtgtg ctctggtgtc tctggccact
1381 gccatggagt ttgggctgag ctgggtcttt ctggtggccc tgctgaaggg agtccagtgt
1441 gagcagcagg gggccagcag gccaggcccc agggatgccc aggcccaccc tggcagaccc
1501 agggctgtgc ccacccagtg tgatgtgcct cccaacagca gatttgactg tgcccctgat
1561 aaggccatta ctcaggaaca gtgtgaggcc aggggctgct gctatatccc tgccaagcag
1621 ggcctgcagg gggcccagat ggggcagccc tggtgcttct tccccccag ctacccctct
1681 tataagctgg agaatctgag cagctctgaa atgggctaca ctgccactct gaccaggact
1741 acccccacct tcttccccaa ggatattctg actctgaggc tggatgtgat gatggagact
1801 gagaacaggc tgcacttcac catcaaggac cctgccaaca ggaggtatga ggtgcccctg
1861 gaaactccca gggtgcactc tagggccccc agccccctgt attctgtgga gttctctgag
1921 gagccttttg gggtcattgt ccacaggcag ctggatggca gggtgctgct gaatactact
1981 gtggcccctc tgttctttgc tgaccagttc ctgcagctga gcaccagcct gccttctcag
2041 tacattactg gcctggctga gcatctgagc cccctgatgc tgagcacctc ttggaccaga
2101 atcaccctgt ggaacaggga cctggctccc actcctgggg ccaacctgta tggcagccac
2161 cccttctacc tggccctgga ggatgggggc tctgcccatg gggtgttcct gctgaacagc
2221 aatgccatgg atgtggtgct gcagccctct cctgccctgt cttggagatc tactgggggc
2281 atcctggatg tgtatatctt cctggggcct gagcccaagt ctgtggtgca gcagtacctg
2341 gatgtggtgg gctacccctt catgcccccc tactggggcc tgggcttcca cctgtgcagg
2401 tggggctact cttctactgc tatcaccagg caggtggtgg agaacatgac cagggctcac
2461 ttccctctgg atgtgcagtg gaatgacctg gactacatgg actctaggag agacttcact
2521 tttaataagg atgggttcag ggactttcct gccatggtgc aggagctgca tcaggggggc
2581 aggagatata tgatgattgt ggaccctgct atttctagct ctggccctgc tggcagctat
2641 aggccctatg atgaggggct gaggaggggg gtgttcatca ctaatgagac tggccagccc
2701 ctgattggca aggtgtggcc tggctctact gccttccctg atttcaccaa ccccactgcc
2761 ctggcctggt gggaggatat ggtggctgag tttcatgacc aggtgccctt tgatggcatg
2821 tggattgaca tgaatgagcc cagcaacttt atcaggggct ctgaagatgg ctgccccaac
2881 aatgagctgg agaacccccc ctatgtgcct ggggtggtgg ggggcaccct gcaggctgcc
2941 accatctgtg ccagcagcca ccagttcctg agcacccact ataacctgca caacctgtat
3001 ggcctgactg aggccattgc ctctcacagg gccctggtga aggctagggg gactaggccc
3061 tttgtgatca gcaggtctac ttttgctggc catggcaggt atgctgggca ctggactggg
3121 gatgtgtggt ctagctggga gcagctggcc agctctgtgc ctgagatcct gcagtttaat
3181 ctgctggggg tgcccctggt gggggctgat gtgtgtggct tcctgggcaa tacctctgag
3241 gagctgtgtg tgaggtggac tcagctgggg gctttctacc ccttcatgag aaaccacaac
3301 tctctgctga gcctgcccca ggagccctat tctttttctg agcctgccca gcaggctatg
3361 aggaaggccc tgactctgag gtatgccctg ctgccccacc tgtataccct gttccatcag
3421 gcccatgtgg ctggggagac tgtggccaga cctctgttcc tggagttccc caaggatagc
3481 tctacttgga ctgtggacca ccagctgctg tgggggggagg ctctgctgat caccctgtg
3541 ctgcaggctg ggaaggctga ggtgactggc tatttccccc tgggcacctg gtatgatctg
3601 cagactgtgc ccattgaggc cctgggctct ctgccccctc cccctgctgc ccccagggag
3661 cctgccatcc actctgaggg ccagtgggtg accctgcctg cccctctgga cactatcaat
3721 gtgcacctga gggctggcta catcatcccc ctgcagggcc ctggcctgac taccactgag
3781 tctaggcagc agcccatggc cctggctgtg gctctgacca agggggggga ggccaggggg
3841 gagctgttct gggatgatgg ggagtctctg gaggtgctgg agaggggggc ctacacccag
3901 gtgatcttcc tggctaggaa taacaccatt gtcaatgagc tggtgagggt gacctctgag
```

【化２４】

```
3961 ggggctggcc tgcagctgca gaaggtgact gtgctggggg tggctactgc cccccagcag
4021 gtgctgagca atggggtgcc tgtgagcaac ttcacctata gccctgacac caaggtgctg
4081 gacatctgtg tgagcctgct gatgggggag cagttcctgg tgagctggtg ctaatttaaa
4141 tctcgagccg ggcggagtgt gttagtctct ccagagggag gctggttccc cagggaagca
4201 gagcctgtgt gcgggcagca gctgtgtgcg ggcctggggg ttgttaagtg caattatttt
4261 taataaaagg ggcatttgga aaaaaaaaaa aaaggtagca gtcgacagat gaattctgca
4321 gatctgtggc ttctagctgc ccgggtggca tccctgtgac ccctccccag tgcctctcct
4381 ggccctggaa gttgccactc cagtgcccac cagccttgtc ctaataaaat taagttgcat
4441 cattttgtct gactaggtgt ccttctataa tattatgggg tggaggggtg tggtatggag
4501 caaggggcaa gttgggaaga caacctgtag ggcctgcggg gtctattggg aaccaagctg
4561 gagtgcagtg gcacaatctt ggctcactgc aatctccgcc tcctgggttc aagcgattct
4621 cctgcctcag cctcccgagt tgttgggatt ccaggcatgc atgaccaggc tcagctaatt
4681 tttgtttttt tggtagagac ggggtttcac catattggcc aggctggtct ccaactccta
4741 atctcaggtg atctacccac cttggcctcc caaattgctg ggattacagg cgtgaaccac
4801 tgctcccttc cctgtccttc tgattttaaa aaaaagagaa atgttctggc acctgcactt
4861 gcactgggga cagcctattt tgctagtttg ttttgtttcg ttttgttttg atggagagcg
4921 tatgttgttt aaacgcggcc gcgtagataa gtagcatggc gggttaatca ttaactacaa
4981 ggaaccccta gtgatggagt tggccactcc ctctctgcgc gctcgctcgc tcactgaggc
5041 cgggcgacca aaggtcgccc gacgcccggg ctttgcccgg gcggcctcag tgagcgagcg
5101 agcgcgcagt taattaaggc gccctaggcc gacccttaga ctctgtactc agttctataa
5161 acgagccatt ggatacgaga tccgtagatt gataagggac acggaatatc cccggacgca
5221 atagacaccg gtggacagct tggtatcctg agcacagtcg cgcgtccgaa tctagctcta
5281 ctttagaggc cccggattct gatggtcgta gaccgcagaa ccgattgggg ggatgagatc
5341 tactagttat cagcacacaa ttgcccatta tacgcgcgta taatggacta ttgtgtgctg
5401 atatagggat aacagggtaa ttctagagct agcatatgga tccatcgatt tgatgcggta
5461 ttttctcctt acgcatctgt gcggtatttc acaccgcata cgtcaaagca accatagtac
5521 gcgccctgta gcggcgcatt aagcgcggcg ggtgtggtgg ttacgcgcag cgtgaccgct
5581 acacttgcca gcgccctagc gcccgctcct ttcgctttct tcccttcctt tctcgccacg
5641 ttcgccggct ttccccgtca agctctaaat cgggggctcc ctttagggtt ccgatttagt
5701 gctttacggc acctcgaccc caaaaaactt gatttgggtg atggttcacg tagtgggcca
5761 tcgccctgat agacggtttt tcgccctttg acgttggagt ccacgttctt taatagtgga
5821 ctcttgttcc aaactggaac aacactcaac tctatctcgg gctattcttt tgatttataa
5881 gggattttgc cgatttcggt ctattggtta aaaaatgagc tgatttaaca aaaatttaac
5941 gcgaatttta acaaaatatt aacgtttaca attttatggt gcactctcag tacaatctgc
6001 tctgatgccg catagttaag ccagccccga cacccgccaa cacccgctga cgcgccctga
6061 cgggcttgtc tgctcccggc atccgcttac agacaagctg tgaccgtctc cgggagctgc
6121 atgtgtcaga ggttttcacc gtcatcaccg aaacgcgcga gacgaaaggg cctcgtgata
6181 cgcctatttt tataggttaa tgtcatgata ataatggttt cttagacgtc aggtggcact
6241 tttcggggaa atgtgcgcgg aacccctatt tgtttatttt tctaaataca ttcaaatatg
6301 tatccgctca tgagacaata accctgataa atgcttcaat aatattgaaa aaggaagagt
6361 atgagccata ttcaacggga aacgtcgagg ccgcgattaa attccaacat ggatgctgat
6421 ttatatgggt ataaatgggc tcgcgataat gtcgggcaat caggtgcgac aatctatcgc
6481 ttgtatggga agcccgatgc gccagagttg tttctgaaac atggcaaagg tagcgttgcc
6541 aatgatgtta cagatgagat ggtcagacta aactggctga cggaatttat gcctcttccg
6601 accatcaagc attttatccg tactcctgat gatgcatggt tactcaccac tgcgatcccc
6661 ggaaaaacag cattccaggt attagaagaa tatcctgatt caggtgaaaa tattgttgat
6721 gcgctggcag tgttcctgcg ccggttgcat tcgattcctg tttgtaattg tccttttaac
6781 agcgatcgcg tatttcgtct cgctcaggcg caatcacgaa tgaataacgg tttggttgat
6841 gcgagtgatt ttgatgacga gcgtaatggc tggcctgttg aacaagtctg gaaagaaatg
6901 cataaacttt tgccattctc accggattca gtcgtcactc atggtgattt ctcacttgat
6961 aaccttattt ttgacgaggg gaaattaata ggttgtattg atgttggacg agtcggaatc
7021 gcagaccgat accaggatct tgccatccta tggaactgcc tcggtgagtt ttctccttca
7081 ttacagaaac ggctttttca aaaatatggt attgataatc ctgatatgaa taaattgcag
7141 tttcatttga tgctcgatga gtttttctaa gcgtataatg gtctagagct agcatatgga
7201 tccatcgatt ccattatacg cctgtcagac caagtttact catatatact ttagattgat
7261 ttaaaacttc atttttaatt taaaaggatc taggtgaaga tccttttttga taatctcatg
7321 accaaaatcc cttaacgtga gttttcgttc cactgagcgt cagaccccgt agaaaagatc
7381 aaaggatctt cttgagatcc tttttttctg cgcgtaatct gctgcttgca aacaaaaaaa
7441 ccaccgctac cagcggtggt ttgtttgccg gatcaagagc taccaactct ttttccgaag
7501 gtaactggct tcagcagagc gcagatacca aatactgttc ttctagtgta gccgtagtta
7561 ggccaccact tcaagaactc tgtagcaccg cctacatacc tcgctctgct aatcctgtta
7621 ccagtggctg ctgccagtgg cgataagtcg tgtcttaccg ggttggactc aagacgatag
7681 ttaccggata aggcgcagcg gtcgggctga acgggggttc cgtgcacaca gcccagcttg
7741 gagcgaacga cctacaccga actgagatac ctacagcgtg agctatgaga aagcgccacg
7801 cttcccgaag ggagaaaggc ggacaggtat ccggtaagcg gcagggtcgg aacaggagag
7861 cgcacgaggg agcttccagg gggaaacgcc tggtatcttt atagtcctgt cgggtttcgc
7921 cacctctgac ttgagcgtcg atttttgtga tgctcgtcag gggggcggag cctatggaaa
7981 aacgccagca acgcggcctt tttacggttc ctggcctttt gctggccttt tgctcacatg
```

【化２５】

8041 t （配列番号 477）

**ｐＰ０７３＿ｓｅｑ３－ＩＬ２ｗｔ＿２５－５６欠失（配列番号４７８）**

【化２６】

```
   1 tctagagcta gcatatggat ccatcgattt agggataaca gggtaattat cagcacacaa
  61 ttgcccatta tacgcgcgta taatggacta ttgtgtgctg atatctgtac acttaagggc
 121 tagatcttag cttacgtcac tagagggtcc acgtttagtt tttaagatcc attgatctcc
 181 taaacgctgc aagattcgca acctggtata cttagcctag gcgctaggtc ctagtgcagc
 241 gggacttttt ttctaaagtc gttgagagga ggagtcgtca gaccagatag ctttgatgtc
 301 ctgatcggaa ggatcgttgg ccccccgca ggcagctgtt aattaactgc gcgctcgctc
 361 gctcactgag gccgcccggg caaagcccgg gcgtcgggcg acctttggtc gcccggcctc
 421 agtgagcgag cgagcgcgca gagagggagt ggccaactcc atcactaggg gttccttgta
 481 gttaatgatt aacccgccat gctacttatc tacggcgcgc cacgcgttct aggagttaat
 541 ttttaaaaag cagtcaaaag tccaagtgcc cttgcgagca tttactctct ctgtttgctc
 601 tggttaataa tctcaggagc acaaacattc cttactagtt ctaggagtta atttttaaaa
 661 agcagtcaaa agtccaagtg cccttgcgag catttactct ctctgtttgc tctggttaat
 721 aatctcagga gcacaaacat tccttactag ttctagagcg gccgccagtg tgctggaatt
 781 cggcttttt agggctggaa gctacctttg acatcatttc ctctgcgaat gcatgtataa
 841 tttctacaga acctattaga aaggatcacc cagcctctgc ttttgtacaa ctttccctta
 901 aaaaactgcc aatcccactg ctgtttggcc caatagtgag aacttttcc tgctgcctct
 961 tggtgctttt gcctatggcc cctattctgc ctgctgaaga cactcttgcc agcatggact
1021 taaacccctc cagctctgac aatcctcttt ctcttttgtt ttacatgaag ggtctggcag
1081 ccaaagcaat cactcaaagt tcaaacctta tcatttttg ctttgttcct cttggccttg
1141 gttttgtaca tcagctttga aaataccatc ccagggttaa tgctggggtt aatttataac
1201 tgagagtgct ctagttctgc aatacaggac atgctataaa aatggaaaga tgttgctttc
1261 tgagagatca ggtggattct tgggcatttg cttaagcttg gtacctttt tatgggagtg
1321 agacatcctc cttgttctca tagactgctg gctgtgtgtg ctctggtgtc tctggctaca
1381 gccatgtaca gaatgcagct gctgtcctgc attgcactgt cactggcact ggttaccaac
1441 tcacagcagg gagcttctag acctggacct agagatgctc aggctcatcc tggaagacct
1501 agagctgtgc ctacacagtg tgatgtgcct cctaattcta gatttgattg tgctcctgat
1561 aaggctataa cacaggagca gtgtgaggct agaggatgtt gttatattcc tgctaagcag
1621 ggactgcagg gagctcagat gggacagcct tggtgttttt ttcctccttc ttatccttct
1681 tataagctgg agaatctgtc ttcttctgag atgggatata cagctacact gacaagaaca
1741 acacctacat tttttcctaa ggatattctg acactgagac tggatgtgat gatggagaca
1801 gagaatagac tgcattttac aattaaggat cctgctaata gaagatatga ggtgcctcta
1861 gagacaccta gagtgcattc tagagctcct tctcctctgt attctgtgga gttttctgag
1921 gagccttttg gagtgattgt gcatagacag ctggatggaa gagtgctgct gaatacaaca
1981 gtggctcctc tgttttttgc tgatcagttt ctgcagctgt ctacatctct gccttctcag
2041 tatattacag gactggctga gcatctgtct cctctgatgc tgtctacatc ttggacaaga
2101 attacactgt ggaatagaga tctggctcct acacctggag ctaatctgta tggatctcat
2161 ccttttatc tggctctgga ggatggagga tctgctcatg gagtgtttct gctgaattct
2221 aatgctatgg atgtagtgct gcagccttct cctgctctgt cttggagatc tacaggagga
2281 attctggatg tgtatatttt tctaggacct gagcctaagt ctgtggtgca gcagtatctg
2341 gatgtagtgg gatatccttt tatgcctcct tattggggac tgggatttca tctgtgtaga
2401 tggggatatt cttctacagc tattacaaga caggtggttg agaatatgac aagagctcat
2461 tttcctctgg atgtgcagtg gaatgatcta gattatatgg attctagaag agattttaca
2521 tttaataagg atggatttag agattttcct gctatggtgc aggagctgca tcagggagga
2581 agaagatata tgatgattgt ggatcctgct atttcttctt ctggacctgc tggatcttat
2641 agaccttatg atgagggact gagaagagga gtgtttatta caaatgagac aggacagcct
2701 ctgattggaa aggtgtggcc tggatctaca gcttttcctg attttacaaa tcctacagct
2761 ctggcttggt gggaggatat ggtggctgag tttcatgatc aggtgccttt tgatggaatg
2821 tggattgata tgaatgagcc ttctaatttt ataagaggat ctgaggatgg atgtcctaat
2881 aatgagctag agaatcctcc ttatgtgcct ggagtagtgg gaggaacact gcaggctgct
2941 acaatttgtg cttcttctca tcagtttctg tctacacatt ataatctgca taatctgtat
3001 ggactgacag aggctattgc ttctcataga gctctggtga aggctagagg aacaagacct
3061 tttgtgattt ctagatctac atttgctgga catggaagat atgctggaca ttggacagga
3121 gatgtatggt cttcttggga gcagctagct tcttctgtgc ctgagattct gcagtttaat
3181 ctgctaggag tgcctctggt gggagctgat gtgtgtggat ttctgggaaa tacatctgag
3241 gagctgtgtg tgagatggac acagctggga gctttttatc cttttatgag aaatcataat
3301 tctctgctgt ctctgcctca ggagccttat tctttttctg agcctgctca gcaggctatg
3361 agaaaggctc tgacactgag atatgctctg ctgcctcatc tgtatacact gtttcatcag
3421 gctcatgtgg ctggagagac agtagctaga cctctgtttc tggagtttcc taaggattct
3481 tctacatgga cagttgatca tcagctgctg tggggagagg ctctgctgat tacacctgtg
3541 ctgcaggctg gaaaggctga ggtgacagga tattttcctc tgggaacatg gtatgatctg
3601 cagacagtgc ctatagaggc tctgggatct ctgcctcctc ctcctgctgc tcctagagag
3661 cctgctattc attctgaggg acagtgggtg acactgcctg ctcctctgga tacaattaat
3721 gtgcatctga gagctggata tattattcct ctgcagggac ctggactgac aacaacagag
3781 tctagacagc agcctatggc tctggctgtg gctctgacaa agggaggaga ggctagagga
3841 gagctgtttt gggatgatgg agagtctctg gaggtgctgg agagaggagc ttatacacag
```

【化２７】

```
3901 gtgatttttc tggctagaaa taatacaatt gtgaatgagc tggtgagagt gacatctgag
3961 ggagctggac tgcagctgca gaaggtgaca gtgctgggag tggctacagc tcctcagcag
4021 gtgctgtcta atggagtgcc tgtgtctaat tttacatatt ctcctgatac aaaggtgctg
4081 gatatttgtg tgtctctgct gatgggagag cagtttctgg tgtcttggtg ttaatgattt
4141 aaatctcgag ccgggcggag tgtgttagtc tctccagagg gaggctggtt ccccagggaa
4201 gcagagcctg tgtgcgggca gcagctgtgt gcgggcctgg gggttgttaa gtgcaattat
4261 ttttaataaa aggggcattt ggaaaaaaaa aaaaaaggta gcagtcgaca gatgaattct
4321 gcagatctgt ggcttctagc tgcccgggtg gcatccctgt gacccctccc cagtgcctct
4381 cctggccctg gaagttgcca ctccagtgcc caccagcctt gtcctaataa aattaagttg
4441 catcattttg tctgactagg tgtccttcta taatattatg gggtggaggg gggtggtatg
4501 gagcaagggg caagttggga agacaacctg tagggcctgc ggggtctatt gggaaccaag
4561 ctggagtgca gtggcacaat cttggctcac tgcaatctcc gcctcctggg ttcaagcgat
4621 tctcctgcct cagcctcccg agttgttggg attccaggca tgcatgacca ggctcagcta
4681 atttttgttt ttttggtaga gacggggttt caccatattg gccaggctgg tctccaactc
4741 ctaatctcag gtgatctacc caccttggcc tcccaaattg ctgggattac aggcgtgaac
4801 cactgctccc ttccctgtcc ttctgatttt aaaaaaaaga gaaatgttct ggcacctgca
4861 cttgcactgg ggacagccta ttttgctagt ttgttttgtt tcgttttgtt ttgatggaga
4921 gcgtatgttg tttaaacgcg gccgcgtaga taagtagcat ggcgggttaa tcattaacta
4981 caaggaaccc ctagtgatgg agttggccac tccctctctg cgcgctcgct cgctcactga
5041 ggccgggcga ccaaaggtcg cccgacgccc gggctttgcc cgggcggcct cagtgagcga
5101 gcgagcgcgc agttaattaa ggcgccctag gccgaccctt agactctgta ctcagttcta
5161 taaacgagcc attggatacg agatccgtag attgataagg gacacggaat atccccggac
5221 gcaatagaca ccggtggaca gcttggtatc ctgagcacag tcgcgcgtcc gaatctagct
5281 ctactttaga ggccccggat tctgatggtc gtagaccgca gaaccgattg gggggatgag
5341 atctactagt tatcagcaca caattgccca ttatacgcgc gtataatgga ctattgtgtg
5401 ctgatatagg gataacaggg taattctaga gctagcatat ggatccatcg atttgatgcg
5461 gtattttctc cttacgcatc tgtgcggtat ttcacaccgc atacgtcaaa gcaaccatag
5521 tacgcgccct gtagcggcgc attaagcgcg gcgggtgtgg tggttacgcg cagcgtgacc
5581 gctacacttg ccagcgccct agcgcccgct cctttcgctt tcttcccttc ctttctcgcc
5641 acgttcgccg gctttccccg tcaagctcta aatcgggggc tccctttagg gttccgattt
5701 agtgctttac ggcacctcga ccccaaaaaa cttgatttgg gtgatggttc acgtagtggg
5761 ccatcgccct gatagacggt ttttcgccct ttgacgttgg agtccacgtt ctttaatagt
5821 ggactcttgt tccaaactgg aacaacactc aactctatct cgggctattc ttttgattta
5881 taagggattt tgccgatttc ggtctattgg ttaaaaaatg agctgattta acaaaaattt
5941 aacgcgaatt ttaacaaaat attaacgttt acaattttat ggtgcactct cagtacaatc
6001 tgctctgatg ccgcatagtt aagccagccc cgacacccgc caacacccgc tgacgcgccc
6061 tgacgggctt gtctgctccc ggcatccgct tacagacaag ctgtgaccgt ctccgggagc
6121 tgcatgtgtc agaggttttc accgtcatca ccgaaacgcg cgagacgaaa gggcctcgtg
6181 atacgcctat ttttataggt taatgtcatg ataataatgg tttcttagac gtcaggtggc
6241 acttttcggg gaaatgtgcg cggaacccct atttgtttat ttttctaaat acattcaaat
6301 atgtatccgc tcatgagaca ataaccctga taaatgcttc aataatattg aaaaaggaag
6361 agtatgagcc atattcaacg ggaaacgtcg aggccgcgat taaattccaa catggatgct
6421 gatttatatg ggtataaatg ggctcgcgat aatgtcgggc aatcaggtgc gacaatctat
6481 cgcttgtatg ggaagcccga tgcgccagag ttgtttctga aacatggcaa aggtagcgtt
6541 gccaatgatg ttacagatga gatggtcaga ctaaactggc tgacggaatt tatgcctctt
6601 ccgaccatca agcattttat ccgtactcct gatgatgcat ggttactcac cactgcgatc
6661 cccggaaaaa cagcattcca ggtattagaa gaatatcctg attcaggtga aaatattgtt
6721 gatgcgctgg cagtgttcct gcgccggttg cattcgattc ctgtttgtaa ttgtcctttt
6781 aacagcgatc gcgtatttcg tctcgctcag gcgcaatcac gaatgaataa cggtttggtt
6841 gatgcgagtg attttgatga cgagcgtaat ggctggcctg ttgaacaagt ctggaaagaa
6901 atgcataaac ttttgccatt ctcaccggat tcagtcgtca ctcatggtga tttctcactt
6961 gataacctta tttttgacga ggggaaatta ataggttgta ttgatgttgg acgagtcgga
7021 atcgcagacc gataccagga tcttgccatc ctatggaact gcctcggtga gttttctcct
7081 tcattacaga aacggctttt tcaaaaatat ggtattgata atcctgatat gaataaattg
7141 cagtttcatt tgatgctcga tgagtttttc taagcgtata atggtctaga gctagcatat
7201 ggatccatcg attccattat acgcctgtca gaccaagttt actcatatat actttagatt
7261 gatttaaaac ttcatttta atttaaaagg atctaggtga agatcctttt tgataatctc
7321 atgaccaaaa tcccttaacg tgagttttcg ttccactgag cgtcagaccc cgtagaaaag
7381 atcaaaggat cttcttgaga tcctttttt ctgcgcgtaa tctgctgctt gcaaacaaaa
7441 aaaccaccgc taccagcggt ggtttgtttg ccggatcaag agctaccaac tctttttccg
7501 aaggtaactg gcttcagcag agcgcagata ccaaatactg ttcttctagt gtagccgtag
7561 ttaggccacc acttcaagaa ctctgtagca ccgcctacat acctcgctct gctaatcctg
7621 ttaccagtgg ctgctgccag tggcgataag tcgtgtctta ccgggttgga ctcaagacga
7681 tagttaccgg ataaggcgca gcggtcgggc tgaacggggg gttcgtgcac acagcccagc
7741 ttggagcgaa cgacctacac cgaactgaga tacctacagc gtgagctatg agaaagcgcc
7801 acgcttcccg aagggagaaa ggcggacagg tatccggtaa gcggcagggt cggaacagga
7861 gagcgcacga gggagcttcc agggggaaac gcctggtatc tttatagtcc tgtcgggttt
7921 cgccacctct gacttgagcg tcgatttttg tgatgctcgt caggggggcg gagcctatgg
```

【化２８】

```
7981 aaaaacgcca gcaacgcggc ctttttacgg ttcctggcct tttgctggcc ttttgctcac
8041 atgt （配列番号４７８）
```

**ｐＰ０７４＿ｓｅｑ３－２０１Ｉｇ＿２５－５６欠失（配列番号４７９）**

【化２９】

```
   1 tctagagcta gcatatggat ccatcgattt agggataaca gggtaattat cagcacacaa
  61 ttgcccatta tacgcgcgta taatggacta ttgtgtgctg atatctgtac acttaagggc
 121 tagatcttag cttacgtcac tagagggtcc acgtttagtt tttaagatcc attgatctcc
 181 taaacgctgc aagattcgca acctggtata cttagcctag gcgctaggtc ctagtgcagc
 241 gggacttttt ttctaaagtc gttgagagga ggagtcgtca gaccagatag ctttgatgtc
 301 ctgatcggaa ggatcgttgg ccccccgca ggcagctgtt aattaactgc gcgctcgctc
 361 gctcactgag gccgcccggg caaagcccgg gcgtcgggcg acctttggtc gcccggcctc
 421 agtgagcgag cgagcgcgca gagagggagt ggccaactcc atcactaggg gttccttgta
 481 gttaatgatt aacccgccat gctacttatc tacggcgcgc cacgcgttct aggagttaat
 541 ttttaaaaag cagtcaaaag tccaagtgcc cttgcgagca tttactctct ctgtttgctc
 601 tggttaataa tctcaggagc acaaacattc cttactagtt ctaggagtta atttttaaaa
 661 agcagtcaaa agtccaagtg cccttgcgag catttactct ctctgtttgc tctggttaat
 721 aatctcagga gcacaaacat tccttactag ttctagagcg gccgccagtg tgctggaatt
 781 cggctttttt agggctggaa gctacctttg acatcatttc ctctgcgaat gcatgtataa
 841 tttctacaga acctattaga aaggatcacc cagcctctgc ttttgtacaa ctttccctta
 901 aaaaactgcc aatcccactg ctgtttggcc caatagtgag aacttttcc tgctgcctct
 961 tggtgctttt gcctatggcc cctattctgc ctgctgaaga cactcttgcc agcatggact
1021 taaacccctc cagctctgac aatcctcttt ctcttttgtt ttacatgaag ggtctggcag
1081 ccaaagcaat cactcaaagt tcaaacctta tcatttttg ctttgttcct cttggccttg
1141 gttttgtaca tcagctttga aaataccatc ccagggttaa tgctggggtt aatttataac
1201 tgagagtgct ctagttctgc aatacaggac atgctataaa aatggaaaga tgttgctttc
1261 tgagagatca ggtggattct tgggcatttg cttaagcttg gtacctttt tatgggagtg
1321 agacatcctc cttgttctca tagactgctg gctgtgtgtg ctctggtgtc tctggctaca
1381 gccatggagt ttgggctgag ctgggtcttt ctggtggccc tgctgaaggg agtccagtgt
1441 gagcagcagg gagcttctag acctggacct agagatgctc aggctcatcc tggaagacct
1501 agagctgtgc ctacacagtg tgatgtgcct cctaattcta gatttgattg tgctcctgat
1561 aaggctataa cacaggagca gtgtgaggct agaggatgtt gttatattcc tgctaagcag
1621 ggactgcagg gagctcagat gggacagcct tggtgttttt ttcctccttc ttatccttct
1681 tataagctgg agaatctgtc ttcttctgag atgggatata cagctacact gacaagaaca
1741 acacctacat tttttcctaa ggatattctg acactgagac tggatgtgat gatggagaca
1801 gagaatagac tgcattttac aattaaggat cctgctaata gaagatatga ggtgcctcta
1861 gagacaccta gagtgcattc tagagctcct tctcctctgt attctgtgga gttttctgag
1921 gagcctttg gagtgattgt gcatagacag ctggatggaa gagtgctgct gaatacaaca
1981 gtggctcctc tgtttttgc tgatcagttt ctgcagctgt ctacatctct gccttctcag
2041 tatattacag gactggctga gcatctgtct cctctgatgc tgtctacatc ttggacaaga
2101 attacactgt ggaatagaga tctggctcct acacctggag ctaatctgta tggatctcat
2161 ccttttatc tggctctgga ggatggagga tctgctcatg gagtgtttct gctgaattct
2221 aatgctatgg atgtagtgct gcagccttct cctgctctgt cttggagatc tacaggagga
2281 attctggatg tgtatatttt tctaggacct gagcctaagt ctgtggtgca gcagtatctg
2341 gatgtagtgg gatatccttt tatgcctcct tattggggac tgggatttca tctgtgtaga
2401 tggggatatt cttctacagc tattacaaga caggtggttg agaatatgac aagagctcat
2461 tttcctctgg atgtgcagtg gaatgatcta gattatatgg attctagaag agattttaca
2521 tttaataagg atggatttag agattttcct gctatggtgc aggagctgca tcagggagga
2581 agaagatata tgatgattgt ggatcctgct atttcttctt ctggacctgc tggatcttat
2641 agaccttatg atgagggact gagaagagga gtgtttatta caaatgagac aggacagcct
2701 ctgattggaa aggtgtggcc tggatctaca gcttttcctg attttacaaa tcctacagct
2761 ctggcttggt gggaggatat ggtggctgag tttcatgatc aggtgccttt tgatggaatg
2821 tggattgata tgaatgagcc ttctaatttt ataagaggat ctgaggatgg atgtcctaat
2881 aatgagctag agaatcctcc ttatgtgcct ggagtagtgg gaggaacact gcaggctgct
2941 acaatttgtg cttcttctca tcagtttctg tctacacatt ataatctgca taatctgtat
3001 ggactgacag aggctattgc ttctcataga gctctggtga aggctagagg aacaagacct
3061 tttgtgattt ctagatctac atttgctgga catggaagat atgctggaca ttggacagga
3121 gatgtatggt cttcttggga gcagctagct tcttctgtgc ctgagattct gcagtttaat
3181 ctgctaggag tgcctctggt gggagctgat gtgtgtggat ttctgggaaa tacatctgag
3241 gagctgtgtg tgagatggac acagctggga gcttttatc cttttatgag aaatcataat
3301 tctctgctgt ctctgcctca ggagccttat tctttttctg agcctgctca gcaggctatg
3361 agaaaggctc tgacactgag atatgctctg ctgcctcatc tgtatacact gtttcatcag
3421 gctcatgtgg ctggagagac agtagctaga cctctgtttc tggagtttcc taaggattct
3481 tctacatgga cagttgatca tcagctgctg tggggagagg ctctgctgat tacacctgtg
3541 ctgcaggctg gaaaggctga ggtgacagga tattttcctc tgggaacatg gtatgatctg
3601 cagacagtgc ctatagaggc tctgggatct ctgcctcctc ctcctgctgc tcctagagag
3661 cctgctattc attctgaggg acagtgggtg acactgcctg ctcctctgga tacaattaat
3721 gtgcatctga gagctggata tattattcct ctgcagggac ctggactgac aacaacagag
3781 tctagacagc agcctatggc tctggctgtg gctctgacaa agggaggaga ggctagagga
```

【化３０】

```
3841 gagctgtttt gggatgatgg agagtctctg gaggtgctgg agagaggagc ttatacacag
3901 gtgatttttc tggctagaaa taatacaatt gtgaatgagc tggtgagagt gacatctgag
3961 ggagctggac tgcagctgca gaaggtgaca gtgctgggag tggctacagc tcctcagcag
4021 gtgctgtcta atggagtgcc tgtgtctaat tttacatatt ctcctgatac aaaggtgctg
4081 gatatttgtg tgtctctgct gatgggagag cagtttctgg tgtcttggtg ttaatgattt
4141 aaatctcgag ccgggcggag tgtgttagtc tctccagagg gaggctggtt ccccagggaa
4201 gcagagcctg tgtgcgggca gcagctgtgt gcgggcctgg gggttgttaa gtgcaattat
4261 ttttaataaa aggggcattt ggaaaaaaaa aaaaaaggta gcagtcgaca gatgaattct
4321 gcagatctgt ggcttctagc tgcccgggtg gcatccctgt gacccctccc cagtgcctct
4381 cctggccctg gaagttgcca ctccagtgcc caccagcctt gtcctaataa aattaagttg
4441 catcattttg tctgactagg tgtccttcta taatattatg gggtggaggg gggtggtatg
4501 gagcaagggg caagttggga agacaacctg tagggcctgc ggggtctatt gggaaccaag
4561 ctggagtgca gtggcacaat cttggctcac tgcaatctcc gcctcctggg ttcaagcgat
4621 tctcctgcct cagcctcccg agttgttggg attccaggca tgcatgacca ggctcagcta
4681 atttttgttt ttttggtaga gacggggttt caccatattg gccaggctgg tctccaactc
4741 ctaatctcag gtgatctacc caccttggcc tcccaaattg ctgggattac aggcgtgaac
4801 cactgctccc ttccctgtcc ttctgatttt aaaaaaaaga gaaatgttct ggcacctgca
4861 cttgcactgg ggacagccta ttttgctagt ttgttttgtt tcgttttgtt ttgatggaga
4921 gcgtatgttg tttaaacgcg gccgcgtaga taagtagcat ggcgggttaa tcattaacta
4981 caaggaaccc ctagtgatgg agttggccac tccctctctg cgcgctcgct cgctcactga
5041 ggccgggcga ccaaaggtcg cccgacgccc gggctttgcc cgggcggcct cagtgagcga
5101 gcgagcgcgc agttaattaa ggcgccctag gccgacccct agactctgta ctcagttcta
5161 taaacgagcc attggatacg agatccgtag attgataagg gacacggaat atccccggac
5221 gcaatagaca ccggtggaca gcttggtatc ctgagcacag tcgcgcgtcc gaatctagct
5281 ctactttaga ggccccggat tctgatggtc gtagaccgca gaaccgattg gggggatgag
5341 atctactagt tatcagcaca caattgccca ttatacgcgc gtataatgga ctattgtgtg
5401 ctgatatagg gataacaggg taattctaga gctagcatat ggatccatcg atttgatgcg
5461 gtatttttctc cttacgcatc tgtgcggtat ttcacaccgc atacgtcaaa gcaaccatag
5521 tacgcgccct gtagcggcgc attaagcgcg gcgggtgtgg tggttacgcg cagcgtgacc
5581 gctacacttg ccagcgcccc agcgcccgct cctttcgctt tcttcccttc ctttctcgcc
5641 acgttcgccg gctttccccg tcaagctcta aatcgggggc tccctttagg gttccgattt
5701 agtgctttac ggcacctcga ccccaaaaaa cttgatttgg gtgatggttc acgtagtggg
5761 ccatcgccct gatagacggt ttttcgccct ttgacgttgg agtccacgtt ctttaatagt
5821 ggactcttgt tccaaactgg aacaacactc aactctatct cgggctattc ttttgattta
5881 taagggattt tgccgatttc ggtctattgg ttaaaaaatg agctgattta acaaaaattt
5941 aacgcgaatt ttaacaaaat attaacgttt acaattttat ggtgcactct cagtacaatc
6001 tgctctgatg ccgcatagtt aagccagccc cgacacccgc caacacccgc tgacgcgccc
6061 tgacgggctt gtctgctccc ggcatccgct tacagacaag ctgtgaccgt ctccgggagc
6121 tgcatgtgtc agaggttttc accgtcatca ccgaaacgcg cgagacgaaa gggcctcgtg
6181 atacgcctat ttttataggt taatgtcatg ataataatgg tttcttagac gtcaggtggc
6241 actttcgggg gaaatgtgcg cggaacccct atttgtttat ttttctaaat acattcaaat
6301 atgtatccgc tcatgagaca ataaccctga taaatgcttc aataatattg aaaaaggaag
6361 agtatgagcc atattcaacg ggaaacgtcg aggccgcgat taaattccaa catggatgct
6421 gatttatatg ggtataaatg ggctcgcgat aatgtcgggc aatcaggtgc gacaatctat
6481 cgcttgtatg ggaagcccga tgcgccagag ttgtttctga aacatggcaa aggtagcgtt
6541 gccaatgatg ttacagatga gatggtcaga ctaaactggc tgacggaatt tatgcctctt
6601 ccgaccatca agcattttat ccgtactcct gatgatgcat ggttactcac cactgcgatc
6661 cccggaaaaa cagcattcca ggtattagaa gaatatcctg attcaggtga aaatattgtt
6721 gatgcgctgg cagtgttcct gcgccggttg cattcgattc ctgtttgtaa ttgtcctttt
6781 aacagcgatc gcgtatttcg tctcgctcag gcgcaatcac gaatgaataa cggtttggtt
6841 gatgcgagtg attttgatga cgagcgtaat ggctggcctg ttgaacaagt ctggaaagaa
6901 atgcataaac ttttgccatt ctcaccggat tcagtcgtca ctcatggtga tttctcactt
6961 gataacctta tttttgacga ggggaaatta ataggttgta ttgatgttgg acgagtcgga
7021 atcgcagacc gataccagga tcttgccatc ctatggaact gcctcggtga gttttctcct
7081 tcattacaga aacggctttt tcaaaaatat ggtattgata atcctgatat gaataaattg
7141 cagtttcatt tgatgctcga tgagtttttc taagcgtata atggtctaga gctagcatat
7201 ggatccatcg attccattat acgcctgtca gaccaagttt actcatatat actttagatt
7261 gatttaaaac ttcattttta atttaaaagg atctaggtga agatcctttt tgataatctc
7321 atgaccaaaa tcccttaacg tgagttttcg ttccactgag cgtcagaccc cgtagaaaag
7381 atcaaaggat cttcttgaga tccttttttt ctgcgcgtaa tctgctgctt gcaaacaaaa
7441 aaaccaccgc taccagcggt ggtttgtttg ccggatcaag agctaccaac tctttttccg
7501 aaggtaactg gcttcagcag agcgcagata ccaaatactg ttcttctagt gtagccgtag
7561 ttaggccacc acttcaagaa ctctgtagca ccgcctacat acctcgctct gctaatcctg
7621 ttaccagtgg ctgctgccag tggcgataag tcgtgtctta ccgggttgga ctcaagacga
7681 tagttaccgg ataaggcgca gcggtcgggc tgaacggggg gttcgtgcac acagcccagc
7741 ttggagcgaa cgacctacac cgaactgaga tacctacagc gtgagctatg agaaagcgcc
7801 acgcttcccg aagggagaaa ggcggacagg tatccggtaa gcggcagggt cggaacagga
7861 gagcgcacga gggagcttcc agggggaaac gcctggtatc tttatagtcc tgtcgggttt
```

【化３１】

```
7921 cgccacctct gacttgagcg tcgatttttg tgatgctcgt caggggggcg gagcctatgg
7981 aaaaacgcca gcaacgcggc ctttttacgg ttcctggcct tttgctggcc ttttgctcac
8041 atgt (配列番号 479)
```

**ｐＰ０７５＿ｓｅｑ１００－ＩＬ２ｗｔ＿ｎｅｗｓｔａｒｔ（配列番号４８０）**

【化３２】

```
   1 tctagagcta gcatatggat ccatcgattt agggataaca gggtaattat cagcacacaa
  61 ttgcccatta tacgcgcgta taatggacta ttgtgtgctg atatctgtac acttaagggc
 121 tagatcttag cttacgtcac tagagggtcc acgtttagtt tttaagatcc attgatctcc
 181 taaacgctgc aagattcgca acctggtata cttagcctag gcgctaggtc ctagtgcagc
 241 gggacttttt ttctaaagtc gttgagagga ggagtcgtca gaccagatag ctttgatgtc
 301 ctgatcggaa ggatcgttgg ccccccgca ggcagctgtt aattaactgc gcgctcgctc
 361 gctcactgag gccgcccggg caaagcccgg gcgtcgggcg acctttggtc gcccggcctc
 421 agtgagcgag cgagcgcgca gagagggagt ggccaactcc atcactaggg gttccttgta
 481 gttaatgatt aacccgccat gctacttatc tacggcgcgc cacgcgttct aggagttaat
 541 ttttaaaaag cagtcaaaag tccaagtgcc cttgcgagca tttactctct ctgtttgctc
 601 tggttaataa tctcaggagc acaaacattc cttactagtt ctaggagtta atttttaaaa
 661 agcagtcaaa agtccaagtg cccttgcgag catttactct ctctgtttgc tctggttaat
 721 aatctcagga gcacaaacat tccttactag ttctagagcg gccgccagtg tgctggaatt
 781 cggctttttt agggctggaa gctacctttg acatcatttc ctctgcgaat gcatgtataa
 841 tttctacaga acctattaga aaggatcacc cagcctctgc ttttgtacaa ctttcccttа
 901 aaaaactgcc aatcccactg ctgtttggcc caatagtgag aacttttcc tgctgcctct
 961 tggtgctttt gcctatggcc cctattctgc ctgctgaaga cactcttgcc agcatggact
1021 taaaccccтc cagctctgac aatcctcttt ctcttttgtt ttacatgaag ggtctggcag
1081 ccaaagcaat cactcaaagt tcaaacctta tcatttttg ctttgttcct cttggccttg
1141 gttttgtaca tcagctttga aaataccatc ccagggttaa tgctggggtt aatttataac
1201 tgagagtgct ctagttctgc aatacaggac atgctataaa aatggaaaga tgttgctttc
1261 tgagagatca ggtggattct tgggcatttg cttaagcttg gtacctttt tatgggggtg
1321 aggcaccctc cctgttctca caggctgctg gctgtgtgtg ctctggtgtc tctggccacc
1381 atgtacagaa tgcagctgct gtcctgcatt gcactgtcac tggcactggt taccaactca
1441 cagcaggggg ccagcaggcc aggccccagg gatgcccagg cccaccctgg cagacccagg
1501 gctgtgccca cccagtgtga tgtgcctccc aacagcagat ttgactgtgc ccctgataag
1561 gccattactc aggaacagtg tgaggccagg ggctgctgct atatccctgc caagcagggc
1621 ctgcaggggg cccagatggg gcagccctgg tgcttcttcc cccccagcta cccctcttat
1681 aagctggaga atctgagcag ctctgaaatg ggctacactg ccactctgac caggactacc
1741 cccaccttct tccccaagga tattctgact ctgaggctgg atgtgatgat ggagactgag
1801 aacaggctgc acttcaccat caaggaccct gccaacagga ggtatgaggt gcccctggaa
1861 actcccaggg tgcactctag ggcccccagc cccctgtatt ctgtggagtt ctctgaggag
1921 ccttttgggg tcattgtcca caggcagctg gatggcaggg tgctgctgaa tactactgtg
1981 gcccctctgt tctttgctga ccagttcctg cagctgagca ccagcctgcc ttctcagtac
2041 attactggcc tggctgagca tctgagcccc ctgatgctga gcacctcttg gaccagaatc
2101 accctgtgga acagggacct ggctcccact cctggggcca acctgtatgg cagccacccc
2161 ttctacctgg ccctggagga tgggggctct gcccatgggg tgttcctgct gaacagcaat
2221 gccatggatg tggtgctgca gccctctcct gccctgtctt ggagatctac tgggggcatc
2281 ctggatgtgt atatcttcct ggggcctgag cccaagtctg tggtgcagca gtacctggat
2341 gtggtgggct acccccttcat gccccccctac tggggcctgg gcttccacct gtgcaggtgg
2401 ggctactctt ctactgctat caccaggcag gtggtggaga acatgaccag ggctcacttc
2461 cctctggatg tgcagtggaa tgacctggac tacatggact ctaggagaga cttcactttt
2521 aataaggatg ggttcaggga ctttcctgcc atggtgcagg agctgcatca gggggggcagg
2581 agatatatga tgattgtgga ccctgctatt tctagctctg gccctgctgg cagctatagg
2641 ccctatgatg aggggctgag gaggggggtg ttcatcacta atgagactgg ccagcccctg
2701 attggcaagg tgtggcctgg ctctactgcc ttccctgatt tcaccaaccc cactgccctg
2761 gcctggtggg aggatatggt ggctgagttt catgaccagg tgccctttga tggcatgtgg
2821 attgacatga atgagcccag caactttatc aggggctctg aagatggctg ccccaacaat
2881 gagctggaga acccccccta tgtgcctggg gtggtggggg gcaccctgca ggctgccacc
2941 atctgtgcca gcagccacca gttcctgagc acccactata acctgcacaa cctgtatggc
3001 ctgactgagg ccattgcctc tcacagggcc ctggtgaagg ctagggggac taggcccttt
3061 gtgatcagca ggtctacttt tgctggccat ggcaggtatg ctgggcactg gactggggat
3121 gtgtggtcta gctgggagca gctggccagc tctgtgcctg agatcctgca gtttaatctg
3181 ctgggggtgc ccctggtggg ggctgatgtg tgtggcttcc tgggcaatac ctctgaggag
3241 ctgtgtgtga ggtggactca gctgggggct ttctacccct tcatgagaaa ccacaactct
3301 ctgctgagcc tgccccagga gccctattct ttttctgagc ctgcccagca ggctatgagg
3361 aaggccctga ctctgaggta tgccctgctg ccccacctgt ataccctgtt ccatcaggcc
3421 catgtggctg gggagactgt ggccagacct ctgttcctgg agttccccaa ggatagctct
3481 acttggactg tggaccacca gctgctgtgg ggggaggctc tgctgatcac ccctgtgctg
3541 caggctggga aggctgaggt gactggctat ttccccctgg gcacctggta tgatctgcag
3601 actgtgccca ttgaggccct gggctctctg ccccctcccc ctgctgcccc cagggagcct
3661 gccatccact ctgagggcca gtgggtgacc ctgcctgccc ctctggacac tatcaatgtg
3721 cacctgaggg ctggctacat catccccctg cagggccctg gcctgactac cactgagtct
```

【化３３】

3781 aggcagcagc ccatggccct ggctgtggct ctgaccaagg ggggggaggc caggggggag
3841 ctgttctggg atgatgggga gtctctggag gtgctggaga ggggggccta cacccaggtg
3901 atcttcctgg ctaggaataa caccattgtc aatgagctgg tgagggtgac ctctgagggg
3961 gctggcctgc agctgcagaa ggtgactgtg ctgggggtgg ctactgcccc ccagcaggtg
4021 ctgagcaatg gggtgcctgt gagcaacttc acctatagcc ctgacaccaa ggtgctggac
4081 atctgtgtga gcctgctgat gggggagcag ttcctggtga gctggtgcta atttaaatct
4141 cgagccgggc ggagtgtgtt agtctctcca gagggaggct ggttccccag ggaagcagag
4201 cctgtgtgcg ggcagcagct gtgtgcgggc ctgggggttg ttaagtgcaa ttatttttaa
4261 taaaaggggc atttggaaaa aaaaaaaaaa ggtagcagtc gacagatgaa ttctgcagat
4321 ctgtggcttc tagctgcccg ggtggcatcc ctgtgacccc tccccagtgc ctctcctggc
4381 cctggaagtt gccactccag tgcccaccag ccttgtccta ataaaattaa gttgcatcat
4441 tttgtctgac taggtgtcct tctataatat tatggggtgg aggggggtgg tatggagcaa
4501 ggggcaagtt gggaagacaa cctgtagggc ctgcggggtc tattgggaac caagctggag
4561 tgcagtggca caatcttggc tcactgcaat ctccgcctcc tgggttcaag cgattctcct
4621 gcctcagcct cccgagttgt tgggattcca ggcatgcatg accaggctca gctaattttt
4681 gtttttttgg tagagacggg gtttcaccat attggccagg ctggtctcca actcctaatc
4741 tcaggtgatc tacccacctt ggcctcccaa attgctggga ttacaggcgt gaaccactgc
4801 tcccttccct gtccttctga ttttaaaaaa aagagaaatg ttctggcacc tgcacttgca
4861 ctggggacag cctattttgc tagtttgttt tgtttcgttt tgttttgatg gagagcgtat
4921 gttgtttaaa cgcggccgcg tagataagta gcatggcggg ttaatcatta actacaagga
4981 acccctagtg atggagttgg ccactccctc tctgcgcgct cgctcgctca ctgaggccgg
5041 gcgaccaaag gtcgcccgac gcccgggctt tgcccgggcg gcctcagtga gcgagcgagc
5101 gcgcagttaa ttaaggcgcc ctaggccgac ccttagactc tgtactcagt tctataaacg
5161 agccattgga tacgagatcc gtagattgat aagggacacg gaatatcccc ggacgcaata
5221 gacaccggtg gacagcttgg tatcctgagc acagtcgcgc gtccgaatct agctctactt
5281 tagaggcccc ggattctgat ggtcgtagac cgcagaaccg attgggggga tgagatctac
5341 tagttatcag cacacaattg cccattatac gcgcgtataa tggactattg tgtgctgata
5401 tagggataac agggtaattc tagagctagc atatggatcc atcgatttga tgcggtattt
5461 tctccttacg catctgtgcg gtatttcaca ccgcatacgt caaagcaacc atagtacgcg
5521 ccctgtagcg gcgcattaag cgcggcgggt gtggtggtta cgcgcagcgt gaccgctaca
5581 cttgccagcg ccctagcgcc cgctcctttc gctttcttcc cttcctttct cgccacgttc
5641 gccggctttc cccgtcaagc tctaaatcgg gggctccctt tagggttccg atttagtgct
5701 ttacggcacc tcgaccccaa aaaacttgat ttgggtgatg gttcacgtag tgggccatcg
5761 ccctgatagа cggtttttcg ccctttgacg ttggagtcca cgttctttaa tagtggactc
5821 ttgttccaaa ctggaacaac actcaactct atctcgggct attcttttga tttataaggg
5881 attttgccga tttcggtcta ttggttaaaa aatgagctga tttaacaaaa atttaacgcg
5941 aattttaaca aaatattaac gtttacaatt ttatggtgca ctctcagtac aatctgctct
6001 gatgccgcat agttaagcca gccccgacac ccgccaacac ccgctgacgc gccctgacgg
6061 gcttgtctgc tcccggcatc cgcttacaga caagctgtga ccgtctccgg gagctgcatg
6121 tgtcagaggt tttcaccgtc atcaccgaaa cgcgcgagac gaaagggcct cgtgatacgc
6181 ctatttttat aggttaatgt catgataata atggtttctt agacgtcagg tggcactttt
6241 cggggaaatg tgcgcggaac ccctatttgt ttatttttct aaatacattc aaatatgtat
6301 ccgctcatga gacaataacc ctgataaatg cttcaataat attgaaaaag gaagagtatg
6361 agccatattc aacgggaaac gtcgaggccg cgattaaatt ccaacatgga tgctgattta
6421 tatgggtata aatgggctcg cgataatgtc gggcaatcag gtgcgacaat ctatcgcttg
6481 tatgggaagc ccgatgcgcc agagttgttt ctgaaacatg gcaaaggtag cgttgccaat
6541 gatgttacag atgagatggt cagactaaac tggctgacgg aatttatgcc tcttccgacc
6601 atcaagcatt ttatccgtac tcctgatgat gcatggttac tcaccactgc gatccccgga
6661 aaaacagcat tccaggtatt agaagaatat cctgattcag gtgaaaatat tgttgatgcg
6721 ctggcagtgt tcctgcgccg gttgcattcg attcctgttt gtaattgtcc ttttaacagc
6781 gatcgcgtat ttcgtctcgc tcaggcgcaa tcacgaatga ataacggttt ggttgatgcg
6841 agtgattttg atgacgagcg taatggctgg cctgttgaac aagtctggaa agaaatgcat
6901 aaacttttgc cattctcacc ggattcagtc gtcactcatg gtgatttctc acttgataac
6961 cttatttttg acgaggggaa attaataggt tgtattgatg ttggacgagt cggaatcgca
7021 gaccgatacc aggatcttgc catcctatgg aactgcctcg gtgagttttc tccttcatta
7081 cagaaacggc tttttcaaaa atatggtatt gataatcctg atatgaataa attgcagttt
7141 catttgatgc tcgatgagtt tttctaagcg tataatggtc tagagctagc atatggatcc
7201 atcgattcca ttatacgcct gtcagaccaa gtttactcat atatacttta gattgattta
7261 aaacttcatt tttaatttaa aaggatctag gtgaagatcc tttttgataa tctcatgacc
7321 aaaatccctt aacgtgagtt ttcgttccac tgagcgtcag accccgtaga aaagatcaaa
7381 ggatcttctt gagatccttt ttttctgcgc gtaatctgct gcttgcaaac aaaaaaacca
7441 ccgctaccag cggtggtttg tttgccggat caagagctac caactctttt tccgaaggta
7501 actggcttca gcagagcgca gataccaaat actgttcttc tagtgtagcc gtagttaggc
7561 caccacttca agaactctgt agcaccgcct acatacctcg ctctgctaat cctgttacca
7621 gtggctgctg ccagtggcga taagtcgtgt cttaccgggt tggactcaag acgatagtta
7681 ccggataagg cgcagcggtc gggctgaacg gggggttcgt gcacacagcc cagcttggag
7741 cgaacgacct acaccgaact gagataccta cagcgtgagc tatgagaaag cgccacgctt
7801 cccgaaggga gaaaggcgga caggtatccg gtaagcggca gggtcggaac aggagagcgc

【化３４】

7861 acgagggagc ttccagggggg aaacgcctgg tatctttata gtcctgtcgg gtttcgccac
7921 ctctgacttg agcgtcgatt tttgtgatgc tcgtcagggg ggcggagcct atggaaaaac
7981 gccagcaacg cggccttttt acggttcctg gccttttgct ggccttttgc tcacatgt
（配列番号480）

## ｐＰ０７６＿ｓｅｑ１００－２０１Ｉｇ＿ｎｅｗｓｔａｒｔ（配列番号４８１）

【化３５】

```
   1 tctagagcta gcatatggat ccatcgattt agggataaca gggtaattat cagcacacaa
  61 ttgcccatta tacgcgcgta taatggacta ttgtgtgctg atatctgtac acttaagggc
 121 tagatcttag cttacgtcac tagagggtcc acgtttagtt tttaagatcc attgatctcc
 181 taaacgctgc aagattcgca acctggtata cttagcctag gcgctaggtc ctagtgcagc
 241 gggacttttt ttctaaagtc gttgagagga ggagtcgtca gaccagatag ctttgatgtc
 301 ctgatcggaa ggatcgttgg ccccccctgca ggcagctgtt aattaactgc gcgctcgctc
 361 gctcactgag gccgcccggg caaagcccgg gcgtcgggcg acctttggtc gcccggcctc
 421 agtgagcgag cgagcgcgca gagagggagt ggccaactcc atcactaggg gttccttgta
 481 gttaatgatt aacccgccat gctacttatc tacggcgcgc cacgcgttct aggagttaat
 541 ttttaaaaag cagtcaaaag tccaagtgcc cttgcgagca tttactctct ctgtttgctc
 601 tggttaataa tctcaggagc acaaacattc cttactagtt ctaggagtta atttttaaaa
 661 agcagtcaaa agtccaagtg cccttgcgag catttactct ctctgtttgc tctggttaat
 721 aatctcagga gcacaaacat tccttactag ttctagagcg gccgccagtg tgctggaatt
 781 cggcttttt agggctggaa gctacctttg acatcatttc ctctgcgaat gcatgtataa
 841 tttctacaga acctattaga aaggatcacc cagcctctgc ttttgtacaa ctttccctta
 901 aaaaactgcc aatcccactg ctgtttggcc caatagtgag aacttttcc tgctgcctct
 961 tggtgctttt gcctatggcc cctattctgc ctgctgaaga cactcttgcc agcatggact
1021 taaacccctc cagctctgac aatcctcttt ctcttttgtt ttacatgaag ggtctggcag
1081 ccaaagcaat cactcaaagt tcaaacctta tcatttttg ctttgttcct cttggccttg
1141 gttttgtaca tcagctttga aaataccatc ccagggttaa tgctggggtt aatttataac
1201 tgagagtgct ctagttctgc aatacaggac atgctataaa aatggaaaga tgttgctttc
1261 tgagagatca ggtggattct tgggcatttg cttaagcttg gtacctttt tatgggggtg
1321 aggcacccte cctgttctca caggctgctg gctgtgtgtg ctctggtgtc tctggccacc
1381 atggagtttg ggctgagctg ggtctttctg gtggccctgc tgaagggagt ccagtgtgag
1441 cagcaggggg ccagcaggcc aggccccagg gatgcccagg cccaccctgg cagacccagg
1501 gctgtgccca cccagtgtga tgtgcctccc aacagcagat ttgactgtgc ccctgataag
1561 gccattactc aggaacagtg tgaggccagg ggctgctgct atatccctgc caagcagggc
1621 ctgcaggggg cccagatggg gcagccctgg tgcttcttcc cccccagcta cccctcttat
1681 aagctggaga atctgagcag ctctgaaatg ggctacactg ccactctgac caggactacc
1741 cccaccttct tccccaagga tattctgact ctgaggctgg atgtgatgat ggagactgag
1801 aacaggctgc acttcaccat caaggaccct gccaacagga ggtatgaggt gcccctggaa
1861 actcccaggg tgcactctag ggcccccagc cccctgtatt ctgtggagtt ctctgaggag
1921 ccttttgggg tcattgtcca caggcagctg gatggcaggg tgctgctgaa tactactgtg
1981 gcccctctgt tctttgctga ccagttcctg cagctgagca ccagcctgcc ttctcagtac
2041 attactggcc tggctgagca tctgagcccc ctgatgctga gcacctcttg gaccagaatc
2101 accctgtgga acagggacct ggctcccact cctggggcca acctgtatgg cagccacccc
2161 ttctacctgg ccctggagga tgggggctct gcccatgggg tgttcctgct gaacagcaat
2221 gccatggatg tggtgctgca gccctctcct gccctgtctt ggagatctac tgggggcatc
2281 ctggatgtgt atatcttcct ggggcctgag cccaagtctg tggtgcagca gtacctggat
2341 gtggtgggct acccccttcat gccccccctac tggggcctgg gcttccacct gtgcaggtgg
2401 ggctactctt ctactgctat caccaggcag gtggtggaga acatgaccag ggctcacttc
2461 cctctggatg tgcagtggaa tgacctggac tacatggact ctaggagaga cttcactttt
2521 aataaggatg ggttcaggga ctttcctgcc atggtgcagg agctgcatca ggggggcagg
2581 agatatatga tgattgtgga ccctgctatt tctagctctg gccctgctgg cagctatagg
2641 ccctatgatg aggggctgag gaggggggtg ttcatcacta atgagactgg ccagcccctg
2701 attggcaagg tgtggcctgg ctctactgcc ttccctgatt tcaccaaccc cactgccctg
2761 gcctggtggg aggatatggt ggctgagttt catgaccagg tgccctttga tggcatgtgg
2821 attgacatga atgagcccag caactttatc aggggctctg aagatggctg ccccaacaat
2881 gagctggaga acccccccta tgtgcctggg gtggtggggg gcaccctgca ggctgccacc
2941 atctgtgcca gcagccacca gttcctgagc acccactata acctgcacaa cctgtatggc
3001 ctgactgagg ccattgcctc tcacagggcc ctggtgaagg ctaggggggac taggcccttt
3061 gtgatcagca ggtctacttt tgctggccat ggcaggtatg ctgggcactg gactggggat
3121 gtgtggtcta gctgggagca gctggccagc tctgtgcctg agatcctgca gtttaatctg
3181 ctgggggtgc ccctggtggg ggctgatgtg tgtggcttcc tgggcaatac ctctgaggag
3241 ctgtgtgtga ggtggactca gctgggggct ttctacccct tcatgagaaa ccacaactct
3301 ctgctgagcc tgccccagga gccctattct ttttctgagc ctgcccagca ggctatgagg
3361 aaggccctga ctctgaggta tgccctgctg ccccacctgt ataccctgtt ccatcaggcc
3421 catgtggctg gggagactgt ggccagacct ctgttcctgg agttccccaa ggatagctct
3481 acttggactg tggaccacca gctgctgtgg ggggaggctc tgctgatcac ccctgtgctg
3541 caggctggga aggctgaggt gactggctat ttccccctgg gcacctggta tgatctgcag
3601 actgtgccca ttgaggccct gggctctctg ccccctcccc ctgctgcccc cagggagcct
3661 gccatccact ctgagggcca gtgggtgacc ctgcctgccc ctctggacac tatcaatgtg
```

【化３６】

```
3721 cacctgaggg ctggctacat catccccctg cagggccctg gcctgactac cactgagtct
3781 aggcagcagc ccatggccct ggctgtggct ctgaccaagg gggggaggc caggggggag
3841 ctgttctggg atgatgggga gtctctggag gtgctggaga gggggccta cacccaggtg
3901 atcttcctgg ctaggaataa caccattgtc aatgagctgg tgagggtgac ctctgagggg
3961 gctggcctgc agctgcagaa ggtgactgtg ctgggggtgg ctactgcccc ccagcaggtg
4021 ctgagcaatg gggtgcctgt gagcaacttc acctatagcc ctgacaccaa ggtgctggac
4081 atctgtgtga gcctgctgat gggggagcag ttcctggtga gctggtgcta atttaaatct
4141 cgagccgggc ggagtgtgtt agtctctcca gagggaggct ggttccccag ggaagcagag
4201 cctgtgtgcg ggcagcagct gtgtgcgggc ctgggggttg ttaagtgcaa ttatttttaa
4261 taaaaggggc atttggaaaa aaaaaaaaaa ggtagcagtc gacagatgaa ttctgcagat
4321 ctgtggcttc tagctgcccg ggtggcatcc ctgtgacccc tccccagtgc ctctcctggc
4381 cctggaagtt gccactccag tgcccaccag ccttgtccta ataaaattaa gttgcatcat
4441 tttgtctgac taggtgtcct tctataatat tatggggtgg aggggggtgg tatggagcaa
4501 ggggcaagtt gggaagacaa cctgtagggc ctgcggggtc tattgggaac caagctggag
4561 tgcagtggca caatcttggc tcactgcaat ctccgcctcc tgggttcaag cgattctcct
4621 gcctcagcct cccgagttgt tgggattcca ggcatgcatg accaggctca gctaattttt
4681 gtttttttgg tagagacggg gtttcaccat attggccagg ctggtctcca actcctaatc
4741 tcaggtgatc tacccacctt ggcctcccaa attgctggga ttacaggcgt gaaccactgc
4801 tcccttccct gtccttctga ttttaaaaaa aagagaaatg ttctggcacc tgcacttgca
4861 ctggggacag cctattttgc tagtttgttt tgtttcgttt tgttttgatg gagagcgtat
4921 gttgtttaaa cgcggccgcg tagataagta gcatggcggg ttaatcatta actacaagga
4981 acccctagtg atggagttgg ccactccctc tctgcgcgct cgctcgctca ctgaggccgg
5041 gcgaccaaag gtcgcccgac gcccgggctt tgcccgggcg gcctcagtga gcgagcgagc
5101 gcgcagttaa ttaaggcgcc ctaggccgac ccttagactc tgtactcagt tctataaacg
5161 agccattgga tacgagatcc gtagattgat aagggacacg gaatatcccc ggacgcaata
5221 gacaccggtg gacagcttgg tatcctgagc acagtcgcgc gtccgaatct agctctactt
5281 tagaggcccc ggattctgat ggtcgtagac cgcagaaccg attgggggga tgagatctac
5341 tagttatcag cacacaattg cccattatac gcgcgtataa tggactattg tgtgctgata
5401 tagggataac agggtaattc tagagctagc atatggatcc atcgatttga tgcggtattt
5461 tctccttacg catctgtgcg gtatttcaca ccgcatacgt caaagcaacc atagtacgcg
5521 ccctgtagcg gcgcattaag cgcggcgggt gtggtggtta cgcgcagcgt gaccgctaca
5581 cttgccagcg ccctagcgcc cgctcctttc gctttcttcc cttcctttct cgccacgttc
5641 gccggctttc cccgtcaagc tctaaatcgg gggctccctt tagggttccg atttagtgct
5701 ttacggcacc tcgaccccaa aaaacttgat ttgggtgatg gttcacgtag tgggccatcg
5761 ccctgataga cggtttttcg ccctttgacg ttggagtcca cgttctttaa tagtggactc
5821 ttgttccaaa ctggaacaac actcaactct atctcgggct attcttttga tttataaggg
5881 attttgccga tttcggtcta ttggttaaaa aatgagctga tttaacaaaa atttaacgcg
5941 aattttaaca aaatattaac gtttacaatt ttatggtgca ctctcagtac aatctgctct
6001 gatgccgcat agttaagcca gccccgacac ccgccaacac ccgctgacgc gccctgacgg
6061 gcttgtctgc tcccggcatc cgcttacaga caagctgtga ccgtctccgg gagctgcatg
6121 tgtcagaggt tttcaccgtc atcaccgaaa cgcgcgagac gaaagggcct cgtgatacgc
6181 ctatttttat aggttaatgt catgataata atggtttctt agacgtcagg tggcacttttt
6241 cggggaaatg tgcgcggaac ccctatttgt ttatttttct aaatacattc aaatatgtat
6301 ccgctcatga gacaataacc ctgataaatg cttcaataat attgaaaaag gaagagtatg
6361 agccatattc aacgggaaac gtcgaggccg cgattaaatt ccaacatgga tgctgattta
6421 tatgggtata aatgggctcg cgataatgtc gggcaatcag gtgcgacaat ctatcgcttg
6481 tatgggaagc ccgatgcgcc agagttgttt ctgaaacatg gcaaaggtag cgttgccaat
6541 gatgttacag atgagatggt cagactaaac tggctgacgg aatttatgcc tcttccgacc
6601 atcaagcatt ttatccgtac tcctgatgat gcatggttac tcaccactgc gatccccgga
6661 aaaacagcat tccaggtatt agaagaatat cctgattcag gtgaaaatat tgttgatgcg
6721 ctggcagtgt tcctgcgccg gttgcattcg attcctgttt gtaattgtcc ttttaacagc
6781 gatcgcgtat ttcgtctcgc tcaggcgcaa tcacgaatga ataacggttt ggttgatgcg
6841 agtgattttg atgacgagcg taatggctgg cctgttgaac aagtctggaa agaaatgcat
6901 aaacttttgc cattctcacc ggattcagtc gtcactcatg gtgatttctc acttgataac
6961 cttatttttg acgaggggaa attaataggt tgtattgatg ttggacgagt cggaatcgca
7021 gaccgatacc aggatcttgc catcctatgg aactgcctcg gtgagttttc tccttcatta
7081 cagaaacggc tttttcaaaa atatggtatt gataatcctg atatgaataa attgcagttt
7141 catttgatgc tcgatgagtt tttctaagcg tataatggtc tagagctagc atatggatcc
7201 atcgattcca ttatacgcct gtcagaccaa gtttactcat atatacttta gattgattta
7261 aaacttcatt tttaatttaa aaggatctag gtgaagatcc tttttgataa tctcatgacc
7321 aaaatccctt aacgtgagtt ttcgttccac tgagcgtcag accccgtaga aaagatcaaa
7381 ggatcttctt gagatccttt ttttctgcgc gtaatctgct gcttgcaaac aaaaaaacca
7441 ccgctaccag cggtggtttg tttgccggat caagagctac caactctttt tccgaaggta
7501 actggcttca gcagagcgca gataccaaat actgttcttc tagtgtagcc gtagttaggc
7561 caccacttca agaactctgt agcaccgcct acatacctcg ctctgctaat cctgttacca
7621 gtggctgctg ccagtggcga taagtcgtgt cttaccgggt tggactcaag acgatagtta
7681 ccggataagg cgcagcggtc gggctgaacg gggggttcgt gcacacagcc cagcttggag
7741 cgaacgacct acaccgaact gagataccta cagcgtgagc tatgagaaag cgccacgctt
```

【化３７】

```
7801 cccgaaggga gaaaggcgga caggtatccg gtaagcggca gggtcggaac aggagagcgc
7861 acgagggagc ttccaggggg aaacgcctgg tatctttata gtcctgtcgg gtttcgccac
7921 ctctgacttg agcgtcgatt tttgtgatgc tcgtcagggg ggcggagcct atggaaaaac
7981 gccagcaacg cggccttttt acggttcctg gccttttgct ggccttttgc tcacatgt
```

（配列番号 481）

**ｐＰ０７７＿ｓｅｑ３－ＩＬ２ｗｔ＿ｎｅｗｓｔａｒｔ（配列番号４８２）**

【化３８】

```
   1 tctagagcta gcatatggat ccatcgattt agggataaca gggtaattat cagcacacaa
  61 ttgcccatta tacgcgcgta taatggacta ttgtgtgctg atatctgtac acttaagggc
 121 tagatcttag cttacgtcac tagagggtcc acgtttagtt tttaagatcc attgatctcc
 181 taaacgctgc aagattcgca acctggtata cttagcctag gcgctaggtc ctagtgcagc
 241 gggacttttt ttctaaagtc gttgagagga ggagtcgtca gaccagatag ctttgatgtc
 301 ctgatcggaa ggatcgttgg ccccccctgca ggcagctgtt aattaactgc gcgctcgctc
 361 gctcactgag gccgcccggg caaagcccgg gcgtcgggcg acctttggtc gcccggcctc
 421 agtgagcgag cgagcgcgca gagagggagt ggccaactcc atcactaggg gttccttgta
 481 gttaatgatt aacccgccat gctacttatc tacggcgcgc cacgcgttct aggagttaat
 541 ttttaaaaag cagtcaaaag tccaagtgcc cttgcgagca tttactctct ctgtttgctc
 601 tggttaataa tctcaggagc acaaacattc cttactagtt ctaggagtta atttttaaaa
 661 agcagtcaaa agtccaagtg cccttgcgag catttactct ctctgtttgc tctggttaat
 721 aatctcagga gcacaaacat tccttactag ttctagagcg gccgccagtg tgctggaatt
 781 cggcttttt agggctggaa gctacctttg acatcatttc ctctgcgaat gcatgtataa
 841 tttctacaga acctattaga aaggatcacc cagcctctgc ttttgtacaa ctttccctta
 901 aaaaactgcc aatcccactg ctgtttggcc caatagtgag aacttttcc tgctgcctct
 961 tggtgctttt gcctatggcc cctattctgc ctgctgaaga cactcttgcc agcatggact
1021 taaacccctc cagctctgac aatcctcttt ctcttttgtt ttacatgaag ggtctggcag
1081 ccaaagcaat cactcaaagt tcaaacctta tcatttttg ctttgttcct cttggccttg
1141 gttttgtaca tcagctttga aaatactcatc ccagggttaa tgctggggtt aatttataac
1201 tgagagtgct ctagttctgc aatacaggac atgctataaa aatggaaaga tgttgctttc
1261 tgagagatca ggtggattct tgggcatttg cttaagcttg gtacctttt tatgggagtg
1321 agacatcctc cttgttctca tagactgctg gctgtgtgtg ctctggtgtc tctggccacc
1381 atgtacagaa tgcagctgct gtcctgcatt gcactgtcac tggcactggt taccaactca
1441 cagcagggag cttctagacc tggacctaga gatgctcagg ctcatcctgg aagacctaga
1501 gctgtgccta cacagtgtga tgtgcctcct aattctagat ttgattgtgc tcctgataag
1561 gctataacac aggagcagtg tgaggctaga ggatgttgtt atattcctgc taagcaggga
1621 ctgcagggag ctcagatggg acagccttgg tgtttttttc ctccttctta tccttcttat
1681 aagctggaga atctgtcttc ttctgagatg ggatatacag ctacactgac aagaacaaca
1741 cctacatttt ttcctaagga tattctgaca ctgagactgg atgtgatgat ggagacagag
1801 aatagactgc attttacaat taaggatcct gctaatagaa gatatgaggt gcctctagag
1861 acacctagag tgcattctag agctccttct cctctgtatt ctgtggagtt ttctgaggag
1921 ccttttggag tgattgtgca tagacagctg gatggaagag tgctgctgaa tacaacagtg
1981 gctcctctgt tttttgctga tcagtttctg cagctgtcta catctctgcc ttctcagtat
2041 attacaggac tggctgagca tctgtctcct ctgatgctgt ctacatcttg gacaagaatt
2101 acactgtgga atagagatct ggctcctaca cctggagcta atctgtatgg atctcatcct
2161 ttttatctgg ctctggagga tggaggatct gctcatggag tgtttctgct gaattctaat
2221 gctatggatg tagtgctgca gccttctcct gctctgtctt ggagatctac aggaggaatt
2281 ctggatgtgt atatttttct aggacctgag cctaagtctg tggtgcagca gtatctggat
2341 gtagtgggat atccttttat gcctccttat tggggactgg gatttcatct gtgtagatgg
2401 ggatattctt ctacagctat tacaagacag gtggttgaga atatgacaag agctcatttt
2461 cctctggatg tgcagtggaa tgatctagat tatatggatt ctagaagaga ttttacattt
2521 aataaggatg gatttagaga ttttcctgct atggtgcagg agctgcatca gggaggaaga
2581 agatatatga tgattgtgga tcctgctatt tcttcttctg gacctgctgg atcttataga
2641 ccttatgatg agggactgag aagaggagtg tttattacaa atgagacagg acagcctctg
2701 attggaaagg tgtggcctgg atctacagct tttcctgatt ttacaaatcc tacagctctg
2761 gcttggtggg aggatatggt ggctgagttt catgatcagg tgccttttga tggaatgtgg
2821 attgatatga atgagccttc taattttata agaggatctg aggatggatg tcctaataat
2881 gagctagaga atcctcctta tgtgcctgga gtagtgggag gaacactgca ggctgctaca
2941 atttgtgctt cttctcatca gtttctgtct acacattata atctgcataa tctgtatgga
3001 ctgacagagg ctattgcttc tcatagagct ctggtgaagg ctagaggaac aagacctttt
3061 gtgatttcta gatctacatt tgctggacat ggaagatatg ctggacattg gacaggagat
3121 gtatggtctt cttgggagca gctagcttct tctgtgcctg agattctgca gtttaatctg
3181 ctaggagtgc ctctggtggg agctgatgtg tgtggatttc tgggaaatac atctgaggag
3241 ctgtgtgtga gatggacaca gctgggagct ttttatcctt ttatgagaaa tcataattct
3301 ctgctgtctc tgcctcagga gccttattct ttttctgagc ctgctcagca ggctatgaga
3361 aaggctctga cactgagata tgctctgctg cctcatctgt atacactgtt tcatcaggct
3421 catgtggctg gagagacagt agctagacct ctgtttctgg agtttcctaa ggattcttct
3481 acatggacag ttgatcatca gctgctgtgg ggagaggctc tgctgattac acctgtgctg
3541 caggctggaa aggctgaggt gacaggatat tttcctctgg gaacatggta tgatctgcag
3601 acagtgccta tagaggctct gggatctctg cctcctcctc ctgctgctcc tagagagcct
```

【化３９】

```
3661 gctattcatt ctgagggaca gtgggtgaca ctgcctgctc ctctggatac aattaatgtg
3721 catctgagag ctggatatat tattcctctg cagggacctg gactgacaac aacagagtct
3781 agacagcagc ctatggctct ggctgtggct ctgacaaagg gaggagaggc tagaggagag
3841 ctgttttggg atgatggaga gtctctggag gtgctggaga gaggagctta tacacaggtg
3901 atttttctgg ctagaaataa tacaattgtg aatgagctgg tgagagtgac atctgaggga
3961 gctggactgc agctgcagaa ggtgacagtg ctgggagtgg ctacagctcc tcagcaggtg
4021 ctgtctaatg gagtgcctgt gtctaatttt acatattctc ctgatacaaa ggtgctggat
4081 atttgtgtgt ctctgctgat gggagagcag tttctggtgt cttggtgtta atgatttaaa
4141 tctcgagccg ggcggagtgt gttagtctct ccagagggag gctggttccc cagggaagca
4201 gagcctgtgt gcgggcagca gctgtgtgcg ggcctggggg ttgttaagtg caattatttt
4261 taataaaagg ggcatttgga aaaaaaaaaa aaaggtagca gtcgacagat gaattctgca
4321 gatctgtggc ttctagctgc ccgggtggca tccctgtgac ccctccccag tgcctctcct
4381 ggccctggaa gttgccactc cagtgcccac cagccttgtc ctaataaaat taagttgcat
4441 cattttgtct gactaggtgt ccttctataa tattatgggg tggaggggag tggtatggag
4501 caaggggcaa gttgggaaga caacctgtag ggcctgcggg gtctattggg aaccaagctg
4561 gagtgcagtg gcacaatctt ggctcactgc aatctccgcc tcctgggttc aagcgattct
4621 cctgcctcag cctccgagt tgttgggatt ccaggcatgc atgaccaggc tcagctaatt
4681 tttgtttttt tggtagagac ggggtttcac catattggcc aggctggtct ccaactccta
4741 atctcaggtg atctacccac cttggcctcc caaattgctg ggattacagg cgtgaaccac
4801 tgctcccttc cctgtccttc tgattttaaa aaaaagagaa atgttctggc acctgcactt
4861 gcactgggga cagcctattt tgctagtttg ttttgtttcg ttttgttttg atggagagcg
4921 tatgttgttt aaacgcggcc gcgtagataa gtagcatggc gggttaatca ttaactacaa
4981 ggaaccccta gtgatggagt tggccactcc ctctctgcgc gctcgctcgc tcactgaggc
5041 cgggcgacca aaggtcgccc gacgcccggg ctttgcccgg gcggcctcag tgagcgagcg
5101 agcgcgcagt taattaaggc gccctaggcc gacccttaga ctctgtactc agttctataa
5161 acgagccatt ggatacgaga tccgtagatt gataagggac acggaatatc cccggacgca
5221 atagacaccg gtggacagct tggtatcctg agcacagtcg cgcgtccgaa tctagctcta
5281 ctttagaggc cccggattct gatggtcgta gaccgcagaa ccgattgggg ggatgagatc
5341 tactagttat cagcacacaa ttgcccatta tacgcgcgta taatggacta ttgtgtgctg
5401 atatagggat aacagggtaa ttctagagct agcatatgga tccatcgatt tgatgcggta
5461 ttttctcctt acgcatctgt gcggtatttc acaccgcata cgtcaaagca accatagtac
5521 gcgccctgta gcggcgcatt aagcgcggcg ggtgtggtgg ttacgcgcag cgtgaccgct
5581 acacttgcca gcgccctagc gcccgctcct ttcgctttct tcccttcctt tctcgccacg
5641 ttcgccggct ttccccgtca agctctaaat cgggggctcc ctttagggtt ccgatttagt
5701 gctttacggc acctcgaccc caaaaaactt gatttgggtg atggttcacg tagtgggcca
5761 tcgccctgat agacggtttt tcgccctttg acgttggagt ccacgttctt taatagtgga
5821 ctcttgttcc aaactggaac aacactcaac tctatctcgg gctattcttt tgatttataa
5881 gggattttgc cgatttcggt ctattggtta aaaaatgagc tgatttaaca aaaatttaac
5941 gcgaatttta acaaaatatt aacgtttaca attttatggt gcactctcag tacaatctgc
6001 tctgatgccg catagttaag ccagccccga cacccgccaa cacccgctga cgcgccctga
6061 cgggcttgtc tgctcccggc atccgcttac agacaagctg tgaccgtctc cgggagctgc
6121 atgtgtcaga ggttttcacc gtcatcaccg aaacgcgcga gacgaaaggg cctcgtgata
6181 cgcctatttt tataggttaa tgtcatgata ataatggttt cttagacgtc aggtggcact
6241 tttcggggaa atgtgcgcgg aacccctatt tgtttatttt tctaaataca ttcaaatatg
6301 tatccgctca tgagacaata accctgataa atgcttcaat aatattgaaa aaggaagagt
6361 atgagccata ttcaacggga aacgtcgagg ccgcgattaa attccaacat ggatgctgat
6421 ttatatgggt ataaatgggc tcgcgataat gtcgggcaat caggtgcgac aatctatcgc
6481 ttgtatggga agcccgatgc gccagagttg tttctgaaac atggcaaagg tagcgttgcc
6541 aatgatgtta cagatgagat ggtcagacta aactggctga cggaatttat gcctcttccg
6601 accatcaagc attttatccg tactcctgat gatgcatggt tactcaccac tgcgatcccc
6661 ggaaaaacag cattccaggt attagaagaa tatcctgatt caggtgaaaa tattgttgat
6721 gcgctggcag tgttcctgcg ccggttgcat tcgattcctg tttgtaattg tccttttaac
6781 agcgatcgcg tatttcgtct cgctcaggcg caatcacgaa tgaataacgg tttggttgat
6841 gcgagtgatt ttgatgacga gcgtaatggc tggcctgttg aacaagtctg gaaagaaatg
6901 cataaacttt tgccattctc accggattca gtcgtcactc atggtgattt ctcacttgat
6961 aaccttattt ttgacgaggg gaaattaata ggttgtattg atgttggacg agtcggaatc
7021 gcagaccgat accaggatct tgccatccta tggaactgcc tcggtgagtt ttctccttca
7081 ttacagaaac ggctttttca aaaatatggt attgataatc ctgatatgaa taaattgcag
7141 tttcatttga tgctcgatga gtttttctaa gcgtataatg gtctagagct agcatatgga
7201 tccatcgatt ccattatacg cctgtcagac caagtttact catatatact ttagattgat
7261 ttaaaacttc atttttaatt taaaaggatc taggtgaaga tccttttga taatctcatg
7321 accaaaatcc cttaacgtga gttttcgttc cactgagcgt cagaccccgt agaaaagatc
7381 aaaggatctt cttgagatcc ttttttttctg cgcgtaatct gctgcttgca aacaaaaaaa
7441 ccaccgctac cagcggtggt ttgtttgccg gatcaagagc taccaactct ttttccgaag
7501 gtaactggct tcagcagagc gcagatacca aatactgttc ttctagtgta gccgtagtta
7561 ggccaccact tcaagaactc tgtagcaccg cctacatacc tcgctctgct aatcctgtta
7621 ccagtggctg ctgccagtgg cgataagtcg tgtcttaccg ggttggactc aagacgatag
7681 ttaccggata aggcgcagcg gtcgggctga acgggggttt cgtgcacaca gcccagcttg
```

【化４０】

```
7741 gagcgaacga cctacaccga actgagatac ctacagcgtg agctatgaga aagcgccacg
7801 cttcccgaag ggagaaaggc ggacaggtat ccggtaagcg gcagggtcgg aacaggagag
7861 cgcacgaggg agcttccagg gggaaacgcc tggtatcttt atagtcctgt cgggtttcgc
7921 cacctctgac ttgagcgtcg atttttgtga tgctcgtcag gggggcggag cctatggaaa
7981 aacgccagca acgcggcctt tttacggttc ctggcctttt gctggccttt tgctcacatg
8041 t (配列番号482)
```

**ｐＰ０７８＿ｓｅｑ３－２０１Ｉｇ＿ｎｅｗｓｔａｒｔ（配列番号４８３）**

【化４１】

```
   1 tctagagcta gcatatggat ccatcgattt agggataaca gggtaattat cagcacacaa
  61 ttgcccatta tacgcgcgta taatggacta ttgtgtgctg atatctgtac acttaagggc
 121 tagatcttag cttacgtcac tagagggtcc acgtttagtt tttaagatcc attgatctcc
 181 taaacgctgc aagattcgca acctggtata cttagcctag gcgctaggtc ctagtgcagc
 241 gggacttttt ttctaaagtc gttgagagga ggagtcgtca gaccagatag ctttgatgtc
 301 ctgatcggaa ggatcgttgg ccccccctgca ggcagctgtt aattaactgc gcgctcgctc
 361 gctcactgag gccgcccggg caaagcccgg gcgtcgggcg acctttggtc gcccggcctc
 421 agtgagcgag cgagcgcgca gagagggagt ggccaactcc atcactaggg gttccttgta
 481 gttaatgatt aacccgccat gctacttatc tacggcgcgc cacgcgttct aggagttaat
 541 ttttaaaaag cagtcaaaag tccaagtgcc cttgcgagca tttactctct ctgtttgctc
 601 tggttaataa tctcaggagc acaaacattc cttactagtt ctaggagtta atttttaaaa
 661 agcagtcaaa agtccaagtg cccttgcgag catttactct ctctgtttgc tctggttaat
 721 aatctcagga gcacaaacat tccttactag ttctagagcg gccgccagtg tgctggaatt
 781 cggcttttt agggctggaa gctacctttg acatcatttc ctctgcgaat gcatgtataa
 841 tttctacaga acctattaga aaggatcacc cagcctctgc ttttgtacaa ctttccctta
 901 aaaaactgcc aatcccactg ctgtttggcc caatagtgag aacttttcc tgctgcctct
 961 tggtgctttt gcctatggcc cctattctgc ctgctgaaga cactcttgcc agcatggact
1021 taaacccctc cagctctgac aatcctcttt ctcttttgtt ttacatgaag ggtctggcag
1081 ccaaagcaat cactcaaagt tcaaacctta tcatttttg ctttgttcct cttggccttg
1141 gttttgtaca tcagctttga aaataccatc ccagggttaa tgctggggtt aatttataac
1201 tgagagtgct ctagttctgc aatacaggac atgctataaa aatggaaaga tgttgctttc
1261 tgagagatca ggtggattct tgggcatttg cttaagcttg gtacctttt tatgggagtg
1321 agacatcctc cttgttctca tagactgctg gctgtgtgtg ctctggtgtc tctggccacc
1381 atggagtttg ggctgagctg ggtctttctg gtggccctgc tgaagggagt ccagtgtgag
1441 cagcagggag cttctagacc tggacctaga gatgctcagg ctcatcctgg aagacctaga
1501 gctgtgccta cacagtgtga tgtgcctcct aattctagat ttgattgtgc tcctgataag
1561 gctataacac aggagcagtg tgaggctaga ggatgttgtt atattcctgc taagcaggga
1621 ctgcagggag ctcagatggg acagccttgg tgtttttttc ctccttctta tccttcttat
1681 aagctggaga atctgtcttc ttctgagatg ggatatacag ctacactgac aagaacaaca
1741 cctacatttt ttcctaagga tattctgaca ctgagactgg atgtgatgat ggagacagag
1801 aatagactgc attttacaat taaggatcct gctaatagaa gatatgaggt gcctctagag
1861 acacctagag tgcattctag agctccttct cctctgtatt ctgtggagtt ttctgaggag
1921 ccttttggag tgattgtgca tagacagctg gatggaagag tgctgctgaa tacaacagtg
1981 gctcctctgt tttttgctga tcagtttctg cagctgtcta catctctgcc ttctcagtat
2041 attacaggac tggctgagca tctgtctcct ctgatgctgt ctacatcttg gacaagaatt
2101 acactgtgga atagagatct ggctcctaca cctggagcta atctgtatgg atctcatcct
2161 ttttatctgg ctctggagga tggaggatct gctcatggag tgtttctgct gaattctaat
2221 gctatggatg tagtgctgca gccttctcct gctctgtctt ggagatctac aggaggaatt
2281 ctggatgtgt atatttttct aggacctgag cctaagtctg tggtgcagca gtatctggat
2341 gtagtgggat atccttttat gcctccttat tggggactgg gatttcatct gtgtagatgg
2401 ggatattctt ctacagctat tacaagacag gtggttgaga atatgacaag agctcatttt
2461 cctctggatg tgcagtggaa tgatctagat tatatggatt ctagaagaga ttttacattt
2521 aataaggatg gatttagaga ttttcctgct atggtgcagg agctgcatca gggaggaaga
2581 agatatatga tgattgtgga tcctgctatt tcttcttctg gacctgctgg atcttataga
2641 ccttatgatg agggactgag aagaggagtg tttattacaa atgagacagg acagcctctg
2701 attggaaagg tgtggcctgg atctacagct tttcctgatt ttacaaatcc tacagctctg
2761 gcttggtggg aggatatggt ggctgagttt catgatcagg tgccttttga tggaatgtgg
2821 attgatatga atgagccttc taattttata agaggatctg aggatggatg tcctaataat
2881 gagctagaga atcctcctta tgtgcctgga gtagtgggag gaacactgca ggctgctaca
2941 atttgtgctt cttctcatca gtttctgtct acacattata atctgcataa tctgtatgga
3001 ctgacagagg ctattgcttc tcatagagct ctggtgaagg ctagaggaac aagacctttt
3061 gtgatttcta gatctacatt tgctggacat ggaagatatg ctggacattg gacaggagat
3121 gtatggtctt cttgggagca gctagcttct tctgtgcctg agattctgca gtttaatctg
3181 ctaggagtgc ctctggtggg agctgatgtg tgtggatttc tgggaaatac atctgaggag
3241 ctgtgtgtga gatggacaca gctgggagct ttttatcctt ttatgagaaa tcataattct
3301 ctgctgtctc tgcctcagga gccttattct ttttctgagc ctgctcagca ggctatgaga
3361 aaggctctga cactgagata tgctctgctg cctcatctgt atacactgtt tcatcaggct
3421 catgtggctg gagagacagt agctagacct ctgtttctgg agtttcctaa ggattcttct
3481 acatggacag ttgatcatca gctgctgtgg ggagaggctc tgctgattac acctgtgctg
3541 caggctggaa aggctgaggt gacaggatat ttcctctgg gaacatggta tgatctgcag
```

【化４２】

```
3601 acagtgccta tagaggctct gggatctctg cctcctcctc ctgctgctcc tagagagcct
3661 gctattcatt ctgagggaca gtgggtgaca ctgcctgctc ctctggatac aattaatgtg
3721 catctgagag ctggatatat tattcctctg cagggacctg gactgacaac aacagagtct
3781 agacagcagc ctatggctct ggctgtggct ctgacaaagg gaggagaggc tagaggagag
3841 ctgttttggg atgatggaga gtctctggag gtgctggaga gaggagctta tacacaggtg
3901 atttttctgg ctagaaataa tacaattgtg aatgagctgg tgagagtgac atctgaggga
3961 gctggactgc agctgcagaa ggtgacagtg ctgggagtgg ctacagctcc tcagcaggtg
4021 ctgtctaatg gagtgcctgt gtctaatttt acatattctc ctgatacaaa ggtgctggat
4081 atttgtgtgt ctctgctgat gggagagcag tttctggtgt cttggtgtta atgatttaaa
4141 tctcgagccg ggcggagtgt gttagtctct ccagagggag gctggttccc cagggaagca
4201 gagcctgtgt gcgggcagca gctgtgtgcg ggcctggggg ttgttaagtg caattatttt
4261 taataaaagg ggcatttgga aaaaaaaaaa aaaggtagca gtcgacagat gaattctgca
4321 gatctgtggc ttctagctgc ccgggtggca tccctgtgac ccctccccag tgcctctcct
4381 ggccctggaa gttgccactc cagtgcccac cagccttgtc ctaataaaat taagttgcat
4441 cattttgtct gactaggtgt ccttctataa tattatgggg tggaggggtg tggtatggag
4501 caaggggcaa gttgggaaga caacctgtag ggcctgcggg gtctattggg aaccaagctg
4561 gagtgcagtg gcacaatctt ggctcactgc aatctccgcc tcctgggttc aagcgattct
4621 cctgcctcag cctcccgagt tgttgggatt ccaggcatgc atgaccaggc tcagctaatt
4681 tttgtttttt tggtagagac ggggtttcac catattggcc aggctggtct ccaactccta
4741 atctcaggtg atctacccac cttggcctcc caaattgctg ggattacagg cgtgaaccac
4801 tgctcccttc cctgtccttc tgattttaaa aaaaagagaa atgttctggc acctgcactt
4861 gcactgggga cagcctattt tgctagtttg ttttgtttcg ttttgttttg atggagagcg
4921 tatgttgttt aaacgcggcc gcgtagataa gtagcatggc gggttaatca ttaactacaa
4981 ggaacccctа gtgatggagt tggccactcc ctctctgcgc gctcgctcgc tcactgaggc
5041 cgggcgacca aaggtcgccc gacgcccggg ctttgcccgg gcggcctcag tgagcgagcg
5101 agcgcgcagt taattaaggc gccctaggcc gacccttaga ctctgtactc agttctataa
5161 acgagccatt ggatacgaga tccgtagatt gataagggac acggaatatc cccggacgca
5221 atagacaccg gtggacagct tggtatcctg agcacagtcg cgcgtccgaa tctagctcta
5281 ctttagaggc cccggattct gatggtcgta gaccgcagaa ccgattgggg ggatgagatc
5341 tactagttat cagcacacaa ttgcccatta tacgcgcgta taatggacta ttgtgtgctg
5401 atatagggat aacagggtaa ttctagagct agcatatgga tccatcgatt tgatgcggta
5461 ttttctcctt acgcatctgt gcggtatttc acaccgcata cgtcaaagca accatagtac
5521 gcgccctgta gcggcgcatt aagcgcggcg ggtgtggtgg ttacgcgcag cgtgaccgct
5581 acacttgcca gcgccctagc gcccgctcct ttcgctttct tcccttcctt tctcgccacg
5641 ttcgccggct ttccccgtca agctctaaat cgggggctcc ctttagggtt ccgatttagt
5701 gctttacggc acctcgaccc caaaaaactt gatttgggtg atggttcacg tagtgggcca
5761 tcgccctgat agacggtttt tcgccctttg acgttggagt ccacgttctt taatagtgga
5821 ctcttgttcc aaactggaac aacactcaac tctatctcgg gctattcttt tgatttataa
5881 gggattttgc cgatttcggt ctattggtta aaaaatgagc tgatttaaca aaaatttaac
5941 gcgaatttta acaaaatatt aacgtttaca attttatggt gcactctcag tacaatctgc
6001 tctgatgccg catagttaag ccagccccga cacccgccaa cacccgctga cgcgccctga
6061 cgggcttgtc tgctcccggc atccgcttac agacaagctg tgaccgtctc cgggagctgc
6121 atgtgtcaga ggttttcacc gtcatcaccg aaacgcgcga gacgaaaggg cctcgtgata
6181 cgcctatttt tataggttaa tgtcatgata ataatggttt cttagacgtc aggtggcact
6241 tttcggggaa atgtgcgcgg aacccctatt tgtttatttt tctaaataca ttcaaatatg
6301 tatccgctca tgagacaata accctgataa atgcttcaat aatattgaaa aaggaagagt
6361 atgagccata ttcaacggga aacgtcgagg ccgcgattaa attccaacat ggatgctgat
6421 ttatatgggt ataaatgggc tcgcgataat gtcgggcaat caggtgcgac aatctatcgc
6481 ttgtatggga agcccgatgc gccagagttg tttctgaaac atggcaaagg tagcgttgcc
6541 aatgatgtta cagatgagat ggtcagacta aactggctga cggaatttat gcctcttccg
6601 accatcaagc attttatccg tactcctgat gatgcatggt tactcaccac tgcgatcccc
6661 ggaaaaacag cattccaggt attagaagaa tatcctgatt caggtgaaaa tattgttgat
6721 gcgctggcag tgttcctgcg ccggttgcat tcgattcctg tttgtaattg tcctttaac
6781 agcgatcgcg tatttcgtct cgctcaggcg caatcacgaa tgaataacgg tttggttgat
6841 gcgagtgatt ttgatgacga gcgtaatggc tggcctgttg aacaagtctg gaaagaaatg
6901 cataaacttt tgccattctc accggattca gtcgtcactc atggtgattt ctcacttgat
6961 aaccttattt ttgacgaggg gaaattaata ggttgtattg atgttggacg agtcggaatc
7021 gcagaccgat accaggatct tgccatccta tggaactgcc tcggtgagtt ttctccttca
7081 ttacagaaac ggctttttca aaaatatggt attgataatc ctgatatgaa taaattgcag
7141 tttcatttga tgctcgatga gtttttctaa gcgtataatg gtctagagct agcatatgga
7201 tccatcgatt ccattatacg cctgtcagac caagtttact catatatact ttagattgat
7261 ttaaaacttc atttttaatt taaaaggatc taggtgaaga tccttttttga taatctcatg
7321 accaaaatcc cttaacgtga gttttcgttc cactgagcgt cagaccccgt agaaaagatc
7381 aaaggatctt cttgagatcc ttttttttctg cgcgtaatct gctgcttgca aacaaaaaaa
7441 ccaccgctac cagcggtggt ttgtttgccg gatcaagagc taccaactct ttttccgaag
7501 gtaactggct tcagcagagc gcagatacca aatactgttc ttctagtgta gccgtagtta
7561 ggccaccact tcaagaactc tgtagcaccg cctacatacc tcgctctgct aatcctgtta
7621 ccagtggctg ctgccagtgg cgataagtcg tgtcttaccg ggttggactc aagacgatag
```

【化４３】

```
7681 ttaccggata aggcgcagcg gtcgggctga acgggggtt cgtgcacaca gcccagcttg
7741 gagcgaacga cctacaccga actgagatac ctacagcgtg agctatgaga aagcgccacg
7801 cttcccgaag ggagaaaggc ggacaggtat ccggtaagcg gcagggtcgg aacaggagag
7861 cgcacgaggg agcttccagg gggaaacgcc tggtatcttt atagtcctgt cgggtttcgc
7921 cacctctgac ttgagcgtcg atttttgtga tgctcgtcag gggggcggag cctatggaaa
7981 aacgccagca acgcggcctt tttacggttc ctggcctttt gctggccttt tgctcacatg
8041 t （配列番号483)
```

**ｐＰ０７９＿ｓｅｑ１００－ＩＬ２ｗｔ＿３－５６欠失（配列番号４８４）**

【化４４】

```
   1 tctagagcta gcatatggat ccatcgattt agggataaca gggtaattat cagcacacaa
  61 ttgcccatta tacgcgcgta taatggacta ttgtgtgctg atatctgtac acttaagggc
 121 tagatcttag cttacgtcac tagagggtcc acgtttagtt tttaagatcc attgatctcc
 181 taaacgctgc aagattcgca acctggtata cttagcctag gcgctaggtc ctagtgcagc
 241 gggacttttt ttctaaagtc gttgagagga ggagtcgtca gaccagatag ctttgatgtc
 301 ctgatcggaa ggatcgttgg ccccccctgca ggcagctgtt aattaactgc gcgctcgctc
 361 gctcactgag gccgcccggg caaagcccgg gcgtcgggcg acctttggtc gcccggcctc
 421 agtgagcgag cgagcgcgca gagagggagt ggccaactcc atcactaggg gttccttgta
 481 gttaatgatt aacccgccat gctacttatc tacggcgcgc cacgcgttct aggagttaat
 541 ttttaaaaag cagtcaaaag tccaagtgcc cttgcgagca tttactctct ctgtttgctc
 601 tggttaataa tctcaggagc acaaacattc cttactagtt ctaggagtta atttttaaaa
 661 agcagtcaaa agtccaagtg cccttgcgag catttactct ctctgtttgc tctggttaat
 721 aatctcagga gcacaaacat tccttactag ttctagagcg gccgccagtg tgctggaatt
 781 cggctttttt agggctggaa gctacctttg acatcatttc ctctgcgaat gcatgtataa
 841 tttctacaga acctattaga aaggatcacc cagcctctgc ttttgtacaa ctttccctta
 901 aaaaactgcc aatcccactg ctgtttggcc caatagtgag aacttttcc tgctgcctct
 961 tggtgctttt gcctatggcc cctattctgc ctgctgaaga cactcttgcc agcatggact
1021 taaacccctc cagctctgac aatcctcttt ctcttttgtt ttacatgaag ggtctggcag
1081 ccaaagcaat cactcaaagt tcaaacctta tcatttttg ctttgttcct cttggccttg
1141 gttttgtaca tcagctttga aaataccatc ccagggttaa tgctggggtt aatttataac
1201 tgagagtgct ctagttctgc aatacaggac atgctataaa aatggaaaga tgttgctttc
1261 tgagagatca ggtggattct tgggcatttg cttaagcttg gtaccgccac catggggtac
1321 agaatgcagc tgctgtcctg cattgcactg tcactggcac tggttaccaa ctcacagcag
1381 ggggccagca ggccaggccc cagggatgcc caggcccacc ctggcagacc cagggctgtg
1441 cccacccagt gtgatgtgcc tcccaacagc agatttgact gtgcccctga taaggccatt
1501 actcaggaac agtgtgaggc caggggctgc tgctatatcc ctgccaagca gggcctgcag
1561 ggggcccaga tggggcagcc ctggtgcttc ttccccccca gctacccctc ttataagctg
1621 gagaatctga gcagctctga aatgggctac actgccactc tgaccaggac tacccccacc
1681 ttcttcccca aggatattct gactctgagg ctggatgtga tgatggagac tgagaacagg
1741 ctgcacttca ccatcaagga ccctgccaac aggaggtatg aggtgcccct ggaaactccc
1801 agggtgcact ctagggcccc cagccccctg tattctgtgg agttctctga ggagcctttt
1861 ggggtcattg tccacaggca gctggatggc agggtgctgc tgaatactac tgtggccect
1921 ctgttctttg ctgaccagtt cctgcagctg agcaccagcc tgccttctca gtacattact
1981 ggcctggctg agcatctgag ccccctgatg ctgagcacct cttggaccag aatcaccctg
2041 tggaacaggg acctggctcc cactcctggg gccaacctgt atggcagcca ccccttctac
2101 ctggccctgg aggatggggg ctctgcccat ggggtgttcc tgctgaacag caatgccatg
2161 gatgtggtgc tgcagccctc tcctgccctg tcttggagat ctactggggg catcctggat
2221 gtgtatatct tcctggggcc tgagcccaag tctgtggtgc agcagtacct ggatgtggtg
2281 ggctaccect tcatgccccc ctactggggc ctgggcttcc acctgtgcag gtggggctac
2341 tcttctactg ctatcaccag gcaggtggtg gagaacatga ccagggctca cttccctctg
2401 gatgtgcagt ggaatgacct ggactacatg gactctagga gagacttcac ttttaataag
2461 gatgggttca gggactttcc tgccatggtg caggagctgc atcaggggg caggagatat
2521 atgatgattg tggaccctgc tatttctagc tctggccctg ctggcagcta taggccctat
2581 gatgaggggc tgaggagggg ggtgttcatc actaatgaga ctggccagcc cctgattggc
2641 aaggtgtggc ctggctctac tgccttccct gatttcacca accccactgc cctggcctgg
2701 tgggaggata tggtggctga gtttcatgac caggtgccct ttgatggcat gtggattgac
2761 atgaatgagc ccagcaactt tatcaggggc tctgaagatg gctgccccaa caatgagctg
2821 gagaaccccc cctatgtgcc tggggtggtg gggggcaccc tgcaggctgc caccatctgt
2881 gccagcagcc accagttcct gagcacccac tataacctgc acaacctgta tggcctgact
2941 gaggccattg cctctcacag ggccctggtg aaggctaggg ggactaggcc ctttgtgatc
3001 agcaggtcta cttttgctgg ccatggcagg tatgctgggc actggactgg ggatgtgtgg
3061 tctagctggg agcagctggc cagctctgtg cctgagatcc tgcagtttaa tctgctgggg
3121 gtgcccctgg tgggggctga tgtgtgtggc ttcctgggca atacctctga ggagctgtgt
3181 gtgaggtgga ctcagctggg ggctttctac cccttcatga gaaaccacaa ctctctgctg
3241 agcctgcccc aggagcccta ttctttttct gagcctgccc agcaggctat gaggaaggcc
3301 ctgactctga ggtatgccct gctgccccac ctgtataccc tgttccatca ggcccatgtg
3361 gctggggaga ctgtggccag acctctgttc ctggagttcc ccaaggatag ctctacttgg
3421 actgtggacc accagctgct gtgggggggag gctctgctga tcacccctgt gctgcaggct
3481 gggaaggctg aggtgactgg ctatttcccc ctgggcacct ggtatgatct gcagactgtg
```

【化４５】

```
3541 cccattgagg ccctgggctc tctgcccccc ccccctgctg cccccaggga gcctgccatc
3601 cactctgagg gccagtgggt gaccctgcct gcccctctgg acactatcaa tgtgcacctg
3661 agggctggct acatcatccc cctgcagggc cctggcctga ctaccactga gtctaggcag
3721 cagcccatgg ccctggctgt ggctctgacc aagggggggg aggccagggg ggagctgttc
3781 tgggatgatg gggagtctct ggaggtgctg gagaggggag cctacaccca ggtgatcttc
3841 ctggctagga ataacaccat tgtcaatgag ctggtgaggg tgacctctga gggggctggc
3901 ctgcagctgc agaaggtgac tgtgctgggg gtggctactg ccccccagca ggtgctgagc
3961 aatggggtgc ctgtgagcaa cttcacctat agccctgaca ccaaggtgct ggacatctgt
4021 gtgagcctgc tgatgggggа gcagttcctg gtgagctggt gctaatttaa atctcgagcc
4081 gggcggagtg tgttagtctc tccagaggga ggctggttcc ccagggaagc agagcctgtg
4141 tgcgggcagc agctgtgtgc gggcctgggg gttgttaagt gcaattattt ttaataaaag
4201 gggcatttgg aaaaaaaaaa aaaaggtagc agtcgacaga tgaattctgc agatctgtgg
4261 cttctagctg cccgggtggc atccctgtga cccctcccca gtgcctctcc tggccctgga
4321 agttgccact ccagtgccca ccagccttgt cctaataaaa ttaagttgca tcattttgtc
4381 tgactaggtg tccttctata atattatggg gtggaggggg gtggtatgga gcaaggggca
4441 agttgggaag acaacctgta gggcctgcgg ggtctattgg gaaccaagct ggagtgcagt
4501 ggcacaatct tggctcactg caatctccgc ctcctgggtt caagcgattc tcctgcctca
4561 gcctcccgag ttgttgggat tccaggcatg catgaccagg ctcagctaat ttttgttttt
4621 ttggtagaga cggggtttca ccatattggc caggctggtc tccaactcct aatctcaggt
4681 gatctaccca ccttggcctc ccaaattgct gggattacag gcgtgaacca ctgctccctt
4741 ccctgtcctt ctgattttaa aaaaaagaga aatgttctgg cacctgcact tgcactgggg
4801 acagcctatt ttgctagttt gttttgtttc gttttgtttt gatggagagc gtatgttgtt
4861 taaacgcggc cgcgtagata agtagcatgg cgggttaatc attaactaca aggaacccct
4921 agtgatggag ttggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctcactgagg ccgggcgacc
4981 aaaggtcgcc cgacgcccgg gctttgcccg ggcggcctca gtgagcgagc gagcgcgcag
5041 ttaattaagg cgccctaggc cgacccttag actctgtact cagttctata aacgagccat
5101 tggatacgag atccgtagat tgataaggga cacggaatat ccccggacgc aatagacacc
5161 ggtggacagc ttggtatcct gagcacagtc gcgcgtccga atctagctct actttagagg
5221 ccccggattc tgatggtcgt agaccgcaga accgattggg gggatgagat ctactagtta
5281 tcagcacaca attgcccatt atacgcgcgt ataatggact attgtgtgct gatataggga
5341 taacagggta attctagagc tagcatatgg atccatcgat ttgatgcggt attttctcct
5401 tacgcatctg tgcggtattt cacaccgcat acgtcaaagc aaccatagta cgcgccctgt
5461 agcggcgcat taagcgcggc gggtgtggtg gttacgcgca gcgtgaccgc tacacttgcc
5521 agcgccctag cgcccgctcc tttcgctttc ttcccttcct ttctcgccac gttcgccggc
5581 tttccccgtc aagctctaaa tcgggggctc cctttagggt tccgatttag tgctttacgg
5641 cacctcgacc ccaaaaaact tgatttgggt gatggttcac gtagtgggcc atcgccctga
5701 tagacggttt ttcgcccttt gacgttggag tccacgttct ttaatagtgg actcttgttc
5761 caaactggaa caacactcaa ctctatctcg ggctattctt ttgatttata agggattttg
5821 ccgatttcgg tctattggtt aaaaaatgag ctgatttaac aaaaatttaa cgcgaatttt
5881 aacaaaatat taacgtttac aattttatgg tgcactctca gtacaatctg ctctgatgcc
5941 gcatagttaa gccagccccg acacccgcca acacccgctg acgcgccctg acgggcttgt
6001 ctgctcccgg catccgctta cagacaagct gtgaccgtct ccgggagctg catgtgtcag
6061 aggttttcac cgtcatcacc gaaacgcgcg agacgaaagg gcctcgtgat acgcctattt
6121 ttataggtta atgtcatgat aataatggtt tcttagacgt caggtggcac ttttcgggga
6181 aatgtgcgcg gaacccctat ttgtttattt ttctaaatac attcaaatat gtatccgctc
6241 atgagacaat aaccctgata aatgcttcaa taatattgaa aaaggaagag tatgagccat
6301 attcaacggg aaacgtcgag gccgcgatta aattccaaca tggatgctga tttatatggg
6361 tataaatggg ctcgcgataa tgtcgggcaa tcaggtgcga caatctatcg cttgtatggg
6421 aagcccgatg cgccagagtt gtttctgaaa catggcaaag gtagcgttgc caatgatgtt
6481 acagatgaga tggtcagact aaactggctg acggaattta tgcctcttcc gaccatcaag
6541 cattttatcc gtactcctga tgatgcatgg ttactcacca ctgcgatccc cggaaaaaca
6601 gcattccagg tattagaaga atatcctgat tcaggtgaaa atattgttga tgcgctggca
6661 gtgttcctgc gccggttgca ttcgattcct gtttgtaatt gtcctttaa cagcgatcgc
6721 gtatttcgtc tcgctcaggc gcaatcacga atgaataacg gtttggttga tgcgagtgat
6781 tttgatgacg agcgtaatgg ctggcctgtt gaacaagtct ggaaagaaat gcataaactt
6841 ttgccattct caccggattc agtcgtcact catggtgatt tctcacttga taaccttatt
6901 tttgacgagg ggaaattaat aggttgtatt gatgttggac gagtcggaat cgcagaccga
6961 taccaggatc ttgccatcct atggaactgc ctcggtgagt tttctccttc attacagaaa
7021 cggcttttтc aaaaatatgg tattgataat cctgatatga ataaattgca gtttcatttg
7081 atgctcgatg agtttttcta agcgtataat ggtctagagc tagcatatgg atccatcgat
7141 tccattatac gcctgtcaga ccaagtttac tcatatatac tttagattga tttaaaactt
7201 cattttaat ttaaaaggat ctaggtgaag atccttttтg ataatctcat gaccaaaatc
7261 ccttaacgtg agttttcgtt ccactgagcg tcagaccccg tagaaaagat caaaggatct
7321 tcttgagatc ctttttttct gcgcgtaatc tgctgcttgc aaacaaaaaa accaccgcta
7381 ccagcggtgg tttgtttgcc ggatcaagag ctaccaactc tttttccgaa ggtaactggc
7441 ttcagcagag cgcagatacc aaatactgtt cttctagtgt agccgtagtt aggccaccac
7501 ttcaagaact ctgtagcacc gcctacatac ctcgctctgc taatcctgtt accagtggct
7561 gctgccagtg gcgataagtc gtgtcttacc gggttggact caagacgata gttaccggat
```

【化４６】

```
7621 aaggcgcagc ggtcgggctg aacggggggt tcgtgcacac agcccagctt ggagcgaacg
7681 acctacaccg aactgagata cctacagcgt gagctatgag aaagcgccac gcttcccgaa
7741 gggagaaagg cggacaggta tccggtaagc ggcagggtcg gaacaggaga gcgcacgagg
7801 gagcttccag ggggaaacgc ctggtatctt tatagtcctg tcgggtttcg ccacctctga
7861 cttgagcgtc gatttttgtg atgctcgtca ggggggcgga gcctatggaa aaacgccagc
7921 aacgcggcct ttttacggtt cctggccttt tgctggcctt ttgctcacat gt （配列番号 484）
```

**ｐＰ０８０＿ｓｅｑ１００－２０１Ｉｇ＿３－５６欠失（配列番号４８５）**

【化４７】

```
   1 tctagagcta gcatatggat ccatcgattt agggataaca gggtaattat cagcacacaa
  61 ttgcccatta tacgcgcgta taatggacta ttgtgtgctg atatctgtac acttaagggc
 121 tagatcttag cttacgtcac tagagggtcc acgtttagtt tttaagatcc attgatctcc
 181 taaacgctgc aagattcgca acctggtata cttagcctag gcgctaggtc ctagtgcagc
 241 gggacttttt ttctaaagtc gttgagagga ggagtcgtca gaccagatag ctttgatgtc
 301 ctgatcggaa ggatcgttgg ccccccctgca ggcagctgtt aattaactgc gcgctcgctc
 361 gctcactgag gccgcccggg caaagcccgg gcgtcgggcg acctttggtc gcccggcctc
 421 agtgagcgag cgagcgcgca gagagggagt ggccaactcc atcactaggg gttccttgta
 481 gttaatgatt aacccgccat gctacttatc tacggcgcgc cacgcgttct aggagttaat
 541 ttttaaaaag cagtcaaaag tccaagtgcc cttgcgagca tttactctct ctgtttgctc
 601 tggttaataa tctcaggagc acaaacattc cttactagtt ctaggagtta atttttaaaa
 661 agcagtcaaa agtccaagtg cccttgcgag catttactct ctctgtttgc tctggttaat
 721 aatctcagga gcacaaacat tccttactag ttctagagcg gccgccagtg tgctggaatt
 781 cggctttttt agggctggaa gctacctttg acatcatttc ctctgcgaat gcatgtataa
 841 tttctacaga acctattaga aaggatcacc cagcctctgc ttttgtacaa ctttccctta
 901 aaaaactgcc aatcccactg ctgtttggcc caatagtgag aacttttcc tgctgcctct
 961 tggtgctttt gcctatggcc cctattctgc ctgctgaaga cactcttgcc agcatggact
1021 taaacccctc cagctctgac aatcctcttt ctcttttgtt ttacatgaag ggtctggcag
1081 ccaaagcaat cactcaaagt tcaaacctta tcatttttg ctttgttcct cttggccttg
1141 gttttgtaca tcagctttga aaataccatc ccagggttaa tgctggggtt aatttataac
1201 tgagagtgct ctagttctgc aatacaggac atgctataaa aatggaaaga tgttgctttc
1261 tgagagatca ggtggattct tgggcatttg cttaagcttg gtaccgccac catgggggag
1321 tttgggctga gctgggtctt tctggtggcc ctgctgaagg gagtccagtg tgagcagcag
1381 ggggccagca ggccaggccc cagggatgcc caggcccacc ctggcagacc cagggctgtg
1441 cccacccagt gtgatgtgcc tcccaacagc agatttgact gtgcccctga taaggccatt
1501 actcaggaac agtgtgaggc caggggctgc tgctatatcc ctgccaagca gggcctgcag
1561 ggggcccaga tggggcagcc ctggtgcttc ttccccccca gctacccctc ttataagctg
1621 gagaatctga gcagctctga aatgggctac actgccactc tgaccaggac tacccccacc
1681 ttcttcccca aggatattct gactctgagg ctggatgtga tgatggagac tgagaacagg
1741 ctgcacttca ccatcaagga ccctgccaac aggaggtatg aggtgcccct ggaaactccc
1801 agggtgcact ctagggcccc cagccccctg tattctgtgg agttctctga ggagcctttt
1861 ggggtcattg tccacaggca gctggatggc agggtgctgc tgaatactac tgtggccct
1921 ctgttctttg ctgaccagtt cctgcagctg agcaccagcc tgccttctca gtacattact
1981 ggcctggctg agcatctgag ccccctgatg ctgagcacct cttggaccag aatcaccctg
2041 tggaacaggg acctggctcc cactcctggg gccaacctgt atggcagcca ccccttctac
2101 ctggccctgg aggatggggg ctctgcccat ggggtgttcc tgctgaacag caatgccatg
2161 gatgtggtgc tgcagccctc tcctgccctg tcttggagat ctactggggg catcctggat
2221 gtgtatatct tcctggggcc tgagcccaag tctgtggtgc agcagtacct ggatgtggtg
2281 ggctaccccct tcatgccccc ctactggggc ctgggcttcc acctgtgcag gtggggctac
2341 tcttctactg ctatcaccag gcaggtggtg gagaacatga ccagggctca cttccctctg
2401 gatgtgcagt ggaatgacct ggactacatg gactctagga gagacttcac ttttaataag
2461 gatgggttca gggactttcc tgccatggtg caggagctgc atcaggggggg caggagatat
2521 atgatgattg tggaccctgc tatttctagc tctggccctg ctggcagcta taggccctat
2581 gatgaggggc tgaggagggg ggtgttcatc actaatgaga ctggccagcc cctgattggc
2641 aaggtgtggc ctggctctac tgccttccct gatttcacca accccactgc cctggcctgg
2701 tgggaggata tggtggctga gtttcatgac caggtgccct ttgatggcat gtggattgac
2761 atgaatgagc ccagcaactt tatcaggggc tctgaagatg gctgccccaa caatgagctg
2821 gagaaccccc cctatgtgcc tggggtggtg gggggcaccc tgcaggctgc caccatctgt
2881 gccagcagcc accagttcct gagcacccac tataacctgc acaacctgta tggcctgact
2941 gaggccattg cctctcacag ggccctggtg aaggctaggg ggactaggcc ctttgtgatc
3001 agcaggtcta cttttgctgg ccatggcagg tatgctgggc actggactgg ggatgtgtgg
3061 tctagctggg agcagctggc cagctctgtg cctgagatcc tgcagtttaa tctgctgggg
3121 gtgcccctgg tgggggctga tgtgtgtggc ttcctgggca atacctctga ggagctgtgt
3181 gtgaggtgga ctcagctggg ggctttctac cccttcatga gaaaccacaa ctctctgctg
3241 agcctgcccc aggagcccta ttctttttct gagcctgccc agcaggctat gaggaaggcc
3301 ctgactctga ggtatgccct gctgccccac ctgtataccc tgttccatca ggcccatgtg
3361 gctggggaga ctgtggccag acctctgttc ctggagttcc ccaaggatag ctctacttgg
3421 actgtggacc accagctgct gtgggggggag gctctgctga tcacccctgt gctgcaggct
3481 gggaaggctg aggtgactgg ctatttcccc ctgggcacct ggtatgatct gcagactgtg
3541 cccattgagg ccctgggctc tctgcccccct ccccctgctg cccccaggga gcctgccatc
```

【化４８】

```
3601 cactctgagg gccagtgggt gaccctgcct gcccctctgg acactatcaa tgtgcacctg
3661 agggctggct acatcatccc cctgcagggc cctggcctga ctaccactga gtctaggcag
3721 cagcccatgg ccctggctgt ggctctgacc aaggggggag aggccagggg ggagctgttc
3781 tgggatgatg gggagtctct ggaggtgctg gagaggggag cctacaccca ggtgatcttc
3841 ctggctagga ataacaccat tgtcaatgag ctggtgaggg tgacctctga gggggctggc
3901 ctgcagctgc agaaggtgac tgtgctgggg gtggctactg ccccccagca ggtgctgagc
3961 aatggggtgc ctgtgagcaa cttcacctat agccctgaca ccaaggtgct ggacatctgt
4021 gtgagcctgc tgatgggggа gcagttcctg gtgagctggt gctaatttaa atctcgagcc
4081 gggcggagtg tgttagtctc tccagaggga ggctggttcc ccagggaagc agagcctgtg
4141 tgcgggcagc agctgtgtgc gggcctgggg gttgttaagt gcaattattt ttaataaaag
4201 gggcatttgg aaaaaaaaaa aaaaggtagc agtcgacaga tgaattctgc agatctgtgg
4261 cttctagctg cccgggtggc atccctgtga cccctcccca gtgcctctcc tggccctgga
4321 agttgccact ccagtgccca ccagccttgt cctaataaaa ttaagttgca tcattttgtc
4381 tgactaggtg tccttctata atattatggg gtggaggggg gtggtatgga gcaaggggca
4441 agttgggaag acaacctgta gggcctgcgg ggtctattgg gaaccaagct ggagtgcagt
4501 ggcacaatct tggctcactg caatctccgc ctcctgggtt caagcgattc tcctgcctca
4561 gcctcccgag ttgttgggat tccaggcatg catgaccagg ctcagctaat ttttgttttt
4621 ttggtagaga cggggtttca ccatattggc caggctggtc tccaactcct aatctcaggt
4681 gatctaccca ccttggcctc ccaaattgct gggattacag gcgtgaacca ctgctccctt
4741 ccctgtcctt ctgattttaa aaaaaagaga aatgttctgg cacctgcact tgcactgggg
4801 acagcctatt ttgctagttt gttttgtttc gttttgtttt gatggagagc gtatgttgtt
4861 taaacgcggc cgcgtagata agtagcatgg cgggttaatc attaactaca aggaacccct
4921 agtgatggag ttggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctcactgagg ccgggcgacc
4981 aaaggtcgcc cgacgcccgg gctttgcccg ggcggcctca gtgagcgagc gagcgcgcag
5041 ttaattaagg cgccctaggc cgacccttag actctgtact cagttctata aacgagccat
5101 tggatacgag atccgtagat tgataaggga cacggaatat ccccggacgc aatagacacc
5161 ggtggacagc ttggtatcct gagcacagtc gcgcgtccga atctagctct actttagagg
5221 ccccggattc tgatggtcgt agaccgcaga accgattggg gggatgagat ctactagtta
5281 tcagcacaca attgcccatt atacgcgcgt ataatggact attgtgtgct gatataggga
5341 taacagggta attctagagc tagcatatgg atccatcgat ttgatgcggt attttctcct
5401 tacgcatctg tgcggtattt cacaccgcat acgtcaaagc aaccatagta cgcgccctgt
5461 agcggcgcat taagcgcggc gggtgtggtg gttacgcgca gcgtgaccgc tacacttgcc
5521 agcgccctag cgcccgctcc tttcgctttc ttcccttcct ttctcgccac gttcgccggc
5581 tttccccgtc aagctctaaa tcgggggctc cctttagggt tccgatttag tgctttacgg
5641 cacctcgacc ccaaaaaact tgatttgggt gatggttcac gtagtgggcc atcgccctga
5701 tagacggttt ttcgcccttt gacgttggag tccacgttct ttaatagtgg actcttgttc
5761 caaactggaa caacactcaa ctctatctcg ggctattctt ttgatttata agggattttg
5821 ccgatttcgg tctattggtt aaaaaatgag ctgatttaac aaaaatttaa cgcgaatttt
5881 aacaaaatat taacgtttac aattttatgg tgcactctca gtacaatctg ctctgatgcc
5941 gcatagttaa gccagccccg acacccgcca acacccgctg acgcgccctg acgggcttgt
6001 ctgctcccgg catccgctta cagacaagct gtgaccgtct ccgggagctg catgtgtcag
6061 aggttttcac cgtcatcacc gaaacgcgcg agacgaaagg gcctcgtgat acgcctattt
6121 ttataggtta atgtcatgat aataatggtt tcttagacgt caggtggcac ttttcgggga
6181 aatgtgcgcg gaacccctat ttgtttattt ttctaaatac attcaaatat gtatccgctc
6241 atgagacaat aaccctgata aatgcttcaa taatattgaa aaaggaagag tatgagccat
6301 attcaacggg aaacgtcgag gccgcgatta attccaaca tggatgctga tttatatggg
6361 tataaatggg ctcgcgataa tgtcgggcaa tcaggtgcga caatctatcg cttgtatggg
6421 aagcccgatg cgccagagtt gtttctgaaa catggcaaag gtagcgttgc caatgatgtt
6481 acagatgaga tggtcagact aaactggctg acggaattta tgcctcttcc gaccatcaag
6541 cattttatcc gtactcctga tgatgcatgg ttactcacca ctgcgatccc cggaaaaaca
6601 gcattccagg tattagaaga atatcctgat tcaggtgaaa atattgttga tgcgctggca
6661 gtgttcctgc gccggttgca ttcgattcct gtttgtaatt gtcttttaa cagcgatcgc
6721 gtatttcgtc tcgctcaggc gcaatcacga atgaataacg gtttggttga tgcgagtgat
6781 tttgatgacg agcgtaatgg ctggcctgtt gaacaagtct ggaaagaaat gcataaactt
6841 ttgccattct caccggattc agtcgtcact catggtgatt tctcacttga taaccttatt
6901 tttgacgagg ggaaattaat aggttgtatt gatgttggac gagtcggaat cgcagaccga
6961 taccaggatc ttgccatcct atggaactgc ctcggtgagt tttctccttc attacagaaa
7021 cggctttttc aaaaatatgg tattgataat cctgatatga ataaattgca gtttcatttg
7081 atgctcgatg agtttttcta agcgtataat ggtctagagc tagcatatgg atccatcgat
7141 tccattatac gcctgtcaga ccaagtttac tcatatatac tttagattga tttaaaactt
7201 cattttaat ttaaaaggat ctaggtgaag atccttttg ataatctcat gaccaaaatc
7261 ccttaacgtg agttttcgtt ccactgagcg tcagaccccg tagaaaagat caaaggatct
7321 tcttgagatc ctttttttct gcgcgtaatc tgctgcttgc aaacaaaaaa accaccgcta
7381 ccagcggtgg tttgtttgcc ggatcaagag ctaccaactc tttttccgaa ggtaactggc
7441 ttcagcagag cgcagatacc aaatactgtt cttctagtgt agccgtagtt aggccaccac
7501 ttcaagaact ctgtagcacc gcctacatac ctcgctctgc taatcctgtt accagtggct
7561 gctgccagtg gcgataagtc gtgtcttacc gggttggact caagacgata gttaccggat
7621 aaggcgcagc ggtcgggctg aacggggggt tcgtgcacac agcccagctt ggagcgaacg
```

【化４９】

```
7681 acctacaccg aactgagata cctacagcgt gagctatgag aaagcgccac gcttcccgaa
7741 gggagaaagg cggacaggta tccggtaagc ggcagggtcg gaacaggaga gcgcacgagg
7801 gagcttccag ggggaaacgc ctggtatctt tatagtcctg tcgggtttcg ccacctctga
7861 cttgagcgtc gatttttgtg atgctcgtca ggggggcgga gcctatggaa aaacgccagc
7921 aacgcggcct ttttacggtt cctggccttt tgctggcctt ttgctcacat gt （配列番号 485）
```

**ｐＰ０８１＿ｓｅｑ３－ＩＬ２ｗｔ＿３－５６欠失（配列番号４８６）**

【化５０】

```
   1 tctagagcta gcatatggat ccatcgattt agggataaca gggtaattat cagcacacaa
  61 ttgcccatta tacgcgcgta taatggacta ttgtgtgctg atatctgtac acttaagggc
 121 tagatcttag cttacgtcac tagagggtcc acgtttagtt tttaagatcc attgatctcc
 181 taaacgctgc aagattcgca acctggtata cttagcctag gcgctaggtc ctagtgcagc
 241 gggacttttt ttctaaagtc gttgagagga ggagtcgtca gaccagatag ctttgatgtc
 301 ctgatcggaa ggatcgttgg ccccccctgca ggcagctgtt aattaactgc gcgctcgctc
 361 gctcactgag gccgcccggg caaagcccgg gcgtcgggcg acctttggtc gcccggcctc
 421 agtgagcgag cgagcgcgca gagagggagt ggccaactcc atcactaggg gttccttgta
 481 gttaatgatt aacccgccat gctacttatc tacggcgcgc cacgcgttct aggagttaat
 541 ttttaaaaag cagtcaaaag tccaagtgcc cttgcgagca tttactctct ctgtttgctc
 601 tggttaataa tctcaggagc acaaacattc cttactagtt ctaggagtta atttttaaaa
 661 agcagtcaaa agtccaagtg cccttgcgag catttactct ctctgtttgc tctggttaat
 721 aatctcagga gcacaaacat tccttactag ttctagagcg gccgccagtg tgctggaatt
 781 cggctttttt agggctggaa gctacctttg acatcatttc ctctgcgaat gcatgtataa
 841 tttctacaga acctattaga aaggatcacc cagcctctgc ttttgtacaa ctttccctta
 901 aaaaactgcc aatcccactg ctgtttggcc caatagtgag aacttttcc tgctgcctct
 961 tggtgctttt gcctatggcc cctattctgc ctgctgaaga cactcttgcc agcatggact
1021 taaacccctc cagctctgac aatcctcttt ctcttttgtt ttacatgaag ggtctggcag
1081 ccaaagcaat cactcaaagt tcaaacctta tcatttttg ctttgttcct cttggccttg
1141 gttttgtaca tcagctttga aaataccatc ccagggttaa tgctggggtt aatttataac
1201 tgagagtgct ctagttctgc aatacaggac atgctataaa aatggaaaga tgttgctttc
1261 tgagagatca ggtggattct tgggcatttg cttaagcttg gtaccgccac catggggtac
1321 agaatgcagc tgctgtcctg cattgcactg tcactggcac tggttaccaa ctcacagcag
1381 ggagcttcta gacctggacc tagagatgct caggctcatc ctggaagacc tagagctgtg
1441 cctacacagt gtgatgtgcc tcctaattct agatttgatt gtgctcctga taaggctata
1501 acacaggagc agtgtgaggc tagaggatgt tgttatattc ctgctaagca gggactgcag
1561 ggagctcaga tgggacagcc ttggtgtttt tttcctcctt cttatccttc ttataagctg
1621 gagaatctgt cttcttctga gatgggatat acagctacac tgacaagaac aacacctaca
1681 ttttttccta aggatattct gacactgaga ctggatgtga tgatggagac agagaataga
1741 ctgcatttta caattaagga tcctgctaat agaagatatg aggtgcctct agagacacct
1801 agagtgcatt ctagagctcc ttctcctctg tattctgtgg agttttctga ggagcctttt
1861 ggagtgattg tgcatagaca gctggatgga agagtgctgc tgaatacaac agtggctcct
1921 ctgtttttg ctgatcagtt tctgcagctg tctacatctc tgccttctca gtatattaca
1981 ggactggctg agcatctgtc tcctctgatg ctgtctacat cttggacaag aattacactg
2041 tggaatagag atctggctcc tacacctgga gctaatctgt atggatctca tccttttat
2101 ctggctctgg aggatggagg atctgctcat ggagtgtttc tgctgaattc taatgctatg
2161 gatgtagtgc tgcagccttc tcctgctctg tcttggagat ctacaggagg aattctggat
2221 gtgtatattt ttctaggacc tgagcctaag tctgtggtgc agcagtatct ggatgtagtg
2281 ggatatcctt ttatgcctcc ttattgggga ctgggatttc atctgtgtag atggggatat
2341 tcttctacag ctattacaag acaggtggtt gagaatatga caagagctca ttttcctctg
2401 gatgtgcagt ggaatgatct agattatatg gattctagaa gagattttac atttaataag
2461 gatggattta gagattttcc tgctatggtg caggagctgc atcagggagg aagaagatat
2521 atgatgattg tggatcctgc tatttcttct tctggacctg ctggatctta tagaccttat
2581 gatgagggac tgagaagagg agtgtttatt acaaatgaga caggacagcc tctgattgga
2641 aaggtgtggc ctggatctac agcttttcct gattttacaa atcctacagc tctggcttgg
2701 tgggaggata tggtggctga gtttcatgat caggtgcctt ttgatggaat gtggattgat
2761 atgaatgagc cttctaattt tataagagga tctgaggatg gatgtcctaa taatgagcta
2821 gagaatcctc cttatgtgcc tggagtagtg ggaggaacac tgcaggctgc tacaatttgt
2881 gcttcttctc atcagtttct gtctacacat tataatctgc ataatctgta tggactgaca
2941 gaggctattg cttctcatag agctctggtg aaggctagag gaacaagacc ttttgtgatt
3001 tctagatcta catttgctgg acatggaaga tatgctggac attggacagg agatgtatgg
3061 tcttcttggg agcagctagc ttcttctgtg cctgagattc tgcagtttaa tctgctagga
3121 gtgcctctgg tgggagctga tgtgtgtgga tttctgggaa atacatctga ggagctgtgt
3181 gtgagatgga cacagctggg agcttttat ccttttatga gaaatcataa ttctctgctg
3241 tctctgcctc aggagcctta ttctttttct gagcctgctc agcaggctat gagaaaggct
3301 ctgacactga gatatgctct gctgcctcat ctgtatacac tgtttcatca ggctcatgtg
3361 gctggagaga cagtagctag acctctgttt ctggagtttc ctaaggattc ttctacatgg
3421 acagttgatc atcagctgct gtggggagag gctctgctga ttacacctgt gctgcaggct
3481 ggaaaggctg aggtgacagg atattttcct ctgggaacat ggtatgatct gcagacagtg
3541 cctatagagg ctctgggatc tctgcctcct cctcctgctg ctcctagaga gcctgctatt
3601 cattctgagg gacagtgggt gacactgcct gctcctctgg atacaattaa tgtgcatctg
```

【化５１】

```
3661 agagctggat atattattcc tctgcaggga cctggactga caacaacaga gtctagacag
3721 cagcctatgg ctctggctgt ggctctgaca aagggaggag aggctagagg agagctgttt
3781 tgggatgatg gagagtctct ggaggtgctg gagagaggag cttatacaca ggtgattttt
3841 ctggctagaa ataatacaat tgtgaatgag ctggtgagag tgacatctga gggagctgga
3901 ctgcagctgc agaaggtgac agtgctggga gtggctacag ctcctcagca ggtgctgtct
3961 aatggagtgc ctgtgtctaa ttttacatat tctcctgata caaaggtgct ggatatttgt
4021 gtgtctctgc tgatgggaga gcagtttctg gtgtcttggt gttaatgatt taaatctcga
4081 gccgggcgga gtgtgttagt ctctccagag ggaggctggt tccccaggga agcagagcct
4141 gtgtgcgggc agcagctgtg tgcgggcctg ggggttgtta agtgcaatta tttttaataa
4201 aaggggcatt tggaaaaaaa aaaaaaaggt agcagtcgac agatgaattc tgcagatctg
4261 tggcttctag ctgcccgggt ggcatccctg tgacccctcc ccagtgcctc tcctggccct
4321 ggaagttgcc actccagtgc ccaccagcct tgtcctaata aaattaagtt gcatcatttt
4381 gtctgactag gtgtccttct ataatattat ggggtggagg ggggtggtat ggagcaaggg
4441 gcaagttggg aagacaacct gtagggcctg cggggtctat tgggaaccaa gctggagtgc
4501 agtggcacaa tcttggctca ctgcaatctc cgcctcctgg gttcaagcga ttctcctgcc
4561 tcagcctccc gagttgttgg gattccaggc atgcatgacc aggctcagct aatttttgtt
4621 tttttggtag agacggggtt tcaccatatt ggccaggctg gtctccaact cctaatctca
4681 ggtgatctac ccaccttggc ctcccaaatt gctgggatta caggcgtgaa ccactgctcc
4741 cttccctgtc cttctgattt taaaaaaaag agaaatgttc tggcacctgc acttgcactg
4801 gggacagcct attttgctag tttgttttgt ttcgttttgt tttgatggag agcgtatgtt
4861 gtttaaacgc ggccgcgtag ataagtagca tggcgggtta atcattaact acaaggaacc
4921 cctagtgatg gagttggcca ctccctctct gcgcgctcgc tcgctcactg aggccgggcg
4981 accaaaggtc gcccgacgcc cgggctttgc ccgggcggcc tcagtgagcg agcgagcgcg
5041 cagttaatta aggcgcccta ggccgaccct tagactctgt actcagttct ataaacgagc
5101 cattggatac gagatccgta gattgataag ggacacggaa tatccccgga cgcaatagac
5161 accggtggac agcttggtat cctgagcaca gtcgcgcgtc cgaatctagc tctactttag
5221 aggccccgga ttctgatggt cgtagaccgc agaaccgatt ggggggatga gatctactag
5281 ttatcagcac acaattgccc attatacgcg cgtataatgg actattgtgt gctgatatag
5341 ggataacagg gtaattctag agctagcata tggatccatc gatttgatgc ggtattttct
5401 ccttacgcat ctgtgcggta tttcacaccg catacgtcaa agcaaccata gtacgcgccc
5461 tgtagcggcg cattaagcgc ggcgggtgtg gtggttacgc gcagcgtgac cgctacactt
5521 gccagcgccc tagcgcccgc tcctttcgct ttcttcccct cctttctcgc cacgttcgcc
5581 ggctttcccc gtcaagctct aaatcggggg ctccctttag ggttccgatt tagtgcttta
5641 cggcacctcg accccaaaaa acttgatttg ggtgatggtt cacgtagtgg gccatcgccc
5701 tgatagacgg tttttcgccc tttgacgttg gagtccacgt tctttaatag tggactcttg
5761 ttccaaactg gaacaacact caactctatc tcgggctatt cttttgattt ataagggatt
5821 ttgccgattt cggtctattg gttaaaaaat gagctgattt aacaaaaatt taacgcgaat
5881 tttaacaaaa tattaacgtt tacaatttta tggtgcactc tcagtacaat ctgctctgat
5941 gccgcatagt taagccagcc ccgacacccg ccaacacccg ctgacgcgcc ctgacgggct
6001 tgtctgctcc cggcatccgc ttacagacaa gctgtgaccg tctccgggag ctgcatgtgt
6061 cagaggtttt caccgtcatc accgaaacgc gcgagacgaa agggcctcgt gatacgccta
6121 tttttatagg ttaatgtcat gataataatg gtttcttaga cgtcaggtgg cacttttcgg
6181 ggaaatgtgc gcggaacccc tatttgttta tttttctaaa tacattcaaa tatgtatccg
6241 ctcatgagac aataaccctg ataaatgctt caataatatt gaaaaaggaa gagtatgagc
6301 catattcaac gggaaacgtc gaggccgcga ttaaattcca acatggatgc tgatttatat
6361 gggtataaat gggctcgcga taatgtcggg caatcaggtg cgacaatcta tcgcttgtat
6421 gggaagcccg atgcgccaga gttgtttctg aaacatggca aaggtagcgt tgccaatgat
6481 gttacagatg agatggtcag actaaactgg ctgacggaat ttatgcctct tccgaccatc
6541 aagcatttta tccgtactcc tgatgatgca tggttactca ccactgcgat ccccggaaaa
6601 acagcattcc aggtattaga agaatatcct gattcaggtg aaaatattgt tgatgcgctg
6661 gcagtgttcc tgcgccggtt gcattcgatt cctgtttgta attgtccttt taacagcgat
6721 cgcgtatttc gtctcgctca ggcgcaatca cgaatgaata acggtttggt tgatgcgagt
6781 gattttgatg acgagcgtaa tggctggcct gttgaacaag tctggaaaga aatgcataaa
6841 cttttgccat tctcaccgga ttcagtcgtc actcatggtg atttctcact tgataacctt
6901 atttttgacg aggggaaatt aataggttgt attgatgttg gacgagtcgg aatcgcagac
6961 cgataccagg atcttgccat cctatggaac tgcctcggtg agttttctcc ttcattacag
7021 aaacggcttt ttcaaaaata tggtattgat aatcctgata tgaataaatt gcagtttcat
7081 ttgatgctcg atgagttttt ctaagcgtat aatggtctag agctagcata tggatccatc
7141 gattccatta tacgcctgtc agaccaagtt tactcatata tactttagat tgatttaaaa
7201 cttcattttt aatttaaaag gatctaggtg aagatccttt ttgataatct catgaccaaa
7261 atcccttaac gtgagttttc gttccactga gcgtcagacc ccgtagaaaa gatcaaagga
7321 tcttcttgag atccttttttt tctgcgcgta atctgctgct tgcaaacaaa aaaaccaccg
7381 ctaccagcgg tggtttgttt gccggatcaa gagctaccaa ctctttttcc gaaggtaact
7441 ggcttcagca gagcgcagat accaaatact gttcttctag tgtagccgta gttaggccac
7501 cacttcaaga actctgtagc accgcctaca tacctcgctc tgctaatcct gttaccagtg
7561 gctgctgcca gtggcgataa gtcgtgtctt accgggttgg actcaagacg atagttaccg
7621 gataaggcgc agcggtcggg ctgaacgggg ggttcgtgca cacagcccag cttggagcga
7681 acgacctaca ccgaactgag atacctacag cgtgagctat gagaaagcgc cacgcttccc
```

【化５２】

```
7741 gaagggagaa aggcggacag gtatccggta agcggcaggg tcggaacagg agagcgcacg
7801 agggagcttc cagggggaaa cgcctggtat ctttatagtc ctgtcgggtt tcgccacctc
7861 tgacttgagc gtcgattttt gtgatgctcg tcaggggggc ggagcctatg gaaaaacgcc
7921 agcaacgcgg cctttttacg gttcctggcc ttttgctggc cttttgctca catgt
```

（配列番号 486）

ｐＰ０８２＿ｓｅｑ３－２０１Ｉｇ＿３－５６欠失（配列番号４８７）

【化５３】

```
   1 tctagagcta gcatatggat ccatcgattt agggataaca gggtaattat cagcacacaa
  61 ttgcccatta tacgcgcgta taatggacta ttgtgtgctg atatctgtac acttaagggc
 121 tagatcttag cttacgtcac tagagggtcc acgtttagtt tttaagatcc attgatctcc
 181 taaacgctgc aagattcgca acctggtata cttagcctag gcgctaggtc ctagtgcagc
 241 gggacttttt ttctaaagtc gttgagagga ggagtcgtca gaccagatag ctttgatgtc
 301 ctgatcggaa ggatcgttgg ccccccctgca ggcagctgtt aattaactgc gcgctcgctc
 361 gctcactgag gccgcccggg caaagcccgg gcgtcgggcg acctttggtc gcccggcctc
 421 agtgagcgag cgagcgcgca gagagggagt ggccaactcc atcactaggg gttccttgta
 481 gttaatgatt aacccgccat gctacttatc tacggcgcgc cacgcgttct aggagttaat
 541 ttttaaaaag cagtcaaaag tccaagtgcc cttgcgagca tttactctct ctgtttgctc
 601 tggttaataa tctcaggagc acaaacattc cttactagtt ctaggagtta atttttaaaa
 661 agcagtcaaa agtccaagtg cccttgcgag catttactct ctctgtttgc tctggttaat
 721 aatctcagga gcacaaacat tccttactag ttctagagcg gccgccagtg tgctggaatt
 781 cggctttttt agggctggaa gctacctttg acatcatttc ctctgcgaat gcatgtataa
 841 tttctacaga acctattaga aaggatcacc cagcctctgc ttttgtacaa ctttccctta
 901 aaaaactgcc aatcccactg ctgtttggcc caatagtgag aacttttcc tgctgcctct
 961 tggtgctttt gcctatggcc cctattctgc ctgctgaaga cactcttgcc agcatggact
1021 taaacccctc cagctctgac aatcctcttt ctcttttgtt ttacatgaag ggtctggcag
1081 ccaaagcaat cactcaaagt tcaaacctta tcatttttg ctttgttcct cttggccttg
1141 gttttgtaca tcagctttga aaataccatc ccagggttaa tgctggggtt aatttataac
1201 tgagagtgct ctagttctgc aatacaggac atgctataaa aatggaaaga tgttgctttc
1261 tgagagatca ggtggattct tgggcatttg cttaagcttg gtaccgccac catgggggag
1321 tttgggctga gctgggtctt tctggtggcc ctgctgaagg gagtccagtg tgagcagcag
1381 ggagcttcta gacctggacc tagagatgct caggctcatc ctggaagacc tagagctgtg
1441 cctacacagt gtgatgtgcc tcctaattct agatttgatt gtgctcctga taaggctata
1501 acacaggagc agtgtgaggc tagaggatgt tgttatattc ctgctaagca gggactgcag
1561 ggagctcaga tgggacagcc ttggtgtttt tttcctcctt cttatccttc ttataagctg
1621 gagaatctgt cttcttctga gatgggatat acagctacac tgacaagaac aacacctaca
1681 ttttttccta aggatattct gacactgaga ctggatgtga tgatggagac agagaataga
1741 ctgcatttta caattaagga tcctgctaat agaagatatg aggtgcctct agagacacct
1801 agagtgcatt ctagagctcc ttctcctctg tattctgtgg agttttctga ggagcctttt
1861 ggagtgattg tgcatagaca gctggatgga agagtgctgc tgaatacaac agtggctcct
1921 ctgtttttg ctgatcagtt tctgcagctg tctacatctc tgccttctca gtatattaca
1981 ggactggctg agcatctgtc tcctctgatg ctgtctacat cttggacaag aattacactg
2041 tggaatagag atctggctcc tacacctgga gctaatctgt atggatctca tccttttat
2101 ctggctctgg aggatggagg atctgctcat ggagtgtttc tgctgaattc taatgctatg
2161 gatgtagtgc tgcagccttc tcctgctctg tcttggagat ctacaggagg aattctggat
2221 gtgtatattt ttctaggacc tgagcctaag tctgtggtgc agcagtatct ggatgtagtg
2281 ggatatcctt ttatgcctcc ttattgggga ctgggatttc atctgtgtag atggggatat
2341 tcttctacag ctattacaag acaggtggtt gagaatatga caagagctca ttttcctctg
2401 gatgtgcagt ggaatgatct agattatatg gattctagaa gagattttac atttaataag
2461 gatggattta gagattttcc tgctatggtg caggagctgc atcagggagg aagaagatat
2521 atgatgattg tggatcctgc tatttcttct tctggacctg ctggatctta tagaccttat
2581 gatgagggac tgagaagagg agtgtttatt acaaatgaga caggacagcc tctgattgga
2641 aaggtgtggc ctggatctac agcttttcct gattttacaa atcctacagc tctggcttgg
2701 tgggaggata tggtggctga gtttcatgat caggtgcctt ttgatggaat gtggattgat
2761 atgaatgagc cttctaattt tataagagga tctgaggatg gatgtcctaa taatgagcta
2821 gagaatcctc cttatgtgcc tggagtagtg ggaggaacac tgcaggctgc tacaatttgt
2881 gcttcttctc atcagtttct gtctacacat tataatctgc ataatctgta tggactgaca
2941 gaggctattg cttctcatag agctctggtg aaggctagag gaacaagacc ttttgtgatt
3001 tctagatcta catttgctgg acatggaaga tatgctggac attggacagg agatgtatgg
3061 tcttcttggg agcagctagc ttcttctgtg cctgagattc tgcagtttaa tctgctagga
3121 gtgcctctgg tgggagctga tgtgtgtgga tttctgggaa atacatctga ggagctgtgt
3181 gtgagatgga cacagctggg agctttttat cctttatga gaaatcataa ttctctgctg
3241 tctctgcctc aggagcctta ttctttttct gagcctgctc agcaggctat gagaaaggct
3301 ctgacactga gatatgctct gctgcctcat ctgtatacac tgtttcatca ggctcatgtg
3361 gctggagaga cagtagctag acctctgttt ctggagtttc ctaaggattc ttctacatgg
3421 acagttgatc atcagctgct gtggggagag gctctgctga ttacacctgt gctgcaggct
3481 ggaaaggctg aggtgacagg atattttcct ctgggaacat ggtatgatct gcagacagtg
3541 cctatagagg ctctgggatc tctgcctcct cctcctgctg ctcctagaga gcctgctatt
3601 cattctgagg gacagtgggt gacactgcct gctcctctgg atacaattaa tgtgcatctg
```

【化５４】

```
3661 agagctggat atattattcc tctgcaggga cctggactga caacaacaga gtctagacag
3721 cagcctatgg ctctggctgt ggctctgaca aagggaggag aggctagagg agagctgttt
3781 tgggatgatg gagagtctct ggaggtgctg gagagaggag cttatacaca ggtgattttt
3841 ctggctagaa ataatacaat tgtgaatgag ctggtgagag tgacatctga gggagctgga
3901 ctgcagctgc agaaggtgac agtgctggga gtggctacag ctcctcagca ggtgctgtct
3961 aatggagtgc ctgtgtctaa ttttacatat tctcctgata caaaggtgct ggatatttgt
4021 gtgtctctgc tgatgggaga gcagtttctg gtgtcttggt gttaatgatt taaatctcga
4081 gccgggcgga gtgtgttagt ctctccagag ggaggctggt tccccaggga agcagagcct
4141 gtgtgcgggc agcagctgtg tgcgggcctg ggggttgtta agtgcaatta tttttaataa
4201 aaggggcatt tggaaaaaaa aaaaaaaggt agcagtcgac agatgaattc tgcagatctg
4261 tggcttctag ctgcccgggt ggcatccctg tgacccctcc ccagtgcctc tcctggccct
4321 ggaagttgcc actccagtgc ccaccagcct tgtcctaata aaattaagtt gcatcatttt
4381 gtctgactag gtgtccttct ataatattat ggggtggagg ggggtggtat ggagcaaggg
4441 gcaagttggg aagacaacct gtagggcctg cggggtctat tgggaaccaa gctggagtgc
4501 agtggcacaa tcttggctca ctgcaatctc cgcctcctgg gttcaagcga ttctcctgcc
4561 tcagcctccc gagttgttgg gattccaggc atgcatgacc aggctcagct aatttttgtt
4621 tttttggtag agacggggtt tcaccatatt ggccaggctg gtctccaact cctaatctca
4681 ggtgatctac ccaccttggc ctcccaaatt gctgggatta caggcgtgaa ccactgctcc
4741 cttccctgtc cttctgattt taaaaaaaag agaaatgttc tggcacctgc acttgcactg
4801 gggacagcct attttgctag tttgttttgt ttcgttttgt tttgatggag agcgtatgtt
4861 gtttaaacgc ggccgcgtag ataagtagca tggcgggtta atcattaact acaaggaacc
4921 cctagtgatg gagttggcca ctccctctct gcgcgctcgc tcgctcactg aggccgggcg
4981 accaaaggtc gcccgacgcc cgggctttgc ccgggcggcc tcagtgagcg agcgagcgcg
5041 cagttaatta aggcgcccta ggccgaccct tagactctgt actcagttct ataaacgagc
5101 cattggatac gagatccgta gattgataag ggacacggaa tatccccgga cgcaatagac
5161 accggtggac agcttggtat cctgagcaca gtcgcgcgtc cgaatctagc tctactttag
5221 aggccccgga ttctgatggt cgtagaccgc agaaccgatt ggggggatga gatctactag
5281 ttatcagcac acaattgccc attatacgcg cgtataatgg actattgtgt gctgatatag
5341 ggataacagg gtaattctag agctagcata tggatccatc gatttgatgc ggtattttct
5401 ccttacgcat ctgtgcggta tttcacaccg catacgtcaa agcaaccata gtacgcgccc
5461 tgtagcggcg cattaagcgc ggcgggtgtg gtggttacgc gcagcgtgac cgctacactt
5521 gccagcgccc tagcgcccgc tcctttcgct ttcttccctt cctttctcgc cacgttcgcc
5581 ggctttcccc gtcaagctct aaatcggggg ctcccttag ggttccgatt tagtgcttta
5641 cggcacctcg accccaaaaa acttgatttg ggtgatggtt cacgtagtgg gccatcgccc
5701 tgatagacgg tttttcgccc tttgacgttg gagtccacgt tctttaatag tggactcttg
5761 ttccaaactg gaacaacact caactctatc tcgggctatt cttttgattt ataagggatt
5821 ttgccgattt cggtctattg gttaaaaaat gagctgattt aacaaaaatt taacgcgaat
5881 tttaacaaaa tattaacgtt tacaatttta tggtgcactc tcagtacaat ctgctctgat
5941 gccgcatagt taagccagcc ccgacacccg ccaacacccg ctgacgcgcc ctgacgggct
6001 tgtctgctcc cggcatccgc ttacagacaa gctgtgaccg tctccgggag ctgcatgtgt
6061 cagaggtttt caccgtcatc accgaaacgc gcgagacgaa agggcctcgt gatacgccta
6121 tttttatagg ttaatgtcat gataatgatg gtttcttaga cgtcaggtgg cacttttcgg
6181 ggaaatgtgc gcggaacccc tatttgttta tttttctaaa tacattcaaa tatgtatccg
6241 ctcatgagac aataaccctg ataaatgctt caataatatt gaaaaaggaa gagtatgagc
6301 catattcaac gggaaacgtc gaggccgcga ttaaattcca acatggatgc tgatttatat
6361 gggtataaat gggctcgcga taatgtcggg caatcaggtg cgacaatcta tcgcttgtat
6421 gggaagcccg atgcgccaga gttgtttctg aaacatggca aaggtagcgt tgccaatgat
6481 gttacagatg agatggtcag actaaactgg ctgacggaat ttatgcctct tccgaccatc
6541 aagcatttta tccgtactcc tgatgatgca tggttactca ccactgcgat ccccggaaaa
6601 acagcattcc aggtattaga agaatatcct gattcaggtg aaaatattgt tgatgcgctg
6661 gcagtgttcc tgcgccggtt gcattcgatt cctgtttgta attgtccttt taacagcgat
6721 cgcgtatttc gtctcgctca ggcgcaatca cgaatgaata acggtttggt tgatgcgagt
6781 gattttgatg acgagcgtaa tggctggcct gttgaacaag tctggaaaga aatgcataaa
6841 cttttgccat tctcaccgga ttcagtcgtc actcatggtg atttctcact tgataacctt
6901 atttttgacg aggggaaatt aataggttgt attgatgttg gacgagtcgg aatcgcagac
6961 cgataccagg atcttgccat cctatggaac tgcctcggtg agttttctcc ttcattacag
7021 aaacggcttt ttcaaaaata tggtattgat aatcctgata tgaataaatt gcagtttcat
7081 ttgatgctcg atgagttttt ctaagcgtat aatggtctag agctagcata tggatccatc
7141 gattccatta tacgcctgtc agaccaagtt tactcatata tactttagat tgatttaaaa
7201 cttcatttttt aatttaaaag gatctaggtg aagatccttt ttgataatct catgaccaaa
7261 atcccttaac gtgagttttc gttccactga gcgtcagacc ccgtagaaaa gatcaaagga
7321 tcttcttgag atcctttttt tctgcgcgta atctgctgct tgcaaacaaa aaaaccaccg
7381 ctaccagcgg tggtttgttt gccggatcaa gagctaccaa ctcttttcc gaaggtaact
7441 ggcttcagca gagcgcagat accaaatact gttcttctag tgtagccgta gttaggccac
7501 cacttcaaga actctgtagc accgcctaca tacctcgctc tgctaatcct gttaccagtg
7561 gctgctgcca gtggcgataa gtcgtgtctt accgggttgg actcaagacg atagttaccg
7621 gataaggcgc agcggtcggg ctgaacgggg ggttcgtgca cacagcccag cttggagcga
7681 acgacctaca ccgaactgag atacctacag cgtgagctat gagaaagcgc cacgcttccc
```

【化５５】

```
7741 gaagggagaa aggcggacag gtatccggta agcggcaggg tcggaacagg agagcgcacg
7801 agggagcttc cagggggaaa cgcctggtat ctttatagtc ctgtcgggtt tcgccacctc
7861 tgacttgagc gtcgattttt gtgatgctcg tcaggggggc ggagcctatg gaaaaacgcc
7921 agcaacgcgg cctttttacg gttcctggcc ttttgctggc cttttgctca catgt
```

（配列番号 487）

ｐＰ０８３＿ｓｅｑ１００－ＩＬ２ｗｔ＿５－５６欠失（配列番号４８８）

【化５６】

```
   1 tctagagcta gcatatggat ccatcgattt agggataaca gggtaattat cagcacacaa
  61 ttgcccatta tacgcgcgta taatggacta ttgtgtgctg atatctgtac acttaagggc
 121 tagatcttag cttacgtcac tagagggtcc acgtttagtt tttaagatcc attgatctcc
 181 taaacgctgc aagattcgca acctggtata cttagcctag gcgctaggtc ctagtgcagc
 241 gggacttttt ttctaaagtc gttgagagga ggagtcgtca gaccagatag ctttgatgtc
 301 ctgatcggaa ggatcgttgg ccccccctgca ggcagctgtt aattaactgc gcgctcgctc
 361 gctcactgag gccgcccggg caaagcccgg gcgtcgggcg acctttggtc gcccggcctc
 421 agtgagcgag cgagcgcgca gagagggagt ggccaactcc atcactaggg gttccttgta
 481 gttaatgatt aacccgccat gctacttatc tacggcgcgc cacgcgttct aggagttaat
 541 ttttaaaaag cagtcaaaag tccaagtgcc cttgcgagca tttactctct ctgtttgctc
 601 tggttaataa tctcaggagc acaaacattc cttactagtt ctaggagtta atttttaaaa
 661 agcagtcaaa agtccaagtg cccttgcgag catttactct ctctgtttgc tctggttaat
 721 aatctcagga gcacaaacat tccttactag ttctagagcg gccgccagtg tgctggaatt
 781 cggctttttt agggctggaa gctacctttg acatcatttc ctctgcgaat gcatgtataa
 841 tttctacaga acctattaga aaggatcacc cagcctctgc ttttgtacaa ctttccctta
 901 aaaaactgcc aatcccactg ctgtttggcc caatagtgag aacttttcc tgctgcctct
 961 tggtgctttt gcctatggcc cctattctgc ctgctgaaga cactcttgcc agcatggact
1021 taaacccctc cagctctgac aatcctcttt ctcttttgtt ttacatgaag ggtctggcag
1081 ccaaagcaat cactcaaagt tcaaacctta tcatttttg ctttgttcct cttggccttg
1141 gttttgtaca tcagctttga aaataccatc ccagggttaa tgctggggtt aatttataac
1201 tgagagtgct ctagttctgc aatacaggac atgctataaa aatggaaaga tgttgctttc
1261 tgagagatca ggtggattct tgggcatttg cttaagcttg gtaccgccac catgggggtg
1321 aggtacagaa tgcagctgct gtcctgcatt gcactgtcac tggcactggt taccaactca
1381 cagcaggggg ccagcaggcc aggccccagg gatgcccagg cccaccctgg cagacccagg
1441 gctgtgccca cccagtgtga tgtgcctccc aacagcagat ttgactgtgc ccctgataag
1501 gccattactc aggaacagtg tgaggccagg ggctgctgct atatccctgc caagcagggc
1561 ctgcaggggg cccagatggg gcagccctgg tgcttcttcc cccccagcta cccctcttat
1621 aagctggaga atctgagcag ctctgaaatg ggctacactg ccactctgac caggactacc
1681 cccaccttct tccccaagga tattctgact ctgaggctgg atgtgatgat ggagactgag
1741 aacaggctgc acttcaccat caaggaccct gccaacagga ggtatgaggt gcccctggaa
1801 actcccaggg tgcactctag ggcccccagc cccctgtatt ctgtggagtt ctctgaggag
1861 cctttgggg tcattgtcca caggcagctg gatggcaggg tgctgctgaa tactactgtg
1921 gcccctctgt tctttgctga ccagttcctg cagctgagca ccagcctgcc ttctcagtac
1981 attactggcc tggctgagca tctgagcccc ctgatgctga gcacctcttg gaccagaatc
2041 accctgtgga acagggacct ggctcccact cctggggcca acctgtatgg cagccacccc
2101 ttctacctgg ccctggagga tgggggctct gcccatgggg tgttcctgct gaacagcaat
2161 gccatggatg tggtgctgca gccctctcct gccctgtctt ggagatctac tgggggcatc
2221 ctggatgtgt atatcttcct ggggcctgag cccaagtctg tggtgcagca gtacctggat
2281 gtggtgggct acccttcat gccccctac tggggcctgg gcttccacct gtgcaggtgg
2341 ggctactctt ctactgctat caccaggcag gtggtggaga acatgaccag ggctcacttc
2401 cctctggatg tgcagtggaa tgacctggac tacatggact ctaggagaga cttcactttt
2461 aataaggatg ggttcaggga ctttcctgcc atggtgcagg agctgcatca gggggcagg
2521 agatatatga tgattgtgga ccctgctatt tctagctctg gccctgctgg cagctatagg
2581 ccctatgatg aggggctgag gaggggggtg ttcatcacta atgagactgg ccagcccctg
2641 attggcaagg tgtggcctgg ctctactgcc ttccctgatt tcaccaaccc cactgccctg
2701 gcctggtggg aggatatggt ggctgagttt catgaccagg tgccctttga tggcatgtgg
2761 attgacatga atgagcccag caactttatc aggggctctg aagatggctg ccccaacaat
2821 gagctggaga acccccccta tgtgcctggg gtggtggggg gcaccctgca ggctgccacc
2881 atctgtgcca gcagccacca gttcctgagc acccactata acctgcacaa cctgtatggc
2941 ctgactgagg ccattgcctc tcacagggcc ctggtgaagg ctaggggac taggccctt
3001 gtgatcagca ggtctacttt tgctggccat ggcaggtatg ctgggcactg gactggggat
3061 gtgtggtcta gctgggagca gctggccagc tctgtgcctg agatcctgca gtttaatctg
3121 ctgggggtgc ccctggtggg ggctgatgtg tgtggcttcc tgggcaatac ctctgaggag
3181 ctgtgtgtga ggtggactca gctgggggct ttctaccct tcatgagaaa ccacaactct
3241 ctgctgagcc tgccccagga gccctattct ttttctgagc ctgcccagca ggctatgagg
3301 aaggccctga ctctgaggta tgccctgctg ccccacctgt ataccctgtt ccatcaggcc
3361 catgtggctg gggagactgt ggccagacct ctgttcctgg agttccccaa ggatagctct
3421 acttggactg tggaccacca gctgctgtgg ggggaggctc tgctgatcac ccctgtgctg
3481 caggctggga aggctgaggt gactggctat ttcccccctgg gcacctggta tgatctgcag
3541 actgtgccca ttgaggccct gggctctctg ccccctcccc ctgctgcccc cagggagcct
3601 gccatccact ctgagggcca gtgggtgacc ctgcctgccc ctctggacac tatcaatgtg
```

【化５７】

```
3661 cacctgaggg ctggctacat catccccctg cagggccctg gcctgactac cactgagtct
3721 aggcagcagc ccatggccct ggctgtggct ctgaccaagg gggggaggc caggggggag
3781 ctgttctggg atgatgggga gtctctggag gtgctggaga gggggcccta cacccaggtg
3841 atcttcctgg ctaggaataa caccattgtc aatgagctgg tgagggtgac ctctgagggg
3901 gctggcctgc agctgcagaa ggtgactgtg ctgggggtgg ctactgcccc ccagcaggtg
3961 ctgagcaatg gggtgcctgt gagcaacttc acctatagcc ctgacaccaa ggtgctggac
4021 atctgtgtga gcctgctgat gggggagcag ttcctggtga gctggtgcta atttaaatct
4081 cgagccgggc ggagtgtgtt agtctctcca gagggaggct ggttccccag ggaagcagag
4141 cctgtgtgcg ggcagcagct gtgtgcgggc ctgggggttg ttaagtgcaa ttatttttaa
4201 taaaaggggc atttggaaaa aaaaaaaaaa ggtagcagtc gacagatgaa ttctgcagat
4261 ctgtggcttc tagctgcccg ggtggcatcc ctgtgacccc tccccagtgc ctctcctggc
4321 cctggaagtt gccactccag tgcccaccag ccttgtccta ataaaattaa gttgcatcat
4381 tttgtctgac taggtgtcct tctataatat tatggggtgg agggggggtgg tatggagcaa
4441 ggggcaagtt gggaagacaa cctgtagggc ctgcggggtc tattgggaac caagctggag
4501 tgcagtggca caatcttggc tcactgcaat ctccgcctcc tgggttcaag cgattctcct
4561 gcctcagcct cccgagttgt tgggattcca ggcatgcatg accaggctca gctaattttt
4621 gtttttttgg tagagacggg gtttcaccat attggccagg ctggtctcca actcctaatc
4681 tcaggtgatc tacccacctt ggcctcccaa attgctggga ttacaggcgt gaaccactgc
4741 tcccttccct gtccttctga ttttaaaaaa aagagaaatg ttctggcacc tgcacttgca
4801 ctggggacag cctattttgc tagtttgttt tgtttcgttt tgttttgatg gagagcgtat
4861 gttgtttaaa cgcggccgcg tagataagta gcatggcggg ttaatcatta actacaagga
4921 acccctagtg atggagttgg ccactccctc tctgcgcgct cgctcgctca ctgaggccgg
4981 gcgaccaaag gtcgcccgac gcccgggctt tgcccgggcg gcctcagtga gcgagcgagc
5041 gcgcagttaa ttaaggcgcc ctaggccgac ccttagactc tgtactcagt tctataaacg
5101 agccattgga tacgagatcc gtagattgat aagggacacg gaatatcccc ggacgcaata
5161 gacaccggtg gacagcttgg tatcctgagc acagtcgcgc gtccgaatct agctctactt
5221 tagaggcccc ggattctgat ggtcgtagac cgcagaaccg attgggggga tgagatctac
5281 tagttatcag cacacaattg cccattatac gcgcgtataa tggactattg tgtgctgata
5341 tagggataac agggtaattc tagagctagc atatggatcc atcgatttga tgcggtattt
5401 tctccttacg catctgtgcg gtatttcaca ccgcatacgt caaagcaacc atagtacgcg
5461 ccctgtagcg gcgcattaag cgcggcgggt gtggtggtta cgcgcagcgt gaccgctaca
5521 cttgccagcg ccctagcgcc cgctcctttc gctttcttcc cttcctttct cgccacgttc
5581 gccggctttc cccgtcaagc tctaaatcgg gggctccctt tagggttccg atttagtgct
5641 ttacggcacc tcgaccccaa aaaacttgat ttgggtgatg gttcacgtag tgggccatcg
5701 ccctgataga cggtttttcg ccctttgacg ttggagtcca cgttctttaa tagtggactc
5761 ttgttccaaa ctggaacaac actcaactct atctcgggct attcttttga tttataaggg
5821 attttgccga tttcggtcta tggttaaaa aatgagctga tttaacaaaa atttaacgcg
5881 aattttaaca aaatattaac gtttacaatt ttatggtgca ctctcagtac aatctgctct
5941 gatgccgcat agttaagcca gccccgacac ccgccaacac ccgctgacgc gccctgacgg
6001 gcttgtctgc tcccggcatc cgcttacaga caagctgtga ccgtctccgg gagctgcatg
6061 tgtcagaggt tttcaccgtc atcaccgaaa cgcgcgagac gaaagggcct cgtgatacgc
6121 ctatttttat aggttaatgt catgataata atggtttctt agacgtcagg tggcacttttt
6181 cggggaaatg tgcgcggaac ccctatttgt ttatttttct aaatacattc aaatatgtat
6241 ccgctcatga gacaataacc ctgataaatg cttcaataat attgaaaaag gaagagtatg
6301 agccatattc aacgggaaac gtcgaggccg cgattaaatt ccaacatgga tgctgattta
6361 tatgggtata aatgggctcg cgataatgtc gggcaatcag gtgcgacaat ctatcgcttg
6421 tatgggaagc ccgatgcgcc agagttgttt ctgaaacatg gcaaaggtag cgttgccaat
6481 gatgttacag atgagatggt cagactaaac tggctgacgg aatttatgcc tcttccgacc
6541 atcaagcatt ttatccgtac tcctgatgat gcatggttac tcaccactgc gatccccgga
6601 aaaacagcat tccaggtatt agaagaatat cctgattcag gtgaaaatat tgttgatgcg
6661 ctggcagtgt tcctgcgccg gttgcattcg attcctgttt gtaattgtcc ttttaacagc
6721 gatcgcgtat ttcgtctcgc tcaggcgcaa tcacgaatga ataacggttt ggttgatgcg
6781 agtgattttg atgacgagcg taatggctgg cctgttgaac aagtctggaa agaaatgcat
6841 aaacttttgc cattctcacc ggattcagtc gtcactcatg gtgatttctc acttgataac
6901 cttatttttg acgaggggaa attaataggt tgtattgatg ttggacgagt cggaatcgca
6961 gaccgatacc aggatcttgc catcctatgg aactgcctcg gtgagttttc tccttcatta
7021 cagaaacggc tttttcaaaa atatggtatt gataatcctg atatgaataa attgcagttt
7081 catttgatgc tcgatgagtt tttctaagcg tataatggtc tagagctagc atatggatcc
7141 atcgattcca ttatacgcct gtcagaccaa gtttactcat atatacttta gattgattta
7201 aaacttcatt tttaatttaa aaggatctag gtgaagatcc tttttgataa tctcatgacc
7261 aaaatccctt aacgtgagtt ttcgttccac tgagcgtcag accccgtaga aaagatcaaa
7321 ggatcttctt gagatccttt ttttctgcgc gtaatctgct gcttgcaaac aaaaaaacca
7381 ccgctaccag cggtggtttg tttgccggat caagagctac caactctttt tccgaaggta
7441 actggcttca gcagagcgca gataccaaat actgttcttc tagtgtagcc gtagttaggc
7501 caccacttca agaactctgt agcaccgcct acatacctcg ctctgctaat cctgttacca
7561 gtggctgctg ccagtggcga taagtcgtgt cttaccgggt tggactcaag acgatagtta
7621 ccggataagg cgcagcggtc gggctgaacg gggggttcgt gcacacagcc cagcttggag
7681 cgaacgacct acaccgaact gagataccta cagcgtgagc tatgagaaag cgccacgctt
```

【化５８】

```
7741 cccgaaggga gaaaggcgga caggtatccg gtaagcggca gggtcggaac aggagagcgc
7801 acgagggagc ttccaggggg aaacgcctgg tatctttata gtcctgtcgg gtttcgccac
7861 ctctgacttg agcgtcgatt tttgtgatgc tcgtcagggg ggcggagcct atggaaaaac
7921 gccagcaacg cggccttttt acggttcctg gccttttgct ggccttttgc tcacatgt
```

（配列番号488）

**ｐＰ０８４＿ｓｅｑ１００－２０１Ｉｇ＿５－５６欠失（配列番号４８９）**

【化５９】

```
   1 tctagagcta gcatatggat ccatcgattt agggataaca gggtaattat cagcacacaa
  61 ttgcccatta tacgcgcgta taatggacta ttgtgtgctg atatctgtac acttaagggc
 121 tagatcttag cttacgtcac tagagggtcc acgtttagtt tttaagatcc attgatctcc
 181 taaacgctgc aagattcgca acctggtata cttagcctag gcgctaggtc ctagtgcagc
 241 gggacttttt ttctaaagtc gttgagagga ggagtcgtca gaccagatag ctttgatgtc
 301 ctgatcggaa ggatcgttgg ccccccctgca ggcagctgtt aattaactgc gcgctcgctc
 361 gctcactgag gccgcccggg caaagcccgg gcgtcgggcg acctttggtc gcccggcctc
 421 agtgagcgag cgagcgcgca gagagggagt ggccaactcc atcactaggg gttccttgta
 481 gttaatgatt aacccgccat gctacttatc tacggcgcgc cacgcgttct aggagttaat
 541 ttttaaaaag cagtcaaaag tccaagtgcc cttgcgagca tttactctct ctgtttgctc
 601 tggttaataa tctcaggagc acaaacattc cttactagtt ctaggagtta atttttaaaa
 661 agcagtcaaa agtccaagtg cccttgcgag catttactct ctctgtttgc tctggttaat
 721 aatctcagga gcacaaacat tccttactag ttctagagcg gccgccagtg tgctggaatt
 781 cggctttttt agggctggaa gctacctttg acatcatttc ctctgcgaat gcatgtataa
 841 tttctacaga acctattaga aaggatcacc cagcctctgc ttttgtacaa ctttccctta
 901 aaaaactgcc aatcccactg ctgtttggcc caatagtgag aacttttcc tgctgcctct
 961 tggtgctttt gcctatggcc cctattctgc ctgctgaaga cactcttgcc agcatggact
1021 taaacccctc cagctctgac aatcctcttt ctcttttgtt ttacatgaag ggtctggcag
1081 ccaaagcaat cactcaaagt tcaaacctta tcatttttg ctttgttcct cttggccttg
1141 gttttgtaca tcagctttga aaataccatc ccagggttaa tgctggggtt aatttataac
1201 tgagagtgct ctagttctgc aatacaggac atgctataaa aatggaaaga tgttgctttc
1261 tgagagatca ggtggattct tgggcatttg cttaagcttg gtaccgccac catgggggtg
1321 agggagtttg ggctgagctg ggtctttctg gtggccctgc tgaagggagt ccagtgtgag
1381 cagcagggggg ccagcaggcc aggccccagg gatgcccagg cccaccctgg cagacccagg
1441 gctgtgccca cccagtgtga tgtgcctccc aacagcagat ttgactgtgc ccctgataag
1501 gccattactc aggaacagtg tgaggccagg ggctgctgct atatccctgc caagcagggc
1561 ctgcaggggg cccagatggg gcagccctgg tgcttcttcc cccccagcta cccctcttat
1621 aagctggaga atctgagcag ctctgaaatg ggctacactg ccactctgac caggactacc
1681 cccaccttct tccccaagga tattctgact ctgaggctgg atgtgatgat ggagactgag
1741 aacaggctgc acttcaccat caaggaccct gccaacagga ggtatgaggt gcccctggaa
1801 actcccaggg tgcactctag ggcccccagc cccctgtatt ctgtggagtt ctctgaggag
1861 ccttttgggg tcattgtcca caggcagctg gatggcaggg tgctgctgaa tactactgtg
1921 gcccctctgt tctttgctga ccagttcctg cagctgagca ccagcctgcc ttctcagtac
1981 attactggcc tggctgagca tctgagcccc ctgatgctga gcacctcttg gaccagaatc
2041 accctgtgga acagggacct ggctcccact cctggggcca acctgtatgg cagccacccc
2101 ttctacctgg ccctggagga tgggggctct gcccatgggg tgttcctgct gaacagcaat
2161 gccatggatg tggtgctgca gccctctcct gccctgtctt ggagatctac tgggggcatc
2221 ctggatgtgt atatcttcct ggggcctgag cccaagtctg tggtgcagca gtacctggat
2281 gtggtgggct acccccttcat gccccctac tggggcctgg gcttccacct gtgcaggtgg
2341 ggctactctt ctactgctat caccaggcag gtggtggaga acatgaccag ggctcacttc
2401 cctctggatg tgcagtggaa tgacctggac tacatggact ctaggagaga cttcactttt
2461 aataaggatg ggttcaggga ctttcctgcc atggtgcagg agctgcatca gggggggcagg
2521 agatatatga tgattgtgga ccctgctatt tctagctctg gccctgctgg cagctatagg
2581 ccctatgatg aggggctgag gaggggggtg ttcatcacta atgagactgg ccagcccctg
2641 attggcaagg tgtggcctgg ctctactgcc ttccctgatt tcaccaaccc cactgccctg
2701 gcctggtggg aggatatggt ggctgagttt catgaccagg tgcccttga tggcatgtgg
2761 attgacatga atgagcccag caactttatc aggggctctg aagatggctg ccccaacaat
2821 gagctggaga acccccccta tgtgcctggg gtggtggggg gcaccctgca ggctgccacc
2881 atctgtgcca gcagccacca gttcctgagc acccactata acctgcacaa cctgtatggc
2941 ctgactgagg ccattgcctc tcacagggcc ctggtgaagg ctaggggac taggcccttt
3001 gtgatcagca ggtctacttt tgctggccat ggcaggtatg ctgggcactg gactggggat
3061 gtgtggtcta gctgggagca gctggccagc tctgtgcctg agatcctgca gtttaatctg
3121 ctgggggtgc ccctggtggg ggctgatgtg tgtggcttcc tgggcaatac ctctgaggag
3181 ctgtgtgtga ggtggactca gctgggggct ttctacccct tcatgagaaa ccacaactct
3241 ctgctgagcc tgccccagga gccctattct ttttctgagc ctgcccagca ggctatgagg
3301 aaggccctga ctctgaggta tgccctgctg ccccacctgt ataccctgtt ccatcaggcc
3361 catgtggctg gggagactgt ggccagacct ctgttcctgg agttccccaa ggatagctct
3421 acttggactg tggaccacca gctgctgtgg ggggaggctc tgctgatcac ccctgtgctg
3481 caggctggga aggctgaggt gactggctat ttccccctgg gcacctggta tgatctgcag
3541 actgtgccca ttgaggccct gggctctctg ccccctcccc ctgctgcccc cagggagcct
3601 gccatccact ctgagggcca gtgggtgacc ctgcctgccc ctctggacac tatcaatgtg
```

【化６０】

```
3661 cacctgaggg ctggctacat catccccctg cagggccctg gcctgactac cactgagtct
3721 aggcagcagc ccatggccct ggctgtggct ctgaccaagg gggggaggc caggggggag
3781 ctgttctggg atgatgggga gtctctggag gtgctggaga gggggggcta cacccaggtg
3841 atcttcctgg ctaggaataa caccattgtc aatgagctgg tgagggtgac ctctgagggg
3901 gctggcctgc agctgcagaa ggtgactgtg ctgggggtgg ctactgcccc ccagcaggtg
3961 ctgagcaatg gggtgcctgt gagcaacttc acctatagcc ctgacaccaa ggtgctggac
4021 atctgtgtga gcctgctgat gggggagcag ttcctggtga gctggtgcta atttaaatct
4081 cgagccgggc ggagtgtgtt agtctctcca gagggaggct ggttccccag ggaagcagag
4141 cctgtgtgcg ggcagcagct gtgtgcgggc ctgggggttg ttaagtgcaa ttatttttaa
4201 taaaaggggc atttggaaaa aaaaaaaaaa ggtagcagtc gacagatgaa ttctgcagat
4261 ctgtggcttc tagctgcccg ggtggcatcc ctgtgacccc tccccagtgc ctctcctggc
4321 cctggaagtt gccactccag tgcccaccag ccttgtccta ataaaattaa gttgcatcat
4381 tttgtctgac taggtgtcct tctataatat tatggggtgg aggggggtgg tatggagcaa
4441 ggggcaagtt gggaagacaa cctgtagggc ctgcggggtc tattgggaac caagctggag
4501 tgcagtggca caatcttggc tcactgcaat ctccgcctcc tgggttcaag cgattctcct
4561 gcctcagcct cccgagttgt tgggattcca ggcatgcatg accaggctca gctaattttt
4621 gtttttttgg tagagacggg gtttcaccat attggccagg ctggtctcca actcctaatc
4681 tcaggtgatc tacccacctt ggcctcccaa attgctggga ttacaggcgt gaaccactgc
4741 tcccttccct gtccttctga ttttaaaaaa aagagaaatg ttctggcacc tgcacttgca
4801 ctggggacag cctattttgc tagtttgttt tgtttcgttt tgttttgatg gagagcgtat
4861 gttgtttaaa cgcggccgcg tagataagta gcatggcggg ttaatcatta actacaagga
4921 acccctagtg atggagttgg ccactccctc tctgcgcgct cgctcgctca ctgaggccgg
4981 gcgaccaaag gtcgcccgac gcccgggctt tgcccgggcg gcctcagtga gcgagcgagc
5041 gcgcagttaa ttaaggcgcc ctaggccgac ccttagactc tgtactcagt tctataaacg
5101 agccattgga tacgagatcc gtagattgat aagggacacg gaatatcccc ggacgcaata
5161 gacaccggtg gacagcttgg tatcctgagc acagtcgcgc gtccgaatct agctctactt
5221 tagaggcccc ggattctgat ggtcgtagac cgcagaaccg attgggggga tgagatctac
5281 tagttatcag cacacaattg cccattatac gcgcgtataa tggactattg tgtgctgata
5341 tagggataac agggtaattc tagagctagc atatggatcc atcgatttga tgcggtattt
5401 tctccttacg catctgtgcg gtatttcaca ccgcatacgt caaagcaacc atagtacgcg
5461 ccctgtagcg gcgcattaag cgcggcgggt gtggtggtta cgcgcagcgt gaccgctaca
5521 cttgccagcg ccctagcgcc cgctcctttc gctttcttcc cttcctttct cgccacgttc
5581 gccggctttc cccgtcaagc tctaaatcgg gggctccctt tagggttccg atttagtgct
5641 ttacggcacc tcgaccccaa aaaacttgat ttgggtgatg gttcacgtag tgggccatcg
5701 ccctgatagа cggtttttcg ccctttgacg ttggagtcca cgttctttaa tagtggactc
5761 ttgttccaaa ctggaacaac actcaactct atctcgggct attcttttga tttataaggg
5821 attttgccga tttcggtcta ttggttaaaa aatgagctga tttaacaaaa atttaacgcg
5881 aattttaaca aaatattaac gtttacaatt ttatggtgca ctctcagtac aatctgctct
5941 gatgccgcat agttaagcca gccccgacac ccgccaacac ccgctgacgc gccctgacgg
6001 gcttgtctgc tcccggcatc cgcttacaga caagctgtga ccgtctccgg gagctgcatg
6061 tgtcagaggt tttcaccgtc atcaccgaaa cgcgcgagac gaaagggcct cgtgatacgc
6121 ctatttttat aggttaatgt catgataata atggtttctt agacgtcagg tggcactttt
6181 cggggaaatg tgcgcggaac ccctatttgt ttatttttct aaatacattc aaatatgtat
6241 ccgctcatga gacaataacc ctgataaatg cttcaataat attgaaaaag gaagagtatg
6301 agccatattc aacgggaaac gtcgaggccg cgattaaatt ccaacatgga tgctgattta
6361 tatgggtata aatgggctcg cgataatgtc gggcaatcag gtgcgacaat ctatcgcttg
6421 tatgggaagc ccgatgcgcc agagttgttt ctgaaacatg gcaaaggtag cgttgccaat
6481 gatgttacag atgagatggt cagactaaac tggctgacgg aatttatgcc tcttccgacc
6541 atcaagcatt ttatccgtac tcctgatgat gcatggttac tcaccactgc gatccccgga
6601 aaaacagcat tccaggtatt agaagaatat cctgattcag gtgaaaatat tgttgatgcg
6661 ctggcagtgt tcctgcgccg gttgcattcg attcctgttt gtaattgtcc ttttaacagc
6721 gatcgcgtat ttcgtctcgc tcaggcgcaa tcacgaatga ataacggttt ggttgatgcg
6781 agtgattttg atgacgagcg taatggctgg cctgttgaac aagtctggaa agaaatgcat
6841 aaacttttgc cattctcacc ggattcagtc gtcactcatg gtgatttctc acttgataac
6901 cttatttttg acgaggggaa attaataggt tgtattgatg ttggacgagt cggaatcgca
6961 gaccgatacc aggatcttgc catcctatgg aactgcctcg gtgagttttc tccttcatta
7021 cagaaacggc tttttcaaaa atatggtatt gataatcctg atatgaataa attgcagttt
7081 catttgatgc tcgatgagtt tttctaagcg tataatggtc tagagctagc atatggatcc
7141 atcgattcca ttatacgcct gtcagaccaa gtttactcat atatacttta gattgattta
7201 aaacttcatt tttaatttaa aaggatctag gtgaagatcc tttttgataa tctcatgacc
7261 aaaatccctt aacgtgagtt ttcgttccac tgagcgtcag accccgtaga aaagatcaaa
7321 ggatcttctt gagatccttt ttttctgcgc gtaatctgct gcttgcaaac aaaaaaacca
7381 ccgctaccag cggtggtttg tttgccggat caagagctac caactctttt tccgaaggta
7441 actggcttca gcagagcgca gataccaaat actgttcttc tagtgtagcc gtagttaggc
7501 caccacttca agaactctgt agcaccgcct acatacctcg ctctgctaat cctgttacca
7561 gtggctgctg ccagtggcga taagtcgtgt cttaccgggt tggactcaag acgatagtta
7621 ccggataagg cgcagcggtc gggctgaacg gggggttcgt gcacacagcc cagcttggag
7681 cgaacgacct acaccgaact gagataccta cagcgtgagc tatgagaaag cgccacgctt
```

【化６１】

```
7741 cccgaaggga gaaaggcgga caggtatccg gtaagcggca gggtcggaac aggagagcgc
7801 acgagggagc ttccaggggg aaacgcctgg tatctttata gtcctgtcgg gtttcgccac
7861 ctctgacttg agcgtcgatt tttgtgatgc tcgtcagggg ggcggagcct atggaaaaac
7921 gccagcaacg cggccttttt acggttcctg gccttttgct ggccttttgc tcacatgt
```

（配列番号489）

**ｐＰ０８５＿ｓｅｑ３－ＩＬ２ｗｔ＿５－５６欠失（配列番号４９０）**

【化６２】

```
   1 tctagagcta gcatatggat ccatcgattt agggataaca gggtaattat cagcacacaa
  61 ttgcccatta tacgcgcgta taatggacta ttgtgtgctg atatctgtac acttaagggc
 121 tagatcttag cttacgtcac tagagggtcc acgtttagtt tttaagatcc attgatctcc
 181 taaacgctgc aagattcgca acctggtata cttagcctag gcgctaggtc ctagtgcagc
 241 gggacttttt ttctaaagtc gttgagagga ggagtcgtca gaccagatag ctttgatgtc
 301 ctgatcggaa ggatcgttgg ccccccctgca ggcagctgtt aattaactgc gcgctcgctc
 361 gctcactgag gccgcccggg caaagcccgg gcgtcgggcg acctttggtc gcccggcctc
 421 agtgagcgag cgagcgcgca gagagggagt ggccaactcc atcactaggg gttccttgta
 481 gttaatgatt aacccgccat gctacttatc tacggcgcgc cacgcgttct aggagttaat
 541 ttttaaaaag cagtcaaaag tccaagtgcc cttgcgagca tttactctct ctgtttgctc
 601 tggttaataa tctcaggagc acaaacattc cttactagtt ctaggagtta atttttaaaa
 661 agcagtcaaa agtccaagtg cccttgcgag catttactct ctctgtttgc tctggttaat
 721 aatctcagga gcacaaacat tccttactag ttctagagcg gccgccagtg tgctggaatt
 781 cggctttttt agggctggaa gctacctttg acatcatttc ctctgcgaat gcatgtataa
 841 tttctacaga acctattaga aaggatcacc cagcctctgc ttttgtacaa ctttccctta
 901 aaaaactgcc aatcccactg ctgtttggcc caatagtgag aacttttcc tgctgcctct
 961 tggtgctttt gcctatggcc cctattctgc ctgctgaaga cactcttgcc agcatggact
1021 taaacccctc cagctctgac aatcctcttt ctcttttgtt ttacatgaag ggtctggcag
1081 ccaaagcaat cactcaaagt tcaaacctta tcatttttg ctttgttcct cttggccttg
1141 gttttgtaca tcagctttga aaataccatc ccagggttaa tgctggggtt aatttataac
1201 tgagagtgct ctagttctgc aatacaggac atgctataaa aatggaaaga tgttgctttc
1261 tgagagatca ggtggattct tgggcatttg cttaagcttg gtaccgccac catgggggtg
1321 aggtacagaa tgcagctgct gtcctgcatt gcactgtcac tggcactggt taccaactca
1381 cagcagggag cttctagacc tggacctaga gatgctcagg ctcatcctgg aagacctaga
1441 gctgtgccta cacagtgtga tgtgcctcct aattctagat ttgattgtgc tcctgataag
1501 gctataacac aggagcagtg tgaggctaga ggatgttgtt atattcctgc taagcaggga
1561 ctgcagggag ctcagatggg acagccttgg tgttttttc ctccttctta tccttcttat
1621 aagctggaga atctgtcttc ttctgagatg ggatatacag ctacactgac aagaacaaca
1681 cctacatttt ttcctaagga tattctgaca ctgagactgg atgtgatgat ggagacagag
1741 aatagactgc attttacaat taaggatcct gctaatagaa gatatgaggt gcctctagag
1801 acacctagag tgcattctag agctccttct cctctgtatt ctgtggagtt ttctgaggag
1861 ccttttggag tgattgtgca tagacagctg gatggaagag tgctgctgaa tacaacagtg
1921 gctcctctgt tttttgctga tcagtttctg cagctgtcta catctctgcc ttctcagtat
1981 attacaggac tggctgagca tctgtctcct ctgatgctgt ctacatcttg gacaagaatt
2041 acactgtgga atagagatct ggctcctaca cctggagcta atctgtatgg atctcatcct
2101 ttttatctgg ctctggagga tggaggatct gctcatggag tgtttctgct gaattctaat
2161 gctatggatg tagtgctgca gccttctcct gctctgtctt ggagatctac aggaggaatt
2221 ctggatgtgt atatttttct aggacctgag cctaagtctg tggtgcagca gtatctggat
2281 gtagtgggat atccttttat gcctccttat tggggactgg gatttcatct gtgtagatgg
2341 ggatattctt ctacagctat tacaagacag gtggttgaga atatgacaag agctcatttt
2401 cctctggatg tgcagtggaa tgatctagat tatatggatt ctagaagaga ttttacattt
2461 aataaggatg gatttagaga ttttcctgct atggtgcagg agctgcatca gggaggaaga
2521 agatatatga tgattgtgga tcctgctatt tcttcttctg gacctgctgg atcttataga
2581 ccttatgatg agggactgag aagaggagtg tttattacaa atgagacagg acagcctctg
2641 attggaaagg tgtggcctgg atctacagct tttcctgatt ttacaaatcc tacagctctg
2701 gcttggtggg aggatatggt ggctgagttt catgatcagg tgcctttga tggaatgtgg
2761 attgatatga atgagccttc taattttata agaggatctg aggatggatg tcctaataat
2821 gagctagaga atcctcctta tgtgcctgga gtagtgggag gaacactgca ggctgctaca
2881 atttgtgctt cttctcatca gtttctgtct acacattata atctgcataa tctgtatgga
2941 ctgacagagg ctattgcttc tcatagagct ctggtgaagg ctagaggaac aagacctttt
3001 gtgatttcta gatctacatt tgctggacat ggaagatatg ctggacattg gacaggagat
3061 gtatggtctt cttgggagca gctagcttct tctgtgcctg agattctgca gtttaatctg
3121 ctaggagtgc ctctggtggg agctgatgtg tgtggatttc tgggaaatac atctgaggag
3181 ctgtgtgtga gatggacaca gctgggagct ttttatcctt ttatgagaaa tcataattct
3241 ctgctgtctc tgcctcagga gccttattct ttttctgagc ctgctcagca ggctatgaga
3301 aaggctctga cactgagata tgctctgctg cctcatctgt atacactgtt tcatcaggct
3361 catgtggctg gagagacagt agctagacct ctgtttctgg agtttcctaa ggattcttct
3421 acatggacag ttgatcatca gctgctgtgg ggagaggctc tgctgattac acctgtgctg
3481 caggctggaa aggctgaggt gacaggatat tttcctctgg gaacatggta tgatctgcag
3541 acagtgccta tagaggctct gggatctctg cctcctcctc ctgctgctcc tagagagcct
3601 gctattcatt ctgagggaca gtgggtgaca ctgcctgctc ctctggatac aattaatgtg
```

【化６３】

```
3661 catctgagag ctggatatat tattcctctg cagggacctg gactgacaac aacagagtct
3721 agacagcagc ctatggctct ggctgtggct ctgacaaagg gaggagaggc tagaggagag
3781 ctgttttggg atgatggaga gtctctggag gtgctggaga gaggagctta tacacaggtg
3841 atttttctgg ctagaaataa tacaattgtg aatgagctgg tgagagtgac atctgaggga
3901 gctggactgc agctgcagaa ggtgacagtg ctgggagtgg ctacagctcc tcagcaggtg
3961 ctgtctaatg gagtgcctgt gtctaatttt acatattctc ctgatacaaa ggtgctggat
4021 atttgtgtgt ctctgctgat gggagagcag tttctggtgt cttggtgtta atgatttaaa
4081 tctcgagccg ggcggagtgt gttagtctct ccagagggag gctggttccc cagggaagca
4141 gagcctgtgt gcgggcagca gctgtgtgcg ggcctggggg ttgttaagtg caattatttt
4201 taataaaagg ggcatttgga aaaaaaaaaa aaaggtagca gtcgacagat gaattctgca
4261 gatctgtggc ttctagctgc ccgggtggca tccctgtgac ccctccccag tgcctctcct
4321 ggccctggaa gttgccactc cagtgcccac cagccttgtc ctaataaaat taagttgcat
4381 cattttgtct gactaggtgt ccttctataa tattatgggg tggaggggag tggtatggag
4441 caaggggcaa gttgggaaga caacctgtag ggcctgcggg gtctattggg aaccaagctg
4501 gagtgcagtg gcacaatctt ggctcactgc aatctccgcc tcctgggttc aagcgattct
4561 cctgcctcag cctcccgagt tgttgggatt ccaggcatgc atgaccaggc tcagctaatt
4621 tttgtttttt tggtagagac ggggtttcac catattggcc aggctggtct ccaactccta
4681 atctcaggtg atctacccac cttgcctcc caaattgctg ggattacagg cgtgaaccac
4741 tgctcccttc cctgtccttc tgattttaaa aaaaagagaa atgttctggc acctgcactt
4801 gcactgggga cagcctattt tgctagtttg ttttgtttcg ttttgttttg atggagagcg
4861 tatgttgttt aaacgcggcc gcgtagataa gtagcatggc gggttaatca ttaactacaa
4921 ggaaccccta gtgatggagt tggccactcc ctctctgcgc gctcgctcgc tcactgaggc
4981 cgggcgacca aaggtcgccc gacgcccggg ctttgcccgg gcggcctcag tgagcgagcg
5041 agcgcgcagt taattaaggc gccctaggcc gacccttaga ctctgtactc agttctataa
5101 acgagccatt ggatacgaga tccgtagatt gataagggac acggaatatc cccggacgca
5161 atagacaccg gtggacagct tggtatcctg agcacagtcg cgcgtccgaa tctagctcta
5221 ctttagaggc cccggattct gatggtcgta gaccgcagaa ccgattgggg ggatgagatc
5281 tactagttat cagcacacaa ttgcccatta tacgcgcgta taatggacta ttgtgtgctg
5341 atatagggat aacagggtaa ttctagagct agcatatgga tccatcgatt tgatgcggta
5401 ttttctcctt acgcatctgt gcggtatttc acaccgcata cgtcaaagca accatagtac
5461 gcgccctgta gcggcgcatt aagcgcggcg ggtgtggtgg ttacgcgcag cgtgaccgct
5521 acacttgcca gcgccctagc gcccgctcct ttcgctttct tcccttcctt tctcgccacg
5581 ttcgccggct ttccccgtca agctctaaat cgggggctcc ctttagggtt ccgatttagt
5641 gctttacggc acctcgaccc caaaaaactt gatttgggtg atggttcacg tagtgggcca
5701 tcgccctgat agacggtttt tcgccctttg acgttggagt ccacgttctt taatagtgga
5761 ctcttgttcc aaactggaac aacactcaac tctatctcgg gctattcttt tgatttataa
5821 gggattttgc cgatttcggt ctattggtta aaaaatgagc tgatttaaca aaaatttaac
5881 gcgaatttta acaaaatatt aacgtttaca attttatggt gcactctcag tacaatctgc
5941 tctgatgccg catagttaag ccagccccga cacccgccaa cacccgctga cgcgccctga
6001 cgggcttgtc tgctcccggc atccgcttac agacaagctg tgaccgtctc cgggagctgc
6061 atgtgtcaga ggttttcacc gtcatcaccg aaacgcgcga gacgaaaggg cctcgtgata
6121 cgcctatttt tataggttaa tgtcatgata ataatggttt cttagacgtc aggtggcact
6181 tttcggggaa atgtgcgcgg aacccctatt tgtttatttt tctaaataca ttcaaatatg
6241 tatccgctca tgagacaata accctgataa atgcttcaat aatattgaaa aaggaagagt
6301 atgagccata ttcaacggga aacgtcgagg ccgcgattaa attccaacat ggatgctgat
6361 ttatatgggt ataaatgggc tcgcgataat gtcgggcaat caggtgcgac aatctatcgc
6421 ttgtatggga agcccgatgc gccagagttg tttctgaaac atggcaaagg tagcgttgcc
6481 aatgatgtta cagatgagat ggtcagacta aactggctga cggaatttat gcctcttccg
6541 accatcaagc attttatccg tactcctgat gatgcatggt tactcaccac tgcgatcccc
6601 ggaaaaacag cattccaggt attagaagaa tatcctgatt caggtgaaaa tattgttgat
6661 gcgctggcag tgttcctgcg ccggttgcat tcgattcctg tttgtaattg tcctttaac
6721 agcgatcgcg tatttcgtct cgctcaggcg caatcacgaa tgaataacgg tttggttgat
6781 gcgagtgatt ttgatgacga gcgtaatggc tggcctgttg aacaagtctg gaaagaaatg
6841 cataaacttt tgccattctc accggattca gtcgtcactc atggtgattt ctcacttgat
6901 aaccttattt ttgacgaggg gaaattaata ggttgtattg atgttggacg agtcggaatc
6961 gcagaccgat accaggatct tgccatccta tggaactgcc tcggtgagtt ttctccttca
7021 ttacagaaac ggctttttca aaaatatggt attgataatc ctgatatgaa taaattgcag
7081 tttcatttga tgctcgatga gttttttctaa gcgtataatg gtctagagct agcatatgga
7141 tccatcgatt ccattatacg cctgtcagac caagtttact catatatact ttagattgat
7201 ttaaaacttc atttttaatt taaaaggatc taggtgaaga tccttttttga taatctcatg
7261 accaaaatcc cttaacgtga gttttcgttc cactgagcgt cagaccccgt agaaaagatc
7321 aaaggatctt cttgagatcc ttttttttctg cgcgtaatct gctgcttgca aacaaaaaaa
7381 ccaccgctac cagcggtggt ttgtttgccg gatcaagagc taccaactct ttttccgaag
7441 gtaactggct tcagcagagc gcagatacca aatactgttc ttctagtgta gccgtagtta
7501 ggccaccact tcaagaactc tgtagcaccg cctacatacc tcgctctgct aatcctgtta
7561 ccagtggctg ctgccagtgg cgataagtcg tgtcttaccg ggttggactc aagacgatag
7621 ttaccggata aggcgcagcg gtcgggctga acggggggtt cgtgcacaca gcccagcttg
7681 gagcgaacga cctacaccga actgagatac ctacagcgtg agctatgaga aagcgccacg
```

【化６４】

```
7741 cttcccgaag ggagaaaggc ggacaggtat ccggtaagcg gcagggtcgg aacaggagag
7801 cgcacgaggg agcttccagg gggaaacgcc tggtatcttt atagtcctgt cgggtttcgc
7861 cacctctgac ttgagcgtcg atttttgtga tgctcgtcag gggggcggag cctatggaaa
7921 aacgccagca acgcggcctt tttacggttc ctggcctttt gctggccttt tgctcacatg
7981 t （配列番号 490）
```

**ｐＰ０８６＿ｓｅｑ３－２０１Ｉｇ＿５－５６欠失（配列番号４９１）**

【化６５】

```
   1 tctagagcta gcatatggat ccatcgattt agggataaca gggtaattat cagcacacaa
  61 ttgcccatta tacgcgcgta taatggacta ttgtgtgctg atatctgtac acttaagggc
 121 tagatcttag cttacgtcac tagagggtcc acgtttagtt tttaagatcc attgatctcc
 181 taaacgctgc aagattcgca acctggtata cttagcctag gcgctaggtc ctagtgcagc
 241 gggacttttt ttctaaagtc gttgagagga ggagtcgtca gaccagatag ctttgatgtc
 301 ctgatcggaa ggatcgttgg ccccccctgca ggcagctgtt aattaactgc gcgctcgctc
 361 gctcactgag gccgcccggg caaagcccgg gcgtcgggcg acctttggtc gcccggcctc
 421 agtgagcgag cgagcgcgca gagagggagt ggccaactcc atcactaggg gttccttgta
 481 gttaatgatt aacccgccat gctacttatc tacggcgcgc cacgcgttct aggagttaat
 541 ttttaaaaag cagtcaaaag tccaagtgcc cttgcgagca tttactctct ctgtttgctc
 601 tggttaataa tctcaggagc acaaacattc cttactagtt ctaggagtta atttttaaaa
 661 agcagtcaaa agtccaagtg cccttgcgag catttactct ctctgtttgc tctggttaat
 721 aatctcagga gcacaaacat tccttactag ttctagagcg gccgccagtg tgctggaatt
 781 cggctttttt agggctggaa gctacctttg acatcatttc ctctgcgaat gcatgtataa
 841 tttctacaga acctattaga aaggatcacc cagcctctgc ttttgtacaa ctttccctta
 901 aaaaactgcc aatcccactg ctgtttggcc caatagtgag aacttttcc tgctgcctct
 961 tggtgctttt gcctatggcc cctattctgc ctgctgaaga cactcttgcc agcatggact
1021 taaacccctc cagctctgac aatcctcttt ctcttttgtt ttacatgaag ggtctggcag
1081 ccaaagcaat cactcaaagt tcaaacctta tcatttttg ctttgttcct cttggccttg
1141 gttttgtaca tcagctttga aaataccatc ccagggttaa tgctggggtt aatttataac
1201 tgagagtgct ctagttctgc aatacaggac atgctataaa aatggaaaga tgttgctttc
1261 tgagagatca ggtggattct tgggcatttg cttaagcttg gtaccgccac catgggggtg
1321 agggagtttg ggctgagctg ggtctttctg gtggccctgc tgaagggagt ccagtgtgag
1381 cagcagggag cttctagacc tggacctaga gatgctcagg ctcatcctgg aagacctaga
1441 gctgtgccta cacagtgtga tgtgcctcct aattctagat ttgattgtgc tcctgataag
1501 gctataacac aggagcagtg tgaggctaga ggatgttgtt atattcctgc taagcaggga
1561 ctgcagggag ctcagatggg acagccttgg tgtttttttc ctccttctta tccttcttat
1621 aagctggaga atctgtcttc ttctgagatg ggatatacag ctacactgac aagaacaaca
1681 cctacatttt ttcctaagga tattctgaca ctgagactgg atgtgatgat ggagacagag
1741 aatagactgc atttacaat taaggatcct gctaatagaa gatatgaggt gcctctagag
1801 acacctagag tgcattctag agctccttct cctctgtatt ctgtggagtt ttctgaggag
1861 cctttttggag tgattgtgca tagacagctg gatggaagag tgctgctgaa tacaacagtg
1921 gctcctctgt tttttgctga tcagtttctg cagctgtcta catctctgcc ttctcagtat
1981 attacaggac tggctgagca tctgtctcct ctgatgctgt ctacatcttg gacaagaatt
2041 acactgtgga atagagatct ggctcctaca cctggagcta atctgtatgg atctcatcct
2101 ttttatctgg ctctggagga tggaggatct gctcatggag tgtttctgct gaattctaat
2161 gctatggatg tagtgctgca gccttctcct gctctgtctt ggagatctac aggaggaatt
2221 ctggatgtgt atatttttct aggacctgag cctaagtctg tggtgcagca gtatctggat
2281 gtagtgggat atccttttat gcctccttat tggggactgg gatttcatct gtgtagatgg
2341 ggatattctt ctacagctat tacaagacag gtggttgaga atatgacaag agctcatttt
2401 cctctggatg tgcagtggaa tgatctagat tatatggatt ctagaagaga ttttacattt
2461 aataaggatg gatttagaga ttttcctgct atggtgcagg agctgcatca gggaggaaga
2521 agatatatga tgattgtgga tcctgctatt tcttcttctg gacctgctgg atcttataga
2581 ccttatgatg agggactgag aagaggagtg tttattacaa atgagacagg acagcctctg
2641 attggaaagg tgtggcctgg atctacagct tttcctgatt ttacaaatcc tacagctctg
2701 gcttggtggg aggatatggt ggctgagttt catgatcagg tgccttttga tggaatgtgg
2761 attgatatga atgagccttc taattttata agaggatctg aggatggatg tcctaataat
2821 gagctagaga atcctcctta tgtgcctgga gtagtgggag gaacactgca ggctgctaca
2881 atttgtgctt cttctcatca gtttctgtct acacattata atctgcataa tctgtatgga
2941 ctgacagagg ctattgcttc tcatagagct ctggtgaagg ctagaggaac aagacctttt
3001 gtgatttcta gatctacatt tgctggacat ggaagatatg ctggacattg gacaggagat
3061 gtatggtctt cttgggagca gctagcttct tctgtgcctg agattctgca gtttaatctg
3121 ctaggagtgc ctctggtggg agctgatgtg tgtggatttc tgggaaatac atctgaggag
3181 ctgtgtgtga gatggacaca gctgggagct ttttatcctt ttatgagaaa tcataattct
3241 ctgctgtctc tgcctcagga gccttattct ttttctgagc ctgctcagca ggctatgaga
3301 aaggctctga cactgagata tgctctgctg cctcatctgt atacactgtt tcatcaggct
3361 catgtggctg gagagacagt agctagacct ctgtttctgg agtttcctaa ggattcttct
3421 acatggacag ttgatcatca gctgctgtgg ggagaggctc tgctgattac acctgtgctg
3481 caggctggaa aggctgaggt gacaggatat tttcctctgg gaacatggta tgatctgcag
3541 acagtgccta tagaggctct gggatctctg cctcctcctc ctgctgctcc tagagagcct
3601 gctattcatt ctgagggaca gtgggtgaca ctgcctgctc ctctggatac aattaatgtg
```

【化６６】

```
3661 catctgagag ctggatatat tattcctctg cagggacctg gactgacaac aacagagtct
3721 agacagcagc ctatggctct ggctgtggct ctgacaaagg gaggagaggc tagaggagag
3781 ctgttttggg atgatggaga gtctctggag gtgctggaga gaggagctta tacacaggtg
3841 atttttctgg ctagaaataa tacaattgtg aatgagctgg tgagagtgac atctgaggga
3901 gctggactgc agctgcagaa ggtgacagtg ctgggagtgg ctacagctcc tcagcaggtg
3961 ctgtctaatg gagtgcctgt gtctaatttt acatattctc ctgatacaaa ggtgctggat
4021 atttgtgtgt ctctgctgat gggagagcag tttctggtgt cttggtgtta atgatttaaa
4081 tctcgagccg ggcggagtgt gttagtctct ccagagggag gctggttccc cagggaagca
4141 gagcctgtgt gcgggcagca gctgtgtgcg ggcctggggg ttgttaagtg caattatttt
4201 taataaaagg ggcatttgga aaaaaaaaaa aaaggtagca gtcgacagat gaattctgca
4261 gatctgtggc ttctagctgc ccgggtggca tccctgtgac ccctccccag tgcctctcct
4321 ggccctggaa gttgccactc cagtgcccac cagccttgtc ctaataaaat taagttgcat
4381 cattttgtct gactaggtgt ccttctataa tattatgggg tggaggggag tggtatggag
4441 caaggggcaa gttgggaaga caacctgtag ggcctgcggg gtctattggg aaccaagctg
4501 gagtgcagtg gcacaatctt ggctcactgc aatctccgcc tcctgggttc aagcgattct
4561 cctgcctcag cctcccgagt tgttgggatt ccaggcatgc atgaccaggc tcagctaatt
4621 tttgtttttt tggtagagac ggggtttcac catattggcc aggctggtct ccaactccta
4681 atctcaggtg atctacccac cttggcctcc caaattgctg ggattacagg cgtgaaccac
4741 tgctcccttc cctgtccttc tgattttaaa aaaaagagaa atgttctggc acctgcactt
4801 gcactgggga cagcctattt tgctagtttg ttttgtttcg ttttgttttg atggagagcg
4861 tatgttgttt aaacgcggcc gcgtagataa gtagcatggc gggttaatca ttaactacaa
4921 ggaaccccta gtgatggagt tggccactcc ctctctgcgc gctcgctcgc tcactgaggc
4981 cgggcgacca aaggtcgccc gacgcccggg ctttgcccgg gcggcctcag tgagcgagcg
5041 agcgcgcagt taattaaggc gccctaggcc gacccttaga ctctgtactc agttctataa
5101 acgagccatt ggatacgaga tccgtagatt gataagggac acggaatatc cccggacgca
5161 atagacaccg gtggacagct tggtatcctg agcacagtcg cgcgtccgaa tctagctcta
5221 ctttagaggc cccggattct gatggtcgta gaccgcagaa ccgattgggg ggatgagatc
5281 tactagttat cagcacacaa ttgcccatta tacgcgcgta taatggacta ttgtgtgctg
5341 atatagggat aacagggtaa ttctagagct agcatatgga tccatcgatt tgatgcggta
5401 ttttctcctt acgcatctgt gcggtatttc acaccgcata cgtcaaagca accatagtac
5461 gcgccctgta gcggcgcatt aagcgcggcg ggtgtggtgg ttacgcgcag cgtgaccgct
5521 acacttgcca gcgccctagc gcccgctcct ttcgctttct tcccttcctt tctcgccacg
5581 ttcgccggct ttccccgtca agctctaaat cgggggctcc ctttagggtt ccgatttagt
5641 gctttacggc acctcgaccc caaaaaactt gatttgggtg atggttcacg tagtgggcca
5701 tcgccctgat agacggtttt tcgccctttg acgttggagt ccacgttctt taatagtgga
5761 ctcttgttcc aaactggaac aacactcaac tctatctcgg ctattcttt tgatttataa
5821 gggattttgc cgatttcggt ctattggtta aaaaatgagc tgatttaaca aaaatttaac
5881 gcgaatttta acaaaatatt aacgtttaca attttatggt gcactctcag tacaatctgc
5941 tctgatgccg catagttaag ccagccccga cacccgccaa cacccgctga cgcgccctga
6001 cgggcttgtc tgctcccggc atccgcttac agacaagctg tgaccgtctc cgggagctgc
6061 atgtgtcaga ggttttcacc gtcatcaccg aaacgcgcga gacgaaaggg cctcgtgata
6121 cgcctatttt tataggttaa tgtcatgata ataatggttt cttagacgtc aggtggcact
6181 tttcggggaa atgtgcgcgg aacccctatt tgtttatttt tctaaataca ttcaaatatg
6241 tatccgctca tgagacaata accctgataa atgcttcaat aatattgaaa aaggaagagt
6301 atgagccata ttcaacggga aacgtcgagg ccgcgattaa attccaacat ggatgctgat
6361 ttatatgggt ataaatgggc tcgcgataat gtcgggcaat caggtgcgac aatctatcgc
6421 ttgtatggga agcccgatgc gccagagttg tttctgaaac atggcaaagg tagcgttgcc
6481 aatgatgtta cagatgagat ggtcagacta aactggctga cggaatttat gcctcttccg
6541 accatcaagc attttatccg tactcctgat gatgcatggt tactcaccac tgcgatcccc
6601 ggaaaaacag cattccaggt attagaagaa tatcctgatt caggtgaaaa tattgttgat
6661 gcgctggcag tgttcctgcg ccggttgcat tcgattcctg tttgtaattg tccttttaac
6721 agcgatcgcg tatttcgtct cgctcaggcg caatcacgaa tgaataacgg tttggttgat
6781 gcgagtgatt ttgatgacga gcgtaatggc tggcctgttg aacaagtctg gaaagaaatg
6841 cataaacttt tgccattctc accggattca gtcgtcactc atggtgattt ctcacttgat
6901 aaccttattt ttgacgaggg gaaattaata ggttgtattg atgttggacg agtcggaatc
6961 gcagaccgat accaggatct tgccatccta tggaactgcc tcggtgagtt ttctccttca
7021 ttacagaaac ggctttttca aaaatatggt attgataatc ctgatatgaa taaattgcag
7081 tttcatttga tgctcgatga gtttttctaa gcgtataatg gtctagagct agcatatgga
7141 tccatcgatt ccattatacg cctgtcagac caagtttact catatatact ttagattgat
7201 ttaaaacttc atttttaatt taaaaggatc taggtgaaga tccttttttga taatctcatg
7261 accaaaatcc cttaacgtga gttttcgttc cactgagcgt cagaccccgt agaaaagatc
7321 aaaggatctt cttgagatcc ttttttttctg cgcgtaatct gctgcttgca aacaaaaaaa
7381 ccaccgctac cagcggtggt ttgtttgccg gatcaagagc taccaactct ttttccgaag
7441 gtaactggct tcagcagagc gcagatacca aatactgttc ttctagtgta gccgtagtta
7501 ggccaccact tcaagaactc tgtagcaccg cctacatacc tcgctctgct aatcctgtta
7561 ccagtggctg ctgccagtgg cgataagtcg tgtcttaccg ggttggactc aagacgatag
7621 ttaccggata aggcgcagcg gtcgggctga acgggggttc cgtgcacaca gcccagcttg
7681 gagcgaacga cctacaccga actgagatac ctacagcgtg agctatgaga aagcgccacg
```

【化６７】

```
7741 cttcccgaag ggagaaaggc ggacaggtat ccggtaagcg gcagggtcgg aacaggagag
7801 cgcacgaggg agcttccagg gggaaacgcc tggtatcttt atagtcctgt cgggtttcgc
7861 cacctctgac ttgagcgtcg atttttgtga tgctcgtcag gggggcggag cctatggaaa
7921 aacgccagca acgcggcctt tttacggttc ctggcctttt gctggccttt tgctcacatg
7981 t （配列番号 491）
```

**ｐＰ０８７＿ｓｅｑ１００－ＩＬ２ｗｔ＿１１－５６欠失（配列番号４９２）**

【化６８】

```
   1 tctagagcta gcatatggat ccatcgattt agggataaca gggtaattat cagcacacaa
  61 ttgcccatta tacgcgcgta taatggacta ttgtgtgctg atatctgtac acttaagggc
 121 tagatcttag cttacgtcac tagagggtcc acgtttagtt tttaagatcc attgatctcc
 181 taaacgctgc aagattcgca acctggtata cttagcctag gcgctaggtc ctagtgcagc
 241 gggacttttt ttctaaagtc gttgagagga ggagtcgtca gaccagatag ctttgatgtc
 301 ctgatcggaa ggatcgttgg ccccccctgca ggcagctgtt aattaactgc gcgctcgctc
 361 gctcactgag gccgcccggg caaagcccgg gcgtcgggcg acctttggtc gcccggcctc
 421 agtgagcgag cgagcgcgca gagagggagt ggccaactcc atcactaggg gttccttgta
 481 gttaatgatt aacccgccat gctacttatc tacggcgcgc cacgcgttct aggagttaat
 541 ttttaaaaag cagtcaaaag tccaagtgcc cttgcgagca tttactctct ctgtttgctc
 601 tggttaataa tctcaggagc acaaacattc cttactagtt ctaggagtta atttttaaaa
 661 agcagtcaaa agtccaagtg cccttgcgag catttactct ctctgtttgc tctggttaat
 721 aatctcagga gcacaaacat tccttactag ttctagagcg gccgccagtg tgctggaatt
 781 cggctttttt agggctggaa gctacctttg acatcatttc ctctgcgaat gcatgtataa
 841 tttctacaga acctattaga aaggatcacc cagcctctgc ttttgtacaa ctttccctta
 901 aaaaactgcc aatcccactg ctgtttggcc caatagtgag aacttttcc tgctgcctct
 961 tggtgctttt gcctatggcc cctattctgc ctgctgaaga cactcttgcc agcatggact
1021 taaacccctc cagctctgac aatcctcttt ctcttttgtt ttacatgaag ggtctggcag
1081 ccaaagcaat cactcaaagt tcaaacctta tcatttttg ctttgttcct cttggccttg
1141 gttttgtaca tcagctttga aaataccatc ccagggttaa tgctggggtt aatttataac
1201 tgagagtgct ctagttctgc aatacaggac atgctataaa aatggaaaga tgttgctttc
1261 tgagagatca ggtggattct tgggcatttg cttaagcttg gtaccgccac catgggggtg
1321 aggcaccctc cctgttctca ctacagaatg cagctgctgt cctgcattgc actgtcactg
1381 gcactggtta ccaactcaca gcaggggccc agcaggccag gccccaggga tgcccaggcc
1441 caccctggca gacccagggc tgtgcccacc cagtgtgatg tgcctcccaa cagcagattt
1501 gactgtgccc ctgataaggc cattactcag gaacagtgtg aggccagggg ctgctgctat
1561 atccctgcca agcagggcct gcaggggggc cagatggggc agccctggtg cttcttcccc
1621 cccagctacc cctcttataa gctggagaat ctgagcagct ctgaaatggg ctacactgcc
1681 actctgacca ggactacccc caccttcttc cccaaggata ttctgactct gaggctggat
1741 gtgatgatgg agactgagaa caggctgcac ttcaccatca aggaccctgc caacaggagg
1801 tatgaggtgc ccctggaaac tcccagggtg cactctaggg cccccagccc cctgtattct
1861 gtggagttct ctgaggagcc ttttggggtc attgtccaca ggcagctgga tggcagggtg
1921 ctgctgaata ctactgtggc ccctctgttc tttgctgacc agttcctgca gctgagcacc
1981 agcctgcctt ctcagtacat tactggcctg gctgagcatc tgagcccccc gatgctgagc
2041 acctcttgga ccagaatcac cctgtggaac agggacctgg ctcccactcc tggggccaac
2101 ctgtatggca gccacccctt ctacctggcc ctggaggatg ggggctctgc ccatggggtg
2161 ttcctgctga acagcaatgc catggatgtg gtgctgcagc cctctcctgc cctgtcttgg
2221 agatctactg ggggcatcct ggatgtgtat atcttcctgg ggcctgagcc caagtctgtg
2281 gtgcagcagt acctggatgt ggtgggctac cccttcatgc ccccctactg gggcctgggc
2341 ttccacctgt gcaggtgggg ctactcttct actgctatca ccaggcaggt ggtggagaac
2401 atgaccaggg ctcacttccc tctggatgtg cagtggaatg acctggacta catggactct
2461 aggagagact tcacttttaa taaggatggg ttcagggact ttcctgccat ggtgcaggag
2521 ctgcatcagg ggggcaggag atatatgatg attgtggacc ctgctatttc tagctctggc
2581 cctgctggca gctataggcc ctatgatgag gggctgagga ggggggtgtt catcactaat
2641 gagactggcc agcccctgat tggcaaggtg tggcctggct ctactgcctt ccctgatttc
2701 accaacccca ctgccctggc ctggtgggag gatatggtgg ctgagtttca tgaccaggtg
2761 ccctttgatg gcatgtggat tgacatgaat gagcccagca actttatcag gggctctgaa
2821 gatggctgcc ccaacaatga gctggagaac ccccccctatg tgcctggggt ggtggggggc
2881 accctgcagg ctgccaccat ctgtgccagc agccaccagt tcctgagcac ccactataac
2941 ctgcacaacc tgtatggcct gactgaggcc attgcctctc acagggccct ggtgaaggct
3001 agggggacta ggcccttgt gatcagcagg tctacttttg ctggccatgg caggtatgct
3061 gggcactgga ctggggatgt gtggtctagc tgggagcagc tggccagctc tgtgcctgag
3121 atcctgcagt ttaatctgct gggggtgccc ctggtggggg ctgatgtgtg tggcttcctg
3181 ggcaatacct ctgaggagct gtgtgtgagg tggactcagc tgggggcttt ctacccctc
3241 atgagaaacc acaactctct gctgagcctg ccccaggagc cctattcttt ttctgagcct
3301 gcccagcagg ctatgaggaa ggccctgact ctgaggtatg ccctgctgcc ccacctgtat
3361 accctgttcc atcaggccca tgtggctggg gagactgtgg ccagacctct gttcctggag
3421 ttccccaagg atagctctac ttggactgtg gaccaccagc tgctgtgggg ggaggctctg
3481 ctgatcaccc ctgtgctgca ggctgggaag gctgaggtga ctggctattt ccccctgggc
3541 acctggtatg atctgcagac tgtgcccatt gaggccctgg gctctctgcc ccctcccct
3601 gctgcccca gggagcctgc catccactct gagggccagt gggtgaccct gcctgcccct
```

【化６９】

```
3661 ctggacacta tcaatgtgca cctgagggct ggctacatca tccccctgca gggccctggc
3721 ctgactacca ctgagtctag gcagcagccc atggccctgg ctgtggctct gaccaagggg
3781 ggggaggcca ggggggagct gttctgggat gatggggagt ctctggaggt gctggagagg
3841 ggggcctaca cccaggtgat cttcctggct aggaataaca ccattgtcaa tgagctggtg
3901 agggtgacct ctgagggggc tggcctgcag ctgcagaagg tgactgtgct gggggtggct
3961 actgcccccc agcaggtgct gagcaatggg gtgcctgtga gcaacttcac ctatagccct
4021 gacaccaagg tgctggacat ctgtgtgagc ctgctgatgg gggagcagtt cctggtgagc
4081 tggtgctaat ttaaatctcg agccgggcgg agtgtgttag tctctccaga gggaggctgg
4141 ttccccaggg aagcagagcc tgtgtgcggg cagcagctgt gtgcgggcct gggggttgtt
4201 aagtgcaatt atttttaata aaaggggcat ttggaaaaaa aaaaaaaagg tagcagtcga
4261 cagatgaatt ctgcagatct gtggcttcta gctgcccggg tggcatccct gtgacccctc
4321 cccagtgcct ctcctggccc tggaagttgc cactccagtg cccaccagcc ttgtcctaat
4381 aaaattaagt tgcatcattt tgtctgacta ggtgtccttc tataatatta tggggtggag
4441 gggggtggta tggagcaagg ggcaagttgg gaagacaacc tgtagggcct gcggggtcta
4501 ttgggaacca agctggagtg cagtggcaca atcttggctc actgcaatct ccgcctcctg
4561 ggttcaagcg attctcctgc ctcagcctcc cgagttgttg ggattccagg catgcatgac
4621 caggctcagc taatttttgt ttttttggta gagacggggt ttcaccatat tggccaggct
4681 ggtctccaac tcctaatctc aggtgatcta cccaccttgg cctcccaaat tgctgggatt
4741 acaggcgtga accactgctc ccttccctgt ccttctgatt ttaaaaaaaa gagaaatgtt
4801 ctggcacctg cacttgcact ggggacagcc tattttgcta gtttgttttg tttcgttttg
4861 ttttgatgga gagcgtatgt tgtttaaacg cggccgcgta gataagtagc atggcgggtt
4921 aatcattaac tacaaggaac ccctagtgat ggagttggcc actccctctc tgcgcgctcg
4981 ctcgctcact gaggccgggc gaccaaaggt cgcccgacgc ccgggctttg cccgggcggc
5041 ctcagtgagc gagcgagcgc gcagttaatt aaggcgccct aggccgaccc ttagactctg
5101 tactcagttc tataaaacgag ccattggata cgagatccgt agattgataa gggacacgga
5161 atatccccgg acgcaataga caccggtgga cagcttggta tcctgagcac agtcgcgcgt
5221 ccgaatctag ctctacttta gaggccccgg attctgatgg tcgtagaccg cagaaccgat
5281 tgggggggatg agatctacta gttatcagca cacaattgcc cattatacgc gcgtataatg
5341 gactattgtg tgctgatata gggataacag ggtaattcta gagctagcat atggatccat
5401 cgatttgatg cggtattttc tccttacgca tctgtgcggt atttcacacc gcatacgtca
5461 aagcaaccat agtacgcgcc ctgtagcggc gcattaagcg cggcgggtgt ggtggttacg
5521 cgcagcgtga ccgctacact tgccagcgcc ctagcgcccg ctcctttcgc tttcttccct
5581 tcctttctcg ccacgttcgc cggctttccc cgtcaagctc taaatcgggg gctccctttа
5641 gggttccgat ttagtgcttt acggcacctc gaccccaaaa aacttgattt gggtgatggt
5701 tcacgtagtg ggccatcgcc ctgatagacg gtttttcgcc ctttgacgtt ggagtccacg
5761 ttctttaata gtggactctt gttccaaact ggaacaacac tcaactctat ctcgggctat
5821 tcttttgatt tataagggat tttgccgatt tcggtctatt ggttaaaaaa tgagctgatt
5881 taacaaaaat ttaacgcgaa ttttaacaaa atattaacgt ttacaatttt atggtgcact
5941 ctcagtacaa tctgctctga tgccgcatag ttaagccagc cccgacaccc gccaacaccc
6001 gctgacgcgc cctgacgggc ttgtctgctc ccggcatccg cttacagaca agctgtgacc
6061 gtctccggga gctgcatgtg tcagaggttt tcaccgtcat caccgaaacg cgcgagacga
6121 aagggcctcg tgatacgcct atttttatag gttaatgtca tgataataat ggtttcttag
6181 acgtcaggtg gcacttttcg gggaaatgtg cgcggaaccc ctatttgttt atttttctaa
6241 atacattcaa atatgtatcc gctcatgaga caataaccct gataaatgct tcaataatat
6301 tgaaaaagga agagtatgag ccatattcaa cgggaaacgt cgaggccgcg attaaattcc
6361 aacatggatg ctgatttata tgggtataaa tgggctcgcg ataatgtcgg gcaatcaggt
6421 gcgacaatct atcgcttgta tgggaagccc gatgcgccag agttgtttct gaaacatggc
6481 aaaggtagcg ttgccaatga tgttacagat gagatggtca gactaaactg gctgacggaa
6541 tttatgcctc ttccgaccat caagcatttt atccgtactc ctgatgatgc atggttactc
6601 accactgcga tccccggaaa aacagcattc caggtattag aagaatatcc tgattcaggt
6661 gaaaatattg ttgatgcgct ggcagtgttc ctgcgccggt tgcattcgat tcctgtttgt
6721 aattgtcctt ttaacagcga tcgcgtattt cgtctcgctc aggcgcaatc acgaatgaat
6781 aacggtttgg ttgatgcgag tgattttgat gacgagcgta atggctggcc tgttgaacaa
6841 gtctggaaag aaatgcataa acttttgcca ttctcaccgg attcagtcgt cactcatggt
6901 gatttctcac ttgataacct tatttttgac gaggggaaat taataggttg tattgatgtt
6961 ggacgagtcg gaatcgcaga ccgataccag gatcttgcca tcctatggaa ctgcctcggt
7021 gagttttctc cttcattaca gaaacggctt tttcaaaaat atggtattga taatcctgat
7081 atgaataaat tgcagtttca tttgatgctc gatgagtttt tctaagcgta taatggtcta
7141 gagctagcat atggatccat cgattccatt atacgcctgt cagaccaagt ttactcatat
7201 atactttaga ttgatttaaa acttcatttt taatttaaaa ggatctaggt gaagatcctt
7261 tttgataatc tcatgaccaa aatcccttaa cgtgagtttt cgttccactg agcgtcagac
7321 cccgtagaaa agatcaaagg atcttcttga gatccttttt ttctgcgcgt aatctgctgc
7381 ttgcaaacaa aaaaaccacc gctaccagcg gtggtttgtt tgccggatca agagctacca
7441 actcttttc cgaaggtaac tggcttcagc agagcgcaga taccaaatac tgttcttcta
7501 gtgtagccgt agttaggcca ccacttcaag aactctgtag caccgcctac atacctcgct
7561 ctgctaatcc tgttaccagt ggctgctgcc agtggcgata agtcgtgtct taccgggttg
7621 gactcaagac gatagttacc ggataaggcg cagcggtcgg gctgaacggg gggttcgtgc
7681 acacagccca gcttggagcg aacgacctac accgaactga gatacctaca gcgtgagcta
```

【化７０】

```
7741 tgagaaagcg ccacgcttcc cgaagggaga aaggcggaca ggtatccggt aagcggcagg
7801 gtcggaacag gagagcgcac gagggagctt ccagggggaa acgcctggta tctttatagt
7861 cctgtcgggt ttcgccacct ctgacttgag cgtcgatttt tgtgatgctc gtcaggggggg
7921 cggagcctat ggaaaaacgc cagcaacgcg gccttttтac ggttcctggc cttttgctgg
7981 ccttttgctc acatgt (配列番号 492)
```

**ｐＰ０８８＿ｓｅｑ１００－２０１Ｉｇ＿１１－５６欠失（配列番号４９３）**

【化７１】

```
   1 tctagagcta gcatatggat ccatcgattt agggataaca gggtaattat cagcacacaa
  61 ttgcccatta tacgcgcgta taatggacta ttgtgtgctg atatctgtac acttaagggc
 121 tagatcttag cttacgtcac tagagggtcc acgtttagtt tttaagatcc attgatctcc
 181 taaacgctgc aagattcgca acctggtata cttagcctag gcgctaggtc ctagtgcagc
 241 gggacttttt ttctaaagtc gttgagagga ggagtcgtca gaccagatag ctttgatgtc
 301 ctgatcggaa ggatcgttgg ccccccctgca ggcagctgtt aattaactgc gcgctcgctc
 361 gctcactgag gccgcccggg caaagcccgg gcgtcgggcg acctttggtc gcccggcctc
 421 agtgagcgag cgagcgcgca gagagggagt ggccaactcc atcactaggg gttccttgta
 481 gttaatgatt aacccgccat gctacttatc tacggcgcgc cacgcgttct aggagttaat
 541 ttttaaaaag cagtcaaaag tccaagtgcc cttgcgagca tttactctct ctgtttgctc
 601 tggttaataa tctcaggagc acaaacattc cttactagtt ctaggagtta atttttaaaa
 661 agcagtcaaa agtccaagtg cccttgcgag catttactct ctctgtttgc tctggttaat
 721 aatctcagga gcacaaacat tccttactag ttctagagcg gccgccagtg tgctggaatt
 781 cggctttttt agggctggaa gctacctttg acatcatttc ctctgcgaat gcatgtataa
 841 tttctacaga acctattaga aaggatcacc cagcctctgc ttttgtacaa ctttccctta
 901 aaaaactgcc aatcccactg ctgtttggcc caatagtgag aacttttcc tgctgcctct
 961 tggtgctttt gcctatggcc cctattctgc ctgctgaaga cactcttgcc agcatggact
1021 taaacccctc cagctctgac aatcctcttt ctcttttgtt ttacatgaag ggtctggcag
1081 ccaaagcaat cactcaaagt tcaaacctta tcatttttg ctttgttcct cttggccttg
1141 gttttgtaca tcagctttga aaataccatc ccagggttaa tgctggggtt aatttataac
1201 tgagagtgct ctagttctgc aatacaggac atgctataaa aatggaaaga tgttgctttc
1261 tgagagatca ggtggattct tgggcatttg cttaagcttg gtaccgccac catgggggtg
1321 aggcaccctc cctgttctca tgagtttggg ctgagctggg tctttctggt ggccctgctg
1381 aagggagtcc agtgtgagca gcaggggccc agcaggccag gccccaggga tgcccaggcc
1441 caccctggca gacccagggc tgtgcccacc cagtgtgatg tgcctcccaa cagcagattt
1501 gactgtgccc ctgataaggc cattactcag gaacagtgtg aggccagggg ctgctgctat
1561 atccctgcca agcagggcct gcaggggccc cagatggggc agccctggtg cttcttcccc
1621 cccagctacc cctcttataa gctggagaat ctgagcagct ctgaaatggg ctacactgcc
1681 actctgacca ggactacccc caccttcttc cccaaggata ttctgactct gaggctggat
1741 gtgatgatgg agactgagaa caggctgcac ttcaccatca aggaccctgc caacaggagg
1801 tatgaggtgc ccctggaaac tcccagggtg cactctaggg cccccagccc cctgtattct
1861 gtggagttct ctgaggagcc ttttggggtc attgtccaca ggcagctgga tggcagggtg
1921 ctgctgaata ctactgtggc ccctctgttc tttgctgacc agttcctgca gctgagcacc
1981 agcctgcctt ctcagtacat tactggcctg gctgagcatc tgagcccccc gatgctgagc
2041 acctcttgga ccagaatcac cctgtggaac agggacctgg ctcccactcc tggggccaac
2101 ctgtatggca gccacccctt ctacctggcc ctggaggatg ggggctctgc ccatggggtg
2161 ttcctgctga acagcaatgc catggatgtg gtgctgcagc cctctcctgc cctgtcttgg
2221 agatctactg ggggcatcct ggatgtgtat atcttcctgg ggcctgagcc caagtctgtg
2281 gtgcagcagt acctggatgt ggtgggctac cccttcatgc ccccctactg gggcctgggc
2341 ttccacctgt gcaggtgggg ctactcttct actgctatca ccaggcaggt ggtggagaac
2401 atgaccaggg ctcacttccc tctggatgtg cagtggaatg acctggacta catggactct
2461 aggagagact tcacttttaa taaggatggg ttcagggact ttcctgccat ggtgcaggag
2521 ctgcatcagg ggggcaggag atatatgatg attgtggacc ctgctatttc tagctctggc
2581 cctgctggca gctataggcc ctatgatgag gggctgagga ggggggtgtt catcactaat
2641 gagactggcc agcccctgat tggcaaggtg tggcctggct ctactgcctt ccctgatttc
2701 accaacccca ctgccctggc ctggtgggag gatatggtgg ctgagtttca tgaccaggtg
2761 ccctttgatg gcatgtggat tgacatgaat gagcccagca actttatcag gggctctgaa
2821 gatggctgcc ccaacaatga gctggagaac ccccccctatg tgcctggggt ggtgggggc
2881 accctgcagg ctgccaccat ctgtgccagc agccaccagt tcctgagcac ccactataac
2941 ctgcacaacc tgtatggcct gactgaggcc attgcctctc acagggccct ggtgaaggct
3001 aggggacta ggccctttgt gatcagcagg tctactttg ctggccatgg caggtatgct
3061 gggcactgga ctggggatgt gtggtctagc tgggagcagc tggccagctc tgtgcctgag
3121 atcctgcagt ttaatctgct gggggtgccc ctggtggggg ctgatgtgtg tggcttcctg
3181 ggcaatacct ctgaggagct gtgtgtgagg tggactcagc tgggggcttt ctacccctc
3241 atgagaaacc acaactctct gctgagcctg ccccaggagc cctattcttt ttctgagcct
3301 gcccagcagg ctatgaggaa ggccctgact ctgaggtatg ccctgctgcc ccacctgtat
3361 accctgttcc atcaggccca tgtggctggg gagactgtgg ccagacctct gttcctggag
3421 ttccccaagg atagctctac ttggactgtg gaccaccagc tgctgtgggg ggaggctctg
3481 ctgatcaccc ctgtgctgca ggctgggaag gctgaggtga ctggctattt ccccctgggc
3541 acctggtatg atctgcagac tgtgcccatt gaggccctgg gctctctgcc ccctcccct
3601 gctgccccca gggagcctgc catccactct gagggccagt gggtgaccct gcctgccct
```

【化７２】

```
3661 ctggacacta tcaatgtgca cctgagggct ggctacatca tccccctgca gggccctggc
3721 ctgactacca ctgagtctag gcagcagccc atggccctgg ctgtggctct gaccaagggg
3781 ggggaggcca ggggggagct gttctgggat gatggggagt ctctggaggt gctggagagg
3841 ggggcctaca cccaggtgat cttcctggct aggaataaca ccattgtcaa tgagctggtg
3901 agggtgacct ctgagggggc tggcctgcag ctgcagaagg tgactgtgct gggggtggct
3961 actgcccccc agcaggtgct gagcaatggg gtgcctgtga gcaacttcac ctatagccct
4021 gacaccaagg tgctggacat ctgtgtgagc ctgctgatgg gggagcagtt cctggtgagc
4081 tggtgctaat ttaaatctcg agccgggcgg agtgtgttag tctctccaga gggaggctgg
4141 ttccccaggg aagcagagcc tgtgtgcggg cagcagctgt gtgcgggcct gggggttgtt
4201 aagtgcaatt atttttaata aaaggggcat ttggaaaaaa aaaaaaaagg tagcagtcga
4261 cagatgaatt ctgcagatct gtggcttcta gctgcccggg tggcatccct gtgacccctc
4321 cccagtgcct ctcctggccc tggaagttgc cactccagtg cccaccagcc ttgtcctaat
4381 aaaattaagt tgcatcattt tgtctgacta ggtgtccttc tataatatta tggggtggag
4441 gggggtggta tggagcaagg ggcaagttgg gaagacaacc tgtagggcct gcggggtcta
4501 ttgggaacca agctggagtg cagtggcaca atcttggctc actgcaatct ccgcctcctg
4561 ggttcaagcg attctcctgc ctcagcctcc cgagttgttg ggattccagg catgcatgac
4621 caggctcagc taatttttgt ttttttggta gagacggggt ttcaccatat tggccaggct
4681 ggtctccaac tcctaatctc aggtgatcta cccaccttgg cctcccaaat tgctgggatt
4741 acaggcgtga accactgctc ccttccctgt ccttctgatt ttaaaaaaaa gagaaatgtt
4801 ctggcacctg cacttgcact ggggacagcc tattttgcta gtttgttttg tttcgttttg
4861 ttttgatgga gagcgtatgt tgtttaaacg cggccgcgta gataagtagc atggcgggtt
4921 aatcattaac tacaaggaac ccctagtgat ggagttggcc actccctctc tgcgcgctcg
4981 ctcgctcact gaggccgggc gaccaaaggt cgcccgacgc ccgggctttg cccgggcggc
5041 ctcagtgagc gagcgagcgc gcagttaatt aaggcgccct aggccgaccc ttagactctg
5101 tactcagttc tataaacgag ccattggata cgagatccgt agattgataa gggacacgga
5161 atatccccgg acgcaataga caccggtgga cagcttggta tcctgagcac agtcgcgcgt
5221 ccgaatctag ctctacttta gaggccccgg attctgatgg tcgtagaccg cagaaccgat
5281 tgggggggatg agatctacta gttatcagca cacaattgcc cattatacgc gcgtataatg
5341 gactattgtg tgctgatata gggataacag ggtaattcta gagctagcat atggatccat
5401 cgatttgatg cggtattttc tccttacgca tctgtgcggt atttcacacc gcatacgtca
5461 aagcaaccat agtacgcgcc ctgtagcggc gcattaagcg cggcgggtgt ggtggttacg
5521 cgcagcgtga ccgctacact tgccagcgcc ctagcgcccg ctcctttcgc tttcttccct
5581 tcctttctcg ccacgttcgc cggctttccc cgtcaagctc taaatcgggg gctccctttа
5641 gggttccgat ttagtgcttt acggcacctc gaccccaaaa aacttgattt gggtgatggt
5701 tcacgtagtg ggccatcgcc ctgatagacg gtttttcgcc ctttgacgtt ggagtccacg
5761 ttctttaata gtggactctt gttccaaact ggaacaacac tcaactctat ctcgggctat
5821 tcttttgatt tataagggat tttgccgatt tcggtctatt ggttaaaaaa tgagctgatt
5881 taacaaaaat ttaacgcgaa ttttaacaaa atattaacgt ttacaatttt atggtgcact
5941 ctcagtacaa tctgctctga tgccgcatag ttaagccagc cccgacaccc gccaacaccc
6001 gctgacgcgc cctgacgggc ttgtctgctc ccggcatccg cttacagaca agctgtgacc
6061 gtctccggga gctgcatgtg tcagaggttt tcaccgtcat caccgaaacg cgcgagacga
6121 aagggcctcg tgatacgcct atttttatag gttaatgtca tgataataat ggtttcttag
6181 acgtcaggtg gcacttttcg gggaaatgtg cgcggaaccc ctatttgttt atttttctaa
6241 atacattcaa atatgtatcc gctcatgaga caataaccct gataaatgct tcaataatat
6301 tgaaaaagga agagtatgag ccatattcaa cgggaaacgt cgaggccgcg attaaattcc
6361 aacatggatg ctgatttata tgggtataaa tgggctcgcg ataatgtcgg gcaatcaggt
6421 gcgacaatct atcgcttgta tgggaagccc gatgcgccag agttgtttct gaaacatggc
6481 aaaggtagcg ttgccaatga tgttacagat gagatggtca gactaaactg gctgacggaa
6541 tttatgcctc ttccgaccat caagcatttt atccgtactc ctgatgatgc atggttactc
6601 accactgcga tccccggaaa aacagcattc caggtattag aagaatatcc tgattcaggt
6661 gaaaatattg ttgatgcgct ggcagtgttc ctgcgccggt tgcattcgat tcctgtttgt
6721 aattgtcctt ttaacagcga tcgcgtattt cgtctcgctc aggcgcaatc acgaatgaat
6781 aacggtttgg ttgatgcgag tgattttgat gacgagcgta atggctggcc tgttgaacaa
6841 gtctggaaag aaatgcataa acttttgcca ttctcaccgg attcagtcgt cactcatggt
6901 gatttctcac ttgataacct tatttttgac gaggggaaat taataggttg tattgatgtt
6961 ggacgagtcg gaatcgcaga ccgataccag gatcttgcca tcctatggaa ctgcctcggt
7021 gagttttctc cttcattaca gaaacggctt tttcaaaaat atggtattga taatcctgat
7081 atgaataaat tgcagtttca tttgatgctc gatgagtttt tctaagcgta taatggtcta
7141 gagctagcat atggatccat cgattccatt atacgcctgt cagaccaagt ttactcatat
7201 atactttaga ttgatttaaa acttcatttt taatttaaaa ggatctaggt gaagatcctt
7261 tttgataatc tcatgaccaa aatccctaa cgtgagtttt cgttccactg agcgtcagac
7321 cccgtagaaa agatcaaagg atcttcttga gatccttttt ttctgcgcgt aatctgctgc
7381 ttgcaaacaa aaaaaccacc gctaccagcg gtggtttgtt tgccggatca agagctacca
7441 actcttttтc cgaaggtaac tggcttcagc agagcgcaga taccaaatac tgttcttcta
7501 gtgtagccgt agttaggcca ccacttcaag aactctgtag caccgcctac atacctcgct
7561 ctgctaatcc tgttaccagt ggctgctgcc agtggcgata agtcgtgtct taccgggttg
7621 gactcaagac gatagttacc ggataaggcg cagcggtcgg gctgaacggg gggttcgtgc
7681 acacagccca gcttggagcg aacgacctac accgaactga gatacctaca gcgtgagcta
```

【化７３】

```
7741 tgagaaagcg ccacgcttcc cgaagggaga aaggcggaca ggtatccggt aagcggcagg
7801 gtcggaacag gagagcgcac gagggagctt ccagggggaa acgcctggta tctttatagt
7861 cctgtcgggt ttcgccacct ctgacttgag cgtcgatttt tgtgatgctc gtcaggggggg
7921 cggagcctat ggaaaaacgc cagcaacgcg gccttttтac ggttcctggc cttttgctgg
7981 ccttttgctc acatgt (配列番号 493)
```

**ｐＰ０８９＿ｓｅｑ３－ＩＬ２ｗｔ＿１１－５６欠失（配列番号４９４）**

【化７４】

```
   1 tctagagcta gcatatggat ccatcgattt agggataaca gggtaattat cagcacacaa
  61 ttgcccatta tacgcgcgta taatggacta ttgtgtgctg atatctgtac acttaagggc
 121 tagatcttag cttacgtcac tagagggtcc acgtttagtt tttaagatcc attgatctcc
 181 taaacgctgc aagattcgca acctggtata cttagcctag gcgctaggtc ctagtgcagc
 241 gggacttttt ttctaaagtc gttgagagga ggagtcgtca gaccagatag ctttgatgtc
 301 ctgatcggaa ggatcgttgg ccccccctgca ggcagctgtt aattaactgc gcgctcgctc
 361 gctcactgag gccgcccggg caaagcccgg gcgtcgggcg acctttggtc gcccggcctc
 421 agtgagcgag cgagcgcgca gagagggagt ggccaactcc atcactaggg gttccttgta
 481 gttaatgatt aacccgccat gctacttatc tacggcgcgc cacgcgttct aggagttaat
 541 ttttaaaaag cagtcaaaag tccaagtgcc cttgcgagca tttactctct ctgtttgctc
 601 tggttaataa tctcaggagc acaaacattc cttactagtt ctaggagtta atttttaaaa
 661 agcagtcaaa agtccaagtg cccttgcgag catttactct ctctgtttgc tctggttaat
 721 aatctcagga gcacaaacat tccttactag ttctagagcg gccgccagtg tgctggaatt
 781 cggctttttt agggctggaa gctacctttg acatcatttc ctctgcgaat gcatgtataa
 841 tttctacaga acctattaga aaggatcacc cagcctctgc ttttgtacaa ctttccctta
 901 aaaaactgcc aatcccactg ctgtttggcc caatagtgag aacttttcc tgctgcctct
 961 tggtgctttt gcctatggcc cctattctgc ctgctgaaga cactcttgcc agcatggact
1021 taaacccctc cagctctgac aatcctcttt ctcttttgtt ttacatgaag ggtctggcag
1081 ccaaagcaat cactcaaagt tcaaacctta tcatttttg ctttgttcct cttggccttg
1141 gttttgtaca tcagctttga aaataccatc ccagggttaa tgctggggtt aatttataac
1201 tgagagtgct ctagttctgc aatacaggac atgctataaa aatggaaaga tgttgctttc
1261 tgagagatca ggtggattct tgggcatttg cttaagcttg gtaccgccac catgggggtg
1321 aggcaccctc cctgttctca ctacagaatg cagctgctgt cctgcattgc actgtcactg
1381 gcactggtta ccaactcaca gcagggagct tctagacctg gacctagaga tgctcaggct
1441 catcctggaa gacctagagc tgtgcctaca cagtgtgatg tgcctcctaa ttctagattt
1501 gattgtgctc ctgataaggc tataacacag gagcagtgtg aggctagagg atgttgttat
1561 attcctgcta agcagggact gcagggagct cagatgggac agccttggtg ttttttcct
1621 ccttcttatc cttcttataa gctggagaat ctgtcttctt ctgagatggg atatacagct
1681 acactgacaa gaacaacacc tacatttttt cctaaggata ttctgacact gagactggat
1741 gtgatgatgg agacagagaa tagactgcat tttacaatta aggatcctgc taatagaaga
1801 tatgaggtgc ctctagagac acctagagtg cattctagag ctccttctcc tctgtattct
1861 gtggagtttt ctgaggagcc ttttggagtg attgtgcata gacagctgga tggaagagtg
1921 ctgctgaata caacagtggc tcctctgttt tttgctgatc agtttctgca gctgtctaca
1981 tctctgcctt ctcagtatat tacaggactg gctgagcatc tgtctcctct gatgctgtct
2041 acatcttgga caagaattac actgtggaat agagatctgg ctcctacacc tggagctaat
2101 ctgtatggat ctcatccttt ttatctggct ctggaggatg gaggatctgc tcatggagtg
2161 tttctgctga attctaatgc tatggatgta gtgctgcagc cttctcctgc tctgtcttgg
2221 agatctacag gaggaattct ggatgtgtat atttttctag gacctgagcc taagtctgtg
2281 gtgcagcagt atctggatgt agtgggatat ccttttatgc ctccttattg gggactggga
2341 tttcatctgt gtagatgggg atattcttct acagctatta caagacaggt ggttgagaat
2401 atgacaagag ctcattttcc tctggatgtg cagtggaatg atctagatta tatggattct
2461 agaagagatt ttacatttaa taaggatgga tttagagatt ttcctgctat ggtgcaggag
2521 ctgcatcagg gaggaagaag atatatgatg attgtggatc ctgctatttc ttcttctgga
2581 cctgctggat cttatagacc ttatgatgag ggactgagaa gaggagtgtt tattacaaat
2641 gagacaggac agcctctgat tggaaaggtg tggcctggat ctacagcttt tcctgatttt
2701 acaaatccta cagctctggc ttggtgggag gatatggtgg ctgagtttca tgatcaggtg
2761 ccttttgatg gaatgtggat tgatatgaat gagccttcta attttataag aggatctgag
2821 gatggatgtc ctaataatga gctagagaat cctccttatg tgcctggagt agtgggagga
2881 acactgcagg ctgctacaat ttgtgcttct tctcatcagt ttctgtctac acattataat
2941 ctgcataatc tgtatggact gacagaggct attgcttctc atagagctct ggtgaaggct
3001 agaggaacaa gacctttgt gatttctaga tctacatttg ctggacatgg aagatatgct
3061 ggacattgga caggagatgt atggtcttct tgggagcagc tagcttcttc tgtgcctgag
3121 attctgcagt ttaatctgct aggagtgcct ctggtgggag ctgatgtgtg tggatttctg
3181 ggaaatacat ctgaggagct gtgtgtgaga tggacacagc tgggagcttt ttatcctttt
3241 atgagaaatc ataattctct gctgtctctg cctcaggagc cttattcttt ttctgagcct
3301 gctcagcagg ctatgagaaa ggctctgaca ctgagatatg ctctgctgcc tcatctgtat
3361 acactgtttc atcaggctca tgtggctgga gagacagtag ctagacctct gtttctggag
3421 tttcctaagg attcttctac atggacagtt gatcatcagc tgctgtgggg agaggctctg
3481 ctgattacac ctgtgctgca ggctggaaag gctgaggtga caggatattt tcctctggga
3541 acatggtatg atctgcagac agtgcctata gaggctctgg gatctctgcc tcctcctcct
3601 gctgctccta gagagcctgc tattcattct gagggacagt gggtgacact gcctgctcct
```

【化７５】

```
3661 ctggatacaa ttaatgtgca tctgagagct ggatatatta ttcctctgca gggacctgga
3721 ctgacaacaa cagagtctag acagcagcct atggctctgg ctgtggctct gacaaaggga
3781 ggagaggcta gaggagagct gttttgggat gatggagagt ctctggaggt gctggagaga
3841 ggagcttata cacaggtgat ttttctggct agaaataata caattgtgaa tgagctggtg
3901 agagtgacat ctgagggagc tggactgcag ctgcagaagg tgacagtgct gggagtggct
3961 acagctcctc agcaggtgct gtctaatgga gtgcctgtgt ctaattttac atattctcct
4021 gatacaaagg tgctggatat ttgtgtgtct ctgctgatgg gagagcagtt tctggtgtct
4081 tggtgttaat gatttaaatc tcgagccggg cggagtgtgt tagtctctcc agagggaggc
4141 tggttcccca gggaagcaga gcctgtgtgc gggcagcagc tgtgtgcggg cctgggggtt
4201 gttaagtgca attatttta ataaaagggg catttggaaa aaaaaaaaaa aggtagcagt
4261 cgacagatga attctgcaga tctgtggctt ctagctgccc gggtggcatc cctgtgaccc
4321 ctccccagtg cctctcctgg ccctggaagt tgccactcca gtgcccacca gccttgtcct
4381 aataaaatta agttgcatca ttttgtctga ctaggtgtcc ttctataata ttatgggggtg
4441 gaggggggtg gtatggagca aggggcaagt tgggaagaca acctgtaggg cctgcggggt
4501 ctattgggaa ccaagctgga gtgcagtggc acaatcttgg ctcactgcaa tctccgcctc
4561 ctgggttcaa gcgattctcc tgcctcagcc tcccgagttg ttgggattcc aggcatgcat
4621 gaccaggctc agctaatttt tgtttttttg gtagagacgg ggtttcacca tattggccag
4681 gctggtctcc aactcctaat ctcaggtgat ctacccacct tggcctccca aattgctggg
4741 attacaggcg tgaaccactg ctcccttccc tgtccttctg attttaaaaa aaagagaaat
4801 gttctggcac ctgcacttgc actggggaca gcctattttg ctagtttgtt ttgtttcgtt
4861 ttgttttgat ggagagcgta tgttgtttaa acgcggccgc gtagataagt agcatggcgg
4921 gttaatcatt aactacaagg aacccctagt gatggagttg gccactccct ctctgcgcgc
4981 tcgctcgctc actgaggccg ggcgaccaaa ggtcgcccga cgcccgggct ttgcccgggc
5041 ggcctcagtg agcgagcgag cgcgcagtta attaaggcgc cctaggccga cccttagact
5101 ctgtactcag ttctataaac gagccattgg atacgagatc cgtagattga taagggacac
5161 ggaatatccc cggacgcaat agacaccggt ggacagcttg gtatcctgag cacagtcgcg
5221 cgtccgaatc tagctctact ttagaggccc cggattctga tggtcgtaga ccgcagaacc
5281 gattgggggg atgagatcta ctagttatca gcacacaatt gcccattata cgcgcgtata
5341 atggactatt gtgtgctgat atagggataa cagggtaatt ctagagctag catatggatc
5401 catcgatttg atgcggtatt ttctccttac gcatctgtgc ggtatttcac accgcatacg
5461 tcaaagcaac catagtacgc gccctgtagc ggcgcattaa gcgcggcggg tgtggtggtt
5521 acgcgcagcg tgaccgctac acttgccagc gccctagcgc ccgctccttt cgctttcttc
5581 ccttcctttc tcgccacgtt cgccggcttt ccccgtcaag ctctaaatcg ggggctccct
5641 ttagggttcc gatttagtgc tttacggcac ctcgacccca aaaaacttga tttgggtgat
5701 ggttcacgta gtgggccatc gccctgatag acggtttttc gccctttgac gttggagtcc
5761 acgttcttta atagtggact cttgttccaa actggaacaa cactcaactc tatctcgggc
5821 tattcttttg atttataagg gattttgccg atttcggtct attggttaaa aaatgagctg
5881 atttaacaaa aatttaacgc gaattttaac aaaatattaa cgtttacaat tttatggtgc
5941 actctcagta caatctgctc tgatgccgca tagttaagcc agccccgaca cccgccaaca
6001 cccgctgacg cgccctgacg ggcttgtctg ctcccggcat ccgcttacag acaagctgtg
6061 accgtctccg ggagctgcat gtgtcagagg ttttcaccgt catcaccgaa acgcgcgaga
6121 cgaaagggcc tcgtgatacg cctatttta taggttaatg tcatgataat aatggtttct
6181 tagacgtcag gtggcacttt tcggggaaat gtgcgcggaa cccctatttg tttatttttc
6241 taaatacatt caaatatgta tccgctcatg agacaataac cctgataaat gcttcaataa
6301 tattgaaaaa ggaagagtat gagccatatt caacgggaaa cgtcgaggcc gcgattaaat
6361 tccaacatgg atgctgattt atatgggtat aaatgggctc gcgataatgt cgggcaatca
6421 ggtgcgacaa tctatcgctt gtatgggaag cccgatgcgc cagagttgtt tctgaaacat
6481 ggcaaaggta gcgttgccaa tgatgttaca gatgagatgg tcagactaaa ctggctgacg
6541 gaatttatgc ctcttccgac catcaagcat tttatccgta ctcctgatga tgcatggtta
6601 ctcaccactg cgatccccgg aaaaacagca ttccaggtat tagaagaata tcctgattca
6661 ggtgaaaata ttgttgatgc gctggcagtg ttcctgcgcc ggttgcattc gattcctgtt
6721 tgtaattgtc cttttaacag cgatcgcgta tttcgtctcg ctcaggcgca atcacgaatg
6781 aataacggtt tggttgatgc gagtgatttt gatgacgagc gtaatggctg gcctgttgaa
6841 caagtctgga aagaaatgca taaacttttg ccattctcac cggattcagt cgtcactcat
6901 ggtgatttct cacttgataa ccttatttttt gacgagggga aattaatagg ttgtattgat
6961 gttggacgag tcggaatcgc agaccgatac caggatcttg ccatcctatg gaactgcctc
7021 ggtgagtttt ctccttcatt acagaaacgg ctttttcaaa aatatggtat tgataatcct
7081 gatatgaata aattgcagtt tcatttgatg ctcgatgagt ttttctaagc gtataatggt
7141 ctagagctag catatggatc catcgattcc attatacgcc tgtcagacca agtttactca
7201 tatatacttt agattgattt aaaacttcat ttttaattta aaaggatcta ggtgaagatc
7261 ctttttgata atctcatgac caaaatccct taacgtgagt tttcgttcca ctgagcgtca
7321 gaccccgtag aaaagatcaa aggatcttct tgagatcctt tttttctgcg cgtaatctgc
7381 tgcttgcaaa caaaaaaacc accgctacca gcggtggttt gtttgccgga tcaagagcta
7441 ccaactcttt ttccgaaggt aactggcttc agcagagcgc agataccaaa tactgttctt
7501 ctagtgtagc cgtagttagg ccaccacttc aagaactctg tagcaccgcc tacatacctc
7561 gctctgctaa tcctgttacc agtggctgct gccagtggcg ataagtcgtg tcttaccggg
7621 ttggactcaa gacgatagtt accggataag gcgcagcggt cgggctgaac gggggttcg
7681 tgcacacagc ccagcttgga gcgaacgacc tacaccgaac tgagatacct acagcgtgag
```

【化７６】

```
7741 ctatgagaaa gcgccacgct tcccgaaggg agaaaggcgg acaggtatcc ggtaagcggc
7801 agggtcggaa caggagagcg cacgagggag cttccagggg gaaacgcctg gtatctttat
7861 agtcctgtcg ggtttcgcca cctctgactt gagcgtcgat ttttgtgatg ctcgtcaggg
7921 gggcggagcc tatggaaaaa cgccagcaac gcggcctttt tacggttcct ggccttttgc
7981 tggccttttg ctcacatgt （配列番号 494）
```

**ｐＰ０９０＿ｓｅｑ３－２０１Ｉｇ＿１１－５６欠失（配列番号４９５）**

【化７７】

```
   1 tctagagcta gcatatggat ccatcgattt agggataaca gggtaattat cagcacacaa
  61 ttgcccatta tacgcgcgta taatggacta ttgtgtgctg atatctgtac acttaagggc
 121 tagatcttag cttacgtcac tagagggtcc acgtttagtt tttaagatcc attgatctcc
 181 taaacgctgc aagattcgca acctggtata cttagcctag gcgctaggtc ctagtgcagc
 241 gggacttttt ttctaaagtc gttgagagga ggagtcgtca gaccagatag ctttgatgtc
 301 ctgatcggaa ggatcgttgg ccccccctgca ggcagctgtt aattaactgc gcgctcgctc
 361 gctcactgag gccgcccggg caaagcccgg gcgtcgggcg acctttggtc gcccggcctc
 421 agtgagcgag cgagcgcgca gagagggagt ggccaactcc atcactaggg gttccttgta
 481 gttaatgatt aacccgccat gctacttatc tacggcgcgc cacgcgttct aggagttaat
 541 ttttaaaaag cagtcaaaag tccaagtgcc cttgcgagca tttactctct ctgtttgctc
 601 tggttaataa tctcaggagc acaaacattc cttactagtt ctaggagtta atttttaaaa
 661 agcagtcaaa agtccaagtg cccttgcgag catttactct ctctgtttgc tctggttaat
 721 aatctcagga gcacaaacat tccttactag ttctagagcg gccgccagtg tgctggaatt
 781 cggctttttt agggctggaa gctacctttg acatcatttc ctctgcgaat gcatgtataa
 841 tttctacaga acctattaga aaggatcacc cagcctctgc ttttgtacaa ctttccctta
 901 aaaaactgcc aatcccactg ctgtttggcc caatagtgag aacttttcc tgctgcctct
 961 tggtgctttt gcctatggcc cctattctgc ctgctgaaga cactcttgcc agcatggact
1021 taaacccctc cagctctgac aatcctcttt ctcttttgtt ttacatgaag ggtctggcag
1081 ccaaagcaat cactcaaagt tcaaacctta tcatttttg ctttgttcct cttggccttg
1141 gttttgtaca tcagctttga aaataccatc ccagggttaa tgctggggtt aatttataac
1201 tgagagtgct ctagttctgc aatacaggac atgctataaa aatggaaaga tgttgctttc
1261 tgagagatca ggtggattct tgggcatttg cttaagcttg gtaccgccac catgggggtg
1321 aggcaccctc cctgttctca tgagtttggg ctgagctggg tctttctggt ggccctgctg
1381 aagggagtcc agtgtgagca gcagggagct tctagacctg gacctagaga tgctcaggct
1441 catcctggaa gacctagagc tgtgcctaca cagtgtgatg tgcctcctaa ttctagattt
1501 gattgtgctc ctgataaggc tataacacag gagcagtgtg aggctagagg atgttgttat
1561 attcctgcta agcagggact gcagggagct cagatgggac agccttggtg ttttttcct
1621 ccttcttatc cttcttataa gctggagaat ctgtcttctt ctgagatggg atatacagct
1681 acactgacaa gaacaacacc tacatttttt cctaaggata ttctgacact gagactggat
1741 gtgatgatgg agacagagaa tagactgcat tttacaatta aggatcctgc taatagaaga
1801 tatgaggtgc ctctagagac acctagagtg cattctagag ctccttctcc tctgtattct
1861 gtggagtttt ctgaggagcc ttttggagtg attgtgcata gacagctgga tggaagagtg
1921 ctgctgaata caacagtggc tcctctgttt tttgctgatc agtttctgca gctgtctaca
1981 tctctgcctt ctcagtatat tacaggactg gctgagcatc tgtctcctct gatgctgtct
2041 acatcttgga caagaattac actgtggaat agagatctgg ctcctacacc tggagctaat
2101 ctgtatggat ctcatccttt ttatctggct ctggaggatg gaggatctgc tcatggagtg
2161 tttctgctga attctaatgc tatggatgta gtgctgcagc cttctcctgc tctgtcttgg
2221 agatctacag gaggaattct ggatgtgtat atttttctag gacctgagcc taagtctgtg
2281 gtgcagcagt atctggatgt agtgggatat ccttttatgc ctccttattg gggactggga
2341 tttcatctgt gtagatgggg atattcttct acagctatta caagacaggt ggttgagaat
2401 atgacaagag ctcattttcc tctggatgtg cagtggaatg atctagatta tatggattct
2461 agaagagatt ttacatttaa taaggatgga tttagagatt ttcctgctat ggtgcaggag
2521 ctgcatcagg gaggaagaag atatatgatg attgtggatc ctgctatttc ttcttctgga
2581 cctgctggat cttatagacc ttatgatgag ggactgagaa gaggagtgtt tattacaaat
2641 gagacaggac agcctctgat tggaaaggtg tggcctggat ctacagcttt tcctgatttt
2701 acaaatccta cagctctggc ttggtgggag gatatggtgg ctgagttcca tgatcaggtg
2761 cctttgatg gaatgtggat tgatatgaat gagccttcta attttataag aggatctgag
2821 gatggatgtc ctaataatga gctagagaat cctccttatg tgcctggagt agtgggagga
2881 acactgcagg ctgctacaat ttgtgcttct tctcatcagt ttctgtctac acattataat
2941 ctgcataatc tgtatggact gacagaggct attgcttctc atagagctct ggtgaaggct
3001 agaggaacaa gacctttgt gatttctaga tctacatttg ctggacatgg aagatatgct
3061 ggacattgga caggagatgt atggtcttct tgggagcagc tagcttcttc tgtgcctgag
3121 attctgcagt ttaatctgct aggagtgcct ctggtgggag ctgatgtgtg tggatttctg
3181 ggaaatacat ctgaggagct gtgtgtgaga tggacacagc tgggagcttt ttatcctttt
3241 atgagaaatc ataattctct gctgtctctg cctcaggagc cttattcttt ttctgagcct
3301 gctcagcagg ctatgagaaa ggctctgaca ctgagatatg ctctgctgcc tcatctgtat
3361 acactgtttc atcaggctca tgtggctgga gagacagtag ctagacctct gtttctggag
3421 tttcctaagg attcttctac atggacagtt gatcatcagc tgctgtgggg agaggctctg
3481 ctgattacac ctgtgctgca ggctggaaag gctgaggtga caggatattt tcctctggga
3541 acatggtatg atctgcagac agtgcctata gaggctctgg gatctctgcc tcctcctcct
3601 gctgctccta gagagcctgc tattcattct gagggacagt gggtgacact gcctgctcct
```

【化７８】

```
3661 ctggatacaa ttaatgtgca tctgagagct ggatatatta ttcctctgca gggacctgga
3721 ctgacaacaa cagagtctag acagcagcct atggctctgg ctgtggctct gacaaaggga
3781 ggagaggcta gaggagagct gttttgggat gatggagagt ctctggaggt gctggagaga
3841 ggagcttata cacaggtgat ttttctggct agaaataata caattgtgaa tgagctggtg
3901 agagtgacat ctgagggagc tggactgcag ctgcagaagg tgacagtgct gggagtggct
3961 acagctcctc agcaggtgct gtctaatgga gtgcctgtgt ctaattttac atattctcct
4021 gatacaaagg tgctggatat ttgtgtgtct ctgctgatgg gagagcagtt tctggtgtct
4081 tggtgttaat gatttaaatc tcgagccggg cggagtgtgt tagtctctcc agagggaggc
4141 tggttcccca gggaagcaga gcctgtgtgc gggcagcagc tgtgtgcggg cctgggggtt
4201 gttaagtgca attatttta ataaaagggg catttggaaa aaaaaaaaaa aggtagcagt
4261 cgacagatga attctgcaga tctgtggctt ctagctgccc gggtggcatc cctgtgaccc
4321 ctccccagtg cctctcctgg ccctggaagt tgccactcca gtgcccacca gccttgtcct
4381 aataaaatta agttgcatca ttttgtctga ctaggtgtcc ttctataata ttatggggtg
4441 gaggggggtg gtatggagca aggggcaagt tgggaagaca acctgtaggg cctgcggggt
4501 ctattgggaa ccaagctgga gtgcagtggc acaatcttgg ctcactgcaa tctccgcctc
4561 ctgggttcaa gcgattctcc tgcctcagcc tcccgagttg ttgggattcc aggcatgcat
4621 gaccaggctc agctaatttt tgtttttttg gtagagacgg ggtttcacca tattggccag
4681 gctggtctcc aactcctaat ctcaggtgat ctacccacct tggcctccca aattgctggg
4741 attacaggcg tgaaccactg ctcccttccc tgtccttctg attttaaaaa aaagagaaat
4801 gttctggcac ctgcacttgc actggggaca gcctattttg ctagtttgtt ttgtttcgtt
4861 ttgttttgat ggagagcgta tgttgtttaa acgcggccgc gtagataagt agcatggcgg
4921 gttaatcatt aactacaagg aacccctagt gatggagttg gccactccct ctctgcgcgc
4981 tcgctcgctc actgaggccg ggcgaccaaa ggtcgcccga cgcccgggct ttgcccgggc
5041 ggcctcagtg agcgagcgag cgcgcagtta attaaggcgc cctaggccga cccttagact
5101 ctgtactcag ttctataaac gagccattgg atacgagatc cgtagattga taagggacac
5161 ggaatatccc cggacgcaat agacaccggt ggacagcttg gtatcctgag cacagtcgcg
5221 cgtccgaatc tagctctact ttagaggccc cggattctga tggtcgtaga ccgcagaacc
5281 gattgggggg atgagatcta ctagttatca gcacacaatt gcccattata cgcgcgtata
5341 atggactatt gtgtgctgat atagggataa cagggtaatt ctagagctag catatggatc
5401 catcgatttg atgcggtatt ttctccttac gcatctgtgc ggtatttcac accgcatacg
5461 tcaaagcaac catagtacgc gccctgtagc ggcgcattaa gcgcggcggg tgtggtggtt
5521 acgcgcagcg tgaccgctac acttgccagc gccctagcgc ccgctccttt cgctttcttc
5581 ccttcctttc tcgccacgtt cgccggcttt ccccgtcaag ctctaaatcg ggggctccct
5641 ttagggttcc gatttagtgc tttacggcac ctcgacccca aaaaacttga tttgggtgat
5701 ggttcacgta gtgggccatc gccctgatag acggtttttc gccctttgac gttggagtcc
5761 acgttcttta atagtggact cttgttccaa actggaacaa cactcaactc tatctcgggc
5821 tattcttttg atttataagg gattttgccg atttcggtct attggttaaa aaatgagctg
5881 atttaacaaa aatttaacgc gaattttaac aaaatattaa cgtttacaat tttatggtgc
5941 actctcagta caatctgctc tgatgccgca tagttaagcc agccccgaca cccgccaaca
6001 cccgctgacg cgccctgacg ggcttgtctg ctcccggcat ccgcttacag acaagctgtg
6061 accgtctccg ggagctgcat gtgtcagagg ttttcaccgt catcaccgaa acgcgcgaga
6121 cgaaagggcc tcgtgatacg cctatttttа taggttaatg tcatgataat aatggtttct
6181 tagacgtcag gtggcacttt tcggggaaat gtgcgcggaa cccctatttg tttatttttc
6241 taaatacatt caaatatgta tccgctcatg agacaataac cctgataaat gcttcaataa
6301 tattgaaaaa ggaagagtat gagccatatt caacgggaaa cgtcgaggcc gcgattaaat
6361 tccaacatgg atgctgattt atatgggtat aaatgggctc gcgataatgt cgggcaatca
6421 ggtgcgacaa tctatcgctt gtatgggaag cccgatgcgc cagagttgtt tctgaaacat
6481 ggcaaaggta gcgttgccaa tgatgttaca gatgagatgg tcagactaaa ctggctgacg
6541 gaatttatgc ctcttccgac catcaagcat tttatccgta ctcctgatga tgcatggtta
6601 ctcaccactg cgatccccgg aaaaacagca ttccaggtat tagaagaata tcctgattca
6661 ggtgaaaata ttgttgatgc gctggcagtg ttcctgcgcc ggttgcattc gattcctgtt
6721 tgtaattgtc cttttaacag cgatcgcgta tttcgtctcg ctcaggcgca atcacgaatg
6781 aataacggtt tggttgatgc gagtgatttt gatgacgagc gtaatggctg gcctgttgaa
6841 caagtctgga aagaaatgca taaacttttg ccattctcac cggattcagt cgtcactcat
6901 ggtgatttct cacttgataa ccttattttt gacgagggga aattaatagg ttgtattgat
6961 gttggacgag tcggaatcgc agaccgatac caggatcttg ccatcctatg gaactgcctc
7021 ggtgagtttt ctccttcatt acagaaacgg ctttttcaaa aatatggtat tgataatcct
7081 gatatgaata aattgcagtt tcatttgatg ctcgatgagt ttttctaagc gtataatggt
7141 ctagagctag catatggatc catcgattcc attatacgcc tgtcagacca agtttactca
7201 tatatacttt agattgattt aaaacttcat ttttaattta aaaggatcta ggtgaagatc
7261 ctttttgata atctcatgac caaaatccct taacgtgagt tttcgttcca ctgagcgtca
7321 gaccccgtag aaaagatcaa aggatcttct tgagatcctt ttttctgcg cgtaatctgc
7381 tgcttgcaaa caaaaaaacc accgctacca gcggtggttt gtttgccgga tcaagagcta
7441 ccaactcttt ttccgaaggt aactggcttc agcagagcgc agataccaaa tactgttctt
7501 ctagtgtagc cgtagttagg ccaccacttc aagaactctg tagcaccgcc tacatacctc
7561 gctctgctaa tcctgttacc agtggctgct gccagtggcg ataagtcgtg tcttaccggg
7621 ttggactcaa gacgatagtt accggataag gcgcagcggt cgggctgaac gggggttcg
7681 tgcacacagc ccagcttgga gcgaacgacc tacaccgaac tgagatacct acagcgtgag
```

【化７９】

```
7741 ctatgagaaa gcgccacgct tcccgaaggg agaaaggcgg acaggtatcc ggtaagcggc
7801 agggtcggaa caggagagcg cacgagggag cttccagggg gaaacgcctg gtatctttat
7861 agtcctgtcg ggtttcgcca cctctgactt gagcgtcgat ttttgtgatg ctcgtcaggg
7921 gggcggagcc tatggaaaaa cgccagcaac gcggcctttt tacggttcct ggccttttgc
7981 tggccttttg ctcacatgt （配列番号495）
```

**ｐＰ０９１＿ｓｅｑ１００－ＩＬ２ｗｔ＿２８－５６欠失（配列番号４９６）**

【化８０】

```
   1 tctagagcta gcatatggat ccatcgattt agggataaca gggtaattat cagcacacaa
  61 ttgcccatta tacgcgcgta taatggacta ttgtgtgctg atatctgtac acttaagggc
 121 tagatcttag cttacgtcac tagagggtcc acgtttagtt tttaagatcc attgatctcc
 181 taaacgctgc aagattcgca acctggtata cttagcctag gcgctaggtc ctagtgcagc
 241 gggacttttt ttctaaagtc gttgagagga ggagtcgtca gaccagatag ctttgatgtc
 301 ctgatcggaa ggatcgttgg ccccccctgca ggcagctgtt aattaactgc gcgctcgctc
 361 gctcactgag gccgcccggg caaagcccgg gcgtcgggcg acctttggtc gcccggcctc
 421 agtgagcgag cgagcgcgca gagagggagt ggccaactcc atcactaggg gttccttgta
 481 gttaatgatt aacccgccat gctacttatc tacggcgcgc cacgcgttct aggagttaat
 541 ttttaaaaag cagtcaaaag tccaagtgcc cttgcgagca tttactctct ctgtttgctc
 601 tggttaataa tctcaggagc acaaacattc cttactagtt ctaggagtta atttttaaaa
 661 agcagtcaaa agtccaagtg cccttgcgag catttactct ctctgtttgc tctggttaat
 721 aatctcagga gcacaaacat tccttactag ttctagagcg gccgccagtg tgctggaatt
 781 cggctttttt agggctggaa gctacctttg acatcatttc ctctgcgaat gcatgtataa
 841 tttctacaga acctattaga aaggatcacc cagcctctgc ttttgtacaa ctttccctta
 901 aaaaactgcc aatcccactg ctgtttggcc caatagtgag aacttttcc tgctgcctct
 961 tggtgctttt gcctatggcc cctattctgc ctgctgaaga cactcttgcc agcatggact
1021 taaacccctc cagctctgac aatcctcttt ctcttttgtt ttacatgaag ggtctggcag
1081 ccaaagcaat cactcaaagt tcaaacctta tcatttttg ctttgttcct cttggccttg
1141 gttttgtaca tcagctttga aaataccatc ccagggttaa tgctggggtt aatttataac
1201 tgagagtgct ctagttctgc aatacaggac atgctataaa aatggaaaga tgttgctttc
1261 tgagagatca ggtggattct tgggcatttg cttaagcttg gtaccgccac catgggggtg
1321 aggcaccctc cctgttctca caggctgctg gctgtgtgtg ctctggtgtc tctggccact
1381 gctgccctgc tgtacagaat gcagctgctg tcctgcattg cactgtcact ggcactggtt
1441 accaactcac agcaggggcc cagcaggcca ggccccaggg atgcccaggc ccaccctggc
1501 agacccaggg ctgtgcccac ccagtgtgat gtgcctccca acagcagatt tgactgtgcc
1561 cctgataagg ccattactca ggaacagtgt gaggccaggg gctgctgcta tatccctgcc
1621 aagcagggcc tgcaggggcc ccagatgggg cagccctggt gcttcttccc ccccagctac
1681 ccctcttata agctggagaa tctgagcagc tctgaaatgg gctacactgc cactctgacc
1741 aggactaccc ccaccttctt ccccaaggat attctgactc tgaggctgga tgtgatgatg
1801 gagactgaga acaggctgca cttcaccatc aaggaccctg ccaacaggag gtatgaggtg
1861 cccctggaaa ctcccagggt gcactctagg gcccccagcc ccctgtattc tgtggagttc
1921 tctgaggagc cttttggggt cattgtccac aggcagctgg atggcagggt gctgctgaat
1981 actactgtgg cccctctgtt ctttgctgac cagttcctgc agctgagcac cagcctgcct
2041 tctcagtaca ttactggcct ggctgagcat ctgagccccc tgatgctgag cacctcttgg
2101 accagaatca ccctgtggaa cagggacctg gctcccactc ctggggccaa cctgtatggc
2161 agccaccccct tctacctggc cctggaggat gggggctctg cccatggggt gttcctgctg
2221 aacagcaatg ccatggatgt ggtgctgcag ccctctcctg ccctgtcttg gagatctact
2281 gggggcatcc tggatgtgta tatcttcctg gggcctgagc ccaagtctgt ggtgcagcag
2341 tacctggatg tggtgggcta ccccttcatg ccccccctact ggggcctggg cttccacctg
2401 tgcaggtggg gctactcttc tactgctatc accaggcagg tggtggagaa catgaccagg
2461 gctcacttcc ctctggatgt gcagtggaat gacctggact acatggactc taggagagac
2521 ttcactttta ataaggatgg gttcagggac tttcctgcca tggtgcagga gctgcatcag
2581 gggggcagga gatatatgat gattgtggac cctgctattt ctagctctgg ccctgctggc
2641 agctataggc cctatgatga ggggctgagg agggggtgt tcatcactaa tgagactggc
2701 cagcccctga ttggcaaggt gtggcctggc tctactgcct tccctgattt caccaacccc
2761 actgccctgg cctggtggga ggatatggtg gctgagtttc atgaccaggt gccctttgat
2821 ggcatgtgga ttgacatgaa tgagcccagc aactttatca ggggctctga agatggctgc
2881 cccaacaatg agctggagaa ccccccctat gtgcctgggg tggtgggggg caccctgcag
2941 gctgccacca tctgtgccag cagccaccag ttcctgagca cccactataa cctgcacaac
3001 ctgtatggcc tgactgaggc cattgcctct cacagggccc tggtgaaggc taggggggact
3061 aggccctttg tgatcagcag gtctactttt gctggccatg gcaggtatgc tgggcactgg
3121 actggggatg tgtggtctag ctgggagcag ctggccagct ctgtgcctga gatcctgcag
3181 tttaatctgc tgggggtgcc cctggtgggg gctgatgtgt gtggcttcct gggcaatacc
3241 tctgaggagc tgtgtgtgag gtggactcag ctgggggctt tctacccctt catgagaaac
3301 cacaactctc tgctgagcct gccccaggag ccctattctt tttctgagcc tgcccagcag
3361 gctatgagga aggccctgac tctgaggtat gccctgctgc cccacctgta taccctgttc
3421 catcaggccc atgtggctgg ggagactgtg gccagacctc tgttcctgga gttccccaag
3481 gatagctcta cttggactgt ggaccaccag ctgctgtggg gggaggctct gctgatcacc
3541 cctgtgctgc aggctgggaa ggctgaggtg actggctatt tccccctggg cacctggtat
3601 gatctgcaga ctgtgcccat tgaggccctg ggctctctgc cccctccccc tgctgccccc
```

【化８１】

```
3661 agggagcctg ccatccactc tgagggccag tgggtgaccc tgcctgcccc tctggacact
3721 atcaatgtgc acctgagggc tggctacatc atccccctgc agggccctgg cctgactacc
3781 actgagtcta ggcagcagcc catggccctg gctgtggctc tgaccaaggg gggggaggcc
3841 agggggggagc tgttctggga tgatggggag tctctggagg tgctggagag gggggcctac
3901 acccaggtga tcttcctggc taggaataac accattgtca atgagctggt gagggtgacc
3961 tctgaggggg ctggcctgca gctgcagaag gtgactgtgc tgggggtggc tactgccccc
4021 cagcaggtgc tgagcaatgg ggtgcctgtg agcaacttca cctatagccc tgacaccaag
4081 gtgctggaca tctgtgtgag cctgctgatg ggggagcagt tcctggtgag ctggtgctaa
4141 tttaaatctc gagccgggcg gagtgtgtta gtctctccag agggaggctg gttccccagg
4201 gaagcagagc ctgtgtgcgg gcagcagctg tgtgcgggcc tgggggttgt taagtgcaat
4261 tatttttaat aaaaggggca tttggaaaaa aaaaaaaaag gtagcagtcg acagatgaat
4321 tctgcagatc tgtggcttct agctgcccgg gtggcatccc tgtgaccccc ccccagtgcc
4381 tctcctggcc ctggaagttg ccactccagt gcccaccagc cttgtcctaa taaaattaag
4441 ttgcatcatt ttgtctgact aggtgtcctt ctataatatt atggggtgga ggggggtggt
4501 atggagcaag gggcaagttg ggaagacaac ctgtagggcc tgcggggtct attgggaacc
4561 aagctggagt gcagtggcac aatcttggct cactgcaatc tccgcctcct gggttcaagc
4621 gattctcctg cctcagcctc ccgagttgtt gggattccag gcatgcatga ccaggctcag
4681 ctaatttttg ttttttggt agagacgggg tttcaccata ttggccaggc tggtctccaa
4741 ctcctaatct caggtgatct acccacctg gcctcccaaa ttgctgggat tacaggcgtg
4801 aaccactgct cccttccctg tccttctgat tttaaaaaaa agagaaatgt tctggcacct
4861 gcacttgcac tggggacagc ctattttgct agtttgtttt gtttcgtttt gttttgatgg
4921 agagcgtatg ttgtttaaac gcggccgcgt agataagtag catggcgggt taatcattaa
4981 ctacaaggaa cccctagtga tggagttggc cactccctct ctgcgcgctc gctcgctcac
5041 tgaggccggg cgaccaaagg tcgcccgacg cccgggcttt gcccgggcgg cctcagtgag
5101 cgagcgagcg cgcagttaat taaggcgccc taggccgacc cttagactct gtactcagtt
5161 ctataaacga gccattggat acgagatccg tagattgata agggacacgg aatatccccg
5221 gacgcaatag acaccggtgg acagcttggt atcctgagca cagtcgcgcg tccgaatcta
5281 gctctacttt agaggccccg gattctgatg gtcgtagacc gcagaaccga ttggggggat
5341 gagatctact agttatcagc acacaattgc ccattatacg cgcgtataat ggactattgt
5401 gtgctgatat agggataaca gggtaattct agagctagca tatggatcca tcgatttgat
5461 gcggtatttt ctccttacgc atctgtgcgg tatttcacac cgcatacgtc aaagcaacca
5521 tagtacgcgc cctgtagcgg cgcattaagc gcggcgggtg tggtggttac gcgcagcgtg
5581 accgctacac ttgccagcgc cctagcgccc gctcctttcg ctttcttccc ttcctttctc
5641 gccacgttcg ccggctttcc ccgtcaagct ctaaatcggg ggctcccttt agggttccga
5701 tttagtgctt tacggcacct cgaccccaaa aaacttgatt tgggtgatgg ttcacgtagt
5761 gggccatcgc cctgatagac ggtttttcgc cctttgacgt tggagtccac gttctttaat
5821 agtggactct tgttccaaac tggaacaaca ctcaactcta tctcgggcta ttcttttgat
5881 ttataaggga ttttgccgat ttcggtctat tggttaaaaa atgagctgat ttaacaaaaa
5941 tttaacgcga attttaacaa aatattaacg tttacaattt tatggtgcac tctcagtaca
6001 atctgctctg atgccgcata gttaagccag ccccgacacc cgccaacacc cgctgacgcg
6061 ccctgacggg cttgtctgct cccggcatcc gcttacagac aagctgtgac cgtctccggg
6121 agctgcatgt gtcagaggtt ttcaccgtca tcaccgaaac gcgcgagacg aaagggcctc
6181 gtgatacgcc tatttttata ggttaatgtc atgataataa tggtttctta gacgtcaggt
6241 ggcacttttc ggggaaatgt gcgcggaacc cctatttgtt tatttttcta aatacattca
6301 aatatgtatc cgctcatgag acaataaccc tgataaatgc ttcaataata ttgaaaaagg
6361 aagagtatga gccatattca acgggaaacg tcgaggccgc gattaaattc caacatggat
6421 gctgatttat atgggtataa atgggctcgc gataatgtcg ggcaatcagg tgcgacaatc
6481 tatcgcttgt atgggaagcc cgatgcgcca gagttgtttc tgaaacatgg caaaggtagc
6541 gttgccaatg atgttacaga tgagatggtc agactaaact ggctgacgga atttatgcct
6601 cttccgacca tcaagcattt tatccgtact cctgatgatg catggttact caccactgcg
6661 atccccggaa aaacagcatt ccaggtatta gaagaatatc ctgattcagg tgaaaatatt
6721 gttgatgcgc tggcagtgtt cctgcgccgg ttgcattcga ttcctgtttg taattgtcct
6781 tttaacagcg atcgcgtatt tcgtctcgct caggcgcaat cacgaatgaa taacggtttg
6841 gttgatgcga gtgattttga tgacgagcgt aatggctggc ctgttgaaca agtctggaaa
6901 gaaatgcata aacttttgcc attctcaccg gattcagtcg tcactcatgg tgatttctca
6961 cttgataacc ttatttttga cgaggggaaa ttaataggtt gtattgatgt tggacgagtc
7021 ggaatcgcag accgatacca ggatcttgcc atcctatgga actgcctcgg tgagttttct
7081 ccttcattac agaaacggct ttttcaaaaa tatggtattg ataatcctga tatgaataaa
7141 ttgcagtttc atttgatgct cgatgagttt ttctaagcgt ataatggtct agagctagca
7201 tatggatcca tcgattccat tatacgcctg tcagaccaag tttactcata tatactttag
7261 attgatttaa aacttcattt ttaatttaaa aggatctagg tgaagatcct ttttgataat
7321 ctcatgacca aaatccctta acgtgagttt tcgttccact gagcgtcaga ccccgtagaa
7381 aagatcaaag gatcttcttg agatcctttt tttctgcgcg taatctgctg cttgcaaaca
7441 aaaaaaccac cgctaccagc ggtggtttgt ttgccggatc aagagctacc aactcttttt
7501 ccgaaggtaa ctggcttcag cagagcgcag ataccaaata ctgttcttct agtgtagccg
7561 tagttaggcc accacttcaa gaactctgta gcaccgccta catacctcgc tctgctaatc
7621 ctgttaccag tggctgctgc cagtggcgat aagtcgtgtc ttaccgggtt ggactcaaga
7681 cgatagttac cggataaggc gcagcggtcg ggctgaacgg ggggttcgtg cacacagccc
```

【化８２】

```
7741 agcttggagc gaacgaccta caccgaactg agatacctac agcgtgagct atgagaaagc
7801 gccacgcttc ccgaagggag aaaggcggac aggtatccgg taagcggcag ggtcggaaca
7861 ggagagcgca cgagggagct tccagggggа aacgcctggt atctttatag tcctgtcggg
7921 tttcgccacc tctgacttga gcgtcgattt ttgtgatgct cgtcaggggg gcggagccta
7981 tggaaaaacg ccagcaacgc ggccttttta cggttcctgg ccttttgctg gccttttgct
8041 cacatgt （配列番号496）
```

**ｐＰ０９２＿ｓｅｑ１００－２０１Ｉｇ＿２８－５６欠失（配列番号４９７）**

【化８３】

```
   1 tctagagcta gcatatggat ccatcgattt agggataaca gggtaattat cagcacacaa
  61 ttgcccatta tacgcgcgta taatggacta ttgtgtgctg atatctgtac acttaagggc
 121 tagatcttag cttacgtcac tagagggtcc acgtttagtt tttaagatcc attgatctcc
 181 taaacgctgc aagattcgca acctggtata cttagcctag gcgctaggtc ctagtgcagc
 241 gggacttttt ttctaaagtc gttgagagga ggagtcgtca gaccagatag ctttgatgtc
 301 ctgatcggaa ggatcgttgg ccccccctgca ggcagctgtt aattaactgc gcgctcgctc
 361 gctcactgag gccgcccggg caaagcccgg gcgtcgggcg acctttggtc gcccggcctc
 421 agtgagcgag cgagcgcgca gagagggagt ggccaactcc atcactaggg gttccttgta
 481 gttaatgatt aacccgccat gctacttatc tacggcgcgc cacgcgttct aggagttaat
 541 ttttaaaaag cagtcaaaag tccaagtgcc cttgcgagca tttactctct ctgtttgctc
 601 tggttaataa tctcaggagc acaaacattc cttactagtt ctaggagtta atttttaaaa
 661 agcagtcaaa agtccaagtg cccttgcgag catttactct ctctgtttgc tctggttaat
 721 aatctcagga gcacaaacat tccttactag ttctagagcg gccgccagtg tgctggaatt
 781 cggctttttt agggctggaa gctacctttg acatcatttc ctctgcgaat gcatgtataa
 841 tttctacaga acctattaga aaggatcacc cagcctctgc ttttgtacaa ctttccctta
 901 aaaaactgcc aatcccactg ctgtttggcc caatagtgag aacttttcc tgctgcctct
 961 tggtgctttt gcctatggcc cctattctgc ctgctgaaga cactcttgcc agcatggact
1021 taaacccctc cagctctgac aatcctcttt ctcttttgtt ttacatgaag ggtctggcag
1081 ccaaagcaat cactcaaagt tcaaacctta tcatttttg ctttgttcct cttggccttg
1141 gttttgtaca tcagctttga aaataccatc ccagggttaa tgctggggtt aatttataac
1201 tgagagtgct ctagttctgc aatacaggac atgctataaa aatggaaaga tgttgctttc
1261 tgagagatca ggtggattct tgggcatttg cttaagcttg gtaccgccac catgggggtg
1321 aggcaccctc cctgttctca caggctgctg gctgtgtgtg ctctggtgtc tctggccact
1381 gctgccctgc tggagtttgg gctgagctgg gtctttctgg tggccctgct gaagggagtc
1441 cagtgtgagc agcagggggc cagcaggcca ggccccaggg atgcccaggc ccaccctggc
1501 agacccaggg ctgtgcccac ccagtgtgat gtgcctccca acagcagatt tgactgtgcc
1561 cctgataagg ccattactca ggaacagtgt gaggccaggg gctgctgcta tatccctgcc
1621 aagcagggcc tgcagggggc ccagatgggg cagccctggt gcttcttccc ccccagctac
1681 ccctcttata agctggagaa tctgagcagc tctgaaatgg gctacactgc cactctgacc
1741 aggactaccc ccaccttctt ccccaaggat attctgactc tgaggctgga tgtgatgatg
1801 gagactgaga acaggctgca cttcaccatc aaggaccctg ccaacaggag gtatgaggtg
1861 cccctggaaa ctcccagggt gcactctagg gcccccagcc ccctgtattc tgtggagttc
1921 tctgaggagc cttttggggt cattgtccac aggcagctgg atggcagggt gctgctgaat
1981 actactgtgg cccctctgtt ctttgctgac cagttcctgc agctgagcac cagcctgcct
2041 tctcagtaca ttactggcct ggctgagcat ctgagccccc tgatgctgag cacctcttgg
2101 accagaatca ccctgtggaa cagggacctg gctcccactc ctggggccaa cctgtatggc
2161 agccaccccc tctacctggc cctggaggat gggggctctg cccatggggt gttcctgctg
2221 aacagcaatg ccatggatgt ggtgctgcag ccctctcctg ccctgtcttg gagatctact
2281 gggggcatcc tggatgtgta tatcttcctg gggcctgagc ccaagtctgt ggtgcagcag
2341 tacctggatg tggtgggcta ccccttcatg ccccccctact ggggcctggg cttccacctg
2401 tgcaggtggg gctactcttc tactgctatc accaggcagg tggtggagaa catgaccagg
2461 gctcacttcc ctctggatgt gcagtggaat gacctggact acatggactc taggagagac
2521 ttcactttta ataaggatgg gttcagggac tttcctgcca tggtgcagga gctgcatcag
2581 gggggcagga gatatatgat gattgtggac cctgctattt ctagctctgg ccctgctggc
2641 agctataggc cctatgatga ggggctgagg agggggtgt tcatcactaa tgagactggc
2701 cagcccctga ttggcaaggt gtggcctggc tctactgcct tccctgattt caccaacccc
2761 actgccctgg cctggtggga ggatatggtg gctgagtttc atgaccaggt gccctttgat
2821 ggcatgtgga ttgacatgaa tgagcccagc aactttatca ggggctctga agatggctgc
2881 cccaacaatg agctggagaa ccccccctat gtgcctgggg tggtgggggg caccctgcag
2941 gctgccacca tctgtgccag cagccaccag ttcctgagca cccactataa cctgcacaac
3001 ctgtatggcc tgactgaggc cattgcctct cacagggccc tggtgaaggc taggggact
3061 aggccctttg tgatcagcag gtctactttt gctggccatg gcaggtatgc tgggcactgg
3121 actggggatg tgtggtctag ctgggagcag ctggccagct ctgtgcctga gatcctgcag
3181 tttaatctgc tgggggtgcc cctggtgggg gctgatgtgt gtggcttcct gggcaatacc
3241 tctgaggagc tgtgtgtgag gtggactcag ctgggggctt tctacccctt catgagaaac
3301 cacaactctc tgctgagcct gccccaggag ccctattctt tttctgagcc tgcccagcag
3361 gctatgagga aggccctgac tctgaggtat gccctgctgc cccacctgta taccctgttc
3421 catcaggccc atgtggctgg ggagactgtg gccagacctc tgttcctgga gttccccaag
3481 gatagctcta cttggactgt ggaccaccag ctgctgtggg gggaggctct gctgatcacc
3541 cctgtgctgc aggctgggaa ggctgaggtg actggctatt tccccctggg cacctggtat
```

【化８４】

```
3601 gatctgcaga ctgtgcccat tgaggccctg ggctctctgc cccctccccc tgctgccccc
3661 agggagcctg ccatccactc tgagggccag tgggtgaccc tgcctgcccc tctggacact
3721 atcaatgtgc acctgagggc tggctacatc atccccctgc agggccctgg cctgactacc
3781 actgagtcta ggcagcagcc catggccctg gctgtggctc tgaccaaggg gggggaggcc
3841 agggggggagc tgttctggga tgatggggag tctctggagg tgctggagag gggggcctac
3901 acccaggtga tcttcctggc taggaataac accattgtca atgagctggt gagggtgacc
3961 tctgaggggg ctggcctgca gctgcagaag gtgactgtgc tgggggtggc tactgccccc
4021 cagcaggtgc tgagcaatgg ggtgcctgtg agcaacttca cctatagccc tgacaccaag
4081 gtgctggaca tctgtgtgag cctgctgatg ggggagcagt tcctggtgag ctggtgctaa
4141 tttaaatctc gagccgggcg gagtgtgtta gtctctccag agggaggctg gttccccagg
4201 gaagcagagc ctgtgtgcgg gcagcagctg tgtgcgggcc tgggggttgt taagtgcaat
4261 tatttttaat aaaaggggca tttggaaaaa aaaaaaaaag gtagcagtcg acagatgaat
4321 tctgcagatc tgtggcttct agctgcccgg gtggcatccc tgtgaccctc ccccagtgcc
4381 tctcctggcc ctggaagttg ccactccagt gcccaccagc cttgtcctaa taaaattaag
4441 ttgcatcatt ttgtctgact aggtgtcctt ctataatatt atggggtgga gggggggtggt
4501 atggagcaag gggcaagttg ggaagacaac ctgtagggcc tgcggggtct attgggaacc
4561 aagctggagt gcagtggcac aatcttggct cactgcaatc tccgcctcct gggttcaagc
4621 gattctcctg cctcagcctc ccgagttgtt gggattccag gcatgcatga ccaggctcag
4681 ctaatttttg ttttttggt agagacgggg tttcaccata ttggccaggc tggtctccaa
4741 ctcctaatct caggtgatct acccaccttg gcctcccaaa ttgctgggat tacaggcgtg
4801 aaccactgct cccttccctg tccttctgat tttaaaaaaa agagaaatgt tctggcacct
4861 gcacttgcac tggggacagc ctattttgct agtttgtttt gtttcgtttt gttttgatgg
4921 agagcgtatg ttgtttaaac gcggccgcgt agataagtag catggcgggt taatcattaa
4981 ctacaaggaa cccctagtga tggagttggc cactccctct ctgcgcgctc gctcgctcac
5041 tgaggccggg cgaccaaagg tcgcccgacg cccgggcttt gcccgggcgg cctcagtgag
5101 cgagcgagcg cgcagttaat taaggcgccc taggccgacc cttagactct gtactcagtt
5161 ctataaacga gccattggat acgagatccg tagattgata agggacacgg aatatccccg
5221 gacgcaatag acaccggtgg acagcttggt atcctgagca cagtcgcgcg tccgaatcta
5281 gctctacttt agaggccccg gattctgatg gtcgtagacc gcagaaccga ttgggggat
5341 gagatctact agttatcagc acacaattgc ccattatacg cgcgtataat ggactattgt
5401 gtgctgatat agggataaca gggtaattct agagctagca tatggatcca tcgatttgat
5461 gcggtatttt ctccttacgc atctgtgcgg tatttcacac cgcatacgtc aaagcaacca
5521 tagtacgcgc cctgtagcgg cgcattaagc gcggcgggtg tggtggttac gcgcagcgtg
5581 accgctacac ttgccagcgc cctagcgccc gctcctttcg ctttcttccc ttcctttctc
5641 gccacgttcg ccggctttcc ccgtcaagct ctaaatcggg ggctcccttt agggttccga
5701 tttagtgctt tacggcacct cgaccccaaa aaacttgatt tgggtgatgg ttcacgtagt
5761 gggccatcgc cctgatagac ggtttttcgc cctttgacgt tggagtccac gttctttaat
5821 agtggactct tgttccaaac tggaacaaca ctcaactcta tctcgggcta ttcttttgat
5881 ttataaggga ttttgccgat ttcggtctat tggttaaaaa atgagctgat ttaacaaaaa
5941 tttaacgcga attttaacaa aatattaacg tttacaattt tatggtgcac tctcagtaca
6001 atctgctctg atgccgcata gttaagccag ccccgacacc cgccaacacc cgctgacgcg
6061 ccctgacggg cttgtctgct cccggcatcc gcttacagac aagctgtgac cgtctccggg
6121 agctgcatgt gtcagaggtt ttcaccgtca tcaccgaaac gcgcgagacg aaagggcctc
6181 gtgatacgcc tatttttata ggttaatgtc atgataataa tggtttctta gacgtcaggt
6241 ggcacttttc ggggaaatgt gcgcggaacc cctatttgtt tatttttcta aatacattca
6301 aatatgtatc cgctcatgag acaataaccc tgataaatgc ttcaataata ttgaaaaagg
6361 aagagtatga gccatattca acgggaaacg tcgaggccgc gattaaattc caacatggat
6421 gctgatttat atgggtataa atgggctcgc gataatgtcg ggcaatcagg tgcgacaatc
6481 tatcgcttgt atgggaagcc cgatgcgcca gagttgtttc tgaaacatgg caaaggtagc
6541 gttgccaatg atgttacaga tgagatggtc agactaaact ggctgacgga atttatgcct
6601 cttccgacca tcaagcattt tatccgtact cctgatgatg catggttact caccactgcg
6661 atccccggaa aaacagcatt ccaggtatta gaagaatatc ctgattcagg tgaaaatatt
6721 gttgatgcgc tggcagtgtt cctgcgccgg ttgcattcga ttcctgtttg taattgtcct
6781 tttaacagcg atcgcgtatt tcgtctcgct caggcgcaat cacgaatgaa taacggtttg
6841 gttgatgcga gtgattttga tgacgagcgt aatggctggc ctgttgaaca agtctggaaa
6901 gaaatgcata aacttttgcc attctcaccg gattcagtcg tcactcatgg tgatttctca
6961 cttgataacc ttatttttga cgaggggaaa ttaataggtt gtattgatgt tggacgagtc
7021 ggaatcgcag accgatacca ggatcttgcc atcctatgga actgcctcgg tgagttttct
7081 ccttcattac agaaacggct ttttcaaaaa tatggtattg ataatcctga tatgaataaa
7141 ttgcagtttc atttgatgct cgatgagttt ttctaagcgt ataatggtct agagctagca
7201 tatggatcca tcgattccat tatacgcctg tcagaccaag tttactcata tatactttag
7261 attgatttaa aacttcattt ttaatttaaa aggatctagg tgaagatcct ttttgataat
7321 ctcatgacca aaatccctta acgtgagttt tcgttccact gagcgtcaga ccccgtagaa
7381 aagatcaaag gatcttcttg agatcctttt tttctgcgcg taatctgctg cttgcaaaca
7441 aaaaaaccac cgctaccagc ggtggtttgt ttgccggatc aagagctacc aactcttttt
7501 ccgaaggtaa ctggcttcag cagagcgcag ataccaaata ctgttcttct agtgtagccg
7561 tagttaggcc accacttcaa gaactctgta gcaccgccta catacctcgc tctgctaatc
7621 ctgttaccag tggctgctgc cagtggcgat aagtcgtgtc ttaccgggtt ggactcaaga
```

【化８５】

```
7681 cgatagttac cggataaggc gcagcggtcg ggctgaacgg ggggttcgtg cacacagccc
7741 agcttggagc gaacgaccta caccgaactg agatacctac agcgtgagct atgagaaagc
7801 gccacgcttc ccgaagggag aaaggcggac aggtatccgg taagcggcag ggtcggaaca
7861 ggagagcgca cgagggagct tccagggggа aacgcctggt atctttatag tcctgtcggg
7921 tttcgccacc tctgacttga gcgtcgattt ttgtgatgct cgtcaggggg gcggagccta
7981 tggaaaaacg ccagcaacgc ggccttttta cggttcctgg cctttgctg gccttttgct
8041 cacatgt （配列番号 497）
```

**ｐＰ０９３＿ｓｅｑ３－ＩＬ２ｗｔ＿２８－５６欠失（配列番号４９８）**

【化８６】

```
   1 tctagagcta gcatatggat ccatcgattt agggataaca gggtaattat cagcacacaa
  61 ttgcccatta tacgcgcgta taatggacta ttgtgtgctg atatctgtac acttaagggc
 121 tagatcttag cttacgtcac tagagggtcc acgtttagtt tttaagatcc attgatctcc
 181 taaacgctgc aagattcgca acctggtata cttagcctag gcgctaggtc ctagtgcagc
 241 gggacttttt ttctaaagtc gttgagagga ggagtcgtca gaccagatag ctttgatgtc
 301 ctgatcggaa ggatcgttgg ccccccctgca ggcagctgtt aattaactgc gcgctcgctc
 361 gctcactgag gccgcccggg caaagcccgg gcgtcgggcg acctttggtc gcccggcctc
 421 agtgagcgag cgagcgcgca gagagggagt ggccaactcc atcactaggg gttccttgta
 481 gttaatgatt aacccgccat gctacttatc tacggcgcgc cacgcgttct aggagttaat
 541 ttttaaaaag cagtcaaaag tccaagtgcc cttgcgagca tttactctct ctgtttgctc
 601 tggttaataa tctcaggagc acaaacattc cttactagtt ctaggagtta atttttaaaa
 661 agcagtcaaa agtccaagtg cccttgcgag catttactct ctctgtttgc tctggttaat
 721 aatctcagga gcacaaacat tccttactag ttctagagcg gccgccagtg tgctggaatt
 781 cggctttttt agggctggaa gctacctttg acatcatttc ctctgcgaat gcatgtataa
 841 tttctacaga acctattaga aaggatcacc cagcctctgc ttttgtacaa ctttccctta
 901 aaaaactgcc aatcccactg ctgtttggcc caatagtgag aacttttcc tgctgcctct
 961 tggtgctttt gcctatggcc cctattctgc ctgctgaaga cactcttgcc agcatggact
1021 taaacccctc cagctctgac aatcctcttt ctcttttgtt ttacatgaag ggtctggcag
1081 ccaaagcaat cactcaaagt tcaaacctta tcatttttg ctttgttcct cttggccttg
1141 gttttgtaca tcagctttga aaataccatc ccagggttaa tgctggggtt aatttataac
1201 tgagagtgct ctagttctgc aatacaggac atgctataaa aatggaaaga tgttgctttc
1261 tgagagatca ggtggattct tgggcatttg cttaagcttg gtaccgccac catgggggtg
1321 aggcacctc cctgttctca caggctgctg gctgtgtgtg ctctggtgtc tctggccact
1381 gctgccctgc tgtacagaat gcagctgctg tcctgcattg cactgtcact ggcactggtt
1441 accaactcac agcagggagc ttctagacct ggacctagag atgctcaggc tcatcctgga
1501 agacctagag ctgtgcctac acagtgtgat gtgcctccta attctagatt tgattgtgct
1561 cctgataagg ctataacaca ggagcagtgt gaggctagag gatgttgtta tattcctgct
1621 aagcagggac tgcagggagc tcagatggga cagccttggt gtttttttcc tccttcttat
1681 ccttcttata agctggagaa tctgtcttct tctgagatgg gatatacagc tacactgaca
1741 agaacaacac ctacattttt tcctaaggat attctgacac tgagactgga tgtgatgatg
1801 gagacagaga atagactgca ttttacaatt aaggatcctg ctaatagaag atatgaggtg
1861 cctctagaga cacctagagt gcattctaga gctccttctc ctctgtattc tgtggagttt
1921 tctgaggagc cttttggagt gattgtgcat agacagctgg atggaagagt gctgctgaat
1981 acaacagtgg ctcctctgtt ttttgctgat cagtttctgc agctgtctac atctctgcct
2041 tctcagtata ttacaggact ggctgagcat ctgtctcctc tgatgctgtc tacatcttgg
2101 acaagaatta cactgtggaa tagagatctg gctcctacac ctggagctaa tctgtatgga
2161 tctcatcctt tttatctggc tctggaggat ggaggatctg ctcatggagt gtttctgctg
2221 aattctaatg ctatggatgt agtgctgcag ccttctcctg ctctgtcttg gagatctaca
2281 ggaggaattc tggatgtgta tatttttcta ggacctgagc ctaagtctgt ggtgcagcag
2341 tatctggatg tagtgggata tccttttatg cctccttatt ggggactggg atttcatctg
2401 tgtagatggg gatattcttc tacagctatt acaagacagg tggttgagaa tatgacaaga
2461 gctcattttc ctctggatgt gcagtggaat gatctagatt atatggattc tagaagagat
2521 tttacattta ataaggatgg atttagagat tttcctgcta tggtgcagga gctgcatcag
2581 ggaggaagaa gatatatgat gattgtggat cctgctattt cttcttctgg acctgctgga
2641 tcttatagac cttatgatga gggactgaga agaggagtgt ttattacaaa tgagacagga
2701 cagcctctga ttggaaaggt gtggcctgga tctacagctt ttcctgattt tacaaatcct
2761 acagctctgg cttggtggga ggatatggtg gctgagtttc atgatcaggt gccttttgat
2821 ggaatgtgga ttgatatgaa tgagccttct aattttataa gaggatctga ggatggatgt
2881 cctaataatg agctagagaa tcctccttat gtgcctggag tagtgggagg aacactgcag
2941 gctgctacaa tttgtgcttc ttctcatcag tttctgtcta cacattataa tctgcataat
3001 ctgtatggac tgacagaggc tattgcttct catagagctc tggtgaaggc tagaggaaca
3061 agacctttg tgatttctag atctacattt gctggacatg gaagatatgc tggacattgg
3121 acaggagatg tatggtcttc ttgggagcag ctagcttctt ctgtgcctga gattctgcag
3181 tttaatctgc taggagtgcc tctggtggga gctgatgtgt gtggatttct gggaaataca
3241 tctgaggagc tgtgtgtgag atggacacag ctgggagctt tttatccttt tatgagaaat
3301 cataattctc tgctgtctct gcctcaggag ccttattctt tttctgagcc tgctcagcag
3361 gctatgagaa aggctctgac actgagatat gctctgctgc ctcatctgta tacactgttt
3421 catcaggctc atgtggctgg agagacagta gctagacctc tgtttctgga gtttcctaag
3481 gattcttcta catggacagt tgatcatcag ctgctgtggg gagaggctct gctgattaca
```

【化８７】

```
3541 cctgtgctgc aggctggaaa ggctgaggtg acaggatatt ttcctctggg aacatggtat
3601 gatctgcaga cagtgcctat agaggctctg ggatctctgc ctcctcctcc tgctgctcct
3661 agagagcctg ctattcattc tgagggacag tgggtgacac tgcctgctcc tctggataca
3721 attaatgtgc atctgagagc tggatatatt attcctctgc agggacctgg actgacaaca
3781 acagagtcta gacagcagcc tatggctctg gctgtggctc tgacaaaggg aggagaggct
3841 agaggagagc tgttttggga tgatggagag tctctggagg tgctggagag aggagcttat
3901 acacaggtga tttttctggc tagaaataat acaattgtga atgagctggt gagagtgaca
3961 tctgagggag ctggactgca gctgcagaag gtgacagtgc tgggagtggc tacagctcct
4021 cagcaggtgc tgtctaatgg agtgcctgtg tctaatttta catattctcc tgatacaaag
4081 gtgctggata tttgtgtgtc tctgctgatg ggagagcagt ttctggtgtc ttggtgttaa
4141 tgatttaaat ctcgagccgg gcggagtgtg ttagtctctc cagagggagg ctggttcccc
4201 agggaagcag agcctgtgtg cgggcagcag ctgtgtgcgg gcctgggggt tgttaagtgc
4261 aattattttt aataaaaggg gcatttggaa aaaaaaaaaa aaggtagcag tcgacagatg
4321 aattctgcag atctgtggct tctagctgcc cgggtggcat ccctgtgacc cctccccagt
4381 gcctctcctg gccctggaag ttgccactcc agtgcccacc agccttgtcc taataaaatt
4441 aagttgcatc attttgtctg actaggtgtc cttctataat attatggggt ggaggggggt
4501 ggtatggagc aaggggcaag ttgggaagac aacctgtagg gcctgcgggg tctattggga
4561 accaagctgg agtgcagtgg cacaatcttg gctcactgca atctccgcct cctgggttca
4621 agcgattctc ctgcctcagc ctcccgagtt gttgggattc caggcatgca tgaccaggct
4681 cagctaattt ttgtttttt ggtagagacg gggtttcacc atattggcca ggctggtctc
4741 caactcctaa tctcaggtga tctacccacc ttggcctccc aaattgctgg gattacaggc
4801 gtgaaccact gctcccttcc ctgtccttct gattttaaaa aaaagagaaa tgttctggca
4861 cctgcacttg cactggggac agcctatttt gctagtttgt tttgtttcgt tttgttttga
4921 tggagagcgt atgttgttta aacgcggccg cgtagataag tagcatggcg ggttaatcat
4981 taactacaag gaacccctag tgatggagtt ggccactccc tctctgcgcg ctcgctcgct
5041 cactgaggcc gggcgaccaa aggtcgcccg acgcccgggc tttgcccggg cggcctcagt
5101 gagcgagcga gcgcgcagtt aattaaggcg ccctaggccg acccttagac tctgtactca
5161 gttctataaa cgagccattg gatacgagat ccgtagattg ataagggaca cggaatatcc
5221 ccggacgcaa tagacaccgg tggacagctt ggtatcctga gcacagtcgc gcgtccgaat
5281 ctagctctac tttagaggcc ccggattctg atggtcgtag accgcagaac cgattggggg
5341 gatgagatct actagttatc agcacacaat tgcccattat acgcgcgtat aatggactat
5401 tgtgtgctga tatagggata acagggtaat tctagagcta gcatatggat ccatcgattt
5461 gatgcggtat tttctccttа cgcatctgtg cggtatttca caccgcatac gtcaaagcaa
5521 ccatagtacg cgccctgtag cggcgcatta agcgcggcgg gtgtggtggt tacgcgcagc
5581 gtgaccgcta cacttgccag cgccctagcg cccgctcctt tcgctttctt cccttccttt
5641 ctcgccacgt tcgccggctt tccccgtcaa gctctaaatc gggggctccc tttagggttc
5701 cgatttagtg ctttacggca cctcgacccc aaaaaacttg atttgggtga tggttcacgt
5761 agtgggccat cgccctgata gacggttttt cgccctttga cgttggagtc cacgttcttt
5821 aatagtggac tcttgttcca aactggaaca acactcaact ctatctcggg ctattctttt
5881 gatttataag ggattttgcc gatttcggtc tattggttaa aaaatgagct gatttaacaa
5941 aaatttaacg cgaattttaa caaaatatta acgtttacaa ttttatggtg cactctcagt
6001 acaatctgct ctgatgccgc atagttaagc cagccccgac acccgccaac acccgctgac
6061 gcgccctgac gggcttgtct gctcccggca tccgcttaca gacaagctgt gaccgtctcc
6121 gggagctgca tgtgtcagag gttttcaccg tcatcaccga aacgcgcgag acgaaagggc
6181 ctcgtgatac gcctatttttataggttaat gtcatgataa taatggtttc ttagacgtca
6241 ggtggcactt ttcggggaaa tgtgcgcgga acccctattt gtttattttt ctaaatacat
6301 tcaaatatgt atccgctcat gagacaataa ccctgataaa tgcttcaata atattgaaaa
6361 aggaagagta tgagccatat tcaacgggaa acgtcgaggc cgcgattaaa ttccaacatg
6421 gatgctgatt tatatgggta taaatgggct cgcgataatg tcgggcaatc aggtgcgaca
6481 atctatcgct tgtatgggaa gcccgatgcg ccagagttgt ttctgaaaca tggcaaaggt
6541 agcgttgcca atgatgttac agatgagatg gtcagactaa actggctgac ggaatttatg
6601 cctcttccga ccatcaagca ttttatccgt actcctgatg atgcatggtt actcaccact
6661 gcgatccccg gaaaaacagc attccaggta ttagaagaat atcctgattc aggtgaaaat
6721 attgttgatg cgctggcagt gttcctgcgc cggttgcatt cgattcctgt ttgtaattgt
6781 ccttttaaca gcgatcgcgt atttcgtctc gctcaggcgc aatcacgaat gaataacggt
6841 ttggttgatg cgagtgattt tgatgacgag cgtaatggct ggcctgttga acaagtctgg
6901 aaagaaatgc ataaacttttgccattctca ccggattcag tcgtcactca tggtgatttc
6961 tcacttgata accttatttt tgacgagggg aaattaatag gttgtattga tgttggacga
7021 gtcggaatcg cagaccgata ccaggatctt gccatcctat ggaactgcct cggtgagttt
7081 tctccttcat tacagaaacg gctttttcaa aaatatggta ttgataatcc tgatatgaat
7141 aaattgcagt ttcatttgat gctcgatgag tttttctaag cgtataatgg tctagagcta
7201 gcatatggat ccatcgattc cattatacgc ctgtcagacc aagtttactc atatatactt
7261 tagattgatt taaaacttca tttttaattt aaaaggatct aggtgaagat ccttttgat
7321 aatctcatga ccaaaatccc ttaacgtgag ttttcgttcc actgagcgtc agaccccgta
7381 gaaaagatca aaggatcttc ttgagatcct ttttttctgc gcgtaatctg ctgcttgcaa
7441 acaaaaaaac caccgctacc agcggtggtt tgtttgccgg atcaagagct accaactctt
7501 tttccgaagg taactggctt cagcagagcg cagataccaa atactgttct tctagtgtag
7561 ccgtagttag gccaccactt caagaactct gtagcaccgc ctacatacct cgctctgcta
```

【化８８】

```
7621 atcctgttac cagtggctgc tgccagtggc gataagtcgt gtcttaccgg gttggactca
7681 agacgatagt taccggataa ggcgcagcgg tcgggctgaa cgggggttc gtgcacacag
7741 cccagcttgg agcgaacgac ctacaccgaa ctgagatacc tacagcgtga gctatgagaa
7801 agcgccacgc ttcccgaagg gagaaaggcg gacaggtatc cggtaagcgg cagggtcgga
7861 acaggagagc gcacgaggga gcttccaggg ggaaacgcct ggtatcttta tagtcctgtc
7921 gggtttcgcc acctctgact tgagcgtcga tttttgtgat gctcgtcagg ggggcggagc
7981 ctatggaaaa acgccagcaa cgcggccttt ttacggttcc tggccttttg ctggcctttt
8041 gctcacatgt （配列番号 498）
```

pＰ０９４＿ｓｅｑ３－２０１Ｉｇ＿２８－５６欠失（配列番号４９９）

【化８９】

```
   1 tctagagcta gcatatggat ccatcgattt agggataaca gggtaattat cagcacacaa
  61 ttgcccatta tacgcgcgta taatggacta ttgtgtgctg atatctgtac acttaagggc
 121 tagatcttag cttacgtcac tagagggtcc acgtttagtt tttaagatcc attgatctcc
 181 taaacgctgc aagattcgca acctggtata cttagcctag gcgctaggtc ctagtgcagc
 241 gggacttttt ttctaaagtc gttgagagga ggagtcgtca gaccagatag ctttgatgtc
 301 ctgatcggaa ggatcgttgg ccccccctgca ggcagctgtt aattaactgc gcgctcgctc
 361 gctcactgag gccgcccggg caaagcccgg gcgtcgggcg acctttggtc gcccggcctc
 421 agtgagcgag cgagcgcgca gagagggagt ggccaactcc atcactaggg gttccttgta
 481 gttaatgatt aacccgccat gctacttatc tacggcgcgc cacgcgttct aggagttaat
 541 ttttaaaaag cagtcaaaag tccaagtgcc cttgcgagca tttactctct ctgtttgctc
 601 tggttaataa tctcaggagc acaaacattc cttactagtt ctaggagtta atttttaaaa
 661 agcagtcaaa agtccaagtg cccttgcgag catttactct ctctgtttgc tctggttaat
 721 aatctcagga gcacaaacat tccttactag ttctagagcg gccgccagtg tgctggaatt
 781 cggcttttt agggctggaa gctacctttg acatcatttc ctctgcgaat gcatgtataa
 841 tttctacaga acctattaga aaggatcacc cagcctctgc ttttgtacaa ctttccctta
 901 aaaaactgcc aatcccactg ctgtttggcc caatagtgag aacttttcc tgctgcctct
 961 tggtgctttt gcctatggcc cctattctgc ctgctgaaga cactcttgcc agcatggact
1021 taaacccctc cagctctgac aatcctcttt ctcttttgtt ttacatgaag ggtctggcag
1081 ccaaagcaat cactcaaagt tcaaacctta tcatttttg ctttgttcct cttggccttg
1141 gttttgtaca tcagctttga aaataccatc ccagggttaa tgctggggtt aatttataac
1201 tgagagtgct ctagttctgc aatacaggac atgctataaa aatggaaaga tgttgctttc
1261 tgagagatca ggtggattct tgggcatttg cttaagcttg gtaccgccac catgggggtg
1321 aggcaccctc cctgttctca caggctgctg gctgtgtgtg ctctggtgtc tctggccact
1381 gctgccctgc tggagtttgg gctgagctgg gtctttctgg tggccctgct gaagggagtc
1441 cagtgtgagc agcagggagc ttctagacct ggacctagag atgctcaggc tcatcctgga
1501 agacctagag ctgtgcctac acagtgtgat gtgcctccta attctagatt tgattgtgct
1561 cctgataagg ctataacaca ggagcagtgt gaggctagag gatgttgtta tattcctgct
1621 aagcagggac tgcagggagc tcagatggga cagccttggt gttttttcc tccttcttat
1681 ccttcttata agctggagaa tctgtcttct tctgagatgg gatatacagc tacactgaca
1741 agaacaacac ctacattttt tcctaaggat attctgacac tgagactgga tgtgatgatg
1801 gagacagaga atagactgca ttttacaatt aaggatcctg ctaatagaag atatgaggtg
1861 cctctagaga cacctagagt gcattctaga gctccttctc ctctgtattc tgtggagttt
1921 tctgaggagc cttttggagt gattgtgcat agacagctgg atggaagagt gctgctgaat
1981 acaacagtgg ctcctctgtt ttttgctgat cagtttctgc agctgtctac atctctgcct
2041 tctcagtata ttacaggact ggctgagcat ctgtctcctc tgatgctgtc tacatcttgg
2101 acaagaatta cactgtggaa tagagatctg gctcctacac ctggagctaa tctgtatgga
2161 tctcatcctt tttatctggc tctggaggat ggaggatctg ctcatggagt gtttctgctg
2221 aattctaatg ctatggatgt agtgctgcag ccttctcctg ctctgtcttg gagatctaca
2281 ggaggaattc tggatgtgta tatttttcta ggacctgagc ctaagtctgt ggtgcagcag
2341 tatctggatg tagtgggata tccttttatg cctccttatt ggggactggg atttcatctg
2401 tgtagatggg gatattcttc tacagctatt acaagacagg tggttgagaa tatgacaaga
2461 gctcattttc ctctggatgt gcagtggaat gatctagatt atatggattc tagaagagat
2521 tttacattta ataaggatgg atttagagat tttcctgcta tggtgcagga gctgcatcag
2581 ggaggaagaa gatatatgat gattgtggat cctgctattt cttcttctgg acctgctgga
2641 tcttatagac cttatgatga gggactgaga agaggagtgt ttattacaaa tgagacagga
2701 cagcctctga ttggaaaggt gtggcctgga tctacagctt ttcctgattt tacaaatcct
2761 acagctctgg cttggtggga ggatatggtg gctgagtttc atgatcaggt gcctttgat
2821 ggaatgtgga ttgatatgaa tgagccttct aattttataa gaggatctga ggatggatgt
2881 cctaataatg agctagagaa tcctccttat gtgcctggag tagtgggagg aacactgcag
2941 gctgctacaa tttgtgcttc ttctcatcag tttctgtcta cacattataa tctgcataat
3001 ctgtatggac tgacagaggc tattgcttct catagagctc tggtgaaggc tagaggaaca
3061 agaccttttg tgatttctag atctacattt gctggacatg gaagatatgc tggacattgg
3121 acaggagatg tatggtcttc ttgggagcag ctagcttctt ctgtgcctga gattctgcag
3181 tttaatctgc taggagtgcc tctggtggga gctgatgtgt gtggatttct gggaaataca
3241 tctgaggagc tgtgtgtgag atggacacag ctgggagctt tttatccttt tatgagaaat
3301 cataattctc tgctgtctct gcctcaggag ccttattctt tttctgagcc tgctcagcag
3361 gctatgagaa aggctctgac actgagatat gctctgctgc ctcatctgta tacactgttt
3421 catcaggctc atgtggctgg agagacagta gctagacctc tgtttctgga gtttcctaag
```

【化９０】

```
3481 gattcttcta catggacagt tgatcatcag ctgctgtggg gagaggctct gctgattaca
3541 cctgtgctgc aggctggaaa ggctgaggtg acaggatatt ttcctctggg aacatggtat
3601 gatctgcaga cagtgcctat agaggctctg ggatctctgc ctcctcctcc tgctgctcct
3661 agagagcctg ctattcattc tgagggacag tgggtgacac tgcctgctcc tctggataca
3721 attaatgtgc atctgagagc tggatatatt attcctctgc agggacctgg actgacaaca
3781 acagagtcta gacagcagcc tatggctctg gctgtggctc tgacaaaggg aggagaggct
3841 agaggagagc tgttttggga tgatggagag tctctggagg tgctggagag aggagcttat
3901 acacaggtga tttttctggc tagaaataat acaattgtga atgagctggt gagagtgaca
3961 tctgagggag ctggactgca gctgcagaag gtgacagtgc tgggagtggc tacagctcct
4021 cagcaggtgc tgtctaatgg agtgcctgtg tctaatttta catattctcc tgatacaaag
4081 gtgctggata tttgtgtgtc tctgctgatg ggagagcagt ttctggtgtc ttggtgttaa
4141 tgatttaaat ctcgagccgg gcggagtgtg ttagtctctc cagagggagg ctggttcccc
4201 agggaagcag agcctgtgtg cgggcagcag ctgtgtgcgg gcctgggggt tgttaagtgc
4261 aattattttt aataaaaggg gcatttggaa aaaaaaaaaa aaggtagcag tcgacagatg
4321 aattctgcag atctgtggct tctagctgcc cgggtggcat ccctgtgacc cctccccagt
4381 gcctctcctg gccctggaag ttgccactcc agtgcccacc agccttgtcc taataaaatt
4441 aagttgcatc attttgtctg actaggtgtc cttctataat attatggggt ggaggggggt
4501 ggtatggagc aaggggcaag ttgggaagac aacctgtagg gcctgcgggg tctattggga
4561 accaagctgg agtgcagtgg cacaatcttg gctcactgca atctccgcct cctgggttca
4621 agcgattctc ctgcctcagc ctcccgagtt gttgggattc caggcatgca tgaccaggct
4681 cagctaattt ttgtttttt ggtagagacg gggtttcacc atattggcca ggctggtctc
4741 caactcctaa tctcaggtga tctacccacc ttggcctccc aaattgctgg gattacaggc
4801 gtgaaccact gctccttcc ctgtccttct gattttaaaa aaaagagaaa tgttctggca
4861 cctgcacttg cactggggac agcctatttt gctagtttgt tttgtttcgt tttgttttga
4921 tggagagcgt atgttgttta aacgcggccg cgtagataag tagcatggcg ggttaatcat
4981 taactacaag gaacccctag tgatggagtt ggccactccc tctctgcgcg ctcgctcgct
5041 cactgaggcc gggcgaccaa aggtcgcccg acgcccgggc tttgcccggg cggcctcagt
5101 gagcgagcga gcgcgcagtt aattaaggcg ccctaggccg acccttagac tctgtactca
5161 gttctataaa cgagccattg gatacgagat ccgtagattg ataagggaca cggaatatcc
5221 ccggacgcaa tagacaccgg tggacagctt ggtatcctga gcacagtcgc gcgtccgaat
5281 ctagctctac tttagaggcc ccggattctg atggtcgtag accgcagaac cgattggggg
5341 gatgagatct actagttatc agcacacaat tgcccattat acgcgcgtat aatggactat
5401 tgtgtgctga tatagggata acagggtaat tctagagcta gcatatggat ccatcgattt
5461 gatgcggtat tttctcctta cgcatctgtg cggtatttca caccgcatac gtcaaagcaa
5521 ccatagtacg cgccctgtag cggcgcatta agcgcggcgg gtgtggtggt tacgcgcagc
5581 gtgaccgcta cacttgccag cgccctagcg cccgctcctt tcgctttctt cccttcttt
5641 ctcgccacgt tcgccggctt tccccgtcaa gctctaaatc gggggctccc tttagggttc
5701 cgatttagtg ctttacggca cctcgacccc aaaaaacttg atttgggtga tggttcacgt
5761 agtgggccat cgccctgata gacggttttt cgccctttga cgttggagtc cacgttcttt
5821 aatagtggac tcttgttcca aactggaaca acactcaact ctatctcggg ctattctttt
5881 gatttataag ggattttgcc gatttcggtc tattggttaa aaaatgagct gatttaacaa
5941 aaatttaacg cgaattttaa caaaatatta acgtttacaa ttttatggtg cactctcagt
6001 acaatctgct ctgatgccgc atagttaagc cagccccgac acccgccaac acccgctgac
6061 gcgccctgac gggcttgtct gctcccggca tccgcttaca gacaagctgt gaccgtctcc
6121 gggagctgca tgtgtcagag gttttcaccg tcatcaccga aacgcgcgag acgaaagggc
6181 ctcgtgatac gcctatttt ataggttaat gtcatgataa taatggtttc ttagacgtca
6241 ggtggcactt ttcggggaaa tgtgcgcgga acccctattt gtttatttt ctaaatacat
6301 tcaaatatgt atccgctcat gagacaataa ccctgataaa tgcttcaata atattgaaaa
6361 aggaagagta tgagccatat tcaacgggaa acgtcgaggc cgcgattaaa ttccaacatg
6421 gatgctgatt tatatgggta taaatgggct cgcgataatg tcgggcaatc aggtgcgaca
6481 atctatcgct tgtatgggaa gcccgatgcg ccagagttgt ttctgaaaca tggcaaaggt
6541 agcgttgcca atgatgttac agatgagatg gtcagactaa actggctgac ggaatttatg
6601 cctcttccga ccatcaagca tttatccgt actcctgatg atgcatggtt actcaccact
6661 gcgatccccg gaaaaacagc attccaggta ttagaagaat atcctgattc aggtgaaaat
6721 attgttgatg cgctggcagt gttcctgcgc cggttgcatt cgattcctgt ttgtaattgt
6781 ccttttaaca gcgatcgcgt atttcgtctc gctcaggcgc aatcacgaat gaataacggt
6841 ttggttgatg cgagtgattt tgatgacgag cgtaatggct ggcctgttga acaagtctgg
6901 aaagaaatgc ataaacttttt gccattctca ccggattcag tcgtcactca tggtgatttc
6961 tcacttgata accttatttt tgacgagggg aaattaatag gttgtattga tgttggacga
7021 gtcggaatcg cagaccgata ccaggatctt gccatcctat ggaactgcct cggtgagttt
7081 tctccttcat tacagaaacg gctttttcaa aaatatggta ttgataatcc tgatatgaat
7141 aaattgcagt ttcatttgat gctcgatgag tttttctaag cgtataatgg tctagagcta
7201 gcatatggat ccatcgattc cattatacgc ctgtcagacc aagtttactc atatatactt
7261 tagattgatt taaaacttca tttttaattt aaaaggatct aggtgaagat ccttttttgat
7321 aatctcatga ccaaaatccc ttaacgtgag ttttcgttcc actgagcgtc agaccccgta
7381 gaaaagatca aaggatcttc ttgagatcct ttttttctgc gcgtaatctg ctgcttgcaa
7441 acaaaaaaac caccgctacc agcggtggtt tgtttgccgg atcaagagct accaactctt
7501 tttccgaagg taactggctt cagcagagcg cagataccaa atactgttct tctagtgtag
```

【化９１】

```
7561 ccgtagttag gccaccactt caagaactct gtagcaccgc ctacatacct cgctctgcta
7621 atcctgttac cagtggctgc tgccagtggc gataagtcgt gtcttaccgg gttggactca
7681 agacgatagt taccggataa ggcgcagcgg tcgggctgaa cgggggttc gtgcacacag
7741 cccagcttgg agcgaacgac ctacaccgaa ctgagatacc tacagcgtga gctatgagaa
7801 agcgccacgc ttcccgaagg gagaaaggcg gacaggtatc cggtaagcgg cagggtcgga
7861 acaggagagc gcacgaggga gcttccaggg ggaaacgcct ggtatcttta tagtcctgtc
7921 gggtttcgcc acctctgact tgagcgtcga tttttgtgat gctcgtcagg ggggcggagc
7981 ctatggaaaa acgccagcaa cgcggccttt ttacggttcc tggccttttg ctggcctttt
8041 gctcacatgt （配列番号 499）
```

ｐＰ０９８＿ｓｅｑ１００＿２５－５６欠失（配列番号５００）

【化９２】

```
   1 tctagagcta gcatatggat ccatcgattt agggataaca gggtaattat cagcacacaa
  61 ttgcccatta tacgcgcgta taatggacta ttgtgtgctg atatctgtac acttaagggc
 121 tagatcttag cttacgtcac tagagggtcc acgtttagtt tttaagatcc attgatctcc
 181 taaacgctgc aagattcgca acctggtata cttagcctag gcgctaggtc ctagtgcagc
 241 gggacttttt ttctaaagtc gttgagagga ggagtcgtca gaccagatag ctttgatgtc
 301 ctgatcggaa ggatcgttgg ccccccctgca ggcagctgtt aattaactgc gcgctcgctc
 361 gctcactgag gccgcccggg caaagcccgg gcgtcgggcg acctttggtc gcccggcctc
 421 agtgagcgag cgagcgcgca gagagggagt ggccaactcc atcactaggg gttccttgta
 481 gttaatgatt aacccgccat gctacttatc tacggcgcgc cacgcgttct aggagttaat
 541 ttttaaaaag cagtcaaaag tccaagtgcc cttgcgagca tttactctct ctgtttgctc
 601 tggttaataa tctcaggagc acaaacattc cttactagtt ctaggagtta atttttaaaa
 661 agcagtcaaa agtccaagtg cccttgcgag catttactct ctctgtttgc tctggttaat
 721 aatctcagga gcacaaacat tccttactag ttctagagcg gccgccagtg tgctggaatt
 781 cggctttttt agggctggaa gctacctttg acatcatttc ctctgcgaat gcatgtataa
 841 tttctacaga acctattaga aaggatcacc cagcctctgc ttttgtacaa ctttccctta
 901 aaaaactgcc aatcccactg ctgtttggcc caatagtgag aacttttcc tgctgcctct
 961 tggtgctttt gcctatggcc cctattctgc ctgctgaaga cactcttgcc agcatggact
1021 taaacccctc cagctctgac aatcctcttt ctcttttgtt ttacatgaag ggtctggcag
1081 ccaaagcaat cactcaaagt tcaaacctta tcatttttg ctttgttcct cttggccttg
1141 gttttgtaca tcagctttga aaataccatc ccagggttaa tgctggggtt aatttataac
1201 tgagagtgct ctagttctgc aatacaggac atgctataaa aatggaaaga tgttgctttc
1261 tgagagatca ggtggattct tgggcatttg cttaagcttg gtaccgccac catgggggtg
1321 aggcaccctc cctgttctca caggctgctg gctgtgtgtg ctctggtgtc tctggccact
1381 gctcagcagg gggccagcag gccaggcccc agggatgccc aggcccaccc tggcagaccc
1441 agggctgtgc ccacccagtg tgatgtgcct cccaacagca gatttgactg tgcccctgat
1501 aaggccatta ctcaggaaca gtgtgaggcc aggggctgct gctatatccc tgccaagcag
1561 ggcctgcagg gggcccagat ggggcagccc tggtgcttct tccccccccag ctacccctct
1621 tataagctgg agaatctgag cagctctgaa atgggctaca ctgccactct gaccaggact
1681 acccccacct tcttccccaa ggatattctg actctgaggc tggatgtgat gatggagact
1741 gagaacaggc tgcacttcac catcaaggac cctgccaaca ggaggtatga ggtgcccctg
1801 gaaactccca gggtgcactc tagggccccc agccccctgt attctgtgga gttctctgag
1861 gagccttttg gggtcattgt ccacaggcag ctggatggca gggtgctgct gaatactact
1921 gtggccctc tgttctttgc tgaccagttc ctgcagctga gcaccagcct gccttctcag
1981 tacattactg gcctggctga gcatctgagc cccctgatgc tgagcacctc ttggaccaga
2041 atcaccctgt ggaacaggga cctggctccc actcctgggg ccaacctgta tggcagccac
2101 cccttctacc tggccctgga ggatgggggc tctgcccatg gggtgttcct gctgaacagc
2161 aatgccatgg atgtggtgct gcagccctct cctgccctgt cttggagatc tactgggggc
2221 atcctggatg tgtatatctt cctggggcct gagcccaagt ctgtggtgca gcagtacctg
2281 gatgtggtgg gctacccctt catgccccccc tactggggcc tgggcttcca cctgtgcagg
2341 tggggctact cttctactgc tatcaccagg caggtggtgg agaacatgac cagggctcac
2401 ttccctctgg atgtgcagtg gaatgacctg gactacatgg actctaggag agacttcact
2461 tttaataagg atgggttcag ggactttcct gccatggtgc aggagctgca tcagggggc
2521 aggagatata tgatgattgt ggaccctgct atttctagct ctggccctgc tggcagctat
2581 aggccctatg atgaggggct gaggaggggg gtgttcatca ctaatgagac tggccagccc
2641 ctgattggca aggtgtggcc tggctctact gccttccctg atttcaccaa ccccactgcc
2701 ctggcctggt gggaggatat ggtggctgag tttcatgacc aggtgccctt tgatggcatg
2761 tggattgaca tgaatgagcc cagcaacttt atcaggggct ctgaagatgg ctgccccaac
2821 aatgagctgg agaaccccccc ctatgtgcct ggggtggtgg ggggcaccct gcaggctgcc
2881 accatctgtg ccagcagcca ccagttcctg agcacccact ataacctgca caacctgtat
2941 ggcctgactg aggccattgc ctctcacagg gccctggtga aggctagggg gactaggccc
3001 tttgtgatca gcaggtctac ttttgctggc catggcaggt atgctgggca ctggactggg
3061 gatgtgtggt ctagctggga gcagctggcc agctctgtgc ctgagatcct gcagtttaat
3121 ctgctggggg tgcccctggt gggggctgat gtgtgtggct tcctgggcaa tacctctgag
3181 gagctgtgtg tgaggtggac tcagctgggg gctttctacc ccttcatgag aaaccacaac
3241 tctctgctga gcctgcccca ggagccctat tctttttctg agcctgccca gcaggctatg
3301 aggaaggccc tgactctgag gtatgccctg ctgccccacc tgtataccct gttccatcag
3361 gcccatgtgg ctggggagac tgtggccaga cctctgttcc tggagttccc caaggatagc
```

【化９３】

```
3421 tctacttgga ctgtggacca ccagctgctg tgggggggagg ctctgctgat caccctgtg
3481 ctgcaggctg ggaaggctga ggtgactggc tatttccccc tgggcacctg gtatgatctg
3541 cagactgtgc ccattgaggc cctgggctct ctgccccctc cccctgctgc ccccagggag
3601 cctgccatcc actctgaggg ccagtgggtg accctgcctg cccctctgga cactatcaat
3661 gtgcacctga gggctggcta catcatcccc ctgcagggcc ctggcctgac taccactgag
3721 tctaggcagc agcccatggc cctggctgtg gctctgacca agggggggga ggccaggggg
3781 gagctgttct gggatgatgg ggagtctctg gaggtgctgg agaggggggc ctacacccag
3841 gtgatcttcc tggctaggaa taacaccatt gtcaatgagc tggtgagggt gacctctgag
3901 ggggctggcc tgcagctgca gaaggtgact gtgctggggg tggctactgc cccccagcag
3961 gtgctgagca atggggtgcc tgtgagcaac ttcacctata gccctgacac caaggtgctg
4021 gacatctgtg tgagcctgct gatgggggag cagttcctgg tgagctggtg ctaatttaaa
4081 tctcgagccg ggcggagtgt gttagtctct ccagagggag gctggttccc cagggaagca
4141 gagcctgtgt gcgggcagca gctgtgtgcg ggcctggggg ttgttaagtg caattatttt
4201 taataaaagg ggcatttgga aaaaaaaaaa aaaggtagca gtcgacagat gaattctgca
4261 gatctgtggc ttctagctgc ccgggtggca tccctgtgac ccctccccag tgcctctcct
4321 ggccctggaa gttgccactc cagtgcccac cagccttgtc ctaataaaat taagttgcat
4381 cattttgtct gactaggtgt ccttctataa tattatgggg tggaggggggg tggtatggag
4441 caaggggcaa gttgggaaga caacctgtag ggcctgcggg gtctattggg aaccaagctg
4501 gagtgcagtg gcacaatctt ggctcactgc aatctccgcc tcctgggttc aagcgattct
4561 cctgcctcag cctcccgagt tgttgggatt ccaggcatgc atgaccaggc tcagctaatt
4621 tttgtttttt tggtagagac ggggtttcac catattggcc aggctggtct ccaactccta
4681 atctcaggtg atctacccac cttggcctcc caaattgctg ggattacagg cgtgaaccac
4741 tgctccttc cctgtccttc tgattttaaa aaaaagagaa atgttctggc acctgcactt
4801 gcactgggga cagcctattt tgctagtttg ttttgtttcg ttttgttttg atggagagcg
4861 tatgttgttt aaacgcggcc gcgtagataa gtagcatggc gggttaatca ttaactacaa
4921 ggaaccccta gtgatggagt tggccactcc ctctctgcgc gctcgctcgc tcactgaggc
4981 cgggcgacca aaggtcgccc gacgcccggg ctttgcccgg gcggcctcag tgagcgagcg
5041 agcgcgcagt taattaaggc gccctaggcc gacccttaga ctctgtactc agttctataa
5101 acgagccatt ggatacgaga tccgtagatt gataagggac acggaatatc cccggacgca
5161 atagacaccg gtggacagct tggtatcctg agcacagtcg cgcgtccgaa tctagctcta
5221 ctttagaggc cccggattct gatggtcgta gaccgcagaa ccgattgggg ggatgagatc
5281 tactagttat cagcacacaa ttgcccatta tacgcgcgta taatggacta ttgtgtgctg
5341 atatagggat aacagggtaa ttctagagct agcatatgga tccatcgatt tgatgcggta
5401 ttttctcctt acgcatctgt gcggtatttc acaccgcata cgtcaaagca accatagtac
5461 gcgccctgta gcggcgcatt aagcgcggcg ggtgtggtgg ttacgcgcag cgtgaccgct
5521 acacttgcca gcgccctagc gcccgctcct ttcgctttct tcccttcctt tctcgccacg
5581 ttcgccggct ttccccgtca agctctaaat cgggggctcc ctttagggtt ccgatttagt
5641 gctttacggc acctcgaccc caaaaaactt gatttgggtg atggttcacg tagtgggcca
5701 tcgccctgat agacggtttt tcgccctttg acgttggagt ccacgttctt taatagtgga
5761 ctcttgttcc aaactggaac aacactcaac tctatctcgg gctattcttt tgatttataa
5821 gggattttgc cgatttcggt ctattggtta aaaaatgagc tgatttaaca aaaatttaac
5881 gcgaatttta acaaaatatt aacgtttaca attttatggt gcactctcag tacaatctgc
5941 tctgatgccg catagttaag ccagccccga cacccgccaa cacccgctga cgcgccctga
6001 cgggcttgtc tgctcccggc atccgcttac agacaagctg tgaccgtctc cgggagctgc
6061 atgtgtcaga ggttttcacc gtcatcaccg aaacgcgcga gacgaaaggg cctcgtgata
6121 cgcctatttt tataggttaa tgtcatgata ataatggttt cttagacgtc aggtggcact
6181 tttcggggaa atgtgcgcgg aacccctatt tgtttatttt tctaaataca ttcaaatatg
6241 tatccgctca tgagacaata accctgataa atgcttcaat aatattgaaa aaggaagagt
6301 atgagccata ttcaacggga aacgtcgagg ccgcgattaa attccaacat ggatgctgat
6361 ttatatgggt ataaatgggc tcgcgataat gtcgggcaat caggtgcgac aatctatcgc
6421 ttgtatggga agcccgatgc gccagagttg tttctgaaac atggcaaagg tagcgttgcc
6481 aatgatgtta cagatgagat ggtcagacta aactggctga cggaatttat gcctcttccg
6541 accatcaagc attttatccg tactcctgat gatgcatggt tactcaccac tgcgatcccc
6601 ggaaaaacag cattccaggt attagaagaa tatcctgatt caggtgaaaa tattgttgat
6661 gcgctggcag tgttcctgcg ccggttgcat tcgattcctg tttgtaattg tcttttaac
6721 agcgatcgcg tatttcgtct cgctcaggcg caatcacgaa tgaataacgg tttggttgat
6781 gcgagtgatt ttgatgacga gcgtaatggc tggcctgttg aacaagtctg gaaagaaatg
6841 cataaacttt tgccattctc accggattca gtcgtcactc atggtgattt ctcacttgat
6901 aaccttattt ttgacgaggg gaaattaata ggttgtattg atgttggacg agtcggaatc
6961 gcagaccgat accaggatct tgccatccta tggaactgcc tcggtgagtt ttctccttca
7021 ttacagaaac ggctttttca aaaatatggt attgataatc ctgatatgaa taaattgcag
7081 tttcatttga tgctcgatga gtttttctaa gcgtataatg gtctagagct agcatatgga
7141 tccatcgatt ccattatacg cctgtcagac caagtttact catatatact ttagattgat
7201 ttaaaacttc atttttaatt taaaaggatc taggtgaaga tccttttga taatctcatg
7261 accaaaatcc cttaacgtga gttttcgttc cactgagcgt cagaccccgt agaaaagatc
7321 aaaggatctt cttgagatcc ttttttctg cgcgtaatct gctgcttgca aacaaaaaaa
7381 ccaccgctac cagcggtggt ttgtttgccg gatcaagagc taccaactct ttttccgaag
7441 gtaactggct tcagcagagc gcagatacca aatactgttc ttctagtgta gccgtagtta
```

【化９４】

```
7501 ggccaccact tcaagaactc tgtagcaccg cctacatacc tcgctctgct aatcctgtta
7561 ccagtggctg ctgccagtgg cgataagtcg tgtcttaccg ggttggactc aagacgatag
7621 ttaccggata aggcgcagcg gtcgggctga acgggggggtt cgtgcacaca gcccagcttg
7681 gagcgaacga cctacaccga actgagatac ctacagcgtg agctatgaga aagcgccacg
7741 cttcccgaag ggagaaaggc ggacaggtat ccggtaagcg gcagggtcgg aacaggagag
7801 cgcacgaggg agcttccagg gggaaacgcc tggtatcttt atagtcctgt cgggtttcgc
7861 cacctctgac ttgagcgtcg atttttgtga tgctcgtcag gggggcggag cctatggaaa
7921 aacgccagca acgcggcctt tttacggttc ctggcctttt gctggccttt tgctcacatg
7981 t （配列番号500）
```

pＰ０９９＿ｓｅｑ３＿２５－５６欠失（配列番号５０１）

【化９５】

```
   1 tctagagcta gcatatggat ccatcgattt agggataaca gggtaattat cagcacacaa
  61 ttgcccatta tacgcgcgta taatggacta ttgtgtgctg atatctgtac acttaagggc
 121 tagatcttag cttacgtcac tagagggtcc acgtttagtt tttaagatcc attgatctcc
 181 taaacgctgc aagattcgca acctggtata cttagcctag gcgctaggtc ctagtgcagc
 241 gggacttttt ttctaaagtc gttgagagga ggagtcgtca gaccagatag ctttgatgtc
 301 ctgatcggaa ggatcgttgg ccccccctgca ggcagctgtt aattaactgc gcgctcgctc
 361 gctcactgag gccgcccggg caaagcccgg gcgtcgggcg acctttggtc gcccggcctc
 421 agtgagcgag cgagcgcgca gagagggagt ggccaactcc atcactaggg gttccttgta
 481 gttaatgatt aacccgccat gctacttatc tacggcgcgc cacgcgttct aggagttaat
 541 ttttaaaaag cagtcaaaag tccaagtgcc cttgcgagca tttactctct ctgtttgctc
 601 tggttaataa tctcaggagc acaaacattc cttactagtt ctaggagtta atttttaaaa
 661 agcagtcaaa agtccaagtg cccttgcgag catttactct ctctgtttgc tctggttaat
 721 aatctcagga gcacaaacat tccttactag ttctagagcg gccgccagtg tgctggaatt
 781 cggctttttt agggctggaa gctacctttg acatcatttc ctctgcgaat gcatgtataa
 841 tttctacaga acctattaga aaggatcacc cagcctctgc ttttgtacaa ctttccctta
 901 aaaaactgcc aatcccactg ctgtttggcc caatagtgag aacttttcc tgctgcctct
 961 tggtgctttt gcctatggcc cctattctgc ctgctgaaga cactcttgcc agcatggact
1021 taaacccctc cagctctgac aatcctcttt ctcttttgtt ttacatgaag ggtctggcag
1081 ccaaagcaat cactcaaagt tcaaacctta tcatttttg ctttgttcct cttggccttg
1141 gttttgtaca tcagctttga aaataccatc ccagggttaa tgctggggtt aatttataac
1201 tgagagtgct ctagttctgc aatacaggac atgctataaa aatggaaaga tgttgctttc
1261 tgagagatca ggtggattct tgggcatttg cttaagcttg gtaccgccac catgggagtg
1321 agacatcctc cttgttctca tagactgctg gctgtgtgtg ctctggtgtc tctggctaca
1381 gctcagcagg gagcttctag acctggacct agagatgctc aggctcatcc tggaagacct
1441 agagctgtgc ctacacagtg tgatgtgcct cctaattcta gatttgattg tgctcctgat
1501 aaggctataa cacaggagca gtgtgaggct agaggatgtt gttatattcc tgctaagcag
1561 ggactgcagg gagctcagat gggacagcct tggtgttttt ttcctccttc ttatccttct
1621 tataagctgg agaatctgtc ttcttctgag atgggatata cagctacact gacaagaaca
1681 acacctacat tttttcctaa ggatattctg acactgagac tggatgtgat gatggagaca
1741 gagaatagac tgcattttac aattaaggat cctgctaata gaagatatga ggtgcctcta
1801 gagacaccta gagtgcattc tagagctcct tctcctctgt attctgtgga gttttctgag
1861 gagcctttg gagtgattgt gcatagacag ctggatggaa gagtgctgct gaatacaaca
1921 gtggctcctc tgttttttgc tgatcagttt ctgcagctgt ctacatctct gccttctcag
1981 tatattacag gactggctga gcatctgtct cctctgatgc tgtctacatc ttggacaaga
2041 attacactgt ggaatagaga tctggctcct acacctggag ctaatctgta tggatctcat
2101 ccttttatc tggctctgga ggatggagga tctgctcatg gagtgtttct gctgaattct
2161 aatgctatgg atgtagtgct gcagccttct cctgctctgt cttggagatc tacaggagga
2221 attctggatg tgtatatttt tctaggacct gagcctaagt ctgtggtgca gcagtatctg
2281 gatgtagtgg gatatccttt tatgcctcct tattggggac tgggatttca tctgtgtaga
2341 tggggatatt cttctacagc tattacaaga caggtggttg agaatatgac aagagctcat
2401 tttcctctgg atgtgcagtg gaatgatcta gattatatgg attctagaag agattttaca
2461 tttaataagg atggatttag agattttcct gctatggtgc aggagctgca tcagggagga
2521 agaagatata tgatgattgt ggatcctgct atttcttctt ctggacctgc tggatcttat
2581 agaccttatg atgagggact gagaagagga gtgtttatta caaatgagac aggacagcct
2641 ctgattggaa aggtgtggcc tggatctaca gcttttcctg attttacaaa tcctacagct
2701 ctggcttggt gggaggatat ggtggctgag tttcatgatc aggtgccttt tgatggaatg
2761 tggattgata tgaatgagcc ttctaatttt ataagaggat ctgaggatgg atgtcctaat
2821 aatgagctag agaatcctcc ttatgtgcct ggagtagtgg gaggaacact gcaggctgct
2881 acaatttgtg cttcttctca tcagtttctg tctacacatt ataatctgca taatctgtat
2941 ggactgacag aggctattgc ttctcataga gctctggtga aggctagagg aacaagacct
3001 tttgtgattt ctagatctac atttgctgga catggaagat atgctggaca ttggacagga
3061 gatgtatggt cttcttggga gcagctagct tcttctgtgc ctgagattct gcagtttaat
3121 ctgctaggag tgcctctggt gggagctgat gtgtgtggat ttctgggaaa tacatctgag
3181 gagctgtgtg tgagatggac acagctggga gctttttatc cttttatgag aaatcataat
3241 tctctgctgt ctctgcctca ggagccttat tctttttctg agcctgctca gcaggctatg
3301 agaaaggctc tgacactgag atatgctctg ctgcctcatc tgtatacact gtttcatcag
3361 gctcatgtgg ctggagagac agtagctaga cctctgtttc tggagtttcc taaggattct
```

【化９６】

```
3421 tctacatgga cagttgatca tcagctgctg tggggagagg ctctgctgat tacacctgtg
3481 ctgcaggctg gaaaggctga ggtgacagga tattttcctc tgggaacatg gtatgatctg
3541 cagacagtgc ctatagaggc tctgggatct ctgcctcctc ctcctgctgc tcctagagag
3601 cctgctattc attctgaggg acagtgggtg acactgcctg ctcctctgga tacaattaat
3661 gtgcatctga gagctggata tattattcct ctgcagggac ctggactgac aacaacagag
3721 tctagacagc agcctatggc tctggctgtg gctctgacaa agggaggaga ggctagagga
3781 gagctgtttt gggatgatgg agagtctctg gaggtgctgg agagaggagc ttatacacag
3841 gtgatttttc tggctagaaa taatacaatt gtgaatgagc tggtgagagt gacatctgag
3901 ggagctggac tgcagctgca gaaggtgaca gtgctgggag tggctacagc tcctcagcag
3961 gtgctgtcta atggagtgcc tgtgtctaat tttacatatt ctcctgatac aaaggtgctg
4021 gatatttgtg tgtctctgct gatgggagag cagtttctgg tgtcttggtg ttaatgattt
4081 aaatctcgag ccgggcggag tgtgttagtc tctccagagg gaggctggtt ccccagggaa
4141 gcagagcctg tgtgcgggca gcagctgtgt gcgggcctgg gggttgttaa gtgcaattat
4201 ttttaataaa aggggcattt ggaaaaaaaa aaaaaaggta gcagtcgaca gatgaattct
4261 gcagatctgt ggcttctagc tgcccgggtg gcatccctgt gacccctccc cagtgcctct
4321 cctggccctg gaagttgcca ctccagtgcc caccagcctt gtcctaataa aattaagttg
4381 catcattttg tctgactagg tgtccttcta taatattatg gggtggaggg gggtggtatg
4441 gagcaagggg caagttggga agacaacctg tagggcctgc ggggtctatt gggaaccaag
4501 ctggagtgca gtggcacaat cttggctcac tgcaatctcc gcctcctggg ttcaagcgat
4561 tctcctgcct cagcctcccg agttgttggg attccaggca tgcatgacca ggctcagcta
4621 atttttgttt ttttggtaga gacggggttt caccatattg gccaggctgg tctccaactc
4681 ctaatctcag gtgatctacc caccttggcc tcccaaattg ctgggattac aggcgtgaac
4741 cactgctccc ttccctgtcc ttctgatttt aaaaaaaaga gaaatgttct ggcacctgca
4801 cttgcactgg ggacagccta ttttgctagt ttgttttgtt tcgttttgtt ttgatggaga
4861 gcgtatgttg tttaaacgcg gccgcgtaga taagtagcat ggcgggttaa tcattaacta
4921 caaggaaccc ctagtgatgg agttggccac tccctctctg cgcgctcgct cgctcactga
4981 ggccgggcga ccaaaggtcg cccgacgccc gggctttgcc cgggcggcct cagtgagcga
5041 gcgagcgcgc agttaattaa ggcgccctag gccgaccctt agactctgta ctcagttcta
5101 taaacgagcc attggatacg agatccgtag attgataagg gacacggaat atccccggac
5161 gcaatagaca ccggtggaca gcttggtatc ctgagcacag tcgcgcgtcc gaatctagct
5221 ctactttaga ggccccggat tctgatggtc gtagaccgca gaaccgattg gggggatgag
5281 atctactagt tatcagcaca caattgccca ttatacgcgc gtataatgga ctattgtgtg
5341 ctgatatagg gataacaggg taattctaga gctagcatat ggatccatcg atttgatgcg
5401 gtattttctc cttacgcatc tgtgcggtat ttcacaccgc atacgtcaaa gcaaccatag
5461 tacgcgccct gtagcggcgc attaagcgcg gcgggtgtgg tggttacgcg cagcgtgacc
5521 gctacacttg ccagcgccct agcgcccgct cctttcgctt tcttcccttc ctttctcgcc
5581 acgttcgccg gctttccccg tcaagctcta aatcgggggc tcccttagg gttccgattt
5641 agtgctttac ggcacctcga ccccaaaaaa cttgatttgg gtgatggttc acgtagtggg
5701 ccatcgccct gatagacggt ttttcgccct ttgacgttgg agtccacgtt ctttaatagt
5761 ggactcttgt tccaaactgg aacaacactc aactctatct cgggctattc ttttgattta
5821 taagggattt tgccgatttc ggtctattgg ttaaaaaatg agctgattta acaaaaattt
5881 aacgcgaatt ttaacaaaat attaacgttt acaattttat ggtgcactct cagtacaatc
5941 tgctctgatg ccgcatagtt aagccagccc cgacacccgc caacacccgc tgacgcgccc
6001 tgacgggctt gtctgctccc ggcatccgct tacagacaag ctgtgaccgt ctccgggagc
6061 tgcatgtgtc agaggttttc accgtcatca ccgaaacgcg cgagacgaaa gggcctcgtg
6121 atacgcctat ttttataggt taatgtcatg ataataatgg tttcttagac gtcaggtggc
6181 acttttcggg gaaatgtgcg cggaacccct atttgtttat ttttctaaat acattcaaat
6241 atgtatccgc tcatgagaca ataaccctga taaatgcttc aataatattg aaaaaggaag
6301 agtatgagcc atattcaacg ggaaacgtcg aggccgcgat taaattccaa catggatgct
6361 gatttatatg ggtataaatg ggctcgcgat aatgtcgggc aatcaggtgc gacaatctat
6421 cgcttgtatg ggaagcccga tgcgccagag ttgtttctga aacatggcaa aggtagcgtt
6481 gccaatgatg ttacagatga gatggtcaga ctaaactggc tgacggaatt tatgcctctt
6541 ccgaccatca agcattttat ccgtactcct gatgatgcat ggttactcac cactgcgatc
6601 cccggaaaaa cagcattcca ggtattagaa gaatatcctg attcaggtga aaatattgtt
6661 gatgcgctgg cagtgttcct gcgccggttg cattcgattc ctgtttgtaa ttgtcctttt
6721 aacagcgatc gcgtatttcg tctcgctcag gcgcaatcac gaatgaataa cggtttggtt
6781 gatgcgagtg attttgatga cgagcgtaat ggctggcctg ttgaacaagt ctggaaagaa
6841 atgcataaac ttttgccatt ctcaccggat tcagtcgtca ctcatggtga tttctcactt
6901 gataacctta tttttgacga ggggaaatta ataggttgta ttgatgttgg acgagtcgga
6961 atcgcagacc gataccagga tcttgccatc ctatggaact gcctcggtga gttttctcct
7021 tcattacaga aacggctttt tcaaaaatat ggtattgata atcctgatat gaataaattg
7081 cagtttcatt tgatgctcga tgagtttttc taagcgtata atggtctaga gctagcatat
7141 ggatccatcg attccattat acgcctgtca gaccaagttt actcatatat actttagatt
7201 gatttaaaac ttcatttttа atttaaaagg atctaggtga agatcctttt tgataatctc
7261 atgaccaaaa tcccttaacg tgagttttcg ttccactgag cgtcagaccc cgtagaaaag
7321 atcaaaggat cttcttgaga tcctttttтt ctgcgcgtaa tctgctgctt gcaaacaaaa
7381 aaaccaccgc taccagcggt ggtttgtttg ccggatcaag agctaccaac tctttttccg
7441 aaggtaactg gcttcagcag agcgcagata ccaaatactg ttcttctagt gtagccgtag
```

【化９７】

```
7501 ttaggccacc acttcaagaa ctctgtagca ccgcctacat acctcgctct gctaatcctg
7561 ttaccagtgg ctgctgccag tggcgataag tcgtgtctta ccgggttgga ctcaagacga
7621 tagttaccgg ataaggcgca gcggtcgggc tgaacggggg gttcgtgcac acagcccagc
7681 ttggagcgaa cgacctacac cgaactgaga tacctacagc gtgagctatg agaaagcgcc
7741 acgcttcccg aagggagaaa ggcggacagg tatccggtaa gcggcagggt cggaacagga
7801 gagcgcacga gggagcttcc agggggaaac gcctggtatc tttatagtcc tgtcgggttt
7861 cgccacctct gacttgagcg tcgatttttg tgatgctcgt caggggggcg gagcctatgg
7921 aaaaacgcca gcaacgcggc ctttttacgg ttcctggcct tttgctggcc ttttgctcac
7981 atgt （配列番号５０１）
```

ｐＰ１１０（配列番号５０２）

【化９８】

```
   1 ctgcgcgctc gctcgctcac tgaggccgcc cgggcaaagc ccgggcgtcg ggcgaccttt
  61 ggtcgcccgg cctcagtgag cgagcgagcg cgcagagagg gagtggccaa ctccatcact
 121 aggggttcct ggaggggtgg agtcgtgacg tgaattacgt catagggtta gggaggtcgg
 181 ccgctctagg agttaatttt taaaaagcag tcaaaagtcc aagtgccctt gcgagcattt
 241 actctctctg tttgctctgg ttaataatct caggagcaca aacattcctt actagttcta
 301 ggagttaatt tttaaaaagc agtcaaaagt ccaagtgccc ttgcgagcat ttactctctc
 361 tgtttgctct ggttaataat ctcaggagca caaacattcc ttactagttc tagagcggcc
 421 gccagtgtgc tggaattcgg ctttttagg gctggaagct acctttgaca tcatttcctc
 481 tgcgaatgca tgtataattt ctacagaacc tattagaaag gatcacccag cctctgcttt
 541 tgtacaactt tcccttaaaa aactgccaat cccactgctg tttggcccaa tagtgagaac
 601 tttttcctgc tgcctcttgg tgctttgcc tatggccct attctgcctg ctgaagacac
 661 tcttgccagc atggacttaa acccctccag ctctgacaat cctctttctc ttttgtttta
 721 catgaagggt ctggcagcca aagcaatcac tcaaagttca aaccttatca ttttttgctt
 781 tgttcctctt ggccttggtt ttgtacatca gctttgaaaa taccatccca gggttaatgc
 841 tggggttaat ttataactga gagtgctcta gttctgcaat acaggacatg ctataaaaat
 901 ggaaagatgt tgctttctga gagatcagct tacatgtggt accgagctcg gatccactag
 961 taacggccgc cagtgtgctg gaattcggct ttccaggcca tctccaacca tgggagtgag
1021 gcacccgccc tgctcccacc ggctcctggc cgtctgcgcc ctcgtgtcct tggcaaccgc
1081 tgcactcctg gggcagcagg gagccagcag accagggccc cgggatgccc aggcacaccc
1141 cggccgtccc agagcagtgc ccacacagtg cgacgtcccc cccaacagcc gcttcgattg
1201 cgcccctgac aaggccatca cccaggaaca gtgcgaggcc cgcggctgct gctacatccc
1261 tgcaaagcag gggctgcagg gagcccagat ggggcagccc tggtgcttct tcccacccag
1321 ctaccccagc tacaagctgg agaacctgag ctcctctgaa atgggctaca cggccaccct
1381 gacccgtacc acccccacct tcttccccaa ggacatcctg accctgcggc tggacgtgat
1441 gatggagact gagaaccgcc tccacttcac gatcaaagat ccagctaaca ggcgctacga
1501 ggtgcccttg gagaccccgc gtgtccacag ccgggcaccg tccccactct acagcgtgga
1561 gttctccgag gagcccttcg gggtgatcgt gcaccggcag ctggacggcc gcgtgctgct
1621 gaacacgacg gtggcgcccc tgttctttgc ggaccagttc cttcagctgt ccacctcgct
1681 gccctcgcag tatatcacag gcctcgccga gcacctcagt cccctgatgc tcagcaccag
1741 ctggaccagg atcaccctgt ggaaccggga ccttgcgccc acgcccggtg cgaacctcta
1801 cgggtctcac cctttctacc tggcgctgga ggacggcggg tcggcacacg gggtgttcct
1861 gctaaacagc aatgccatgg atgtggtcct gcagccgagc cctgcccttа gctggaggtc
1921 gacaggtggg atcctggatg tctacatctt cctgggccca gagcccaaga gcgtggtgca
1981 gcagtacctg gacgttgtgg gatacccgtt catgccgcca tactggggcc tgggcttcca
2041 cctgtgccgc tggggctact cctccaccgc tatcacccgc caggtggtgg agaacatgac
2101 cagggcccac ttccccctgg acgtccaatg gaacgacctg gactacatgg actcccggag
2161 ggacttcacg ttcaacaagg atggcttccg ggacttcccg gccatggtgc aggagctgca
2221 ccagggcggc cggcgctaca tgatgatcgt ggatcctgcc atcagcagct cgggccctgc
2281 cgggagctac aggccctacg acgagggtct gcggaggggg gttttcatca ccaacgagac
2341 cggccagccg ctgattggga aggtatggcc cgggtccact gccttccccg acttcaccaa
2401 ccccacagcc ctggcctggt gggaggacat ggtggctgag ttccatgacc aggtgccctt
2461 cgacggcatg tggattgaca tgaacgagcc ttccaacttc atcagaggct ctgaggacgg
2521 ctgccccaac aatgagctgg agaacccacc ctacgtgcct ggggtggttg gggggaccct
2581 ccaggcggcc accatctgtg cctccagcca ccagtttctc tccacacact acaacctgca
2641 caacctctac ggcctgaccg aagccatcgc ctcccacagg gcgctggtga aggctcgggg
2701 gacacgccca tttgtgatct cccgctcgac ctttgctggc cacggccgat acgccggcca
2761 ctggacgggg gacgtgtgga gctcctggga gcagctcgcc tcctccgtgc cagaaatcct
2821 gcagtttaac ctgctggggg tgcctctggt cggggccgac gtctgcggct tcctgggcaa
2881 cacctcagag gagctgtgtg tgcgctggac ccagctgggg gccttctacc ccttcatgcg
2941 gaaccacaac agcctgctca gtctgcccca ggagccgtac agcttcagcg agccggccca
3001 gcaggccatg aggaaggccc tcaccctgcg ctacgcactc ctcccccacc tctacacact
3061 gttccaccag gcccacgtcg cgggggagac cgtggcccgg cccctcttcc tggagttccc
3121 caaggactct agcacctgga ctgtggacca ccagctcctg tgggggggagg ccctgctcat
3181 caccccagtg ctccaggccg ggaaggccga agtgactggc tacttccccct tgggcacatg
3241 gtacgacctg cagacggtgc caatagaggc ccttggcagc ctcccacccc cacctgcagc
3301 tccccgtgag ccagccatcc acagcgaggg gcagtgggtg acgctgccgg ccccctggga
3361 caccatcaac gtccacctcc gggctgggta catcatcccc ctgcagggcc ctggcctcac
```

【化９９】

```
3421 aaccacagag tcccgccagc agcccatggc cctggctgtg gccctgacca agggtggaga
3481 ggcccgaggg gagctgttct gggacgatgg agagagcctg gaagtgctgg agcgaggggc
3541 ctacacacag gtcatcttcc tggccaggaa taacacgatc gtgaatgagc tggtacgtgt
3601 gaccagtgag ggagctggcc tgcagctgca gaaggtgact gtcctgggcg tggccacggc
3661 gccccagcag gtcctctcca acggtgtccc tgtctccaac ttcacctaca gccccgacac
3721 caaggtcctg gacatctgtg tctcgctgtt gatgggagag cagtttctcg tcagctggtg
3781 ttagccgggc ggagtgtgtt agtctctcca gagggaggct ggttccccag ggaagcagag
3841 cctgtgtgcg ggcagcagct gtgtgcgggc ctgggggttg ttaagtgcaa ttatttttaa
3901 taaaaggggc atttggaaaa aaaaaaaaaa ggtagcagtc gacagatgaa ttctgcagat
3961 ctgtggcttc tagctgcccg ggtggcatcc ctgtgacccc tccccagtgc ctctcctggc
4021 cctggaagtt gccactccag tgcccaccag ccttgtccta ataaaattaa gttgcatcat
4081 tttgtctgac taggtgtcct tctataatat tatggggtgg aggggggtgg tatggagcaa
4141 ggggcaagtt gggaagacaa cctgagttgt tgggattcca ggcatcgagt agataagtag
4201 catggcgggt taatcattaa ctacaaggaa cccctagtga tggagttggc cactccctct
4261 ctgcgcgctc gctcgctcac tgaggccggg cgaccaaagg tcgcccgacg cccgggcttt
4321 gcccgggcgg cctcagtgag cgagcgagcg cgcagagagg gacagatccg aagccgggca
4381 aatcagcgcc tggcagcagt ggcgtctggc ggaaaacctc agtgtgacgc tccccgccgc
4441 gtcccacgct tgttcccgga tctgaccacc agcgaaatcc gatttttgca ccgagctggg
4501 taataagcgt tggcaattta accgccagtc aggctttctt tcacagtgtg gattggcgat
4561 aaaaaacaac tgctgacgcc gctgcgcgat cagttcaccc gttcaccgct ggataacgac
4621 ttggcgtaag tgaagcgacc cgtaagaccc taacgcctgg gtcgaacgct ggaaggcggc
4681 gggccaaacc aggccgaagc agcgttgttg cagttcacgg cagatacact tgctgttgcg
4741 gtgctgatta cgaccgctca ctcgtggcag caacagggga aaaccttatt tatcagccgg
4801 aaaacctacc ggattgttgg tagtggtcaa taggcgatta ccgttgtgtt gaagtggcga
4861 gcgatacacc gcttccggcg cggattggcc tgaactgcca actggcgcag gtagcagagc
4921 gggtaaactg gctcggatta gggccgcaag aaaactatcc cgaccgcctt actgccgcct
4981 gttttgaccg ctgggatctg ccaagtcaga cagtatagcc cgtacgtctt cccgagcgaa
5041 aacggtctgc gctgcgggac gcgcgaattg aatttggccc acaccagtgg cgcggcgact
5101 tccagttcaa tatcagccgc tacagtgaac agcaactgtt ggaaaccagc cttcgccaac
5161 tgctgcacgc ggaagaaggc actggctgaa tatcgacggt ttccagttgg ggattggtgg
5221 cgacgactcc tggagcccgt cagtatcggc ggacttccaa ctgagcgccg gtcgctacct
5281 taccagttgg tctggtgtca aaaagcgtcc gcttgagtct agcgatcgcg cgcagatctg
5341 tcatgtgagc aaaaggccag caaaaggcca ggaaccgtaa aaaggccgcg ttgctggcgt
5401 ttttccatag gctccgcccc cctgacgagc atcacaaaaa tcgacgctca agtcagaggt
5461 ggcgaaaccc gacaggacta taaagatacc aggcgtttcc ccctggaagc tccctcgtgc
5521 gctctcctgt tccgaccctg ccgcttaccg gatacctgtc cgcctttctc ccttcgggaa
5581 gcgtggcgct ttctcatagc tcacgctgta ggtatctcag ttcggtgtag gtcgttcgct
5641 ccaagctggg ctgtgtgcac gaaccccccg ttcagcccga ccgctgcgcc ttatccggta
5701 actatcgtct tgagtccaac ccggtaagac acgacttatc gccactggca gcagccactg
5761 gtaacaggat tagcagagcg aggtatgtag gcggtgctac agagttcttg aagtggtggc
5821 ctaactacgg ctacactaga agaacagtat ttggtatctg cgctctgctg aagccagtta
5881 ccttcggaaa aagagttggt agctcttgat ccggcaaaca aaccaccgct ggtagcggtg
5941 gtttttttgt ttgcaagcag cagattacgc gcagaaaaaa aggatctcaa gaagatcctt
6001 tgatcttttc tacggggtct gacgctcagt ggaacgaaaa ctcacgttaa gggattttgg
6061 tcatgagatt atcaaaaagg atcttcacct agatcctttt cacgtagaaa gccagtccgc
6121 agaaacggtg ctgaccccgg atgaatgtca gctactgggc tatctggaca agggaaaacg
6181 caagcgcaaa gagaaagcag gtagcttgca gtgggcttac atggcgatag ctagactggg
6241 cggttttatg gacagcaagc gaaccggaat tgccagctgg ggcgccctct ggtaaggttg
6301 ggaagccctg caaagtaaac tggatggctt tcttgccgcc aaggatctga tggcgcaggg
6361 gatcaagatc tgatcaagag acaggatgag gatcgtttcg catgattgaa caagatggat
6421 tgcacgcagg ttctccggcc gcttgggtgg agaggctatt cggctatgac tgggcacaac
6481 agacaatcgg ctgctctgat gccgccgtgt tccggctgtc agcgcagggg cgcccggttc
6541 tttttgtcaa gaccgacctg tccggtgccc tgaatgaact gcaagacgag gcagcgcggc
6601 tatcgtggct ggccacgacg ggcgttcctt gcgcagctgt gctcgacgtt gtcactgaag
6661 cgggaaggga ctggctgcta ttgggcgaag tgccggggca ggatctcctg tcatctcacc
6721 ttgctcctgc cgagaaagta tccatcatgg ctgatgcaat gcggcggctg catacgcttg
6781 atccggctac ctgcccattc gaccaccaag cgaaacatcg catcgagcga gcacgtactc
6841 ggatggaagc cggtcttgtc gatcaggatg atctggacga agagcatcag gggctcgcgc
6901 cagccgaact gttcgccagg ctcaaggcga gcatgcccga cggcgaggat ctcgtcgtga
6961 cccatggcga tgcctgcttg ccgaatatca tggtggaaaa tggccgcttt tctggattca
7021 tcgactgtgg ccggctgggt gtggcggacc gctatcagga catagcgttg gctacccgtg
7081 atattgctga agagcttggc ggcgaatggg ctgaccgctt cctcgtgctt tacggtatcg
7141 ccgctcccga ttcgcagcgc atcgccttct atcgccttct tgacgagttc ttctgaattt
7201 aaagcccaat acgcaaaccg cctctccccg cgcgttggcc gaagcggttc aatattttgt
7261 taaaattcgc gttaaatttt tgttaaatca gctatttttt aaccaatagg ccgaaatcgg
7321 caaaatccct tgtaaatcaa aagaatagac cgagataggg ttgagtgttg ttccagtttg
7381 gaacaagagt ccactattaa agaacgtgga ctccaacgtc aaagggcgaa aaaccgtcta
7441 tcagggcgtt ggcccactac gtgaaccttc accctaatca agtttttttgg ggtcgaggtg
```

【化１００】

```
7501 ccgtaaagca ctaaatcgga accctaaagg gagcccccga tttagagctt gacggggaaa
7561 ccggcgaacg tggcgagaaa ggaagggaag aaagcgaaag gagcgggcgc tagggcgctg
7621 gcaagtgtag cggtcacgct gcgcgtaacc accacacccg ccgcgctaag cgccgctaca
7681 gggcgcgtcc cttcgccttc aggctgcgtc gagtactgta ctgtgagcca gagttgcccg
7741 gcgctctccg gctgcggtag ttcaggcagt tcaatcaact gtttaccttg tggagcgact
7801 ccagaggcac ttcaccgctt gccagcggct tacgatccag cgccacgatc cagtgcagga
7861 gatcgttatc gctatacgga acaggtattc gctggtcact tcgataaggt ttgcccggat
7921 aaacggaact ggaaaaactg ctgctggtgt tttgcttccg tcagtgctgg atcggcgtgc
7981 ggtcggcaaa gaccagaccg ttctaacaga actggcgatt gttcggcgta tcgccaaaat
8041 caccgccgta agccgaccac gggttgccgt tttcagcagg atttaatcag cgactgatcc
8101 acccagtccc agacgaagcc gccctgtaaa cggggatact gacgaaacgc ctgccagtat
8161 ttagcgaaac cgccaagact gttacccaag cgtgggcgta ttcgcaaagg atcagcgggc
8221 gcgtctctcc aggtagcgaa agccttttttt gatcgacctt tcggcacagc cgggaagggc
8281 tggtcttcaa ccacgcgcgc gtacaacggg caaataatat cggtggccgt ggtgtcggct
8341 ccgccgcctt caactgcacc gggcgggaag gatcgacaga tttgatccag cgatacagcg
8401 cgtcgtgatt agcgccgtgg cctgattcaa ttccccagcg accagtagat cacactcggg
8461 tgattacgat tgcgctgcac cagtcgcgtt acggttcgct cttcgccggt agccagcgcg
8521 gatcacggtc agacgattcg ttggcacgat ccgtgggttt caatactggc ttcaaaccac
8581 cactaacagg ccgtagcggt cgcacagcgt gtaccacagc ggttggttcg gataatcgaa
8641 cagcgcacgg cgttaaagtt gttctgcttc aacagcagga tattctgcac cttcgtctgc
8701 tcttcctaac ctgaccaagc agaggatctg ctcgtgacgg ttaatcctcg aatcagcaac
8761 ggcttgccgt tcagcagcag cagaccaagt tcaatccgca cctcgcggaa accgacaacg
8821 caggcttctg cttcaatcag cgtgccgtcg gcggtgtgca gttcaaccac cgcacgatag
8881 agattcggga tttcggcgct ccacagtttc gggttttcga cgttcagacg tagtgtgacg
8941 cgatctgcaa accaccacgc tcaacgataa tttcaccgcc gaaaggcgcg gtgccgctgg
9001 cgacctgcgt ttcaccctgc cagaaagaaa ctgttacccg taggtagtca cgcaactcgc
9061 cgcacactga acttcagcct ccagtacagc gcggctgaaa tcgtcttaaa gcgagtggca
9121 actggaaatc gctgatttgt gtagtcggtt tagcagcaac gagacttcac ggaaaatccg
9181 ctaatccgcc acagatcctg atcttccaga taactgccgt cactccaacg cagcaccttc
9241 accgcgaggc ggttttctcc ggcgcgtaaa aatcgctcag gtcaaattca gacggcaaac
9301 gactgtcctg gccgtaaccg acccagcgcc cgttgcacca cagattgaaa cgccgagttt
9361 acgcctcaaa aataattcgc gtctggcctt cctgtagcca gctttcacaa ctataatagt
9421 gagcgagtaa caacccgtcg gattctccgt gggaacaaac ggcggattga ccgtataggg
9481 ataggttacg ttggtgtagt agggcgctcc gtaaccgtgc tactgccagt ttgaggggac
9541 gacgacagta tcggcctcag gaagatcgca ctccagccag ctttccggca ccgcttctgg
9601 tactggaaac caggcaaagc gcctatcgcc tatcaggctg cacaactgtt gggaagggcg
9661 atctgtgcgg gcctcttcgc tattacgcca gcttgcgaaa gggggtagtg ctgcaaggcg
9721 attaagttgg gtaacgccag ggttttccca gtcacgacgt ggatctgggc cactccctct
```

（配列番号 502）

ｐＰ１１１（配列番号５０３）

【化１０１】

```
   1 ctgcgcgctc gctcgctcac tgaggccgcc cgggcaaagc ccgggcgtcg ggcgaccttt
  61 ggtcgcccgg cctcagtgag cgagcgagcg cgcagagagg gagtggccaa ctccatcact
 121 aggggttcct ggaggggtgg agtcgtgacg tgaattacgt catagggtta gggaggtcgg
 181 ccgctctagg agttaatttt taaaaagcag tcaaaagtcc aagtgccctt gcgagcattt
 241 actctctctg tttgctctgg ttaataatct caggagcaca aacattcctt actagttcta
 301 ggagttaatt tttaaaaagc agtcaaaagt ccaagtgccc ttgcgagcat ttactctctc
 361 tgtttgctct ggttaataat ctcaggagca caaacattcc ttactagttc tagagcggcc
 421 gccagtgtgc tggaattcgg ctttttagg gctggaagct acctttgaca tcatttcctc
 481 tgcgaatgca tgtataattt ctacagaacc tattagaaag gatcacccag cctctgcttt
 541 tgtacaactt tcccttaaaa aactgccaat cccactgctg tttggcccaa tagtgagaac
 601 tttttcctgc tgcctcttgg tgcttttgcc tatggcccct attctgcctg ctgaagacac
 661 tcttgccagc atggacttaa acccctccag ctctgacaat cctctttctc ttttgtttta
 721 catgaagggt ctggcagcca aagcaatcac tcaaagttca aaccttatca ttttttgctt
 781 tgttcctctt ggccttggtt ttgtacatca gctttgaaaa taccatccca gggttaatgc
 841 tggggttaat ttataactga gagtgctcta gttctgcaat acaggacatg ctataaaaat
 901 ggaaagatgt tgctttctga gagatcagct tacatgtggt accgagctcg gatccactag
 961 taacggccgc cagtgtgctg gaattcggct ttccaggcca tctccaacca tgggagtgag
1021 gcacccgccc tgctcccacc ggctcctggc cgtctgcgcc ctcgtgtcct tggcaaccgc
1081 tcagcaggga gccagcagac cagggccccg ggatgcccag gcacaccccg gccgtcccag
1141 agcagtgccc acacagtgcg acgtcccccc caacagccgc ttcgattgcg cccctgacaa
1201 ggccatcacc caggaacagt gcgaggcccg cggctgctgc tacatccctg caaagcaggg
1261 gctgcaggga gcccagatgg ggcagccctg gtgcttcttc ccacccagct accccagcta
1321 caagctggag aacctgagct cctctgaaat gggctacacg gccaccctga cccgtaccac
1381 ccccaccttc ttccccaagg acatcctgac cctgcggctg gacgtgatga tggagactga
1441 gaaccgcctc cacttcacga tcaaagatcc agctaacagg cgctacgagg tgcccttgga
1501 gaccccgcgt gtccacagcc gggcaccgtc cccactctac agcgtggagt tctccgagga
1561 gcccttcggg gtgatcgtgc accggcagct ggacggccgc gtgctgctga acacgacggt
```

50

【化１０２】

```
1621 ggcgcccctg ttctttgcgg accagttcct tcagctgtcc acctcgctgc cctcgcagta
1681 tatcacaggc ctcgccgagc acctcagtcc cctgatgctc agcaccagct ggaccaggat
1741 caccctgtgg aaccgggacc ttgcgcccac gcccggtgcg aacctctacg ggtctcaccc
1801 tttctacctg gcgctggagg acggcgggtc ggcacacggg gtgttcctgc taaacagcaa
1861 tgccatggat gtggtcctgc agccgagccc tgcccttagc tggaggtcga caggtgggat
1921 cctggatgtc tacatcttcc tgggcccaga gcccaagagc gtggtgcagc agtacctgga
1981 cgttgtggga tacccgttca tgccgccata ctggggcctg ggcttccacc tgtgccgctg
2041 gggctactcc tccaccgcta tcacccgcca ggtggtggag aacatgacca gggcccactt
2101 ccccctggac gtccaatgga acgacctgga ctacatggac tcccggaggg acttcacgtt
2161 caacaaggat ggcttccggg acttcccggc catggtgcag gagctgcacc agggcggccg
2221 gcgctacatg atgatcgtgg atcctgccat cagcagctcg ggccctgccg ggagctacag
2281 gccctacgac gagggtctgc ggaggggggt tttcatcacc aacgagaccg gccagccgct
2341 gattgggaag gtatggcccg ggtccactgc cttccccgac ttcaccaacc ccacagccct
2401 ggcctggtgg gaggacatgg tggctgagtt ccatgaccag gtgcccttcg acggcatgtg
2461 gattgacatg aacgagcctt ccaacttcat cagaggctct gaggacggct gccccaacaa
2521 tgagctggag aacccaccct acgtgcctgg ggtggttggg gggaccctcc aggcggccac
2581 catctgtgcc tccagccacc agtttctctc cacacactac aacctgcaca acctctacgg
2641 cctgaccgaa gccatcgcct cccacagggc gctggtgaag gctcggggga cacgcccatt
2701 tgtgatctcc cgctcgacct ttgctggcca cggccgatac gccggccact ggacgggggа
2761 cgtgtggagc tcctgggagc agctcgcctc ctccgtgcca gaaatcctgc agtttaacct
2821 gctgggggtg cctctggtcg gggccgacgt ctgcggcttc ctgggcaaca cctcagagga
2881 gctgtgtgtg cgctggaccc agctgggggc cttctacccc ttcatgcgga accacaacag
2941 cctgctcagt ctgccccagg agccgtacag cttcagcgag ccggcccagc aggccatgag
3001 gaaggccctc accctgcgct acgcactcct cccccacctc tacacactgt tccaccaggc
3061 ccacgtcgcg ggggagaccg tggcccggcc cctcttcctg gagttcccca aggactctag
3121 cacctggact gtggaccacc agctcctgtg gggggaggcc ctgctcatca ccccagtgct
3181 ccaggccggg aaggccgaag tgactggcta cttccccttg ggcacatggt acgacctgca
3241 gacggtgcca atagaggccc ttggcagcct cccacccca cctgcagctc cccgtgagcc
3301 agccatccac agcgaggggc agtgggtgac gctgccggcc cccctggaca ccatcaacgt
3361 ccacctccgg gctgggtaca tcatcccct gcagggccct ggcctcacaa ccacagagtc
3421 ccgccagcag cccatggccc tggctgtggc cctgaccaag ggtggagagg cccgagggga
3481 gctgttctgg gacgatggag agagcctgga agtgctggag cgaggggcct acacacaggt
3541 catcttcctg gccaggaata acacgatcgt gaatgagctg gtacgtgtga ccagtgaggg
3601 agctggcctg cagctgcaga aggtgactgt cctgggcgtg gccacggcgc cccagcaggt
3661 cctctccaac ggtgtccctg tctccaactt cacctacagc cccgacacca aggtcctgga
3721 catctgtgtc tcgctgttga tgggagagca gtttctcgtc agctggtgtt agccgggcgg
3781 agtgtgttag tctctccaga gggaggctgg ttccccaggg aagcagagcc tgtgtgcggg
3841 cagcagctgt gtgcgggcct gggggttgtt aagtgcaatt atttttaata aaaggggcat
3901 ttggaaaaaa aaaaaaaagg tagcagtcga cagatgaatt ctgcagatct gtggcttcta
3961 gctgcccggg tggcatccct gtgacccctc cccagtgcct ctcctggccc tggaagttgc
4021 cactccagtg cccaccagcc ttgtcctaat aaaattaagt tgcatcattt tgtctgacta
4081 ggtgtccttc tataatatta tggggtggag gggggtggta tggagcaagg ggcaagttgg
4141 gaagacaacc tgagttgttg ggattccagg catcgagtag ataagtagca tggcgggtta
4201 atcattaact acaaggaacc cctagtgatg gagttggcca ctccctctct gcgcgctcgc
4261 tcgctcactg aggccgggcg accaaaggtc gcccgacgcc cgggctttgc ccgggcggcc
4321 tcagtgagcg agcgagcgcg cagagaggga cagatccgaa gccgggcaaa tcagcgcctg
4381 gcagcagtgg cgtctggcgg aaaacctcag tgtgacgctc cccgccgcgt cccacgcttg
4441 ttcccggatc tgaccaccag cgaaatccga tttttgcacc gagctgggta ataagcgttg
4501 gcaatttaac cgccagtcag gctttctttc acagtgtgga ttggcgataa aaaacaactg
4561 ctgacgccgc tgcgcgatca gttcacccgt tcaccgctgg ataacgactt ggcgtaagtg
4621 aagcgacccg taagacccta acgcctgggt cgaacgctgg aaggcggcgg gccaaaccag
4681 gccgaagcag cgttgttgca gttcacggca gatacacttg ctgttgcggt gctgattacg
4741 accgctcact cgtggcagca acaggggaaa accttattta tcagccggaa aacctaccgg
4801 attgttggta gtggtcaata ggcgattacc gttgtgttga agtggcgagc gatacaccgc
4861 ttccggcgcg gattggcctg aactgccaac tggcgcaggt agcagagcgg gtaaactggc
4921 tcggattagg gccgcaagaa aactatcccg accgccttac tgccgcctgt tttgaccgct
4981 gggatctgcc aagtcagaca gtatagcccg tacgtcttcc cgagcgaaaa cggtctgcgc
5041 tgcgggacgc gcgaattgaa tttggcccac accagtggcg cggcgacttc cagttcaata
5101 tcagccgcta cagtgaacag caactgttgg aaaccagcct tcgccaactg ctgcacgcgg
5161 aagaaggcac tggctgaata tcgacggttt ccagttgggg attggtggcg acgactcctg
5221 gagcccgtca gtatcggcgg acttccaact gagcgccggt cgctacctta ccagttggtc
5281 tggtgtcaaa aagcgtccgc ttgagtctag cgatcgcgcg cagatctgtc atgtgagcaa
5341 aaggccagca aaaggccagg aaccgtaaaa aggccgcgtt gctggcgttt ttccataggc
5401 tccgcccccc tgacgagcat cacaaaaatc gacgctcaag tcagaggtgg cgaaacccga
5461 caggactata aagataccag gcgtttcccc ctggaagctc cctcgtgcgc tctcctgttc
5521 cgaccctgcc gcttaccgga tacctgtccg cctttctccc ttcgggaagc gtggcgcttt
5581 ctcatagctc acgctgtagg tatctcagtt cggtgtaggt cgttcgctcc aagctgggct
5641 gtgtgcacga accccccgtt cagcccgacc gctgcgcctt atccggtaac tatcgtcttg
```

【化１０３】

5701 agtccaaccc ggtaagacac gacttatcgc cactggcagc agccactggt aacaggatta
5761 gcagagcgag gtatgtaggc ggtgctacag agttcttgaa gtggtggcct aactacggct
5821 acactagaag aacagtattt ggtatctgcg ctctgctgaa gccagttacc ttcggaaaaa
5881 gagttggtag ctcttgatcc ggcaaacaaa ccaccgctgg tagcggtggt ttttttgttt
5941 gcaagcagca gattacgcgc agaaaaaaag gatctcaaga agatcctttg atcttttcta
6001 cggggtctga cgctcagtgg aacgaaaact cacgttaagg gattttggtc atgagattat
6061 caaaaaggat cttcacctag atccttttca cgtagaaagc cagtccgcag aaacggtgct
6121 gaccccggat gaatgtcagc tactgggcta tctggacaag ggaaaacgca agcgcaaaga
6181 gaaagcaggt agcttgcagt gggcttacat ggcgatagct agactgggcg gttttatgga
6241 cagcaagcga accggaattg ccagctgggg cgccctctgg taaggttggg aagccctgca
6301 aagtaaactg gatggctttc ttgccgccaa ggatctgatg gcgcagggga tcaagatctg
6361 atcaagagac aggatgagga tcgtttcgca tgattgaaca agatggattg cacgcaggtt
6421 ctccggccgc ttgggtggag aggctattcg gctatgactg ggcacaacag acaatcggct
6481 gctctgatgc cgccgtgttc cggctgtcag cgcaggggcg cccggttctt tttgtcaaga
6541 ccgacctgtc cggtgccctg aatgaactgc aagacgaggc agcgcggcta tcgtggctgg
6601 ccacgacggg cgttccttgc gcagctgtgc tcgacgttgt cactgaagcg ggaagggact
6661 ggctgctatt gggcgaagtg ccggggcagg atctcctgtc atctcacctt gctcctgccg
6721 agaaagtatc catcatggct gatgcaatgc ggcggctgca tacgcttgat ccggctacct
6781 gcccattcga ccaccaagcg aaacatcgca tcgagcgagc acgtactcgg atggaagccg
6841 gtcttgtcga tcaggatgat ctggacgaag agcatcaggg gctcgcgcca gccgaactgt
6901 tcgccaggct caaggcgagc atgcccgacg gcgaggatct cgtcgtgacc catggcgatg
6961 cctgcttgcc gaatatcatg gtggaaaatg gccgcttttc tggattcatc gactgtggcc
7021 ggctgggtgt ggcggaccgc tatcaggaca tagcgttggc tacccgtgat attgctgaag
7081 agcttggcgg cgaatgggct gaccgcttcc tcgtgcttta cggtatcgcc gctcccgatt
7141 cgcagcgcat cgccttctat cgccttcttg acgagttctt ctgaatttaa agcccaatac
7201 gcaaaccgcc tctccccgcg cgttggccga agcggttcaa tattttgtta aaattcgcgt
7261 taaatttttg ttaaatcagc tatttttaa ccaataggcc gaaatcggca aaatcccttg
7321 taaatcaaaa gaatagaccg agatagggtt gagtgttgtt ccagtttgga acaagagtcc
7381 actattaaag aacgtggact ccaacgtcaa agggcgaaaa accgtctatc agggcgttgg
7441 cccactacgt gaaccttcac cctaatcaag ttttttgggg tcgaggtgcc gtaaagcact
7501 aaatcggaac cctaaaggga gcccccgatt tagagcttga cggggaaacc ggcgaacgtg
7561 gcgagaaagg aagggaagaa agcgaaagga gcgggcgcta gggcgctggc aagtgtagcg
7621 gtcacgctgc gcgtaaccac cacacccgcc gcgctaagcg ccgctacagg gcgcgtccct
7681 tcgccttcag gctgcgtcga gtactgtact gtgagccaga gttgcccggc gctctccggc
7741 tgcggtagtt caggcagttc aatcaactgt ttaccttgtg gagcgactcc agaggcactt
7801 caccgcttgc cagcggctta cgatccagcg ccacgatcca gtgcaggaga tcgttatcgc
7861 tatacggaac aggtattcgc tggtcacttc gataaggttt gcccggataa acggaactgg
7921 aaaaactgct gctggtgttt tgcttccgtc agtgctggat cggcgtgcgg tcggcaaaga
7981 ccagaccgtt ctaacagaac tggcgattgt tcggcgtatc gccaaaatca ccgccgtaag
8041 ccgaccacgg gttgccgttt tcagcaggat ttaatcagcg actgatccac ccagtcccag
8101 acgaagccgc cctgtaaacg gggatactga cgaaacgcct gccagtattt agcgaaaccg
8161 ccaagactgt tacccaagcg tgggcgtatt cgcaaaggat cagcgggcgc gtctctccag
8221 gtagcgaaag ccttttttga tcgacctttc ggcacagccg ggaagggctg gtcttcaacc
8281 acgcgcgcgt acaacgggca aataatatcg gtggccgtgg tgtcggctcc gccgccttca
8341 actgcaccgg gcgggaagga tcgacagatt tgatccagcg atacagcgcg tcgtgattag
8401 cgccgtggcc tgattcaatt ccccagcgac cagtagatca cactcgggtg attacgattg
8461 cgctgcacca gtcgcgttac ggttcgctct tcgccggtag ccagcgcgga tcacggtcag
8521 acgattcgtt ggcacgatcc gtgggtttca atactggctt caaaccacca ctaacaggcc
8581 gtagcggtcg cacagcgtgt accacagcgg ttggttcgga taatcgaaca gcgcacggcg
8641 ttaaagttgt tctgcttcaa cagcaggata ttctgcacct tcgtctgctc ttcctaacct
8701 gaccaagcag aggatctgct cgtgacggtt aatcctcgaa tcagcaacgg cttgccgttc
8761 agcagcagca gaccaagttc aatccgcacc tcgcggaaac cgacaacgca ggcttctgct
8821 tcaatcagcg tgccgtcggc ggtgtgcagt tcaaccaccg cacgatagag attcgggatt
8881 tcggcgctcc acagtttcgg gttttcgacg ttcagacgta gtgtgacgcg atctgcaaac
8941 caccacgctc aacgataatt tcaccgccga aaggcgcggt gccgctggcg acctgcgttt
9001 caccctgcca gaaagaaact gttacccgta ggtagtcacg caactcgccg cacactgaac
9061 ttcagcctcc agtacagcgc ggctgaaatc gtcttaaagc gagtggcaac tggaaatcgc
9121 tgatttgtgt agtcggttta gcagcaacga gacttcacgg aaaatccgct aatccgccac
9181 agatcctgat cttccagata actgccgtca ctccaacgca gcaccttcac cgcgaggcgg
9241 ttttctccgg cgcgtaaaaa tcgctcaggt caaattcaga cggcaaacga ctgtcctggc
9301 cgtaaccgac ccagcgcccg ttgcaccaca gattgaaacg ccgagtttac gcctcaaaaa
9361 taattcgcgt ctggccttcc tgtagccagc tttcacaact ataatagtga gcgagtaaca
9421 acccgtcgga ttctccgtgg gaacaaacgg cggattgacc gtatagggat aggttacgtt
9481 ggtgtagtag ggcgctccgt aaccgtgcta ctgccagttt gaggggacga cgacagtatc
9541 ggcctcagga agatcgcact ccagccagct ttccggcacc gcttctggta ctggaaacca
9601 ggcaaagcgc ctatcgccta tcaggctgca caactgttgg gaagggcgat ctgtgcgggc
9661 ctcttcgcta ttacgccagc ttgcgaaagg gggtagtgct gcaaggcgat taagttgggt
9721 aacgccaggg ttttcccagt cacgacgtgg atctgggcca ctccctct （配列番号503）

ｐＰ１１２（配列番号５０４）

【化１０４】

```
   1 ctgcgcgctc gctcgctcac tgaggccgcc cgggcaaagc ccgggcgtcg ggcgaccttt
  61 ggtcgcccgg cctcagtgag cgagcgagcg cgcagagagg gagtggccaa ctccatcact
 121 agggattcct ggaggggtgg agtcgtgacg tgaattacgt cataggatta gggaggtcgg
 181 ccgctctagg agttaatttt taaaaagcag tcaaaagtcc aagtgccctt gcgagcattt
 241 actctctctg tttgctctgg ttaataatct caggagcaca aacattcctt actagttcta
 301 ggagttaatt tttaaaaagc agtcaaaagt ccaagtgccc ttgcgagcat ttactctctc
 361 tgtttgctct ggttaataat ctcaggagca caaacattcc ttactagttc tagagcggcc
 421 gccagtgtgc tggaattcgg ctttttagg gctggaagct acctttgaca tcatttcctc
 481 tgcgaatgca tgtataattt ctacagaacc tattagaaag gatcacccag cctctgcttt
 541 tgtacaactt tcccttaaaa aactgccaat cccactgctg tttggcccaa tagtgagaac
 601 tttttcctgc tgcctcttgg tgcttttgcc tatggcccct attctgcctg ctgaagacac
 661 tcttgccagc atggacttaa acccctccag ctctgacaat cctctttctc ttttgtttta
 721 catgaagggt ctggcagcca aagcaatcac tcaaagttca aaccttatca ttttttgctt
 781 tgttcctctt ggccttggtt ttgtacatca gctttgaaaa taccatccca gggttaatgc
 841 tggggttaat ttataactga gagtgctcta gttctgcaat acaggacatg ctataaaaat
 901 ggaaagatgt tgctttctga gagatcagct tacatgtggt accgagctcg gatccactag
 961 taacggccgc cagtgtgctg gaattcggct ttccaggcca tctccaacca tgggagtgag
1021 gcacccgccc tgctcccacc ggctcctggc cgtctgcgcc ctcgtgtcct tggcaaccgc
1081 tgcactcctg gagtttgggc tgagctgggt ctttctggtg gccctgctga agggagtcca
1141 gtgtgagcag cagggagcca gcagaccagg gccccgggat gcccaggcac accccggccg
1201 tcccagagca gtgcccacac agtgcgacgt ccccccaac agccgcttcg attgcgcccc
1261 tgacaaggcc atcacccagg aacagtgcga ggcccgcggc tgctgctaca tccctgcaaa
1321 gcaggggctg cagggagccc agatggggca gccctggtgc ttcttcccac ccagctaccc
1381 cagctacaag ctggagaacc tgagctcctc tgaaatgggc tacacggcca ccctgacccg
1441 taccaccccc accttcttcc ccaaggacat cctgaccctg cggctggacg tgatgatgga
1501 gactgagaac cgcctccact tcacgatcaa agatccagct aacaggcgct acgaggtgcc
1561 cttggagacc ccgcgtgtcc acagccgggc accgtcccca ctctacagcg tggagttctc
1621 cgaggagccc ttcggggtga tcgtgcaccg gcagctggac ggccgcgtgc tgctgaacac
1681 gacggtggcg ccctgttct ttgcggacca gttccttcag ctgtccacct cgctgccctc
1741 gcagtatatc acaggcctcg ccgagcacct cagtcccctg atgctcagca ccagctggac
1801 caggatcacc ctgtggaacc gggaccttgc gcccacgccc ggtgcgaacc tctacgggtc
1861 tcaccctttc tacctggcgc tggaggacgg cgggtcggca cacggggtgt tcctgctaaa
1921 cagcaatgcc atggatgtgg tcctgcagcc gagccctgcc cttagctgga ggtcgacagg
1981 tgggatcctg gatgtctaca tcttcctggg cccagagccc aagagcgtgg tgcagcagta
2041 cctggacgtt gtgggatacc cgttcatgcc gccatactgg ggcctgggct tccacctgtg
2101 ccgctggggc tactcctcca ccgctatcac ccgccaggtg gtggagaaca tgaccagggc
2161 ccacttcccc ctggacgtcc aatggaacga cctggactac atggactccc ggagggactt
2221 cacgttcaac aaggatggct tccgggactt cccggccatg gtgcaggagc tgcaccaggg
2281 cggccggcgc tacatgatga tcgtggatcc tgccatcagc agctcgggcc ctgccgggag
2341 ctacaggccc tacgacgagg gtctgcggag gggggttttc atcaccaacg agaccggcca
2401 gccgctgatt gggaaggtat ggcccgggtc cactgccttc cccgacttca ccaaccccac
2461 agccctggcc tggtgggagg acatggtggc tgagttccat gaccaggtgc ccttcgacgg
2521 catgtggatt gacatgaacg agccttccaa cttcatcaga ggctctgagg acggctgccc
2581 caacaatgag ctggagaacc caccctacgt gcctggggtg gttgggggga ccctccaggc
2641 ggccaccatc tgtgcctcca gccaccagtt tctctccaca cactacaacc tgcacaacct
2701 ctacggcctg accgaagcca tcgcctccca cagggcgctg gtgaaggctc gggggacacg
2761 cccatttgtg atctcccgct cgacctttgc tggccacggc cgatacgccg gccactggac
2821 gggggacgtg tggagctcct gggagcagct cgcctcctcc gtgccagaaa tcctgcagtt
2881 taacctgctg ggggtgcctc tggtcggggc cgacgtctgc ggcttcctgg gcaacacctc
2941 agaggagctg tgtgtgcgct ggacccagct gggggccttc taccccttca tgcggaacca
3001 caacagcctg ctcagtctgc cccaggagcc gtacagcttc agcgagccgg cccagcaggc
3061 catgaggaag gccctcaccc tgcgctacgc actcctcccc cacctctaca cactgttcca
3121 ccaggcccac gtcgcggggg agaccgtggc ccggcccctc ttcctggagt tccccaagga
3181 ctctagcacc tggactgtgg accaccagct cctgtggggg gaggccctgc tcatcacccc
3241 agtgctccag gccgggaagg ccgaagtgac tggctacttc ccttgggca catggtacga
3301 cctgcagacg gtgccaatag aggcccttgg cagcctccca cccccacctg cagctcccg
3361 tgagccagcc atccacagcg aggggcagtg ggtgacgctg ccggcccccc tggacaccat
3421 caacgtccac ctccgggctg ggtacatcat ccccctgcag ggccctggcc tcacaaccac
3481 agagtcccgc cagcagccca tggccctggc tgtggccctg accaagggtg gagaggcccg
3541 aggggagctg ttctgggacg atggagagag cctggaagtg ctggagcgag gggcctacac
3601 acaggtcatc ttcctggcca ggaataacac gatcgtgaat gagctggtac gtgtgaccag
3661 tgagggagct ggcctgcagc tgcagaaggt gactgtcctg ggcgtggcca cggcgcccca
3721 gcaggtcctc tccaacggtg tccctgtctc caacttcacc tacagccccg acaccaaggt
3781 cctggacatc tgtgtctcgc tgttgatggg agagcagttt ctcgtcagct ggtgttagcc
3841 gggcggagtg tgttagtctc tccagaggga ggctggttcc ccagggaagc agagcctgtg
3901 tgcgggcagc agctgtgtgc gggcctgggg gttgttaagt gcaattattt ttaataaaag
```

【化１０５】

```
3961 gggcatttgg aaaaaaaaaa aaaaggtagc agtcgacaga tgaattctgc agatctgtgg
4021 cttctagctg cccgggtggc atccctgtga cccctcccca gtgcctctcc tggccctgga
4081 agttgccact ccagtgccca ccagccttgt cctaataaaa ttaagttgca tcattttgtc
4141 tgactaggtg tccttctata atattatggg gtggaggggg gtggtatgga gcaaggggca
4201 agttgggaag acaacctgag ttgttgggat tccaggcatc gagtagataa gtagcatggc
4261 gggttaatca ttaactacaa ggaacccctа gtgatggagt tggccactcc ctctctgcgc
4321 gctcgctcgc tcactgaggc cgggcgacca aaggtcgccc gacgcccggg ctttgcccgg
4381 gcggcctcag tgagcgagcg agcgcgcaga gagggacaga tccgaagccg ggcaaatcag
4441 cgcctggcag cagtggcgtc tggcggaaaa cctcagtgtg acgctcccсg ccgcgtccca
4501 cgcttgttcc cggatctgac caccagcgaa atccgatttt tgcaccgagc tgggtaataa
4561 gcgttggcaa tttaaccgcc agtcaggctt tctttcacag tgtggattgg cgataaaaaa
4621 caactgctga cgccgctgcg cgatcagttc acccgttcac cgctggataa cgacttggcg
4681 taagtgaagc gacccgtaag accctaacgc ctgggtcgaa cgctggaagg cggcgggcca
4741 aaccaggccg aagcagcgtt gttgcagttc acggcagata cacttgctgt tgcggtgctg
4801 attacgaccg ctcactcgtg gcagcaacag gggaaaacct tatttatcag ccggaaaacc
4861 taccggattg ttggtagtgg tcaataggcg attaccgttg tgttgaagtg gcgagcgata
4921 caccgcttcc ggcgcggatt ggcctgaact gccaactggc gcaggtagca gagcgggtaa
4981 actggctcgg attagggccg caagaaaact atcccgaccg ccttactgcc gcctgttttg
5041 accgctggga tctgccaagt cagacagtat agcccgtacg tcttcccgag cgaaaacggt
5101 ctgcgctgcg ggacgcgcga attgaatttg gcccacacca gtggcgcggc gacttccagt
5161 tcaatatcag ccgctacagt gaacagcaac tgttggaaac cagccttcgc caactgctgc
5221 acgcggaaga aggcactggc tgaatatcga cggtttccag ttggggattg gtggcgacga
5281 ctcctggagc ccgtcagtat cggcggactt ccaactgagc gccggtcgct accttaccag
5341 ttggtctggt gtcaaaaagc gtccgcttga gtctagcgat cgcgcgcaga tctgtcatgt
5401 gagcaaaagg ccagcaaaag gccaggaacc gtaaaaaggc cgcgttgctg gcgtttttcc
5461 ataggctccg ccccccctgac gagcatcaca aaaatcgacg ctcaagtcag aggtggcgaa
5521 acccgacagg actataaaga taccaggcgt ttcccccctgg aagctccctc gtgcgctctc
5581 ctgttccgac cctgccgctt accggatacc tgtccgcctt tctcccttcg ggaagcgtgg
5641 cgctttctca tagctcacgc tgtaggtatc tcagttcggt gtaggtcgtt cgctccaagc
5701 tgggctgtgt gcacgaaccc cccgttcagc ccgaccgctg cgccttatcc ggtaactatc
5761 gtcttgagtc caacccggta agacacgact tatcgccact ggcagcagcc actggtaaca
5821 ggattagcag agcgaggtat gtaggcggtg ctacagagtt cttgaagtgg tggcctaact
5881 acggctacac tagaagaaca gtatttggta tctgcgctct gctgaagcca gttaccttcg
5941 gaaaaagagt tggtagctct tgatccggca aacaaaccac cgctggtagc ggtggttttt
6001 ttgtttgcaa gcagcagatt acgcgcagaa aaaaaggatc tcaagaagat cctttgatct
6061 tttctacggg gtctgacgct cagtggaacg aaaactcacg ttaagggatt ttggtcatga
6121 gattatcaaa aaggatcttc acctagatcc ttttcacgta gaaagccagt ccgcagaaac
6181 ggtgctgacc ccggatgaat gtcagctact gggctatctg gacaagggaa aacgcaagcg
6241 caaagagaaa gcaggtagct tgcagtgggc ttacatggcg atagctagac tgggcggttt
6301 tatggacagc aagcgaaccg gaattgccag ctggggcgcc ctctggtaag gttgggaagc
6361 cctgcaaagt aaactggatg gctttcttgc cgccaaggat ctgatggcgc aggggatcaa
6421 gatctgatca agagacagga tgaggatcgt ttcgcatgat tgaacaagat ggattgcacg
6481 caggttctcc ggccgcttgg gtggagaggc tattcggcta tgactgggca caacagacaa
6541 tcggctgctc tgatgccgcc gtgttccggc tgtcagcgca ggggcgcccg gttcttttтg
6601 tcaagaccga cctgtccggt gccctgaatg aactgcaaga cgaggcagcg cggctatcgt
6661 ggctggccac gacgggcgtt ccttgcgcag ctgtgctcga cgttgtcact gaagcgggaa
6721 gggactggct gctattgggc gaagtgccgg ggcaggatct cctgtcatct caccttgctc
6781 ctgccgagaa agtatccatc atggctgatg caatgcggcg gctgcatacg cttgatccgg
6841 ctacctgccc attcgaccac caagcgaaac atcgcatcga gcgagcacgt actcggatgg
6901 aagccggtct tgtcgatcag gatgatctgg acgaagagca tcaggggctc gcgccagccg
6961 aactgttcgc caggctcaag gcgagcatgc ccgacggcga ggatctcgtc gtgacccatg
7021 gcgatgcctg cttgccgaat atcatggtgg aaaatggccg cttttctgga ttcatcgact
7081 gtggccggct gggtgtggcg gaccgctatc aggacatagc gttggctacc cgtgatattg
7141 ctgaagagct tggcggcgaa tgggctgacc gcttcctcgt gctttacggt atcgccgctc
7201 ccgattcgca gcgcatcgcc ttctatcgcc ttcttgacga gttcttctga atttaaagcc
7261 caatacgcaa accgcctctc cccgcgcgtt ggccgaagcg gttcaatatt ttgttaaaat
7321 tcgcgttaaa tttttgttaa atcagctatt ttttaaccaa taggccgaaa tcggcaaaat
7381 cccttgtaaa tcaaaagaat agaccgagat agggttgagt gttgttccag tttggaacaa
7441 gagtccacta ttaaagaacg tggactccaa cgtcaaaggg cgaaaaaccg tctatcaggg
7501 cgttggccca ctacgtgaac cttcacccta atcaagtttt ttggggtcga ggtgccgtaa
7561 agcactaaat cggaacccta aagggagccc ccgatttaga gcttgacggg gaaaccggcg
7621 aacgtggcga gaaaggaagg gaagaaagcg aaaggagcgg gcgctagggc gctggcaagt
7681 gtagcggtca cgctgcgcgt aaccaccaca cccgccgcgc taagcgccgc tacagggcgc
7741 gtcccttcgc cttcaggctg cgtcgagtac tgtactgtga gccagagttg cccggcgctc
7801 tccggctgcg gtagttcagg cagttcaatc aactgtttac cttgtggagc gactccagag
7861 gcacttcacc gcttgccagc ggcttacgat ccagcgccac gatccagtgc aggagatcgt
7921 tatcgctata cggaacaggt attcgctggt cacttcgata aggtttgccc ggataaacgg
7981 aactggaaaa actgctgctg gtgttttgct tccgtcagtg ctggatcggc gtgcggtcgg
```

【化１０６】

```
8041 caaagaccag accgttctaa cagaactggc gattgttcgg cgtatcgcca aaatcaccgc
8101 cgtaagccga ccacgggttg ccgttttcag caggatttaa tcagcgactg atccacccag
8161 tcccagacga agccgccctg taaacgggga tactgacgaa acgcctgcca gtatttagcg
8221 aaaccgccaa gactgttacc caagcgtggg cgtattcgca aaggatcagc gggcgcgtct
8281 ctccaggtag cgaaagcctt ttttgatcga cctttcggca cagccgggaa gggctggtct
8341 tcaaccacgc gcgcgtacaa cgggcaaata atatcggtgg ccgtggtgtc ggctccgccg
8401 ccttcaactg caccgggcgg gaaggatcga cagatttgat ccagcgatac agcgcgtcgt
8461 gattagcgcc gtggcctgat tcaattcccc agcgaccagt agatcacact cgggtgatta
8521 cgattgcgct gcaccagtcg cgttacggtt cgctcttcgc cggtagccag cgcggatcac
8581 ggtcagacga ttcgttggca cgatccgtgg gtttcaatac tggcttcaaa ccaccactaa
8641 caggccgtag cggtcgcaca gcgtgtacca cagcggttgg ttcggataat cgaacagcgc
8701 acggcgttaa agttgttctg cttcaacagc aggatattct gcaccttcgt ctgctcttcc
8761 taacctgacc aagcagagga tctgctcgtg acggttaatc ctcgaatcag caacggcttg
8821 ccgttcagca gcagcagacc aagttcaatc cgcacctcgc ggaaaccgac aacgcaggct
8881 tctgcttcaa tcagcgtgcc gtcggcggtg tgcagttcaa ccaccgcacg atagagattc
8941 gggatttcgg cgctccacag tttcgggttt tcgacgttca gacgtagtgt gacgcgatct
9001 gcaaaccacc acgctcaacg ataatttcac cgccgaaagg cgcggtgccg ctggcgacct
9061 gcgtttcacc ctgccagaaa gaaactgtta cccgtaggta gtcacgcaac tcgccgcaca
9121 ctgaacttca gcctccagta cagcgcggct gaaatcgtct taaagcgagt ggcaactgga
9181 aatcgctgat ttgtgtagtc ggtttagcag caacgagact tcacggaaaa tccgctaatc
9241 cgccacagat cctgatcttc cagataactg ccgtcactcc aacgcagcac cttcaccgcg
9301 aggcggtttt ctccggcgcg taaaaatcgc tcaggtcaaa ttcagacggc aaacgactgt
9361 cctggccgta accgacccag cgcccgttgc accacagatt gaaacgccga gtttacgcct
9421 caaaaataat tcgcgtctgg ccttcctgta gccagctttc acaactataa tagtgagcga
9481 gtaacaaccc gtcggattct ccgtgggaac aaacggcgga ttgaccgtat agggataggt
9541 tacgttggtg tagtagggcg ctccgtaacc gtgctactgc cagtttgagg ggacgacgac
9601 agtatcggcc tcaggaagat cgcactccag ccagctttcc ggcaccgctt ctggtactgg
9661 aaaccaggca aagcgcctat cgcctatcag gctgcacaac tgttgggaag ggcgatctgt
9721 gcgggcctct tcgctattac gccagcttgc gaaagggggt agtgctgcaa ggcgattaag
9781 ttgggtaacg ccagggtttt cccagtcacg acgtggatct gggccactcc ctct （配列番号 504）
```

ｐＰ１１３（配列番号５０５）

【化１０７】

```
   1 ctgcgcgctc gctcgctcac tgaggccgcc cgggcaaagc ccgggcgtcg ggcgaccttt
  61 ggtcgcccgg cctcagtgag cgagcgagcg cgcagagagg gagtggccaa ctccatcact
 121 aggggttcct ggaggggtgg agtcgtgacg tgaattacgt cataggGtta gggaggtcgg
 181 ccgctctagg agttaatttt taaaaagcag tcaaaagtcc aagtgccctt gcgagcattt
 241 actctctctg tttgctctgg ttaataatct caggagcaca aacattcctt actagttcta
 301 ggagttaatt tttaaaaagc agtcaaaagt ccaagtgccc ttgcgagcat ttactctctc
 361 tgtttgctct ggttaataat ctcaggagca caaacattcc ttactagttc tagagcggcc
 421 gccagtgtgc tggaattcgg ctttttttagg gctggaagct acctttgaca tcatttcctc
 481 tgcgaatgca tgtataattt ctacagaacc tattagaaag gatcacccag cctctgcttt
 541 tgtacaactt tcccttaaaa aactgccaat cccactgctg tttggcccaa tagtgagaac
 601 ttttcctgc tgcctcttgg tgcttttgcc tatggcccct attctgcctg ctgaagacac
 661 tcttgccagc atggacttaa acccctccag ctctgacaat cctctttctc ttttgtttta
 721 catgaagggt ctggcagcca aagcaatcac tcaaagttca aaccttatca ttttttgctt
 781 tgttcctctt ggccttggtt ttgtacatca gctttgaaaa taccatccca gggttaatgc
 841 tggggttaat ttataactga gagtgctcta gttctgcaat acaggacatg ctataaaaat
 901 ggaaagatgt tgctttctga gagatcagct tacatgtggt accgagctcg gatccactag
 961 taacggccgc cagtgtgctg gaattcggct ttccaggcca tctccaacca tgggagtgag
1021 gcacccgccc tgctcccacc ggctcctggc cgtctgcgcc ctcgtgtcct tggcaaccgc
1081 tatggagttt gggctgagct gggtctttct ggtggccctg ctgaagggag tccagtgtga
1141 gcagcaggga gccagcagac cagggccccg ggatgcccag gcacaccccg gccgtcccag
1201 agcagtgccc acacagtgcg acgtcccccc caacagccgc ttcgattgcg cccctgacaa
1261 ggccatcacc caggaacagt gcgaggcccg cggctgctgc tacatccctg caaagcaggg
1321 gctgcaggga gcccagatgg ggcagccctg gtgcttcttc ccacccagct accccagcta
1381 caagctggag aacctgagct cctctgaaat gggctacacg gccaccctga cccgtaccac
1441 ccccaccttc ttccccaagg acatcctgac cctgcggctg gacgtgatga tggagactga
1501 gaaccgcctc cacttcacga tcaaagatcc agctaacagg cgctacgagg tgcccttgga
1561 gaccccgcgt gtccacagcc gggcaccgtc cccactctac agcgtggagt tctccgagga
1621 gcccttcggg gtgatcgtgc accggcagct ggacggccgc gtgctgctga acacgacggt
1681 ggcgcccctg ttctttgcgg accagttcct tcagctgtcc acctcgctgc cctcgcagta
1741 tatcacaggc ctcgccgagc acctcagtcc cctgatgctc agcaccagct ggaccaggat
1801 caccctgtgg aaccgggacc ttgcgcccac gcccggtgcg aacctctacg ggtctcaccc
1861 tttctacctg gcgctggagg acggcgggtc ggcacacggg gtgttcctgc taaacagcaa
1921 tgccatggat gtggtcctgc agccgagccc tgcccttagc tggaggtcga caggtgggat
1981 cctggatgtc tacatcttcc tgggcccaga gcccaagagc gtggtgcagc agtacctgga
2041 cgttgtggga tacccgttca tgccgccata ctggggcctg ggcttccacc tgtgccgctg
2101 gggctactcc tccaccgcta tcacccgcca ggtggtggag aacatgacca gggcccactt
```

【化１０８】

```
2161 ccccctggac gtccaatgga acgacctgga ctacatggac tcccggaggg acttcacgtt
2221 caacaaggat ggcttccggg acttcccggc catggtgcag gagctgcacc agggcggccg
2281 gcgctacatg atgatcgtgg atcctgccat cagcagctcg ggccctgccg ggagctacag
2341 gccctacgac gagggtctgc ggaggggggt tttcatcacc aacgagaccg gccagccgct
2401 gattgggaag gtatggcccg ggtccactgc cttccccgac ttcaccaacc ccacagccct
2461 ggcctggtgg gaggacatgg tggctgagtt ccatgaccag gtgcccttcg acggcatgtg
2521 gattgacatg aacgagcctt ccaacttcat cagaggctct gaggacggct gccccaacaa
2581 tgagctggag aacccaccct acgtgcctgg ggtggttggg gggaccctcc aggcggccac
2641 catctgtgcc tccagccacc agtttctctc cacacactac aacctgcaca acctctacgg
2701 cctgaccgaa gccatcgcct cccacagggc gctggtgaag gctcgggggа cacgcccatt
2761 tgtgatctcc cgctcgacct ttgctggcca cggccgatac gccggccact ggacgggggа
2821 cgtgtggagc tcctgggagc agctcgcctc ctccgtgcca gaaatcctgc agtttaacct
2881 gctgggggtg cctctggtcg gggccgacgt ctgcggcttc ctgggcaaca cctcagagga
2941 gctgtgtgtg cgctggaccc agctgggggc cttctacccc ttcatgcgga accacaacag
3001 cctgctcagt ctgccccagg agccgtacag cttcagcgag ccggcccagc aggccatgag
3061 gaaggccctc accctgcgct acgcactcct cccccacctc tacacactgt tccaccaggc
3121 ccacgtcgcg ggggagaccg tggcccggcc cctcttcctg gagttcccca aggactctag
3181 cacctggact gtggaccacc agctcctgtg gggggaggcc ctgctcatca ccccagtgct
3241 ccaggccggg aaggccgaag tgactggcta cttccccttg ggcacatggt acgacctgca
3301 gacggtgcca atagaggccc ttggcagcct cccaccccca cctgcagctc cccgtgagcc
3361 agccatccac agcgaggggc agtgggtgac gctgccggcc cccctggaca ccatcaacgt
3421 ccacctccgg gctgggtaca tcatcccccт gcagggccct ggcctcacaa ccacagagtc
3481 ccgccagcag cccatggccc tggctgtggc cctgaccaag ggtggagagg cccgagggga
3541 gctgttctgg gacgatggag agagcctgga agtgctggag cgaggggcct acacacaggt
3601 catcttcctg gccaggaata acacgatcgt gaatgagctg gtacgtgtga ccagtgaggg
3661 agctggcctg cagctgcaga aggtgactgt cctgggcgtg gccacggcgc cccagcaggt
3721 cctctccaac ggtgtccctg tctccaactt cacctacagc cccgacacca aggtcctgga
3781 catctgtgtc tcgctgttga tgggagagca gtttctcgtc agctggtgtt agccgggcgg
3841 agtgtgttag tctctccaga gggaggctgg ttccccaggg aagcagagcc tgtgtgcggg
3901 cagcagctgt gtgcgggcct gggggttgtt aagtgcaatt atttttaata aaaggggcat
3961 ttggaaaaaa aaaaaaaagg tagcagtcga cagatgaatt ctgcagatct gtggcttcta
4021 gctgcccggg tggcatccct gtgacccctc cccagtgcct ctcctggccc tggaagttgc
4081 cactccagtg cccaccagcc ttgtcctaat aaaattaagt tgcatcattt tgtctgacta
4141 ggtgtccttc tataatatta tggggtggag gggggtggta tggagcaagg ggcaagttgg
4201 gaagacaacc tgagttgttg ggattccagg catcgagtag ataagtagca tggcgggtta
4261 atcattaact acaaggaacc cctagtgatg gagttggcca ctccctctct gcgcgctcgc
4321 tcgctcactg aggccgggcg accaaaggtc gcccgacgcc cgggctttgc ccgggcggcc
4381 tcagtgagcg agcgagcgcg cagagaggga cagatccgaa gccgggcaaa tcagcgcctg
4441 gcagcagtgg cgtctggcgg aaaacctcag tgtgacgctc cccgccgcgt cccacgcttg
4501 ttcccggatc tgaccaccag cgaaatccga tttttgcacc gagctgggta ataagcgttg
4561 gcaatttaac cgccagtcag gctttctttc acagtgtgga ttggcgataa aaaacaactg
4621 ctgacgccgc tgcgcgatca gttcacccgt tcaccgctgg ataacgactt ggcgtaagtg
4681 aagcgacccg taagacccta acgcctgggt cgaacgctgg aaggcggcgg gccaaaccag
4741 gccgaagcag cgttgttgca gttcacggca gatacacttg ctgttgcggt gctgattacg
4801 accgctcact cgtggcagca acaggggaaa accttattta tcagccggaa aacctaccgg
4861 attgttggta gtggtcaata ggcgattacc gttgtgttga agtggcgagc gatacaccgc
4921 ttccggcgcg gattggcctg aactgccaac tggcgcaggt agcagagcgg gtaaactggc
4981 tcggattagg gccgcaagaa aactatcccg accgccttac tgccgcctgt tttgaccgct
5041 gggatctgcc aagtcagaca gtatagcccg tacgtcttcc cgagcgaaaa cggtctgcgc
5101 tgcgggacgc gcgaattgaa tttggcccac accagtggcg cggcgacttc cagttcaata
5161 tcagccgcta cagtgaacag caactgttgg aaaccagcct tcgccaactg ctgcacgcgg
5221 aagaaggcac tggctgaata tcgacggttt ccagttgggg attggtggcg acgactcctg
5281 gagcccgtca gtatcggcgg acttccaact gagcgccggt cgctaccttа ccagttggtc
5341 tggtgtcaaa aagcgtccgc ttgagtctag cgatcgcgcg cagatctgtc atgtgagcaa
5401 aaggccagca aaaggccagg aaccgtaaaa aggccgcgtt gctggcgttt ttccataggc
5461 tccgcccccc tgacgagcat cacaaaaatc gacgctcaag tcagaggtgg cgaaacccga
5521 caggactata aagataccag gcgtttcccc ctggaagctc cctcgtgcgc tctcctgttc
5581 cgaccctgcc gcttaccgga tacctgtccg cctttctccc ttcgggaagc gtggcgcttt
5641 ctcatagctc acgctgtagg tatctcagtt cggtgtaggt cgttcgctcc aagctgggct
5701 gtgtgcacga acccccgtt cagcccgacc gctgcgcctt atccggtaac tatcgtcttg
5761 agtccaaccc ggtaagacac gacttatcgc cactggcagc agccactggt aacaggatta
5821 gcagagcgag gtatgtaggc ggtgctacag agttcttgaa gtggtggcct aactacggct
5881 acactagaag aacagtattt ggtatctgcg ctctgctgaa gccagttacc ttcggaaaaa
5941 gagttggtag ctcttgatcc ggcaaacaaa ccaccgctgg tagcggtggt ttttttgttt
6001 gcaagcagca gattacgcgc agaaaaaaag gatctcaaga agatcctttg atcttttcta
6061 cggggtctga cgctcagtgg aacgaaaact cacgttaagg gattttggtc atgagattat
6121 caaaaaggat cttcacctag atccttttca cgtagaaagc cagtccgcag aaacggtgct
6181 gaccccggat gaatgtcagc tactgggcta tctggacaag ggaaaacgca agcgcaaaga
```

【化１０９】

```
6241 gaaagcaggt agcttgcagt gggcttacat ggcgatagct agactgggcg gttttatgga
6301 cagcaagcga accggaattg ccagctgggg cgccctctgg taaggttggg aagccctgca
6361 aagtaaactg gatggctttc ttgccgccaa ggatctgatg gcgcagggga tcaagatctg
6421 atcaagagac aggatgagga tcgtttcgca tgattgaaca agatggattg cacgcaggtt
6481 ctccggccgc ttgggtggag aggctattcg gctatgactg ggcacaacag acaatcggct
6541 gctctgatgc cgccgtgttc cggctgtcag cgcaggggcg cccggttctt tttgtcaaga
6601 ccgacctgtc cggtgccctg aatgaactgc aagacgaggc agcgcggcta tcgtggctgg
6661 ccacgacggg cgttccttgc gcagctgtgc tcgacgttgt cactgaagcg ggaagggact
6721 ggctgctatt gggcgaagtg ccggggcagg atctcctgtc atctcacctt gctcctgccg
6781 agaaagtatc catcatggct gatgcaatgc ggcggctgca tacgcttgat ccggctacct
6841 gcccattcga ccaccaagcg aaacatcgca tcgagcgagc acgtactcgg atggaagccg
6901 gtcttgtcga tcaggatgat ctggacgaag agcatcaggg gctcgcgcca gccgaactgt
6961 tcgccaggct caaggcgagc atgcccgacg gcgaggatct cgtcgtgacc catggcgatg
7021 cctgcttgcc gaatatcatg gtggaaaatg gccgcttttc tggattcatc gactgtggcc
7081 ggctgggtgt ggcggaccgc tatcaggaca tagcgttggc tacccgtgat attgctgaag
7141 agcttggcgg cgaatgggct gaccgcttcc tcgtgcttta cggtatcgcc gctcccgatt
7201 cgcagcgcat cgccttctat cgccttcttg acgagttctt ctgaatttaa agcccaatac
7261 gcaaaccgcc tctccccgcg cgttggccga agcggttcaa tattttgtta aaattcgcgt
7321 taaatttttg ttaaatcagc tatttttaa ccaataggcc gaaatcggca aaatcccttg
7381 taaatcaaaa gaatagaccg agatagggtt gagtgttgtt ccagtttgga acaagagtcc
7441 actattaaag aacgtggact ccaacgtcaa agggcgaaaa accgtctatc agggcgttgg
7501 cccactacgt gaaccttcac cctaatcaag ttttttgggg tcgaggtgcc gtaaagcact
7561 aaatcggaac cctaaaggga gcccccgatt tagagcttga cggggaaacc ggcgaacgtg
7621 gcgagaaagg aagggaagaa agcgaaagga gcgggcgcta gggcgctggc aagtgtagcg
7681 gtcacgctgc gcgtaaccac cacacccgcc gcgctaagcg ccgctacagg gcgcgtccct
7741 tcgccttcag gctgcgtcga gtactgtact gtgagccaga gttgcccggc gctctccggc
7801 tgcggtagtt caggcagttc aatcaactgt ttaccttgtg gagcgactcc agaggcactt
7861 caccgcttgc cagcggctta cgatccagcg ccacgatcca gtgcaggaga tcgttatcgc
7921 tatacggaac aggtattcgc tggtcacttc gataaggttt gcccggataa acggaactgg
7981 aaaaactgct gctggtgttt tgcttccgtc agtgctggat cggcgtgcgg tcggcaaaga
8041 ccagaccgtt ctaacagaac tggcgattgt tcggcgtatc gccaaaatca ccgccgtaag
8101 ccgaccacgg gttgccgttt tcagcaggat ttaatcagcg actgatccac ccagtcccag
8161 acgaagccgc cctgtaaacg gggatactga cgaaacgcct gccagtattt agcgaaaccg
8221 ccaagactgt tacccaagcg tgggcgtatt cgcaaaggat cagcgggcgc gtctctccag
8281 gtagcgaaag cctttttga tcgacctttc ggcacagccg ggaagggctg gtcttcaacc
8341 acgcgcgcgt acaacgggca aataatatcg gtggccgtgg tgtcggctcc gccgccttca
8401 actgcaccgg gcgggaagga tcgacagatt tgatccagcg atacagcgcg tcgtgattag
8461 cgccgtggcc tgattcaatt ccccagcgac cagtagatca cactcgggtg attacgattg
8521 cgctgcacca gtcgcgttac ggttcgctct tcgccggtag ccagcgcgga tcacggtcag
8581 acgattcgtt ggcacgatcc gtgggtttca atactggctt caaaccacca ctaacaggcc
8641 gtagcggtcg cacagcgtgt accacagcgg ttggttcgga taatcgaaca gcgcacggcg
8701 ttaaagttgt tctgcttcaa cagcaggata ttctgcacct tcgtctgctc ttcctaacct
8761 gaccaagcag aggatctgct cgtgacggtt aatcctcgaa tcagcaacgg cttgccgttc
8821 agcagcagca gaccaagttc aatccgcacc tcgcggaaac cgacaacgca ggcttctgct
8881 tcaatcagcg tgccgtcggc ggtgtgcagt tcaaccaccg cacgatagag attcgggatt
8941 tcggcgctcc acagtttcgg gttttcgacg ttcagacgta gtgtgacgcg atctgcaaac
9001 caccacgctc aacgataatt tcaccgccga aaggcgcggt gccgctggcg acctgcgttt
9061 caccctgcca gaaagaaact gttacccgta ggtagtcacg caactcgccg cacactgaac
9121 ttcagcctcc agtacagcgc ggctgaaatc gtcttaaagc gagtggcaac tggaaatcgc
9181 tgatttgtgt agtcggttta gcagcaacga gacttcacgg aaaatccgct aatccgccac
9241 agatcctgat cttccagata actgccgtca ctccaacgca gcaccttcac cgcgaggcgg
9301 ttttctccgg cgcgtaaaaa tcgctcaggt caaattcaga cggcaaacga ctgtcctggc
9361 cgtaaccgac ccagcgcccg ttgcaccaca gattgaaacg ccgagtttac gcctcaaaaa
9421 taattcgcgt ctggccttcc tgtagccagc tttcacaact ataatagtga gcgagtaaca
9481 acccgtcgga ttctccgtgg gaacaaacgg cggattgacc gtatagggat aggttacgtt
9541 ggtgtagtag ggcgctccgt aaccgtgcta ctgccagttt gaggggacga cgacagtatc
9601 ggcctcagga agatcgcact ccagccagct ttccggcacc gcttctggta ctggaaacca
9661 ggcaaagcgc ctatcgccta tcaggctgca caactgttgg gaagggcgat ctgtgcgggc
9721 ctcttcgcta ttacgccagc ttgcgaaagg gggtagtgct gcaaggcgat taagttgggt
9781 aacgccaggg ttttcccagt cacgacgtgg atctgggcca ctccctct （配列番号505）
```

pＰ１１４（配列番号５０６）

【化１１０】

```
  1 ctgcgcgctc gctcgctcac tgaggccgcc cgggcaaagc ccgggcgtcg ggcgacctttt
 61 ggtcgcccgg cctcagtgag cgagcgagcg cgcagagagg gagtggccaa ctccatcact
121 aggggttcct ggaggggtgg agtcgtgacg tgaattacgt catagggtta gggaggtcgg
181 ccgctctagg agttaatttt taaaaagcag tcaaaagtcc aagtgccctt gcgagcattt
241 actctctctg tttgctctgg ttaataatct caggagcaca aacattcctt actagttcta
301 ggagttaatt tttaaaaagc agtcaaaagt ccaagtgccc ttgcgagcat ttactctctc
```

【化１１１】

```
 361 tgtttgctct ggttaataat ctcaggagca caaacattcc ttactagttc tagagcggcc
 421 gccagtgtgc tggaattcgg ctttttagg gctggaagct acctttgaca tcatttcctc
 481 tgcgaatgca tgtataattt ctacagaacc tattagaaag gatcacccag cctctgcttt
 541 tgtacaactt tcccttaaaa aactgccaat cccactgctg tttggcccaa tagtgagaac
 601 tttttcctgc tgcctcttgg tgctttgcc tatggcccct attctgcctg ctgaagacac
 661 tcttgccagc atggacttaa acccctccag ctctgacaat cctctttctc ttttgtttta
 721 catgaagggt ctggcagcca aagcaatcac tcaaagttca aaccttatca ttttttgctt
 781 tgttcctctt ggccttggtt ttgtacatca gctttgaaaa taccatccca gggttaatgc
 841 tggggttaat ttataactga gagtgctcta gttctgcaat acaggacatg ctataaaaat
 901 ggaaagatgt tgctttctga gagatcagct tacatgtggt accgagctcg gatccactag
 961 taacggccgc cagtgtgctg gaattcggct ttccaggcca tctccaacca tggggtacag
1021 aatgcagctg ctgtcctgca ttgcactgtc actggcactg gttaccaact cacagcaggg
1081 agccagcaga ccagggcccc gggatgccca ggcacacccc ggccgtccca gagcagtgcc
1141 cacacagtgc gacgtccccc ccaacagccg cttcgattgc gcccctgaca aggccatcac
1201 ccaggaacag tgcgaggccc gcggctgctg ctacatccct gcaaagcagg ggctgcaggg
1261 agcccagatg gggcagccct ggtgcttctt cccacccagc taccccagct acaagctgga
1321 gaacctgagc tcctctgaaa tgggctacac ggccaccctg acccgtacca cccccacctt
1381 cttccccaag gacatcctga ccctgcggct ggacgtgatg atggagactg agaaccgcct
1441 ccacttcacg atcaaagatc cagctaacag gcgctacgag gtgcccttgg agaccccgcg
1501 tgtccacagc cgggcaccgt ccccactcta cagcgtggag ttctccgagg agcccttcgg
1561 ggtgatcgtg caccggcagc tggacggccg cgtgctgctg aacacgacgg tggcgcccct
1621 gttctttgcg gaccagttcc ttcagctgtc cacctcgctg ccctcgcagt atatcacagg
1681 cctcgccgag cacctcagtc ccctgatgct cagcaccagc tggaccagga tcaccctgtg
1741 gaaccgggac cttgcgccca cgcccggtgc gaacctctac gggtctcacc ctttctacct
1801 ggcgctggag gacggcgggt cggcacacgg ggtgttcctg ctaaacagca atgccatgga
1861 tgtggtcctg cagccgagcc ctgcccttag ctggaggtcg acaggtggga tcctggatgt
1921 ctacatcttc ctgggcccag agcccaagag cgtggtgcag cagtacctgg acgttgtggg
1981 atacccgttc atgccgccat actggggcct gggcttccac ctgtgccgct ggggctactc
2041 ctccaccgct atcacccgcc aggtggtgga gaacatgacc agggcccact tcccctgga
2101 cgtccaatgg aacgacctgg actacatgga ctcccggagg gacttcacgt tcaacaagga
2161 tggcttccgg gacttcccgg ccatggtgca ggagctgcac cagggcggcc ggcgctacat
2221 gatgatcgtg gatcctgcca tcagcagctc gggccctgcc gggagctaca ggccctacga
2281 cgagggtctg cggaggggag ttttcatcac caacgagacc ggccagccgc tgattgggaa
2341 ggtatggccc gggtccactg ccttccccga cttcaccaac cccacagccc tggcctggtg
2401 ggaggacatg gtggctgagt tccatgacca ggtgcccttc gacggcatgt ggattgacat
2461 gaacgagcct tccaacttca tcagaggctc tgaggacggc tgccccaaca atgagctgga
2521 gaacccaccc tacgtgcctg gggtggttgg ggggaccctc caggcggcca ccatctgtgc
2581 ctccagccac cagtttctct ccacacacta caacctgcac aacctctacg gcctgaccga
2641 agccatcgcc tcccacaggg cgctggtgaa ggctcggggg acacgcccat ttgtgatctc
2701 ccgctcgacc tttgctggcc acggccgata cgccggccac tggacggggg acgtgtggag
2761 ctcctgggag cagctcgcct cctccgtgcc agaaatcctg cagtttaacc tgctgggggt
2821 gcctctggtc ggggccgacg tctgcggctt cctgggcaac acctcagagg agctgtgtgt
2881 gcgctggacc cagctggggg ccttctaccc cttcatgcgg aaccacaaca gcctgctcag
2941 tctgccccag gagccgtaca gcttcagcga gccggcccag caggccatga ggaaggccct
3001 cacccctgcgc tacgcactcc tccccacct ctacacactg ttccaccagg cccacgtcgc
3061 gggggagacc gtggcccggc ccctcttcct ggagttcccc aaggactcta gcacctggac
3121 tgtggaccac cagctcctgt ggggggaggc cctgctcatc accccagtgc tccaggccgg
3181 gaaggccgaa gtgactggct acttcccctt gggcacatgg tacgacctgc agacggtgcc
3241 aatagaggcc cttggcagcc tcccaccccc acctgcagct ccccgtgagc cagccatcca
3301 cagcgagggg cagtgggtga cgctgccggc ccccctggac accatcaacg tccacctccg
3361 ggctgggtac atcatccccc tgcagggccc tggcctcaca accacagagt cccgccagca
3421 gcccatggcc ctggctgtgg ccctgaccaa gggtggagag gcccgagggg agctgttctg
3481 ggacgatgga gagagcctgg aagtgctgga gcgaggggcc tacacacagg tcatcttcct
3541 ggccaggaat aacacgatcg tgaatgagct ggtacgtgtg accagtgagg gagctggcct
3601 gcagctgcag aaggtgactg tcctgggcgt ggccacggcg ccccagcagg tcctctccaa
3661 cggtgtccct gtctccaact tcacctacag ccccgacacc aaggtcctgg acatctgtgt
3721 ctcgctgttg atgggagagc agtttctcgt cagctggtgt tagccgggcg gagtgtgtta
3781 gtctctccag agggaggctg gttccccagg gaagcagagc ctgtgtgcgg gcagcagctg
3841 tgtgcgggcc tgggggttgt taagtgcaat tatttttaat aaaaggggca tttggaaaaa
3901 aaaaaaaaag gtagcagtcg acagatgaat tctgcagatc tgtggcttct agctgcccgg
3961 gtggcatccc tgtgacccct ccccagtgcc tctcctggcc ctggaagttg ccactccagt
4021 gcccaccagc cttgtcctaa taaaattaag ttgcatcatt ttgtctgact aggtgtcctt
4081 ctataatatt atggggtgga ggggggtggt atggagcaag gggcaagttg ggaagacaac
4141 ctgagttgtt gggattccag gcatcgagta gataagtagc atggcgggtt aatcattaac
4201 tacaaggaac ccctagtgat ggagttggcc actccctctc tgcgcgctcg ctcgctcact
4261 gaggccgggc gaccaaaggt cgcccgacgc ccgggctttg cccgggcggc ctcagtgagc
4321 gagcgagcgc gcagagaggg acagatccga agccgggcaa atcagcgcct ggcagcagtg
4381 gcgtctggcg gaaaacctca gtgtgacgct ccccgccgcg tcccacgctt gttcccggat
```

【化１１２】

```
4441 ctgaccacca gcgaaatccg atttttgcac cgagctgggt aataagcgtt ggcaatttaa
4501 ccgccagtca ggctttcttt cacagtgtgg attggcgata aaaaacaact gctgacgccg
4561 ctgcgcgatc agttcacccg ttcaccgctg gataacgact tggcgtaagt gaagcgaccc
4621 gtaagaccct aacgcctggg tcgaacgctg gaaggcggcg ggccaaacca ggccgaagca
4681 gcgttgttgc agttcacggc agatacactt gctgttgcgg tgctgattac gaccgctcac
4741 tcgtggcagc aacaggggaa aaccttattt atcagccgga aaacctaccg gattgttggt
4801 agtggtcaat aggcgattac cgttgtgttg aagtggcgag cgatacaccg cttccggcgc
4861 ggattggcct gaactgccaa ctggcgcagg tagcagagcg ggtaaactgg ctcggattag
4921 ggccgcaaga aaactatccc gaccgcctta ctgccgcctg ttttgaccgc tgggatctgc
4981 caagtcagac agtatagccc gtacgtcttc ccgagcgaaa acggtctgcg ctgcgggacg
5041 cgcgaattga atttggccca caccagtggc gcggcgactt ccagttcaat atcagccgct
5101 acagtgaaca gcaactgttg gaaaccagcc ttcgccaact gctgcacgcg gaagaaggca
5161 ctggctgaat atcgacggtt tccagttggg gattggtggc gacgactcct ggagcccgtc
5221 agtatcggcg gacttccaac tgagcgccgg tcgctacctt accagttggt ctggtgtcaa
5281 aaagcgtccg cttgagtcta gcgatcgcgc gcagatctgt catgtgagca aaaggccagc
5341 aaaaggccag gaaccgtaaa aaggccgcgt tgctggcgtt tttccatagg ctccgccccc
5401 ctgacgagca tcacaaaaat cgacgctcaa gtcagaggtg gcgaaacccg acaggactat
5461 aaagatacca ggcgtttccc cctggaagct ccctcgtgcg ctctcctgtt ccgaccctgc
5521 cgcttaccgg atacctgtcc gcctttctcc cttcgggaag cgtggcgctt tctcatagct
5581 cacgctgtag gtatctcagt tcggtgtagg tcgttcgctc caagctgggc tgtgtgcacg
5641 aaccccccgt tcagcccgac cgctgcgcct tatccggtaa ctatcgtctt gagtccaacc
5701 cggtaagaca cgacttatcg ccactggcag cagccactgg taacaggatt agcagagcga
5761 ggtatgtagg cggtgctaca gagttcttga agtggtggcc taactacggc tacactagaa
5821 gaacagtatt tggtatctgc gctctgctga agccagttac cttcggaaaa agagttggta
5881 gctcttgatc cggcaaacaa accaccgctg gtagcggtgg ttttttgttt tgcaagcagc
5941 agattacgcg cagaaaaaaa ggatctcaag aagatccttt gatcttttct acggggtctg
6001 acgctcagtg gaacgaaaac tcacgttaag ggattttggt catgagatta tcaaaaagga
6061 tcttcaccta gatcctttc acgtagaaag ccagtccgca gaaacggtgc tgaccccgga
6121 tgaatgtcag ctactgggct atctggacaa gggaaaacgc aagcgcaaag agaaagcagg
6181 tagcttgcag tgggcttaca tggcgatagc tagactgggc ggttttatgg acagcaagcg
6241 aaccggaatt gccagctggg gcgccctctg gtaaggttgg gaagccctgc aaagtaaact
6301 ggatggcttt cttgccgcca aggatctgat ggcgcagggg atcaagatct gatcaagaga
6361 caggatgagg atcgtttcgc atgattgaac aagatggatt gcacgcaggt tctccggccg
6421 cttgggtgga gaggctattc ggctatgact gggcacaaca gacaatcggc tgctctgatg
6481 ccgccgtgtt ccggctgtca gcgcaggggc gcccggttct ttttgtcaag accgacctgt
6541 ccggtgccct gaatgaactg caagacgagg cagcgcggct atcgtggctg gccacgacgg
6601 gcgttccttg cgcagctgtg ctcgacgttg tcactgaagc gggaagggac tggctgctat
6661 tgggcgaagt gccggggcag gatctcctgt catctcacct tgctcctgcc gagaaagtat
6721 ccatcatggc tgatgcaatg cggcggctgc atacgcttga tccggctacc tgcccattcg
6781 accaccaagc gaaacatcgc atcgagcgag cacgtactcg gatggaagcc ggtcttgtcg
6841 atcaggatga tctggacgaa gagcatcagg ggctcgcgcc agccgaactg ttcgccaggc
6901 tcaaggcgag catgcccgac ggcgaggatc tcgtcgtgac ccatggcgat gcctgcttgc
6961 cgaatatcat ggtggaaaat ggccgctttt ctggattcat cgactgtggc cggctgggtg
7021 tggcggaccg ctatcaggac atagcgttgg ctacccgtga tattgctgaa gagcttggcg
7081 gcgaatgggc tgaccgcttc ctcgtgcttt acggtatcgc cgctcccgat tcgcagcgca
7141 tcgccttcta tcgccttctt gacgagttct tctgaattta aagcccaata cgcaaaccgc
7201 ctctccccgc gcgttggccg aagcggttca atattttgtt aaaattcgcg ttaaattttt
7261 gttaaatcag ctatttttta accaataggc cgaaatcggc aaaatccctt gtaaatcaaa
7321 agaatagacc gagatagggt tgagtgttgt tccagtttgg aacaagagtc cactattaaa
7381 gaacgtggac tccaacgtca aagggcgaaa aaccgtctat cagggcgttg gcccactacg
7441 tgaaccttca ccctaatcaa gttttttggg gtcgaggtgc cgtaaagcac taaatcggaa
7501 ccctaaaggg agcccccgat ttagagcttg acggggaaac cggcgaacgt ggcgagaaag
7561 gaagggaaga aagcgaaagg agcgggcgct agggcgctgg caagtgtagc ggtcacgctg
7621 cgcgtaacca ccacacccgc cgcgctaagc gccgctacag ggcgcgtccc ttcgccttca
7681 ggctgcgtcg agtactgtac tgtgagccag agttgcccgg cgctctccgg ctgcggtagt
7741 tcaggcagtt caatcaactg tttaccttgt ggagcgactc cagaggcact tcaccgcttg
7801 ccagcggctt acgatccagc gccacgatcc agtgcaggag atcgttatcg ctatacggaa
7861 caggtattcg ctggtcactt cgataaggtt tgcccggata aacggaactg gaaaaactgc
7921 tgctggtgtt ttgcttccgt cagtgctgga tcggcgtgcg gtcggcaaag accagaccgt
7981 tctaacagaa ctggcgattg ttcggcgtat cgccaaaatc accgccgtaa gccgaccacg
8041 ggttgccgtt ttcagcagga tttaatcagc gactgatcca cccagtccca gacgaagccg
8101 ccctgtaaac ggggatactg acgaaacgcc tgccagtatt tagcgaaacc gccaagactg
8161 ttacccaagc gtgggcgtat tcgcaaagga tcagcgggcg cgtctctcca ggtagcgaaa
8221 gcctttttg atcgaccttt cggcacagcc gggaagggct ggtcttcaac cacgcgcgcg
8281 tacaacgggc aaataatatc ggtggccgtg gtgtcggctc cgccgccttc aactgcaccg
8341 ggcgggaagg atcgacagat ttgatccagc gatacagcgc gtcgtgatta gcgccgtggc
8401 ctgattcaat tccccagcga ccagtagatc acactcgggt gattacgatt gcgctgcacc
8461 agtcgcgtta cggttcgctc ttcgccggta gccagcgcgg atcacggtca gacgattcgt
```

【化１１３】

```
8521 tggcacgatc cgtgggtttc aatactggct tcaaaccacc actaacaggc cgtagcggtc
8581 gcacagcgtg taccacagcg gttggttcgg ataatcgaac agcgcacggc gttaaagttg
8641 ttctgcttca acagcaggat attctgcacc ttcgtctgct cttcctaacc tgaccaagca
8701 gaggatctgc tcgtgacggt taatcctcga atcagcaacg gcttgccgtt cagcagcagc
8761 agaccaagtt caatccgcac ctcgcggaaa ccgacaacgc aggcttctgc ttcaatcagc
8821 gtgccgtcgg cggtgtgcag ttcaaccacc gcacgataga gattcgggat ttcggcgctc
8881 cacagtttcg ggttttcgac gttcagacgt agtgtgacgc gatctgcaaa ccaccacgct
8941 caacgataat ttcaccgccg aaaggcgcgg tgccgctggc gacctgcgtt tcaccctgcc
9001 agaaagaaac tgttacccgt aggtagtcac gcaactcgcc gcacactgaa cttcagcctc
9061 cagtacagcg cggctgaaat cgtcttaaag cgagtggcaa ctggaaatcg ctgatttgtg
9121 tagtcggttt agcagcaacg agacttcacg gaaaatccgc taatccgcca cagatcctga
9181 tcttccagat aactgccgtc actccaacgc agcaccttca ccgcgaggcg gttttctccg
9241 gcgcgtaaaa atcgctcagg tcaaattcag acggcaaacg actgtcctgg ccgtaaccga
9301 cccagcgccc gttgcaccac agattgaaac gccgagttta cgcctcaaaa ataattcgcg
9361 tctggccttc ctgtagccag ctttcacaac tataatagtg agcgagtaac aacccgtcgg
9421 attctccgtg ggaacaaacg gcggattgac cgtataggga taggttacgt tggtgtagta
9481 gggcgctccg taaccgtgct actgccagtt tgaggggacg acgacagtat cggcctcagg
9541 aagatcgcac tccagccagc tttccggcac cgcttctggt actggaaacc aggcaaagcg
9601 cctatcgcct atcaggctgc acaactgttg ggaagggcga tctgtgcggg cctcttcgct
9661 attacgccag cttgcgaaag ggggtagtgc tgcaaggcga ttaagttggg taacgccagg
9721 gttttcccag tcacgacgtg gatctgggcc actccctct （配列番号 506）
```

pＰ１５０（配列番号５０７）

【化１１４】

```
   1 ctgcgcgctc gctcgctcac tgaggccgcc cgggcaaagc ccgggcgtcg ggcgaccttt
  61 ggtcgcccgg cctcagtgag cgagcgagcg cgcagagagg gagtggccaa ctccatcact
 121 aggggttcct ggaggggtgg agtcgtgacg tgaattacgt cataggatta gggaggtcgg
 181 ccgctctagg agttaatttt taaaaagcag tcaaaagtcc aagtgccctt gcgagcattt
 241 actctctctg tttgctctgg ttaataatct caggagcaca aacattcctt actagttcta
 301 ggagttaatt tttaaaaagc agtcaaaagt ccaagtgccc ttgcgagcat ttactctctc
 361 tgtttgctct ggttaataat ctcaggagca caaacattcc ttactagttc tagagcggcc
 421 gccagtgtgc tggaattcgg ctttttttagg gctggaagct acctttgaca tcatttcctc
 481 tgcgaatgca tgtataattt ctacagaacc tattagaaag gatcacccag cctctgcttt
 541 tgtacaactt tcccttaaaa aactgccaat cccactgctg tttggcccaa tagtgagaac
 601 tttttcctgc tgcctcttgg tgcttttgcc tatggccccc attctgcctg ctgaagacac
 661 tcttgccagc atggacttaa acccctccag ctctgacaat cctctttctc ttttgtttta
 721 catgaagggt ctggcagcca aagcaatcac tcaaagttca aaccttatca ttttttgctt
 781 tgttcctctt ggccttggtt ttgtacatca gctttgaaaa taccatccca gggttaatgc
 841 tggggttaat ttataactga gagtgctcta gttctgcaat acaggacatg ctataaaaat
 901 ggaaagatgt tgctttctga gagatcagct tacatgtggt accgagctcg gatccactag
 961 taacggccgc cagtgtgctg gaattcggct ttccaggcca tctttttttа tgggagtgag
1021 gcacccgccc tgctcccacc ggctcctggc cgtctgcgcc ctcgtgtcct tggcaaccgc
1081 catggagttt gggctgagct gggtctttct ggtggccctg ctgaagggag tccagtgtga
1141 gcagcaggga gccagcagac cagggccccg ggatgcccag gcacacccgg gccgtcccag
1201 agcagtgccc acacagtgcg acgtcccccc caacagccgc ttcgattgcg cccctgacaa
1261 ggccatcacc caggaacagt gcgaggcccg cggctgctgc tacatccctg caaagcaggg
1321 gctgcaggga gcccagatgg ggcagccctg gtgcttcttc ccacccagct accccagcta
1381 caagctggag aacctgagct cctctgaaat gggctacacg gccaccctga cccgtaccac
1441 ccccaccttc ttccccaagg acatcctgac cctgcggctg gacgtgatga tggagactga
1501 gaaccgcctc cacttcacga tcaaagatcc agctaacagg cgctacgagg tgcccttgga
1561 gaccccgcgt gtccacagcc gggcaccgtc cccactctac agcgtggagt tctccgagga
1621 gcccttcggg gtgatcgtgc accggcagct ggacggccgc gtgctgctga acacgacggt
1681 ggcgcccctg ttctttgcgg accagttcct tcagctgtcc acctcgctgc cctcgcagta
1741 tatcacaggc ctcgccgagc acctcagtcc cctgatgctc agcaccagct ggaccaggat
1801 caccctgtgg aaccgggacc ttgcgcccac gcccggtgcg aacctctacg ggtctcaccc
1861 tttctacctg gcgctggagg acggcgggtc ggcacacggg gtgttcctgc taaacagcaa
1921 tgccatggat gtggtcctgc agccgagccc tgcccttagc tggaggtcga caggtgggat
1981 cctggatgtc tacatcttcc tgggcccaga gcccaagagc gtggtgcagc agtacctgga
2041 cgttgtggga tacccgttca tgccgccata ctggggcctg ggcttccacc tgtgccgctg
2101 gggctactcc tccaccgcta tcacccgcca ggtggtggag aacatgacca gggcccactt
2161 ccccctggac gtccaatgga acgacctgga ctacatggac tcccggaggg acttcacgtt
2221 caacaaggat ggcttccggg acttcccggc catggtgcag gagctgcacc agggcggccg
2281 gcgctacatg atgatcgtgg atcctgccat cagcagctcg ggccctgccg ggagctacag
2341 gccctacgac gagggtctgc ggaggggggt tttcatcacc aacgagaccg gccagccgct
2401 gattgggaag gtatggcccg ggtccactgc cttccccgac ttcaccaacc ccacagccct
2461 ggcctggtgg gaggacatgg tggctgagtt ccatgaccag gtgcccttcg acggcatgtg
2521 gattgacatg aacgagcctt ccaacttcat cagaggctct gaggacggct gccccaacaa
2581 tgagctggag aacccaccct acgtgcctgg ggtggttggg gggaccctcc aggcggccac
2641 catctgtgcc tccagccacc agtttctctc cacacactac aacctgcaca acctctacgg
```

【化１１５】

```
2701 cctgaccgaa gccatcgcct cccacagggc gctggtgaag gctcgggggа cacgcccatt
2761 tgtgatctcc cgctcgacct ttgctggcca cggccgatac gccggccact ggacgggggа
2821 cgtgtggagc tcctgggagc agctcgcctc ctccgtgcca gaaatcctgc agtttaacct
2881 gctgggggtg cctctggtcg gggccgacgt ctgcggcttc ctgggcaaca cctcagagga
2941 gctgtgtgtg cgctggaccc agctgggggc cttctacccc ttcatgcgga accacaacag
3001 cctgctcagt ctgccccagg agccgtacag cttcagcgag ccggcccagc aggccatgag
3061 gaaggccctc accctgcgct acgcactcct cccccacctc tacacactgt tccaccaggc
3121 ccacgtcgcg ggggagaccg tggcccggcc cctcttcctg gagttcccca aggactctag
3181 cacctggact gtggaccacc agctcctgtg gggggaggcc ctgctcatca ccccagtgct
3241 ccaggccggg aaggccgaag tgactggcta cttccccttg ggcacatggt acgacctgca
3301 gacggtgcca atagaggccc ttggcagcct cccaccccca cctgcagctc cccgtgagcc
3361 agccatccac agcgaggggc agtgggtgac gctgccggcc cccctggaca ccatcaacgt
3421 ccacctccgg gctgggtaca tcatcccccт gcagggccct ggcctcacaa ccacagagtc
3481 ccgccagcag cccatggccc tggctgtggc cctgaccaag ggtggagagg cccgagggga
3541 gctgttctgg gacgatggag agagcctgga agtgctggag cgaggggcct acacacaggt
3601 catcttcctg gccaggaata acacgatcgt gaatgagctg gtacgtgtga ccagtgaggg
3661 agctggcctg cagctgcaga aggtgactgt cctgggcgtg gccacggcgc cccagcaggt
3721 cctctccaac ggtgtccctg tctccaactt cacctacagc cccgacacca aggtcctgga
3781 catctgtgtc tcgctgttga tgggagagca gtttctcgtc agctggtgtt agccgggcgg
3841 agtgtgttag tctctccaga gggaggctgg ttccccaggg aagcagagcc tgtgtgcggg
3901 cagcagctgt gtgcgggcct gggggttgtt aagtgcaatt atttttaata aaaggggcat
3961 ttggaaaaaa aaaaaaaagg tagcagtcga cagatgaatt ctgcagatct gtggcttcta
4021 gctgcccggg tggcatccct gtgaccccтc cccagtgcct ctcctggccc tggaagttgc
4081 cactccagtg cccaccagcc ttgtcctaat aaaattaagt tgcatcattt tgtctgacta
4141 ggtgtccttc tataatatta tggggtggag gggggtggta tggagcaagg ggcaagttgg
4201 gaagacaacc tgagttgttg ggattccagg catcgagtag ataagtagca tggcgggtta
4261 atcattaact acaaggaacc cctagtgatg gagttggcca ctccctctct gcgcgctcgc
4321 tcgctcactg aggccgggcg accaaaggtc gcccgacgcc cgggctttgc ccgggcggcc
4381 tcagtgagcg agcgagcgcg cagagaggga cagatccgaa gccgggcaaa tcagcgcctg
4441 gcagcagtgg cgtctggcgg aaaacctcag tgtgacgctc cccgccgcgt cccacgcttg
4501 ttcccggatc tgaccaccag cgaaatccga tttttgcacc gagctgggta ataagcgttg
4561 gcaatttaac cgccagtcag gctttctttc acagtgtgga ttggcgataa aaaacaactg
4621 ctgacgccgc tgcgcgatca gttcacccgt tcaccgctgg ataacgactt ggcgtaagtg
4681 aagcgacccg taagacccta acgcctgggt cgaacgctgg aaggcggcgg gccaaaccag
4741 gccgaagcag cgttgttgca gttcacggca gatacacttg ctgttgcggt gctgattacg
4801 accgctcact cgtggcagca acaggggaaa accttattta tcagccggaa aacctaccgg
4861 attgttggta gtggtcaata ggcgattacc gttgtgttga agtggcgagc gatacaccgc
4921 ttccggcgcg gattggcctg aactgccaac tggcgcaggt agcagagcgg gtaaactggc
4981 tcggattagg gccgcaagaa aactatcccg accgccttac tgccgcctgt tttgaccgct
5041 gggatctgcc aagtcagaca gtatagcccg tacgtcttcc cgagcgaaaa cggtctgcgc
5101 tgcgggacgc gcgaattgaa tttggcccac accagtggcg cggcgacttc cagttcaata
5161 tcagccgcta cagtgaacag caactgttgg aaaccagcct tcgccaactg ctgcacgcgg
5221 aagaaggcac tggctgaata tcgacggttt ccagttgggg attggtggcg acgactcctg
5281 gagcccgtca gtatcggcgg acttccaact gagcgccggt cgctacctta ccagttggtc
5341 tggtgtcaaa aagcgtccgc ttgagtctag cgatcgcgcg cagatctgtc atgtgagcaa
5401 aaggccagca aaaggccagg aaccgtaaaa aggccgcgtt gctggcgttt ttccataggc
5461 tccgcccccc tgacgagcat cacaaaaatc gacgctcaag tcagaggtgg cgaaacccga
5521 caggactata aagataccag gcgtttcccc ctggaagctc cctcgtgcgc tctcctgttc
5581 cgaccctgcc gcttaccgga tacctgtccg cctttctccc ttcgggaagc gtggcgcttt
5641 ctcatagctc acgctgtagg tatctcagtt cggtgtaggt cgttcgctcc aagctgggct
5701 gtgtgcacga acccccccgtt cagcccgacc gctgcgcctt atccggtaac tatcgtcttg
5761 agtccaaccc ggtaagacac gacttatcgc cactggcagc agccactggt aacaggatta
5821 gcagagcgag gtatgtaggc ggtgctacag agttcttgaa gtggtggcct aactacggct
5881 acactagaag aacagtattt ggtatctgcg ctctgctgaa gccagttacc ttcggaaaaa
5941 gagttggtag ctcttgatcc ggcaaacaaa ccaccgctgg tagcggtggt ttttttgttt
6001 gcaagcagca gattacgcgc agaaaaaaag gatctcaaga agatcctttg atcttttcta
6061 cggggtctga cgctcagtgg aacgaaaact cacgttaagg gattttggtc atgagattat
6121 caaaaaggat cttcacctag atccttttca cgtagaaagc cagtccgcag aaacggtgct
6181 gaccccggat gaatgtcagc tactgggcta tctggacaag ggaaaacgca agcgcaaaga
6241 gaaagcaggt agcttgcagt gggcttacat ggcgatagct agactgggcg gttttatgga
6301 cagcaagcga accggaattg ccagctgggg cgccctctgg taaggttggg aagccctgca
6361 aagtaaactg gatggctttc ttgccgccaa ggatctgatg gcgcagggga tcaagatctg
6421 atcaagagac aggatgagga tcgtttcgca tgattgaaca agatggattg cacgcaggtt
6481 ctccggccgc ttgggtggag aggctattcg gctatgactg ggcacaacag acaatcggct
6541 gctctgatgc cgccgtgttc cggctgtcag cgcaggggcg cccggttctt tttgtcaaga
6601 ccgacctgtc cggtgccctg aatgaactgc aagacgaggc agcgcggcta tcgtggctgg
6661 ccacgacggg cgttccttgc gcagctgtgc tcgacgttgt cactgaagcg ggaagggact
6721 ggctgctatt gggcgaagtg ccggggcagg atctcctgtc atctcacctt gctcctgccg
```

【化１１６】

```
6781 agaaagtatc catcatggct gatgcaatgc ggcggctgca tacgcttgat ccggctacct
6841 gcccattcga ccaccaagcg aaacatcgca tcgagcgagc acgtactcgg atggaagccg
6901 gtcttgtcga tcaggatgat ctggacgaag agcatcaggg gctcgcgcca gccgaactgt
6961 tcgccaggct caaggcgagc atgcccgacg gcgaggatct cgtcgtgacc catggcgatg
7021 cctgcttgcc gaatatcatg gtggaaaatg gccgcttttc tggattcatc gactgtggcc
7081 ggctgggtgt ggcggaccgc tatcaggaca tagcgttggc tacccgtgat attgctgaag
7141 agcttggcgg cgaatgggct gaccgcttcc tcgtgcttta cggtatcgcc gctcccgatt
7201 cgcagcgcat cgccttctat cgccttcttg acgagttctt ctgaatttaa agcccaatac
7261 gcaaaccgcc tctccccgcg cgttggccga agcggttcaa tattttgtta aaattcgcgt
7321 taaatttttg ttaaatcagc tatttttaa ccaataggcc gaaatcggca aaatcccttg
7381 taaatcaaaa gaatagaccg agatagggtt gagtgttgtt ccagtttgga acaagagtcc
7441 actattaaag aacgtggact ccaacgtcaa agggcgaaaa accgtctatc agggcgttgg
7501 cccactacgt gaaccttcac cctaatcaag ttttttgggg tcgaggtgcc gtaaagcact
7561 aaatcggaac cctaaaggga gcccccgatt tagagcttga cggggaaacc ggcgaacgtg
7621 gcgagaaagg aagggaagaa agcgaaagga gcgggcgcta gggcgctggc aagtgtagcg
7681 gtcacgctgc gcgtaaccac cacacccgcc gcgctaagcg ccgctacagg gcgcgtccct
7741 tcgccttcag gctgcgtcga gtactgtact gtgagccaga gttgcccggc gctctccggc
7801 tgcggtagtt caggcagttc aatcaactgt ttaccttgtg gagcgactcc agaggcactt
7861 caccgcttgc cagcggctta cgatccagcg ccacgatcca gtgcaggaga tcgttatcgc
7921 tatacggaac aggtattcgc tggtcacttc gataaggttt gcccggataa acggaactgg
7981 aaaaactgct gctggtgttt tgcttccgtc agtgctggat cggcgtgcgg tcggcaaaga
8041 ccagaccgtt ctaacagaac tggcgattgt tcggcgtatc gccaaaatca ccgccgtaag
8101 ccgaccacgg gttgccgttt tcagcaggat ttaatcagcg actgatccac ccagtcccag
8161 acgaagccgc cctgtaaacg gggatactga cgaaacgcct gccagtattt agcgaaaccg
8221 ccaagactgt tacccaagcg tgggcgtatt cgcaaaggat cagcgggcgc gtctctccag
8281 gtagcgaaag ccttttttga tcgaccttтc ggcacagccg ggaagggctg gtcttcaacc
8341 acgcgcgcgt acaacgggca aataatatcg gtggccgtgg tgtcggctcc gccgccttca
8401 actgcaccgg gcgggaagga tcgacagatt tgatccagcg atacagcgcg tcgtgattag
8461 cgccgtggcc tgattcaatt ccccagcgac cagtagatca cactcgggtg attacgattg
8521 cgctgcacca gtcgcgttac ggttcgctct tcgccggtag ccagcgcgga tcacggtcag
8581 acgattcgtt ggcacgatcc gtgggtttca atactggctt caaaccacca ctaacaggcc
8641 gtagcggtcg cacagcgtgt accacagcgg ttggttcgga taatcgaaca gcgcacggcg
8701 ttaaagttgt tctgcttcaa cagcaggata ttctgcacct tcgtctgctc ttcctaacct
8761 gaccaagcag aggatctgct cgtgacggtt aatcctcgaa tcagcaacgg cttgccgttc
8821 agcagcagca gaccaagttc aatccgcacc tcgcggaaac cgacaacgca ggcttctgct
8881 tcaatcagcg tgccgtcggc ggtgtgcagt tcaaccaccg cacgatagag attcgggatt
8941 tcggcgctcc acagtttcgg gttttcgacg ttcagacgta gtgtgacgcg atctgcaaac
9001 caccacgctc aacgataatt tcaccgccga aaggcgcggt gccgctggcg acctgcgttt
9061 caccctgcca gaaagaaact gttacccgta ggtagtcacg caactcgccg cacactgaac
9121 ttcagcctcc agtacagcgc ggctgaaatc gtcttaaagc gagtggcaac tggaaatcgc
9181 tgatttgtgt agtcggttta gcagcaacga gacttcacgg aaaatccgct aatccgccac
9241 agatcctgat cttccagata actgccgtca ctccaacgca gcaccttcac cgcgaggcgg
9301 ttttctccgg cgcgtaaaaa tcgctcaggt caaattcaga cggcaaacga ctgtcctggc
9361 cgtaaccgac ccagcgcccg ttgcaccaca gattgaaacg ccgagtttac gcctcaaaaa
9421 taattcgcgt ctggccttcc tgtagccagc tttcacaact ataatagtga gcgagtaaca
9481 acccgtcgga ttctccgtgg gaacaaacgg cggattgacc gtatagggat aggttacgtt
9541 ggtgtagtag ggcgctccgt aaccgtgcta ctgccagttt gaggggacga cgacagtatc
9601 ggcctcagga agatcgcact ccagccagct ttccggcacc gcttctggta ctggaaacca
9661 ggcaaagcgc ctatcgccta tcaggctgca caactgttgg gaagggcgat ctgtgcgggc
9721 ctcttcgcta ttacgccagc ttgcgaaagg gggtagtgct gcaaggcgat taagttgggt
9781 aacgccaggg ttttcccagt cacgacgtgg atctgggcca ctccctct （配列番号 507）
```

pＰ１５１（配列番号５０８）

【化１１７】

```
   1 ctgcgcgctc gctcgctcac tgaggccgcc cgggcaaagc ccgggcgtcg ggcgaccttt
  61 ggtcgcccgg cctcagtgag cgagcgagcg cgcagagagg gagtggccaa ctccatcact
 121 aggggttcct ggaggggtgg agtcgtgacg tgaattacgt catagggtta gggaggtcgg
 181 ccgctctagg agttaatttt taaaaagcag tcaaaagtcc aagtgccctt gcgagcattt
 241 actctctctg tttgctctgg ttaataatct caggagcaca aacattcctt actagttcta
 301 ggagttaatt tttaaaaagc agtcaaaagt ccaagtgccc ttgcgagcat ttactctctc
 361 tgtttgctct ggttaataat ctcaggagca caaacattcc ttactagttc tagagcggcc
 421 gccagtgtgc tggaattcgg ctttttagg gctggaagct acctttgaca tcatttcctc
 481 tgcgaatgca tgtataattt ctacagaacc tattagaaag gatcacccag cctctgcttt
 541 tgtacaactt tccttaaaa aactgccaat cccactgctg tttggcccaa tagtgagaac
 601 tttttcctgc tgcctcttgg tgcttttgcc tatggcccct attctgcctg ctgaagacac
 661 tcttgccagc atggacttaa acccctccag ctctgacaat cctctttctc ttttgtttta
 721 catgaagggt ctggcagcca aagcaatcac tcaaagttca aaccttatca ttttttgctt
 781 tgttcctctt ggccttggtt ttgtacatca gctttgaaaa taccatccca gggttaatgc
 841 tggggttaat ttataactga gagtgctcta gttctgcaat acaggacatg ctataaaaat
```

【化１１８】

```
 901 ggaaagatgt tgctttctga gagatcaggt ggattcttgg gcatttgctt aagcttggta
 961 ccttttttat gggagtgagg cacccgccct gctcccaccg gctcctggcc gtctgcgccc
1021 tcgtgtcctt ggcaaccgcc atggagtttg ggctgagctg ggtctttctg gtggccctgc
1081 tgaagggagt ccagtgtgag cagcagggag ccagcagacc agggccccgg gatgcccagg
1141 cacaccccgg ccgtcccaga gcagtgccca cacagtgcga cgtccccccc aacagccgct
1201 tcgattgcgc ccctgacaag gccatcaccc aggaacagtg cgaggcccgc ggctgctgct
1261 acatccctgc aaagcagggg ctgcagggag cccagatggg gcagccctgg tgcttcttcc
1321 cacccagcta ccccagctac aagctggaga acctgagctc ctctgaaatg ggctacacgg
1381 ccaccctgac ccgtaccacc cccaccttct tccccaagga catcctgacc ctgcggctgg
1441 acgtgatgat ggagactgag aaccgcctcc acttcacgat caaagatcca gctaacaggc
1501 gctacgaggt gcccttggag accccgcgtg tccacagccg ggcaccgtcc ccactctaca
1561 gcgtggagtt ctccgaggag cccttcgggg tgatcgtgca ccggcagctg gacggccgcg
1621 tgctgctgaa cacgacggtg gcgcccctgt tctttgcgga ccagttcctt cagctgtcca
1681 cctcgctgcc ctcgcagtat atcacaggcc tcgccgagca cctcagtccc ctgatgctca
1741 gcaccagctg gaccaggatc accctgtgga accgggacct tgcgcccacg cccggtgcga
1801 acctctacgg gtctcaccct ttctacctgg cgctggagga cggcgggtcg gcacacgggg
1861 tgttcctgct aaacagcaat gccatggatg tggtcctgca gccgagccct gcccttagct
1921 ggaggtcgac aggtgggatc ctggatgtct acatcttcct gggcccagag cccaagagcg
1981 tggtgcagca gtacctggac gttgtgggat acccgttcat gccgccatac tggggcctgg
2041 gcttccacct gtgccgctgg ggctactcct ccaccgctat cacccgccag gtggtggaga
2101 acatgaccag ggcccacttc cccctggacg tccaatggaa cgacctggac tacatggact
2161 cccggaggga cttcacgttc aacaaggatg gcttccggga cttcccggcc atggtgcagg
2221 agctgcacca gggcggccgg cgctacatga tgatcgtgga tcctgccatc agcagctcgg
2281 gccctgccgg gagctacagg ccctacgacg agggtctgcg gaggggggtt ttcatcacca
2341 acgagaccgg ccagccgctg attgggaagg tatggcccgg gtccactgcc ttccccgact
2401 tcaccaaccc cacagccctg gcctggtggg aggacatggt ggctgagttc catgaccagg
2461 tgcccttcga cggcatgtgg attgacatga acgagccttc caacttcatc agaggctctg
2521 aggacggctg ccccaacaat gagctggaga acccacccta cgtgcctggg gtggttgggg
2581 ggaccctcca ggcggccacc atctgtgcct ccagccacca gtttctctcc acacactaca
2641 acctgcacaa cctctacggc ctgaccgaag ccatcgcctc ccacagggcg ctggtgaagg
2701 ctcgggggac acgcccattt gtgatctccc gctcgacctt tgctggccac ggccgatacg
2761 ccggccactg gacgggggac gtgtggagct cctgggagca gctcgcctcc tccgtgccag
2821 aaatcctgca gtttaacctg ctgggggtgc ctctggtcgg ggccgacgtc tgcggcttcc
2881 tgggcaacac ctcagaggag ctgtgtgtgc gctggaccca gctgggggcc ttctaccccct
2941 tcatgcggaa ccacaacagc ctgctcagtc tgccccagga gccgtacagc ttcagcgagc
3001 cggcccagca ggccatgagg aaggccctca ccctgcgcta cgcactcctc ccccacctct
3061 acacactgtt ccaccaggcc cacgtcgcgg gggagaccgt ggcccggccc ctcttcctgg
3121 agttccccaa ggactctagc acctggactg tggaccacca gctcctgtgg ggggaggccc
3181 tgctcatcac cccagtgctc caggccggga aggccgaagt gactggctac ttccccttgg
3241 gcacatggta cgacctgcag acggtgccaa tagaggccct tggcagcctc ccacccccac
3301 ctgcagctcc ccgtgagcca gccatccaca gcgaggggca gtgggtgacg ctgccggccc
3361 ccctggacac catcaacgtc cacctccggg ctgggtacat catccccctg cagggccctg
3421 gcctcacaac cacagagtcc cgccagcagc ccatggccct ggctgtggcc ctgaccaagg
3481 gtggagaggc ccgaggggag ctgttctggg acgatggaga gagcctggaa gtgctggagc
3541 gaggggccta cacacaggtc atcttcctgg ccaggaataa cacgatcgtg aatgagctgg
3601 tacgtgtgac cagtgaggga gctggcctgc agctgcagaa ggtgactgtc ctgggcgtgg
3661 ccacggcgcc ccagcaggtc ctctccaacg gtgtccctgt ctccaacttc acctacagcc
3721 ccgacaccaa ggtcctggac atctgtgtct cgctgttgat gggagagcag tttctcgtca
3781 gctggtgtta gccgggcgga gtgtgttagt ctctccagag ggaggctggt tccccaggga
3841 agcagagcct gtgtgcgggc agcagctgtg tgcgggcctg ggggttgtta agtgcaatta
3901 tttttaataa aaggggcatt tggaaaaaaa aaaaaaaggt agcagtcgac agatgaattc
3961 tgcagatctg tggcttctag ctgcccgggt ggcatccctg tgaccctcc ccagtgcctc
4021 tcctggccct ggaagttgcc actccagtgc ccaccagcct tgtcctaata aaattaagtt
4081 gcatcatttt gtctgactag gtgtccttct ataatattat ggggtggagg ggggtggtat
4141 ggagcaaggg gcaagttggg aagacaacct gagttgttgg gattccaggc atcgagtaga
4201 taagtagcat ggcgggttaa tcattaacta caaggaaccc ctagtgatgg agttggccac
4261 tccctctctg cgcgctcgct cgctcactga ggccgggcga ccaaaggtcg cccgacgccc
4321 gggctttgcc cgggcggcct cagtgagcga gcgagcgcgc agagagggac agatccgaag
4381 ccgggcaaat cagcgcctgg cagcagtggc gtctggcgga aaacctcagt gtgacgctcc
4441 ccgccgcgtc ccacgcttgt tcccggatct gaccaccagc gaaatccgat ttttgcaccg
4501 agctgggtaa taagcgttgg caatttaacc gccagtcagg ctttctttca cagtgtggat
4561 tggcgataaa aaacaactgc tgacgccgct gcgcgatcag ttcacccgtt caccgctgga
4621 taacgacttg gcgtaagtga agcgacccgt aagaccctaa cgcctgggtc gaacgctgga
4681 aggcggcggg ccaaaccagg ccgaagcagc gttgttgcag ttcacggcag atacacttgc
4741 tgttgcggtg ctgattacga ccgctcactc gtggcagcaa caggggaaaa ccttatttat
4801 cagccggaaa acctaccgga ttgttggtag tggtcaatag gcgattaccg ttgtgttgaa
4861 gtggcgagcg atacaccgct tccggcgcgg attggcctga actgccaact ggcgcaggta
4921 gcagagcggg taaactggct cggattaggg ccgcaagaaa actatcccga ccgccttact
```

【化１１９】

```
4981 gccgcctgtt ttgaccgctg ggatctgcca agtcagacag tatagcccgt acgtcttccc
5041 gagcgaaaac ggtctgcgct gcgggacgcg cgaattgaat ttggcccaca ccagtggcgc
5101 ggcgacttcc agttcaatat cagccgctac agtgaacagc aactgttgga aaccagcctt
5161 cgccaactgc tgcacgcgga agaaggcact ggctgaatat cgacggtttc cagttgggga
5221 ttggtggcga cgactcctgg agcccgtcag tatcggcgga cttccaactg agcgccggtc
5281 gctaccttac cagttggtct ggtgtcaaaa agcgtccgct tgagtctagc gatcgcgcgc
5341 agatctgtca tgtgagcaaa aggccagcaa aaggccagga accgtaaaaa ggccgcgttg
5401 ctggcgtttt tccataggct ccgccccct gacgagcatc acaaaaatcg acgctcaagt
5461 cagaggtggc gaaacccgac aggactataa agataccagg cgtttccccc tggaagctcc
5521 ctcgtgcgct ctcctgttcc gaccctgccg cttaccggat acctgtccgc ctttctccct
5581 tcgggaagcg tggcgctttc tcatagctca cgctgtaggt atctcagttc ggtgtaggtc
5641 gttcgctcca agctgggctg tgtgcacgaa cccccgttc agcccgaccg ctgcgcctta
5701 tccggtaact atcgtcttga gtccaacccg gtaagacacg acttatcgcc actggcagca
5761 gccactggta acaggattag cagagcgagg tatgtaggcg gtgctacaga gttcttgaag
5821 tggtggccta actacggcta cactagaaga acagtatttg gtatctgcgc tctgctgaag
5881 ccagttacct tcggaaaaag agttggtagc tcttgatccg gcaaacaaac caccgctggt
5941 agcggtggtt tttttgtttg caagcagcag attacgcgca gaaaaaaagg atctcaagaa
6001 gatcctttga tcttttctac ggggtctgac gctcagtgga acgaaaactc acgttaaggg
6061 attttggtca tgagattatc aaaaaggatc ttcacctaga tccttttcac gtagaaagcc
6121 agtccgcaga aacggtgctg accccggatg aatgtcagct actgggctat ctggacaagg
6181 gaaaacgcaa gcgcaaagag aaagcaggta gcttgcagtg ggcttacatg gcgatagcta
6241 gactgggcgg ttttatggac agcaagcgaa ccggaattgc cagctggggc gccctctggt
6301 aaggttggga agccctgcaa agtaaactgg atggctttct tgccgccaag gatctgatgg
6361 cgcaggggat caagatctga tcaagagaca ggatgaggat cgtttcgcat gattgaacaa
6421 gatggattgc acgcaggttc tccggccgct tgggtggaga ggctattcgg ctatgactgg
6481 gcacaacaga caatcggctg ctctgatgcc gccgtgttcc ggctgtcagc gcaggggcgc
6541 ccggttcttt ttgtcaagac cgacctgtcc ggtgccctga atgaactgca agacgaggca
6601 gcgcggctat cgtggctggc cacgacgggc gttccttgcg cagctgtgct cgacgttgtc
6661 actgaagcgg gaagggactg gctgctattg ggcgaagtgc cggggcagga tctcctgtca
6721 tctcaccttg ctcctgccga gaaagtatcc atcatggctg atgcaatgcg gcggctgcat
6781 acgcttgatc cggctacctg cccattcgac caccaagcga aacatcgcat cgagcgagca
6841 cgtactcgga tggaagccgg tcttgtcgat caggatgatc tggacgaaga gcatcagggg
6901 ctcgcgccag ccgaactgtt cgccaggctc aaggcgagca tgcccgacgg cgaggatctc
6961 gtcgtgaccc atggcgatgc ctgcttgccg aatatcatgg tggaaaatgg ccgcttttct
7021 ggattcatcg actgtggccg gctgggtgtg gcggaccgct atcaggacat agcgttggct
7081 acccgtgata ttgctgaaga gcttggcggc gaatgggctg accgcttcct cgtgctttac
7141 ggtatcgccg ctcccgattc gcagcgcatc gccttctatc gccttcttga cgagttcttc
7201 tgaatttaaa gcccaatacg caaaccgcct ctccccgcgc gttggccgaa gcggttcaat
7261 attttgttaa aattcgcgtt aaatttttgt taaatcagct atttttaac caataggccg
7321 aaatcggcaa aatcccttgt aaatcaaaag aatagaccga gatagggttg agtgttgttc
7381 cagtttggaa caagagtcca ctattaaaga acgtggactc caacgtcaaa gggcgaaaaa
7441 ccgtctatca gggcgttggc ccactacgtg aaccttcacc ctaatcaagt tttttggggt
7501 cgaggtgccg taaagcacta aatcggaacc ctaaagggag cccccgattt agagcttgac
7561 ggggaaaccg gcgaacgtgg cgagaaagga agggaagaaa gcgaaaggag cgggcgctag
7621 ggcgctggca agtgtagcgg tcacgctgcg cgtaaccacc acacccgccg cgctaagcgc
7681 cgctacaggg cgcgtccctt cgccttcagg ctgcgtcgag tactgtactg tgagccagag
7741 ttgcccggcg ctctccggct gcggtagttc aggcagttca atcaactgtt taccttgtgg
7801 agcgactcca gaggcacttc accgcttgcc agcggcttac gatccagcgc cacgatccag
7861 tgcaggagat cgttatcgct atacggaaca ggtattcgct ggtcacttcg ataaggtttg
7921 cccggataaa cggaactgga aaaactgctg ctggtgtttt gcttccgtca gtgctggatc
7981 ggcgtgcggt cggcaaagac cagaccgttc taacagaact ggcgattgtt cggcgtatcg
8041 ccaaaatcac cgccgtaagc cgaccacggg ttgccgtttt cagcaggatt taatcagcga
8101 ctgatccacc cagtcccaga cgaagccgcc ctgtaaacgg ggatactgac gaaacgcctg
8161 ccagtattta gcgaaaccgc caagactgtt acccaagcgt gggcgtattc gcaaaggatc
8221 agcgggcgcg tctctccagg tagcgaaagc ctttttgat cgacctttcg gcacagccgg
8281 gaagggctgg tcttcaacca cgcgcgcgta caacgggcaa ataatatcgg tggccgtggt
8341 gtcggctccg ccgccttcaa ctgcaccggg cgggaaggat cgacagattt gatccagcga
8401 tacagcgcgt cgtgattagc gccgtggcct gattcaattc cccagcgacc agtagatcac
8461 actcgggtga ttacgattgc gctgcaccag tcgcgttacg gttcgctctt cgccggtagc
8521 cagcgcggat cacggtcaga cgattcgttg gcacgatccg tgggtttcaa tactggcttc
8581 aaaccaccac taacaggccg tagcggtggc acagcgtgta ccacagcggt tggttcggat
8641 aatcgaacag cgcacggcgt taaagttgtt ctgcttcaac agcaggatat tctgcacctt
8701 cgtctgctct tcctaacctg accaagcaga ggatctgctc gtgacggtta atcctcgaat
8761 cagcaacggc ttgccgttca gcagcagcag accaagttca atccgcacct cgcggaaacc
8821 gacaacgcag gcttctgctt caatcagcgt gccgtcggcg gtgtgcagtt caaccaccgc
8881 acgatagaga ttcgggattt cggcgctcca cagtttcggg ttttcgacgt tcagacgtag
8941 tgtgacgcga tctgcaaacc accacgctca acgataattt caccgccgaa aggcgcggtg
9001 ccgctggcga cctgcgtttc accctgccag aaagaaactg ttacccgtag gtagtcacgc
```

【化１２０】

```
9061 aactcgccgc acactgaact tcagcctcca gtacagcgcg gctgaaatcg tcttaaagcg
9121 agtggcaact ggaaatcgct gatttgtgta gtcggtttag cagcaacgag acttcacgga
9181 aaatccgcta atccgccaca gatcctgatc ttccagataa ctgccgtcac tccaacgcag
9241 caccttcacc gcgaggcggt tttctccggc gcgtaaaaat cgctcaggtc aaattcagac
9301 ggcaaacgac tgtcctggcc gtaaccgacc cagcgcccgt tgcaccacag attgaaacgc
9361 cgagtttacg cctcaaaaat aattcgcgtc tggccttcct gtagccagct ttcacaacta
9421 taatagtgag cgagtaacaa cccgtcggat tctccgtggg aacaaacggc ggattgaccg
9481 tatagggata ggttacgttg gtgtagtagg gcgctccgta accgtgctac tgccagtttg
9541 aggggacgac gacagtatcg gcctcaggaa gatcgcactc cagccagctt tccggcaccg
9601 cttctggtac tggaaaccag gcaaagcgcc tatcgcctat caggctgcac aactgttggg
9661 aagggcgatc tgtgcgggcc tcttcgctat tacgccagct tgcgaaaggg ggtagtgctg
9721 caaggcgatt aagttgggta acgccagggt tttcccagtc acgacgtgga tctgggccac
9781 tccctct （配列番号 508）
```

ｐＰ１５２（配列番号５０９）

【化１２１】

```
   1 ctgcgcgctc gctcgctcac tgaggccgcc cgggcaaagc ccgggcgtcg ggcgaccttt
  61 ggtcgcccgg cctcagtgag cgagcgagcg cgcagagagg gagtggccaa ctccatcact
 121 aggggttcct ggaggggtgg agtcgtgacg tgaattacgt catagggtta gggaggtcgg
 181 ccgctctagg agttaatttt taaaaagcag tcaaaagtcc aagtgccctt gcgagcattt
 241 actctctctg tttgctctgg ttaataatct caggagcaca aacattcctt actagttcta
 301 ggagttaatt tttaaaaagc agtcaaaagt ccaagtgccc ttgcgagcat ttactctctc
 361 tgtttgctct ggttaataat ctcaggagca caaacattcc ttactagttc tagagcggcc
 421 gccagtgtgc tggaattcgg ctttttttagg gctggaagct acctttgaca tcatttcctc
 481 tgcgaatgca tgtataattt ctacagaacc tattagaaag gatcacccag cctctgcttt
 541 tgtacaactt tccttaaaa aactgccaat cccactgctg tttggcccaa tagtgagaac
 601 tttttcctgc tgcctcttgg tgcttttgcc tatggccctt attctgcctg ctgaagacac
 661 tcttgccagc atggacttaa acccctccag ctctgacaat cctctttctc ttttgtttta
 721 catgaagggt ctggcagcca aagcaatcac tcaaagttca aaccttatca ttttttgctt
 781 tgttcctctt ggccttggtt ttgtacatca gctttgaaaa taccatccca gggttaatgc
 841 tggggttaat ttataactga gagtgctcta gttctgcaat acaggacatg ctataaaaat
 901 ggaaagatgt tgctttctga gagatcagct tacatgtggt accgagctcg gatccactag
 961 taacggccgc cagtgtgctg gaattcggct ttccaggcca tctttttta tgggggtgag
1021 gcaccctccc tgttctcaca ggctgctggc tgtgtgtgct ctggtgtctc tggccactgc
1081 catggagttt gggctgagct gggtctttct ggtggccctg ctgaagggag tccagtgtga
1141 gcagcaggga gccagcagac cagggccccg ggatgcccag gcacaccccg gccgtcccag
1201 agcagtgccc acacagtgcg acgtcccccc caacagccgc ttcgattgcg cccctgacaa
1261 ggccatcacc caggaacagt gcgaggcccg cggctgctgc tacatccctg caaagcaggg
1321 gctgcaggga gcccagatgg ggcagccctg gtgcttcttc ccacccagct accccagcta
1381 caagctggag aacctgagct cctctgaaat gggctacacg gccaccctga cccgtaccac
1441 ccccaccttc ttccccaagg acatcctgac cctgcggctg gacgtgatga tggagactga
1501 gaaccgcctc cacttcacga tcaaagatcc agctaacagg cgctacgagg tgcccttgga
1561 gaccccgcgt gtccacagcc gggcaccgtc cccactctac agcgtggagt tctccgagga
1621 gcccttcggg gtgatcgtgc accggcagct ggacggccgc gtgctgctga acacgacggt
1681 ggcgcccctg ttctttgcgg accagttcct tcagctgtcc acctcgctgc cctcgcagta
1741 tatcacaggc ctcgccgagc acctcagtcc cctgatgctc agcaccagct ggaccaggat
1801 caccctgtgg aaccgggacc ttgcgcccac gcccggtgcg aacctctacg ggtctcaccc
1861 tttctacctg gcgctggagg acggcgggtc ggcacacggg gtgttcctgc taaacagcaa
1921 tgccatggat gtggtcctgc agccgagccc tgcccttagc tggaggtcga caggtgggat
1981 cctggatgtc tacatcttcc tgggcccaga gcccaagagc gtggtgcagc agtacctgga
2041 cgttgtggga tacccgttca tgccgccata ctggggcctg ggcttccacc tgtgccgctg
2101 gggctactcc tccaccgcta tcacccgcca ggtggtggag aacatgacca gggcccactt
2161 ccccctggac gtccaatgga acgacctgga ctacatggac tcccggaggg acttcacgtt
2221 caacaaggat ggcttccggg acttcccggc catggtgcag gagctgcacc agggcggccg
2281 gcgctacatg atgatcgtgg atcctgccat cagcagctcg ggccctgccg ggagctacag
2341 gccctacgac gagggtctgc ggaggggggt tttcatcacc aacgagaccg gccagccgct
2401 gattgggaag gtatggcccg ggtccactgc cttccccgac ttcaccaacc ccacagccct
2461 ggcctggtgg gaggacatgg tggctgagtt ccatgaccag gtgcccttcg acggcatgtg
2521 gattgacatg aacgagcctt ccaacttcat cagaggctct gaggacggct gccccaacaa
2581 tgagctggag aacccaccct acgtgcctgg ggtggttggg gggaccctcc aggcggccac
2641 catctgtgcc tccagccacc agtttctctc cacacactac aacctgcaca acctctacgg
2701 cctgaccgaa gccatcgcct cccacagggc gctggtgaag gctcgggggа cacgcccatt
2761 tgtgatctcc cgctcgacct ttgctggcca cggccgatac gccggccact ggacgggggа
2821 cgtgtggagc tcctgggagc agctcgcctc ctccgtgcca gaaatcctgc agtttaacct
2881 gctgggggtg cctctggtcg gggccgacgt ctgcggcttc ctgggcaaca cctcagagga
2941 gctgtgtgtg cgctggaccc agctgggggc cttctacccc ttcatgcgga accacaacag
3001 cctgctcagt ctgccccagg agccgtacag cttcagcgag ccggcccagc aggccatgag
3061 gaaggccctc accctgcgct acgcactcct cccccacctc tacacactgt tccaccaggc
3121 ccacgtcgcg ggggagaccg tggcccggcc cctcttcctg gagttcccca aggactctag
```

【化１２２】

```
3181 cacctggact gtggaccacc agctcctgtg gggggaggcc ctgctcatca ccccagtgct
3241 ccaggccggg aaggccgaag tgactggcta cttccccttg ggcacatggt acgacctgca
3301 gacggtgcca atagaggccc ttggcagcct cccaccccca cctgcagctc cccgtgagcc
3361 agccatccac agcgaggggc agtgggtgac gctgccggcc cccctggaca ccatcaacgt
3421 ccacctccgg gctgggtaca tcatcccccc gcagggccct ggcctcacaa ccacagagtc
3481 ccgccagcag cccatggccc tggctgtggc cctgaccaag ggtggagagg cccgagggga
3541 gctgttctgg gacgatggag agagcctgga agtgctggag cgaggggcct acacacaggt
3601 catcttcctg gccaggaata acacgatcgt gaatgagctg gtacgtgtga ccagtgaggg
3661 agctggcctg cagctgcaga aggtgactgt cctgggcgtg gccacggcgc cccagcaggt
3721 cctctccaac ggtgtccctg tctccaactt cacctacagc cccgacacca aggtcctgga
3781 catctgtgtc tcgctgttga tgggagagca gtttctcgtc agctggtgtt agccgggcgg
3841 agtgtgttag tctctccaga gggaggctgg ttccccaggg aagcagagcc tgtgtgcggg
3901 cagcagctgt gtgcgggcct gggggttgtt aagtgcaatt atttttaata aaaggggcat
3961 ttggaaaaaa aaaaaaaagg tagcagtcga cagatgaatt ctgcagatct gtggcttcta
4021 gctgcccggg tggcatccct gtgacccctc cccagtgcct ctcctggccc tggaagttgc
4081 cactccagtg cccaccagcc ttgtcctaat aaaattaagt tgcatcattt tgtctgacta
4141 ggtgtccttc tataatatta tggggtggag gggggtggta tggagcaagg ggcaagttgg
4201 gaagacaacc tgagttgttg ggattccagg catcgagtag ataagtagca tggcgggtta
4261 atcattaact acaaggaacc cctagtgatg gagttggcca ctccctctct gcgcgctcgc
4321 tcgctcactg aggccgggcg accaaaggtc gcccgacgcc cgggctttgc ccgggcggcc
4381 tcagtgagcg agcgagcgcg cagagaggga cagatccgaa gccgggcaaa tcagcgcctg
4441 gcagcagtgg cgtctggcgg aaaacctcag tgtgacgctc cccgccgcgt cccacgcttg
4501 ttcccggatc tgaccaccag cgaaatccga tttttgcacc gagctgggta ataagcgttg
4561 gcaatttaac cgccagtcag gctttctttc acagtgtgga ttggcgataa aaaacaactg
4621 ctgacgccgc tgcgcgatca gttcacccgt tcaccgctgg ataacgactt ggcgtaagtg
4681 aagcgacccg taagacccta acgcctgggt cgaacgctgg aaggcggcgg gccaaaccag
4741 gccgaagcag cgttgttgca gttcacggca gatacacttg ctgttgcggt gctgattacg
4801 accgctcact cgtggcagca acaggggaaa accttattta tcagccggaa aacctaccgg
4861 attgttggta gtggtcaata ggcgattacc gttgtgttga agtggcgagc gatacaccgc
4921 ttccggcgcg gattggcctg aactgccaac tggcgcaggt agcagagcgg gtaaactggc
4981 tcggattagg gccgcaagaa aactatcccg accgccttac tgccgcctgt tttgaccgct
5041 gggatctgcc aagtcagaca gtatagcccg tacgtcttcc cgagcgaaaa cggtctgcgc
5101 tgcgggacgc gcgaattgaa tttggcccac accagtggcg cggcgacttc cagttcaata
5161 tcagccgcta cagtgaacag caactgttgg aaaccagcct tcgccaactg ctgcacgcgg
5221 aagaaggcac tggctgaata tcgacggttt ccagttgggg attggtggcg acgactcctg
5281 gagcccgtca gtatcggcgg acttccaact gagcgccggt cgctacctta ccagttggtc
5341 tggtgtcaaa aagcgtccgc ttgagtctag cgatcgcgcg cagatctgtc atgtgagcaa
5401 aaggccagca aaaggccagg aaccgtaaaa aggccgcgtt gctggcgttt ttccataggc
5461 tccgcccccc tgacgagcat cacaaaaatc gacgctcaag tcagaggtgg cgaaacccga
5521 caggactata aagataccag gcgtttcccc ctggaagctc cctcgtgcgc tctcctgttc
5581 cgaccctgcc gcttaccgga tacctgtccg cctttctccc ttcgggaagc gtggcgcttt
5641 ctcatagctc acgctgtagg tatctcagtt cggtgtaggt cgttcgctcc aagctgggct
5701 gtgtgcacga acccccccgtt cagcccgacc gctgcgcctt atccggtaac tatcgtcttg
5761 agtccaaccc ggtaagacac gacttatcgc cactggcagc agccactggt aacaggatta
5821 gcagagcgag gtatgtaggc ggtgctacag agttcttgaa gtggtggcct aactacggct
5881 acactagaag aacagtattt ggtatctgcg ctctgctgaa gccagttacc ttcggaaaaa
5941 gagttggtag ctcttgatcc ggcaaacaaa ccaccgctgg tagcggtggt ttttttgttt
6001 gcaagcagca gattacgcgc agaaaaaaag gatctcaaga agatcctttg atcttttcta
6061 cggggtctga cgctcagtgg aacgaaaact cacgttaagg gattttggtc atgagattat
6121 caaaaaggat cttcacctag atccttttca cgtagaaagc cagtccgcag aaacggtgct
6181 gaccccggat gaatgtcagc tactgggcta tctggacaag ggaaaacgca agcgcaaaga
6241 gaaagcaggt agcttgcagt gggcttacat ggcgatagct agactgggcg gttttatgga
6301 cagcaagcga accggaattg ccagctgggg cgccctctgg taaggttggg aagccctgca
6361 aagtaaactg gatggctttc ttgccgccaa ggatctgatg gcgcagggga tcaagatctg
6421 atcaagagac aggatgagga tcgtttcgca tgattgaaca agatggattg cacgcaggtt
6481 ctccggccgc ttgggtggag aggctattcg gctatgactg ggcacaacag acaatcggct
6541 gctctgatgc cgccgtgttc cggctgtcag cgcaggggcg cccggttctt tttgtcaaga
6601 ccgacctgtc cggtgccctg aatgaactgc aagacgaggc agcgcggcta tcgtggctgg
6661 ccacgacggg cgttccttgc gcagctgtgc tcgacgttgt cactgaagcg ggaagggact
6721 ggctgctatt gggcgaagtg ccggggcagg atctcctgtc atctcacctt gctcctgccg
6781 agaaagtatc catcatggct gatgcaatgc ggcggctgca tacgcttgat ccggctacct
6841 gcccattcga ccaccaagcg aaacatcgca tcgagcgagc acgtactcgg atggaagccg
6901 gtcttgtcga tcaggatgat ctggacgaag agcatcaggg gctcgcgcca gccgaactgt
6961 tcgccaggct caaggcgagc atgcccgacg gcgaggatct cgtcgtgacc catggcgatg
7021 cctgcttgcc gaatatcatg gtggaaaatg gccgcttttc tggattcatc gactgtggcc
7081 ggctgggtgt ggcggaccgc tatcaggaca tagcgttggc tacccgtgat attgctgaag
7141 agcttggcgg cgaatgggct gaccgcttcc tcgtgcttta cggtatcgcc gctcccgatt
7201 cgcagcgcat cgccttctat cgccttcttg acgagttctt ctgaatttaa agcccaatac
```

【化１２３】

```
7261 gcaaaccgcc tctccccgcg cgttggccga agcggttcaa tattttgtta aaattcgcgt
7321 taaatttttg ttaaatcagc tatttttttaa ccaataggcc gaaatcggca aaatcccttg
7381 taaatcaaaa gaatagaccg agatagggtt gagtgttgtt ccagtttgga acaagagtcc
7441 actattaaag aacgtggact ccaacgtcaa agggcgaaaa accgtctatc agggcgttgg
7501 cccactacgt gaaccttcac cctaatcaag ttttttgggg tcgaggtgcc gtaaagcact
7561 aaatcggaac cctaaaggga gcccccgatt tagagcttga cggggaaacc ggcgaacgtg
7621 gcgagaaagg aagggaagaa agcgaaagga gcgggcgcta gggcgctggc aagtgtagcg
7681 gtcacgctgc gcgtaaccac cacacccgcc gcgctaagcg ccgctacagg gcgcgtccct
7741 tcgccttcag gctgcgtcga gtactgtact gtgagccaga gttgcccggc gctctccggc
7801 tgcggtagtt caggcagttc aatcaactgt ttaccttgtg gagcgactcc agaggcactt
7861 caccgcttgc cagcggctta cgatccagcg ccacgatcca gtgcaggaga tcgttatcgc
7921 tatacggaac aggtattcgc tggtcacttc gataaggttt gcccggataa acggaactgg
7981 aaaaactgct gctggtgttt tgcttccgtc agtgctggat cggcgtgcgg tcggcaaaga
8041 ccagaccgtt ctaacagaac tggcgattgt tcggcgtatc gccaaaatca ccgccgtaag
8101 ccgaccacgg gttgccgttt tcagcaggat ttaatcagcg actgatccac ccagtcccag
8161 acgaagccgc cctgtaaacg gggatactga cgaaacgcct gccagtattt agcgaaaccg
8221 ccaagactgt tacccaagcg tgggcgtatt cgcaaaggat cagcgggcgc gtctctccag
8281 gtagcgaaag cctttttga tcgacctttc ggcacagccg ggaagggctg gtcttcaacc
8341 acgcgcgcgt acaacgggca aataatatcg gtggccgtgg tgtcggctcc gccgccttca
8401 actgcaccgg gcgggaagga tcgacagatt tgatccagcg atacagcgcg tcgtgattag
8461 cgccgtggcc tgattcaatt ccccagcgac cagtagatca cactcgggtg attacgattg
8521 cgctgcacca gtcgcgttac ggttcgctct tcgccggtag ccagcgcgga tcacggtcag
8581 acgattcgtt ggcacgatcc gtgggtttca atactggctt caaaccacca ctaacaggcc
8641 gtagcggtcg cacagcgtgt accacagcgg ttggttcgga taatcgaaca gcgcacggcg
8701 ttaaagttgt tctgcttcaa cagcaggata ttctgcacct tcgtctgctc ttcctaacct
8761 gaccaagcag aggatctgct cgtgacggtt aatcctcgaa tcagcaacgg cttgccgttc
8821 agcagcagca gaccaagttc aatccgcacc tcgcggaaac cgacaacgca ggcttctgct
8881 tcaatcagcg tgccgtcggc ggtgtgcagt tcaaccaccg cacgatagag attcgggatt
8941 tcggcgctcc acagtttcgg gttttcgacg ttcagacgta gtgtgacgcg atctgcaaac
9001 caccacgctc aacgataatt tcaccgccga aaggcgcggt gccgctggcg acctgcgttt
9061 caccctgcca gaaagaaact gttacccgta ggtagtcacg caactcgccg cacactgaac
9121 ttcagcctcc agtacagcgc ggctgaaatc gtcttaaagc gagtggcaac tggaaatcgc
9181 tgatttgtgt agtcggttta gcagcaacga gacttcacgg aaaatccgct aatccgccac
9241 agatcctgat cttccagata actgccgtca ctccaacgca gcaccttcac cgcgaggcgg
9301 ttttctccgg cgcgtaaaaa tcgctcaggt caaattcaga cggcaaacga ctgtcctggc
9361 cgtaaccgac ccagcgcccg ttgcaccaca gattgaaacg ccgagtttac gcctcaaaaa
9421 taattcgcgt ctggccttcc tgtagccagc tttcacaact ataatagtga gcgagtaaca
9481 acccgtcgga ttctccgtgg gaacaaacgg cggattgacc gtatagggat aggttacgtt
9541 ggtgtagtag ggcgctccgt aacccgtgcta ctgccagttt gaggggacga cgacagtatc
9601 ggcctcagga agatcgcact ccagccagct ttccggcacc gcttctggta ctggaaacca
9661 ggcaaagcgc ctatcgccta tcaggctgca caactgttgg gaagggcgat ctgtgcgggc
9721 ctcttcgcta ttacgccagc ttgcgaaagg gggtagtgct gcaaggcgat taagttgggt
9781 aacgccaggg ttttcccagt cacgacgtgg atctgggcca ctccctct （配列番号509）
```

pＰ１５３（配列番号５１０）

【化１２４】

```
   1 ctgcgcgctc gctcgctcac tgaggccgcc cgggcaaagc ccgggcgtcg ggcgaccttt
  61 ggtcgcccgg cctcagtgag cgagcgagcg cgcagagagg gagtggccaa ctccatcact
 121 aggggttcct ggaggggtgg agtcgtgacg tgaattacgt catagggtta gggaggtcgg
 181 ccgctctagg agttaatttt taaaaagcag tcaaaagtcc aagtgccctt gcgagcattt
 241 actctctctg tttgctctgg ttaataatct caggagcaca aacattcctt actagttcta
 301 ggagttaatt tttaaaaagc agtcaaaagt ccaagtgccc ttgcgagcat ttactctctc
 361 tgtttgctct ggttaataat ctcaggagca caaacattcc ttactagttc tagagcggcc
 421 gccagtgtgc tggaattcgg ctttttagg gctggaagct acctttgaca tcatttcctc
 481 tgcgaatgca tgtataattt ctacagaacc tattagaaag gatcacccag cctctgcttt
 541 tgtacaactt tcccttaaaa aactgccaat cccactgctg tttggcccaa tagtgagaac
 601 tttttcctgc tgcctcttgg tgcttttgcc tatggccccc attctgcctg ctgaagacac
 661 tcttgccagc atggacttaa acccctccag ctctgacaat cctctttctc ttttgtttta
 721 catgaagggt ctggcagcca aagcaatcac tcaaagttca aaccttatca ttttttgctt
 781 tgttcctctt ggccttggtt ttgtacatca gctttgaaaa taccatccca gggttaatgc
 841 tggggttaat ttataactga gagtgctcta gttctgcaat acaggacatg ctataaaaat
 901 ggaaagatgt tgctttctga gagatcaggt ggattcttgg gcatttgctt aagcttggta
 961 cctttttttat gggggtgagg caccctccct gttctcacag gctgctggct gtgtgtgctc
1021 tggtgtctct ggccactgcc atggagtttg ggctgagctg ggtctttctg gtggccctgc
1081 tgaagggagt ccagtgtgag cagcagggag ccagcagacc agggccccgg gatgcccagg
1141 cacaccccgg ccgtcccaga gcagtgccca cacagtgcga cgtccccccc aacagccgct
1201 tcgattgcgc ccctgacaag gccatcaccc aggaacagtg cgaggcccgc ggctgctgct
1261 acatccctgc aaagcagggg ctgcagggag cccagatggg gcagccctgg tgcttcttcc
1321 cacccagcta ccccagctac aagctggaga acctgagctc ctctgaaatg ggctacacgg
```

【化１２５】

```
1381 ccaccctgac ccgtaccacc cccaccttct tccccaagga catcctgacc ctgcggctgg
1441 acgtgatgat ggagactgag aaccgcctcc acttcacgat caaagatcca gctaacaggc
1501 gctacgaggt gcccttggag accccgcgtg tccacagccg ggcaccgtcc ccactctaca
1561 gcgtggagtt ctccgaggag cccttcgggg tgatcgtgca ccggcagctg gacggccgcg
1621 tgctgctgaa cacgacggtg gcgcccctgt tctttgcgga ccagttcctt cagctgtcca
1681 cctcgctgcc ctcgcagtat atcacaggcc tcgccgagca cctcagtccc ctgatgctca
1741 gcaccagctg gaccaggatc accctgtgga accgggacct tgcgcccacg cccggtgcga
1801 acctctacgg gtctcaccct ttctacctgg cgctggagga cggcgggtcg gcacacgggg
1861 tgttcctgct aaacagcaat gccatggatg tggtcctgca gccgagccct gcccttagct
1921 ggaggtcgac aggtgggatc ctggatgtct acatcttcct gggcccagag cccaagagcg
1981 tggtgcagca gtacctggac gttgtgggat acccgttcat gccgccatac tggggcctgg
2041 gcttccacct gtgccgctgg ggctactcct ccaccgctat cacccgccag gtggtggaga
2101 acatgaccag ggcccacttc cccctggacg tccaatggaa cgacctggac tacatggact
2161 cccggaggga cttcacgttc aacaaggatg gcttccggga cttcccggcc atggtgcagg
2221 agctgcacca gggcggccgg cgctacatga tgatcgtgga tcctgccatc agcagctcgg
2281 gccctgccgg gagctacagg ccctacgacg agggtctgcg gaggggggtt ttcatcacca
2341 acgagaccgg ccagccgctg attgggaagg tatggcccgg gtccactgcc ttccccgact
2401 tcaccaaccc cacagccctg gcctggtggg aggacatggt ggctgagttc catgaccagg
2461 tgcccttcga cggcatgtgg attgacatga acgagccttc caacttcatc agaggctctg
2521 aggacggctg ccccaacaat gagctggaga acccacccta cgtgcctggg gtggttgggg
2581 ggaccctcca ggcggccacc atctgtgcct ccagccacca gtttctctcc acacactaca
2641 acctgcacaa cctctacggc ctgaccgaag ccatcgcctc ccacagggcg ctggtgaagg
2701 ctcgggggac acgcccattt gtgatctccc gctcgacctt tgctggccac ggccgatacg
2761 ccggccactg gacgggggac gtgtggagct cctgggagca gctcgcctcc tccgtgccag
2821 aaatcctgca gtttaacctg ctgggggtgc ctctggtcgg ggccgacgtc tgcggcttcc
2881 tgggcaacac ctcagaggag ctgtgtgtgc gctggaccca gctgggggcc ttctaccct
2941 tcatgcggaa ccacaacagc ctgctcagtc tgccccagga gccgtacagc ttcagcgagc
3001 cggcccagca ggccatgagg aaggccctca ccctgcgcta cgcactcctc ccccacctct
3061 acacactgtt ccaccaggcc cacgtcgcgg gggagaccgt ggcccggccc ctcttcctgg
3121 agttccccaa ggactctagc acctggactg tggaccacca gctcctgtgg ggggaggccc
3181 tgctcatcac cccagtgctc caggccggga aggccgaagt gactggctac ttccccttgg
3241 gcacatggta cgacctgcag acggtgccaa tagaggccct tggcagcctc ccacccccac
3301 ctgcagctcc ccgtgagcca gccatccaca gcgaggggca gtgggtgacg ctgccggccc
3361 ccctggacac catcaacgtc cacctccggg ctgggtacat catccccctg cagggccctg
3421 gcctcacaac cacagagtcc cgccagcagc ccatggccct ggctgtggcc ctgaccaagg
3481 gtggagaggc ccgaggggag ctgttctggg acgatggaga gagcctggaa gtgctggagc
3541 gaggggccta cacacaggtc atcttcctgg ccaggaataa cacgatcgtg aatgagctgg
3601 tacgtgtgac cagtgaggga gctggcctgc agctgcagaa ggtgactgtc ctgggcgtgg
3661 ccacggcgcc ccagcaggtc ctctccaacg gtgtccctgt ctccaacttc acctacagcc
3721 ccgacaccaa ggtcctggac atctgtgtct cgctgttgat gggagagcag tttctcgtca
3781 gctggtgtta gccgggcgga gtgtgttagt ctctccagag ggaggctggt tccccaggga
3841 agcagagcct gtgtgcgggc agcagctgtg tgcgggcctg ggggttgtta agtgcaatta
3901 tttttaataa aaggggcatt tggaaaaaaa aaaaaaaggt agcagtcgac agatgaattc
3961 tgcagatctg tggcttctag ctgcccgggt ggcatccctg tgacccctcc ccagtgcctc
4021 tcctggccct ggaagttgcc actccagtgc ccaccagcct tgtcctaata aaattaagtt
4081 gcatcatttt gtctgactag gtgtccttct ataatattat ggggtggagg ggggtggtat
4141 ggagcaaggg gcaagttggg aagacaacct gagttgttgg gattccaggc atcgagtaga
4201 taagtagcat ggcgggttaa tcattaacta caaggaaccc ctagtgatgg agttggccac
4261 tccctctctg cgcgctcgct cgctcactga ggccgggcga ccaaaggtcg cccgacgccc
4321 gggctttgcc cgggcggcct cagtgagcga gcgagcgcgc agagagggac agatccgaag
4381 ccgggcaaat cagcgcctgg cagcagtggc gtctggcgga aaacctcagt gtgacgctcc
4441 ccgccgcgtc ccacgcttgt tcccggatct gaccaccagc gaaatccgat ttttgcaccg
4501 agctgggtaa taagcgttgg caatttaacc gccagtcagg ctttctttca cagtgtggat
4561 tggcgataaa aaacaactgc tgacgccgct gcgcgatcag ttcacccgtt caccgctgga
4621 taacgacttg gcgtaagtga agcgacccgt aagaccctaa cgcctgggtc gaacgctgga
4681 aggcggcggg ccaaaccagg ccgaagcagc gttgttgcag ttcacggcag atacacttgc
4741 tgttgcggtg ctgattacga ccgctcactc gtggcagcaa caggggaaaa ccttatttat
4801 cagccggaaa acctaccgga ttgttggtag tggtcaatag gcgattaccg ttgtgttgaa
4861 gtggcgagcg atacaccgct tccggcgcgg attggcctga actgccaact ggcgcaggta
4921 gcagagcggg taaactggct cggattaggg ccgcaagaaa actatcccga ccgccttact
4981 gccgcctgtt ttgaccgctg ggatctgcca agtcagacag tatagcccgt acgtcttccc
5041 gagcgaaaac ggtctgcgct gcgggacgcg cgaattgaat ttggcccaca ccagtggcgc
5101 ggcgacttcc agttcaatat cagccgctac agtgaacagc aactgttgga aaccagcctt
5161 cgccaactgc tgcacgcgga agaaggcact ggctgaatat cgacggtttc cagttgggga
5221 ttggtggcga cgactcctgg agcccgtcag tatcggcgga cttccaactg agcgccggtc
5281 gctaccttac cagttggtct ggtgtcaaaa agcgtccgct tgagtctagc gatcgcgcgc
5341 agatctgtca tgtgagcaaa aggccagcaa aaggccagga accgtaaaaa ggccgcgttg
5401 ctggcgtttt tccataggct ccgccccccct gacgagcatc acaaaaatcg acgctcaagt
```

【化１２６】

```
5461 cagaggtggc gaaacccgac aggactataa agataccagg cgtttccccc tggaagctcc
5521 ctcgtgcgct ctcctgttcc gaccctgccg cttaccggat acctgtccgc ctttctccct
5581 tcgggaagcg tggcgctttc tcatagctca cgctgtaggt atctcagttc ggtgtaggtc
5641 gttcgctcca agctgggctg tgtgcacgaa cccccgttc agcccgaccg ctgcgcctta
5701 tccggtaact atcgtcttga gtccaacccg gtaagacacg acttatcgcc actggcagca
5761 gccactggta acaggattag cagagcgagg tatgtaggcg gtgctacaga gttcttgaag
5821 tggtggccta actacggcta cactagaaga acagtatttg gtatctgcgc tctgctgaag
5881 ccagttacct tcggaaaaag agttggtagc tcttgatccg gcaaacaaac caccgctggt
5941 agcggtggtt tttttgtttg caagcagcag attacgcgca gaaaaaaagg atctcaagaa
6001 gatcctttga tcttttctac ggggtctgac gctcagtgga acgaaaactc acgttaaggg
6061 attttggtca tgagattatc aaaaaggatc ttcacctaga tccttttcac gtagaaagcc
6121 agtccgcaga aacggtgctg accccggatg aatgtcagct actgggctat ctggacaagg
6181 gaaaacgcaa gcgcaaagag aaagcaggta gcttgcagtg ggcttacatg gcgatagcta
6241 gactgggcgg ttttatggac agcaagcgaa ccggaattgc cagctggggc gccctctggt
6301 aaggttggga agccctgcaa agtaaactgg atggctttct tgccgccaag gatctgatgg
6361 cgcaggggat caagatctga tcaagagaca ggatgaggat cgtttcgcat gattgaacaa
6421 gatggattgc acgcaggttc tccggccgct tgggtggaga ggctattcgg ctatgactgg
6481 gcacaacaga caatcggctg ctctgatgcc gccgtgttcc ggctgtcagc gcaggggcgc
6541 ccggttcttt ttgtcaagac cgacctgtcc ggtgccctga atgaactgca agacgaggca
6601 gcgcggctat cgtggctggc cacgacgggc gttccttgcg cagctgtgct cgacgttgtc
6661 actgaagcgg gaagggactg gctgctattg ggcgaagtgc cggggcagga tctcctgtca
6721 tctcaccttg ctcctgccga gaaagtatcc atcatggctg atgcaatgcg gcggctgcat
6781 acgcttgatc cggctacctg cccattcgac caccaagcga aacatcgcat cgagcgagca
6841 cgtactcgga tggaagccgg tcttgtcgat caggatgatc tggacgaaga gcatcagggg
6901 ctcgcgccag ccgaactgtt cgccaggctc aaggcgagca tgcccgacgg cgaggatctc
6961 gtcgtgaccc atggcgatgc ctgcttgccg aatatcatgg tggaaaatgg ccgcttttct
7021 ggattcatcg actgtggccg gctgggtgtg gcggaccgct atcaggacat agcgttggct
7081 acccgtgata ttgctgaaga gcttggcggc gaatgggctg accgcttcct cgtgctttac
7141 ggtatcgccg ctcccgattc gcagcgcatc gccttctatc gccttcttga cgagttcttc
7201 tgaatttaaa gcccaatacg caaaccgcct ctccccgcgc gttggccgaa gcggttcaat
7261 attttgttaa aattcgcgtt aaatttttgt taaatcagct atttttaac caataggccg
7321 aaatcggcaa aatcccttgt aaatcaaaag aatagaccga gatagggttg agtgttgttc
7381 cagtttggaa caagagtcca ctattaaaga acgtggactc caacgtcaaa gggcgaaaaa
7441 ccgtctatca gggcgttggc ccactacgtg aaccttcacc ctaatcaagt tttttggggt
7501 cgaggtgccg taaagcacta aatcggaacc ctaagggag cccccgattt agagcttgac
7561 ggggaaaccg gcgaacgtgg cgagaaagga agggaagaaa gcgaaaggag cgggcgctag
7621 ggcgctggca agtgtagcgg tcacgctgcg cgtaaccacc acacccgccg cgctaagcgc
7681 cgctacaggg cgcgtccctt cgccttcagg ctgcgtcgag tactgtactg tgagccagag
7741 ttgcccggcg ctctccggct gcggtagttc aggcagttca atcaactgtt taccttgtgg
7801 agcgactcca gaggcacttc accgcttgcc agcggcttac gatccagcgc cacgatccag
7861 tgcaggagat cgttatcgct atacggaaca ggtattcgct ggtcacttcg ataaggtttg
7921 cccggataaa cggaactgga aaaactgctg ctggtgtttt gcttccgtca gtgctggatc
7981 ggcgtgcggt cggcaaagac cagaccgttc taacagaact ggcgattgtt cggcgtatcg
8041 ccaaaatcac cgccgtaagc cgaccacggg ttgccgtttt cagcaggatt taatcagcga
8101 ctgatccacc cagtcccaga cgaagccgcc ctgtaaacgg ggatactgac gaaacgcctg
8161 ccagtattta gcgaaaccgc caagactgtt acccaagcgt gggcgtattc gcaaaggatc
8221 agcgggcgcg tctctccagg tagcgaaagc ctttttgat cgacctttcg gcacagccgg
8281 gaagggctgg tcttcaacca cgcgcgcgta caacgggcaa ataatatcgg tggccgtggt
8341 gtcggctccg ccgccttcaa ctgcaccggg cgggaaggat cgacagattt gatccagcga
8401 tacagcgcgt cgtgattagc gccgtggcct gattcaattc cccagcgacc agtagatcac
8461 actcgggtga ttacgattgc gctgcaccag tcgcgttacg gttcgctctt cgccggtagc
8521 cagcgcggat cacggtcaga cgattcgttg gcacgatccg tgggtttcaa tactggcttc
8581 aaaccaccac taacaggccg tagcggtcgc acagcgtgta ccacagcggt tggttcggat
8641 aatcgaacag cgcacggcgt taaagttgtt ctgcttcaac agcaggatat tctgcacctt
8701 cgtctgctct tcctaacctg accaagcaga ggatctgctc gtgacggtta atcctcgaat
8761 cagcaacggc ttgccgttca gcagcagcag accaagttca atccgcacct cgcggaaacc
8821 gacaacgcag gcttctgctt caatcagcgt gccgtcggcg gtgtgcagtt caaccaccgc
8881 acgatagaga ttcgggattt cggcgctcca cagtttcggg ttttcgacgt tcagacgtag
8941 tgtgacgcga tctgcaaacc accacgctca acgataattt caccgccgaa aggcgcggtg
9001 ccgctggcga cctgcgtttc accctgccag aaagaaactg ttacccgtag gtagtcacgc
9061 aactcgccgc acactgaact tcagcctcca gtacagcgcg gctgaaatcg tcttaaagcg
9121 agtggcaact ggaaatcgct gatttgtgta gtcggtttag cagcaacgag acttcacgga
9181 aaatccgcta atccgccaca gatcctgatc ttccagataa ctgccgtcac tccaacgcag
9241 caccttcacc gcgaggcggt tttctccggc gcgtaaaaat cgctcaggtc aaattcagac
9301 ggcaaacgac tgtcctggcc gtaaccgacc cagcgcccgt tgcaccacag attgaaacgc
9361 cgagtttacg cctcaaaaat aattcgcgtc tggccttcct gtagccagct ttcacaacta
9421 taatagtgag cgagtaacaa cccgtcggat tctccgtggg aacaaacggc ggattgaccg
9481 tatagggata ggttacgttg gtgtagtagg gcgctccgta accgtgctac tgccagtttg
```

【化１２７】

```
9541 aggggacgac gacagtatcg gcctcaggaa gatcgcactc cagccagctt tccggcaccg
9601 cttctggtac tggaaaccag gcaaagcgcc tatcgcctat caggctgcac aactgttggg
9661 aagggcgatc tgtgcgggcc tcttcgctat tacgccagct tgcgaaaggg ggtagtgctg
9721 caaggcgatt aagttgggta acgccagggt tttcccagtc acgacgtgga tctgggccac
9781 tccctct （配列番号５１０）
```

ｐＰ１５５（配列番号５１１）

【化１２８】

```
   1 ttgcccatta tacgcgcgta taatggacta ttgtgtgctg atatctgtac acttaagggc
 121 tagatcttag cttacgtcac tagagggtcc acgtttagtt tttaagatcc attgatctcc
 181 taaacgctgc aagattcgca acctggtata cttagcctag gcgctaggtc ctagtgcagc
 241 gggacttttt ttctaaagtc gttgagagga ggagtcgtca gaccagatag ctttgatgtc
 301 ctgatcggaa ggatcgttgg ccccccgca ggcagctgtt aattaactgc gcgctcgctc
 361 gctcactgag gccgcccggg caaagcccgg gcgtcgggcg acctttggtc gcccggcctc
 421 agtgagcgag cgagcgcgca gagagggagt ggccaactcc atcactaggg gttccttgta
 481 gttaatgatt aacccgccat gctacttatc tacggcgcgc cacgcgtgga ggggtggagt
 541 cgtgacgtga attacgtcat agggttaggg aggtcggccg ctctaggagt taatttttaa
 601 aaagcagtca aaagtccaag tgcccttgcg agcatttact ctctctgttt gctctggtta
 661 ataatctcag gagcacaaac attccttact agttctagga gttaattttt aaaaagcagt
 721 caaaagtcca agtgcccttg cgagcattta ctctctctgt ttgctctggt taataatctc
 781 aggagcacaa acattcctta ctagttctag agcggccgcc agtgtgctgg aattcggctt
 841 ttttagggct ggaagctacc tttgacatca tttcctctgc gaatgcatgt ataatttcta
 901 cagaacctat tagaaaggat cacccagcct ctgcttttgt acaactttcc cttaaaaaac
 961 tgccaatccc actgctgttt ggcccaatag tgagaacttt ttcctgctgc ctcttggtgc
1021 ttttgcctat ggcccctatt ctgcctgctg aagacactct tgccagcatg gacttaaacc
1081 cctccagctc tgacaatcct ctttctcttt tgttttacat gaagggtctg gcagccaaag
1141 caatcactca aagttcaaac cttatcattt tttgctttgt tcctcttggc cttggttttg
1201 tacatcagct ttgaaaatac catcccaggg ttaatgctgg ggttaattta taactgagag
1261 tgctctagtt ctgcaataca ggacatgcta taaaaatgga aagatgttgc tttctgagag
1321 atcagcttac atgtggtacc gagctcggat ccactagtaa cggccgccag tgtgctggaa
1381 ttcggctttc caggccatct ttttttatgg gagtgaggca cccgccctgc tcccaccggc
1441 tcctggccgt ctgcgccctc gtgtccttgg caaccgccat ggagtttggg ctgagctggg
1501 tctttctggt ggccctgctg aagggagtcc agtgtgagca gcagggagcc agcagaccag
1561 ggccccggga tgcccaggca caccccggcc gtcccagagc agtgcccaca cagtgcgacg
1621 tccccccaa cagccgcttc gattgcgccc ctgacaaggc catcacccag gaacagtgcg
1681 aggcccgcgg ctgctgctac atccctgcaa agcaggggct gcagggagcc cagatggggc
1741 agccctggtg cttcttccca cccagctacc ccagctacaa gctggagaac ctgagctcct
1801 ctgaaatggg ctacacggcc accctgaccc gtaccacccc caccttcttc cccaaggaca
1861 tcctgaccct gcggctggac gtgatgatgg agactgagaa ccgcctccac ttcacgatca
1921 aagatccagc taacaggcgc tacgaggtgc ccttggagac cccgcgtgtc cacagccggg
1981 caccgtcccc actctacagc gtggagttct ccgaggagcc cttcggggtg atcgtgcacc
2041 ggcagctgga cggccgcgtg ctgctgaaca cgacggtggc gcccctgttc tttgcggacc
2101 agttccttca gctgtccacc tcgctgccct cgcagtatat cacaggcctc gccgagcacc
2161 tcagtccccc gatgctcagc accagctgga ccaggatcac cctgtggaac cgggaccttg
2221 cgcccacgcc cggtgcgaac ctctacgggt ctcaccctt ctacctggcg ctggaggacg
2281 gcgggtcggc acacggggtg ttcctgctaa acagcaatgc catggatgtg gtcctgcagc
2341 cgagccctgc ccttagctgg aggtcgacag gtgggatcct ggatgtctac atcttcctgg
2401 gcccagagcc caagagcgtg gtgcagcagt acctggacgt tgtgggatac ccgttcatgc
2461 cgccatactg gggcctgggc ttccacctgt gccgctgggg ctactcctcc accgctatca
2521 cccgccaggt ggtggagaac atgaccaggg cccacttccc cctggacgtc caatggaacg
2581 acctggacta catggactcc cggagggact tcacgttcaa caaggatggc ttccgggact
2641 tcccggccat ggtgcaggag ctgcaccagg gcggccggcg ctacatgatg atcgtggatc
2701 ctgccatcag cagctcgggc cctgccggga gctacaggcc ctacgacgag ggtctgcgga
2761 gggggtttt catcaccaac gagaccggcc agccgctgat tgggaaggta tggcccgggt
2821 ccactgcctt ccccgacttc accaacccca cagccctggc ctggtgggag gacatggtgg
2881 ctgagttcca tgaccaggtg cccttcgacg gcatgtggat tgacatgaac gagccttcca
2941 acttcatcag aggctctgag gacggctgcc ccaacaatga gctggagaac ccaccctacg
3001 tgcctggggt ggttgggggg accctccagg cggccaccat ctgtgcctcc agccaccagt
3061 ttctctccac acactacaac ctgcacaacc tctacggcct gaccgaagcc atcgcctccc
3121 acagggcgct ggtgaaggct cgggggacac gcccatttgt gatctcccgc tcgacctttg
3181 ctggccacgg ccgatacgcc ggccactgga cggggacgt gtggagctcc tgggagcagc
3241 tcgcctcctc cgtgccagaa atcctgcagt ttaacctgct gggggtgcct ctggtcgggg
3301 ccgacgtctg cggcttcctg ggcaacacct cagaggagct gtgtgtgcgc tggacccagc
3361 tgggggcctt ctacccctc atgcggaacc acaacagcct gctcagtctg ccccaggagc
3421 cgtacagctt cagcgagccg gcccagcagg ccatgaggaa ggccctcacc ctgcgctacg
3481 cactcctccc ccacctctac acactgttcc accaggccca cgtcgcgggg gagaccgtgg
3541 cccggcccct cttcctggag ttccccaagg actctagcac ctggactgtg gaccaccagc
3601 tcctgtgggg ggaggccctg ctcatcaccc cagtgctcca ggccgggaag gccgaagtga
```

【化１２９】

```
3661 ctggctactt ccccttgggc acatggtacg acctgcagac ggtgccaata gaggcccttg
3721 gcagcctccc acccccacct gcagctcccc gtgagccagc catccacagc gaggggcagt
3781 gggtgacgct gccggccccc ctggacacca tcaacgtcca cctccgggct gggtacatca
3841 tccccctgca gggccctggc ctcacaacca cagagtcccg ccagcagccc atggccctgg
3901 ctgtggccct gaccaagggt ggagaggccc gaggggagct gttctgggac gatggagaga
3961 gcctggaagt gctggagcga ggggcctaca cacaggtcat cttcctggcc aggaataaca
4021 cgatcgtgaa tgagctggta cgtgtgacca gtgagggagc tggcctgcag ctgcagaagg
4081 tgactgtcct gggcgtggcc acggcgcccc agcaggtcct ctccaacggt gtccctgtct
4141 ccaacttcac ctacagcccc gacaccaagg tcctggacat ctgtgtctcg ctgttgatgg
4201 gagagcagtt tctcgtcagc tggtgttagc cgggcggagt gtgttagtct ctccagaggg
4261 aggctggttc cccagggaag cagagcctgt gtgcgggcag cagctgtgtg cgggcctggg
4321 ggttgttaag tgcaattatt tttaataaaa ggggcatttg gaaaaaaaaa aaaaaggtag
4381 cagtcgacag atgaattctg cagatctgtg gcttctagct gcccgggtgg catccctgtg
4441 acccctcccc agtgcctctc ctggccctgg aagttgccac tccagtgccc accagccttg
4501 tcctaataaa attaagttgc atcatttttgt ctgactaggt gtccttctat aatattatgg
4561 ggtggagggg ggtggtatgg agcaaggggc aagttgggaa gacaacctga gttgttggga
4621 ttccaggcat cgagtttaaa cgcggccgcg tagataagta gcatggcggg ttaatcatta
4681 actacaagga acccctagtg atggagttgg ccactccctc tctgcgcgct cgctcgctca
4741 ctgaggccgg gcgaccaaag gtcgcccgac gcccgggctt tgcccgggcg gcctcagtga
4801 gcgagcgagc gcgcagttaa ttaaggcgcc ctaggccgac ccttagactc tgtactcagt
4861 tctataaacg agccattgga tacgagatcc gtagattgat aagggacacg gaatatcccc
4921 ggacgcaata gacaccggtg gacagcttgg tatcctgagc acagtcgcgc gtccgaatct
4981 agctctactt tagaggcccc ggattctgat ggtcgtagac cgcagaaccg attgggggga
5041 tgagatctac tagttatcag cacacaattg cccattatac gcgcgtataa tggactattg
5101 tgtgctgata tagggataac agggtaattc tagagctagc atatggatcc atcgatttga
5161 tgcggtattt tctccttacg catctgtgcg gtatttcaca ccgcatacgt caaagcaacc
5221 atagtacgcg ccctgtagcg gcgcattaag cgcggcgggt gtggtggtta cgcgcagcgt
5281 gaccgctaca cttgccagcg ccctagcgcc cgctcctttc gctttcttcc cttcctttct
5341 cgccacgttc gccggctttc cccgtcaagc tctaaatcgg gggctccctt tagggttccg
5401 atttagtgct ttacggcacc tcgaccccaa aaaacttgat ttgggtgatg gttcacgtag
5461 tgggccatcg ccctgatata cggtttttcg cctttgacg ttggagtcca cgttctttaa
5521 tagtggactc ttgttccaaa ctggaacaac actcaactct atctcgggct attctttga
5581 tttataaggg attttgccga tttcggtcta ttggttaaaa aatgagctga tttaacaaaa
5641 atttaacgcg aattttaaca aaatattaac gtttacaatt ttatggtgca ctctcagtac
5701 aatctgctct gatgccgcat agttaagcca gccccgacac ccgccaacac ccgctgacgc
5761 gccctgacgg gcttgtctgc tcccggcatc cgcttacaga caagctgtga ccgtctccgg
5821 gagctgcatg tgtcagaggt tttcaccgtc atcaccgaaa cgcgcgagac gaaagggcct
5881 cgtgatacgc ctatttttat aggttaatgt catgataata atggtttctt agacgtcagg
5941 tggcactttt cggggaaatg tgcgcggaac ccctatttgt ttatttttct aaatacattc
6001 aaatatgtat ccgctcatga gacaataacc ctgataaatg cttcaataat attgaaaaag
6061 gaagagtatg agccatattc aacgggaaac gtcgaggccg cgattaaatt ccaacatgga
6121 tgctgattta tatgggtata aatgggctcg cgataatgtc gggcaatcag gtgcgacaat
6181 ctatcgcttg tatgggaagc ccgatgcgcc agagttgttt ctgaaacatg gcaaaggtag
6241 cgttgccaat gatgttacag atgagatggt cagactaaac tggctgacgg aatttatgcc
6301 tcttccgacc atcaagcatt ttatccgtac tcctgatgat gcatggttac tcaccactgc
6361 gatccccgga aaaacagcat tccaggtatt agaagaatat cctgattcag gtgaaaatat
6421 tgttgatgcg ctggcagtgt tcctgcgccg gttgcattcg attcctgttt gtaattgtcc
6481 ttttaacagc gatcgcgtat ttcgtctcgc tcaggcgcaa tcacgaatga ataacggttt
6541 ggttgatgcg agtgattttg atgacgagcg taatggctgg cctgttgaac aagtctggaa
6601 agaaatgcat aaacttttgc cattctcacc ggattcagtc gtcactcatg gtgatttctc
6661 acttgataac cttatttttg acgaggggaa attaataggt tgtattgatg ttggacgagt
6721 cggaatcgca gaccgatacc aggatcttgc catcctatgg aactgcctcg gtgagtttc
6781 tccttcatta cagaaacggc tttttcaaaa atatggtatt gataatcctg atatgaataa
6841 attgcagttt catttgatgc tcgatgagtt tttctaagcg tataatggtc tagagctagc
6901 atatggatcc atcgattcca ttatacgcct gtcagaccaa gtttactcat atatacttta
6961 gattgattta aaacttcatt tttaatttaa aaggatctag gtgaagatcc tttttgataa
7021 tctcatgacc aaaatccctt aacgtgagtt ttcgttccac tgagcgtcag accccgtaga
7081 aaagatcaaa ggatcttctt gagatccttt ttttctgcgc gtaatctgct gcttgcaaac
7141 aaaaaaacca ccgctaccag cggtggtttg tttgccggat caagagctac caactctttt
7201 tccgaaggta actggcttca gcagagcgca gataccaaat actgttcttc tagtgtagcc
7261 gtagttaggc caccacttca agaactctgt agcaccgcct acatacctcg ctctgctaat
7321 cctgttacca gtggctgctg ccagtggcga taagtcgtgt cttaccgggt tggactcaag
7381 acgatagtta ccggataagg cgcagcggtc gggctgaacg gggggttcgt gcacacagcc
7441 cagcttggag cgaacgacct acaccgaact gagataccta cagcgtgagc tatgagaaag
7501 cgccacgctt cccgaaggga gaaaggcgga caggtatccg gtaagcggca gggtcggaac
7561 aggagagcgc acgagggagc ttccaggggg aaacgcctgg tatctttata gtcctgtcgg
7621 gtttcgccac ctctgacttg agcgtcgatt tttgtgatgc tcgtcagggg ggcggagcct
7681 atggaaaaac gccagcaacg cggccttttt acggttcctg gccttttgct ggccttttgc
```

【化１３０】

```
7741 tcacatgt （配列番号511）
```

pＰ１５７（配列番号５１２）

【化１３１】

```
   1 tctagagcta gcatatggat ccatcgattt agggataaca gggtaattat cagcacacaa
  61 ttgcccatta tacgcgcgta taatggacta ttgtgtgctg atatctgtac acttaagggc
 121 tagatcttag cttacgtcac tagagggtcc acgtttagtt tttaagatcc attgatctcc
 181 taaacgctgc aagattcgca acctggtata cttagcctag gcgctaggtc ctagtgcagc
 241 gggacttttt ttctaaagtc gttgagagga ggagtcgtca gaccagatag ctttgatgtc
 301 ctgatcggaa ggatcgttgg ccccccctgca ggcagctgtt aattaactgc gcgctcgctc
 361 gctcactgag gccgcccggg caaagcccgg gcgtcgggcg acctttggtc gcccggcctc
 421 agtgagcgag cgagcgcgca gagagggagt ggccaactcc atcactaggg gttccttgta
 481 gttaatgatt aacccgccat gctacttatc tacggcgcgc cacgcgtgga ggggtggagt
 541 cgtgacgtga attacgtcat agggttaggg aggtcggccg ctctaggagt taatttttaa
 601 aaagcagtca aaagtccaag tgcccttgcg agcatttact ctctctgttt gctctggtta
 661 ataatctcag gagcacaaac attccttact agttctagga gttaattttt aaaaagcagt
 721 caaaagtcca agtgcccttg cgagcattta ctctctctgt ttgctctggt taataatctc
 781 aggagcacaa acattcctta ctagttctag agcggccgcc agtgtgctgg aattcggctt
 841 ttttagggct ggaagctacc tttgacatca tttcctctgc gaatgcatgt ataatttcta
 901 cagaacctat tagaaaggat cacccagcct ctgcttttgt acaactttcc cttaaaaaac
 961 tgccaatccc actgctgttt ggcccaatag tgagaacttt ttcctgctgc ctcttggtgc
1021 ttttgcctat ggcccctatt ctgcctgctg aagacactct tgccagcatg gacttaaacc
1081 cctccagctc tgacaatcct ctttctcttt tgttttacat gaagggtctg gcagccaaag
1141 caatcactca aagttcaaac cttatcattt tttgctttgt tcctcttggc cttggttttg
1201 tacatcagct ttgaaaatac catcccaggg ttaatgctgg ggttaattta taactgagag
1261 tgctctagtt ctgcaataca ggacatgcta taaaaatgga aagatgttgc tttctgagag
1321 atcagcttac atgtggtacc gagctcggat ccactagtaa cggccgccag tgtgctggaa
1381 ttcggctttc caggccatct ccaaccatgg gagtgaggca cccgccctgc tcccaccggc
1441 tcctggccgt ctgcgccctc gtgtccttgg caaccgctgc actcctgggg cagcagggag
1501 ccagcagacc agggccccgg gatgcccagg cacaccccgg ccgtcccaga gcagtgccca
1561 cacagtgcga cgtccccccc aacagccgct tcgattgcgc ccctgacaag gccatcaccc
1621 aggaacagtg cgaggcccgc ggctgctgct acatccctgc aaagcagggg ctgcagggag
1681 cccagatggg gcagccctgg tgcttcttcc cacccagcta ccccagctac aagctggaga
1741 acctgagctc ctctgaaatg ggctacacgg ccaccctgac ccgtaccacc cccaccttct
1801 tccccaagga catcctgacc ctgcggctgg acgtgatgat ggagactgag aaccgcctcc
1861 acttcacgat caaagatcca gctaacaggc gctacgaggt gcccttggag accccgcgtg
1921 tccacagccg ggcaccgtcc ccactctaca gcgtggagtt ctccgaggag cccttcgggg
1981 tgatcgtgca ccggcagctg gacggccgcg tgctgctgaa cacgacggtg gcgcccctgt
2041 tctttgcgga ccagttcctt cagctgtcca cctcgctgcc ctcgcagtat atcacaggcc
2101 tcgccgagca cctcagtccc ctgatgctca gcaccagctg gaccaggatc accctgtgga
2161 accgggacct tgcgcccacg cccggtgcga acctctacgg gtctcaccct ttctacctgg
2221 cgctggagga cggcgggtcg gcacacgggg tgttcctgct aaacagcaat gccatggatg
2281 tggtcctgca gccgagccct gcccttagct ggaggtcgac aggtgggatc ctggatgtct
2341 acatcttcct gggcccagag cccaagagcg tggtgcagca gtacctggac gttgtgggat
2401 acccgttcat gccgccatac tggggcctgg gcttccacct gtgccgctgg ggctactcct
2461 ccaccgctat cacccgccag gtggtggaga acatgaccag ggcccacttc cccctggacg
2521 tccaatggaa cgacctggac tacatggact cccggaggga cttcacgttc aacaaggatg
2581 gcttccggga cttcccggcc atggtgcagg agctgcacca gggcggccgg cgctacatga
2641 tgatcgtgga tcctgccatc agcagctcgg gccctgccgg gagctacagg ccctacgacg
2701 agggtctgcg gaggggggtt ttcatcacca acgagaccgg ccagccgctg attgggaagg
2761 tatggcccgg gtccactgcc ttccccgact tcaccaaccc cacagccctg gcctggtggg
2821 aggacatggt ggctgagttc catgaccagg tgcccttcga cggcatgtgg attgacatga
2881 acgagccttc caacttcatc agaggctctg aggacggctg ccccaacaat gagctggaga
2941 acccacccta cgtgcctggg gtggttgggg ggaccctcca ggcggccacc atctgtgcct
3001 ccagccacca gtttctctcc acacactaca acctgcacaa cctctacggc ctgaccgaag
3061 ccatcgcctc ccacagggcg ctggtgaagg ctcgggggac acgcccattt gtgatctccc
3121 gctcgacctt tgctggccac ggccgatacg ccggccactg gacgggggac gtgtggagct
3181 cctgggagca gctcgcctcc tccgtgccag aaatcctgca gtttaacctg ctgggggtgc
3241 ctctggtcgg ggccgacgtc tgcggcttcc tgggcaacac ctcagaggag ctgtgtgtgc
3301 gctggaccca gctgggggcc ttctaccccc tcatgcggaa ccacaacagc ctgctcagtc
3361 tgccccagga gccgtacagc ttcagcgagc cggcccagca ggccatgagg aaggccctca
3421 ccctgcgcta cgcactcctc ccccacctct acacactgtt ccaccaggcc cacgtcgcgg
3481 gggagaccgt ggcccggccc ctcttcctgg agttccccaa ggactctagc acctggactg
3541 tggaccacca gctcctgtgg ggggaggccc tgctcatcac cccagtgctc caggccggga
3601 aggccgaagt gactggctac ttccccttgg gcacatggta cgacctgcag acggtgccaa
3661 tagaggccct tggcagcctc ccacccccac ctgcagctcc ccgtgagcca gccatccaca
3721 gcgaggggca gtgggtgacg ctgccggccc ccctggacac catcaacgtc cacctccggg
3781 ctgggtacat catccccctg cagggccctg gcctcacaac cacagagtcc cgccagcagc
```

【化１３２】

```
3841 ccatggccct ggctgtggcc ctgaccaagg gtggagaggc ccgaggggag ctgttctggg
3901 acgatggaga gagcctggaa gtgctggagc gaggggccta cacacaggtc atcttcctgg
3961 ccaggaataa cacgatcgtg aatgagctgg tacgtgtgac cagtgaggga gctggcctgc
4021 agctgcagaa ggtgactgtc ctgggcgtgg ccacggcgcc ccagcaggtc ctctccaacg
4081 gtgtccctgt ctccaacttc acctacagcc ccgacaccaa ggtcctggac atctgtgtct
4141 cgctgttgat gggagagcag tttctcgtca gctggtgtta gccgggcgga gtgtgttagt
4201 ctctccagag ggaggctggt tccccaggga agcagagcct gtgtgcgggc agcagctgtg
4261 tgcgggcctg ggggttgtta agtgcaatta tttttaataa aaggggcatt tggaaaaaaa
4321 aaaaaaaggt agcagtcgac agatgaattc tgcagatctg tggcttctag ctgcccgggt
4381 ggcatccctg tgacccctcc ccagtgcctc tcctggccct ggaagttgcc actccagtgc
4441 ccaccagcct tgtcctaata aaattaagtt gcatcatttt gtctgactag gtgtccttct
4501 ataatattat ggggtggagg ggggtggtat ggagcaaggg gcaagttggg aagacaacct
4561 gagttgttgg gattccaggc atcgagttta aacgcggccg cgtagataag tagcatggcg
4621 ggttaatcat taactacaag gaaccctag tgatggagtt ggccactccc tctctgcgcg
4681 ctcgctcgct cactgaggcc gggcgaccaa aggtcgcccg acgcccgggc tttgcccggg
4741 cggcctcagt gagcgagcga gcgcgcagtt aattaaggcg ccctaggccg acccttagac
4801 tctgtactca gttctataaa cgagccattg gatacgagat ccgtagattg ataagggaca
4861 cggaatatcc ccggacgcaa tagacaccgg tggacagctt ggtatcctga gcacagtcgc
4921 gcgtccgaat ctagctctac tttagaggcc ccggattctg atggtcgtag accgcagaac
4981 cgattggggg gatgagatct actagttatc agcacacaat tgcccattat acgcgcgtat
5041 aatggactat tgtgtgctga tatagggata acagggtaat tctagagcta gcatatggat
5101 ccatcgattt gatgcggtat tttctcctta cgcatctgtg cggtatttca caccgcatac
5161 gtcaaagcaa ccatagtacg cgccctgtag cggcgcatta agcgcggcgg gtgtggtggt
5221 tacgcgcagc gtgaccgcta cacttgccag cgccctagcg cccgctcctt tcgctttctt
5281 cccttccttt ctcgccacgt tcgccggctt tccccgtcaa gctctaaatc gggggctccc
5341 tttagggttc cgatttagtg ctttacggca cctcgacccc aaaaaacttg atttgggtga
5401 tggttcacgt agtgggccat cgccctgata gacggttttt cgccctttga cgttggagtc
5461 cacgttcttt aatagtggac tcttgttcca aactggaaca acactcaact ctatctcggg
5521 ctattctttt gatttataag ggattttgcc gatttcggtc tattggttaa aaaatgagct
5581 gatttaacaa aaatttaacg cgaattttaa caaaatatta acgtttacaa ttttatggtg
5641 cactctcagt acaatctgct ctgatgccgc atagttaagc cagccccgac acccgccaac
5701 acccgctgac gcgccctgac gggcttgtct gctcccggca tccgcttaca gacaagctgt
5761 gaccgtctcc gggagctgca tgtgtcagag gttttcaccg tcatcaccga aacgcgcgag
5821 acgaaagggc ctcgtgatac gcctatttttt ataggttaat gtcatgataa taatggtttc
5881 ttagacgtca ggtggcactt ttcggggaaa tgtgcgcgga acccctattt gtttatttt
5941 ctaaatacat tcaaatatgt atccgctcat gagacaataa ccctgataaa tgcttcaata
6001 atattgaaaa aggaagagta tgagccatat tcaacgggaa acgtcgaggc cgcgattaaa
6061 ttccaacatg gatgctgatt tatatgggta taaatgggct cgcgataatg tcgggcaatc
6121 aggtgcgaca atctatcgct tgtatgggaa gcccgatgcg ccagagttgt ttctgaaaca
6181 tggcaaaggt agcgttgcca atgatgttac agatgagatg gtcagactaa actggctgac
6241 ggaatttatg cctcttccga ccatcaagca ttttatccgt actcctgatg atgcatggtt
6301 actcaccact gcgatccccg gaaaaacagc attccaggta ttagaagaat atcctgattc
6361 aggtgaaaat attgttgatg cgctggcagt gttcctgcgc cggttgcatt cgattcctgt
6421 ttgtaattgt ccttttaaca gcgatcgcgt atttcgtctc gctcaggcgc aatcacgaat
6481 gaataacggt ttggttgatg cgagtgattt tgatgacgag cgtaatggct ggcctgttga
6541 acaagtctgg aaagaaatgc ataaacttttt gccattctca ccggattcag tcgtcactca
6601 tggtgatttc tcacttgata accttatttt tgacgagggg aaattaatag gttgtattga
6661 tgttggacga gtcggaatcg cagaccgata ccaggatctt gccatcctat ggaactgcct
6721 cggtgagttt tctccttcat tacagaaacg gctttttcaa aaatatggta ttgataatcc
6781 tgatatgaat aaattgcagt ttcatttgat gctcgatgag tttttctaag cgtataatgg
6841 tctagagcta gcatatggat ccatcgattc cattatacgc ctgtcagacc aagtttactc
6901 atatatactt tagattgatt taaaacttca tttttaattt aaaaggatct aggtgaagat
6961 cctttttgat aatctcatga ccaaaatccc ttaacgtgag ttttcgttcc actgagcgtc
7021 agaccccgta gaaaagatca aaggatcttc ttgagatcct ttttttctgc gcgtaatctg
7081 ctgcttgcaa acaaaaaaac caccgctacc agcggtggtt tgtttgccgg atcaagagct
7141 accaactctt tttccgaagg taactggctt cagcagagcg cagataccaa atactgttct
7201 tctagtgtag ccgtagttag gccaccactt caagaactct gtagcaccgc ctacatacct
7261 cgctctgcta atcctgttac cagtggctgc tgccagtggc gataagtcgt gtcttaccgg
7321 gttggactca agacgatagt taccggataa ggcgcagcgg tcgggctgaa cgggggttc
7381 gtgcacacag cccagcttgg agcgaacgac ctacaccgaa ctgagatacc tacagcgtga
7441 gctatgagaa agcgccacgc ttcccgaagg gagaaaggcg gacaggtatc cggtaagcgg
7501 cagggtcgga acaggagagc gcacgaggga gcttccaggg ggaaacgcct ggtatcttta
7561 tagtcctgtc gggtttcgcc acctctgact tgagcgtcga tttttgtgat gctcgtcagg
7621 ggggcggagc ctatggaaaa acgccagcaa cgcggccttt ttacggttcc tggccttttg
7681 ctggcctttt gctcacatgt （配列番号 512）
```

ｐＰ１１０のＩＴＲ－ＩＴＲ配列、すなわち、配列番号５０２のアミノ酸１～４３８５。（配列番号５１３）

【化１３３】

```
   1 tgggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctcactgagg ccgcccgggc aaagcccggg
  61 cgtcgggcga cctttggtcg cccggcctca gtgagcgagc gagcgcgcag agagggagtg
 121 gccaactcca tcactagggg ttcctggagg ggtggagtcg tgacgtgaat tacgtcatag
 181 ggttagggag gtcggccgct ctaggagtta atttttaaaa agcagtcaaa agtccaagtg
 241 cccttgcgag catttactct ctctgtttgc tctggttaat aatctcagga gcacaaacat
 301 tccttactag ttctaggagt taatttttaa aaagcagtca aaagtccaag tgcccttgcg
 361 agcatttact ctctctgttt gctctggtta ataatctcag gagcacaaac attccttact
 421 agttctagag cggccgccag tgtgctggaa ttcggctttt ttagggctgg aagctacctt
 481 tgacatcatt tcctctgcga atgcatgtat aatttctaca gaacctatta gaaaggatca
 541 cccagcctct gcttttgtac aactttccct taaaaaactg ccaatcccac tgctgtttgg
 601 cccaatagtg agaacttttt cctgctgcct cttggtgctt ttgcctatgg cccctattct
 661 gcctgctgaa gacactcttg ccagcatgga cttaaacccc tccagctctg acaatcctct
 721 ttctcttttg ttttacatga agggtctggc agccaaagca atcactcaaa gttcaaacct
 781 tatcattttt tgctttgttc ctcttggcct tggttttgta catcagcttt gaaaatacca
 841 tcccagggtt aatgctgggg ttaatttata actgagagtg ctctagttct gcaatacagg
 901 acatgctata aaaatggaaa gatgttgctt tctgagagat cagcttacat gtggtaccga
 961 gctcggatcc actagtaacg gccgccagtg tgctggaatt cggctttcca ggccatctcc
1021 aaccatggga gtgaggcacc cgccctgctc ccaccggctc ctggccgtct gcgccctcgt
1081 gtccttggca accgctgcac tcctggggca gcagggagcc agcagaccag ggccccggga
1141 tgcccaggca caccccggcc gtcccagagc agtgcccaca cagtgcgacg tccccccaa
1201 cagccgcttc gattgcgccc ctgacaaggc catcacccag gaacagtgcg aggcccgcgg
1261 ctgctgctac atccctgcaa agcaggggct gcagggagcc cagatggggc agccctggtg
1321 cttcttccca cccagctacc ccagctacaa gctggagaac ctgagctcct ctgaaatggg
1381 ctacacggcc accctgaccc gtaccacccc caccttcttc cccaaggaca tcctgaccct
1441 gcggctggac gtgatgatgg agactgagaa ccgcctccac ttcacgatca aagatccagc
1501 taacaggcgc tacgaggtgc ccttggagac cccgcgtgtc cacagccggg caccgtcccc
1561 actctacagc gtggagttct ccgaggagcc cttcggggtg atcgtgcacc ggcagctgga
1621 cggccgcgtg ctgctgaaca cgacggtggc gcccctgttc tttgcggacc agttccttca
1681 gctgtccacc tcgctgccct cgcagtatat cacaggcctc gccgagcacc tcagtcccct
1741 gatgctcagc accagctgga ccaggatcac cctgtggaac cgggaccttg cgcccacgcc
1801 cggtgcgaac ctctacgggt ctcacccttt ctacctggcg ctggaggacg gcgggtcggc
1861 acacggggtg ttcctgctaa acagcaatgc catggatgtg gtcctgcagc cgagccctgc
1921 ccttagctgg aggtcgacag gtgggatcct ggatgtctac atcttcctgg gcccagagcc
1981 caagagcgtg gtgcagcagt acctggacgt tgtgggatac ccgttcatgc cgccatactg
2041 gggcctgggc ttccacctgt gccgctgggg ctactcctcc accgctatca cccgccaggt
2101 ggtggagaac atgaccaggg cccacttccc cctggacgtc caatggaacg acctggacta
2161 catggactcc cggagggact tcacgttcaa caaggatggc ttccgggact tcccggccat
2221 ggtgcaggag ctgcaccagg gcggccggcg ctacatgatg atcgtggatc ctgccatcag
2281 cagctcgggc cctgccggga gctacaggcc ctacgacgag ggtctgcgga gggggggtttt
2341 catcaccaac gagaccggcc agccgctgat tgggaaggta tggcccgggt ccactgcctt
2401 ccccgacttc accaacccca cagccctggc ctggtgggag gacatggtgg ctgagttcca
2461 tgaccaggtg cccttcgacg gcatgtggat tgacatgaac gagccttcca acttcatcag
2521 aggctctgag gacggctgcc ccaacaatga gctggagaac ccaccctacg tgcctggggt
2581 ggttgggggg accctccagg cggccaccat ctgtgcctcc agccaccagt ttctctccac
2641 acactacaac ctgcacaacc tctacggcct gaccgaagcc atcgcctccc acagggcgct
2701 ggtgaaggct cgggggacac gcccatttgt gatctcccgc tcgacctttg ctggccacgg
2761 ccgatacgcc ggccactgga cgggggacgt gtggagctcc tgggagcagc tcgcctcctc
2821 cgtgccagaa atcctgcagt ttaacctgct gggggtgcct ctggtcgggg ccgacgtctg
2881 cggcttcctg ggcaacacct cagaggagct gtgtgtgcgc tggacccagc tgggggcctt
2941 ctacccctc atgcggaacc acaacagcct gctcagtctg ccccaggagc cgtacagctt
3001 cagcgagccg gcccagcagg ccatgaggaa ggccctcacc ctgcgctacg cactcctccc
3061 ccacctctac acactgttcc accaggccca cgtcgcgggg gagaccgtgg cccggcccct
3121 cttcctggag ttccccaagg actctagcac ctggactgtg gaccaccagc tcctgtgggg
3181 ggaggccctg ctcatcaccc cagtgctcca ggccgggaag gccgaagtga ctggctactt
3241 ccccttgggc acatggtacg acctgcagac ggtgccaata gaggcccttg gcagcctccc
3301 acccccacct gcagctcccc gtgagccagc catccacagc gaggggcagt gggtgacgct
3361 gccggccccc ctggacacca tcaacgtcca cctccgggct gggtacatca tcccctgca
3421 gggccctggc ctcacaacca cagagtcccg ccagcagccc atggccctgg ctgtggccct
3481 gaccaagggt ggagaggccc gaggggagct gttctgggac gatggagaga gcctggaagt
3541 gctggagcga ggggcctaca cacaggtcat cttcctggcc aggaataaca cgatcgtgaa
3601 tgagctggta cgtgtgacca gtgagggagc tggcctgcag ctgcagaagg tgactgtcct
3661 gggcgtggcc acggcgcccc agcaggtcct ctccaacggt gtccctgtct ccaacttcac
3721 ctacagcccc gacaccaagg tcctggacat ctgtgtctcg ctgttgatgg gagagcagtt
3781 tctcgtcagc tggtgttagc cgggcggagt gtgttagtct ctccagaggg aggctggttc
3841 cccagggaag cagagcctgt gtgcgggcag cagctgtgtg cgggcctggg ggttgttaag
3901 tgcaattatt tttaataaaa ggggcatttg gaaaaaaaaa aaaaaggtag cagtcgacag
```

【化１３４】

```
3961 atgaattctg cagatctgtg gcttctagct gcccgggtgg catccctgtg acccctcccc
4021 agtgcctctc ctggccctgg aagttgccac tccagtgccc accagccttg tcctaataaa
4081 attaagttgc atcattttgt ctgactaggt gtccttctat aatattatgg ggtggagggg
4141 ggtggtatgg agcaaggggc aagttgggaa gacaacctga gttgttggga ttccaggcat
4201 cgagtagata agtagcatgg cgggttaatc attaactaca aggaacccct agtgatggag
4261 ttggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctcactgagg ccgggcgacc aaaggtcgcc
4321 cgacgcccgg gctttgcccg ggcggcctca gtgagcgagc gagcgcgcag agagggacag
4381 atccg (配列番号513)
```

ｐＰ１１２のＩＴＲ－ＩＴＲ配列、すなわち、配列番号５０４のアミノ酸１～４４３９。（配列番号５１４）

【化１３５】

```
   1 tgggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctcactgagg ccgcccgggc aaagcccggg
  61 cgtcgggcga cctttggtcg cccggcctca gtgagcgagc gagcgcgcag agagggagtg
 121 gccaactcca tcactagggg ttcctggagg ggtggagtcg tgacgtgaat tacgtcatag
 181 ggttagggag gtcggccgct ctaggagtta atttttaaaa agcagtcaaa agtccaagtg
 241 cccttgcgag catttactct ctctgtttgc tctggttaat aatctcagga gcacaaacat
 301 tccttactag ttctaggagt taatttttaa aaagcagtca aaagtccaag tgcccttgcg
 361 agcatttact ctctctgttt gctctggtta ataatctcag gagcacaaac attccttact
 421 agttctagag cggccgccag tgtgctggaa ttcggctttt ttagggctgg aagctacctt
 481 tgacatcatt tcctctgcga atgcatgtat aatttctaca gaacctatta gaaaggatca
 541 cccagcctct gcttttgtac aactttccct taaaaaactg ccaatcccac tgctgtttgg
 601 cccaatagtg agaacttttt cctgctgcct cttggtgctt ttgcctatgg cccctattct
 661 gcctgctgaa gacactcttg ccagcatgga cttaaacccc tccagctctg acaatcctct
 721 ttctcttttg ttttacatga agggtctggc agccaaagca atcactcaaa gttcaaacct
 781 tatcattttt tgctttgttc ctcttggcct tggttttgta catcagcttt gaaaatacca
 841 tcccagggtt aatgctgggg ttaatttata actgagagtg ctctagttct gcaatacagg
 901 acatgctata aaaatggaaa gatgttgctt tctgagagat cagcttacat gtggtaccga
 961 gctcggatcc actagtaacg gccgccagtg tgctggaatt cggctttcca ggccatctcc
1021 aaccatggga gtgaggcacc cgccctgctc ccaccggctc ctggccgtct gcgccctcgt
1081 gtccttggca accgctgcac tcctggagtt tgggctgagc tgggtctttc tggtggccct
1141 gctgaaggga gtccagtgtg agcagcaggg agccagcaga ccagggcccc gggatgccca
1201 ggcacacccc ggccgtccca gagcagtgcc cacacagtgc gacgtccccc ccaacagccg
1261 cttcgattgc gcccctgaca aggccatcac ccaggaacag tgcgaggccc gcggctgctg
1321 ctacatccct gcaaagcagg ggctgcaggg agcccagatg gggcagccct ggtgcttctt
1381 cccacccagc taccccagct acaagctgga gaacctgagc tcctctgaaa tgggctacac
1441 ggccaccctg acccgtacca cccccacctt cttccccaag gacatcctga ccctgcggct
1501 ggacgtgatg atggagactg agaaccgcct ccacttcacg atcaaagatc cagctaacag
1561 gcgctacgag gtgcccttgg agacccgcg tgtccacagc cgggcaccgt ccccactcta
1621 cagcgtggag ttctccgagg agcccttcgg ggtgatcgtg caccggcagc tggacggccg
1681 cgtgctgctg aacacgacgg tggcgcccct gttctttgcg gaccagttcc ttcagctgtc
1741 cacctcgctg ccctcgcagt atatcacagg cctcgccgag cacctcagtc ccctgatgct
1801 cagcaccagc tggaccagga tcaccctgtg gaaccgggac cttgcgccca cgcccggtgc
1861 gaacctctac gggtctcacc ctttctacct ggcgctggag gacggcgggt cggcacacgg
1921 ggtgttcctg ctaaacagca atgccatgga tgtggtcctg cagccgagcc ctgcccttag
1981 ctggaggtcg acaggtggga tcctggatgt ctacatcttc ctgggcccag agcccaagag
2041 cgtggtgcag cagtacctgg acgttgtggg atacccgttc atgccgccat actggggcct
2101 gggcttccac ctgtgccgct ggggctactc ctccaccgct atcacccgcc aggtggtgga
2161 gaacatgacc agggcccact tcccctgga cgtccaatgg aacgacctgg actacatgga
2221 ctcccggagg gacttcacgt tcaacaagga tggcttccgg gacttcccgg ccatggtgca
2281 ggagctgcac cagggcggcc ggcgctacat gatgatcgtg gatcctgcca tcagcagctc
2341 gggccctgcc gggagctaca ggccctacga cgagggtctg cggaggggg ttttcatcac
2401 caacgagacc ggccagccgc tgattgggaa ggtatggccc gggtccactg ccttccccga
2461 cttcaccaac cccacagccc tggcctggtg ggaggacatg gtggctgagt tccatgacca
2521 ggtgcccttc gacggcatgt ggattgacat gaacgagcct tccaacttca tcagaggctc
2581 tgaggacggc tgccccaaca atgagctgga gaacccaccc tacgtgcctg gggtggttgg
2641 ggggaccctc caggcggcca ccatctgtgc ctccagccac cagtttctct ccacacacta
2701 caacctgcac aacctctacg gcctgaccga agccatcgcc tcccacaggg cgctggtgaa
2761 ggctcggggg acacgcccat ttgtgatctc ccgctcgacc tttgctggcc acggccgata
2821 cgccggccac tggacggggg acgtgtggag ctcctgggag cagctcgcct cctccgtgcc
2881 agaaatcctg cagtttaacc tgctgggggt gcctctggtc ggggccgacg tctgcggctt
2941 cctgggcaac acctcagagg agctgtgtgt gcgctggacc cagctggggg ccttctaccc
3001 cttcatgcgg aaccacaaca gcctgctcag tctgccccag gagccgtaca gcttcagcga
3061 gccggcccag caggccatga ggaaggccct caccctgcgc tacgcactcc tcccccacct
3121 ctacacactg ttccaccagg cccacgtcgc gggggagacc gtggcccggc ccctcttcct
3181 ggagttcccc aaggactcta gcacctggac tgtggaccac cagctcctgt gggggggaggc
3241 cctgctcatc accccagtgc tccaggccgg gaaggccgaa gtgactggct acttcccctt
3301 gggcacatgg tacgacctgc agacggtgcc aatagaggcc cttggcagcc tcccaccccc
```

【化１３６】

```
3361 acctgcagct ccccgtgagc cagccatcca cagcgagggg cagtgggtga cgctgccggc
3421 ccccctggac accatcaacg tccacctccg ggctgggtac atcatccccc tgcagggccc
3481 tggcctcaca accacagagt cccgccagca gcccatggcc ctggctgtgg ccctgaccaa
3541 gggtggagag gcccgagggg agctgttctg ggacgatgga gagagcctgg aagtgctgga
3601 gcgaggggcc tacacacagg tcatcttcct ggccaggaat aacacgatcg tgaatgagct
3661 ggtacgtgtg accagtgagg gagctggcct gcagctgcag aaggtgactg tcctgggcgt
3721 ggccacggcg ccccagcagg tcctctccaa cggtgtccct gtctccaact tcacctacag
3781 ccccgacacc aaggtcctgg acatctgtgt ctcgctgttg atgggagagc agtttctcgt
3841 cagctggtgt tagccgggcg gagtgtgtta gtctctccag agggaggctg gttccccagg
3901 gaagcagagc ctgtgtgcgg gcagcagctg tgtgcgggcc tgggggttgt taagtgcaat
3961 tatttttaat aaaaggggca tttggaaaaa aaaaaaaaag gtagcagtcg acagatgaat
4021 tctgcagatc tgtggcttct agctgcccgg gtggcatccc tgtgaccccc ccccagtgcc
4081 tctcctggcc ctggaagttg ccactccagt gcccaccagc cttgtcctaa taaaattaag
4141 ttgcatcatt ttgtctgact aggtgtcctt ctataatatt atggggtgga ggggggtggt
4201 atggagcaag gggcaagttg ggaagacaac ctgagttgtt gggattccag gcatcgagta
4261 gataagtagc atggcgggtt aatcattaac tacaaggaac ccctagtgat ggagttggcc
4321 actccctctc tgcgcgctcg ctcgctcact gaggccgggc gaccaaaggt cgcccgacgc
4381 ccgggctttg cccgggcggc ctcagtgagc gagcgagcgc gcagagaggg acagatccg
```

（配列番号514）

ｐＰ１１３のＩＴＲ－ＩＴＲ配列、すなわち、配列番号５０５のアミノ酸１～４４３３。（配列番号５１５）

【化１３７】

```
   1 tgggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctcactgagg ccgcccgggc aaagcccggg
  61 cgtcgggcga cctttggtcg cccggcctca gtgagcgagc gagcgcgcag agagggagtg
 121 gccaactcca tcactagggg ttcctggagg ggtggagtcg tgacgtgaat tacgtcatag
 181 ggttagggag gtcggccgct ctaggagtta atttttaaaa agcagtcaaa agtccaagtg
 241 cccttgcgag catttactct ctctgtttgc tctggttaat aatctcagga gcacaaacat
 301 tccttactag ttctaggagt taatttttaa aaagcagtca aaagtccaag tgcccttgcg
 361 agcatttact ctctctgttt gctctggtta ataatctcag gagcacaaac attccttact
 421 agttctagag cggccgccag tgtgctggaa ttcggctttt ttagggctgg aagctacctt
 481 tgacatcatt tcctctgcga atgcatgtat aatttctaca gaacctatta gaaaggatca
 541 cccagcctct gcttttgtac aactttccct taaaaaactg ccaatcccac tgctgtttgg
 601 cccaatagtg agaacttttt cctgctgcct cttggtgctt ttgcctatgg cccctattct
 661 gcctgctgaa gacactcttg ccagcatgga cttaaacccc tccagctctg acaatcctct
 721 ttctcttttg ttttacatga agggtctggc agccaaagca atcactcaaa gttcaaacct
 781 tatcattttt tgctttgttc ctcttggcct tggttttgta catcagcttt gaaaatacca
 841 tcccagggtt aatgctgggg ttaatttata actgagagtg ctctagttct gcaatacagg
 901 acatgctata aaaatggaaa gatgttgctt tctgagagat cagcttacat gtggtaccga
 961 gctcggatcc actagtaacg gccgccagtg tgctggaatt cggctttcca ggccatctcc
1021 aaccatggga gtgaggcacc cgccctgctc ccaccggctc ctggccgtct gcgccctcgt
1081 gtccttggca accgctatgg agtttgggct gagctgggtc tttctggtgg ccctgctgaa
1141 gggagtccag tgtgagcagc agggagccag cagaccaggg ccccgggatg cccaggcaca
1201 ccccggccgt cccagagcag tgcccacaca gtgcgacgtc ccccccaaca gccgcttcga
1261 ttgcgccccc gacaaggcca tcacccagga acagtgcgag gcccgcggct gctgctacat
1321 ccctgcaaag caggggctgc agggagccca gatggggcag ccctggtgct tcttcccacc
1381 cagctacccc agctacaagc tggagaacct gagctcctct gaaatgggct acacggccac
1441 cctgacccgt accaccccca ccttcttccc caaggacatc ctgaccctgc ggctggacgt
1501 gatgatggag actgagaacc gcctccactt cacgatcaaa gatccagcta acaggcgcta
1561 cgaggtgccc ttggagaccc cgcgtgtcca cagccgggca ccgtccccac tctacagcgt
1621 ggagttctcc gaggagccct tcggggtgat cgtgcaccgg cagctggacg gccgcgtgct
1681 gctgaacacg acggtggcgc ccctgttctt tgcggaccag ttccttcagc tgtccacctc
1741 gctgccctcg cagtatatca caggcctcgc cgagcacctc agtcccctga tgctcagcac
1801 cagctggacc aggatcaccc tgtggaaccg ggaccttgcg cccacgcccg gtgcgaacct
1861 ctacgggtct cacccttttct acctggcgct ggaggacggc gggtcggcac acggggtgtt
1921 cctgctaaac agcaatgcca tggatgtggt cctgcagccg agccctgccc ttagctggag
1981 gtcgacaggt gggatcctgg atgtctacat cttcctgggc ccagagccca agagcgtggt
2041 gcagcagtac ctggacgttg tgggataccc gttcatgccg ccatactggg gcctgggctt
2101 ccacctgtgc cgctggggct actcctccac cgctatcacc cgccaggtgg tggagaacat
2161 gaccagggcc cacttccccc tggacgtcca atggaacgac ctggactaca tggactcccg
2221 gagggacttc acgttcaaca aggatggctt ccgggacttc ccggccatgg tgcaggagct
2281 gcaccagggc ggccggcgct acatgatgat cgtggatcct gccatcagca gctcgggccc
2341 tgccgggagc tacaggccct acgacgaggg tctgcggagg ggggttttca tcaccaacga
```

【化１３８】

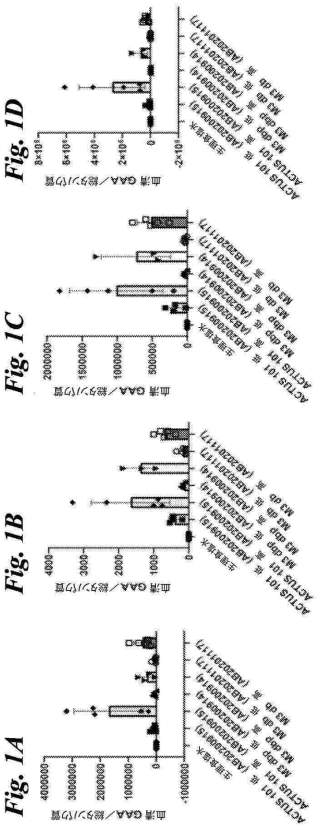
2401 gaccggccag ccgctgattg ggaaggtatg gcccgggtcc actgccttcc ccgacttcac
2461 caaccccaca gccctggcct ggtgggagga catggtggct gagttccatg accaggtgcc
2521 cttcgacggc atgtggattg acatgaacga gccttccaac ttcatcagag gctctgagga
2581 cggctgcccc aacaatgagc tggagaaccc accctacgtg cctggggtgg ttggggggac
2641 cctccaggcg gccaccatct gtgcctccag ccaccagttt ctctccacac actacaacct
2701 gcacaacctc tacggcctga ccgaagccat cgcctcccac agggcgctgg tgaaggctcg
2761 ggggacacgc ccatttgtga tctcccgctc gacctttgct ggccacggcc gatacgccgg
2821 ccactggacg ggggacgtgt ggagctcctg ggagcagctc gcctcctccg tgccagaaat
2881 cctgcagttt aacctgctgg gggtgcctct ggtcggggcc gacgtctgcg gcttcctggg
2941 caacacctca gaggagctgt gtgtgcgctg gacccagctg ggggccttct acccccttcat
3001 gcggaaccac aacagcctgc tcagtctgcc ccaggagccg tacagcttca gcgagccggc
3061 ccagcaggcc atgaggaagg ccctcaccct gcgctacgca ctcctccccc acctctacac
3121 actgttccac caggcccacg tcgcgggggа gaccgtggcc cggcccctct tcctggagtt
3181 ccccaaggac tctagcacct ggactgtgga ccaccagctc ctgtgggggg aggccctgct
3241 catcacccca gtgctccagg ccgggaaggc cgaagtgact ggctacttcc ccttgggcac
3301 atggtacgac ctgcagacgg tgccaataga ggcccttggc agcctcccac ccccacctgc
3361 agctccccgt gagccagcca tccacagcga ggggcagtgg gtgacgctgc cggcccccct
3421 ggacaccatc aacgtccacc tccgggctgg gtacatcatc cccctgcagg gccctggcct
3481 cacaaccaca gagtcccgcc agcagcccat ggccctggct gtggccctga ccaagggtgg
3541 agaggcccga ggggagctgt tctgggacga tggagagagc ctggaagtgc tggagcgagg
3601 ggcctacaca caggtcatct tcctggccag gaataacacg atcgtgaatg agctggtacg
3661 tgtgaccagt gagggagctg gcctgcagct gcagaaggtg actgtcctgg gcgtggccac
3721 ggcgccccag caggtcctct ccaacggtgt ccctgtctcc aacttcacct acagccccga
3781 caccaaggtc ctggacatct gtgtctcgct gttgatggga gagcagtttc tcgtcagctg
3841 gtgttagccg ggcggagtgt gttagtctct ccagagggag gctggttccc cagggaagca
3901 gagcctgtgt gcgggcagca gctgtgtgcg ggcctggggg ttgttaagtg caattatttt
3961 taataaaagg ggcatttgga aaaaaaaaaa aaaggtagca gtcgacagat gaattctgca
4021 gatctgtggc ttctagctgc ccgggtggca tccctgtgac ccctccccag tgcctctcct
4081 ggccctggaa gttgccactc cagtgcccac cagccttgtc ctaataaaat taagttgcat
4141 cattttgtct gactaggtgt ccttctataa tattatgggg tggaggggggg tggtatggag
4201 caaggggcaa gttgggaaga caacctgagt tgttgggatt ccaggcatcg agtagataag
4261 tagcatggcg ggttaatcat taactacaag gaacccctag tgatggagtt ggccactccc
4321 tctctgcgcg ctcgctcgct cactgaggcc gggcgaccaa aggtcgcccg acgcccgggc
4381 tttgcccggg cggcctcagt gagcgagcga gcgcgcagag agggacagat ccg

（配列番号 515）

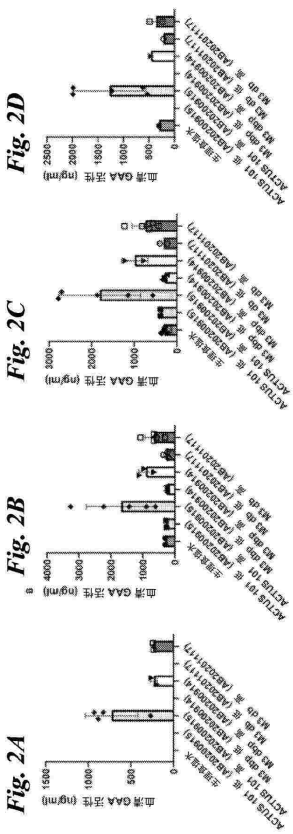
配列の最後

【図面】

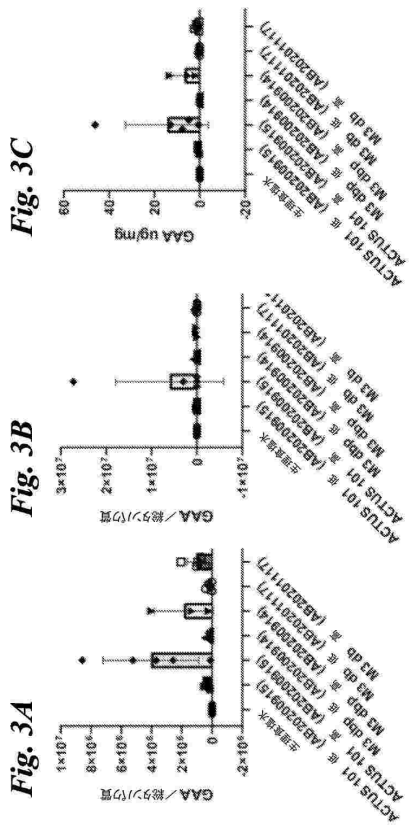
【図１】


Fig. 1D
Fig. 1C
Fig. 1B
Fig. 1A
血清 GAA／総タンパク質
ACTUS 101 後 (AB320091117)
M3 dbp 後 (AB320091(4))
M3 db 後 (AB320091(5))
M3 db 後 (AB320201117)
M3 db 後 (AB320201117)
非臨床本

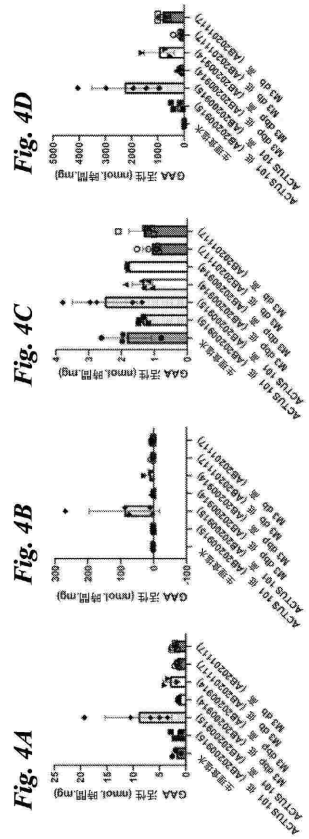
【図２】


Fig. 2D
Fig. 2C
Fig. 2B
Fig. 2A
血清 GAA 活性 (ng/ml)
ACTUS 101 後 (AB320091117)
M3 dbp 後 (AB320091(4))
M3 db 後 (AB320091(5))
M3 db 後 (AB320201117)
M3 db 後 (AB320201117)
非臨床本

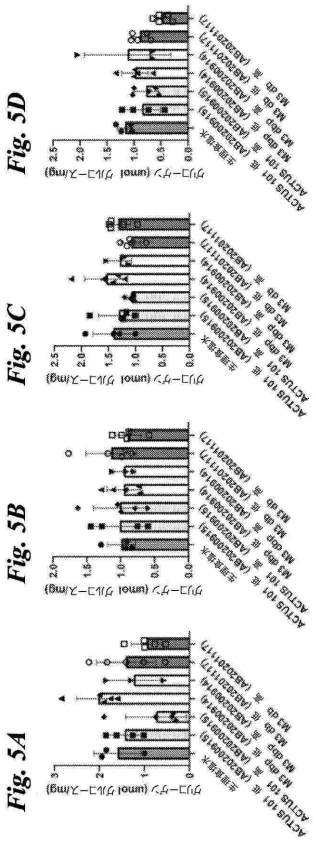
【図３】


Fig. 3C
Fig. 3B
Fig. 3A
GAA ug/mg
GAA／総タンパク質
ACTUS 101 後 (AB320091117)
M3 dbp 後 (AB320091(4))
M3 db 後 (AB320091(5))
M3 db 後 (AB320201117)
M3 db 後 (AB320201117)
非臨床本

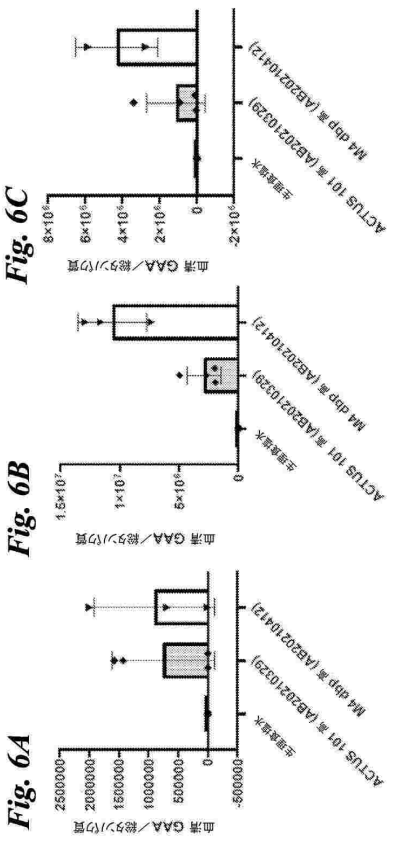
【図４】


Fig. 4D
Fig. 4C
Fig. 4B
Fig. 4A
GAA 活性 (nmol.時間.mg)
ACTUS 101 後 (AB320091117)
M3 dbp 後 (AB320091(4))
M3 db 後 (AB320091(5))
M3 db 後 (AB320201117)
M3 db 後 (AB320201117)
非臨床本

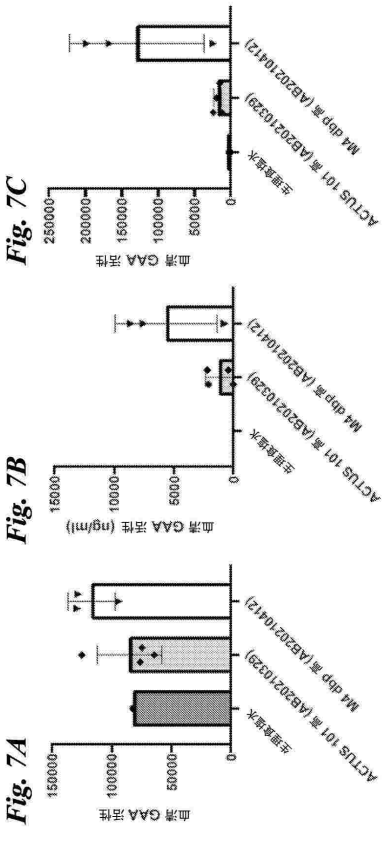
【図５】


Fig. 5A
Fig. 5B
Fig. 5C
Fig. 5D
全置換基本
ACTUS 101 系 (AB202103291)
M4 dbp 系 (AB202104121)
M3 dbp 系 (AB202209151)
M3 db 系 (AB202209141)
M2 db 系 (AB202209131)
M1 db 系 (AB202209121)
M1 dbp 系 (AB202209111)
M3 dbp 系 (AB202209171)
M3 db 系 (AB202209161)

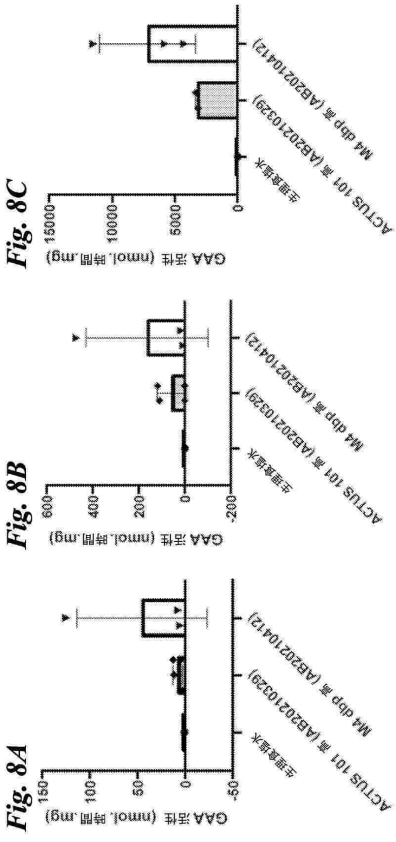
【図６】


Fig. 6A
Fig. 6B
Fig. 6C
全置換基本
ACTUS 101 系 (AB202103291)
M4 dbp 系 (AB202104121)

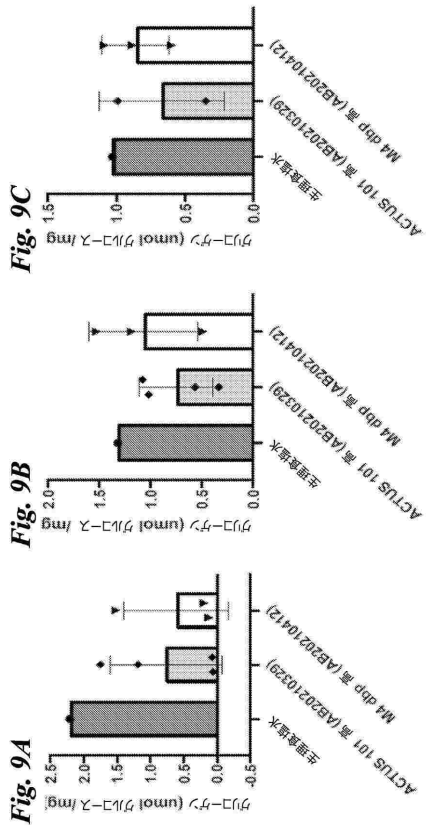
【図７】


Fig. 7A
Fig. 7B
Fig. 7C
全置換基本
ACTUS 101 系 (AB202103291)
M4 dbp 系 (AB202104121)

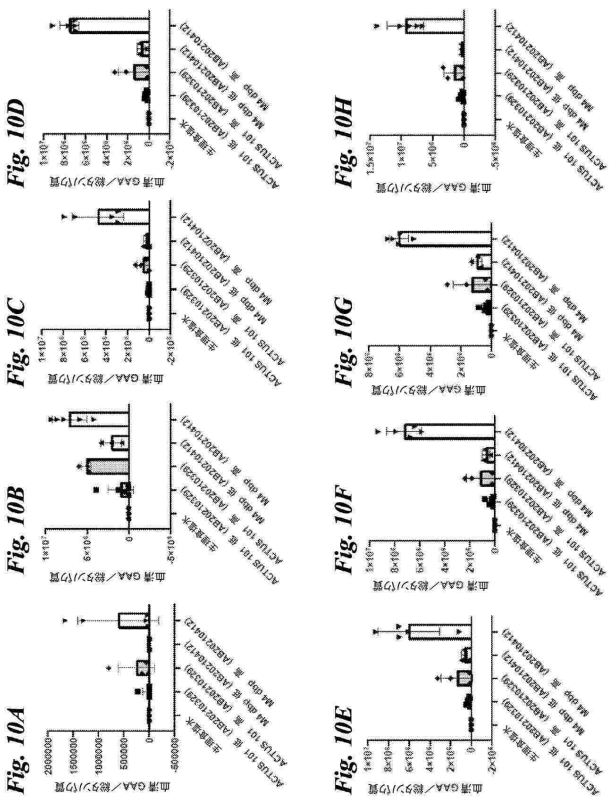
【図８】


Fig. 8A
Fig. 8B
Fig. 8C
全置換基本
ACTUS 101 系 (AB202103291)
M4 dbp 系 (AB202104121)

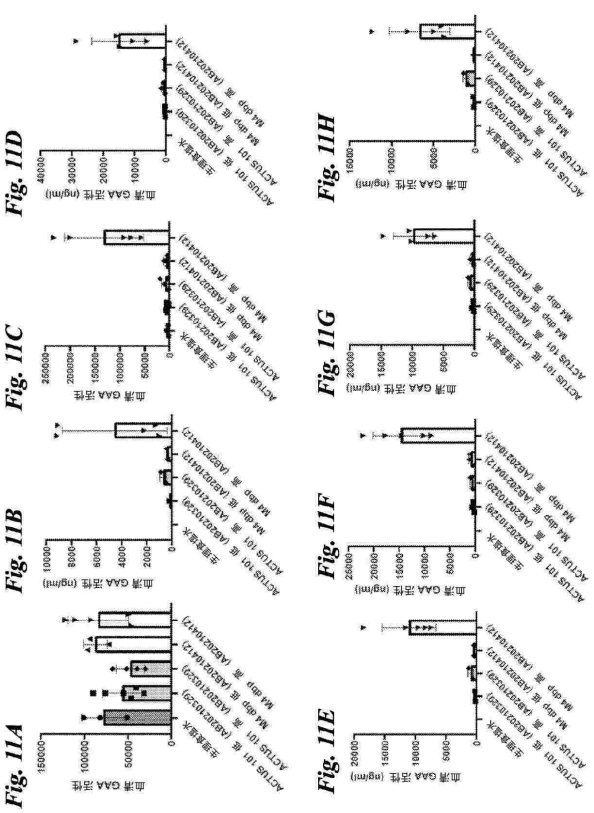
【図９】



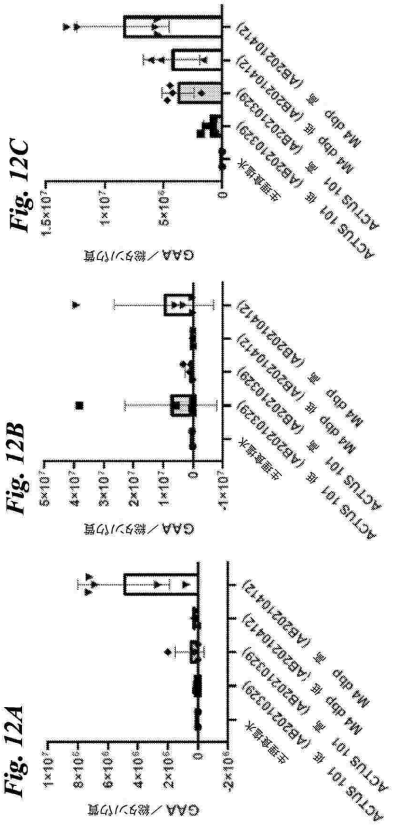

【図１０】



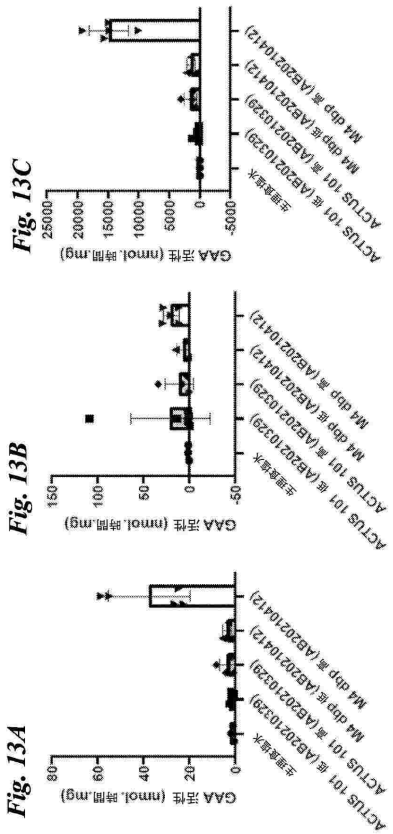

【図１１】



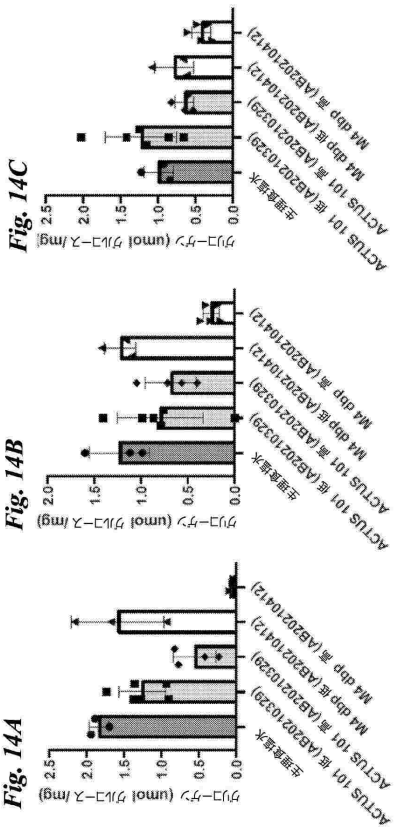

【図１２】



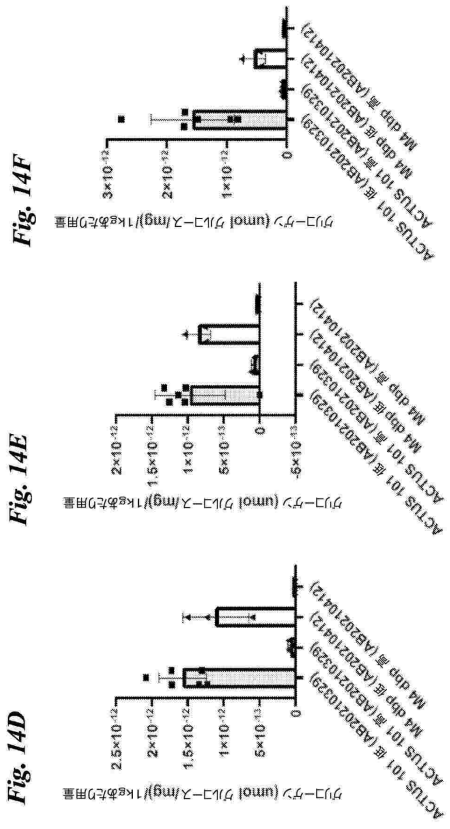
【図１３】




【図１４－１】




【図１４－２】




【図１５】

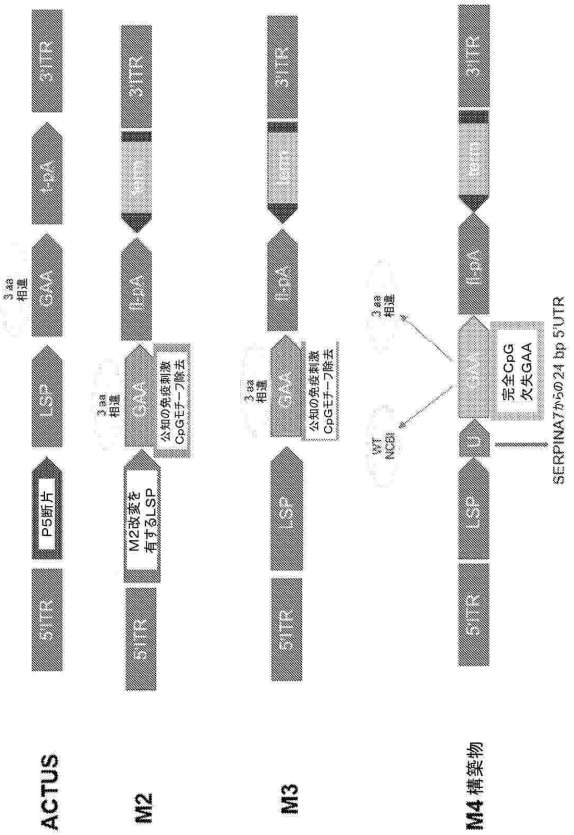



Fig. 15

【図１６】

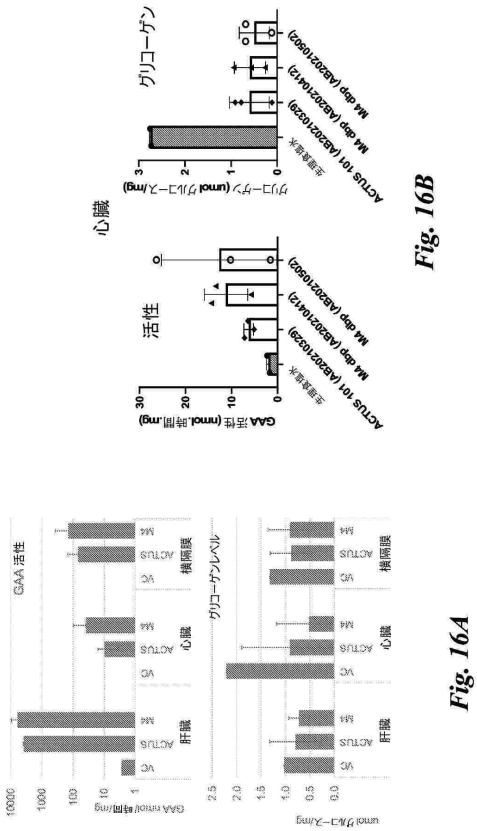


Fig. 16A



Fig. 16B

【図１７】

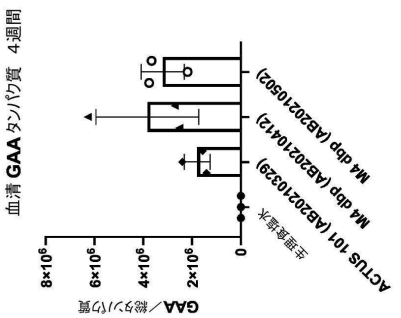


Fig. 17B

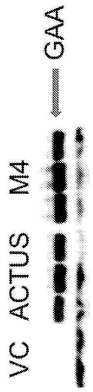


Fig. 17A

【図１８】

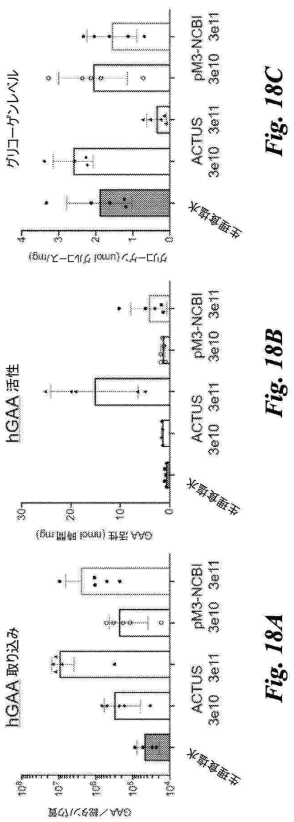


Fig. 18A



Fig. 18B



Fig. 18C

【図１９】

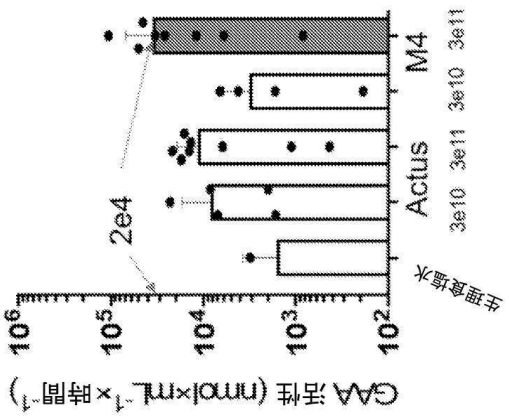


Fig. 19

【図２０】

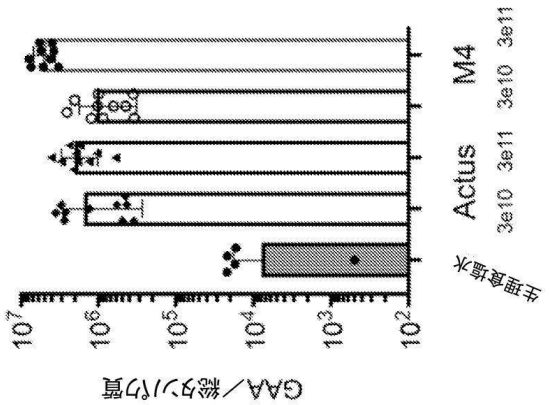



*Fig. 20*

【図２１－１】

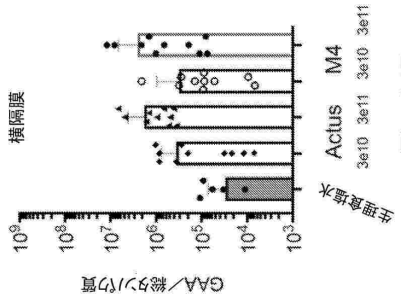



*Fig. 21B*

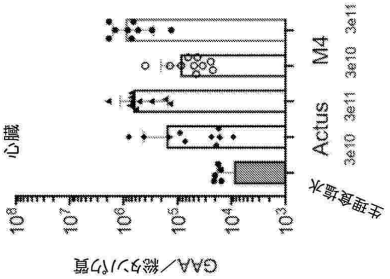



*Fig. 21A*

【図２１－２】

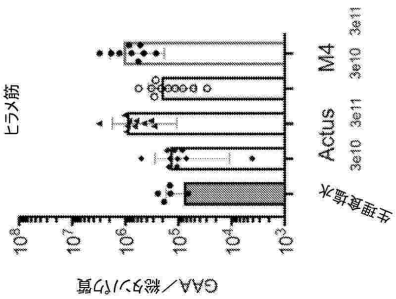



*Fig. 21D*

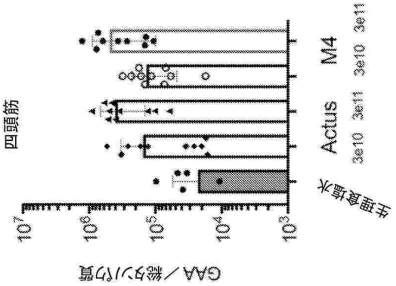



*Fig. 21C*

【図２２】

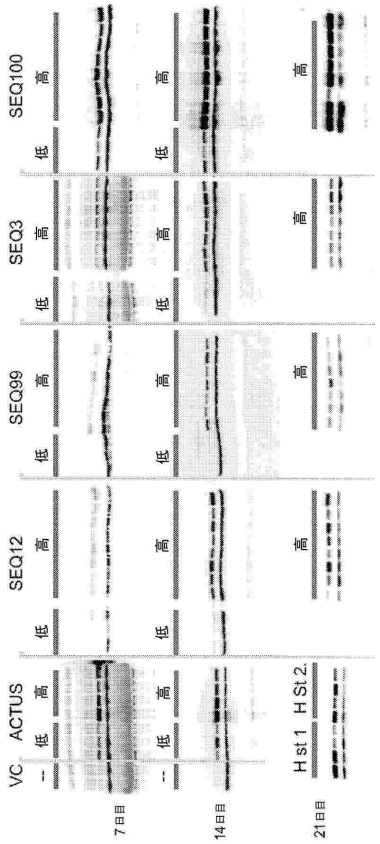



*Fig. 22*

【図２３】

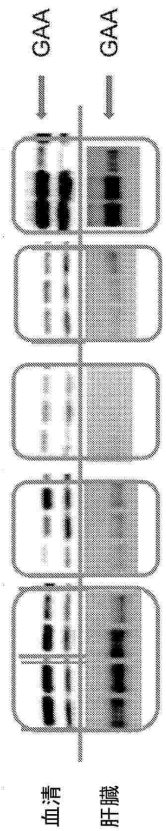



*Fig. 23*

【図２４】

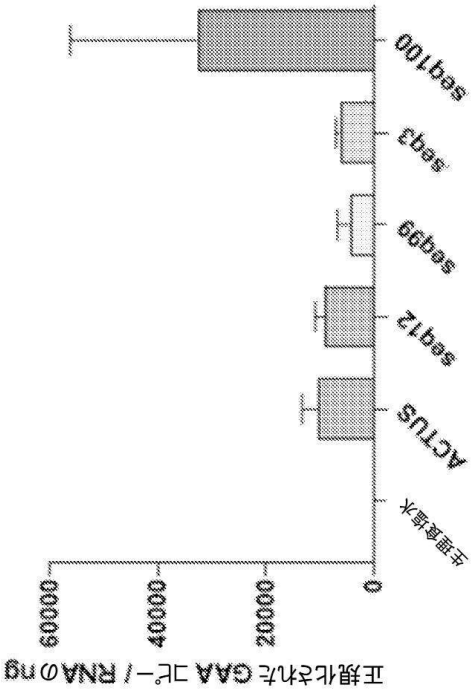



*Fig. 24*

【図２５】

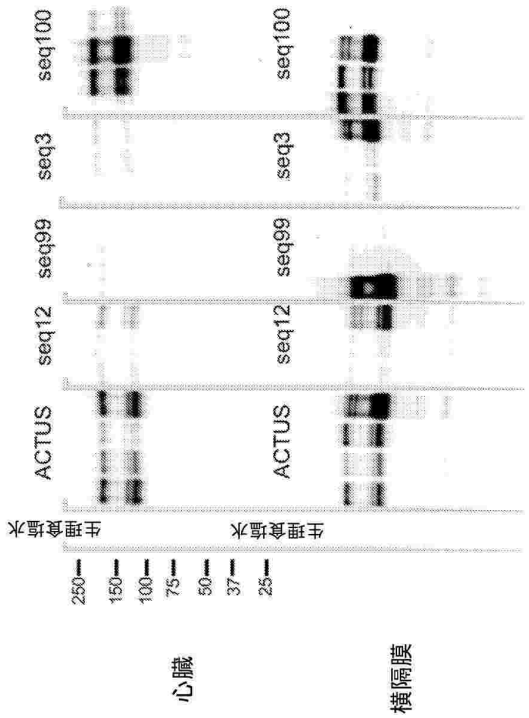



*Fig. 25*

【図２６】

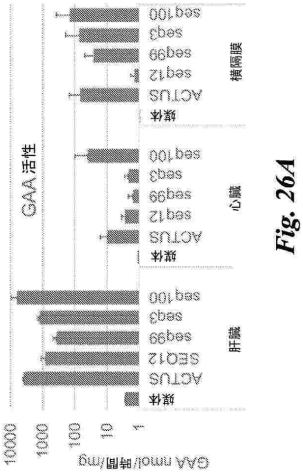



*Fig. 26A*

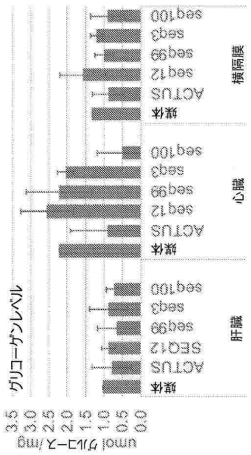



*Fig. 26B*

【図２７】

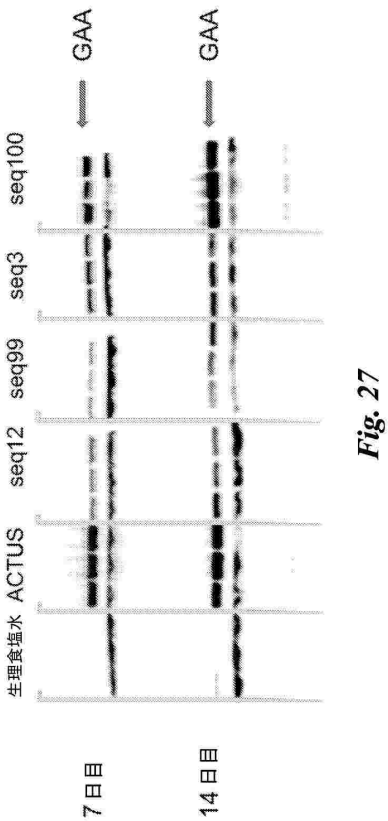



*Fig. 27*

【図２８】

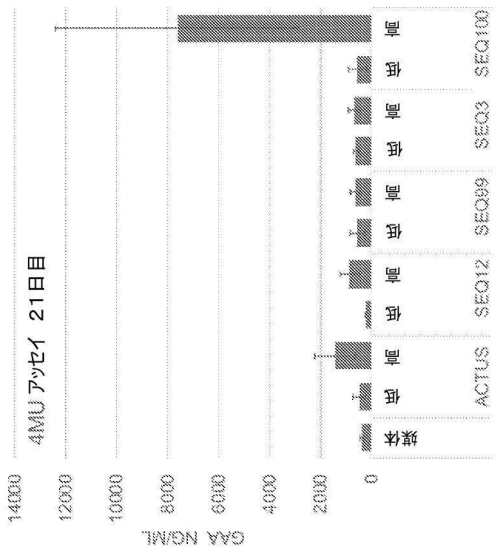



*Fig. 28*

【図２９】

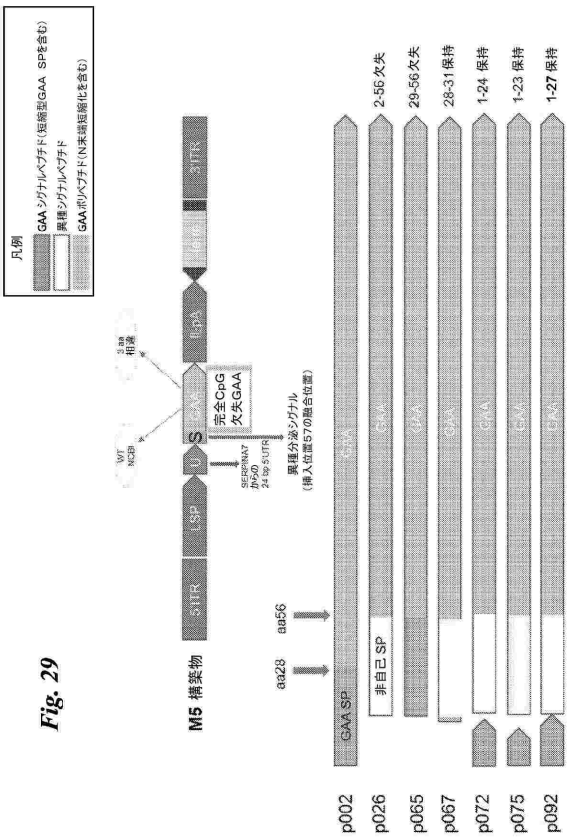



*Fig. 29*

【図３０】

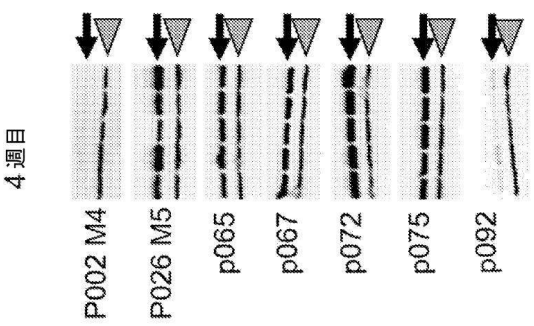



*Fig. 30*

【図３１】

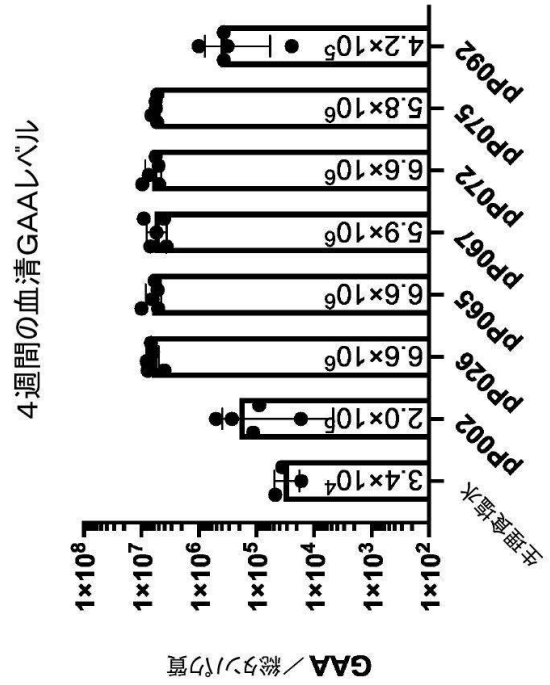



Fig. 31

【図３２】

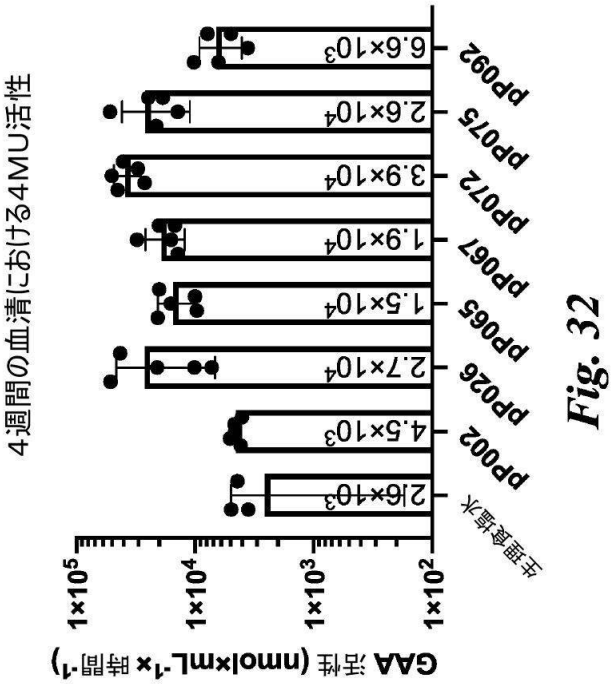



Fig. 32

【図３３】

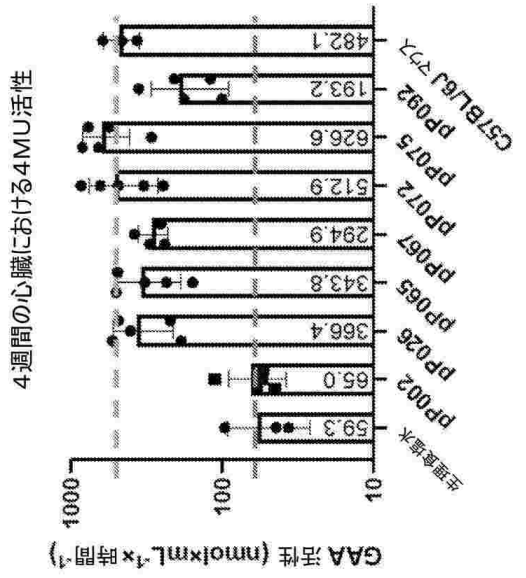



Fig. 33

【図３４】

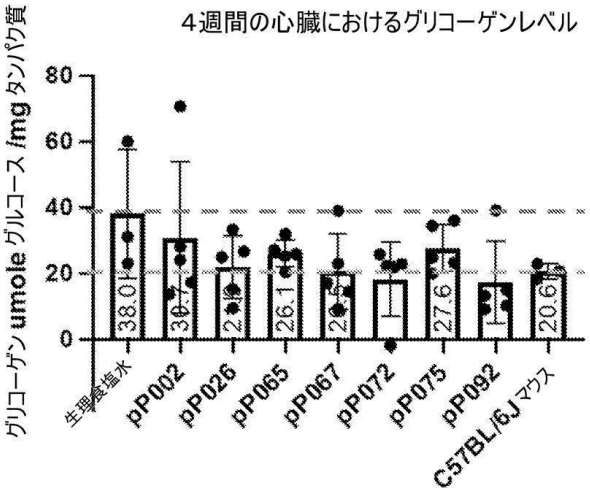



Fig. 34

【図３５】

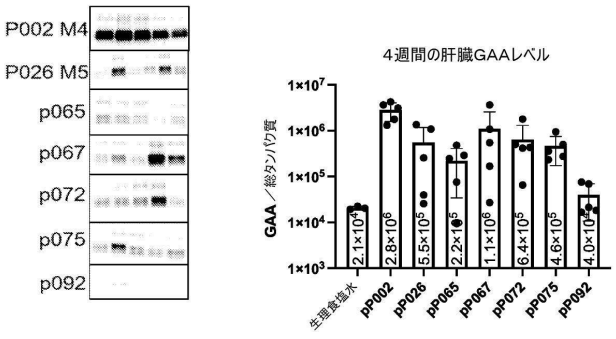



*Fig. 35A*

*Fig. 35B*

【図３６】

| 群 | 血清 GAA | 血清 CK | 心臓 GAA | 心臓 グリコーゲン | 肝臓保持 |
|---|---|---|---|---|---|
| GAA KO | 3.4e4 | 2.6e3 | 59.3 | 38.0 | 2.1e4 |
| 002/M4 | 2.0e5 | 4.5e3 | 65.0 | 30.7 | 2.8e6 |
| 026/M5 | 6.6e6 | 2.7e4 | 366.4 | 21.9 | 5.5e5 |
| 065 | 6.6e6 | 1.5e4 | 343.8 | 26.1 | 2.2e5 |
| 067 | 5.9e6 | 1.9e4 | 294.9 | 20.5 | 1.1e6 |
| 072 | 6.6e6 | 3.9e4 | 512.9 | 18.1 | 6.4e5 |
| 075 | 5.8e6 | 2.6e4 | 626.6 | 27.6 | 4.6e5 |
| 092 | 4.2e5 | 6.6e3 | 193.2 | 17.3 | 4.0e4 |
| WT マウス | ND | ND | 482.1 | 20.6 | ND |

*Fig. 36*

【図３７】

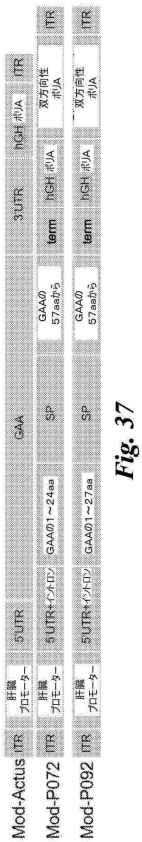



*Fig. 37*

【図３８】

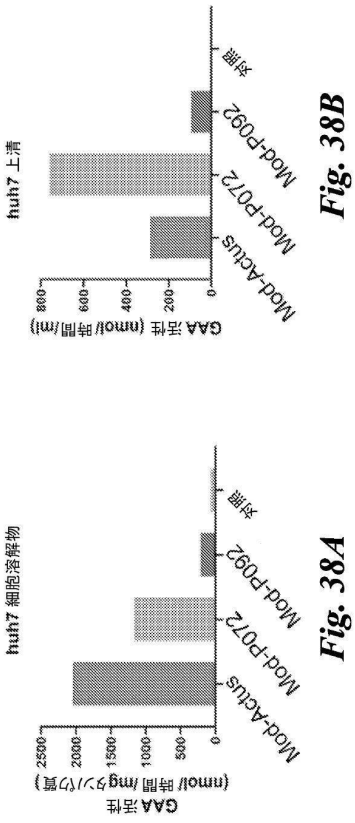



*Fig. 38A*

*Fig. 38B*

【図３９】

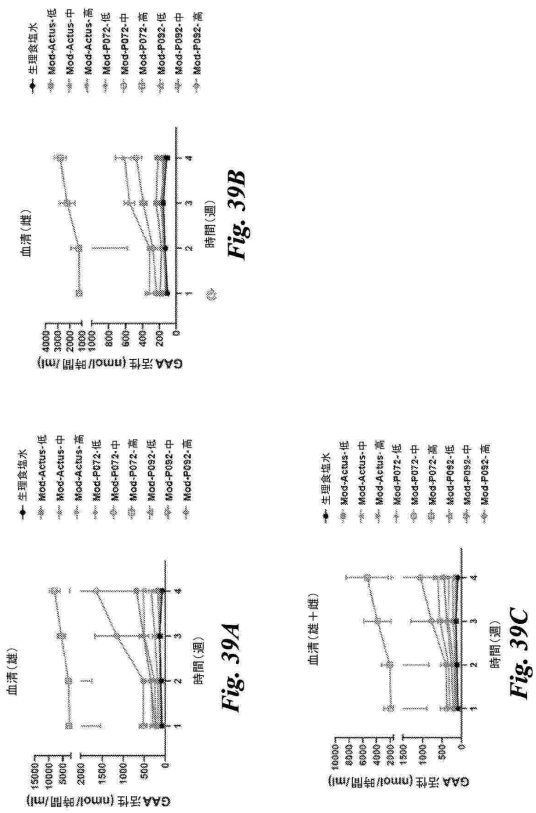


Fig. 39A

Fig. 39B

Fig. 39C

【図４０－１】

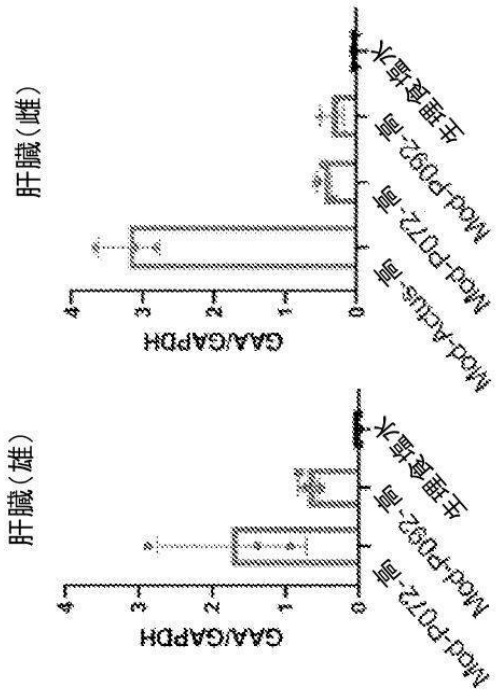


Fig. 40A

【図４０－２】

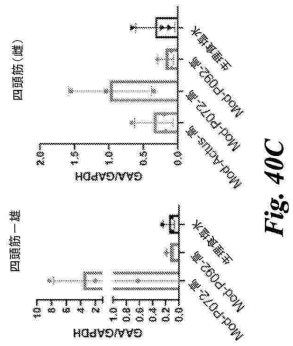


Fig. 40C

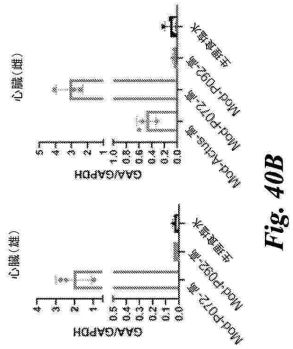


Fig. 40B

【図４１】

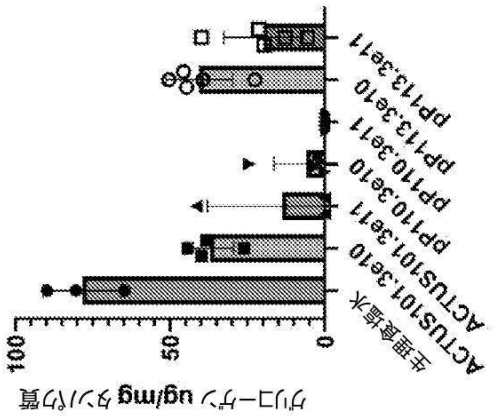


Fig. 41

【図４２】

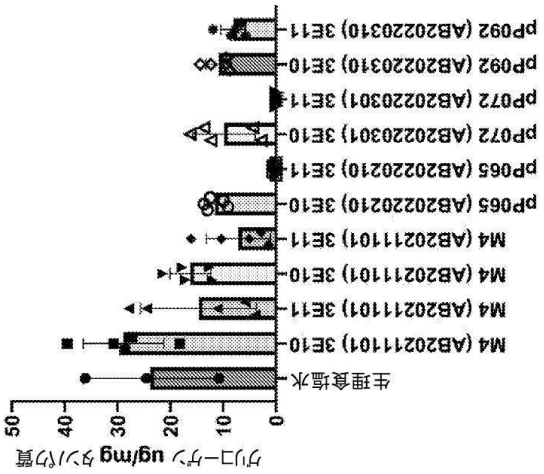

ウリコーゲン μg/mg タンパク質
0
10
20
30
40
50
生理食塩水
M4 (AB2021110l) 3E10
M4 (AB2021110l) 3E11
M4 (AB2021110l) 3E10
M4 (AB2021110l) 3E11
pP065 (AB2022021O) 3E10
pP065 (AB2022021O) 3E11
pP072 (AB2022030l) 3E10
pP072 (AB2022030l) 3E11
pP092 (AB2022031O) 3E10
pP092 (AB2022031O) 3E11

*Fig. 42*

【手続補正書】
【提出日】令和7年1月14日(2025.1.14)
【手続補正１】
【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】全文
【補正方法】変更
【補正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項１】
そのゲノム中に、
ａ．５’および３’ＡＡＶ逆位末端反復（ＩＴＲ）配列、ならびに
ｂ．前記５’および３’ＩＴＲの間に位置する、内因性ＧＡＡシグナルペプチドまたは異種シグナルペプチドおよびアルファ－グルコシダーゼ（ＧＡＡ）ポリペプチドの全部または一部分をコードする異種核酸配列であって、
前記ＧＡＡポリペプチドが、配列番号１のアミノ酸残基２８～９５２、配列番号１のアミノ酸残基５７～９５２を含むか、または配列番号１のアミノ酸２８、２８～２９、２８～３０、２８～３１、２８～３２もしくは２８～３３、および配列番号１のＮ末端ＧＡＡポリペプチド断片後の次の約５アミノ酸～約４０アミノ酸からの任意の数のアミノ酸の欠失を含むＮ末端ＧＡＡポリペプチド断片を含み、前記異種シグナルペプチドが、前記Ｎ末端ＧＡＡポリペプチド断片の直後、および前記ＧＡＡポリペプチドの残りのアミノ酸の直前に挿入されていてもよく、前記異種シグナルペプチドが、前記ＧＡＡポリペプチドの前記残りのアミノ酸の５７位で必要に応じて融合され、前記ＧＡＡポリペプチドが、配列番号１のアミノ酸９５２またはその機能的断片まで伸長していてもよく、
前記ＧＡＡポリペプチドをコードする前記核酸配列が、コドン最適化されていてもよく、
前記異種核酸が、肝臓特異的プロモーターに動作可能に連結されている、異種核酸配列
を含む組換えアデノウイルス随伴（ｒＡＡＶ）ベクター。
【請求項２】
前記ＧＡＡポリペプチドをコードする前記コドン最適化核酸配列が、配列番号１～１８またはその機能的断片からなる群から選択される、請求項１に記載の組換えＡＡＶベクター。
【請求項３】
配列番号３をコードする前記核酸が、野生型である、請求項１に記載の組換えＡＡＶベクター。
【請求項４】
ＵＴＲまたは逆ＲＮＡ　ｐｏｌＩＩターミネーター配列のうちの少なくとも１つをさらに含む、請求項１に記載の組換えＡＡＶベクター。
【請求項５】
配列番号２３の核酸配列またはその機能的バリアントを含む、請求項１に記載の組換えＡＡＶベクター。
【請求項６】
前記異種核酸配列が、前記ＧＡＡポリペプチドに融合されたシグナルペプチドを含むＧＡＡタンパク質をコードし、前記シグナルペプチドが、内因性ＧＡＡシグナルペプチドもしくは異種シグナルペプチド、またはそれらの組合せである、請求項１に記載の組換えＡＡＶベクター。
【請求項７】
前記ＡＡＶゲノムが、５’から３’の方向に、
ａ．５’ＩＴＲ、
ｂ．肝臓特異的プロモーター配列、
ｃ．５’ＵＴＲ配列、
ｄ．前記内因性ＧＡＡシグナルペプチドの一部分または全部をコードする核酸、または

ｅ．アルファ－グルコシダーゼ（ＧＡＡ）ポリペプチドをコードする核酸であって、前記ＧＡＡポリペプチドが、機能的に活性である、核酸、
ｆ．ポリＡ配列、および
ｇ．逆ＲＮＡ　ｐｏｌ　ＩＩターミネーター配列
を含む、請求項１～６のいずれかに記載の組換えＡＡＶベクター。
【請求項８】
前記ＵＴＲが、５’または３’である、請求項に記載の組換えＡＡＶベクター。
【請求項９】
前記シグナルペプチドをコードする核酸が、内因性ＧＡＡシグナルペプチド、フィブロネクチンシグナルペプチド（ＦＮ１）、ＩＬ－２　ｗｔシグナルペプチド、改変ＩＬ－２シグナルペプチド、ＩＬ２（１－３）シグナルペプチド、ＩｇＧシグナルペプチド、ＡＡＴシグナルペプチド、Ａ２Ｍシグナルペプチド、もしくはＰＺＰシグナルペプチド、またはシグナルペプチド活性を有するそれらの活性断片のいずれかから選択されるシグナル配列をコードする、請求項１に記載の組換えＡＡＶベクター。
【請求項１０】
前記核酸配列が、配列番号１のアミノ酸配列を有するＧＡＡポリペプチド、またはアミノ酸残基１９９がＲであり（１９９Ｒ）、アミノ酸残基２２３がＨであり（２２３Ｈ）、アミノ酸残基７８０がＩである（７８０Ｉ）、配列番号１と少なくとも８０％の配列同一性を有するポリペプチドをコードする、請求項１に記載の組換えＡＡＶベクター。
【請求項１１】
前記ＧＡＡポリペプチドをコードする前記核酸配列が、配列番号３、または配列番号３と少なくとも８０％、もしくは少なくとも８５％、もしくは少なくとも９０％の配列同一性を有し、アミノ酸残基１９９がＲであり（１９９Ｒ）、アミノ酸残基２２３がＨであり（２２３Ｈ）、アミノ酸残基７８０がＩである（７８０Ｉ）、配列番号１と少なくとも８０％の配列同一性を有するＧＡＡポリペプチドをコードする核酸配列である、請求項１に記載の組換えＡＡＶベクター。
【請求項１２】
前記５’ＵＴＲ配列が、配列番号４１、または配列番号４１と少なくとも８０％の配列同一性を有する核酸を含む、請求項１に記載の組換えＡＡＶベクター。
【請求項１３】
前記５’ＵＴＲ配列が、配列番号４０、または配列番号４０と少なくとも８０％の配列同一性を有する核酸を含む、請求項１に記載の組換えＡＡＶベクター。
【請求項１４】
前記シグナルペプチドをコードする前記核酸配列の５’、および前記プロモーターの３’に位置するイントロン配列をさらに含む、請求項１に記載の組換えＡＡＶベクター。
【請求項１５】
前記イントロン配列が、ＭＶＭ配列、ＨＢＢ２配列、ＣＭＶＩＥイントロン配列、またはＵＢＣイントロン配列、またはＳＶ４０配列からなる群から選択される、請求項１４に記載の組換えＡＡＶベクター。
【請求項１６】
前記ＧＡＡポリペプチドが、表１に開示されるいずれかから選択されるＮ末端短縮型ＧＡＡポリペプチドである、請求項１に記載の組換えＡＡＶベクター。
【請求項１７】
前記ＧＡＡ遺伝子をコードする前記核酸の３’および前記３’ＩＴＲ配列の５’に位置する少なくとも１つのポリＡ配列をさらに含む、請求項１に記載の組換えＡＡＶベクター。
【請求項１８】
前記異種核酸配列が、３’ＵＴＲ配列をさらに含み、前記３’ＵＴＲ配列が、前記ＧＡＡポリペプチドをコードする前記核酸の３’および前記３’ＩＴＲ配列の５’に位置するか、または前記ＧＡＡポリペプチドをコードする前記核酸および前記ポリＡ配列もしくはＲＮＡ　ｐｏｌ　ＩＩターミネーター配列の間に位置する、請求項１に記載の組換えＡＡＶベ

クター。
【請求項１９】
前記異種核酸配列が、３’イントロン配列をさらに含み、前記３’イントロン配列が、前記ＧＡＡポリペプチドをコードする前記核酸の３’および前記３’ＩＴＲ配列の５’に位置するか、または前記ＧＡＡポリペプチドをコードする前記核酸および前記ポリＡ配列もしくはＲＮＡ　ｐｏｌＩＩターミネーター配列の間に位置する、請求項１に記載の組換えＡＡＶベクター。
【請求項２０】
前記ＩＴＲが、挿入、欠失、または置換を含む、請求項１に記載の組換えＡＡＶベクター。
【請求項２１】
前記ＩＴＲにおける１つまたは複数のＣｐＧアイランドが除去されている、請求項２０に記載の組換えＡＡＶベクター。
【請求項２２】
ａ．前記シグナルペプチドをコードする前記核酸が、
ＡＡＴシグナルペプチド（例えば、配列番号６７）、または分泌シグナル活性を有するその活性断片、例えば、配列番号６７と少なくとも約７５％、もしくは８０％、もしくは８５％、もしくは９０％、もしくは９５％、もしくは９８％、もしくは９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列をコードする核酸；
フィブロネクチンシグナルペプチド（ＦＮ１）（例えば、配列番号７３～７５）、または分泌シグナル活性を有するその活性断片、例えば、配列番号７３～７５と少なくとも約７５％、もしくは８０％、もしくは８５％、もしくは９０％、もしくは９５％、もしくは９８％、もしくは９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列をコードする核酸；
内因性ＧＡＡシグナルペプチド（配列番号５１）、または分泌シグナル活性を有するその活性断片、例えば、配列番号５１と少なくとも約７５％、もしくは８０％、もしくは８５％、もしくは９０％、もしくは９５％、もしくは９８％、もしくは９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列をコードする核酸；
ｈＩＧＦ２シグナルペプチド（例えば、配列番号７２）、または分泌シグナル活性を有するその活性断片、例えば、配列番号７２と少なくとも約７５％、もしくは８０％、もしくは８５％、もしくは９０％、もしくは９５％、もしくは９８％、もしくは９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列をコードする核酸；
ＩｇＧ１（２０１）シグナルペプチド（配列番号５４）、または分泌シグナル活性を有するその活性断片、例えば、配列番号５４と少なくとも約７５％、もしくは８０％、もしくは８５％、もしくは９０％、もしくは９５％、もしくは９８％、もしくは９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列をコードする核酸；
ｗｔＩＬ２リーダーペプチド（配列番号５５）、または分泌シグナル活性を有するその活性断片、例えば、配列番号５５と少なくとも約７５％、もしくは８０％、もしくは８５％、もしくは９０％、もしくは９５％、もしくは９８％、もしくは９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列をコードする核酸；
変異型ＩＬ２リーダーペプチド（配列番号５６）、または分泌シグナル活性を有するその活性断片、例えば、配列番号５６と少なくとも約７５％、もしくは８０％、もしくは８５％、もしくは９０％、もしくは９５％、もしくは９８％、もしくは９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列をコードする核酸
からなる群のいずれかから選択され；
ｂ．前記ＧＡＡポリペプチドをコードする前記核酸が、配列番号３、配列番号４、配列番号５、配列番号６、配列番号７、配列番号８、配列番号９、配列番号１０、配列番号１１、配列番号１２、配列番号１３、配列番号１４、配列番号１５、配列番号１６、配列番号１７、配列番号１８、または配列番号１～１８と少なくとも６０％、もしくは７０％、もしくは８０％、８５％、もしくは９０％、もしくは９５％、もしくは９８％、もしくは９９％の配列同一性を有する核酸配列からなる群のいずれかから選択される、

請求項１に記載の組換えＡＡＶベクター。
【請求項２３】
前記ＧＡＡポリペプチドをコードする前記核酸が、配列番号３、または配列番号３と少なくとも６０％、もしくは７０％、もしくは８０％、８５％、もしくは９０％、もしくは９５％、もしくは９８％、もしくは９９％の配列同一性を有する核酸配列から選択され、その核酸配列は、アミノ酸残基１９９がＲであり（１９９Ｒ）、アミノ酸残基２２３がＨであり（２２３Ｈ）、アミノ酸残基７８０がＩである（７８０Ｉ）、配列番号１と少なくとも８５％の配列同一性のＧＡＡポリペプチドをコードする、請求項２２に記載の組換えＡＡＶベクター。
【請求項２４】
前記ＧＡＡポリペプチドをコードする前記核酸が、配列番号１のアミノ酸残基３５、４０、５０、５７、６０、６８、６９、７０、７２、７４、７７９、７９０、７９１、７９２、７９３、もしくは７９６のいずれかで開始するＧＡＡポリペプチド、またはアミノ酸残基１９９がＲであり（１９９Ｒ）、アミノ酸残基２２３がＨであり（２２３Ｈ）、アミノ酸残基７８０がＩである（７８０Ｉ）、配列番号１と８０％同一の配列をコードする、請求項１に記載の組換えＡＡＶベクター。
【請求項２５】
前記ＧＡＡポリペプチドが、前記ＧＡＡポリペプチドのＮ末端に付着した内因性ＧＡＡシグナルペプチド、または前記ＧＡＡポリペプチドのＮ末端に付着した異種シグナルペプチドを有し、前記内因性シグナルペプチドが、配列番号５９のアミノ酸配列、または配列番号５９と少なくとも８０％の配列同一性の配列を有し、前記異種シグナルペプチドが、配列番号６０（２０１　ＩｇＧシグナルペプチド）、もしくはＩＬ２野生型シグナルペプチド（配列番号６１）、改変ＩＬ２シグナルペプチド（配列番号６２）、Ａ２Ｍシグナルペプチド（配列番号６３）、もしくはＰＺＰシグナルペプチド（配列番号６４）、もしくは人工シグナルペプチド（配列番号６５）、もしくはカテプシンＬシグナルペプチド（配列番号６６）、または配列番号６０～６６と少なくとも９０％の配列同一性のシグナルペプチドからなる群から選択される、請求項２４に記載の組換えＡＡＶベクター。
【請求項２６】
前記肝臓特異的プロモーターが、配列番号８６、８８、９１～９６、１４６～１５０もしくは４３９～４４１、または配列番号８６、８８、９１～９６、１４６～１５０もしくは４３９～４４１と少なくとも８０％の配列同一性を有する肝臓特異的プロモーターのいずれかから選択される、請求項１に記載の組換えＡＡＶベクター。
【請求項２７】
前記肝臓特異的プロモーターが、配列番号９８もしくは９９、または配列番号９８もしくは９９と少なくとも８０％の配列同一性を有する肝臓特異的プロモーターのいずれかから選択される、請求項１に記載の組換えＡＡＶベクター。
【請求項２８】
前記肝臓特異的プロモーターが、配列番号９７、または配列番号９７と少なくとも８０％の配列同一性を有する肝臓特異的プロモーターである、請求項１に記載の組換えＡＡＶベクター。
【請求項２９】
前記組換えベクターが、配列番号２７のプラスミドから製造されている、請求項１に記載の組換えＡＡＶベクター。
【請求項３０】
前記核酸が、配列番号２５またはその機能的断片を含む、請求項１に記載の組換えＡＡＶベクター。
【請求項３１】
キメラＡＡＶベクター、ハプロイドＡＡＶベクター、ハイブリッドＡＡＶベクター、またはポリプロイドＡＡＶベクターである、請求項１に記載の組換えＡＡＶベクター。
【請求項３２】

合理的ハプロイドベクター、モザイクＡＡＶベクター、化学修飾ＡＡＶベクター、または任意のＡＡＶ血清型由来のＡＡＶベクターである、請求項１に記載の組換えＡＡＶベクター。
【請求項３３】
ＡＡＶＸＬ３２ベクター、ＡＡＶＸＬ３２．１ベクター、ＡＡＶ８ベクター、または少なくとも１つのＡＡＶ８カプシドタンパク質を含むハプロイドＡＡＶ８ベクターからなる群から選択される、請求項１に記載の組換えＡＡＶベクター。
【請求項３４】
血清型がＡＡＶ３ｂである、請求項１に記載の組換えＡＡＶベクター。
【請求項３５】
前記ＡＡＶ３ｂ血清型が、２６５Ｄ、５４９Ａ、Ｑ２６３Ｙのいずれかから選択されるカプシドタンパク質における１つまたは複数の変異を含む、請求項３４に記載の組換えＡＡＶベクター。
【請求項３６】
前記ＡＡＶ３ｂ血清型が、ＡＡＶ３ｂ２６５Ｄ、ＡＡＶ３ｂ２６５Ｄ５４９Ａ、ＡＡＶ３ｂ５４９ＡもしくはＡＡＶ３ｂＱ２６３Ｙ、またはＡＡＶ３ｂＳＡＳＴＧのいずれかから選択される、請求項３５に記載の組換えＡＡＶベクター。
【請求項３７】
前記ポリＡ配列が全長ＨＧＦポリＡ配列である、請求項１に記載の組換えＡＡＶベクター。
【請求項３８】
ポリＡ配列が、配列番号４２、４３もしくは４４、または配列番号４２～４４と少なくとも８０％の配列同一性の核酸配列から選択される、請求項３７に記載の組換えＡＡＶベクター。
【請求項３９】
前記逆ＲＮＡ　ｐｏｌ　ＩＩターミネーター配列が、配列番号４５、または配列番号４５と少なくとも８０％の配列同一性の核酸配列である、請求項１に記載の組換えＡＡＶベクター。
【請求項４０】
薬学的に許容される担体中に請求項１に記載の組換えＡＡＶベクターを含む医薬組成物。
【請求項４１】
ポンペ病もしくはグリコーゲン貯蔵疾患ＩＩ型（ＧＳＤ　ＩＩ、酸性マルターゼ欠損症）を有するか、またはアルファ－グルコシダーゼ（ＧＡＡ）ポリペプチドにおける欠損を有する対象を処置するための方法における使用のための組成物であって、請求項１に記載の組換えＡＡＶベクター、ｒＡＡＶゲノム、または核酸配列を含み、前記方法は、前記対象に前記組成物を投与するステップを含む、組成物。
【請求項４２】
前記ＡＡＶベクターが、配列番号２７のプラスミドから製造されている、請求項４１に記載の組成物。
【請求項４３】
前記組換えＡＡＶベクターが、配列番号３の核酸配列またはその機能的断片を含む、請求項４１～４２のいずれかに記載の組成物。
【請求項４４】
前記組換えＡＡＶベクターが、配列番号２３の核酸配列またはその機能的バリアントを含む、請求項４１に記載の組成物。
【請求項４５】
ＧＡＡポリペプチドが、前記対象の肝臓から分泌され、分泌されたＧＡＡの骨格筋組織、心筋組織、横隔膜筋組織、またはそれらの組合せによる取り込みがあり、前記分泌されたＧＡＡの取り込みが、前記組織中のリソソームグリコーゲン貯蔵の低減をもたらす、請

求項４１に記載の組成物。
【請求項４６】
前記対象に投与する前記ステップが、筋肉内、皮下、脊髄内、大槽内、髄腔内、静脈内の投与のいずれかから選択される、請求項４５に記載の組成物。
【請求項４７】
前記組換えＡＡＶベクターが、キメラＡＡＶベクター、ハプロイドＡＡＶベクター、ハイブリッドＡＡＶベクターまたはポリプロイドＡＡＶベクターである、請求項４１に記載の組成物。
【請求項４８】
前記組換えＡＡＶベクターが、合理的ハプロイドベクター、モザイクＡＡＶベクター、化学修飾ＡＡＶベクター、または任意のＡＡＶ血清型由来のＡＡＶベクターである、請求項４１に記載の組成物。
【請求項４９】
前記組換えＡＡＶベクターが、ＡＡＶＸＬ３２ベクター、またはＡＡＶＸＬ３２．１ベクター、またはＡＡＶ８ベクター、または少なくとも１つのＡＡＶ８カプシドタンパク質を含むハプロイドＡＡＶ８ベクターである、請求項４１に記載の組成物。
【請求項５０】
前記組換えＡＡＶベクターが、ＡＡＶ８ベクターである、請求項４１に記載の組成物。
【請求項５１】
前記組換えＡＡＶベクターが、１．０Ｅ１１ｖｇ／ｋｇ～５．０Ｅ１３ｖｇ／ｋｇの投薬量範囲で投与されることを特徴とする、請求項４１に記載の組成物。
【請求項５２】
前記方法が、ＧＡＡタンパク質酵素補充療法を受けるステップ、および前記組換えＡＡＶベクターの投与と同じ日、翌日、またはその後の１日目～２６週間のいずれかの時にＧＡＡタンパク質酵素補充療法（ＥＲＴ）を離脱するステップをさらに含む、請求項４１に記載の組成物。
【請求項５３】
配列番号３、または配列番号３と少なくとも８０％の配列同一性の核酸配列を含む核酸構築物。
【請求項５４】
配列番号３の前記核酸配列、またはそれと８０％の配列同一性を有する核酸の発現が、配列番号１と少なくとも８０％の配列同一性を有するＧＡＡポリペプチドをコードし、１９９位にＲ、２２３位にＨおよび７８０位にＩが存在する、請求項５３に記載の核酸。
【請求項５５】
配列番号２３、または配列番号２３と少なくとも８０％の配列同一性の核酸配列を含む核酸構築物。
【請求項５６】
配列番号３もしくは配列番号２５、または配列番号３もしくは２５と少なくとも８０％の配列同一性の核酸配列を含む、請求項５５に記載の核酸構築物。
【請求項５７】
配列番号３の前記核酸配列、またはそれと８０％の配列同一性を有する核酸の発現が、配列番号１と少なくとも８０％の配列同一性を有するＧＡＡポリペプチドをコードし、１９９位にＲ、２２３位にＨおよび７８０位にＩが存在する、請求項５６に記載の核酸。
【請求項５８】
請求項５３～５７のいずれかに記載の核酸構築物を含む組換えＡＡＶ。
【請求項５９】
前記ＡＡＶが、前記ＧＡＡのＮ末端の少なくとも１個のアミノ酸を欠く、請求項１に記載の組換えＡＡＶベクター。
【請求項６０】
前記ＡＡＶが、前記ＧＡＡのＮ末端の少なくとも５、１０、１５、２０、２５、３０、

３５、４０、４５、５０、５５個、またはそれよりも多くのアミノ酸を欠く、請求項１に記載の組換えＡＡＶベクター。
【請求項６１】
前記異種シグナルペプチドが、前記内因性ＧＡＡシグナルペプチドまたはその一部分の直後に挿入されている、請求項１に記載の組換えＡＡＶベクター。
【手続補正２】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００７４
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００７４】
本出願ファイルは、カラーで作成された少なくとも１つの図面を含む。カラーの図面を伴う本特許出願公開の写しは、請求および必要な手数料の支払いによって、庁によって提供されるであろう。添付の図面は、本発明の態様を図示する。そのような図面では、以下の通りである。
本発明は、例えば、以下の項目を提供する。
(項目１)
そのゲノム中に、
ａ．５’および３’ＡＡＶ逆位末端反復（ＩＴＲ）配列、ならびに
ｂ．前記５’および３’ＩＴＲの間に位置する、内因性ＧＡＡシグナルペプチド、異種シグナルペプチドおよびアルファ－グルコシダーゼ（ＧＡＡ）ポリペプチドの全部または一部分をコードする異種核酸配列であって、
前記ＧＡＡポリペプチドが、配列番号１のアミノ酸残基２８～９５２、配列番号１のアミノ酸残基５７～９５２を含むか、または配列番号１のアミノ酸２８、２８～２９、２８～３０、２８～３１、２８～３２もしくは２８～３３、および配列番号１のＮ末端ＧＡＡポリペプチド断片後の次の約５アミノ酸～約４０アミノ酸からの任意の数のアミノ酸の欠失を含むＮ末端ＧＡＡポリペプチド断片を含み、前記異種シグナルペプチドが、前記Ｎ末端ＧＡＡポリペプチド断片の直後、および前記ＧＡＡポリペプチドの残りのアミノ酸の直前に挿入されていてもよく、前記異種シグナルペプチドが、前記ＧＡＡポリペプチドの前記残りのアミノ酸の５７位で必要に応じて融合され、前記ＧＡＡポリペプチドが、配列番号１のアミノ酸９５２またはその機能的断片まで伸長していてもよく、
前記ＧＡＡポリペプチドをコードする前記核酸配列が、コドン最適化されていてもよく、
前記異種核酸が、肝臓特異的プロモーターに動作可能に連結されている、異種核酸配列
を含む組換えアデノウイルス随伴（ｒＡＡＶ）ベクター。
(項目２)
前記ＧＡＡポリペプチドをコードする前記コドン最適化核酸配列が、配列番号１～１８またはその機能的断片からなる群から選択される、項目１に記載の組換えＡＡＶベクター。
(項目３)
配列番号３をコードする前記核酸が、野生型である、項目１に記載の組換えＡＡＶベクター。
(項目４)
ＵＴＲまたは逆ＲＮＡ　ｐｏｌＩＩターミネーター配列のうちの少なくとも１つをさらに含む、項目１に記載の組換えＡＡＶベクター。
(項目５)
配列番号２３の核酸配列またはその機能的バリアントを含む、項目１に記載の組換えＡＡＶベクター。
(項目６)
前記異種核酸配列が、前記ＧＡＡポリペプチドに融合されたシグナルペプチドを含むＧＡＡタンパク質をコードし、前記シグナルペプチドが、内因性ＧＡＡシグナルペプチドも

しくは異種シグナルペプチド、またはそれらの組合せである、項目１に記載の組換えＡＡＶベクター。
(項目７)
前記ＡＡＶゲノムが、５’から３’の方向に、
ａ．５’ＩＴＲ、
ｂ．肝臓特異的プロモーター配列、
ｃ．５’ＵＴＲ配列、
ｄ．前記内因性ＧＡＡシグナルペプチドの一部分または全部をコードする核酸、
ｅ．異種シグナルペプチドまたは前記Ｎ末端ＧＡＡポリペプチド断片をコードする核酸、
ｆ．アルファ－グルコシダーゼ（ＧＡＡ）ポリペプチドをコードする核酸であって、前記ＧＡＡポリペプチドが、機能的に活性である、核酸、
ｇ．ポリＡ配列、および
ｈ．逆ＲＮＡ　ｐｏｌ　ＩＩターミネーター配列
を含む、項目１～６のいずれかに記載の組換えＡＡＶベクター。
(項目８) 前記ＵＴＲが、５’または３’である、項目１～７のいずれかに記載の組換えＡＡＶベクター。
(項目９)
前記シグナルペプチドをコードする核酸が、内因性ＧＡＡシグナルペプチド、フィブロネクチンシグナルペプチド（ＦＮ１）、ＩＬ－２　ｗｔシグナルペプチド、改変ＩＬ－２シグナルペプチド、ＩＬ２（１－３）シグナルペプチド、ＩｇＧシグナルペプチド、ＡＡＴシグナルペプチド、Ａ２Ｍシグナルペプチド、もしくはＰＺＰシグナルペプチド、またはシグナルペプチド活性を有するそれらの活性断片のいずれかから選択されるシグナル配列をコードする、項目１～８のいずれかに記載の組換えＡＡＶベクター。
(項目１０)
前記核酸配列が、配列番号１のアミノ酸配列を有するＧＡＡポリペプチド、またはアミノ酸残基１９９がＲであり（１９９Ｒ）、アミノ酸残基２２３がＨであり（２２３Ｈ）、アミノ酸残基７８０がＩである（７８０Ｉ）、配列番号１と少なくとも８０％の配列同一性を有するポリペプチドをコードする、項目１～９のいずれかに記載の組換えＡＡＶベクター。
(項目１１)
前記ＧＡＡポリペプチドをコードする前記核酸配列が、配列番号３、または配列番号３と少なくとも８０％、もしくは少なくとも８５％、もしくは少なくとも９０％の配列同一性を有する核酸配列であり、配列番号３は、アミノ酸残基１９９がＲであり（１９９Ｒ）、アミノ酸残基２２３がＨであり（２２３Ｈ）、アミノ酸残基７８０がＩである（７８０Ｉ）、配列番号１と少なくとも８０％の配列同一性を有するＧＡＡポリペプチドをコードする、項目１～１０のいずれかに記載の組換えＡＡＶベクター。
(項目１２)
前記５’ＵＴＲ配列が、配列番号４１、または配列番号４１と少なくとも８０％の配列同一性を有する核酸を含む、項目１～１０のいずれかに記載の組換えＡＡＶベクター。
(項目１３)
前記５’ＵＴＲ配列が、配列番号４０、または配列番号４０と少なくとも８０％の配列同一性を有する核酸を含む、項目１～１１のいずれかに記載の組換えＡＡＶベクター。
(項目１４)
前記シグナルペプチドをコードする前記核酸配列の５’、および前記プロモーターの３’に位置するイントロン配列をさらに含む、項目１～１３のいずれかに記載の組換えＡＡＶベクター。
(項目１５)
前記イントロン配列が、ＭＶＭ配列、ＨＢＢ２配列、ＣＭＶＩＥイントロン配列、またはＵＢＣイントロン配列、またはＳＶ４０配列からなる群から選択される、項目１４に記載の組換えＡＡＶベクター。

(項目１６)
前記ＧＡＡポリペプチドが、表１に開示されるいずれかから選択されるＮ末端短縮型ＧＡＡポリペプチドである、項目１～１５のいずれかに記載の組換えＡＡＶベクター。
(項目１７)
前記ＧＡＡ遺伝子をコードする前記核酸の３’および前記３’ＩＴＲ配列の５’に位置する少なくとも１つのポリＡ配列をさらに含む、項目１～１６のいずれかに記載の組換えＡＡＶベクター。
(項目１８)
前記異種核酸配列が、３’ＵＴＲ配列をさらに含み、前記３’ＵＴＲ配列が、前記ＧＡＡポリペプチドをコードする前記核酸の３’および前記３’ＩＴＲ配列の５’に位置するか、または前記ＧＡＡポリペプチドをコードする前記核酸および前記ポリＡ配列もしくはＲＮＡ　ｐｏｌ　ＩＩターミネーター配列の間に位置する、項目１～１７のいずれかに記載の組換えＡＡＶベクター。
(項目１９) 前記異種核酸配列が、３’イントロン配列をさらに含み、前記３’イントロン配列が、前記ＧＡＡポリペプチドをコードする前記核酸の３’および前記３’ＩＴＲ配列の５’に位置するか、または前記ＧＡＡポリペプチドをコードする前記核酸および前記ポリＡ配列もしくはＲＮＡ　ｐｏｌＩＩターミネーター配列の間に位置する、項目１～１８のいずれかに記載の組換えＡＡＶベクター。
(項目２０)
前記ＩＴＲが、挿入、欠失、または置換を含む、項目１～１９のいずれかに記載の組換えＡＡＶベクター。
(項目２１)
前記ＩＴＲにおける１つまたは複数のＣｐＧアイランドが除去されている、項目２０に記載の組換えＡＡＶベクター。
(項目２２)
ａ．前記シグナルペプチドをコードする前記核酸が、
ＡＡＴシグナルペプチド（例えば、配列番号６７）、または分泌シグナル活性を有するその活性断片、例えば、配列番号６７と少なくとも約７５％、もしくは８０％、もしくは８５％、もしくは９０％、もしくは９５％、もしくは９８％、もしくは９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列をコードする核酸；
フィブロネクチンシグナルペプチド（ＦＮ１）（例えば、配列番号７３～７５）、または分泌シグナル活性を有するその活性断片、例えば、配列番号７３～７５と少なくとも約７５％、もしくは８０％、もしくは８５％、もしくは９０％、もしくは９５％、もしくは９８％、もしくは９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列をコードする核酸；
内因性ＧＡＡシグナルペプチド（配列番号５１）、または分泌シグナル活性を有するその活性断片、例えば、配列番号５１と少なくとも約７５％、もしくは８０％、もしくは８５％、もしくは９０％、もしくは９５％、もしくは９８％、もしくは９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列をコードする核酸；
ｈＩＧＦ２シグナルペプチド（例えば、配列番号７２）、または分泌シグナル活性を有するその活性断片、例えば、配列番号７２と少なくとも約７５％、もしくは８０％、もしくは８５％、もしくは９０％、もしくは９５％、もしくは９８％、もしくは９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列をコードする核酸；
ＩｇＧ１（２０１）シグナルペプチド（配列番号５４）、または分泌シグナル活性を有するその活性断片、例えば、配列番号５４と少なくとも約７５％、もしくは８０％、もしくは８５％、もしくは９０％、もしくは９５％、もしくは９８％、もしくは９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列をコードする核酸；
ｗｔＩＬ２リーダーペプチド（配列番号５５）、または分泌シグナル活性を有するその活性断片、例えば、配列番号５５と少なくとも約７５％、もしくは８０％、もしくは８５％、もしくは９０％、もしくは９５％、もしくは９８％、もしくは９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列をコードする核酸；

変異型ＩＬ２リーダーペプチド（配列番号５６）、または分泌シグナル活性を有するその活性断片、例えば、配列番号５６と少なくとも約７５％、もしくは８０％、もしくは８５％、もしくは９０％、もしくは９５％、もしくは９８％、もしくは９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列をコードする核酸
からなる群のいずれかから選択され；
ｂ．前記ＧＡＡポリペプチドをコードする前記核酸が、配列番号３、配列番号４、配列番号５、配列番号６、配列番号７、配列番号８、配列番号９、配列番号１０、配列番号１１、配列番号１２、配列番号１３、配列番号１４、配列番号１５、配列番号１６、配列番号１７、配列番号１８、または配列番号１～１８と少なくとも６０％、もしくは７０％、もしくは８０％、８５％、もしくは９０％、もしくは９５％、もしくは９８％、もしくは９９％の配列同一性を有する核酸配列からなる群のいずれかから選択される、
項目１～２１のいずれかに記載の組換えＡＡＶベクター。
(項目２３) 前記ＧＡＡポリペプチドをコードする前記核酸が、配列番号３、または配列番号３と少なくとも６０％、もしくは７０％、もしくは８０％、８５％、もしくは９０％、もしくは９５％、もしくは９８％、もしくは９９％の配列同一性を有する核酸配列から選択され、配列番号３は、アミノ酸残基１９９がＲであり（１９９Ｒ）、アミノ酸残基２２３がＨであり（２２３Ｈ）、アミノ酸残基７８０がＩである（７８０Ｉ）、配列番号１と少なくとも８５％の配列同一性のＧＡＡポリペプチドをコードする、項目２２に記載の組換えＡＡＶベクター。
(項目２４)
前記ＧＡＡポリペプチドをコードする前記核酸が、配列番号１のアミノ酸残基３５、４０、５０、５７、６０、６８、６９、７０、７２、７４、７７９、７９０、７９１、７９２、７９３、もしくは７９６のいずれかで開始するＧＡＡポリペプチド、またはアミノ酸残基１９９がＲであり（１９９Ｒ）、アミノ酸残基２２３がＨであり（２２３Ｈ）、アミノ酸残基７８０がＩである（７８０Ｉ）、配列番号１と８０％同一の配列をコードする、項目１～２３のいずれかに記載の組換えＡＡＶベクター。
(項目２５)
前記ＧＡＡポリペプチドが、前記ＧＡＡポリペプチドのＮ末端に付着した内因性ＧＡＡシグナルペプチド、または前記ＧＡＡポリペプチドのＮ末端に付着した異種シグナルペプチドを有し、前記内因性シグナルペプチドが、配列番号５９のアミノ酸配列、または配列番号５９と少なくとも８０％の配列同一性の配列を有し、前記異種シグナルペプチドが、配列番号６０（２０１　ＩｇＧシグナルペプチド）、もしくはＩＬ２野生型シグナルペプチド（配列番号６１）、改変ＩＬ２シグナルペプチド（配列番号６２）、Ａ２Ｍシグナルペプチド（配列番号６３）、もしくはＰＺＰシグナルペプチド（配列番号６４）、もしくは人工シグナルペプチド（配列番号６５）、もしくはカテプシンＬシグナルペプチド（配列番号６６）、または配列番号６０～６６と少なくとも９０％の配列同一性のシグナルペプチドからなる群から選択される、項目２４に記載の組換えＡＡＶベクター。
(項目２６)
前記肝臓特異的プロモーターが、配列番号８６、８８、９１～９６、１４６～１５０もしくは４３９～４４１、または配列番号８６、８８、９１～９６、１４６～１５０もしくは４３９～４４１と少なくとも８０％の配列同一性を有する肝臓特異的プロモーターのいずれかから選択される、項目１～２５のいずれかに記載の組換えＡＡＶベクター。
(項目２７)
前記肝臓特異的プロモーターが、配列番号９８もしくは９９、または配列番号９８もしくは９９と少なくとも８０％の配列同一性を有する肝臓特異的プロモーターのいずれかから選択される、項目１～２５のいずれかに記載の組換えＡＡＶベクター。
(項目２８)
前記肝臓特異的プロモーターが、配列番号９７、または配列番号９７と少なくとも８０％の配列同一性を有する肝臓特異的プロモーターである、項目１～２５のいずれかに記載の組換えＡＡＶベクター。

(項目２９)
前記組換えベクターが、配列番号２７のプラスミドから製造されている、項目１～２８のいずれかに記載の組換えＡＡＶベクター。
(項目３０)
前記核酸が、配列番号２５またはその機能的断片を含む、項目１～２９のいずれかに記載の組換えＡＡＶベクター。
(項目３１)
キメラＡＡＶベクター、ハプロイドＡＡＶベクター、ハイブリッドＡＡＶベクター、またはポリプロイドＡＡＶベクターである、項目１～３０のいずれかに記載の組換えＡＡＶベクター。
(項目３２)
合理的ハプロイドベクター、モザイクＡＡＶベクター、化学修飾ＡＡＶベクター、または任意のＡＡＶ血清型由来のＡＡＶベクターである、項目１～３１のいずれかに記載の組換えＡＡＶベクター。
(項目３３)
ＡＡＶＸＬ３２ベクター、ＡＡＶＸＬ３２．１ベクター、ＡＡＶ８ベクター、または少なくとも１つのＡＡＶ８カプシドタンパク質を含むハプロイドＡＡＶ８ベクターからなる群から選択される、項目１～３２のいずれかに記載の組換えＡＡＶベクター。
(項目３４)
血清型がＡＡＶ３ｂである、項目１～３３のいずれかに記載の組換えＡＡＶベクター。
(項目３５)
前記ＡＡＶ３ｂ血清型が、２６５Ｄ、５４９Ａ、Ｑ２６３Ｙのいずれかから選択されるカプシドタンパク質における１つまたは複数の変異を含む、項目３４に記載の組換えＡＡＶベクター。
(項目３６)
前記ＡＡＶ３ｂ血清型が、ＡＡＶ３ｂ２６５Ｄ、ＡＡＶ３ｂ２６５Ｄ５４９Ａ、ＡＡＶ３ｂ５４９ＡもしくはＡＡＶ３ｂＱ２６３Ｙ、またはＡＡＶ３ｂＳＡＳＴＧのいずれかから選択される、項目３５に記載の組換えＡＡＶベクター。
(項目３７)
前記ポリＡ配列が全長ＨＧＦポリＡ配列である、項目１～３６のいずれかに記載の組換えＡＡＶベクター。
(項目３８)
ポリＡ配列が、配列番号４２、４３もしくは４４、または配列番号４２～４４と少なくとも８０％の配列同一性の核酸配列から選択される、項目３７に記載の組換えＡＡＶベクター。
(項目３９)
前記逆ＲＮＡ　ｐｏｌ　ＩＩターミネーター配列が、配列番号４５、または配列番号４５と少なくとも８０％の配列同一性の核酸配列である、項目１～３８のいずれかに記載の組換えＡＡＶベクター。
(項目４０)
薬学的に許容される担体中に先の項目のいずれか一項に記載の組換えＡＡＶベクターを含む医薬組成物。
(項目４１)
ポンペ病もしくはグリコーゲン貯蔵疾患ＩＩ型（ＧＳＤ　ＩＩ、酸性マルターゼ欠損症）を有するか、またはアルファ－グルコシダーゼ（ＧＡＡ）ポリペプチドにおける欠損を有する対象を処置するための方法であって、先の項目のいずれか一項に記載の組換えＡＡＶベクター、またはｒＡＡＶゲノムもしくは核酸配列のいずれかを前記対象に投与するステップを含む、方法。
(項目４２)
前記ＡＡＶベクターが、配列番号２７のプラスミドから製造されている、項目４１に記

載の方法。
(項目４３)
前記組換えＡＡＶベクターが、配列番号３の核酸配列またはその機能的断片を含む、項目４１～４２のいずれかに記載の方法。
(項目４４)
前記組換えＡＡＶベクターが、配列番号２３の核酸配列またはその機能的バリアントを含む、項目４１～４３のいずれかに記載の方法。
(項目４５)
ＧＡＡポリペプチドが、前記対象の肝臓から分泌され、分泌されたＧＡＡの骨格筋組織、心筋組織、横隔膜筋組織、またはそれらの組合せによる取り込みがあり、前記分泌されたＧＡＡの取り込みが、前記組織中のリソソームグリコーゲン貯蔵の低減をもたらす、項目４１～４４のいずれかに記載の方法。
(項目４６)
前記対象に投与する前記ステップが、筋肉内、皮下、脊髄内、大槽内、髄腔内、静脈内の投与のいずれかから選択される、項目４５に記載の方法。
(項目４７)
前記組換えＡＡＶベクターが、キメラＡＡＶベクター、ハプロイドＡＡＶベクター、ハイブリッドＡＡＶベクターまたはポリプロイドＡＡＶベクターである、項目４１～４６のいずれかに記載の方法。
(項目４８)
前記組換えＡＡＶベクターが、合理的ハプロイドベクター、モザイクＡＡＶベクター、化学修飾ＡＡＶベクター、または任意のＡＡＶ血清型由来のＡＡＶベクターである、項目４１～４７のいずれかに記載の方法。
(項目４９)
前記組換えＡＡＶベクターが、ＡＡＶＸＬ３２ベクター、またはＡＡＶＸＬ３２．１ベクター、またはＡＡＶ８ベクター、または少なくとも１つのＡＡＶ８カプシドタンパク質を含むハプロイドＡＡＶ８ベクターである、項目４１～４８のいずれかに記載の方法。
(項目５０)
前記組換えＡＡＶベクターが、ＡＡＶ８ベクターである、項目４１～４９のいずれかに記載の方法。
(項目５１)
前記組換えＡＡＶベクターが、１．０Ｅ１１ｖｇ／ｋｇ～５．０Ｅ１３ｖｇ／ｋｇの投薬量範囲で投与される、項目４１～５０のいずれかに記載の方法。
(項目５２)
ＧＡＡタンパク質酵素補充療法を受けるステップ、および前記組換えＡＡＶベクターの投与と同じ日、翌日、またはその後の１日目～２６週間のいずれかの時にＧＡＡタンパク質酵素補充療法（ＥＲＴ）を離脱するステップをさらに含む、項目４１～５１のいずれかに記載の方法。
(項目５３)
配列番号３、または配列番号３と少なくとも８０％の配列同一性の核酸配列を含む核酸構築物。
(項目５４)
配列番号３の前記核酸配列、またはそれと８０％の配列同一性を有する核酸の発現が、配列番号１と少なくとも８０％の配列同一性を有するＧＡＡポリペプチドをコードし、１９９位にＲ、２２３位にＨおよび７８０位にＩが存在する、項目５３に記載の核酸。
(項目５５)
配列番号２３、または配列番号２３と少なくとも８０％の配列同一性の核酸配列を含む核酸構築物。
(項目５６)
配列番号３もしくは配列番号２５、または配列番号３もしくは２５と少なくとも８０％

の配列同一性の核酸配列を含む、項目５５に記載の核酸構築物。
(項目５７)
配列番号３の前記核酸配列、またはそれと８０％の配列同一性を有する核酸の発現が、配列番号１と少なくとも８０％の配列同一性を有するＧＡＡポリペプチドをコードし、１９９位にＲ、２２３位にＨおよび７８０位にＩが存在する、項目５６に記載の核酸。
(項目５８)
項目５３～５７のいずれかに記載の核酸構築物を含む組換えＡＡＶ。
(項目５９)
前記ＡＡＶが、前記ＧＡＡのＮ末端の少なくとも１個のアミノ酸を欠く、項目１に記載の組換えＡＡＶベクター。
(項目６０)
前記ＡＡＶが、前記ＧＡＡのＮ末端の少なくとも５、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５個、またはそれよりも多くのアミノ酸を欠く、項目１に記載の組換えＡＡＶベクター。
(項目６１)
前記異種シグナルペプチドが、前記内因性ＧＡＡシグナルペプチドまたはその一部分の直後に挿入されている、項目１に記載の組換えＡＡＶベクター。

【国際調査報告】

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.
PCT/US2023/015531

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8) - INV. - C12N 15/864; A61K 38/47; A61K 48/00; C12N 9/26 (2023.01)
ADD. - C12N 15/12 (2023.01)

CPC - INV. - A61K 48/0058; C12N 15/8645; A61K 38/47; C12N 9/2428 (2023.05)
ADD. - C12N 2750/14111 (2023.05)

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 database consulted during the international search (name of database 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 2021/102107 A1 (ASKLEPIOS BIOPHARMACEUTICAL INC.) 27 May 2021 (27.05.2021) entire document | 1, 6 |
| A | WO 2020/102667 A2 (ASKLEPIOS BIOPHARMACEUTICAL INC.) 22 May 2020 (22.05.2020) entire document | 1, 6, 7 |
| A | US 2018/0371440 A1 (DUKE UNIVERSITY) 27 December 2018 (27.12.2018) entire document | 1, 6, 7 |
| A | US 2019/0390184 A1 (GENETHON et al.) 26 December 2019 (26.12.2019) entire document | 1, 6, 7 |

☐ 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 |
|---|---|
| 28 July 2023 | AUG 22 2023 |
| Name and mailing address of the ISA/<br>Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents<br>P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450<br>Facsimile No. 571-273-8300 | Authorized officer<br>Taina Matos<br>Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300 |

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.
PCT/US2023/015531

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

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

   a. ☐ forming part of the international application as filed.

   b. ☒ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13*ter*.1(a)).

      ☒ accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.

2. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.

3. Additional comments:

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.
PCT/US2023/015531

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

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

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 8-52
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

See extra sheet(s).

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

1, 6, 7

**Remark on Protest**

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (July 2022)

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.
PCT/US2023/015531

Continued from Box No. III Observations where unity of invention is lacking

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

Group I+: claims 1-7 and 53-61 are drawn to rAAV nucleic acid constructs comprising modified GAA signal polypeptides.

The first invention of Group I+ is restricted to a GAA polypeptide selected to be amino acid residues 28-952 of SEQ ID NO: 1, and recombinant adenovirus associated vector (rAAV) sequences and nucleic acid constructs comprising the same. It is believed that claims 1, 6, and 7, read on this first named invention and thus these claims will be searched without fee to the extent that they read on amino acid residues 28-952 of SEQ ID NO: 1.

Applicant is invited to elect additional GAA polypeptides, encoding polynucleotides, and their respective, corresponding, SEQ ID NOs to be searched in a specific combination by paying additional fee for each set of election. An exemplary election would be a GAA polypeptide selected to be amino acid residues 28-952 of SEQ ID NO: 57, and recombinant adenovirus associated vector (rAAV) sequences and nucleic acid constructs comprising the same. Additional GAA polypeptides, encoding polynucleotides, and their respective, corresponding, SEQ ID NOs will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the claims that read on any additional elected inventions. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which read on the first named invention if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched/examined.

The inventions listed in Groups I+ do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1, because under PCT Rule 13.2 they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

The Groups I+ formulas do not share a significant structural element responsible for treating POMPE disease, requiring the selection of alternative GAA polypeptides where "A recombinant adenovirus associated (rAAV) vector comprising in its genome: a. 5' and 3' AAV inverted terminal repeats (ITR) sequences, and b. located between the 5' and 3' ITRs, a heterologous nucleic acid sequence encoding all or a portion of an endogenous GAA signal peptide, a heterologous signal peptide and an alpha-glucosidase (GAA) polypeptide, wherein the GAA polypeptide comprises amino acid residues 28-952 of SEQ ID NO: 1, 57-952 of SEQ ID NO: 1, or comprises a N-terminal GAA polypeptide fragment comprising amino acids 28, 28-29, 28-30, 28-31, 28-32, or 28-33 of SEQ ID NO: 1 and a deletion of any number of amino acids from the next about 5 amino acids to about 40 amino acids after the N terminal GAA polypeptide fragment of SEQ ID NO: 1, wherein the heterologous signal peptide can be inserted immediately after the N-terminal GAA polypeptide fragment and before the remaining amino acids of the GAA polypeptide, wherein the heterologous signal peptide is optionally fused at position 57 of the remaining amino acids of the GAA polypeptide, and where the GAA polypeptide can extend to amino acid 952 of SEQ ID NO: 1, or a functional fragment thereof, and wherein the nucleic acid sequence encoding the GAA polypeptide can be codon optimized, and wherein the heterologous nucleic acid is operatively linked to a liver-specific promoter."

Additionally, even if Groups I+ were considered to share the technical features of a recombinant adenovirus associated (rAAV) vector comprising in its genome: a. 5' and 3' AAV inverted terminal repeats (ITR) sequences, and b. located between the 5' and 3' ITRs, a heterologous nucleic acid sequence encoding all or a portion of an endogenous GAA signal peptide, a heterologous signal peptide and an alpha-glucosidase (GAA) polypeptide, wherein the heterologous signal peptide can be inserted immediately after the N-terminal GAA polypeptide fragment and before the remaining amino acids of the GAA polypeptide, and wherein the nucleic acid sequence encoding the GAA polypeptide can be codon optimized, and wherein the heterologous nucleic acid is operatively linked to a liver-specific promoter; and a nucleic acid construct. However, these shared technical features do not represent a contribution over the prior art.

Specifically, WO 2020/102667 to Asklepios Biopharmaceutical Inc. discloses a recombinant adenovirus associated (rAAV) vector (the targeted vector is a recombinant AAV (rAAV) vector, as disclosed herein, Para. [0017]) comprising in its genome: a. 5' and 3' AAV inverted terminal repeats (ITR) sequences, and b. located between the 5' and 3' ITRs, a heterologous nucleic acid sequence encoding all or a portion of an endogenous GAA signal peptide, a heterologous signal peptide and an alpha-glucosidase (GAA) polypeptide, wherein the heterologous signal peptide can be inserted immediately after the N-terminal GAA polypeptide fragment and before the remaining amino acids of the GAA polypeptide (nucleic acid sequence encoding a fusion polypeptide comprising a lysosomal targeting peptide and a lysosomal enzyme flanked between a 5' and 3' AAV inverted terminal repeats (ITR) sequence, Para. [0018]; heterologous nucleic acid sequence further comprises a secretory signal peptide located 5' of the lysosomal targeting peptide, e.g., selected from any of: AAT signal peptide, a fibronectin signal peptide (FN1), a GAA signal peptide, or an active fragment thereof having secretory signal activity., Para. [0066]), and wherein the nucleic acid sequence encoding the GAA polypeptide can be codon optimized (vector comprises a nucleic acid sequence encoding a GAA protein which is a codon optimized GAA nucleic acid sequence, Para. [00136]), and wherein the heterologous nucleic acid is operatively linked to a liver-specific promoter (wherein the heterologous nucleic acid is operatively linked to a liver specific promoter, Para. [0019]); and a nucleic acid construct (nucleic acids constructs, Para. [0011]).

The inventions listed in Groups I+ therefore lack unity under Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical features.

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） |
|---|---|---|---|---|---|
| *Ｃ１２Ｎ* | *7/01* | *(2006.01)* | Ｃ１２Ｎ | 7/01 | |
| *Ａ６１Ｋ* | *35/76* | *(2015.01)* | Ａ６１Ｋ | 35/76 | |
| *Ａ６１Ｐ* | *43/00* | *(2006.01)* | Ａ６１Ｐ | 43/00 | |
| *Ａ６１Ｋ* | *48/00* | *(2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 48/00 | |
| *Ｃ１２Ｎ* | *9/24* | *(2006.01)* | Ｃ１２Ｎ | 9/24 | |
| *Ｃ０７Ｋ* | *19/00* | *(2006.01)* | Ｃ０７Ｋ | 19/00 | |
| *Ｃ０７Ｋ* | *14/47* | *(2006.01)* | Ｃ０７Ｋ | 14/47 | |

(32)優先日　令和5年2月10日(2023.2.10)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,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,ME,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,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MU,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,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

弁護士　山本 健策
(72)発明者　アンゲラ マルティネス， シャビエル
アメリカ合衆国 ノースカロライナ ２７７０９， リサーチ トライアングル パーク， ティー．ダブリュー． アレクサンダー ドライブ ２０， スイート １１０， アスクレピオス バイオファーマシューティカル， インコーポレイテッド 気付
(72)発明者　スアレス， レスター
アメリカ合衆国 ノースカロライナ ２７７０９， リサーチ トライアングル パーク， ティー．ダブリュー． アレクサンダー ドライブ ２０， スイート １１０， アスクレピオス バイオファーマシューティカル， インコーポレイテッド 気付
(72)発明者　ハモンド， スコット
アメリカ合衆国 ノースカロライナ ２７７０９， リサーチ トライアングル パーク， ティー．ダブリュー． アレクサンダー ドライブ ２０， スイート １１０， アスクレピオス バイオファーマシューティカル， インコーポレイテッド 気付
(72)発明者　トレチャコヴァ， アンナ
アメリカ合衆国 ノースカロライナ ２７７０９， リサーチ トライアングル パーク， ティー．ダブリュー． アレクサンダー ドライブ ２０， スイート １１０， アスクレピオス バイオファーマシューティカル， インコーポレイテッド 気付

Ｆターム（参考）　4B065　AA95X AA95Y AB01 AC14 BA02 CA24 CA44
4C084　AA13 NA13 ZC54
4C087　AA01 AA02 BC83 NA13 ZC54
4H045　AA10 AA20 AA30 BA10 BA41 CA40 DA89 EA20 FA74