(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7403852号
(P7403852)

(45)発行日　令和5年12月25日(2023.12.25)

(24)登録日　令和5年12月15日(2023.12.15)

(51)国際特許分類			FI		
A61K 35/76	*(2015.01)*		A61K	35/76	
A61K 48/00	*(2006.01)*		A61K	48/00	
A61K 38/44	*(2006.01)*		A61K	38/44	ZNA
A61P 27/02	*(2006.01)*		A61P	27/02	
A61P 43/00	*(2006.01)*		A61P	43/00	121

請求項の数　23　（全155頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2021-509893(P2021-509893)
(86)(22)出願日　令和1年8月20日(2019.8.20)
(65)公表番号　特表2021-534201(P2021-534201A)
(43)公表日　令和3年12月9日(2021.12.9)
(86)国際出願番号　PCT/CN2019/101538
(87)国際公開番号　WO2020/038352
(87)国際公開日　令和2年2月27日(2020.2.27)
審査請求日　令和4年8月19日(2022.8.19)
(31)優先権主張番号　PCT/CN2018/103937
(32)優先日　平成30年9月4日(2018.9.4)
(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)
(31)優先権主張番号　PCT/CN2018/118662
(32)優先日　平成30年11月30日(2018.11.30)
最終頁に続く

(73)特許権者　521001087
ウーハン ニューロフス バイオテクノロジー リミテッド カンパニー
WUHAN NEUROPHTH BIO TECHNOLOGY LIMITED COMPANY
中華人民共和国 フーペイ 430060，ウーハン，アベニュー ガオシン ナンバー666，シー270－271 ビー1 C270－271 B1，No．666 Ave Gaoxin，Wuhan，Hubei 430060（CN）
(74)代理人　110000659
弁理士法人広江アソシエイツ特許事務所
(72)発明者　リー，ビン
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　レーベル遺伝性視神経症を治療するための組成物及び方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

それを必要とする患者における<u>レーベル遺伝性視神経症（ＬＨＯＮ）</u>を治療するために、第２医薬組成物と組み合わせて使用するための医薬組成物であって、該医薬組成物は、

ｉ）ミトコンドリア指向性ペプチドをコードする核酸配列、

ｉｉ）配列番号６と少なくとも９０％同一である核酸配列を含む、ミトコンドリアタンパク質をコードする核酸配列、及び

ｉｉｉ）３’ＵＴＲ核酸配列

を含み、プロモーターが機能可能に連結された組換え核酸を含むアデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）を治療的有効量含み、

<u>前記ミトコンドリアタンパク質は、機能性ＮＤ４ポリペプチドであり、</u>

前記医薬組成物は、前記患者の眼内又は硝子体内へ投与され、

前記第２医薬組成物はステロイドを含み、前記ステロイドはメチルプレドニゾロン又はプレドニゾンであり、且つ前記ステロイドは、前記医薬組成物の前記投与の前に２日間にわたって毎日投与される、前記医薬組成物。

【請求項２】

前記ミトコンドリアタンパク質をコードする前記核酸配列が、配列番号１６０と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチドをコードする、請求項１に記載の医薬組成物。

【請求項３】

前記ミトコンドリア指向性ペプチドをコードする核酸配列が、配列番号１２６～１５９からなる群から選択される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチドをコードする、請求項１または請求項２に記載の医薬組成物。

【請求項４】

前記ミトコンドリア指向性ペプチドをコードする核酸配列が、配列番号２～４からなる群から選択される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である核酸配列を含む、請求項１～３のいずれか１項に記載の医薬組成物。

【請求項５】

前記３’ＵＴＲ核酸配列が、配列番号１３、１４及び１１１～１２５からなる群から選択される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である核酸配列を含む、請求項１～４のいずれか１項に記載の医薬組成物。

【請求項６】

前記組換え核酸が、配列番号１５～１６、２９～３０、４３～４４、５７～５８、及び７１～７２からなる群から選択される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である配列を含む、請求項１に記載の医薬組成物。

【請求項７】

前記組換え核酸は、配列番号１５の配列を含む、請求項１に記載の医薬組成物。

【請求項８】

約０．０１～０．１ｍＬの前記医薬組成物が硝子体内注射によって投与されるように用いられる、請求項１～７のいずれか１項に記載の医薬組成物。

【請求項９】

前記ステロイドが、経口または静脈内投与される、請求項１～８のいずれか１項に記載の医薬組成物。

【請求項１０】

前記ステロイドが、前記医薬組成物の投与の後２週間、３週間、又は４週間にわたって毎日投与される、請求項１～９のいずれか１項に記載の医薬組成物。

【請求項１１】

前記ステロイドが、１ｍｇ／６０ｋｇ～４０ｍｇ／６０ｋｇの１日投薬量で投与される、請求項１０に記載の医薬組成物。

【請求項１２】

前記ステロイドがメチルプレドニゾロンであり、約３０ｍｇ／６０ｋｇ～約４０ｍｇ／６０ｋｇ、または約３０ｍｇ～約４０ｍｇの１日投薬量で投与されるように用いられる、請求項１１に記載の医薬組成物。

【請求項１３】

前記ステロイドがプレドニゾンであり、約５０ｍｇ／６０ｋｇ～約７０ｍｇ／６０ｋｇの１日投薬量で投与されるように用いられる、請求項１０に記載の医薬組成物。

【請求項１４】

前記ステロイドが前記医薬組成物の前記投与の後にさらに投与されるように用いられる、請求項１に記載の医薬組成物。

【請求項１５】

前記ステロイドがメチルプレドニゾロンであり、約７０ｍｇ／６０ｋｇ～９０ｍｇ／６０ｋｇ、または約７０ｍｇ～９０ｍｇの１日投薬量で投与されるように用いられる、請求項１４に記載の医薬組成物。

【請求項１６】

前記ステロイドがメチルプレドニゾロンであり、前記メチルプレドニゾロンが前記医薬組成物の前記投与の後に少なくとも７週間にわたって毎日投与され、前記メチルプレドニ

ゾロンの前記投薬量が毎週低減されるように用いられる、請求項１４に記載の医薬組成物。
【請求項１７】
前記ステロイドがプレドニゾンであり、約５０ｍｇ／６０ｋｇ～７０ｍｇ／６０ｋｇ、または約５０ｍｇ～約７０ｍｇの１日投薬量で投与されるように用いられる、請求項１４に記載の医薬組成物。
【請求項１８】
前記プレドニゾンが前記医薬組成物の前記投与の後に少なくとも７日間にわたって投与されるように用いられる、請求項１７に記載の医薬組成物。
【請求項１９】
７日後に前記プレドニゾンが、約３０ｍｇ／６０ｋｇ～約５０ｍｇ／６０ｋｇ、または約３０ｍｇ～５０ｍｇの１日投薬量で投与されるように用いられる、請求項１８に記載の医薬組成物。
【請求項２０】
前記ステロイドがプレドニゾンであり、前記医薬組成物の投与の後に少なくとも１１日間にわたって毎日投与されるように用いられる、請求項１に記載の医薬組成物。
【請求項２１】
クレアチンリン酸ナトリウムを前記患者に投与することをさらに含むように用いられる、請求項１に記載の医薬組成物。
【請求項２２】
前記ＡＡＶがＡＡＶ２である、請求項１に記載の医薬組成物。
【請求項２３】
それを必要とする患者におけるレーベル遺伝性視神経症（ＬＨＯＮ）を治療するために、第２医薬組成物と組み合わせて使用するための医薬組成物であって、該医薬組成物は、
ｉ）ミトコンドリア指向性ペプチドをコードする核酸配列であって、前記核酸配列が配列番号１～５からなる群から選択される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、若しくは１００％同一であるか、又は前記ミトコンドリア指向性ペプチドが、配列番号１２６～１５９からなる群から選択される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一であるアミノ配列を含む、核酸配列、
ｉｉ）配列番号６と少なくとも９０％同一である核酸配列を含む、ミトコンドリアタンパク質をコードする核酸配列、及び
ｉｉｉ）配列番号１３、１４及び１１１～１２５からなる群から選択される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である３’ＵＴＲ核酸配列；
を含み、プロモーターが機能可能に連結された組換え核酸を含むアデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）を治療的有効量含み、
前記ミトコンドリアタンパク質は、機能性ＮＤ４ポリペプチドであり、
前記医薬組成物は、前記患者の眼内又は硝子体内へ投与され、
前記第２医薬組成物はメチルプレドニゾロン又はプレドニゾンを含み、且つ前記メチルプレドニゾロン又はプレドニゾンは、前記医薬組成物の前記投与の前に２日間にわたって毎日投与される、前記医薬組成物。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
本出願は、２０１８年９月４日に出願されたＰＣＴ出願第ＰＣＴ／ＣＮ２０１８／１０３９３７号、２０１８年１１月２日に出願されたＰＣＴ出願第ＰＣＴ／ＣＮ２０１８／１１３７９９号、２０１８年１０月２２日に出願された中国出願第ＣＮ２０１８１１２３０８５６．２号、２０１８年１１月３０日に出願されたＰＣＴ出願第ＰＣＴ／ＣＮ２０１８／１１８６６２号、２０１８年１０月１９日に出願された中国出願第ＣＮ２０１８１１２

２１３０５．Ｘ号、２０１９年１月４日に出願されたＰＣＴ出願第ＰＣＴ／ＣＮ２０１９／０７０４６１号、２０１８年８月２０日に出願された中国出願第ＣＮ２０１８１０９４８１９３．１号の利益を主張するものであり、参照によりこれらの各々の全体を本明細書に援用する。

【０００２】

配列表の参照

本出願は、ＥＦＳ－Ｗｅｂを通じてＡＳＣＩＩ形式で提出された配列表を含み、これをもって参照によりその全体を援用する。上記ＡＳＣＩＩコピーは、２０１９年８月１６日に作成されたものであるが、名前がＷＮＢＴ－００５＿０２ＷＯ＿ＳＴ２５．ｔｘｔであり、サイズが２９８ｋｂである。

【背景技術】

【０００３】

レーベル遺伝性視神経症（ＬＨＯＮ）は、急性または亜急性中心視力喪失を招く、ミトコンドリアに関する遺伝性の（母親から子に移される）網膜神経節細胞（ＲＧＣ）及びその軸索の変性症であり、主に若年成人男性がこれに侵される。ＬＨＯＮは母親を通じてのみ移される、というのも、その主因が（核ではなく）ミトコンドリアのゲノムの突然変異であり、卵子のみが胚にミトコンドリアを与えるからである。ＬＨＯＮは大抵、３つの病原性ミトコンドリアＤＮＡ（ｍｔＤＮＡ）点突然変異のうちの１つに起因する。これらの突然変異は、ミトコンドリアにおける酸化的リン酸化鎖の複合体ＩのＮＡＤＨ脱水素酵素サブユニット４タンパク質（ＮＤ４）、ＮＡＤＨ脱水素酵素サブユニット１タンパク質（ＮＤ１）及びＮＡＤＨ脱水素酵素サブユニット６タンパク質（ＮＤ６）のサブユニット遺伝子のそれぞれヌクレオチド位置１１７７８のＧからＡ（Ｇ１１７７８Ａ）、３４６０のＧからＡ（Ｇ３４６０Ａ）、及び１４４８４のＴからＣ（Ｔ１４４８４Ｃ）にある。各突然変異は永久的視力喪失の著しいリスクを有すると考えられている。それは通常、痛みを伴うことなく数週間～数ヶ月のうちに進行し、ついには両眼の視力が０．１未満に低下するが、これは患者の生活の質に重大な影響を及ぼすものである。２つのＬＨＯＮ突然変異体Ｇ３４６０Ａ及びＴ１４４８４Ｃは、患者の血小板から単離されるミトコンドリアのＮＡＤＨ脱水素酵素活性を８０％減少させる。中国人のＬＨＯＮ患者の９０パーセントはＧ１１７７８Ａ突然変異を保有している。Ｇ１１７７８Ａ突然変異はＮＤ４タンパク質においてアルギニンをヒスチジンに変化させ、結果としてＬＨＯＮ患者に機能不全及び視神経損傷をきたす。より高いトランスフェクション効率及び治療有効性を有する、ＬＨＯＮを治療するための組成物及び方法を開発する必要がある。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【０００４】

【課題を解決するための手段】

【０００５】

本明細書では、組換え核酸、医薬組成物、及びＬＨＯＮを治療する方法を開示する。一態様において本明細書では、組換え核酸であって、ミトコンドリア指向性配列；配列番号７、８、１０及び１２からなる群から選択される配列と少なくとも９９％同一である配列を含むミトコンドリアタンパク質コード配列；ならびに３’ＵＴＲ核酸配列を含む、当該組換え核酸を開示する。

【０００６】

ある場合には、ミトコンドリア指向性配列は、配列番号１２９～１５９からなる群から選択される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一であるペプチド配列を含むポリペプチドをコードする。ある場合には、ミトコンドリア指向性配列は、配列番号２に示される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である配列を含む。ある場合には、ミトコンドリア指向性配列は、配列番号３に示される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１

００％同一である配列を含む。ある場合には、ミトコンドリア指向性配列は、配列番号４に示される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である配列を含む。ある場合には、ミトコンドリア指向性配列は、配列番号５に示される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である配列を含む。

【０００７】

ある場合には、ミトコンドリアタンパク質コード配列は、配列番号７または配列番号８に示される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である配列を含む。ある場合には、ミトコンドリアタンパク質コード配列は、配列番号１０に示される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である配列を含む。ある場合には、ミトコンドリアタンパク質コード配列は、配列番号１２に示される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である配列を含む。

【０００８】

ある場合には、３’ＵＴＲ核酸配列は、配列番号１１１～１２５からなる群から選択される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である配列を含む。ある場合には、３’ＵＴＲ核酸配列は、配列番号１３または配列番号１４に示される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である配列を含む。

【０００９】

ある場合には、組換え核酸は、配列番号１７～２０、２３～２４、２７～２８、３１～３４、３７～３８、４１～４２、４５～４８、５１～５２、５５～５６、５９～６２、６５～６６、６９～７０、７３～７６、７９～８０、及び８３～８４からなる群から選択される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である配列を含む。

【００１０】

別の態様において本明細書では、組換え核酸であって、配列番号２、３、４及び５からなる群から選択される配列と少なくとも９０％同一である配列を含むミトコンドリア指向性配列；ミトコンドリアタンパク質コード配列であってミトコンドリアタンパク質を含むポリペプチドをコードする当該ミトコンドリアタンパク質コード配列；ならびに３’ＵＴＲ核酸配列を含む、当該組換え核酸を開示する。

【００１１】

ある場合には、ミトコンドリア指向性配列は、配列番号２に示される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である配列を含む。ある場合には、ミトコンドリア指向性配列は、配列番号３に示される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である配列を含む。ある場合には、ミトコンドリア指向性配列は、配列番号４に示される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である配列を含む。ある場合には、ミトコンドリア指向性配列は、配列番号５に示される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である配列を含む。

【００１２】

ある場合には、ミトコンドリアタンパク質は、ＮＡＤＨ脱水素酵素４（ＮＤ４）、ＮＡＤＨ脱水素酵素６（ＮＤ６）、ＮＡＤＨ脱水素酵素１（ＮＤ１）及びそれらの変異体からなる群から選択される。ある場合には、ミトコンドリアタンパク質はＮＡＤＨ脱水素酵素４（ＮＤ４）またはその変異体を含む。ある場合には、ミトコンドリアタンパク質は、配列番号１６０に示される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一であるペプチド配列を含む。ある場合には、ミトコンドリアタンパク質コード配列は、配列番号６、７または８に示される配列と少なく

とも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である配列を含む。ある場合には、ミトコンドリアタンパク質はＮＡＤＨ脱水素酵素６（ＮＤ６）またはその変異体を含む。ある場合には、ミトコンドリアタンパク質は、配列番号１６１に示される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である配列を含む。ある場合には、ミトコンドリアタンパク質コード配列は、配列番号９または配列番号１０に示される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である配列を含む。ある場合には、ミトコンドリアタンパク質はＮＡＤＨ脱水素酵素１（ＮＤ１）またはその変異体を含む。ある場合には、ミトコンドリアタンパク質は、配列番号１６２に示される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である配列を含む。ある場合には、ミトコンドリアタンパク質コード配列は、配列番号１１または配列番号１２に示される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である配列を含む。

【００１３】

ある場合には、３’ＵＴＲ核酸配列はミトコンドリア指向性配列の３’に位置する。ある場合には、３’ＵＴＲ核酸配列は、ｈｓＡＣＯ２、ｈｓＡＴＰ５Ｂ、ｈｓＡＫ２、ｈｓＡＬＤＨ２、ｈｓＣＯＸ１０、ｈｓＵＱＣＲＦＳ１、ｈｓＮＤＵＦＶ１、ｈｓＮＤＵＦＶ２、ｈｓＳＯＤ２、ｈｓＣＯＸ６ｃ、ｈｓＩＲＰ１、ｈｓＭＲＰＳ１２、ｈｓＡＴＰ５Ｊ２、ｒｎＳＯＤ２及びｈｓＯＸＡ１Ｌからなる群から選択される配列を含む。ある場合には、３’ＵＴＲ核酸配列は、配列番号１１１～１２５からなる群から選択される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である配列を含む。ある場合には、３’ＵＴＲ核酸配列は、配列番号１３または配列番号１４に示される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である配列を含む。

【００１４】

ある場合には、ミトコンドリア指向性配列は３’ＵＴＲ核酸配列の５’に位置する。ある場合には、ミトコンドリア指向性配列はミトコンドリア指向性配列の３’に位置する。

【００１５】

ある場合には、組換え核酸は、配列番号２９～８４からなる群から選択される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である配列を含む。

【００１６】

別の態様において本明細書では、組換え核酸であって、ミトコンドリア指向性配列；配列番号７、８、１０及び１２からなる群から選択される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である配列を含むミトコンドリアタンパク質コード配列；ならびに３’ＵＴＲ核酸配列を含む、当該組換え核酸を開示する。

【００１７】

ある場合には、ミトコンドリア指向性配列は、ｈｓＣＯＸ１０、ｈｓＣＯＸ８、ｓｃＲＰＭ２、ｌｃＳｉｒｔ５、ｔｂＮＤＵＳ７、ｎｃＱＣＲ２、ｈｓＡＴＰ５Ｇ２、ｈｓＬＡＣＴＢ、ｓｐｉｌｖ１、ｇｍＣＯＸ２、ｃｒＡＴＰ６、ｈｓＯＰＡ１、ｈｓＳＤＨＤ、ｈｓＡＤＣＫ３、ｏｓＰ０６４４Ｂ０６．２４－２、Ｎｅｕｒｏｓｐｏｒａ ｃｒａｓｓａ ＡＴＰ９（ｎｃＡＴＰ９）、ｈｓＧＨＩＴＭ、ｈｓＮＤＵＦＡＢ１、ｈｓＡＴＰ５Ｇ３、ｃｒＡＴＰ６＿ｈｓＡＤＣＫ３、ｎｃＡＴＰ９＿ｎｃＡＴＰ９、ｚｍＬＯＣ１００２８２１７４、ｎｃＡＴＰ９＿ｚｍＬＯＣ１００２８２１７４＿ｓｐｉｌｖ１＿ｎｃＡＴＰ９、ｚｍＬＯＣ１００２８２１７４＿ｈｓＡＤＣＫ３＿ｃｒＡＴＰ６＿ｈｓＡＴＰ５Ｇ３、ｚｍＬＯＣ１００２８２１７４＿ｈｓＡＤＣＫ３＿ｈｓＡＴＰ５Ｇ３、ｎｃＡＴＰ９＿ｚｍＬＯＣ１００２８２１７４、ｈｓＡＤＣＫ３＿ｚｍＬＯＣ１００２８２１７４＿ｃｒＡＴＰ６＿ｈｓＡＴＰ５Ｇ３、ｃｒＡＴＰ６＿ｈｓＡＤＣＫ３＿ｚｍＬＯＣ１００２８２１７

４＿ｈｓＡＴＰ５Ｇ３、ｈｓＡＤＣＫ３＿ｚｍＬＯＣ１００２８２１７４、ｈｓＡＤＣＫ３＿ｚｍＬＯＣ１００２８２１７４＿ｃｒＡＴＰ６、ｎｃＡＴＰ９＿ｚｍＬＯＣ１００２８２１７４＿ｓｐｉｌｖ１＿ＧＮＦＰ＿ｎｃＡＴＰ９、及びｎｃＡＴＰ９＿ｚｍＬＯＣ１００２８２１７４＿ｓｐｉｌｖ１＿ｌｃＳｉｒｔ５＿ｏｓＰ０６４４Ｂ０６．２４－２＿ｈｓＡＴＰ５Ｇ２＿ｎｃＡＴＰ９からなる群から選択されるポリペプチドをコードする配列を含む。ある場合には、ミトコンドリア指向性配列は、配列番号１２９～１５９からなる群から選択される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一であるペプチド配列を含むポリペプチドをコードする。ある場合には、ミトコンドリア指向性配列は、配列番号２または配列番号３に示される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である配列を含む。ある場合には、ミトコンドリア指向性配列は、配列番号４に示される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である配列を含む。ある場合には、ミトコンドリア指向性配列は、配列番号５に示される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である配列を含む。

【００１８】

ある場合には、ミトコンドリアタンパク質コード配列は、配列番号７または配列番号８に示される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である配列を含む。ある場合には、ミトコンドリアタンパク質コード配列は、配列番号１０に示される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である配列を含む。ある場合には、ミトコンドリアタンパク質コード配列は、配列番号１２に示される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である配列を含む。

【００１９】

ある場合には、３’ＵＴＲ核酸配列はミトコンドリア指向性配列の３’に位置する。ある場合には、３’ＵＴＲ核酸配列は、ｈｓＡＣＯ２、ｈｓＡＴＰ５Ｂ、ｈｓＡＫ２、ｈｓＡＬＤＨ２、ｈｓＣＯＸ１０、ｈｓＵＱＣＲＦＳ１、ｈｓＮＤＵＦＶ１、ｈｓＮＤＵＦＶ２、ｈｓＳＯＤ２、ｈｓＣＯＸ６ｃ、ｈｓＩＲＰ１、ｈｓＭＲＰＳ１２、ｈｓＡＴＰ５Ｊ２、ｒｎＳＯＤ２及びｈｓＯＸＡ１Ｌからなる群から選択される配列を含む。ある場合には、３’ＵＴＲ核酸配列は、配列番号１１１～１２５からなる群から選択される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である配列を含む。ある場合には、３’ＵＴＲ核酸配列は、配列番号１３または配列番号１４に示される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である配列を含む。

【００２０】

ある場合には、ミトコンドリア指向性配列は３’ＵＴＲ核酸配列の５’に位置する。ある場合には、ミトコンドリア指向性配列はミトコンドリア指向性配列の３’に位置する。

【００２１】

ある場合には、組換え核酸は、配列番号１７～２０、２３～２４、２７～２８、３１～３４、３７～３８、４１～４２、４５～４８、５１～５２、５５～５６、５９～６２、６５～６６、６９～７０、７３～７６、７９～８０、及び８３～８４からなる群から選択される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である配列を含む。

【００２２】

別の態様において本明細書では、組換え核酸であって、配列番号２、３及び４からなる群から選択される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一であるミトコンドリア指向性配列を含む、当該組換え核酸を開示する。ある場合には、ミトコンドリア指向性配列は、配列番号２に示される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、また

は１００％同一である配列を含む。ある場合には、ミトコンドリア指向性配列は、配列番号３に示される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である配列を含む。ある場合には、ミトコンドリア指向性配列は、配列番号４に示される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である配列を含む。

【００２３】

ある場合には、組換え核酸は、ミトコンドリアタンパク質コード配列をさらに含み、当該ミトコンドリアタンパク質コード配列は、ミトコンドリアタンパク質を含むポリペプチドをコードする。ある場合には、ミトコンドリアタンパク質は、ＮＡＤＨ脱水素酵素４（ＮＤ４）、ＮＡＤＨ脱水素酵素６（ＮＤ６）、ＮＡＤＨ脱水素酵素１（ＮＤ１）及びそれらの変異体からなる群から選択される。ある場合には、ミトコンドリアタンパク質はＮＡＤＨ脱水素酵素４（ＮＤ４）またはその変異体を含む。ある場合には、ミトコンドリアタンパク質は、配列番号１６０に示される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一であるペプチド配列を含む。ある場合には、ミトコンドリアタンパク質コード配列は、配列番号６、７または８に示される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である配列を含む。ある場合には、ミトコンドリアタンパク質はＮＡＤＨ脱水素酵素６（ＮＤ６）またはその変異体を含む。ある場合には、ミトコンドリアタンパク質は、配列番号１６１に示される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である配列を含む。ある場合には、ミトコンドリアタンパク質コード配列は、配列番号９または配列番号１０に示される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である配列を含む。ある場合には、ミトコンドリアタンパク質はＮＡＤＨ脱水素酵素１（ＮＤ１）またはその変異体を含む。ある場合には、ミトコンドリアタンパク質は、配列番号１６２に示される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である配列を含む。ある場合には、ミトコンドリアタンパク質コード配列は、配列番号１１または配列番号１２に示される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である配列を含む。

【００２４】

ある場合には、組換え核酸は３’ＵＴＲ核酸配列をさらに含む。ある場合には、３’ＵＴＲ核酸配列はミトコンドリア指向性配列の３’に位置する。ある場合には、３’ＵＴＲ核酸配列は、ｈｓＡＣＯ２、ｈｓＡＴＰ５Ｂ、ｈｓＡＫ２、ｈｓＡＬＤＨ２、ｈｓＣＯＸ１０、ｈｓＵＱＣＲＦＳ１、ｈｓＮＤＵＦＶ１、ｈｓＮＤＵＦＶ２、ｈｓＳＯＤ２、ｈｓＣＯＸ６ｃ、ｈｓＩＲＰ１、ｈｓＭＲＰＳ１２、ｈｓＡＴＰ５Ｊ２、ｒｎＳＯＤ２及びｈｓＯＸＡ１Ｌからなる群から選択される配列を含む。ある場合には、３’ＵＴＲ核酸配列は、配列番号１１１～１２５からなる群から選択される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である配列を含む。ある場合には、３’ＵＴＲ核酸配列は、配列番号１３または配列番号１４に示される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である配列を含む。ある場合には、ミトコンドリア指向性配列は３’ＵＴＲ核酸配列の５’に位置する。ある場合には、ミトコンドリア指向性配列はミトコンドリア指向性配列の３’に位置する。

【００２５】

ある場合には、組換え核酸は、配列番号２９～７０からなる群から選択される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である配列を含む。

【００２６】

別の態様において本明細書では、組換え核酸であって、ミトコンドリアタンパク質コード配列を含み、ミトコンドリアタンパク質コード配列が、ミトコンドリアタンパク質を含

むポリペプチドをコードし、ミトコンドリアタンパク質コード配列が、配列番号７、８、１０及び１２からなる群から選択される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である配列を含む、当該組換え核酸を開示する。

【００２７】

ある場合には、組換え核酸はミトコンドリア指向性配列をさらに含む。ある場合には、ミトコンドリア指向性配列は、ｈｓＣＯＸ１０、ｈｓＣＯＸ８、ｓｃＲＰＭ２、ｌｃＳｉｒｔ５、ｔｂＮＤＵＳ７、ｎｃＱＣＲ２、ｈｓＡＴＰ５Ｇ２、ｈｓＬＡＣＴＢ、ｓｐｉｌｖ１、ｇｍＣＯＸ２、ｃｒＡＴＰ６、ｈｓＯＰＡ１、ｈｓＳＤＨＤ、ｈｓＡＤＣＫ３、ｏｓＰ０６４４Ｂ０６．２４－２、Ｎｅｕｒｏｓｐｏｒａ ｃｒａｓｓａ ＡＴＰ９（ｎｃＡＴＰ９）、ｈｓＧＨＩＴＭ、ｈｓＮＤＵＦＡＢ１、ｈｓＡＴＰ５Ｇ３、ｃｒＡＴＰ６＿ｈｓＡＤＣＫ３、ｎｃＡＴＰ９＿ｎｃＡＴＰ９、ｚｍＬＯＣ１００２８２１７４、ｎｃＡＴＰ９＿ｚｍＬＯＣ１００２８２１７４＿ｓｐｉｌｖ１＿ｎｃＡＴＰ９、ｚｍＬＯＣ１００２８２１７４＿ｈｓＡＤＣＫ３＿ｃｒＡＴＰ６＿ｈｓＡＴＰ５Ｇ３、ｚｍＬＯＣ１００２８２１７４＿ｈｓＡＤＣＫ３＿ｈｓＡＴＰ５Ｇ３、ｎｃＡＴＰ９＿ｚｍＬＯＣ１００２８２１７４、ｈｓＡＤＣＫ３＿ｚｍＬＯＣ１００２８２１７４＿ｃｒＡＴＰ６＿ｈｓＡＴＰ５Ｇ３、ｃｒＡＴＰ６＿ｈｓＡＤＣＫ３＿ｚｍＬＯＣ１００２８２１７４＿ｈｓＡＴＰ５Ｇ３、ｈｓＡＤＣＫ３＿ｚｍＬＯＣ１００２８２１７４、ｈｓＡＤＣＫ３＿ｚｍＬＯＣ１００２８２１７４＿ｃｒＡＴＰ６、ｎｃＡＴＰ９＿ｚｍＬＯＣ１００２８２１７４＿ｓｐｉｌｖ１＿ＧＮＦＰ＿ｎｃＡＴＰ９、及びｎｃＡＴＰ９＿ｚｍＬＯＣ１００２８２１７４＿ｓｐｉｌｖ１＿ｌｃＳｉｒｔ５＿ｏｓＰ０６４４Ｂ０６．２４－２＿ｈｓＡＴＰ５Ｇ２＿ｎｃＡＴＰ９からなる群から選択されるポリペプチドをコードする配列を含む。ある場合には、ミトコンドリア指向性配列は、配列番号１２９～１５９からなる群から選択される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一であるペプチド配列を含むポリペプチドをコードする。ある場合には、ミトコンドリア指向性配列は、配列番号２に示される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である配列を含む。ある場合には、ミトコンドリア指向性配列は、配列番号３に示される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である配列を含む。ある場合には、ミトコンドリア指向性配列は、配列番号４に示される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である配列を含む。ある場合には、ミトコンドリア指向性配列は、配列番号５に示される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である配列を含む。

【００２８】

ある場合には、ミトコンドリアタンパク質コード配列は、配列番号７または配列番号８に示される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である配列を含む。ある場合には、ミトコンドリアタンパク質コード配列は、配列番号１０に示される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である配列を含む。ある場合には、ミトコンドリアタンパク質コード配列は、配列番号１２に示される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である配列を含む。

【００２９】

ある場合には、組換え核酸は３’ＵＴＲ核酸配列をさらに含む。ある場合には、３’ＵＴＲ核酸配列はミトコンドリア指向性配列の３’に位置する。ある場合には、３’ＵＴＲ核酸配列は、ｈｓＡＣＯ２、ｈｓＡＴＰ５Ｂ、ｈｓＡＫ２、ｈｓＡＬＤＨ２、ｈｓＣＯＸ１０、ｈｓＵＱＣＲＦＳ１、ｈｓＮＤＵＦＶ１、ｈｓＮＤＵＦＶ２、ｈｓＳＯＤ２、ｈｓＣＯＸ６ｃ、ｈｓＩＲＰ１、ｈｓＭＲＰＳ１２、ｈｓＡＴＰ５Ｊ２、ｒｎＳＯＤ２及びｈｓＯＸＡ１Ｌからなる群から選択される配列を含む。ある場合には、３’ＵＴＲ核酸配列は、配

列番号１１１～１２５からなる群から選択される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である配列を含む。ある場合には、３’ＵＴＲ核酸配列は、配列番号１３または配列番号１４に示される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である配列を含む。ある場合には、ミトコンドリア指向性配列は３’ＵＴＲ核酸配列の５’に位置する。ある場合には、ミトコンドリア指向性配列はミトコンドリア指向性配列の３’に位置する。

【００３０】

ある場合には、組換え核酸は、配列番号１７～２０、２３～２４、２７～２８、３１～３４、３７～３８、４１～４２、４５～４８、５１～５２、５５～５６、５９～６２、６５～６６、６９～７０、７３～７６、７９～８０、及び８３～８４からなる群から選択される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である配列を含む。

【００３１】

別の態様において本明細書では、本明細書に開示される組換え核酸を含むウイルスベクターを開示する。ある場合には、ウイルスベクターはアデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）ベクターである。ある場合には、ＡＡＶベクターは、ＡＡＶ１、ＡＡＶ２、ＡＡＶ３、ＡＡＶ４、ＡＡＶ５、ＡＡＶ６、ＡＡＶ７、ＡＡＶ８、ＡＡＶ９、ＡＡＶ１０、ＡＡＶ１１、ＡＡＶ１２、ＡＡＶ１３、ＡＡＶ１４、ＡＡＶ１５及びＡＡＶ１６ベクターからなる群から選択される。ある場合には、ＡＡＶベクターは組換えＡＡＶ（ｒＡＡＶ）ベクターである。ある場合には、ｒＡＡＶベクターはｒＡＡＶ２ベクターである。

【００３２】

別の態様において本明細書では、本明細書に開示される任意の組換え核酸を含むアデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）を含む医薬組成物を開示する。ある場合には、医薬組成物は、その薬学的に許容される賦形剤をさらに含む。また、医薬組成物であって、本明細書に開示されるウイルスベクターと、その薬学的に許容される賦形剤とを含み、ウイルスベクターが、本明細書に開示される任意の組換え核酸を含むものである、当該医薬組成物も開示する。また、医薬組成物であって、本明細書に開示される任意の組換え核酸を含むアデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）を含み、組換え核酸が、配列番号１５に示される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である配列を含むものであり、さらに、薬学的に許容される賦形剤を含む、当該医薬組成物も開示する。

【００３３】

ある場合には、薬学的に許容される賦形剤は、リン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）、α，α－トレハロース二水和物（α，α－ｔｒｅｈａｌｏｓｅ　ｄｅｈｙｄｒａｔｅ）、Ｌ－ヒスチジン一塩酸塩一水和物、ポリソルベート２０、ＮａＣｌ、NaH_2PO_4、Na_2HPO_4、KH_2PO_4、K_2HPO_4、ポロキサマー１８８またはそれらの任意の組合せを含む。ある場合には、薬学的に許容される賦形剤は、リン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）、α，α－トレハロース二水和物（α，α－ｔｒｅｈａｌｏｓｅ　ｄｅｈｙｄｒａｔｅ）、Ｌ－ヒスチジン一塩酸塩一水和物、ポリソルベート２０、ＮａＣｌ、NaH_2PO_4、Na_2HPO_4、KH_2PO_4、K_2HPO_4、ポロキサマー１８８及びそれらの任意の組合せから選択される。ある場合には、薬学的に許容される賦形剤はポロキサマー１８８を含む。ある場合には、薬学的に許容される賦形剤は０．０００１～０．０１％のポロキサマー１８８を含む。ある場合には、薬学的に許容される賦形剤は０．００１％のポロキサマー１８８を含む。ある場合には、薬学的に許容される賦形剤は１つ以上の塩をさらに含む。ある場合には、１つ以上の塩は、ＮａＣｌ、NaH_2PO_4、Na_2HPO_4及びKH_2PO_4を含む。ある場合には、１つ以上の塩は、８０ｍＭのＮａＣｌ、５ｍＭのNaH_2PO_4、４０ｍＭのNa_2HPO_4、及び５ｍＭのKH_2PO_4を含む。ある場合には、１つ以上の塩は、ＮａＣｌ、Na_2HPO_4及びKH_2PO_4を含む。ある場合には、１つ以上の塩は、１５４ｍＭのＮａＣｌ、５．６ｍＭのNa_2HPO_4、及び８．４ｍＭのKH_2PO

４を含む。ある場合には、医薬組成物のｐＨは６～８である。ある場合には、医薬組成物のｐＨは７．２～７．４である。ある場合には、医薬組成物のｐＨは７．３である。ある場合には、医薬組成物のウイルス力価は少なくとも１．０×１０^{10}ｖｇ／ｍＬである。ある場合には、医薬組成物のウイルス力価は少なくとも５．０×１０^{10}ｖｇ／ｍＬである。

【００３４】

ある場合には、医薬組成物を５回の凍結／解凍サイクルに供し、医薬組成物は５回の凍結／解凍サイクルの前のウイルス力価と比較して少なくとも６０％、７０％、８０％または９０％のウイルス力価を保持している。ある場合には、医薬組成物は、レーベル遺伝性視神経症患者に投与された場合に、組換え核酸を含まない同等の医薬組成物に比べてより高い平均視力回復を生じさせる。ある場合には、医薬組成物は、レーベル遺伝性視神経症患者に投与された場合に、配列番号１５に示される組換え核酸を含む同等の医薬組成物に比べてより高い平均視力回復を生じさせる。

【００３５】

別の態様において本明細書では、眼障害を治療する方法であって、それを必要とする患者に、本明細書に開示される任意の医薬組成物を投与することを含む、当該方法を開示する。ある場合には、眼障害はレーベル遺伝性視神経症（ＬＨＯＮ）である。ある場合には、方法は、医薬組成物を患者の片眼または両眼に投与することを含む。ある場合には、医薬組成物は眼内または硝子体内注射によって投与される。ある場合には、医薬組成物は硝子体内注射によって投与される。ある場合には、約０．０１～０．１ｍＬの医薬組成物が硝子体内注射によって投与される。ある場合には、約０．０５ｍＬの医薬組成物が硝子体内注射によって投与される。

【００３６】

ある場合には、方法は、メチルプレドニゾロンを患者に投与することをさらに含む。ある場合には、メチルプレドニゾロンは医薬組成物の硝子体内注射の前に投与される。ある場合には、メチルプレドニゾロンは経口投与される。ある場合には、メチルプレドニゾロンは医薬組成物の硝子体内注射の前に少なくとも１、２、３、４、５、６または７日間にわたって毎日投与される。ある場合には、メチルプレドニゾロンは毎日投与される。ある場合には、約３２ｍｇ／６０ｋｇのメチルプレドニゾロンの１日投薬量が投与される。ある場合には、メチルプレドニゾロンは医薬組成物の硝子体内注射の後に投与される。ある場合には、方法は、クレアチンリン酸ナトリウムを患者に投与することをさらに含む。ある場合には、クレアチンリン酸ナトリウムは静脈内投与される。ある場合には、メチルプレドニゾロンは静脈内または経口投与される。ある場合には、方法は、メチルプレドニゾロンを少なくとも１日間にわたって静脈内投与し、その後、メチルプレドニゾロンを少なくとも１週間にわたって経口投与することを含む。ある場合には、方法は、メチルプレドニゾロンを約３日間にわたって静脈内投与し、その後、メチルプレドニゾロンを少なくとも約６週間にわたって経口投与することを含む。ある場合には、メチルプレドニゾロンは約８０ｍｇ／６０ｋｇの１日用量で静脈内投与される。ある場合には、医薬組成物を投与することは、組換え核酸を含まない同等の医薬組成物に比べてより高い平均視力回復を生じさせる。ある場合には、医薬組成物を投与することは、配列番号１５に示される組換え核酸を含む同等の医薬組成物に比べてより高い平均視力回復を生じさせる。

【００３７】

いくつかの実施形態では、本開示は、眼障害を治療する方法であって、それを必要とする患者に、（ａ）（ｉ）ミトコンドリア指向性ペプチドをコードする核酸配列、（ｉｉ）配列番号６～１２からなる群から選択される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である核酸配列を含む、ミトコンドリアタンパク質をコードする核酸配列、及び（ｉｉｉ）３’ＵＴＲ核酸配列を含む組換え核酸を含むアデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）を含む第１医薬組成物、ならびに（ｂ）ステロイドを含む第２医薬組成物を投与することを含む、当該方法を提供する。

【００３８】

いくつかの実施形態では、ミトコンドリアタンパク質をコードする核酸配列は、配列番号１６０～１６２からなる群から選択される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチドをコードする。いくつかの実施形態では、ミトコンドリア指向性ペプチドをコードする核酸配列は、配列番号１２６～１５９からなる群から選択される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチドをコードする。いくつかの実施形態では、ミトコンドリア指向性ペプチドをコードする核酸配列は、配列番号１～５からなる群から選択される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である核酸配列を含む。いくつかの実施形態では、３’ＵＴＲ核酸配列は、配列番号１３、１４及び１１１～１２５からなる群から選択される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である核配列を含む。

【００３９】

いくつかの実施形態では、本開示は、眼障害を治療する方法であって、それを必要とする患者に、（ａ）（ｉ）配列番号１２６～１５９からなる群から選択される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一であるアミノ配列を含むミトコンドリア指向性ペプチドをコードする核酸配列、（ｉｉ）ミトコンドリアタンパク質をコードする核酸配列、及び（ｉｉｉ）３’ＵＴＲ核酸配列を含む組換え核酸を含むアデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）を含む第１医薬組成物、ならびに（ｂ）ステロイドを含む第２医薬組成物を投与することを含む、当該方法を提供する。

【００４０】

いくつかの実施形態では、上記ミトコンドリアタンパク質は、ＮＡＤＨ脱水素酵素４（ＮＤ４）、ＮＡＤＨ脱水素酵素６（ＮＤ６）、ＮＡＤＨ脱水素酵素１（ＮＤ１）及びそれらの変異体からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、ミトコンドリアタンパク質をコードする核酸配列は、配列番号６～１２からなる群から選択される核酸配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である核酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ミトコンドリアタンパク質をコードする核酸配列は、配列番号１６０～１６２からなる群から選択される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチドをコードする。いくつかの実施形態では、ミトコンドリア指向性ペプチドをコードする核酸配列は、配列番号１～５からなる群から選択される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である核酸配列を含む。いくつかの実施形態では、３’ＵＴＲ核酸配列は、配列番号１３、１４及び１１１～１２５からなる群から選択される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である配列を含む。

【００４１】

いくつかの実施形態では、本開示は、眼障害を治療する方法であって、それを必要とする患者に、（ａ）（ｉ）配列番号１２６～１５９からなる群から選択される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一であるアミノ配列を含むミトコンドリア指向性ペプチドをコードする核酸配列、（ｉｉ）配列番号６～１２からなる群から選択される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である核酸配列を含む、ミトコンドリアタンパク質をコードする核酸配列、及び（ｉｉｉ）配列番号１３、１４及び１１１～１２５からなる群から選択される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である３’ＵＴＲ核酸配列を含む組換え核酸を含むアデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）を含む第１医薬組成物、ならびに（ｂ）ステロイドを含む第２医薬組成物を投与することを含む、当該方法を提供する。

【００４２】

いくつかの実施形態では、本開示は、眼障害を治療する方法であって、それを必要とする患者に、（ａ）（ｉ）ミトコンドリア指向性ペプチドをコードする核酸配列、及び（ｉｉ）ミトコンドリアタンパク質をコードする核酸配列を含む組換え核酸を含むアデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）を含む第１医薬組成物、ならびに（ｂ）ステロイドを含む第２医薬組成物を投与することを含む、当該方法を提供する。いくつかの実施形態では、ミトコンドリアタンパク質は、ＮＡＤＨ脱水素酵素４（ＮＤ４）、ＮＡＤＨ脱水素酵素６（ＮＤ６）、ＮＡＤＨ脱水素酵素１（ＮＤ１）及びそれらの変異体からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、３’ＵＴＲ核酸配列は、配列番号１３、１４及び１１１～１２５からなる群から選択される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である核配列を含む。

【００４３】

いくつかの実施形態では、組換え核酸は、配列番号１５～８４からなる群から選択される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である配列を含む。いくつかの実施形態では、組換え核酸は、配列番号１５と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である配列を含む。

【００４４】

いくつかの実施形態では、第１医薬組成物は眼内または硝子体内注射によって投与される。いくつかの実施形態では、約０．０１～０．１ｍＬの第１医薬組成物が硝子体内注射によって投与される。いくつかの実施形態では、約０．０５ｍＬの第１医薬組成物が硝子体内注射によって投与される。いくつかの実施形態では、第１医薬組成物は患者の片眼または両眼に投与される。

【００４５】

いくつかの実施形態では、ステロイドは、ジプロピオン酸アルクロメタゾン、アムシノニド、ジプロピオン酸ベクロメタゾン、ベタメタゾン、安息香酸ベタメタゾン、ジプロピオン酸ベタメタゾン、ナトリウムリン酸ベタメタゾン、ナトリウムリン酸及び酢酸ベタメタゾン、吉草酸ベタメタゾン、プロピオン酸クロベタゾール、ピバル酸クロコルトロン、コルチゾール（ヒドロコルチゾン）、酢酸コルチゾール（ヒドロコルチゾン）、酪酸コルチゾール（ヒドロコルチゾン）、シピオン酸コルチゾール（ヒドロコルチゾン）、ナトリウムリン酸コルチゾール（ヒドロコルチゾン）、ナトリウムコハク酸コルチゾール（ヒドロコルチゾン）、吉草酸コルチゾール（ヒドロコルチゾン）、酢酸コルチゾン、デソニド、デソキシメタゾン、デキサメタゾン、酢酸デキサメタゾン、ナトリウムリン酸デキサメタゾン、二酢酸ジフロラゾン、酢酸フルドロコルチゾン、フルニソリド、フルオシノロンアセトニド、フルオシノニド、フルオロメトロン、フルランドレノリド、ハルシノニド、メドリソン、メチルプレドニゾロン、酢酸メチルプレドニゾロン、ナトリウムコハク酸メチルプレドニゾロン、フランカルボン酸モメタゾン、酢酸パラメタゾン、プレドニゾロン、酢酸プレドニゾロン、ナトリウムリン酸プレドニゾロン、テブト酸プレドニゾロン、プレドニゾン、トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、二酢酸トリアムシノロン、ならびにトリアムシノロンヘキサアセトニドまたはその合成類縁体からなる群から選択される。

【００４６】

いくつかの実施形態では、ステロイドはグルココルチコイドである。いくつかの実施形態では、グルココルチコイドはメチルプレドニゾロンまたはプレドニゾンである。

【００４７】

いくつかの実施形態では、メチルプレドニゾロンは、錠剤として、または静脈内投与のための液剤として製剤化される。いくつかの実施形態では、ステロイドは経口または静脈内投与される。

【００４８】

いくつかの実施形態では、ステロイドは第１医薬組成物の投与の前に投与される。いくつかの実施形態では、ステロイドは、第１医薬組成物の投与の前に少なくとも１、２、３

、４、５、６または７日間にわたって毎日投与される。いくつかの実施形態では、ステロイドはメチルプレドニゾロンであり、約３０ｍｇ／６０ｋｇ～約４０ｍｇ／６０ｋｇ、または約３０ｍｇ～約４０ｍｇの１日投薬量で投与される。いくつかの実施形態では、メチルプレドニゾロンの１日投薬量は約３２ｍｇ／６０ｋｇまたは３２ｍｇである。いくつかの実施形態では、ステロイドはプレドニゾンであり、約５０ｍｇ／６０ｋｇ～約７０ｍｇ／６０ｋｇの１日投薬量で投与される。いくつかの実施形態では、プレドニゾンの１日投薬量は約６０ｍｇ／６０ｋｇである。

【００４９】

いくつかの実施形態では、ステロイドは第１医薬組成物の投与の後に投与される。いくつかの実施形態では、ステロイドは、第１医薬組成物の投与の後に少なくとも１日間、少なくとも２日間、少なくとも３日間、少なくとも４日間、少なくとも５日間、少なくとも６日間、少なくとも７日間、少なくとも８日間、少なくとも９日間、少なくとも１０日間、少なくとも１週間、少なくとも２週間、少なくとも３週間、少なくとも４週間、少なくとも５週間、少なくとも６週間、少なくとも７週間、少なくとも８週間、少なくとも９週間、少なくとも１０週間、少なくとも１１週間、少なくとも１２週間、少なくとも１３週間、少なくとも１４週間または少なくとも１５週間にわたって毎日投与される。

【００５０】

いくつかの実施形態では、ステロイドはメチルプレドニゾロンであり、約７０ｍｇ／６０ｋｇ～９０ｍｇ／６０ｋｇ、または約７０ｍｇ～９０ｍｇの１日投薬量で投与される。いくつかの実施形態では、メチルプレドニゾロンの１日投薬量は約８０ｍｇ／６０ｋｇまたは８０ｍｇである。いくつかの実施形態では、メチルプレドニゾロンは第１医薬組成物の投与の後に少なくとも２日間にわたって投与される。いくつかの実施形態では、後続用量のメチルプレドニゾロンが第１医薬組成物の投与の後に少なくとも７週間にわたって毎日投与され、メチルプレドニゾロンの投薬量が毎週低減される。

【００５１】

いくつかの実施形態では、ステロイドはプレディゾンであり、約５０ｍｇ／６０ｋｇ～７０ｍｇ／６０ｋｇ、または約５０ｍｇ～約７０ｍｇの１日投薬量で投与される。いくつかの実施形態では、プレディゾンの１日投薬量は約６０ｍｇ／６０ｋｇまたは約６０ｍｇである。いくつかの実施形態では、プレディゾンは第１医薬組成物の投与の後に少なくとも７日間にわたって投与される。いくつかの実施形態では、７日後にプレディゾンが、約３０ｍｇ／６０ｋｇ～約５０ｍｇ／６０ｋｇ、または約３０ｍｇ～５０ｍｇの１日投薬量で投与される。いくつかの実施形態では、プレディゾンの１日投薬量は約４０ｍｇ／６０ｋｇまたは４０ｍｇである。いくつかの実施形態では、後続用量のプレディゾンが少なくとも４日間にわたって毎日投与され、プレディゾンの投薬量が毎日低減される。

【００５２】

いくつかの実施形態では、ステロイドは第１医薬配合物の投与の前及び後に投与される。

【００５３】

いくつかの実施形態では、ステロイドはメチルプレドニゾロンであり、第１医薬配合物の投与の前に少なくとも７日間にわたって毎日、及び第１医薬配合物の投与の後に少なくとも７週間にわたって毎日投与される。いくつかの実施形態では、メチルプレドニゾロンは第１医薬配合物の投与の前に約３２ｍｇ／６０ｋｇまたは３２ｍｇの１日投薬量で投与される。いくつかの実施形態では、メチルプレドニゾロンは第１医薬配合物の投与の後に約８０ｍｇ／６０ｋｇまたは８０ｍｇの１日投薬量で少なくとも２日間にわたって投与される。いくつかの実施形態では、第１医薬配合物の投与の３日後からメチルプレドニゾロンが約４０ｍｇ／６０ｋｇまたは４０ｍｇの１日投薬量で少なくとも４日間にわたって投与される。いくつかの実施形態では、第１医薬配合物の投与の１週間後からメチルプレドニゾロンが約３２ｍｇ／６０ｋｇまたは３２ｍｇの１日投薬量で少なくとも１週間にわたって投与される。いくつかの実施形態では、第１医薬配合物の投与の２週間後からメチルプレドニゾロンが約２４ｍｇ／６０ｋｇまたは２４ｍｇの１日投薬量で少なくとも１週間にわたって投与される。いくつかの実施形態では、第１医薬配合物の投与の３週間後から

メチルプレドニゾロンが約１６ｍｇ／６０ｋｇまたは１６ｍｇの１日投薬量で少なくとも１週間にわたって投与される。いくつかの実施形態では、第１医薬配合物の投与の４週間後からメチルプレドニゾロンが約８ｍｇ／６０ｋｇまたは８ｍｇの１日投薬量で少なくとも１週間にわたって投与される。いくつかの実施形態では、第１医薬配合物の投与の５週間後からメチルプレドニゾロンが約６ｍｇ／６０ｋｇまたは６ｍｇの１日投薬量で少なくとも１週間にわたって投与される。いくつかの実施形態では、第１医薬配合物の投与の６週間後からメチルプレドニゾロンが約４ｍｇ／６０ｋｇまたは４ｍｇの１日投薬量で少なくとも１週間にわたって投与される。

【００５４】

いくつかの実施形態では、ステロイドはプレドニゾンであり、第１医薬配合物の投与の前に少なくとも２日間にわたって毎日、及び第１医薬配合物の投与の後に少なくとも１１日間にわたって毎日投与される。いくつかの実施形態では、プレドニゾンは第１医薬配合物の投与の前に約６０ｍｇ／６０ｋｇまたは６０ｍｇの１日投薬量で投与される。いくつかの実施形態では、プレドニゾンは第１医薬配合物の投与の後に約６０ｍｇ／６０ｋｇまたは６０ｍｇの１日投薬量で少なくとも７日間にわたって投与される。いくつかの実施形態では、第１医薬配合物の投与の８日後にプレドニゾンが約４０ｍｇ／６０ｋｇまたは４０ｍｇの１日投薬量で少なくとも１日間にわたって投与される。いくつかの実施形態では、第１医薬配合物の投与の９日後にプレドニゾンが約２０ｍｇ／６０ｋｇまたは２０ｍｇの１日投薬量で少なくとも１日間にわたって投与される。いくつかの実施形態では、第１医薬配合物の投与の１０日後にプレドニゾンが約１０ｍｇ／６０ｋｇまたは１０ｍｇの１日投薬量で少なくとも１日間にわたって投与される。

【００５５】

いくつかの実施形態では、方法は、クレアチンリン酸ナトリウムを患者に投与することをさらに含む。いくつかの実施形態では、クレアチンリン酸ナトリウムは第１医薬組成物の投与の前及び／または後に静脈内投与される。

【００５６】

いくつかの実施形態では、第１及び第２医薬組成物の投与は、第２医薬組成物を伴わずに投与される同等の医薬組成物に比べてより高い平均視力回復を生じさせる。いくつかの実施形態では、第１及び第２医薬組成物の投与は、第２医薬組成物を伴わずに投与される同等の医薬組成物に比べてより低い発生率の副作用を生じさせる。いくつかの実施形態では、副作用は、前眼房炎症、硝子体炎、高眼圧症、白内障除去、角膜炎、硝子体出血、アレルギー性結膜炎、及び眼痛から選択される。いくつかの実施形態では、より高い平均視力回復、及びより低い発生率の副作用が、眼障害の患者集団に認められる。いくつかの実施形態では、患者集団は民族的に一致している。いくつかの実施形態では、患者集団は中国人またはアルゼンチン人である。

【００５７】

いくつかの実施形態では、眼障害がレーベル遺伝性視神経症（ＬＨＯＮ）である。いくつかの実施形態では、ＡＡＶは、ＡＡＶ１、ＡＡＶ２、ＡＡＶ３、ＡＡＶ４、ＡＡＶ５、ＡＡＶ６、ＡＡＶ７、ＡＡ８、ＡＡＶ９及びＡＡＶ１０から選択される。いくつかの実施形態では、ＡＡＶはＡＡＶ２である。

【００５８】

いくつかの実施形態では、本開示は、眼障害の治療のために患者をスクリーニングする方法であって、（ａ）患者から血清試料を得ること、（ｂ）検出可能標識をコードする組換え核酸を含むアデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）を含む組成物と共に標的細胞の集団を血清試料の存在下で培養すること、及び（ｃ）培養の後に標的細胞集団における検出可能標識の発現レベルを検出することを含み、標的細胞集団における検出可能標識の発現レベルが所定の閾値よりも高い場合に患者が治療のために選出される、当該方法を提供する。

【００５９】

いくつかの実施形態では、本開示は、眼障害の治療のために患者をスクリーニングする方法であって、（ａ）検出可能標識をコードする組換え核酸を含むアデノ随伴ウイルス（

ＡＡＶ）を含む組成物と共に標的細胞の集団を患者からの血清試料の存在下で培養すること、及び（ｂ）培養の後に標的細胞集団における検出可能標識の発現レベルを検出することを含み、標的細胞集団における検出可能標識の発現レベルが所定の閾値よりも高い場合に患者が治療のために選出される、当該方法を提供する。

【００６０】

いくつかの実施形態では、本開示は、眼障害の治療を、それを必要とする患者のために行う方法であって、（ａ）患者から血清試料を得ること、（ｂ）検出可能標識をコードする第１組換え核酸を含む第１アデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）を含む組成物と共に標的細胞の集団を血清試料の存在下で培養すること、（ｃ）標的細胞集団における検出可能標識の発現レベルを検出すること、及び（ｄ）第２組換え核酸を含む第２ＡＡＶを含む医薬組成物を患者に投与することを含み、標的細胞集団における検出可能標識の発現レベルが所定の閾値よりも高い、当該方法を提供する。

【００６１】

いくつかの実施形態では、本開示は、眼障害の治療を、それを必要とする患者のために行う方法であって、（ａ）検出可能標識をコードする第１組換え核酸を含む第１アデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）を含む組成物と共に標的細胞の集団を患者からの血清試料の存在下で培養すること、（ｂ）標的細胞集団における検出可能標識の発現レベルを検出すること、及び（ｃ）第２組換え核酸を含む第２ＡＡＶを含む医薬組成物を患者に投与することを含み、標的細胞集団における検出可能標識の発現レベルが所定の閾値よりも高い、当該方法を提供する。

【００６２】

いくつかの実施形態では、検出可能標識は蛍光タンパク質である。いくつかの実施形態では、蛍光タンパク質は緑色蛍光タンパク質（ＧＦＰ）である。いくつかの実施形態では、検出可能標識はフローサイトメトリーまたはｑＰＣＲによって検出される。いくつかの実施形態では、培養ステップは、少なくとも１２時間、１日、２日、３日、４日、５日、６日、７日である、またはそれよりも長い。

【００６３】

いくつかの実施形態では、所定の閾値は、フローサイトメトリーによって検出したときの検出可能標識が発現している約４０％の細胞である。いくつかの実施形態では、所定の閾値は、ｑＰＣＲによって検出したときの検出可能標識の約０．６の相対発現レベルである。いくつかの実施形態では、標的細胞はＨＥＫ－２９３Ｔ細胞である。

【００６４】

いくつかの実施形態では、治療は、ミトコンドリアタンパク質をコードする核酸配列を含む組換えＡＡＶである。いくつかの実施形態では、ミトコンドリアタンパク質は、ＮＡＤＨ脱水素酵素４（ＮＤ４）、ＮＡＤＨ脱水素酵素６（ＮＤ６）、ＮＡＤＨ脱水素酵素１（ＮＤ１）及びそれらの変異体からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、患者は、ＮＤ４遺伝子におけるＧ１１７７８Ａ、ＮＤ１遺伝子におけるＧ３４６０Ａ、及びＮＤ６遺伝子におけるＴ１４４８４Ｃから選択される突然変異を含む。

【００６５】

いくつかの実施形態では、本開示は、キットであって、検出可能標識をコードする組換え核酸を含むアデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）、標的細胞の集団、及び検出可能標識を検出するための１つ以上の試薬を含む、当該キットを提供する。いくつかの実施形態では、キットは、標的細胞の集団にＡＡＶをトランスフェクトするためのトランスフェクション試薬をさらに含む。いくつかの実施形態では、キットは、ミトコンドリアタンパク質をコードする組換え核酸を含む第２ＡＡＶをさらに含む。いくつかの実施形態では、検出可能標識を検出するための１つ以上の試薬は、検出可能標識に結合する抗体、及び検出可能標識をコードする組換え核酸に特異的な１つ以上のプライマーオリゴヌクレオチドから選択される。

【００６６】

本発明の新規な特徴は、別記の特許請求の範囲に詳細に明記されている。本発明の特徴

及び利点についてのよりよい理解は、本発明の原理を利用する例示的実施形態を示した以下の詳細な説明、及び添付されるその図面を参照することによって得られるであろう。

【図面の簡単な説明】

【００６７】

【図１】ＮＤ４（レーンＡ）及び最適化ＮＤ４（レーンＢ）遺伝子クローニング結果のＰＣＲ核酸電気泳動による証拠を示す。

【図２】ｑＰＣＲを用いてｒＡＡＶ２－ｏｐｔ＿ＮＤ４（左の黒色柱）とｒＡＡＶ２－ＮＤ４（右の黒色柱）との相対発現レベル比較を示す。β－アクチンが内部標準遺伝子である（白色柱）。

【図３】イムノブロッティングを用いてｒＡＡＶ２－ｏｐｔ＿ＮＤ４（左の黒色柱）とｒＡＡＶ２－ＮＤ４（右の黒色柱）との相対発現レベル比較を示す。β－アクチンが内部標準遺伝子である（白色柱）。

【図４】ｒＡＡＶ２－ｏｐｔ＿ＮＤ４（右）及びｒＡＡＶ２－ＮＤ４（左）をそれぞれ注射したウサギの眼底撮影結果を示す。

【図５】ｒＡＡＶ２最適化ＮＤ４を注射する前（左）及び後（右）での患者の眼底撮影結果を示す。

【図６】ｒＡＡＶ２－ＮＤ４（左）及びｒＡＡＶ２－ｏｐｔ＿ＮＤ４＊（右）のＥＧＦＰ発現レベルを示す。

【図７】２９３Ｔ細胞におけるＮＤ４発現を示す：ｒＡＡＶ２－ＮＤ４（左）及びｒＡＡＶ２－ｏｐｔ＿ＮＤ４＊（右）。

【図８】２９３Ｔ細胞における相対ＮＤ４発現を示す：ｒＡＡＶ２－ＮＤ４（左）及びｒＡＡＶ２－ｏｐｔ＿ＮＤ４＊（右）。

【図９】ウサギ視神経細胞におけるＮＤ４発現を示す：ｒＡＡＶ２－ＮＤ４（左）及びｒＡＡＶ２－ｏｐｔ＿ＮＤ４＊（右）。

【図１０】ウサギ視神経細胞における相対ＮＤ４発現を示す：ｒＡＡＶ２－ＮＤ４（左）及びｒＡＡＶ２－ｏｐｔ＿ＮＤ４＊（右）。

【図１１】ｒＡＡＶ２－ＮＤ４（左）及びｒＡＡＶ２－ｏｐｔ＿ＮＤ４＊（右）についての眼底撮影結果を示す。

【図１２】ｒＡＡＶ２－ＮＤ４（左）及びｒＡＡＶ２－ｏｐｔ＿ＮＤ４＊（右）についての顕微鏡検査（ＨＥ染色）結果を示す。

【図１３】ｒＡＡＶ２－ＮＤ６（Ａ）、ｒＡＡＶ－ＧＦＰ（Ｂ）及びＰＢＳをそれぞれ注射したウサギの眼底撮影結果を示す。

【図１４】ｒＡＡＶ２－ｏｐｔ＿ＮＤ６（Ａ）、ｒＡＡＶ２－ＮＤ６（Ｂ）、ｒＡＡＶ－ＥＧＦＰ（Ｃ）をそれぞれ注射したウサギの眼底撮影結果を示す。

【図１５】ウサギ視神経細胞における相対ＮＤ６発現を示す：ｒＡＡＶ２－ｏｐｔ＿ＮＤ６（Ａ）、ｒＡＡＶ２－ＮＤ６（Ｂ）及びｒＡＡＶ－ＥＧＦＰ（Ｃ）。

【図１６】相対ＮＤ６発現をウェスタンブロットによって示す：ｒＡＡＶ２－ｏｐｔ＿ＮＤ６（Ａ）、ｒＡＡＶ２－ＮＤ６（Ｂ）及びｒＡＡＶ－ＥＧＦＰ（Ｃ）。

【図１７】ウサギ視神経細胞における相対ＮＤ１発現を示す：ｒＡＡＶ２－ｏｐｔ＿ＮＤ１（Ａ）、ｒＡＡＶ２－ＮＤ１（Ｂ）及びｒＡＡＶ－ＥＧＦＰ（Ｃ）。

【図１８】相対ＮＤ１発現をウェスタンブロットによって示す：ｒＡＡＶ２－ｏｐｔ＿ＮＤ１（Ａ）、ｒＡＡＶ２－ＮＤ１（Ｂ）及びｒＡＡＶ－ＥＧＦＰ（Ｃ）。

【図１９】第１の例示的ステロイド投薬スケジュールを示す。

【図２０】第２の例示的ステロイド投薬スケジュールを示す。

【発明を実施するための形態】

【００６８】

定義

特に規定されない限り、本明細書中で使用する全ての科学技術用語は、本開示が属する分野の当業者によって一般的に理解されるのと同じ意味を有する。本明細書に記載のものと類似する、または等価である任意の方法及び材料を本明細書中の製剤または単位用量の

実施または試験に用いることができるが、ここではいくつかの方法及び材料を記載する。特に言及されない限り、本明細書中で使用または企図される技術は標準的な技法である。材料、方法及び例は例示的なものであるにすぎず、限定するものではない。

【００６９】

本明細書及び別記の特許請求の範囲において使用する場合、単数形「ａ」、「ａｎｄ」及び「ｔｈｅ」は複数形での意味を含むが、但し、そうでないことが文脈から明らかである場合を除く。したがって、例えば「化合物」への言及は、複数のそのような薬剤を含み、「塩」への言及は、１つ以上の塩（または複数の塩）及び当業者に知られているその等価体への言及を含む、といった具合である。

【００７０】

本明細書中で使用する場合、「または」という用語は、別段の指示がない限り結合的または非結合的であり得る。本明細書中で用いる場合、別段の指示がない限り、任意の実施形態を他の任意の実施形態と組み合わせることができる。

【００７１】

本明細書中で用いる場合、本明細書中の本発明のいくつかの実施形態は、別段の指示がない限り、数値範囲を企図している。範囲が存在する場合、範囲は端点を包含する。加えて、範囲内のあらゆる小範囲及び値は、あたかも明示的に書き出されているかのように存在している。

【００７２】

参照数値及びその文法的均等物に関して「約」という用語、及びその文法的均等物は、本明細書中で使用される場合、その値から上下１０％の値の範囲、例えば、その値から上下１０％、９％、８％、７％、６％、５％、４％、３％、２％または１％の値の範囲を含み得る。例えば、「約１０」には９～１１の量が含まれる。

【００７３】

「含んでいる（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」という用語（及び関連する用語、例えば、「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅ）」または「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅｓ）」または「有している（ｈａｖｉｎｇ）」または「含んでいる（ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ）」）によって、他の特定の実施形態において例えば本明細書に記載の何らかの組成物、組成、方法またはプロセスなどの実施形態が記載の特徴「からなり」得る、またはそれ「から本質的になり」得ることを排除する意図はない。

【００７４】

「対象」という用語は、治療対象、観察対象もしくは実験対象にされていた、またはそれにされる、哺乳動物を指す。「哺乳動物」という用語はその標準的な意味を有することを意図しており、例えば、ヒト、イヌ、ネコ、ヒツジ及びウシを包含する。本明細書に記載の方法は、ヒトの療法及び獣医学的用途の両方において有用であり得る。いくつかの実施形態では、対象はヒトである。

【００７５】

「治療すること」または「治療」という用語は、本明細書に開示される少なくとも１つの化合物またはその薬学的に許容される塩の投与を、そのような投与を必要とする哺乳動物対象、特にヒト対象において行うことを包含し、（ｉ）がんなどの疾患の臨床症候の進展を阻止すること、（ｉｉ）がんなどの疾患の臨床症候の消退をもたらすこと、及び／または（ｉｉｉ）がんなどの疾患の発症を予防するための予防的処置を含む。

【００７６】

本明細書に記載の化学的実体の「治療的有効量」という用語は、ヒトまたは非ヒト対象に投与された場合に症候の改善、疾患進行の減速、または疾患の予防などの治療的利益を提供するのに有効な量を指す。

【００７７】

本明細書中で使用する場合、「核酸」及び「ポリヌクレオチド」という用語は、別段の指示がない限り交換可能に使用され得る。

【００７８】

本明細書中で使用する場合、別段の指示がない限り、Ｘｍｇ／６０ｋｇの薬物投薬量は、患者の体重６０ｋｇあたりＸｍｇの薬物を指す。例えば、１００ｍｇ／６０ｋｇの薬物投薬量は、体重６０ｋｇの患者に１００ｍｇの薬物を服用するように指示すること、したがって、体重３０ｋｇの別の患者に５０ｍｇの薬物を服用するように指示することを意味する。

【００７９】

核酸及びポリペプチド配列

表１は、本明細書に開示される全ての核酸及びポリペプチド配列を開示する。第１列は、各配列の配列番号を示す。第２列は核酸またはポリペプチド構築物を表記する。例えば、構築物ＣＯＸ１０－ＮＤ６－３’ＵＴＲは、（核酸配列間にリンカーを有さずに５’から３’に向かって、ＣＯＸ１０（配列番号１）、ＮＤ６（配列番号９）及び３’ＵＴＲ（配列番号１３）の核酸配列を組み合わせた核酸である。

【００８０】

【表１】

表１－核酸及びポリペプチド配列ならびに配列番号

配列	表記	配列
1	COX10	ATGGCCGCATCTCCGCACACTCTCTCCTCACGGCTCCTGACAGGTTGCGTAGGAGGCTCTGTC TGGTATCTTGAAAGAAGAACT
2	opt_COX10	ATGGCCGCCTCTCCACACACACTGAGTAGCAGACTGCTGACCGGCTGTGTTGGCGGCTCTGTG TGGTATCTGGAACGGCGGACA
3	opt_COX10 *	ATGGCCGCCAGCCCCCACACCCTGAGCAGCCGCCTGCTGACCGGCTGCGTGGGCGGCAGCGTG TGGTACCTGGAGCGCCGCACC
4	COX8	ATGTCCGTCCTGACGCGCCTGCTGCTGCGGGGCTTGACACGGCTCGGCTCGGCGGCTCCAGTG CGGCGCGCCAGAATCCATTCGTTG
5	OPA1	GTGCTGCCCGCCTAGAAAGGGTGAAGTGGTTGTTTCCGTGACGGACTGAGTACGGGTGCCTGT CAGGCTCTTGCGGAAGTCCATGCGCCATTGGGAGGGCCTCGGCCGCGGCTCTGTGCCCTTGCT GCTGAGGGCCACTTCCTGGGTCATTCCTGGACCGGGAGCCGGGCTGGGGCTCACACGGGGGCT CCCGCGTGGCCGTCTCGGCGCCTGCGTGACCTCCCCGCCGGCGGGATGTGGCGACTACGTCGG GCCGCCTGTGGCCTG
6	ND4	ATGCTAAAACTAATCGTCCCAACAATTATGTTACTACCACTGACATGGCTTTCCAAAAAACAC ATGATTTGGATCAACACAACCACCCACAGCCTAATTATTAGCATCATCCCTCTACTATTTTTT AACCAAATCAACAACAACCTATTTAGCTGTTCCCCAACCTTTTCCTCCGACCCCCTAACAACC CCCCTCCTAATGCTAACTACCTGGCTCCTACCCCTCACAATCATGGCAAGCCAACGCCACTTA TCCAGTGAACCACTATCACGAAAAAAACTCTACCTCTCTATGCTAATCTCCCTACAAATCTCC TTAATTATGACATTCACAGCCACAGAACTAATCATGTTTTATATCTTCTTCGAAACCACACTT ATCCCCACCTTGGCTATCATCACCCGATGGGGCAACCAGCCAGAACGCCTGAACGCAGGCACA TACTTCCTATTCTACACCCTAGTAGGCTCCCTTCCCCTACTCATCGCACTAATTTACACTCAC AACACCCTAGGCTCACTAAACATTCTACTACTCACTCTCACTGCCCAAGAACTATCAAACTCC TGGGCCAACAACTTAATGTGGCTAGCTTACACAATGGCTTTTATGGTAAAGATGCCTCTTTAC GGACTCCACTTATGGCTCCCTAAAGCCCATGTCGAAGCCCCCATCGCTGGGTCAATGGTACTT GCCGCAGTACTCTTAAAACTAGGCGGCTATGGTATGATGCGCCTCACACTCATTCTCAACCCC

配列	表記	配列
		CTGACAAAACACATGGCCTACCCCTTCCTTGTACTATCCCTATGGGGCATGATTATGACAAGC TCCATCTGCCTACGACAAACAGACCTAAAATCGCTCATTGCATACTCTTCAATCAGCCACATG GCCCTCGTAGTAACAGCCATTCTCATCCAAACCCCCTGGAGCTTCACCGGCGCAGTCATTCTC ATGATCGCCCACGGGCTTACATCCTCATTACTATTCTGCCTAGCAAACTCAAACTACGAACGC ACTCACAGTCGCATCATGATCCTCTCTCAAGGACTTCAAACTCTACTCCCACTAATGGCTTTT TGGTGGCTTCTAGCAAGCCTCGCTAACCTCGCCTTACCCCCCACTATTAACCTACTGGGAGAA CTCTCTGTGCTAGTAACCACGTTCTCCTGGTCAAATATCACTCTCCTACTTACAGGACTCAAC ATGCTAGTCACAGCCCTATACTCCCTCTACATGTTTACCACAACACAATGGGGCTCACTCACC CACCACATTAACAACATGAAACCCTCATTCACACGAGAAACACCCTCATGTTCATGCACCTA TCCCCCATTCTCCTCCTATCCCTCAACCCCGACATCATTACCGGGTTTTCCTCTTAA
7	opt_ND4	ATGCTGAAGCTGATCGTGCCCACCATCATGCTGCTGCCTCTGACCTGGCTGAGCAAGAAACAC ATGATCTGGATCAACACCACCACGCACAGCCTGATCATCAGCATCATCCCTCTGCTGTTCTTC AACCAGATCAACAACAACCTGTTCAGCTGCAGCCCCACCTTCAGCAGCGACCCTCTGACAACA CCTCTGCTGATGCTGACCACCTGGCTGCTGCCCCTCACAATCATGGCCTCTCAGAGACACCTG AGCAGCGAGCCCCTGAGCCGGAAGAAACTGTACCTGAGCATGCTGATCTCCCTGCAGATCTCT CTGATCATGACCTTCACCGCCACCGAGCTGATCATGTTCTACATCTTTTTCGAGACAACGCTG ATCCCCACACTGCCATCATCACCAGATGGGGCAACCAGCCTGAGAGACTGAACGCCGGCACC TACTTTCTGTTCTACACCCTCGTGGGCAGCCTGCCACTGCTGATTGCCCTGATCTACACCCAC AACACCCTGGGCTCCCTGAACATCCTGCTGCTGACACTGACAGCCCAAGAGCTGAGCAACAGC TGGGCCAACAATCTGATGTGGCTGGCCTACACAATGGCCTTCATGGTCAAGATGCCCCTGTAC GGCCTGCACCTGTGGCTGCCTAAAGCTCATGTGGAAGCCCCTATCGCCGGCTCTATGGTGCTG GCTGCAGTGCTGCTGAAACTCGGCGGCTACGGCATGATGCTGGCTGACCCTGATTCTGAATCCC CTGACCAAGCACATGGCCTATCCATTTCTGGTGCTGAGCCTGTGGGGCATGATTATGACCAGC AGCATCTGCCTGCGGCAGACCGATCTGAAGTCCCTGATCGCCTACAGCTCCATCAGCCACATG GCCCTGGTGGTCACCGCCATCCTGATTCAGACCCCTTGGAGCTTTACAGGCGCCGTGATCCTG ATGATTGCCCACGGCCTGACAAGCAGCCTGCTGTTTTGTCTGGCCAACAGCAACTACGAGCGG ACCCACAGCAGAATCATGATCCTGTCTCAGGGCCTGCAGACCCTCCTGCCTCTTATGGCTTTT TGGTGGCTGCTGGCCTCTCTGGCCAATCTGGCACTGCCTCCTACCATCAATCTGCTGGGCGAG CTGAGCGTGCTGGTCACCACATTCAGCTGGTCCAATATCACCCTGCTGCTCACCGGCCTGAAC ATGCTGGTTACAGCCCTGTACTCCCTGTACATGTTCACCACCACACAGTGGGGAAGCCTGACA CACCACATCAACAATATGAAGCCCAGCTTCACCCGCGAGAACACCCTGATGTTCATGCACCTG AGCCCCATTCTGCTGCTGTCCCTGAATCCTGATATCATCACCGGCTTCTCCAGCTGA
8	opt_ND4*	ATGCTGAAGCTGATCGTGCCCACCATCATGCTGCTGCCCCTGACCTGGCTGAGCAAGAAGCAC ATGATCTGGATCAACACCACCACCCACAGCCTGATCATCAGCATCATCCCCCTGCTGTTCTTC AACCAGATCAACAACAACCTGTTCAGCTGCAGCCCCACCTTCAGCAGCGACCCCCTGACCACC CCCCTGCTGATGCTGACCACCTGGCTGCTGCCCCTGACCATCATGGCCAGCCAGCGCCACCTG AGCAGCGAGCCCCTGAGCCGCAAGAAGCTGTACCTGAGCATGCTGATCAGCCTGCAGATCAGC CTGATCATGACCTTCACCGCCACCGAGCTGATCATGTTCTACATCTTCTTCGAGACCACCCTG ATCCCCACCCTGGCCATCATCACCCGCTGGGGCAACCAGCCCGAGCGCCTGAACGCCGGCACC TACTTCCTGTTCTACACCCTGGTGGGCAGCCTGCCCCTGCTGATCGCCCTGATCTACACCCAC AACACCCTGGGCAGCCTGAACATCCTGCTGCTGACCCTGACCGCCCAGGAGCTGAGCAACAGC TGGGCCAACAACCTGATGTGGCTGGCCTACACCATGGCCTTCATGGTGAAGATGCCCCTGTAC GGCCTGCACCTGTGGCTGCCCAAGGCCCACGTGGAGGCCCCCATCGCCGGCAGCATGGTGCTG GCCGCCGTGCTGCTGAAGCTGGGCGGCTACGGCATGATGCTGGCCCTGACCCTGATCCTGAACCCC CTGACCAAGCACATGGCCTACCCCTTCCTGGTGCTGAGCCTGTGGGGCATGATCATGACCAGC AGCATCTGCCTGCGCCAGACCGACCTGAAGAGCCTGATCGCCTACAGCAGCATCAGCCACATG GCCCTGGTGGTGACCGCCATCCTGATCCAGACCCCCTGGAGCTTCACCGGCGCCGTGATCCTG ATGATCGCCCACGGCCTGACCAGCAGCCTGCTGTTCTGCCTGGCCAACAGCAACTACGAGCGC ACCCACAGCCGCATCATGATCCTGAGCCAGGGCCTGCAGACCCTGCTGCCCCTGATGGCCTTC TGGTGGCTGCTGGCCAGCCTGGCCAACCTGGCCCTGCCCCCCACCATCAACCTGCTGGGCGAG CTGAGCGTGCTGGTGACCACCTTCAGCTGGAGCAACATCACCCTGCTGCTGACCGGCCTGAAC ATGCTGGTGACCGCCCTGTACAGCCTGTACATGTTCACCACCACCCAGTGGGGCAGCCTGACC CACCACATCAACAACATGAAGCCCAGCTTCACCCGCGAGAACACCCTGATGTTCATGCACCTG AGCCCCATCCTGCTGCTGAGCCTGAACCCCGACATCATCACCGGCTTCAGCAGCTAA

配列	表記	配列
9	ND6	ATGATGTATGCTTTGTTTCTGTTGAGTGTGGGTTTAGTAATGGGGTTTGTGGGGTTTTCTTCT AAGCCTTCTCCTATTTATGGGGGTTTAGTATTGATTGTTAGCGGTGTGGTCGGGTGTGTTATT ATTCTGAATTTTGGGGGAGGTTATATGGGTTTAATGGTTTTTTTAATTTATTTAGGGGGAATG ATGGTTGTCTTTGGATATACTACAGCGATGGCTATTGAGGAGTATCCTGAGGCATGGGGGTCA GGGGTTGAGGTCTTGGTGAGTGTTTTAGTGGGGTTAGCGATGGAGGTAGGATTGGTGCTGTGG GTGAAAGAGTATGATGGGGTGGTGGTTGTGGTAAACTTTAATAGTGTAGGAAGCTGGATGATT TATGAAGGAGAGGGGTCAGGGTTGATTCGGGAGGATCCTATTGGTGCGGGGGCTTTGTATGAT TATGGGCGTTGGTTAGTAGTAGTTACTGGTTGGACATTGTTTGTTGGTGTATATATTGTAATT GAGATTGCTCGGGGGAATTAG
10	opt_ND6	ATGATGTACGCCCTGTTCCTGCTGAGCGTGGGCCTGGTGATGGGCTTCGTGGGCTTCAGCAGC AAGCCCAGCCCCATCTACGGCGGCCTGGTGCTGATCGTGAGCGGCGTGGTGGGCTGCGTGATC ATCCTGAACTTCGGCGGCGGCTACATGGGCCTGATGGTGTTCCTGATCTACCTGGGCGGCATG ATGGTGGTGTTCGGCTACACCACCGCCATGGCCATCGAGGAGTACCCCGAGGCCTGGGGCAGC GGCGTGGAGGTGCTGGTGAGCGTGCTGGTGGGCCTGGCCATGGAGGTGGGCCTGGTGCTGTGG GTGAAGGAGTACGACGGCGTGGTGGTGGTGGTGAACTTCAACAGCGTGGGCAGCTGGATGATC TACGAGGGCGAGGGCAGCGGCCTGATCCGCGAGGACCCCATCGGCGGCGGCGCCCTGTACGAC TACGGCCGCTGGCTGGTGGTGGTGACCGGCTGGACCCTGTTCGTGGGCGTGTACATCGTGATC GAGATCGCCCGCGGCAACTAA	10
11	ND1	ATGGCCAACCTCCTACTCCTCATTGTACCCATTCTAATCGCAATGGCATTCCTAATGCTTACC GAACGAAAAATTCTAGGCTATATGCAACTACGCAAAGGCCCCAACGTTGTAGGCCCCTACGGG CTACTACAACCCTTCGCTGACGCCATAAAACTCTTCACCAAAGAGCCCCTAAAACCCGCCACA TCTACCATCACCCTCTACATCACCGCCCCGACCTTAGCTCTCACCATCGCTCTTCTACTATGG ACCCCCCTCCCCATGCCCAACCCCCTGGTCAACCTCAACCTAGGCCTCCTATTTATTCTAGCC ACCTCTAGCCTAGCCGTTTACTCAATCCTCTGGTCAGGGTGGGCATCAAACTCAAACTACGCC CTGATCGGCGCACTGCGAGCAGTAGCCCAAACAATCTCATATGAAGTCACCCTAGCCATCATT CTACTATCAACATTACTAATGAGTGGCTCCTTTAACCTCTCCACCCTTATCACAACACAAGAA CACCTCTGGTTACTCCTGCCATCATGGCCCTTGGCCATGATGTGGTTTATCTCCACACTAGCA GAGACCAACCGAACCCCCTTCGACCTTGCCGAAGGGGAGTCCGAACTAGTCTCAGGCTTCAAC ATCGAATACGCCGCAGGCCCCTTCGCCCTATTCTTCATGGCCGAATACACAAACATTATTATG ATGAACACCCTCACCACTACAATCTTCCTAGGAACAACATATGACGCACTCTCCCCTGAACTC TACACAACATATTTTGTCACCAAGACCCTACTTCTAACCTCCCTGTTCTTATGGATTCGAACA GCATACCCCCGATTCCGCTACGACCAACTCATGCACCTCCTATGGAAAAACTTCCTACCACTC ACCCTAGCATTACTTATGTGGTATGTCTCCATGCCCATTACAATCTCCAGCATTCCCCCTCAA ACCTAA	20
12	opt_ND1	ATGGCCAACCTGCTGCTGCTGATCGTGCCCATCCTGATGGCCATGGCCTTCCTGATGCTGACC GAGCGCAAGATCCTGGGCTACATGCAGCTGCGCAAGGGCCCCAACGTGGTGGGCCCCTACGGC CTGCTGCAGCCCTTCGCCGACGCCATCAAGCTGTTCACCAAGGAGCCCCTGAAGCCCGCCACC AGCACCATCACCCTGTACATCACCGCCCCCACCCTGGCCCTGACCATCGCCCTGCTGCTGTGG ACCCCCCCTGCCCATGCCCAACCCCCTGGTGAACCTGAACCTGGGCCTGCTGTTCATCCTGGCC ACCAGCAGCCTGGCCGTGTACAGCATCCTGTGGAGCGGCTGGGCCAGCAACAGCAACTACGCC CTGATCGGCGCCCTGCGCGCCGTGGCCCAGACCATCAGCTACGAGGTGACCCTGGCCATCATC CTGCTGAGCACCCTGCTGATGAGCGGCAGCTTCAACCTGAGCACCCTGATCACCACCCAGGAG CACCTGTGGCTGCTGCTGCCCCAGCTGGCCCCCTGGCCATGATGTGGTTCATCAGCACCCTGGCC GAGACCAACCGCACCCCCTTCGACCTGGCCGAGGGCGAGAGCGAGCTGGTGAGCGGCTTCAAC ATCGAGTACGCCGCCGGCCCCTTCGCCCTGTTCTTCATGGCCGAGTACACCAACATCATCATG ATGAACACCCTGACCACCACCATCTTCCTGGGCACCACCTACGACGCCCTGAGCCCCGAGCTG TACACCACCTACTTCGTGACCAAGACCCTGCTGCTGACCAGCCTGTTCCTGTGGATCCGCACC GCCTACCCCCGCTTCCGCTACGACCAGCTGATGCACCTGCTGTGGAAGAACTTCCTGCCCCTG ACCCTGGCCCTGCTGATGTGGTACGTGAGCATGCCCATCACCATCAGCAGCATCCCCCCCCAG ACCTAA	30

40

50

配列	表記	配列
13	3'UTR	GAGCACTGGGACGCCCACCGCCCCTTTCCCTCCGCTGCCAGGCGAGCATGTTGTGGTAATTCT GGAACACAAGAAGAGAAATTGCTGGGTTTAGAACAAGATTATAAACGAATTCGGTGCTCAGTG ATCACTTGACAGTTTTTTTTTTTTTTTAAATATTACCCAAAATGCTCCCCAAATAAGAAATGCA TCAGCTCAGTCAGTGAATACAAAAAAGGAATTATTTTTCCCTTTGAGGGTCTTTTATACATCT CTCCTCCAACCCCACCCTCTATTCTGTTTCTTCCTCCTCACATGGGGGTACACATACACAGCT TCCTCTTTTGGTTCCATCCTTACCACCACACCACACGCACACTCCACATGCCCAGCAGAGTGG CACTTGGTGGCCAGAAAGTGTGAGCCTCATGATCTGCTGTCTGTAGTTCTGTGAGCTCAGGTC CCTCAAAGGCCTCGGAGCACCCCCTTCCTTGTGACTGAGCCAGGGCCTGCATTTTTGGTTTTC CCCACCCCACACATTCTCAACCATAGTCCTTCTAACAATACCAATAGCTAGGACCCGGCTGCT GTGCACTGGGACTGGGGATTCCACATGTTTGCCTTGGGAGTCTCAAGCTGGACTGCCAGCCCC TGTCCTCCCTTCACCCCCATTGCGTATGAGCATTTCAGAACTCCAAGGAGTCACAGGCATCTT TATAGTTCACGTTAACATATAGACACTGTTGGAAGCAGTTCCTTCTAAAAGGGTAGCCCTGGA CTTAATACCAGCCGGATACCTCTGGCCCCCACCCCATTACTGTACCTCTGGAGTCACTACTGT GGGTCGCCACTCCTCTGCTACACAGCACGGCTTTTTCAAGGCTGTATTGAGAAGGGAAGTTAG GAAGAAGGGTGTGCTGGGCTAACCAGCCCACAGAGCTCACATTCCTGTCCCTTGGGTGAAAAA TACATGTCCATCCTGATATCTCCTGAATTCAGAAATTAGCCTCCACATGTGCAATGGCTTTAA GAGCCAGAAGCAGGGTTCTGGGAATTTTGCAAGTTACCTGTGGCCAGGTGTGGTCTCGGTTAC CAAATACGGTTACCTGCAGCTTTTTAGTCCTTTGTGCTCCCACGGGTCTACAGAGTCCCATCT GCCCAAAGGTCTTGAAGCTTGACAGGATGTTTTCGATTACTCAGTCTCCCAGGGCACTACTGG TCCGTAGGATTCGATTGGTCGGGGTAGGAGAGTTAAACAACATTTAAACAGAGTTCTCTCAAA AATGTCTAAAGGGATTGTAGGTAGATAACATCCAATCACTGTTTGCACTTATCTGAAATCTTC CCTCTTGGCTGCCCCCAGGTATTTACTGTGGAGAACATTGCATAGGAATGTCTGGAAAAAGCT TCTACAACTTGTTACAGCCTTCACATTTGTAGAAGCTTT
14	3'UTR*	GAGCACTGGGACGCCCACCGCCCCTTTCCCTCCGCTGCCAGGCGAGCATGTTGTGGTAATTCT GGAACACAAGAAGAGAAATTGCTGGGTTTAGAACAAGATTATAAACGAATTCGGTGCTCAGTG ATCACTTGACAGTTTTTTTTTTTTTTTAAATATTACCCAAAATGCTCCCCAAATAAGAAATGCA TCAGCTCAGTCAGTGAATACAAAAAAGGAATTATTTTTCCCTTTGAGGGTCTTTTATACATCT CTCCTCCAACCCCACCCTCTATTCTGTTTCTTCCTCCTCACATGGGGGTACACATACACAGCT TCCTCTTTTGGTTCCATCCTTACCACCACACCACACGCACACTCCACATGCCCAGCAGAGTGG CACTTGGTGGCCAGAAAGTGTGAGCCTCATGATCTGCTGTCTGTAGTTCTGTGAGCTCAGGTC CCTCAAAGGCCTCGGAGCACCCCCTTCCTTGTGACTGAGCCAGGGCCTGCATTTTTGGTTTTC CCCACCCCACACATTCTCAACCATAGTCCTTCTAACAATACCAATAGCTAGGACCCGGCTGCT GTGCACTGGGACTGGGGATTCCACATGTTTGCCTTGGGAGTCTCAAGCTGGACTGCCA
15	COX10-ND4-3'UTR	ATGGCGGCATCTCCGCACACTCTCTCCTCACGCCTCCTGACAGGTTGCGTAGGAGGCTCTGTC TGGTATCTTGAAAGAAGAACTATGCTAAAACTAATCGTCCCAACAATTATGTTACTACCACTG ACATGGCTTTCCAAAAAACACATGATTTGGATCAACACAACCACCCACAGCCTAATTATTAGC ATCATCCCTCTACTATTTTTTAACCAAATCAACAACAACCTATTTAGCTGTTCCCCAACCTTT TCCTCCGACCCCCTAACAACCCCCCTCCTAATGCTAACTACCTGGCTCCTACCCCTCACAATC ATGGCAAGCCAACGCCACTTATCCAGTGAACCACTATCACGAAAAAAACTCTACCTCTCTATG CTAATCTCCCTACAAATCTCCTTAATTATGACATTCACAGCCACAGAACTAATCATGTTTTAT ATCTTCTTCGAAACCACACTTATCCCCACCTTGGCTATCATCACCCGATGGGGCAACCAGCCA GAACGCCTGAACGCAGGCACATACTTCCTATTCTACACCCTAGTAGGCTCCCTTCCCCTACTC ATCGCACTAATTTACACTCACAACACCCTAGGCTCACTAAACATTCTACTACTCACTCTCACT GCCCAAGAACTATCAAACTCCTGGGCCAACAACTTAATGTGGCTAGCTTACACAATGGCTTTT ATGGTAAAGATGCCTCTTTACGGACTCCACTTATGGCTCCCTAAAGCCCATGTCGAAGCCCCC ATCGCTGGGTCAATGGTACTTGCCGCAGTACTCTTAAAACTAGGCGGCTATGGTATGATGCGC CTCACACTCATTCTCAACCCCCTGACAAAACACATGGCCTACCCCTTCCTTGTACTATCCCTA TGGGGCATGATTATGACAAGCTCCATCTGCCTACGACAAACAGACCTAAAATCGCTCATTGCA TACTCTTCAATCAGCCACATGGCCCTCGTAGTAACAGCCATTCTCATCCAAACCCCCTGGAGC TTCACCGGCGCAGTCATTCTCATGATCGCCCACGGGCTTACATCCTCATTACTATTCTGCCTA GCAAACTCAAACTACGAACGCACTCACAGTCGCATCATGATCCTCTCTCAAGGACTTCAAACT CTACTCCCACTAATGGCTTTTTGGTGGCTTCTAGCAAGCCTCGCTAACCTCGCCTTACCCCCC ACTATTAACCTACTGGGAGAACTCTCTGTGCTAGTAACCACGTTCTCCTGGTCAAATATCACT CTCCTACTTACAGGACTCAACATGCTAGTCACAGCCCTATACTCCCTCTACATGTTTACCACA ACACAATGGGGCTCACTCACCCACCACATTAACAACATGAAACCCTCATTCACACGAGAAAAC ACCCTCATGTTCATGCACCTATCCCCCATTCTCCTCCTATCCCTCAACCCCGACATCATTACC GGGTTTTCCTCTTAAGAGCACTGGGACGCCCACCGCCCCTTTCCCTCCGCTGCCAGGCGAGCA

10

20

30

40

50

配列	表記	配列
		TGTTGTGGTAATTCTGGAACACAAGAAGAGAAATTGCTGGGTTTAGAACAAGATTATAAACGA ATTCGGTGCTCAGTGATCACTTGACAGTTTTTTTTTTTTTAAATATTACCCAAAATGCTCCC CAAATAAGAAATGCATCAGCTCAGTCAGTGAATACAAAAAAGGAATTATTTTTCCCTTTGAGG GTCTTTTATACATCTCTCCTCCAACCCCACCCTCTATTCTGTTTCTTCCTCCTCACATGGGGG TACACATACACAGCTTCCTCTTTTGGTTCCATCCTTACCACCACACCACACGCACACTCCACA TGCCCAGCAGAGTGGCACTTGGTGGCCAGAAAGTGTGAGCCTCATGATCTGCTGTCTGTAGTT CTGTGAGCTCAGGTCCCTCAAAGGCCTCGGAGCACCCCCTTCCTTGTGACTGAGCCAGGGCCT GCATTTTTGGTTTTCCCCACCCCACACATTCTCAACCATAGTCCTTCTAACAATACCAATAGC TAGGACCCGGCTGCTGTGCACTGGGACTGGGGATTCCACATGTTTGCCTTGGGAGTCTCAAGC TGGACTGCCAGCCCCTGTCCTCCCTTCACCCCCATTGCGTATGAGCATTTCAGAACTCCAAGG AGTCACAGGCATCTTTATAGTTCACGTTAACATATAGACACTGTTGGAAGCAGTTCCTTCTAA AAGGGTAGCCCTGGACTTAATACCAGCCGGATACCTCTGGCCCCCACCCCATTACTGTACCTC TGGAGTCACTACTGTGGGTCGCCACTCCTCTGCTACACAGCACGGCTTTTTCAAGGCTGTATT GAGAAGGGAAGTTAGGAAGAAGGGTGTGCTGGGCTAACCAGCCCACAGAGCTCACATTCCTGT CCCTTGGGTGAAAAATACATGTCCATCCTGATATCTCCTGAATTCAGAAATTAGCCTCCACAT GTGCAATGGCTTTAAGAGCCAGAAGCAGGGTTCTGGGAATTTTGCAAGTTACCTGTGGCCAGG TGTGGTCTCGGTTACCAAATACGGTTACCTGCAGCTTTTTAGTCCTTTGTGCCTCCCACGGGTC TACAGAGTCCCATCTGCCCAAAGGTCTTGAAGCTTGACAGGATGTTTTCGATTACTCAGTCTC CCAGGGCACTACTGGTCCGTAGCATTCGATTGGTCGGGGTAGGAGAGTTAAACAACATTTAAA CAGAGTTCTCTCAAAAATGTCTAAAGGGATTGTAGGTAGATAACATCCAATCACTGTTTGCAC TTATCTGAAATCTTCCCTCTTGGCTGCCCCCAGGTATTTACTGTGGAGAACATTGCATAGGAA TGTCTGGAAAAAGCTTCTACAACTTGTTACAGCCTTCACATTTGTAGAAGCTTT
16	COX10-ND4-3'UTR*	ATGGCCGCATCTCCGCACACTCTCTCCTCACGCCTCCTGACAGGTTGCGTAGGAGGCTCTGTC TGGTATCTTGAAAGAAGAACTATGCTAAAACTAATCGTCCCAACAATTATGTTACTACCACTG ACATGGCTTTCCAAAAAACACATGATTTGGATCAACACAACCACCCACAGCCTAATTATTAGC ATCATCCCTCTACTATTTTTTAACCAAATCAACAACAACCTATTTAGCTGTTCCCCAAGCTTT TCCTCCGACCCCCTAACAACCCCCCTCCTAATGCTAACTACCTGGCTCCTACCCCTCACAATC ATGGCAAGCCAACGCCACTTATCCAGTGAACCACTATCACGAAAAAAACTCTACCTCTCTATG CTAATCTCCCTACAAATCTCCTTAATTATGACATTCACAGCCACAGAACTAATCATGTTTTAT ATCTTCTTCGAAACCACACTTATCCCCACCTTGGCTATCATCACCCGATGGGGCAACCAGCCA GAACGCCTGAACGCAGGCACATACTTCCTATTCTACACCCTAGTAGGCTCCCTTCCCCTACTC ATCGCACTAATTTACACTCACAACACCCTAGGCTCACTAAACATTCTACTACTCACTCTCACT GCCCAAGAACTATCAAACTCCTGGGCCAACAACTTAATGTGGCTAGCTTACACAATGGCTTTT ATGGTAAAGATGCCTCTTTACGGACTCCACTTATGGCTCCCTAAAGCCCATGTCGAAGCCCCC ATCGCTGGGTCAATGGTACTTGCCGCAGTACTCTTAAAACTAGGCGGCTATGGTATGATGCGC CTCACACTCATTCTCAACCCCCTGACAAAACACATGGCCTACCCCTTCCTTGTACTATCCCTA TGGGGCATGATTATGACAAGCTCCATCTGCCTACGACAAACAGACCTAAAATCGCTCATTGCA TACTCTTCAATCAGCCACATGGCCCTCGTAGTAACAGCCATTCTCATCCAAACCCCCTGGAGC TTCACCGGCGCAGTCATTCTCATGATCGCCCACGGGCTTACATGCTCATTACTATTCTGCCTA GCAAACTCAAACTACGAACGCACTCACAGTCGCATCATGATCCTCTCTCAAGGACTTCAAACT CTACTCCCACTAATGGCTTTTTGGTGGCTTCTAGCAAGCCTCGCTAACCTCGCCTTACCCCCC ACTATTAACCTACTGGGAGAACTCTCTGTGCTAGTAACCACGTTCTCCTGGTCAAATATCACT CTCCTACTTACAGGACTCAACATGCTAGTCACAGCCCTATACTCCCTCTACATGTTTACCACA ACACAATGGGGCTCACTCACCCACCACATTAACAACATGAAACCCTCATTCACACGAGAAAAC ACCCTCATGTTCATGCACCTATCCCCCATTCTCCTCCTATCCCTCAACCCCGACATCATTACC GGGTTTTCCTCTTAAGAGCACTGGGACGCCCACCGCCCCTTTCCCTCCGCTGCCAGGCGAGCA TGTTGTGGTAATTCTGGAACACAAGAAGAGAAATTGCTGGGTTTAGAACAAGATTATAAACGA ATTCGGTGCTCAGTGATCACTTGACAGTTTTTTTTTTTTTAAATATTACCCAAAATGCTCCC CAAATAAGAAATGCATCAGCTCAGTCAGTGAATACAAAAAAGGAATTATTTTTCCCTTTGAGG GTCTTTTATACATCTCTCCTCCAACCCCACCCTCTATTCTGTTTCTTCCTCCTCACATGGGGG TACACATACACAGCTTCCTCTTTTGGTTCCATCCTTACCACCACACCACACGCACACTCCACA TGCCCAGCAGAGTGGCACTTGGTGGCCAGAAAGTGTGAGCCTCATGATCTGCTGTCTGTAGTT CTGTGAGCTCAGGTCCCTCAAAGGCCTCGGAGCACCCCCTTCCTTGTGACTGAGCCAGGGCCT GCATTTTTGGTTTTCCCCACCCCACACATTCTCAACCATAGTCCTTCTAACAATACCAATAGC TAGGACCCGGCTGCTGTGCACTGGGACTGGGGATTCCACATGTTTGCCTTGGGAGTCTCAAGC TGGACTGCCA

配列	表記	配列
17	COX10-opt_ND4-3'UTR	ATGGCCGCATCTCCGCACACTCTCTCCTCACGCCTCCTGACAGGTTGCGTAGGAGGCTCTGTC TGGTATCTTGAAAGAAGAACTATGCTGAAGCTGATCGTGCCCACCATCATGCTGCTGCCTCTG ACCTGGCTGAGCAAGAAACACATGATCTGGATCAACACCACCACGCACAGCCTGATCATCAGC ATCATCCCTCTGCTGTTCTTCAACCAGATCAACAACAACCTGTTCAGCTGCAGCCCCACCTTC AGCAGCGACCCTCTGACAACACCTCTGCTGATGCTGACCACCTGGCTGCTGCCCCTCACAATC ATGGCCTCTCAGAGGACACCTGAGCAGCGAGCCCCTGAGCCGGAAGAAACTGTACCTGAGCATG CTGATCTCCCTGCAGATCTCTCTGATCATGACCTTCACCGCCACCGAGCTGATCATGTTCTAC ATCTTTTTCGAGACAACGGCTGATCCCCACACTGGCCATCATCACCAGATGGGGCAACCAGCCT GAGAGACTGAACGCCGGCACCTACTTTCTGTTCTACACCCTCGTGGGCAGCCTGCCACTGCTG ATTGCCCTGATCTACACCCACAACACCCTGGGCTCCCTGAACATCCTGCTGCTGACACTGACA GCCCAAGAGCTGAGCAACAGCTGGGCCAACAATCTGATGTGGCTGGCCTACACAATGGCCTTC ATGGTCAAGATGCCCCTGTACGGCCTGCACCTGTGGCTGCCTAAAGCTCATGTGGAAGCCCCT ATCGCCGGCTCTATGGTGCTGGCTGCAGTGCTGCTGAAACTCGGCGGCTACGGCATGATGCGG CTGACCCTGATTCTGAATCCCCTGACCAAGCACATGGCCTATCCATTTCTGGTGCTGAGCCTG TGGGGCATGATTATGACCAGCAGCATCTGCCTGCGGCAGACCGATCTGAAGTCCCTGATCGCC TACAGCTCCATCAGCCACATGGCCCTGGTGGTCACCGCCATCCTGATTCAGACCCCTTGGAGC TTTACAGGCGCCGTGATCCTGATGATTGCCCACGGCCTGACAAGCAGCCTGCTGTTTGTCTG GCCAACAGCAACTACGAGCGGACCCACAGCAGAATCATGATCCTGTCTCAGGGCCTGCAGACC CTCCTGCCTCTTATGGCTTTTTGGTGGCTGCTGGCCTCTCTGGCCAATCTGGCACTGCCTCCT ACCATCAATCTGCTGGGCGAGCTGAGCGTGCTGGTCACCACATTCAGCTGGTCCAATATCACC CTGCTGCTCACCGGCCTGAACATGCTGGTTACAGCCCTGTACTCCCTGTACATGTTCACCACC ACACAGTGGGGAAGCCTGACACACCACATCAACAATATGAAGCCCAGCTTCACCCGCGAGAAC ACCCTGATGTTCATGCATCTGAGCCCCATTCTGCTGCTGTCCCTGAATCCTGATATCATCACC GGCTTCTCCAGCTGAGAGCACTGGGACGCCCACCGCCCCTTTCCCTCCGCTGCCAGGCGAGCA TGTTGTGGTAATTCTGGAACACAAGAAGAGAAATTGCTGGGTTTAGAACAAGATTATAAACGA ATTCGGTGCTCAGTGATCACTTGACAGTTTTTTTTTTTTTTAAATAATTACCCAAAATGCTCCC CAAATAAGAAATGCATCAGCTCAGTCAGTGAATACAAAAAAGGAATTATTTTTCCCTTTGAGG GTCTTTTATACATCTCTGCTCCAACCCCACCCTCTATTCTGTTTCTTCCTCCTCACATGGGGG TACACATACACAGCTTCCTCTTTTGGTTCCATCCTTACCACCACACCACACGCACACTCCACA TGCCCAGCAGAGTGGCACTTGGTGGCCAGAAAGTGTGAGCCTCATGATCTGCTGTCTGTAGTT CTGTGAGCTCAGGTCCCTCAAAGGCCTCGGAGCACCCCCTTCCTTGTGACTGAGCCAGGGCCT GCATTTTTGGTTTTCCCCACCCCACACATTCTCAACCATAGTCCTTCTAACAATACCAATAGC TAGGACCCGGCTGCTGTGCACTGGGACTGGGGATTCCACATGTTTGCCTTGGGAGTCTCAAGC TGGACTGCCAGCCCCTGTCCTCCCTTCACCCCCATTGCCTATGAGCATTTCAGAACTCCAAGG AGTCACAGGCATCTTTATAGTTCACGTTAACATATAGACACTGTTGGAAGCAGTTCCTTCTAA AAGGGTAGCCCTGGACTTAATACCAGCCGGATACCTCTGGCCCCCACCCCATTACTGTACCTC TGGAGTCACTACTGTGGGTCGCCACTCCTCTGCTACACAGCACGGCTTTTTCAAGGCTGTATT GAGAAGGGAAGTTAGGAAGAAGGGTGTGCTGGGCTAACCAGCCCACAGAGCTCACATTCCTGT CCCTTGGGTGAAAAATACATGTCCATCCTGATATCTCCTGAATTCAGAAATTAGCCTCCACAT GTGCAATGGCTTTAAGAGCCAGAAGCAGGGTTCTGGGAATTTTGCAAGTTACCTGTGGCCAGG TGTGGTCTCGGTTACCAAATACGGTTACCTGCAGCTTTTTAGTCCTTTGTGCTCCCACGGGTC TACAGAGTCCCATCTGCCCAAAGGTCTTGAAGCTTGACAGGATGTTTTCGATTACTCAGTCTC CCAGGGCACTACTGGTCCGTAGGATTCGATTGGTCGGGGTAGGAGAGTTAAACAACATTTAAA CAGAGTTCTCTCAAAAATGTCTAAAGGGATTGTAGGTAGATAACATCCAATCACTGTTTGCAC TTATCTGAAATCTTCCCTCTTGGCTGCCCCCAGGTATTTACTGTGGAGAACATTGCATAGGAA TGTCTGGAAAAAGCTTCTACAACTTGTTACAGCCTTCACATTTGTAGAAGCTTT

配列	表記	配列
18	COX10-opt_ND4-3'UTR*	ATGGCCGCATCTCCGCACACTCTCTCCTCACGCCTCCTGACAGGTTGCGTAGGAGGCTCTGTC TGGTATCTTGAAAGAAGAACTATGCTGAAGCTGATCGTGCCCACCATCATGCTGCTGCCTCTG ACCTGGCTGAGCAAGAAACACATGATCTGGATCAACACCACCACGCACAGCCTGATCATCAGC ATCATCCCTCTGCTGTTCTTCAACCAGATCAACAACAACCTGTTCAGCTGCAGCCCCACCTTC AGCAGCGACCCTCTGACAACACCTCTGCTGATGCTGACCACCTGGCTGCTGCCCCTCACAATC ATGGCCTCTCAGAGACACCTGAGCAGCGAGCCCCTGAGCCGGAAGAAACTGTACCTGAGCATG CTGATCTCCCCTGCAGATCTCTCTGATCATGACCTTCACCGCCACCGAGCTGATCATGTTCTAC ATCTTTTTCGAGACAACGCTGATCCCCACACTGGCCATCATCACCAGATGGGGCAACCAGCCT GAGAGACTGAACGCCGGCACCTACTTTCTGTTCTACACCCTCGTGGGCAGCCTGCCACTGCTG ATTGCCCTGATCTACACCCACAACACCCTGGGCTCCCTGAACATCCTGCTGCTGACACTGACA GCCCAAGAGCTGAGCAACAGCTGGGCCAACAATCTGATGTGGCTGGCCTACACAATGGCCTTC ATGGTCAAGATGCCCCTGTACGGCCTGCACCTGTGGCTGCCTAAAGCTCATGTGGAAGCCCCT ATCGCCGGCTCTATGGTGCTGGCTGCAGTGCTGCTGAAACTCGGCGGCTACGGCATGATGCGG CTGACCCTGATTCTGAATCCCCTGACCAAGCACATGGCCTATCCATTTCTGGTGCTGAGCCTG TGGGGCATGATTATGACCAGCAGCATCTGCCTGCGGCAGACCGATCTGAAGTCCCTGATCGCC TACAGCTCCATCAGCCACATGGCCCTGGTGGTCACCGCCATCCTGATTCAGACCCCTTGGAGC TTTACAGGCGCCGTGATCCTGATGATTGCCCACGGCCTGACAAGCAGCCTGCTGTTTGTCTG GCCAACAGCAACTACGAGCGGACCCACAGCAGAATCATGATCCTGTCTCAGGGCCTGCAGACC CTCCTGCCTCTTATGGCTTTTTGGTGGCTGCTGGCCTCTCTGGCCAATCTGGCACTGCCTCCT ACCATCAATCTGCTGGGCGAGCTGAGCGTGCTGGTCACCACATTCAGCTGGTCCAATATCACC CTGCTGCTCACCGGCCTGAACATGCTGGTTACAGCCCTGTACTCCCTGTACATGTTCACCACC ACACAGTGGGGAAGCCTGACACACCACATCAACAATATGAAGCCCAGCTTCACCCGCGAGAAC ACCCTGATGTTCATGCATCTGAGCCCCATTCTGCTGCTGTCCCTGAATCCTGATATCATCACC GGCTTCTCCAGCTGAGAGCACTGGGACGCCCACCGCCCCTTTCCCTCCGCTGCCAGGCGAGCA TGTTGTGGTAATTCTGGAACACAAGAAGAGAAATTGCTGGGTTTAGAACAAGATTATAAACGA ATTCGGTGCTCAGTGATCACTTGACAGTTTTTTTTTTTTTAAATATTACCCAAAATGCTCCC CAAATAAGAAATGCATCAGCTCAGTCAGTGAATACAAAAAAGGAATTATTTTTCCCTTTGAGG GTCTTTTATACATCTCTCCTCCAACCCCACCCTCTATTCTGTTTCTTCCTCCTCACATGGGGG TACACATACACAGCTTCCTCTTTTGGTTCCATCCTTACCACCACACCACACGCACACTCCACA TGCCCAGCAGAGTGGCACTTGGTGGCCAGAAAGTGTGAGCCTCATGATCTGCTGTCTGTAGTT CTGTGAGCTCAGGTCCCTCAAAGGCCTCGGAGCACCCCCTTCCTTGTGACTGAGCCAGGGCCT GCATTTTTGGTTTTCCCCACCCCACACATTCTCAACCATAGTCCTTCTAACAATACCAATAGC TAGGACCCGGCTGCTGTGCACTGGGACTGGGGATTCCACATGTTTGCCTTGGGAGTCTCAAGC TGGACTGCCA
19	COX10-opt_ND4*-3'UTR	ATGGCCGCATCTCCGCACACTCTCTCCTCACGCCTCCTGACAGGTTGCGTAGGAGGCTCTGTC TGGTATCTTGAAAGAAGAACTATGCTGAAGCTGATCGTGCCCACCATCATGCTGCTGCCCCTG ACCTGGCTGAGCAAGAAGCACATGATCTGGATCAACACCACCACCCACAGCCTGATCATCAGC ATCATCCCCCTGCTGTTCTTCAACCAGATCAACAACAACCTGTTCAGCTGCAGCCCCACCTTC AGCAGCGACCCCCTGACCACCCCCCTGCTGATGCTGACCACCTGGCTGCTGCCCCTGACCATC ATGGCCAGCCAGCGCCACCTGAGCAGCGAGCCCCTGAGCCGCAAGAAGCTGTACCTGAGCATG CTGATCAGCCTGCAGATCAGCCTGATCATGACCTTCACCGCCACCGAGCTGATCATGTTCTAC ATCTTCTTCGAGACCACCCTGATCCCCACCCTGGCCATCATCACCCGCTGGGGCAACCAGCCC GAGCGCCTGAACGCCGGCACCTACTTCCTGTTCTACACCCTGGTGGGCAGCCTGCCCCTGCTG ATCGCCCTGATCTACACCCACAACACCCTGGGCAGCCTGAACATCCTGCTGCTGACCCTGACC GCCCAGGAGCTGAGCAACAGCTGGGCCAACAACCTGATGTGGCTGGCCTACACCATGGCCTTC ATGGTGAAGATGCCCCTGTACGGCCTGCACCTGTGGCTGCCCAAGGCCCACGTGGAGGCCCCC ATCGCCGGCAGCATGGTGCTGGCCGCCGTGCTGCTGAAGCTGGGCGGCTACGGCATGATGCGC CTGACCCTGATCCTGAACCCCCTGACCAAGCACATGGCCTACCCCTTCCTGGTGCTGAGCCTG TGGGGCATGATCATGACCAGCAGCATCTGCCTGCGCCAGACCGACCTGAAGAGCCTGATCGCC TACAGCAGCATCAGCCACATGGCCCTGGTGGTGACCGCCATCCTGATCCAGACCCCCTGGAGC TTCACCGGCGCCGTGATCCTGATGATCGCCCACGGCCTGACCAGCAGCCTGCTGTTCTGCCTG GCCAACAGCAACTACGAGCGCACCCACAGCCGCATCATGATCCTGAGCCAGGGCCTGCAGACC CTGCTGCCCCCTGATGGCCTTCTGGTGGCTGCTGGCCAGCCTGGCCAACCTGGCCCTGCCCCCC ACCATCAACCTGCTGGGCGAGCTGAGCGTGCTGGTGACCACCTTCAGCTGGAGCAACATCACC CTGCTGCTGACCGGCCTGAACATGCTGGTGACCGCCCTGTACAGCCTGTACATGTTCACCACC ACCCAGTGGGGCAGCCTGACCCACCACATCAACAACATGAAGCCCAGCTTCACCCGCGAGAAC ACCCTGATGTTCATGCACCTGAGCCCCATCCTGCTGCTGAGCCTGAACCCCGACATCATCACC

10

20

30

40

50

配列	表記	配列
		GGCTTCAGCAGCTAAGAGCACTGGGACGCCCACCGCGCCTTTCCCTCCGCTGCCAGGCGAGCA TGTTGTGGTAATTCTGGAACACAAGAAGAGAAATTGCTGGGTTTAGAACAAGATTATAAACGA ATTCGGTGCTCAGTGATCACTTGACAGTTTTTTTTTTTTTTAAATATTACCCAAAATGCTCCC CAAATAAGAAATGCATCAGCTCAGTCAGTGAATACAAAAAAGGAATTATTTTTCCCTTTGAGG GTCTTTTATACATCTCTCCTCCAACCCCACCCTCTATTCTGTTTCTTCCTCCTCACATGGGGG TACACATACACAGCTTCCTCTTTTGGTTCCATCCTTACCACCACACCACACGCACACTCCACA TGCCCAGCAGAGTGGCACTTGGTGGCCAGAAAGTGTGAGCCTCATGATCTGCTGTCTGTAGTT CTGTGAGCTCAGGTCCCTCAAAGGCCTCGGAGCACCCCCTTCCTTGTGACTGAGCCAGGGCCT GCATTTTTGGTTTTCCCCACCCCACACATTCTCAACCATAGTCCTTCTAACAATACCAATAGC TAGGACCCGGCTGCTGTGCACTGGGACTGGGGATTCCACATGTTTGCCTTGGGAGTCTCAAGC TGGACTGCCAGCCCCTGTCCTCCCTTCACCCCCATTGCGTATGAGCATTTCAGAACTCCAAGG AGTCACAGGCATCTTTATAGTTCACGTTAACATATAGACACTGTTGGAAGCAGTTCCTTCTAA AAGGGTAGCCCTGGACTTAATACCAGCCGGATACCTCTGGCCCCCACCCCATTACTGTACCTC TGGAGTCACTACTGTGGGTCGCCACTCCTCTGCTACACAGCACGGCTTTTTCAAGGCTGTATT GAGAAGGGAAGTTAGGAAGAAGGGTGTGCTGGGCTAACCAGCCCACAGAGCTCACATTCCTGT CCCTTGGGTGAAAAATACATGTCCATCCTGATATCTCCTGAATTCAGAAATTAGCCTCCACAT GTGCAATGGCTTTAAGAGCCAGAAGCAGGGTTCTGGGAATTTTGCAAGTTACCTGTGGCCAGG TGTGGTCTCGGTTACCAAATACGGTTACCTGCAGCTTTTTAGTCCTTTGTGCTCCCACGGGTC TACAGAGTCCCATCTGCCCAAAGGTCTTGAAGCTTGACAGGATGTTTTCGATTACTCAGTCTC CCAGGGCACTACTGGTCCGTAGGATTCGATTGGTCGGGGTAGGAGAGTTAAACAACATTTAAA CAGAGTTCTCTCAAAAATGTCTAAAGGGATTGTAGGTAGATAACATCCAATCACTGTTTGCAC TTATCTGAAATCTTCCCTCTTGGCTGCCCCCAGGTATTTACTGTGGAGAACATTGCATAGGAA TGTCTGGAAAAAGCTTCTACAACTTGTTACAGCCTTCACATTTGTAGAAGCTTT
20	COX10-opt_ND4*-3'UTR*	ATGGCCGCATCTCCGCACACTCTCTCCTCACGCCTCCTGACAGGTTGCGTAGGAGGCTCTGTC TGGTATCTTGAAAGAAGAACTATGCTGAAGCTGATCGTGCCCACCATCATGCTGCTGCCCCTG ACCTGGCTGAGCAAGAAGCACATGATCTGGATCAACACCACCACCCACAGCCTGATCATCAGC ATCATCCCCCTGCTGTTCTTCAACCAGATCAACAACAACCTGTTCAGCTGCAGCCCCACCTTC AGCAGCGACCCCCTGACCACCCCCCTGCTGATGCTGACCACCTGGCTGCTGCCCCTGACCATC ATGGCCAGCCAGCGCCACCTGAGCAGCGAGCCCCTGAGCCGCAAGAAGCTGTACCTGAGCATG CTGATCAGCCTGCAGATCAGCCTGATCATGACCTTCACCGCCACCGAGCTGATCATGTTCTAC ATCTTCTTCGAGACCACCCTGATCCCCACCCTGGCCATCATCACCGGCTGGGGCAACCAGCCC GAGCGCCTGAACGCCGGCACCTACTTCCTGTTCTACACCCTGGTGGGCAGCCTGCCCCTGCTG ATCGCCCTGATCTACACCCACAACACCCTGGGCAGCCTGAACATCCTGCTGCTGACCCTGACC GCCCAGGAGCTGAGCAACAGCTGGGCCAACAACCTGATGTGGCTGGCCTACACCATGGCCTTC ATGGTGAAGATGCCCCTGTACGGCCTGCACCTGTGGCTGCCCAAGGCCCACGTGGAGGCCCCC ATCGCCGGCAGCATGGTGCTGGCCGCCGTGCTGCTGAAGCTGGGCGGCTACGGCATGATGGCC CTGACCCTGATCCTGAACCCCCTGACCAAGCACATGGCCTACCCCTTCCTGGTGCTGAGCCTG TGGGGCATGATCATGACCAGCAGCATCTGCCTGCGCCAGACCGACCTGAAGAGCCTGATCGCC TACAGCAGCATCAGCCACATGGCCCTGGTGGTGACCGCCATCCTGATCCAGACCCCCTGGAGC TTCACCGGCGCCGTGATCCTGATGATCGCCCACGGCCTGACCAGCAGCCTGCTGTTCTGCCTG GCCAACAGCAACTACGAGCGCACCCACAGCCGCATCATGATCCTGAGCCAGGGCCTGCAGACC CTGCTGCCCCCTGATGGCCTTCTGGTGGCTGCTGGCCAGCCTGGCCAACCTGGCCCTGCCCCCC ACCATCAACCTGCTGGGCGAGCTGAGCGTGCTGGTGACCACCTTCAGCTGGAGCAACATCACC CTGCTGCTGACCGGCCTGAACATGCTGGTGACCGCCCTGTACAGCCTGTACATGTTCACCACC ACCCAGTGGGGCAGCCTGACCCACCACATCAACAACATGAAGCCCAGCTTCACCCGCGAGAAC ACCCTGATGTTCATGCACCTGAGCCCCATCCTGCTGCTGAGCCTGAACCCCGACATCATCACC GGCTTCAGCAGCTAAGAGCACTGGGACGCCCACCGCGCCTTTCCCTCCGCTGCCAGGCGAGCA TGTTGTGGTAATTCTGGAACACAAGAAGAGAAATTGCTGGGTTTAGAACAAGATTATAAACGA ATTCGGTGCTCAGTGATCACTTGACAGTTTTTTTTTTTTTTAAATATTACCCAAAATGCTCCC CAAATAAGAAATGCATCAGCTCAGTCAGTGAATACAAAAAAGGAATTATTTTTCCCTTTGAGG GTCTTTTATACATCTCTCCTCCAACCCCACCCTCTATTCTGTTTCTTCCTCCTCACATGGGGG TACACATACACAGCTTCCTCTTTTGGTTCCATCCTTACCACCACACCACACGCACACTCCACA TGCCCAGCAGAGTGGCACTTGGTGGCCAGAAAGTGTGAGCCTCATGATCTGCTGTCTGTAGTT CTGTGAGCTCAGGTCCCTCAAAGGCCTCGGAGCACCCCCTTCCTTGTGACTGAGCCAGGGCCT GCATTTTTGGTTTTCCCCACCCCACACATTCTCAACCATAGTCCTTCTAACAATACCAATAGC TAGGACCCGGCTGCTGTGCACTGGGACTGGGGATTCCACATGTTTGCCTTGGGAGTCTCAAGC TGGACTGCCA

配列	表記	配列
21	COX10-ND6-3'UTR	ATGGCCGCATCTCCGCACACTCTCTCCTCACGCCTCCTGACAGGTTGCGTAGGAGGCTCTGTC TGGTATCTTGAAAGAAGAACTATGATGTATGCTTTGTTTCTGTTGAGTGTGGGTTTAGTAATG GGGTTTGTGGGGTTTTCTTCTAAGCCTTCTCCTATTTATGGGGGTTTAGTATTGATTGTTAGC GGTGTGGTCGGGTGTGTTATTATTCTGAATTTTGGGGGAGGTTATATGGGTTTAATGGTTTTT TTAATTTATTTAGGGGGAATGATGGTTGTCTTTGGATATACTACAGCGATGGCTATTGAGGAG TATCCTGAGGCATGGGGGTCAGGGGTTGAGGTCTTGGTGAGTGTTTTAGTGGGGTTAGCGATG GAGGTAGGATTGGTGCTGTGGGTGAAAGAGTATGATGGGGTGGTGGTTGTGGTAAACTTTAAT AGTGTAGGAAGCTGGATGATTTATGAAGGAGAGGGGTCAGGGTTGATTCGGGAGGATCCTATT GGTGCGGGGGCTTTGTATGATTATGGGCGTTGGTTAGTAGTAGTTACTGGTTGGACATTGTTT GTTGGTGTATATATTGTAATTGAGATTGCTCGGGGGAATTAGGAGCACTGGGACGCCCACCGC CCCTTTCCCTCCGCTGCCAGGCGAGCATGTTGTGGTAATTCTGGAACACAAGAAGAGAAATTG CTGGGTTTAGAACAAGATTATAAACGAATTCGGTGCTCAGTGATCACTTGACAGTTTTTTTTT TTTTTAAATATTACCCAAAATGCTCCCCAAATAAGAAATGCATCAGCTCAGTCAGTGAATACA AAAAAGGAATTATTTTTCCCTTTGAGGGTCTTTTATACATCTCTCCTCCAACCCCACCCTCTA TTCTGTTTCTTCCTCCTCACATGGGGGTACACATACACAGCTTCCTCTTTTGGTTCCATCCTT ACCACCACACCACACGCACACTCCACATGCCCAGCAGAGTGGCACTTGGTGGCCAGAAAGTGT GAGCCTCATGATCTGCTGTCTGTAGTTCTGTGAGCTCAGGTCCCTCAAAGGCCTCGGAGCACC CCCTTCCTTGTGACTGAGCCAGGGCCTGCATTTTTGGTTTTCCCCACCCCACACATTCTCAAC CATAGTCCTTCTAACAATACCAATAGCTAGGACCCGGCTGCTGTGCACTGGGACTGGGGATTC CACATGTTTGCCTTGGGAGTCTCAAGCTGGACTGCCAGCCCCTGTCCTCCCTTCACCCCCATT GCGTATGAGCATTTCAGAACTCCAAGGAGTCACAGGCATCTTTATAGTTCACGTTAACATATA GACACTGTTGGAAGCAGTTCCTTCTAAAAGGGTAGCCCTGGACTTAATACCAGCCGGATACCT CTGGCCCCCACCCCATTACTGTACCTCTGGAGTCACTACTGTGGGTCGCCACTCCTCTGCTAC ACAGCACGGCTTTTTCAAGGCTGTATTGAGAAGGGAAGTTAGGAAGAAGGGTGTGCTGGGCTA ACCAGCCCACAGAGCTCACATTCCTGTCCCTTGGGTGAAAAATACATGTCCATCCTGATATCT CCTGAATTCAGAAATTAGCCTCCACATGTGCAATGGCTTTAAGAGCCAGAAGCAGGGTTCTGG GAATTTTGCAAGTTACCTGTGGCCAGGTGTGGTCTCGGTTACCAAATACGGTTACCTGCAGCT TTTTAGTCCTTTGTGCTCCCACGGGTCTACAGAGTCCCATCTGCCCAAAGGTCTTGAAGCTTG ACAGGATGTTTTCGATTACTCAGTCTCCCAGGGCACTACTGGTCCGTAGGATTCGATTGGTCG GGGTAGGAGAGTTAAACAACATTTAAACAGAGTTCTCTCAAAAATGTCTAAAGGGATTGTAGG TACATAACATCCAATCACTGTTTGCACTTATCTGAAATCTTCCCTCTTGGCTGCCCCCAGGTA TTTACTGTGGAGAACATTGCATAGGAATGTCTGGAAAAAGCTTCTACAACTTGTTACAGCCTT CACATTTGTAGAAGCTTT
22	COX10-ND6-3'UTR*	ATGGCCGCATCTCCGCACACTCTCTCCTCACGCCTCCTGACAGGTTGCGTAGGAGGCTCTGTC TGGTATCTTGAAAGAAGAACTATGATGTATGCTTTGTTTCTGTTGAGTGTGGGTTTAGTAATG GGGTTTGTGGGGTTTTCTTCTAAGCCTTCTCCTATTTATGGGGGTTTAGTATTGATTGTTAGC GGTGTGGTCGGGTGTGTTATTATTCTGAATTTTGGGGGAGGTTATATGGGTTTAATGGTTTTT TTAATTTATTTAGGGGGAATGATGGTTGTCTTTGGATATACTACAGCGATGGCTATTGAGGAG TATCCTGAGGCATGGGGGTCAGGGGTTGAGGTCTTGGTGAGTGTTTTAGTGGGGTTAGCGATG GAGGTAGGATTGGTGCTGTGGGTGAAAGAGTATGATGGGGTGGTGGTTGTGGTAAACTTTAAT AGTGTAGGAAGCTGGATGATTTATGAAGGAGAGGGGTCAGGGTTGATTCGGGAGGATCCTATT GGTGCGGGGGCTTTGTATGATTATGGGCGTTGGTTAGTAGTAGTTACTGGTTGGACATTGTTT GTTGGTGTATATATTGTAATTGAGATTGCTCGGGGGAATTAGGAGCACTGGGACGCCCACCGC CCCTTTCCCTCCGCTGCCAGGCGAGCATGTTGTGGTAATTCTGGAACACAAGAAGAGAAATTG CTGGGTTTAGAACAAGATTATAAACGAATTCGGTGCTCAGTGATCACTTGACAGTTTTTTTTT TTTTTAAATATTACCCAAAATGCTCCCCAAATAAGAAATGCATCAGCTCAGTCAGTGAATACA AAAAAGGAATTATTTTTCCCTTTGAGGGTCTTTTATACATCTCTCCTCCAACCCCACCCTCTA TTCTGTTTCTTCCTCCTCACATGGGGGTACACATACACAGCTTCCTCTTTTGGTTCCATCCTT ACCACCACACCACACGCACACTCCACATGCCCAGCAGAGTGGCACTTGGTGGCCAGAAAGTGT GAGCCTCATGATCTGCTGTCTGTAGTTCTGTGAGCTCAGGTCCCTCAAAGGCCTCGGAGCACC CCCTTCCTTGTGACTGAGCCAGGGCCTGCATTTTTGGTTTTCCCCACCCCACACATTCTCAAC CATAGTCCTTCTAACAATACCAATAGCTAGGACCCGGCTGCTGTGCACTGGGACTGGGGATTC CACATGTTTGCCTTGGGAGTCTCAAGCTGGACTGCCA

10 20 30 40 50

配列	表記	配列
23	COX10-opt_ND6-3'UTR	ATGGCCGCATCTCCGCACACTCTCTCCTCACGCCTCCTGACAGGTTGCGTAGGAGGCTCTGTC TGGTATCTTGAAAGAAGAACTATGATGTACGCCCTGTTCCTGCTGAGCGTGGGCCTGGTGATG GGCTTCGTGGGCTTCAGCAGCAAGCCCAGCCCCATCTACGGCGGCCTGGTGCTGATCGTGAGC GGCGTGGTGGGCTGCGTGATCATCCTGAACTTCGGCGGCGGCTACATGGGCCTGATGGTGTTC CTGATCTACCTGGGCGGCATGATGGTGGTGTTCGGCTACACCACCGCCATGGCCATCGAGGAG TACCCCGAGGCCTGGGGCAGCGGCGTGGAGGTGCTGGTGAGCGTGCTGGTGGGCCTGGCCATG GAGGTGGGCCTGGTGCTGTGGGTGAAGGAGTACGACGGCGTGGTGGTGGTGGTGAACTTCAAC AGCGTGGGCAGCTGGATGATCTACGAGGGCGAGGGCAGCGGCCTGATCCGCGAGGACCCCATC GGCGCCGGCGCCCTGTACGACTACGGCCGCTGGCTGGTGGTGGTGACCGGCTGGACCCTGTTC GTGGGCGTGTACATCGTGATCGAGATCGCCCGCGGCAACTAAGAGCACTGGGACGCCCACCGC CCCTTTCCCTCCGCTGCCAGGCGAGCATGTTGTGGTAATTCTGGAACACAAGAAGAGAAATTG CTGGGTTTAGAACAAGATTATAAACGAATTCGGTGCTCAGTGATCACTTGACAGTTTTTTTTT TTTTTAAATATTACCCAAAATGCTCCCCAAATAAGAAATGCATCAGCTCAGTCAGTGAATACA AAAAAGGAATTATTTTTCCCTTTGAGGGTCTTTTATACATCTCTCCTCCAACCCCACCCTCTA TTCTGTTTCTTCCTCCTCACATGGGGGTACACATACACAGCTTCCTCTTTTGGTTCCATCCTT ACCACCACACCACACGCACACTCCACATGCCCAGCAGAGTGGCACTTGGTGGCCAGAAAGTGT GAGCCTCATGATCTGCTGTCTGTAGTTCTGTGAGCTCAGGTCCCTCAAAGGCCTCGGAGCACC CCCTTCCTTGTGACTGAGCCAGGGCCTGCATTTTTGGTTTTCCCCACCCCACACATTCTCAAC CATAGTCCTTCTAACAATACCAATAGCTAGGACCCGGCTGCTGTGCACTGGGACTGGGGATTC CACATGTTTGCCTTGGGAGTCTCAAGCTGGACTGCCAGCCCCTGTCCTCCCTTCACCCCCATT GCGTATGAGCATTTCAGAACTCCAAGGAGTCACAGGCATCTTTATAGTTCACGTTAACATATA GACACTGTTGGAAGCAGTTCCTTCTAAAAGGGTAGCCCTGGACTTAATACCAGCCGGATACCT CTGGCCCCCACCCCATTACTGTACCTCTGGAGTCACTACTGTGGGTCGCCACTCCTCTGCTAC ACAGCACGGCTTTTTCAAGGCTGTATTGAGAAGGGAAGTTAGGAAGAAGGGTGTGCTGGGCTA ACCAGCCCACAGAGCTCACATTCCTGTCCCTTGGGTGAAAAATACATGTCCATCCTGATATCT CCTGAATTCAGAAATTAGCCTCCACATGTGCAATGGCTTTAAGAGCCAGAAGCAGGGTTCTGG GAATTTTGCAAGTTACCTGTGGCCAGGTGTGGTCTCGGTTACCAAATACGGTTACCTGCAGCT TTTTAGTCCTTTGTGCTCCCACGGGTCTACAGAGTCCCATCTGCCCAAAGGTCTTGAAGCTTG ACAGGATGTTTTCGATTACTCAGTCTCCCAGGGCACTACTGGTCCGTAGGATTCGATTGGTCG GGGTAGGAGAGTTAAACAACATTTAAACAGAGTTCTCTCAAAAATGTCTAAAGGGATTGTAGG TAGATAACATCCAATCACTGTTTGCAGTTATCTGAAATCTTCCCTCTTGGCTGCCCCCAGGTA TTTACTGTGGAGAACATTGCATAGGAATGTCTGGAAAAAGCTTCTACAACTTGTTACAGCCTT CACATTTGTAGAAGCTTT
24	COX10-opt_ND6-3'UTR*	ATGGCCGCATCTCCGCACACTCTCTCCTCACGCCTCCTGACAGGTTGCGTAGGAGGCTCTGTC TGGTATCTTGAAAGAAGAACTATGATGTACGCCCTGTTCCTGCTGAGCGTGGGCCTGGTGATG GGCTTCGTGGGCTTCAGCAGCAAGCCCAGCCCCATCTACGGCGGCCTGGTGCTGATCGTGAGC GGCGTGGTGGGCTGCGTGATCATCCTGAACTTCGGCGGCGGCTACATGGGCCTGATGGTGTTC CTGATCTACCTGGGCGGCATGATGGTGGTGTTCGGCTACACCACCGCCATGGCCATCGAGGAG TACCCCGAGGCCTGGGGCAGCGGCGTGGAGGTGCTGGTGAGCGTGCTGGTGGGCCTGGCCATG GAGGTGGGCCTGGTGCTGTGGGTGAAGGAGTACGACGGCGTGGTGGTGGTGGTGAACTTCAAC AGCGTGGGCAGCTGGATGATCTACGAGGGCGAGGGCAGCGGCCTGATCCGCGAGGACCCCATC GGCGCCGGCGCCCTGTACGACTACGGCCGCTGGCTGGTGGTGGTGACCGGCTGGACCCTGTTC GTGGGCGTGTACATCGTGATCGAGATCGCCCGCGGCAACTAAGAGCACTGGGACGCCCACCGC CCCTTTCCCTCCGCTGCCAGGCGAGCATGTTGTGGTAATTCTGGAACACAAGAAGAGAAATTG CTGGGTTTAGAACAAGATTATAAACGAATTCGGTGCTCAGTGATCACTTGACAGTTTTTTTTT TTTTTAAATATTACCCAAAATGCTCCCCAAATAAGAAATGCATCAGCTCAGTCAGTGAATACA AAAAAGGAATTATTTTTCCCTTTGAGGGTCTTTTATACATCTCTCCTCCAACCCCACCCTCTA TTCTGTTTCTTCCTCCTCACATGGGGGTACACATACACAGCTTCCTCTTTTGGTTCCATCCTT ACCACCACACCACACGCACACTCCACATGCCCAGCAGAGTGGCACTTGGTGGCCAGAAAGTGT GAGCCTCATGATCTGCTGTCTGTAGTTCTGTGAGCTCAGGTCCCTCAAAGGCCTCGGAGCACC CCCTTCCTTGTGACTGAGCCAGGGCCTGCATTTTTGGTTTTCCCCACCCCACACATTCTCAAC CATAGTCCTTCTAACAATACCAATAGCTAGGACCCGGCTGCTGTGCACTGGGACTGGGGATTC CACATGTTTGCCTTGGGAGTCTCAAGCTGGACTGCCA

配列	表記	配列
25	COX10-ND1-3'UTR	ATGGCCGCATCTCCGCACACTCTCTCCTCACGCCTCCTGACAGGTTGCGTAGGAGGCTCTGTC TGGTATCTTGAAAGAAGAACTATGGCCAACCTCCTACTCCTCATTGTACCCATTCTAATCGCA ATGGCATTCCTAATGCTTACCGAACGAAAAATTCTAGGCTATATGCAACTACGCAAAGGCCCC AACGTTGTAGGCCCCTACGGGCTACTACAACCCTTCGCTGACGCCATAAAACTCTTCACCAAA GAGCCCCTAAAACCCGCCACATCTACCATCACCCTCTACATCACCGCCCCGACCTTAGCTCTC ACCATCGCTCTTCTACTATGGACCCCCCTCCCCATGCCCAACCCCCTGGTCAACCTCAACCTA GGCCTCCTATTTATTCTAGCCACCTCTAGCCTAGCCGTTTACTCAATCCTCTGGTCAGGGTGG GCATCAAACTCAAACTACGCCCTGATCGGCGCACTGCGAGCAGTAGCCCAAACAATCTCATAT GAAGTCACCCTAGCCATCATTCTACTATCAACATTACTAATGAGTGGCTCCTTTAACCTCTCC ACCCTTATCACAACACAAGAACACCTCTGGTTACTCCTGCCATCATGGCCCTTGGCCATGATG TGGTTTATCTCCACACTAGCAGAGACCAACCGAACCCCCTTCGACCTTGCCGAAGGGGAGTCC GAACTAGTCTCAGGCTTCAACATCGAATACGCCGCAGGCCCCTTCGCCCTATTCTTCATGGCC GAATACACAAACATTATTATGATGAACACCCTCACCACTACAATCTTCCTAGGAACAACATAT GACGCACTCTCCCCTGAACTCTACACAACATATTTTGTCACCAAGACCCTACTTCTAACCTCC CTGTTCTTATGGATTCGAACAGCATACCCCCGATTCCGCTACGACCAACTCATGCACCTCCTA TGGAAAAACTTCCTACCACTCACCCTAGCATTACTTATGTGGTATGTCTCCATGCCCATTACA ATCTCCAGCATTCCCCCTCAAACCTAAGAGCACTGGGACGCCCACCGCCCCTTTCCCTCGCT GCCAGGCGAGCATGTTGTGGTAATTCTGGAACACAAGAAGAGAAATTGCTGGGTTTAGAACAA GATTATAAACGAATTCGGTGCTCAGTGATCACTTGACAGTTTTTTTTTTTTTAAATATTACC CAAAATGCTCCCCAAATAAGAAATGCATCAGCTCAGTCAGTGAATACAAAAAAGGAATTATTT TTCCCTTTGAGGGTCTTTTATACATCTCTCCTCCAACCCCACCCTCTATTCTGTTTCTTCCTC CTCACATGGGGGTACACATACACAGCTTCCTCTTTTGGTTCCATCCTTACCACCACACCACAC GCACACTCCACATGCCCAGCAGAGTGGCACTTGGTGGCCAGAAAGTGTGAGCCTCATGATCTG CTGTCTGTAGTTCTGTGAGCTCAGGTCCCTCAAAGGCCTCGGAGCACCCCCTTCCTTGTGACT GAGCCAGGGCCTGCATTTTTGGTTTCCCCACCCCACACATTCTCAACCATAGTCCTTGTAAC AATACCAATAGCTAGGACCCGGCTGCTGTGCACTGGGACTGGGGATTCCACATGTTTGCCTTG GGAGTCTCAAGCTGGACTGCCAGCCCCTGTCCTCCCTTCACCCCCATTGCGTATGAGCATTTC AGAACTCCAAGGAGTCACAGGCATCTTTATAGTTCACGTTAACATATAGACACTGTTGGAAGC AGTTCCTTCTAAAAGGGTAGCCCTGGACTTAATACCAGCCGGATACCTCTGGCCCCCACCCCA TTACTGTACCTCTGGAGTCACTACTGTGGGTCGCCACTCCTCTGCTACACAGCACGGCTTTTT CAAGGCTGTATTGAGAAGGGAAGTTAGGAAGAAGGGTGTGCTGGGCTAACCAGCCCACAGAGC TCACATTCCTGTCCCTTGGGTGAAAAATACATGTCCATCCTGATATCTCCTGAATTCAGAAAT TAGCCTCCACATGTGCAATGGCTTTAAGAGCCAGAAGCAGGGTTCTGGGAATTTTGCAAGTTA CCTGTGGCCAGGTGTGGTCTCGGTTACCAAATACGGTTACCTGCAGCTTTTTAGTCCTTTGTG CTCCCACGGGTCTACAGAGTCCCATCTGCCCAAAGGTCTTGAAGCTTGACAGGATGTTTTCGA TTACTCAGTCTCCCAGGGCACTACTGGTCCGTAGGATTCGATTGGTCGGGGTAGGAGAGTTAA ACAACATTTAAACAGAGTTCTCTCAAAAATGTCTAAAGGGATTGTAGGTAGATAACATCCAAT CACTGTTTGCACTTATCTGAAATCTTCCCTCTTGGCTGCCCCCAGGTATTTACTGTGGAGAAC ATTGCATAGGAATGTCTGGAAAAAGCTTCTACAACTTGTTACAGCCTTCACATTTGTAGAAGC TTT
26	COX10-ND1-3'UTR*	ATGGCCGCATCTCCGCACACTCTCTCCTCACGCCTCCTGACAGGTTGCGTAGGAGGCTCTGTC TGGTATCTTGAAAGAAGAACTATGGCCAACCTCCTACTCCTCATTGTACCCATTCTAATCGCA ATGGCATTCCTAATGCTTACCGAACGAAAAATTCTAGGCTATATGCAACTACGCAAAGGCCCC AACGTTGTAGGCCCCTACGGGCTACTACAACCCTTCGCTGACGCCATAAAACTCTTCACCAAA GAGCCCCTAAAACCCGCCACATCTACCATCACCCTCTACATCACCGCCCCGACCTTAGCTCTC ACCATCGCTCTTCTACTATGGACCCCCCTCCCCATGCCCAACCCCCTGGTCAACCTCAACCTA GGCCTCCTATTTATTCTAGCCACCTCTAGCCTAGCCGTTTACTCAATCCTCTGGTCAGGGTGG GCATCAAACTCAAACTACGCCCTGATCGGCGCACTGCGAGCAGTAGCCCAAACAATCTCATAT GAAGTCACCCTAGCCATCATTCTACTATCAACATTACTAATGAGTGGCTCCTTTAACCTCTCC ACCCTTATCACAACACAAGAACACCTCTGGTTACTCCTGCCATCATGGCCCTTGGCCATGATG TGGTTTATCTCCACACTAGCAGAGACCAACCGAACCCCCTTCGACCTTGCCGAAGGGGAGTCC GAACTAGTCTCAGGCTTCAACATCGAATACGCCGCAGGCCCCTTCGCCCTATTCTTCATGGCC GAATACACAAACATTATTATGATGAACACCCTCACCACTACAATCTTCCTAGGAACAACATAT GACGCACTCTCCCCTGAACTCTACACAACATATTTTGTCACCAAGACCCTACTTCTAACCTCC CTGTTCTTATGGATTCGAACAGCATACCCCCGATTCCGCTACGACCAACTCATGCACCTCCTA TGGAAAAACTTCCTACCACTCACCCTAGCATTACTTATGTGGTATGTCTCCATGCCCATTACA ATCTCCAGCATTCCCCCTCAAACCTAAGAGCACTGGGACGCCCACCGCCCCTTTCCCTCGCT

配列	表記	配列
		GCCAGGCGAGCATGTTGTGGTAATTCTGGAACACAAGAAGAGAAATTGCTGGGTTTAGAACAA GATTATAAACGAATTCGGTGCTCAGTGATCACTTGACAGTTTTTTTTTTTTTTTAAATATTACC CAAAATGCTCCCCAAATAAGAAATGCATCAGCTCAGTCAGTGAATACAAAAAAGGAATTATTT TTCCCTTTGAGGGTCTTTTATACATCTCTCCTCCAACCCCACCCTCTATTCTGTTTCTTCCTC CTCACATGGGGGTACACATACACAGCTTCCTCTTTTGGTTCCATCCTTACCACCACACCACAC GCACACTCCACATGCCCAGCAGAGTGGCACTTGGTGGCCAGAAAGTGTGAGCCTCATGATCTG CTGTCTGTAGTTCTGTGAGCTCAGGTCCCTCAAAGGCCTCGGAGCACCCCCTTCCTTGTGACT GAGCCAGGGCCTGCATTTTTGGTTTTCCCCACCCCACACATTCTCAACCATAGTCCTTCTAAC AATACCAATAGCTAGGACCCGGCTGCTGTGCACTGGGACTGGGGATTCCACATGTTTGCCTTG GGAGTCTCAAGCTGGACTGCCA
27	COX10-opt_ND1-3'UTR	ATGGCCGCATCTCCGCACACTCTCTCCTCACGCCTCCTGACAGGTTGCGTAGGAGGCTCTGTC TGGTATCTTGAAAGAAGAACTATGGCCAACCTGCTGCTGCTGATCGTGCCCATCCTGATCGCC ATGGCCTTCCTGATGCTGACCGAGCGCAAGATCCTGGGCTACATGCAGCTGCGCAAGGGCCCC AACGTGGTGGGCCCCTACGGCCTGCTGCAGCCCTTCGCCGACGCCATCAAGCTGTTCACCAAG GAGCCCCTGAAGCCCGCCACCAGCACCATCACCCTGTACATCACCGCCCCCACCCTGGCCCTG ACCATCGCCCTGCTGCTGTGGACCCCCCTGCCCATGCCCAACCCCCTGGTGAACCTGAACCTG GGCCTGCTGTTCATCCTGGCCACCAGCAGCCTGGCCGTGTACAGCATCCTGTGGAGCGGCTGG GCCAGCAACAGCAACTACGCCCTGATCGGCGCCCTGCGCGCCGTGGCCCAGACCATCAGCTAC GAGGTGACCCTGGCCATCATCCTGCTGAGCACCCTGCTGATGAGCGGCAGCTTCAACCTGAGC ACCCTGATCACCACCCAGGAGCACCTGTGGCTGCTGCTGCCCAGCTGGCCCCTGGCCATGATG TGGTTCATCAGCACCCTGGCCGAGACCAACCGCACCCCCTTCGACCTGGCCGAGGGCGAGAGC GAGCTGGTGAGCGGCTTCAACATCGAGTACGCCGCCGGCCCCTTCGCCCTGTTCTTCATGGCC GAGTACACCAACATCATCATGATGAACACCCTGACCACCACCATCTTCCTGGGCACCACCTAC GACGCCCTGAGCCCCGAGCTGTACACCACCTACTTCGTGACCAAGACCCTGCTGCTGACCAGC CTGTTCCTGTGGATCCGCACCGCCTACCCCCGCTTCCGCTACGACCAGCTGATGCACCTGCTG TGGAAGAACTTCCTGCCCCTGACCCTGGCCCTGCTGATGTGGTACGTGAGCATGCCCATCACC ATCAGCAGCATCCCCCCCCAGACCTAAGAGCACTGGGACGCCCACCGCCCCTTTCCCTCCGCT GCCAGGCGAGCATGTTGTGGTAATTCTGGAACACAAGAAGAGAAATTGCTGGGTTTAGAACAA GATTATAAACGAATTCGGTGCTCAGTGATCACTTGACAGTTTTTTTTTTTTTTTAAATATTACC CAAAATGCTCCCCAAATAAGAAATGCATCAGCTCAGTCAGTGAATACAAAAAAGGAATTATTT TTCCCTTTGAGGGTCTTTTATACATCTCTCCTCCAACCCCACCCTCTATTCTGTTTCTTCCTC CTCACATGGGGGTACACATACACAGCTTCCTCTTTTGGTTCCATCCTTACCACCACACCACAC GCACACTCCACATGCCCAGCAGAGTGGCACTTGGTGGCCAGAAAGTGTGAGCCTCATGATCTG CTGTCTGTAGTTCTGTGAGCTCAGGTCCCTCAAAGGCCTCGGAGCACCCCCTTCCTTGTGACT GAGCCAGGGCCTGCATTTTTGGTTTTCCCCACCCCACACATTCTCAACCATAGTCCTTCTAAC AATACCAATAGCTAGGACCCGGCTGCTGTGCACTGGGACTGGGGATTCCACATGTTTGCCTTG GGAGTCTCAAGCTGGACTGCCAGCCCCTGTCCTCCCTTCACCCCCATTGCGTATGAGCATTTC AGAACTCCAAGGAGTCACAGGCATCTTTATAGTTCACGTTAACATATAGACACTGTTGGAAGC AGTTCCTTCTAAAAGGGTAGCCCTGGACTTAATACCAGCCGGATACCTCTGGCCCCCACCCCA TTACTGTACCTCTGGAGTCACTACTGTGGGTCGCCACTCCTCTGCTACACAGCACGGCTTTTT CAAGGCTGTATTGAGAAGGGAAGTTAGGAAGAAGGGTGTGCTGGGCTAACCAGCCCACAGAGC TCACATTCCTGTCCCTTGGGTGAAAAATACATGTCCATCCTGATATCTCCTGAATTCAGAAAT TAGCCTCCACATGTGCAATGGCTTTAAGAGCCAGAAGCAGGGTTCTGGGAATTTTGCAAGTTA CCTGTGGCCAGGTGTGGTCTCGGTTACCAAATACGGTTACCTGCAGCTTTTTAGTCCTTTGTG CTCCCACGGGTCTACAGAGTCCCATCTGCCCAAAGGTCTTGAAGCTTGACAGGATGTTTTCGA TTACTCAGTCTCCCAGGGCACTACTGGTCCGTAGGATTCGATTGGTCGGGGTAGGAGAGTTAA ACAACATTTAAACAGAGTTCTCTCAAAAATGTCTAAAGGGATTGTAGGTAGATAACATCCAAT CACTGTTTGCACTTATCTGAAATCTTCCCTCTTGGCTGCCCCCAGGTATTTACTGTGGAGAAC ATTGCATAGGAATGTCTGGAAAAAGCTTCTACAACTTGTTACAGCCTTCACATTTGTAGAAGC TTT

配列	表記	配列
28	COX10-opt_ND1-3'UTR*	ATGGCCGCATCTCCGCACACTCTCTCCTCACGCCTCCTGACAGGTTGCGTAGGAGGCTCTGTC TGGTATCTTGAAAGAAGAACTATGGCCAACCTGCTGCTGCTGATCGTGCCCATCCTGATGGCC ATGGCCTTCCTGATGCTGACCGAGCGCAAGATCCTGGGCTACATGCAGCTGCGCAAGGGCCCC AACGTGGTGGGCCCCTACGGCCTGCTGCAGCCCTTCGCCGACGCCATCAAGCTGTTCACCAAG GAGCCCCTGAAGCCCGCCACCAGCACCATCACCCTGTACATCACCGCCCCCACCCTGGCCCTG ACCATCGCCCTGCTGCTGTGGACCCCCCTGCCCATGCCCAACCCCCTGGTGAACCTGAACCTG GGCCTGCTGTTCATCCTGGCCACCAGCAGCCTGGCCGTGTACAGCATCCTGTGGAGCGGCTGG GCCAGCAACAGCAACTACGCCCTGATGGGCGCCCTGCGCGCCGTGGCCCAGACCATCAGCTAC GAGGTGACCCTGGCCATCATCCTGCTGAGCACCCTGCTGATGAGCGGCAGCTTCAACCTGAGC ACCCTGATCACCACCCAGGAGCACCTGTGGCTGCTGCTGCCCAGCTGGCCCCTGGCCATGATG TGGTTCATCAGCACCCTGGCCGAGACCAACCGCACCCCCTTCGACCTGGCCGAGGGCGAGAGC GAGCTGGTGAGCGGCTTCAACATCGAGTACGCCGCCGGCCCCTTCGCCCTGTTCTTCATGGCC GAGTACACCAACATCATCATGATGAACACCCTGACCACCACCATCTTCCTGGGCACCACCTAC GACGCCCTGAGCCCCGAGCTGTACACCACCTACTTCGTGACCAAGACCCTGCTGCTGACCAGC CTGTTCCTGTGGATCCGCACCGCCTACCCCCGCTTCCGCTACGACCAGCTGATGCACCTGCTG TGGAAGAACTTCCTGCCCCTGACCCTGGCCCTGCTGATGTGGTACGTGAGCATGCCCATCACC ATCAGCAGCATCCCCCCCCAGACCTAAGAGCACTGGGACGCCCACCGCCCCTTTCCCTCCGCT GCCAGGCGAGCATGTTGTGGTAATTCTGGAACACAAGAAGAGAAATTGCTGGGTTTAGAACAA GATTATAAACGAATTCGGTGCTCAGTGATCACTTGACAGTTTTTTTTTTTTTAAATATTACC CAAAATGCTCCCCAAATAAGAAATGCATCAGCTCAGTCAGTGAATACAAAAAAGGAATTATTT TTCCCTTTGAGGGTCTTTTATACATCTCTCCTCCAACCCCACCCTCTATTCTGTTTCTTCCTC CTCACATGGGGGTACACATACACAGCTTCCTCTTTTGGTTCCATCCTTACCACCACACCACAC GCACACTCCACATGCCCAGCAGAGTGGCACTTGGTGGCCAGAAAGTGTGAGCCTCATGATCTG CTGTCTGTAGTTCTGTGAGCTCAGGTCCCTCAAAGGCCTCGGAGCACCCCCTTCCTTGTGACT GAGCCAGGGCCTGCATTTTTGGTTTTCCCCACCCCACACATTCTCAACCATAGTCCTTCTAAC AATACCAATAGCTAGGACCCGGCTGCTGTGCACTGGGACTGGGGATTCCACATGTTTGCCTTG GGAGTCTCAAGCTGGACTGCCA
29	opt_COX10-ND4-3'UTR	ATGGCCGCCTCTCCACACACACTGAGTAGCAGACTGCTGACCGGCTGTGTTGGCGGCTCTGTG TGGTATCTGGAACGGCGGACAATGCTAAAACTAATCGTCCCAACAATTATGTTACTACCACTG ACATGGCTTTCCAAAAAACACATGATTTGGATCAACACAACCACCCACAGCCTAATTATTAGC ATCATCCCTCTACTATTTTTTAACGAAATCAACAACAACCTATTTAGCTGTTCCCCAACCTTT TCCTCCGACCCCCTAACAACCCCCCTCCTAATGCTAACTACCTGGCTCCTACCCCTCACAATC ATGGCAAGCCAACGCCACTTATCCAGTGAACCACTATCACGAAAAAAACTCTACCTCTCTATG CTAATCTCCCTACAAATCTCCTTAATTATGACATTCACAGCCACAGAACTAATCATGTTTTAT ATCTTCTTCGAAACCACACTTATCCCCACCTTGGCTATCATCACCCGATGGGGCAACCAGCCA GAACGCCTGAACGCAGGCACATACTTCCTATTCTACACCCTAGTAGGCTCCCTTCCCCTACTC ATCGCACTAATTTACACTCACAACACCCTAGGCTCACTAAACATTCTACTACTCACTCTCACT GCCCAAGAACTATCAAACTCCTGGGCCAACAACTTAATGTGGCTAGCTTACACAATGGCTTTT ATGGTAAAGATGCCTCTTTACGGACTCCACTTATGGCTCCCTAAAGCCCATGTCGAAGCCCCC ATCGCTGGGTCAATGGTACTTGCCGCAGTACTCTTAAAACTAGGCGGCTATGGTATGATGCGC CTCACACTCATTCTCAACCCCCTGACAAAACACATGGCCTACCCCTTCCTTGTACTATCCCTA TGGGCCATGATTATGACAAGCTCCATCTGCCTACGACAAACAGACCTAAAATCGCTCATTGCA TACTCTTCAATCAGCCACATGGCCCTCGTAGTAACAGCCATTCTCATCCAAACCCCCTGGAGC TTCACCGGCGCAGTCATTCTCATGATCGCCCACGGGCTTACATCCTCATTACTATTCTGCCTA GCAAACTCAAACTACGAACGCACTCACAGTCGCATCATGATCCTCTCTCAAGGACTTCAAACT CTACTCCCACTAATGGCTTTTTGGTGGCTTCTAGCAAGCCTCGCTAACCTCGCCTTACCCCCC ACTATTAACCTACTGGGAGAACTCTCTGTGCTAGTAACCACGTTCTCCTGGTCAAATATCACT CTCCTACTTACAGGACTCAACATGCTAGTCACAGCCCTATACTCCCTCTACATGTTTACCACA ACACAATGGGGCTCACTCACCCACCACATTAACAACATGAAACCCTCATTCACACGAGAAAAC ACCCTCATGTTCATGCACCTATCCCCCATTCTCCTCCTATCCCTCAACCCCGACATCATTACC GGGTTTTCCTCTTAAGAGCACTGGGACGCCCACCGCCCCTTTCCCTCCGCTGCCAGGCGAGCA TGTTGTGGTAATTCTGGAACACAAGAAGAGAAATTGCTGGGTTTAGAACAAGATTATAAACGA ATTCGGTGCTCAGTGATCACTTGACAGTTTTTTTTTTTTTAAATATTACCCAAAATGCTCCC CAAATAAGAAATGCATCAGCTCAGTCAGTGAATACAAAAAAGGAATTATTTTTCCCTTTGAGG GTCTTTTATACATCTCTCCTCCAACCCCACCCTCTATTCTGTTTCTTCCTCCTCACATGGGGG TACACATACACAGCTTCCTCTTTTGGTTCCATCCTTACCACCACACCACACGCACACTCCACA TGCCCAGCAGAGTGGCACTTGGTGGCCAGAAAGTGTGAGCCTCATGATCTGCTGTCTGTAGTT

配列	表記	配列
		CTGTGAGCTCAGGTCCCTCAAAGGCCTCGGAGCACCCCCTTCCTTGTGACTGAGCCAGGGCCT GCATTTTTGGTTTTCCCCACCCCACACATTCTCAACCATAGTCCTTCTAACAATACCAATAGC TAGGACCCGGCTGCTGTGCACTGGGACTGGGGATTCCACATGTTTGCCTTGGGAGTCTCAAGC TGGACTGCCAGCCCCTGTCCTCCCTTCACCCCCATTGCGTATGAGCATTTCAGAACTCCAAGG AGTCACAGGCATCTTTATAGTTCACGTTAACATATAGACACTGTTGGAAGCAGTTCCTTCTAA AAGGGTAGCCCTGGACTTAATACCAGCCGGATACCTCTGGCCCCCACCCCATTACTGTACCTC TGGAGTCACTACTGTGGGTCGCCACTCCTCTGCTACACAGCACGGCTTTTTCAAGGCTGTATT GAGAAGGGAAGTTAGGAAGAAGGGTGTGCTGGGCTAACCAGCCCACAGAGCTCACATTCCTGT CCCTTGGGTGAAAAATACATGTCCATCCTGATATCTCCTGAATTCAGAAATTAGCCTCCACAT GTGCAATGGCTTTAAGAGCCAGAAGCAGGGTTCTGGGAATTTTGCAAGTTACCTGTGGCCAGG TGTGGTCTCGGTTACCAAATACGGTTACCTGCAGCTTTTAGTCCTTTGTGCTCCCACGGGTC TACAGAGTCCCATCTGCCCAAAGGTCTTGAAGCTTGACAGGATGTTTTCGATTACTCAGTCTC CCAGGGCACTACTGGTCCGTAGGATTCGATTGGTCGGGGTAGGAGAGTTAAACAACATTTAAA CAGAGTTCTCTCAAAAATGTCTAAAGGGATTGTAGGTAGATAACATCCAATCACTGTTTGCAC TTATCTGAAATCTTCCCTCTTGGCTGCCCCCAGGTATTTACTGTGGAGAACATTGCATAGGAA TGTCTGGAAAAAGCTTCTACAACTTGTTACAGCCTTCACATTTGTAGAAGCTTT
30	opt_COX10 -ND4- 3'UTR*	ATGGCCGCCTCTCCACACACACTGAGTAGCAGACTGCTGACCGGCTGTGTTGGCGGCTCTGTG TGGTATCTGGAACGGCGGACAATGCTAAAACTAATCGTCCCAACAATTATGTTACTACCACTG ACATGGCTTTCCAAAAAACACATGATTTGGATCAACACAACCACCCACAGCCTAATTATTAGC ATCATCCCTCTACTATTTTTTAACCAAATCAACAACAACCTATTTAGCTGTTCCCCAACCTTT TCCTCCGACCCCCTAACAACCCCCCTCCTAATGCTAACTACCTGGCTCCTACCCCTCACAATC ATGGCAAGCCAACGCCACTTATCCAGTGAACCACTATCACGAAAAAAACTCTACCTCTCTATG CTAATCTCCCTACAAATCTCCTTAATTATGACATTCACAGCCACAGAACTAATCATGTTTTAT ATCTTCTTCGAAACCACACTTATCCCCACCTTGGCTATCATCACCCGATGGGCAACCAGCCA GAACGCCTGAACGCAGGCACATACTTCCTATTCTACACCCTAGTAGGCTCCCTTCCCCTACTC ATCGCACTAATTTACACTCACAACACCCTAGGCTCACTAAACATTCTACTACTCACTCTCACT GCCCAAGAACTATCAAACTCCTGGGCCAACAACTTAATGTGGCTAGCTTACACAATGGCTTTT ATGGTAAAGATGCCTCTTTACGGACTCCACTTATGGCTCCCTAAAGCCCATGTCGAAGCCCCC ATCGCTGGGTCAATGGTACTTGCCGCAGTACTCTTAAAACTAGGCGGCTATGGTATGATGCGC CTCACACTCATTCTCAACCCCCTGACAAAACACATGGCCTACCCCTTCCTTGTACTATCCCTA TGGGGCATGATTATGACAAGCTCCATCTGCCTACGACAAACAGACCTAAAATCGCTCATTGCA TACTCTTCAATCAGCCACATGGCCCTCGTAGTAACAGCCATTCTCATCCAAACCCCCTGGAGC TTCACCGGCGCAGTCATTCTCATGATCGCCCACGGCTTACATCCTCATTACTATTCTGCCTA GCAAACTCAAACTACGAACGCACTCACAGTCGCATCATGATCCTCTCTCAAGGACTTCAAACT CTACTCCCACTAATGGCTTTTTGGTGGCTTCTAGCAAGCCTCGCTAACCTCGCCTTACCCCCC ACTATTAACCTACTGGGAGAACTCTCTGTGCTAGTAACCACGTTCTCCTGGTCAAATATCACT CTCCTACTTACAGGACTCAACATGCTAGTCACAGCCCTATACTCCCTCTACATGTTTACCACA ACACAATGGGGCTCACTCACCCACCACATTAACAACATGAAACCCTCATTCACACGAGAAAAC ACCCTCATGTTCATGCACCTATCCCCCATTCTCCTCCTATCCCTCAACCCCGACATCATTACC GGGTTTTCCTCTTAAGAGCACTGGGACGCCCACCGCCCCTTTCCCTCCGCTGCCAGGCGAGCA TGTTGTGGTAATTCTGGAACACAAGAAGAGAAATTGCTGGGTTTAGAACAAGATTATAAACGA ATTCGGTGCTCAGTGATCACTTGACAGTTTTTTTTTTTTTTTAAATATTACCCAAAATGCTCCC CAAATAAGAAATGCATCAGCTCAGTCAGTGAATACAAAAAAGGAATTATTTTCCCTTTGAGG GTCTTTTATACATCTCTCCTCCAACCCCACCCTCTATTCTGTTTCTTCCTCCTCACATGGGGG TACACATACKCAGCTTCCTCTTTTGGTTCCATCCTTACCACCACACCACACGCACACTCCACA TGCCCAGCAGAGTGGCACTTGGTGGCCAGAAAGTGTGAGCCTCATGATCTGCTGTCTGTAGTT CTGTGAGCTCAGGTCCCTCAAAGGCCTCGGAGCACCCCCTTCCTTGTGACTGAGCCAGGGCCT GCATTTTTGGTTTTCCCCACCCCACACATTCTCAACCATAGTCCTTCTAACAATACCAATAGC TAGGACCCGGCTGCTGTGCACTGGGACTGGGGATTCCACATGTTTGCCTTGGGAGTCTCAAGC TGGACTGCCA

配列	表記	配列
31	opt_COX10-opt_ND4-3'UTR	ATGGCCGCCTCTCCACACACACTGAGTAGCAGACTGCTGACCGGCTGTGTTGGCGGCTCTGTG TGGTATCTGGAACGGCGGACAATGCTGAAGCTGATCGTGCCCACCATCATGCTGCTGCCTCTG ACCTGGCTGAGCAAGAAACACATGATCTGGATCAACACCACCACGCACAGCCTGATCATCAGC ATCATCCCTCTGCTGTTCTTCAACCAGATCAACAACACCTGTTCAGCTGCAGCCCCACCTTC AGCAGCGACCCTCTGACAACACCTCTGCTGATGCTGACCACCTGGCTGCTGCCCCTCACAATC ATGGCCTCTCAGAGACACCTGAGCAGCGAGCCCCTGAGCCGGAAGAAACTGTACCTGAGCATG CTGATCTCCCTGCAGATCTCTCTGATCATGACCTTCACCGCCACCGAGCTGATCATGTTCTAC ATCTTTTTCGAGACAACGCTGATCCCCACACTGGCCATCATCACCAGATGGGGCAACCAGCCT GAGAGACTGAACGCCGGCACCTACTTTCTGTTCTACACCCTCGTGGGCAGCCTGCCACTGCTG ATTGCCCTGATCTACACCCACAACACCCTGGGCTCCCTGAACATCCTGCTGCTGACACTGACA GCCCAAGAGCTGAGCAACAGCTGGGCCAACAATCTGATGTGGCTGGCCTACACAATGGCCTTC ATGGTCAAGATGCCCCTGTACGGCCTGCACCTGTGGCTGCCTAAAGCTCATGTGGAAGCCCCT ATCGCCGGCTCTATGGTGCTGGCTGCAGTGCTGCTGAAACTCGGCGGCTACGGCATGATGCGG CTGACCCTGATTCTGAATCCCCTGACCAAGCACATGGCCTATCCATTTCTGGTGCTGAGCCTG TGGGGCATGATTATGACCAGCAGCATCTGCCTGCGGCAGACCGATCTGAAGTCCCTGATCGCC TACAGCTCCATCAGCCACATGGCCCTGGTGGTCACCGCCATCCTGATTCAGACCCCTTGGAGC TTTACAGGCGCCGTGATCCTGATGATTGCCCACGGCCTGACAAGCAGCCTGCTGTTTTGTCTG GCCAACAGCAACTACGAGCGGACCCACAGCAGAATCATGATCCTGTCTCAGGGCCTGCAGACC CTCCTGCCTCTTATGGCTTTTTGGTGGCTGCTGGCCTCTCTGGCCAATCTGGCACTGCCTCCT ACCATCAATCTGCTGGGCGAGCTGAGCGTGCTGGTCACCACATTCAGCTGGTCCAATATCACC CTGCTGCTCACCGGCCTGAACATGCTGGTTACAGCCCTGTACTCCCTGTACATGTTCACCACC ACACAGTGGGGAAGCCTGACACACCACATCAACAATATGAAGCCCAGCTTCACCCGCGAGAAC ACCCTGATGTTCATGCATCTGAGCCCCATTCTGCTGCTGTCCCTGAATCCTGATATCATCACC GGCTTCTCCAGCTGAGAGCACTGGGACGCCCACCGCCCCTTTCCCTCCGCTGCCAGGCGAGCA TGTTGTGGTAATTCTGGAACACAAGAAGAGAAATTGCTGGGTTTAGAACAAGATTATAAACGA ATTCGGTGCTCAGTGATCACTTGACAGTTTTTTTTTTTTTAAATATTACCCAAAATGCTCCC CAAATAAGAAATGCATCAGCTCAGTCAGTGAATACAAAAAAGGAATTATTTTTCCCTTTGAGG GTCTTTTATACATCTCTCCTCCAACCCCACCCTCTATTCTGTTTCTTCCTCCTCACATGGGGG TACACATACACAGCTTCCTCTTTTGGTTCCATCCTTACCACCACACCACACGCACACTCCACA TGCCCAGCAGAGTGGCACTTGGTGGCCAGAAAGTGTGAGCCTCATGATCTGCTGTCTGTAGTT CTGTGAGCTCAGGTCCCTCAAAGGCCTCGGAGCACCCCCTTCCTTGTGACTGAGCCAGGGCCT GCATTTTGGTTTTCCCCACCCCACACATTCTCAACCATAGTCCTTCTAACAATACCAATAGC TAGGACCCGGCTGCTGTGCACTGGGACTGGGGATTCCACATGTTTGCCTTGGGAGTCTCAAGC TGGACTGCCAGCCCCTGTCCTCCCTTCACCCCCATTGCGTATGAGCATTTCAGAACTCCAAGG AGTCACAGGCATCTTTATAGTTCACGTTAACATATAGACACTGTTGGAAGCAGTTCCTTCTAA AAGGGTAGCCCTGGACTTAATACCAGCCGGATACCTCTGGCCCCCACCCCATTACTGTACCTC TGGAGTCACTACTGTGGGTCGCCACTCCTCTGCTACACAGCACGGCTTTTTCAAGGCTGTATT GAGAAGGGAAGTTAGGAAGAAGGGTGTGCTGGGCTAACCAGCCCACAGAGCTCACATTCCTGT CCCTTGGGTGAAAAATACATGTCCATCCTGATATCTCCTGAATTCAGAATTAGCCTCCACAT GTGCAATGGCTTTAAGAGCCAGAAGCAGGGTTCTGGGAATTTTGCAAGTTACCTGTGGCCAGG TGTGGTCTCGGTTACCAAATACGGTTACCTGCAGCTTTTTAGTCGTTTGTGCTCCCACGGGTC TACAGAGTCCCATCTGCCCAAAGGTCTTGAAGCTTGACAGGATGTTTTCGATTACTCAGTCTC CCAGGGCACTACTGGTCCGTAGGATTCGATTGGTCCGGGGTAGGAGAGTTAAACAACATTTAAA CAGAGTTCTCTCAAAAATGTCTAAAGGGATTGTAGGTAGATAACATCCAATCACTGTTTGCAC TTATCTGAAATCTTCCCTCTTGGCTGCCCCCAGGTATTTACTGTGGAGAACATTGCATAGGAA TGTCTGGAAAAAGCTTCTACAACTTGTTACAGCCTTCACATTTGTAGAAGCTTT

配列	表記	配列
32	opt_COX10-opt_ND4-3'UTR*	ATGGCCGCCTCTCCACACACACTGAGTAGCAGACTGCTGACCGGCTGTGTTGGCGGCTCTGTG TGGTATCTGGAACGGCGGACAATGCTGAAGCTGATCGTGCCCACCATCATGCTGCTGCCTCTG ACCTGGCTGAGCAAGAAACACATGATCTGGATCAACACCACCACGCACAGCCTGATCATCAGC ATCATCCCTCTGCTGTTCTTCAACCAGATCAACAACAACCTGTTCAGCTGCAGCCCCACCTTC AGCAGCGACCCTCTGACAACACCTCTGCTGATGCTGACCACCTGGCTGCTGCCCCTCACAATC ATGGCCTCTCAGAGACACCTGAGCAGCGAGCCCCTGAGCCGGAAGAAACTGTACCTGAGCATG CTGATCTCCCTGCAGATCTCTCTGATCATGACCTTCACCGCCACCGAGCTGATCATGTTCTAC ATCTTTTTCGAGACAACGCTGATCCCCACACTGGCCATCATCACCAGATGGGGCAACCAGCCT GAGAGACTGAACGCCGGCACCTACTTTCTGTTCTACACCCTCGTGGGCAGCCTGCCACTGCTG ATTGCCCTGATCTACACCCACAACACCCTGGGCTCCCTGAACATCCTGCTGCTGACACTGACA GCCCAAGAGCTGAGCAACAGCTGGGCCAACAATCTGATGTGGCTGGCCTACACAATGGCCTTC ATGGTCAAGATGCCCCTGTACGGCCTGCACCTGTGGCTGCCTAAAGCTCATGTGGAAGCCCCT ATCGCCGGCTCTATGGTGCTGGCTGCAGTGCTGCTGAAACTCGGCGGCTACGGCATGATGCTG CTGACCCTGATTCTGAATCCCCTGACCAAGCACATGGCCTATCCATTTCTGGTGCTGAGCCTG TGGGGCATGATTATGACCAGCAGCATCTGCCTGCGGCAGACCGATCTGAAGTCCCTGATCGCC TACAGCTCCATCAGCCACATGGCCCTGGTGGTCACCGCCATCCTGATTCAGACCCCTTGGAGC TTTACAGGCGCCGTGATCCTGATGATTGCCCACGGCCTGACAAGCAGCCTGCTGTTTTGTCTG GCCAACAGCAACTACGAGCGGACCCACAGCAGAATCATGATCCTGTCTCAGGGCCTGCAGACC CTCCTGCCTCTTATGGCTTTTTGGTGGCTGCTGGCCTCTCTGGCCAATCTGGCACTGCCTCCT ACCATCAATCTGCTGGGCGAGCTGAGCGTGCTGGTCACCACATTCAGCTGGTCCAATATCACC CTGCTGCTCACCGGCCTGAACATGCTGGTTACAGCCCTGTACTCCCTGTACATGTTCACCACC ACACAGTGGGGAAGCCTGACACACCACATCAACAATATGAAGCCCAGCTTCACCCGCGAGAAC ACCCTGATGTTCATGCACCTGAGCCCCATTCTGCTGCTGTCCCTGAATCCTGATATCATCACC GGCTTCTCCAGCTGAGAGCACTGGGACGCCCACCGCCCCTTTCCCTCCGCTGCCAGGCGAGCA TGTTGTGGTAATTCTGGAACACAAGAAGAGAAATTGCTGGGTTTAGAACAAGATTATAAACGA ATTCGGTGCTCAGTGATCACTTGACAGTTTTTTTTTTTTTAAATATTACCCAAAATGCTCCC CAAATAAGAAATGCATCAGCTCAGTCAGTGAATACAAAAAAGGAATTATTTTTCCCTTTGAGG GTCTTTTATACATCTCTGCTCCAACCCCACCCTCTATTCTGTTTCTTCCTGCTCACATGGGGG TACACATACACAGCTTCCTCTTTTGGTTCCATCCTTACCACCACACCACACGCACACTCCACA TGCCCAGCAGAGTGGCACTTGGTGGCCAGAAAGTGTGAGCCTCATGATCTGCTGTCTGTAGTT CTGTGAGCTCAGGTCCCTCAAAGGCCTCGGAGCACCCCCTTCCTTGTGACTGAGCCAGGGCCT GCATTTTTGGTTTTCCCCACCCACACATTCTCAACCATAGTCCTTCTAACAATACCAATAGC TAGGACCCGGCTGCTGTGCACTGGGACTGGGGATTCCACATGTTTGCCTTGGGAGTCTCAAGC TGGACTGCCA
33	opt_COX10-opt_ND4*-3'UTR	ATGGCCGCCTCTCCACACACACTGAGTAGCAGACTGCTGACCGGCTGTGTTGGCGGCTCTGTG TGGTATCTGGAACGGCGGACAATGCTGAAGCTGATCGTGCCCACCATCATGCTGCTGCCCCTG ACCTGGCTGAGCAAGAAGCACATGATCTGGATCAACACCACCCACCCACAGCCTGATCATCAGC ATCATCCCCCTGCTGTTCTTCAACCAGATCAACAACAACCTGTTCAGCTGCAGCCCCACCTTC AGCAGCGACCCCCTGACCACCCCCCTGCTGATGCTGACCACCTGGCTGCTGCCCCTGACCATC ATGGCCAGCCAGCGCCACCTGAGCAGCGAGCCGCCTGAGCCGCAAGAAGCTGTACCTGAGCATG CTGATCAGCCTGCAGATCAGCCTGATCATGACCTTCACCGCCACCGAGCTGATCATGTTCTAC ATCTTCTTCGAGACCACCCTGATCCCCACCCTGGCCATCATCACCCGCTGGGGCAACCAGCCC GAGCGCCTGAACGCCGGCACCTACTTCCTGTTCTACACCCTGGTGGGCAGCCTGCCCCTGCTG ATCGCCCTGATCTACACCCACAACACCCTGGGCAGCCTGAACATCCTGCTGCTGACCCTGACC GCCCAGGAGCTGAGCAACAGCTGGGCCAACAACCTGATGTGGCTGGCCTACACCATGGCCTTC ATGGTGAAGATGCCCCTGTACGGCCTGCACCTGTGGCTGCCCAAGGCCCACGTGGAGGCCCCC ATCGCCGGCAGCATGGTGCTGGCCGCCGTGCTGCTGAAGCTGGGCGGCTACGGCATGATGCTG CTGACCCTGATCCTGAACCCCCTGACCAAGCACATGGCCTACCCCTTCCTGGTGCTGAGCCTG TGGGGCATGATCATGACCAGCAGCATCTGCCTGCGCCAGACCGACCTGAAGAGCCTGATCGCC TACAGCAGCATCAGCCACATGGCCCTGGTGGTGACCGCCATCCTGATCCAGACCCCCTGGAGC TTCACCGGCGCCGTGATCCTGATGATTGCCCACGGCCTGACCAGCAGCCTGCTGTTCTGCCTG GCCAACAGCAACTACGAGCGCACCCACAGCCGCATCATGATCCTGAGCCAGGGCCTGCAGACC CTGCTGCCCCCTGATGGCCTTCTGGTGGCTGCTGGCCAGCCTGGCCAACCTGGCCCTGCCCCCC ACCATCAACCTGCTGGGCGAGCTGAGCGTGCTGGTGACCACCTTCAGCTGGAGCAACATCACC CTGCTGCTGACCGGCCTGAACATGCTGCTGACCGCCCTGTACAGCCTGTACATGTTCACCACC ACCCAGTGGGGCAGCCTGACCCACCACATCAACAACATGAAGCCCAGCTTCACCCGCGAGAAC ACCCTGATGTTCATGCACCTGAGCCCCATCCTGCTGCTGAGCCTGAACCCCGACATCATCACC

配列	表記	配列
		GGCTTCAGCAGCTAAGAGCACTGGGACGCCCACCGCCCCTTTCCCTCCGCTGCCAGGCGAGCA TGTTGTGGTAATTCTGGAACACAAGAAGAGAAATTGCTGGGTTTAGAACAAGATTATAAACGA ATTCGGTGCTCAGTGATCACTTGACAGTTTTTTTTTTTTTTAAATATTACCCAAAATGCTCCC CAAATAAGAAATGCATCAGCTCAGTCAGTGAATACAAAAAAGGAATTATTTTTCCCTTTGAGG GTCTTTTATACATCTCTCCTCCAACCCCACCCTCTATTCTGTTTCTTCCTCCTCACATGGGGG TACACATACACAGCTTCCTCTTTTGGTTCCATCCTTACCACCACACCACACGCACACTCCACA TGCCCAGCAGAGTGGCACTTGGTGGCCAGAAAGTGTGAGCCTCATGATCTGCTGTCTGTAGTT CTGTGAGCTCAGGTCCCTCAAAGGCCTCGGAGCACCCCCTTCCTTGTGACTGAGCCAGGGCCT GCATTTTTGGTTTTCCCCACCCCACACATTCTCAACCATAGTCCTTCTAACAATACCAATAGC TAGGACCCGGCTGCTGTGCACTGGGACTGGGGATTCCACATGTTTGCCTTGGGAGTCTCAAGC TGGACTGCCAGCCCCTGTCCTCCCTTCACCCCCATTGCGTATGAGCATTTCAGAACTCCAAGG AGTCACAGGCATCTTTATAGTTCACGTTAACATATAGACACTGTTGGAAGCAGTTCCTTCTAA AAGGGTAGCCCTGGACTTAATACCAGCCGGATACCTCTGGCCCCCACCCCATTACTGTACCTC TGGAGTCACTACTGTGGGTCGCCACTCCTCTGCTACACAGCACGGCTTTTTCAAGGCTGTATT GAGAAGGGAAGTTAGGAAGAAGGGTGTGCTGGGCTAACCAGCCCACAGAGCTCACATTCCTGT CCCTTGGGTGAAAAATACATGTCCATCCTGATATCTCCTGAATTCAGAAATTAGCCTCCACAT GTGCAATGGCTTTAAGAGCCAGAAGCAGGGTTCTGGGAATTTTGCAAGTTACCTGTGGCCAGG TGTGGTCTCGGTTACCAAATACGGTTACCTGCAGCTTTTTAGTCCTTTGTGCTCCCACGGGTC TACAGAGTCCCATCTGCCCAAAGGTCTTGAAGCTTGACAGGATGTTTTCGATTACTCAGTCTC CCAGGGCACTACTGGTCCGTAGGATTCGATTGGTCGGGGTAGGAGAGTTAAACAACATTTAAA CAGAGTTCTCTCAAAAATGTCTAAAGGGATTGTAGGTAGATAACATCCAATCACTGTTTGCAC TTATCTGAAATCTTCCCTCTTGGCTGCCCCCAGGTATTTACTGTGGAGAACATTGCATAGGAA TGTCTGGAAAAAGCTTCTACAACTTGTTACAGCCTTCACATTTGTAGAAGCTTT
34	opt_COX10 -opt_ND4*- 3'UTR*	ATGGCCGCCTCTCCACACACACTGAGTAGCAGACTGCTGACCGGCTGTGTTGGCGGCTCTGTG TGGTATCTGGAACGGCGGACAATGCTGAAGCTGATCGTGCCCACCATCATGCTGCTGCCCCTG ACCTGGCTGAGCAAGAAGCACATGATCTGGATCAACACCACCACCCACAGCCTGATCATCAGC ATCATCCCCCTGCTGTTCTTCAACCAGATCAACAACAACCTGTTCAGCTGCAGCCCCACCTTC AGCAGCGACCCCCTGACCACCCCCCTGCTGATGCTGACCACCTGGCTGCTGCCCCTGACCATC ATGGCCAGCCAGCGCCACCTGAGCAGCGAGCCCCTGAGCCGCAAGAAGCTGTACCTGAGCATG CTGATCAGCCTGCAGATCAGCCTGATCATGACCTTCACCGCCACCGAGCTGATCATGTTCTAC ATCTTCTTCGAGACCACCCTGATCCCCACCCTGGCCATCATCACCGGCTGGGGCAACCAGCCC GAGCGCCTGAACGCCGGCACCTACTTCCTGTTCTACACCCTGGTGGGCAGCCTGCCCCTGCTG ATCGCCCTGATCTACACCCACAACACCCTGGGCAGCCTGAACATCCTGCTGCTGACCCTGACC GCCCAGGAGCTGAGCAACAGCTGGGCCAACAACCTGATGTGGCTGGCCTACACCATGGCCTTC ATGGTGAAGATGCCCCTGTACGGCCTGCACCTGTGGCTGCCCAAGGCCCACGTGGAGGCCCCC ATCGCCGGCAGCATGGTGCTGGCCGCCGTGCTGCTGAAGCTGGGCGGCTACGGCATGATGGCC CTGACCCTGATCCTGAACCCCCTGACCAAGCACATGGCCTACCCCTTCCTGGTGCTGAGCCTG TGGGGCATGATCATGACCAGCAGCATCTGCCTGCGCCAGACCGACCTGAAGAGCCTGATCGCC TACAGCAGCATCAGCCACATGGCCCTGGTGGTGACCGCCATCCTGATCCAGACCCCCTGGAGC TTCACCGGCGCCGTGATCCTGATGATCGCCCACGGCCTGACCAGCAGCCTGCTGTTCTGCCTG GCCAACAGCAACTACGAGCGCACCCACAGCCGCATCATGATCCTGAGCCAGGGCCTGCAGACC CTGCTGCCCCCTGATGGCCTTCTGGTGGCTGCTGGCCAGCCTGGCCAACCTGGCCCTGCCCCCC ACCATCAACCTGCTGGGCGAGCTGAGCGTGCTGGTGACCACCTTCAGCTGGAGCAACATCACC CTGCTGCTGACCGGCCTGAACATGCTGGTGACCGCCCTGTACAGCCTGTACATGTTCACCACC ACCCAGTGGGGCAGCCTGACCCACCACATCAACAACATGAAGCCCAGCTTCACCCGCGAGAAC ACCCTGATGTTCATGCACCTGAGCCCCATCCTGCTGCTGAGCCTGAACCCCGACATCATCACC GGCTTCAGCAGCTAAGAGCACTGGGACGCCCACCGCCCCTTTCCCTCCGCTGCCAGGCGAGCA TGTTGTGGTAATTCTGGAACACAAGAAGAGAAATTGCTGGGTTTAGAACAAGATTATAAACGA ATTCGGTGCTCAGTGATCACTTGACAGTTTTTTTTTTTTTAAATATTACCCAAAATGCTCCC CAAATAAGAAATGCATCAGCTCAGTCAGTGAATACAAAAAAGGAATTATTTTTCCCTTTGAGG GTCTTTTATACATCTCTCCTCCAACCCCACCCTCTATTCTGTTTCTTCCTCCTCACATGGGGG TACACATACACAGCTTCCTCTTTTGGTTCCATCCTTACCACCACACCACACGCACACTCCACA TGCCCAGCAGAGTGGCACTTGGTGGCCAGAAAGTGTGAGCCTCATGATCTGCTGTCTGTAGTT CTGTGAGCTCAGGTCCCTCAAAGGCCTCGGAGCACCCCCTTCCTTGTGACTGAGCCAGGGCCT GCATTTTTGGTTTTCCCCACCCCACACATTCTCAACCATAGTCCTTCTAACAATACCAATAGC TAGGACCCGGCTGCTGTGCACTGGGACTGGGGATTCCACATGTTTGCCTTGGGAGTCTCAAGC TGGACTGCCA

配列	表記	配列
35	opt_COX10-ND6-3'UTR	ATGGCCGCCTCTCCACACACACTGAGTAGCAGACTGCTGACCGGCTGTGTTGGCGGCTCTGTG TGGTATCTGGAACGGCGGACAATGATGTATGCTTTGTTTCTGTTGAGTGTGGGTTTAGTAATG GGGTTTGTGGGGTTTTCTTCTAAGCCTTCTCCTATTTATGGGGGTTTAGTATTGATTGTTAGC GGTGTGGTCGGGTGTGTTATTATTCTGAATTTTGGGGGAGGTTATATGGGTTTAATGGTTTTT TTAATTTATTTAGGGGGAATGATGGTTGTCTTTGGATATACTACAGCGATGGCTATTGAGGAG TATCCTGAGGCATGGGGGTCAGGGGTTGAGGTCTTGGTGAGTGTTTTAGTGGGGTTAGCGATG GAGGTAGGATTGGTGCTGTGGGTGAAAGAGTATGATGGGGTGGTGGTTGTGGTAAACTTTAAT AGTGTAGGAAGCTGGATGATTTATGAAGGAGAGGGGTCAGGGTTGATTCGGGAGGATCCTATT GGTGCGGGGGCTTTGTATGATTATGGGCGTTGGTTAGTAGTAGTTACTGGTTGGACATTGTTT GTTGGTGTATATATTGTAATTGAGATTGCTCGGGGGAATTAGGAGCACTGGGACGCCCACCGC CCCTTTCCCTCCGCTGCCAGGCGAGCATGTTGTGGTAATTCTGGAACACAAGAAGAGAAATTG CTGGGTTTAGAACAAGATTATAAACGAATTCGGTGCTCAGTGATCACTTGACAGTTTTTTTTT TTTTTAAATATTACCCAAAATGCTCCCCAAATAAGAAATGCATCAGCTCAGTCAGTGAATACA AAAAAGGAATTATTTTTCCCTTTGAGGGTCTTTTATACATCTCTCCTCCAACCCCACCCTCTA TTCTGTTTCTTCCTCCTCACATGGGGGTACACATACACAGCTTCCTCTTTTGGTTCCATCCTT ACCACCACACCACACGCACACTCCACATGCCCAGCAGAGTGGCACTTGGTGGCCAGAAAGTGT GAGCCTCATGATCTGCTGTCTGTAGTTCTGTGAGCTCAGGTCCCTCAAAGGCCTCGGAGCACC CCCTTCCTTGTGACTGAGCCAGGGCCTGCATTTTTGGTTTTCCCCACCCCACACATTCTCAAC CATAGTCCTTCTAACAATACCAATAGCTAGGACCCGGCTGCTGTGCACTGGGACTGGGGATTC CACATGTTTGCCTTGGGAGTCTCAAGCTGGACTGCCA GGCCGCCTCTCCACACACACTGAGTAGCAGACTGCTGACCGGCTGTGTTGGCGGCTCTGTG TGGTATCTGGAACGGCGGACAATGATGTATGCTTTGTTTCTGTTGAGTGTGGGTTTAGTAATG GGGTTTGTGGGGTTTTCTTCTAAGCCTTCTCCTATTTATGGGGGTTTAGTATTGATTGTTAGC GGTGTGGTCGGGTGTGTTATTATTCTGAATTTTGGGGGAGGTTATATGGGTTTAATGGTTTTT TTAATTTATTTAGGGGGAATGATGGTTGTCTTTGGATATACTACAGCGATGGCTATTGAGGAG TATCCTGAGGCATGGGGGTCAGGGGTTGAGGTCTTGGTGAGTGTTTTAGTGGGGTTAGCGATG GAGGTAGGATTGGTGCTGTGGGTGAAAGAGTATGATGGGGTGGTGGTTGTGGTAAACTTTAAT AGTGTAGGAAGCTGGATGATTTATGAAGGAGAGGGGTCAGGGTTGATTCGGGAGGATCCTATT GGTGCGGGGGCTTTGTATGATTATGGGCGTTGGTTAGTAGTAGTTACTGGTTGGACATTGTTT GTTGGTGTATATATTGTAATTGAGATTGCTCGGGGGAATTAGGAGCACTGGGACGCCCACCGC CCCTTTCCCTCCGCTGCCAGGCGAGCATGTTGTGGTAATTCTGGAACACAAGAAGAGAAATTG CTGGGTTTAGAACAAGATTATAAACGAATTCGGTGCTCAGTGATCACTTGACAGTTTTTTTTT TTTTTAAATATTACCCAAAATGCTCCCCAAATAAGAAATGCATCAGCTCAGTCAGTGAATACA AAAAAGGAATTATTTTTCCCTTTGAGGGTCTTTTATACATCTCTCCTCCAACCCCACCCTCTA TTCTGTTTCTTCCTCCTCACATGGGGGTACACATACACAGCTTCCTCTTTTGGTTCCATCCTT ACCACCACACCACACGCACACTCCACATGCCCAGCAGAGTGGCACTTGGTGGCCAGAAAGTGT GAGCCTCATGATCTGCTGTCTGTAGTTCTGTGAGCTCAGGTCCCTCAAAGGCCTCGGAGCACC CCCTTCCTTGTGACTGAGCCAGGGCCTGCATTTTTGGTTTTCCCCACCCCACACATTCTCAAC CATAGTCCTTCTAACAATACCAATAGCTAGGACCCGGCTGCTGTGCACTGGGACTGGGGATTC CACATGTTTGCCTTGGGAGTCTCAAGCTGGACTGCCA
36	opt_COX10-ND6-3'UTR*	ATGGCCGCCTCTCCACACACACTGAGTAGCAGACTGCTGACCGGCTGTGTTGGCGGCTCTGTG TGGTATCTGGAACGGCGGACAATGATGTATGCTTTGTTTCTGTTGAGTGTGGGTTTAGTAATG GGGTTTGTGGGGTTTTCTTCTAAGCCTTCTCCTATTTATGGGGGTTTAGTATTGATTGTTAGC GGTGTGGTCGGGTGTGTTATTATTCTGAATTTTGGGGGAGGTTATATGGGTTTAATGGTTTTT TTAATTTATTTAGGGGGAATGATGGTTGTCTTTGGATATACTACAGCGATGGCTATTGAGGAG TATCCTGAGGCATGGGGGTCAGGGGTTGAGGTCTTGGTGAGTGTTTTAGTGGGGTTAGCGATG GAGGTAGGATTGGTGCTGTGGGTGAAAGAGTATGATGGGGTGGTGGTTGTGGTAAACTTTAAT AGTGTAGGAAGCTGGATGATTTATGAAGGAGAGGGGTCAGGGTTGATTCGGGAGGATCCTATT GGTGCGGGGGCTTTGTATGATTATGGGCGTTGGTTAGTAGTAGTTACTGGTTGGACATTGTTT GTTGGTGTATATATTGTAATTGAGATTGCTCGGGGGAATTAGGAGCACTGGGACGCCCACCGC CCCTTTCCCTCCGCTGCCAGGCGAGCATGTTGTGGTAATTCTGGAACACAAGAAGAGAAATTG CTGGGTTTAGAACAAGATTATAAACGAATTCGGTGCTCAGTGATCACTTGACAGTTTTTTTTT TTTTTAAATATTACCCAAAATGCTCCCCAAATAAGAAATGCATCAGCTCAGTCAGTGAATACA AAAAAGGAATTATTTTTCCCTTTGAGGGTCTTTTATACATCTCTCCTCCAACCCCACCCTCTA TTCTGTTTCTTCCTCCTCACATGGGGGTACACATACACAGCTTCCTCTTTTGGTTCCATCCTT ACCACCACACCACACGCACACTCCACATGCCCAGCAGAGTGGCACTTGGTGGCCAGAAAGTGT GAGCCTCATGATCTGCTGTCTGTAGTTCTGTGAGCTCAGGTCCCTCAAAGGCCTCGGAGCACC CCCTTCCTTGTGACTGAGCCAGGGCCTGCATTTTTGGTTTTCCCCACCCCACACATTCTCAAC CATAGTCCTTCTAACAATACCAATAGCTAGGACCCGGCTGCTGTGCACTGGGACTGGGGATTC CACATGTTTGCCTTGGGAGTCTCAAGCTGGACTGCCA

10 20 30 40 50

配列	表記	配列
37	opt_COX10-opt_ND6-3'UTR	ATGGCCGCCTCTCCACACACACTGAGTAGCAGACTGCTGACCGGCTGTGTTGGCGGCTCTGTG TGGTATCTGGAACGGCGGACAATGATGTACGCCCTGTTCCTGCTGAGCGTGGGCCTGGTGATG GGCTTCGTGGGCTTCAGCAGCAAGCCCAGCCCCATCTACGGCGGCCTGGTGCTGATCGTGAGC GGCGTGGTGGGCTGCGTGATCATCCTGAACTTCGGCGGCGGCTACATGGGCCTGATGGTGTTC CTGATCTACCTGGGCGGCATGATGGTGGTGTTCGGCTACACCACCGCCATGGCCATCGAGGAG TACCCCGAGGCCTGGGGCAGCGGCGTGGAGGTGCTGGTGAGCGTGCTGGTGGGCCTGGCCATG GAGGTGGGCCTGGTGCTGTGGGTGAAGGAGTACGACGGCGTGGTGGTGGTGGTGAACTTCAAC AGCGTGGGCAGCTGGATGATCTACGAGGGCGAGGGCAGCGGCCTGATCCGCGAGGACCCCATC GGCGCCGGCGCCCTGTACGACTACGGCCGCTGGCTGGTGGTGGTGACCGGCTGGACCCTGTTC GTGGGCGTGTACATCGTGATCGAGATCGCCCGCGGCAACTAAGAGCACTGGGACGCCCACCGC CCCTTTCCCTCCGCTGCCAGGCGAGCATGTTGTGGTAATTCTGGAACACAAGAAGAGAAATTG CTGGGTTTAGAACAAGATTATAAACGAATTCGGTGCTCAGTGATCACTTGACAGTTTTTTTTT TTTTTAAATATTACCCAAAATGCTCCCCAAATAAGAAATGCATCAGCTCAGTCAGTGAATACA AAAAAGGAATTATTTTTCCCTTTGAGGGTCTTTTATACATCTCTCCTCCAACCCCACCCTCTA TTCTGTTTCTTCCTCCTCACATGGGGGTACACATACACAGCTTCCTCTTTTGGTTCCATCCTT ACCACCACACCACACGCACACTCCACATGCCCAGCAGAGTGGCACTTGGTGGCCAGAAAGTGT GAGCCTCATGATCTGCTGTCTGTAGTTCTGTGAGCTCAGGTCCCTCAAAGGCCTCGGAGCACC CCCTTCCTTGTGACTGAGCCAGGGCCTGCATTTTTGGTTTTCCCCACCCCACACATTCTCAAC CATAGTCCTTCTAACAATACCAATAGCTAGGACCCGGCTGCTGTGCACTGGGACTGGGGATTC CACATGTTTGCCTTGGGAGTCTCAAGCTGGACTGCCAGCCCCTGTCCTCCCTTCACCCCCATT GCGTATGAGCATTTCAGAACTCCAAGGAGTCACAGGCATCTTTATAGTTCACGTTAACATATA GACACTGTTGGAAGCAGTTCCTTCTAAAAGGGTAGCCCTGGACTTAATACCAGCCGGATACCT CTGGCCCCCACCCCATTACTGTACCTCTGGAGTCACTACTGTGGGTCGCCACTCCTCTGCTAC ACAGCACGGCTTTTTCAAGGCTGTATTGAGAAGGGAAGTTAGGAAGAAGGGTGTGCTGGGCTA ACCAGCCCACAGAGCTCACATTCCTGTCCCTTGGGTGAAAAATACATGTCCATCCTGATATCT CCTGAATTCAGAAATTAGCCTCCACATGTGCAATGGCTTTAAGAGCCAGAAGCAGGGTTCTGG GAATTTTGCAAGTTACCTGTGGCCAGGTGTGGTCTCGGTTACCAAATACGGTTACCTGCAGCT TTTTAGTCCTTTGTGCTCCCACGGGTCTACAGAGTCCCATCTGCCCAAAGGTCTTGAAGCTTG ACAGGATGTTTTCGATTACTCAGTCTCCCAGGGCACTACTGGTCCGTAGGATTCGATTGGTCG GGGTAGGAGAGTTAAACAACATTTAAACAGAGTTCTCTCAAAAATGTCTAAAGGGATTGTAGG TAGATAACATCCAATCACTGTTTGCACTTATCTGAAATCTTCCCTCTTGGCTGCCCCCAGGTA TTTACTGTGGAGAACATTGCATAGGAATGTCTGGAAAAAGCTTCTACAACTTGTTACAGCCTT CACATTTGTAGAAGCTTT
38	opt_COX10-opt_ND6-3'UTR*	ATGGCCGCCTCTCCACACACACTGAGTAGCAGACTGCTGACCGGCTGTGTTGGCGGCTCTGTG TGGTATCTGGAACGGCGGACAATGATGTACGCCCTGTTCCTGCTGAGCGTGGGCCTGGTGATG GGCTTCGTGGGCTTCAGCAGCAAGCCCAGCCCCATCTACGGCGGCCTGGTGCTGATCGTGAGC GGCGTGGTGGGCTGCGTGATCATCCTGAACTTCGGCGGCGGCTACATGGGCCTGATGGTGTTC CTGATCTACCTGGGCGGCATGATGGTGGTGTTCGGCTACACCACCGCCATGGCCATCGAGGAG TACCCCGAGGCCTGGGGCAGCGGCGTGGAGGTGCTGGTGAGCGTGCTGGTGGGCCTGGCCATG GAGGTGGGCCTGGTGCTGTGGGTGAAGGAGTACGACGGCGTGGTGGTGGTGAACTTCAAC AGCGTGGGCAGCTGGATGATCTACGAGGGCGAGGGCAGCGGCCTGATCCGCGAGGACCCCATC GGCGCCGGCGCCCTGTACGACTACGGCCGCTGGCTGGTGGTGGTGACCGGCTGGACCCTGTTC GTGGGCGTGTACATCGTGATCGAGATCGCCCGCGGCAACTAAGAGCACTGGGACGCCCACCGC CCCTTTCCCTCCGCTGCCAGGCGAGCATGTTGTGGTAATTCTGGAACACAAGAAGAGAAATTG CTGGGTTTAGAACAAGATTATAAACGAATTCGGTGCTCAGTGATCACTTGACAGTTTTTTTTT TTTTTAAATATTACCCAAAATGCTCCCCAAATAAGAAATGCATCAGCTCAGTCAGTGAATACA AAAAAGGAATTATTTTTCCCTTTGAGGGTCTTTTATACATCTCTCCTCCAACCCCACCCTCTA TTCTGTTTCTTCCTCCTCACATGGGGGTACACATACACAGCTTCCTCTTTTGGTTCCATCCTT ACCACCACACCACACGCACACTCCACATGCCCAGCAGAGTGGCACTTGGTGGCCAGAAAGTGT GAGCCTCATGATCTGCTGTCTGTAGTTCTGTGAGCTCAGGTCCCTCAAAGGCCTCGGAGCACC CCCTTCCTTGTGACTGAGCCAGGGCCTGCATTTTTGGTTTTCCCCACCCCACACATTCTCAAC CATAGTCCTTCTAACAATACCAATAGCTAGGACCCGGCTGCTGTGCACTGGGACTGGGGATTC CACATGTTTGCCTTGGGAGTCTCAAGCTGGACTGCCA

配列	表記	配列
39	opt_COX10-ND1-3'UTR	ATGGCCGCCTCTCCACACACACTGAGTAGCAGACTGCTGACCGGCTGTGTTGGCGGCTCTGTG TGGTATCTGGAACGGCGGACAATGGCCAACCTCCTACTCCTCATTGTACCCATTCTAATCGCA ATGGCATTCCTAATGCTTACCGAACGAAAAATTCTAGGCTATATGCAACTACGCAAAGGCCCC AACGTTGTAGGCCCCTACGGGCTACTACAACCCTTCGCTGACGCCATAAAACTCTTCACCAAA GAGCCCCTAAAACCCGCCACATCTACCATCACCCTCTACATCACCGCCCCGACCTTAGCTCTC ACCATCGCTCTTCTACTATGGACCCCCCTCCCCATGCCCAACCCCCTGGTCAACCTCAACCTA GGCCTCCTATTTATTCTAGCCACCTCTAGCCTAGCCGTTTACTCAATCCTCTGGTCAGGGTGG GCATCAAACTCAAACTACGCCCTGATCGGCGCACTGCGAGCAGTAGCCCAAACAATCTCATAT GAAGTCACCCTAGCCATCATTCTACTATCAACATTACTAATGAGTGGCTCCTTTAACCTCTCC ACCCTTATCACAACACAAGAACACCTCTGGTTACTCCTGCCATCATGGCCCTTGGCCATGATG TGGTTTATCTCCACACTAGCAGAGACCAACCGAACCCCCTTCGACCTTGCCGAAGGGGAGTCC GAACTAGTCTCAGGCTTCAACATCGAATACGCCGCAGGCCCCTTCGCCCTATTCTTCATGGCC GAATACACAAACATTATTATGATGAACACCCTCACCACTACAATCTTCCTAGGAACAACATAT GACGCACTCTCCCCTGAACTCTACACAACATATTTTGTCACCAAGACCCTACTTCTAACCTCC CTGTTCTTATGGATTCGAACAGCATACCCCCGATTCCGCTACGACCAACTCATGCACCTCCTA TGGAAAAACTTCCTACCACTCACCCTAGCATTACTTATGTGGTATGTCTCCATGCCCATTACA ATCTCCAGCATTCCCCCTCAAACCTAAGAGCACTGGGACGCCCACCGCCCCTTTCCCTCCGCT GCCAGGCGAGCATGTTGTGGTAATTCTGGAACACAAGAAGAGAAATTGCTGGGTTTAGAACAA GATTATAAACGAATTCGGTGCTCAGTGATCACTTGACAGTTTTTTTTTTTTTAAATATTACC CAAAATGCTCCCCAAATAAGAAATGCATCAGCTCAGTCAGTGAATACAAAAAAGGAATTATTT TTCGCTTTGAGGGTCTTTTATACATCTCTCCTCCAACCCCACCCTCTATTCTGTTTCTTCCTC CTCACATGGGGGTACACATACACAGCTTCCTCTTTTGGTTCCATCCTTACCACCACACCACAC GCACACTCCACATGCCCAGCAGAGTGGCACTTGGTGGCCAGAAAGTGTGAGCCTCATGATCTG CTGTCTGTAGTTCTGTGAGCTCAGGTCCCTCAAAGGCCTCGGAGCACCCCCTTCCTTGTGACT GAGCCAGGGCCTGCATTTTTGGTTTCCCCACCCCACACATTCTCAACCATAGTCCTTCTAAC AATACCAATAGCTAGGACCCGGCTGCTGTGCACTGGGACTGGGGATTCCACATGTTTGCCTTG GGAGTCTCAAGCTGGACTGCCAGCCCCTGTCCTCCCTTCACCCCCATTGCGTATGAGCATTTC AGAACTCCAAGGAGTCACAGGCATCTTTATAGTTCACGTTAACATATAGACACTGTTGGAAGC AGTTCCTTCTAAAAGGGTAGCCCTGGACTTAATACCAGCCGGATACCTCTGGCCCCCACCCCA TTACTGTACCTCTGGAGTCACTACTGTGGGTCGCCACTCCTCTGCTACACAGCACGGCTTTTT CAAGGCTGTATTGAGAAGGGAAGTTAGGAAGAAGGGTGTGCTGGGCTAACCAGCCCACAGAGC TCACATTCCTGTCCCTTGGGTGAAAAATACATGTCCATCCTGATATCTCCTGAATTCAGAAAT TAGCCTCCACATGTGCAATGGCTTTAAGAGCCAGAAGCAGGGTTCTGGGAATTTTGCAAGTTA CCTGTGGCCAGGTGTGGTCTCGGTTACCAAATACGGTTACCTGCAGCTTTTTAGTCCTTTGTG CTCCCACGGGTCTACAGAGTCCCATCTGCCCAAAGGTCTTGAAGCTTGACAGGATGTTTTCGA TTACTCAGTCTCCCAGGGCACTACTGGTCCGTAGGATTCGATTGGTCGGGGTAGGAGAGTTAA ACAACATTTAAACAGAGTTCTCTCAAAAATGTCTAAAGGGATTGTAGGTAGATAACATCCAAT CACTGTTTGCACTTATCTGAAATCTTCCCTCTTGGCTGCCCCCAGGTATTTACTGTGGAGAAC ATTGCATAGGAATGTCTGCAAAAAGCTTCTACAACTTGTTACAGCCTTCACATTTGTAGAAGC TTT
40	opt_COX10-ND1-3'UTR*	ATGGCCGCCTCTCCACACACACTGAGTAGCAGACTGCTGACCGGCTGTGTTGGCGGCTCTGTG TGGTATCTGGAACGGCGGACAATGGCCAACCTCCTACTCCTCATTGTACCCATTCTAATCGCA ATGGCATTCCTAATGCTTACCGAACGAAAAATTCTAGGCTATATGCAACTACGCAAAGGCCCC AACGTTGTAGGCCCCTACGGGCTACTACAACCCTTCGCTGACGCCATAAAACTCTTCACCAAA GAGCCCCTAAAACCCGCCACATCTACCATCACCCTCTACATCACCGCCCCGACCTTAGCTCTC ACCATCGCTCTTCTACTATGGACCCCCCTCCCCATGCCCAACCCCCTGGTCAACCTCAACCTA GGCCTCCTATTTATTCTAGCCACCTCTAGCCTAGCCGTTTACTCAATCCTCTGGTCAGGGTGG GCATCAAACTCAAACTACGCCCTGATCGGCGCACTGCGAGCAGTAGCCCAAACAATCTCATAT GAAGTCACCCTAGCCATCATTCTACTATCAACATTACTAATGAGTGGCTCCTTTAACCTCTCC ACCCTTATCACAACACAAGAACACCTCTGGTTACTCCTGCCATCATGGCCCTTGGCCATGATG TGGTTTATCTCCACACTAGCAGAGACCAACCGAACCCCCTTCGACCTTGCCGAAGGGGAGTCC GAACTAGTCTCAGGCTTCAACATCGAATACGCCGCAGGCCCCTTCGCCCTATTCTTCATGGCC GAATACACAAACATTATTATGATGAACACCCTCACCACTACAATCTTCCTAGGAACAACATAT GACGCACTCTCCCCTGAACTCTACACAACATATTTTGTCACCAAGACCCTACTTCTAACCTCC CTGTTCTTATGGATTCGAACAGCATACCCCCGATTCCGCTACGACCAACTCATGCACCTCCTA TGGAAAAACTTCCTACCACTCACCCTAGCATTACTTATGTGGTATGTCTCCATGCCCATTACA ATCTCCAGCATTCCCCCTCAAACCTAAGAGCACTGGGACGCCCACCGCCCCTTTCCCTCCGCT

配列	表記	配列
		GCCAGGCGAGCATGTTGTGGTAATTCTGGAACACAAGAAGAGAAATTGCTGGGTTTAGAACAA GATTATAAACGAATTCGGTGCTCAGTGATCACTTGACAGTTTTTTTTTTTTTTAAATATTACC CAAAATGCTCCCCAAATAAGAAATGCATCAGCTCAGTCAGTGAATACAAAAAAGGAATTATTT TTCCCTTTGAGGGTCTTTTATACATCTCTCCTCCAACCCCACCCTCTATTCTGTTTCTTCCTC CTCACATGGGGGTACACATACACAGCTTCCTCTTTTGGTTCCATCCTTACCACCACACCACAC GCACACTCCACATGCCCAGCAGAGTGGCACTTGGTGGCCAGAAAGTGTGAGCCTCATGATCTG CTGTCTGTAGTTCTGTGAGCTCAGGTCCCTCAAAGGCCTCGGAGCACCCCCTTCCTTGTGACT GAGCCAGGGCCTGCATTTTTGGTTTTCCCCACCCCACACATTCTCAACCATAGTCCTTCTAAC AATACCAATAGCTAGGACCCGGCTGCTGTGCACTGGGACTGGGGATTCCACATGTTTGCCTTG GGAGTCTCAAGCTGGACTGCCA
41	opt_COX10 -opt_ND1- 3'UTR	ATGGCCGCCTCTCCACACACACTGAGTAGCAGACTGCTGACCGGCTGTGTTGGCGGCTCTGTG TGGTATCTGGAACGGCGGACAATGGCCAACCTGCTGCTGCTGATCGTGCCCATCCTGATCGCC ATGGCCTTCCTGATGCTGACCGAGCGCAAGATCCTGGGCTACATGCAGCTGCGCAAGGGCCCC AACGTGGTGGGCCCCTACGGCCTGCTGCAGCCCTTCGCCGACGCCATCAAGCTGTTCACCAAG GAGCCCCTGAAGCCCGCCACCAGCACCATCACCCTGTACATCACCGCCCCCACCCTGGCCCTG ACCATCGCCCTGCTGCTGTGGACCCCCCTGCCCATGCCCAACCCCCTGGTGAACCTGAACCTG GGCCTGCTGTTCATCCTGGCCACCAGCAGCCTGGCCGTGTACAGCATCCTGTGGAGCGGCTGG GCCAGCAACAGCAACTACGCCCTGATCGGCGCCCTGCGCGCCGTGGCCCAGACCATCAGCTAC GAGGTGACCCTGGCCATCATCCTGCTGAGCACCCTGCTGATGAGCGGCAGCTTCAACCTGAGC ACCCTGATCACCACCCAGGAGCACCTGTGGCTGCTGCTGCCCAGCTGGCCCCTGGCCATGATG TGGTTCATCAGCACCCTGGCCGAGACCAACCGCACCCCCTTCGACCTGGCCGAGGGCGAGAGC GAGCTGGTGAGCGGCTTCAACATCGAGTACGCCGCCGGCCCCTTCGCCCTGTTCTTCATGGCC GAGTACACCAACATCATCATGATGAACACCCTGACCACCACCATCTTCCTGGGCACCACCTAC GACGCCCTGAGCCCCGAGCTGTACACCACCTACTTCGTGACCAAGACCCTGCTGCTGACCAGC CTGTTCCTGTGGATCCGCACCGCCTACCCCCGCTTCGGCTACGACCAGCTGATGCACCTGCTG TGGAAGAACTTCCTGCCCCTGACCCTGGCCCTGCTGATGTGGTACGTGAGCATGCCCATCACC ATCAGCAGCATCCCCCCCCAGACCTAAGAGCACTGGGACGCCCACCGCCCCTTTCCCTCCGCT GCCAGGCGAGCATGTTGTGGTAATTCTGGAACACAAGAAGAGAAATTGCTGGGTTTAGAACAA GATTATAAACGAATTCGGTGCTCAGTGATCACTTGACAGTTTTTTTTTTTTTAAATATTACC CAAAATGCTCCCCAAATAAGAAATGCATCAGCTCAGTCAGTGAATACAAAAAAGGAATTATTT TTCCCTTTGAGGGTCTTTTATACATCTCTCCTCCAACCCCACCCTCTATTCTGTTTCTTCCTC CTCACATGGGGGTACACATACACAGCTTCCTCTTTTGGTTCCATCCTTACCACCACACCACAC GCACACTCCACATGCCCAGCAGAGTGGCACTTGGTGGCCAGAAAGTGTGAGCCTCATGATCTG CTGTCTGTAGTTCTGTGAGCTCAGGTCCCTCAAAGGCCTCGGAGCACCCCCTTCCTTGTGACT GAGCCAGGGCCTGCATTTTTGGTTTTCCCCACCCCACACATTCTCAACCATAGTCCTTCTAAC AATACCAATAGCTAGGACCCGGCTGCTGTGCACTGGGACTGGGGATTCCACATGTTTGCCTTG GGAGTCTCAAGCTGGACTGCCAGCCCCTGTCCTCCCTTCACCCCCATTGCGTATGAGCATTTC AGAACTCCAAGGAGTCACAGGCATCTTTATAGTTCACGTTAACATATAGACACTGTTGGAAGC AGTTCCTTCTAAAAGGGTAGCCCTGGACTTAATACCAGCCGGATACCTCTGGCCCCCACCCCA TTACTGTACCTCTGGAGTCACTACTGTGGGTCGCCACTCCTCTGCTACACAGCACGGCTTTTT CAAGGCTGTATTGAGAAGGGAAGTTAGGAAGAAGGGTGTGCTGGGCTAACCAGCCCACAGAGC TCACATTCCTGTCCCTTGGGTGAAAAATACATGTCCATCCTGATATCTCCTGAATTCAGAAAT TAGCCTCCACATGTGCAATGGCTTTAAGAGCCAGAAGCAGGGTTCTGGGAATTTTGCAAGTTA CCTGTGGCCAGGTGTGGTCTCGGTTACCAAATACGGTTACCTGCAGCTTTTTAGTCCTTTGTG CTCCCACGGGTCTACAGAGTCCCATCTGCCCAAAGGTCTTGAAGCTTGACAGGATGTTTTCGA TTACTCAGTCTCCCAGGGCACTACTGGTCCGTAGGATTCGATTGGTCGGGGTAGGAGAGTTAA ACAACATTTAAACAGAGTTCTCTCAAAAATGTCTAAAGGGATTGTAGGTAGATAACATCCAAT CACTGTTTGCACTTATCTGAAATCTTCCCTCTTGGCTGCCCCCAGGTATTTACTGTGGAGAAC ATTGCATAGGAATGTCTGGAAAAAGCTTCTACAACTTGTTACAGCCTTCACATTTGTAGAAGC TTTT

配列	表記	配列
42	opt_COX10-opt_ND1-3'UTR*	ATGGCCGCCTCTCCACACACACTGAGTAGCAGACTGCTGACCGGCTGTGTTGGCGGCTCTGTG TGGTATCTGGAACGGCGGACAATGGCCAACCTGCTGCTGCTGATCGTGCCCATCCTGATCGCC ATGGCCTTCCTGATGCTGACCGAGCGCAAGATCCTGGGCTACATGCAGCTGCGCAAGGGCCCC AACGTGGTGGGCCCCTACGGCCTGCTGCAGCCCTTCGCCGACGCCATCAAGCTGTTCACCAAG GAGCCCCTGAAGCCCGCCACCAGCACCATCACCCTGTACATCACCGCCCCCACCCTGGCCCTG ACCATCGCCCTGCTGCTGTGGACCCCCCTGCCCATGCCCAACCCCCTGGTGAACCTGAACCTG GGCCTGCTGTTCATCCTGGCCACCAGCAGCCTGGCCGTGTACAGCATCCTGTGGAGCGGCTGG GCCAGCAACAGCAACTACGCCCTGATCGGCGCCCTGCGCGCCGTGGCCCAGACCATCAGCTAC GAGGTGACCCTGGCCATCATCCTGCTGAGCACCCTGCTGATGAGCGGCAGCTTCAACCTGAGC ACCCTGATCACCACCCAGGAGCACCTGTGGCTGCTGCTGCCCAGCTGGCCCCTGGCCATGATG TGGTTCATCAGCACCCTGGCCGAGACCAACCGCACCCCCTTCGACCTGGCCGAGGGCGAGAGC GAGCTGGTGAGCGGCTTCAACATCGAGTACGCCGCCGGCCCCTTCGCCCTGTTCTTCATGGCC GAGTACACCAACATCATCATGATGAACACCCTGACCACCACCATCTTCCTGGGCACCACCTAC GACGCCCTGAGCCCCGAGCTGTACACCACCTACTTCGTGACCAAGACCCTGCTGCTGACCAGC CTGTTCCTGTGGATCCGCACCGCCTACCCCCGCTTCCGCTACGACCAGCTGATGCACCTGCTG TGGAAGAACTTCCTGCCCCTGACCCTGGCCCTGCTGATGTGGTACGTGAGCATGCCCATCACC ATCAGCAGCATCCCCCCCAGACCTAAGAGCACTGGGACGCCCACCGCCCCTTTCCCTCCGCT GCCAGGCGAGCATGTTGTGGTAATTCTGGAACACAAGAAGAGAAATTGCTGGGTTTAGAACAA GATTATAAACGAATTCGGTGCTCAGTGATCACTTGACAGTTTTTTTTTTTTTAAATATTACC CAAAATGCTCCCCAAATAAGAAATGCATCAGCTCAGTCAGTGAATACAAAAAAGGAATTATTT TTCCCTTTGAGGGTCTTTTATACATCTCTCCTCCAACCCCACCCTCTATTCTGTTTCTTCCTC CTCACATGGGGGTACACATACACAGCTTCCTCTTTTGGTTCCATCCTTACCACCACACCACAC GCACACTCCACATGCCCAGCAGAGTGGCACTTGGTGGCCAGAAAGTGTGAGCCTCATGATCTG CTGTCTGTAGTTCTGTGAGCTCAGGTCCCTCAAAGGCCTCGGAGCACCCCCTTCCTTGTGACT GAGCCAGGGCCTGCATTTTTGGTTTTCCCCACCCCACACATTCTCAACCATAGTCCTTCTAAC AATACCAATAGCTAGGACCCGGCTGCTGTGCACTGGGACTGGGGATTCCACATGTTTGCCTTG GGAGTCTCAAGCTGGACTGCCA
43	opt_COX10*-ND4-3'UTR	ATGGCCGCCAGCCCCCACACCCTGAGCAGCCGCCTGCTGACCGGCTGCTGTGGGCGGCAGCGTG TGGTACCTGGAGCGCCGCACCATGCTAAAACTAATCGTCCCAACAATTATGTTACTACCACTG ACATGGCTTTCCAAAAAACACATGATTTGGATCAACACAACCACCCACAGCCTAATTATTAGC ATCATCCCTCTACTATTTTTTAACCAAATCAACAACAACCTATTTAGCTGTTCCCCAACCTTT TCCTCCGACCCCCTAACAACCCCCCTCCTAATGCTAACTACCTGGCTCCTACCCCTCAGAATC ATGGCAAGCCAACGCCACTTATCCAGTGAACCACTATCACGAAAAAAACTCTACCTCTCTATG CTAATCTCCCTACAAATCTCCTTAATTATGACATTCACAGCCACAGAACTAATCATGTTTTAT ATCTTCTTCGAAACCACACTTATCCCCACCTTGGCTATCATCACCCGATGGGGCAACCAGCCA GAACGCCTGAACGCAGGCACATACTTCCTATTCTACACCCTAGTAGGCTCCCTTCCCCTACTC ATCGCACTAATTTACACTCACAACACCCTAGGCTCACTAAACATTCTACTACTCACTCTCACT GCCCAAGAACTATCAAACTCCTGGGCCAACAACTTAATGTGGCTAGCTTACACAATGGCTTTT ATGGTAAAGATGCCTCTTTACGGACTCCACTTATGGCTCCCTAAAGCCCATGTCGAAGCCCCC ATCGCTGGGTCAATGGTACTTGCCCGCAGTACTCTTAAAACTAGGCGGCTATGGTATGATGCGC CTCACACTCATTCTCAACCCCCTGACAAAACACATGGCCTACCCCTTCCTTGTACTATCCCTA TGGGGCATGATTATGACAAGCTCCATCTGCCTACGACAAACAGACCTAAAATCGGTCATTGCA TACTCTTCAATCAGCCACATGGCCCTCGTAGTAACAGCCATTCTCATCCAAACCCCCTGGAGC TTCACCGGCGCAGTCATTCTCATGATCGCCCACGGGCTTACATCCTCATTACTATTCTGCCTA GCAAACTCAAACTACGAACGCACTCACAGTCGCATCATGATCCTCTCTCAAGGACTTCAAACT CTACTCCCACTAATGGCTTTTTGGTGGCTTCTAGCAAGCCTCGCTAACCTCGCCTTACCCCCC ACTATTAACCTACTGGGAGAACTCTCTGTGCTAGTAACCACGTTCTCCTGGTCAAATATCACT CTCCTACTTACAGGACTCAACATGCTAGTCACAGCCCTATACTCCCTCTACATGTTTACCACA ACACAATGGGGCTCACTCACCCACCACATTAACAACATGAAACCCTCATTCACACGAGAAAAC ACCCTCATGTTCATGCACCTATCCCCCATTCTCCTCCTATCCCTCAACCCCGACATCATTACC GGGTTTTCCTCTTAAGAGCACTGGGACGCCCACCGCCCCTTTCCCTCCGCTGCCAGGCGAGCA TGTTGTGGTAATTCTGGAACACAAGAAGAGAAATTGCTGGGTTTAGAACAAGATTATAAACGA ATTCGGTGCTCAGTGATCACTTGACAGTTTTTTTTTTTTTAAATATTACCCAAAATGCTCCC CAAATAAGAAATGCATCAGCTCAGTCAGTGAATACAAAAAAGGAATTATTTTTCCCTTTGAGG GTCTTTTATACATCTCTCCTCCAACCCCACCCTCTATTCTGTTTCTTCCTCCTCACATGGGGG TACACATACACAGCTTCCTCTTTTGGTTCCATCCTTACCACCACACCACACGCACACTCCACA TGCCCAGCAGAGTGGCACTTGGTGGCCAGAAAGTGTGAGCCTCATGATCTGCTGTCTGTAGTT

配列	表記	配列
		CTGTGAGCTCAGGTCCCTCAAAGGCCTCGGAGCACCCCCTTCCTTGTGACTGAGCCAGGGCCT GCATTTTTGGTTTTCCCCACCCCACACATTCTCAACCATAGTCCTTCTAACAATACCAATAGC TAGGACCCGGCTGCTGTGCACTGGGACTGGGGATTCCACATGTTTGCCTTGGGAGTCTCAAGC TGGACTGCCAGCCCCTGTCCTCCCTTCACCCCCATTGCGTATGAGCATTTCAGAACTCCAAGG AGTCACAGGCATCTTTATAGTTCACGTTAACATATAGACACTGTTGGAAGCAGTTCCTTCTAA AAGGGTAGCCCTGGACTTAATACCAGCCGGATACCTCTGGCCCCCCACCCCATTACTGTACCTC TGGAGTCACTACTGTGGGTCGCCACTCCTCTGCTACACAGCACGGCTTTTTCAAGGCTGTATT GAGAAGGGAAGTTAGGAAGAAGGGTGTGCTGGGCTAACCAGCCCACAGAGCTCACATTCCTGT CCCTTGGGTGAAAAATACATGTCCATCCTGATATCTCCTGAATTCAGAAATTAGCCTCCACAT GTGCAATGGCTTTAAGAGCCAGAAGCAGGGTTCTGGGAATTTGCAAGTTACCTGTGGCCAGG TGTGGTCTCGGTTACCAAATACGGTTACCTGCAGCTTTTTAGTCCTTTGTGCTCCCACGGGTC TACAGAGTCCCATCTGCCCAAAGGTCTTGAAGCTTGACAGGATGTTTTCGATTACTCAGTCTC CCAGGGCACTACTGGTCCGTAGGATTCGATTGGTCGGGGTAGGAGAGTTAAACAACATTTAAA CAGAGTTCTCTCAAAAATGTCTAAAGGGATTGTAGGTAGATAACATCCAATCACTGTTTGCAC TTATCTGAAATCTTCCCTCTTGGCTGCCCCCAGGTATTTACTGTGGAGAACATTGCATAGGAA TGTCTGGAAAAAGCTTCTACAACTTGTTACAGCCTTCACATTTGTAGAAGCTTT
44	opt_COX10 *-ND4- 3'UTR*	ATGGCCGCCAGCCCCCACACCCTGAGCAGCCGCCTGCTGACCGGCTGCGTGGGCGGCAGCGTG TGGTACCTGGAGCGCCGCACCATGCTAAAACTAATCGTCCCAACAATTATGTTACTACCACTG ACATGGCTTTCCAAAAAACACATGATTTGGATCAACACAACCACCCACAGCCTAATTATTAGC ATCATCCCTCTACTATTTTTTAACCAAATCAACAACAACCTATTTAGCTGTTCCCCAGCCTTT TCCTCCGACCCCCTAACAACCCCCCTCCTAATGCTAACTACCTGGCTCCTACCCCTCACAATC ATGGCAAGCCAACGCCACTTATCCAGTGAACCACTATCACGAAAAAAACTCTACCTCTCTATG CTAATCTCCCTACAAATCTCCTTAATTATGACATTCACAGCCACAGAACTAATCATGTTTTAT ATCTTCTTCGAAACCACACTTATCCCCACCTTGGCTATCATCACCCGATGGGGCAACCAGCCA GAACGCCTGAACGCAGGCACATACTTCCTATTCTACACCCTAGTAGGCTCCCTTCCCCTACTC ATCGCACTAATTTACACTCACAACACCCTAGGCTCACTAAACATTCTACTACTCACTCTCACT GCCCAAGAACTATCAAACTCCTGGGCCAACAACTTAATGTGGCTAGCTTACACAATGGCTTTT ATGGTAAAGATGCCTCTTTACGGACTCCACTTATGGCTCCCTAAAGCCCATGTCGAAGCCCCC ATCGCTGGGTCAATGGTACTTGCCGCAGTACTCTTAAAACTAGGCGGCTATGGTATGATGCGC CTCACACTCATTCTCAACCCCCTGACAAAACACATGGCCTACCCCTTCCTTGTACTATCCCTA TGGGGCATGATTATGACAAGCTCCATCTGCCTACGACAAACAGACCTAAAATCGCTCATTGCA TACTCTTCAATCAGCCACATGGCCCTCGTAGTAACAGCCATTCTCATCCAAACCCCCTGGAGC TTCACCGGCGCAGTCATTCTCATGATCGCCCACGGGCTTACATCCTCATTACTATTCTGCCTA GCAAACTCAAACTACGAACGCACTCACAGTCGCATCATGATCCTCTCTCAAGGACTTCAAACT CTACTCCCACTAATGGCTTTTTGGTGGCTTCTAGCAAGCCTCGCTAACCTCGCCTTACCCCCC ACTATTAACCTACTGGGAGAACTCTCTGTGCTAGTAACCACGTTCTCCTGGTCAAATATCACT CTCCTACTTACAGGACTCAACATGCTAGTCACAGCCCTATACTCCCTCTACATGTTTACCACA ACACAATGGGGCTCACTCACCCACCACATTAACAACATGAAACCCTCATTCACACGAGAAAAC ACCCTCATGTTCATGCACCTATCCCCCATTCTCCTCCTATCCCTCAACCCCGACATCATTACC GGGTTTTCCTCTTAAGAGCACTGGGACGCCCACCGCCCCTTTCCCTCCGCTGCCAGGCGAGCA TGTTGTGGTAATTCTGGAACACAAGAAGAGAAATTGCTGGGTTTAGAACAAGATTATAAACGA ATTCGGTGCTCAGTGATCACTTGACAGTTTTTTTTTTTTTTTAAATATTACCCAAAATGCTCCC CAAATAAGAAATGCATCAGCTCAGTCAGTGAATACAAAAAAGGAATTATTTTTCCCTTTGAGG GTCTTTTATACATCTCTCCTCCAACCCCACCCTCTATTCTGTTTCTTCCTCCTCACATGGGGG TACACATACACAGCTTCCTCTTTTGGTTCCATCCTTACCACCACACCACACGCACACTCCACA TGCCCAGCAGAGTGGCACTTGGTGGCCAGAAAGTGTGAGCCTCATGATCTGCTGTCTGTAGTT CTGTGAGCTCAGGTCCCTCAAAGGCCTCGGAGCACCCCCTTCCTTGTGACTGAGCCAGGGCCT GCATTTTTGGTTTTCCCCACCCCACACATTCTCAACCATAGTCCTTCTAACAATACCAATAGC TAGGACCCGGCTGCTGTGCACTGGGACTGGGGATTCCACATGTTTGCCTTGGGAGTCTCAAGC TGGACTGCCA

配列	表記	配列
45	opt_COX10 *-opt_ND4-3'UTR	ATGGCCGCCAGCCCCCACACCCTGAGCAGCCGCCTGCTGACCGGCTGCGTGGGCGGCAGCGTG TGGTACCTGGAGCGCCGCACCATGCTGAAGCTGATCGTGCCCACCATCATGCTGCTGCCTCTG ACCTGGCTGAGCAAGAAACACATGATCTGGATCAACACCACCACGCACAGCCTGATCATCAGC ATCATCCCTCTGCTGTTCTTCAACCAGATCAACAACAACCTGTTCAGCTGCAGCCCCACCTTC AGCAGCGACCCTCTGACAACACCTCTGCTGATGCTGACCACCTGGCTGCTGCCCCTCACAATC ATGGCCTCTCAGAGACACCTGAGCAGCGAGCCCCTGAGCCGGAAGAAACTGTACCTGAGCATG CTGATCTCCCTGCAGATCTCTCTGATCATGACCTTCACCGCCACCGAGCTGATCATGTTCTAC ATCTTTTTCGAGACAACGCTGATCCCCACACTGGCCATCATCACCAGATGGGGCAACCAGCCT GAGAGACTGAACGCCGGCACCTACTTTCTGTTCTACACCCTCGTGGGCAGCCTGCCACTGCTG ATTGCCCTGATCTACACCCACAACACCCTGGGCTCCCTGAACATCCTGCTGCTGACACTGACA GCCCCAAGAGCTGAGCAACAGCTGGGCCAACAATCTGATGTGGCTGGCCTACACAATGGCCTTC ATGGTCAAGATGCCCCTGTACGGCCTGCACCTGTGGCTGCCTAAAGCTCATGTGGAAGCCCCT ATCGCCGGCTCTATGGTGCTGGCTGCAGTGCTGCTGAAACTCGGCGGCTACGGCATGATGCTG CTGACCCTGATTCTGAATCCCCTGACCAAGCACATGGCCTATCCATTTCTGGTGCTGAGCCTG TGGGGCATGATTATGACCAGCAGCATCTGCCTGCGGCAGACCGATCTGAAGTCCCTGATCGCC TACAGCTCCATCAGCCACATGGCCCTGGTGGTCACCGCCATCCTGATTCAGACCCCTTGGAGC TTTACAGGCGCCGTGATCCTGATGATTGCCCACGGCCTGACAAGCAGCCTGCTGTTTTGTCTG GCCAACAGCAACTACGAGCGGACCCACAGCAGAATCATGATCCTGTCTCAGGGCCTGCAGACC CTCCTGCCTCTTATGGCTTTTTGGTGGCTGCTGGCCTCTCTGGCCAATCTGGCACTGCCTCCT ACCATCAATCTGCTGGGCGAGCTGAGCGTGCTGGTCACCACATTCAGCTGGTCCAATATCACC CTGCTGCTCACCGGCCTGAACATGCTGGTTACAGCCCTGTACTCCCTGTACATGTTCACCACC ACACAGTGGGGAAGCCTGACACACCACATCAACAATATGAAGCCCAGCTTCACCCGCGAGAAC ACCCTGATGTTCATGCATCTGAGCCCCATTCTGCTGCTGTCCCTGAATCCTGATATCATCACC GGCTTCTCCAGCTGAGAGCACTGGGACGCCCACCGCCCCTTTCCCTCCGCTGCCAGGCGAGCA TGTTGTGGTAATTCTGGAACACAAGAAGAGAAATTGCTGGGTTTAGAACAAGATTATAAACGA ATTCGGTGCTCAGTGATCACTTGACAGTTTTTTTTTTTTTAAATATTACCCAAAATGCTCCC CAAATAAGAAATGCATCAGCTCAGTCAGTGAATACAAAAAAGGAATTATTTTTCCCTTTGAGG GTCTTTTATACATCTCTCCTCCAACCCCACCCTCTATTCTGTTTCTTCCTCCTCACATGGGGG TACACATACACAGCTTCCTCTTTTGGTTCCATCCTTACCACCACACCACACGCACACTCCACA TGCCCAGCAGAGTGGCACTTGGTGGCCAGAAAGTGTGAGCCTCATGATCTGCTGTCTGTAGTT CTGTGAGCTCAGGTCCCTCAAAGGCCTCGGAGCACCCCCTTCCTTGTGACTGAGCCAGGGCCT GCATTTTTGGTTTTCCCCACCCCACACATTCTCAACCATAGTCCTTCTAACAATACCAATAGC TAGGACCCGGCTGCTGTGCACTGGGACTGGGGATTCCACATGTTTGCCTTGGGAGTCTCAAGC TGGACTGCCAGCCCCTGTCCTCCCTTCACCCCCATTGCGTATGAGCATTTCAGAACTCCAAGG AGTCACAGGCATCTTTATAGTTCACGTTAACATATAGACACTGTTGGAAGCAGTTCCTTCTAA AAGGGTAGCCCTGGACTTAATACCAGCCGGATACCTCTGGCCCCCACCCCATTACTGTACCTC TGGAGTCACTACTGTGGGTCGCCACTCCTCTGCTACACAGCACGGCTTTTTCAAGGCTGTATT GAGAAGGAAGTTAGGAAGAAGGGTGTGCTGGGCTAACCAGCCCACAGAGCTCACATTCCTGT CCCTTGGGTGAAAAATACATGTCCATCCTGATATCTCCTGAATTCAGAAATTAGCCTCCACAT GTGCAATGGCTTTAAGAGCCAGAAGCAGGGTTCTGGGAATTTTGCAAGTTACCTGTGGCCAGG TGTGGTCTCGGTTACCAAATACGGTTACCTGCAGCTTTTTAGTCCTTTGTGCTCCCACGGGTC TACAGAGTCCCATCTGCCCAAAGGTCTTGAAGCTTGACAGGATGTTTTCGATTACTCAGTCTC CCAGGGCACTACTGGTCCGTAGGATTCGATTGGTCGGGGTAGGAGAGTTAAACAACATTTAAA CAGAGTTCTCTCAAAAATGTCTAAAGGGATTGTAGGTAGATAACATCCAATCACTGTTTGCAC TTATCTGAAATCTTCCCTCTTGGCTGCCCCCAGGTATTTACTGTGGAGAACATTGCATAGGAA TGTCTGGAAAAAGCTTCTACAACTTGTTACAGCCTTCACATTTGTAGAAGCTTT

配列	表記	配列
46	opt_COX10 *-opt_ND4-3'UTR*	ATGGCCGCCAGCCCCCACACCCTGAGCAGCCGCCTGCTGACCGGCTGCGTGGGCGGCAGCGTG TGGTACCTGGAGCGCCGCACCATGCTGAAGCTGATCGTGCCCACCATCATGCTGCTGCCTCTG ACCTGGCTGAGCAAGAAACACATGATCTGGATCAACACCACCACGCACAGCCTGATCATCAGC ATCATCCCTCTGCTGTTCTTCAACCAGATCAACAACAACCTGTTCAGCTGCAGCCCCACCTTC AGCAGCGACCCTCTGACAACACCTCTGCTGATGCTGACCACCTGGCTGCTGCCCCTCACAATC ATGGCCTCTCAGAGACACCTGAGCAGCGAGCCCCTGAGCCGGAAGAAACTGTACCTGAGCATG CTGATCTCCCTGCAGATCTCTCTGATCATGACCTTCACCGCCACCGAGCTGATCATGTTCTAC ATCTTTTTCGAGACAACGCTGATCCCCACACTGGCCATCATCACCAGATGGGGCAACCAGCCT GAGAGACTGAACGCCGGCACCTACTTTCTGTTCTACACCCTCGTGGGCAGCCTGCCACTGCTG ATTGCCCTGATCTACACCCACAACACCCTGGGCTCCCTGAACATCCTGCTGCTGACACTGACA GCCCAAGAGCTGAGCAACAGCTGGGCCAACAATCTGATGTGGCTGGCCTACACAATGGCCTTC ATGGTCAAGATGCCCCCTGTACGGCCTGCACCTGTGGCTGCCTAAAGCTCATGTGGAAGCCCCT ATCGCCGGCTCTATGGTGCTGGCTGCAGTGCTGCTGAAACTCGGCGGCTACGGCATGATGCCG CTGACCCTGATTCTGAATCCCCTGACCAAGCACATGGCCTATCCATTTCTGGTGCTGAGCCTG TGGGGCATGATTATGACCAGCAGCATCTGCCTGCGGCAGACCGATCTGAAGTCCCTGATCGCC TACAGCTCCATCAGCCACATGGCCCTGGTGGTCACCGCCATCCTGATTCAGACCCCTTGGAGC TTTACAGGCGCCGTGATCCTGATGATTGCCCACGGCCTGACAAGCAGCCTGCTGTTTTGTCTG GCCAACAGCAACTACGAGCGGACCCACAGCAGAATCATGATCCTGTCTCAGGGCCTGCAGACC CTCCTGCCTCTTATGGCTTTTTGGTGGCTGCTGGCCTCTCTGGCCAATCTGGCACTGCCTCCT ACCATCAATCTGCTGGGCGAGCTGAGCGTGCTGGTCACCACATTCAGCTGGTCCAATATCACC CTGCTGCTCACCGGCCTGAACATGCTGGTTACAGCCCTGTACTCCCTGTACATGTTCACCACC ACACAGTGGGGAAGCCTGACACACCACATCAACAATATGAAGCCCAGCTTCACCCGCGAGAAC ACCCTGATGTTCATGCATCTGAGCCCCATTCTGCTGCTGTCCCTGAATCCTGATATCATCACC GGCTTCTCCAGCTGAGAGCACTGGGACGCCCACCGCCCCTTTCCCTCCGCTGCCAGGCGAGCA TGTTGTGGTAATTCTGGAACACAAGAAGAGAAATTGCTGGGTTTAGAACAAGATTATAAACGA ATTCGGTGCTCAGTGATCACTTGACAGTTTTTTTTTTTTTAAATATTACCCAAAATGCTCCC CAAATAAGAAATGCATCAGCTCAGTCAGTGAATACAAAAAAGGAATTATTTTTCCCTTTGAGG GTCTTTTATACATCTCTCCTCCAACCCCACCCTCTATTCTGTTTCTTCCTCCTCACATGGGGG TACACATACACAGCTTCCTCTTTTGGTTCCATCCTTACCACCACACCACACGCACACTCCACA TGCCCAGCAGAGTGGCACTTGGTGGCCAGAAAGTGTGAGCCTCATGATCTGCTGTCTGTAGTT CTGTGAGCTCAGGTCCCTCAAAGGCCTCGGAGCACCCCCTTCCTTGTGACTGAGCCAGGGCCT GCATTTTTGGTTTTCCCCACCCCACACATTCTCAACCATAGTCCTTCTAACAATACCAATAGC TAGGACCCGGCTGCTGTGCACTGGGACTGGGGATTCCACATGTTTGCCTTGGGAGTCTCAAGC TGGACTGCCA
47	opt_COX10 *-opt_ND4*-3'UTR	ATGGCCGCCAGCCCCCACACCCTGAGCAGCCGCCTGCTGACCGGCTGCGTGGGCGGCAGCGTG TGGTACCTGGAGCGCCGCACCATGCTGAAGCTGATCGTGCCCACCATCATGCTGCTGCCCCTG ACCTGGCTGAGCAAGAAGCACATGATCTGGATCAACACCACCCACCCACAGCCTGATCATCAGC ATCATCCCCCTGCTGTTCTTCAACCAGATCAACAACAACCTGTTCAGCTGCAGCCCCCACCTTC AGCAGCGACCCCCTGACCACCCCCCTGCTGATGCTGACCACCTGGCTGCTGCCCCTGACCATC ATGGCCAGCCAGCCCCACCTGAGCAGCGAGCCCCTGAGCCGCAAGAAGCTGTACCTGAGCATG CTGATCAGCCTGCAGATCAGCCTGATCATGACCTTCACCGCCACCGAGCTGATCATGTTCTAC ATCTTCTTCGAGACCACCCTGATCCCCACCCTGGCCATCATCACCCGCTGGGGCAACCAGCCC GAGCGCCTGAACGCCGGCACCTACTTCCTGTTCTACACCCTGGTGGGCAGCCTGCCCCTGCTG ATCGCCCTGATCTACACCCACAACACCCTGGGCAGCCTGAACATCCTGCTGCTGACCCTGACC GCCCAGGAGCTGAGCAACAGCTGGGCCAACAACCTGATGTGGCTGGCCTACACCATGGCCTTC ATGGTGAAGATGCCCCCTGTACGGCCTGCACCTGTGGCTGCCCAAGGCCCACGTGGAGGCCCCC ATCGCCGGCAGCATGGTGCTGGCCGCCGTGCTGCTGAAGCTGGGCGGCTACGGCATGATGCGC CTGACCCTGATCCTGAACCCCCTGACCAAGCACATGGCCTACCCCTTCCTGGTGCTGAGCCTG TGGGGCATGATCATGACCAGCAGCATCTGCCTGCGCCAGACCGACCTGAAGAGCCTGATCGCC TACAGCAGCATCAGCCACATGGCCCTGGTGGTGACCGCCATCCTGATCCAGACCCCCTGGAGC TTCACCGGCGCCGTGATCCTGATGATCGCCCACGGCCTGACCAGCAGCCTGCTGTTCTGCCTG GCCAACAGCAACTACGAGCGCACCCACAGCCGCATCATGATCCTGAGCCAGGGCCTGCAGACC CTGCTGCCCCTGATGGCCTTCTGGTGGCTGCTGGCCAGCCTGGCCAACCTGGCCCTGCCCCCC ACCATCAACCTGCTGGGCGAGCTGAGCGTGCTGGTGACCACCTTCAGCTGGAGCAACATCACC CTGCTGCTGACCGGCCTGAACATGCTGGTGACCGCCCTGTACAGCCTGTACATGTTCACCACC ACCCAGTGGGGCAGCCTGACCCACCACATCAACAACATGAAGCCCAGCTTCACCCGCGAGAAC ACCCTGATGTTCATGCACCTGAGCCCCATCCTGCTGCTGAGCCTGAACCCCGACATCATCACC

配列	表記	配列
		GGCTTCAGCAGCTAAGAGCACTGGGACGCCCACCGCCCCTTTCCCTCCGCTGCCAGGCGAGCA TGTTGTGGTAATTCTGGAACACAAGAAGAGAAATTGCTGGGTTTAGAACAAGATTATAAACGA ATTCGGTGCTCAGTGATCACTTGACAGTTTTTTTTTTTTTTAAATATTACCCAAAATGCTCCC CAAATAAGAAATGCATCAGCTCAGTCAGTGAATACAAAAAAGGAATTATTTTTCCCTTTGAGG GTCTTTTATACATCTCTCCTCCAACCCCACCCTCTATTCTGTTTCTTCCTCCTCACATGGGGG TACACATACACAGCTTCCTCTTTTGGTTCCATCCTTACCACCACACCACACGCACACTCCACA TGCCCAGCAGAGTGGCACTTGGTGGCCAGAAAGTGTGAGCCTCATGATCTGCTGTCTGTAGTT CTGTGAGCTCAGGTCCCTCAAAGGCCTCGGAGCACCCCCTTCCTTGTGACTGAGCCAGGGCCT GCATTTTTGGTTTTCCCCACCCCACACATTCTCAACCATAGTCCTTCTAACAATACCAATAGC TAGGACCCGGCTGCTGTGCACTGGGACTGGGGATTCCACATGTTTGCCTTGGGAGTCTCAAGC TGGACTGCCAGCCCCTGTCCTCCCTTCACCCCCATTGCGTATGAGCATTTCAGAACTCCAAGG AGTCACAGGCATCTTTATAGTTCACGTTAACATATAGACACTGTTGGAAGCAGTTCCTTCTAA AAGGGTAGCCCTGGACTTAATACCAGCCGGATACCTCTGGCCCCCACCCCATTACTGTACCTC TGGAGTCACTACTGTGGGTCGCCACTCCTCTGCTACACAGCACGGCTTTTTCAAGGCTGTATT GAGAAGGGAAGTTAGGAAGAAGGGTGTGCTGGGCTAACCAGCCCACAGAGCTCACATTCCTGT CCCTTGGGTGAAAAATACATGTCCATCCTGATATCTCCTGAATTCAGAAATTAGCCTCCACAT GTGCAATGGCTTTAAGAGCCAGAAGCAGGGTTCTGGGAATTTTGCAAGTTACCTGTGGCCAGG TGTGGTCTCGGTTACCAAATACGGTTACCTGCAGCTTTTTAGTCCTTTGTGCTCCCACGGGTC TACAGAGTCCCATCTGCCCAAAGGTCTTGAAGCTTGACAGGATGTTTTCGATTACTCAGTCTC CCAGGGCACTACTGGTCCGTAGGATTCGATTGGTCGGGGTAGGAGAGTTAAACAACATTTAAA CAGAGTTCTCTCAAAAATGTCTAAAGGGATTGTAGGTAGATAACATCCAATCACTGTTTGCAC TTATCTGAAATCTTCCCTCTTGGCTGCCCCCAGGTATTTACTGTGGAGAACATTGCATAGGAA TGTCTGGAAAAAGCTTCTACAACTTGTTACAGCCTTCACATTTGTAGAAGCTTT
48	opt_COX10*-opt_ND4*-3'UTR*	ATGGCCGCCAGCCCCCACACCCTGAGCAGCCGCCTGCTGACCGGCTGCGTGGGCGGCAGCGTG TGGTACCTGGAGCGCCGCACCATGCTGAAGCTGATCGTGCCCACCATCATGCTGCTGCCCCTG ACCTGGCTGAGCAAGAAGCACATGATCTGGATCAACACCACCACCCACAGCCTGATCATCAGC ATCATCCCCCTGCTGTTCTTCAACCAGATCAACAACAACCTGTTCAGCTGCAGCCCCACCTTC AGCAGCGACCCCCTGACCACCCCCCTGCTGATGCTGACCACCTGGCTGCTGCCCCTGACCATC ATGGCCAGCCAGCGCCACCTGAGCAGCGAGCCCCTGAGCCGCAAGAAGCTGTACCTGAGCATG CTGATCAGCCTGCAGATCAGCCTGATCATGACCTTCACCGCCACCGAGCTGATCATGTTCTAC ATCTTCTTCGAGACCACCCTGATCCCCGACCCTGGCCATCATCACCCGCTGGGGCAACCAGCCC GAGCGCCTGAACGCCGGCACCTACTTCCTGTTCTACACCCTGGTGGGCAGCCTGCCCCTGCTG ATCGCCCTGATCTACACCCACAACACCCTGGGCAGCCTGAACATCCTGCTGCTGACCCTGACC GCCCAGGAGCTGAGCAACAGCTGGGCCAACAACCTGATGTGGCTGGCCTACACCATGGCCTTC ATGGTGAAGATGCCCCTGTACGGCCTGCACCTGTGGCTGCCCAAGGCCCACGTGGAGGCCCCC ATCGCCGGCAGCATGGTGCTGGCCGCCGTGCTGCTGAAGCTGGGCGGCTACGGCATGATGCGC CTGACCCTGATCCTGAACCCCCTGACCAAGCACATGGCCTACCCCTTCCTGGTGCTGAGCCTG TGGGGCATGATCATGACCAGCAGCATCTGCCTGCGCCAGACCGACCTGAAGAGCCTGATCGCC TACAGCAGCATCAGCCACATGGCCCTGGTGGTGACCGCCATCCTGATCCAGACCCCCTGGAGC TTCACCGGCGCCGTGATCCTGATGATCGCCCACGGCCTGACCAGCAGCCTGCTGTTCTGCCTG GCCAACAGCAACTACGAGCGCACCCACAGCCGCATCATGATCCTGAGGCAGGGCCTGCAGACC CTGCTGCCCCCTGATGGCCTTCTGGTGGCTGCTGGCCAGCCTGGCCAACCTGGCCCTGCCCCCC ACCATCAACCTGCTGGGCGAGCTGAGCGTGCTGGTGACCACCTTCAGCTGGAGCAACATCACC CTGCTGCTGACCGGCCTGAACATGCTGGTGACCGCCCTGTACAGCCTGTACATGTTCACCACC ACCCAGTGGGGCAGCCTGACCCACCACATCAACAACATGAAGCCCAGCTTCACCCGCGAGAAC ACCCTGATGTTCATGCACCTGAGCCCCATCCTGCTGCTGAGCCTGAACCCCGACATCATCACC GGCTTCAGCAGCTAAGAGCACTGGGACGCCCACCGCCCCTTTCCCTCCGCTGCCAGGCGAGCA TGTTGTGGTAATTCTGGAACACAAGAAGAGAAATTGCTGGGTTTAGAACAAGATTATAAACGA ATTCGGTGCTCAGTGATCACTTGACAGTTTTTTTTTTTTTAAATATTACCCAAAATGCTCCC CAAATAAGAAATGCATCAGCTCAGTCAGTGAATACAAAAAAGGAATTATTTTTCCCTTTGAGG GTCTTTTATACATCTCTCCTCCAACCCCACCCTCTATTCTGTTTCTTCCTCCTCACATGGGGG TACACATACACAGCTTCCTCTTTTGGTTCCATCCTTACCACCACACCACACGCACACTCCACA TGCCCAGCAGAGTGGCACTTGGTGGCCAGAAAGTGTGAGCCTCATGATCTGCTGTCTGTAGTT CTGTGAGCTCAGGTCCCTCAAAGGCCTCGGAGCACCCCCTTCCTTGTGACTGAGCCAGGGCCT GCATTTTTGGTTTTCCCCACCCCACACATTCTCAACCATAGTCCTTCTAACAATACCAATAGC TAGGACCCGGCTGCTGTGCACTGGGACTGGGGATTCCACATGTTTGCCTTGGGAGTCTCAAGC TGGACTGCCA

10

20

30

40

50

配列	表記	配列
49	opt_COX10 *-ND6- 3'UTR	ATGGCCGCCAGCCCCCCACACCCTGAGCAGCCGCCTGCTGACCGGCTGCGTGGGCGGCAGCGTG TGGTACCTGGAGCGCCGCACCATGATGTATGCTTTGTTTCTGTTGAGTGTGGGTTTAGTAATG GGGTTTGTGGGGTTTTCTTCTAAGCCTTCTCCTATTTATGGGGGTTTAGTATTGATTGTTAGC GGTGTGGTCGGGTGTGTTATTATTCTGAATTTTGGGGGAGGTTATATGGGTTTAATGGTTTTT TTAATTTATTTAGGGGGAATGATGGTTGTCTTTGGATATACTACAGCGATGGCTATTGAGGAG TATCCTGAGGCATGGGGGTCAGGGGTTGAGGTCTTGGTGAGTGTTTTAGTGGGGTTAGCGATG GAGGTAGGATTGGTGCTGTGGGTGAAAGAGTATGATGGGGTGGTGGTTGTGGTAAACTTTAAT AGTGTAGGAAGCTGGATGATTTATGAAGGAGAGGGGTCAGGGTTGATTCGGGAGGATCCTATT GGTGCGGGGGCTTTGTATGATTATGGGCGTTGGTTAGTAGTAGTTACTGGTTGGACATTGTTT GTTGGTGTATATATTGTAATTGAGATTGCTCGGGGGAATTAGGAGCACTGGGACGCCCACCGC CCCTTTCCCTCCGCTGCCAGGCGAGCATGTTGTGGTAATTCTGGAACACAAGAAGAGAAATTG CTGGGTTTAGAACAAGATTATAAACGAATTCGGTGCTCAGTGATCACTTGACAGTTTTTTTTT TTTTTAAATATTACCCAAAATGCTCCCCAAATAAGAAATGCATCAGCTCAGTCAGTGAATACA AAAAAGGAATTATTTTTCCCTTTGAGGGTCTTTTATACATCTCTCCTCCAACCCCACCCTCTA TTCTGTTTCTTCCTCCTCACATGGGGGTACACATACACAGCTTCCTCTTTTGGTTCCATCCTT ACCACCACACCACACGCACACTCCACATGCCCAGCAGAGTGGCACTTGGTGGCCAGAAAGTGT GAGCCTCATGATCTGCTGTCTGTAGTTCTGTGAGCTCAGGTCCCTCAAAGGCCTCGGAGCACC CCCTTCCTTGTGACTGAGCCAGGGCCTGCATTTTTGGTTTTCCCCACCCCACACATTCTCAAC CATAGTCCTTCTAACAATACCAATAGCTAGGACCCGGCTGCTGTGCACTGGGACTGGGGATTC CACATGTTTGCCCTTGGGAGTCTCAAGCTGGACTGCCA
50	opt_COX10 *-ND6- 3'UTR*	ATGGCCGCCAGCCCCCCACACCCTGAGCAGCCGCCTGCTGACCGGCTGCGTGGGCGGCAGCGTG TGGTACCTGGAGCGCCGCACCATGATGTATGCTTTGTTTCTGTTGAGTGTGGGTTTAGTAATG GGGTTTGTGGGGTTTTCTTCTAAGCCTTCTCCTATTTATGGGGGTTTAGTATTGATTGTTAGC GGTGTGGTCGGGTGTGTTATTATTCTGAATTTTGGGGGAGGTTATATGGGTTTAATGGTTTTT TTAATTTATTTAGGGGGAATGATGGTTGTCTTTGGATATACTACAGCGATGGCTATTGAGGAG TATCCTGAGGCATGGGGGTCAGGGGTTGAGGTCTTGGTGAGTGTTTTAGTGGGGTTAGCGATG GAGGTAGGATTGGTGCTGTGGGTGAAAGAGTATGATGGGGTGGTGGTTGTGGTAAACTTTAAT AGTGTAGGAAGCTGGATGATTTATGAAGGAGAGGGGTCAGGGTTGATTCGGGAGGATCCTATT GGTGCGGGGGCTTTGTATGATTATGGGCGTTGGTTAGTAGTAGTTACTGGTTGGACATTGTTT GTTGGTGTATATATTGTAATTGAGATTGCTCGGGGGAATTAGGAGCACTGGGACGCCCACCGC CCCTTTCCCTCCGCTGCCAGGCGAGCATGTTGTGGTAATTCTGGAACACAAGAAGAGAAATTG CTGGGTTTAGAACAAGATTATAAACGAATTCGGTGCTCAGTGATCACTTGACAGTTTTTTTTT TTTTTAAATATTACCCAAAATGCTCCCCAAATAAGAAATGCATCAGCTCAGTCAGTGAATACA AAAAAGGAATTATTTTTCCCTTTGAGGGTCTTTTATACATCTCTCCTCCAACCCCACCCTCTA TTCTGTTTCTTCCTCCTCACATGGGGGTACACATACACAGCTTCCTCTTTTGGTTCCATCCTT ACCACCACACCACACGCACACTCCACATGCCCAGCAGAGTGGCACTTGGTGGCCAGAAAGTGT GAGCCTCATGATCTGCTGTCTGTAGTTCTGTGAGCTCAGGTCCCTCAAAGGCCTCGGAGCACC CCCTTCCTTGTGACTGAGCCAGGGCCTGCATTTTTGGTTTTCCCCACCCCACACATTCTCAAC CATAGTCCTTCTAACAATACCAATAGCTAGGACCCGGCTGCTGTGCACTGGGACTGGGGATTC CACATGTTTGCCCTTGGGAGTCTCAAGCTGGACTGCCA

配列	表記	配列
51	opt_COX10 *-opt_ND6-3'UTR	ATGGCCGCCAGCCCCCACACCCTGAGCAGCCGCCTGCTGACCGGCTGCGTGGGCGGCAGCGTG TGGTACCTGGAGCGCCGCACCATGATGTACGCCCTGTTCCTGCTGAGCGTGGGCCTGGTGATG GGCTTCGTGGGCTTCAGCAGCAAGCCCAGCCCCATCTACGGCGGCCTGGTGCTGATCGTGAGC GGCGTGGTGGGCTGCGTGATCATCCTGAACTTCGGCGGCGGCTACATGGGCCTGATGGTGTTC CTGATCTACCTGGGCGGCATGATGGTGGTGTTCGGCTACACCACCGCCATGGCCATCGAGGAG TACCCCGAGGCCTGGGGCAGCGGCGTGGAGGTGCTGGTGAGCGTGCTGGTGGGCCTGGCCATG GAGGTGGGCCTGGTGCTGTGGGTGAAGGAGTACGACGGCGTGGTGGTGGTGGTGAACTTCAAC AGCGTGGGCAGCTGGATGATCTACGAGGGCGAGGGCAGCGGCCTGATCCGCGAGGACCCCATC GGCGCCGGCGCCCTGTACGACTACGGCGCTGGCTGGTGGTGGTGACCGGCTGGACCCTGTTC GTGGGCGTGTACATCGTGATCGAGATCGCCCGCGGCAACTAAGAGCACTGGGACGCCCACCGC CCCTTTCCCTCCGCTGCCAGGCGAGCATGTTGTGGTAATTCTGGAACACAAGAAGAGAAATTG CTGGGTTTAGAACAAGATTATAAACGAATTCGGTGCTCAGTGATCACTTGACAGTTTTTTTTT TTTTTAAATATTACCCAAAATGCTCCCCAAATAAGAAATGCATCAGCTCAGTCAGTGAATACA AAAAAGGAATTATTTTTCCCTTTGAGGGTCTTTTATACATCTCTCCTCCAACCCCACCCTCTA TTCTGTTTCTTCCTCCTCACATGGGGGTACACATACACAGCTTCCTCTTTTGGTTCCATCCTT ACCACCACACCACACGCACACTCCACATGCCCAGCAGAGTGGCACTTGGTGGCCAGAAAGTGT GAGCCTCATGATCTGCTGTCTGTAGTTCTGTGAGCTCAGGTCCCTCAAAGGCCTCGGAGCACC CCCTTCCTTGTGACTGAGCCAGGGCCTGCATTTTTGGTTTCCCCACCCCACACATTCTCAAC CATAGTCCTTCTAACAATACCAATAGCTAGGACCCGGCTGCTGTGCACTGGGACTGGGGATTC CACATGTTTGCCTTGGGAGTCTCAAGCTGGACTGCCAGCCCCTGTCCTCCCTTCACCCCCATT GCGTATGAGCATTTCAGAACTCCAAGGAGTCACAGGCATCTTTATAGTTCACGTTAACATATA GACACTGTTGGAAGCAGTTCCTTCTAAAAGGGTAGCCCTGGACTTAATACCAGCCGGATACCT CTGGCCCCCACCCCATTACTGTACCTCTGGAGTCACTACTGTGGGTCGCCACTCCTCTGCTAC ACAGCACGGCTTTTTCAAGGCTGTATTGAGAAGGGAAGTTAGGAAGAAGGGTGTGCTGGGCTA ACCAGCCCACAGAGCTCACATTCCTGTCCCTTGGGTGAAAAATACATGTCCATCCTGATATCT CCTGAATTCAGAAATTAGCCTCCACATGTGCAATGGCTTTAAGAGCCAGAAGCAGGGTTCTGG GAATTTTGCAAGTTACCTGTGGCCAGGTGTGGTCTCGGTTACCAAATACGGTTACCTGCAGCT TTTIAGTCCTTTGTGCTCCCACGGGTCTACAGAGTCCCATCTGCCCAAAGGTCTTGAAGCTTG ACAGGATGTTTTCGATTACTCAGTCTCCCAGGGCACTACTGGTCCGTAGGATTCGATTGGTCG GGGTAGGAGAGTTAAACAACATTTAAACAGAGTTCTCTCAAAAATGTCTAAAGGGATTGTAGG TAGATAACATCCAATCACTGTTTGCACTTATCTGAAATCTTCCCTCTTGGCTGCCCCCAGGTA TTTACTGTGGAGAACATTGCATAGGAATGTCTGGAAAAAGCTTCTACAACTTGTTACAGCCTT CACATTTGTAGAAGCTTT
52	opt_COX10 *-opt_ND6-3'UTR*	ATGGCCGCCAGCCCCCACACCCTGAGCAGCCGCCTGCTGACCGGCTGCGTGGGCGGCAGCGTG TGGTACCTGGAGCGCCGCACCATGATGTACGCCCTGTTCCTGCTGAGCGTGGGCCTGGTGATG GGCTTCGTGGGCTTCAGCAGCAAGCCCAGCCCCATCTACGGCGGCCTGGTGCTGATCGTGAGC GGCGTGGTGGGCTGCGTGATCATCCTGAACTTCGGCGGCGGCTACATGGGCCTGATGGTGTTC CTGATCTACCTGGGCGGCATGATGGTGGTGTTCGGCTACACCACCGCCATGGCCATCGAGGAG TACCCCGAGGCCTGGGGCAGCGGCGTGGAGGTGCTGGTGAGCGTGCTGGTGGGCCTGGCCATG GAGGTGGGCCTGGTGCTGTGGGTGAAGGAGTACGACGGCGTGGTGGTGGTGGTGAACTTCAAC AGCGTGGGCAGCTGGATGATCTACGAGGGCGAGGGCAGCGGCCTGATCCGCGAGGACCCCATC GGCGCCGGCGCCCTGTACGACTACGGCGCTGGCTGGTGGTGGTGACCGGCTGGACCCTGTTC GTGGGCGTGTACATCGTGATCGAGATCGCCCGCGGCAACTAAGAGCACTGGGACGCCCACCGC CCCTTTCCCTCCGCTGCCAGGCGAGCATGTTGTGGTAATTCTGGAACACAAGAAGAGAAATTG CTGGGTTTAGAACAAGATTATAAACGAATTCGGTGCTCAGTGATCACTTGACAGTTTTTTTTT TTTTTAAATATTACCCAAAATGCTCCCCAAATAAGAAATGCATCAGCTCAGTCAGTGAATACA AAAAAGGAATTATTTTTCCCTTTGAGGGTCTTTTATACATCTCTCCTCCAACCCCACCCTCTA TTCTGTTTCTTCCTCCTCACATGGGGGTACACATACACAGCTTCCTCTTTTGGTTCCATCCTT ACCACCACACCACACGCACACTCCACATGCCCAGCAGAGTGGCACTTGGTGGCCAGAAAGTGT GAGCCTCATGATCTGCTGTCTGTAGTTCTGTGAGCTCAGGTCCCTCAAAGGCCTCGGAGCACC CCCTTCCTTGTGACTGAGCCAGGGCCTGCATTTTTGGTTTCCCCACCCCACACATTCTCAAC CATAGTCCTTCTAACAATACCAATAGCTAGGACCCGGCTGCTGTGCACTGGGACTGGGGATTC CACATGTTTGCCTTGGGAGTCTCAAGCTGGACTGCCA
53	opt_COX10 *-ND1-3'UTR	ATGGCCGCCAGCCCCCACACCCTGAGCAGCCGCCTGCTGACCGGCTGCGTGGGCGGCAGCGTG TGGTACCTGGAGCGCCGCACCATGGCCAACCTCCTACTCCTCATTGTACCCATTCTAATCGCA ATGGCATTCCTAATGCTTACCGAACGAAAAATTCTAGGCTATATGCAACTACGCAAAGGCCCC AACGTTGTAGGCCCCTACGGGCTACTACAACCCTTCGCTGACGCCATAAAACTCTTCACCAAA

10

20

30

40

50

配列	表記	配列
		GAGCCCCTAAAACCCGCCACATCTACCATCACCCTCTACATCACCGCCCCGACCTTAGCTCTC ACCATCGCTCTTCTACTATGGACCCCCCTCCCCATGCCCAACCCCCTGGTCAACCTCAACCTA GGCCTCCTATTTATTCTAGCCACCTCTAGCCTAGCCGTTTACTCAATCCTCTGGTCAGGGTGG GCATCAAACTCAAACTACGCCCTGATCGGCGCACTGCGAGCAGTAGCCCAAACAATCTCATAT GAAGTCACCCTAGCCATCATTCTACTATCAACATTACTAATGAGTGGCTCCTTTAACCTCTCC ACCCTTATCACAACACAAGAACACCTCTGGTTACTCCTGCCATCATGGCCCTTGGCCATGATG TGGTTTATCTCCACACTAGCAGAGACCAACCGAACCCCCTTCGACCTTGCCGAAGGGGAGTCC GAACTAGTCTCAGGCTTCAACATCGAATACGCCGCAGGCCCCTTCGCCCTATTCTTCATGGCC GAATACACAAACATTATTATGATGAACACCCTCACCACTACAATCTTCCTAGGAACAACATAT GACGCACTCTCCCCTGAACTCTACACAACATATTTTGTCACCAAGACCCTACTTCTAACCTCC CTGTTCTTATGGATTCGAACAGCATACCCCCGATTCCGCTACGACCAACTCATGCACCTCCTA TGGAAAAACTTCCTACCACTCACCCTAGCATTACTTATGTGGTATGTCTCCATGCCCATTACA ATCTCCAGCATTCCCCCTCAAACCTAAGAGCACTGGGACGCCCACCGCCCCTTTCCCTCCGCT GCCAGGCGAGCATGTTGTGGTAATTCTGGAACACAAGAAGAGAAATTGCTGGGTTTAGAACAA GATTATAAACGAATTCGGTGCTCAGTGATCACTTGACAGTTTTTTTTTTTTTAAATATTACC CAAAATGCTCCCCAAATAAGAAATGCATCAGCTCAGTCAGTGAATACAAAAAAGGAATTATTT TTCCCTTTGAGGGTCTTTTATATACATCTCTCCTCCAACCCCACCCTCTATTCTGTTTCTTCCTC CTCACATGGGGGTACACATACACAGCTTCCTCTTTTGGTTCCATCCTTACCACCACACCACAC GCACACTCCACATGCCCAGCAGAGTGGCACTTGGTGGCCAGAAAGTGTGAGCCTCATGATCTG CTGTCTGTAGTTCTGTGAGCTCAGGTCCCTCAAAGGCCTCGGAGCACCCCCTTCCTTGTGACT GAGCCAGGGCCTGCATTTTTGGTTTTCCCCACCCCACACATTCTCAACCATAGTCCTTCTAAC AATACCAATAGCTAGGACCCGGCTGCTGTGCACTGGGACTGGGGATTCCACATGTTTGCCTTG GGAGTCTCAAGCTGGACTGCCAGCCCCTGTCCTCCCTTCACCCCCATTGCGTATGAGCATTTC AGAACTCCAAGGAGTCACAGGCATCTTTATAGTTCACGTTAACATATAGACACTGTTGGAAGC AGTTCCTTCTAAAAGGGTAGCCCTGGACTTAATACCAGCCGGATACCTCTGGCCCCCACCCCA TTACTGTACCTCTGGAGTCACTACTGTGGGTCGCCACTCCTCTGCTACACAGCACGGCTTTTT CAAGGCTGTATTGAGAAGGGAAGTTAGGAAGAAGGGTGTGCTGGGCTAACCAGCCCACAGAGC TCACATTCCTGTCCCTTGGGTGAAAAATACATGTCCATCCTGATATCTCCTGAATTCAGAAAT TAGCCTCCACATGTGCAATGGCTTTAAGAGCCAGAAGCAGGGTTCTGGGAATTTTGCAAGTTA CCTGTGGCCAGGTGTGGTCTCGGTTACCAAATACGGTTACCTGCAGCTTTTTAGTCCTTTGTG CTCCCACGGGTCTACAGAGTCCCATCTGCCCAAAGGTCTTGAAGCTTGACAGGATGTTTTCGA TTACTCAGTCTCCCAGGGCACTACTGGTCCGTAGGATTCGATTGGTCGGGGTAGGAGAGTTAA ACAACATTTAAACAGAGTTCTCTCAAAAATGTCTAAAGGGATTGTAGGTAGATAACATCCAAT CACTGTTTGCACTTATCTGAAATCTTCCCTCTTGGCTGCCCCCAGGTATTTACTGTGGAGAAC ATTGCATAGGAATGTCTGGAAAAAGCTTCTACAACTTGTTACAGCCTTCACATTTGTAGAAGC TTT
54	opt_COX10 *-ND1- 3'UTR*	ATGGCCGCCAGCCCCCACACCCTGAGCAGCCGCCTGCTGACCGGCTGCGTGGGCGGCAGCGTG TGGTACCTGGAGCGCCGCACCATGGCCAACCTCCTACTCCTCATTGTACCCATTCTAATCGCA ATGGCATTCCTAATGCTTACCGAACGAAAAATTCTAGGCTATATGCAACTACGCAAAGGCCCC AACGTTGTAGGCCCCTACGGGCTACTACAACCCTTCGCTGACGCCATAAAACTCTTCACCAAA GAGCCCCTAAAACCCGCCACATCTACCATCACCCTCTACATCACCGCCCCGACCTTAGCTCTC ACCATCGCTCTTCTACTATGGACCCCCCTCCCCATGCCCAACCCCCTGGTCAACCTCAACCTA GGCCTCCTATTTATTCTAGCCACCTCTAGCCTAGCCGTTTACTCAATCCTCTGGTCAGGGTGG GCATCAAACTCAAACTACGCCCTGATCGGCGCACTGCGAGCAGTAGCCCAAACAATCTCATAT GAAGTCACCCTAGCCATCATTCTACTATCAACATTACTAATGAGTGGCTCCTTTAACCTCTCC ACCCTTATCACAACACAAGAACACCTCTGGTTACTCCTGCCATCATGGCCCTTGGCCATGATG TGGTTTATCTCCACACTAGCAGAGACCAACCGAACCCCCTTCGACCTTGCCGAAGGGGAGTCC GAACTAGTCTCAGGCTTCAACATCGAATACGCCGCAGGCCCCTTCGCCCTATTCTTCATGGCC GAATACACAAACATTATTATGATGAACACCCTCACCACTACAATCTTCCTAGGAACAACATAT GACGCACTCTCCCCTGAACTCTACACAACATATTTTGTCACCAAGACCCTACTTCTAACCTCC CTGTTCTTATGGATTCGAACAGCATACCCCCGATTCCGCTACGACCAACTCATGCACCTCCTA TGGAAAAACTTCCTACCACTCACCCTAGCATTACTTATGTGGTATGTCTCCATGCCCATTACA ATCTCCAGCATTCCCCCTCAAACCTAAGAGCACTGGGACGCCCACCGCCCCTTTCCCTCCGCT GCCAGGCGAGCATGTTGTGGTAATTCTGGAACACAAGAAGAGAAATTGCTGGGTTTAGAACAA GATTATAAACGAATTCGGTGCTCAGTGATCACTTGACAGTTTTTTTTTTTTTAAATATTACC CAAAATGCTCCCCAAATAAGAAATGCATCAGCTCAGTCAGTGAATACAAAAAAGGAATTATTT TTCCCTTTGAGGGTCTTTTATATACATCTCTCCTCCAACCCCACCCTCTATTCTGTTTCTTCCTC

配列	表記	配列
		CTCACATGGGGGTACACATACACAGCTTCCTCTTTTGGTTCCATCCTTACCACCACACCACAC GCACACTCCACATGCCCAGCAGAGTGGCACTTGGTGGCCAGAAAGTGTGAGCCTCATGATCTG CTGTCTGTAGTTCTGTGAGCTCAGGTCCCTCAAAGGCCTCGGAGCACCCCCTTCCTTGTGACT GAGCCAGGGCCTGCATTTTTGGTTTTCCCCACCCCACACATTCTCAACCATAGTCCTTCTAAC AATACCAATAGCTAGGACCCGGCTGCTGTGCACTGGGACTGGGGATTCCACATGTTTGCCTTG GGAGTCTCAAGCTGGACTGCCA
55	opt_COX10 *-opt_ND1- 3'UTR	ATGGCCGCCAGCCCCCACACCCTGAGCAGCCGCCTGCTGACCGGCTGCGTGGGCGGCAGCGTG TGGTACCTGGAGCGCCGCACCATGGCCAACCTGCTGCTGCTGATCGTGCCCATCCTGATCGCC ATGGCCTTCCTGATGCTGACCGAGCGCAAGATCCTGGGCTACATGCAGCTGCGCAAGGGCCCC AACGTGGTGGGCCCCTACGGCCTGCTGCAGCCCTTCGCCGACGCCATCAAGCTGTTCACCAAG GAGCCCCTGAAGCCCGCCACCAGCACCATCACCCTGTACATCACCGCCCCCACCCTGGCCCTG ACCATCGCCCTGCTGCTGTGGACCCCCCTGCCCATGCCCAACCCCCTGGTGAACCTGAACCTG GGCCTGCTGTTCATCCTGGCCACCAGCAGCCTGGCCGTGTACAGCATCCTGTGGGCGGCTGG GCCAGCAACAGCAACTACGCCCTGATCGGCGCCCTGCGCGCCGTGGCCCAGACCATCAGCTAC GAGGTGACCCTGGCCATCATCCTGCTGAGCACCCTGCTGATGAGCGGCAGCTTCAACCTGAGC ACCCTGATCACCACCCAGGAGCACCTGTGGCTGCTGCTGCCCAGCTGGCCCCTGGCCATGATG TGGTTCATCAGCACCCTGGCCGAGACCAACCGCACCCCCTTCGACCTGGCCGAGGGCGAGAGC GAGCTGGTGAGCGGCTTCAACATCGAGTACGCCGCCGGCCCCTTCGCCCTGTTCTTCATGGCC GAGTACACCAACATCATCATGATGAACACCCTGACCACCACCATCTTCCTGGGCACCACCTAC GACGCCCTGAGCCCCGAGCTGTACACCACCTACTTCGTGACCAAGACCCTGCTGCTGACCAGC CTGTTCCTGTGGATCCGCACCGCCTACCCCCGCTTCCGCTACGACCAGCTGATGCACCTGCTG TGGAAGAACTTCCTGCCCCTGACCCTGGCCCTGCTGATGTGGTACGTGAGCATGCCCATCACC ATCAGCAGCATCCCCCCCCAGACCTAAGAGCACTGGGACGCCCACCGCCCCTTTCCCTCCGCT GCCAGCCGAGCATGTTGTGGTAATTCTGGAACACAAGAAGAGAAATTGCTGGCTTTAGAACAA GATTATAAACGAATTCGGTGCTCAGTGATCACTTGACAGTTTTTTTTTTTTTAAATATTACC CAAAATGCTCCCCAAATAAGAAATGCATCAGCTCAGTCAGTGAATACAAAAAAGGAATTATTT TTCCCTTTGAGGGTCTTTTATACATCTCTCCTCCAACCCCACCCTCTATTCTGTTTCTTCCTC CTCACATGGGGGTACACATACACAGCTTCCTCTTTTGGTTCCATCCTTACCACCACACCACAC GCACACTCCACATGCCCAGCAGAGTGGCACTTGGTGGCCAGAAAGTGTGAGCCTCATGATCTG CTGTCTGTAGTTCTGTGAGCTCAGGTCCCTCAAAGGCCTCGGAGCACCCCCTTCCTTGTGACT GAGCCAGGGCCTGCATTTTTGGTTTTCCCCACCCCACACATTCTCAACCATAGTCCTTCTAAC AATACCAATAGCTAGGACCCGGCTGCTGTGCACTGGGACTGGGGATTCCACATGTTTGCCTTG GGAGTCTCAAGCTGGACTGCCAGCCCCTGTCCTCCCTTCACCCCCATTGCGTATGAGCATTTC AGAACTCCAAGGAGTCACAGGCATCTTTATAGTTCACGTTAACATATAGACACTGTTGGAAGC AGTTCCTTCTAAAAGGGTAGCCCTGGACTTAATACCAGCCGGATACCTCTGGCCCCCACCCCA TTACTGTACCTCTGGAGTCACTACTGTGGGTCGCCACTCCTCTGCTACACAGCACGGCTTTTT CAAGGCTGTATTGAGAAGGGAAGTTAGGAAGAAGGGTGTGCTGGGCTAACCAGCCCACAGAGC TCACATTCCTGTCCCTTGGGTGAAAAATACATGTCCATCCTGATATCTCCTGAATTCAGAAAT TAGCCTCCACATGTGCAATGGCTTTAAGAGCCAGAAGCAGGGTTCTGGGAATTTTGCAAGTTA CCTGTGGCCAGGTGTGGTCTCGGTTACCAAATACGGTTACCTGCAGCTTTTTTAGTCCTTTGTG CTCCCACGGGTCTACAGAGTCCCATCTGCCCAAAGGTCTTGAAGCTTGACAGGATGTTTTCGA TTACTCAGTCTCCCAGGGCACTACTGGTCCGTAGGATTCGATTGGTCGGGGTAGGAGAGTTAA ACAACATTTAAACAGAGTTCTCTCAAAAATGTCTAAAGGGATTGTAGGTAGATAACATCCAAT CACTGTTTGCACTTATCTGAAATCTTCCCTCTTGGCTGCCCCCAGGTATTTACTGTGGAGAAC ATTGCATAGGAATGTCTGGAAAAAGCTTCTACAACTTGTTACAGCCTTCACATTTGTAGAAGC TTT

配列	表記	配列
56	opt_COX10 *-opt_ND1-3'UTR*	ATGGCCGCCAGCCCCCACACCCTGAGCAGCCGCCTGCTGACCGGCTGCGTGGGCGGCAGCGTG TGGTACCTGGAGGCCCGCACCATGGCCAACCTGCTGCTGCTGATCGTGCCCATCCTGATCGCC ATGGCCTTCCTGATGCTGACCGAGCGCAAGATCCTGGGCTACATGCAGCTGCGCAAGGGCCCC AACGTGGTGGGCCCCTACGGCCTGCTGCAGCCCTTCGCCGACGCCATCAAGCTGTTCACCAAG GAGCCCCTGAAGCCCGCCACCAGCACCATCACCCTGTACATCACCGCCCCCACCCTGGCCCTG ACCATCGCCCTGCTGCTGTGGACCCCCCTGCCCATGCCCAACCCCCTGGTGAACCTGAACCTG GGCCTGCTGTTCATCCTGGCCACCAGCAGCCTGGCCGTGTACAGCATCCTGTGGAGCGGCTGG GCCAGCAACAGCAACTACGCCCTGATCGGCGCCCTGCGCGCCGTGGCCCAGACCATCAGCTAC GAGGTGACCCTGGCCATCATCCTGCTGAGCACCCTGCTGATGAGCGGCAGCTTCAACCTGAGC ACCCTGATCACCACCCAGCAGCACCTGTGGCTGCTGCTGCCCAGCTGGCCCCCTGGCCATGATG TGGTTCATCAGCACCCTGGCCGAGACCAACCGCACCCCCTTCGACCTGGCCGAGGGCGAGAGC GAGCTGGTGAGCGGCTTCAACATCGAGTACGCCGCCGGCCCCTTCGCCCTGTTCTTCATGGCC GAGTACACCAACATCATCATGATGAACACCCTGACCACCACCATCTTCCTGGGCACCACCTAC GACGCCCTGAGCCCCGAGCTGTACACCACCTACTTCGTGACCAAGACCCTGCTGCTGACCAGC CTGTTCCTGTGGATCCGCACCGCCTACCCCCGCTTCCGCTACGACCAGCTGATGCACCTGCTG TGGAAGAACTTCCTGCCCCTGACCCTGGCCCTGCTGATGTGGTACGTGAGCATGCCCATCACC ATCAGCAGCATCCCCCCCCAGACCTAAGAGCACTGGGACGCCCACCGCCCCTTTCCCTCGGCT GCCAGGCGAGCATGTTGTGGTAATTCTGGAACACAAGAAGAGAAATTGCTGGGTTTAGAACAA GATTATAAACGAATTCGGTGCTCAGTGATCACTTGACAGTTTTTTTTTTTTTAAATATTACC CAAAATGCTCCCCAAATAAGAAATGCATCAGCTCAGTCAGTGAATACAAAAAAGGAATTATTT TTCCCTTTGAGGGTCTTTTATACATCTCTCCTCCAACCCCACCCTCTATTCTGTTTCTTCCTC CTCACATGGGGGTACACATACACAGCTTCCTCTTTTGGTTCCATCCTTACCACCACACCACAC GCACACTCCACATGCCCAGCAGAGTGGCACTTGGTGGCCAGAAAGTGTGAGCCTCATGATCTG CTGTCTGTAGTTCTGTGAGCTCAGGTCCCTCAAAGGCCTCGGAGCACCCCCTTCCTGTGACT GAGGCAGGGCCTGCATTTTTGGTTTCCCCACCCCACACATTCTCAACCATAGTCCTTCTAAC AATACCAATAGCTAGGACCCGGCTGCTGTGCACTGGGACTGGGGATTCCACATGTTTGCCTTG GGAGTCTCAAGCTGGACTGCCA
57	COX8-ND4-3'UTR	ATGTCCGTCCTGACGCGCCTGCTGCTGCGGGGCTTGACACGGCTCGGCTCGGCGGCTCCAGTG CGGCGCGCCAGAATCCATTCGTTGATGCTAAAACTAATCGTCCCAACAATTATGTTACTACCA CTGACATGGCTTTCCAAAAAACACATGATTTGGATCAACACAACCACCCACAGCCTAATTATT AGCATCATCCCTCTACTATTTTTTAACCAAATCAACAACAACCTATTTAGCTGTTCCCCAACC TTTTCCTCCGACCCCCTAACAAGCCCCCTCCTAATGCTAACTACCTGGCTCCTACCCCTCAGA ATCATGGCAAGCCAACGCCACTTATCCAGTGAACCACTATCACGAAAAAAACTCTACCTCTCT ATGCTAATCTCCCTACAAATCTCCTTAATTATGACATTCACAGCCACAGAACTAATCATGTTT TATATCTTCTTCGAAACCACACTTATCCCCACCTTGGCTATCATCACCCGATGGGGCAACCAG CCAGAACGCCTGAACGCAGGCACATACTTCCTATTCTACACCCTAGTAGGCTCCCTTCCCCTA CTCATCGCACTAATTTACACTCACAACACCCTAGGCTCACTAAACATTCTACTACTCACTCTC ACTGCCCAAGAACTATCAAACTCCTGGGCCAACAACTTAATGTGGCTAGCTTACACAATGGCT TTTATGGTAAAGATGCCTCTTTACGGACTCCACTTATGGCTCCCTAAAGCCCATGTCGAAGCC CCCATCGCTGGGTCAATGCTACTTGCCGCAGTACTCTTAAAACTAGCCGCTATGGTATGATG CGCCTCACACTCATTCTCAACCCCCTGACAAAACACATGGCCTACCCCTTCCTTGTACTATCC CTATGGGGCATGATTATGACAAGCTCCATCTGCCTACGACAAACAGACCTAAAATCGCTCATT GCATACTCTTCAATCAGCCACATGGCCCTCGTAGTAACAGCCATTCTCATCCAAACCCCCTGG AGCTTCACCGGCGCAGTCATTCTCATGATCGCCCACGGGCTTACATCCTCATTACTATTCTGC CTAGCAAACTCAAACTACGAACGCACTCACAGTCGCATCATGATCCTCTCTCAAGGACTTCAA ACTCTACTCCCACTAATGGCTTTTTGGTGGCTTCTAGCAAGCCTCGCTAACCTCGCCTTACCC CCCACTATTAACCTACTGGGAGAACTCTCTGTGCTAGTAACCACGTTCTCCTGGTCAAATATC ACTCTCCTACTTACAGGACTCAACATGCTAGTCACAGCGCTATACTCCCTCTACATGTTTACC ACAACACAATGGGGCTCACTCACCCACCACATTAACAACATGAAACCCTCATTCACACGAGAA AACACCCTCATGTTCATGCACCTATCCCCCATTCTCCTCCTATCCCTCAACCCCGACATCATT ACCGGGTTTTCCTCTTAAGAGCACTGGGACGCCCACCGCCCCTTTCCCTCCGCTGCCAGGCGA GCATGTTGTGGTAATTCTGGAACACAAGAAGAGAAATTGCTGGGTTTAGAACAAGATTATAAA CGAATTCGGTGCTCAGTGATCACTTGACAGTTTTTTTTTTTTTTAAATATTACCCAAAATGCT CCCCAAATAAGAAATGCATCAGCTCAGTCAGTGAATACAAAAAAGGAATTATTTTTCCCTTTG AGGGTCTTTTATACATCTCTCCTCCAACCCCACCCTCTATTCTGTTTCTTCCTCCTCACATGG GGGTACACATACACAGCTTCCTCTTTTGGTTCCATCCTTACCACCACACCACACGCACACTCC ACATGCCCAGCAGAGTGGCACTTGGTGGCCAGAAAGTGTGAGCCTCATGATCTGCTGTCTGTA

配列	表記	配列
		GTTCTGTGAGCTCAGGTCCCTCAAAGGCCTCGGAGCACCCCCTTCCTTGTGACTGAGCCAGGG CCTGCATTTTTGGTTTTCCCCACCCCACACATTCTCAACCATAGTCCTTCTAACAATACCAAT AGCTAGGACCCGGCTGCTGTGCACTGGGACTGGGGATTCCACATGTTTGCCTTGGGAGTCTCA AGCTGGACTGCCAGCCCCTGTCCTCCCTTCACCCCCATTGCGTATGAGCATTTCAGAACTCCA AGGAGTCACAGGCATCTTTATAGTTCACGTTAACATATAGACACTGTTGGAAGCAGTTCCTTC TAAAAGGGTAGCCCTGGACTTAATACCAGCCGGATACCTCTGGCCCCCACCCCATTACTGTAC CTCTGGAGTCACTACTGTGGGTCGCCACTCCTCTGCTACACAGCACGGCTTTTTCAAGGCTGT ATTGAGAAGGGAAGTTAGGAAGAAGGGTGTGCTGGCTAACCAGCCCACAGAGCTCACATTCC TGTCCCTTGGGTGAAAAATACATGTCCATCCTGATATCTCCTGAATTCAGAAATTAGCCTCCA CATGTGCAATGGCTTTAAGAGCCAGAAGCAGGGTTCTGGGAATTTTGCAAGTTACCTGTGGCC AGGTGTGGTCTCGGTTACCAAATACGGTTACCTGCAGCTTTTTAGTCCTTTGTGCTCCCACGG GTCTACAGAGTCCCATCTGCCCAAAGGTCTTGAAGCTTGACAGGATGTTTTCGATTACTCAGT CTCCCAGGGCACTACTGGTCCGTAGGATTCGATTGGTCGGGGTAGGAGAGTTAAACAACATTT AAACAGAGTTCTCTCAAAAATGTCTAAAGGGATTGTAGGTAGATAACATCCAATCACTGTTTG CACTTATCTGAAATCTTCCCTCTTGGCTGCCCCCAGGTATTTACTGTGGAGAACATTGCATAG GAATGTCTGGAAAAAGCTTCTACAACTTGTTACAGCCTTCACATTTGTAGAAGCTTT
58	COX8- ND4- 3'UTR*	ATGTCCGTCCTGACGCCGCCTGCTGCTGCGGGGCTTGACACGGCTCGGCTCGGCGGCTCCAGTG CGGCGCGCCAGAATCCATTCGTTGATGCTAAAACTAATCGTCCCAACAATTATGTTACTACCA CTGACATGGCTTTCCAAAAAACACATGATTTGGATCAACACAACCACCCACAGCCTAATTATT AGCATCATCCCTCTACTATTTTTTAACCAAATCAACAACAACCTATTTAGCTGTTCCCCAACC TTTTCCTCCGACCCCCTAACAACCCCCCTCCTAATGCTAACTACCTGGCTCCTACCCCTCACA ATCATGGCAAGCCAACGCCACTTATCCAGTGAACCACTATCACGAAAAAAACTCTACCTCTCT ATGCTAATCTCCCTACAAATCTCCTTAATTATGACATTCACAGCCACAGAACTAATCATGTTT TATATCTTCTTCGAAACCACACTTATCCCCACCTTGGCTATCATCACCCGATGGGGCAACCAG CCAGAACGCCTGAACGCAGGCACATACTTCCTATTCTACACCCTAGTAGGCTCCCTTCCGCCTA CTCATCGCACTAATTTACACTCACAACACCCTAGGCTCACTAAACATTCTACTACTCACTCTC ACTGCCCAAGAACTATCAAACTCCTGGGCCAACAACTTAATGTGGCTAGCTTACACAATGGCT TTTATGGTAAAGATGCCTCTTTACGGACTCCACTTATGGCTCCCTAAAGCCCATGTCGAAGCC CCCATCGCTGGGTCAATGGTACTTGCCGCAGTACTCTTAAAACTAGGCGGCTATGGTATGATG CGCCTCACACTCATTCTCAACCCCCTGACAAAACACATGGCCTACCCCTTCCTTGTACTATCC CTATGGGGCATGATTATGACAAGCTCCATCTGCCTACGACAAACAGACCTAAAATCGCTCATT GCATACTCTTCAATCAGCCACATGGCCCTCGTAGTAACAGCCATTCTCATCCAAACCCCCTGG AGCTTCACCGGCGCAGTCATTCTCATGATCGCCCACGGGCTTACATCCTCATTACTATTCTGC CTAGCAAACTCAAACTACGAACGCACTCACAGTCGCATCATGATCCTCTCTCAAGGACTTCAA ACTCTACTCCCACTAATGGCTTTTTGGTGGCTTCTAGCAAGCCTCGCTAACCTCGCCTTACCC CCCACTATTAACCTACTGGGAGAACTCTCTGTGCTAGTAACCACGTTCTCCTGGTCAAATATC ACTCTCCTACTTACAGGACTCAACATGCTAGTCACAGCCCTATACTCCCTCTACATGTTTACC ACAACACAATGGGGCTCACTCACCCACCACATTAACAACATGAAACCCTCATTCACACGAGAA AACACCCTCATGTTCATGCACCTATCCCCCATTCTCCTCCTATCCCTCAACCCCGACATCATT ACCGGGTTTTCCTCTTAAGAGCACTGGGACGCCCACCGCCCCTTTCCCTCCGCTGCCAGGCGA GCATGTTGTGGTAATTCTGGAACACAAGAAGAGAAATTGCTGGGTTTAGAACAAGATTATAAA CGAATTCGGTGCTCAGTGATCACTTGACAGTTTTTTTTTTTTTTTAAATATTACCCAAAATGCT CCCCAAATAAGAAATGCATCAGCTCAGTCAGTGAATACAAAAAAGGAATTATTTTTCCCTTTG AGGGTCTTTTATACATCTCTCCTCCAACCCCACCCTCTATTCTGTTTCTTCCTCCTCACATGG GGGTACACATACACAGCTTCCTCTTTTGGTTCCATCCTTACCACCACACCACACGCACACTCC ACATGCCCAGCAGAGTGGCACTTGGTGGCCAGAAAGTGTGAGCCTCATGATCTGCTGTCTGTA GTTCTGTGAGCTCAGGTCCCTCAAAGGCCTCGGAGCACCCCCTTCCTTGTGACTGAGCCAGGG CCTGCATTTTTGGTTTTCCCCACCCCACACATTCTCAACCATAGTCCTTCTAACAATACCAAT AGCTAGGACCCGGCTGCTGTGCACTGGGACTGGGGATTCCACATGTTTGCCTTGGGAGTCTCA AGCTGGACTGCCA

配列	表記	配列
59	COX8-opt_ND4-3'UTR	ATGTCCGTCCTGACGCCGCCTGCTGCTGCGGGGCTTGACACGGCTCGGCTCGGCGGCTCCAGTG CGGCGCGCCAGAATCCATTCGTTGATGCTGAAGCTGATCGTGCCCACCATCATGCTGCTGCCT CTGACCTGGCTGAGCAAGAAACACATGATCTGGATCAACACCACCACGCACAGCCTGATCATC AGCATCATCCCTCTGCTGTTCTTCAACCAGATCAACAACAACCTGTTCAGCTGCAGCCCCACC TTCAGCAGCGACCCTCTGACAACACCTCTGCTGATGCTGACCACCTGGCTGCTGCCCCTCACA ATCATGGCCTCTCAGAGACACCTGAGCAGCGAGCCCCTGAGCCGGAAGAAACTGTACCTGAGC ATGCTGATCTCCCTGCAGATCTCTCTGATCATGACCTTCACCGCCACCGAGCTGATCATGTTC TACATCTTTTTCGAGACAACGCTGATCCCCACACTGGCCATCATCACCAGATGGGGCAACCAG CCTGAGAGACTGAACGCCGGCACCTACTTTCTGTTCTACACCCTCGTGGGCAGCCTGCCACTG CTGATTGCCCTGATCTACACCCACAACACCCTGGGCTCCCTGAACATCCTGCTGCTGACACTG ACAGCCCAAGAGCTGAGCAACAGCTGGGCCAACAATCTGATGTGGCTGGCCTACACAATGGCC TTCATGGTCAAGATGCCCCTGTACGGCCTGCACCTGTGGCTGCCTAAAGCTCATGTGGAAGCC CCTATCGCCGGCTCTATGGTGCTGGCTGCAGTGCTGCTGAAACTCGGCGGCTACGGCATGATG CGGCTGACCCTGATTCTGAATCCCCTGACCAAGCACATGGCCTATCCATTTCTGGTGCTGAGC CTGTGGGGCATGATTATGACCAGCAGCATCTGCCTGCGGCAGACCGATCTGAAGTCCCTGATC GCCTACAGCTCCATCAGCCACATGGCCCTGGTGGTCACCGCCATCCTGATTCAGACCCCTTGG AGCTTTACAGGCGCCGTGATCCTGATGATTGCCCACGGCCTGACAAGCAGCCTGCTGTTTTGT CTGGCCAACAGCAACTACGAGCGGACCCACAGCAGAATCATGATCCTGTCTCAGGGCCTGCAG ACCCTCCTGCCTCTTATGGCTTTTTGGTGGCTGCTGGCCTCTCTGGCCAATCTGGCACTGCCT CCTACCATCAATCTGCTGGGCGAGCTGAGCGTGCTGGTCACCACATTCAGCTGGTCCAATATC ACCCTGCTGCTCACCGGCCTGAACATGCTGGTTACAGCCCTGTACTCCCTGTACATGTTCACC ACCACACAGTGGGGAAGCCTGACACACCACATCAACAATATGAAGCCCAGCTTCACCCGCGAG AACACCCTGATGTTCATGCATCTGAGCCCCATTCTGCTGCTGTCCCTGAATCCTGATATCATC ACCGGCTTCTCCAGCTGAGAGCACTGGGACGCCCACCGCCCCTTTCCCTCCGCTGCCAGGCGA GCATGTTGTGGTAATTCTGGAACACAAGAAGAGAAATTGCTGGGTTTAGAACAAGATTATAAA CGAATTCGGTGCTCAGTGATCACTTGACAGTTTTTTTTTTTTTAAATATTACCCAAAATGCT CCCCAAATAAGAAATGCATCAGCTCAGTCAGTGAATACAAAAAAGGAATTATTTTTCCCTTTG AGGGTCTTTTATACATCTCTCCTCCAACCCCACCCTCTATTCTGTTTCTTCCTCCTCACATGG GGGTACACATACACAGCTTCCTCTTTTGGTTCCATCCTTACCACCACACCACACGCACACTCC ACATGCCCAGCAGAGTGGCACTTGGTGGCCAGAAAGTGTGAGCCTCATGATCTGCTGTCTGTA GTTCTGTGAGCTCAGGTCCCTCAAAGGCCTCGGAGCACCCCCTTCCTTGTGACTGAGCCAGGG CCTGCATTTTTGGTTTTCCCCACCCCACACATTCTCAACCATAGTCCTTCTAACAATACCAAT AGCTAGGACCCGGCTGCTGTGCACTGGGACTGGGGATTCCACATGTTTGCCTTGGGAGTCTCA AGCTGGACTGCCAGCCCCTGTCCTCCCTTCACCCCCATTGCGTATGAGCATTTCAGAACTCCA AGGAGTCACAGGCATCTTTATAGTTCACGTTAACATATAGACACTGTTGGAAGCAGTTCCTTC TAAAAGGGTAGCCCTGGACTTAATACCAGCCGGATACCTCTGGCCCCCACCCCATTACTGTAC CTCTGGAGTCACTACTGTGGGTCGCCACTCCTCTGCTACACAGCACGGCTTTTTCAAGGCTGT ATTGAGAAGGGAAGTTAGGAAGAAGGGTGTGCTGGGCTAACCAGCCCACAGAGCTCACATTCC TGTCGCCTTGGGTGAAAAATACATGTCCATCCTGATATCTCCTGAATTCAGAAATTAGCCTCCA CATGTGCAATGGCTTTAAGAGCCAGAAGCAGGGTTCTGGGAATTTTGCAAGTTACCTGTGGCC AGGTGTGGTCTCGGTTACCAAATACGGTTACCTGCAGCTTTTTAGTCCTTTGTGCTCCCACGG GTCTACAGAGTCCCATCTGCCCAAAGGTCTTGAAGCTTGACAGGATGTTTTCGATTACTCAGT CTCCCAGGGCACTACTGGTCCGTAGGATTCGATTGGTCGGGGTAGGAGAGTTAAACAACATTT AAACAGAGTTCTCTCAAAAATGTCTAAAGGGATTGTAGGTAGATAACATCCAATCACTGTTTG CACTTATCTGAAATCTTCCCTCTTGGCTGCCCCCAGGTATTTACTGTGGAGAACATTGCATAG GAATGTCTGGAAAAAGCTTCTACAACTTGTTACAGCCTTCACATTTGTAGAAGCTTT

配列	表記	配列
60	COX8-opt_ND4-3'UTR*	ATGTCCGTCCTGACGCGCCTGCTGCTGCGGGGCTTGACACGGCTCGGCTCGGCGGCTCCAGTG CGGCGCGCCAGAATCCATTCGTTGATGCTGAAGCTGATCGTGCCCACCATCATGCTGCTGCCT CTGACCTGGCTGAGCAAGAAACACATGATCTGGATCAACACCACCACGCACAGCCTGATCATC AGCATCATCCCTCTGCTGTTCTTCAACCAGATCAACAACAACCTGTTCAGCTGCAGCCCCACC TTCAGCAGCGACCCTCTGACAACACCTCTGCTGATGCTGACCACCTGGCTGCTGCCCCTCACA ATCATGGCCTCTCAGAGACACCTGAGCAGCGAGCCCCTGAGCCGGAAGAAACTGTACCTGAGC ATGCTGATCTCCCTGCAGATCTCTCTGATCATGACCTTCACCGCCACCGAGCTGATCATGTTC TACATCTTTTTCGAGACAACGCTGATCCCCACACTGGCCATCATCACCAGATGGGGCAACCAG CCTGAGAGACTGAACGCCGGCACCTACTTTCTGTTCTACACCCTCGTGGGCAGCCTGCCACTG CTGATTGCCCTGATCTACACCCACAACACCCTGGGCTCCCTGAACATCCTGCTGCTGACACTG ACAGCCCAAGAGCTGAGCAACAGCTGGGCCAACAATCTGATGTGGCTGGCCTACACAATGGCC TTCATGGTCAAGATGCCCCTGTACGGCCTGCACCTGTGGCTGCCTAAAGCTCATGTGGAAGCC CCTATCGCCGGCTCTATGGTGCTGGCTGCAGTGCTGCTGAAACTCGGCGGCTACGGCATGATG CGGCTGACCCTGATTCTGAATCCCCTGACCAAGCACATGGCCTATCCATTTCTGGTGCTGAGC CTGTGGGGCATGATTATGACCAGCAGCATCTGCCTGCGGCAGACCGATCTGAAGTCCCTGATC GCCTACAGCTCCATCAGCCACATGGCCCTGGTGGTCACCGCCATCCTGATTCAGACCCCTTGG AGCTTTACAGGCGCCGTGATCCTGATGATTGCCCACGGCCTGACAAGCAGCCTGCTGTTTTGT CTGGCCAACAGCAACTACGAGCGGACCCACAGCAGAATCATGATCCTGTCTCAGGGCCTGCAG ACCCTCCTGCCTCTTATGGCTTTTTGGTGGCTGCTGGCCTCTCTGGCCAATCTGGCACTGCCT CCTACCATCAATCTGCTGGGCGAGCTGAGCGTGCTGGTCACCACATTCAGCTGGTCCAATATC ACCCTGCTGCTCACCGGCCTGAACATGCTGGTTACAGCCCTGTACTCCCTGTACATGTTCACC ACCACACAGTGGGGAAGCCTGACACACCACATCAACAATATGAAGCCCAGCTTCACCCGCGAG AACACCCTGATGTTCATGCATCTGAGCCCCATTCTGCTGCTGTCCCTGAATCCTGATATCATC ACCGGCTTCTCCAGCTGAGAGCACTGGGACGCCCACCGCCCCTTTCCCTCCGCTGCCAGGCGA GCATGTTGTGGTAATTCTGGAACACAAGAAGAGAAATTGCTGGGTTTAGAACAAGATTATAAA CGAATTCGGTGCTCAGTGATCACTTGACAGTTTTTTTTTTTTTAAATATTACCCAAAATGCT CCCCAAATAAGAAATGCATCAGCTCAGTCAGTGAATACAAAAAAGGAATTATTTTTCCCTTTG AGGGTCTTTTATACATCTCTCCTCCAACCCCACCCTCTATTCTGTTTCTTCCTCCTCACATGG GGGTACACATACACAGCTTCCTCTTTTGGTTCCATCCTTACCACCACACCACACGCACACTCC ACATGCCCAGCAGAGTGGCACTTGGTGGCCAGAAAGTGTGAGCCTCATGATCTGCTGTCTGTA GTTCTGTGAGCTCAGGTCCCTCAAAGGCCTCGGAGCACCCCCTTCCTTGTGACTGAGCCAGGG CCTGCATTTTTGGTTTTCCCCACCCCACACATTCTCAACCATAGTCCTTCTAACAATACCAAT AGCTAGGACCCGGCTGCTGTGCACTGGGACTGGGGATTCCACATGTTTGCCTTGGGAGTCTCA AGCTGGACTGCCA
61	COX8-opt_ND4*-3'UTR	ATGTCCGTCCTGACGCGCCTGCTGCTGCGGGGCTTGACACGGCTCGGCTCGGCGGCTCCAGTG CGGCGCGCCAGAATCCATTCGTTGATGCTGAAGCTGATCGTGCCCACCATCATGCTGCTGCCC CTGACCTGGCTGAGCAAGAAGCACATGATCTGGATCAACACCACCACCCACAGCCTGATCATC AGCATCATCCCCCTGCTGTTCTTCAACCAGATCAACAACAACCTGTTCAGCTGCAGCCCCACC TTCAGCAGCGACCCCCTGACCACCCCCCTGCTGATGCTGACCACCTGGCTGCTGCCCCTGACC ATCATGGCCAGCCAGCGCCACCTGAGCAGCGAGCCCCTGAGCCGCAAGAAGCTGTACCTGAGC ATGCTGATCAGCCTGCAGATCAGCCTGATCATGACCTTCACCGCCACCGAGCTGATCATGTTC TACATCTTCTTCGAGACCACCCTGATCCCCACCCTGGCCATCATCACCCGCTGGGGCAACCAG CCCGAGCGCCTGAACGCCGGCACCTACTTCCTGTTCTACACCCTGGTGGGCAGCCTGCCCCTG CTGATCGCCCTGATCTACACCCACAACACCCTGGGCAGCCTGAACATCCTGCTGCTGACCCTG ACCGCCCAGGAGCTGAGCAACAGCTGGGCCAACAACCTGATGTGGCTGGCCTACACCATGGCC TTCATGGTGAAGATGCCCCTGTACGGCCTGCACCTGTGGCTGCCCAAGGCCCACGTGGAGGCC CCCATCGCCGGCAGCATGGTGCTGGCCGCCGTGCTGCTGAAGCTGGGCGGCTACGGCATGATG CGCCTGACCCTGATCCTGAACCCCCTGACCAAGCACATGGCCTACCCCTTCCTGGTGCTGAGC CTGTGGGGCATGATCATGACCAGCAGCATCTGCCTGCGCCAGACCGACCTGAAGAGCCTGATC GCCTACAGCAGCATCAGCCACATGGCCCTGGTGGTGACCGCCATCCTGATCCAGACCCCCTGG AGCTTCACCGGCGCCGTGATCCTGATGATCGCCCACGGCCTGACCAGCAGCCTGCTGTTCTGC CTGGCCAACAGCAACTACGAGCGCACCCACAGCCGCATCATGATCCTGAGCCAGGGCCTGCAG ACCCTGCTGCCCCTGATGGCCTTCTGGTGGCTGCTGGCCAGCCTGGCCAACCTGGCCCTGCCC CCCACCATCAACCTGCTGGGCGAGCTGAGCGTGCTGGTGACCACCTTCAGCTGGAGCAACATC ACCCTGCTGCTGACCGGCCTGAACATGCTGGTGACCGCCCTGTACAGCCTGTACATGTTCACC ACCACCCAGTGGGGCAGCCTGACCCACCACATCAACAACATGAAGCCCAGCTTCACCCGCGAG AACACCCTGATGTTCATGCACCTGAGCCCCATCCTGCTGCTGAGCCTGAACCCCGACATCATC

配列	表記	配列
		ACGGGCTTCAGCAGCTAAGAGCACTGGGACGCCCACCGCCCCTTTCCCTCCGCTGCCAGGCGA GCATGTTGTGGTAATTCTGGAACACAAGAAGAGAAATTGCTGGGTTTAGAACAAGATTATAAA CGAATTCGGTGCTCAGTGATCACTTGACAGTTTTTTTTTTTTTAAATATTACCCAAAATGCT CCCCAAATAAGAAATGCATCAGCTCAGTCAGTGAATACAAAAAAGGAATTATTTTTCCCTTTG AGGGTCTTTTATACATCTCTCCTCCAACCCCACCCTCTATTCTGTTTCTTCCTCCTCACATGG GGGTACACATACACAGCTTCCTCTTTTGGTTCCATCCTTACCACCACACCACACGCACACTCC ACATGCCCAGCAGAGTGGCACTTGGTGGCCAGAAAGTGTGAGCCTCATGATCTGCTGTCTGTA GTTCTGTGAGCTCAGGTCCCTCAAAGGCCTCGGAGCACCCCCTTCCTTGTGACTGAGCCAGGG CCTGCATTTTTGGTTTTCCCCACCCCACACATTCTCAACCATAGTCCTTCTAACAATACCAAT AGCTAGGACCCGGCTGCTGTGCACTGGGACTGGGGATTCCACATGTTTGCCTTGGGAGTCTCA AGCTGGACTGCCAGCCCCTGTCCTCCCTTCACCCCCATTGCGTATGAGCATTTCAGAACTCCA AGGAGTCACAGGCATCTTTATAGTTCACGTTAACATATAGACACTGTTGGAAGCAGTTCCTTC TAAAAGGGTAGCCCTGGACTTAATACCAGCCGGATACCTCTGGCCCCCACCCCATTACTGTAC CTCTGGAGTCACTACTGTGGGTCGCCACTCCTCTGCTACACAGCACGGCTTTTTCAAGGCTGT ATTGAGAAGGGAAGTTAGGAAGAAGGGTGTGCTGGGCTAACCAGCCCACAGAGCTCACATTCC TGTCCCTTGGGTGAAAAATACATGTCCATCCTGATATCTCCTGAATTCAGAAATTAGCCTCCA CATGTGCAATGGCTTTAAGAGCCAGAAGCAGGGTTCTGGGAATTTTGCAAGTTACCTGTGGCC AGGTGTGGTCTCGGTTACCAAATACGGTTACCTGCAGCTTTTIAGTCCTTTGTGCTCCCACGG GTCTACAGAGTCCCATCTGCCCAAAGGTCTTGAAGCTTGACAGGATGTTTTCGATTACTCAGT CTCCCAGGGCACTACTGGTCCGIAGGATTCGATTGGTCGGGGTAGGAGAGTTAAACAACATTT AAACAGAGTTCTCTCAAAAATGTCTAAAGGGATTGTAGGTAGATAACATCCAATCACTGTTTG CACTTATCTGAAATCTTCCCTCTTGGCTGCCCCCAGGTATTTACTGTGGAGAACATTGCATAG GAATGTCTGGAAAAAGCTTCTACAACTTGTTACAGCCTTCACATTTGTAGAAGCTTT
62	COX8- opt_ND4*- 3'UTR*	ATGTCCGTCCTGACGCGCCTGCTGCTGCGGGGCTTGACACGGCTCGGCTCGGCGGCTCCAGTG CGGCGCGCCAGAATCCATTCGTTGATGCTGAAGCTGATCGTGCCCACGATCATGCTGCTGCCC CTGACCTGGCTGAGCAAGAAGCACATGATCTGGATCAACACCACCACCCACAGCCTGATCATC AGCATCATCCCCCTGCTGTTCTTCAACCAGATCAACAACAACCTGTTCAGCTGCAGCCCCACC TTCAGCAGCGACCCCCTGACCACCCCCCTGCTGATGCTGACCACCTGGCTGCTGCCCCTGACC ATCATGGCCAGCCAGCGCCACCTGAGCAGCGAGCCCCTGAGCCGCAAGAAGCTGTACCTGAGC ATGCTGATCAGCCTGCAGATCAGCCTGATCATGACCTTCACCGCCACCGAGCTGATCATGTTC TACATCTTCTTCGAGACCACCCTGATCCCCACCCTGGCCATCATCACCCGCTGGGGCAACCAG CCCGAGCGCCTGAACGCCGGCACCTACTTCCTGTTCTACACCCTGCTGGGCAGCCTGCCCCTG CTGATCGCCCTGATCTACACCCACAACACCCTGGGCAGCCTGAACATCCTGCTGCTGACCCTG ACCGCCCAGGAGCTGAGCAACAGCTGGGCCAACAACCTGATGTGGCTGGCCTACACCATGGCC TTCATGGTGAAGATGCCCCTGTACGGCCTGCACCTGTGGCTGCCCAAGGCCCACGTGGAGGCC CCCATCGCCGGCAGCATGGTGCTGGCCGCCGTGCTGCTGAAGCTGGGCGGCTACGGCATGATG CGCCTGACCCTGATCCTGAACCCCCTGACCAAGCACATGGCCTACCCCTTCCTGGTGCTGAGC CTGTGGGGCATGATCATGACCAGCAGCATCTGCCTGCGCCAGACCGACCTGAAGAGCCTGATC GCCTACAGCAGCATCAGCCACATGGCCCTGGTGGTGACCGCCATCCTGATCCAGACCCCCTGG AGCTTCACCGGCGCCGTGATCCTGATGATCGCCCACGGCCTGACCAGCAGCCTGCTGTTCTGC CTGGCCAACAGCAACTACGAGCGCACCCACAGCCGCATCATGATCCTGAGCCAGGGCCTGCAG ACCCTGCTGCCCCTGATGGCCTTCTGGTGGCTGCTGGCCAGCCTGGCCAACCTGGCCCTGCCC CCCACCATCAACCTGCTGGGCGAGCTGAGCGTGCTGGTGACCACCTTCAGCTGGAGCAACATC ACCCTGCTGCTGACCGGCCTGAACATGCTGGTGACCGCCCTGTACAGCCTGTACATGTTCACC ACCACCCAGTGGGGCAGCCTGACCCACCACATCAACAACATGAAGCCCAGCTTCACCCGCGAG AACACCCTGATGTTCATGCACCTGAGCCCCATCCTGCTGCTGAGCCTGAACCCCGACATCATC ACCGGCTTCAGCAGCTAAGAGCACTGGGACGCCCACCGCCCCTTTCCCTCCGCTGCCAGGCGA GCATGTTGTGGTAATTCTGGAACACAAGAAGAGAAATTGCTGGGTTTAGAACAAGATTATAAA CGAATTCGGTGCTCAGTGATCACTTGACAGTTTTTTTTTTTTTAAATATTACCCAAAATGCT CCCCAAATAAGAAATGCATCAGCTCAGTCAGTGAATACAAAAAAGGAATTATTTTTCCCTTTG AGGGTCTTTTATACATCTCTCCTCCAACCCCACCCTCTATTCTGTTTCTTCCTCCTCACATGG GGGTACACATACACAGCTTCCTCTTTTGGTTCCATCCTTACCACCACACCACACGCACACTCC ACATGCCCAGCAGAGTGGCACTTGGTGGCCAGAAAGTGTGAGCCTCATGATCTGCTGTCTGTA GTTCTGTGAGCTCAGGTCCCTCAAAGGCCTCGGAGCACCCCCTTCCTTGTGACTGAGCCAGGG CCTGCATTTTTGGTTTTCCCCACCCCACACATTCTCAACCATAGTCCTTCTAACAATACCAAT AGCTAGGACCCGGCTGCTGTGCACTGGGACTGGGGATTCCACATGTTTGCCTTGGGAGTCTCA AGCTGGACTGCCA

配列	表記	配列
63	COX8-ND6-3'UTR	ATGTCCGTCCTGACGCGCCTGCTGCTGCGGGGCTTGACACGGCTCGGCTCGGCGGCTCCAGTG CGGCGCGCCAGAATCCATTCGTTGATGATGTATGCTTTGTTTCTGTTGAGTGTGGGTTTAGTA ATGGGGTTTGTGGGGTTTTCTTCTAAGCCTTCTCCTATTTATGGGGGTTTAGTATTGATTGTT AGCGGTGTGGTCGGGTGTGTTATTATTCTGAATTTTGGGGGAGGTTATATGGGTTTAATGGTT TTTTTAATTTATTTAGGGGGAATGATGGTTGTCTTTGGATATACTACAGCGATGGCTATTGAG GAGTATCCTGAGGCATGGGGGTCAGGGGTTGAGGTCTTGGTGAGTGTTTTAGTGGGGTTAGCG ATGGAGGTAGGATTGGTGCTGTGGGTGAAAGAGTATGATGGGGTGGTGGTTGTGGTAAACTTT AATAGTGTAGGAAGCTGGATGATTTATGAAGGAGAGGGGTCAGGGTTGATTCGGGAGGATCCT ATTGGTGCGGGGGCTTTGTATGATTATGGGCGTTGGTTAGTAGTAGTTACTGGTTGGACATTG TTTGTTGGTGTATATATTGTAATTGAGATTGCTCGGGGGAATTAGGAGCACTGGGACGCCCAC CGCCCCTTTCCCTCCGCTGCCAGGCGAGCATGTTGTGGTAATTCTGGAACACAAGAAGAGAAA TTGCTGGGTTTAGAACAAGATTATAAACGAATTCGGTGCTCAGTGATCACTTGACAGTTTTTT TTTTTTTTAAATATTACCCAAAATGCTCCCCAAATAAGAAATGCATCAGCTCAGTCAGTGAAT ACAAAAAAGGAATTATTTTTCCCTTTGAGGGTCTTTTATACATCTCTCCTCCAACCCCACCCT CTATTCTGTTTCTTCCTCCTCACATGGGGGTACACATACACAGCTTCCTCTTTTGGTTCCATC CTTACCACCACACCACACGCACACTCCACATGCCCAGCAGAGTGGCACTTGGTGGCCAGAAAG TGTGAGCCTCATGATCTGCTGTCTGTAGTTCTGTGAGCTCAGGTCCCTCAAAGGCCTCGGAGC ACCCCCTTCCTTGTGACTGAGCCAGGGCCTGCATTTTTGGTTTTCCCCACCCCACACATTCTC AACCATAGTCCTTCTAACAATACCAATAGCTAGGACCCGGCTGCTGTGCACTGGGACTGGGGA TTCCACATGTTTGCCTTGGGAGTCTCAAGCTGGACTGCCAGCCCCTGTCCTCCCTTCACCCCC ATTGCGTATGAGCATTTCAGAACTCCAAGGAGTCACAGGCATCTTTATAGTTCACGTTAACAT ATAGACACTGTTGGAAGCAGTTCCTTCTAAAAGGGTAGCCCTGGACTTAATACCAGCCGGATA CCTCTGGCCCCCACCCCATTACTGTACCTCTGGAGTCACTACTGTGGGTCGCCACTCCTCTGC TACACAGCACGGCTTTTTCAAGGCTGTATTGAGAAGGGAAGTTAGGAAGAAGGGTGTGCTGGG CTAACCAGCCCACAGAGCTCACATTCCTGTCGCTTGGGTGAAAAATACATGTCCATCCTGATA TCTCCTGAATTCAGAAATTAGCCTCCACATGTGCAATGGCTTTAAGAGCCAGAAGCAGGGTTC TGGGAATTTTGCAAGTTACCTGTGGCCAGGTGTGGTCTCGGTTACCAAATACGGTTACCTGCA GCTTTTTAGTCCTTTGTGCTCCCACGGGTCTACAGAGTCCCATCTGCCCAAAGGTCTTGAAGC TTGACAGGATGTTTTCGATTACTCAGTCTCCCAGGGCACTACTGGTCCGTAGGATTCGATTGG TCGGGGTAGGAGAGTTAAACAACATTTAAACAGAGTTCTCTCAAAAATGTCTAAAGGGATTGT AGGTAGATAACATCCAATCACTGTTTGCACTTATCTGAAATCTTCCCTCTTGGCTGCCCCCAG GTATTTACTGTGGAGAACATTGCATAGGAATGTCTGGAAAAAGCTTCTACAACTTGTTACAGC CTTCACATTTGTAGAAGCTTT
64	COX8-ND6-3'UTR*	ATGTCCGTCCTGACGCGCCTGCTGCTGCGGGGCTTGACACGGCTCGGCTCGGCGGCTCCAGTG CGGCGCGCCAGAATCCATTCGTTGATGATGTATGCTTTGTTTCTGTTGAGTGTGGGTTTAGTA ATGGGGTTTGTGGGGTTTTCTTCTAAGCCTTCTCCTATTTATGGGGGTTTAGTATTGATTGTT AGCGGTGTGGTCGGGTGTGTTATTATTCTGAATTTTGGGGGAGGTTATATGGGTTTAATGGTT TTTTTAATTTATTTAGGGGGAATGATGGTTGTCTTTGGATATACTACAGCGATGGCTATTGAG GAGTATCCTGAGGCATGGGGGTCAGGGGTTGAGGTCTTGGTGAGTGTTTTAGTGGGGTTAGCG ATGGAGGTAGGATTGGTGCTGTGGGTGAAAGAGTATGATGGGGTGGTGGTTGTGGTAAACTTT AATAGTGTAGGAAGCTGGATGATTTATGAAGGAGAGGGGTCAGGGTTGATTCGGGAGGATCCT ATTGGTGCGGGGGCTTTGTATGATTATGGGCGTTGGTTAGTAGTAGTTACTGGTTGGACATTG TTTGTTGGTGTATATATTGTAATTGAGATTGCTCGGGGGAATTAGGAGCACTGGGACGCCCAC CGCCCCTTTCCCTCCGCTGCCAGGCGAGCATGTTGTGGTAATTCTGGAACACAAGAAGAGAAA TTGCTGGGTTTAGAACAAGATTATAAACGAATTCGGTGCTCAGTGATCACTTGACAGTTTTTT TTTTTTTTAAATATTACCCAAAATGCTCCCCAAATAAGAAATGCATCAGCTCAGTCAGTGAAT ACAAAAAAGGAATTATTTTTCCCTTTGAGGGTCTTTTATACATCTCTCCTCCAACCCCACCCT CTATTCTGTTTCTTCCTCCTCACATGGGGGTACACATACACAGCTTCCTCTTTTGGTTCCATC CTTACCACCACACCACACGCACACTCCACATGCCCAGCAGAGTGGCACTTGGTGGCCAGAAAG TGTGAGCCTCATGATCTGCTGTCTGTAGTTCTGTGAGCTCAGGTCCCTCAAAGGCCTCGGAGC ACCCCCTTCCTTGTGACTGAGCCAGGGCCTGCATTTTTGGTTTTCCCCACCCCACACATTCTC AACCATAGTCCTTCTAACAATACCAATAGCTAGGACCCGGCTGCTGTGCACTGGGACTGGGGA TTCCACATGTTTGCCTTGGGAGTCTCAAGCTGGACTGCCA

配列	表記	配列
65	COX8-opt_ND6-3'UTR	ATGTCCGTCCTGACGCCGCCTGCTGCTGCGGGGCTTGACACGGCTCGGCTCGGCGGCTCCAGTG CGGCGCGCCAGAATCCATTCGTTGATGATGTACGCCCTGTTCCTGCTGAGCGTGGGCCTGGTG ATGGGCTTCGTGGGCTTCAGCAGCAAGCCCAGCCCCATCTACGGCGGCCTGGTGCTGATCGTG AGCGGCGTGGTGGGCTGCGTGATCATCCTGAACTTCGGCGGCGGCTACATGGGCCTGATGGTG TTCCTGATCTACCTGGGCGGCATGATGGTGGTGTTCGGCTACACCACCGCCATGGCCATCGAG GAGTACCCCGAGGCCTGGGGCAGCGGCGTGGAGGTGCTGGTGAGCGTGCTGGTGGGCCTGGCC ATGGAGGTGGGCCTGGTGCTGTGGGTGAAGGAGTACGACGGCGTGGTGGTGGTGGTGAACTTC AACAGCGTGGGCAGCTGGATGATCTACGAGGGCGAGGGCAGCGGCCTGATCCGCGAGGACCCC ATCGGCGCCGGCGCCCTGTACGACTACGGCCGCTGGCTGGTGGTGGTGACCGGCTGGACCCTG TTCGTGGGCGTGTACATCGTGATCGAGATCGCCCGCGGCAACTAAGAGCACTGGGACGCCCAC CGCCCCTTTCCCTCCGCTGCCAGGCGAGCATGTTGTGGTAATTCTGGAACACAAGAAGAGAAA TTGCTGGGTTTAGAACAAGATTATAAACGAATTCGGTGCTCAGTGATCACTTGACAGTTTTTT TTTTTTTTAAATATTACCCAAAATGCTCCCCAAATAAGAAATGCATCAGCTCAGTCAGTGAAT ACAAAAAAGGAATTATTTTTCCCTTTGAGGGTCTTTTATACATCTCTCCTCCAACCCCACCCT CTATTCTGTTTCTTCCTCCTCACATGGGGGTACACATACACAGCTTCCTCTTTTGGTTCCATC CTTACCACCACACCACACGCACACTCCACATGCCCAGCAGAGTGGCACTTGGTGGCCAGAAAG TGTGAGCCTCATGATCTGCTGTCTGTAGTTCTGTGAGCTCAGGTCCCTCAAAGGCCTCGGAGC ACCCCCTTCCTTGTGACTGAGCCAGGGCCTGCATTTTTGGTTTTCCCCACCCCACACATTCTC AACCATAGTCCTTCTAACAATACCAATAGCTAGGACCCGGCTGCTGTGCACTGGGACTGGGGA TTCCACATGTTTGCCTTGGGAGTCTCAAGCTGGACTGCCAGCCCCTGTCCTCCCTTCACCCCC ATTGCGTATGAGCATTTCGAACTCCAAGGAGTCACAGGCATCTTTATAGTTCACGTTAACAT ATAGACACTGTTGGAAGCAGTTCCTTCTAAAAGGGTAGCCCTGGACTTAATACCAGCCGGATA CCTCTGGCCCCCACCCCATTACTGTACCTCTGGAGTCACTACTGTGGGTCGCCACTCCTCTGC TACACAGCACGGCTTTTTCAAGGCTGTATTGAGAAGGGAAGTTAGGAAGAAGGGTGTGCTGGG CTAACCAGCCCACAGAGCTCACATTCCTGTCCCTTGGGTGAAAAATACATGTCCATCCTGATA TCTCCTGAATTCAGAAATTAGCCTGCACATGTGCAATGGCTTTAAGAGCCAGAAGCAGGGTTC TGGGAATTTTGCAAGTTACCTGTGGCCAGGTGTGGTCTCGGTTACCAAATACGGTTACCTGCA GCTTTTTAGTCCTTTGTGCTCCCACGGGTCTACAGAGTCCCATCTGCCCAAAGGTCTTGAAGC TTGACAGGATGTTTTCGATTACTCAGTCTCCCAGGGCACTACTGGTCCGTAGGATTCGATTGG TCGGGGTAGGAGAGTTAAACAACATTTAAACAGAGTTCTCTCAAAAATGTCTAAAGGGATTGT AGGTAGATAACATCCAATCACTGTTTGCACTTATCTGAAATCTTCCCTCTTGGCTGCCCCCAG GTATTTACTGTGGAGAACATTGCATAGGAATGTCTGGAAAAAGCTTCTACAACTTGTTACAGC CTTCACATTGTAGAAGCTTT
66	COX8-opt_ND6-3'UTR*	ATGTCCGTCCTGACGCCGCCTGCTGCTGCGGGGCTTGACACGGCTCGGCTCGGCGGCTCCAGTG CGGCGCGCCAGAATCCATTCGTTGATGATGTACGCCCTGTTCCTGCTGAGCGTGGGCCTGGTG ATGGGCTTCGTGGGCTTCAGCAGCAAGCCCAGCCCCATCTACGGCGGCCTGGTGCTGATCGTG AGCGGCGTGGTGGGCTGCGTGATCATCCTGAACTTCGGCGGCGGCTACATGGGCCTGATGGTG TTCCTGATCTACCTGGGCGGCATGATGGTGGTGTTCGGCTACACCACCGCCATGGCCATCGAG GAGTACCCCGAGGCCTGGGGCAGCGGCGTGGAGGTGCTGGTGAGCGTGCTGGTGGGCCTGGCC ATGGAGGTGGGCCTGGTGCTGTGGGTGAAGGAGTACGACGGCGTGGTGGTGGTGGTGAACTTC AACAGCGTGGGCAGCTGGATGATCTACGAGGGCGAGGGCAGCGGCCTGATCCGCGAGGACCCC ATCGGCGCCGGCGCCCTGTACGACTACGGCCGCTGGCTGGTGGTGGTGACCGGCTGGACCCTG TTCGTGGGCGTGTACATCGTGATCGAGATCGCCCGCGGCAACTAAGAGCACTGGGACGCCCAC CGCCCCTTTCCCTCCGCTGCCAGGCGAGCATGTTGTGGTAATTCTGGAACACAAGAAGAGAAA TTGCTGGGTTTAGAACAAGATTATAAACGAATTCGGTGCTCAGTGATCACTTGACAGTTTTTT TTTTTTTTAAATATTACCCAAAATGCTCCCCAAATAAGAAATGCATCAGCTCAGTCAGTGAAT ACAAAAAAGGAATTATTTTTCCCTTTGAGGGTCTTTTATACATCTCTCCTCCAACCCCACCCT CTATTCTGTTTCTTCCTCCTCACATGGGGGTACACATACACAGCTTCCTCTTTTGGTTCCATC CTTACCACCACACCACACGCACACTCCACATGCCCAGCAGAGTGGCACTTGGTGGCCAGAAAG TGTGAGCCTCATGATCTGCTGTCTGTAGTTCTGTGAGCTCAGGTCCCTCAAAGGCCTCGGAGC ACCCCCTTCCTTGTGACTGAGCCAGGGCCTGCATTTTTGGTTTTCCCCACCCCACACATTCTC AACCATAGTCCTTCTAACAATACCAATAGCTAGGACCCGGCTGCTGTGCACTGGGACTGGGGA TTCCACATGTTTGCCTTGGGAGTCTCAAGCTGGACTGCCA
67	COX8-ND1-3'UTR	ATGTCCGTCCTGACGCGCCTGCTGCTGCGGGGCTTGACACGGCTCGGCTCGGCGGCTCCAGTG CGGCGCGCCAGAATCCATTCGTTGATGGCCAACCTCCTACTCCTCATTGTACCCATTCTAATC GCAATGGCATTCCTAATGCTTACCGAACGAAAAATTCTAGGCTATATGCAACTACGCAAAGGC CCCAACGTTGTAGGCCCCTACGGGCTACTACAACCCTTCGCTGACGCCATAAAACTCTTCACC

配列	表記	配列
		AAAGAGCCCCTAAAACCCGCCACATCTACCATCACCCTCTACATCACCGCCCCGACCTTAGCT CTCACCATCGCTCTTCTACTATGGACCCCCCTCCCCATGCCCAACCCCCTGGTCAACCTCAAC CTAGGCCTCCTATTTATTCTAGCCAACCTCTAGCCTAGCCGTTTACTCAATCCTCTGGTCAGGG TGGGCATCAAACTCAAACTACGCCCTGATCGGCGCACTGCGAGCAGTAGCCCAAACAATCTCA TATGAAGTCACCCTAGCCATCATTCTACTATCAACATTACTAATGAGTGGCTCCTTTAACCTC TCCACCCTTATCACAACACAAGAACACCTCTGGTTACTCCTGCCATCATGGCCCTTGGCCATG ATGTGGTTTATCTCCACACTAGCAGAGACCAACCGAACCCCCTTCGACCTTGCCGAAGGGGAG TCCGAACTAGTCTCAGGCTTCAACATCGAATACGCCGCAGGCCCCTTCGCCCTATTCTTCATG GCCGAATACACAAACATTATTATGATGAACACCCTCACCACTACAATCTTCCTAGGAACAACA TATGACGCACTCTCCCCTGAACTCTACACAACATATTTTGTCACCAAGACCCTACTTCTAACC TCCCTGTTCTTATGGATTCGAACAGCATACCCCCGATTCCGCTACGACCAACTCATGCACCTC CTATGGAAAAACTTCCTACCACTCACCCTAGCATTACTTATGTGGTATGTCTCCATGCCCATT ACAATCTCCAGCATTCCCCCTCAAACCTAAGAGCACTGGGACGCCCACCGCCCCTTTCCCTCC GCTGCCAGGCGAGCATGTTGTGGTAATTCTGGAACACAAGAAGAGAAATTGCTGGGTTTAGAA CAAGATTATAAACGAATTCGGTGCTCACTGATCACTTGACAGTTTTTTTTTTTTTAAATATT ACCCAAAATGCTCCCCAAATAAGAAATGCATCAGCTCAGTCAGTGAATACAAAAAAGGAATTA TTTTTCCCTTTGAGGGTCTTTTATACATCTCTCCTCCAACCCCACCCTCTATTCTGTTTCTTC CTCCTCACATGGGGGTACACATACACAGCTTCCTCTTTTGGTTCCATCCTTACCACCACACCA CACGCACACTCCACATGCCCAGCAGAGTGGCACTTGGTGGCCAGAAAGTGTGAGCCTCATGAT CTGCTGTCTGTAGTTCTGTGAGCTCAGGTCCCTCAAAGGCCTCGGAGCACCCCCTTCCTTGTG ACTGAGCCAGGGCCTGCATTTTTGGTTTTCCCCACCCCACACATTCTCAACCATAGTCCTTCT AACAATACCAATAGCTAGGACCCGGCTGCTGTGCACTGGGACTGGGGATTCCACATGTTTGCC TTGGGAGTCTCAAGCTGGACTGCCAGCCCCTGTCCTCCCTTCACCCCCATTGCGTATGAGCAT TTCAGAACTCCAAGGAGTCACAGGCATCTTTATAGTTCACGTTAACATATAGACACTGTTGGA AGCAGTTCCTTCTAAAAGGGTAGCCCTGGACTTAATACCAGCCGGATACCTCTGGCCCCCACC CCATTACTGTACCTCTGGAGTCACTACTGTGGGTCGCCACTCCTCTGCTACACAGCACGGCTT TTTCAAGGCTGTATTGAGAAGGGAAGTTAGGAAGAAGGGTGTGCTGGGCTAACCAGCCCACAG AGCTCACATTCCTGTCCCTTGGGTGAAAAATACATGTCCATCCTGATATCTCCTGAATTCAGA AATTAGCCTCCACATGTGCAATGGCTTTAAGAGCCAGAAGCAGGGTTCTGGGAATTTTGCAAG TTACCTGTGGCCAGGTGTGGTCTCGGTTACCAAATACGGTTACCTGCAGCTTTTTAGTCCTTT GTGCTCCCACGGGTCTACAGAGTCCCATCTGCCCAAAGGTCTTGAAGCTTGACAGGATGTTTT CGATTACTCAGTCTCCCAGGGCACTACTGGTCCGTAGGATTCGATTGGTCGGGGTAGGAGAGT TAAACAACATTTAAACAGAGTTCTCTCAAAAATGTCTAAAGGGATTGTAGGTAGATAACATCC AATCACTGTTTGCACTTATCTGAAATCTTCCCTCTTGGCTGCCCCCAGGTATTTACTGTGGAG AACATTGCATAGGAATGTCTGGAAAAAGCTTCTACAACTTGTTACAGCCTTCACATTTGTAGA AGCTTT
68	COX8- ND1- 3'UTR*	ATGTCCGTCCTGACGCGCCTGCTGCTGCGGGGCTTGACACGGCTCGGCTCGGCGGCTCCAGTG CGGCGCGCCAGAATCCATTCGTTGATGGCCAACCTCCTACTCCTCATTGTACCCATTCTAATC GCAATGGCATTCCTAATGCTTACCGAACGAAAAATTCTAGGCTATATGCAACTACGCAAAGGC CCCAACGTTGTAGGCCCCTACGGGCTACTACAACCCTTCGCTGACGCCATAAAACTCTTCACC AAAGAGCCCCTAAAACCCGCCACATCTACCATCACCCTCTACATCACCGCCCCGACCTTAGCT CTCACCATCGCTCTTCTACTATGGACCCCCCTCCCCATGCCCAACCCCCTGGTCAACCTCAAC CTAGGCCTCCTATTTATTCTAGCCAACCTCTAGCCTAGCCGTTTACTCAATCCTCTGGTCAGGG TGGGCATCAAACTCAAACTACGCCCTGATCGGCGCACTGCGAGCAGTAGCCCAAACAATCTCA TATGAAGTCACCCTAGCCATCATTCTACTATCAACATTACTAATGAGTGGCTCCTTTAACCTC TCCACCCTTATCACAACACAAGAACACCTCTGGTTACTCCTGCCATCATGGCCCTTGGCCATG ATGTGGTTTATCTCCACACTAGCAGAGACCAACCGAACCCCCTTCGACCTTGCCGAAGGGGAG TCCGAACTAGTCTCAGGCTTCAACATCGAATACGCCGCAGGCCCCTTCGCCCTATTCTTCATG GCCGAATACACAAACATTATTATGATGAACACCCTCACCACTACAATCTTCCTAGGAACAACA TATGACGCACTCTCCCCTGAACTCTACACAACATATTTTGTCACCAAGACCCTACTTCTAACC TCCCTGTTCTTATGGATTCGAACAGCATACCCCCGATTCCGCTACGACCAACTCATGCACCTC CTATGGAAAAACTTCCTACCACTCACCCTAGCATTACTTATGTGGTATGTCTCCATGCCCATT ACAATCTCCAGCATTCCCCCTCAAACCTAAGAGCACTGGGACGCCCACCGCCCCTTTCCCTCC GCTGCCAGGCGAGCATGTTGTGGTAATTCTGGAACACAAGAAGAGAAATTGCTGGGTTTAGAA CAAGATTATAAACGAATTCGGTGCTCACTGATCACTTGACAGTTTTTTTTTTTTTAAATATT ACCCAAAATGCTCCCCAAATAAGAAATGCATCAGCTCAGTCAGTGAATACAAAAAAGGAATTA TTTTTCCCTTTGAGGGTCTTTTATACATCTCTCCTCCAACCCCACCCTCTATTCTGTTTCTTC

配列	表記	配列
		CTCCTCACATGGGGGTACACATACACAGCTTCCTCTTTTGGTTCCATCCTTACCACCACACCA CACGCACACTCCACATGCCCAGCAGAGTGGCACTTGGTGGCCAGAAAGTGTGAGCCTCATGAT CTGCTGTCTGTAGTTCTGTGAGCTCAGGTCCCTCAAAGGCCTCGGAGCACCCCCTTCCTTGTG ACTGAGCCAGGGCCTGCATTTTTGGTTTTCCCCACCCCACACATTCTCAACCATAGTCCTTCT AACAATACCAATAGCTAGGACCCGGCTGCTGTGCACTGGGACTGGGGATTCCACATGTTTGCC TTGGGAGTCTCAAGCTGGACTGCCA
69	COX8- opt_ND1- 3'UTR	ATGTCCGTCCTGACGCGGCTGCTGCTGCGGGGCTTGACACGGCTCGGCTCGGCGGCTCCAGTG CGGCGCGCCAGAATCCATTCGTTGATGGCCAACCTGCTGCTGCTGATCGTGCCCATCCTGATC GCCATGGCCTTCCTGATGCTGACCGAGCGCAAGATCCTGGGCTACATGCAGCTGCGCAAGGGC CCCAACGTGGTGGGCCCCTACGGCCTGCTGCAGCCCTTCGCCGACGCCATCAAGCTGTTCACC AAGGAGCCCCTGAAGCCCGCCACCAGCACCATCACCCTGTACATCACCGCCCCCACCCTGGCC CTGACCATCGCCCTGCTGCTGTGGACCCCCCTGCCCATGCCCAACCCCCTGGTGAACCTGAAC CTGGGCCTGCTGTTCATCCTGGCCACCAGCAGCCTGGCCGTGTACAGCATCCTGTGGAGCGGC TGGGCCAGCAACAGCAACTACGCCCTGATCGGCGCCCTGCGCGCCGTGGCCCAGACCATCAGC TACGAGGTGACCCTGGCCATCATCCTGCTGAGCACCCTGCTGATGAGCGGCAGCTTCAACCTG AGCACCCTGATCACCACCCAGGAGCACCTGTGGCTGCTGCTGCCCAGCTGGCCCCTGGCCATG ATGTGGTTCATCAGCACCCTGGCCGAGACCAACCGCACCCCCTTCGACCTGGCCGAGGGCGAG AGCGAGCTGGTGAGCGGCTTCAACATCGAGTACGCCGCCGGCCCCTTCGCCCTGTTCTTCATG GCCGAGTACACCAACATCATCATGATGAACACCCTGACCACCACCATCTTCCTGGGCACCACC TACGACGCCCTGAGCCCCGAGCTGTACACCACCTACTTCGTGACCAAGACCCTGCTGCTGACC AGCCTGTTCCTGTGGATCCGCACCGCCTACCCCCGGTTCCGCTACGACCAGCTGATGCACCTG CTGTGGAAGAACTTCCTGCCCCTGACCCTGGCCCTGCTGATGTGGTACGTGAGCATGCCCATC ACCATCAGCAGCATCCCCCCCCAGACCTAAGAGCACTGGGACGCCCACCGCCCCTTTCCCTCC GCTGCCAGGCGAGCATGTTGTGGTAATTCTGGAACACAAGAAGAGAAATTGCTGGGTTAGAA CAAGATTATAAACGAATTCGGTGCTCAGTGATCACTTGACAGTTTTTTTTTTTTTAAATATT ACCCAAAATGCTCCCCAAATAAGAAATGCATCAGCTCAGTCAGTGAATACAAAAAAGGAATTA TTTTTCCCTTTGAGGGTCTTTTATACATCTCTCCTCCAACCCCACCCTCTATTCTGTTTCTTC CTCCTCACATGGGGGTACACATACACAGCTTCCTCTTTTGGTTCCATCCTTACCACCACACCA CACGCACACTCCACATGCCCAGCAGAGTGGCACTTGGTGGCCAGAAAGTGTGAGCCTCATGAT CTGCTGTCTGTAGTTCTGTGAGCTCAGGTCCCTCAAAGGCCTCGGAGCACCCCCTTCCTTGTG ACTGAGCCAGGGCCTGCATTTTTGGTTTTCCCCACCCCACACATTCTCAACCATAGTCCTTCT AACAATACCAATAGCTAGGACCCGGCTGCTGTGCACTGGGACTGGGGATTCCACATGTTTGCC TTGGGAGTCTCAAGCTGGACTGCCAGCCCCTGTCCTCCCTTCACCCCCATTGCGTATGAGCAT TTCAGAACTCCAAGGAGTCACAGGCATCTTTATAGTTCACGTTAACATATAGACACTGTTGGA AGCAGTTCCTTCTAAAAGGGTAGCCCTGGACTTAATACCAGCCGGATACCTCTGGCCCCCACC CCATTACTGTACCTCTGGAGTCACTACTGTGGGTCGCCACTCCTCTGCTACACAGCACGGCTT TTTCAAGGCTGTATTGAGAAGGGAAGTTAGGAAGAAGGGTGTGCTGGGCTAACCAGCCCACAG AGCTCACATTCCTGTCCCTTGGGTGAAAAATACATGTCCATCCTGATATCTCCTGAATTCAGA AATTAGCCTCCACATGTGCAATGGCTTTAAGAGCCAGAAGCAGGGTTCTGGGAATTTTGCAAG TTACCTGTGGCCAGGTGTGGTCTCGGTTACCAAATACGGTTACCTGCAGCTTTTTAGTCCTTT GTGCTCCCACGGGTCTAGAGAGTCCCATCTGCCCAAAGGTCTTGAAGCTTGACAGGATGTTTT CGATTACTCAGTCTCCCAGGGCACTACTGGTCCGTAGGATTCGATTGGTCGGGGTAGGAGAGT TAAACAACATTTAAACAGAGTTCTCTCAAAAATGTCTAAAGGGATTGTAGGTAGATAACATCC AATCACTGTTTGCACTTATCTGAAATCTTCCCTCTTGGCTGCCCCCAGGTATTTACTGTGGAG AACATTGCATAGGAATGTCTGGAAAAAGCTTCTACAACTTGTTACAGCCTTCACATTTGTAGA AGCTTTT
70	COX8- opt_ND1- 3'UTR*	ATGTCCGTCCTGACGCGGCTGCTGCTGCGGGGCTTGACACGGCTCGGCTCGGCGGCTCCAGTG CGGCGCGCCAGAATCCATTCGTTGATGGCCAACCTGCTGCTGCTGATCGTGCCCATCCTGATC GCCATGGCCTTCCTGATGCTGACCGAGCGCAAGATCCTGGGCTACATGCAGCTGCGCAAGGGC CCCAACGTGGTGGGCCCCTACGGCCTGCTGCAGCCCTTCGCCGACGCCATCAAGCTGTTCACC AAGGAGCCCCTGAAGCCCGCCACCAGCACCATCACCCTGTACATCACCGCCCCCACCCTGGCC CTGACCATCGCCCTGCTGCTGTGGACCCCCCTGCCCATGCCCAACCCCCTGGTGAACCTGAAC CTGGGCCTGCTGTTCATCCTGGCCACCAGCAGCCTGGCCGTGTACAGCATCCTGTGGAGCGGC TGGGCCAGCAACAGCAACTACGCCCTGATCGGCGCCCTGCGCGCCGTGGCCCAGACCATCAGC TACGAGGTGACCCTGGCCATCATCCTGCTGAGCACCCTGCTGATGAGCGGCAGCTTCAACCTG AGCACCCTGATCACCACCCAGGAGCACCTGTGGCTGCTGCTGCCCAGCTGGCCCCTGGCCATG ATGTGGTTCATCAGCACCCTGGCCGAGACCAACCGCACCCCCTTCGACCTGGCCGAGGGCGAG

配列	表記	配列
		AGCGAGCTGGTGAGCGGCTTCAACATCGAGTACGCCGCCGGCCCCTTCGCCCTGTTCTTCATG GCCGAGTACACCAACATCATCATGATGAACACCCTGACCACCACCATCTTCCTGGGCACCACC TACGACGCCCTGAGCCCCGAGCTGTACACCACCTACTTCGTGACCAAGACCCTGCTGCTGACC AGCCTGTTCCTGTGGATCCGCACCGCCTACCCCCGCTTCCGCTACGACCAGCTGATGCACCTG CTGTGGAAGAACTTCCTGCCCCTGACCCTGGCCCTGCTGATGTGGTACGTGAGCATGCCCATC ACCATCAGCAGCATCCCCCCCCAGACCTAAGAGCACTGGGACGCCCACCGCCCCTTTCCCTCC GCTGCCAGGCGAGCATGTTGTGGTAATTCTGGAACACAAGAAGAGAAATTGCTGGGTTTAGAA CAAGATTATAAACGAATTCGGTGCTCAGTGATCACTTGACAGTTTTTTTTTTTTTAAATATT ACCCAAAATGCTCCCCAAATAAGAAATGCATCAGCTCAGTCAGTGAATACAAAAAAGGAATTA TTTTTCCCTTTGAGGGTCTTTTATACATCTCTCCTCCAACCCCACCCTCTATTCTGTTTCTTC CTCCTCACATGGGGGTACACATACACAGCTTCCTCTTTTGGTTCCATCCTTACCACCACACCA CACGCACACTCCACATGCCCAGCAGAGTGGCACTTGGTGGCCAGAAAGTGTGAGCCTCATGAT CTGCTGTCTGTAGTTCTGTGAGCTCAGGTCCCTCAAAGGCCTCGGAGCACCCCCTTCCTTGTG ACTGAGCCAGGGCCTGCATTTTTGGTTTTCCCCACCCCACACATTCTCAACCATAGTCCTTCT AACAATACCAATAGCTAGGACCCGGCTGCTGTGCACTGGGACTGGGGATTCCACATGTTTGCC TTGGGAGTCTCAAGCTGGACTGCCA
71	OPA1-ND4-3'UTR	GTGCTGCCCGCCTAGAAAGGGTGAAGTGGTTGTTTCCGTGACGGACTGAGTACGGGTGCCTGT CAGGCTCTTGCGGAAGTCCATGCGCCATTGGGAGGGCCTCGGCCGCGGCTCTGTGCCCTTGCT GCTGAGGGCCACTTCCTGGGTCATTCCTGGACCGGGAGCCGGGCTGGGGCTCACACGGGGGCT CCCGCGTGGCCGTCTCGGCGCCTGCGTGACCTCCCCGCCGGCGGGATGTGGCGACTACGTCGG GCCGCTGTGGCCTGATGCTAAAACTAATCGTCCCAACAATTATGTTACTACCACTGACATGGC TTTCCAAAAAACACATGATTTGGATCAACACAACCACCCACAGCCTAATTATTAGCATCATCC CTCTACTATTTTTTAACCAAATCAACAACAACCTATTTAGCTGTTCCCCAACCTTTTCCTCCG ACCCCCTAACAACCCCCCTCCTAATGCTAACTACCTGGCTCCTACCCCTCACAATCATGGCAA GCCAACGCCACTTATCCAGTGAACCACTATCACGAAAAAAACTCTACCTCTCTATGCTAATCT CCCTACAAATCTCCTTAATTATGACATTCACAGCCACAGAACTAATCATGTTTTATATCTTCT TCGAAACCACACTTATCCCCACCTTGGCTATCATCACCCGATGGGGCAACCAGCCAGAACGCC TGAACGCAGGCACATACTTCCTATTCTACACCCTAGTAGGCTCCCTTCCCCTACTCATCGCAC TAATTTACACTCACAACACCCTAGGCTCACTAAACATTCTACTACTCACTCTCACTGCCCAAG AACTATCAAACTCCTGGGCCAACAACTTAATGTGGCTAGCTTACACAATGGCTTTTATGGTAA AGATGCCTCTTTACGGACTCCACTTATGGCTCCCTAAAGCCCATGTCGAAGGCCCCATCGCTG GGTCAATGGTACTTGCCGCAGTACTCTTAAAACTAGGCGGCTATGGTATGATGCGCCTCACAC TCATTCTCAACCCCCTGACAAAACACATGGCCTACCCCTTCCTTGTACTATCCCTATGGGGCA TGATTATGACAAGCTCCATCTGCCTACGACAAACAGACCTAAAATCGCTCATTGCATACTCTT CAATCAGCCACATGGCCCTCGTAGTAACAGCCATTCTCATCCAAACCCCCTGGAGCTTCACCG GCGCAGTCATTCTCATGATCGCCCACGGGCTTACATCCTCATTACTATTCTGCCTAGCAAACT CAAACTACGAACGCACTCACAGTCGCATCATGATCCTCTCTCAAGGACTTCAAACTCTACTCC CACTAATGGCTTTTTGGTGGCTTCTAGCAAGCCTCGCTAACCTCGCCTTACCCCCCACTATTA ACCTACTGGGAGAACTCTCTGTGCTAGTAACCACGTTCTCCTGGTCAAATATCACTCTCCTAC TTACAGGACTCAACATGCTAGTCACAGCCCTATACTCCCTCTACATGTTTACCACAACACAAT GGGGCTCACTCACCCACCACATTAACAACATGAAACCCTCATTCACACGAGAAAACACCCTCA TGTTCATGCACCTATCCCCCATTCTCCTCCTATCCCTCAACCCCGACATCATTACCGGGTTTT CCTCTTAAGAGCACTGGGACGCCCACCGCCCCTTTCCCTCCGCTGCCAGGCGAGCATGTTGTG GTAATTCTGGAACACAAGAAGAGAAATTGCTGGGTTTAGAACAAGATTATAAACGAATTCGGT GCTCAGTGATCACTTGACAGTTTTTTTTTTTTTAAATATTACCCAAAATGCTCCCCAAATAA GAAATGCATCAGCTCAGTCAGTGAATACAAAAAAGGAATTATTTTCCCTTTGAGGGTCTTTT ATACATCTCTCCTCCAACCCCACCCTCTATTCTGTTTCTTCCTCCTCACATGGGGGTACACAT ACACAGCTTCCTCTTTTGGTTCCATCCTTACCACCACACCACACGCACACTCCACATGCCCAG CAGAGTGGCACTTGGTGGCCAGAAAGTGTGAGCCTCATGATCTGCTGTCTGTAGTTCTGTGAG CTCAGGTCCCTCAAAGGCCTCGGAGCACCCCCTTCCTTGTGACTGAGCCAGGGCCTGCATTTT TGGTTTTCCCCACCCCACACATTCTCAACCATAGTCCTTCTAACAATACCAATAGCTAGGACC CGGCTGCTGTGCACTGGGACTGGGGATTCCACATGTTTGCCTTGGGAGTCTCAAGCTGGACTG CCAGCCCCTGTCCTCCCTTCACCCCCATTGCGTATGAGCATTTCAGAACTCCAAGGAGTCACA GGCATCTTTATAGTTCACGTTAACATATAGACACTGTTGGAAGCAGTTCCTTCTAAAAGGGTA GCCCTGGACTTAATACCAGCCGGATACCTCTGGCCCCCCACCCCATTACTGTACCTCTGGAGTC ACTACTGTGGGTCGCCACTCCTCTGCTACACAGCACGGCTTTTTCAAGGCTGTATTGAGAAGG GAAGTTAGGAAGAAGGGTGTGCTGGGCTAACCAGCCCACAGAGCTCACATTCCTGTCCCTTGG

配列	表記	配列
		GTGAAAAATACATGTCCATCCTGATATCTCCTGAATTCAGAAATTAGCCTCCACATGTGCAAT GGCTTTAAGAGCCAGAAGCAGGGTTCTGGGAATTTTGCAAGTTACCTGTGGCCAGGTGTGGTC TCGGTTACCAAATACGGTTACCTGCAGCTTTTTAGTCCTTTGTGCTCCCACGGGTCTACAGAG TCCCATCTGCCCAAAGGTCTTGAAGCTTGACAGGATGTTTTCGATTACTCAGTCTCCCAGGGC ACTACTGGTCCGTAGGATTCGATTGGTCGGGGTAGGAGAGTTAAACAACATTTAAACAGAGTT CTCTCAAAAATGTCTAAAGGGATTGTAGGTAGATAACATCCAATCACTGTTTGCACTTATCTG AAATCTTCCCTCTTGGCTGCCCCCAGGTATTTACTGTGGAGAACATTGCATAGGAATGTCTGG AAAAAGCTTCTACAACTTGTTACAGCCTTCACATTTGTAGAAGCTTT
72	OPA1-ND4-3'UTR*	GTGCTGCCCGCCTAGAAAGGGTGAAGTGGTTGTTTCCGTGACGGACTGAGTACGGGTGCCTGT CAGGCTCTTGCGGAAGTCCATGCGCCATTGGGAGGGCCTCGGCCCGCGGCTCTGTGCCCTTGCT GCTGAGGGCCACTTCCTGGGTCATTCCTGGACCGGGAGCCGGGCTGGGGCTCACACGGGGGCT CCCGCGTGGCCGTCTCGGCGCCTGCGTGACCTCCCCGCCGGCGGGATGTGGCGACTACGTCGG GCCGCTGTGGCCTGATGCTAAAACTAATCGTCCCAACAATTATGTTACTACCACTGACATGGC TTTCCAAAAAACACATGATTTGGATCAACACAACCACCCACAGCCTAATTATTAGCATCATCC CTCTACTATTTTTTAACCAAATCAACAACAACCTATTTAGCTGTTCCCCAACCTTTCCTCCG ACCCCCTAACAACCCCCCTCCTAATGCTAACTACCTGGCTCCTACCCCTCACAATCATGGCAA GCCAACGCCACTTATCCAGTGAACCACTATCACGAAAAAAACTCTACCTCTCTATGCTAATCT CCCTACAAATCTCCTTAATTATGACATTCACAGCCACAGAACTAATCATGTTTTATATCTTCT TCGAAACCACACTTATCCCCACCTTGGCTATCATCACCCGATGGGGCAACCAGCCAGAACGCC TGAACGCAGGCACATACTTCCTATTCTACACCCTAGTAGGCTCCCTTCCCCTACTCATCGCAC TAATTTACACTCACAACACCCTAGGCTCACTAAACATTCTACTACTCACTCTCACTGCCCAAG AACTATCAAACTCCTGGGCCAACAACTTAATGTGGCTAGCTTACACAATGGCTTTTATGGTAA AGATGCCTCTTTACGGACTCCACTTATGGCTCCCTAAAGCCCATGTCGAAGCCCCCATCGCTG GGTCAATGGTACTTGCCCGCAGTACTCTTAAAACTAGGCGGCTATGGTATGATGCGCCTCACAC TCATTCTCAACCCCCTGACAAAACACATGGCCTACCCCTTCCTTGTACTATCCCTATGGGGCA TGATTATGACAAGCTCCATCTGCCTACGACAAACAGACCTAAAATCGCTCATTGCATACTCTT CAATCAGCCACATGGCCCTCGTAGTAACAGCCATTCTCATCCAAACCCCCTGGAGCTTCACCG GCGCAGTCATTCTCATGATCGCCCACGGGCTTACATCCTCATTACTATTCTGCCTAGCAAACT CAAACTACGAACGCACTCACAGTCGCATCATGATCCTCTCTCAAGGACTTCAAACTCTACTCC CACTAATGGCTTTTTGGTGGCTTCTAGCAAGCCTCGCTAACCTCGCCTTACCCCCCACTATTA ACCTACTGGGAGAACTCTCTGTGCTAGTAACCACGTTCTCCTGGTCAAATATCACTCTCCTAC TTACAGGACTCAACATGCTAGTCACAGCCCTATACTCCCTCTACATGTTTACCACAACACAAT GGGGCTCACTCACCCACCACATTAACAACATGAAACCCTCATTCACACGGAGAAAACACCCTCA TGTTCATGCACCTATCCCCCATTCTCCTCCTATCCCTCAACCCCGACATCATTACCGGGTTTT CCTCTTAAGAGCACTGGGACGCCCACCGCCCCTTTCCCTCCGCTGCCAGGCGAGCATGTTGTG GTAATTCTGGAACACAAGAAGAGAAATTGCTGGGTTTAGAACAAGATTATAAACGAATTCGGT GCTCAGTGATCACTTGACAGTTTTTTTTTTTTTAAATATTACCCAAAATGCTCCCCAAATAA GAAATGCATCAGCTCAGTCAGTGAATACAAAAAAGGAATTATTTTCCCTTTGAGGGTCTTTT ATACATCTCTCCTCCAACCCCACCCTCTATTCTGTTCTTCCTCCTCACATGGGGGTACACAT ACACAGCTTCCTCTTTTGGTTCCATCCTTACCACCACACCACACGCACACTCCACATGCCCAG CAGAGTGGCACTTGGTGGCCAGAAAGTGTGAGCCTCATGATCTGCTGTCTGTAGTTCTGTGAG CTCAGGTCCCTCAAAGGCCTCGGAGCACCCCCTTCCTTGTGACTGAGCCAGGGCCTGCATTTT TGGTTTTCCCCACCCCACACATTCTCAACCATAGTCCTTCTAACAATACCAATAGCTAGGACC CGGCTGCTGTGCACTGGGACTGGGGATTCCACATGTTTGCCTTGGGAGTCTCAAGCTGGACTG CCA

10

20

30

40

50

配列	表記	配列
73	OPA1-opt_ND4-3'UTR	GTGCTGCCCGCCTAGAAAGGGTGAAGTGGTTGTTTCCGTGACGGACTGAGTACGGGTGCCTGT CAGGCTCTTGCGGAAGTCCATGCGCCATTGGGAGGGCCTCGGCCGCGGCTCTGTGCCCTTGCT GCTGAGGGCCACTTCCTGGGTCATTCCTGGACCGGGAGCCGGGCTGGGGCTCACACGGGGGCT CCCGCGTGGCCGTCTCGGCGCCTGCGTGACCTCCCCGCCGGCGGGATGTGGCGACTACGTCGG GCCGCTGTGGCCTGATGCTGAAGCTGATCGTGCCCACCATCATGCTGCTGCCTCTGACCTGGC TGAGCAAGAAACACATGATCTGGATCAACACCACCACGCACAGCCTGATCATCAGCATCATCC CTCTGCTGTTCTTCAACCAGATCAACAACAACCTGTTCAGCTGCAGCCCCACCTTCAGCAGCG ACCCTCTGACAACACCTCTGCTGATGCTGACCACCTGGCTGCTGCCCCTCACAATCATGGCCT CTCAGAGACACCTGAGCAGCGAGCCCCTGAGCCGGAAGAAACTGTACCTGAGCATGCTGATCT CCCTGCAGATCTCTCTGATCATGACCTTCACCGCCACCGAGCTGATCATGTTCTACATCTTTT TCGAGACAACGCTGATCCCCACACTGGCCATCATCACCAGATGGGGCAACCAGCCTGAGAGAC TGAACGCCGGCACCTACTTTCTGTTCTACACCCTCGTGGGCAGCCTGCCACTGCTGATTGCCC TGATCTACACCCACAACACCCTGGGCTCCCTGAACATCCTGCTGCTGACACTGACAGCCCAAG AGCTGAGCAACAGCTGGGCCAACAATCTGATGTGGCTGGCCTACACAATGGCCTTCATGGTCA AGATGCCCCTGTACGGCCTGCACCTGTGGCTGCCTAAAGCTCATGTGGAAGCCCCTATCGCCG GCTCTATGGTGCTGGCTGCAGTGCTGCTGAAACTCGGCGGCTACGGCATGATGCGGCTGACCC TGATTCTGAATCCCCTGACCAAGCACATGGCCTATCCATTTCTGGTGCTGAGCCTGTGGGGCA TGATTATGACCAGCAGCATCTGCCTGCGGCAGACCGATCTGAAGTCCCTGATCGCCTACAGCT CCATCAGCCACATGGCCCTGGTGGTCACCGCCATCCTGATTCAGACCCCTTGGAGCTTTACAG GCGCCGTGATCCTGATGATTGCCCACGGCCTGACAAGCAGCCTGCTGTTTTGTCTGGCCAACA GCAACTACGAGCGGACCCACAGCAGAATCATGATCCTGTCTCAGGGCCTGCAGACCCTCCTGC CTCTTATGGCTTTTTGGTGGCTGCTGGCCTCTCTGGCCAATCTGGCACTGCCTCCTACCATCA ATCTGCTGGGCGAGCTGAGCGTGCTGGTCACCACATTCAGCTGGTCCAATATCACCCTGCTGC TCACCGGCCTGAACATGCTGGTTACAGCCCTGTACTCCCTGTACATGTTCACCACCACACAGT GGGGAAGCCTGACACACCACATCAACAATATGAAGCCCAGCTTCACCCGCGAGAACACCCTGA TGTTCATGCATCTGAGCCCCATTCTGCTGCTGTCCCTGAATCCTGATATCATCACGGGCTTCT CCAGCTGAGAGCACTGGGACGCCCACCGCCCCTTTCCCTCCGCTGCCAGGCGAGCATGTTGTG GTAATTCTGGAACACAAGAAGAGAAATTGCTGGGTTTAGAACAAGATTATAAACGAATTCGGT GCTCAGTGATCACTTGACAGTTTTTTTTTTTTTTAAATATTACCCAAAATGCTCCCCAAATAA GAAATGCATCAGCTCAGTCAGTGAATACAAAAAAGGAATTATTTTTCCCTTGAGGGTCTTTT ATACATCTCTCCTCCAACCCCACCCTCTATTCTGTTTCTTCCTCCTCACATGGGGGTACACAT ACACAGCTTCCTCTTTTGGTTCCATCCTTACCACCACACCACACGCACACTCCACATGCCCAG CAGAGTGGCACTTGGTGGCCAGAAAGTGTGAGCCTCATGATCTGCTGTCTGTAGTTCTGTGAG CTCAGGTCCCTCAAAGGCCTCGGAGCACCCCCTTCCTTGTGACTGAGCCAGGGCCTGCATTTT TGGTTTTCCCCACCCCACACATTCTCAACCATAGTCCTTCTAACAATACCAATAGCTAGGACC CGGCTGCTGTGCACTGGGACTGGGGATTCCACATGTTTGCCTTGGGAGTCTCAAGCTGGACTG CCAGCCCCTGTCCTCCCTTCACCCCCATTGCGTATGAGCATTTCAGAACTCCAAGGAGTCACA GGCATCTTTATAGTTCACGTTAACATATAGACACTGTTGGAAGCAGTTCCTTCTAAAAGGGTA GCCCTGGACTTAATACCAGCCGGATACCTCTGGCCCCCACCCCATTACTGTACCTCTGGAGTC ACTACTGTGGGTCGCCACTCCTCTGCTACACAGCACGGCTTTTTCAAGGCTGTATTGAGAAGG GAAGTTAGGAAGAAGGGTGTGCTGGGCTAACCAGCCCACAGAGCTCACATTCCTGTCCCTTGG GTGAAAAATACATGTCCATCCTGATATCTCCTGAATTCAGAAATTAGCCTCCACATGTGCAAT GGCTTTAAGAGCCAGAAGCAGGGTTCTGGGAATTTTGCAAGTTACCTGTGGCCAGGTGTGGTC TCGGTTACCAAATACGGTTACCTGCAGCTTTTTAGTCCTTTGTGCTCCCACGGGTCTACAGAG TCCCATCTGCCCAAAGGTCTTGAAGCTTGACAGGATGTTTTCGATTACTCAGTCTCCCAGGGC ACTACTGGTCCGTAGGATTCGATTGGTCGGGGTAGGAGAGTTAAACAACATTTAAACAGAGTT CTCTCAAAAATGTCTAAAGGGATTGTAGGTAGATAACATCCAATCACTGTTTGCACTTATCTG AAATCTTCCCTCTTGGCTGCCCCCAGGTATTTACTGTGGAGAACATTGCATAGGAATGTCTGG AAAAAGCTTCTACAACTTGTTACAGCCTTCACATTTGTAGAAGCTTT

配列	表記	配列
74	OPA1-opt_ND4-3'UTR*	GTGCTGCCCGCCTAGAAAGGGTGAAGTGGTTGTTTCCGTGACGGACTGAGTACGGGTGCCTGT CAGGCTCTTGCGGAAGTCCATGCGCCATTGGGAGGGCCTCGGCCGCGGCTCTGTGCCCTTGCT GCTGAGGGCCACTTCCTGGGTCATTCCTGGACCGGGAGCCGGGCTGGGGCTCACACGGGGGCT CCCGCGTGGCCGTCTCGGCGCCTGCGTGACCTCCCCGCCGGCGGGATGTGGCGACTACGTCGG GCCGCTGTGGCCTGATGCTGAAGCTGATCGTGCCCACCATCATGCTGCTGCCTCTGACCTGGC TGAGCAAGAAACACATGATCTGGATCAACACCACCACGCACAGCCTGATCATCAGCATCATCC CTCTGCTGTTCTTCAACCAGATCAACAACAACCTGTTCAGCTGCAGCCCCACCTTCAGCAGCG ACCCTCTGACAACACCTCTGCTGATGCTGACCACCTGGCTGCTGCCCCTCACAATCATGGCCT CTCAGAGACACCTGAGCAGCGAGCCCCTGAGCCGGAAGAAACTGTACCTGAGCATGCTGATCT CCCTGCAGATCTCTCTGATCATGACCTTCACCGCCACCGAGCTGATCATGTTCTACATCTTTT TCGAGACAACGCTGATCCCCACACTGGCCATCATCACCAGATGGGGCAACCAGCCTGAGAGAC TGAACGCCGGCACCTACTTTCTGTTCTACACCCTCGTGGGCAGCCTGCCACTGCTGATTGCCC TGATCTACACCCACAACACCCTGGGCTCCCTGAACATCCTGCTGCTGACACTGACAGCCCAAG AGCTGAGCAACAGCTGGGCCAACAATCTGATGTGGCTGGCCTACACAATGGCCTTCATGGTCA AGATGCCCCTGTACGGCCTGCACCTGTGGCTGCCTAAAGCTCATGTGGAAGCCCCTATCGCCG GCTCTATGGTGCTGGCTGCAGTGCTGCTGAAACTCGGCGGCTACGGCATGATGCGGCTGACCC TGATTGTGAATCCCCTGACCAAGCACATGGCCTATCCATTCTGGTGCTGAGCCTGTGGGGCA TGATTATGACCAGCAGCATCTGCCTGCGGCAGACCGATCTGAAGTCCCTGATCGCCTACAGCT CCATCAGCCACATGGCCCTGGTGGTCACCGCCATCCTGATTCAGACCCCTTGGAGCTTTACAG GCGCCGTGATCCTGATGATTGCCCACGGCCTGACAAGCAGCCTGCTGTTTTGTCTGGCCAACA GCAACTACGAGCGGACCCACAGCAGAATCATGATCCTGTCTCAGGGCCTGCAGACCCTCCTGC CTCTTATGGCTTTTTGGTGGCTGCTGGCCTCTCTGGCCAATCTGGCACTGCCTCCTACCATCA ATCTGCTGGGCGAGCTGAGCGTGCTGGTCACCACATTCAGCTGGTCCAATATCACCCTGCTGC TCACCGGCCTGAACATGCTGGTTACAGCCCTGTACTCCCTGTACATGTTCACCACCACACAGT GGGGAAGCCTGACACACCACATCAACAATATGAAGCCCAGCTTCACCCGCGAGAACACCCTGA TGTTCATGCATCTGAGCCCCATTCTGCTGCTGTCCCTGAATCCTGATATCATCACCGGCTTCT CCAGCTGAGAGCACTGGGACGCCCACCGCCCCTTTCCCTCCGCTGCCAGGCGAGCATGTTGTG GTAATTCTGGAACACAAGAAGACGAAATTGCTGGGTTTAGAACAAGATTATAAACGAATTCGGT GCTCAGTGATCACTTGACAGTTTTTTTTTTTTTAAATATTACCCAAAATGCTCCCCAAATAA GAAATGCATCAGCTCAGTCAGTGAATACAAAAAAGGAATTATTTTTCCCTTTGAGGGTCTTTT ATACATCTCTCCTCCAACCCCACCCTCTATTCTGTTTCTTCCTCCTCACATGGGGGTACACAT ACACAGCTTCCTCTTTTGGTTCCATCCTTACCACCACACCACACGCACACTCCACATGCCCAG CAGAGTGGCACTTGGTGGCCAGAAAGTGTGAGCCTCATGATCTGCTGTCTGTAGTTCTGTGAG CTCAGGTCCCTCAAAGGCCTCGGAGCACCCCCTTCCTTGTGACTGAGCCAGGGCCTGCATTTT TGGTTTTCCCCACCCCACACATTCTCAACCATAGTCCTTCTAACAATACCAATAGCTAGGACC CGGCTGCTGTGCACTGGGACTGGGGATTCCACATGTTTGCCTTGGGAGTCTCAAGCTGGACTG CCA
75	OPA1-opt_ND4*-3'UTR	GTGCTGCCCGCCTAGAAAGGGTGAAGTGGTTGTTTCCGTGACGGACTGAGTACGGGTGCCTGT CAGGCTCTTGCGGAAGTCCATGCGCCATTGGGAGGGCCTCGGCCGCGGCTCTGTGCCCTTGCT GCTGAGGGCCACTTCCTGGGTCATTCCTGGACCGGGAGCCGGGCTGGGGCTCACACGGGGGCT CCCGCGTGGCCGTCTCGGCGCCTGCGTGACCTCCCCGCCGGCGGGATGTGGCGACTACGTCGG GCCGCTGTGGCCTGATGCTGAAGCTGATCGTGCCCACCATCATGCTGCTGCCCCTGACCTGGC TGAGCAAGAAGCACATGATCTGGATCAACACCACCACCCACAGCCTGATCATCAGCATCATCC CCCTGCTGTTCTTCAACCAGATCAACAACAACCTGTTCAGCTGCAGCCCCACCTTCAGCAGCG ACCCCCTGACCACACCCCCCTGCTGATGCTGACCACCTGGCTGCTGCCCCTGACCATCATGGCCA GCCAGCGCCACCTGAGCAGCGAGCCCCTGAGCCGCAAGAAGCTGTACCTGAGCATGCTGATCA GCCTGCAGATCAGCCTGATCATGACCTTCACCGCCACCGAGCTGATCATGTTCTACATCTTCT TCGAGACCACACCTGATCCCCACCCTGGCCATCATCACCCGCTGGGGCAACCAGCCCGAGCGCC TGAACGCCGGCACCTACTTCCTGTTCTACACCCTGGTGGGCAGCCTGCCCCTGCTGATCGCCC TGATCTACACCCACAACACCCTGGGCAGCCTGAACATCCTGCTGCTGACCCTGACCGCCCAGG AGCTGAGCAACAGCTGGGCCAACAACCTGATGTGGCTGGCCTACACCATGGCCTTCATGGTGA AGATGCCCCTGTACGGCCTGCACCTGTGGCTGCCCAAGGCCCACGTGGAGGCCCCCATCGCCG GCAGCATGGTGCTGGCCGCCGTGCTGCTGAAGCTGGGCGGCTACGGCATGATGCGCCTGACCC TGATCCTGAACCCCCTGACCAAGCACATGGCCTACCCCTTCCTGGTGCTGAGCCTGTGGGGCA TGATCATGACCAGCAGCATCTGCCTGCGCCAGACCGACCTGAAGAGCCTGATCGCCTACAGCA GCATCAGCCACATGGCCCTGGTGGTGACCGCCATCCTGATCCAGACCCCCTGGAGCTTCACCG GCGCCGTGATCCTGATGATCGCCCACGGCCTGACCAGCAGCCTGCTGTTCTGCCTGGCCAACA

配列	表記	配列
		GCAACTACGAGCGCACCCACAGCCGCATCATGATCCTGAGCCAGGGCCTGCAGACCCTGCTGC CCCTGATGGCCTTCTGGTGGCTGCTGGCCAGCCTGGCCAACCTGGCCCTGCCCCCCACCATCA ACCTGCTGGGCGAGCTGAGCGTGCTGGTGACCACCTTCAGCTGGAGCAACATCACCCTGCTGC TGACCGGCCTGAACATGCTGGTGACCGCCCTGTACAGCCTGTACATGTTCACCACCACCCAGT GGGGCAGCCTGACCCACCACATCAACAACATGAAGCCCAGCTTCACCCGCGAGAACACCCTGA TGTTCATGCACCTGAGCCCCATCCTGCTGCTGAGCCTGAACCCCGACATCATCACCGGCTTCA GCAGCTAAGAGCACTGGGACGCCCACCGCCCCTTTCCCTCCGCTGCCAGGCGAGCATGTTGTG GTAATTCTGGAACACAAGAAGAGAAATTGCTGGGTTTAGAACAAGATTATAAACGAATTCGGT GCTCAGTGATCACTTGACAGTTTTTTTTTTTTTAAATATTACCCAAAATGCTCCCCAAATAA GAAATGCATCAGCTCAGTCAGTGAATACAAAAAAGGAATTATTTTTCCCTTTGAGGGTCTTTT ATACATCTCTCCTCCAACCCCACCCTCTATTCTGTTTCTTCCTCCTCACATGGGGGTACACAT ACACAGCTTCCTCTTTGGTTCCATCCTTACCACCACACCACACGCACACTCCACATGCCCAG CAGAGTGGCACTTGGTGGCCAGAAAGTGTGAGCCTCATGATCTGCTGTCTGTAGTTCTGTGAG CTCAGGTCCCTCAAAGGCCTCGGAGCACCCCCTTCCTTGTGACTGAGCCAGGGCCTGCATTTT TGGTTTTCCCCACCCCACACATTCTCAACCATAGTCCTTCTAACAATACCAATAGCTAGGACC CGGCTGCTGTGCACTGGGACTGGGGATTCCACATGTTTGCCTTGGGAGTCTCAAGCTGGACTG CCAGCCCCTGTCCTCCCTTCACCCCCATTGCGTATGAGCATTTCAGAACTCCAAGGAGTCACA GGCATCTTTATAGTTCACGTTAACATATAGACACTGTTGGAAGCAGTTCCTTCTAAAAGGGTA GCCCTGGACTTAATACCAGCCGGATACCTCTGGCCCCCACCCCATTACTGTACCTCTGGAGTC ACTACTGTGGGTCGCCACTCCTCTGCTACACAGCACCGGCTTTTCAAGGCTGTATTGAGAAGG GAAGTTAGGAAGAAGGGTGTGCTGGGCTAACCAGCCCACAGAGCTCACATTCCTGTCCCTTGG GTGAAAAATACATGTCCATCCTGATATCTCCTGAATTCAGAAATTAGCCTCCACATGTGCAAT GGCTTTAAGAGCCAGAAGCAGCGTTCTGGGAATTTTGCAAGTTACCTGTGGCCAGCTGTGGTC TCGGTTACCAAATACGGTTACCTGCAGCTTTTTAGTCCTTTGTGCTCCCACGGGTCTACAGAG TCCCATCTGCCCAAAGGTCTTGAAGCTTGACAGGATGTTTTCGATTACTCAGTCTCCCAGGGC ACTACTGGTCCGTAGGATTCGATTGGTCGGGGTAGGAGAGTTAAACAACATTTAAACAGAGTT CTCTCAAAAATGTCTAAAGGGATTGTAGGTAGATAACATCCAATCACTGTTTGCACTTATCTG AAATCTTCCCTCTTGGCTGCCCCCAGGTATTTACTGTGGAGAACATTGCATAGGAATGTCTGG AAAAAGCTTCTACAACTTGTTACAGCCTTCACATTTGTAGAAGCTTT
76	OPA1-opt_ND4*-3'UTR*	GTGCTGCCCGCCTAGAAAGGGTGAAGTGGTTGTTTCCGTGACGGACTGAGTACGGGTGCCTGT CAGGCTCTTGCGGAAGTCCATGCGCCATTGGGAGGGCCTCGGCCGCGGCTCTGTGCCCTTGCT GCTGAGGGCCACTTCCTGGGTCATTCCTGGACCGGGAGCCGGGCTGGGGCTCACACGGGGGCT CCCGCGTGGCCGTCTCGGCGCCTGCGTGACCTCCCCGCCGGCGGGATGTGGCGACTACGTCGG GCCGCTGTGGCCTGATGCTGAAGCTGATCGTGCCCACCATCATGCTGCTGCCCCTGACCTGGC TGAGCAAGAAGCACATGATCTGGATCAACACCACCACCCACAGCCTGATCATCAGCATCATCC CCCTGCTGTTCTTCAACCAGATCAACAACAACCTGTTCAGCTGCAGCCCCACCTTCAGCAGCG ACCCCCTGACCACCCCCCTGCTGATGCTGACCACCTGGCTGCTGCCCCTGACCATCATGGCCA GCCAGCGCCACCTGAGCAGCGAGCCCCTGAGCCGCAAGAAGCTGTACCTGAGCATGCTGATCA GCCTGCAGATCAGCCTGATCATGACCTTCACCGCCACCGAGCTGATCATGTTCTACATCTTCT TCGAGACCACCCTGATCCCCACCCTGGCCATCATCACCCGCTGGGGCAACCAGCCCGAGCGCC TGAACGCCGGCACCTACTTCCTGTTCTACACCCTGGTGGGCAGCCTGCCCCTGCTGATCGCCC TGATCTACACCCACAACACCCTGGGCAGCCTGAACATCCTGCTGCTGACCCTGACCGCCCAGG AGCTGAGCAACAGCTGGGCCAACAACCTGATGTGGCTGGCCTACACCATGGCCTTCATGGTGA AGATGCCCCTGTACGGCCTGCACCTGTGGCTGCCCAAGGCCCACGTGGAGGCCCCCATCGCCG GCAGCATGGTGCTGGCCGCCGTGCTGCTGAAGCTGGGCGGCTACGGCATGATGCGCCTGACCC TGATCCTGAACCCCCTGACCAAGCACATGGCCTACCCCTTCCTGGTGCTGAGCCTGTGGGGCA TGATCATGACCAGCAGCATCTGCCTGCGCCAGACCGACCTGAAGAGCCTGATCGCCTACAGCA GCATCAGCCACATGGCCCTGGTGGTGACCGCCATCCTGATCCAGACCCCCTGGAGCTTCACCG GCGCCGTGATCCTGATGATCGCCCACGGCCTGACCAGCAGCCTGCTGTTCTGCCTGGCCAACA GCAACTACGAGCGCACCCACAGCCGCATCATGATCCTGAGCCAGGGCCTGCAGACCCTGCTGC CCCTGATGGCCTTCTGGTGGCTGCTGGCCAGCCTGGCCAACCTGGCCCTGCCCCCCACCATCA ACCTGCTGGGCGAGCTGAGCGTGCTGGTGACCACCTTCAGCTGGAGCAACATCACCCTGCTGC TGACCGGCCTGAACATGCTGGTGACCGCCCTGTACAGCCTGTACATGTTCACCACCACCCAGT GGGGCAGCCTGACCCACCACATCAACAACATGAAGCCCAGCTTCACCCGCGAGAACACCCTGA TGTTCATGCACCTGAGCCCCATCCTGCTGCTGAGCCTGAACCCCGACATCATCACCGGCTTCA GCAGCTAAGAGCACTGGGACGCCCACCGCCCCTTTCCCTCCGCTGCCAGGCGAGCATGTTGTG GTAATTCTGGAACACAAGAAGAGAAATTGCTGGGTTTAGAACAAGATTATAAACGAATTCGGT

配列	表記	配列
		GCTCAGTGATCACTTGACAGTTTTTTTTTTTTTTTAAATATTACCCAAAATGCTCCCCAAATAA GAAATGCATCAGCTCAGTCAGTGAATACAAAAAAGGAATTATTTTCCCTTTGAGGGTCTTTT ATACATCTCTCCTCCAACCCCACCCTCTATTCTGTTTCTTCCTCCTCACATGGGGGTACACAT ACACAGCTTCCTCTTTTGGTTCCATCCTTACCACCACACCACACGCACACTCCACATGCCCAG CAGAGTGGCACTTGGTGGCCAGAAAGTGTGAGCCTCATGATCTGCTGTCTGTAGTTCTGTGAG CTCAGGTCCCTCAAAGGCCTCGGAGCACCCCCTTCCTTGTGACTGAGCCAGGGCCTGCATTTT TGGTTTTCCCCACCCCACACATTCTCAACCATAGTCCTTCTAACAATACCAATAGCTAGGACC CGGCTGCTGTGCACTGGGACTGGGGATTCCACATGTTTGCCTTGGGAGTCTCAAGCTGGACTG CCA
77	OPA1-ND6-3'UTR	GTGCTGCCCGCCTAGAAAGGGTGAAGTGGTTGTTTCCGTGACGGACTGAGTACGGGTGCCTGT CAGGCTCTTGCGGAAGTCCATGCGCCATTGGGAGGGCCTCGGCCGCGGCTCTGTGCCCTTGCT GCTGAGGGCCACTTCCTGGGTCATTCCTGGACCGGGAGCCGGGCTGGGGCTCACACGGGGGCT CCCGCGTGGCCGTCTCGGCGCCTGCGTGACCTCCCCGCCGGCGGGATGTGGCGACTACGTCGG GCCGCTGTGGCCTGATGATGTATGCTTTGTTTCTGTTGAGTGTGGGTTTAGTAATGGGGTTTG TGGGGTTTTCTTCTAAGCCTTCTCCTATTTATGGGGGTTTAGTATTGATTGTTAGCGGTGTGG TCGGGTGTGTTATTATTCTGAATTTTGGGGGAGGTTATATGGGTTTAATGGTTTTTTTAATTT ATTTAGGGGCAATGATGGTTGTCTTTGGATATACTACAGCGATGGCTATTGAGGAGTATCCTG AGGCATGGGGGTCAGGGGTTGAGGTCTTGGTGAGTGTTTTAGTGGGGTTAGCGATGGAGGTAG GATTGGTGCTGTGGGTGAAAGAGTATGATGGGGTGGTGGTTGTGGTAAACTTTAATAGTGTAG GAAGCTGGATGATTTATGAAGGAGAGGGGTCAGGGTTGATTCGGGAGGATCCTATTGGTGCGG GGGCTTTGTATGATTATGGGCGTTGGTTAGTAGTAGTTACTGGTTGGACATTGTTTGTTGGTG TATATATTGTAATTGAGATTGCTCGGGGGAATTAGGAGCACTGGGACGCCCACCGCCCCTTTC CCTCCGCTGCCAGGCGAGCATGTTGTGGTAATTCTGGAACACAAGAAGAGAAATTGCTGGGTT TAGAACAAGATTATAAACGAATTCGGTGCTCAGTGATCACTTGACAGTTTTTTTTTTTTTTAA ATATTACCCAAAATGCTCCCCAAATAAGAAATGCATCAGCTCAGTCAGTGAATACAAAAAAGG AATTATTTTTCCCTTTGAGGGTCTTTTATACATCTCTCCTCCAACCCCACCCTCTATTCTGTT TCTTCCTCCTCACATGGGGGTACACATACACAGCTTCCTCTTTTGGTTCCATCCTTACCACCA CACCACACGCACACTCCACATGCCCAGCAGAGTGGCACTTGGTGGCCAGAAAGTGTGAGCCTC ATGATCTGCTGTCTGTAGTTCTGTGAGCTCAGGTCCCTCAAAGGCCTCGGAGCACCCCCTTCC TTGTGACTGAGCCAGGGCCTGCATTTTTGGTTTTCCCCACCCCACACATTCTCAACCATAGTC CTTCTAACAATACCAATAGCTAGGACCCGGCTGCTGTGCACTGGGACTGGGGATTCCACATGT TTGCCTTGGGAGTCTCAAGCTGGACTGCCAGCCCCTGTCCTCCCTTCACCCCCATTGCGTATG AGCATTTCAGAACTCCAAGGAGTCACAGGCATCTTTATAGTTCACGTTAACATATAGACACTG TTGGAAGCAGTTCCTTCTAAAAGGGTAGCCCTGGACTTAATACCAGCCGGATACCTCTGGCCC CCACCCCATTACTGTACCTCTGGAGTCACTACTGTGGGTCGCCACTCCTCTGCTACACAGCAC GGCTTTTTCAAGGCTGTATTGAGAAGGGAAGTTAGGAAGAAGGGTGTGCTGGGCTAACCAGCC CACAGAGCTCACATTCCTGTCCCTTGGGTGAAAAATACATGTCCATCCTGATATCTCCTGAAT TCAGAAATTAGCCTCCACATGTGCAATGGCTTTAAGAGCCAGAAGCAGGGTTCTGGGAATTTT GCAAGTTACCTGTGGCCAGGTGTGGTCTCGGTTACCAAATACGGTTACCTGCAGCTTTTTAGT CCTTTGTGCTCCCACGGGTCTACAGAGTCCCATCTGCCCAAAGGTCTTGAAGCTTGACAGGAT GTTTTCGATTACTCAGTCTCCCAGGGCACTACTGGTCCGTAGGATTCGATTGGTCGGGGTAGG AGAGTTAAACAACATTTAAACAGAGTTCTCTCAAAAATGTCTAAAGGGATTGTAGGTAGATAA CATCCAATCACTGTTTGCACTTATCTGAAATCTTCCCTCTTGGCTGCCCCCAGGTATTTACTG TGGAGAACATTGCATAGGAATGTCTGGAAAAAGCTTCTACAACTTGTTACAGCCTTCACATTT GTAGAAGCTTT
78	OPA1-ND6-3'UTR*	GTGCTGCCCGCCTAGAAAGGGTGAAGTGGTTGTTTCCGTGACGGACTGAGTACGGGTGCCTGT CAGGCTCTTGCGGAAGTCCATGCGCCATTGGGAGGGCCTCGGCCGCGGCTCTGTGCCCTTGCT GCTGAGGGCCACTTCCTGGGTCATTCCTGGACCGGGAGCCGGGCTGGGGCTCACACGGGGGCT CCCGCGTGGCCGTCTCGGCGCCTGCGTGACCTCCCCGCCGGCGGGATGTGGCGACTACGTCGG GCCGCTGTGGCCTGATGATGTATGCTTTGTTTCTGTTGAGTGTGGGTTTAGTAATGGGGTTTG TGGGGTTTTCTTCTAAGCCTTCTCCTATTTATGGGGGTTTAGTATTGATTGTTAGCGGTGTGG TCGGGTGTGTTATTATTCTGAATTTTGGGGGAGGTTATATGGGTTTAATGGTTTTTTTAATTT ATTTAGGGGCAATGATGGTTGTCTTTGGATATACTACAGCGATGGCTATTGAGGAGTATCCTG AGGCATGGGGGTCAGGGGTTGAGGTCTTGGTGAGTGTTTTAGTGGGGTTAGCGATGGAGGTAG GATTGGTGCTGTGGGTGAAAGAGTATGATGGGGTGGTGGTTGTGGTAAACTTTAATAGTGTAG GAAGCTGGATGATTTATGAAGGAGAGGGGTCAGGGTTGATTCGGGAGGATCCTATTGGTGCGG GGGCTTTGTATGATTATGGGCGTTGGTTAGTAGTAGTTACTGGTTGGACATTGTTTGTTGGTG

配列	表記	配列
		TATATATTGTAATTGAGATTGCTCGGGGGAATTAGGAGCACTGGGACGCCCACCGCCCCTTTC CCTCCGCTGCCAGGCGAGCATGTTGTGGTAATTCTGGAACACAAGAAGAGAAATTGCTGGGTT TAGAACAAGATTATAAACGAATTCGGTGCTCAGTGATCACTTGACAGTTTTTTTTTTTTTAA ATATTACCCAAAATGCTCCCCAAATAAGAAATGCATCAGCTCAGTCAGTGAATACAAAAAAGG AATTATTTTCCCTTTGAGGGTCTTTTATACATCTCTCCTCCAACCCCACCCTCTATTCTGTT TCTTCCTCCTCACATGGGGGTACACATACACAGCTTCCTCTTTTGGTTCCATCCTTACCACCA CACCACACGCACACTCCACATGCCCAGCAGAGTGGCACTTGGTGGCCAGAAAGTGTGAGCCTC ATGATCTGCTGTCTGTAGTTCTGTGAGCTCAGGTCCCTCAAAGGCCTCGGAGCACCCCCTTCC TTGTGACTGAGCCAGGGCCTGCATTTTTGGTTTTCCCCACCCCACACATTCTCAACCATAGTC CTTCTAACAATACCAATAGCTAGGACCCGGCTGCTGTGCACTGGGACTGGGGATTCCACATGT TTGCCTTGGGAGTCTCAAGCTGGACTGCCA
79	OPA1-opt_ND6-3'UTR	GTGCTGCCCGCCTAGAAAGGGTGAAGTGGTTGTTTCCGTGACGGACTGAGTACGGGTGCCTGT CAGGCTCTTGCGGAAGTCCATGCGCCATTGGGAGGGCCTCGGCCGCGGCTCTGTGCCCTTGCT GCTGAGGGCCACTTCCTGGGTCATTCCTGGACCGGGAGCCGGGCTGGGGCTCACACGGGGGCT CCCGCGTGGCCGTCTCGGCGCCTGCGTGACCTCCCCGCCGGCGGGATGTGGCGACTACGTCGG GCCGCTGTGGCCTGATGATGTACGCCCTGTTCCTGCTGAGCGTGGGCCTGGTGATGGGCTTCG TGGGCTTCAGCAGCAAGCCCAGCCCCATCTACGGCGGCCTGGTGCTGATCGTGAGCGGCGTGG TGGGCTGCGTGATCATCCTGAACTTCGGCGGCGGCTACATGGGCCTGATGGTGTTCCTGATCT ACCTGGGCGGCATGATGGTGGTGTTCGGCTACACCACCGCCATGGCCATCGAGGAGTACCCCG AGGCCTGGGGCAGCGGCGTGGAGGTGCTGGTGAGCGTGCTGGTGGGCCTGGCCATGGAGGTGG GCCTGGTGCTGTGGGTGAAGGAGTACGACGGCGTGGTGGTGGTGGTGAACTTCAACAGCGTGG GCAGCTGGATGATCTACGAGGGCGAGGGCAGCGGCCTGATCCGCGAGGACCCCATCGGCGCCG GCGCCCTGTACGACTACGGCGCTGGCTGGTGGTGGTGACCGGCTGGACCCTGTTCGTGGGCG TGTACATCGTGATCGAGATCGCCCGCGGCAACTAAGAGCACTGCGACGCCCACCGCCCCTTTC CCTCCGCTGCCAGGCGAGCATGTTGTGGTAATTCTGGAACACAAGAAGAGAAATTGCTGGGTT TAGAACAAGATTATAAACGAATTCGGTGCTCAGTGATCACTTGACAGTTTTTTTTTTTTTAA ATATTACCCAAAATGCTCCCCAAATAAGAAATGCATCAGCTCAGTCAGTGAATACAAAAAAGG AATTATTTTCCCTTTGAGGGTCTTTTATACATCTCTCCTCCAACCCCACCCTCTATTCTGTT TCTTCCTCCTCACATGGGGGTACACATACACAGCTTCCTCTTTTGGTTCCATCCTTACCACCA CACCACACGCACACTCCACATGCCCAGCAGAGTGGCACTTGGTGGCCAGAAAGTGTGAGCCTC ATGATCTGCTGTCTGTAGTTCTGTGAGCTCAGGTCCCTCAAAGGCCTCGGAGCACCCCCTTCC TTGTGACTGAGCCAGGGCCTGCATTTTTGGTTTTCCCCACCCCACACATTCTCAACCATAGTC CTTCTAACAATACCAATAGCTAGGACCCGGCTGCTGTGCACTGGGACTGGGGATTCCACATGT TTGCCTTGGGAGTCTCAAGCTGGACTGCCAGCCCCTGTCCTCCCTTCACCCCCATTGCGTATG AGCATTTCAGAACTCCAAGGAGTCACAGGCATCTTTATAGTTCACGTTAACATATAGACACTG TTGGAAGCAGTTCCTTCTAAAAGGGTAGCCCTGGACTTAATACCAGCCGGATACCTCTGGCCC CCACCCCATTACTGTACCTCTGGAGTCACTACTGTGGGTCGCCACTCCTCTGCTACACAGCAC GGCTTTTTTCAAGGCTGTATTGAGAAGGGAAGTTAGGAAGAAGGGTGTGCTGGGCTAACCAGCC CACAGAGCTCACATTCCTGTCCCTTGGGTGAAAAATACATGTCCATCCTGATATCTCCTGAAT TCAGAAATTAGCCTCCACATGTGCAATGGCTTTAAGAGCCAGAAGCAGGGTTCTGGGAATTTT GCAAGTTACCTGTGGCCAGGTGTGGTCTCGGTTACCAAATACGGTTACCTGCAGCTTTTTAGT CCTTTGTGCTCCCACGGGTCTACAGAGTCCCATCTGCCCAAAGGTCTTGAAGCTTGACAGGAT GTTTTCGATTACTCAGTCTCCCAGGGCACTACTGGTCCGTAGGATTCGATTGGTCGGGGTAGG AGAGTTAAACAACATTTAAACAGAGTTCTCTCAAAAATGTCTAAAGGGATTGTAGGTAGATAA CATCCAATCACTGTTTGCACTTATCTGAAATCTTCCCTCTTGGCTGCCCCCAGGTATTTACTG TGGAGAACATTGCATAGGAATGTCTGGAAAAAGCTTCTACAACTTGTTACAGCCTTCACATTT GTAGAAGCTTT
80	OPA1-opt_ND6-3'UTR*	GTGCTGCCCGCCTAGAAAGGGTGAAGTGGTTGTTTCCGTGACGGACTGAGTACGGGTGCCTGT CAGGCTCTTGCGGAAGTCCATGCGCCATTGGGAGGGCCTCGGCCGCGGCTCTGTGCCCTTGCT GCTGAGGGCCACTTCCTGGGTCATTCCTGGACCGGGAGCCGGGCTGGGGCTCACACGGGGGCT CCCGCGTGGCCGTCTCGGCGCCTGCGTGACCTCCCCGCCGGCGGGATGTGGCGACTACGTCGG GCCGCTGTGGCCTGATGATGTACGCCCTGTTCCTGCTGAGCGTGGGCCTGGTGATGGGCTTCG TGGGCTTCAGCAGCAAGCCCAGCCCCATCTACGGCGGCCTGGTGCTGATCGTGAGCGGCGTGG TGGGCTGCGTGATCATCCTGAACTTCGGCGGCGGCTACATGGGCCTGATGGTGTTCCTGATCT ACCTGGGCGGCATGATGGTGGTGTTCGGCTACACCACCGCCATGGCCATCGAGGAGTACCCCG AGGCCTGGGGCAGCGGCGTGGAGGTGCTGGTGAGCGTGCTGGTGGGCCTGGCCATGGAGGTGG GCCTGGTGCTGTGGGTGAAGGAGTACGACGGCGTGGTGGTGGTGGTGAACTTCAACAGCGTGG

配列	表記	配列
		GCAGCTGGATGATCTACGAGGGCGAGGGCAGCGGCCTGATCCGCGAGGACCCCATCGGCGCCG GCGCCCTGTACGACTACGGCCGCTGGCTGGTGGTGGTGACCGGCTGGACCCTGTTCGTGGGCG TGTACATCGTGATCGAGATCGCCCGCGGCAACTAAGAGCACTGGGACGCCCACCGCCCCTTTC CCTCCGCTGCCAGGCGAGCATGTTGTGGTAATTCTGGAACACAAGAAGAGAAATTGCTGGGTT TAGAACAAGATTATAAACGAATTCGGTGCTCAGTGATCACTTGACAGTTTTTTTTTTTTTAA ATATTACCCAAAATGCTCCCCAAATAAGAAATGCATCAGCTCAGTCAGTGAATACAAAAAAGC AATTATTTTTCCCTTTGAGGGTCTTTTATACATCTCTCCTCCAACCCCACCCTCTATTCTGTT TCTTCCTCCTCACATGGGGGTACACATACACAGCTTCCTCTTTTGGTTCCATCCTTACCACCA CACCACACGCACACTCCACATGCCCAGCAGAGTGGCACTTGGTGGCCAGAAAGTGTGAGCCTC ATGATCTGCTGTCTGTAGTTCTGTGAGCTCAGGTCCCTCAAAGGCCTCGGAGCACCCCCTTCC TTGTGACTGAGCCAGGGCCTGCATTTTTGGTTTTCCCCACCCCACACATTCTCAACCATAGTC CTTCTAACAATACCAATAGCTAGGACCCGGCTGCTGTGCACTGGGACTGGGGATTCCACATGT TTGCCTTGGGAGTCTCAAGCTGGACTGCCA
81	OPA1-ND1-3'UTR	GTGCTGCCCGCCTAGAAAGGGTGAAGTGGTTGTTTCCGTGACGGACTGAGTACGGGTGCCTGT CAGGCTCTTGCGGAAGTCCATGCGCCATTGGGAGCGCCTCGGCCCCGGCTCTGTGCCCTTGCT GCTGAGGGCCACTTCCTGGGTCATTCCTGGACCGGGAGCCGGGCTGGGGCTCACACGGGGGCT CCCGCGTGGCCGTCTCGGCGCCTGCGTGACCTCGCCGCCGGCGGGATGTGGCGACTACGTCGC GCCGCTGTGGCCTGATGGCCAACCTCCTACTCCTCATTGTACCCATTCTAATCGCAATGGCAT TCCTAATGCTTACCGAACGAAAAATTCTAGGCTATATGCAACTACGCAAAGGCCCCAACGTTG TAGGCCCCTACGGGCTACTACAACCCTTCGCTGACGCCATAAAACTCTTCACCAAAGAGCCCC TAAAACCCGCCACATCTACCATCACCCTCTACATCACCGCCCCGACCTTAGCTCTCACCATCG CTCTTCTACTATGGACCCCCCTCCCCATGCCCAACCCCCTGGTCAACCTCAACCTAGGCCTCC TATTTATTCTAGCCACCTCTAGCCTAGCCGTTTACTCAATCCTCTGGTCAGGGTGGGCATCAA ACTCAAACTACGCCCTGATCGGCGCACTGCGAGCAGTAGCCCAAACAATCTCATATGAAGTCA CCCTAGCCATCATTCTACTATCAACATTACTAATGAGTGGCTCCTTTAACCTCTCCACCCTTA TCACAACACAAGAACACCTCTGGTTACTCCTGCCATCATGGCCCTTGGCCATGATGTGGTTTA TCTCCACACTAGCAGAGACCAACCGAACCCCCTTCGACCTTGCCGAAGGGGAGTCCGAACTAG TCTCAGGCTTCAACATCGAATACGCCGCAGGCCCCTTCGCCCTATTCTTCATGGCCGAATACA CAAACATTATTATGATGAACACCCTCACCACTACAATCTTCCTAGGAACAACATATGACGCAC TCTCCCCTGAACTCTACACAACATATTTTGTCACCAAGACCCTACTTCTAACCTCCCTGTTCT TATGGATTCGAACAGCATACCCCCGATTCCGCTACGACCAACTCATGCACCTCCTATGGAAAA ACTTCCTACCACTCACCCTAGCATTACTTATGTGGTATGTCTCCATGCCCATTACAATCTCCA GCATTCCCCCTCAAACCTAAGAGCACTGGGACGCCCACCGCCCCTTTCCCTCCGCTGCCAGGC GAGCATGTTGTGGTAATTCTGGAACACAAGAACAGAAATTGCTGGGTTTAGAACAAGATTATA AACGAATTCGGTGCTCAGTGATCACTTGACAGTTTTTTTTTTTTTTAAATATTACCCAAAATG CTCCCCAAATAAGAAATGCATCAGCTCAGTCAGTGAATACAAAAAAGGAATTATTTTTCCCTT TGAGGGTCTTTTATACATCTCTCCTCCAACCCCACCCTCTATTCTGTTTCTTCCTCCTCACAT GGGGGTACACATACACAGCTTCCTCTTTTGGTTCCATCCTTACCACCACACCACACGCACACT CCACATGCCCAGCAGAGTGGCACTTGGTGGCCAGAAAGTGTGAGCCTCATGATCTGCTGTCTG TAGTTCTGTGAGCTCAGGTCCCTCAAAGGCCTCGGAGCACCCCCTTCCTTGTGACTGAGCCAG GGCCTGCATTTTTGGTTTTCCCCACCCCACACATTCTCAACCATAGTCCTTCTAACAATACCA ATAGCTAGGACCCGGCTGCTGTGCACTGGGACTGGGGATTCCACATGTTTGCCTTGGGAGTCT CAAGCTGGACTGCCAGCCCCTGTCCTCCCTTCACCCCCATTGCGTATGAGCATTTCAGAACTC CAAGGAGTCACAGGCATCTTTATAGTTCACGTTAACATATAGACACTGTTGGAAGCAGTTCCT TCTAAAAGGGTAGCCCTGGACTTAATACCAGCCGGATACCTCTGGCCCCCACCCCATTACTGT ACCTCTGGAGTCACTACTGTGGGTCGCCACTCCTCTGCTACACAGCACGGCTTTTTCAAGGCT GTATTGAGAAGGGAAGTTAGGAAGAAGGGTGTGCTGGGCTAACCAGCCCACAGAGCTCACATT CCTGTCCCTTGGGTGAAAAATACATGTCCATCCTGATATCTCCTGAATTCAGAAATTAGCCTC CACATGTGCAATGGCTTTAAGAGCCAGAAGCAGGGTTCTGGGAATTTTGCAAGTTACCTGTGG CCAGGTGTGGTCTCGGTTACCAAATACGGTTACCTGCAGCTTTTTAGTCCTTTGTGCTCCCAC GGGTCTACAGAGTCCCATCTGCCCAAAGGTCTTGAAGCTTGACAGGATGTTTTCGATTACTCA GTCTCCCAGGGCACTACTGGTCCGTAGGATTCGATTGGTCGGGGGTAGGAGAGTTAAACAACAT TTAAACAGAGTTCTCTCAAAAATGTCTAAAGGGATTGTAGGTAGATAACATCCAATCACTGTT TGCACTTATCTGAAATCTTCCCTCTTGGCTGCCCCCAGGTATTTACTGTGGAGAACATTGCAT AGGAATGTCTGGAAAAAGCTTCTACAACTTGTTACAGCCTTCACATTTGTAGAAGCTTT

配列	表記	配列
82	OPA1-ND1-3'UTR*	GTGCTGCCCGCCTAGAAAGGGTGAAGTGGTTGTTTCCGTGACGGACTGAGTACGGGTGCCTGT CAGGCTCTTGCGGAAGTCCATGCGCCATTGGGAGGGCCTCGGCCGCGGCTCTGTGCCCTTGCT GCTGAGGGCCACTTCCTGGGTCATTCCTGGACCGGGAGCCGGGCTGGGGCTCACACGGGGGCT CCCGCGTGGCCGTCTCGGCGCCTGCGTGACCTCCCCGCCGGCGGGATGTGGCGACTACGTCGG GCCGCTGTGGCCTGATGGCCAACCTCCTACTCCTCATTGTACCCATTCTAATCGCAATGGCAT TCCTAATGCTTACCGAACGAAAAATTCTAGGCTATATGCAACTACGCAAAGGCCCCAACGTTG TAGGCCCCTACGGGCTACTACAACCCTTCGCTGACGCCATAAAACTCTTCACCAAAGAGCCCC TAAAACCCGCCACATCTACCATCACCCTCTACATCACCGCCCCGACCTTAGCTCTCACCATCG CTCTTCTACTATGGACCCCCCTCCCCATGCCCAACCCCCTGGTCAACCTCAACCTAGGCCTCC TATTTATTCTAGCCACCTCTAGCCTAGCCGTTTACTCAATCCTCTGGTCAGGGTGGCATCAA ACTCAAACTACGCCCTGATCGGCGCACTGCGAGCAGTAGCCCAAACAATCTCATATGAAGTCA CCCTAGCCATCATTCTACTATCAACATTACTAATGAGTGGCTCCTTTAACCTCTCCACCCTTA TCACAACACAAGAACACCTCTGGTTACTCCTGCCATCATGGCCCTTGGCCATGATGTGGTTTA TCTCCACACTAGCAGAGACCAACCGAACCCCCTTCGACCTTGCCGAAGGGGAGTCCGAACTAG TCTCAGGCTTCAACATCGAATACGCCGCAGGCCCCTTCGCCCTATTCTTCATGGCCGAATACA CAAACATTATTATGATGAACACCCTCACCACTACAATCTTCCTAGGAACAACATATGACGCAC TCTCCCCTGAACTCTACACAACATATTTTGTCACCAAGACCCTACTTCTAACCTCCCTGTTCT TATGGATTCGAACAGCATACCCCCGATTCCGCTACGACCAACTCATGCACCTCCTATGGAAAA ACTTCCTACCACTCACCCTAGCATTACTTATGTGGTATGTCTCCATGCCCATTACAATCTCCA GCATTCCCCCTCAAACCTAAGAGCACTGGGACGCCCACCGCCCCTTTCCCTCCGCTGCCAGGC GAGCATGTTGTGGTAATTCTGGAACACAAGAAGAGAAATTGCTGGGTTTAGAACAAGATTATA AACGAATTCGGTGCTCAGTGATCACTTGACAGTTTTTTTTTTTTTTAAATATTACCCAAAATG CTCCCCAAATAAGAAATGCATCAGCTCAGTCAGTGAATACAAAAAAGGAATTATTTTTCCCTT TGAGGGTCTTTTATACATCTCTCCTCCAACCCCACCCTCTATTCTGTTTCTTCCTCCTCACAT GGGGGTACACATACACAGCTTCCTCTTTTGGTTCCATCCTTACCACCACACCACACGCACACT CCACATGCCCAGCAGAGTGGCACTTGGTGGCCAGAAAGTGTGAGCCTCATGATCTGCTGTCTG TAGTTCTGTGAGCTCAGGTCCCTCAAAGGCCTCGGAGCACCCCCTTCCTTGTGACTGAGCCAG GGCCTGCATTTTTGGTTTTCCCCACCCCACACATTCTCAACCATAGTCCTTCTAACAATACCA ATAGCTAGGACCCGGCTGCTGTGCACTGGGACTGGGGATTCCACATGTTTGCCTTGGGAGTCT CAAGCTGGACTGCCA
83	OPA1-opt_ND1-3'UTR	GTGCTGCCCGCCTAGAAAGGGTGAAGTGGTTGTTTCCGTGACGGACTGAGTACGGGTGCCTGT CAGGCTCTTGCGGAAGTCCATGCGCCATTGGGAGGGCCTCGGCCGCGGCTCTGTGCCCTTGCT GCTGAGGGCCACTTCCTGGGTCATTCCTGGACCGGGAGCCGGGCTGGGGCTCACACGGGGGCT CCCGCGTGGCCGTCTCGGCGCCTGCGTGACCTCCCCGCCGGCGGGATGTGGCGACTACGTCGG GCCGCTGTGGCCTGATGGCCAACCTGCTGCTGCTGATCGTGCCCATCCTGATCGCCATGGCCT TCCTGATGCTGACCGAGCGCAAGATCCTGGGCTACATGCAGCTGCGCAAGGGCCCCAACGTGG TGGGCCCCTACGGCCTGCTGCAGCCCTTCGCCGACGCCATCAAGCTGTTCACCAAGGAGCCCC TGAAGCCCGCCACCAGCACCATCACCCTGTACATCACCGCCCCCACCCTGGCCCTGACCATCG CCCTGCTGCTGTGGACCCCCCTGCCCATGCCCAACCCCCTGGTGAACCTGAACCTGGGCCTGC TGTTCATCCTGGCCACCAGCAGCCTGGCCGTGTACAGCATCCTGTGGAGCGGCTGGGCCAGCA ACAGCAACTACGCCCTGATCGGCGCCCTGCGCGCCGTGGCCCAGACCATCAGCTACGAGGTGA CCCTGGCCATCATCCTGCTGAGCACCCTGCTGATGAGCGGCAGCTTCAAGCTGAGCACCCTGA TCACCACCCAGGAGCACCTGTGGCTGCTGCTGCCCAGCTGGCCCCTGGCCATGATGTGGTTCA TCAGCACCCTGGCCGAGACCAACCGCACCCCCTTCGACCTGGCCGAGGGCGAGAGCGAGCTGG TGAGCGGCTTCAACATCGAGTACGCCGCCGGCCCCTTCGCCCTGTTCTTCATGGCCGAGTACA CCAACATCATCATGATGAACACCCTGACCACCACCATCTTCCTGGGCACCACCTACGACGCCC TGAGCCCCGAGCTGTACACCACCTACTTCGTGACCAAGACCCTGCTGCTGACCAGCCTGTTCC TGTGGATCCGCACCGCCTACCCCCGCTTCCGCTACGACCAGCTGATGCACCTGCTGTGGAAGA ACTTCCTGCCCCTGACCCTGGCCCTGCTGATGTGGTACGTGAGCATGCCCATCACCATCAGCA GCATCCCCCCCCAGACCTAAGAGCACTGGGACGCCCACCGCCCCTTTCCCTCCGCTGCCAGGC GAGCATGTTGTGGTAATTCTGGAACACAAGAAGAGAAATTGCTGGGTTTAGAACAAGATTATA AACGAATTCGGTGCTCAGTGATCACTTGACAGTTTTTTTTTTTTTAAATATTACCCAAAATG CTCCCCAAATAAGAAATGCATCAGCTCAGTCAGTGAATACAAAAAAGGAATTATTTTTCCCTT TGAGGGTCTTTTATACATCTCTCCTCCAACCCCACCCTCTATTCTGTTTCTTCCTCCTCACAT GGGGGTACACATACACAGCTTCCTCTTTTGGTTCCATCCTTACCACCACACCACACGCACACT CCACATGCCCAGCAGAGTGGCACTTGGTGGCCAGAAAGTGTGAGCCTCATGATCTGCTGTCTG TAGTTCTGTGAGCTCAGGTCCCTCAAAGGCCTCGGAGCACCCCCTTCCTTGTGACTGAGCCAG

配列	表記	配列
		GGCCTGCATTTTTGGTTTTCCCCACCCCACACATTCTCAACCATAGTCCTTCTAACAATACCA ATAGCTAGGACCCGGCTGCTGTGCACTGGGACTGGGGATTCCACATGTTTGCCTTGGGAGTCT CAAGCTGGACTGCCAGCCCCTGTCCTCCCTTCACCCCCATTGCGTATGAGCATTTCAGAACTC CAAGGAGTCACAGGCATCTTTATAGTTCACGTTAACATATAGACACTGTTGGAAGCAGTTCCT TCTAAAAGGGTAGCCCTGGACTTAATACCAGCCGGATAGCTCTGGCCCCCACCCCATTACTGT ACCTCTGGAGTCACTACTGTGGGTCGCCACTCCTCTGCTACACAGCACGGCTTTTTCAAGGCT GTATTGAGAAGGGAAGTTAGGAAGAAGGGTGTGCTGGGCTAACCAGCCCACAGAGCTCACATT CCTGTCCCTTGGGTGAAAAATACATGTCCATCCTGATATCTCCTGAATTCAGAAATTAGCCTC CACATGTGCAATGGCTTTAAGAGCCAGAAGCAGGGTTCTGGGAATTTTGCAAGTTACCTGTGG CCAGGTGTGGTCTCGGTTACCAAATACGGTTACCTGCAGCTTTTTAGTCCTTTGTGCTCCCAC GGGTCTACAGAGTCCCATCTGCCCAAAGGTCTTGAAGCTTGACAGGATGTTTTCGATTACTCA GTCTCCCAGGGCACTACTGGTCCGTAGGATTCGATTGGTCGGGGTAGGAGAGTTAAACAACAT TTAAACAGAGTTCTCTCAAAAATGTCTAAAGGGATTGTAGGTAGATAACATCCAATCACTGTT TGCACTTATCTGAAATCTTCCCTCTTGGCTGCCCCCAGGTATTTACTGTGGAGAACATTGCAT AGGAATGTCTGGAAAAAGCTTCTACAACTTGTTACAGCCTTCACATTTGTAGAAGCTTT
84	OPA1-opt_ND1-3'UTR*	GTGCTGCCCGCCTAGAAAGGGTGAAGTGGTTGTTTCCGTGACGGACTGAGTACGGGTGCCTGT CAGGCTCTTGCGGAAGTCCATGCGCCATTGGGAGGGCCTCGGCCGCGGCTCTGTGCCCTTGCT GCTGAGGGCCACTTCCTGGGTCATTCCTGGACCGGGAGCCGGGCTGGGGCTCACACGGGGCT CCCGCGTGGCCGTCTCGGCGCCTGCGTGACCTCCCCGCCGGCGGGATGTGGCGACTACGTCGG GCCGCTGTGGCCTGATGGCCAACCTGCTGCTGCTGATCGTGCCCATCCTGATCGCCATGGCCT TCCTGATGCTGACCGAGCGCAAGATCCTGGGCTACATGCAGCTGCGCAAGGGCCCCAACGTGG TGGGCCCCTACGGCCTGCTGCAGCCCTTCGCCGACGCCATCAAGCTGTTCACCAAGGAGCCCC TGAAGCCCGCCACCAGCACCATCACCCTGTACATCACCGCCCCCACCCTGGCCCTGACCATCG CCCTGCTGCTGTGGACCCCCCTGCCCATGCCCAACCCCCTGGTGAACCTGAACCTGGGCCTGC TGTTCATCCTGGCCACCAGCAGCCTGGCCGTGTACAGCATCCTGTGGAGCGGCTGGGCCAGCA ACAGCAACTACGCCCTGATCGGCGCCCTGCGCGCCGTGGCCCAGACCATCAGCTACGAGGTGA CCCTGGCCATCATCCTGCTGAGCACCCTGCTGATGAGCGGCAGCTTCAACCTGAGCACCCTGA TCACCACCCAGGAGCACCTGTGGCTGCTGCTGCCCAGCTGGCCCCTGGCCATGATGTGGTTCA TCAGCACCCTGGCCGAGACCAACCGCACCCCCTTCGACCTGGCCGAGGGCGAGAGCGAGCTGG TGAGCGGCTTCAACATCGAGTACGCCGCCGGCCCCTTCGCCCTGTTCTTCATGGCCGAGTACA CCAACATCATCATGATGAACACCCTGACCACCACCATCTTCCTGGGCACCACCTACGACGCCC TGAGCCCCGAGCTGTACACCACCTACTTCGTGACCAAGACCCTGCTGCTGACCAGCCTGTTCC TGTGGATCCGCACCGCCTACCCCCGCTTCCGCTACGACCAGCTGATGCACCTGCTGTGGAAGA ACTTCCTGCCCCTGACCCTGGCCCTGCTGATGTGGTACGTGAGCATGCCCATCACCATCAGCA GCATCCCCCCCCAGACCTAAGAGCACTGGGACGCCCACCGCCCCTTTCCCTCCGCTGCCAGGC GAGCATGTTGTGGTAATTCTGGAACACAAGAAGAGAAATTGCTGGGTTTAGAACAAGATTATA AACGAATTCGGTGCTCAGTGATCACTTGACAGTTTTTTTTTTTTTTAAATATTACCCAAAATG CTCCCCAAATAAGAAATGCATCAGCTCAGTCAGTGAATACAAAAAAGGAATTATTTTTCCCTT TGAGGGTCTTTTATACATCTCTCCTCCAACCCCACCCTCTATTCTGTTTCTTCCTCCTCACAT GGGGGTACACATACACAGCTTCCTCTTTTGGTTCCATCCTTACCACCACACCACACGCACACT CCACATGCCCAGCAGAGTGGCACTTGGTGGCCAGAAAGTGTGAGCCTCATGATCTGCTGTCTG TAGTTCTGTGAGCTCAGGTCCCTCAAAGGCCTCGGAGCACCCCCTTCCTTGTGACTGAGCCAG GGCCTGCATTTTGGTTTTCCCCACCCCACACATTCTCAACCATAGTCCTTCTAACAATACCA ATAGCTAGGACCCGGCTGCTGTGCACTGGGACTGGGGATTCCACATGTTTGCCTTGGGAGTCT CAAGCTGGACTGCCA
85	β-アクチン-S プライマー	CGAGATCGTGCGGGACAT
86	β-アクチン-A プライマー	CAGGAAGGAGGGCTGGAAC
87	ND4-S プライマー	CTGCCTACGACAAACAGAC
88	ND4-A プライマー	AGTGCGTTCGTAGTTTGAG
89	ND6-F プライマー	ATGATGTATGCTTTGTTTCTG
90	ND6-R プライマー	CTAATTCCCCCGAGCAATCTC

配列	表記	配列
91	ND6-S プライマー	AGTGTGGGTTTAGTAATG
92	ND6-A プライマー	TGCCTCAGGATACTCCTC
93	β-アクチン-F プライマー	CTCCATCCTGGCCTCGCTGT
94	β-アクチン-R プライマー	GCTGTCACCTTCACCGTTCC
95	ND6-F プライマー	GGGTTTTCTTCTAAGCCTTCTCC
96	ND6-R プライマー	CCATCATACTCTTTCACCCACAG
97	opt_ND6-F プライマー	CGCCTGCTGACCGGCTGCGT
98	opt_ND6-R	CCAGGCCTCGGGGTACTCCT
99	ND1-F プライマー	ATGGCCGCATCTCCGCACACT
100	ND1-R プライマー	TTAGGTTTGAGGGGGAATGCT
101	ND1-F プライマー	AACCTCAACCTAGGCCTCCTA
102	ND1-R プライマー	TGGCAGGAGTAACCAGAGGTG
103	ND1-F プライマー	AGGAGGCTCTGTCTGGTATCTTG
104	ND1-R プライマー	TTTTAGGGGCTCTTTGGTGAA
105	opt-ND1-F プライマー	GCCGCCTGCTGACCGGCTGCGT
106	opt-ND1-R プライマー	TGATGTACAGGGTGATGGTGCTGG
107	ND4-S プライマー	GCCAACAGCAACTACGAGC
108	ND4-A プライマー	TGATGTTGCTCCAGCTGAAG
109	opt-ND4-S プライマー	GCCTGACCCTGATCCTGAAC
110	opt-ND4-A プライマー	GTGCGCTCGTAGTTGCTGTT
111	hsACO2	GGGCAGTGCCTCCCCGCCCCGCCGCTGGCGTCAAGTTCAGCTCCACGTGTGCCATCAGTGCAT CCGATCCGTCCAGCCATGGCTTCCTATTCCAAGATGGTGTGACCAGACATGCTTCCTGCTCCC CGCTTAGCCCACGGAGTGACTGTGGTTGTGGTGGGGGGGTTCTTAAAATAACTTTTTAGCCCC CGTCTTCCTATTTTGAGTTTGGTTCAGATCTTAAGCAGCTCCATGCAACTGTATTTACTTTTG ATGACAAGACTCCCATCTAAAGTTTTTCTCCTGCCTGATCATTTCATTGGTGGCTGAAGGATT CTAGAGAACCTTTTGTTCTTGCAAGGAAAACAAGAATCCAAAACCAGTGACTGTTCTGTGA
112	hsATP5B	GGGGTCTTTGTCCTCTGTACTGTCTCTCTCCTTGCCCCTAACCCAAAAAGCTTCATTTTTCTG TGTAGGCTGCACAAGAGCCTTGATTGAAGATATATTCTTTCTGAACAGTATTTAAGGTTTCCA ATAAAATGTACACCCCTCAG

配列	表記	配列
113	hsAK2	TGTTGGGTCCAAGAAGGAATTTCTTTCCATCCCTGTGAGGCAATGGGTGGGAATGATAGGACA GGCAAAGAGAAGCTTCCTCAGGCTAGCAAAAATATCATTTGATGTATTGATTAAAAAAGCACT TGCTTGATGTATCTTTGGCGTGTGTGCTACTCTCATCTGTGTGTATGTGTGTTGTGTGTGTGT GTGTGTGCATGCACATATGTGTTCACTCTGCTACTTTGTAAGTTTTAGGCTAGGTTGCTTTAC CAGCTGTTTACTTCTTTTTTGTTGTTGTTTTGAGACAAGGTTTCGCTCTGCCACCCTGGCTGG AGTGCAGTGGCGTGATCTTGGCTCACGGCAACCTCTGCCTCCTGGGGCTCAAGCAATTATCCC ACCTCAGCCTCCTGAGCAGCTGGGACTACAGGTGCATGCCACAACACCTGGCTGATATTTGTA TTTTTTGTAGAGACAGGATTTTGCCAAGTTGCCCAGGCTGGTCTTGAACTCCTAGGCTTAAGC AATCCACCCACCTTGGCCTCCTGAAGTGCCAGGATCACAGACGTGAGCCACTACACCCAGCCC AGCTGTTTACTTCTTTAACCATACTTTTGATTTTATTTTTTGACCAAAATGAACTAACCCAGG TAATCTTCCAGGGACCGCAATTCCAGAACCTCATAGTATTTCTTCCATTTCCAGCAGCTGATT AGAAGTCCAGGATCATGTGAAGTCAGGCAGGGTCACAGTTCCTGATGGCACATTATGGACAGA GAATTCCATTTTGTTTTCTAACCCATGATGAAAACCCACGTGAGTCAGTGTGTGAACAGGGAT CATTAATTTTTTCCCCCTAGGTGGAAGGAAAAAGGCACTTACTTTGCAGGTTACAGAAATTAC TGGGAGAGGATATCGTCATAAAAAGAGCCAGGCCAAATTGGAATATTTTTGTGATCTGCATCA TGATGCTGAAAATAGCAATTATTTGGGAATTGGGTTTGAAAACTGAATTGTTGCCAGAGAATT AAACCAGGTGAAAGGTCCTTTTGAATTCAGATTGTCTTCTGAACATCCAGGCTGATCATCTGA GAGCAGTCAAATCTACTTCCCCAAAAAGAGACCAGGGTAGGTTTATTTGCTTTTATTTTTAAT GTTTGCCTGTGTTTCCAAGTGTGAACAAAACAGTGTGTGATCTATTCTTGGATTCATTTTGAT CAGTATTTATTCAAACCCAGTCTCTCTCCAGGACATAAAACTGAAATCAGATATGTTCTTTTT AAGCCCAAACCCTCTCCTTTCTAGATCCAACCCTTCACCCCTAATTTTATGATGGCTATAGCC ATGGACTTCCCCAAGAAAAGATCACCCAGAAATAAGACCACCTGTGACAGTTACCAGCTTTTA TTCATAACCTTAGCTTCCCAACTATTGAGCATTTTCTAAGGTCCCTGCTGTCTTTTGGTCTCT GGTTTGATTTGTGGCAAACAGATGAAGTAACAGACTGCTATGAAGGACCACAAAAACGGCAGC CTCTGGAAAAACCATTAGAAAGTCAGTGGCAGATCCAGTAAATAATATCGCCAGCCTCAGCAT AATCTGCTGCTGACTCGATTCAGTGGACTCTAAAGTGCCCAGCCTCCTGACCTGAGCTCTCCT GCCATCTGTGAGACTACCAGAGGTCTTATCTGCTGTCCACATGGCAACTGGGCATGAGTACCT GGCCACCTTGCTTCCCTCTTTGCCTGGTCCAAGTGAGTGTCTGCTGCCTCTGTCCTGCCTTGT TTTCCTGGCTCTAAACCAACTCCACCCACTCTTAATGGAAACTCAGTCTGGCTTTGTGTGTTT CTGGGAAGCACATGACTTCTGGGAATGGGCAAGGAAGAGGAGTGAAACAAAAACTGTCAGCTA TGTGTGCCTGGTCTGGGATCCTTCTCTGGGTGACAGTGCCATCATGAATCTTAGAATCAGCTC CCC
114	hsALDH2	GAATCATGCAAGCTTCCTCCCTCAGCCATTGATGGAAAGTTCAGCAAGATCAGCAACAAAACC AAGAAAAATGATCCTTGCGTGCTGAATATCTGAAAAGAGAAATTTTTCCTACAAAATCTCTTG GGTCAAGAAAGTTCTAGAATTTGAATTGATAAACATGGTGGGTTGGCTGAGGGTAAGAGTATA TGAGGAACCTTTTAAACGACAACAATACTGCTAGCTTTCAGGATGATTTTTAAAAAATAGATT CAAATGTGTTATCCTCTCTCTGAAACGCTTCCTATAACTCGAGTTTATAGGGGAAGAAAAAGC TATTGTTTACAATTATATCACCATTAAGGCAACTGCTACACCCTGCTTTGTATTCTGGGCTAA GATTCATTAAAAACTAGCTGCTCTTAACTTACA
115	hsCOX10	GAGCACTGGGACGCCCACCGCCCCTTTCCCTCCGCTGCCAGGCGAGCATGTTGTGGTAATTCT GGAACACAAGAAGAGAAATTGCTGGGTTTAGAACAAGATTATAAACGAATTCGGTGCTCAGTG ATCACTTGACAGTTTTTTTTTTTTTTAAATATTACCCAAAATGCTCCCCAAATAAGAAATGCA TCAGCTCAGTCAGTGAATACAAAAAAGGAATTATTTTTCCCTTTGAGGGTCTTTATACATCTC TCCTCCAACCCCACCCTCTATTCTGTTTCTTCCTCCTCACATGGGGGTACACATACACAGCTT CCTCTTTTGGTTCCATCCTTACCACCACACCACACGCACACTCCACATGCCCAGCAGAGTGGC ACTTGGTGGCCAGAAAGTGTGAGCCTCATGATCTGCTGTCTGTAGTTCTGTGAGCTCAGGTCC CTCAAAGGCCTCGGAGCACCCCCTTCCTGGTGACTGAGCCAGGGCCTGCATTTTTGGTTTTCC CCACCCCACACATTCTCAACCATAGTCCTTCTAACAATACCAATAGCTAGGACCCGGCTGCTG TGCACTGGGACTGGGGATTCCACATGTTTGCCTTGGGAGTCTCAAGCTGGACTGCCAGCCCCT GTCCTCCCTTCACCCCCATTGCGTATGAGCATTTCAGAACTCCAAGGAGTCACAGGCATCTTT ATAGTTCACGTTAACATATAGACACTGTTGGAAGCAGTTCCTTCTAAAAGGGTAGCCCTGGAC TTAATACCAGCCGGATACCTCTGGCCCCCACCCCATTACTGTACCTCTGGAGTCACTACTGTG GGTCGCCACTCCTCTGCTACACAGCACGGCTTTTTCAAGGCTGTATTGAGAAGGGAAGTTAGG AAGAAGGGTGTGCTGGGCTAACCAGCCCACAGAGCTCACATTCCTGTCCCTTGGGTGAAAAAT ACATGTCCATCCTGATATCTCCTGAATTCAGAAATTAGCCTCCACATGTGCAATGGCTTTAAG AGCCAGAAGCAGGGTTCTGGGAATTTTGCAAGTTATCCTGTGGCCAGGTGTGGTCTCGGTTAC CAAATACGGTTACCTGCAGCTTTTTAGTCCTTTGTGCTCCCACGGGTCTGCAGAGTCCCATCT

配列	表記	配列
		GCCCAAAGGTCTTGAAGCTTGACAGGATGTTTTCATTACTCAGTCTCCCAGGGCACTGCTGGT CCGTAGGGATTCATTGGTCGGGGTGGGAGAGTTAAACAACATTTAAACAGAGTTCTCTCAAAA ATGTCTAAAGGGATTGTAGGTAGATAACATCCAATCACTGTTTGCACTTATCTGAAATCTTCC CTCTTGGCTGCCCCCAGGTATTTACTGTGGAGAACATTGCATAGGAATGTCTGGAAAAAGCCT CTACAACTTGTTACAGCCTTCACATTTGTACAATTCATTGATTCTCTTTTCCTTCCACAATAA AATGGTATACAAGAAC
116	hsUQCRFS 1	GAGACTTGGACTCAAGTCATAGGCTTCTTTCAGTCTTTATGTCACCTCAGGAGACTTATTTGA GAGGAAGCCTTCTGTACTTGAAGTTGATTTGAAATATGTAAGAATTGATGATGTATTTGCAAA CATTAATGTGAAATAAATTGAATTTAATGTTGAATACTTTCAGGCATTCACTTAATAAAGACA CTGTTAAGCACTGTTATGCTCAGTCATACACGCGAAAGGTACAATGTCTTTTAGCTAATTCTA ATTAAAAATTACAGACTGGTGTACAAGATACTTGTG
117	hsNDUFV1	CCCACCACCCTGGCCTGCTGTCCTGCGTCTATCCATGTGGAATGCTGGACAATAAAGCGAGTG CTGCCCACCCTCCAGCTGCC
118	hsNDUFV2	TTTATATTGAACTGTAAATATGTCACTAGAGAAATAAAATATGGACTTCCAATCTACGTAAAC TTA
119	hsSOD2	ACCACGATCGTTATGCTGAGTATGTTAAGCTCTTTATGACTGTTTTTGTAGTGGTATAGAGTA CTGCAGAATACAGTAAGCTGCTCTATTGTAGCATTTCTTGATGTTGCTTAGTCACTTATTTCA TAAACAACTTAATGTTCTGAATAATTTCTTACTAAACATTTTGTTATTGGGCAAGTGATTGAA AATAGTAAATGCTTTGTGTGATTGA
120	hsCOX6c	TCTTGGAATATAAAGAATTTCTTCAGGTTGAATTACCTAGAAGTTTGTCACTGACTTGTGTTC CTGAACTATGACACATGAATATGTGGGCTAAGAAATAGTTCCTCTTGATAAATAAACAATTAA CAAATACTTTGGACAGTAAGTCTTTCTCAGTTCTTAATGATAATGCAGGGCACTTACTAGCAT AAGAATTGGTTTGGGATTTAACTGTTTATGAAGCTAACTTGATTTCCGTGTTTTGTTAAAATT TCATTGTTCTAGCACATCTTTAACTGTGATAGTT
121	hsIRP1	GAGACGTGCACTTGGTGGTGCGCCCAGGGAGGAAGCCGCACCACCAGCCAGCGCAGGCCCTGG TGGAGAGGCCTCCCTGGCTGCCTCTGGGAGGGGTGCTGCCTTGTAGATGGAGCAAGTGAGCAC TGAGGGTCTGGTGCCAATCCTGTAGCACAAAACCAGAAGTTTCTACATTCTCTATTTTTGTT AATCATCTTCTCTTTTTCCAGAATTTGGAAGCTAGAATGGTGGGAATGTCAGTAGTGCCAGAA AGAGAGAACCAAGCTTGTCTTTAAAGTTACTGATCACAGGACGTTGCTTTTTCACTGTTTCCT ATTAATCTTCAGCTGAACACAAGCAAACCTTCTCAGGAGGTGTCTCCTACCCTCTTATTGTTC CTCTTACGCTCTGCTCAATGAAACCTTCCTCTTGAGGGTCATTTTCCTTTCTGTATTAATTAT ACCAGTGTTAAGTGACATAGATAAGAACTTTGCACACTTCAAATCAGAGCAGTGATTCTCTCT TCTCTCCCCTTTTCCTTCAGAGTGAATCATCCAGACTCCTCATGGATAGGTCGGGTGTTAAAG TTGTTTGATTATGTACCTTTTGATAGATCCACATAAAAAGAAATGTGAAGTTTCTTTTACT ATCTTTTCATTTATCAAGCAGAGACCTTTGTTGGGAGGCGGTTTGGGAGAACACATTTCTAAT TTGAATGAAATGAAATCTATTTTCAGTG
122	hsMRPS12	CAGAAGAAGTGACGGCTGGGGGCACAGTGGGCTGGGCGCCCCTGCAGAACATGAACCTTCCGC TCCTGGCTGCCACAGGGTCCTCCGATGCTGGCCTTTGCGCCTCTAGAGGCAGCCACTCATGGA TTCAAGTCCTGGCTCCGCCTCTTCCATCAGGACCACT
123	hsATPSJ2	AGAGGACACACTCTGCACCCCCCCACCCCACGACCTTGGCCCGAGCCCCTCCGTGAGGAA
124	rnSOD2	AGCCCTTCCGCCAGGCTGTGTGTCAGGCCCGTGGTGGGTGTTTTGTAGTAGTGTAGAGCATTG CA
125	hsOXA1L	CTTATGTTCTGTGCGCATTCTGGCAGGAATTCTGTCTCTTCAGAGACTCATCCTCAAAACAAG ACTTGACACTGTGTCCTTGCCCCAGTCCTAGGAACTGTGGCACACAGAGATGTTCATTTTAAA AACGGATTTCATGAAACACTCTTGTACTTATGTTTATAAGAGAGCACTGGGTAGCCAAGTGAT CTTCCCATTCACAGAGTTAGTAAACCTCTGTACTACATGCTG
126	MTS-COX10	MAASPHTLSSRLLTGCVGGSVWYLERRT
127	MTS-COX8	MSVLTRLLLRGLTRLGSAAPVRPARLHSL
128	MTS-OPA1	MWRLRRAAVA
129	hsCOX10	MAASPHTLSSRLLTGCVGGSVWYLERRT
130	scRPM2	MAFKSFIYSKGYHRSAAQKKTATSFFDSSYQYLRQNQGLVNSDFVLHASELRPHPVVVANVNY NNVDDILHFHDLDSSINNTNNPLTHEELLYNQNVSLPSLKQQQSTNYVNNNNNNQHRYY

配列	表記	配列
131	leSirt5	MPKRSLRCHLWSANASLSPRKDEVTSPKESENLVKGKKNKKSHLRLLLFTASKIGTDSVFDVQ KSKEDCKELGLLFTSLIHSIGSFPFDSEPKAAAVFLPGSLPQLTVLVLAPGSGSCPTGKSTPH LAASGRNAELLRPQNSMIVRQFTCRGTISSHLCAHLRKPHDSRNMARP
132	tbNDUS7	MLRRTSFNFTGRAMISRGSPEWSHRLDLKRGKKTTMMHKLGTSKPNNALQYAQMTL
133	ncQCR2	MISRSALSRGSQLALRRPAAAKTAQRGFAAAAASPAASYEPTTIAG
134	hsATP5G2	MPELILLYVAITLSVAERLVGPGHACAEPSFRSSRCSAPLCLLCSGSSSPATAPHPLKMPACSK FVSTPSLVKSTSQLLSRPLSAVVLKRPEILTDESLSSLAVSCPLTSLVSSRSFQTSAISRDLD TA
135	hsLACTB	MYRLMSAVTARAAAPGGLASSCGRRGVHQPAGLPPLGHGWVGGLGLGLQLALGVKLAGGLRGA AFAQSPAAPDPEASPLAEPPQEQSLAPWSFQTPAPPCSRCFARAIESSRDLL
136	spilv1	MTVLAPLRRLHTRAAFSSYGREIALQKRFLNLNSCSAVRRYGTGFSNNLRIKKLKNAFGVVRA NSTKSTSTVTTASPIKYDSSFVGKTGGEIFHDMMLKHNVKHVFGYPGGAILPVFDAIYRSPHF EFILPRHEQAAGHA
137	gmCOX2	MILCPLEAFIVQHILTISVMGLLSCFRSTVLRKCSKGSSGMSRFLYTNNFQRNLISSGGNESY YGYFNRRSYTSLYMGTGTVGGITSAPLRVPNVGCEGFMCSSHLSITQRNSRLLHSTSKIVPN
138	crATP6	MALQQAAPRVFGLLGRAPVALGQSGILTGSSGFKNQGFNGSLQSVENHVYAQAFSTSSQEEQA APSIQGASGMKLPGMAGSMLLGKSRSGLRTGSMVPFAAQQAMNM
139	hsOPA1	MWRLRRAAVACEVCQSLVKHSSGIEGSLPLQRLHLVSRSIYHSHHPTLKLQRPQLRTSFQQFS SLTNLPLRKLKFSPIKYGYQPRRN
140	hsSDHD	MAVLNRLSAVCGALGGRALLLRTPVVRPAHISAPLQDRFIPENCGVQHIHLSPSHH
141	hsADCK3	MAAILGDTIMVAKGLVKLTQAAVETHLQHLGIGGELIMAARALQSTAVEQIGMFLGKVQGQDK HEEYFAENFGGPEGEFHFSVPHAAGASTDFSSASAPDQSAPPSLGHAHSEGPAPAYVASGPFR EAGFPGQASSPLGRANGRLFANPRDSFSAMGFQRRF
142	osP0644B06 .24-2	MALLLRHSPKLPRAHAILGCERGTVVRGFSSSTCSSLVKEDTVSSSNLNPEYAKKIGGSDFSH DRQSGKELQNPKVSPQEASRASNFMRASKYGNPITANGVHSLPSCGQVVPSRCF
143	Neurospora erassa ATP9 (ncATP9)	MASTRVLASRLASQMAASAKVARPAVRVAQVSKRTIQTGSPLQTLKRTQMTSIVNATTRQAFQ KPA
144	hsGHITM	MLAAPLVCLRTLPSRVPHPAFTKASPVVKNGITKNQWLLTPSRE
145	hsNDUFAB 1	MASRVLSAYVSRLPAAFAPLPRVRMLAVARPLSTALCSAGTQTRLGTLQPALVLAQVPGRVTQ LCRQY
146	hsATP5G3	MFACAKLACTPSLIRAGSRVAYRPISASVLSRPEASRTGEGSTVFNGAQNGVSQLIQREFQTS AISR
147	crATP6 _hsADCK3	MALQQAAPRVFGLLGRAPVALGQSGILTGSSGFKNQGFNGSLQSVENHVYAQAFSTSSQEEQA APSIQGASGMKLPGMAGSMLLGKSRSGLRTGSMVPFAAQQAMNMGGMAAILGDTIMVAKGLVK LTQAAVETHLQHLGIGGELIMAARALQSTAVEQIGMFLGKVQGQDKHEEYFAENFGGPEGEFH FSVPHAAGASTDFSSASAPDQSAPPSLGHAHSEGPAPAYVASGPFREAGFPGQASSPLGRANG RLFANPRDSFSAMGFQRRFGG
148	ncATP9_nc ATP9	MASTRVLASRLASQMAASAKVARPAVRVAQVSKRTIQTGSPLQTLKRTQMTSIVNATTRQAFQ KRAMASTRVLASRLASQMAASAKVARPAVRVAQVSKRTIQTGSPLQTLKRTQMTSIVNATTRQ AFQKRA
149	zmLOC100 282174	MALLRAAVSELRRRGRGALTPLPALSSLLSSLSPRSPASTRPEPNNPHADRRHVIALRRCPPL PASAVLAPELLHARGLLPRHWSHASPLSTSSSSSRPADKAQLTWVDKWIPEAARPY
150	ncATP9_zm LOC100282 174_spilv1_ ncATP9	MASTRVLASRLASQMAASAKVARPAVRVAQVSKRTIQTGSPLQTLKRTQMTSIVNATTRQAFQ KRAMALLRAAVSELRRRGRGALTPLPALSSLLSSLSPRSPASTRPEPNNPHADRRHVIALRRC PPLPASAVLAPELLHARGLLPRHWSHASPLSTSSSSSRPADKAQLTWVDKWIPEAARPYMTVL APLRRLHTRAAFSSYGREIALQKRFLNLNSCSAVRRYGTGFSNNLRIKKLKNAFGVVRANSTK STSTVTTASPIKYDSSFVGKTGGEIFHDMMLKHNVKHVFGYPGGAILPVFDAIYRSPHFEFLL PPHEQAAGHAMASTRVLASRLASQMAASAKVAPPAVRVAQVSKRTIQTGSPLQTLKPTQMTSI VNATTRQAFQKRA
151	zmLOC100 282174_hsA DCK3_crA TP6 _hsATP5G3	MALLRAAVSELRRRGRGALTPLPALSSLLSSLSPRSPASTRPEPNNPHADRRHVIALRRCPPL PASAVLAPELLHARGLLPRHWSHASPLSTSSSSSRPADKAQLTWVDKWIPEAARPYMAAILGD TIMVAKGLVKLTQAAVETHLQHLGIGGELIMAARALQSTAVEQIGMFLGKVQGQDKHEEYFAE NFGGPEGEFHFSVPHAAGASTDFSSASAPDQSAPPSLGHAHSEGPAPAYVASGPFREAGFPGQ AGSPLGRANGRLFANPRDSFSAMGFQRRFMALQQAAPRVFGLLGRAPVALGQSGILTGSSGFK

10

20

30

40

50

配列	表記	配列
		NQGFNGSLQSVENHVYAQAFSTSSQEEQAAPSIQGASGMKLPGMAGSMLLGKSRSGLRTGSMV PFAAQQAMNMMFACAKLACTPSLIRAGSRVAYRPISASVLSRPEASRTGEGSTVFNGAQNGVS QLIQREFQTSAISR
152	zmLOC100 282174_hsA DCK3_hsA TP5G3	MALLRAAVSELRRRGRGALTPLPALSSLLSSLSPRSPASTRPEPNNPHADRRHVIALRRCPPL PASAVLAPELLHARGLLPRHWSHASPLSTSSSSSRPADKAQLTWVDKWIPEAARPYMAAILGD TIMVAKGLVKLTQAAVETHLQHLGIGGELIMAARALQSTAVEQIGMFLGKVQGQDKHEEYFAE NFGGPEGEFHFSVPHAAGASTDFSSASAPDQSAPPSLGHAHSEGPAPAYVASGPFREAGFPGQ ASSPLGRANGRLFANPRDSFSAMGFQRRFMFACAKLACTPSLIRAGSRVAYRPISASVLSRPE ASRTGEGSTVFNGAQNGVSQLIQREFQTSAISR
153	ncATP9_zm LOC100282 174	MASTRVLASRLASQMAASAKVARPAVRVAQVSKRTIQTGSPLQTLKRTQMTSIVNATTRQAFQ KRAMALLRAAVSELRRRGRGALTPLPALSSLLSSLSPRSPASTRPEPNNPHADRRHVIALRRC PPLPASAVLAPELLHARGLLPRHWSHASPLSTSSSSSRPADKAQLTWVDKWIPEAARPY
154	hsADCK3_z mLOC1002 82174_crAT P6 _hsATP5G3	MAAILGDTIMVAKGLVKLTQAAVETHLQHLGIGGELIMAARALQSTAVEQIGMFLGKVQGQDK HEEYFAENFGGPEGEFHFSVPHAAGASTDFSSASAPDQSAPPSLGHAHSEGPAPAYVASGPFR EAGFPGQASSPLGRANGRLFANPRDSFSAMGFQRRFMALLRAAVSELRRRGRGALTPLPALSS LLSSLSPRSPASTPPEPNNPHADRRHVIALRRCPPLPASAVLAPELLHARGLLPRHWSHASPL STSSSSSRPADKAQLTWVDKWIPEAARPYMALQQAAPRVFGLLGRAPVALQQSGILTGSSGFK NQGFNGSLQSVENHVYAQAFSTSSQEEQAAPSIQGASGMKLPGMAGSMLLGKSRSGLRTGSMV PFAAQQAMNMMFACAKLACTPSLIRAGSRVAYRPISASVLSRPEASRTGEGSTVFNGAQNGVS QLIQREFQTSAISR
155	crATP6 _hsADCK3 _zmLOC10 0282174_hs ATP5G3	MALQQAAPRVFGLLGRAPVALQQSGILTGSSGFKNQGFNGSLQSVENHVYAQAFSTSSQEEQA APSIQGASGMKLPGMAGSMLLGKSRSGLRTGSMVPFAAQQAMNMMAAILGDTIMVAKGLVKLT QAAVETHLQHLGIGGELIMAARALQSTAVEQIGMFLGKVQGQDKHEEYFAENFGGPEGEFHFS VPHAAGASTDFSSASAPDQSAPPSLGHAHSEGPAPAYVASGPFPEAGFPGQASSPLGRANGRL FANPRDSFSAMGFQRRFMALLRAAVSELRRRGRGALTPLPALSSLLSSLSPRSPASTRPEPNN PHADRRHVIALRRCPPLPASAVLAPELLHARGLLPRHWSHASPLSTSSSSSRPADKAQLTWVD KWIPEAARPYMFACAKLACTPSLIRAGSRVAYRPISASVLSRPEASRTGEGSTVFNGAQNGVS QLIQREFQTSAISR
156	hsADCK3_z mLOC1002 82174	MAAILGDTIMVAKGLVKLTQAAVETHLQHLGIGGELIMAARALQSTAVEQIGMFLGKVQGQDK HEEYFAENFGGPEGEFHFSVPHAAGASTDFSSASAPDQSAPPSLGHAHSEGPAPAYVASGPFR EAGFPGQASSPLGRANGRLFANPRDSFSAMGFQRRFQGMALLRAAVSELRRRGRGALTPLPAL SSLLSSLSPRSPASTRPEPNNPHADRRHVIALRRCPPLPASAVLAPELLHARGLLPRHWSHAS PLSTSSSSSRPADKAQLTWVDKWIPEAARPYGG
157	hsADCK3_z mLOC1002 82174_crAT P6	MAAILGDTIMVAKGLVKLTQAAVETHLQHLGIGGELIMAARALQSTAVEQIGMFLGKVQGQDK HEEYFAENFGGPEGEFHFSVPHAAGASTDFSSASAPDQSAPPSLGHAHSEGPAPAYVASGPFR EAGFPGQASSPLGRANGRLFANPRDSFSAMGFQRRFGGMALLRAAVSELRRRGRGALTPLPAL SSLLSSLSPRSPASTPPEPNNPHADRRHVIALRRCPPLPASAVLAPELLHARGLLPRHWSHAS PLSTSSSSSRPADKAQLTWVDKWIPEAARPYGGNALQQAAPRVFGLLGRAPVALQQSGILTGS SGFKNQGFNGSLQSVENHVYAQAFSTSSQEEQAAPSIQGASGMKLPGMAGSMLLGKSRSGLRT GSMVPFAAQQAMNMGG
158	ncATP9_zm LOC100282 174_spilv1_ GNFP_ncA TP9	MASTRVLASRLASQMAASAKVARPAVRVAQVSKRTIQTGSPLQTLKRTQMTSIVNATTRQAFQ KRAMALLRAAVSELRRRGRGALTPLPALSSLLSSLSPRSPASTRPEPNNPHADRRHVIALRRC PPLPASAVLAPELLHARGLLPRHWSHASPLSTSSSSSRPADKAQLTWVDKWIPEAARPYMTVL APLPRLHTRAAFSSYGREIALQKRFLNLNSCSAVRRYGTGFSNNLRIKKLRNAFGVVPANSTK STSTVTTASPIKYDSSFVGKTGGEIFHDMMLKHNVKHVFGYPGGAILPVFDAIYRSPHFEFIL PRHEQAAGHAVSGEGDATYGKLTLKFICTTGKLPVPWPTLVTTLTYGVQCFSRYPDHMKQHDF FKSAMPEGYVQERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHKLEYNYN SHNVYIMADKQKNGIKVNFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTPIGDGPVLLPDNHYLSTQSALSK DPNEMASTRVLASRLASQMAASAKVARPAVRVAQVSKRTIQTGSPLQTLKRTQMTSIVNATTR QAFQKRA
159	ncATP9_zm LOC100282 174_spilv1_ lcSirt5_osP0 644B06.24-	MASTRVLASRLASQMAASAKVARPAVRVAQVSKRTIQTGSPLQTLKRTQMTSIVNATTRQAFQ KRAMALLRAAVSELRRRGRGALTPLPALSSLLSSLSPRSPASTRPEPNNPHADRRHVIALRRC PPLPASAVLAPELLHARGLLPRHWSHASPLSTSSSSSRPADKAQLTWVDKWIPEAARPYMTVL APLRRLHTRAAFSSYGREIALQKRFLNLNSCSAVRRYGTGFSNNLRIKKLRNAFGVVRANSTK STSTVTTASPIKYDSSFVGKTGGEIFHDMMLKHNVKHVFGYPGGAILPVFDAIYRSPHFEFIL PRHEQAAGHAMRKRSLRCHLWSANASLSPRKDEVTSRKESENLVKGKKNKKSHLHLLLFTASK

配列	表記	配列
	2_hsATP5O 2_ncATP9	IGTDSVFDVQKSKECCKELGLLFTSLIH3IGSFPFDEEPKAAAVFLPGSLPQLTVLVLAPGSG SCPTGKSTPHLAASGRNAELLRPQNSMIVRQFTCRGTISSHLCAHLRKPHDSRNMARPMALLL RHSPKLRRAHAILGCERGTVVRHFSSSTCSSLVKEDTVSSSNLHPEYAKKIGGSDFSHDRQSG KELQNFKVSPQSASRASNFMRASKYGMPITANGVHSLFSCGQVVPSRCFMPELILYVAITLSV AERLVGPGHACARPSFRSSRCSAPLCLLCSGSSSPATAPHPLKMFACSKFVSTPSLVKSTSQL LSRPLSAVVLKRPEILTDESLSSLAVSCPLTSLVSSRSFQTSAISRDIDTAMASTRVLASRLA SQMAASAKVARPAVRVAQVSKRTIQTGSPLQTLKRTQMTSIVNATTRQAFQKRA
160	ND4	MLKLIVPTIMLLPLTWLSKKHMIWINTTTHSLIISIIPLLFFNQINNNLFSCSPTFSSDPLTT PLLMLTTWLLPLTIMASQRHLSSEPLSRKKLYLSMLISLQISLIMTFTATELIMFYIFFETTL IPTLAIITRWGNQPERLNAGTYFLFYTLVGSLPLLIALIYTHNTLGSLNILLLTLTAQELSNS WANNLMNLAYTMAFMVKMPLYGLHLWLPKAHVEAPIAGSMVLAAVLLKLGGYGMMRLTLILNP LTKHMAYPFLVLSLWGMIMTSSICLRQTDLKSLIAYSSISHMALVVTAILIQTPWSFTGAVIL MIAHGLTSSLLFCLANSNYERTHSRIMILSQGLQTLLPLMAFWWLLASLANLALPPTINLLGE LSVLVTTFSWSNITLLLTGLNMLVTALYSLYMFTTTQWGSLTHHINNMKPSFTRENTLMFMHL SPILLLSLNPDIITGFSS
161	ND6	MMYALFLLSVGLVMGFVGFSSKPSPIYGGLVLIVSGVVGCVIILNFGGGYMGLMVFLIYLGGM MVVFGYTTAMAIEEYPEAWGSGVEVLVSVLVGLAMEVGLVLWVKEYDGVVVVVNFNSVGSWMI YEGEGSGLIREDPIGAGALYDYGRWLVVVTGWTLFVGVYIVIEIARGN
162	ND1	MANLLLLIVPILIAMAFLMLTERKILGYMQLRKGPNVVGPYGLLQPFADAIKLFTKEPLKPAT STITLYITAPTLALTIALLLWTPLPMPNPLVNLNLGLLFILATSSLAVYSILWSGWASNSNYA LIGALRAVAQTISYEVTLAIILLSTLLMSGSFNLSTLITTQEHLWLLLPSWPLAMMWFISTLA ETNRTPFDLAEGESELVSGFNIEYAAGPFALFFMAEYTNIIMMNTLTTTIFLGTTYDALSPEL YTTYFVTKTLLLTSLFLWIRTAYPRFRYDQLMHLLWKNFLPLTLALLMWYVSMPITISSIPPQ T
163	GFP-F	ACAAGTTCAGCGTGTCCG
164	GFP-R	CTCGTTGGGGTCTTTGCT
165	ND4-F	ATCTCCGCACACTCTCTCCTCA
166	ND4-R	TAGGTTGTTGTTGATTTGGTT
167	B-アクチン-F2	CCTAGAAGCATTTGCGGT
168	B-アクチン-R2	GAGCTACGAGCTGCCTGA

【００８１】

アデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）

アデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）は、ヒト及び他のいくつかの霊長類種に感染する小型のウイルスである。本明細書に開示される組成物は、第一に、アデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）ゲノムまたはその派生体を含む。

【００８２】

ＡＡＶゲノムは、ＡＡＶウイルス粒子の産生に必要とされる機能をコードするポリヌクレオチド配列である。これらの機能には、ＡＡＶウイルス粒子内へのＡＡＶゲノムのカプシド封入を含めた宿主細胞におけるＡＡＶの複製及びパッケージングサイクルにおいて働くものが含まれる。天然に存在するＡＡＶウイルスは増殖能欠損型であり、複製及びパッケージングサイクルの完遂に関してはトランスでのヘルパー機能の提供に依存している。それゆえ、本発明のベクターのＡＡＶゲノムは典型的には増殖能欠損型である。

【００８３】

ＡＡＶゲノムは、プラスセンスかマイナスセンスかのどちらかの一本鎖形態、あるいは二本鎖形態であり得る。二本鎖形態を用いることで、標的細胞におけるＤＮＡ複製段階を回避することが可能になり、それゆえに導入遺伝子発現が加速され得る。

【００８４】

ＡＡＶゲノムは、ＡＡＶのいかなる天然由来の血清型または単離物またはグレード（Ｇｌａｄｅ）からのものであってもよい。したがって、ＡＡＶゲノムは、天然に存在するＡＡＶウイルスの全ゲノムであってもよい。当業者には知られていることであるが、天然に存在するＡＡＶウイルスは、様々な生物学的体系に従って分類され得る。

【００８５】

一般に、ＡＡＶウイルスはその血清型によって呼称される。血清型は、カプシド表面抗原の発現のプロファイルゆえに他の変異体亜種との区別に用いられ得る独特の反応性を有するＡＡＶの変異体亜種に相当する。通常、特定のＡＡＶ血清型を有するウイルスは、他の任意のＡＡＶ血清型に特異的な中和抗体とは効率的な交差反応をしない。ＡＡＶ血清型としては、ＡＡＶ１、ＡＡＶ２、ＡＡＶ３、ＡＡＶ４、ＡＡＶ５、ＡＡＶ６、ＡＡＶ７、ＡＡＶ８、ＡＡＶ９、ＡＡＶ１０、ＡＡＶ１１、ＡＡＶ１２、ＡＡＶ１３、ＡＡＶ１４、ＡＡＶ１５及びＡＡＶ１６、さらには近年に霊長類の脳から同定された組換え血清型、例えばＲｅｃ２及びＲｅｃ３が挙げられる。

【００８６】

本発明に使用するための望ましいＡＡＶの血清型は、ＡＡＶ２である。本発明に使用するための特に興味深い他の血清型としては、網膜色素上皮などの眼内組織に効率的に形質導入をするＡＡＶ４、ＡＡＶ５及びＡＡＶ８が挙げられる。使用されるＡＡＶの血清型は、ＡＡＶ４でないＡＡＶ血清型であることがある。ＡＡＶ血清型の総説は、Ｃｈｏｉ ｅｔ ａｌ（Ｃｕｒｒ Ｇｅｎｅ Ｔｈｅｒ．２００５；５（３）；２９９－３１０）、及びＷｕ ｅｔ ａｌ（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｔｈｅｒａｐｙ．２００６；１４（３），３１６－３２７）に見出され得る。本発明に使用するための、ＡＡＶゲノムの配列、またはＩＴＲ配列、ｒｅｐもしくはｃａｐ遺伝子を含めたＡＡＶゲノムのエレメントの配列は、ＡＡＶ全ゲノム配列の以下の受託番号に由来するものであり得る：アデノ随伴ウイルス１ ＮＣ＿００２０７７、ＡＦ０６３４９７；アデノ随伴ウイルス２ ＮＣ＿００１４０１；アデノ随伴ウイルス３ ＮＣ＿００１７２９；アデノ随伴ウイルス３Ｂ ＮＣ＿００１８６３；アデノ随伴ウイルス４ ＮＣ＿００１８２９；アデノ随伴ウイルス５ Ｙ１８０６５、ＡＦ０８５７１６；アデノ随伴ウイルス６ ＮＣ＿００１８６２；トリＡＡＶ ＡＴＣＣ ＶＲ－８６５ ＡＹ１８６１９８、ＡＹ６２９５８３、ＮＣ＿００４８２８；トリＡＡＶ株ＤＡ－１ ＮＣ＿００６２６３、ＡＹ６２９５８３；ウシＡＡＶ ＮＣ＿００５８８９、ＡＹ３８８６１７。

【００８７】

ＡＡＶウイルスはクレードまたはクローンによって呼称されることもある。これは天然由来のＡＡＶウイルスの系統発生学的関係性を表し、典型的には、共通祖先に遡ることができる系統学的ＡＡＶウイルス群を表し、その全ての子孫を含む。加えて、ＡＡＶウイルスは、特定の単離物、すなわち天然にみられる特定ＡＡＶウイルスの遺伝学的単離物によって呼称されることがある。遺伝学的単離物という用語は、他の天然に存在するＡＡＶウイルスとの限られた遺伝学的混合を経たＡＡＶウイルスの集団を表し、それによって遺伝子レベルで識別可能に異なった集団が定義される。

【００８８】

本発明に使用され得るＡＡＶのクレード及び単離物の例としては、クレードＡ：ＡＡＶ１ ＮＣ＿００２０７７、ＡＦ０６３４９７、ＡＡＶ６ ＮＣ＿００１８６２、Ｈｕ．４８ ＡＹ５３０６１１、Ｈｕ４３ ＡＹ５３０６０６、Ｈｕ４４ ＡＹ５３０６０７、Ｈｕ４６ ＡＹ５３０６０９；クレードＢ：Ｈｕ．１９ ＡＹ５３０５８４、Ｈｕ．２０ ＡＹ５３０５８６、Ｈｕ２３ ＡＹ５３０５８９、Ｈｕ２２ ＡＹ５３０５８８、Ｈｕ２４ ＡＹ５３０５９０、Ｈｕ２１ ＡＹ５３０５８７、Ｈｕ２７ ＡＹ５３０５９２、Ｈｕ２８ ＡＹ５３０５９３、Ｈｕ２９ ＡＹ５３０５９４、Ｈｕ６３ ＡＹ５３０６２４、Ｈｕ６４ ＡＹ５３０６２５、Ｈｕ１３ ＡＹ５３０５７８、Ｈｕ５６ ＡＹ５３０６１８、Ｈｕ５７ ＡＹ５３０６１９、Ｈｕ４９ ＡＹ５３０６１２、Ｈｕ５８ ＡＹ５３０６２０、Ｈｕ３４ ＡＹ５３０５９８、Ｈｕ３５ ＡＹ５３０５９９、ＡＡＶ２ ＮＣ＿００１４０１、Ｈｕ４５ ＡＹ５３０６０８、Ｈｕ４７ ＡＹ５３０６１０、Ｈｕ５１ ＡＹ５３０６１３、Ｈｕ５２ ＡＹ５３０６１４、Ｈｕ Ｔ４１ ＡＹ６９５３７８、Ｈｕ Ｓ１７ ＡＹ６９５３７６、Ｈｕ Ｔ８８ ＡＹ６９５３７５、Ｈｕ Ｔ７１ ＡＹ６９５３７４、Ｈｕ Ｔ７０ ＡＹ６９５３７３、Ｈｕ Ｔ４０ ＡＹ６９５３７２、Ｈｕ Ｔ３２ ＡＹ６９５３７１、Ｈｕ Ｔ１７ ＡＹ６９５３７０、Ｈｕ ＬＧ１５ ＡＹ６９５３７７；クレードＣ：Ｈｕ９ ＡＹ５３０６２９、Ｈｕ１０ ＡＹ５３０５７６、Ｈｕ１１ ＡＹ５３０５７７、Ｈｕ

５３　ＡＹ５３０６１５、Ｈｕ５５　ＡＹ５３０６１７、Ｈｕ５４　ＡＹ５３０６１６、Ｈｕ７　ＡＹ５３０６２８、Ｈｕ１８　ＡＹ５３０５８３、Ｈｕ１５　ＡＹ５３０５８０、Ｈｕ１６　ＡＹ５３０５８１、Ｈｕ２５　ＡＹ５３０５９１、Ｈｕ６０　ＡＹ５３０６２２、Ｃｈ５　ＡＹ２４３０２１、Ｈｕ３　ＡＹ５３０５９５、Ｈｕ１　ＡＹ５３０５７５、Ｈｕ４　ＡＹ５３０６０２　Ｈｕ２、ＡＹ５３０５８５、Ｈｕ６１　ＡＹ５３０６２３；クレードＤ：Ｒｈ６２　ＡＹ５３０５７３、Ｒｈ４８　ＡＹ５３０５６１、Ｒｈ５４　ＡＹ５３０５６７、Ｒｈ５５　ＡＹ５３０５６８、Ｃｙ２　ＡＹ２４３０２０、ＡＡＶ７　ＡＦ５１３８５１、Ｒｈ３５　ＡＹ２４３０００、Ｒｈ３７　ＡＹ２４２９９８、Ｒｈ３６　ＡＹ２４２９９９、Ｃｙ６　ＡＹ２４３０１６、Ｃｙ４　ＡＹ２４３０１８、Ｃｙ３　ＡＹ２４３０１９、Ｃｙ５　ＡＹ２４３０１７、Ｒｈ１３　ＡＹ２４３０１３；クレードＥ：Ｒｈ３８　ＡＹ５３０５５８、Ｈｕ６６　ＡＹ５３０６２６、Ｈｕ４２　ＡＹ５３０６０５、Ｈｕ６７　ＡＹ５３０６２７、Ｈｕ４０　ＡＹ５３０６０３、Ｈｕ４１　ＡＹ５３０６０４、Ｈｕ３７　ＡＹ５３０６００、Ｒｈ４０　ＡＹ５３０５５９、Ｒｈ２　ＡＹ２４３００７、Ｂｂ１　ＡＹ２４３０２３、Ｂｂ２　ＡＹ２４３０２２、Ｒｈ１０　ＡＹ２４３０１５、Ｈｕ１７　ＡＹ５３０５８２、Ｈｕ６　ＡＹ５３０６２１、Ｒｈ２５　ＡＹ５３０５５７、Ｐｉ２　ＡＹ５３０５５４、Ｐｉ１　ＡＹ５３０５５３、Ｐｉ３　ＡＹ５３０５５５、Ｒｈ５７　ＡＹ５３０５６９、Ｒｈ５０　ＡＹ５３０５６３、Ｒｈ４９　ＡＹ５３０５６２、Ｈｕ３９　ＡＹ５３０６０１、Ｒｈ５８　ＡＹ５３０５７０、Ｒｈ６１　ＡＹ５３０５７２、Ｒｈ５２　ＡＹ５３０５６５、Ｒｈ５３　ＡＹ５３０５６６、Ｒｈ５１　ＡＹ５３０５６４、Ｒｈ６４　ＡＹ５３０５７４、Ｒｈ４３　ＡＹ５３０５６０、ＡＡＶ８　ＡＦ５１３８５２、Ｒｈ８　ＡＹ２４２９９７、Ｒｈ１　ＡＹ５３０５５６；クレードＦ：Ｈｕ１４（ＡＡＶ９）ＡＹ５３０５７９、Ｈｕ３１　ＡＹ５３０５９６、Ｈｕ３２　ＡＹ５３０５９７、クローン単離物ＡＡＶ５　Ｙ１８０６５、ＡＦ０８５７１６、ＡＡＶ３　ＮＣ＿００１７２９、ＡＡＶ３Ｂ　ＮＣ＿００１８６３、ＡＡＶ４　ＮＣ＿００１８２９、Ｒｈ３４　ＡＹ２４３００１、Ｒｈ３３　ＡＹ２４３００２、Ｒｈ３２　ＡＹ２４３００３が挙げられる。

【００８９】

当業者であれば、本発明に使用するのに適したＡＡＶの血清型、グレード（Ｇｌａｄｅ）、クローンまたは単離物を彼らの共通一般知識に基づいて選択することができる。例えば、ＡＡＶ５カプシドは、遺伝性色覚異常の矯正の成功を証拠として、霊長類の錐体光受容器に効率的に形質導入をすることが示されている（Ｍａｎｃｕｓｏ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ　２００９，４６１：７８４－７）。

【００９０】

しかしながら、本発明が、未だ同定または特性評価されていない可能性がある他の血清型のＡＡＶゲノムの使用も包含することは、理解されるべきである。ＡＡＶ血清型は、ＡＡＶウイルスの感染の組織特異性（または向性）を決定付ける。それゆえ、本発明に従って患者に投与されるＡＡＶウイルスに使用するための望ましいＡＡＶ血清型は、ＬＨＯＮにおいて眼内の標的細胞に対する天然の向性、またはそれの高い感染効率を有するものである。したがって、患者に投与されるＡＡＶウイルスに使用するためのＡＡＶ血清型は、神経感覚網膜及び網膜色素上皮の細胞に感染するものであり得る。

【００９１】

通常、ＡＡＶの天然由来の血清型または単離物またはグレード（Ｇｌａｄｅ）のＡＡＶゲノムは少なくとも１つの末端逆位反復配列（ＩＴＲ）を含む。ＩＴＲ配列は、シスで作用して機能的複製起点を提供し、細胞のゲノムからのベクターの組込み及び切出しを可能にする。望ましい実施形態では、１つ以上のＩＴＲ配列が、ＮＤ４、ＮＤ６もしくはＮＤ１またはそれらの変異体をコードするポリヌクレオチド配列に隣接している。望ましいＩＴＲ配列は、ＡＡＶ２のもの及びその変異体である。ＡＡＶゲノムは、パッケージング遺伝子、例えば、ＡＡＶウイルス粒子のためのパッケージング機能をコードするｒｅｐ及び／またはｃａｐ遺伝子も含んでいるのが典型的である。ｒｅｐ遺伝子は、タンパク質Ｒｅｐ７８、Ｒｅｐ６８、Ｒｅｐ５２及びＲｅｐ４０またはその変異体のうちの１つ以上をコードする。ｃａｐ遺伝子は、１つ以上のカプシドタンパク質、例えば、ＶＰ１、ＶＰ２及

びＶＰ３またはその変異体をコードする。これらのタンパク質はＡＡＶウイルス粒子のカプシドを構成する。カプシド変異体については以下に述べている。

【００９２】

パッケージング遺伝子の各々にはプロモーターが機能可能に連結されることになる。そのようなプロモーターの具体例としては、ｐ５、ｐ１９及びｐ４０プロモーターが挙げられる（Ｌａｕｇｈｌｉｎ　ｅｔ　ａｌ．，１９７９，ＰＮＡＳ，７６：５５６７－５５７１）。例えば、ｒｅｐ遺伝子を発現させるためにはｐ５及びｐ１９プロモーターが大抵使用される一方、ｃａｐ遺伝子を発現させるためにはｐ４０プロモーターが大抵使用される。

【００９３】

それゆえ、本発明のベクターに使用されるＡＡＶゲノムは、上に述べたとおり、天然に存在するＡＡＶウイルスの全ゲノムであってもよい。例えば、ＡＡＶ全ゲノムを含むベクターを使用して試験管内でＡＡＶウイルスを作製してもよい。しかしながら、そのようなベクターが原理的には患者に投与され得るものであるとはいえ、これは滅多に実施されないことであろう。患者への投与の目的のためにＡＡＶゲノムを誘導体化することが好ましかろう。そのような誘導体化は当技術分野では標準的であり、本発明は、ＡＡＶゲノムの任意の既知の誘導体、及び当技術分野で知られている技術を適用することで生み出すことができるであろう誘導体の使用を包含する。ＡＡＶゲノムの、及びＡＡＶカプシドの誘導体化については、Ｃｏｕｒａ　ａｎｄ　Ｎａｒｄｉ（Ｖｉｒｏｌｏｇｙ　Ｊｏｕｒｎａｌ，２００７，４：９９）、ならびに上に参照したＣｈｏｉ　ｅｔ　ａｌ及びＷｕ　ｅｔ　ａｌに総説されている。

【００９４】

ＡＡＶゲノムの誘導体としては、生体内での本発明のベクターからのＮＤ４、ＮＤ６またはＮＤ１導入遺伝子の発現を可能にする任意の切詰め形態または改変形態のＡＡＶゲノムが挙げられる。通常は、上記機能を保持しながら最小限のウイルス配列を含むようにＡＡＶゲノムを大幅に切り詰めることが可能である。これは、野生型ウイルスによるベクターの組換えのリスクを軽減し、さらには標的細胞内のウイルス遺伝子タンパク質の存在による細胞性免疫応答の誘発を回避する、という安全上の理由から望ましいことである。

【００９５】

典型的には、誘導体は、少なくとも１つの末端逆位反復配列（ＩＴＲ）、好ましくは１つよりも多いＩＴＲ、例えば２つ以上のＩＴＲを含むことになる。ＩＴＲの１つ以上が、異なる血清型を有するＡＡＶゲノムに由来していてもよいし、またはキメラＩＴＲもしくは突然変異ＩＴＲであってもよい。望ましい突然変異ＩＴＲは、ｔｒｓ（末端分解部位）が欠失しているものである。この欠失はゲノムの継続的複製を可能にして、コード配列及び相補的配列を両方とも含有する一本鎖ゲノム、すなわち自己相補的ＡＡＶゲノムを生成する。これは、標的細胞におけるＤＮＡを回避することを可能にし、それゆえに導入遺伝子発現の加速を可能にする。

【００９６】

１つ以上のＩＴＲは、ＮＤ４、ＮＤ６、ＮＤ１またはそれらの変異体をコードするポリヌクレオチド配列の各末端に隣接していることが好ましかろう。１つ以上のＩＴＲを含むことは、例えば宿主細胞ＤＮＡポリメラーゼの作用による一本鎖ベクターＤＮＡから二本鎖ＤＮＡへの変換に従って、宿主細胞の核における本発明のベクターのコンカテマー形成を助ける上で望ましいことである。そのようなエピソームコンカテマーの形成によってベクター構築物は宿主細胞の寿命にわたって保護され、それによって生体内での導入遺伝子の長期的発現が可能になる。

【００９７】

望ましい実施形態では、ＩＴＲエレメントを、誘導体において天然ＡＡＶゲノムから保持されている唯一の配列にすることとなる。このように、誘導体は、天然ゲノムのｒｅｐ及び／またはｃａｐ遺伝子ならびに天然ゲノムの他の任意の配列を含まないことが好ましかろう。これが望ましいのは、上記理由のためであり、さらには宿主細胞ゲノム中へのベクターの組込みの可能性を低減するためでもある。加えて、ＡＡＶゲノムの大きさを低減

することで、導入遺伝子に加えて他の配列エレメント（例えば調節エレメント）をベクター内に組み込む際の融通性の向上が可能になる。

【００９８】

したがって、ＡＡＶ２ゲノムに関しては、本発明の誘導体において以下の部分が除去され得る：１つの末端逆位反復（ＩＴＲ）配列、複製（ｒｅｐ）及びカプシド（ｃａｐ）遺伝子（注意：野生型ＡＡＶゲノム中のｒｅｐ遺伝子を、ＬＨＯＮで侵されるヒト遺伝子ＮＤ４、ＮＤ６またはＮＤ１と混同してはならない）。しかしながら、試験管内での実施形態を含めていくつかの実施形態では、誘導体が１つ以上のｒｅｐ及び／またはｃａｐ遺伝子またはＡＡＶゲノムの他のウイルス配列をさらに含んでいてもよい。天然に存在するＡＡＶウイルスは高頻度でヒト１９番染色体上の特定部位に組み込まれ、ベクターの組込み能力の保持が治療場面で許容され得るような無視できるほど低い頻度のランダム組込みを示す。

【００９９】

誘導体ゲノムがカプシドタンパク質、すなわちＶＰ１、ＶＰ２及び／またはＶＰ３をコードする遺伝子を含む場合、誘導体は、１つ以上の天然に存在するＡＡＶウイルスのキメラ型、シャフリング型またはカプシド改変型誘導体であり得る。特に、本発明は、同じベクターの中にＡＡＶの異なる血清型、クレード、クローンまたは単離物からのカプシドタンパク質配列を提供すること、すなわち偽型化を包含する。

【０１００】

キメラ型、シャフリング型またはカプシド改変型誘導体は、典型的には、１つ以上の所望の機能性をウイルスベクターに提供するように選択されることになる。かくして、これらの誘導体は、天然に存在するＡＡＶゲノム、例えばＡＡＶ２のものを含むＡＡＶウイルスベクターと比較して、遺伝子送達効率の向上、（体液性または細胞性）免疫原性の低下、向性範囲の変化、及び／または特定細胞種指向性の改善を呈し得る。遺伝子送達効率の向上は、細胞表面での受容体または共受容体の結合性の改善、内在化の改善、細胞内での、及び核内への輸送の改善、ウイルス粒子の脱殻の改善、ならびに一本鎖ゲノムから二本鎖形態への変換の改善によってもたらされ得る。効率の向上は、ベクター用量がそれを必要としない組織への投与によって希釈されないといった具合に、向性範囲または特定細胞集団指向性の変化に関係することでもあり得る。

【０１０１】

キメラ型カプシドタンパク質としては、天然に存在するＡＡＶ血清型の２つ以上のカプシドコード配列の間での組換えによって生成するものが挙げられる。これは例えば、ある血清型の非感染性カプシド配列を異なる血清型のカプシド配列と共トランスフェクトし、特異的選抜を用いて所望の特性を有するカプシド配列を選抜する、マーカー救出手法によって実施され得る。異なる血清型のカプシド配列を細胞内での相同組換えによって変化させて新規キメラ型カプシドタンパク質を生成することができる。

【０１０２】

キメラ型カプシドタンパク質としてはまた、２つ以上のカプシドタンパク質の間で、例えば異なる血清型の２つ以上のカプシドタンパク質の間で特定のカプシドタンパク質ドメイン、表面ループまたは特定アミノ酸残基を移動させるカプシドタンパク質配列操作によって生み出されるものも挙げられる。

【０１０３】

シャフリング型またはキメラ型カプシドタンパク質はまた、ＤＮＡシャフリングによって、またはエラープローンＰＣＲによって生み出され得る。ハイブリッドＡＡＶカプシド遺伝子は、関係するＡＡＶ遺伝子の配列、例えば複数の異なる血清型のカプシドタンパク質をコードするものをランダムに断片化してから、続いて断片を、同じく配列相同領域における交差を引き起こし得るものであるセルフプライミングポリメラーゼ反応において再組立てすることによって作り出され得る。このようにしていくつかの血清型のカプシド遺伝子のシャフリングによって作り出されたハイブリッドＡＡＶ遺伝子のライブラリーをスクリーニングして、所望の機能性を有するウイルスクローンを同定することができる。同

様に、エラープローンＰＣＲを用いてＡＡＶカプシド遺伝子をランダムに突然変異させて、所望の特性の選抜が後になされ得る多様な変異体ライブラリーを作り出してもよい。

【０１０４】

また、カプシド遺伝子の配列に遺伝子組換えを行って、天然野生型配列に関して特異的な欠失、置換または挿入を導入してもよい。特に、カプシドコード配列のオープンリーディングフレーム内、またはカプシドコード配列のＮ及び／またはＣ末端で無関係なタンパク質またはペプチドの配列を挿入することによってカプシド遺伝子を改変してもよい。

【０１０５】

無関係なタンパク質またはペプチドは、特定細胞種のリガンドとして作用するものであることが好都合であり得、それによって標的細胞との結合性の改善、または特定細胞集団に対するベクターの指向特異性の改善がもたらされ得る。一例には、網膜色素上皮での取り込みを遮断してそれによって周囲の網膜組織の形質導入を強化するＲＧＤペプチドの使用が含まれ得る（Ｃｒｏｎｉｎ　ｅｔ　ａｌ．，２００８　ＡＲＶＯ　Ａｂｓｔｒａｃｔ：Ｄ１０４８）。無関係なタンパク質はまた、製造プロセスの一部としてウイルス粒子の精製を支援するもの、すなわちエピトープまたは親和性タグであってもよい。挿入の部位は、ウイルス粒子の他の機能、例えば、内在化、ウイルス粒子の輸送を妨害しないように選択されるのが典型的であろう。当業者であれば、彼らの共通一般知識に基づいて挿入に適する部位を同定することができる。上に参照したＣｈｏｉ　ｅｔ　ａｌに特定の部位が開示されている。

【０１０６】

本発明はさらに、ＡＡＶゲノムの配列を天然ＡＡＶゲノムのものとは異なる順序及び構成で提供することを包含する。本発明は、１つ以上のＡＡＶ配列または遺伝子を別のウイルスからの配列で、または１つよりも多いウイルスからの配列からなるキメラ遺伝子で置き換えることも包含する。そのようなキメラ遺伝子は、異なるウイルス種の２つ以上の関連ウイルスタンパク質からの配列からなっていてもよい。

【０１０７】

本発明のベクターは、ＡＡＶゲノムまたはその誘導体と、ＮＤ４、ＮＤ６、ＮＤ１またはその変異体をコードする配列とを含むポリヌクレオチド配列の形態を取る。

【０１０８】

誤解を避けるために記すと、本発明は、本発明のベクターを含むＡＡＶウイルス粒子も提供する。本発明のＡＡＶ粒子には、ある血清型のＩＴＲを有するＡＡＶゲノムまたは誘導体が異なる血清型のカプシドの中にパッケージングされたものであるトランスカプシド化形態が含まれる。本発明のＡＡＶ粒子には、ウイルスエンベロープを２つ以上の異なる血清型からの非改変型カプシドタンパク質の混合物で構成したものであるモザイク形態も含まれる。ＡＡＶ粒子には、カプシド表面に吸着したリガンドを保有している化学修飾形態も含まれる。例えば、そのようなリガンドには、特定の細胞表面受容体を指向するための抗体が含まれ得る。

【０１０９】

本発明はさらに、本発明のベクターまたはＡＡＶウイルス粒子を含む宿主細胞を提供する。

【０１１０】

組換え核酸配列

本明細書ではまた、ＮＡＤＨ脱水素酵素サブユニット４（ＮＤ４）、ＮＡＤＨ脱水素酵素サブユニット１（ＮＤ１）及びＮＡＤＨ脱水素酵素サブユニット６（ＮＤ６）ポリペプチドまたはその変異体をコードするポリヌクレオチド配列を含む組換え核酸配列も開示する。

【０１１１】

ＮＤ４のポリヌクレオチド配列は配列番号６に示され、配列番号１６０に示されるタンパク質をコードする。ＮＤ４のさらなる核酸配列は配列番号７及び配列番号８である。ＮＤ６のポリヌクレオチド配列は配列番号９に示され、配列番号１６１に示されるタンパク

質をコードする。ＮＤ６のさらなる核酸配列は配列番号１０である。ＮＤ１のポリヌクレオチド配列は配列番号１１に示され、配列番号１６２に示されるタンパク質をコードする。ＮＤ１のさらなる核酸配列は配列番号１２である。

【０１１２】

配列番号１６０、１６１または１６２のいずれか１つの変異体には、機能性ＮＤ４、ＮＤ６またはＮＤ１ポリペプチドをコードする切詰め体、突然変異体またはその相同体、及びその任意の転写産物変異体が含まれ得る。本明細書中で言及されるいかなる相同体も、ＮＤ４、ＮＤ６またはＮＤ１の該当領域と少なくとも７０％相同であることが典型的であり、ポリペプチド欠乏に対して機能的に埋め合わせをすることができる。

【０１１３】

相同性は、既知の方法を用いて測定され得る。例えば、ＵＷＧＣＧパッケージは、相同性を計算するために使用することができる（例えば、そのデフォルト設定で使用される）ＢＥＳＴＦＩＴプログラムを提供している（Ｄｅｖｅｒｅｕｘ ｅｔ ａｔ（１９８４）Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓｅａｒｃｈ １２，３８７－３９５）。ＰＩＬＥＵＰ及びＢＬＡＳＴアルゴリズムを使用して（典型的にはそれらのデフォルト設定で）、例えばＡｌｔｓｃｈｕｌ Ｓ．Ｆ．（１９９３）Ｊ Ｍｏｌ Ｅｖｏｌ３６：２９０－３００、Ａｌｔｓｃｈｕｌ，Ｓ，Ｆ ｅｔ ａｔ（１９９０）Ｊ Ｍｏｌ Ｂｉｏｌ ２１５：４０３－１０に記載されているように、相同性を計算する、または配列を用意することができる。ＢＬＡＳＴ解析を実施するためのソフトウェアは国立生物工学情報センター（ｈｔｔｐ：／／ｗｗｗ．ｎｃｂｉ．ｎｌｍ．ｎｉｈ．ｇｏｖ／）を通じて公的に入手可能である。

【０１１４】

望ましい実施形態では、組換え核酸配列は、少なくとも２０、好ましくは少なくとも３０、例えば少なくとも４０、６０、１００、２００、３００、４００またはそれより多い連続アミノ酸にわたって、ひいては組換え核酸の配列全体にわたってＮＤ４、ＮＤ６またはＮＤ１（配列番号１６０、１６１または１６２）の該当領域と少なくとも５５％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、より好ましくは少なくとも９５％、９７％、９９％、９９．５％または１００％相同であるポリペプチドをコードし得る。該当領域は、ＮＤ４、ＮＤ６またはＮＤ１の機能的活性を提供するものとされよう。

【０１１５】

あるいは、及び好ましくは、組換え核酸配列は、その配列全体にわたって完全長ＮＤ４、ＮＤ６またはＮＤ１（配列番号１６０、１６１または１６２）と少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、より好ましくは少なくとも９５％、９７％、９９％、９９．５％または１００％相同であるポリペプチドをコードし得る。典型的には、組換え核酸配列は、ＮＤ４、ＮＤ６またはＮＤ１（配列番号１６０、１６１または１６２）の該当領域とは２、５、１０、２０、４０、５０または６０個以上または未満の（各々置換、挿入または欠失であり得る）突然変異の分だけ異なっている。

【０１１６】

組換え核酸のＮＤ４、ＮＤ６またはＮＤ１ポリペプチドは、配列番号１６０、１６１または１６２の特定領域との同一性百分率が、上記の配列の長さのいずれかにわたる特定の相同性百分率値のいずれかと同じであり得る（つまり、それは同一性が少なくとも７０％、８０％または９０％、より好ましくは少なくとも９５％、９７％、９９％であり得る）。

【０１１７】

ＮＤ４、ＮＤ６またはＮＤ１（配列番号１６０、１６１または１６２）の変異体は切詰めも含む。変異体がなおも機能的である限り、任意の切詰めを用いてよい。切詰めは、典型的には、タンパク質活性に必須でない、及び／または折りたたまれたタンパク質の配座、特に活性部位の折りたたみに影響を与えない配列を、除去するようになされることとなる。適切な切詰めは、ＮまたはＣ末端からの様々な長さの配列の体系的切捨てによって慣例的に同定され得る。好ましい切詰めはＮ末端側で行われ、触媒ドメインを除く他の全ての配列を除去するものであってもよい。

【０１１８】

ＮＤ４、ＮＤ６またはＮＤ１（配列番号１６０、１６１または１６２）の変異体は、ＮＤ４、ＮＤ６またはＮＤ１（配列番号１６０、１６１または１６２）の特定領域に関して１つ以上の、例えば、２、３、４、５～１０、１０～２０、２０～４０個またはそれよりも多いアミノ酸の挿入、置換または欠失を有する突然変異体をさらに含む。欠失及び挿入は、以下に記載される触媒ドメインの外側でなされることが好ましい。置換も、典型的には、プロテアーゼ活性に必須でない、及び／または折りたたまれたタンパク質の配座に影響を与えない領域で行われる。

【０１１９】

置換は、アミノ酸を他の類似する化学構造、類似する化学特性または類似する側鎖量のアミノ酸で置き換えるものである保存的変化を１つ以上導入するものであることが好ましい。導入されたアミノ酸は、それが置き換えたアミノ酸と類似する極性、親水性、疎水性、塩基性度、酸性度、中性度または電荷を有し得る。あるいは、保存的変化は、既存の芳香族または脂肪族アミノ酸の代わりに芳香族または脂肪族である別のアミノ酸を導入するものであってもよい。保存的アミノ酸変化は当技術分野でよく知られており、アミノ酸の特性に応じて選択され得る。

【０１２０】

同様に、ＮＤ４、ＮＤ６またはＮＤ１のポリヌクレオチド配列（配列番号６、９または１１）の望ましい変異体には、ＮＤ４、ＮＤ６またはＮＤ１（配列番号６、９または１１）の該当領域との少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、より好ましくは少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または９９．５％の相同性を有するポリヌクレオチドが含まれる。好ましくは、変異体はその配列全体にわたってこれらのレベルで完全長ＮＤ４、ＮＤ６またはＮＤ１（配列番号６、９または１１）との相同性を呈する。

【０１２１】

ミトコンドリア指向性配列（ＭＴＳ）及び３プライム非翻訳領域（３’ＵＴＲ）を使用して標的タンパク質またはｍＲＮＡをミトコンドリアに指向することができる。ＭＴＳの電荷、長さ及び構造はミトコンドリア内へのタンパク質移入において重要であり得る。特定の３’ＵＴＲはｍＲＮＡ局在化をミトコンドリア表面へと促し得、それゆえにミトコンドリア内への翻訳時タンパク質移入を促進し得る。

【０１２２】

ミトコンドリア指向性配列のためのポリヌクレオチド配列は、ｈｓＣＯＸ１０、ｈｓＣＯＸ８、ｓｃＲＰＭ２、ｌｃＳｉｒｔ５、ｔｂＮＤＵＳ７、ｎｃＱＣＲ２、ｈｓＡＴＰ５Ｇ２、ｈｓＬＡＣＴＢ、ｓｐｉｌｖ１、ｇｍＣＯＸ２、ｃｒＡＴＰ６、ｈｓＯＰＡ１、ｈｓＳＤＨＤ、ｈｓＡＤＣＫ３、ｏｓＰ０６４４Ｂ０６．２４－２、Ｎｅｕｒｏｓｐｏｒａ ｃｒａｓｓａ ＡＴＰ９（ｎｃＡＴＰ９）、ｈｓＧＨＩＴＭ、ｈｓＮＤＵＦＡＢ１、ｈｓＡＴＰ５Ｇ３、ｃｒＡＴＰ６＿ｈｓＡＤＣＫ３、ｎｃＡＴＰ９＿ｎｃＡＴＰ９、ｚｍＬＯＣ１００２８２１７４、ｎｃＡＴＰ９＿ｚｍＬＯＣ１００２８２１７４＿ｓｐｉｌｖ１＿ｎｃＡＴＰ９、ｚｍＬＯＣ１００２８２１７４＿ｈｓＡＤＣＫ３＿ｃｒＡＴＰ６＿ｈｓＡＴＰ５Ｇ３、ｚｍＬＯＣ１００２８２１７４＿ｈｓＡＤＣＫ３＿ｈｓＡＴＰ５Ｇ３、ｎｃＡＴＰ９＿ｚｍＬＯＣ１００２８２１７４、ｈｓＡＤＣＫ３＿ｚｍＬＯＣ１００２８２１７４＿ｃｒＡＴＰ６＿ｈｓＡＴＰ５Ｇ３、ｃｒＡＴＰ６＿ｈｓＡＤＣＫ３＿ｚｍＬＯＣ１００２８２１７４＿ｈｓＡＴＰ５Ｇ３、ｈｓＡＤＣＫ３＿ｚｍＬＯＣ１００２８２１７４、ｈｓＡＤＣＫ３＿ｚｍＬＯＣ１００２８２１７４＿ｃｒＡＴＰ６、ｎｃＡＴＰ９＿ｚｍＬＯＣ１００２８２１７４＿ｓｐｉｌｖ１＿ＧＮＦＰ＿ｎｃＡＴＰ９、及びｎｃＡＴＰ９＿ｚｍＬＯＣ１００２８２１７４＿ｓｐｉｌｖ１＿ｌｃＳｉｒｔ５＿ｏｓＰ０６４４Ｂ０６．２４－２＿ｈｓＡＴＰ５Ｇ２＿ｎｃＡＴＰ９から選択されるポリペプチドをコードし得る（配列番号については表１を参照されたい）。一例において、ポリヌクレオチド配列ＣＯＸ１０（配列番号１、２または３）はミトコンドリア指向性配列ＭＴＳ－ＣＯＸ１０（配列番号１２６）をコードし得る。別の例において、ポリヌクレオチド配列ＣＯＸ８（配列番号４）はミトコンドリア指向性配列ＭＴＳ－ＣＯＸ８（配列番号１２７）をコード

し得る。別の例において、ポリヌクレオチド配列ＯＰＡ１（配列番号５）はミトコンドリア指向性配列ＭＴＳ－ＯＰＡ１（配列番号１２８）をコードし得る。

【０１２３】

３’ＵＴＲ核酸配列は、ｈｓＡＣＯ２（配列番号１１１）、ｈｓＡＴＰ５Ｂ（配列番号１１２）、ｈｓＡＫ２（配列番号１１３）、ｈｓＡＬＤＨ２（配列番号１１４）、ｈｓＣＯＸ１０（配列番号１１５）、ｈｓＵＱＣＲＦＳ１（配列番号１１６）、ｈｓＮＤＵＦＶ１（配列番号１１７）、ｈｓＮＤＵＦＶ２（配列番号１１８）、ｈｓＳＯＤ２（配列番号１１９）、ｈｓＣＯＸ６ｃ（配列番号１２０）、ｈｓＩＲＰ１（配列番号１２１）、ｈｓＭＲＰＳ１２（配列番号１２２）、ｈｓＡＴＰ５Ｊ２（配列番号１２３）、ｒｎＳＯＤ２（配列番号１２４）及びｈｓＯＸＡ１Ｌ（配列番号１２５）から選択され得る。３’ＵＴＲ核酸配列はまた、本明細書に掲載される任意の３’ＵＴＲ核酸配列との少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、より好ましくは少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、９９．５％または１００％の相同性を有する変異体であってもよい。例えば、３’ＵＴＲ核酸配列は配列番号１３または配列番号１４であり得る。

【０１２４】

本明細書ではさらに、ミトコンドリア指向性配列、ミトコンドリアタンパク質コード配列及び３’ＵＴＲ核酸配列を含む組換え核酸配列を開示する。例えば、組換え核酸配列は、配列番号１５～８４から選択され得る。組換え核酸配列はまた、本明細書に掲載される任意の組換え核酸配列との少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、より好ましくは少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、９９．５％または１００％の相同性を有する変異体であってもよい。

【０１２５】

プロモーター及び調節配列

本発明のベクターは、開示される導入遺伝子の試験管内または生体内での発現を可能にするエレメントも含む。よって、ベクターは、典型的には、ＮＤ４、ＮＤ６もしくはＮＤ１導入遺伝子またはそれらの変異体をコードするポリヌクレオチド配列に機能可能に連結されたプロモーター配列を含む。

【０１２６】

任意の好適なプロモーターを使用してよい。プロモーター配列は、任意の宿主細胞背景の下で恒常的に活性な、つまり機能的なものであってもよいし、あるいは、特定の宿主細胞環境においてのみ活性でありそれゆえに特定細胞種における導入遺伝子の指向的発現を可能とするものであってもよい。プロモーターは、別の因子、例えば宿主細胞に存在している因子に応答した誘導的発現を示すものであってもよい。いずれにせよ、ベクターを療法のために投与する場合にはプロモーターは網膜細胞背景下において機能的でなければならない。

【０１２７】

いくつかの実施形態では、網膜細胞集団においてのみ導入遺伝子が発現することを可能にするために、プロモーターが網膜細胞特異的な発現を示すことが望ましい。したがって、プロモーターからの発現は網膜細胞特異的であり得、例えば、神経感覚網膜及び網膜色素上皮の細胞のみに制限され得る。

【０１２８】

ＮＤ４、ＮＤ６またはＮＤ１導入遺伝子のための望ましいプロモーターとしては、任意選択的にサイトメガロウイルス（ＣＭＥ）エンハンサーエレメントと組み合わせたニワトリベーターアクチン（ＣＢＡ）プロモーターが挙げられる。ある場合には、ＮＤ４、ＮＤ６またはＮＤ１導入遺伝子のための望ましいプロモーターはＣＡＧプロモーターを含む。特に望ましいプロモーターは、ハイブリッドＣＢＡ／ＣＡＧプロモーター、例えば、ｒＡＶＥ発現カセットに使用されるプロモーターである。網膜特異的な遺伝子発現を誘導するであろうヒト配列に基づくプロモーターの例としては、桿体及び錐体のためのロドプシンキナーゼ（Ａｌｌｏｃｃａ　ｅｔ　ａｌ．，２００７，Ｊ　Ｖｉｏｌ　８１：１１３７２－８０）、錐体のみのためのＰＲ２．１（Ｍａｎｃｕｓｏ　ｅｔ　ａｌ．２００９，Ｎａｔｕ

ｒｅ）、及び網膜色素上皮のためのＲＰＥ６５（Ｂａｉｎｂｒｉｄｇｅ ｅｔ ａｌ．，２００８，Ｎ Ｅｎｇ Ｊ Ｍｅｄ）が挙げられる。

【０１２９】

本発明のベクターはまた、転写の前または後に作用し得る１つ以上の追加的な調節配列を含んでいてもよい。調節配列は、天然ＮＤ４、ＮＤ６またはＮＤ１遺伝子座の一部であってもよいし、または異種調節配列であってもよい。本発明のベクターは、天然ＮＤ４、ＮＤ６またはＮＤ１転写産物からの５’ＵＴＲまたは３’ＵＴＲの一部を含み得る。

【０１３０】

調節配列は、導入遺伝子の発現を促進する、つまり、転写産物の発現を増加させるように作用する、ｍＲＮＡ核内移入を改善する、またはその安定性を強化する、任意の配列である。そのような調節配列としては、例えば、エンハンサーエレメント、後調節エレメント、及びポリアデニル化部位が挙げられる。望ましいポリアデニル化部位は、ウシ成長ホルモンポリＡシグナルである。本発明のベクターとの関連において、そのような調節配列はシス作用性のものとされよう。しかしながら、本発明は、追加的遺伝子構築物上に位置するトランス作用性の調節配列の使用も包含する。

【０１３１】

本発明のベクターに使用するための望ましい後調節エレメントは、ウッドチャック肝炎後調節エレメント（ＷＰＲＥ）またはその変異体である。本発明のベクターに使用され得る別の調節配列は、足場付着領域（ＳＡＲ）である。追加的調節配列は、当業者によって彼らの共通一般知識に基づいて選択され得る。

【０１３２】

ベクターの作製

本発明のベクターは、遺伝子療法のためのベクターを提供するための当技術分野で知られている標準的手段によって作製され得る。したがって、十分に確立された公知のトランスフェクション、パッケージング及び精製方法を用いて好適なベクター作製物を作製することができる。

【０１３３】

上に述べたとおり、本発明のベクターは、ＮＤ４、ＮＤ６もしくはＮＤ１をコードするポリヌクレオチド配列またはそれらの変異体に加えて、天然に存在するＡＡＶウイルスの完全ゲノムを含んでいてもよい。しかしながら、一般的には、誘導体化されたゲノム、例えば、少なくとも１つの末端逆位反復配列（ＩＴＲ）を有するがｒｅｐまたはｃａｐなどの任意のＡＡＶ遺伝子を欠き得る誘導体を使用することとなる。

【０１３４】

そのような実施形態では、誘導体化ゲノムからＡＡＶウイルス粒子への組立てをもたらすために、ＡＡＶ及び／またはヘルパーウイルス機能を提供する追加の遺伝子構築物を誘導体化ゲノムと組み合わせて宿主細胞内に提供することになる。これらの追加的構築物は、構造ＡＡＶカプシドタンパク質、すなわちｃａｐ、ＶＰ１、ＶＰ２、ＶＰ３をコードする遺伝子、及びＡＡＶ生活環に必要とされる他の機能をコードする遺伝子、例えばｒｅｐを含有することが典型的であろう。追加的構築物に具備させる構造カプシドタンパク質の選択によって、パッケージングされるウイルスベクターの血清型が決まるであろう。

【０１３５】

本発明に使用するためのパッケージングされる特に望ましいウイルスベクターとしては、ＡＡＶ５またはＡＡＶ８カプシドタンパク質と組み合わせたＡＡＶ２の誘導体化ゲノムが挙げられる。このパッケージングされたウイルスベクターは典型的には１つ以上のＡＡＶ２ ＩＴＲを含む。

【０１３６】

上に述べたとおり、ＡＡＶウイルスは増殖能欠損型であり、それゆえ、典型的には、ＡＡＶ複製を可能にするために１つ以上の追加的構築物にヘルパーウイルス機能、好ましくはアデノウイルスヘルパー機能も具備させることになる。

【０１３７】

上記の追加的構築物の全てをプラスミドまたは他のエピソームエレメントとして宿主細胞内に提供してもよいし、あるいは１つ以上の構築物を宿主細胞のゲノムに組み込んでもよい。

【０１３８】

これらの態様において、本発明は、本発明のベクターを製造する方法を提供する。方法は、アデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）ゲノムまたはその誘導体、及びＮＤ４、ＮＤ６もしくはＮＤ１またはそれらの変異体をコードするポリヌクレオチド配列を含むベクターを宿主細胞内に提供すること、ならびにベクターからＡＡＶウイルス粒子への複製及び組立てのための手段を提供することを含む。好ましくは、方法は、ＡＡＶゲノムの誘導体を含むベクター、及びＮＤ４、ＮＤ６もしくはＮＤ１またはそれらの変異体をコードするポリヌクレオチド配列を、ＡＡＶ及び／またはヘルパーウイルス機能をコードする１つ以上の追加的遺伝子構築物と一緒に提供することを含む。典型的には、ＡＡＶゲノムの誘導体は少なくとも１つのＩＴＲを含む。任意選択的に、方法は、組み立てられたウイルス粒子を精製するステップをさらに含む。加えて、方法は、ウイルス粒子を治療用途のために製剤化するステップを含み得る。

【０１３９】

治療方法及び医学的用途

上に述べたとおり、本発明者らは、驚くべきことに、ＬＨＯＮの根底にある細胞機能不全に対処するために本発明のベクターが使用され得ることを実証した。詳しくは、彼らは、ベクターの使用によってＬＨＯＮに関連する欠損症を矯正することができることを示した。これは、疾患の変性プロセスを治療、阻止、緩和または予防することができる手段を提供する。

【０１４０】

したがって、本発明は、ＬＨＯＮの治療または予防を、それを必要とする患者において行う方法であって、治療的有効量の、本明細書に記載のミトコンドリアタンパク質をコードするベクターを、患者に網膜、網膜下または硝子体内への直接注射によって投与することを含む、当該方法を提供する。いくつかの実施形態では、方法は、ミトコンドリアタンパク質をコードするベクターの投与の前、最中及び／または後のステロイドの投与をさらに含む。したがって、患者においてＬＨＯＮがそれによって治療または予防される。

【０１４１】

本発明の方法に使用するのに適するベクターには、本明細書に記載されているもの、ミトコンドリアタンパク質をコードする同等なベクター、及びそのバイオシミラーが含まれる。本発明の方法に係る用途に適する、ミトコンドリアタンパク質をコードする同等なベクターには、当技術分野で記載がなされたもの、例えば、Ｇｕｙ　ｅｔ　ａｌ．，Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌｏｇｙ　２０１７；１２４：１６２１－１６３４、及びＶｉｇｎａｌ　ｅｔ　ａｌ．，Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌｏｇｙ　２０１８；６：９４５－９４７に記載されているものが含まれ、参照によりこれらの各々の全体を援用する。バイオシミラーは、既存のＦＤＡ承認済み標準品（「標準品」）に極めて類似する、及びそれとの臨床的に意味深い差異がない、生物学的製剤である。「極めて類似する」製品は、標準品と類似する純度、化学的同一性及び生物活性を有する製品である。しかしながら、標準品と提案されるバイオシミラー品との間での臨床的不活性成分の軽微な差異は許容される。例えば、これらには、標準品に使用されるものと比較したときの安定化剤または緩衝剤の軽微な差異が含まれ得、製造プロセス中にはわずかな差異（すなわち、製品の中での許容される変動）が予想される。提案されるバイオシミラー品と標準品とのいかなる差異も、バイオシミラーがＦＤＡの高い承認基準を満たすことを確保すべくＦＤＡによって慎重に評価される。「臨床的に意味深い差異がない」とは、一般的にはヒトの薬物動態（曝露）及び薬物力学（応答）試験、臨床的免疫原性の評価、ならびに必要に応じてさらなる臨床試験によって示される安全性、純度及び力価（安全性及び有効性）の点でバイオシミラー品に標準品との臨床的に意味深い差異がないという意味である。

【０１４２】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供される方法による治療を必要とする患者は、１つ以上のミトコンドリアＤＮＡ（ｍｔＤＮＡ）点突然変異を有する。いくつかの実施形態では、患者は、ミトコンドリアの酸化的リン酸化鎖の複合体Ｉのタンパク質をコードする遺伝子に点突然変異を有する。例えば、患者は、ＮＡＤＨ脱水素酵素サブユニット４タンパク質（ＮＤ４）をコードする（ＮＤ４、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ：４５３８としても知られる）ＭＴ－ＮＤ４遺伝子、ＮＡＤＨ脱水素酵素サブユニット１タンパク質（ＮＤ１）をコードする（ＮＤ１、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ：４５３５としても知られる）ＭＴ－ＮＤ１遺伝子、またはＮＡＤＨ脱水素酵素サブユニット６タンパク質（ＮＤ６）をコードする（ＮＤ６、ＮＣＢＩ遺伝子ＩＤ：４５４１としても知られる）ＭＴ－ＮＤ６遺伝子に１つ以上の点突然変異を有し得る。いくつかの実施形態では、患者はＮＤ４遺伝子のヌクレオチド位置１１７７８に点突然変異を有する。いくつかの実施形態では、点突然変異はＮＤ４遺伝子におけるＧ１１７７８Ａである。いくつかの実施形態では、患者はＮＤ１遺伝子のヌクレオチド位置３４６０に点突然変異を有する。いくつかの実施形態では、点突然変異はＮＤ１遺伝子におけるＧ３４６０Ａである。いくつかの実施形態では、患者はＮＤ６遺伝子のヌクレオチド位置１４４８４に点突然変異を有する。いくつかの実施形態では、点突然変異はＮＤ６遺伝子におけるＴ１４４８４Ｃである。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される方法による治療を必要とする患者は、ＮＤ４遺伝子におけるＧ１１７７８Ａ、ＮＤ１遺伝子におけるＧ３４６０Ａ、及びＮＤ６遺伝子におけるＴ１４４８４Ｃから選択される点突然変異のうちの１つ以上を有し、中国系及び／またはアルゼンチン系である。

【０１４３】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供される方法による治療を必要とする患者は、ＮＤ４遺伝子におけるＧ１１７７８Ａ、ＮＤ１遺伝子におけるＧ３４６０Ａ、及びＮＤ６遺伝子におけるＴ１４４８４Ｃから選択される点突然変異のうちの１つ以上を有し、アルゼンチン系である。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される方法による治療を必要とする患者は、ＮＤ４遺伝子におけるＧ１１７７８Ａ、ＮＤ１遺伝子におけるＧ３４６０Ａ、及びＮＤ６遺伝子におけるＴ１４４８４Ｃから選択される点突然変異のうちの１つ以上を有し、中国系である。特定の実施形態では、本明細書に提供される方法による治療を必要とする患者は、ＮＤ４遺伝子におけるＧ１１７７８Ａから選択される点突然変異のうちの１つ以上を有し、中国系である。

【０１４４】

関連する態様において、本発明は、本発明のベクターを患者に網膜、網膜下または硝子体内への直接注射によって投与することによってＬＨＯＮを治療または予防する方法における上記ベクターの用途を提供する。加えて、本発明は、網膜、網膜下または硝子体内への直接注射によってＬＨＯＮを治療または予防するための医薬の製造における本発明のベクターの用途を提供する。

【０１４５】

これら全ての実施形態において、本発明のベクターは、ＬＨＯＮの１つ以上の症候の発症を予防するために投与され得る。患者は無症候者であってもよい。対象は、疾患の素因を有する者であってもよい。方法または用途は、対象がＬＨＯＮを進展させる、または有するリスクを有しているか否かを同定するステップを含み得る。そのような対象には予防的有効量のベクターを投与する。予防的有効量は、疾患の１つ以上の症候の発症を予防する量である。

【０１４６】

あるいは、対象に疾患の症候が出現した時点で、つまり、疾患の既存症候を治癒させるために、ベクターを投与してもよい。そのような対象には治療的有効量のアンタゴニストを投与する。治療的有効量は、疾患の１つ以上の症候を改善するのに有効な量である。そのような量はまた、ＬＨＯＮに関連するいくらかの周辺視力喪失を阻止する、減速させる、または逆転させるものであってもよい。そのような量はまた、ＬＨＯＮの発症を阻止する、減速させる、または逆転させるものであってもよい。

【０１４７】
典型的な単回用量は、形質導入を必要とする残存網膜組織の量にもよるが10^{10}～10^{12}ゲノム粒子である。本明細書においてゲノム粒子は、配列特異的な方法（例えばリアルタイムＰＣＲ）で定量され得る一本鎖ＤＮＡ分子を含有するＡＡＶカプシドと定義される。その用量は単回用量として提供されてもよいが、僚眼のために、またはベクターが何らか（例えば手術の合併症）の理由で網膜の正しい領域を指向しなかった可能性がある場合に、繰り返されてもよい。治療は各眼に対する単回永久治療であることが好ましいが、注射を例えば後年及び／または異なるＡＡＶ血清型で繰り返すことを検討してもよい。
【０１４８】
本発明はまた、患者におけるＬＨＯＮの治療または予防を追跡評価する方法であって、本発明のＡＡＶベクターを網膜、網膜下または硝子体内への直接注射によって投与した後に上記患者から得られた網膜細胞における活性を生体外で測定することを含む、当該方法も提供する。この方法は治療の有効性の判定を可能にし得る。
【０１４９】
いくつかの実施形態では、本開示は、治療的有効量の本明細書に記載のベクター及びステロイドを投与することを含む、眼障害（例えばＬＨＯＮ）を治療する方法を提供する。例示的なステロイドとしては、限定されないが、ジプロピオン酸アルクロメタゾン、アムシノニド、ジプロピオン酸ベクロメタゾン、ベタメタゾン、安息香酸ベタメタゾン、ジプロピオン酸ベタメタゾン、ナトリウムリン酸ベタメタゾン、ナトリウムリン酸及び酢酸ベタメタゾン、吉草酸ベタメタゾン、プロピオン酸クロベタゾール、ピバル酸クロコルトロン、コルチゾール（ヒドロコルチゾン）、酢酸コルチゾール（ヒドロコルチゾン）、酪酸コルチゾール（ヒドロコルチゾン）、シピオン酸コルチゾール（ヒドロコルチゾン）、ナトリウムリン酸コルチゾール（ヒドロコルチゾン）、ナトリウムコハク酸コルチゾール（ヒドロコルチゾン）、吉草酸コルチゾール（ヒドロコルチゾン）、酢酸コルチゾン、デソニド、デソキシメタゾン、デキサメタゾン、酢酸デキサメタゾン、ナトリウムリン酸デキサメタゾン、二酢酸ジフロラゾン、酢酸フルドロコルチゾン、フルニソリド、フルオシノロンアセトニド、フルオシノニド、フルオロメトロン、フルランドレノリド、ハルシノニド、メドリソン、メチルプレドニゾロン、酢酸メチルプレドニゾロン、ナトリウムコハク酸メチルプレドニゾロン、フランカルボン酸モメタゾン、酢酸パラメタゾン、プレドニゾロン、酢酸プレドニゾロン、ナトリウムリン酸プレドニゾロン、テブト酸プレドニゾロン、プレドニゾン、トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、二酢酸トリアムシノロン、ならびにトリアムシノロンヘキサアセトニドまたはその合成類縁体、またはその組合せが挙げられる。いくつかの実施形態では、ステロイドはグルココルチコイドである。いくつかの実施形態では、ステロイドは、プレドニゾン、メチルプレドニゾロン及びナトリウムコハク酸メチルプレドニゾロンから選択される。
【０１５０】
いくつかの実施形態では、ステロイドはメチルプレドニゾロンである。いくつかの実施形態では、メチルプレドニゾロンは経口投与のための錠剤、例えばＭＥＤＲＯＬ（登録商標）錠として製剤化される。例えば、いくつかの実施形態では、メチルプレドニゾロンは、１つ以上の不活性成分、例えば、ステアリン酸カルシウム、コーンスターチ、エリスロシンナトリウム、ラクトース、鉱油、ソルビン酸、スクロースまたはＦＤ＆ＣイエローＮ０．６と共に錠剤として製剤化される。いくつかの実施形態では、メチルプレドニゾロンは、注射による投与のための液剤、例えばＳＯＬＵ－ＭＥＤＲＯＬ（登録商標）として製剤化される。例えば、いくつかの実施形態では、ナトリウムコハク酸メチルプレドニゾロンを１つ以上の不活性成分、例えば、一塩基リン酸ナトリウム無水物、乾燥二塩基リン酸ナトリウム、または含水ラクトースと共に液剤として製剤化し、任意選択的にベンジルアルコールなどの保存剤と共に製剤化する。いくつかの実施形態では、ステロイドは、後発医薬品を含めたＭＥＤＲＯＬ（登録商標）またはＳＯＬＵ－ＭＥＤＲＯＬ（登録商標）である。
【０１５１】

いくつかの実施形態では、患者は、約１ｍｇ／６０ｋｇ～約１００ｍｇ／６０ｋｇ、約１ｍｇ／６０ｋｇ～約８０ｍｇ／６０ｋｇ、約１ｍｇ／６０ｋｇ～約６０ｍｇ／６０ｋｇ、約１ｍｇ／６０ｋｇ～約４０ｍｇ／６０ｋｇ、約１ｍｇ／６０ｋｇ～約２０ｍｇ／６０ｋｇ、約２０ｍｇ／６０ｋｇ～約１００ｍｇ／６０ｋｇ、約２０ｍｇ／６０ｋｇ～約８０ｍｇ／６０ｋｇ、約２０ｍｇ／６０ｋｇ～約６０ｍｇ／６０ｋｇ、約２０ｍｇ／６０ｋｇ～約４０ｍｇ／６０ｋｇ、約４０ｍｇ／６０ｋｇ～約１００ｍｇ／６０ｋｇ、約４０ｍｇ／６０ｋｇ～約８０ｍｇ／６０ｋｇ、約４０ｍｇ／６０ｋｇ～約６０ｍｇ／６０ｋｇ、約６０ｍｇ／６０ｋｇ～約１００ｍｇ／６０ｋｇ、約６０ｍｇ／６０ｋｇ～約８０ｍｇ／６０ｋｇ、または約８０ｍｇ／６０ｋｇ～約１００ｍｇ／６０ｋｇのステロイド用量を１回以上受ける。いくつかの実施形態では、患者は、約４ｍｇ／６０ｋｇ、６ｍｇ／６０ｋｇ、８ｍｇ／６０ｋｇ、１０ｍｇ／６０ｋｇ、１６ｍｇ／６０ｋｇ、２０ｍｇ／６０ｋｇ、２４ｍｇ／６０ｋｇ、３２ｍｇ／６０ｋｇ、４０ｍｇ／６０ｋｇ、４８ｍｇ／６０ｋｇ、６０ｍｇ／６０ｋｇ、または８０ｍｇ／６０ｋｇのステロイド用量を１回以上受ける。いくつかの実施形態では、患者は約１ｍｇ～約９６ｍｇのステロイド用量を１回以上受ける。いくつかの実施形態では、患者は少なくとも約１ｍｇのステロイド用量を１回以上受ける。いくつかの実施形態では、患者は、最大約９６ｍｇのステロイド用量を１回以上受ける。いくつかの実施形態では、患者は、約１ｍｇ～約２ｍｇ、約１ｍｇ～約４ｍｇ、約１ｍｇ～約８ｍｇ、約１ｍｇ～約１６ｍｇ、約１ｍｇ～約３２ｍｇ、約１ｍｇ～約６４ｍｇ、約１ｍｇ～約９６ｍｇ、約２ｍｇ～約４ｍｇ、約２ｍｇ～約８ｍｇ、約２ｍｇ～約１６ｍｇ、約２ｍｇ～約３２ｍｇ、約２ｍｇ～約６４ｍｇ、約２ｍｇ～約９６ｍｇ、約４ｍｇ～約８ｍｇ、約４ｍｇ～約１６ｍｇ、約４ｍｇ～約３２ｍｇ、約４ｍｇ～約６４ｍｇ、約４ｍｇ～約９６ｍｇ、約８ｍｇ～約１６ｍｇ、約８ｍｇ～約３２ｍｇ、約８ｍｇ～約６４ｍｇ、約８ｍｇ～約９６ｍｇ、約１６ｍｇ～約３２ｍｇ、約１６ｍｇ～約６４ｍｇ、約１６ｍｇ～約９６ｍｇ、約３２ｍｇ～約６４ｍｇ、約３２ｍｇ～約９６ｍｇ、または約６４ｍｇ～約９６ｍｇのステロイド用量を１回以上受ける。いくつかの実施形態では、患者は、約１ｍｇ、約２ｍｇ、約４ｍｇ、約８ｍｇ、約１６ｍｇ、約３２ｍｇ、約６４ｍｇまたは約９６ｍｇのステロイド用量を１回以上受ける。いくつかの実施形態では、ステロイドはメチルプレドニゾロン（例えばＭＥＤＲＯＬ（登録商標））である。いくつかの実施形態では、ステロイドはプレドニゾンである。

【０１５２】

いくつかの実施形態では、治療ベクターの投与の前にステロイドの１回以上の用量（すなわち１回以上の術前ステロイド用量）が投与される。いくつかの実施形態では、治療ベクターの投与の前にステロイドの１日用量が少なくとも１日間、２日間、３日間、４日間、５日間、６日間、７日間、８日間、９日間または少なくとも１０日間にわたって送達される。いくつかの実施形態では、患者は、約１ｍｇ／６０ｋｇ～約１００ｍｇ／６０ｋｇ、約１ｍｇ／６０ｋｇ～約８０ｍｇ／６０ｋｇ、約１ｍｇ／６０ｋｇ～約６０ｍｇ／６０ｋｇ、約１ｍｇ／６０ｋｇ～約４０ｍｇ／６０ｋｇ、約１ｍｇ／６０ｋｇ～約２０ｍｇ／６０ｋｇ、約２０ｍｇ／６０ｋｇ～約１００ｍｇ／６０ｋｇ、約２０ｍｇ／６０ｋｇ～約８０ｍｇ／６０ｋｇ、約２０ｍｇ／６０ｋｇ～約６０ｍｇ／６０ｋｇ、約２０ｍｇ／６０ｋｇ～約４０ｍｇ／６０ｋｇ、約４０ｍｇ／６０ｋｇ～約１００ｍｇ／６０ｋｇ、約４０ｍｇ／６０ｋｇ～約８０ｍｇ／６０ｋｇ、約４０ｍｇ／６０ｋｇ～約６０ｍｇ／６０ｋｇ、約６０ｍｇ／６０ｋｇ～約１００ｍｇ／６０ｋｇ、約６０ｍｇ／６０ｋｇ～約８０ｍｇ／６０ｋｇ、または約８０ｍｇ／６０ｋｇ～約１００ｍｇ／６０ｋｇの術前ステロイド用量を１回以上受ける。いくつかの実施形態では、患者は、約４ｍｇ／６０ｋｇ、６ｍｇ／６０ｋｇ、８ｍｇ／６０ｋｇ、１０ｍｇ／６０ｋｇ、１６ｍｇ／６０ｋｇ、２０ｍｇ／６０ｋｇ、２４ｍｇ／６０ｋｇ、３２ｍｇ／６０ｋｇ、４０ｍｇ／６０ｋｇ、４８ｍｇ／６０ｋｇ、６０ｍｇ／６０ｋｇ、または８０ｍｇ／６０ｋｇの術前ステロイド用量を１回以上受ける。いくつかの実施形態では、患者は約１ｍｇ～約９６ｍｇの術前ステロイド用量を１回以上受ける。いくつかの実施形態では、患者は少なくとも約１ｍｇの術前ステロイド用量を１回以上受ける。いくつかの実施形態では、患者は、最大約９６ｍｇの術前ステ

ロイド用量を１回以上受ける。いくつかの実施形態では、患者は、約１ｍｇ～約２ｍｇ、約１ｍｇ～約４ｍｇ、約１ｍｇ～約８ｍｇ、約１ｍｇ～約１６ｍｇ、約１ｍｇ～約３２ｍｇ、約１ｍｇ～約６４ｍｇ、約１ｍｇ～約９６ｍｇ、約２ｍｇ～約４ｍｇ、約２ｍｇ～約８ｍｇ、約２ｍｇ～約１６ｍｇ、約２ｍｇ～約３２ｍｇ、約２ｍｇ～約６４ｍｇ、約２ｍｇ～約９６ｍｇ、約４ｍｇ～約８ｍｇ、約４ｍｇ～約１６ｍｇ、約４ｍｇ～約３２ｍｇ、約４ｍｇ～約６４ｍｇ、約４ｍｇ～約９６ｍｇ、約８ｍｇ～約１６ｍｇ、約８ｍｇ～約３２ｍｇ、約８ｍｇ～約６４ｍｇ、約８ｍｇ～約９６ｍｇ、約１６ｍｇ～約３２ｍｇ、約１６ｍｇ～約６４ｍｇ、約１６ｍｇ～約９６ｍｇ、約３２ｍｇ～約６４ｍｇ、約３２ｍｇ～約９６ｍｇ、または約６４ｍｇ～約９６ｍｇの術前ステロイド用量を１回以上受ける。いくつかの実施形態では、患者は、約１ｍｇ、約２ｍｇ、約４ｍｇ、約８ｍｇ、約１６ｍｇ、約３２ｍｇ、約６４ｍｇまたは約９６ｍｇの術前ステロイド用量を１回以上受ける。いくつかの実施形態では、ステロイドはメチルプレドニゾロン（例えばＭＥＤＲＯＬ（登録商標））である。いくつかの実施形態では、ステロイドはプレドニゾンである。

【０１５３】

いくつかの実施形態では、患者は、約２０ｍｇ／６０ｋｇ～約４５ｍｇ／６０ｋｇ、約２５ｍｇ／６０ｋｇ～約４５ｍｇ／６０ｋｇ、約３０ｍｇ／６０ｋｇ～約４５ｍｇ／６０ｋｇ、約３５ｍｇ／６０ｋｇ～約４５ｍｇ／６０ｋｇ、約４０ｍｇ／６０ｋｇ～約４５ｍｇ／６０ｋｇ、約２０ｍｇ／６０ｋｇ～約４０ｍｇ／６０ｋｇ、約２５ｍｇ／６０ｋｇ～約４０ｍｇ／６０ｋｇ、約３０ｍｇ／６０ｋｇ～約４０ｍｇ／６０ｋｇ、約３５ｍｇ／６０ｋｇ～約４０ｍｇ／６０ｋｇ、約２０ｍｇ／６０ｋｇ～約３５ｍｇ／６０ｋｇ、約２５ｍｇ／６０ｋｇ～約３５ｍｇ／６０ｋｇ、約３０ｍｇ／６０ｋｇ～約３５ｍｇ／６０ｋｇ、約２０ｍｇ／６０ｋｇ～約３０ｍｇ／６０ｋｇ、約２５ｍｇ／６０ｋｇ～約３０ｍｇ／６０ｋｇ、または約２０ｍｇ／６０ｋｇ～約２５ｍｇ／６０ｋｇの術前ステロイド用量を１回以上受ける。いくつかの実施形態では、患者は、約２５ｍｇ／６０ｋｇ、約２６ｍｇ／６０ｋｇ、約２７ｍｇ／６０ｋｇ、約２８ｍｇ／６０ｋｇ、約２９ｍｇ／６０ｋｇ、約３０ｍｇ／６０ｋｇ、約３１ｍｇ／６０ｋｇ、約３２ｍｇ／６０ｋｇ、約３３ｍｇ／６０ｋｇ、約３４ｍｇ／６０ｋｇ、または約３５ｍｇ／６０ｋｇの術前ステロイド用量を１回以上受ける。いくつかの実施形態では、ステロイドはメチルプレドニゾロン（例えばＭＥＤＲＯＬ（登録商標））である。いくつかの実施形態では、治療ベクターの投与の前にメチルプレドニゾロン（例えばＭＥＤＲＯＬ（登録商標））の約２５ｍｇ／６０ｋｇ～約４５ｍｇ／６０ｋｇの１日用量が少なくとも１日間、２日間、３日間、４日間、５日間、６日間、７日間、８日間、９日間または少なくとも１０日間にわたって送達される。いくつかの実施形態では、治療ベクターの投与の前にメチルプレドニゾロン（例えばＭＥＤＲＯＬ（登録商標））の約３２ｍｇ／６０ｋｇの１日用量が少なくとも１日間、２日間、３日間、４日間、５日間、６日間、７日間、８日間、９日間または少なくとも１０日間にわたって送達される。

【０１５４】

いくつかの実施形態では、患者は、約５０ｍｇ／６０ｋｇ～約７０ｍｇ／６０ｋｇ、約５５ｍｇ／６０ｋｇ～約７０ｍｇ／６０ｋｇ、約６０ｍｇ／６０ｋｇ～約７０ｍｇ／６０ｋｇ、約６５ｍｇ／６０ｋｇ～約７０ｍｇ／６０ｋｇ、約５０ｍｇ／６０ｋｇ～約６５ｍｇ／６０ｋｇ、約５５ｍｇ／６０ｋｇ～約６５ｍｇ／６０ｋｇ、約６０ｍｇ／６０ｋｇ～約６５ｍｇ／６０ｋｇ、約５０ｍｇ／６０ｋｇ～約６０ｍｇ／６０ｋｇ、約５５ｍｇ／６０ｋｇ～約６０ｍｇ／６０ｋｇ、または約５０ｍｇ／６０ｋｇ～約５５ｍｇ／６０ｋｇの術前ステロイド用量を１回以上受ける。いくつかの実施形態では、患者は、約５５ｍｇ／６０ｋｇ、約５６ｍｇ／６０ｋｇ、約５７ｍｇ／６０ｋｇ、約５８ｍｇ／６０ｋｇ、約５９ｍｇ／６０ｋｇ、約６０ｍｇ／ｋ、約６１ｍｇ／６０ｋｇ、約６２ｍｇ／６０ｋｇ、約６３ｍｇ／６０ｋｇ、約６４ｍｇ／６０ｋｇ、または約６５ｍｇ／６０ｋｇの術前用量を１回以上受ける。いくつかの実施形態では、ステロイドはプレドニゾンである。いくつかの実施形態では、治療ベクターの投与の前にプレドニゾンの約５０ｍｇ／６０ｋｇ～約７０ｍｇ／６０ｋｇの１日用量が少なくとも１日間、２日間、３日間、４日間、５日間、６

日間、７日間、８日間、９日間または少なくとも１０日間にわたって送達される。いくつかの実施形態では、治療ベクターの投与の前にプレドニゾンの約６０ｍｇ／６０ｋｇの１日用量が少なくとも１日間、２日間、３日間、４日間、５日間、６日間、７日間、８日間、９日間または少なくとも１０日間にわたって送達される。

【０１５５】

いくつかの実施形態では、治療ベクターの投与の後にステロイドの１回以上の用量（すなわち１回以上の術後ステロイド用量）が投与される。いくつかの実施形態では、治療ベクターの投与の後にステロイドの１日用量が少なくとも１日間、２日間、３日間、４日間、５日間、６日間、７日間、８日間、９日間または少なくとも１０日間にわたって送達される。いくつかの実施形態では、治療ベクターの投与の後に１日用量のステロイドが少なくとも１週間、２週間、３週間、４週間、５日間、６週間、７週間、８週間、９週間、１０週間、１１週間、１２週間、１３週間、１４週間または少なくとも１５週間にわたって投与される。いくつかの実施形態では、患者は、約１ｍｇ／６０ｋｇ～約１００ｍｇ／６０ｋｇ、約１ｍｇ／６０ｋｇ～約８０ｍｇ／６０ｋｇ、約１ｍｇ／６０ｋｇ～約６０ｍｇ／６０ｋｇ、約１ｍｇ／６０ｋｇ～約４０ｍｇ／６０ｋｇ、約１ｍｇ／６０ｋｇ～約２０ｍｇ／６０ｋｇ、約２０ｍｇ／６０ｋｇ～約１００ｍｇ／６０ｋｇ、約２０ｍｇ／６０ｋｇ～約８０ｍｇ／６０ｋｇ、約２０ｍｇ／６０ｋｇ～約６０ｍｇ／６０ｋｇ、約２０ｍｇ／６０ｋｇ～約４０ｍｇ／６０ｋｇ、約４０ｍｇ／６０ｋｇ～約１００ｍｇ／６０ｋｇ、約４０ｍｇ／６０ｋｇ～約８０ｍｇ／６０ｋｇ、約４０ｍｇ／６０ｋｇ～約６０ｍｇ／６０ｋｇ、約６０ｍｇ～約１００ｍｇ／６０ｋｇ、約６０ｍｇ／６０ｋｇ～約８０ｍｇ／６０ｋｇ、及び約８０ｍｇ／６０ｋｇ～約１００ｍｇ／６０ｋｇの術後ステロイド用量を１回以上受ける。いくつかの実施形態では、患者は約１ｍｇ～約９６ｍｇの術後ステロイド用量を１回以上受ける。いくつかの実施形態では、患者は少なくとも約１ｍｇの術後ステロイド用量を１回以上受ける。いくつかの実施形態では、患者は、最大で約９６ｍｇの術後ステロイド用量を１回以上受ける。いくつかの実施形態では、患者は、約１ｍｇ～約２ｍｇ、約１ｍｇ～約４ｍｇ、約１ｍｇ～約８ｍｇ、約１ｍｇ～約１６ｍｇ、約１ｍｇ～約３２ｍｇ、約１ｍｇ～約６４ｍｇ、約１ｍｇ～約９６ｍｇ、約２ｍｇ～約４ｍｇ、約２ｍｇ～約８ｍｇ、約２ｍｇ～約１６ｍｇ、約２ｍｇ～約３２ｍｇ、約２ｍｇ～約６４ｍｇ、約２ｍｇ～約９６ｍｇ、約４ｍｇ～約８ｍｇ、約４ｍｇ～約１６ｍｇ、約４ｍｇ～約３２ｍｇ、約４ｍｇ～約６４ｍｇ、約４ｍｇ～約９６ｍｇ、約８ｍｇ～約１６ｍｇ、約８ｍｇ～約３２ｍｇ、約８ｍｇ～約６４ｍｇ、約８ｍｇ～約９６ｍｇ、約１６ｍｇ～約３２ｍｇ、約１６ｍｇ～約６４ｍｇ、約１６ｍｇ～約９６ｍｇ、約３２ｍｇ～約６４ｍｇ、約３２ｍｇ～約９６ｍｇ、または約６４ｍｇ～約９６ｍｇの術後ステロイド用量を１回以上受ける。いくつかの実施形態では、患者は、約１ｍｇ、約２ｍｇ、約４ｍｇ、約８ｍｇ、約１６ｍｇ、約３２ｍｇ、約６４ｍｇまたは約９６ｍｇの術後ステロイド用量を１回以上受ける。いくつかの実施形態では、ステロイドはメチルプレドニゾロン（例えばＭＥＤＲＯＬ（登録商標））である。いくつかの実施形態では、ステロイドはプレドニゾンである。

【０１５６】

いくつかの実施形態では、患者は、約７０ｍｇ／６０ｋｇ～約９０ｍｇ／６０ｋｇ、７５ｍｇ／６０ｋｇ～約９０ｍｇ／６０ｋｇ、約８０ｍｇ／６０ｋｇ～約９０ｍｇ／６０ｋｇ、約８５ｍｇ／６０ｋｇ～約９０ｍｇ／６０ｋｇ、約７０ｍｇ／６０ｋｇ～約８５ｍｇ／６０ｋｇ、約７５ｍｇ／６０ｋｇ～約８５ｍｇ／６０ｋｇ、約８０ｍｇ／６０ｋｇ～約８５ｍｇ／６０ｋｇ、約７０ｍｇ／６０ｋｇ～約８０ｍｇ／６０ｋｇ、約７５ｍｇ／６０ｋｇ～約８０ｍｇ／６０ｋｇ、または約７０ｍｇ／６０ｋｇ～約７５ｍｇ／６０ｋｇの術後ステロイド用量を１回以上受ける。いくつかの実施形態では、患者は、約７５ｍｇ／６０ｋｇ、約７６ｍｇ／６０ｋｇ、約７７ｍｇ／６０ｋｇ、約７８ｍｇ／６０ｋｇ、約７９ｍｇ／６０ｋｇ、約８０ｍｇ／６０ｋｇ、約８１ｍｇ／６０ｋｇ、約８２ｍｇ／６０ｋｇ、約８３ｍｇ／６０ｋｇ、約８４ｍｇ／６０ｋｇ、または約８５ｍｇ／６０ｋｇの術後ステロイド用量を１回以上受ける。いくつかの実施形態では、ステロイドはナトリウムコハク酸メチルプレドニゾロン（例えば、ＳＯＬＵ－ＭＥＤＲＯＬ（登録商標））である。い

くつかの実施形態では、治療ベクターの投与の後にナトリウムコハク酸メチルプレドニゾロン（例えば、ＳＯＬＵ－ＭＥＤＲＯＬ（登録商標））の約７０ｍｇ～約９０ｍｇ／６０ｋｇの１日用量が少なくとも１日間、２日間、３日間、４日間、５日間、６日間、７日間、８日間、９日間または少なくとも１０日間にわたって送達される。いくつかの実施形態では、治療ベクターの投与の後にナトリウムコハク酸メチルプレドニゾロン（例えば、ＳＯＬＵ－ＭＥＤＲＯＬ（登録商標））の約８０ｍｇ／６０ｋｇの１日用量が少なくとも１日間、２日間、３日間、４日間、５日間、６日間、７日間、８日間、９日間または少なくとも１０日間にわたって送達される。

【０１５７】

いくつかの実施形態では、患者は、約３０ｍｇ／６０ｋｇ～約５０ｍｇ／６０ｋｇ、３５ｍｇ／６０ｋｇ～約５０ｍｇ／６０ｋｇ、約４０ｍｇ／６０ｋｇ～約５０ｍｇ／６０ｋｇ、約４５ｍｇ／６０ｋｇ～約５０ｍｇ／６０ｋｇ、約３０ｍｇ／６０ｋｇ～約４５ｍｇ／６０ｋｇ、約３５ｍｇ／６０ｋｇ～約４５ｍｇ／６０ｋｇ、約４０ｍｇ／６０ｋｇ～約４５ｍｇ／６０ｋｇ、約３０ｍｇ／６０ｋｇ～約４０ｍｇ／６０ｋｇ、約３５ｍｇ／６０ｋｇ～約４０ｍｇ／６０ｋｇ、または約３０ｍｇ／６０ｋｇ～約３５ｍｇ／６０ｋｇの術後ステロイド用量を１回以上受ける。いくつかの実施形態では、患者は、約３５ｍｇ／６０ｋｇ、約３６ｍｇ／６０ｋｇ、約３７ｍｇ／６０ｋｇ、約３８ｍｇ／６０ｋｇ、約３９ｍｇ／６０ｋｇ、約４０ｍｇ／６０ｋｇ、約４１ｍｇ／６０ｋｇ、約４２ｍｇ／６０ｋｇ、約４３ｍｇ／６０ｋｇ、約４４ｍｇ／６０ｋｇ、または約４５ｍｇ／６０ｋｇの術後ステロイド用量を１回以上受ける。いくつかの実施形態では、ステロイドはメチルプレドニゾロン（例えばＭＥＤＲＯＬ（登録商標））である。いくつかの実施形態では、治療ベクターの投与の後にメチルプレドニゾロン（例えばＭＥＤＲＯＬ（登録商標））の約３０ｍｇ／６０ｋｇ～約５０ｍｇ／６０ｋｇの１日用量が少なくとも１日間、２日間、３日間、４日間、５日間、６日間、７日間、８日間、９日間または少なくとも１０日間にわたって送達される。いくつかの実施形態では、治療ベクターの投与の後にメチルプレドニゾロン（例えばＭＥＤＲＯＬ（登録商標））の約４０ｍｇ／６０ｋｇの１日用量が少なくとも１日間、２日間、３日間、４日間、５日間、６日間、７日間、８日間、９日間または少なくとも１０日間にわたって送達される。

【０１５８】

いくつかの実施形態では、患者は、約２０ｍｇ／６０ｋｇ～約４５ｍｇ／６０ｋｇ、２５ｍｇ／６０ｋｇ～約４５ｍｇ／６０ｋｇ、約３０ｍｇ／６０ｋｇ～約４５ｍｇ／６０ｋｇ、約３５ｍｇ／６０ｋｇ～約４５ｍｇ／６０ｋｇ、約４０ｍｇ／６０ｋｇ～約４５ｍｇ／６０ｋｇ、約２０ｍｇ／６０ｋｇ～約４０ｍｇ／６０ｋｇ、約２５ｍｇ／６０ｋｇ～約４０ｍｇ／６０ｋｇ、約３０ｍｇ／６０ｋｇ～約４０ｍｇ／６０ｋｇ、約３５ｍｇ／６０ｋｇ～約４０ｍｇ／６０ｋｇ、約２０ｍｇ／６０ｋｇ～約３５ｍｇ／６０ｋｇ、約２５ｍｇ／６０ｋｇ～約３５ｍｇ／６０ｋｇ、約３０ｍｇ／６０ｋｇ～約３５ｍｇ／６０ｋｇ、約２０ｍｇ／６０ｋｇ～約３０ｍｇ／６０ｋｇ、約２５ｍｇ／６０ｋｇ～約３０ｍｇ／６０ｋｇ、または約２０ｍｇ／６０ｋｇ～約２５ｍｇ／６０ｋｇの術後ステロイド用量を１回以上受ける。いくつかの実施形態では、患者は、約２５ｍｇ／６０ｋｇ、約２６ｍｇ／６０ｋｇ、約２７ｍｇ／６０ｋｇ、約２８ｍｇ／６０ｋｇ、約２９ｍｇ／６０ｋ、約３０ｍｇ／６０ｋｇ、約３１ｍｇ／６０ｋｇ、約３２ｍｇ／６０ｋｇ、約３３ｍｇ／６０ｋｇ、約３４ｍｇ／６０ｋｇ、または約３５ｍｇ／６０ｋｇの術後ステロイド用量を１回以上受ける。いくつかの実施形態では、ステロイドはメチルプレドニゾロン（例えばＭＥＤＲＯＬ（登録商標））である。いくつかの実施形態では、治療ベクターの投与の後にメチルプレドニゾロン（例えばＭＥＤＲＯＬ（登録商標））の約２０ｍｇ／６０ｋｇ～約４５ｍｇ／６０ｋｇの１日用量が少なくとも１日間、２日間、３日間、４日間、５日間、６日間、７日間、８日間、９日間または少なくとも１０日間にわたって送達される。いくつかの実施形態では、治療ベクターの投与の後にメチルプレドニゾロン（例えばＭＥＤＲＯＬ（登録商標））の約３２ｍｇ／６０ｋｇの１日用量が少なくとも１日間、２日間、３日間、４日間、５日間、６日間、７日間、８日間、９日間または少なくとも１０日間にわたって

送達される。

【０１５９】

いくつかの実施形態では、患者は、約１５ｍｇ／６０ｋｇ～約３５ｍｇ／６０ｋｇ、２０ｍｇ／６０ｋｇ～約３５ｍｇ／６０ｋｇ、約２５ｍｇ／６０ｋｇ～約３５ｍｇ／６０ｋｇ、約３０ｍｇ／６０ｋｇ～約３５ｍｇ／６０ｋｇ、約１５ｍｇ／６０ｋｇ～約３０ｍｇ／６０ｋｇ、約２０ｍｇ／６０ｋｇ～約３０ｍｇ／６０ｋｇ、約２５ｍｇ／６０ｋｇ～約３０ｍｇ／６０ｋｇ、約１５ｍｇ／６０ｋｇ～約２５ｍｇ／６０ｋｇ、約２０ｍｇ／６０ｋｇ～約２５ｍｇ／６０ｋｇ、約１５ｍｇ／６０ｋｇ～約２０ｍｇ／６０ｋｇの術後ステロイド用量を１回以上受ける。いくつかの実施形態では、患者は、約２０ｍｇ／６０ｋｇ、約２１ｍｇ／６０ｋｇ、約２２ｍｇ／６０ｋｇ、約２３ｍｇ／６０ｋｇ、約２４ｍｇ／６０ｋｇ、約２５ｍｇ／６０ｋｇ、約２６ｍｇ／６０ｋｇ、約２７ｍｇ／６０ｋｇ、約２８ｍｇ／６０ｋｇ、約２９ｍｇ／６０ｋｇ、または約３０ｍｇ／６０ｋｇの術後ステロイド用量を１回以上受ける。いくつかの実施形態では、ステロイドはメチルプレドニゾロン（例えばＭＥＤＲＯＬ（登録商標））である。いくつかの実施形態では、治療ベクターの投与の後にメチルプレドニゾロン（例えばＭＥＤＲＯＬ（登録商標））の約１５ｍｇ／６０ｋｇ～約３５ｍｇ／６０ｋｇの１日用量が少なくとも１日間、２日間、３日間、４日間、５日間、６日間、７日間、８日間、９日間または少なくとも１０日間にわたって送達される。いくつかの実施形態では、治療ベクターの投与の後にメチルプレドニゾロン（例えばＭＥＤＲＯＬ（登録商標））の約２４ｍｇ／６０ｋｇの１日用量が少なくとも１日間、２日間、３日間、４日間、５日間、６日間、７日間、８日間、９日間または少なくとも１０日間にわたって送達される。

【０１６０】

いくつかの実施形態では、患者は、約５ｍｇ／６０ｋｇ～約２５ｍｇ／６０ｋｇ、１０ｍｇ／６０ｋｇ～約２５ｍｇ／６０ｋｇ、約１５ｍｇ／６０ｋｇ～約２５ｍｇ／６０ｋｇ、約２０ｍｇ／６０ｋｇ～約２５ｍｇ／６０ｋｇ、約５ｍｇ／６０ｋｇ～約２０ｍｇ／６０ｋｇ、約１０ｍｇ／６０ｋｇ～約２０ｍｇ／６０ｋｇ、約１５ｍｇ／６０ｋｇ～約２０ｍｇ／６０ｋｇ、約５ｍｇ／６０ｋｇ～約１５ｍｇ／６０ｋｇ、約１０ｍｇ／６０ｋｇ～約１５ｍｇ／６０ｋｇ、または約５ｍｇ／６０ｋｇ～約１０ｍｇ／６０ｋｇの術後ステロイド用量を１回以上受ける。いくつかの実施形態では、患者は、約１０ｍｇ／６０ｋｇ、約１１ｍｇ／６０ｋｇ、約１２ｍｇ／６０ｋｇ、約１３ｍｇ／６０ｋｇ、約１４ｍｇ／６０ｋｇ、約１５ｍｇ／６０ｋｇ、約１６ｍｇ／６０ｋｇ、約１７ｍｇ／６０ｋｇ、約１８ｍｇ／６０ｋｇ、約１９ｍｇ／６０ｋｇ、または約２０ｍｇ／６０ｋｇの術後ステロイド用量を１回以上受ける。いくつかの実施形態では、ステロイドはメチルプレドニゾロン（例えばＭＥＤＲＯＬ（登録商標））である。いくつかの実施形態では、治療ベクターの投与の後にメチルプレドニゾロン（例えばＭＥＤＲＯＬ（登録商標））の約５ｍｇ／６０ｋｇ～約２５ｍｇ／６０ｋｇの１日用量が少なくとも１日間、２日間、３日間、４日間、５日間、６日間、７日間、８日間、９日間または少なくとも１０日間にわたって送達される。いくつかの実施形態では、治療ベクターの投与の後にメチルプレドニゾロン（例えばＭＥＤＲＯＬ（登録商標））の約１６ｍｇ／６０ｋｇの１日用量が少なくとも１日間、２日間、３日間、４日間、５日間、６日間、７日間、８日間、９日間または少なくとも１０日間にわたって送達される。

【０１６１】

いくつかの実施形態では、患者は、約１ｍｇ／６０ｋｇ～約２０ｍｇ／６０ｋｇ、５ｍｇ／６０ｋｇ～約２０ｍｇ／６０ｋｇ、約１０ｍｇ／６０ｋｇ～約２０ｍｇ／６０ｋｇ、約１５ｍｇ／６０ｋｇ～約２０ｍｇ／６０ｋｇ、約１ｍｇ／６０ｋｇ～約１５ｍｇ／６０ｋｇ、約５ｍｇ／６０ｋｇ～約１５ｍｇ／６０ｋｇ、約１０ｍｇ／６０ｋｇ～約１５ｍｇ／６０ｋｇ、約１ｍｇ／６０ｋｇ～約１０ｍｇ／６０ｋｇ、約５ｍｇ／６０ｋｇ～約１０ｍｇ／６０ｋｇ、または約１ｍｇ／６０ｋｇ～約５ｍｇ／６０ｋｇの術後ステロイド用量を１回以上受ける。いくつかの実施形態では、患者は、約１ｍｇ／６０ｋｇ、約２ｍｇ／６０ｋｇ、約３ｍｇ／６０ｋｇ、約４ｍｇ／６０ｋｇ、約５ｍｇ／６０ｋｇ、約６ｍｇ／

６０ｋｇ、約７ｍｇ／６０ｋｇ、約８ｍｇ／６０ｋｇ、約９ｍｇ／６０ｋｇ、約１０ｍｇ／６０ｋｇ、約１１ｍｇ／６０ｋｇ、約１２ｍｇ／６０ｋｇ、約１３ｍｇ／６０ｋｇ、約１４ｍｇ／６０ｋｇ、または約１５ｍｇ／６０ｋｇの術後ステロイド用量を１回以上受ける。いくつかの実施形態では、ステロイドはメチルプレドニゾロン（例えばＭＥＤＲＯＬ（登録商標））である。いくつかの実施形態では、治療ベクターの投与の後にメチルプレドニゾロン（例えばＭＥＤＲＯＬ（登録商標））の約１ｍｇ／６０ｋｇ～約２０ｍｇ／６０ｋｇの１日用量が少なくとも１日間、２日間、３日間、４日間、５日間、６日間、７日間、８日間、９日間または少なくとも１０日間にわたって送達される。いくつかの実施形態では、治療ベクターの投与の後にメチルプレドニゾロン（例えばＭＥＤＲＯＬ（登録商標））の約８ｍｇ／６０ｋｇの１日用量が少なくとも１日間、２日間、３日間、４日間、５日間、６日間、７日間、８日間、９日間または少なくとも１０日間にわたって送達される。いくつかの実施形態では、治療ベクターの投与の後にメチルプレドニゾロン（例えばＭＥＤＲＯＬ（登録商標））の約６ｍｇ／６０ｋｇの１日用量が少なくとも１日間、２日間、３日間、４日間、５日間、６日間、７日間、８日間、９日間または少なくとも１０日間にわたって送達される。いくつかの実施形態では、治療ベクターの投与の後にメチルプレドニゾロン（例えばＭＥＤＲＯＬ（登録商標））の約４ｍｇ／６０ｋｇの１日用量が少なくとも１日間、２日間、３日間、４日間、５日間、６日間、７日間、８日間、９日間または少なくとも１０日間にわたって送達される。

【０１６２】

いくつかの実施形態では、患者は、約３０ｍｇ／６０ｋｇ～約５０ｍｇ／６０ｋｇ、３５ｍｇ／６０ｋｇ～約５０ｍｇ／６０ｋｇ、約４０ｍｇ／６０ｋｇ～約５０ｍｇ／６０ｋｇ、約４５ｍｇ／６０ｋｇ～約５０ｍｇ／６０ｋｇ、約３０ｍｇ／６０ｋｇ～約４５ｍｇ／６０ｋｇ、約３５ｍｇ／６０ｋｇ～約４５ｍｇ／６０ｋｇ、約４０ｍｇ／６０ｋｇ～約４５ｍｇ／６０ｋｇ、約３０ｍｇ／６０ｋｇ～約４０ｍｇ／６０ｋｇ、約３５ｍｇ／６０ｋｇ～約４０ｍｇ／６０ｋｇ、または約３０ｍｇ／６０ｋｇ～約３５ｍｇ／６０ｋｇの術後ステロイド用量を１回以上受ける。いくつかの実施形態では、患者は、約３５ｍｇ／６０ｋｇ、約３６ｍｇ／６０ｋｇ、約３７ｍｇ／６０ｋｇ、約３８ｍｇ／６０ｋｇ、約３９ｍｇ／６０ｋｇ、約４０ｍｇ／６０ｋｇ、約４１ｍｇ／６０ｋｇ、約４２ｍｇ／６０ｋｇ、約４３ｍｇ／６０ｋｇ、約４４ｍｇ／６０ｋｇ、または約４５ｍｇ／６０ｋｇの術後ステロイド用量を１回以上受ける。いくつかの実施形態では、ステロイドはプレドニゾンである。いくつかの実施形態では、治療ベクターの投与の後にプレドニゾンの約３０ｍｇ／６０ｋｇ～約５０ｍｇ／６０ｋｇの１日用量が少なくとも１日間、２日間、３日間、４日間、５日間、６日間、７日間、８日間、９日間または少なくとも１０日間にわたって送達される。いくつかの実施形態では、治療ベクターの投与の後にプレドニゾンの約４０ｍｇ／６０ｋｇの１日用量が少なくとも１日間、２日間、３日間、４日間、５日間、６日間、７日間、８日間、９日間または少なくとも１０日間にわたって送達される。

【０１６３】

いくつかの実施形態では、患者は、約１０ｍｇ／６０ｋｇ～約３０ｍｇ／６０ｋｇ、１５ｍｇ／６０ｋｇ～約３０ｍｇ／６０ｋｇ、約２０ｍｇ／６０ｋｇ～約３０ｍｇ／６０ｋｇ、約２５ｍｇ／６０ｋｇ～約３０ｍｇ／６０ｋｇ、約１０ｍｇ／６０ｋｇ～約２５ｍｇ／６０ｋｇ、約１５ｍｇ／６０ｋｇ～約２５ｍｇ／６０ｋｇ、約２０ｍｇ／６０ｋｇ～約２５ｍｇ／６０ｋｇ、約１０ｍｇ／６０ｋｇ～約２０ｍｇ／６０ｋｇ、約１５ｍｇ／６０ｋｇ～約２０ｍｇ／６０ｋｇ、または約１０ｍｇ／６０ｋｇ～約１５ｍｇ／６０ｋｇの術後ステロイド用量を１回以上受ける。いくつかの実施形態では、患者は、約１５ｍｇ／６０ｋｇ、約１６ｍｇ／６０ｋｇ、約１７ｍｇ／６０ｋｇ、約１８ｍｇ／６０ｋｇ、約１９ｍｇ／６０ｋｇ、約２０ｍｇ／６０ｋｇ、約２１ｍｇ／６０ｋｇ、約２２ｍｇ／６０ｋｇ、約２３ｍｇ／６０ｋｇ、約２４ｍｇ／６０ｋｇ、または約２５ｍｇ／６０ｋｇの術後ステロイド用量を１回以上受ける。いくつかの実施形態では、ステロイドはプレドニゾンである。いくつかの実施形態では、治療ベクターの投与の後にプレドニゾンの約１０ｍｇ／６０ｋｇ～約３０ｍｇ／６０ｋｇの１日用量が少なくとも１日間、２日間、３日間、４日

間、５日間、６日間、７日間、８日間、９日間または少なくとも１０日間にわたって送達される。いくつかの実施形態では、治療ベクターの投与の後にプレドニゾンの約２０ｍｇ／６０ｋｇの１日用量が少なくとも１日間、２日間、３日間、４日間、５日間、６日間、７日間、８日間、９日間または少なくとも１０日間にわたって送達される。

【０１６４】

いくつかの実施形態では、患者は、約１ｍｇ／６０ｋｇ～約２０ｍｇ／６０ｋｇ、５ｍｇ／６０ｋｇ～約２０ｍｇ／６０ｋｇ、約１０ｍｇ／６０ｋｇ～約２０ｍｇ／６０ｋｇ、約１５ｍｇ／６０ｋｇ～約２０ｍｇ／６０ｋｇ、約１ｍｇ／６０ｋｇ～約１５ｍｇ／６０ｋｇ、約５ｍｇ／６０ｋｇ～約１５ｍｇ／６０ｋｇ、約１０ｍｇ／６０ｋｇ～約１５ｍｇ／６０ｋｇ、約１ｍｇ／６０ｋｇ～約１０ｍｇ／６０ｋｇ、約５ｍｇ／６０ｋｇ～約１０ｍｇ／６０ｋｇ、または約１ｍｇ／６０ｋｇ～約５ｍｇ／６０ｋｇの術後ステロイド用量を１回以上受ける。いくつかの実施形態では、患者は、約１ｍｇ／６０ｋｇ、約２ｍｇ／６０ｋｇ、約３ｍｇ／６０ｋｇ、約４ｍｇ／６０ｋｇ、約５ｍｇ／６０ｋｇ、約６ｍｇ／６０ｋｇ、約７ｍｇ／６０ｋｇ、約８ｍｇ／６０ｋｇ、約９ｍｇ／６０ｋｇ、約１０ｍｇ／６０ｋｇ、約１１ｍｇ／６０ｋｇ、約１２ｍｇ／６０ｋｇ、約１３ｍｇ／６０ｋｇ、約１４ｍｇ／６０ｋｇ、または約１５ｍｇ／６０ｋｇの術後ステロイド用量を１回以上受ける。いくつかの実施形態では、ステロイドはプレドニゾンである。いくつかの実施形態では、治療ベクターの投与の後にプレドニゾンの約１ｍｇ／６０ｋｇ～約２０ｍｇ／６０ｋｇの１日用量が少なくとも１日間、２日間、３日間、４日間、５日間、６日間、７日間、８日間、９日間または少なくとも１０日間にわたって送達される。いくつかの実施形態では、治療ベクターの投与の後にプレドニゾンの約１０ｍｇ／６０ｋｇの１日用量が少なくとも１日間、２日間、３日間、４日間、５日間、６日間、７日間、８日間、９日間または少なくとも１０日間にわたって送達される。

【０１６５】

いくつかの実施形態では、患者は、約１ｇ／６０ｋｇ～約１５ｇ／６０ｋｇ、約５ｇ／６０ｋｇ～約１５ｇ／６０ｋｇ、約１０ｇ／６０ｋｇ～約１５ｇ／６０ｋｇ、約１ｇ／６０ｋｇ～約１０ｇ／６０ｋｇ、約５ｇ／６０ｋｇ～約１０ｇ／６０ｋｇ、または約１ｇ／６０ｋｇ～約５ｇ／６０ｋｇの術後ステロイド用量を１回以上受ける。いくつかの実施形態では、患者は、約１ｇ／６０ｋｇ、約２ｇ／６０ｋｇ、約３ｇ／６０ｋｇ、約４ｇ／６０ｋｇ、約５ｇ／６０ｋｇ、約６ｇ／６０ｋｇ、約７ｇ／６０ｋｇ、約８ｇ／６０ｋｇ、約９ｇ／６０ｋｇ、約１０ｇ／６０ｋｇ、約１１ｇ／６０ｋｇ、約１２ｇ／６０ｋｇ、約１３ｇ／６０ｋｇ、約１４ｇ／６０ｋｇ、または約１５ｇ／６０ｋｇの術後ステロイド用量を１回以上受ける。いくつかの実施形態では、ステロイドはクレアチンリン酸ナトリウムである。いくつかの実施形態では、治療ベクターの投与の後にクレアチンリン酸ナトリウムの約１ｇ／６０ｋｇ～約１５ｇ／６０ｋｇの１日用量が少なくとも１日間、２日間、３日間、４日間、５日間、６日間、７日間、８日間、９日間または少なくとも１０日間にわたって送達される。いくつかの実施形態では、治療ベクターの投与の後にクレアチンリン酸ナトリウムの約２ｇ／６０ｋｇの１日用量が少なくとも１日間、２日間、３日間、４日間、５日間、６日間、７日間、８日間、９日間または少なくとも１０日間にわたって送達される。

【０１６６】

いくつかの実施形態では、患者は、治療ＡＡＶベクターの投与と同じ日に、及び治療ＡＡＶベクターの投与の後の３日間にわたって毎日、静脈内用量（２ｇ／６０ｋｇ）のクレアチンリン酸ナトリウム及び静脈内用量のナトリウムコハク酸メチルプレドニゾロンの（例えば、ＳＯＬ－ＭＥＤＲＯＬ（登録商標）、８０ｍｇ／６０ｋｇ）を受ける。治療ＡＡＶベクターの投与後３日目に患者はメチルプレドニゾロン（例えばＭＥＤＲＯＬ（登録商標））錠を４０ｍｇ／６０ｋｇの用量で４日間にわたって投与される。治療ＡＡＶベクターの投与後７日目に患者はメチルプレドニゾロン（例えばＭＥＤＲＯＬ（登録商標））錠を３２ｍｇ／６０ｋｇの用量で７日間にわたって投与される。治療ＡＡＶベクターの投与後１４日目に患者はメチルプレドニゾロン（例えばＭＥＤＲＯＬ（登録商標））錠を２４

ｍｇ／６０ｋｇの用量で７日間にわたって投与される。治療ＡＡＶベクターの投与後２１日目に患者はメチルプレドニゾロン（例えばＭＥＤＲＯＬ（登録商標））錠を１６ｍｇ／６０ｋｇの用量で７日間にわたって投与される。治療ＡＡＶベクターの投与後２８日目に患者はメチルプレドニゾロン（例えばＭＥＤＲＯＬ（登録商標））錠を８ｍｇ／６０ｋｇの用量で７日間にわたって投与される。治療ＡＡＶベクターの投与後３５日目に患者はメチルプレドニゾロン（例えばＭＥＤＲＯＬ（登録商標））錠を６ｍｇ／６０ｋｇの用量で７日間にわたって投与される。治療ＡＡＶベクターの投与後４２日目に患者はメチルプレドニゾロン（例えばＭＥＤＲＯＬ（登録商標））錠を４ｍｇ／６０ｋｇの用量で７日間にわたって投与される。ＬＨＯＮ遺伝子療法のための例示的な治療計画の図式については図１９を参照されたい。

【０１６７】

いくつかの実施形態では、患者は、治療ＡＡＶベクターの投与の７日前にメチルプレドニゾロン（例えばＭＥＤＲＯＬ（登録商標））錠を３２ｍｇ／６０ｋｇの用量で受ける。治療ＡＡＶベクターの投与日に患者は静脈内用量のナトリウムコハク酸メチルプレドニゾロン（例えば、ＳＯＬ－ＭＥＤＲＯＬ（登録商標）（８０ｍｇ／６０ｋｇ）を受けるが、これは３日間にわたって毎日投与される。治療ＡＡＶベクターの投与後３日目に患者はメチルプレドニゾロン（例えばＭＥＤＲＯＬ（登録商標））錠を４０ｍｇ／６０ｋｇの用量で４日間にわたって投与される。治療ＡＡＶベクターの投与後７日目に患者はメチルプレドニゾロン（例えばＭＥＤＲＯＬ（登録商標））錠を３２ｍｇ／６０ｋｇの用量で７日間にわたって投与される。治療ＡＡＶベクターの投与後１４日目に患者はメチルプレドニゾロン（例えばＭＥＤＲＯＬ（登録商標））錠を２４ｍｇ／６０ｋｇの用量で７日間にわたって投与される。治療ＡＡＶベクターの投与後２１日目に患者はメチルプレドニゾロン（例えばＭＥＤＲＯＬ（登録商標））錠を１６ｍｇ／６０ｋｇの用量で７日間にわたって投与される。治療ＡＡＶベクターの投与後２８日目に患者はメチルプレドニゾロン（例えばＭＥＤＲＯＬ（登録商標））錠を８ｍｇ／６０ｋｇの用量で７日間にわたって投与される。治療ＡＡＶベクターの投与後３５日目に患者はメチルプレドニゾロン（例えばＭＥＤＲＯＬ（登録商標））錠を６ｍｇ／６０ｋｇの用量で７日間にわたって投与される。治療ＡＡＶベクターの投与後４２日目に患者はメチルプレドニゾロン（例えばＭＥＤＲＯＬ（登録商標））錠を４ｍｇ／６０ｋｇの用量で７日間にわたって投与される。ＬＨＯＮ遺伝子療法のための例示的な治療計画の図式については図２０を参照されたい。

【０１６８】

いくつかの実施形態では、患者は、治療ＡＡＶベクターの投与の前に、及び治療ＡＡＶベクターの投与の後の７日間にわたって毎日、プレドニゾン錠を６０ｍｇ／６０ｋｇの用量で受ける。治療ＡＡＶベクターの投与後８日目に患者はプレドニゾン錠を４０ｍｇ／ｋｇの用量で１日間にわたって投与される。治療ＡＡＶベクターの投与後９日目に患者はプレドニゾン錠を２０ｍｇ／ｋｇの用量で１日間にわたって投与される。治療ＡＡＶベクターの投与後１０日目に患者はプレドニゾン錠を１０ｍｇ／ｋｇの用量で１日間にわたって投与される。ＬＨＯＮ遺伝子療法のための例示的な治療計画の図式については図２１を参照されたい。

【０１６９】

投薬の量及び間隔は、治療効果を維持するのに十分となるように個別に調整され得る。当業者であれば、必要以上に実験を行わずして効果的な局所投薬量を最適化することができるであろう。

【０１７０】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の治療ＡＡＶベクターの投与の前、最中及び／または後のステロイドの投与は、例えば少なくとも１０名の患者集団において、ステロイドを伴わない同等の治療ＡＡＶベクターの投与によって得られるよりも高い平均視力回復をもたらす。いくつかの実施形態では、治療ＡＡＶベクターの投与の前、最中及び／または後のステロイドの投与は、例えば少なくとも１０名の患者集団において、ステロイドを伴わない同等の治療ＡＡＶベクターの投与によって得られるよりも低い発生率の副作用

をもたらす。いくつかの実施形態では、副作用は、前眼房炎症、硝子体炎、高眼圧症、白内障除去、角膜炎、硝子体出血、アレルギー性結膜炎、及び眼痛から選択される（例えば実施例１５を参照のこと）。

【０１７１】

いくつかの実施形態では、本発明の方法に従って得られる、より高い平均視力回復、及びより低い発生率の副作用は、治療ＡＡＶベクターの投与の前、最中及び／または後のステロイドの投与を伴わずに治療ＡＡＶベクターによる処置をした眼障害患者集団との比較によって判定される。いくつかの実施形態では、本開示の方法による処置をした患者集団、及び同等の治療ＡＡＶベクターによる処置をした患者集団は民族的に一致している。いくつかの実施形態では、患者集団は中国人またはアルゼンチン人である。

【０１７２】

診断方法及びキット

いくつかの実施形態では、本開示は、眼障害の治療のために患者をスクリーニングする方法を提供する。そのような実施形態では、方法は、検出可能標識をコードする組換え核酸配列を含むＡＡＶを含む組成物と共に標的細胞の集団を、患者から得られた血清試料の存在下で培養すること、及び培養の後に標的細胞における検出可能標識の発現レベルを検出することを含み、標的細胞における検出可能標識の発現レベルが所定の閾値よりも高い場合に患者が治療のために選出される。いくつかの実施形態では、方法は、ミトコンドリアタンパク質をコードする組換え核酸配列を含むＡＡＶを含む医薬組成物を患者に投与することをさらに含む。

【０１７３】

本明細書に記載の眼障害の治療のために患者をスクリーニングする方法は、患者由来の血清試料を利用して、治療タンパク質を送達するために使用された組換えウイルスベクターに対する特定患者の免疫応答を評価する。患者血清中に存在する可溶性因子、例えば抗体は、標的細胞のウイルス感染を防止し得、それによって、治療タンパク質の送達が減少し得、及び／または医薬組成物の有効性が低下し得る。本開示の方法は、標的細胞の感染性のレベルを標識の検出によって測定することができるような検出可能標識をコードするＡＡＶを利用する。いくつかの実施形態では、本開示は、ＡＡＶ組成物に対する低い免疫反応性を示す患者を同定する、及び本明細書に記載の治療ＡＡＶベクターによる治療のために患者を選出する方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、ＡＡＶ組成物に対する高い免疫反応性を示す患者を特定する、及びそれらの患者を本明細書に記載の治療ＡＡＶベクターによる将来の治療から排除する方法を提供する。

【０１７４】

いくつかの実施形態では、標的細胞における検出可能標識の発現レベルは、ＡＡＶベクターに対する患者の免疫応答と相関する。例えば、ＡＡＶに対する高い免疫反応性を示している患者からの血清は、検出可能標識をコードするＡＡＶが標的細胞に感染するのを防止しており標的細胞における検出可能標識の発現を防止している可溶性因子を含有する。そのような場合、患者血清の存在下で培養された標的細胞における検出可能標識の発現レベルは、患者血清の非存在下で培養された標的細胞における検出可能標識の発現レベルに比べて低下する。あるいは、ＡＡＶに対する低い免疫反応性を示している患者からの血清は、検出可能標識をコードするＡＡＶが標的細胞に感染するのを防止する可溶性因子をより少なく含有する、またはそれが存在していない。そのような場合、患者血清の存在下で培養された標的細胞における検出可能標識の発現レベルは、患者血清の非存在下で培養された標識細胞における検出可能標識の発現レベルと比較して同じであるか、またはあまり減少していない。

【０１７５】

検出可能標識は、標的細胞及び／またはＡＡＶベクターによって内因的に発現しない任意のタンパク質または核酸分子であり得る。検出可能標識の例としては、限定されないが、ＦＬＡＧタグ、ポリヒスチジンタグ（例えば６×Ｈｉｓ）、ＳＮＡＰタグ、Ｈａｌｏタグ、ｃＭｙｃタグ、グルタチオン－Ｓ－トランスフェラーゼタグ、アビジン、酵素、蛍光

タンパク質、発光タンパク質、化学発光タンパク質、生物発光タンパク質、及び燐光タンパク質が挙げられる。いくつかの実施形態では、蛍光タンパク質は、青色／ＵＶタンパク質（例えば、ＢＦＰ、ＴａｇＢＦＰ、ｍＴａｇＢＦＰ２、Ａｚｕｒｉｔｅ、ＥＢＦＰ２、ｍＫａｌａｍａ１、Ｓｉｒｉｕｓ、Ｓａｐｐｈｉｒｅ、及びＴ－Ｓａｐｐｈｉｒｅ）；シアンタンパク質（例えば、ＣＦＰ、ｅＣＦＰ、Ｃｅｒｕｌｅａｎ、ＳＣＦＰ３Ａ、ｍＴｕｒｑｕｏｉｓｅ、ｍＴｕｒｑｕｏｉｓｅ２、単量体Ｍｉｄｏｒｉｉｓｈｉ－Ｃｙａｎ、ＴａｇＣＦＰ、及びｍＴＦＰ１）；緑色タンパク質（例えば、ＧＦＰ、ｅＧＦＰ、ｍｅＧＦＰ（Ａ２０８Ｋ突然変異）、Ｅｍｅｒａｌｄ、Ｓｕｐｅｒｆｏｌｄｅｒ ＧＦＰ、単量体アザミグリーン、ＴａｇＧＦＰ２、ｍＵＫＧ、ｍＷａｓａｂｉ、Ｃｌｏｖｅｒ、及びｍＮｅｏｎＧｒｅｅｎ）；黄色タンパク質（例えば、ＹＦＰ、ｅＹＦＰ、Ｃｉｔｒｉｎｅ、Ｖｅｎｕｓ、ＳＹＦＰ２、及びＴａｇＹＦＰ）；橙色タンパク質（例えば、単量体クサビラオレンジ、ｍＫＯκ、ｍＫＯ２、ｍＯｒａｎｇｅ、及びｍＯｒａｎｇｅ２）；赤色タンパク質（例えば、ＲＦＰ、ｍＲａｓｐｂｅｒｒｙ、ｍＣｈｅｒｒｙ、ｍＳｔｒａｗｂｅｒｒｙ、ｍＴａｎｇｅｒｉｎｅ、ｔｄＴｏｍａｔｏ、ＴａｇＲＦＰ、ＴａｇＲＦＰ－Ｔ、ｍＡｐｐｌｅ、ｍＲｕｂｙ、及びｍＲｕｂｙ２）；遠赤色タンパク質（例えば、ｍＰｌｕｍ、ＨｃＲｅｄ－Ｔａｎｄｅｍ、ｍＫａｔｅ２、ｍＮｅｐｔｕｎｅ、及びＮｉｒＦＰ）；近赤外タンパク質（例えば、ＴａｇＲＦＰ６５７、ＩＦＰ１．４、及びｉＲＦＰ）；長ストークスシフトタンパク質（例えば、ｍＫｅｉｍａ Ｒｅｄ、ＬＳＳ－ｍＫａｔｅ１、ＬＳＳ－ｍＫａｔｅ２、及びｍＢｅＲＦＰ）；光活性化タンパク質（例えば、ＰＡ－ＧＦＰ、ＰＡｍＣｈｅｒｒｙ１、及びＰＡＴａｇＲＦＰ）；光変換タンパク質（例えば、Ｋａｅｄｅ（緑色）、Ｋａｅｄｅ（赤色）、ＫｉｋＧＲ１（緑色）、ＫｉｋＧＲ１（赤色）、ＰＳ－ＣＦＰ２、ＰＳ－ＣＦＰ２、ｍＥｏｓ２（緑色）、ｍＥｏｓ２（赤色）、ｍＥｏｓ３．２（緑色）、ｍＥｏｓ３．２（赤色）、ＰＳｍＯｒａｎｇｅ、及びＰＳｍＯｒａｎｇｅ）；ならびに光スイッチングタンパク質（例えばＤｒｏｎｐａ）からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、検出可能タグは、ＡｍＣｙａｎ、ＡｓＲｅｄ、ＤｓＲｅｄ２、ＤｓＲｅｄ Ｅｘｐｒｅｓｓ、Ｅ２－Ｃｒｉｍｓｏｎ、ＨｃＲｅｄ、ＺｓＧｒｅｅｎ、ＺｓＹｅｌｌｏｗ、ｍＣｈｅｒｒｙ、ｍＳｔｒａｗｂｅｒｒｙ、ｍＯｒａｎｇｅ、ｍＢａｎａｎａ、ｍＰｌｕｍ、ｍＲａｓｂｅｒｒｙ、ｔｄＴｏｍａｔｏ、ＤｓＲｅｄ単量体、及び／またはＡｃＧＦＰから選択され得、これらは全て、Ｃｌｏｎｔｅｃｈから入手することができる。特定の実施形態では、検出可能標識はＧＦＰである。

【０１７６】

検出可能標識は、フローサイトメトリー、ｑＰＣＲ、ウェスタンブロット、ＥＬＩＳＡ及び免疫組織化学を含むがこれらに限定されない当技術分野で一般的に知られている手段で検出され得る。特定の実施形態では、検出方法は、複数の患者試料を同時に分析できるような高処理量検出方法、例えばフローサイトメトリーまたはｑＰＣＲである。いくつかの実施形態では、検出方法はフローサイトメトリーである。いくつかの実施形態では、検出方法はｑＰＣＲである。

【０１７７】

いくつかの実施形態では、眼障害の治療のために患者をスクリーニングするための、検出可能標識の発現レベルの所定の閾値を定める。いくつかの実施形態では、この閾値を満たすかまたは超える患者は、本明細書に記載の治療ＡＡＶベクターによる治療のために選出される。いくつかの実施形態では、この閾値を満たさない患者は、本明細書に記載の治療ＡＡＶベクターによる将来の治療から排除されるか、または本明細書に記載の治療ＡＡＶベクターによる治療の開始前に免疫抑制治療計画を受けねばならない。

【０１７８】

いくつかの実施形態では、所定の閾値は、試験試料における検出可能標識の絶対発現レベルとして表され得、それより高いと患者は遺伝子療法に適すると評価され、及び／またはそれより低いと患者は遺伝子療法に適さないと評価される。例えば、検出可能標識がｑＰＣＲで検出されるいくつかの実施形態では、所定の閾値は、０．２以上の絶対発現レベルである。そのような実施形態において患者は、検出可能標識の絶対発現レベルが０．２

以上である場合には遺伝子療法に適すると評価され、検出可能標識の絶対発現レベルが０．２未満である場合には遺伝子療法に適さないと評価される。いくつかの実施形態において、所定の閾値は、０．６以上の絶対発現レベルである。そのような実施形態において患者は、検出可能標識の絶対発現レベルが０．６以上である場合には遺伝子療法に適すると評価され、検出可能標識の絶対発現レベルが０．６未満である場合には遺伝子療法に適さないと評価される。

【０１７９】

いくつかの実施形態では、検出可能標識はフローサイトメトリーによって検出され、所定の閾値は、試験試料における２０％以上の標識陽性標的細胞の絶対発現レベル（例えば、ＧＦＰ＋細胞％≧２０％）である。そのような実施形態において患者は、検出可能標識の絶対発現レベルが、２０％以上の標識陽性標的細胞である場合、遺伝子療法に適すると評価され、検出可能標識の絶対発現レベルが、２０％未満の標識陽性標的細胞である場合、遺伝子療法に適さないと評価される。いくつかの実施形態では、所定の閾値は、試験試料における４０％以上の標識陽性標的細胞の絶対発現レベル（例えば、ＧＦＰ＋細胞％≧４０％）である。そのような実施形態において患者は、検出可能標識の絶対発現レベルが、４０％以上の標識陽性標的細胞である場合、遺伝子療法に適すると評価され、検出可能標識の絶対発現レベルが、４０％の標識陽性標的細胞未満である場合、遺伝子療法に適さないと評価される。

【０１８０】

いくつかの実施形態では、所定の閾値は、試験試料における検出可能標識の相対発現レベル（すなわち、対照試料と比較したときの試験試料における検出可能標識の発現）として表され得、それより高いと患者は遺伝子療法に適すると評価され、及び／またはそれより低いと患者は遺伝子療法に適さないと評価される。検出可能標識がフローサイトメトリーで検出されるいくつかの実施形態では、所定の閾値は、試験試料における４０％以上の標識陽性標的細胞の相対発現レベル（例えば、ＧＦＰ＋細胞％≧４０％）である。そのような実施形態において患者は、検出可能標識の絶対発現レベルが、４０％以上の標識陽性標的細胞である場合、遺伝子療法に適すると評価され、検出可能標識の絶対発現レベルが、４０％未満の標識陽性標的細胞である場合、遺伝子療法に適さないと評価される。検出可能標識がフローサイトメトリーで検出されるいくつかの実施形態では、所定の閾値は、試験試料における８０％以上の標識陽性標的細胞の相対発現レベル（例えば、ＧＦＰ＋細胞％≧８０％）である。そのような実施形態において患者は、検出可能標識の絶対発現レベルが、８０％以上の標識陽性標的細胞である場合、遺伝子療法に適すると評価され、検出可能標識の絶対発現レベルが、８０％未満の標識陽性標的細胞である場合、遺伝子療法に適さないと評価される。

【０１８１】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法による治療のためにスクリーニング及び／または選出される患者は１つ以上のｍｔＤＮＡ点突然変異を有する。いくつかの実施形態では、患者は、ミトコンドリアの酸化的リン酸化鎖の複合体Ｉのタンパク質をコードする遺伝子に点突然変異を有する。例えば、患者は、ＮＤ４遺伝子、ＮＤ１遺伝子またはＮＤ６遺伝子に１つ以上の点突然変異を有し得る。いくつかの実施形態では、ＮＤ４遺伝子のヌクレオチド位置１１７７８に患者は点突然変異を有する。いくつかの実施形態では、点突然変異はＮＤ４遺伝子におけるＧ１１７７８Ａである。いくつかの実施形態では、患者はＮＤ１遺伝子のヌクレオチド位置３４６０に点突然変異を有する。いくつかの実施形態では、点突然変異はＮＤ１遺伝子におけるＧ３４６０Ａである。いくつかの実施形態では、患者はＮＤ６遺伝子のヌクレオチド位置１４４８４に点突然変異を有する。いくつかの実施形態では、点突然変異はＮＤ６遺伝子におけるＴ１４４８４Ｃである。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法による治療のためにスクリーニング及び／または選出される患者は、ＮＤ４遺伝子におけるＧ１１７７８Ａ、ＮＤ１遺伝子におけるＧ３４６０Ａ、及びＮＤ６遺伝子におけるＴ１４４８４Ｃから選択される１つ以上の点突然変異を有し、中国系及び／またはアルゼンチン系である。

【０１８２】
いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法による治療のためにスクリーニング及び／または選出される患者は、ＮＤ４遺伝子におけるＧ１１７７８Ａ、ＮＤ１遺伝子におけるＧ３４６０Ａ、及びＮＤ６遺伝子におけるＴ１４４８４Ｃから選択される１つ以上の点突然変異を有し、アルゼンチン系である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法による治療のためにスクリーニング及び／または選出される患者は、ＮＤ４遺伝子におけるＧ１１７７８Ａ、ＮＤ１遺伝子におけるＧ３４６０Ａ、及びＮＤ６遺伝子におけるＴ１４４８４Ｃから選択される１つ以上の点突然変異を有し、中国系である。特定の実施形態では、本明細書に記載の方法による治療のためにスクリーニング及び／または選出される患者は、ＮＤ４遺伝子におけるＧ１１７７８Ａから選択される１つ以上の点突然変異を有し、中国系である。

【０１８３】
いくつかの実施形態では、本開示は、眼障害の治療のための患者のスクリーニングに使用する、及び／または眼障害の治療のための患者の選抜に使用するためのキットを提供する。そのような実施形態において、キットは、検出可能標識をコードする組換え核酸を含むＡＡＶ、及び検出可能標識を検出するための１つ以上の試薬を含む。いくつかの実施形態では、検出可能標識を検出するための１つ以上の試薬は、検出可能標識に結合する抗体、及び検出可能標識をコードする組換え核酸に特異的な１つ以上のプライマーオリゴヌクレオチドから選択される。

【０１８４】
いくつかの実施形態では、キットは、ＡＡＶベクター及び／または検出試薬成分を再構成及び／または希釈するための１つ以上の試薬をさらに含む。いくつかの実施形態では、キットは、１つ以上の追加試薬、例えば、ＡＡＶベクターを細胞に導入するための緩衝液、洗浄用緩衝液、及び／または細胞培養培地をさらに含む。キットの構成要素は、別個の容器に入っていてもよいし、または単一容器にまとめて入っていてもよい。

【０１８５】
いくつかの実施形態では、キットは上記構成要素の他に、本開示の方法を実施するためにキットの構成要素を使用するための説明書をさらに含む。方法を実施するための説明書は、大抵、好適な記録媒体に記録される。例えば、説明書を基材、例えば紙またはプラスチックなどに印刷してもよい。このように、説明書は、包装品の添付文書としてキットの中に、またはキットもしくはその構成要素の容器のラベルに（つまり、包装材または副包材と結合した状態で）存在し得る。他の実施形態では、説明書は、好適なコンピュータ可読記録媒体、例えば、ＣＤ－ＲＯＭ、ディスケット、フラッシュドライブなどに存在している電子記憶データファイルとして存在する。さらに他の実施形態では、実際の説明書はキットの中に存在せず、説明書を遠隔提供源から例えばインターネットを介して得るための手段が提供される。この実施形態の一例は、説明書を閲覧できる及び／または説明書をダウンロードできるウェブアドレスを含むキットである。説明書に関して、説明書を得るためのこの手段は、好適な基材に記録される。

【０１８６】
医薬組成物
本発明のベクターは医薬組成物に製剤化され得る。これらの組成物は、ベクターに加えて、薬学的に許容される賦形剤、担体、緩衝剤、安定化剤または当業者によく知られている他の材料を含み得る。そのような材料は無毒でなければならず、有効成分の有効性を妨害するものであってはならない。担体または他の材料の厳密な性質は、投与経路に応じて、つまり本明細書では網膜、網膜下または硝子体内への直接注射に応じて当業者によって判定され得る。

【０１８７】
医薬組成物は典型的には液体形態にある。液体医薬組成物は一般に、液体担体、例えば、水、石油、動物性もしくは植物性油、鉱油または合成油を含む。生理食塩水、塩化マグネシウム、デキストロースもしくは他の糖類溶液、またはグリコール、例えばエチレング

リコール、プロピレングリコールもしくはポリエチレングリコールを含ませてもよい。ある場合には、界面活性剤、例えばプルロニック酸（ＰＦ６８）０．００１％が使用され得る。

【０１８８】

患部への注射の場合、有効成分は、発熱性物質を含まず好適なｐＨ、等張性及び安定性を有する水性液剤の形態を取ることになる。当業者であれば、例えば等張ビヒクル、例えば、塩化ナトリウム注射液、リンガー注射液、乳酸リンガー注射液を使用して好適な液剤を調製することが十分に可能である。保存剤、安定化剤、緩衝剤、酸化防止剤及び／または他の添加剤を必要に応じて含ませてもよい。

【０１８９】

遅延放出のためにはベクターを、当技術分野で知られている方法に従って、緩徐な放出のために製剤化される医薬組成物の中、例えば、生体適合性ポリマーから形成されたマイクロカプセルの中、またはリポソーム担体システム中に含ませてもよい。

【０１９０】

試料

本明細書に記載の方法に使用するのに適する試料は、対象からの核酸試料であり得る。本明細書中で使用される「核酸試料」には、ＲＮＡもしくはＤＮＡ、またはそれらの組合せが含まれ得る。別の実施形態では、「ポリペプチド試料」（例えば、ペプチドもしくはタンパク質、またはそれらからの断片）を使用して、遺伝子変異体の結果であるアミノ酸変化が起きたという情報を確認することができる。核酸及びポリペプチドは、血液、唾液、尿、口腔内壁の粘膜擦過物、去痰薬、血清、涙液、皮膚、組織または毛髪を含むがこれらに限定されない１つ以上の試料から抽出され得る。核酸試料は、核酸情報を得るためにアッセイされ得る。本明細書中で使用される「核酸情報」には、核酸配列自体、核酸配列における遺伝子変異体の存在／非存在、核酸配列に応じて変動する物理特性（例えばＴｍ）、及び核酸の量（例えばｍＲＮＡコピー数）が含まれる。「核酸」は、ＤＮＡ、ＲＮＡ、人工ヌクレオチドを含むＤＮＡ、または人工ヌクレオチドを含むＲＮＡのいずれか１つを意味する。本明細書中で使用する場合、「精製核酸」には、ｃＤＮＡ、ゲノム核酸の断片、ポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）を用いて生成された核酸、ゲノム核酸の制限酵素処理によって形成された核酸、組換え核酸、及び化学合成核酸分子が含まれる。「組換え」核酸分子としては、状況が違えば別個であったはずの２つの配列セグメントを例えば化学合成によって、または遺伝子工学技術による単離核酸セグメントの操作によって人工的に組み合わせることによって作られた核酸分子が挙げられる。本明細書中で使用する場合、「ポリペプチド」にはタンパク質、タンパク質の断片、及びペプチドが、天然供給源から単離されたか、組換え技術によって製造されたか、または化学的に合成されたかにかかわらず含まれる。ポリペプチドは、１つ以上の修飾、例えば、翻訳後修飾（例えば、グリコシル化、リン酸化など）または他の任意の修飾（例えばペグ化など）を有し得る。ポリペプチドは、１つ以上の天然に存在しないアミノ酸（例えば、側鎖修飾を有するアミノ酸など）を含有し得る。

【０１９１】

いくつかの実施形態では、核酸試料は、細胞または組織、例えば細胞株を含み得る。本明細書に記載の方法を用いて核酸を得ることができる例示的な細胞種としては、限定されないが、以下が挙げられる：血球、例えば、Ｂリンパ球、Ｔリンパ球、白血球、赤血球、マクロファージもしくは好中球；筋細胞、例えば、骨格細胞、平滑筋細胞もしくは心筋細胞；胚細胞、例えば精子もしくは卵子；上皮細胞；結合組織細胞、例えば、脂肪細胞、軟骨組織；線維芽細胞もしくは骨芽細胞；ニューロン；アストロサイト；間質細胞；臓器特異的細胞、例えば、腎細胞、膵臓細胞、肝細胞もしくは角化細胞；幹細胞；またはそれらから発達する任意の細胞。核酸を得ることができる細胞は、血球、または特定タイプの血球、例えば、造血幹細胞、または造血幹細胞から生まれる細胞、例えば、赤血球、Ｂリンパ球、Ｔリンパ球、ナチュラルキラー細胞、好中球、好塩基球、好酸球、単球、マクロファージもしくは血小板であり得る。大抵は、胚性幹細胞、成体幹細胞または多能性幹細胞

を含むがこれらに限定されない任意のタイプの幹細胞を使用することができる。
【０１９２】
いくつかの実施形態では、核酸試料はＲＮＡまたはＤＮＡ単離のために処理され得、例えば、細胞または組織試料中のＲＮＡまたはＤＮＡが核酸試料の他の成分から分離され得る。細胞は、標準的技術を用いて、例えば、細胞試料を遠心分離に掛けてペレット化した細胞を例えば緩衝液中、例えばリン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）中に再懸濁させることによって、核酸試料から採集され得る。いくつかの実施形態では、細胞懸濁液を遠心分離に掛けて細胞ペレットを得た後、細胞を溶解させてＤＮＡを抽出することができる。いくつかの実施形態では、核酸試料を濃縮及び／または精製してＤＮＡを単離することができる。対象から得られた全ての核酸試料は、任意の種類のさらなる処理に供されるものを含めて、対象から得られたものとみなされる。いくつかの実施形態では、例えば、フェノール抽出法、ＱＩＡＡＭＰ（登録商標）組織キット（Ｑｉａｇｅｎ，Ｃｈａｔｓｗｏｒｔｈ，Ｃａｌｉｆ．）、ＷＩＺＡＲＤ（登録商標）ゲノムＤＮＡ精製キット（Ｐｒｏｍｅｇａ）、または長期保存に十分適した高度に安定なＤＮＡの精製を可能にし得るものであるＰｕｒｅｇｅｎｅ化学を用いるＱｉａｇｅｎ　Ａｕｔｏｐｕｒｅ法を含めて当技術分野で知られている標準的技術及びキットを用いてＲＮＡまたはＤＮＡを核酸試料から抽出することができる。
【０１９３】
いくつかの実施形態では、対立遺伝子の同一性の判定、またはコピー数の決定は、必ずというわけではないが、ＲＮＡ及び／またはＤＮＡを含む核酸試料を対象から得ること、及び／または同一性、コピー数、１つ以上の遺伝子変異体の存在もしくは非存在、及び核酸試料に由来するゲノムＤＮＡ（すなわち対象のゲノム）の中でのそれらの染色体位置を評価することを含み得る。
【０１９４】
判定を実施する個人または組織は、対象からの核酸試料の物理学的分析を実際に行う必要はない。いくつかの実施形態では、方法は、第三者による核酸試料の分析によって得られた情報を使用することを含み得る。いくつかの実施形態では、方法は、１つよりも多い場所で起こるステップを含み得る。例えば、核酸試料は対象から第１の場所で、例えば、医療機関で、または自己検査キットの場合には対象の自宅で得られ得る。核酸試料は、同じ場所で、または第２の場所、例えば研究所もしくは他の試験施設で分析され得る。
【０１９５】
核酸
本明細書に記載の核酸及びポリペプチドは本開示の方法及びキットに使用され得る。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の核酸及びポリペプチドに特異的に結合するアプタマーが本開示の方法及びキットに使用され得る。本明細書中で使用する場合、核酸にはデオキシリボヌクレオチド（ＤＮＡ）またはリボヌクレオチド（ＲＮＡ）が、単体であるかポリマー中にあるかにかかわらず、天然に存在するか天然に存在しないかにかかわらず、二本鎖であるか一本鎖であるかにかかわらず、例えば被翻訳遺伝子をコードするか例えば調節領域またはその任意の断片、誘導体、模倣体もしくは相補体をコードしないかにかかわらず含まれ得る。いくつかの実施形態では、核酸は、オリゴヌクレオチド、ヌクレオチド、ポリヌクレオチド、核酸配列、ゲノム配列、相補的ＤＮＡ（ｃＤＮＡ）、アンチセンス核酸、ＤＮＡ領域、プローブ、プライマー、遺伝子、調節領域、イントロン、エクソン、オープンリーディングフレーム、結合部位、標的核酸及び対立遺伝子特異的核酸を含み得る。
【０１９６】
本明細書中で使用される「プローブ」は、核酸の相補性に基づくハイブリダイゼーション反応を用いて検体中の核酸を調べるための核酸断片を含む。
【０１９７】
本明細書中で使用される「ハイブリッド」には、同じ種類の中で、または異なる種類をまたいで、上記核酸のいずれか１つとの間で形成された二本鎖、例えば、ＤＮＡ－ＤＮＡ

、ＤＮＡ－ＲＮＡ、ＲＮＡ－ＲＮＡまたは同様のものが含まれる。

【０１９８】

本明細書中で使用される「単離」核酸は、（ゲノム配列にみられるような）遺伝子またはヌクレオチド配列に通常隣接している核酸から分離されており、及び／または（例えばＲＮＡライブラリーにみられるような）他の被転写配列を完全もしくは部分的に取り去る精製がなされている。例えば、本開示の単離核酸は、天然にそれが存在している複雑な細胞環境に関して、または組換え技術によって生成した場合には培養培地に関して、または化学合成された場合には化学前駆体もしくは他の化学物質に関して、実質的に単離されたものであり得る。場合によっては、単離された材料は、組成物、例えば、他の物質を含有する粗抽出物、緩衝系または試薬混合物の一部を形成していることがある。いくつかの実施形態では、当技術分野で知られている方法を用いて、例えばポリアクリルアミドゲル電気泳動（ＰＡＧＥ）またはカラムクロマトグラフィー（例えばＨＰＬＣ）によって、材料を本質的に同質になるまで精製し得る。ゲノムＤＮＡ（ｇＤＮＡ）に関して、「単離された」という用語は、天然にゲノムＤＮＡが会合している染色体から分離した核酸を指すこともある。例えば、単離核酸分子は、当該核酸分子を得る元となる細胞のｇＤＮＡで当該核酸分子に隣接しているヌクレオチドを約２５０ｋｂ、２００ｋｂ、１５０ｋｂ、１００ｋｂ、７５ｋｂ、５０ｋｂ、２５ｋｂ、１０ｋｂ、５ｋｂ、４ｋｂ、３ｋｂ、２ｋｂ、１ｋｂ、０．５ｋｂまたは０．１ｋｂよりも少なく含有し得る。

【０１９９】

核酸は他のコード配列または調節配列と融合していてもよく、これは単離されているとみなされ得る。例えば、ベクター中に含まれている組換えＤＮＡは、本明細書中で使用される「単離された」の定義に含まれる。いくつかの実施形態では、溶液中の部分的または実質的に精製されたＤＮＡ分子は勿論のこと、異種宿主細胞または異種生物の中の組換えＤＮＡ分子も、単離核酸に含まれ得る。単離核酸はまた、本開示のＤＮＡ分子の生体内及び試験管内ＲＮＡ転写産物も包含する。単離核酸分子またはヌクレオチド配列は化学的に、または組換え的手段によって合成され得る。そのような単離ヌクレオチド配列は、例えば、コードされるポリペプチドの製造における有用性、（例えば他の哺乳動物種から）相同配列を単離するためのプローブとしての有用性、（例えば染色体とのｉｎ ｓｉｔｕハイブリダイゼーションによる）遺伝子マッピングにおける有用性、または組織（例えばヒト組織）での遺伝子発現の例えばノーザンブロット分析もしくは本明細書に開示される他のハイブリダイゼーション技術による検出における有用性を有し得る。本開示はまた、選択的ハイブリダイゼーションなどのために高ストリンジェンシーのハイブリダイゼーション条件の下で本明細書に記載のヌクレオチド配列とハイブリダイズする核酸配列にも関する。そのような核酸配列は、（例えば高ストリンジェンシー条件下で）対立遺伝子または配列に特異的なハイブリダイゼーションによって検出及び／または単離され得る。核酸ハイブリダイゼーションのためのストリンジェンシー条件及び方法は当業者によく知られている（例えば、Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ，Ａｕｓｕｂｅｌ，Ｆ．ｅｔ ａｌ．，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆Ｓｏｎｓ，（１９９８）、及びＫｒａｕｓ，Ｍ．ａｎｄ Ａａｒｏｎｓｏｎ，Ｓ．，Ｍｅｔｈｏｄｓ Ｅｎｚｙｍｏｌ．，２００：５４６－５５６（１９９１）を参照されたく、参照によりこれらの教示内容全体を本明細書に援用する。

【０２００】

２つ以上のヌクレオチドまたはアミノ酸配列の間の「同一性」または「同一性パーセント」の計算値は、最適な比較の目的のために配列を整列させる（例えば、第１配列の配列中にギャップが導入され得る）ことによって決定され得る。対応する位置にあるヌクレオチドをその後に比較し、２つの配列の間の同一性パーセントは、配列が共有している同一位置の数の関数である（つまり、同一性％＝同一位置の数／位置の総数×１００）。例えば、第１配列中の位置が第２配列中の対応する位置と同じヌクレオチドで占有されている場合、分子はその位置において同一である。２つの配列の間の同一性パーセントは、２つの配列の最適なアラインメントのために導入される必要があるギャップの数及び各ギャッ

プの長さを考慮に入れた、配列によって共有されている同一位置の数の関数である。
【０２０１】
いくつかの実施形態では、比較目的のために整列させる配列の長さは、基準配列の長さの少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％である。２つの配列の実際の比較は、よく知られている方法、例えば数学的アルゴリズムを用いるものによって成し遂げられ得る。そのような数学的アルゴリズムの非限定的な例は、Ｋａｒｌｉｎ，Ｓ．ａｎｄ　Ａｌｔｓｃｈｕｌ，Ｓ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，９０－５８７３－５８７７（１９９３）に記載されている。そのようなアルゴリズムは、Ａｌｔｓｃｈｕｌ，Ｓ．ｅｔ　ａｌ．，Ｎｕｃｌｅｉｃ　Ａｃｉｄｓ　Ｒｅｓ．，２５：３３８９－３４０２（１９９７）に記載されているようにＮＢＬＡＳＴ及びＸＢＬＡＳＴプログラム（バージョン２．０）に組み込まれている。ＢＬＡＳＴ及びギャップ付きＢＬＡＳＴプログラムを利用する場合、各プログラム（例えばＮＢＬＡＳＴ）の任意の該当パラメータを使用することができる。例えば、配列比較のためのパラメータは、スコア＝１００、ワード長さ＝１２に設定され得るか、または変更され得る（例えば、Ｗ＝５またはＷ＝２０）。他の例としては、Ｍｙｅｒｓ及びＭｉｌｌｅｒのアルゴリズム、ＣＡＢＩＯＳ（１９８９）、ＡＤＶＡＮＣＥ、ＡＤＡＭ、ＢＬＡＴ及びＦＡＳＴＡが挙げられる。いくつかの実施形態では、例えばＧＣＧソフトウェアパッケージ（Ａｃｃｅｌｒｙｓ，Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ，ＵＫ）の中のＧＡＰプログラムを用いて、２つのアミノ酸配列の間の同一性パーセントを得ることができる。
【０２０２】
「プローブ」または「プライマー」は、塩基特異的な様式で核酸分子の相補鎖にハイブリダイズするオリゴヌクレオチドであり得る。プローブにはプライマーが含まれ得るが、これは、標的配列の増幅のためのポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）及びリガーゼ連鎖反応（ＬＣＲ）を含むがこれらに限定されない方法を用いた鋳型特異的ＤＮＡ合成の開始点として働き得る一本鎖オリゴヌクレオチドプローブであり得る。オリゴヌクレオチドは、本明細書に記載される場合、核酸配列のセグメントもしくは断片、またはそれらの相補体を含み得る。いくつかの実施形態では、ＤＮＡセグメントは５～１０，０００連続塩基であり得、５、１０、１２、１５、２０または２５ヌクレオチドから１０、１５、２０、２５、３０、４０、５０、１００、２００、５００、１０００または１０，０００ヌクレオチドまでの範囲であり得る。プローブ及びプライマーには、ＤＮＡ及びＲＮＡの他にも、Ｎｉｅｌｓｅｎ，Ｐ．ｅｔ　ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ　２５４：１４９７－１５００（１９９１）に記載されているようなポリペプチド核酸（ＰＮＡ）が含まれ得る。プローブまたはプライマーは、核酸分子の少なくとも約１５、典型的には約２０～２５、特定の実施形態では約４０、５０、６０または７５連続ヌクレオチドとハイブリダイズするヌクレオチド配列の領域を含み得る。
【０２０３】
本開示はまた、ヌクレオチド配列であって、本明細書に記載の遺伝子変異体が含有している少なくとも１つの多型性もしくは多型対立遺伝子、または同じ位置に位置する野生型ヌクレオチド、またはその相補体を含み得るものである当該ヌクレオチド配列を含むかまたはそれからなる核酸に選択的にハイブリダイズすることができる断片または部分を含有する、単離核酸、例えばプローブまたはプライマーも提供する。いくつかの実施形態では、プローブまたはプライマーは、連続ヌクレオチド配列または連続ヌクレオチド配列の相補体と少なくとも７０％同一、少なくとも８０％同一、少なくとも８５％同一、少なくとも９０％同一、または少なくとも９５％同一であり得る。
【０２０４】
いくつかの実施形態では、核酸プローブは、本明細書に記載の遺伝子変異体を含有する症状（例えばＬＨＯＮ）関連遺伝子の相補的領域にハイブリダイズすることができるオリゴヌクレオチドであり得る。本開示の核酸断片は、本明細書に記載されているようなアッセイにおいてプローブまたはプライマーとして使用され得る。

【０２０５】
本開示の核酸、例えば上記のものは、当業者によく知られている標準的な分子生物学技術を用いて同定及び単離され得る。いくつかの実施形態では、ＤＮＡが増幅され得、及び／または標識（例えば、放射性標識、蛍光標識）されて例えば生物に由来するｃＤＮＡライブラリーに対するスクリーニングのためのプローブとして使用され得る。ｃＤＮＡはｍＲＮＡから得ることができ、好適なベクターの中に含ませられ得る。例えば、対応するクローンを単離してＤＮＡを生体内での切出しの後に得ることができ、クローニングされたインサートは、適切な分子量のポリペプチドをコードする正しいリーディングフレームを同定するための当技術分野で認識される方法によって、一方または両方の配向で配列決定され得る。これらの、または類似する方法を用いて、ポリペプチド、及びポリペプチドをコードするＤＮＡの単離、配列決定、さらには特性評価を行うことができる。

【０２０６】
いくつかの実施形態では、核酸は、１つ以上の多型性、変異または突然変異、例えば、一塩基多型（ＳＮＰ）、一塩基変異（ＳＮＶ）、コピー数変異（ＣＮＶ）、例えば、挿入、欠失、逆位及び転座を含み得る。いくつかの実施形態では、核酸は、類縁体、例えば、ホスホロチオエート、ホスホロアミダート、メチルホスホネート、キラルメチルホスホネート、２－０－メチルリボヌクレオチド、または修飾核酸、例えば修飾された主鎖残基もしくは結合、または炭水化物、脂質、ポリペプチドもしくは他の材料と組み合わさった核酸、またはペプチド核酸（ＰＮＡ）、例えば、クロマチン、リボソーム及びトランスクリプトソーム（ｔｒａｎｓｃｒｉｐｔｏｓｏｍｅｓ）を含み得る。いくつかの実施形態では、核酸は、様々な構造の核酸、例えば、Ａ型ＤＮＡ、Ｂ型ＤＮＡ、Ｚ体ＤＮＡ、ｓｉＲＮＡ、ｔＲＮＡ及びリボザイムを含み得る。いくつかの実施形態では、核酸は、基準配列と比較して例えば配列の１つ以上の差異、例えば、付加、欠失及び／または置換を有する、天然または非天然の多型であり得る。いくつかの実施形態では、基準配列は、公的に入手できる情報、例えば、Ｕ．Ｃ．Ｓａｎｔａ Ｃｒｕｚ Ｈｕｍａｎ Ｇｅｎｏｍｅ Ｂｒｏｗｓｅｒ Ｇａｔｅｗａｙ（ｇｅｎｏｍｅ．ｕｃｓｃ．ｅｄｕ／ｃｇｉ－ｂｉｎ／ｈｇＧａｔｅｗａｙ）、またはＮＣＢＩウェブサイト（ｗｗｗ．ｎｃｂｉ．ｎｌｍ．ｎｉｈ．ｇｏｖ）に基づくものであり得る。いくつかの実施形態では、基準配列は、当技術分野でよく知られている方法を用いて、例えば基準核酸の配列決定を行うことによって、本開示の実施者によって決定され得る。

【０２０７】
いくつかの実施形態では、本明細書に記載の対立遺伝子、ＳＮＰ、ＳＮＶまたはＣＮＶにプローブをハイブリダイズさせることができる。いくつかの実施形態では、プローブは、本明細書に記載のＬＨＯＮに関連する別のマーカー配列に結合し得る。

【０２０８】
当業者であれば、試験核酸試料からのゲノム配列中に特定の対立遺伝子が存在する場合にだけ配列特異的ハイブリダイゼーションが起こり得るようなプローブを設計する方法を知っているであろう。特定の遺伝子変異の遺伝子型判定を行うための市販の技術及び方法を含めた任意の簡便な遺伝子型判定方法を用いる実施に本開示を単純化することもできる。

【０２０９】
対照プローブを使用することもでき、例えば、より変化しにくい配列、例えば染色体のセントロメアに関連する反復ＤＮＡに結合するプローブを対照として使用することができる。いくつかの実施形態では、プローブを商業的供給元から入手することができる。いくつかの実施形態では、プローブを例えば化学的にもしくは試験管内で合成すること、または染色体もしくはゲノムＤＮＡから標準的技術によって作ることができる。いくつかの実施形態では、使用され得るＤＮＡの供給源には、ゲノムＤＮＡ、クローニングされたＤＮＡ配列、１つのヒト染色体またはその一部を宿主の正常な染色体相補体と併せて含有する体細胞ハイブリッド、及びフローサイトメトリーまたは顕微切断によって精製された染色体が含まれる。関心対象の領域は、クローニングによって、またはＰＣＲを用いる部位特異的増幅によって単離され得る。

【０２１０】
１つ以上の核酸、例えばプローブまたはプライマーは、例えば直接標識によって標識されて、検出可能な標識を含み得る。検出可能な標識には、物理的、化学的または生物学的プロセスによる検出が可能な任意の標識、例えば、放射性標識、例えば３２Ｐまたは３Ｈ、蛍光標識、例えばＦＩＴＣ、発色団標識、親和性リガンド標識、酵素標識、例えば、アルカリホスファターゼ、西洋ワサビペルオキシダーゼまたはＩ２ガラクトシダーゼ、酵素補因子標識、ハプテン複合体標識、例えばジゴキシゲニンまたはジニトロフェニル、ラマン信号生成標識、磁気標識、スピン標識、エピトープ標識、例えばＦＬＡＧまたはＨＡエピトープ、発光標識、重原子標識、ナノ粒子標識、電気化学的標識、光散乱標識、球殻標識、半導体ナノ結晶標識、例えば（米国特許第６，２０７，３９２号に記載される）量子ドット、及び当業者に知られている他の任意の信号生成ラベルで標識されたプローブが含まれ得、標識は、二次検出分子を使用してまたは使用せずにプローブを可視化することができるものである。ヌクレオチドは、標準的技術、例えば、ニックトランスレーション、ランダムプライミング及びＰＣＲ標識によってプローブ中に直接組み込まれ得る。本明細書中で使用する場合、「信号」には、適切な手段で好適に検出及び測定できる蛍光、放射線、化学発光などを含めた信号が含まれる。

【０２１１】
検出に有用となる標識部分の非限定的な例としては、限定されないが、好適な酵素、例えば、西洋ワサビペルオキシダーゼ、アルカリホスファターゼ、ベーターガラクトシダーゼ、またはアセチルコリンエステラーゼ；複合物を形成することができる結合対のメンバー、例えば、ストレプトアビジン／ビオチン、アビジン／ビオチン、または抗原／抗体複合物、例えばウサギＩｇＧと抗ウサギＩｇＧ；蛍光団、例えば、ウンベリフェロン、フルオレセイン、フルオレセインイソチオシアネート、ローダミン、テトラメチルローダミン、エオジン、緑色蛍光タンパク質、エリスロシン、クマリン、メチルクマリン、ピレン、マラカイトグリーン、スチルベン、ルシファーイエロー、カスケードブルー、Ｔｅｘａｓ Ｒｅｄ、ジクロロトリアジニルアミンフルオレセイン、ダンシルクロリド、フィコエリスリン、蛍光ランタニド錯体、例えば、ユーロピウム及びテルビウムを含むもの、シアニン色素ファミリーメンバー、例えばＣｙ３及びＣｙ５、モレキュラービーコン及びその蛍光誘導体、ならびに当技術分野で知られている他のもの、例えば、Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ ｏｆ Ｆｌｕｏｒｅｓｃｅｎｃｅ Ｓｐｅｃｔｒｏｓｃｏｐｙ，Ｊｏｓｅｐｈ Ｒ．Ｌａｋｏｗｉｃｚ（Ｅｄｉｔｏｒ），Ｐｌｅｎｕｍ Ｐｕｂ Ｃｏｒｐ，２ｎｄ ｅｄｉｔｉｏｎ（Ｊｕｌｙ １９９９）、及びｔｈｅ ６ｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ ｏｆ ｔｈｅ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｐｒｏｂｅｓ Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｂｙ Ｒｉｃｈａｒｄ Ｐ．Ｈｏａｇｌａｎｄに記載されているもの；ルミノールなどの発光性材料；光散乱またはプラズモン共鳴材料、例えば、金もしくは銀粒子、もしくは量子ドット；または１４Ｃ、１２３Ｉ、１２４Ｉ、１２５Ｉ、Ｔｃ９９ｍ、３２Ｐ、３３Ｐ、３５Ｓもしくは３Ｈを含む放射性材料が挙げられる。

【０２１２】
他の標識、例えば主鎖標識を本開示の方法に使用することもできる。主鎖標識は、配列に無関係に核酸に結合する核酸染色剤を含む。非限定的な例としては、インターカレート色素、例えばフェナントリジン及びアクリジン（例えば、臭化エチジウム、ヨウ化プロピジウム、ヨウ化ヘキシジウム、ジヒドロエチジウム、エチジウムホモダイマー１及び２、エチジウムモノアジド、ならびにＡＣＭＡ）；いくつかの副溝結合剤、例えばインドール及びイミダゾール（例えば、ヘキスト３３２５８、ヘキスト３３３４２、ヘキスト３４５８０及びＤＡＰＩ）；ならびに幾多の核酸染色剤、例えば、（インターカレートすることもできる）アクリジンオレンジ、７－ＡＡＤ、アクチノマイシンＤ、ＬＤＳ７５１及びヒドロキシスチルバミジンが挙げられる。上記核酸染色剤は全て、Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｐｒｏｂｅｓ，Ｉｎｃなどの供給業者から市販されている。核酸染色剤のさらに他の例としては、Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｐｒｏｂｅｓ提供の以下の色素が挙げられる：シアニン色素、例えば、ＳＹＴＯＸ Ｂｌｕｅ、ＳＹＴＯＸ Ｇｒｅｅｎ、ＳＹＴＯＸ Ｏｒａｎｇｅ、

ＰＯＰＯ－１、ＰＯＰＯ－３、ＹＯＹＯ－１、ＹＯＹＯ－３、ＴＯＴＯ－１、ＴＯＴＯ－３、ＪＯＪＯ－１、ＬＯＬＯ－１、ＢＯＢＯ－１、ＢＯＢＯ－３、ＰＯ－ＰＲＯ－１、ＰＯ－ＰＲＯ－３、ＢＯ－ＰＲＯ－１、ＢＯ－ＰＲＯ－３、ＴＯ－ＰＲＯ－１、ＴＯ－ＰＲＯ－３、ＴＯ－ＰＲＯ－５、ＪＯ－ＰＲＯ－１、ＬＯ－ＰＲＯ－１、ＹＯ－ＰＲＯ－１、ＹＯ－ＰＲＯ－３、ＰｉｃｏＧｒｅｅｎ、ＯｌｉＧｒｅｅｎ、ＲｉｂｏＧｒｅｅｎ、ＳＹＢＲ Ｇｏｌｄ、ＳＹＢＲ Ｇｒｅｅｎ Ｉ、ＳＹＢＲ Ｇｒｅｅｎ ＩＩ、ＳＹＢＲ ＤＸ、ＳＹＴＯ－４０、－４１、－４２、－４３、－４４、－４５（青色）、ＳＹＴＯ－１３、－１６、－２４、－２１、－２３、－１２、－１１、－２０、－２２、－１５、－１４、－２５（緑色）、ＳＹＴＯ－８１、－８０、－８２、－８３、－８４、－８５（橙色）、ＳＹＴＯ－６４、－１７、－５９、－６１、－６２、－６０、－６３（赤色）。

【０２１３】

いくつかの実施形態では、組になっているかまたはなっていない各プローブが個別に可視化され得るように、異なる色の蛍光団、例えば、７－アミノ－４－メチルクマリン－３－酢酸（ＡＭＣＡ）、５－（及び－６）－カルボキシ－Ｘ－ローダミン、リサミンローダミンＢ、５－（及び－６）－カルボキシフルオレセイン、フルオレセイン－５－イソチオシアネート（ＦＩＴＣ）、７－ジエチルアミノクマリン－３－カルボン酸、テトラメチルローダミン－５－（及び－６）－イソチオシアネート、５－（及び－６）－カルボキシテトラメチルローダミン、７－ヒドロキシクマリン－３－カルボン酸、６－［フルオレセイン５－（及び－６）－カルボキサミド］ヘキサン酸、Ｎ－（４，４－ジフルオロ－５，７－ジメチル－４－ボラ－３ａ，４ａジアザ－３－インダセンプロピオン酸、エオジン－５－イソチオシアネート、エリスロシン－５－イソチオシアネート、ＴＲＩＴＣ、ローダミン、テトラメチルローダミン、Ｒ－フィコエリスリン、Ｃｙ－３、Ｃｙ－５、Ｃｙ－７、Ｔｅｘａｓ Ｒｅｄ、Ｐｈａｒ－Ｒｅｄ、アロフィコシアニン（ＡＰＣ）、ならびにカスケードＴＭブルーアセチルアジドが選択され得る。いくつかの実施形態では、蛍光標識プローブは、蛍光顕微鏡と、各蛍光団に適したフィルターで、または複数の蛍光団を観察するためのデュアルもしくはトリプルバンドパスフィルターセットを使用することで見ることができる。いくつかの実施形態では、フローサイトメトリーなどの技術を用いてプローブのハイブリダイゼーション様式を調べることができる。

【０２１４】

他の実施形態では、プローブは、例えばビオチンもしくはジゴキシゲニンで間接的に標識され得るか、または放射性同位体、例えば３２Ｐ及び／または３Ｈで標識され得る。非限定的な例を挙げると、ビオチンで間接的に標識されたプローブは、検出可能マーカーに結合しているアビジンによって検出され得る。例えば、アビジンを酵素マーカー、例えばアルカリホスファターゼまたは西洋ワサビペルオキシダーゼに結合させてもよい。いくつかの実施形態では、酵素マーカーは、基質及び／または酵素の触媒を使用する比色反応を用いて検出され得る。いくつかの実施形態では、アルカリホスファターゼのための触媒、例えば５－ブロモ－４－クロロ－３－インドリルホスフェート及びニトロブルーテトラゾリウムが使用され得る。いくつかの実施形態では、西洋ワサビペルオキシダーゼのための触媒、例えばジアミノベンゾエートが使用され得る。

【０２１５】

製剤、投与経路及び有効用量

本開示のさらに別の態様は、本開示の薬剤または薬剤の合剤を含む医薬組成物のための製剤、投与経路及び有効用量に関する。そのような医薬組成物は、上記の症状（例えばＬＨＯＮ）を治療するために使用され得る。

【０２１６】

本開示の化合物は、経口（頬側及び舌下を含む）、直腸、鼻腔、局所、経皮パッチ、肺、膣、坐剤または非経口（眼内、硝子体内、筋肉内、関節内、クモ膜下腔内、皮内、腹膜腔内、皮下及び静脈内を含む）投与に適するもの、またはエアゾール化、吸入または通気による投与に適する形態にあるものを含めた医薬製剤として投与され得る。薬物送達についての全般的情報は、Ａｎｓｅｌ ｅｔ ａｌ．，Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｄｏｓ

ａｇｅ Ｆｏｒｍｓ ａｎｄ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ Ｓｙｓｔｅｍｓ（Ｌｉｐｐｅｎｃｏｔｔ Ｗｉｌｌｉａｍｓ &Ｗｉｌｋｉｎｓ，Ｂａｌｔｉｍｏｒｅ Ｍｄ．（１９９９）の中に見つかり得る。

【０２１７】

様々な実施形態において、医薬組成物は、担体及び賦形剤（限定されないが、緩衝剤、炭水化物、マンニトール、ポリペプチド、アミノ酸、酸化防止剤、静菌薬、キレート剤、懸濁化剤、増粘剤及び／または保存剤を含む）、水、石油由来、動物由来、植物由来または合成由来のものを含めた油、例えば、ピーナッツ油、大豆油、鉱油、ゴマ油など、生理食塩水、デキストロース及びグリセロール水溶液、着香剤、着色剤、減粘剤、ならびに他の許容される添加剤、アジュバントまたは結合剤、生理学的条件に近づけるための他の薬学的に許容される補助物質、例えばｐＨ緩衝剤、等張化剤、乳化剤、湿潤剤などを含む。賦形剤の例としては、澱粉、グルコース、ラクトース、スクロース、ゼラチン、麦芽、米、小麦、白亜、シリカゲル、ステアリン酸ナトリウム、モノステアリン酸グリセロール、タルク、塩化ナトリウム、乾燥スキムミルク、グリセロール、プロピレン、グリコール、水、エタノールなどが挙げられる。いくつかの実施形態では、医薬調合剤は保存剤を実質的に含まない。他の実施形態では、医薬調合剤は、少なくとも１つの保存剤を含有し得る。医薬剤形についての一般的方法論は、Ａｎｓｅｌ ｅｔ ａｌ．，Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｄｏｓａｇｅ Ｆｏｒｍｓ ａｎｄ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ Ｓｙｓｔｅｍｓ（Ｌｉｐｐｅｎｃｏｔｔ，Ｗｉｌｌｉａｍｓ，&Ｗｉｌｋｉｎｓ，Ｂａｌｔｉｍｏｒｅ Ｍｄ．（１９９９））の中に見出される。当業者に知られている任意の好適な担体を採用して本開示の組成物を投与することができるが、担体の種類は投与様式に応じて様々であり得る、ということは認識され得る。

【０２１８】

よく知られている技術を用いて化合物をリポソームの中にカプセル封入することもできる。生分解性マイクロスフェアを本開示の医薬組成物のための担体として採用することもできる。好適な生分解性マイクロスフェアは、例えば、米国特許第４，８９７，２６８号、第５，０７５，１０９号、第５，９２８，６４７号、第５，８１１，１２８号、第５，８２０，８８３号、第５，８５３，７６３号、第５，８１４，３４４号及び第５，９４２，２５２号の中に開示されている。

【０２１９】

化合物はリポソームまたはマイクロスフェア（または微粒子）の中に入った状態で投与され得る。対象への投与のためのリポソーム及びマイクロスフェアを調製する方法は当業者によく知られている。米国特許第４，７８９，７３４号には、生物学的材料をリポソームの中にカプセル封入する方法が記載されており、これをもって参照によりその内容を援用する。本質的には材料を水溶液に溶解させ、適切なリン脂質及び脂質を、必要ならば界面活性剤と共に添加し、材料を必要に応じて透析または超音波処理する。既知の方法についての総説は、Ｇ．Ｇｒｅｇｏｒｉａｄｉｓ，Ｃｈａｐｔｅｒ １４，“Ｌｉｐｏｓｏｍｅｓ，”Ｄｒｕｇ Ｃａｒｒｉｅｒｓ ｉｎ Ｂｉｏｌｏｇｙ ａｎｄ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ，ｐｐ．２．ｓｕｐ．８７－３４１（Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ，１９７９）によって提供されている。

【０２２０】

ポリマーまたはポリペプチドで形成されたマイクロスフェアは当業者によく知られており、消化管を通ってそのまま血流中に入るように適合させることができる。あるいは、化合物を組み込んだマイクロスフェアまたはマイクロスフェアの複合材料を数日～数ヶ月の範囲の期間にわたる緩徐な放出のために埋植することができる。例えば、米国特許第４，９０６，４７４号、第４，９２５，６７３号及び第３，６２５，２１４号、ならびにＪｅｉｎ，ＴＩＰＳ １９：１５５－１５７（１９９８）を参照されたく、これをもって参照によりこれらの内容を援用する。

【０２２１】

眼内または硝子体内注射に適合するように、薬物の濃度が調整され得、溶液のｐＨが緩

衝され得、等張性が調整され得る。

【０２２２】

本開示の化合物は、好適なビヒクルで無菌液剤または懸濁剤として製剤化され得る。医薬組成物は、従来のよく知られている滅菌技術で滅菌され得るか、または滅菌濾過され得る。得られた水溶液を、そのまま使用するために包装してもよいし、または凍結乾燥させてもよく、凍結乾燥させた調合剤は投与前に無菌溶液と混ぜ合わされ得る。好適な配合組成及びさらなる担体については、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ“Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ”（２０ｔｈ Ｅｄ．，Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ Ｗｉｌｌｉａｍｓ ＆Ｗｉｌｋｉｎｓ，Ｂａｌｔｉｍｏｒｅ ＭＤ）に記載されており、参照によりその教示内容全てを本明細書に援用する。

【０２２３】

薬剤またはその薬学的に許容される塩は、単独で、または１つ以上の他の薬剤もしくは１つ以上の他の形態と組み合わせて提供され得る。例えば、製剤は、各薬剤の相対力価、及び意図する適応症に応じて１つ以上の薬剤を特定の割合で含み得る。例えば、２つの異なる宿主標的を指向するための組成物において、力価が類似している場合、約１：１の比率で薬剤が使用され得る。２つの形態を一緒に同一投薬単位、例えば、１つのクリーム剤、坐剤、錠剤、カプセル剤、エアゾールスプレー剤、もしくは飲料に溶かされる散剤の分包品に製剤化してもよいし、または各形態を別個の単位、例えば、２つのクリーム剤、２つの坐剤、２つの錠剤、２つのカプセル剤、錠剤と当該錠剤を溶かすための液剤、２つのエアゾールスプレー剤、または散剤の分包品と当該散剤を溶かすための液剤などに製剤化してもよい。

【０２２４】

「薬学的に許容される塩」という用語は、本開示に使用される薬剤の生物学的有効性及び特性を保持しており、生物学またはその他に関して望ましくなくはない塩を意味する。

【０２２５】

典型的な塩は、無機イオンのもの、例えば、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムイオン及び同類のものなどである。そのような塩としては、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硝酸、硫酸、メタンスルホン酸、ｐトルエンスルホン酸、酢酸、フマル酸、コハク酸、乳酸、マンデル酸、リンゴ酸、クエン酸、酒石酸またはマレイン酸などの無機または有機酸との塩が挙げられる。加えて、薬剤（複数可）がカルボキシル基または他の酸性基を含有する場合、それを無機または有機塩基との薬学的に許容される付加塩に変換することができる。好適な塩基の例としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、アンモニア、シクロヘキシルアミン、ジシクロヘキシルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミンなどが挙げられる。

【０２２６】

薬学的に許容されるエステルまたはアミドは、本開示に使用される薬剤の生物学的有効性及び特性を保持しており、生物学またはその他に関して望ましくなくはないものを指す。典型的なエステルとしては、エチル、メチル、イソブチル、エチレングリコールなどが挙げられる。典型的なアミンとしては、無置換アミド、アルキルアミド、ジアルキルアミドなどが挙げられる。

【０２２７】

いくつかの実施形態では、薬剤は、１つ以上の例えば上記のような他の化合物、形態及び／または薬剤と組み合わせて投与され得る。１つ以上の他の活性剤を含む医薬組成物は、特定のモル比を有するように製剤化され得る。例えば、第１活性剤と他の活性剤との約９９：１～約１：９９のモル比が用いられ得る。実施形態のある部分集団において、第１活性剤：他の活性剤のモル比の範囲は、約８０：２０～約２０：８０、約７５：２５～約２５：７５、約７０：３０～約３０：７０、約６６：３３～約３３：６６、約６０：４０～約４０：６０、約５０：５０、及び約９０：１０～約１０：９０から選択される。第１活性剤：他の活性剤のモル比は約１：９であってもよく、いくつかの実施形態では約１：１であってもよい。２つの薬剤、形態及び／または化合物を一緒に同一投薬単位、例えば

、１つのクリーム剤、坐剤、錠剤、カプセル剤、もしくは飲料に溶かされる散剤の分包品に製剤化してもよいし、または各々の薬剤、形態及び／または化合物を別個の単位、例えば、２つのクリーム剤、坐剤、錠剤、２つのカプセル剤、錠剤と当該錠剤を溶かすための液剤、エアゾールスプレー剤　散剤の分包品と当該散剤を溶かすための液剤などに製剤化してもよい。

【０２２８】

必要または望ましいとされる場合には、薬剤及び／または薬剤の合剤は、さらに他の薬剤と共に投与され得る。本開示の薬剤及び／または薬剤の合剤と共投与され得る薬剤の選択は、治療する症状に少なくとも部分的に依拠し得る。

【０２２９】

薬剤（複数可）（またはその薬学的に許容される塩、エステルまたはアミド）は、それ自体で、または混和物もしくは混合物の中に活性薬剤（複数可）が１つ以上の薬学的に許容される担体と共に入っている医薬組成物の形態で、投与され得る。医薬組成物は、本明細書中で使用される場合、対象への投与のために調製される任意の組成物であり得る。本開示に係る用途のための医薬組成物は、賦形剤、希釈剤及び／または助剤、例えば投与され得る調合剤に活性剤を加工するのを容易にするものを含ませて、１つ以上の生理学的に許容される担体を使用する従来の方法で製剤化され得る。適切な製剤は、選択される投与形態によって少なくとも部分的に決まり得る。本開示において有用となる薬剤（複数可）またはその薬学的に許容される塩、エステルもしくはアミドは、経口、頬側、局所、直腸、経皮、経粘膜、皮下、静脈内、眼内、硝子体内及び筋肉内への適用ならびに吸入によるものを含めた複数の投与経路または投与様式を用いて対象に送達され得る。

【０２３０】

いくつかの実施形態では、薬剤を液剤にするのに油または非水性溶媒を、例えば大きな親油性部分の存在ゆえに使用することがある。あるいは、乳剤、懸濁剤または他の調合剤、例えばリポソーム調合剤が用いられ得る。リポソーム調合剤に関しては、症状の治療のためのリポソームを調合する任意の既知の方法を用いることができる。例えば、参照により本明細書に援用されるＢａｎｇｈａｍ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２３：２３８－２５２（１９６５）、及びＳｚｏｋａ　ｅｔ　ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ　Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ　７５：４１９４－４１９８（１９７８）を参照されたい。リポソームにリガンドを結合させてこれらの組成物を特定の作用部位へ差し向けることもできる。本開示の薬剤を食品、例えば、クリームチーズ、バター、サラダドレッシングまたはアイスクリームの中に組み込んで可溶化、投与、及び／または特定対象集団におけるコンプライアンスを容易にすることもできる。

【０２３１】

本開示の化合物は、（例えば、注射、例えば眼内または硝子体内注射による）非経口投与のために製剤化され得、アンプル、プレフィルドシリンジ、少量点滴液の単位用量形態で、または保存剤を添加して複数回用量容器で、提供され得る。組成物は、油性または水性ビヒクルによる懸濁剤、液剤または乳剤など、例えば水性ポリエチレングリコールによる液剤の形態を取り得る。

【０２３２】

注射製剤の場合、ビヒクルは、水溶液または油懸濁液、またはゴマ油、トウモロコシ油、綿実油もしくはピーナッツ油を使用したエマルジョン、さらにはエリキシル、マンニトール、デキストロース、または無菌水溶液及び類似する医薬ビヒクルを含めた、当技術分野で好適であると知られているものから選択され得る。製剤は、ポリ（乳酸－コ－グリコール酸）などの生体適合性、生分解性であるポリマー組成物を含むこともある。これらの材料を、薬物が装填されてさらに被覆または誘導体化がなされたマイクロまたはナノスフェアに作り替えて、優れた持続放出性能を提供することができる。眼周囲または眼内注射に適するビヒクルとしては、例えば、注射グレード水による治療剤の懸濁液、リポソーム、及び親油性物質に適するビヒクルが挙げられる。眼周囲または眼内注射のための他のビヒクルは当技術分野でよく知られている。

【０２３３】
いくつかの実施形態では、組成物は、慣例的手順に従って人間への静脈内投与に適合した医薬組成物として製剤化される。典型的には、静脈内投与のための組成物は、無菌等張緩衝水による液剤である。必要な場合には組成物は、可溶化剤、及び注射部位の疼痛を和らげるためのリドカインなどの局所麻酔薬をさらに含み得る。一般的には成分を、別個に、あるいは混ぜ合わせて単位剤形で、例えば、乾燥した凍結乾燥粉末または水を含まない濃縮物を密封容器、例えばアンプルまたは小袋に入れて活性剤の量を表示したものとして供給する。組成物を輸注によって投与することになる場合、それは、無菌医薬品グレード水または生理食塩水を含有する輸注ボトルを使用して分注され得る。組成物を注射によって投与する場合、成分が投与前に混合され得るように、注射用無菌水または生理食塩水のアンプルが提供され得る。
【０２３４】
投与を注射によって行う場合、活性化合物は、水溶液、具体的には生理学的に適合する緩衝液、例えば、ハンクス液、リンガー液または緩衝生理食塩水で製剤化され得る。液剤は、製剤用剤、例えば、懸濁化剤、安定化剤及び／または分散剤を含有し得る。あるいは、活性化合物を、使用前に好適なビヒクル、例えば発熱性物質を含まない無菌水で戻すための粉末形態とすることもできる。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、アジュバント、またはペプチドによって刺激された免疫応答を増強するために添加される他の任意の物質を含まない。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、ペプチドに対する免疫応答を阻害する物質を含む。製剤化の方法は当技術分野で知られており、例えば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，ｌａｔｅｓｔ ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏ．，Ｅａｓｔｏｎ Ｐに開示されている。
【０２３５】
いくつかの実施形態では、眼障害は、本開示の薬剤または薬剤の合剤を含む眼科用の液剤、懸濁剤、軟膏剤または挿入剤によって効果的に治療され得る。点眼薬は、有効成分を無菌水溶液、例えば、生理食塩水、緩衝液などに溶解させること、または使用前に溶かす粉末組成物と混ぜ合わせることによって調製され得る。当技術分野で知られている他のビヒクル、例えば、限定されないが、平衡塩溶液、生理食塩水、水溶性ポリエーテル、例えばポリエチレングリコール、ポリビニル、例えばポリビニルアルコール及びポビドン、セルロース誘導体、例えばメチルセルロース及びヒドロキシプロピルメチルセルロース、石油誘導体、例えば鉱油及び白色ワセリン、動物性油脂、例えばラノリン、アクリル酸のポリマー、例えばカルボキシポリメチレンゲル、植物性油脂、例えばピーナッツ油、及び多糖類、例えばデキストラン、及びグリコサミノグリカン、例えばヒアルロン酸ナトリウムを選択してもよい。所望により、点眼薬に通常使用される添加剤を使用してもよい。そのような添加剤としては、等張化剤（例えば塩化ナトリウムなど）、緩衝剤（例えば、ホウ酸、リン酸一水素ナトリウム、リン酸二水素ナトリウムなど）、保存剤（例えば、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、クロロブタノールなど）、増粘剤（例えば糖類、例えばラクトース、マンニトール、マルトースなど；例えばヒアルロン酸またはその塩、例えばヒアルロン酸ナトリウム、ヒアルロン酸カリウムなど；例えばムコ多糖、例えば硫酸コンドロイチンなど；例えばポリアクリル酸ナトリウム、カルボキシビニルポリマー、架橋ポリアクリレート、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、または当業者に知られている他の薬剤）が挙げられる。
【０２３６】
本発明の組成物の成分の溶解性を界面活性剤、または組成物中の他の適切な共溶媒によって向上させることができる。そのような共溶媒としては、ポリソルベート２０、６０及び８０、プルロニックＦ６８、Ｆ－８４及びＰ－１０３、シクロデキストリン、または当業者に知られている他の薬剤が挙げられる。そのような共溶媒は、重量表示で約０．０１％～２％のレベルで使用され得る。

【０２３７】
本開示の組成物は複数回用量形態で包装され得る。使用中の微生物汚染を防ぐためには保存剤が好まれ得る。好適な保存剤としては、塩化ベンザルコニウム、チメロサール、クロロブタノール、メチルパラベン、プロピルパラベン、フェニルエチルアルコール、エデト酸二ナトリウム、ソルビン酸、Ｏｎａｍｅｒ　Ｍ、または当業者に知られている他の薬剤が挙げられる。従来の眼用製品においてそのような保存剤は０．００４～０．０２％のレベルで使用され得る。本出願の組成物において保存剤、好ましくは、塩化ベンザルコニウムは、重量表示で０．００１％から０．０１％未満まで、例えば０．００１～０．００８％、好ましくは約０．００５％のレベルで使用され得る。塩化ベンザルコニウムの０．００５％の濃度は本開示の組成物を微生物による攻撃から守るのに十分であり得ることが見出された。

【０２３８】
いくつかの実施形態では、本開示の薬剤は、懸濁形態ではなく可溶性形態で送達されるが、これによって作用部位へのより迅速で定量的な吸収が可能になる。概して、ゼリー剤、クリーム剤、ローション剤、坐剤及び軟膏剤などの製剤が面に本開示の薬剤へのより長い間の曝露を提供し得る一方、液体製剤、例えばスプレー剤はより迅速な短期間の曝露を提供する。

【０２３９】
加えて、局所、眼内、眼周囲または全身投与のための挿入剤に付着した、含まれた、または結合した持続放出製剤に使用するために、本開示の化合物を放出可能に生体適合性ポリマーに結合させ得ることが考えられる。生体適合性ポリマーからの制御放出を水溶性ポリマーと共に利用して点眼用製剤を形成することもできる。生体適合性ポリマー、例えばＰＬＧＡマイクロスフェアまたはナノスフェアなどからの制御放出を、持続放出投与のための眼内への埋植または注射に適した製剤に利用することができ、また、任意の好適な生分解性及び生体適合性ポリマーを使用することができる。

【実施例】

【０２４０】
以下の例示的実施形態によって本発明をさらに説明する。これらの実施例が、本発明を例示するが本発明の範囲を限定しないことを意図したものであるにすぎないことは理解されるべきである。以下の実施例では、別段の指示がない限り、例えばｓａｍｂｒｏｏｋ　ｅｔ　ａｌ，ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　ｃｌｏｎｉｎｇ：ａ　ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ　ｍａｎｕａｌ（Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ：ｃｏｌｄ　ｓｐｒｉｎｇ　ｈａｒｂｏｒ　ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ　ｐｒｅｓｓ，１９８９）の中で開示されている方法及び条件、または製造業者によって推奨される条件が使用され得る。

【０２４１】
実施例１－ＮＤ４プラスミド及びウイルスの作製
１．１　プラスミド作製
ヒトＮＤ４のヌクレオチド配列（配列番号６）を、米国国立生物工学情報センターの基準配列ｙｐ＿００３０２４０３５．１に基づいて得た。非最適化ミトコンドリア指向性配列ＣＯＸ１０のための配列は配列番号１である。転写効率及び翻訳効率を改善すべく、ミトコンドリア指向性配列ＣＯＸ１０のための最適化配列（ｏｐｔ＿ＣＯＸ１０、配列番号２）、及びヒトＮＤ４のコード配列（ｏｐｔ＿ＮＤ４、配列番号７）を設計した。非最適化ＣＯＸ１０－ＮＤ４との相同性が約７５．８９％である最適化ＣＯＸ１０－ＮＤ４配列に３プライム非翻訳領域（すなわち３’ＵＴＲ、配列番号１３）を続けて、（配列番号３１に示される）組換え核酸ｏｐｔ＿ＣＯＸ１０－ｏｐｔ＿ＮＤ４－３’ＵＴＲを得た。

【０２４２】
合成された組換え核酸ｏｐｔ＿ＣＯＸ１０－ｏｐｔ＿ＮＤ４－３’ＵＴＲをＰＣＲ増幅によってアデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）ベクターに組み込んだ（図１）。ｏｐｔ＿ＣＯＸ１０－ｏｐｔ＿ＮＤ４－３’ＵＴＲをＥｃｏＲＩ／ＳａｌＩ制限酵素で切断して付着末端を形成し、次いでＥｃｏＲＩ／ＳａｌＩ制限部位を有するＡＡＶベクター、例えばｐＳＮａＶ

ベクターの中に埋め込んで、ｐＳＮａＶ／ｒＡＡＶ２／２－ＮＤ４プラスミド（すなわち、ｐＡＡＶ２最適化ＮＤ４プラスミド）を生成した。ｐＡＡＶ２－ｏｐｔ＿ＮＤ４プラスミドを非最適化ｐＡＡＶ２－ＮＤ４プラスミドと比較した。

【０２４３】

予備スクリーニング及び同定ステップはＣＮ１０２６３４５２７Ｂと同様とし、ＬＢプレート内でプラスミドを３７℃で培養した。青色コロニー及び白色コロニーが出現し、白色コロニーは組換えクローンであった。白色コロニーを採集し、１００ｍｇ／Ｌのアンピシリン含有ＬＢ培養培地を添加し、３７℃で８時間、２００ｒｐｍで培養し、その後、Ｂｉｏｍｉｇａプラスミド抽出プロトコールに従ってプラスミドを培養細菌培地から抽出した。プラスミドの同定はＥｃｏＲＩ／ＳａｌＩ制限酵素を使用して裏付けられた。

【０２４４】

１．２　細胞トランスフェクション

トランスフェクションの前日にＨＥＫ２９３細胞を２２５ｃｍ^{2}の細胞培養ボトルに３．０×１０^{7}細胞／ｍｌの播種密度で播種し、１０％ウシ血清を含むダルベッコ改変イーグル培地（ＤＭＥＭ）を培養培地として３７℃で５％CO_2のインキュベータ内で一晩経過させた。トランスフェクションの日に培養培地を、１０％のウシ血清を含む新しいＤＭＥＭに替えた。

【０２４５】

細胞が８０～９０％に成長してから、培養培地を捨て、ＰｌａｓｍｉｄＴｒａｎｓ（ＶＧＴＣ）トランスフェクションキットを使用して細胞にｐＡＡＶ２－ＮＤ４、及びｐＡＡＶ２－ｏｐｔ＿ＮＤ４プラスミドをトランスフェクトした。詳細なトランスフェクションプロトコールはＣＮ１０２６３４５２７Ｂの実施例１に記載されていた。トランスフェクションの４８時間後に細胞を回収した。

【０２４６】

１．３　組換えアデノ随伴ウイルスの回収、濃縮及び精製

ウイルス回収：１）ドライアイスエタノール（または液体窒素）槽及び３７℃の水槽を用意し、２）トランスフェクトされた細胞を培地と一緒に１５ｍｌ遠心分離チューブに回収し、３）細胞を１０００ｒｐｍ／分で３分間遠心分離に掛け、細胞及び上清を分離し、上清を別に保存し、細胞を１ｍｌのＰＢＳに再懸濁させ、４）細胞懸濁液をドライアイス－エタノール槽及び３７℃の水槽に交互に繰り返し移して４回の凍結乾燥を各々１０分間行い、各解凍後には軽く振盪を行った。

【０２４７】

ウイルス濃縮：１）細胞破片を１０，０００ｇ遠心分離によって除去し、遠心分離後の上清を新しい遠心分離チューブへ移し、２）不純物を０．４５μｍフィルターによる濾過で除去し、３）各々体積の１／２の１Ｍ　ＮａＣｌ及び１０％　ＰＥＧ８０００溶液を試料に添加し、均一に混合し、４℃で一晩保存し、４）遠心分離を１２，０００ｒｐｍで２時間行った後に上清を捨て、ウイルス沈澱物を適量のＰＢＳ溶液に完全溶解させてから０．２２μｍのフィルターで試料を滅菌し、５）ｂｅｎｚｏｎａｓｅヌクレアーゼを添加して残留プラスミドＤＮＡを除去した（終濃度５０Ｕ／ｍｌ）。チューブを数回逆さまにして完全に混合し、その後、３７℃で３０分間インキュベートし、６）試料を０．４５μｍの濾過ヘッドで濾過し、濾液は濃縮ｒＡＡＶ２ウイルスである。

【０２４８】

ウイルス精製：１）濃縮ウイルス溶液にＣｓＣｌを１．４１ｇ／ｍｌの密度（屈折率１．３７２）になるまで添加し、２）超遠心分離チューブに試料を加え、予め調製しておいた１．４１ｇ／ｍｌのＣｓＣｌ溶液をチューブに充填し、３）遠心分離を１７５，０００ｇで２４時間行って密度勾配を形成した。異なる密度の試料の逐次回収を実施した。濃縮されたｒＡＡＶ２粒子を回収し、４）プロセスをもう１回繰り返した。ウイルスを１００ｋＤａの透析バッグに装填し、４℃で一晩、透析／脱塩した。濃縮及び精製された組換えアデノ随伴ウイルスはｒＡＡＶ２－ＮＤ４及びｒＡＡＶ２最適化ＮＤ４であった。

【０２４９】

同様に、他のミトコンドリア指向性配列（ＭＴＳ）、例えばＯＰＡ１（配列番号５）を使用して上記実施例のＣＯＸ１０を置き換えて、組換えプラスミドを有するＡＡＶを作り出すことができる。

【０２５０】

実施例２－ウサギの眼におけるｒＡＡＶ２の硝子体内注射

１２羽のウサギを２つの群：ｒＡＡＶ２－ＮＤ４、及びｒＡＡＶ２最適化ＮＤ４に分けた。毛様体扁平部で角膜縁の３ｍｍ外側から穿刺して硝子体腔内にウイルス溶液（１×１０^{10}ｖｇ／０．０５ｍＬ）を注入した。硝子体内注射後に細隙灯検査及び眼底撮影検査を用いて眼を調べた。注射は３０日間とした。各群においてＲＴ－ＰＣＲ検出及びイムノブロッティングをそれぞれ行った。

【０２５１】

実施例３－ＮＤ４の発現に関するリアルタイムＰＣＲ

トランスフェクトされたｒＡＡＶ２－ＮＤ４及びｒＡＡＶ２最適化ＮＤ４ウサギ視神経細胞からのＲＮＡを、ＴＲＩＺＯＬ全ＲＮＡ抽出キットを使用して抽出した。抽出されたＲＮＡの逆転写によってｃＤＮＡ鋳型を合成した。

【０２５２】

ＮＣＢＩ保存構造ドメイン解析ソフトウェアを使用してＮＤ４の保存構造を解析して、設計プライマーによって増幅される断片が非保存領域に位置することを確保し、その後、蛍光定量的ＰＣＲプライマー設計原理に従ってプライマーを設計した：

（ａ）β－アクチン－Ｓ：ＣＧＡＧＡＴＣＧＴＧＣＧＧＧＡＣＡＴ（配列番号８５）、

（ｂ）β－アクチン－Ａ：ＣＡＧＧＡＡＧＧＡＧＧＧＣＴＧＧＡＡＣ（配列番号８６）、

（ｃ）ＮＤ４－Ｓ：ＣＴＧＣＣＴＡＣＧＡＣＡＡＡＣＡＧＡＣ（配列番号８７）、

（ｄ）ＮＤ４－Ａ：ＡＧＴＧＣＧＴＴＣＧＴＡＧＴＴＴＧＡＧ（配列番号８８）。

【０２５３】

蛍光定量的ＰＣＲ反応及びプロトコール：リアルタイムＰＣＲ検出システムで蛍光定量的ＰＣＲを測定した。０．２ｍｌのＰＣＲ反応チューブに１２．５μｌのＳＹＢＲ　Ｇｒｅｅｎ、８μｌのｄｄＨ$_2$Ｏ、１μｌの各プライマー、及び２．５μｌのｃＤＮＡ試料を入れて２５μｌの総体積にした。各試料を標的遺伝子の増幅及び基準遺伝子β－アクチンの増幅のために使用し、各増幅を３回繰り返した。取扱いによる変動を最小限に抑えるために、共通の試薬を一緒に添加し、その後、別々に分けた。蛍光定量的ＰＣＲを行った：予備変性を９５℃で１秒間とし、変性を９４℃で１５秒間とし、アニーリングを５５℃で１５秒間とし、伸長を７２℃で４５秒間とした。合計４０サイクルの増幅反応を実施し、各サイクルの伸長期に蛍光信号取得を行った。反応後、９４℃から５５℃までの融解曲線分析を行った。相対定量法を採用することによってベーターアクチンとの遺伝子発現レベルの差の研究を内部標準遺伝子として用いた。

【０２５４】

図２に示すように、ｒＡＡＶ２－ＮＤ４及びｒＡＡＶ２最適化ＮＤ４の相対発現レベル（ｍＲＮＡレベル）はそれぞれ、０．４２±０．２３、及び０．５７±０．６２であった（ｐ＜０．０５、図２）。結果は、予想外なことに、最適化ＮＤ４（ｏｐｔ＿ＮＤ４、配列番号７）コード核酸配列及び対応する組換え核酸（ｏｐｔ＿ＣＯＸ１０－ｏｐｔ＿ＮＤ４－３’ＵＴＲ、配列番号３１）が転写効率を驚くほど向上させてｒＡＡＶ２最適化ＮＤ４の発現を約３６％増強したことを示している。結果は、ｒＡＡＶ２最適化ＮＤ４の転写効率が有意により高いことを示していた。

【０２５５】

実施例４－ＮＤ４発現のイムノブロッティング検出

ｒＡＡＶ２最適化ＮＤ４及びｒＡＡＶ２－ＮＤ４をトランスフェクトされたそれぞれのウサギ神経細胞からＮＤ４タンパク質を精製した。１０％ポリアクリルアミドゲル電気泳動の後、免疫検出のためにポリフッ化ビニリデン膜（Ｂｉｏ－Ｒａｄ，ＨＥＲ－ｈｅｒｃｕｌｅｓ，ＣＡ，ＵＳＡ）に転写した。β－アクチンを内部標準遺伝子として使用した。フィルム片を自動画像解析機（Ｌｉ－Ｃｏｒ、Ｌｉｎｃｏｌｎ，ＮＥ，ＵＳＡ）で観察し

、同試料の対応光学濃度値を得るべく積分正規化法によるタンパク質バンドの積分光学濃度を用いて解析した。統計解析ソフトウェアＳＰＳＳ１９．０をデータ解析のために用いた。

【０２５６】

結果を図３に示した。ｒＡＡＶ２最適化ＮＤ４（左黒色柱）及びｒＡＡＶ２－ＮＤ４について、ＮＤ４の平均相対タンパク質発現レベルはそれぞれ０．３２±０．１１及び０．６８±０．２０であった（ｐ＜０．０１、図３）。結果は、予想外なことに、最適化ＮＤ４コード核酸配列（ｏｐｔ＿ＮＤ４、配列番号７）及び対応する組換え核酸（ｏｐｔ＿ＣＯＸ１０－ｏｐｔ＿ＮＤ４－３’ＵＴＲ、配列番号３１）が翻訳効率を驚くほど向上させてｒＡＡＶ２最適化ＮＤ４の発現を約１１２％増強したことを示している。結果は、ｒＡＡＶ２最適化ＮＤ４の翻訳効率が有意により高いことも示していた。

【０２５７】

実施例５－ウサギ眼圧及び眼底撮影

手術から１、３、７及び３０日目にウサギの両群に細隙灯検査及び眼圧測定を実施した。全てのウサギにおいて、明らかな異常、結膜充血、分泌物または眼内炎は認められず、眼圧は上昇しなかった。

【０２５８】

眼底撮影結果を図４に示した。ウサギの視神経及び網膜血管に明らかな損傷または合併症はなく、標準的な硝子体内注射が顕著な炎症反応または他の合併症を伴わない安全なものであることが示唆された。

【０２５９】

実施例６－ヒト臨床試験

患者の２つの群を試験した：１）対照群として、２０１１年～２０１２年に９名の患者の片眼に１×１０^{10}ｖｇ／０．０５ｍＬのｒＡＡＶ２－ＮＤ４の硝子体内注射を行い、２）実験群として、２０１７年～２０１８年１月に２０名の患者の片眼に１×１０^{10}ｖｇ／０．０５ｍＬのｒＡＡＶ２最適化ＮＤ４の硝子体内注射を行った。統計解析ＳＰＳＳ１９．０を用いて臨床試験の結果を解析した。

【０２６０】

２つの群の比較を表２に示す。最速視力改善時間は実験群では１ヶ月であったが、これは対照群の３ヶ月よりも有意に速く（ｐ＜０．０１）；実験群での最適視力回復は１．０であったが、これは対照群の０．８よりも明らかに高く（ｐ＜０．０１）；実験群での平均視力回復は０．５８２±０．０８６であったが、これは対照群の０．３４４±０．０６２よりも明らかに高かった（ｐ＜０．０１）。眼底撮影結果を図５に示した。実験群及び対照群において患者の視神経及び網膜血管に明らかな損傷または合併症はなく、ｒＡＡＶ２最適化ＮＤ４及びｒＡＡＶ２－ＮＤ４の硝子体内注射の安全性が示唆された。

【表２】

表２：LHON 遺伝子療法における rAAV2 最適化 ND4 と rAAV2-ND4 との比較

群	患者数	最速視力改善時間（月）	視力が改善した患者の数	最適視力回復	平均視力回復
対照	9	3	6（67%）	0.8	0.344±0.062
実験	20	1	15（75%）	1.0	0.582±0.086
P 値		＜0.01	＜0.01	＜0.01	＜0.01

【０２６１】

実施例７－ミトコンドリア指向性配列としてのＯＰＡ１

実施例１～６の組換え核酸（ｏｐｔ＿ＣＯＸ１０－ｏｐｔ＿ＮＤ４－３’ＵＴＲ、配列番号３１）中のＣＯＸ１０及び３’ＵＴＲ配列をそれぞれ、別のミトコンドリア標的配列であるＯＰＡ１（配列番号５）、及び別の３’ＵＴＲ配列である３’ＵＴ*Ｒ（配列番号１４）で置き換えて新たな組換え核酸ＯＰＡ１－ｏｐｔ＿ＮＤ４－３’ＵＴＲ*（配列番号７４）を

生成した。

【０２６２】

実験方法は実施例１～６と同じとし、組換え核酸ｏｐｔ＿ＣＯＸ１０－ｏｐｔ＿ＮＤ４－３’ＵＴＲ（配列番号３１）をＯＰＡ１－ｏｐｔ＿ＮＤ４－３’ＵＴ*Ｒ(配列番号７４)で置き換えた。最適化ＮＤ４配列は、非最適化ＮＤ４（ＣＯＸ１０－ＮＤ４－３’ＵＴＲ、配列番号１５）と比較して有意に改善された転写及び翻訳効率、発現レベル、ならびにＬＨＯＮの治療におけるより高い有効性及び安全性を有することが分かった。

【０２６３】

実施例８－最適化ＮＤ４配列ｏｐｔ＿ＮＤ４＊

核酸ｏｐｔ＿ＣＯＸ１０＊－ｏｐｔ＿ＮＤ４＊－３’ＵＴＲ（配列番号４７）を使用して実施例１～６と同様の実験方法に従った。実施例１と同様の手順に従って、蛍光タンパク質ＥＧＦＰで標識されたウイルスを、ｒＡＡＶ２－ＮＤ４－ＥＧＦＰ、及びｒＡＡＶ２－ｏｐｔ＿ＮＤ４＊－ＥＧＦＰとして作製した。

【０２６４】

凍結２９３Ｔ細胞を起こし、Ｔ７５フラスコ内で約９０％に成長させた。細胞をＤＭＥＭ完全培地で沈降及び再懸濁させて５×１０^{4}細胞／ｍＬの細胞密度にした。約１００μｌの細胞懸濁液（約５０００細胞）を９６ウェルプレートの各ウェルに加えた。３７℃及び５％CO_2の下で細胞を培養し、５０％に成長させた。約０．０２μｌのＰＢＳを２×１０^{10}ｖｇ／０．０２μｌのウイルスｒＡＡＶ２－ＮＤ４－ＥＧＦＰ及びｒＡＡＶ２－ｏｐｔ＿ＮＤ４＊－ＥＧＦＰとそれぞれ混合した。４８時間後、蛍光顕微鏡観察及びＲＴ－ＰＣＲ検出及びイムノブロッティング実験を実施した。図６に示すように、ＥＧＦＰの発現は好結果であり、ＥＧＦＰ遺伝子を保有するｒＡＡＶを２９３Ｔ細胞にトランスフェクトすることに成功したこと、ならびにｒＡＡＶ２－ＮＤ４－ＥＧＦＰ及びｒＡＡＶ２－ｏｐｔ＿ＮＤ４＊－ＥＧＦＰの発現が好結果であったことを示唆していた。

【０２６５】

以下のプライマーを使用して実施例３と同様のリアルタイムＰＣＲ試験に従った：

（ａ）β－アクチン－Ｓ：ＣＧＡＧＡＴＣＧＴＧＣＧＧＧＡＣＡＴ（配列番号８５）、

（ｂ）β－アクチン－Ａ：ＣＡＧＧＡＡＧＧＡＧＧＧＣＴＧＧＡＡＣ（配列番号８６）、

（ｃ）ＮＤ４－Ｓ：ＧＣＣＡＡＣＡＧＣＡＡＣＴＡＣＧＡＧＣ（配列番号１０７）、

（ｄ）ＮＤ４－Ａ：ＴＧＡＴＧＴＴＧＣＴＣＣＡＧＣＴＧＡＡＧ（配列番号１０８）。

【０２６６】

結果は、予想外なことに、最適化ＮＤ４＊（ｏｐｔ＿ＮＤ４、配列番号８）コード核酸配列及び対応する組換え核酸（ｏｐｔ＿ＣＯＸ１０＊－ｏｐｔ＿ＮＤ４＊－３’ＵＴＲ、配列番号４７）が転写効率を驚くほど向上させてｒＡＡＶ２－ｏｐｔ＿ＮＤ４の発現を約２０％増強したことを示している。結果は、ｒＡＡＶ２－ｏｐｔ＿ＮＤ４の転写効率が有意により高いことを示していた。

【０２６７】

図７は、２９３Ｔ細胞におけるＮＤ４発現を示す。ｒＡＡＶ２＿ＮＤ４ではＮＤ４タンパク質の平均発現が０．３６である一方、ｒＡＡＶ２－ｏｐｔ＿ＮＤ４＊ではＮＤ４タンパク質の平均発現が１．６５であり、これはｒＡＡＶ２－ＮＤ４群よりも約４．６倍高い（ｐ＜０．０１）（図８参照）。

【０２６８】

図９は、ウサギ視神経細胞におけるＮＤ４発現を示す。ｒＡＡＶ２－ＮＤ４ではＮＤ４タンパク質の平均発現が０．１６である一方、ｒＡＡＶ２－ｏｐｔ＿ＮＤ４＊ではＮＤ４タンパク質の平均発現が０．４８であり、これはｒＡＡＶ２－ＮＤ４群よりも約３倍高い（ｐ＜０．０１）（図１０参照）。

【０２６９】

実施例５と同様に、手術から１、３、７及び３０日目にウサギの両群に細隙灯検査及び眼圧測定を実施した。全てのウサギにおいて、明らかな異常、結膜充血、分泌物または眼内炎は認められず、眼圧は上昇しなかった。

【０２７０】
ｒＡＡＶ２－ＮＤ４及びｒＡＡＶ２－ｏｐｔ＿ＮＤ４＊についての眼底撮影結果を図１１に示した。ウサギの視神経及び網膜血管に明らかな損傷または合併症はなく、標準的な硝子体内注射が顕著な炎症反応または他の合併症を伴わない安全なものであることが示唆された。
【０２７１】
細隙灯検査及び眼圧測定の後に両方のウサギ群からの眼球を取り出した。眼球を固定し、パラフィンを使用して脱水した。組織を視神経の方向に沿って病理学的に薄片にした。さらなる脱水の後、ヘマトキシリン及びエオジンを使用して組織試料を染色した。顕微鏡検査結果を図１２に示す。ＨＥ染色結果に示されるとおり、ウサギ網膜神経節線維層は損傷を受けず、神経節細胞の数は減少せず、硝子体内注射が網膜毒性または神経損傷を生じず安全に用いられ得ることが示唆された。
【０２７２】
実験方法は実施例８と同じとし、組換え核酸ｏｐｔ＿ＣＯＸ１０＊－ｏｐｔ＿ＮＤ４＊－３’ＵＴＲ（配列番号４７）をＯＰＡ１－ｏｐｔ＿ＮＤ４＊－３’ＵＴＲ＊（配列番号７６）で置き換えた。最適化ＮＤ４配列は、非最適化ＮＤ４（ＣＯＸ１０－ＮＤ４－３’ＵＴＲ、配列番号１５）と比較して有意に改善された転写及び翻訳効率、発現レベル、ならびにＬＨＯＮの治療におけるより高い有効性及び安全性を有することが分かった。
【０２７３】
実施例９－ＮＤ６配列
（５’から３’に向かって）ＣＯＸ１０（配列番号１）、ＮＤ６（配列番号９）及び３’ＵＴＲ（配列番号１３）の組合せである核酸ＣＯＸ１０－ＮＤ６－３’ＵＴＲ（配列番号２１）を使用して実施例１～６と同様の実験方法に従った。
【０２７４】
ＣＯＸ１０－ＮＤ６－３’ＵＴＲ（配列番号２１）のためのプラスミドスクリーニングには以下のプライマーを使用した：
（ａ）ＮＤ６－Ｆ：ＡＴＧＡＴＧＴＡＴＧＣＴＴＴＧＴＴＴＣＴＧ（配列番号８９）、
（ｂ）ＮＤ６－Ｒ：ＣＴＡＡＴＴＣＣＣＣＣＧＡＧＣＡＡＴＣＴＣ（配列番号９０）。
【０２７５】
トランスフェクトされスクリーニングされたウイルスｒＡＡＶ２－ＮＤ６は２．０×１０^{11}ｖｇ／ｍＬのウイルス力価を有していた。実施例５と同様に、手術から１、７及び３０日目にウサギの３つの群（Ａ：ｒＡＡＶ２－ＮＤ６、Ｂ：ｒＡＡＶ－ＧＦＰ、Ｃ：ＰＢＳ）に細隙灯検査及び眼圧測定を実施した（図１３）。全てのウサギにおいて、明らかな異常、結膜充血、分泌物または眼内炎は認められず、眼圧は上昇しなかった。
【０２７６】
以下のプライマーを使用して実施例３と同様のリアルタイムＰＣＲ試験に従った：
（ａ）β－アクチン－Ｓ：ＣＧＡＧＡＴＣＧＴＧＣＧＧＧＡＣＡＴ（配列番号８５）、
（ｂ）β－アクチン－Ａ：ＣＡＧＧＡＡＧＧＡＧＧＧＣＴＧＧＡＡＣ（配列番号８６）、
（ｃ）ＮＤ６－Ｓ：ＡＧＴＧＴＧＧＧＴＴＴＡＧＴＡＡＴＧ（配列番号９１）、
（ｄ）ＮＤ４－Ａ：ＴＧＣＣＴＣＡＧＧＡＴＡＣＴＣＣＴＣ（配列番号９２）。
【０２７７】
結果は、ｒＡＡＶ２－ＮＤ６及び対照（ＰＢＳ）においてＮＤ６の発現がそれぞれ、０．５９±０．０６、及び０．４１±０．０３であったことを示している。結果は、ｒＡＡＶ２－ＮＤ６の転写効率が対照群よりも高いことを示した（ｐ＜０．０１）。
【０２７８】
実施例１０－最適化ｏｐｔ＿ＮＤ６配列
（５’から３’に向かって）ｏｐｔ＿ＣＯＸ１０＊（配列番号３）、ｏｐｔ＿ＮＤ６（配列番号１０）及び３’ＵＴＲ（配列番号１３）の組合せである核酸ｏｐｔ＿ＣＯＸ１０＊－ｏｐｔ＿ＮＤ６－３’ＵＴＲ（配列番号５１）を使用して実施例１～６と同様の実験方法に従った。

【０２７９】
ウサギの３つの群に、Ａ：１０^{10}ｖｇ／５０μｌのｒＡＡＶ２－ｏｐｔ＿ＮＤ６、Ｂ：１０^{10}ｖｇ／５０μｌのｒＡＡＶ２－ＮＤ６（実施例９）、及びＣ：１０^{10}ｖｇ／５０μｌのｒＡＡＶ２－ＥＧＦＰを注射した。図１４は、ｒＡＡＶ２－ｏｐｔ＿ＮＤ６（Ａ）、ｒＡＡＶ２－ＮＤ６（Ｂ）、ｒＡＡＶ－ＥＧＦＰ（Ｃ）を注射したウサギの眼底撮影結果をそれぞれ示す。全てのウサギにおいて、明らかな異常、結膜充血、分泌物または眼内炎は認められず、眼圧は上昇しなかった。
【０２８０】
以下のプライマーを使用して実施例３と同様のリアルタイムＰＣＲ試験に従った：
（ａ）β－アクチン－Ｆ：ＣＴＣＣＡＴＣＣＴＧＧＣＣＴＣＧＣＴＧＴ（配列番号９３）、
（ｂ）β－アクチン－Ｒ：ＧＣＴＧＴＣＡＣＣＴＴＣＡＣＣＧＴＴＣＣ（配列番号９４）、
（ｃ）ＮＤ６－Ｆ：ＧＧＧＴＴＴＴＣＴＴＣＴＡＡＧＣＣＴＴＣＴＣＣ（配列番号９５）、
（ｄ）ＮＤ６－Ｒ：ＣＣＡＴＣＡＴＡＣＴＣＴＴＴＣＡＣＣＣＡＣＡＧ（配列番号９６）、
（ｅ）ｏｐｔ＿ＮＤ６－Ｆ：ＣＧＣＣＴＧＣＴＧＡＣＣＧＧＣＴＧＣＧＴ（配列番号９７）、
（ｆ）ｏｐｔ＿ＮＤ６－Ｒ：ＣＣＡＧＧＣＣＴＣＧＧＧＧＴＡＣＴＣＣＴ（配列番号９８）。
【０２８１】
図１５に示すように、ｒＡＡＶ２－ｏｐｔ＿ＮＤ６（Ａ）、及びｒＡＡＶ２－ＮＤ６（Ｂ）は両方とも、対照群（Ｃ）に比べてより高い（ｐ＜０．０５）相対ＮＤ６発現レベルを有していた。ｒＡＡＶ２－ｏｐｔ＿ＮＤ６（Ａ）はｒＡＡＶ２－ＮＤ６（Ｂ）よりも少し高い相対ＮＤ６発現レベルを有していた。図１６のウェスタンブロットに示されるとおり、ｒＡＡＶ２－ｏｐｔ＿ＮＤ６（Ａ）はｒＡＡＶ２－ＮＤ６（Ｂ）の３倍を上回る高さの相対ＮＤ６発現レベルを有していた。
【０２８２】
実験方法は実施例８と同じとし、組換え核酸ＣＯＸ１０－ＮＤ６－３’ＵＴＲ（配列番号２１）及びｏｐｔ＿ＣＯＸ１０＊－ｏｐｔ＿ＮＤ６－３’ＵＴＲ（配列番号５１）を、ＯＰＡ１－ＮＤ６－３’ＵＴＲ（配列番号７７）及びＯＰＡ１－ｏｐｔ＿ＮＤ６－３’ＵＴＲ（配列番号７９）で置き換えた。最適化ＮＤ６配列は、有意に改善された転写及び翻訳効率、発現レベル、ならびにＬＨＯＮの治療におけるより高い有効性及び安全性を有することが分かった。
【０２８３】
実施例１１－ＮＤ１及びｏｐｔ＿ＮＤ１配列
（５’から３’に向かって）ＣＯＸ１０（配列番号１）とＮＤ１（配列番号１１）と３’ＵＴＲ（配列番号１３）との組合せであるＣＯＸ１０－ＮＤ１－３’ＵＴＲ（配列番号２５）、ｒＡＡＶ２－ＮＤ１；ならびに（５’から３’に向かって）ｏｐｔ＿ＣＯＸ１０＊（配列番号３）とｏｐｔ＿ＮＤ１（配列番号１２）と３’ＵＴＲ（配列番号１３）との組合せであるｏｐｔ＿ＣＯＸ１０＊－ｏｐｔ＿ＮＤ１－３’ＵＴＲ（配列番号５５）、ｒＡＡＶ２－ｏｐｔ＿ＮＤ１を使用して、実施例１～６と同様の実験方法に従った。
【０２８４】
ＣＯＸ１０－ＮＤ１－３’ＵＴＲ（配列番号２５）のためのプラスミドスクリーニングには以下のプライマーを使用した：
（ａ）ＮＤ１－Ｆ：ＡＴＧＧＣＣＧＣＡＴＣＴＣＣＧＣＡＣＡＣＴ（配列番号９９）、
（ｂ）ＮＤ１－Ｒ：ＴＴＡＧＧＴＴＴＧＡＧＧＧＧＧＡＡＴＧＣＴ（配列番号１００）。
【０２８５】
ｏｐｔ＿ＣＯＸ１０＊－ｏｐｔ＿ＮＤ１－３’ＵＴＲ（配列番号５５）のためのプラスミ

ドスクリーニングには以下のプライマーを使用した：
（ａ）ＮＤ１－Ｆ：ＡＡＣＣＴＣＡＡＣＣＴＡＧＧＣＣＴＣＣＴＡ（配列番号１０１）、
（ｂ）ＮＤ１－Ｒ：ＴＧＧＣＡＧＧＡＧＴＡＡＣＣＡＧＡＧＧＴＧ（配列番号１０２）。
【０２８６】
ウサギの３つの群に、Ａ：１０^{10}ｖｇ／５０μｌのｒＡＡＶ２－ｏｐｔ＿ＮＤ１、Ｂ：１０^{10}ｖｇ／５０μｌのｒＡＡＶ２－ＮＤ１（実施例９）、及びＣ：１０^{10}ｖｇ／５０μｌのｒＡＡＶ２－ＥＧＦＰを注射した。全てのウサギにおいて、明らかな異常、結膜充血、分泌物または眼内炎は認められず、眼圧は上昇しなかった。
【０２８７】
以下のプライマーを使用して実施例３と同様のリアルタイムＰＣＲ試験に従った：
（ａ）ＮＤ１－Ｆ：ＡＧＧＡＧＧＣＴＣＴＧＴＣＴＧＧＴＡＴＣＴＴＧ（配列番号１０３）、
（ｂ）ＮＤ１－Ｒ：ＴＴＴＴＡＧＧＧＧＣＴＣＴＴＴＧＧＴＧＡＡ（配列番号１０４）、
（ｃ）ｏｐｔ＿ＮＤ１－Ｆ：ＧＣＣＧＣＣＴＧＣＴＧＡＣＣＧＧＣＴＧＣＧＴ（配列番号１０５）、
（ｄ）ｏｐｔ＿ＮＤ１－Ｒ：ＴＧＡＴＧＴＡＣＡＧＧＧＴＧＡＴＧＧＴＧＣＴＧＧ（配列番号１０６）。
【０２８８】
図１７に示すように、ｒＡＡＶ２－ｏｐｔ＿ＮＤ１（Ａ）及びｒＡＡＶ２－ＮＤ１（Ｂ）は両方とも、対照群（Ｃ）に比べてより高い（ｐ＜０．０５）相対ＮＤ１発現レベルを有していた。図１８のウェスタンブロットに示されるとおり、ｒＡＡＶ２－ｏｐｔ＿ＮＤ１（Ａ）はｒＡＡＶ２－ＮＤ１（Ｂ）の２倍を上回る高さの相対ＮＤ６発現レベルを有していた。
【０２８９】
実験方法は実施例８と同じとし、組換え核酸ＣＯＸ１０－ＮＤ１－３’ＵＴＲ（配列番号２５）及びｏｐｔ＿ＣＯＸ１０＊－ｏｐｔ＿ＮＤ１－３’ＵＴＲ（配列番号５５）を、ＯＰＡ１－ＮＤ１－３’ＵＴＲ（配列番号８１）及びＯＰＡ１－ｏｐｔ＿ＮＤ１－３’ＵＴＲ（配列番号８３）で置き換えた。最適化ＮＤ１配列は、有意に改善された転写及び翻訳効率、発現レベル、ならびにＬＨＯＮの治療におけるより高い有効性及び安全性を有することが分かった。
【０２９０】
実施例１２－他の融合タンパク質
配列番号１５～８４に示される他の融合タンパク質を使用して実施例１～６と同様の実験方法に従うことができる。そして、同様の結果が得られることが予想される。
【０２９１】
実施例１３－製剤開発
ＡＡＶ２ウイルス試料を使用して種々のＡＡＶ製剤をスクリーニングした。種々のＡＡＶ製剤の安定性を、ＳｔｅｐＯｎｅＰｌｕｓリアルタイムＰＣＲシステムを使用して評価した。凍結／解凍サイクル条件下での各製剤のウイルス力価を測定した。
【０２９２】
まず、３つの異なる製剤を１、２、３、４及び５回の凍結／解凍サイクルの下で試験し、ウイルス力価を測定し、表３にまとめた。試験した３つの製剤は、Ａ：リン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）；Ｂ：１％のα，α－トレハロース二水和物（α，α－ｔｒｅｈａｌｏｓｅ　ｄｅｈｙｄｒａｔｅ）、１％のＬ－ヒスチジン一塩酸塩一水和物、及び１％のポリソルベート２０；ならびにＣ：１８０ｍＭのＮａＣｌ、１０ｍＭのＮａＨ$_2$ＰＯ$_4$／Ｎａ$_2$ＨＰＯ$_4$、及び０．００１％のポロキサマー１８８、ｐＨ７．３であった。表３に示すように、製剤Ｃは５回の凍結／解凍サイクルの後に最も低い相対標準偏差（ＲＳＤ）を有し、ＡＡＶ製剤としての安定性が優れていることが示唆される。

【表３】

表３－製剤Ａ、Ｂ及びＣのウイルス力価

	０サイクル	１サイクル	２サイクル	３サイクル	４サイクル	５サイクル	ＲＳＤ
製剤Ａ	1.15E+11	9.48E+10	6.16E+10	2.90E+10	1.56E+10	5.26E+09	83.18
製剤Ｂ	4.25E+11	5.12E+11	6.66E+11	4.30E+11	4.77E+11	4.20E+11	19.30
製剤Ｃ	4.96E+11	6.91E+11	7.69E+11	6.82E+11	6.83E+11	7.27E+11	13.90

【０２９３】

表３に示すように、製剤Ｃは５回の凍結／解凍サイクルの後に最も低い相対標準偏差（ＲＳＤ）を有し、ＡＡＶ製剤としての安定性が優れていることが示唆される。

【０２９４】

次に、別の３つの異なる製剤の群を１、２、３、４及び５回の凍結／解凍サイクルの下で試験し、ウイルス力価を測定し、表４にまとめた。試験した３つの製剤は、Ｄ：リン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）、ｐＨ７．２～７．４；Ｅ：ＰＢＳ及び０．００１％のポロキサマー１８８、ｐＨ７．２～７．４；ならびにＦ：８０ｍＭのＮａＣｌ、５ｍＭのNaH_2PO_4、４０ｍＭのNa_2HPO_4、５ｍＭのKH_2PO_4、及び０．００１％のポロキサマー１８８、７．２～７．４であった。

【表４】

表４－製剤Ｄ、Ｅ及びＦのウイルス力価

	０サイクル	１サイクル	２サイクル	３サイクル	４サイクル	５サイクル	ＲＳＤ
製剤Ｄ	1.13E+10	4.62E+09	2.25E+09	1.25E+09	1.01E+09	9.48E+08	113.25
製剤Ｅ	4.72E+10	5.48E+10	5.33E+10	5.33E+10	4.94E+10	4.08E+10	10.53
製剤Ｆ	6.61E+10	6.08E+10	6.47E+10	6.84E+10	6.52E+10	6.05E+10	4.81

【０２９５】

表４に示すように、製剤Ｆは５回の凍結／解凍サイクルの後に最も低い相対標準偏差（ＲＳＤ）を有し、ＡＡＶ製剤としての安定性が優れていることが示唆される。全体的に見て、製剤Ｆは、試験した全ての製剤の中でも最も低いＲＳＤを有し、今後の開発のためのＡＡＶ製剤として使用され得る。

【０２９６】

第３の製剤群を１、２、３及び４回の凍結／解凍サイクルの下で試験し、ｑＲＴ－ＰＣＲを用いてウイルス力価を決定した。製剤Ｆに加えて試験した他の２つの製剤は、Ｇ：８．４ｍＭのKH_2PO_4、５．６ｍＭのNa_2HPO_4、及び１５４ｍＭのＮａＣｌ；Ｈ：８．４ｍＭのKH_2PO_4、５．６ｍＭのNa_2HPO_4、０．１５ＭのＮａＣｌ、及び０．００１％のポロキサマー１８８、ｐＨ７．２～７．４であった。

【０２９７】

ＨＥＫ２９３細胞培養及びｒＡＡＶ２形質導入：ＨＥＫ２９３細胞が入ったクライオチューブを解凍し、１０％のウシ胎仔血清が補充された高グルコースＤＭＥＭ培地が入った細胞培養フラスコ内へ分注した。ＨＥＫ２９３細胞を３７℃で２４時間、５％CO_2でインキュベートした。ＨＥＫ２９３細胞を２４ウェルプレートに播種し、２００００のＭＯＩでＡＡＶ２製剤Ｆ、ＧまたはＨによる形質導入を行った。対照群はＰＢＳだけと共にインキュベートされた。

【０２９８】

ＲＮＡ抽出：

形質導入されたＨＥＫ２９３細胞から全ＲＮＡを、ＴＲＩＺＯＬを使用して単離し、逆転写によってｃＤＮＡを合成した。ＲＴ－ＰＣＲ分析のためのプライマーは以下のとおりであった：

（ａ）β－アクチン－Ｆ：ＣＴＣＣＡＴＣＣＴＧＧＣＣＴＣＧＣＴＧＴ（配列番号９３）

（ｂ）β－アクチン－Ｒ：ＧＣＴＧＴＣＡＣＣＴＴＣＡＣＣＧＴＴＣＣ（配列番号９４）

（ｃ）ＮＤ４－Ｆ：ＡＴＣＴＣＣＧＣＡＣＡＣＴＣＴＣＣＴＣＡ（配列番号１６５）

（ｄ）ＮＤ４－Ｒ：ＴＡＧＧＴＴＧＴＴＧＴＴＧＡＴＴＴＧＧＴＴ（配列番号１６６）。

【０２９９】

ｑＲＴ－ＰＣＲ：１０μＬのＴＢ　Ｇｒｅｅｎ、０．３μＬの順方向及び逆方向プライマー、０．４μＬのＲＯＸ基準色素、４．３μＬのＥＡＳＹ　Ｄｉｌｕｔｉｏｎ、ならびに５μＬのｃＤＮＡを含有する反応混合物を調製した。９５℃で１０分間の予備変性、及びそれに続く９５℃で１５秒間と６０℃で１分間との４０サイクルによって定量的ＲＴ－ＰＣＲを実施した。各サイクルの伸長期に蛍光信号を収集した。ＮＤ４発現レベル（相対的定量）は、２－（Ｃｔ（ＮＤ４，試料）－Ｃｔ（β－アクチン，試料）－Ｃｔ（ＮＤ４，対照）－Ｃｔ（β－アクチン，対照））として計算され得る。

【表１７】

表１７：ＰＢＳ対照に対して正規化したＮＤ４発現

	当初	１サイクル	２サイクル	３サイクル	４サイクル	平均	ＲＳＤ
製剤Ｇ	13.21	11.27	12.77	14.95	13.37	13.05	10.11%
製剤Ｈ	105.39	104.60	71.80	102.28	107.29	96.0175	15.53%
製剤Ｆ	122.45	35.19	89.60	78.85	30.93	81.5225	47.28%

【０３００】

表１７に示されるとおり、製剤Ｆ及びＨは、４回の凍結／解凍サイクルの後により高いＮＤ４の相対発現を示し、特に製剤Ｈは、ＡＡＶ製剤として優れた安定性及び形質導入効率を示した。

【０３０１】

実施例１４－組換えアデノ随伴ウイルスの作製

組換えアデノ随伴ウイルスｒＡＡＶ２／２－ＮＤ４を、実施例１に記載の方法に従って作製した。

【０３０２】

プラスミド作製：配列番号６に示される融合核酸は、Ｃｈｅｎｇｄｕ　Ｑｉｎｇｋｅ　Ｙｕｘｉ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ　Ｃｏ．，Ｌｔｄ．によって合成された。完全長遺伝子をＰＣＲによって増幅し、融合遺伝子上に付着末端をＥｃｏＲＩ／ＳａｌＩ消化によって形成した。ＥｃｏＲＩ／ＳａｌＩ制限部位を有するアデノ随伴ウイルス担体ｐＳＮａＶに融合遺伝子を挿入した、つまり、ｐＳＮａＶ／ｒＡＡＶ２／２－ＮＤ４（以降、ｐＡＡＶ２－ＮＤ４と呼ぶ）とした。手短に述べると、３７℃でのインキュベート後にＬＢプレートは青色コロニー及び白色コロニーを示し、白色コロニーは組換えクローンであった。白色コロニーを採集し、アンピシリン（１００ｍｇ／Ｌ）を含有するＬＢ液体培地に添加し、３７℃で８時間、２００ｒｐｍで培養した。培養後、細菌溶液が得られ、プラスミドを抽出した。プラスミド抽出ステップでは、Ｂｉｏｍｅｇａの説明書を参照しながらＥｃｏＲＩ／ＳａｌＩ酵素消化を用いた。

【０３０３】

細胞トランスフェクション：ＨＥＫ２９３細胞を、１０％のウシ血清を含有するＤＭＥＭ中に３．０×10^7細胞／ｍＬの密度で２２５ｃｍ^{2}の細胞培養フラスコに播種し、３７℃及び５％CO_2で一晩インキュベートした。細胞が８０～９０％の集密度に達したときに培地を捨て、ＰｌａｓｍｉｄＴｒａｎｓ　ＩＩ（ＶＧＴＣ）トランスフェクションキットを使用して細胞にｐＡＡＶ２－ＮＤ４をトランスフェクトした（具体的なトランスフェクションステップについては実施例１を参照されたい）。トランスフェクションから４８時間後に細胞を採集した。

【０３０４】

ウイルスの回収及び濃縮：形質導入された細胞を培地と共に１５ｍＬの遠心分離チューブに回収し、１０００ｒｐｍで３分間遠心分離に掛けた。細胞と上清とを分離し、上清についてはさらに保存し、細胞については１ｍＬのＰＢＳに再懸濁させた。細胞懸濁液をドライアイスエタノール浴槽内または液体窒素浴槽内で凍結させ３７℃の水浴槽内で解凍することを４回、各々１０分間にわたって繰り返し、毎回の融解後に少しの渦撹拌を行った

。上清を１０，０００×ｇで遠心分離に掛けて細胞残屑を除去し、新しい遠心分離チューブに移し、０．４５μｍのフィルターを使用して濾過して不純物を除去した。半分の体積の１Ｍ　ＮａＣｌ　１０％　ＰＥＧ８０００溶液を上清に添加し、十分に混合し、４℃で一晩保った。翌日、ウイルスを１２，０００ｒｐｍで２時間、遠心分離に掛け、上清を捨て、沈澱したウイルスを適量のＰＢＳ溶液の中に再懸濁させ、滅菌のために０．２２μｍのフィルターを使用して濾過した。残存するプラスミドＤＮＡを、３７℃で３０分間のＢｅｎｚｏｎａｓｅヌクレアーゼ（５０Ｕ／ｍＬ）による消化によって除去し、０．４５μｍのフィルターヘッドで再濾過して濃縮ｒＡＡＶ２ウイルスを得た。

【０３０５】

ウイルスの精製：濃縮ウイルスに固体ＣｓＣｌを１．４１ｇ／ｍＬの密度になるまで添加した（屈折率は１．３７２であった）。試料を超遠心分離チューブに入れ、遠心分離チューブの余った空間に、前もって配合した１．４１ｇ／ｍＬのＣｓＣｌ溶液を充填した。試料を１７５，０００×ｇで２４時間、遠心分離に掛けて密度勾配を形成して種々の密度の試料を採集した。試料のウイルス力価を決定し、ｒＡＡＶ２粒子に富む構成部分を回収した。このプロセスを繰り返し、ウイルスを１００ｋＤａの透析バッグに装填し、透析のために４℃で一晩保存した。

【０３０６】

実施例１５－レーベル遺伝性視神経症の治療のための遺伝子療法

多施設前向き臨床試験を実施して、ＬＨＯＮの診断基準を満たす患者におけるｒＡＡＶ－ＮＤ４の有効性を評価した。

【０３０７】

試験デザイン

研究場所：この試験は臨床試験であり、遺伝子診断はＴｏｎｇｊｉ病院の遺伝子診断センターで実施された。眼科検査はＴｏｎｇｊｉ病院の眼科検査室内で終えた。全身検査（部分的）は研究所内で指定の職員及び標準的な機器によって実施された。

【０３０８】

患者採用指針：患者は、１１７７８部位の突然変異に関する遺伝子検査でＬＨＯＮと診断されることが求められた。対象は１０～６５歳の男性または女性であった。患者を少なくとも3ヶ月、視力回復について観察した。患者が、終末期疾患、眼疾患既往歴、治療中に使用される必須の薬物に対するアレルギーを有する、またはＡＡＶ２体液性応答試験で陽性結果を示した場合には、彼らを試験から排除した。患者は、レーベル遺伝子療法のためのインフォームドコンセント用紙、及び硝子体内注射のためのインフォームドコンセントに署名することが求められた。

【０３０９】

術前指針：医療従事者には、手術前に手術室及び医療備品を消毒すること、ならびに術中の消耗品を準備すること、ならびに手術評価体系及び無菌操作原則に厳密に従うことを勧告した。

【０３１０】

術前検査：手術前に、血液検査、尿検査、肝及び腎機能、血液凝固機能、感染症スクリーニング、免疫分析（細胞性免疫：ＣＤ３、ＣＤ４、ＣＤ８；体液性免疫：ＩｇＡ、ＩｇＭ、ＩｇＧ）、心電図ならびに胸部Ｘ線透視を含む全身検査を患者に受けさせた。加えて、視力、眼圧、細隙灯検査、眼底検査、眼底撮影、眼球前区撮影、視神経ＯＣＴ、視野検査及びＶＥＰを含む術前眼科検査を患者に受けさせた。これらの一連の検査は6ヶ月以内に3回以上実施された。レーベル病におけるｍｔＤＮＡ塩基対突然変異Ｇ１１７７８Ａについて患者をスクリーニングした。つまり、ＮＡＤＨ脱水素酵素サブユニット４タンパク質のアルギニンがヒスチジンに変化し、その結果、機能喪失障害、視神経損傷、及び発生率が高く予後不良であるレーベル遺伝性視神経病変が生じていた（中国特許第ＣＮ１０２６３４５２７Ｂ号参照）。治療前に、（以下の実施例１６に記載の）ＡＡＶ２体液性免疫学的アッセイも実施した。

【０３１１】

術前処置：ＬＨＯＮ遺伝子療法を受けている患者に３２ｍｇ／６０ｋｇの１日用量の経口ステロイドＭＥＤＲＯＬ（登録商標）を１日１回、手術の７日前から投与し始めた。ｒＡＡＶ２処置開始前に患者の処置前ｒＡＡＶ２免疫性が低いか否かを判定するために、患者血清を使用したＡＡＶ２体液性免疫学的検査を実施した。涙液結膜嚢を洗浄するために手術の前日に抗生物質点眼薬及び眼軟膏剤を塗った。

【０３１２】

硝子体内注射：

臨床グレードのｒＡＡＶ２－ＮＤ４剤形（Ｓｔａｔｅ Ｋｅｙ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ ｏｆ Ｂｉｏｔｈｅｒａｐｙ ｏｆ Ｓｉｃｈｕａｎ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ）を注射剤として使用した。組換えアデノ随伴ウイルスｒＡＡＶ２－ＮＤ４（配列番号６）を実施例１４に記載のとおりに作製した。用量は1×10^{10}ｖｇ／０．０５ｍＬであった。局所麻酔下での硝子体内注射のための薬物の量は０．０５ｍＬであった。単回用量の薬物を局所麻酔下での腔内注射によって投与した。消毒手段及び手術用消耗品は層流操作室内で準備した。手術前にタオル、顔面及び眼の日常的消毒を実施し、注射のために眼に印を付けた。

【０３１３】

遺伝子薬は指定の職員が管理した。薬物を投与する前に患者の情報を確認して、薬物包装材が完全であり汚染されておらず、薬物包装材が厳重に滅菌されていることを確かめた。薬物をバイアルから抜き出す際、操作はゆっくりと滑らかに行い、薬物を１回圧送し、薬物汚染の回避のためにボトル壁への吸引及び接触を繰り返さなかった。バイアルから薬物を抜き出した後、３０分以内に注射を完了させた。注射が完了した後、薬物包装材及び残りの薬物を参照のために－２０℃で保持及び保存した。薬物抜出しプロセス中は絶対的無菌操作が求められた。薬物が床に落ちた場合、または吸引針が汚染領域に触れた場合は薬物を捨てた。患者の硝子体腔内には汚染のリスクがあるいかなる薬物も注射しなかった。

【０３１４】

硝子体腔注射のための具体的作業指針：注射前の装置及び薬物の準備、ならびに消毒及び覆布掛けなどの慣例的な硝子体腔注射作業を実施する助手。薬物をドライアイスから取り出し、薬物が解凍されて液体になるまで２～３分間、手でしっかりと持った。ボトルキャップ及びボトルを滅菌のためにヨードホールを含ませたガーゼで２回拭き、その後、乾燥したガーゼを使用してボトル及びボトルキャップを拭いた。ボトルの口が開いてヨードホールが染み込むのを防ぐために時計回りに拭いたことに留意すべきである。消毒を終えた後、ボトルキャップを開け、作業者がインスリン用針で薬物を採り、体積を０．０５ｍＬに調節した。それと同時に、助手は麻酔注射、消毒、回復などの準備をし、０．５％のポビドンヨードで結膜嚢を３回洗浄し、硝子体腔注射指針に従って硝子体腔に注射した。針を抜き取った直後に注射部位を綿球で押圧し、１０秒間マッサージして薬物漏出を防いだ。

【０３１５】

薬物を注射した後、注射した眼に抗生物質眼軟膏剤を塗り、眼を綿球で覆った。患者を２０分間横たわらせ、その後、病室へ戻した。患者には眼を擦らないようにと伝えた。注射が完了した後は遺伝子療法後の患者の回復に注意を払った。

【０３１６】

術後薬物療法：

全身薬物療法：

（ａ）ＭＥＤＲＯＬ（登録商標）錠、３２ｍｇ／６０ｋｇ、手術前に７日間；

（ｂ）クレアチンリン酸ナトリウム点滴静注液、２ｇ／６０ｋｇ、手術後に３日間（手術日を含む）；

（ｃ）ＳＯＬＵ－ＭＥＤＲＯＬ（登録商標）点滴静注液、８０ｍｇ／６０ｋｇ、手術後に３日間（手術日を含む）；

（ｄ）手術後３日目にＳＯＬＵ－ＭＥＤＲＯＬ（登録商標）をＭＥＤＲＯＬ（登録商標）経口４０ｍｇ／６０ｋｇに変更した；４日間にわたって１日１回；

（ｅ）手術後２週目にＭＥＤＲＯＬ（登録商標）を経口３２ｍｇ／６０ｋｇに減らした

；７日間にわたって１日１回；
（ｆ）手術後３週目にＭＥＤＲＯＬ（登録商標）を経口２４ｍｇ／６０ｋｇに減らした；７日間にわたって１日１回；
（ｇ）手術後４週目にＭＥＤＲＯＬ（登録商標）を経口１６ｍｇ／６０ｋｇに減らした；７日間にわたって１日１回；
（ｈ）手術後５週目にＭＥＤＲＯＬ（登録商標）を経口８ｍｇ／６０ｋｇに減らした；７日間にわたって１日１回；
（ｉ）手術後６週目にＭＥＤＲＯＬ（登録商標）を経口６ｍｇ／６０ｋｇに減らした；７日間にわたって１日１回；
（ｊ）手術後７週目にＭＥＤＲＯＬ（登録商標）を経口４ｍｇ／６０ｋｇに減らした；７日間にわたって１日１回。

【０３１７】

局所薬物療法：
（ａ）トブラマイシンデキサメタゾン：点眼薬、７日間にわたって１日１回；
（ｂ）トブラマイシンデキサメタゾン眼軟膏剤：点眼薬、７日間にわたって１日１回。

【０３１８】

投薬スケジュールを表した図式を図１９に示す。

【０３１９】

術後検査及び確認
手術後１日目に、視力、眼圧、細隙灯検査、眼底検査 眼球前区撮影及び眼底撮影を含む術後眼科検査を患者に受けさせた。手術後２日目に、視力、眼圧の検査、ならびに細隙灯及び眼底検査を患者に受けさせた。手術後３日目に、視力、眼圧の検査、ならびに細隙灯及び眼底検査を患者に受けさせた。

【０３２０】

ＬＨＯＮ眼遺伝子療法を受けている患者には、医師と予約した時刻に、または何らかの不快感があるときに病院へ相談に行くよう通知した。術後検査は専門家によって実施された。全ての検査報告に医務職員が確認及び署名を行った。専門家でない者、または当技術分野を熟知していない医務職員が許可なく患者を検査するまたは患者の症状に対処することは禁じた。

【０３２１】

全ての検査の前に、アルコールを使用して装置と患者との接触領域を拭いた。検査が完了した後、抗生物質点眼薬を与えた。汚染された点眼薬及び点眼薬を結膜嚢に点眼することは禁じた。

【０３２２】

結果
有効性評価：
視力改善に関する国際標準指針には、０．３ｌｏｇＭＡＲ（１５文字）の視力向上を有意な改善とみなし、０．２ｌｏｇＭＡＲ（１０文字）の向上を改善とみなすことが示されている。０．１ｌｏｇＭＡＲ（５文字）未満の向上は、改善がないことを意味する。０．２ｌｏｇＭＡＲの視力向上をもたらす治療は、有効であるとみなされる。

【０３２３】

試験の第１相では計１４５名の患者に治療をした。１日以内の治療では、２４例（１６．５５％）が０．３ｌｏｇＭＡＲの有意な改善を示し、６例（４．１４％）が０．２ｌｏｇＭＡＲの改善を示した。治療の１日後の全体的有効性は２０．６９％であり、２例（１．３８％）に視力喪失が起こった。２日以内の治療では、３５例（２４．１４％）が０．３ｌｏｇＭＡＲの有意な改善を示し、１２例（８．２２％）が０．２ｌｏｇＭＡＲの改善を示し、全体的有効性は３２．４１％であった。３日以内の治療では、４２例（２８．９６％）が０．３ｌｏｇＭＡＲの有意な改善を示し、１１例（７．５９％）が０．２ｌｏｇＭＡＲの改善を示し、全体的有効性は３６．５５％であった。これらの結果を以下の表５にまとめる。

【表５】

表５．手術から３日後の治療有効性

	0.3logMARの上昇	0.2logMARの上昇	視力喪失	全体的効率（%）
１日目	２４例（16.55%）	６例（4.14%）	２例（1.38%）	20.69
２日目	３５例（24.14%）	１２例（8.22%）	なし	32.41
３日目	４２例（28.96%）	１３例（7.59%）	なし	42.63

【０３２４】

１２９名の患者は、手術から１ヶ月後に確認が完了した。これらの患者のうち５５名の患者（４２．６６%）には視力の０．３ｌｏｇＭＡＲの有意な改善があり、１６名（１２．４０%）には視力の０．２ｌｏｇＭＡＲの改善があった。１ヶ月目の確認は、視力改善の全体的有効率が５５．０４%であることを示した。９名の患者（６．９８%）は視力が低下した。６７名の患者は、手術から３ヶ月後に確認が完了した。これらの患者のうち３７名の患者（５５．２２%）には視力の０．３ｌｏｇＭＡＲの有意な改善があり、８名の患者（１１．９４%）には視力の０．２ｌｏｇＭＡＲの改善があった。３ヶ月目の確認は、視力改善の全体的有効率が６７．１６%であることを示した。４名の患者（５．９７%）は視力が低下した。最近では、計１５９名が治療を受け、患者の６４．６６%には視力の０．３ｌｏｇＭＡＲの有意な改善があり、患者の６．８９%には視力の０．２ｌｏｇＭＡＲの改善があった。治療の有効性を以下の表６に示す。

【表６】

表６．手術から１及び３ヶ月後の治療有効性

	0.3logMARの上昇	0.2logMARの上昇	視力喪失	全体的効率（%）
１ヶ月目の確認（n=129）	５５例（42.66%）	１３例（11.02%）	９例（6.98%）	55.04
３ヶ月目の確認（n=67）	３７例（55.22%）	８例（11.94%）	４例（5.97%）	67.16
６ヶ月目の確認	64.66%	6.89%	該当なし	71.55%

【０３２５】

安全性結果：７名の在留アルゼンチン人患者を含む計１４３名の患者は試験の早い段階で治療を受けた。開始時期を２年と２年以降とに分け、安全性試験を定期的に実施した。本発明者らは、手術から３日後、１ヶ月後及び３ヶ月後に眼の副作用を調査した。手術から３日後に軽度の高眼圧症を有する患者が２１名いたが、これは軽度の合併症であり、他の重篤な合併症を伴うことなく自然に回復した。手術から１ヶ月後には高眼圧症を有する患者が１７名おり、手術から３ヶ月後には高眼圧症を有する患者がたったの５名しかいなかった。他の副作用はなかった。副作用を表７にまとめる。

【表７】

表７．ＬＨＯＮのための遺伝子療法の合併症

	手術から３日後 (n=141)	手術から１ヶ月後 (n=102)	手術から３ヶ月後 (n=41)
前眼房炎症	0	0	0
硝子体炎	0	0	0
高眼圧症	２１	１７	5
白内障除去	0	0	0
角膜炎	0	0	0
硝子体出血	0	0	0
アレルギー性結膜炎	0	0	0
眼痛	0	0	0

【０３２６】
計１０名のアルゼンチン人患者に治療を行った。手術後３日目に行った安全性検査は、安全性に問題がないことを示した。１０日目に行った別の安全性検査は、１名の対象が軽度の高眼圧症を有することを示したが、これは薬物治療後に１ヶ月以内で正常に戻った。手術後３日目に有効性検査も行った。これらのアルゼンチン人患者の中では視力の０．３ｌｏｇＭＡＲ及び０．２ｌｏｇＭＡＲの向上がそれぞれ５０％及び１０％であった。１ヶ月目、３ヶ月目及び６ヶ月目に視力の０．３ｌｏｇＭＡＲの向上はそれぞれ６０％、９０％及び１００％であった。
【０３２７】
同様の試験がＧｅｎＳｉｇｈｔ　Ｂｉｏｌｏｇｉｃｓによって行われた：ＮＤ４－Ｇ１７７８Ａ突然変異を有する１５名の対象は、視力が弱い方の眼にｒＡＡＶ２／２－ＮＤ４の単回硝子体内注射を受けた。試験デザインは、４８週間の初回追跡評価期間とそれに続くさらに４年間の長い期間を含んでいた。患者は２つの群に分けられた：開始時点で６ヶ月及び６～１２ヶ月。概して、開始時期がより早い患者は視神経細胞損傷がより少なく、遺伝子療法の予後が最も良かった。開始時期が延びるにつれて予後は悪くなった。治療された１５名の患者において、１０例の高眼圧症、２名の患者の選択的白内障除去、２名の患者の重度の前眼房炎症及び硝子体炎事象、ならびに他の多くの副作用、例えば、角膜炎、硝子体出血、アレルギー性結膜炎及び眼痛があった（表７参照）。Ｖｉｇｎａｌ　ｅｔａｌ．，Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌｏｇｙ　２０１８；６：９４５－９４７を参照されたい。
【０３２８】
Ｇｕｙ　ｅｔ　ａｌ．による別の試験では、ＬＨＯＮを有する１４名の患者がＡＡＶ２（Ｙ４４４，５００，７３０Ｆ）－ＰＩＮＤ４ｖ２の単回硝子体内注射と１８ヶ月の追跡評価を受けた。患者は２つの群に分けられ、片方は１２ヶ月超の開始時期、もう片方は１２ヶ月未満の開始時期であった。ＧｅｎＳｉｇｈｔ　Ｂｉｏｌｏｇｉｃｓと同様に、開始が１２ヶ月未満であった患者は遺伝子療法の予後がより良好であった。２例のぶどう膜炎、１例の角膜炎、１例の眼痛及び１例の高眼圧症が認められた。Ｇｕｙ　ｅｔ　ａｌ．，Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌｏｇｙ　２０１７；１２４：１６２１－１６３４を参照されたい。以下の表８に示されるとおり、本開示の方法は手術後の合併症がＧｅｎＳｉｇｈｔ　Ｂｉｏｌｏｇｉｃｓまたはは Ｇｕｙ　ｅｔ　ａｌのどちらの方法よりも少なくなった。

【表８】

表８．レーベル病遺伝子療法の合併症の比較

	手術から３日後 (n=141)	手術から１ヶ月後 (n=102)	手術から３ヶ月後 (n=41)	GenSight Biologics (n=15)	Guy et al. (n=14)
白内障除去	0	0	0	2	統計なし
ぶどう膜炎	0	0	0	0	2
硝子体炎	0	0	0	１３	統計なし
角膜炎	0	0	0	7	1
前眼房炎症	0	0	0	１４	統計なし
硝子体出血	0	0	0	2	統計なし
眼痛*	0	0	0	2	1
アレルギー性結膜炎*	0	0	0	3	統計なし
高眼圧症*	２１	１７	5	１０	1

*軽度の合併症（自己回復できた）

【０３２９】

注目すべきことに、本開示の方法では手術後のぶどう膜炎の例がなかった。ぶどう膜炎は重篤な合併症であるとみなされ、ぶどう膜炎の多くの種類はホルモン及び免疫抑制剤による処置を必要とする。西洋ではぶどう膜炎患者の約４分の１はホルモン及び免疫抑制剤の処置を必要とし、その場合にさえ患者の３５％が視力障害になる。高眼圧症は軽度の合併症であるとみなされ、眼科手術における最も一般的な合併症である。通常の状況下で患者は自己回復し、眼圧は正常レベルに戻る。

【０３３０】

まとめると、本開示の方法はＬＨＯＮのための安全かつ効果的な治療を提供し、重度の合併症はみられなかった。

【０３３１】

配列番号７の核酸配列を含むｒＡＡＶ２の有効性を評価するために同様の実験が実施される。これらの結果は、ｒＡＡＶ２－ＳＥＱ５の投与が眼疾患に対する安全かつ効果的な治療であることを示すと予想される。

【０３３２】

実施例１６－ＬＨＯＮ遺伝子療法のための診断アッセイ

本実施例では、レポーター遺伝子として緑色蛍光タンパク質をｒＡＡＶ２ベクターに使用した（ｒＡＡＶ２－ＧＦＰ）。ＨＥＫ２９３Ｔ細胞を異なる患者からの血清と共に培養し、ｒＡＡＶ２－ＧＦＰによる形質導入を行った。患者血清の存在下でのｒＡＡＶ２ベクターの細胞感染能力を決定するために、ＲＴ－ＰＣＲまたはフローサイトメトリーを用いてｒＡＡＶ２の形質導入効率を決定した。本開示の方法を用いて患者をｒＡＡＶ２ベクターによる治療の前にスクリーニングして、ｒＡＡＶ２ベクターに対する低度の免疫応答（すなわち高度のｒＡＡＶ２ベクター形質導入）、及びｒＡＡＶ２ベクターに対する高度の免疫応答（すなわち低度のｒＡＡＶ２ベクター形質導入）を有する患者を同定することができる。この実施例では、ｒＡＡＶ２ベクターに対する低度の免疫応答を有する患者を、ｒＡＡＶ２ベクターによる治療に適する患者として分類した。

【０３３３】

ｒＡＡＶ２－ＧＦＰウイルスの作製

ＨＥＫ２９３Ｔ細胞を、１０％のウシ血清を含有するＤＭＥＭ中に３．０×10^7細胞／ｍＬの密度で２２５ｃｍ^{2}の細胞培養フラスコに播種し、５％のCO_2を含有する３７℃のインキュベータの中で一晩培養した。ＨＥＫ２９３Ｔ細胞が８０～９０％の集密度に達したときに培地を捨て、Ｐｌａｓｍｉｄ　Ｔｒａｎｓ　ＩＩ（ＶＧＴＣ）トランスフェクションキットを使用して細胞にｒＡＡＶ２－ＧＦＰをトランスフェクトした。トランスフェクションから２日後にＨＥＫ２９３Ｔ細胞を採集し、回収された細胞をＰＢＳに再懸濁させ、凍結及び解凍を３回行い、その後、分離、濃縮及び精製して組換えアデノ随伴ウイ

ルスｒＡＡＶ２－ＧＦＰを得た。力価を測定し、生成物はＧｕａｎｇｚｈｏｕ　Ｐａｉｚｈｅｎ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ　Ｃｏ．，Ｌｔｄ．によって注文生産された。

【０３３４】

患者血清の単離

２ｍＬの全血を患者から採取し、遠心分離に掛けて血清を単離した。血清を２本のチューブに別々に加え、後の使用のために－２０℃または－８０℃で保存した。残りの全血を試験チューブに入れた。患者情報を記録した。

【０３３５】

ＨＥＫ２９３Ｔ細胞培養

滅菌：チップ（１ｍＬ、５ｍＬ、０ｍＬ）及びＥＰチューブの高温滅菌及びＵＶ消毒を使用前に最低でも３０分間行った。滅菌後、チップ及びＥＰチューブの保存は、細胞汚染をもたらさない１２時間以内とした。

【０３３６】

細胞培養培地調製物：４℃に保たれた１：９培地調製物または１：４培地調製物において、１：９培地調製物は、５ｍＬのウシ胎仔血清、４５ｍＬのＤＭＥＭ高グルコース細胞培養培地、ならびに０．５ｍＬまたは１ｍＬのペニシリン（１００００Ｕ／ｍＬ）及びストレプトマイシン（１００００／ｍＬ）を５０ｍＬの遠心分離チューブに入れて混合したものであり、１：４の投薬は、１０ｍＬのウシ胎仔血清、４０ｍＬのＤＭＥＭ高グルコース細胞培養培地、ならびに０．５ｍＬまたは１ｍＬのペニシリン（１００００Ｕ／ｍＬ）及びストレプトマイシン（１００００／ｍＬ）を５０ｍＬの遠心分離チューブに入れて混合したものであった。

【０３３７】

ＨＥＫ２９３Ｔ細胞の継代及び播種

ＨＥＫ２９３Ｔ細胞が入ったクライオチューブを液体窒素から取り出し、速やかに３７℃の水浴槽へ移して１～２分間経過させた。解凍後、クライオチューブの外部をアルコールで拭き、４℃の氷浴槽に入れた。均一な熱分布を確保するためにクライオチューブを水浴槽内で時折振盪した。

【０３３８】

消毒後、ＨＥＫ２９３Ｔ細胞を遠心分離チューブに移し、体積の１０倍の高グルコースＤＭＥＭを細胞に添加した。その後、懸濁液を１０００ｒｐｍで５分間遠心分離に掛け、上清を捨て、ＨＥＫ２９３Ｔ細胞を培養培地に再懸濁させた。その後、細胞懸濁液を４ｍＬの培養培地バイアルに移し、バイアルをインキュベータへ移してＨＥＫ２９３Ｔ細胞をバイアルの壁に付着させた。細胞が付着してから培地を慎重に除去し、５ｍＬの新しい培地を加えて培養を継続した。ＨＥＫ２９３Ｔ細胞を２４時間インキュベートした後、培養培地を交換し、細胞を単層が形成されるまで成長させ、次いでこれを細胞継代のために使用した。古い培地を除去すること、細胞をＰＢＳで３回すすぐこと、及び新しく調製した培地を細胞に添加することによって、組織培養培地の交換を２～３日ごとに行った。

【０３３９】

フラスコ内での細胞継代：細胞が集密度に達し、丸い形状になった時点で、１０ｍＬピペットを使用して培地をフラスコから除去し、ＨＥＫ２９３Ｔ細胞を５ｍＬのＰＢＳで３回洗浄した。洗浄後、５ｍＬのＥＤＴＡを細胞に添加し、３分間インキュベートし、その後速やかに２０ｍＬの培地をフラスコに加えた。１０ｍＬピペットを使用して培養物中に空気を細胞が均一に再懸濁するまで繰り返し送り込んだ。細胞懸濁液の半分を別のフラスコに移し、両方のフラスコで体積が２０ｍＬになるまで培養培地を加えた。

【０３４０】

２４ウェルプレート内での細胞継代：細胞が集密度に達し、丸い形状になった時点で、１０ｍＬピペットを使用して培地をフラスコから除去し、ＨＥＫ２９３Ｔ細胞を５ｍＬのＰＢＳで３回洗浄した。洗浄後、５ｍＬのＥＤＴＡを細胞に添加し、３分間インキュベートし、その後速やかに５０ｍＬの培地をフラスコに加えた。１０ｍＬピペットを使用して培養物中に空気を細胞が均一に再懸濁するまで繰り返し送り込んだ。２ｍＬの細胞懸濁液

を２４ウェルプレートの各ウェルに分配し、フラスコを２０ｍＬの総容積に固定し、フラスコ及び２４ウェルプレートを両方ともインキュベータ内に置いて培養を継続した。２４ウェルプレート内のＨＥＫ２９３Ｔ細胞が（２～３日後に）集密度に達した時点で細胞に１．７ｍＬの新鮮な培地を与え、以下に記載のとおりにｒＡＡＶ２－ＧＦＰウイルスを形質導入した。

【０３４１】

患者血清の存在下でのＨＥＫ２９３Ｔ細胞におけるｒＡＡＶ２－ＧＦＰの形質導入

ウイルス希釈：１μＬのｒＡＡＶ２－ＧＦＰを４０μＬのＰＢＳで希釈し、４ｍＬのＥＰチューブ内の１９６０μＬの高グルコースＤＭＥＭに添加した。ｒＡＡＶ２－ＧＦＰ希釈液が調製された後、ＥＰチューブ封止物を４℃に保った。

【０３４２】

患者血清、及び希釈されたｒＡＡＶ２－ＧＦＰを以下のとおりに調製した：

（ａ）１：２０群：３００μＬの患者血清＋３００μＬの培養培地＋３００μＬのウイルス希釈液（１：３使用希釈液）、

（ｂ）１：６０群：１００μＬの患者血清＋５００μＬの培養培地＋３００μＬのウイルス希釈液（１：９使用希釈液）、

（ｃ）対照群：６００μＬの培養培地（または３００μＬのＰＢＳ＋３００μＬの培養培地）＋３００μＬのウイルス希釈液。

【０３４３】

ｒＡＡＶ２－ＧＦＰ形質導入：ＨＥＫ２９３Ｔ細胞の各ウェルに、１：２０群、１：６０群及び対照群からの３００μＬの患者血清／ｒＡＡＶ２－ＧＦＰを加え、形質導入後の４８時間にわたってインキュベートした。実験は群ごとに３反復で実施した。

【０３４４】

実施例１７－ｒＡＡＶ２－ＧＦＰ発現のＲＴ－ＰＣＲ分析

形質導入されたＨＥＫ２９３Ｔ細胞から全ＲＮＡを、ＴＲＩＺＯＬを使用して単離し、逆転写によってｃＤＮＡを合成した。ＲＴ－ＰＣＲ分析のためのプライマーは、Ｐｒｉｍｅｒ　Ｐｒｅｍｉｅｒ５を使用してされ、以下のとおりである：

（ａ）β－アクチン－Ｆ：ＣＣＴＡＧＡＡＧＣＡＴＴＴＧＣＧＧＴ（配列番号１６７）

（ｂ）β－アクチン－Ｒ：ＧＡＧＣＴＡＣＧＡＧＣＴＧＣＣＴＧＡ（配列番号１６８）

（ｃ）ＧＦＰ－Ｆ：ＡＣＡＡＧＴＴＣＡＧＣＧＴＧＴＣＣＧ（配列番号１６３）

（ｄ）ＧＦＰ－Ｒ：ＣＴＣＧＴＴＧＧＧＧＴＣＴＴＴＧＣＴ（配列番号１６４）。

【０３４５】

ｑＲＴ－ＰＣＲ分析のために、５μＬのＳＹＢＲ　Ｇｒｅｅｎ、８μＬのｄｄＨ$_2$Ｏ、各々１μＬずつの順方向及び逆方向プライマー、ならびに２．５μＬのｃＤＮＡを含有する反応混合物を調製した。反応混合物をＰＣＲ反応用０．２ｍＬチューブに２５μＬの総体積で加えた。各試料を３反復で分析した。誤差を減らすために試薬を各ＰＣＲ反応チューブ内で混合してその後に分注した。試料を添加した後、９５℃で１秒間の予備変性、９４℃で１５秒間の変性、５５℃で１５秒間のアニーリング、及び７２℃で４５秒間の伸長をＲＴ－ＰＣＲ検出システムで合計４０サイクル行うことによって定量的ＲＴ－ＰＣＲを実施した。各サイクルの伸長期に蛍光信号を収集した。各サイクルの後に９４℃～５５℃の融解曲線分析を実施した。

【０３４６】

相対発現値＝ＧＦＰ発現レベル／β－アクチンとし、ＧＦＰの発現レベル、及び内部標準遺伝子の発現レベルは１であった。ＧＦＰ発現レベルの篩分け基準は以下のとおりであった：

（ａ）低度の発現＝相対発現値＜０．２

（ｂ）中等度の発現＝０．２≦相対発現値＜０．６

（ｃ）高度の発現＝０．６≦相対発現値。

【０３４７】

ＧＦＰの高度及び中等度の発現は、ＨＥＫ２９３Ｔ細胞の感染を妨げる抗ｒＡＡＶ２抗

体を患者の血清が含有していないこと、及びウイルスに対する免疫応答の可能性が低いことを示していた。これらの患者を遺伝子療法に適する者として同定した。低度のＧＦＰ発現は、ＨＥＫ２９３Ｔ細胞の感染を妨げる抗ｒＡＡＶ２抗体を患者の血清が含有していること、及びｒＡＡＶ遺伝子療法が免疫応答を引き起こす可能性があり患者に免疫療法を遺伝子療法処置前に受けさせる必要があることを示していた。結果を以下の表９に示す。

【表９】

表９．ｑＰＣＲによるＨＥＫ２９３Ｔ細胞＋患者血清におけるＧＦＰ発現

	ＧＦＰ／β－アクチン相対発現値		
	１：２０	１：６０	対照群
患者Ａ	０．３３	０．５５	０．７８
患者Ｂ	０．３５	０．５２	０．７９
患者Ｃ	０．２９	０．５６	０．７８
患者Ｄ	０．６１	０．６８	０．７７
患者Ｅ	０．１２	０．１８	０．７９

【０３４８】

実施例１８－フローサイトメトリーによるＨＥＫ２９３Ｔ細胞におけるＧＦＰ発現

ｒＡＡＶ２－ＧＦＰが形質導入されたＨＥＫ２９３Ｔ細胞をウェル内で再懸濁させ、フローサイトメトリーチューブに移した。ＨＥＫ２９３Ｔ細胞におけるＧＦＰ発現を、Ｂｅｃｋｍａｎ Ｃｏｕｌｔｅｒ Ｃｙｔｏ ＦＬＥＸ Ｓを使用して決定した。

【０３４９】

未形質導入細胞（薬物なし）をＧＦＰ発現の陰性対照として用いた（データ示さず）。患者血清の非存在下でｒＡＡＶ２－ＧＦＰベクターが形質導入された細胞を、ＧＦＰ発現の陽性対照（実施例１６に記載の対照群）として用いた。対照群の感染効率を５０％に定めた。患者Ａからの血清希釈液と共にインキュベートした後のＨＥＫ２９３Ｔ細胞におけるＧＦＰ発現を表１０に示し、患者Ｂからの血清希釈液と共にインキュベートした後のＨＥＫ２９３Ｔ細胞におけるＧＦＰ発現を表１１に示し、患者Ｃからの血清希釈液と共にインキュベートした後のＨＥＫ２９３Ｔ細胞におけるＧＦＰ発現を表１２に示し、患者Ｄからの血清希釈液と共にインキュベートした後のＨＥＫ２９３Ｔ細胞におけるＧＦＰ発現を表１３に示し、患者Ｅからの血清希釈液と共にインキュベートした後のＨＥＫ２９３Ｔ細胞におけるＧＦＰ発現を表１４に示す。

【表１０】

表１０．ＨＥＫ２９３Ｔ細胞＋患者Ａ血清におけるＧＦＰ発現％

反復	1:20	1:60	対照群
1	25.80	37.63	48.56
2	25.03	36.21	52.09
3	25.51	40.32	50.07
平均GFP+細胞％	25.45	38.05	50.24

【表１１】

表１１．ＨＥＫ２９３Ｔ細胞＋患者Ｂ血清におけるＧＦＰ発現％

反復	1:20	1:60	対照群
1	33.90	36.59	48.26
2	29.05	33.84	53.88
3	31.35	33.86	51.37
平均GFP+細胞％	31.43	34.76	51.17

【表１２】

表１２．ＨＥＫ２９３Ｔ細胞＋患者Ｃ血清におけるＧＦＰ発現％

反復	1:20	1:60	対照群
1	31.45	38.16	51.56
2	28.92	33.60	50.09
3	30.41	36.58	50.33
平均GFP+細胞％	30.26	36.11	50.66

【表１３】

表１３．ＨＥＫ２９３Ｔ細胞＋患者Ｄ血清におけるＧＦＰ発現％

反復	1:20	1:60	対照群
1	41.11	45.15	51.56
2	40.33	43.12	52.17
3	43.93	46.04	50.28
平均GFP+細胞％	41.79	44.77	51.34

【表１４】

表１４．ＨＥＫ２９３Ｔ細胞＋患者Ｅ血清におけるＧＦＰ発現％

反復	1:20	1:60	対照群
1	12.07	15.85	49.00
2	16.27	16.94	53.88
3	13.70	14.07	50.37
平均GFP+細胞％	14.01	15.62	51.08

【０３５０】

ＧＦＰ発現（すなわちフローサイトメトリーによってＧＦＰ＋である細胞の百分率）は絶対蛍光（試験試料中のＧＦＰ＋細胞の百分率；表１０～１４に示すとおり）または相対蛍光（［試験試料中のＧＦＰ＋細胞の百分率／対照試料中のＧＦＰ＋細胞の百分率］＊１００；表１５中、「相対ＧＦＰ蛍光」列に示される）として表すことができる。相対ＧＦＰ発現によって患者をスクリーニングするための基準は以下のとおりである：

（ａ）低度の発現＝ＧＦＰ＋細胞％＜２０％

（ｂ）中等度の発現＝２０％≦ＧＦＰ＋細胞％＜４０％

（ｃ）高度の発現＝４０％≦ＧＦＰ＋細胞％。

【０３５１】

高度及び中等度のＧＦＰ発現は、標的細胞の感染を妨げる抗ｒＡＡＶ２抗体を患者の血清が含有していないこと、及び遺伝子療法を実施できるであろうことを示していた。低度のＧＦＰ発現は、標的細胞の感染を妨げる抗ｒＡＡＶ２抗体を患者の血清が含有していること、及びｒＡＡＶによる遺伝子療法が免疫応答を引き起こす可能性があり遺伝子療法を進める前に免疫療法を実施せねばならないことを示していた。

【０３５２】

患者Ａ、Ｂ、Ｃ及びＤのＧＦＰ発現はいずれも２０％よりも高くなり（表１０～１４に示すとおり、標的細胞の感染を妨げる抗ｒＡＡＶ２抗体を患者血清が含有していないこと及び遺伝子療法をすぐさま実施できることを示していた。特に、患者ＤのＧＦＰ発現レベルは４０％よりも高く、患者が遺伝子療法にとって理想的な状態にあることを示していた（表１３）。患者Ｅについて明らかになったＧＦＰ発現レベルは２０％未満であり（表１４）、ｒＡＡＶ２による遺伝子療法が免疫応答を引き起こす可能性があること、及び治療を開始する前に免疫療法が必要であることを示していた。

【０３５３】

実施例１９－ｒＡＡＶ２に対する免疫性が低い患者における遺伝子療法の効率

ＧＦＰ発現と遺伝子療法との関係性が本発明者らによって初めて発見された。関係する報告は従来技術にはなく、従来技術において特定の発現レベルと遺伝子療法の効果との関係性についての基準が確立されたことはなかった。

【０３５４】

予期せずして本発明者らは、外来診療所においてＧＦＰ発現レベルが２０％未満である対象がｒＡＡＶ２遺伝子療法に対する免疫応答を被ったことを見出し、安全上の理由からそれ以上試験に組み入れなかった。発現レベルが５０％よりも高い対象は稀であり、そのため、この実施例の目的は、発現レベルが２０～５０％である対象について証明することであった。

【０３５５】

遺伝子療法の候補者を、上記組換えアデノ随伴ウイルス（実施例１６～１８）に対する免疫応答についてスクリーニングした。患者採用指針ならびに術前及び術後検査手順については実施例１５に記載されている。局所麻酔下での硝子体内注射のための用量は１×１０^{10}ｖｇ／０．０５ｍＬであった。単回投与を実施した。臨床観察は３ヶ月間継続し、経時的に視力を診た。

【０３５６】

対象をＧＦＰ＋細胞％によって分類した：Ａ群＝高度のＧＦＰ発現（４０％≦ＧＦＰ＋細胞％≦５０％）、及びＢ群＝中等度のＧＦＰ発現（２０％≦ＧＦＰ＋細胞％＜４０％）。対照群において細胞のおよそ５０％にベクターが形質導入されるように、ｒＡＡＶ２－ＧＦＰを標的細胞に形質導入した。２０～５０％のＧＦＰ＋の範囲において、本発明者らは、発現レベルと遺伝子療法の効果との関係性を見出した。ＧＦＰ＋細胞％が４０％未満である対象において遺伝子療法は、ＧＦＰ＋細胞％が４０％以上である対象よりも効果がわずかに小さかった。したがって、低度の発現、中等度の発現及び高度の発現に関する上記基準は確立された。

【０３５７】

結果を表１５に示す。遺伝子療法は有意にＢ群（中等度の発現）よりもＡ群（高度の発現）においてより有効であった（Ｐ＜０．０５）。有効性及び視力の評価のための指針は実施例１５に記載されている。

【表１５】

表１５．Ａ群とＢ群との有効性の比較

群	事例数	効率	
群Ａ	66	47 (71.21%)	P<0.05
群Ｂ	39	20 (51.28%)	

【０３５８】

実施例２０－ＬＨＯＮ遺伝子療法のための患者のスクリーニング

上記診断アッセイの有効性を追加の患者においてさらに検証した。３７名の患者からの血清を実施例１６に記載のとおりに希釈し、上記実施例１７及び１８に記載のｑＰＣＲ及びフローサイトメトリーアッセイで評価した。各試料の検査を３回繰り返し（ｎ＝３）、平均値（すなわち、平均ＧＦＰ＋細胞％）を得た。１：２０及び１：６０希釈液の相対ＧＦＰ＋細胞％を対照試料の平均ＧＦＰ＋細胞％に対して計算し、相対ＧＦＰ＋細胞％に基づいて対象をｒＡＡＶ２ベクターによる療法に適するまたは適さないとして分類した（療法に適する＝相対ＧＦＰ＋細胞％≧４０％；療法に適さない＝相対ＧＦＰ＋細胞％＜４０％）。本明細書に記載の方法を用いて、療法に２８名の患者が適すると分類され、９名の患者が適さないと分類された。３７名の対象についての結果を表１６に示す。

【表１６】

表１６．ＧＦＰ＋ＨＥＫ２９３Ｔ細胞％＋患者血清

	平均 GFP+ 細胞 %			試験 GFP+ %/対照 GFP+ %		
事例番号	1:20	1:60	対照	1:20	1:60	分類
A1	52.25	83.66	55.13	94.8%	151.7%	療法に適する
A2	41.32	80.20	55.13	74.9%	145.5%	療法に適する
A3	32.43	78.86	55.13	58.8%	143.0%	療法に適する
A4	52.79	53.8	49.58	106.5%	108.5%	療法に適する
A5	55.7	61.79	49.58	112.3%	124.6%	療法に適する
A6	53.69	64.51	49.58	108.3%	130.1%	療法に適する
A7	54.31	58.85	49.58	109.5%	118.7%	療法に適する
A8	50.43	57.24	49.58	101.7%	115.4%	療法に適する
A9	47.87	57.21	49.58	96.6%	115.4%	療法に適する
A10	49.27	55.43	54.19	90.9%	102.3%	療法に適する
A11	30.26	36.11	51.37	58.9%	70.3%	療法に適する
A12	31.43	34.76	51.37	61.2%	67.7%	療法に適する
A13	25.86	32.03	51.37	50.3%	62.4%	療法に適する
A14	25.45	38.05	51.37	49.5%	74.1%	療法に適する
A15	33.82	37.84	51.37	65.8%	73.7%	療法に適する
A16	39.34	39.08	51.37	76.6%	76.1%	療法に適する
A17	35.39	43.65	51.37	68.9%	85.0%	療法に適する
A18	41.08	43.74	51.37	80.0%	85.1%	療法に適する
A19	34.55	50.39	51.37	67.3%	98.1%	療法に適する
A20	58.96	52.91	57.84	101.9%	91.5%	療法に適する
A21	49.09	64.89	57.84	84.9%	112.2%	療法に適する
A22	55.13	71.83	57.84	95.3%	124.2%	療法に適する
A23	50.39	59.43	57.84	87.1%	102.7%	療法に適する
A24	68.34	78.68	57.84	118.2%	136.0%	療法に適する
A25	54.38	84.02	57.84	94.0%	145.3%	療法に適する
A26	60.39	64.2	57.84	104.4%	111.0%	療法に適する
A27	49.62	47.91	57.84	85.8%	82.8%	療法に適する
A28	58.59	62.54	57.84	101.3%	108.1%	療法に適する
B1	15.26	17.32	63.19	24.1%	27.4%	療法に適さない
B2	3.59	2.15	12.32	29.1%	17.5%	療法に適さない
B3	12	9.81	35.4	33.9%	27.7%	療法に適さない
B4	0.72	1.35	12.32	5.8%	11.0%	療法に適さない
B5	2.96	2.43	12.32	24.0%	19.7%	療法に適さない
B6	4.38	24.4	63.03	6.9%	38.7%	療法に適さない
B7	1.58	2.85	63.19	2.5%	4.5%	療法に適さない
B8	13.92	7.92	51.34	27.1%	15.4%	療法に適さない
B9	4.78	9.06	51.08	9.4%	17.7%	療法に適さない

【０３５９】

療法に適すると分類された２８名の患者はｒＡＡＶ２遺伝子療法ベクターを受けた。療法を受けた２８名の患者のうち２０名の患者において療法が効果的であった（７１．４３％（２０／２８）の有効率）。療法に適さないと分類された９名の患者のうち６名の患者はなおも遺伝子療法を受けることを望んだ。しかしながら、療法に適さないと分類された１名の患者においてのみ療法が有効であった（１６．６７％（１／６）の有効率）。

【０３６０】

実施例２１－ＬＨＯＮ遺伝子療法のためのプレドニゾン治療計画

この試験は、実施例１５に記載の患者採用指針、手術及び検査手順に従って行われることになる。

【０３６１】

ＬＨＯＮのための遺伝子療法を受けている患者は以下の治療計画を受けることになる：
（ａ）手術の２日前：プレドニゾン錠、６０ｍｇ／６０ｋｇ、１０日間にわたって１日１回；
（ｂ）手術から８日後：プレドニゾン錠、４０ｍｇ／６０ｋｇ、１日間にわたって１日１回；
（ｃ）手術から９日後：プレドニゾン錠、２０ｍｇ／６０ｋｇ、１日間にわたって１日１回；
（ｄ）手術から１０日後：プレドニゾン錠、１０ｍｇ／６０ｋｇ、１日間にわたって１日１回；
（ｅ）手術から１１日後：ステロイド治療を終了する。

【０３６２】
投薬スケジュールを表した図式を図２０に示す。患者は、手術後３ヶ月間にわたって追跡評価されることになり、試験の全体を通して何らかの不快感または疼痛があるときには医師に相談するよう勧告されることになる。

【０３６３】
結果は、ＬＨＯＮ患者においてＡＡＶ２－ＮＤ４の硝子体内投与及び上記治療計画の後に副作用を最小限に抑えて視力の改善を示すと予想される。

【０３６４】
本発明の好ましい実施形態を本明細書に示し記載してきたが、そのような実施形態が例としてのみ提供されていることは当業者には明らかであろう。今や当業者は本発明から逸脱することなく幾多の変形形態、変更及び置換えを思い付くであろう。本発明の実施において、本明細書に記載される本発明の実施形態に対する様々な代替形態が採用され得ることは、理解されるべきである。以下の請求項によって本発明の範囲を定義すること、ならびにそれによってこれらの請求項の範囲内の方法及び構造ならびにそれらの均等物を包含することを意図する。

【０３６５】
さらに列挙される実施形態
本発明のさらなる実施形態を以下の番号を振った実施形態に示す：

【０３６６】
実施形態１。組換え核酸であって、ミトコンドリア指向性配列；配列番号７、８、１０及び１２からなる群から選択される配列と少なくとも９９％同一である配列を含むミトコンドリアタンパク質コード配列；ならびに３’ＵＴＲ核酸配列を含む、前記組換え核酸。

【０３６７】
実施形態２。前記ミトコンドリア指向性配列が、配列番号１２９～１５９からなる群から選択される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一であるペプチド配列を含むポリペプチドをコードする、実施形態１に記載の組換え核酸。

【０３６８】
実施形態３。前記ミトコンドリア指向性配列が、配列番号２に示される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である配列を含む、実施形態１に記載の組換え核酸。

【０３６９】
実施形態４。前記ミトコンドリア指向性配列が、配列番号３に示される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である配列を含む、実施形態１に記載の組換え核酸。

【０３７０】
実施形態５。前記ミトコンドリア指向性配列が、配列番号４に示される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である配列を含む、実施形態１に記載の組換え核酸。

【０３７１】

実施形態６。前記ミトコンドリア指向性配列が、配列番号５に示される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である配列を含む、実施形態１に記載の組換え核酸。

【０３７２】

実施形態７。前記ミトコンドリアタンパク質コード配列が、配列番号７または配列番号８に示される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である配列を含む、実施形態１に記載の組換え核酸。

【０３７３】

実施形態８。前記ミトコンドリアタンパク質コード配列が、配列番号１０に示される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である配列を含む、実施形態１に記載の組換え核酸。

【０３７４】

実施形態９。前記ミトコンドリアタンパク質コード配列が、配列番号１２に示される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である配列を含む、実施形態１に記載の組換え核酸。

【０３７５】

実施形態１０。前記３’ＵＴＲ核酸配列が、配列番号１１１～１２５からなる群から選択される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である配列を含む、実施形態１に記載の組換え核酸。

【０３７６】

実施形態１１。前記３’ＵＴＲ核酸配列が、配列番号１３または配列番号１４に示される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である配列を含む、実施形態１に記載の組換え核酸。

【０３７７】

実施形態１２。前記組換え核酸が、配列番号１７～２０、２３～２４、２７～２８、３１～３４、３７～３８、４１～４２、４５～４８、５１～５２、５５～５６、５９～６２、６５～６６、６９～７０、７３～７６、７９～８０、及び８３～８４からなる群から選択される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である配列を含む、実施形態１に記載の組換え核酸。

【０３７８】

実施形態１３。組換え核酸であって、配列番号２、３、４及び５からなる群から選択される配列と少なくとも９０％同一である配列を含むミトコンドリア指向性配列；ミトコンドリアタンパク質コード配列であってミトコンドリアタンパク質を含むポリペプチドをコードする前記ミトコンドリアタンパク質コード配列；ならびに３’ＵＴＲ核酸配列を含む、前記組換え核酸。

【０３７９】

実施形態１４。前記ミトコンドリア指向性配列が、配列番号２に示される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である配列を含む、実施形態１３に記載の組換え核酸。

【０３８０】

実施形態１５。前記ミトコンドリア指向性配列が、配列番号３に示される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である配列を含む、実施形態１３～１４のいずれか１項に記載の組換え核酸。

【０３８１】

実施形態１６。前記ミトコンドリア指向性配列が、配列番号４に示される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である配列を含む、実施形態１３～１５のいずれか１項に記載の組換え核酸。

【０３８２】

実施形態１７。前記ミトコンドリア指向性配列が、配列番号５に示される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％

同一である配列を含む、実施形態１３～１６のいずれか１項に記載の組換え核酸。
【０３８３】
実施形態１８。前記ミトコンドリアタンパク質が、ＮＡＤＨ脱水素酵素４（ＮＤ４）、ＮＡＤＨ脱水素酵素６（ＮＤ６）、ＮＡＤＨ脱水素酵素１（ＮＤ１）及びそれらの変異体からなる群から選択される、実施形態１３～１７のいずれか１項に記載の組換え核酸。
【０３８４】
実施形態１９。前記ミトコンドリアタンパク質がＮＡＤＨ脱水素酵素４（ＮＤ４）またはその変異体を含む、実施形態１８に記載の組換え核酸。
【０３８５】
実施形態２０。前記ミトコンドリアタンパク質が、配列番号１６０に示される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一であるペプチド配列を含む、実施形態１３～１９のいずれか１項に記載の組換え核酸。
【０３８６】
実施形態２１。前記ミトコンドリアタンパク質コード配列が、配列番号６、７または８に示される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である配列を含む、実施形態１３～２０のいずれか１項に記載の組換え核酸。
【０３８７】
実施形態２２。前記ミトコンドリアタンパク質がＮＡＤＨ脱水素酵素６（ＮＤ６）またはその変異体を含む、実施形態１８に記載の組換え核酸。
【０３８８】
実施形態２３。前記ミトコンドリアタンパク質が、配列番号１６１に示される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である配列を含む、実施形態１３～２２のいずれか１項に記載の組換え核酸。
【０３８９】
実施形態２４。前記ミトコンドリアタンパク質コード配列が、配列番号９または配列番号１０に示される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である配列を含む、実施形態１３～２３のいずれか１項に記載の組換え核酸。
【０３９０】
実施形態２５。前記ミトコンドリアタンパク質がＮＡＤＨ脱水素酵素１（ＮＤ１）またはその変異体を含む、実施形態１３～２４のいずれか１項に記載の組換え核酸。
【０３９１】
実施形態２６。前記ミトコンドリアタンパク質が、配列番号１６２に示される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である配列を含む、実施形態１３～２５のいずれか１項に記載の組換え核酸。
【０３９２】
実施形態２７。前記ミトコンドリアタンパク質コード配列が、配列番号１１または配列番号１２に示される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である配列を含む、実施形態１３～２６のいずれか１項に記載の組換え核酸。
【０３９３】
実施形態２８。前記３’ＵＴＲ核酸配列が前記ミトコンドリア指向性配列の３’に位置する、実施形態１３～２７のいずれか１項に記載の組換え核酸。
【０３９４】
実施形態２９。前記３’ＵＴＲ核酸配列が、ｈｓＡＣＯ２、ｈｓＡＴＰ５Ｂ、ｈｓＡＫ２、ｈｓＡＬＤＨ２、ｈｓＣＯＸ１０、ｈｓＵＱＣＲＦＳ１、ｈｓＮＤＵＦＶ１、ｈｓＮＤＵＦＶ２、ｈｓＳＯＤ２、ｈｓＣＯＸ６ｃ、ｈｓＩＲＰ１、ｈｓＭＲＰＳ１２、ｈｓＡＴＰ５Ｊ２、ｒｎＳＯＤ２及びｈｓＯＸＡ１Ｌからなる群から選択される配列を含む、実施

形態１３～２８のいずれか１項に記載の組換え核酸。
【０３９５】
実施形態３０。前記３’ＵＴＲ核酸配列が、配列番号１１１～１２５からなる群から選択される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である配列を含む、実施形態１３～２９のいずれか１項に記載の組換え核酸。
【０３９６】
実施形態３１。前記３’ＵＴＲ核酸配列が、配列番号１３または配列番号１４に示される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である配列を含む、実施形態１３～２９のいずれか１項に記載の組換え核酸。
【０３９７】
実施形態３２。前記ミトコンドリア指向性配列が前記３’ＵＴＲ核酸配列の５’に位置する、実施形態１３～３１のいずれか１項に記載の組換え核酸。
【０３９８】
実施形態３３。前記ミトコンドリア指向性配列が前記ミトコンドリア指向性配列の３’に位置する、実施形態１３～３２のいずれか１項に記載の組換え核酸。
【０３９９】
実施形態３４。前記組換え核酸が、配列番号２９～８４からなる群から選択される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である配列を含む、実施形態１３～３３のいずれか１項に記載の組換え核酸。
【０４００】
実施形態３５。組換え核酸であって、ミトコンドリア指向性配列；配列番号７、８、１０及び１２からなる群から選択される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である配列を含むミトコンドリアタンパク質コード配列；ならびに３’ＵＴＲ核酸配列を含む、前記組換え核酸。
【０４０１】
実施形態３６。前記ミトコンドリア指向性配列が、ｈｓＣＯＸ１０、ｈｓＣＯＸ８、ｓｃＲＰＭ２、ｌｃＳｉｒｔ５、ｔｂＮＤＵＳ７、ｎｃＱＣＲ２、ｈｓＡＴＰ５Ｇ２、ｈｓＬＡＣＴＢ、ｓｐｉｌｖ１、ｇｍＣＯＸ２、ｃｒＡＴＰ６、ｈｓＯＰＡ１、ｈｓＳＤＨＤ、ｈｓＡＤＣＫ３、ｏｓＰ０６４４Ｂ０６．２４－２、Ｎｅｕｒｏｓｐｏｒａ ｃｒａｓｓａ ＡＴＰ９（ｎｃＡＴＰ９）、ｈｓＧＨＩＴＭ、ｈｓＮＤＵＦＡＢ１、ｈｓＡＴＰ５Ｇ３、ｃｒＡＴＰ６＿ｈｓＡＤＣＫ３、ｎｃＡＴＰ９＿ｎｃＡＴＰ９、ｚｍＬＯＣ１００２８２１７４、ｎｃＡＴＰ９＿ｚｍＬＯＣ１００２８２１７４＿ｓｐｉｌｖ１＿ｎｃＡＴＰ９、ｚｍＬＯＣ１００２８２１７４＿ｈｓＡＤＣＫ３＿ｃｒＡＴＰ６＿ｈｓＡＴＰ５Ｇ３、ｚｍＬＯＣ１００２８２１７４＿ｈｓＡＤＣＫ３＿ｈｓＡＴＰ５Ｇ３、ｎｃＡＴＰ９＿ｚｍＬＯＣ１００２８２１７４、ｈｓＡＤＣＫ３＿ｚｍＬＯＣ１００２８２１７４＿ｃｒＡＴＰ６＿ｈｓＡＴＰ５Ｇ３、ｃｒＡＴＰ６＿ｈｓＡＤＣＫ３＿ｚｍＬＯＣ１００２８２１７４＿ｈｓＡＴＰ５Ｇ３、ｈｓＡＤＣＫ３＿ｚｍＬＯＣ１００２８２１７４、ｈｓＡＤＣＫ３＿ｚｍＬＯＣ１００２８２１７４＿ｃｒＡＴＰ６、ｎｃＡＴＰ９＿ｚｍＬＯＣ１００２８２１７４＿ｓｐｉｌｖ１＿ＧＮＦＰ＿ｎｃＡＴＰ９、及びｎｃＡＴＰ９＿ｚｍＬＯＣ１００２８２１７４＿ｓｐｉｌｖ１＿ｌｃＳｉｒｔ５＿ｏｓＰ０６４４Ｂ０６．２４－２＿ｈｓＡＴＰ５Ｇ２＿ｎｃＡＴＰ９からなる群から選択されるポリペプチドをコードする配列を含む、実施形態３５に記載の組換え核酸。
【０４０２】
実施形態３７。前記ミトコンドリア指向性配列が、配列番号１２９～１５９からなる群から選択される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一であるペプチド配列を含むポリペプチドをコードする、実施形態３５～３６のいずれか１項に記載の組換え核酸。
【０４０３】

実施形態３８。前記ミトコンドリア指向性配列が、配列番号２または配列番号３に示される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である配列を含む、実施形態３５～３７のいずれか１項に記載の組換え核酸。

【０４０４】

実施形態３９。前記ミトコンドリア指向性配列が、配列番号４に示される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である配列を含む、実施形態３５～３８のいずれか１項に記載の組換え核酸。

【０４０５】

実施形態４０。前記ミトコンドリア指向性配列が、配列番号５に示される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である配列を含む、実施形態３５～３９のいずれか１項に記載の組換え核酸。

【０４０６】

実施形態４１。前記ミトコンドリアタンパク質コード配列が、配列番号７または配列番号８に示される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である配列を含む、実施形態３５～４０のいずれか１項に記載の組換え核酸。

【０４０７】

実施形態４２。前記ミトコンドリアタンパク質コード配列が、配列番号１０に示される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である配列を含む、実施形態３５～４１のいずれか１項に記載の組換え核酸。

【０４０８】

実施形態４３。前記ミトコンドリアタンパク質コード配列が、配列番号１２に示される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である配列を含む、実施形態３５～４２のいずれか１項に記載の組換え核酸。

【０４０９】

実施形態４４。前記３’ＵＴＲ核酸配列が前記ミトコンドリア指向性配列の３’に位置する、実施形態３５～４３のいずれか１項に記載の組換え核酸。

【０４１０】

実施形態４５。前記３’ＵＴＲ核酸配列が、ｈｓＡＣＯ２、ｈｓＡＴＰ５Ｂ、ｈｓＡＫ２、ｈｓＡＬＤＨ２、ｈｓＣＯＸ１０、ｈｓＵＱＣＲＦＳ１、ｈｓＮＤＵＦＶ１、ｈｓＮＤＵＦＶ２、ｈｓＳＯＤ２、ｈｓＣＯＸ６ｃ、ｈｓＩＲＰ１、ｈｓＭＲＰＳ１２、ｈｓＡＴＰ５Ｊ２、ｒｎＳＯＤ２及びｈｓＯＸＡ１Ｌからなる群から選択される配列を含む、実施形態３５～４４のいずれか１項に記載の組換え核酸。

【０４１１】

実施形態４６。前記３’ＵＴＲ核酸配列が、配列番号１１１～１２５からなる群から選択される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である配列を含む、実施形態３５～４５のいずれか１項に記載の組換え核酸。

【０４１２】

実施形態４７。前記３’ＵＴＲ核酸配列が、配列番号１３または配列番号１４に示される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である配列を含む、実施形態３５～４６のいずれか１項に記載の組換え核酸。

【０４１３】

実施形態４８。前記ミトコンドリア指向性配列が前記３’ＵＴＲ核酸配列の５’に位置する、実施形態３５～４７のいずれか１項に記載の組換え核酸。

【０４１４】

実施形態４９。前記ミトコンドリア指向性配列が前記ミトコンドリア指向性配列の３’に位置する、実施形態３５～４８のいずれか１項に記載の組換え核酸。

【０４１５】

実施形態５０。前記組換え核酸が、配列番号１７～２０、２３～２４、２７～２８、３１～３４、３７～３８、４１～４２、４５～４８、５１～５２、５５～５６、５９～６２、６５～６６、６９～７０、７３～７６、７９～８０、及び８３～８４からなる群から選択される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である配列を含む、実施形態３５～４９のいずれか１項に記載の組換え核酸。

【０４１６】

実施形態５１。組換え核酸であって、配列番号２、３及び４からなる群から選択される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一であるミトコンドリア指向性配列を含む、前記組換え核酸。

【０４１７】

実施形態５２。前記ミトコンドリア指向性配列が、配列番号２に示される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である配列を含む、実施形態５１に記載の組換え核酸。

【０４１８】

実施形態５３。前記ミトコンドリア指向性配列が、配列番号３に示される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である配列を含む、実施形態５１～５２のいずれか１項に記載の組換え核酸。

【０４１９】

実施形態５４。前記ミトコンドリア指向性配列が、配列番号４に示される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である配列を含む、実施形態５１～５３のいずれか１項に記載の組換え核酸。

【０４２０】

実施形態５５。ミトコンドリアタンパク質コード配列をさらに含み、前記ミトコンドリアタンパク質コード配列が、ミトコンドリアタンパク質を含むポリペプチドをコードする、実施形態５１～５４のいずれか１項に記載の組換え核酸。

【０４２１】

実施形態５６。前記ミトコンドリアタンパク質が、ＮＡＤＨ脱水素酵素４（ＮＤ４）、ＮＡＤＨ脱水素酵素６（ＮＤ６）、ＮＡＤＨ脱水素酵素１（ＮＤ１）及びそれらの変異体からなる群から選択される、実施形態５１～５５のいずれか１項に記載の組換え核酸。

【０４２２】

実施形態５７。前記ミトコンドリアタンパク質がＮＡＤＨ脱水素酵素４（ＮＤ４）またはその変異体を含む、実施形態５１～５６のいずれか１項に記載の組換え核酸。

【０４２３】

実施形態５８。前記ミトコンドリアタンパク質が、配列番号１６０に示される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一であるペプチド配列を含む、実施形態５１～５７のいずれか１項に記載の組換え核酸。

【０４２４】

実施形態５９。前記ミトコンドリアタンパク質コード配列が、配列番号６、７または８に示される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である配列を含む、実施形態５１～５８のいずれか１項に記載の組換え核酸。

【０４２５】

実施形態６０。前記ミトコンドリアタンパク質がＮＡＤＨ脱水素酵素６（ＮＤ６）またはその変異体を含む、実施形態５１～５９のいずれか１項に記載の組換え核酸。

【０４２６】

実施形態６１。前記ミトコンドリアタンパク質が、配列番号１６１に示される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である配列を含む、実施形態５１～６０のいずれか１項に記載の組換え核酸。

【０４２７】

実施形態６２。前記ミトコンドリアタンパク質コード配列が、配列番号９または配列番号１０に示される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である配列を含む、実施形態５１～６１のいずれか１項に記載の組換え核酸。

【０４２８】

実施形態６３。前記ミトコンドリアタンパク質がＮＡＤＨ脱水素酵素１（ＮＤ１）またはその変異体を含む、実施形態５１～６２のいずれか１項に記載の組換え核酸。

【０４２９】

実施形態６４。前記ミトコンドリアタンパク質が、配列番号１６２に示される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である配列を含む、実施形態５１～６３のいずれか１項に記載の組換え核酸。

【０４３０】

実施形態６５。前記ミトコンドリアタンパク質コード配列が、配列番号１１または配列番号１２に示される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である配列を含む、実施形態５１～６４のいずれか１項に記載の組換え核酸。

【０４３１】

実施形態６６。３’ＵＴＲ核酸配列をさらに含む、実施形態５１～６５のいずれか１項に記載の組換え核酸。

【０４３２】

実施形態６７。前記３’ＵＴＲ核酸配列が前記ミトコンドリア指向性配列の３’に位置する、実施形態５１～６６のいずれか１項に記載の組換え核酸。

【０４３３】

実施形態６８。前記３’ＵＴＲ核酸配列が、ｈｓＡＣＯ２、ｈｓＡＴＰ５Ｂ、ｈｓＡＫ２、ｈｓＡＬＤＨ２、ｈｓＣＯＸ１０、ｈｓＵＱＣＲＦＳ１、ｈｓＮＤＵＦＶ１、ｈｓＮＤＵＦＶ２、ｈｓＳＯＤ２、ｈｓＣＯＸ６ｃ、ｈｓＩＲＰ１、ｈｓＭＲＰＳ１２、ｈｓＡＴＰ５Ｊ２、ｒｎＳＯＤ２及びｈｓＯＸＡ１Ｌからなる群から選択される配列を含む、実施形態５１～６７のいずれか１項に記載の組換え核酸。

【０４３４】

実施形態６９。前記３’ＵＴＲ核酸配列が、配列番号１１１～１２５からなる群から選択される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である配列を含む、実施形態５１～６８のいずれか１項に記載の組換え核酸。

【０４３５】

実施形態７０。前記３’ＵＴＲ核酸配列が、配列番号１３または配列番号１４に示される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である配列を含む、実施形態５１～６９のいずれか１項に記載の組換え核酸。

【０４３６】

実施形態７１。前記ミトコンドリア指向性配列が前記３’ＵＴＲ核酸配列の５’に位置する、実施形態５１～７０のいずれか１項に記載の組換え核酸。

【０４３７】

実施形態７２。前記ミトコンドリア指向性配列が前記ミトコンドリア指向性配列の３’に位置する、実施形態５１～７１のいずれか１項に記載の組換え核酸。

【０４３８】

実施形態７３。前記組換え核酸が、配列番号２９～７０からなる群から選択される配列

と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である配列を含む、実施形態５１～７２のいずれか１項に記載の組換え核酸。

【０４３９】

実施形態７４。組換え核酸であって、ミトコンドリアタンパク質コード配列を含み、前記ミトコンドリアタンパク質コード配列が、ミトコンドリアタンパク質を含むポリペプチドをコードし、前記ミトコンドリアタンパク質コード配列が、配列番号７、８、１０及び１２からなる群から選択される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である配列を含む、前記組換え核酸。

【０４４０】

実施形態７５。ミトコンドリア指向性配列をさらに含む、実施形態７４に記載の組換え核酸。

【０４４１】

実施形態７６。前記ミトコンドリア指向性配列が、ｈｓＣＯＸ１０、ｈｓＣＯＸ８、ｓｃＲＰＭ２、ｌｃＳｉｒｔ５、ｔｂＮＤＵＳ７、ｎｃＱＣＲ２、ｈｓＡＴＰ５Ｇ２、ｈｓＬＡＣＴＢ、ｓｐｉｌｖ１、ｇｍＣＯＸ２、ｃｒＡＴＰ６、ｈｓＯＰＡ１、ｈｓＳＤＨＤ、ｈｓＡＤＣＫ３、ｏｓＰ０６４４Ｂ０６．２４－２、Ｎｅｕｒｏｓｐｏｒａ ｃｒａｓｓａ ＡＴＰ９（ｎｃＡＴＰ９）、ｈｓＧＨＩＴＭ、ｈｓＮＤＵＦＡＢ１、ｈｓＡＴＰ５Ｇ３、ｃｒＡＴＰ６＿ｈｓＡＤＣＫ３、ｎｃＡＴＰ９＿ｎｃＡＴＰ９、ｚｍＬＯＣ１００２８２１７４、ｎｃＡＴＰ９＿ｚｍＬＯＣ１００２８２１７４＿ｓｐｉｌｖ１＿ｎｃＡＴＰ９、ｚｍＬＯＣ１００２８２１７４＿ｈｓＡＤＣＫ３＿ｃｒＡＴＰ６＿ｈｓＡＴＰ５Ｇ３、ｚｍＬＯＣ１００２８２１７４＿ｈｓＡＤＣＫ３＿ｈｓＡＴＰ５Ｇ３、ｎｃＡＴＰ９＿ｚｍＬＯＣ１００２８２１７４、ｈｓＡＤＣＫ３＿ｚｍＬＯＣ１００２８２１７４＿ｃｒＡＴＰ６＿ｈｓＡＴＰ５Ｇ３、ｃｒＡＴＰ６＿ｈｓＡＤＣＫ３＿ｚｍＬＯＣ１００２８２１７４＿ｈｓＡＴＰ５Ｇ３、ｈｓＡＤＣＫ３＿ｚｍＬＯＣ１００２８２１７４、ｈｓＡＤＣＫ３＿ｚｍＬＯＣ１００２８２１７４＿ｃｒＡＴＰ６、ｎｃＡＴＰ９＿ｚｍＬＯＣ１００２８２１７４＿ｓｐｉｌｖ１＿ＧＮＦＰ＿ｎｃＡＴＰ９、及びｎｃＡＴＰ９＿ｚｍＬＯＣ１００２８２１７４＿ｓｐｉｌｖ１＿ｌｃＳｉｒｔ５＿ｏｓＰ０６４４Ｂ０６．２４－２＿ｈｓＡＴＰ５Ｇ２＿ｎｃＡＴＰ９からなる群から選択されるポリペプチドをコードする配列を含む、実施形態７４～７５のいずれか１項に記載の組換え核酸。

【０４４２】

実施形態７７。前記ミトコンドリア指向性配列が、配列番号１２９～１５９からなる群から選択される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一であるペプチド配列を含むポリペプチドをコードする、実施形態７４～７６のいずれか１項に記載の組換え核酸。

【０４４３】

実施形態７８。前記ミトコンドリア指向性配列が、配列番号２に示される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である配列を含む、実施形態７４～７７のいずれか１項に記載の組換え核酸。

【０４４４】

実施形態７９。前記ミトコンドリア指向性配列が、配列番号３に示される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である配列を含む、実施形態７４～７８のいずれか１項に記載の組換え核酸。

【０４４５】

実施形態８０。前記ミトコンドリア指向性配列が、配列番号４に示される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である配列を含む、実施形態７４～７９のいずれか１項に記載の組換え核酸。

【０４４６】

実施形態８１。前記ミトコンドリア指向性配列が、配列番号５に示される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である配列を含む、実施形態７４～８０のいずれか１項に記載の組換え核酸。

【０４４７】
実施形態８２。前記ミトコンドリアタンパク質コード配列が、配列番号７または配列番号８に示される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である配列を含む、実施形態７４～８１のいずれか１項に記載の組換え核酸。
【０４４８】
実施形態８３。前記ミトコンドリアタンパク質コード配列が、配列番号１０に示される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である配列を含む、実施形態７４～８０のいずれか１項に記載の組換え核酸。
【０４４９】
実施形態８４。前記ミトコンドリアタンパク質コード配列が、配列番号１２に示される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である配列を含む、実施形態７４～８３のいずれか１項に記載の組換え核酸。
【０４５０】
実施形態８５。３’ＵＴＲ核酸配列をさらに含む、実施形態７４～８４のいずれか１項に記載の組換え核酸。
【０４５１】
実施形態８６。前記３’ＵＴＲ核酸配列が前記ミトコンドリア指向性配列の３’に位置する、実施形態７４～８５のいずれか１項に記載の組換え核酸。
【０４５２】
実施形態８７。前記３’ＵＴＲ核酸配列が、ｈｓＡＣＯ２、ｈｓＡＴＰ５Ｂ、ｈｓＡＫ２、ｈｓＡＬＤＨ２、ｈｓＣＯＸ１０、ｈｓＵＱＣＲＦＳ１、ｈｓＮＤＵＦＶ１、ｈｓＮＤＵＦＶ２、ｈｓＳＯＤ２、ｈｓＣＯＸ６ｃ、ｈｓＩＲＰ１、ｈｓＭＲＰＳ１２、ｈｓＡＴＰ５Ｊ２、ｒｎＳＯＤ２及びｈｓＯＸＡ１Ｌからなる群から選択される配列を含む、実施形態７４～８６のいずれか１項に記載の組換え核酸。
【０４５３】
実施形態８８。前記３’ＵＴＲ核酸配列が、配列番号１１１～１２５からなる群から選択される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である配列を含む、実施形態７４～８７のいずれか１項に記載の組換え核酸。｜
【０４５４】
実施形態８９。前記３’ＵＴＲ核酸配列が、配列番号１３または配列番号１４に示される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である配列を含む、実施形態７４～８８のいずれか１項に記載の組換え核酸。
【０４５５】
実施形態９０。前記ミトコンドリア指向性配列が前記３’ＵＴＲ核酸配列の５’に位置する、実施形態７４～８９のいずれか１項に記載の組換え核酸。
【０４５６】
実施形態９１。前記ミトコンドリア指向性配列が前記ミトコンドリア指向性配列の３’に位置する、実施形態７４～９０のいずれか１項に記載の組換え核酸。
【０４５７】
実施形態９２。前記組換え核酸が、配列番号１７～２０、２３～２４、２７～２８、３１～３４、３７～３８、４１～４２、４５～４８、５１～５２、５５～５６、５９～６２、６５～６６、６９～７０、７３～７６、７９～８０、及び８３～８４からなる群から選択される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である配列を含む、実施形態７４～９１のいずれか１項に記載の組換え核酸。

【０４５８】
実施形態９３。実施形態１～９２のいずれか１項に記載の前記組換え核酸を含む、ウイルスベクター。｜
【０４５９】
実施形態９４。前記ウイルスベクターがアデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）ベクターである、実施形態９３に記載のウイルスベクター。
【０４６０】
実施形態９５。前記ＡＡＶベクターが、ＡＡＶ１、ＡＡＶ２、ＡＡＶ３、ＡＡＶ４、ＡＡＶ５、ＡＡＶ６、ＡＡＶ７、ＡＡＶ８、ＡＡＶ９、ＡＡＶ１０、ＡＡＶ１１、ＡＡＶ１２、ＡＡＶ１３、ＡＡＶ１４、ＡＡＶ１５及びＡＡＶ１６ベクターからなる群から選択される、実施形態９４に記載のウイルスベクター。
【０４６１】
実施形態９６。前記ＡＡＶベクターが組換えＡＡＶ（ｒＡＡＶ）ベクターである、実施形態９３～９５のいずれか１項に記載のウイルスベクター。
【０４６２】
実施形態９７。前記ｒＡＡＶベクターがｒＡＡＶ２ベクターである、実施形態９６に記載のウイルスベクター。
【０４６３】
実施形態９８。実施形態１～９２のいずれか１項に記載の前記組換え核酸を含むアデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）を含む、医薬組成物。
【０４６４】
実施形態９９。実施形態９８に記載の医薬組成物であって、その薬学的に許容される賦形剤をさらに含む、前記医薬組成物。
【０４６５】
実施形態１００。医薬組成物であって、実施形態９３～９７のいずれか１項に記載の前記ウイルスベクターと、その薬学的に許容される賦形剤とを含み、前記ウイルスベクターが、実施形態１～９２のいずれか１項に記載の前記組換え核酸を含むものである、前記医薬組成物。｜
【０４６６】
実施形態１０１。医薬組成物であって、実施形態１～９２のいずれか１項に記載の組換え核酸を含むアデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）を含み、前記組換え核酸が、配列番号１５に示される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である配列を含むものであり、さらに、薬学的に許容される賦形剤を含む、前記医薬組成物。
【０４６７】
実施形態１０２。前記薬学的に許容される賦形剤が、リン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）、α，α－トレハロース二水和物（α，α－ｔｒｅｈａｌｏｓｅ　ｄｅｈｙｄｒａｔｅ）、Ｌ－ヒスチジン一塩酸塩一水和物、ポリソルベート２０、ＮａＣｌ、NaH_2PO_4、Na_2HPO_4、KH_2PO_4、K_2HPO_4、ポロキサマー１８８またはそれらの任意の組合せを含む、実施形態９８～１０１のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【０４６８】
実施形態１０３。前記薬学的に許容される賦形剤が、リン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）、α，α－トレハロース二水和物（α，α－ｔｒｅｈａｌｏｓｅ　ｄｅｈｙｄｒａｔｅ）、Ｌ－ヒスチジン一塩酸塩一水和物、ポリソルベート２０、ＮａＣｌ、NaH_2PO_4、Na_2HPO_4、KH_2PO_4、K_2HPO_4、ポロキサマー１８８及びそれらの任意の組合せから選択される、実施形態９８～１０２のいずれか１項に記載の医薬組成物。｜
【０４６９】
実施形態１０４。前記薬学的に許容される賦形剤がポロキサマー１８８を含む、実施形態１０２に記載の医薬組成物。
【０４７０】

実施形態１０５。前記薬学的に許容される賦形剤が０．０００１～０．０１％のポロキサマー１８８を含む、実施形態１０４に記載の医薬組成物。

【０４７１】

実施形態１０６。前記薬学的に許容される賦形剤が０．００１％のポロキサマー１８８を含む、実施形態１０５に記載の医薬組成物。

【０４７２】

実施形態１０７。前記薬学的に許容される賦形剤が１つ以上の塩をさらに含む、実施形態９８～１０６のいずれか１項に記載の医薬組成物。

【０４７３】

実施形態１０８。前記１つ以上の塩が、ＮａＣｌ、NaH_2PO_4、Na_2HPO_4及びKH_2PO_4を含む、実施形態１０７に記載の医薬組成物。

【０４７４】

実施形態１０９。前記１つ以上の塩が、８０ｍＭのＮａＣｌ、５ｍＭのNaH_2PO_4、４０ｍＭのNa_2HPO_4、及び５ｍＭのKH_2PO_4を含む、実施形態１０７に記載の医薬組成物。

【０４７５】

実施形態１０９．１。前記１つ以上の塩が、ＮａＣｌ、Na_2HPO_4、及びKH_2PO_4を含む、実施形態１０７に記載の医薬組成物。

【０４７６】

実施形態１０９．２。前記１つ以上の塩が、１５４ｍＭのＮａＣｌ、５．６ｍＭのNa_2HPO_4、及び８．４ｍＭのKH_2PO_4を含む、実施形態１０７に記載の医薬組成物。

【０４７７】

実施形態１１０。前記医薬組成物のｐＨが６～８である、実施形態９８～１０９のいずれか１項に記載の医薬組成物。

【０４７８】

実施形態１１１。前記医薬組成物のｐＨが７．２～７．４である、実施形態１１０に記載の医薬組成物。

【０４７９】

実施形態１１２。前記医薬組成物のｐＨが７．３である、実施形態１１１に記載の医薬組成物。

【０４８０】

実施形態１１３。前記医薬組成物のウイルス力価が少なくとも1.0×10^{10}ｖｇ／ｍＬである、実施形態９８～１１２のいずれか１項に記載の医薬組成物。

【０４８１】

実施形態１１４。前記医薬組成物のウイルス力価が少なくとも5.0×10^{10}ｖｇ／ｍＬである、実施形態１１３に記載の医薬組成物。

【０４８２】

実施形態１１５。前記医薬組成物を５回の凍結／解凍サイクルに供したとき、前記医薬組成物が前記５回の凍結／解凍サイクルの前のウイルス力価と比較して少なくとも６０％、７０％、８０％または９０％のウイルス力価を保持している、実施形態９８～１１４のいずれか１項に記載の医薬組成物。

【０４８３】

実施形態１１６。前記医薬組成物が、レーベル遺伝性視神経症患者に投与された場合に、前記組換え核酸を含まない同等の医薬組成物に比べてより高い平均視力回復を生じさせる、実施形態９８～１１５のいずれか１項に記載の医薬組成物。

【０４８４】

実施形態１１７。前記医薬組成物が、レーベル遺伝性視神経症患者に投与された場合に、配列番号１５に示される組換え核酸を含む同等の医薬組成物に比べてより高い平均視力回復を生じさせる、実施形態９８～１１６のいずれか１項に記載の医薬組成物。

【０４８５】

実施形態１１８。眼障害を治療する方法であって、それを必要とする患者に、実施形態９８～１１７のいずれか１項に記載の前記医薬組成物を投与することを含む、前記方法。

【０４８６】

実施形態１１９。前記眼障害がレーベル遺伝性視神経症（ＬＨＯＮ）である、実施形態１１８に記載の方法。

【０４８７】

実施形態１２０。前記医薬組成物を前記患者の片眼または両眼に投与することを含む、実施形態１１８または実施形態１１９に記載の方法。

【０４８８】

実施形態１２１。前記医薬組成物が眼内または硝子体内注射によって投与される、実施形態１１８～１２０のいずれか１項に記載の方法。

【０４８９】

実施形態１２２。前記医薬組成物が硝子体内注射によって投与される、実施形態１２１に記載の方法。

【０４９０】

実施形態１２３。約０．０１～０．１ｍＬの前記医薬組成物が硝子体内注射によって投与される、実施形態１２２に記載の方法。

【０４９１】

実施形態１２４。約０．０５ｍＬの前記医薬組成物が硝子体内注射によって投与される、実施形態１２３に記載の方法。

【０４９２】

実施形態１２５。メチルプレドニゾロンを前記患者に投与することをさらに含む、実施形態１１８～１２４のいずれか１項に記載の方法。

【０４９３】

実施形態１２６。前記メチルプレドニゾロンが前記医薬組成物の前記硝子体内注射の前に投与される、実施形態１２５に記載の方法。

【０４９４】

実施形態１２７。前記メチルプレドニゾロンが経口投与される、実施形態１２５～１２６のいずれか１項に記載の方法。

【０４９５】

実施形態１２８。前記メチルプレドニゾロンが前記医薬組成物の前記硝子体内注射の前に少なくとも１、２、３、４、５、６または７日間にわたって毎日投与される、実施形態１２５～１２７のいずれか１項に記載の方法。

【０４９６】

実施形態１２９。前記メチルプレドニゾロンが毎日投与される、実施形態１２５～１２８のいずれか１項に記載の方法。

【０４９７】

実施形態１３０。約３２ｍｇ／６０ｋｇのメチルプレドニゾロンの１日投薬量が投与される、実施形態１２５～１２９のいずれか１項に記載の方法。

【０４９８】

実施形態１３１。前記メチルプレドニゾロンが前記医薬組成物の前記硝子体内注射の後に投与される、実施形態１２５～１３０のいずれか１項に記載の方法。

【０４９９】

実施形態１３２。クレアチンリン酸ナトリウムを前記患者に投与することをさらに含む、実施形態１２５～１３１のいずれか１項に記載の方法。

【０５００】

実施形態１３３。前記クレアチンリン酸ナトリウムが静脈内投与される、実施形態１３２に記載の方法。

【０５０１】

実施形態１３４。前記メチルプレドニゾロンが静脈内または経口投与される、実施形態

１２５～１３３のいずれか１項に記載の方法。
【０５０２】
実施形態１３５。メチルプレドニゾロンを少なくとも１日間にわたって静脈内投与し、その後、メチルプレドニゾロンを少なくとも１週間にわたって経口投与することを含む、実施形態１２５～１３４のいずれか１項に記載の方法。
【０５０３】
実施形態１３６。メチルプレドニゾロンを約３日間にわたって静脈内投与し、その後、メチルプレドニゾロンを少なくとも約６週間にわたって経口投与することを含む、実施形態１３５に記載の方法。
【０５０４】
実施形態１３７。前記メチルプレドニゾロンが約８０ｍｇ／６０ｋｇの１日用量で静脈内投与される、実施形態１２５～１３６のいずれか１項に記載の方法。
【０５０５】
実施形態１３８。前記医薬組成物を前記投与することが、前記組換え核酸を含まない同等の医薬組成物に比べてより高い平均視力回復を生じさせる、実施形態１２５～１３７のいずれか１項に記載の方法。
【０５０６】
実施形態１３９。前記医薬組成物を前記投与することが、配列番号１５に示される組換え核酸を含む同等の医薬組成物に比べてより高い平均視力回復を生じさせる、実施形態１２５～１３８のいずれか１項に記載の方法。
【０５０７】
実施形態１４０。眼障害を治療する方法であって、それを必要とする患者に、（ａ）（ｉ）ミトコンドリア指向性ペプチドをコードする核酸配列、（ｉｉ）配列番号６～１２からなる群から選択される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である核酸配列を含む、ミトコンドリアタンパク質をコードする核酸配列、及び（ｉｉｉ）３’ＵＴＲ核酸配列を含む組換え核酸を含むアデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）を含む第１医薬組成物、ならびに（ｂ）ステロイドを含む第２医薬組成物を投与することを含む、前記方法。
【０５０８】
実施形態１４１。前記ミトコンドリアタンパク質をコードする前記核酸配列が、配列番号１６０～１６２からなる群から選択される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチドをコードする、実施形態１４０に記載の方法。
【０５０９】
実施形態１４２。前記ミトコンドリア指向性ペプチドをコードする核酸配列が、配列番号１２６～１５９からなる群から選択される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチドをコードする、実施形態１４０または実施形態１４１に記載の方法。
【０５１０】
実施形態１４３。前記ミトコンドリア指向性ペプチドをコードする核酸配列が、配列番号１～５からなる群から選択される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である核酸配列を含む、実施形態１４０～１４２のいずれか１項に記載の方法。
【０５１１】
実施形態１４４。前記３’ＵＴＲ核酸配列が、配列番号１３、１４及び１１１～１２５からなる群から選択される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である核配列を含む、実施形態１４０～１４３のいずれか１項に記載の方法。
【０５１２】
実施形態１４５。眼障害を治療する方法であって、それを必要とする患者に、（ａ）（

ｉ）配列番号１２６～１５９からなる群から選択される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一であるアミノ配列を含むミトコンドリア指向性ペプチドをコードする核酸配列、（ｉｉ）ミトコンドリアタンパク質をコードする核酸配列、及び（ｉｉｉ）３’ＵＴＲ核酸配列を含む組換え核酸を含むアデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）を含む第１医薬組成物、ならびに（ｂ）ステロイドを含む第２医薬組成物を投与することを含む、前記方法。

【０５１３】

実施形態１４６。前記ミトコンドリアタンパク質が、ＮＡＤＨ脱水素酵素４（ＮＤ４）、ＮＡＤＨ脱水素酵素６（ＮＤ６）、ＮＡＤＨ脱水素酵素１（ＮＤ１）及びそれらの変異体からなる群から選択される、実施形態１４５に記載の方法。

【０５１４】

実施形態１４７。前記ミトコンドリアタンパク質をコードする核酸配列が、配列番号６～１２からなる群から選択される核酸配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である核酸配列を含む、実施形態１４６に記載の方法。

【０５１５】

実施形態１４８。ミトコンドリアタンパク質をコードする核酸配列が、配列番号１６０～１６２からなる群から選択される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチドをコードする、実施形態１４６または実施形態１４７に記載の方法。

【０５１６】

実施形態１４９。前記ミトコンドリア指向性ペプチドをコードする核酸配列が、配列番号１～５からなる群から選択される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である核酸配列を含む、実施形態１４６～１４８のいずれか１項に記載の方法。

【０５１７】

実施形態１５０。前記３’ＵＴＲ核酸配列が、配列番号１３、１４及び１１１～１２５からなる群から選択される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である配列を含む、実施形態１４６～１４９のいずれか１項に記載の方法。

【０５１８】

実施形態１５１。眼障害を治療する方法であって、それを必要とする患者に、（ａ）（ｉ）配列番号１２６～１５９からなる群から選択される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一であるアミノ配列を含むミトコンドリア指向性ペプチドをコードする核酸配列、（ｉｉ）配列番号６～１２からなる群から選択される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である核酸配列を含む、ミトコンドリアタンパク質をコードする核酸配列、及び（ｉｉｉ）配列番号１３、１４及び１１１～１２５からなる群から選択される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である３’ＵＴＲ核酸配列を含む組換え核酸を含むアデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）を含む第１医薬組成物、ならびに（ｂ）ステロイドを含む第２医薬組成物を投与することを含む、前記方法。

【０５１９】

実施形態１５２。眼障害を治療する方法であって、それを必要とする患者に、（ａ）（ｉ）ミトコンドリア指向性ペプチドをコードする核酸配列、及び（ｉｉ）ミトコンドリアタンパク質をコードする核酸配列を含む組換え核酸を含むアデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）を含む第１医薬組成物、ならびに（ｉｉｉ）ステロイドを含む第２医薬組成物を投与することを含む、前記方法。

【０５２０】

実施形態１５３。前記ミトコンドリアタンパク質が、ＮＡＤＨ脱水素酵素４（ＮＤ４）

、ＮＡＤＨ脱水素酵素６（ＮＤ６）、ＮＡＤＨ脱水素酵素１（ＮＤ１）及びそれらの変異体からなる群から選択される、実施形態１５２に記載の方法。

【０５２１】

実施形態１５４。前記３’ＵＴＲ核酸配列が、配列番号１３、１４及び１１１～１２５からなる群から選択される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である核配列を含む、実施形態１５２または実施形態１５３に記載の方法。

【０５２２】

実施形態１５５。前記組換え核酸が、配列番号１５～８４からなる群から選択される配列と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である配列を含む、実施形態１４０～１５４のいずれか１項に記載の方法。

【０５２３】

実施形態１５６。前記組換え核酸が、配列番号１５と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９９％、または１００％同一である配列を含む、実施形態１４０～１５５のいずれか１項に記載の方法。

【０５２４】

実施形態１５７。前記第１医薬組成物が眼内または硝子体内注射によって投与される、実施形態１４０～１５６のいずれか１項に記載の方法。

【０５２５】

実施形態１５８。約０．０１～０．１ｍＬの前記第１医薬組成物が硝子体内注射によって投与される、実施形態１４０～１５７のいずれか１項に記載の方法。

【０５２６】

実施形態１５９。約０．０５ｍＬの前記第１医薬組成物が硝子体内注射によって投与される、実施形態１４０～１５８のいずれか１項に記載の方法。

【０５２７】

実施形態１６０。前記第１医薬組成物が前記患者の片眼または両眼に投与される、実施形態１４０～１５９のいずれか１項に記載の方法。

【０５２８】

実施形態１６１。前記ステロイドが、ジプロピオン酸アルクロメタゾン、アムシノニド、ジプロピオン酸ベクロメタゾン、ベタメタゾン、安息香酸ベタメタゾン、ジプロピオン酸ベタメタゾン、ナトリウムリン酸ベタメタゾン、ナトリウムリン酸及び酢酸ベタメタゾン、吉草酸ベタメタゾン、プロピオン酸クロベタゾール、ピバル酸クロコルトロン、コルチゾール（ヒドロコルチゾン）、酢酸コルチゾール（ヒドロコルチゾン）、酪酸コルチゾール（ヒドロコルチゾン）、シピオン酸コルチゾール（ヒドロコルチゾン）、ナトリウムリン酸コルチゾール（ヒドロコルチゾン）、ナトリウムコハク酸コルチゾール（ヒドロコルチゾン）、吉草酸コルチゾール（ヒドロコルチゾン）、酢酸コルチゾン、デソニド、デソキシメタゾン、デキサメタゾン、酢酸デキサメタゾン、ナトリウムリン酸デキサメタゾン、二酢酸ジフロラゾン、酢酸フルドロコルチゾン、フルニソリド、フルオシノロンアセトニド、フルオシノニド、フルオロメトロン、フルランドレノリド、ハルシノニド、メドリソン、メチルプレドニゾロン、酢酸メチルプレドニゾロン、ナトリウムコハク酸メチルプレドニゾロン、フランカルボン酸モメタゾン、酢酸パラメタゾン、プレドニゾロン、酢酸プレドニゾロン、ナトリウムリン酸プレドニゾロン、テブト酸プレドニゾロン、プレドニゾン、トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、二酢酸トリアムシノロン、ならびにトリアムシノロンヘキサアセトニドまたはその合成類縁体からなる群から選択される、実施形態１４０～１６０のいずれか１項に記載の方法。

【０５２９】

実施形態１６２。前記ステロイドがグルココルチコイドである、実施形態１４０～１６１に記載の方法。

【０５３０】

実施形態１６３。前記グルココルチコイドがメチルプレドニゾロンまたはプレドニゾン

である、実施形態１６２に記載の方法。
【０５３１】
実施形態１６４。前記メチルプレドニゾロンが、錠剤として、または静脈内投与のための液剤として製剤化される、実施形態１６３に記載の方法。
【０５３２】
実施形態１６５。前記ステロイドが経口または静脈内投与される、実施形態１４０～１６４のいずれか１項に記載の方法。
【０５３３】
実施形態１６６。前記ステロイドが前記第１医薬組成物の投与の前に投与される、実施形態１４０～１６５のいずれか１項に記載の方法。
【０５３４】
実施形態１６７。前記ステロイドが前記第１医薬組成物の前記投与の前に少なくとも１、２、３、４、５、６または７日間にわたって毎日投与される、実施形態１６６に記載の方法。
【０５３５】
実施形態１６８。前記ステロイドがメチルプレドニゾロンであり、約３０ｍｇ／６０ｋｇ～約４０ｍｇ／６０ｋｇ、または約３０ｍｇ～約４０ｍｇの１日投薬量で投与される、実施形態１６７に記載の方法。
【０５３６】
実施形態１６９。メチルプレドニゾロンの前記１日投薬量が約３２ｍｇ／６０ｋｇまたは３２ｍｇである、実施形態１６８に記載の方法。
【０５３７】
実施形態１７０。前記ステロイドがプレドニゾンであり、約５０ｍｇ／６０ｋｇ～約７０ｍｇ／６０ｋｇの１日投薬量で投与される、実施形態１６８に記載の方法。
【０５３８】
実施形態１７１。プレドニゾンの前記１日投薬量が約６０ｍｇ／６０ｋｇである、実施形態１７０に記載の方法。
【０５３９】
実施形態１７２。前記ステロイドが前記第１医薬組成物の前記投与の後に投与される、実施形態１４０～１７１のいずれか１項に記載の方法。
【０５４０】
実施形態１７３。前記ステロイドが、前記第１医薬組成物の前記投与の後に少なくとも１日間、少なくとも２日間、少なくとも３日間、少なくとも４日間、少なくとも５日間、少なくとも６日間、少なくとも７日間、少なくとも８日間、少なくとも９日間、少なくとも１０日間、少なくとも１週間、少なくとも２週間、少なくとも３週間、少なくとも４週間、少なくとも５週間、少なくとも６週間、少なくとも７週間、少なくとも８週間、少なくとも９週間、少なくとも１０週間、少なくとも１１週間、少なくとも１２週間、少なくとも１３週間、少なくとも１４週間または少なくとも１５週間にわたって毎日投与される、実施形態１７２に記載の方法。
【０５４１】
実施形態１７４。前記ステロイドがメチルプレドニゾロンであり、約７０ｍｇ／６０ｋｇ～９０ｍｇ／６０ｋｇ、または約７０ｍｇ～９０ｍｇの１日投薬量で投与される、実施形態１７３に記載の方法。
【０５４２】
実施形態１７５。メチルプレドニゾロンの前記１日投薬量が約８０ｍｇ／６０ｋｇまたは８０ｍｇである、実施形態１７４に記載の方法。
【０５４３】
実施形態１７６。前記メチルプレドニゾロンが前記第１医薬組成物の前記投与の後に少なくとも２日間にわたって投与される、実施形態１７４または実施形態１７５に記載の方法。

【０５４４】
実施形態１７７。後続用量のメチルプレドニゾロンが前記第１医薬組成物の前記投与の後に少なくとも７週間にわたって毎日投与され、前記メチルプレドニゾロンの前記投薬量が毎週低減される、実施形態１７６に記載の方法。
【０５４５】
実施形態１７８。前記ステロイドがプレディゾンであり、約５０ｍｇ／６０ｋｇ～７０ｍｇ／６０ｋｇ、または約５０ｍｇ～約７０ｍｇの１日投薬量で投与される、実施形態１７３に記載の方法。
【０５４６】
実施形態１７９。プレディゾンの前記１日投薬量が約６０ｍｇ／６０ｋｇまたは約６０ｍｇである、実施形態１７８に記載の方法。
【０５４７】
実施形態１８０。前記プレディゾンが前記第１医薬組成物の前記投与の後に少なくとも７日間にわたって投与される、実施形態１７８または実施形態１７９に記載の方法。
【０５４８】
実施形態１８１。７日後に前記プレディゾンが、約３０ｍｇ／６０ｋｇ～約５０ｍｇ／６０ｋｇ、または約３０ｍｇ～５０ｍｇの１日投薬量で投与される、実施形態１８０に記載の方法。
【０５４９】
実施形態１８２。プレディゾンの前記１日投薬量が約４０ｍｇ／６０ｋｇまたは４０ｍｇである、実施形態１８１に記載の方法。
【０５５０】
実施形態１８３。後続用量のプレディゾンが少なくとも４日間にわたって毎日投与され、前記プレディゾンの前記投薬量が毎日低減される、実施形態１８２に記載の方法。
【０５５１】
実施形態１８４。前記ステロイドが前記第１医薬配合物の前記投与の前及び後に投与される、実施形態１４０～１８３のいずれか１項に記載の方法。
【０５５２】
実施形態１８５。前記ステロイドがメチルプレドニゾロンであり、前記第１医薬配合物の前記投与の前に少なくとも７日間にわたって毎日、及び前記第１医薬配合物の投与の後に少なくとも７週間にわたって毎日投与される、実施形態１８４に記載の方法。
【０５５３】
実施形態１８６。前記メチルプレドニゾロンが前記第１医薬配合物の前記投与の前に約３２ｍｇ／６０ｋｇまたは３２ｍｇの１日投薬量で投与される、実施形態１８５に記載の方法。
【０５５４】
実施形態１８７。前記メチルプレドニゾロンが前記第１医薬配合物の前記投与の後に約８０ｍｇ／６０ｋｇまたは８０ｍｇの１日投薬量で少なくとも２日間にわたって投与される、実施形態１８５または実施形態１８６に記載の方法。
【０５５５】
実施形態１８８。前記第１医薬配合物の投与の３日後から前記メチルプレドニゾロンが約４０ｍｇ／６０ｋｇまたは４０ｍｇの１日投薬量で少なくとも４日間にわたって投与される、実施形態１８７に記載の方法。
【０５５６】
実施形態１８９。前記第１医薬配合物の投与の１週間後から前記メチルプレドニゾロンが約３２ｍｇ／６０ｋｇまたは３２ｍｇの１日投薬量で少なくとも１週間にわたって投与される、実施形態１８８に記載の方法。
【０５５７】
実施形態１９０。前記第１医薬配合物の投与の２週間後から前記メチルプレドニゾロンが約２４ｍｇ／６０ｋｇまたは２４ｍｇの１日投薬量で少なくとも１週間にわたって投与

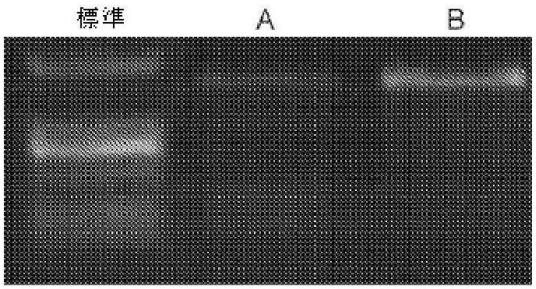
される、実施形態１８９に記載の方法。
【０５５８】
実施形態１９１。前記第１医薬配合物の投与の３週間後から前記メチルプレドニゾロンが約１６ｍｇ／６０ｋｇまたは１６ｍｇの１日投薬量で少なくとも１週間にわたって投与される、実施形態１９０に記載の方法。
【０５５９】
実施形態１９２。前記第１医薬配合物の投与の４週間後から前記メチルプレドニゾロンが約８ｍｇ／６０ｋｇまたは８ｍｇの１日投薬量で少なくとも１週間にわたって投与される、実施形態１９１に記載の方法。
【０５６０】
実施形態１９３。前記第１医薬配合物の投与の５週間後から前記メチルプレドニゾロンが約６ｍｇ／６０ｋｇまたは６ｍｇの１日投薬量で少なくとも１週間にわたって投与される、実施形態１９２に記載の方法。
【０５６１】
実施形態１９４。前記第１医薬配合物の投与の６週間後から前記メチルプレドニゾロンが約４ｍｇ／６０ｋｇまたは４ｍｇの１日投薬量で少なくとも１週間にわたって投与される、実施形態１９３に記載の方法。
【０５６２】
実施形態１９５。前記ステロイドがプレドニゾンであり、前記第１医薬配合物の前記投与の前に少なくとも２日間にわたって毎日、及び前記第１医薬配合物の投与の後に少なくとも１１日間にわたって毎日投与される、実施形態１９３に記載の方法。
【０５６３】
実施形態１９６。前記プレドニゾンが前記第１医薬配合物の前記投与の前に約６０ｍｇ／６０ｋｇまたは６０ｍｇの１日投薬量で投与される、実施形態１９５に記載の方法。
【０５６４】
実施形態１９７。前記プレドニゾンが前記第１医薬配合物の前記投与の後に約６０ｍｇ／６０ｋｇまたは６０ｍｇの１日投薬量で少なくとも７日間にわたって投与される、実施形態１９５または実施形態１９６に記載の方法。
【０５６５】
実施形態１９８。前記第１医薬配合物の投与の８日後に前記プレドニゾンが約４０ｍｇ／６０ｋｇまたは４０ｍｇの１日投薬量で少なくとも１日間にわたって投与される、実施形態１９７に記載の方法。
【０５６６】
実施形態１９９。前記第１医薬配合物の投与の９日後に前記プレドニゾンが約２０ｍｇ／６０ｋｇまたは２０ｍｇの１日投薬量で少なくとも１日間にわたって投与される、実施形態１９８に記載の方法。
【０５６７】
実施形態２００。前記第１医薬配合物の投与の１０日後に前記プレドニゾンが約１０ｍｇ／６０ｋｇまたは１０ｍｇの１日投薬量で少なくとも１日間にわたって投与される、実施形態１９９に記載の方法。
【０５６８】
実施形態２０１。クレアチンリン酸ナトリウムを前記患者に投与することをさらに含む、実施形態１４０～２００のいずれか１項に記載の方法。
【０５６９】
実施形態２０２。前記クレアチンリン酸ナトリウムが前記第１医薬組成物の前記投与の前及び／または後に静脈内投与される、実施形態２０１に記載の方法。
【０５７０】
実施形態２０３。前記第１及び第２医薬組成物の投与が、前記第２医薬組成物を伴わずに投与される同等の医薬組成物に比べてより高い平均視力回復を生じさせる、実施形態１４０～２０２のいずれか１項に記載の方法。

【０５７１】
実施形態２０４。前記第１及び第２医薬組成物の投与が、前記第２医薬組成物を伴わずに投与される同等の医薬組成物に比べてより低い発生率の副作用を生じさせる、実施形態１４０～２０３のいずれか１項に記載の方法。
【０５７２】
実施形態２０５。前記副作用が、前眼房炎症、硝子体炎、高眼圧症、白内障除去、角膜炎、硝子体出血、アレルギー性結膜炎、及び眼痛から選択される、実施形態２０４に記載の方法。
【０５７３】
実施形態２０６。前記より高い平均視力回復、及び前記より低い発生率の副作用が、前記眼障害の患者集団に認められる、実施形態２０３～２０５のいずれか１項に記載の方法。
【０５７４】
実施形態２０７。前記患者集団が民族的に一致している、実施形態２０６に記載の方法。
【０５７５】
実施形態２０８。前記患者集団が中国人またはアルゼンチン人である、実施形態２０７に記載の方法。
【０５７６】
実施形態２０９。前記眼障害がレーベル遺伝性視神経症（ＬＨＯＮ）である、実施形態１４０～２０８のいずれか１項に記載の方法。
【０５７７】
実施形態２１０。前記ＡＡＶが、ＡＡＶ１、ＡＡＶ２、ＡＡＶ３、ＡＡＶ４、ＡＡＶ５、ＡＡＶ６、ＡＡＶ７、ＡＡ８、ＡＡＶ９及びＡＡＶ１０から選択される、実施形態１４０～２０９のいずれか１項に記載の方法。
【０５７８】
実施形態２１１。前記ＡＡＶがＡＡＶ２である、実施形態１４０～２１０のいずれか１項に記載の方法。
【０５７９】
実施形態２１２。眼障害の治療のために患者をスクリーニングする方法であって、（ａ）患者から血清試料を得ること、（ｂ）検出可能標識をコードする組換え核酸を含むアデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）を含む組成物と共に標的細胞の集団を前記血清試料の存在下で培養すること、及び（ｃ）前記培養の後に前記標的細胞集団における前記検出可能標識の発現レベルを検出することを含み、前記標的細胞集団における前記検出可能標識の前記発現レベルが所定の閾値よりも高い場合に前記患者が前記治療のために選出される、前記方法。
【０５８０】
実施形態２１３。眼障害の治療をそれを必要とする患者のために行う方法であって、（ａ）患者から血清試料を得ること、（ｂ）検出可能標識をコードする第１組換え核酸を含む第１アデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）を含む組成物と共に標的細胞の集団を前記血清試料の存在下で培養すること、（ｃ）前記標的細胞集団における前記検出可能標識の発現レベルを検出すること、及び（ｄ）第２組換え核酸を含む第２ＡＡＶを含む医薬組成物を前記患者に投与することを含み、前記標的細胞集団における前記検出可能標識の前記発現レベルが所定の閾値よりも高い、前記方法。
【０５８１】
実施形態２１４。前記検出可能標識が蛍光タンパク質である、実施形態２１２または実施形態２１３に記載の方法。
【０５８２】
実施形態２１５。前記蛍光タンパク質が緑色蛍光タンパク質（ＧＦＰ）である、実施形態２１４に記載の方法。
【０５８３】
実施形態２１６。前記検出可能標識がフローサイトメトリーまたはｑＰＣＲによって検

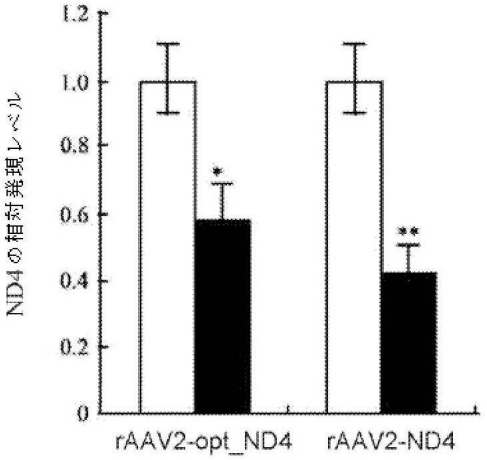
出される、実施形態２１２～２１５のいずれか１項に記載の方法。
【０５８４】
実施形態２１７。前記所定の閾値が、フローサイトメトリーによって検出したときの前記検出可能標識が発現している約４０％の細胞である、実施形態２１２～２１６のいずれか１項に記載の方法。
【０５８５】
実施形態２１８。前記所定の閾値が、ｑＰＣＲによって検出したときの前記検出可能標識の約０．６の相対発現レベルである、実施形態２１２～２１６のいずれか１項に記載の方法。
【０５８６】
実施形態２１９。前記標的細胞がＨＥＫ－２９３Ｔ細胞である、実施形態２１２～２１８のいずれか１項に記載の方法。
【０５８７】
実施形態２２０。前記治療が、ミトコンドリアタンパク質をコードする核酸配列を含む組換えＡＡＶである、実施形態２１２～２１９のいずれか１項に記載の方法。
【０５８８】
実施形態２２１。前記ミトコンドリアタンパク質が、ＮＡＤＨ脱水素酵素４（ＮＤ４）、ＮＡＤＨ脱水素酵素６（ＮＤ６）、ＮＡＤＨ脱水素酵素１（ＮＤ１）及びそれらの変異体からなる群から選択される、実施形態２２０に記載の方法。
【０５８９】
実施形態２２２。前記患者が、ＮＤ４遺伝子におけるＧ１１７７８Ａ、ＮＤ１遺伝子におけるＧ３４６０Ａ、及びＮＤ６遺伝子におけるＴ１４４８４Ｃから選択される突然変異を含む、実施形態２１２～２２１のいずれか１項に記載の方法。
【０５９０】
実施形態２２３。前記培養ステップが、少なくとも１２時間、１日、２日、３日、４日、５日、６日、７日である、またはそれよりも長い、実施形態２１２～２２２のいずれか１項に記載の方法。
【０５９１】
実施形態２２４。キットであって、検出可能標識をコードする組換え核酸を含むアデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）、標的細胞の集団、及び前記検出可能標識を検出するための１つ以上の試薬を含む、前記キット。
【０５９２】
実施形態２２５。前記標的細胞の集団に前記ＡＡＶをトランスフェクトするためのトランスフェクション試薬をさらに含む、実施形態２２４に記載のキット。
【０５９３】
実施形態２２５。ミトコンドリアタンパク質をコードする組換え核酸を含む第２ＡＡＶをさらに含む、実施形態２２４または実施形態２２５に記載のキット。
【０５９４】
実施形態２２５。前記検出可能標識を検出するための前記１つ以上の試薬が、前記検出可能標識に結合する抗体、及び前記検出可能標識をコードする前記組換え核酸に特異的な１つ以上のプライマーオリゴヌクレオチドから選択される、実施形態２２４に記載のキット。
【０５９５】
参照による援用
本明細書中で引用される全ての参考文献、論文、刊行物、特許、特許公報及び特許出願は、参照によりそれらの全体があらゆる目的のために援用される。しかしながら、本明細書中で引用される何らかの参考文献、論文、刊行物、特許、特許公報及び特許出願に対する言及は、それらが有効な先行技術をなす、または世界の任意の国での共通一般知識の一部を形成する、ということの承認または何らかの形での示唆としてみなされるべきでない。

【図面】

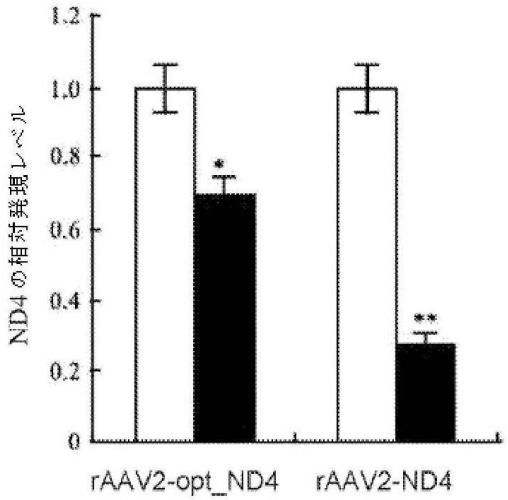
【図１】


標準
A
B

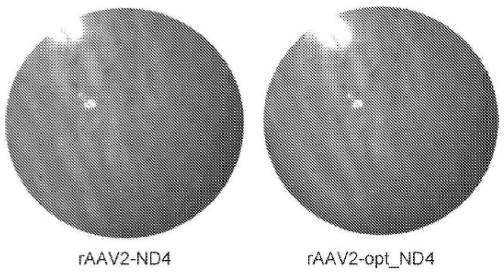
【図２】


ND4の相対発現レベル
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0
*
**
rAAV2-opt_ND4
rAAV2-ND4

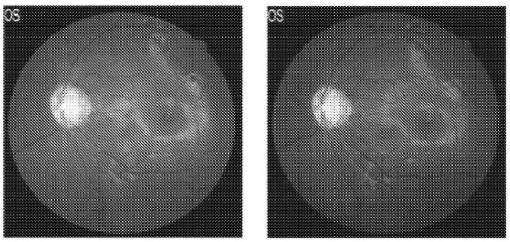
【図３】


ND4の相対発現レベル
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0
*
**
rAAV2-opt_ND4
rAAV2-ND4

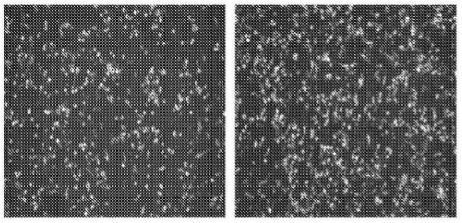
【図４】


rAAV2-ND4
rAAV2-opt_ND4

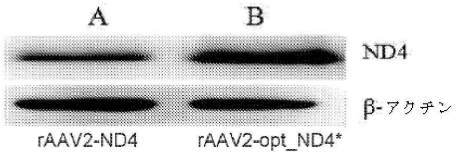
【図５】



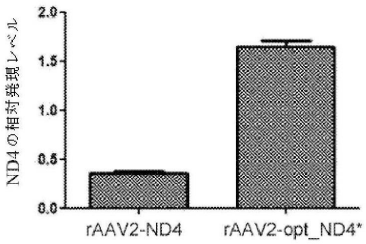
【図６】



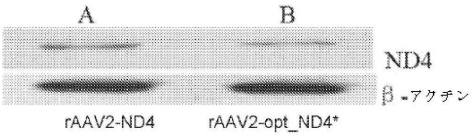
【図７】



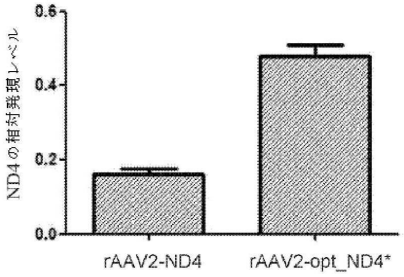
【図８】



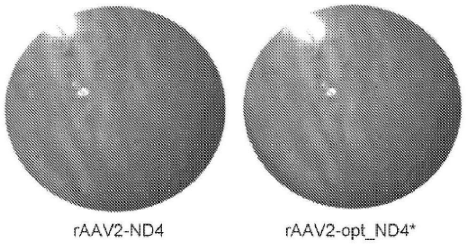
【図９】



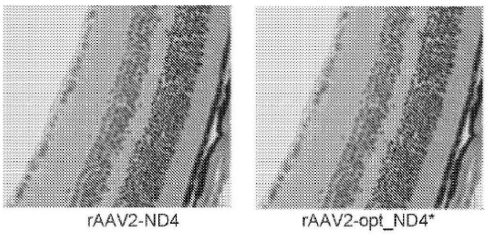
【図１０】



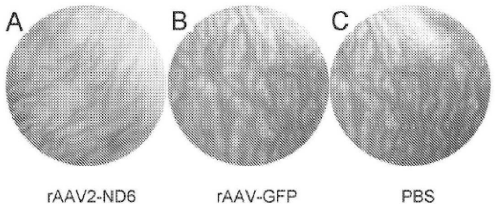
【図１１】



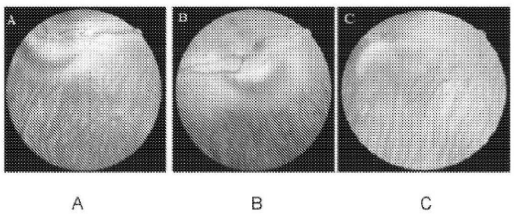
【図１２】



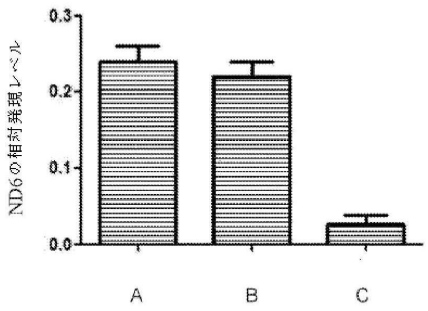
【図１３】



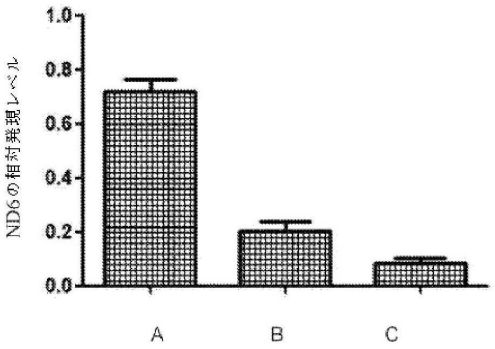
【図１４】



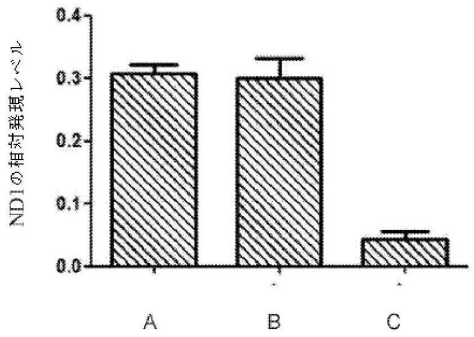
【図１５】



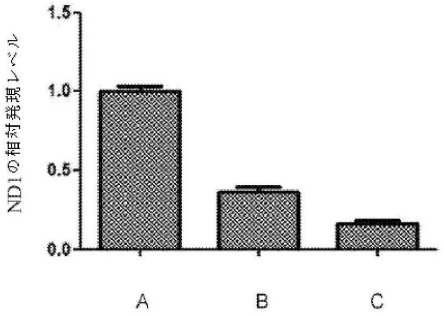
【図１６】



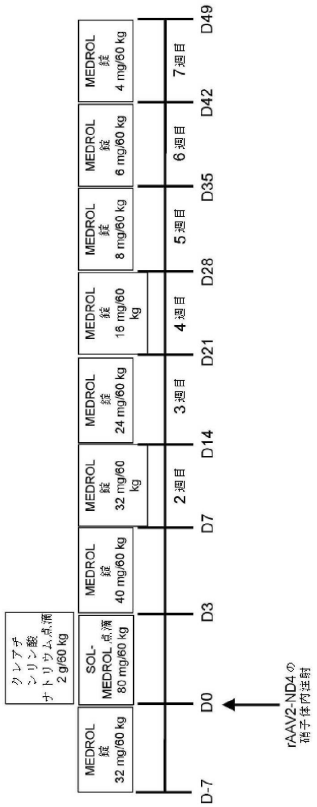
【図１７】



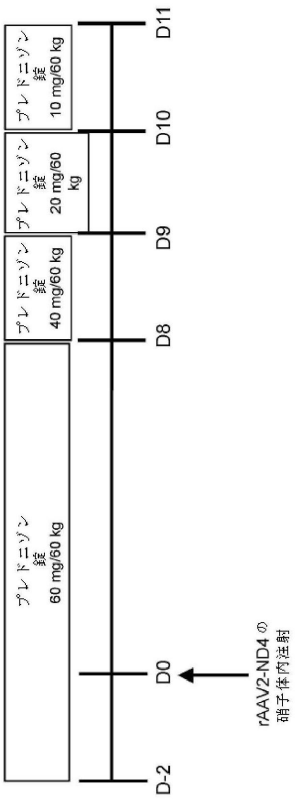
【図１８】



【図１９】



【図２０】



【配列表】

0007403852000001.app

フロントページの続き

(51)国際特許分類　　ＦＩ
Ａ６１Ｋ　31/573(2006.01)　　Ａ６１Ｋ　31/573

(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)
(31)優先権主張番号　PCT/CN2018/113799
(32)優先日　平成30年11月2日(2018.11.2)
(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)
(31)優先権主張番号　PCT/CN2019/070461
(32)優先日　平成31年1月4日(2019.1.4)
(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)
(31)優先権主張番号　201811230856.2
(32)優先日　平成30年10月22日(2018.10.22)
(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)
(31)優先権主張番号　201810948193.1
(32)優先日　平成30年8月20日(2018.8.20)
(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)
(31)優先権主張番号　201811221305.X
(32)優先日　平成30年10月19日(2018.10.19)
(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)

早期審査対象出願

中華人民共和国 フーペイ ４３００６０，ウーハン，イースト レイク ニュー テクノロジー デベロップメント ゾーン，Ｎｏ．６６６ ハイ－テク アベニュー，ウーハン ナショナル バイオインダストリー ベース，プロジェクト ビー，シー，ディー エリア，アール アンド ディー ビルディング，ビー１，サード フロアー，シー２７０－２７１

審査官　佐々木 大輔

(56)参考文献
中国特許出願公開第１０２６３４５２７（ＣＮ，Ａ）
米国特許出願公開第２０１５／０２２５７４０（ＵＳ，Ａ１）
特表２０２１－５２６８３４（ＪＰ，Ａ）
特表２０２１－５２９００１（ＪＰ，Ａ）
Scientific Reports, 2016, Vol.6, Article No.21587, pp.1-10

(58)調査した分野　(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ａ６１Ｋ　３５／００－３５／７６８
Ａ６１Ｋ　４８／００
Ａ６１Ｋ　３８／００－３８／５８
Ａ６１Ｋ　３１／３３－３３／４４
ＣＡｐｌｕｓ／ＭＥＤＬＩＮＥ／ＥＭＢＡＳＥ／ＢＩＯＳＩＳ（ＳＴＮ）
ＧｅｎＢａｎｋ／ＥＭＢＬ／ＤＤＢＪ／ＧｅｎｅＳｅｑ