

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2022-521094
(P2022-521094A)

(43)公表日 令和4年4月5日(2022.4.5)

(51)国際特許分類

C 1 2 N 15/54 (2006.01)

C 1 2 N 9/12 (2006.01)

C 1 2 P 19/34 (2006.01)

F I

C 1 2 N 15/54

C 1 2 N 9/12

C 1 2 P 19/34

テーマコード(参考)

4 B 0 5 0

Z N A 4 B 0 6 4

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全198頁)

(21)出願番号	特願2021-549119(P2021-549119)
(86)(22)出願日	令和2年2月19日(2020.2.19)
(85)翻訳文提出日	令和3年10月18日(2021.10.18)
(86)国際出願番号	PCT/US2020/018779
(87)国際公開番号	WO2020/172239
(87)国際公開日	令和2年8月27日(2020.8.27)
(31)優先権主張番号	62/832,314
(32)優先日	平成31年4月11日(2019.4.11)
(33)優先権主張国・地域又は機関	
	米国(US)
(31)優先権主張番号	62/885,928
(32)優先日	令和1年8月13日(2019.8.13)
(33)優先権主張国・地域又は機関	
	米国(US)
(31)優先権主張番号	62/808,182

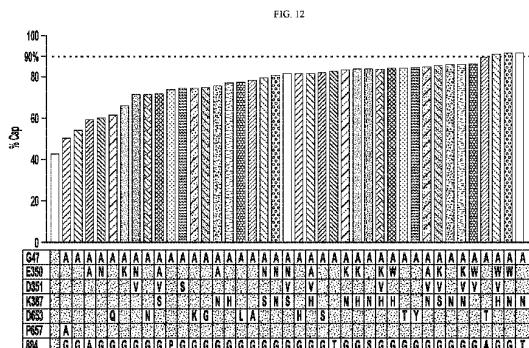
最終頁に続く

(71)出願人	513084469 モデルナティエックス インコーポレイ テッド M o d e r n a T X , I n c . アメリカ合衆国 0 2 1 3 9 マサチュー セツツ州 ケンブリッジ テクノロジー スクエア 2 0 0
(74)代理人	100188558 弁理士 飯田 雅人
(74)代理人	100195796 弁理士 塩尻 一尋
(72)発明者	アサンシオス・ドウシス アメリカ合衆国・マサチューセツツ・0 2 1 3 9 ・ケンブリッジ・フランクリン ・ストリート・3 4 8 ・# 4 ピー
	最終頁に続く

(54)【発明の名称】 共転写キャッピング用RNAポリメラーゼバリアント

(57)【要約】

本開示は、高効率の転写のためのRNAポリメラーゼバリアントを提供する。



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

リボ核酸（RNA）ポリメラーゼを含むRNAポリメラーゼバリアントであって、前記RNAポリメラーゼバリアントは、配列番号44のアミノ酸配列を含むRNAポリメラーゼに対して、E350、D351、K387、N437、K441、D506、R632、D653、S628、P657、F880、及びG884からなる群から選択される位置にアミノ酸置換を含む、前記RNAポリメラーゼバリアント。

【請求項 2】

前記RNAポリメラーゼが、E350でのアミノ酸置換を含む、請求項1に記載のRNAポリメラーゼバリアント。

10

【請求項 3】

前記RNAポリメラーゼが、D351でのアミノ酸置換を含む、請求項1または2に記載のRNAポリメラーゼバリアント。

【請求項 4】

前記RNAポリメラーゼが、K387でのアミノ酸置換を含む、請求項1から3のいずれか1項に記載のRNAポリメラーゼバリアント。

【請求項 5】

前記RNAポリメラーゼが、N437でのアミノ酸置換を含む、請求項1から4のいずれか1項に記載のRNAポリメラーゼバリアント。

20

【請求項 6】

前記RNAポリメラーゼが、K441でのアミノ酸置換を含む、請求項1から5のいずれか1項に記載のRNAポリメラーゼバリアント。

【請求項 7】

前記RNAポリメラーゼが、D506でのアミノ酸置換を含む、請求項1から6のいずれか1項に記載のRNAポリメラーゼバリアント。

【請求項 8】

前記RNAポリメラーゼが、R632でのアミノ酸置換を含む、請求項1から7のいずれか1項に記載のRNAポリメラーゼバリアント。

【請求項 9】

前記RNAポリメラーゼが、D653でのアミノ酸置換を含む、請求項1から8のいずれか1項に記載のRNAポリメラーゼバリアント。

30

【請求項 10】

前記RNAポリメラーゼが、S628でのアミノ酸置換を含む、請求項1から9のいずれか1項に記載のRNAポリメラーゼバリアント。

【請求項 11】

前記RNAポリメラーゼが、P657でのアミノ酸置換を含む、請求項1から10のいずれか1項に記載のRNAポリメラーゼバリアント。

【請求項 12】

前記RNAポリメラーゼが、F880でのアミノ酸置換を含む、請求項1から11のいずれか1項に記載のRNAポリメラーゼバリアント。

40

【請求項 13】

前記RNAポリメラーゼが、G884でのアミノ酸置換を含む、請求項1から12のいずれか1項に記載のRNAポリメラーゼバリアント。

【請求項 14】

前記RNAポリメラーゼが、E350、D351、K387、N437、K441、D506、R632、D653、S628、P657、F880、及びG884からなる群から選択される位置に、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、または少なくとも5つのアミノ酸置換を含む、請求項1に記載のRNAポリメラーゼバリアント。

【請求項 15】

前記RNAポリメラーゼが、以下からなる群から選択される位置でのアミノ酸置換を含む

50

、請求項 1 4 に記載の R N A ポリメラーゼバリアント：E 3 5 0 及び D 3 5 1 、 E 3 5 0 及び K 3 8 7 、 E 3 5 0 及び N 4 3 7 、 E 3 5 0 及び K 4 4 1 、 E 3 5 0 及び D 5 0 6 、 E 3 5 0 及び R 6 3 2 、 E 3 5 0 及び D 6 5 3 、 E 3 5 0 及び S 6 2 8 、 E 3 5 0 及び P 6 5 7 、 E 3 5 0 及び F 8 8 0 、 E 3 5 0 及び G 8 8 4 、 D 3 5 1 及び K 3 8 7 、 D 3 5 1 及び N 4 3 7 、 D 3 5 1 及び K 4 4 1 、 D 3 5 1 及び D 5 0 6 、 D 3 5 1 及び R 6 3 2 、 D 3 5 1 及び D 6 5 3 、 D 3 5 1 及び S 6 2 8 、 D 3 5 1 及び P 6 5 7 、 D 3 5 1 及び F 8 8 0 、 D 3 5 1 及び G 8 8 4 、 K 3 8 7 及び N 4 3 7 、 K 3 8 7 及び K 4 4 1 、 K 3 8 7 及び D 5 0 6 、 K 3 8 7 及び R 6 3 2 、 K 3 8 7 及び D 6 5 3 、 K 3 8 7 及び S 6 2 8 、 K 3 8 7 及び P 6 5 7 、 K 3 8 7 及び F 8 8 0 、ならびに K 3 8 7 及び G 8 8 4 、 N 4 3 7 及び K 4 4 1 、 N 4 3 7 及び D 5 0 6 、 N 4 3 7 及び R 6 3 2 、 N 4 3 7 及び D 6 5 3 、 N 4 3 7 及び S 6 2 8 、 N 4 3 7 及び P 6 5 7 、 N 4 3 7 及び F 8 8 0 、 N 4 3 7 及び G 8 8 4 、 K 4 4 1 及び D 5 0 6 、 K 4 4 1 及び R 6 3 2 、 K 4 4 1 及び D 6 5 3 、 K 4 4 1 及び S 6 2 8 、 K 4 4 1 及び P 6 5 7 、 K 4 4 1 及び F 8 8 0 、 K 4 4 1 及び G 8 8 4 、 D 5 0 6 及び R 6 3 2 、 D 5 0 6 及び D 6 5 3 、 D 5 0 6 及び S 6 2 8 、 D 5 0 6 及び P 6 5 7 、 D 5 0 6 及び F 8 8 0 、 D 5 0 6 及び G 8 8 4 、 R 6 3 2 及び D 6 5 3 、 R 6 3 2 及び S 6 2 8 、 R 6 3 2 及び P 6 5 7 、 R 6 3 2 及び F 8 8 0 、 R 6 3 2 及び G 8 8 4 、 D 6 5 3 及び S 6 2 8 、 D 6 5 3 及び P 6 5 7 、 D 6 5 3 及び F 8 8 0 、 D 6 5 3 及び G 8 8 4 、 S 6 2 8 及び P 6 5 7 、 S 6 2 8 及び F 8 8 0 、 S 6 2 8 及び G 8 8 4 、 P 6 5 7 及び F 8 8 0 、 P 6 5 7 及び G 8 8 4 、ならびに F 8 8 0 及び G 8 8 4 。

【請求項 1 6】

前記 R N A ポリメラーゼが、以下からなる群から選択される位置での酸置換を含む、請求項 1 5 に記載の R N A ポリメラーゼバリアント：K 3 8 7 、 D 6 5 3 、及び G 8 8 4 、 E 3 5 0 、 D 3 5 1 、及び K 3 8 7 、ならびに D 6 5 3 、 P 6 5 7 、及び R 6 3 2 。

【請求項 1 7】

前記 E 3 5 0 でのアミノ酸置換が、 E 3 5 0 A 、 E 3 5 0 K 、 E 3 5 0 N 、及び E 3 5 0 W からなる群から選択され、任意に、前記 E 3 5 0 でのアミノ酸置換は、 E 3 5 0 N である、請求項 1 から 1 6 のいずれか 1 項に記載の R N A ポリメラーゼバリアント。

【請求項 1 8】

前記 D 3 5 1 でのアミノ酸置換が、 D 3 5 1 V である、請求項 1 から 1 7 のいずれか 1 項に記載の R N A ポリメラーゼバリアント。

【請求項 1 9】

前記 K 3 8 7 でのアミノ酸置換が、 K 3 8 7 H 、 K 3 8 7 N 、及び K 3 8 7 S からなる群から選択され、任意に、前記 K 3 8 7 でのアミノ酸置換は、 K 3 8 7 N である、請求項 1 から 1 8 のいずれか 1 項に記載の R N A ポリメラーゼバリアント。

【請求項 2 0】

前記 N 4 3 7 でのアミノ酸置換が、 N 4 3 7 F 、 N 4 3 7 I 、 N 4 3 7 T 、及び N 4 3 7 Y からなる群から選択され、任意に、前記 N 4 3 7 でのアミノ酸置換は、 N 4 3 7 F である、請求項 1 から 1 9 のいずれか 1 項に記載の R N A ポリメラーゼバリアント。

【請求項 2 1】

前記 K 4 4 1 でのアミノ酸置換が、 K 4 4 1 R である、請求項 1 から 2 0 のいずれか 1 項に記載の R N A ポリメラーゼバリアント。

【請求項 2 2】

前記 D 5 0 6 でのアミノ酸置換が、 D 5 0 6 F 、 D 5 0 6 L 、 D 5 0 6 R 、 D 5 0 6 W 、及び D 5 0 6 Y からなる群から選択される、請求項 1 から 2 1 のいずれか 1 項に記載の R N A ポリメラーゼバリアント。

【請求項 2 3】

前記 R 6 3 2 でのアミノ酸置換が、 R 6 3 2 K または R 6 3 2 T である、請求項 1 から 2 2 のいずれか 1 項に記載の R N A ポリメラーゼバリアント。

【請求項 2 4】

前記 D 6 5 3 でのアミノ酸置換が、 D 6 5 3 A 、 D 6 5 3 F 、 D 6 5 3 G 、 D 6 5 3 H 、

10

20

30

40

50

D 6 5 3 I、D 6 5 3 K、D 6 5 3 L、D 6 5 3 M、D 6 5 3 N、D 6 5 3 P、D 6 5 3 Q、D 6 5 3 R、D 6 5 3 S、D 6 5 3 T、D 6 5 3 V、D 6 5 3 W、及びD 6 5 3 Yからなる群から選択され、任意に、前記D 6 5 3でのアミノ酸置換は、D 6 5 3 Wである、請求項1から23のいずれか1項に記載のRNAポリメラーゼバリアント。

【請求項25】

前記S 6 2 8でのアミノ酸置換が、S 6 2 8 Wである、請求項1から24のいずれか1項に記載のRNAポリメラーゼバリアント。

【請求項26】

前記P 6 5 7でのアミノ酸置換が、P 6 5 7 A、P 6 5 7 R、及びP 6 5 7 Wからなる群から選択される、請求項1から25のいずれか1項に記載のRNAポリメラーゼバリアント。
10

【請求項27】

前記F 8 8 0でのアミノ酸置換が、F 8 8 0 Yである、請求項1から26のいずれか1項に記載のRNAポリメラーゼバリアント。

【請求項28】

前記G 8 8 4でのアミノ酸置換が、G 8 8 4 A、G 8 8 4 S、G 8 8 4 T、及びG 8 8 4 Pからなる群から選択される、請求項1から27のいずれか1項に記載のRNAポリメラーゼバリアント。

【請求項29】

RNAポリメラーゼを含むRNAポリメラーゼバリアントであって、前記RNAポリメラーゼが、配列番号1のアミノ酸配列を含む野生型RNAポリメラーゼに対して、E 3 5 0、D 3 5 1、K 3 8 7、及びD 6 5 3からなる群から選択される位置のうち2か所にアミノ酸置換を含む、前記RNAポリメラーゼバリアント。
20

【請求項30】

E 3 5 0及びD 3 5 1にアミノ酸置換を含む、請求項29に記載のRNAポリメラーゼバリアント。

【請求項31】

E 3 5 0及びK 3 8 7にアミノ酸置換を含む、請求項29に記載のRNAポリメラーゼバリアント。

【請求項32】

K 3 8 7及びD 6 5 3にアミノ酸置換を含む、請求項29に記載のRNAポリメラーゼバリアント。
30

【請求項33】

前記E 3 5 0位でのアミノ酸置換が、E 3 5 0 W、E 3 5 0 A、E 3 5 0 K、またはE 3 5 0 Nである、請求項29～31のいずれか1項に記載のRNAポリメラーゼバリアント。
。

【請求項34】

前記D 3 5 1位でのアミノ酸置換がD 3 5 1 Vである、請求項29または30に記載のRNAポリメラーゼバリアント。

【請求項35】

前記K 3 8 7位でのアミノ酸置換が、K 3 8 7 N、K 3 8 7 S、またはK 3 8 7 Hである、請求項29、31、または32のいずれか1項に記載のRNAポリメラーゼバリアント。
40

【請求項36】

前記D 6 5 3位でのアミノ酸置換がD 6 5 3 TまたはD 6 5 3 Kである、請求項29または32に記載のRNAポリメラーゼバリアント。

【請求項37】

RNAポリメラーゼを含むRNAポリメラーゼバリアントであって、前記RNAポリメラーゼが、配列番号1のアミノ酸配列を含む野生型RNAポリメラーゼに対して、E 3 5 0位及びK 3 8 7位にアミノ酸置換を含む、前記RNAポリメラーゼバリアントであり、任
50

意に、前記置換が E 3 5 0 W 及び K 3 8 7 N である、前記 R N A ポリメラーゼバリアント。

【請求項 3 8】

R N A ポリメラーゼを含む R N A ポリメラーゼバリアントであって、前記 R N A ポリメラーゼが、配列番号 1 のアミノ酸配列を含む野生型 R N A ポリメラーゼに対して、E 3 5 0 位及び D 3 5 1 位にアミノ酸置換を含む、前記 R N A ポリメラーゼバリアントであり、任意に、前記置換が E 3 5 0 W 及び D 3 5 1 V である、前記 R N A ポリメラーゼバリアント。

【請求項 3 9】

R N A ポリメラーゼを含む R N A ポリメラーゼバリアントであって、前記 R N A ポリメラーゼが、配列番号 1 のアミノ酸配列を含む野生型 R N A ポリメラーゼに対して、K 3 8 7 位及び D 6 5 3 位にアミノ酸置換を含む、前記 R N A ポリメラーゼバリアントであり、任意に、前記置換が K 3 8 7 N 及び D 6 5 3 T である、前記 R N A ポリメラーゼバリアント。

【請求項 4 0】

D N A 鑄型、ヌクレオシド三リン酸、請求項 1 から 3 9 のいずれか 1 項に記載の R N A ポリメラーゼバリアント、及び任意にキップアナログを含む、インビトロ転写反応において m R N A を生成することを含む方法。 10

【請求項 4 1】

前記反応がキップアナログを含む、請求項 4 0 に記載の方法。 20

【請求項 4 2】

前記反応が、配列番号 4 4 のアミノ酸配列を含む T 7 R N A ポリメラーゼを使用した、等量の m R N A を生成するのに必要な前記キップアナログの濃度よりも少なくとも 5 倍低い濃度の前記キップアナログを含む、請求項 4 0 または 4 1 に記載の方法。

【請求項 4 3】

生成される前記 m R N A の 8 0 % 超が機能的キップを含み、生成される前記 m R N A の 5 0 % 超が 3' 末端で均一であり、及び / または前記反応は、生成される m R N A 2 5 μ gあたり 5 n g 未満の d s R N A を含む、請求項 1 から 4 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 4 4】

前記キップアナログ及びヌクレオシド三リン酸が、前記反応中に等モル濃度で含まれるか、または前記反応中のキップアナログとヌクレオシド三リン酸の比が 1 : 1 超である、請求項 1 から 4 3 のいずれか 1 項に記載の方法。 30

【請求項 4 5】

前記キップアナログが、ジヌクレオチドキップ、トリヌクレオチドキップ、またはテトラヌクレオチドキップである、請求項 1 から 4 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

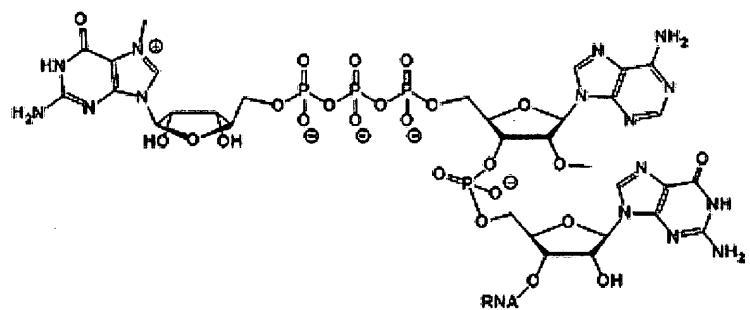
【請求項 4 6】

前記キップアナログが、G A G 配列を含むトリヌクレオチドキップアナログである、請求項 1 から 4 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 4 7】

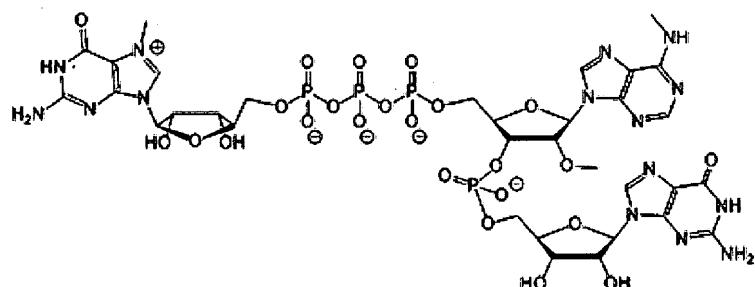
前記 G A G キップアナログが、以下から選択される化合物を含む、請求項 4 6 に記載の方法： 40

【化 1】



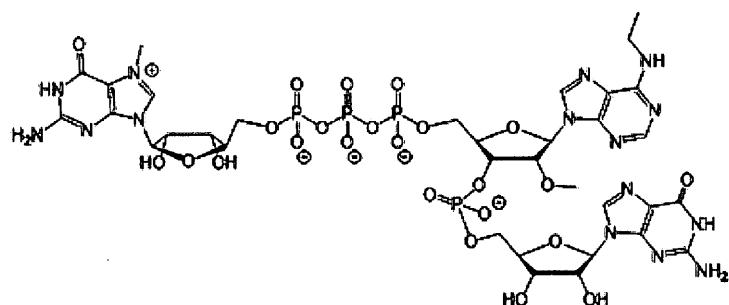
(i),

10



(ii)、または

20



(III)

30

。

【請求項 4 8】

前記キャップアナログが、GGAG配列を含むテトラヌクレオチドキャップアナログである、請求項1から47のいずれか1項に記載の方法。

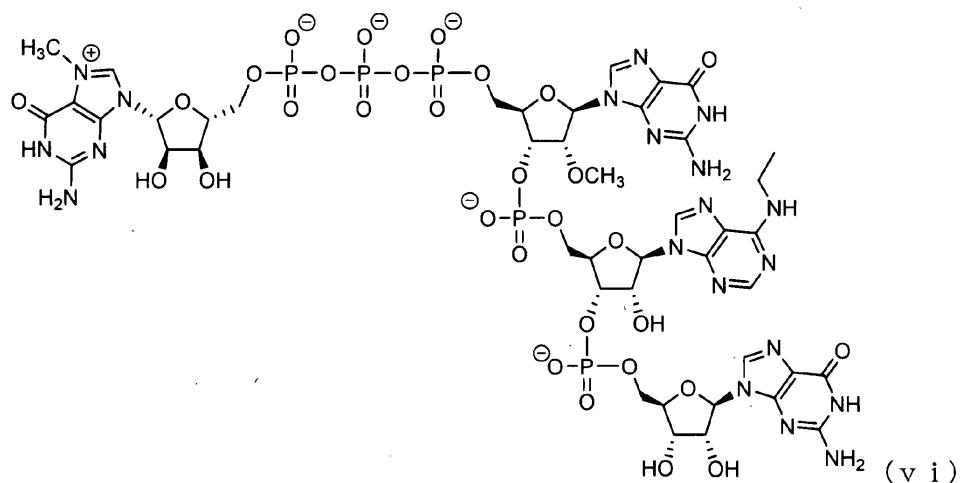
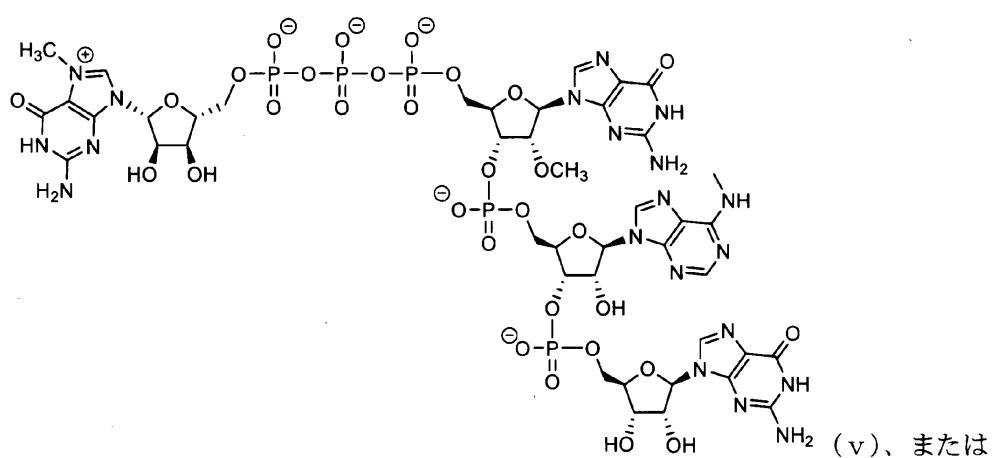
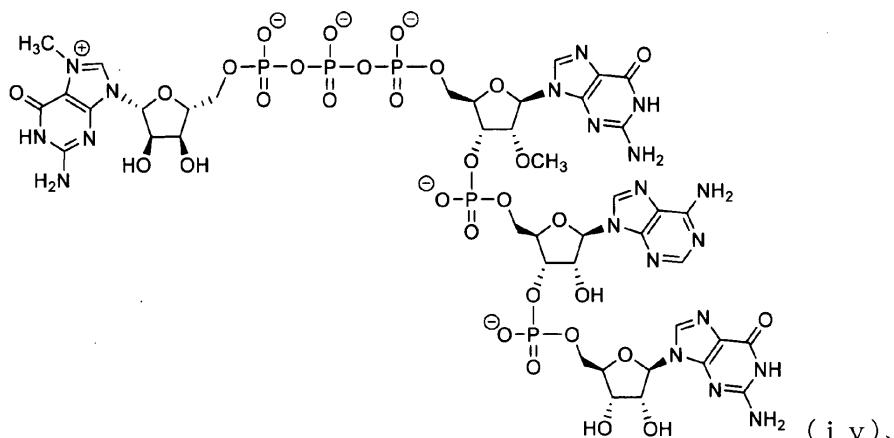
【請求項 4 9】

前記テトラヌクレオチドキャップアナログが、以下から選択される化合物を含む、請求項48に記載の方法：

40

50

【化2】



40

【請求項50】

前記ポリヌクレオチド鉄型が、2' - デオキシチミジン残基または2' - デオキシシチジン残基を、鉄型位置 + 1 に含む、請求項1から49のいずれか1項に記載の方法。

【請求項51】

請求項1～39のいずれか1項に記載のRNAポリメラーゼバリアント及びIVT反応成分を含む組成物またはキットであって、前記IVT反応成分は、任意に、ポリヌクレオチド鉄型、ヌクレオシド三リン酸、及びキャップアナログからなる群から選択される、前記組成物またはキット。

50

【請求項 5 2】

請求項 1 ~ 3 9 のいずれか 1 項に記載の R N A ポリメラーゼバリアントをコードする核酸。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0 0 0 1】****関連出願**

本出願は、米国特許法第 119 条(e)の定めにより、2019 年 2 月 20 日に出願された米国仮出願第 62 / 808 , 182 号、2019 年 4 月 11 日に出願された米国仮出願第 62 / 832 , 314 号、及び 2019 年 8 月 13 日に出願された米国仮出願第 62 / 885 , 928 号の利益を主張する。当該仮出願の各々は、参照することにより全体として本明細書に組み込まれる。10

【背景技術】**【0 0 0 2】**

インビトロ転写 (I V T) は、バクテリオファージ D N A 依存性リボ核酸 (R N A) ポリメラーゼ (例えば、 S P 6 、 T 3 及び T 7) を使用して、鑄型指向性 m R N A 転写産物を合成する。 I V T 反応の問題は、完全な失敗 (例えば、転写産物が生成されない) または間違ったサイズの (例えば、予想よりも短いまたは長い) 転写産物をもたらす場合がある。 I V T 反応に関連する特定の問題としては、例えば、不穏 (切断型) 転写産物、ランオン転写産物、ポリ A テールバリアント / 3' 不均一性、変異転写産物、及び / または反応中に生成される二本鎖混入物質が挙げられる。20

【0 0 0 3】

R N A ポリメラーゼは、転写の 3 つの段階、すなわち、開始、伸長及び終結を示す。開始段階では、R N A ポリメラーゼは、特定のプロモーターの D N A 配列に結合し、その D N A 二重鎖を開き、鑄型鎖を活性部位に供給する。例えば、 T 7 R N A ポリメラーゼは、開始複合体と呼ばれる構造を形成する。これは、プロモーターと相互作用して D N A 二重鎖融解を開始する 6 ヘリックスバンドルサブドメイン (プロモーター結合ドメイン) を含む。ポリメラーゼは、プロモーターに結合している間、 2 ~ 1 2 ヌクレオチド (n t) 長の短い (切断型) 転写産物を多数生成する。このプロセスは、しばしば不穏合成 / 開始と呼ばれる。切断型 R N A 転写産物は、 R N A ポリメラーゼによる完全長転写産物への変換がなされず、副産物になり、これが転写の過程で蓄積する。伸長段階への移行及びプロモーターの放出後、ポリメラーゼは、 D N A 鑄型を下って進み、完全長 R N A 転写産物を生成する。30

【0 0 0 4】

伸長段階では、 R N A ポリメラーゼは、多くの場合、終結が開始されるべき点を超えて D N A を転写し続け、予想以上に長い R N A 転写産物 (「ランオン転写産物」) を生成する。例えば、 T 7 R N A ポリメラーゼは、鑄型から「離れる」前に、転写産物の最後にヌクレオチドを追加する。研究では、インビトロで T 7 R N A ポリメラーゼによって生成される転写産物の 70 % 超がランオン転写産物であり得ることが示唆されている。場合によつては、これらの異常な R N A 産物は、コードされる配列の 2 倍の長さである。ランオン転写は確率的であるため、所与の I V T 反応における生成物間では、多くの場合、 3' 不均一性が大きい。この 3' 不均一性は、定義された長さ及び / またはヌクレオチド組成の R N A 転写産物に依存するライゲーション反応等の下流での使用には問題がある。40

【発明の概要】**【0 0 0 5】**

本明細書に提供するのは、いくつかの態様では、 R N A ポリメラーゼバリアント及びこれらのバリアントを使用するインビトロ転写法である。本開示の R N A ポリメラーゼバリアントは、いくつかの実施形態では、例えば、該ポリメラーゼバリアントがインビトロ転写反応に使用された場合、転写効率を高め、共転写キャッピング効率を高め、 R N A の収率を上げ、キャップアナログの半分の濃度で R N A の 3' 均一性を改善し、転写の忠実度を50

上げ、及び／または d s RNA の混入量を下げることが示されている。

【 0 0 0 6 】

本開示のいくつかの態様は、少なくとも 1 つのアミノ酸置換を含むリボ核酸 (RNA) ポリメラーゼを含む RNA ポリメラーゼバリアントを提供する。

【 0 0 0 7 】

いくつかの実施形態では、該 RNA ポリメラーゼバリアントは、配列番号 44 のアミノ酸配列を含む RNA ポリメラーゼに対して、E 350、D 351、K 387、N 437、K 441、D 506、R 632、D 653、S 628、P 657、F 880、及び G 884 からなる群から選択される位置に、少なくとも 1 つのアミノ酸置換を含む RNA ポリメラーゼを含む。

10

【 0 0 0 8 】

いくつかの実施形態では、該 RNA ポリメラーゼバリアントは、配列番号 1 のアミノ酸配列を含む野生型 RNA ポリメラーゼに対して、E 350、D 351、K 387、及び D 653 からなる群から選択される位置のうち 2 か所に、アミノ酸置換を含む RNA ポリメラーゼを含む。いくつかの実施形態では、該 2 つのアミノ酸置換は、E 350 及び D 351 である。いくつかの実施形態では、該 2 つのアミノ酸置換は、E 350 及び K 387 である。いくつかの実施形態では、該 2 つのアミノ酸置換は、K 387 及び D 653 である。

【 0 0 0 9 】

いくつかの実施形態では、該 RNA ポリメラーゼは、E 350 でのアミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態では、該 RNA ポリメラーゼは、D 351 でのアミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態では、該 RNA ポリメラーゼは、K 387 でのアミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態では、該 RNA ポリメラーゼは、N 437 でのアミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態では、該 RNA ポリメラーゼは、K 441 でのアミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態では、該 RNA ポリメラーゼは、D 506 でのアミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態では、該 RNA ポリメラーゼは、R 632 でのアミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態では、該 RNA ポリメラーゼは、D 653 でのアミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態では、該 RNA ポリメラーゼは、S 628 でのアミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態では、該 RNA ポリメラーゼは、P 657 でのアミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態では、該 RNA ポリメラーゼは、F 880 でのアミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態では、該 RNA ポリメラーゼは、G 884 でのアミノ酸置換を含む。

20

【 0 0 1 0 】

いくつかの実施形態では、該 RNA ポリメラーゼは、E 350、D 351、K 387、N 437、K 441、D 506、R 632、D 653、S 628、P 657、F 880、及び G 884 からなる群から選択される位置に、少なくとも 2 つ、少なくとも 3 つ、少なくとも 4 つ、または少なくとも 5 つのアミノ酸置換を含む。

30

【 0 0 1 1 】

いくつかの実施形態では、該 RNA ポリメラーゼは、以下からなる群から選択される位置でのアミノ酸置換を含む：E 350 及び D 351、E 350 及び K 387、E 350 及び N 437、E 350 及び K 441、E 350 及び D 506、E 350 及び R 632、E 350 及び D 653、E 350 及び S 628、E 350 及び P 657、E 350 及び F 880、E 350 及び G 884、D 351 及び K 387、D 351 及び N 437、D 351 及び K 441、D 351 及び D 506、D 351 及び R 632、D 351 及び D 653、D 351 及び S 628、D 351 及び P 657、D 351 及び F 880、D 351 及び G 884、K 387 及び N 437、K 387 及び K 441、K 387 及び D 506、K 387 及び R 632、K 387 及び D 653、K 387 及び S 628、K 387 及び P 657、K 387 及び F 880、ならびに K 387 及び G 884、N 437 及び K 441、N 437 及び D 506、N 437 及び R 632、N 437 及び D 653、N 437 及び S 628、N 437 及び P 657、N 437 及び F 880、N 437 及び G 884、K 441 及び D 506、K 441 及び R 632、K 441 及び D 653、K 441 及び S 628、K 441 及び P 657、K 441 及び F 880、K 441 及び G 884、D 506 及び R 633

40

50

2、D 5 0 6 及び D 6 5 3、D 5 0 6 及び S 6 2 8、D 5 0 6 及び P 6 5 7、D 5 0 6 及び F 8 8 0、D 5 0 6 及び G 8 8 4、R 6 3 2 及び D 6 5 3、R 6 3 2 及び S 6 2 8、R 6 3 2 及び P 6 5 7、R 6 3 2 及び F 8 8 0、R 6 3 2 及び G 8 8 4、D 6 5 3 及び S 6 2 8、D 6 5 3 及び P 6 5 7、D 6 5 3 及び F 8 8 0、D 6 5 3 及び G 8 8 4、S 6 2 8 及び P 6 5 7、S 6 2 8 及び F 8 8 0、S 6 2 8 及び G 8 8 4、P 6 5 7 及び F 8 8 0、P 6 5 7 及び G 8 8 4、ならびに F 8 8 0 及び G 8 8 4。

【0012】

いくつかの実施形態では、該 RNA ポリメラーゼは、以下からなる群から選択される位置での酸置換を含む：K 3 8 7、D 6 5 3、及び G 8 8 4、E 3 5 0、D 3 5 1、及び K 3 8 7、ならびに D 6 5 3、P 6 5 7、及び R 6 3 2。

10

【0013】

いくつかの実施形態では、E 3 5 0 でのアミノ酸置換は、E 3 5 0 A、E 3 5 0 K、E 3 5 0 N、及び E 3 5 0 W からなる群から選択され、任意に、E 3 5 0 でのアミノ酸置換は、E 3 5 0 N である。

【0014】

いくつかの実施形態では、D 3 5 1 でのアミノ酸置換は、D 3 5 1 V である。

【0015】

いくつかの実施形態では、K 3 8 7 でのアミノ酸置換は、K 3 8 7 H、K 3 8 7 N、及び K 3 8 7 S からなる群から選択され、任意に、K 3 8 7 でのアミノ酸置換は、K 3 8 7 N である。

20

【0016】

いくつかの実施形態では、N 4 3 7 でのアミノ酸置換は、N 4 3 7 F、N 4 3 7 I、N 4 3 7 T、及び N 4 3 7 Y からなる群から選択され、任意に、N 4 3 7 でのアミノ酸置換は、N 4 3 7 F である。

【0017】

いくつかの実施形態では、K 4 4 1 でのアミノ酸置換は、K 4 4 1 R である。

【0018】

いくつかの実施形態では、D 5 0 6 でのアミノ酸置換は、D 5 0 6 F、D 5 0 6 L、D 5 0 6 R、D 5 0 6 W、及び D 5 0 6 Y からなる群から選択される。

30

【0019】

いくつかの実施形態では、R 6 3 2 でのアミノ酸置換は、R 6 3 2 K または R 6 3 2 T である。

【0020】

いくつかの実施形態では、D 6 5 3 でのアミノ酸置換は、D 6 5 3 A、D 6 5 3 F、D 6 5 3 G、D 6 5 3 H、D 6 5 3 I、D 6 5 3 K、D 6 5 3 L、D 6 5 3 M、D 6 5 3 N、D 6 5 3 P、D 6 5 3 Q、D 6 5 3 R、D 6 5 3 S、D 6 5 3 T、D 6 5 3 V、D 6 5 3 W、及び D 6 5 3 Y からなる群から選択され、任意に、D 6 5 3 でのアミノ酸置換は、D 6 5 3 W である。

【0021】

いくつかの実施形態では、S 6 2 8 でのアミノ酸置換は、S 6 2 8 W である。

40

【0022】

いくつかの実施形態では、P 6 5 7 でのアミノ酸置換は、P 6 5 7 A、P 6 5 7 R、及び P 6 5 7 W からなる群から選択される。

【0023】

いくつかの実施形態では、F 8 8 0 でのアミノ酸置換は、F 8 8 0 Y である。

【0024】

いくつかの実施形態では、G 8 8 4 でのアミノ酸置換は、G 8 8 4 A、G 8 8 4 S、G 8 8 4 T、及び G 8 8 4 P からなる群から選択される。

【0025】

いくつかの実施形態では、該 RNA ポリメラーゼは、請求項 6 1 ~ 2 4 1 のいずれか 1 項

50

に記載の配列を含む。

【 0 0 2 6 】

本開示の他の態様は、D N A 鑄型、ヌクレオシド三リン酸、本明細書に記載のR N A ポリメラーゼバリアントのいずれか1つ、及び任意にキャップアナログを含む、インビトロ転写反応においてm R N A を生成することを含む方法を提供する。いくつかの実施形態では、該反応は、キャップアナログを含む。いくつかの実施形態では、該反応は、配列番号44のアミノ酸配列を含むT 7 R N A ポリメラーゼを使用した、等量のm R N A を生成するのに必要なキャップアナログの濃度よりも少なくとも5倍低い濃度のキャップアナログを含む。

【 0 0 2 7 】

いくつかの実施形態では、生成されるm R N A の80%超が機能的キャップを含み、生成されるm R N A の50%超が3'末端で均一であり、及び/または該反応は、生成されるm R N A 25 μ gあたり5 n g未満のd s R N A を含む。

【 0 0 2 8 】

いくつかの実施形態では、該キャップアナログ及びヌクレオシド三リン酸は、等モル濃度で反応中に含まれるか、または反応中のキャップアナログとヌクレオシド三リン酸のモル比は、1:1より大きい。いくつかの実施形態では、該キャップアナログは、ジヌクレオチドキャップ、トリヌクレオチドキャップ、またはテトラヌクレオチドキャップである。いくつかの実施形態では、該キャップアナログは、G A G 配列を含むトリヌクレオチドキャップアナログである。

【 0 0 2 9 】

いくつかの実施形態では、該G A G キャップアナログは、以下から選択される化合物を含む：

10

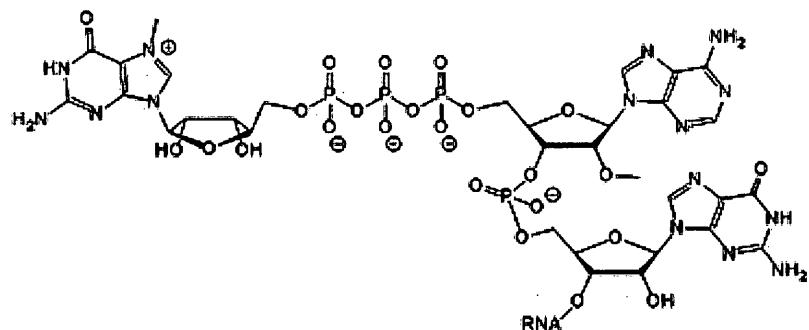
20

30

40

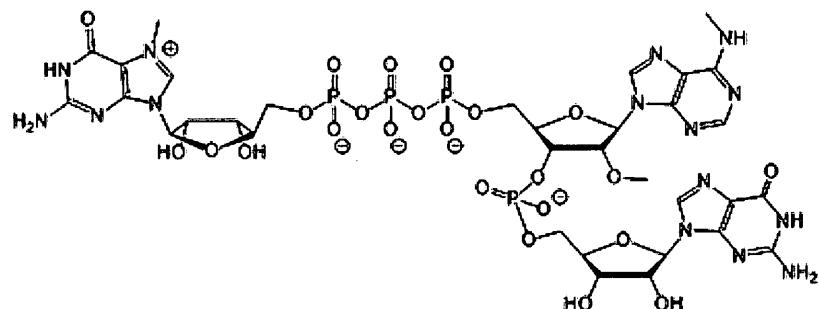
50

【化1】



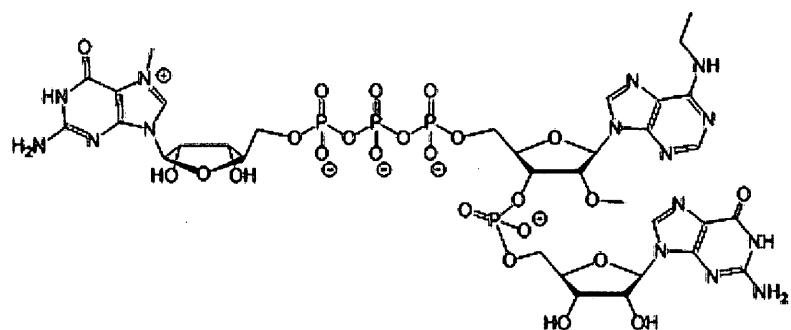
(i)、

10



(ii)、または

20



(III)。

30

【0030】

いくつかの実施形態では、該キャップアナログは、GGAG配列を含むテトラヌクレオチドキャップアナログである。

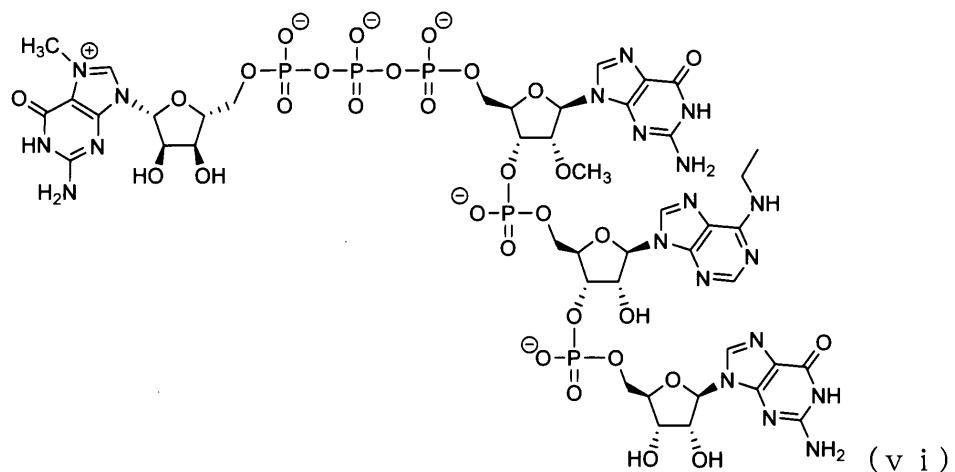
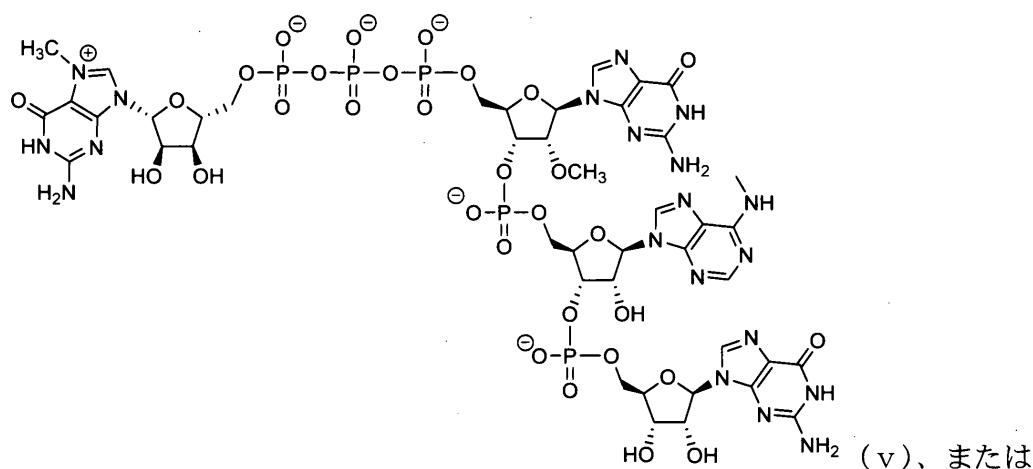
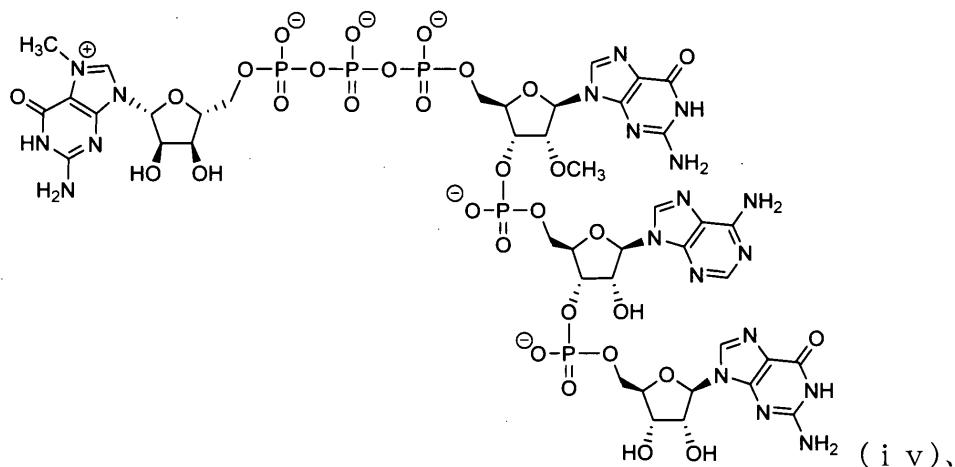
【0031】

いくつかの実施形態では、該テトラヌクレオチドキャップアナログは、以下から選択される化合物を含む：

40

50

【化2】



40

【0032】

いくつかの実施形態では、該ポリヌクレオチド鋳型は、2'- - デオキシチミジン残基または2'- - デオキシシチジン残基を、鋳型位置 + 1 に含む。

【0033】

本開示の他の態様は、本明細書に記載のRNAポリメラーゼバリアントのいずれか1つ及びIVT反応成分を含む組成物またはキットを提供し、該IVT反応成分は、任意に、ポリヌクレオチド鋳型、ヌクレオシド三リン酸、及びキャップアナログからなる群から選択される。

50

【0034】

本開示の他の態様は、本明細書に記載のRNAポリメラーゼバリアントのいずれか1つをコードする核酸を提供する。

【図面の簡単な説明】

【0035】

【図1A】異なるレベルのGAGキャップアナログの存在下での対照T7RNAポリメラーゼバリアント(G47A+C末端G)の変異体バリアントを含むインビトロ転写(IVT)反応から得られた転写RNA産物の機能的特徴を示すグラフを示す。オリゴdT精製に続いて、転写RNA産物を、収量に関して分析した。

【図1B】異なるレベルのGAGキャップアナログの存在下での対照T7RNAポリメラーゼバリアント(G47A+C末端G)の変異体バリアント含むインビトロ転写(IVT)反応から得られた転写RNA産物の機能的特徴を示すグラフを示す。オリゴdT精製に続いて、転写RNA産物を、3'均一性に関して分析した。10

【図1C】異なるレベルのGAGキャップアナログの存在下での対照T7RNAポリメラーゼバリアント(G47A+C末端G)の変異体バリアント含むインビトロ転写(IVT)反応から得られた転写RNA産物の機能的特徴を示すグラフを示す。オリゴdT精製に続いて、転写RNA産物を、dsRNA量に関して分析した。

【図1D】異なるレベルのGAGキャップアナログの存在下での対照T7RNAポリメラーゼバリアント(G47A+C末端G)の変異体バリアント含むインビトロ転写(IVT)反応から得られた転写RNA産物の機能的特徴を示すグラフを示す。オリゴdT精製に続いて、転写RNA産物を、キャップされたRNAの割合に関して分析した。20

【図1E】異なるレベルのGAGキャップアナログの存在下での対照T7RNAポリメラーゼバリアント(G47A+C末端G)の変異体バリアント含むインビトロ転写(IVT)反応から得られた転写RNA産物の機能的特徴を示すグラフを示す。オリゴdT精製に続いて、転写RNA産物を、キャップされたRNAの割合に関して分析した。

【図1F】異なるレベルのGAGキャップアナログの存在下での対照T7RNAポリメラーゼバリアント(G47A+C末端G)の変異体バリアント含むインビトロ転写(IVT)反応から得られた転写RNA産物の機能的特徴を示すグラフを示す。オリゴdT精製に続いて、転写RNA産物を、DBAA(ジブチルアンモニウムアセテート)HPLC法に従う純度に関して分析した。30

【図1G】異なるレベルのGAGキャップアナログの存在下での対照T7RNAポリメラーゼバリアント(G47A+C末端G)の変異体バリアント含むインビトロ転写(IVT)反応から得られた転写RNA産物の機能的特徴を示すグラフを示す。オリゴdT精製に続いて、転写RNA産物を、Tris RP(逆相)法に従うテールされた割合(すなわち、ポリアテールを含むRNAの割合)に関して分析した。

【図1H】異なるレベルのGAGキャップアナログの存在下での対照T7RNAポリメラーゼバリアント(G47A+C末端G)の変異体バリアント含むインビトロ転写(IVT)反応から得られた転写RNA産物の機能的特徴を示すグラフを示す。オリゴdT精製に続いて、転写RNA産物を、インデル頻度に関して分析した。

【図2A】異なるレベルのGGGキャップの存在下での対照T7RNAポリメラーゼバリアント(G47A+C末端G)の変異体バリアントを含むインビトロ転写(IVT)反応から得られたキャップされたRNAの割合を示すグラフを示す。40

【図2B】異なるレベルのm6Aキャップの存在下での対照T7RNAポリメラーゼバリアント(G47A+C末端G)の変異体バリアントを含むインビトロ転写(IVT)反応から得られたキャップされたRNAの割合を示すグラフを示す。

【図2C】異なるレベルのe6Aキャップの存在下での対照T7RNAポリメラーゼバリアント(G47A+C末端G)の変異体バリアントを含むインビトロ転写(IVT)反応から得られたキャップされたRNAの割合を示すグラフを示す。

【図3A】異なるレベルのGAGキャップアナログの存在下での対照T7RNAポリメラーゼバリアント(G47A+C末端G)の変異体バリアントを含むインビトロ転写(IVT)反応から得られたキャップされたRNAの割合を示すグラフを示す。50

T) 反応から得られた転写 RNA 産物の機能的特徴を示すグラフを示す。オリゴ d T 精製に続いて、転写 RNA 産物を、濃度に関して分析した。

【図 3 B】異なるレベルの GAG キャップアナログの存在下での対照 T7 RNA ポリメラーゼバリアント (G47A + C 末端 G) の変異体バリアント含むインビトロ転写 (IVT) 反応から得られた転写 RNA 産物の機能的特徴を示すグラフを示す。オリゴ d T 精製に続いて、転写 RNA 産物を、Triis R P (逆相) 法に従うテールされた割合 (すなわち、ポリ A テールを含む RNA の割合) に関して分析した。

【図 3 C】異なるレベルの GAG キャップアナログの存在下での対照 T7 RNA ポリメラーゼバリアント (G47A + C 末端 G) の変異体バリアント含むインビトロ転写 (IVT) 反応から得られた転写 RNA 産物の機能的特徴を示すグラフを示す。オリゴ d T 精製に続いて、転写 RNA 産物を、DBAA (ジブチルアンモニウムアセテート) HPLC 法に従う純度に関して分析した。
10

【図 3 D】異なるレベルの GAG キャップアナログの存在下での対照 T7 RNA ポリメラーゼバリアント (G47A + C 末端 G) の変異体バリアント含むインビトロ転写 (IVT) 反応から得られた転写 RNA 産物の機能的特徴を示すグラフを示す。オリゴ d T 精製に続いて、転写 RNA 産物を、3' 均一性に関して分析した。

【図 3 E】異なるレベルの GAG キャップアナログの存在下での対照 T7 RNA ポリメラーゼバリアント (G47A + C 末端 G) の変異体バリアント含むインビトロ転写 (IVT) 反応から得られた転写 RNA 産物の機能的特徴を示すグラフを示す。オリゴ d T 精製に続いて、転写 RNA 産物を、dsRNA 量に関して分析した。
20

【図 4 A】異なるレベルの GAG キャップの存在下での対照 T7 RNA ポリメラーゼバリアント (G47A + C 末端 G) の変異体バリアントを含むインビトロ転写 (IVT) 反応から得られたキャップされた RNA の割合を示すグラフを示す。

【図 4 B】異なるレベルの GAG キャップの存在下での対照 T7 RNA ポリメラーゼバリアント (G47A + C 末端 G) の変異体バリアントを含むインビトロ転写 (IVT) 反応から得られたキャップされた RNA の割合を示すグラフを示す。

【図 4 C】異なるレベルの GAG キャップの存在下での対照 T7 RNA ポリメラーゼバリアント (G47A + C 末端 G) の変異体バリアントを含むインビトロ転写 (IVT) 反応から得られたキャップされた RNA の割合を示すグラフを示す。

【図 4 D】異なるレベルの GAG キャップの存在下での対照 T7 RNA ポリメラーゼバリアント (G47A + C 末端 G) の変異体バリアントを含むインビトロ転写 (IVT) 反応から得られたキャップされた RNA の割合を示すグラフを示す。
30

【図 4 E】異なるレベルの GAG キャップの存在下での対照 T7 RNA ポリメラーゼバリアント (G47A + C 末端 G) の変異体バリアントを含むインビトロ転写 (IVT) 反応から得られたキャップされた RNA の割合を示すグラフを示す。

【図 5 A】異なるレベルの e6A トリヌクレオチド (trinuc) の存在下での対照 T7 RNA ポリメラーゼバリアント (G47A + C 末端 G) の変異体バリアントを含む IVT 反応から得られたキャップされた RNA の割合を示すグラフを示す。

【図 5 B】異なるレベルの e6A トリヌクレオチド (trinuc) の存在下での対照 T7 RNA ポリメラーゼバリアント (G47A + C 末端 G) の変異体バリアントを含む IVT 反応から得られたキャップされた RNA の割合を示すグラフを示す。
40

【図 5 C】異なるレベルの e6A トリヌクレオチド (trinuc) の存在下での対照 T7 RNA ポリメラーゼバリアント (G47A + C 末端 G) の変異体バリアントを含む IVT 反応から得られたキャップされた RNA の割合を示すグラフを示す。

【図 5 D】異なるレベルの e6A トリヌクレオチド (trinuc) の存在下での対照 T7 RNA ポリメラーゼバリアント (G47A + C 末端 G) の変異体バリアントを含む IVT 反応から得られたキャップされた RNA の割合を示すグラフを示す。

【図 6 A】異なるレベルの m6A トリヌクレオチドの存在下での対照 T7 RNA ポリメラーゼバリアント (G47A + C 末端 G) の変異体バリアントを含む IVT 反応から得られたキャップされた RNA の割合を示すグラフを示す。
50

【図 6 B】異なるレベルの m 6 A トリヌクレオチドの存在下での対照 T 7 RNA ポリメラーゼバリアント (G 4 7 A + C 末端 G) の変異体バリアントを含む I V T 反応から得られたキャップされた RNA の割合を示すグラフを示す。

【図 6 C】異なるレベルの m 6 A トリヌクレオチドの存在下での対照 T 7 RNA ポリメラーゼバリアント (G 4 7 A + C 末端 G) の変異体バリアントを含む I V T 反応から得られたキャップされた RNA の割合を示すグラフを示す。

【図 6 D】異なるレベルの m 6 A トリヌクレオチドの存在下での対照 T 7 RNA ポリメラーゼバリアント (G 4 7 A + C 末端 G) の変異体バリアントを含む I V T 反応から得られたキャップされた RNA の割合を示すグラフを示す。

【図 7】異なるレベルの G G A G テトラヌクレオチド (tetranuc) の存在下での対照 T 7 RNA ポリメラーゼバリアント (G 4 7 A + C 末端 G) の変異体バリアントを含む I V T 反応から得られたキャップされた RNA の割合を示すグラフを示す。 G G A G テトラヌクレオチドの構造を、図 7 の下半分に示す。
10

【図 8 A】G A G トリヌクレオチド、m 6 A トリヌクレオチド、e 6 A トリヌクレオチド、またはテトラヌクレオチドの存在下での対照 T 7 RNA ポリメラーゼバリアント (G 4 7 A + C 末端 G) の変異体バリアントを含む I V T 反応から得られたキャップされた RNA の割合を示すグラフを示す。

【図 8 B】G A G トリヌクレオチド、m 6 A トリヌクレオチド、e 6 A トリヌクレオチド、またはテトラヌクレオチドの存在下での対照 T 7 RNA ポリメラーゼバリアント (G 4 7 A + C 末端 G) の変異体バリアントを含む I V T 反応から得られたキャップされた RNA の割合を示すグラフを示す。
20

【図 8 C】G A G トリヌクレオチド、m 6 A トリヌクレオチド、e 6 A トリヌクレオチド、またはテトラヌクレオチドの存在下での対照 T 7 RNA ポリメラーゼバリアント (G 4 7 A + C 末端 G) の変異体バリアントを含む I V T 反応から得られたキャップされた RNA の割合を示すグラフを示す。

【図 8 D】G A G トリヌクレオチド、m 6 A トリヌクレオチド、e 6 A トリヌクレオチド、またはテトラヌクレオチドの存在下での対照 T 7 RNA ポリメラーゼバリアント (G 4 7 A + C 末端 G) の変異体バリアントを含む I V T 反応から得られたキャップされた RNA の割合を示すグラフを示す。

【図 8 E】G A G トリヌクレオチド、m 6 A トリヌクレオチド、e 6 A トリヌクレオチド、またはテトラヌクレオチドの存在下での対照 T 7 RNA ポリメラーゼバリアント (G 4 7 A + C 末端 G) の変異体バリアントを含む I V T 反応から得られた相対的な RNA の収率を示すグラフを示す。WT T 7 RNA ポリメラーゼを含む I V T 反応に対して正規化されている。
30

【図 8 F】G A G トリヌクレオチド、m 6 A トリヌクレオチド、e 6 A トリヌクレオチド、またはテトラヌクレオチドの存在下での対照 T 7 RNA ポリメラーゼバリアント (G 4 7 A + C 末端 G) の変異体バリアントを含む I V T 反応から得られた相対的な RNA の収率を示すグラフを示す。WT T 7 RNA ポリメラーゼを含む I V T 反応に対して正規化されている。

【図 8 G】G A G トリヌクレオチド、m 6 A トリヌクレオチド、e 6 A トリヌクレオチド、またはテトラヌクレオチドの存在下での対照 T 7 RNA ポリメラーゼバリアント (G 4 7 A + C 末端 G) の変異体バリアントを含む I V T 反応から得られた相対的な RNA の収率を示すグラフを示す。WT T 7 RNA ポリメラーゼを含む I V T 反応に対して正規化されている。
40

【図 8 H】G A G トリヌクレオチド、m 6 A トリヌクレオチド、e 6 A トリヌクレオチド、またはテトラヌクレオチドの存在下での対照 T 7 RNA ポリメラーゼバリアント (G 4 7 A + C 末端 G) の変異体バリアントを含む I V T 反応から得られた相対的な RNA の収率を示すグラフを示す。WT T 7 RNA ポリメラーゼを含む I V T 反応に対して正規化されている。

【図 8 I】G A G トリヌクレオチド、m 6 A トリヌクレオチド、e 6 A トリヌクレオチド
50

、またはテトラヌクレオチドの存在下での対照 T 7 RNA ポリメラーゼバリアント (G 4 7 A + C 末端 G) の変異体バリアントを含む I V T 反応から得られた相対的な RNA の収率を示すグラフを示す。 WT T 7 RNA ポリメラーゼを含む I V T 反応に対して正規化されている。

【図 9 A】 G A G トリヌクレオチドの存在下での対照 T 7 RNA ポリメラーゼの変異体バリアントを含む I V T 反応に由来する d s RNA 含量を示すグラフを示す。

【図 9 B】 m 6 A トリヌクレオチドの存在下での対照 T 7 RNA ポリメラーゼの変異体バリアントを含む I V T 反応に由来する d s RNA 含量を示すグラフを示す。

【図 9 C】 e 6 A トリヌクレオチドの存在下での対照 T 7 RNA ポリメラーゼの変異体バリアントを含む I V T 反応に由来する d s RNA 含量を示すグラフを示す。

【図 9 D】 G G A G テトラヌクレオチドの存在下での対照 T 7 RNA ポリメラーゼの変異体バリアントを含む I V T 反応に由来する d s RNA 含量を示すグラフを示す。

【図 10 A】 G A G トリヌクレオチドの存在下での対照 T 7 RNA ポリメラーゼの変異体バリアントを含む I V T 反応から得られた 3' 均一性を示すグラフを示す。

【図 10 B】 G A G トリヌクレオチドの存在下での対照 T 7 RNA ポリメラーゼの変異体バリアントを含む I V T 反応から得られたキャップされた RNA の割合を示すグラフを示す。

【図 10 C】 G A G トリヌクレオチドの存在下での対照 T 7 RNA ポリメラーゼの変異体バリアントを含む I V T 反応から得られた完全長 RNA 産物の割合を示すグラフを示す。

【図 10 D】 G A G トリヌクレオチドの存在下での対照 T 7 RNA ポリメラーゼの変異体バリアントを含む I V T 反応から得られた経時的な粗収量を示すグラフを示す。

【図 11】 異なる濃度のキャップアナログの存在下での D 6 5 3 W + G 4 7 A の RNA ポリメラーゼバリアントを含む I V T 反応から得られたキャップされた RNA の割合を示すグラフを示す。

【図 12】 G A G トリヌクレオチドキャップアナログの存在下での多置換 RNA ポリメラーゼバリアントのキャッピング効率を示すグラフを示す。

【図 13】 A ~ B は、 G G A G テトラヌクレオチドキャップアナログの存在下での多置換 RNA ポリメラーゼバリアントを含む I V T 反応から得られた相対的な RNA 収率 (A) 及びキャップされた RNA の割合 (B) を示すグラフを示す。

【図 14 A】 G G A G テトラヌクレオチドキャップアナログの存在下での多置換 RNA ポリメラーゼバリアント及び 3 種の異なる DNA 鑄型を含む I V T 反応から得られた転写 RNA 産物の機能的特徴を示すグラフを示す。オリゴ d T 精製に続いて、転写 RNA 産物を、キャップされた RNA の割合に関して分析した。

【図 14 B】 G G A G テトラヌクレオチドキャップアナログの存在下での多置換 RNA ポリメラーゼバリアント及び 3 種の異なる DNA 鑄型を含む I V T 反応から得られた転写 RNA 産物の機能的特徴を示すグラフを示す。オリゴ d T 精製に続いて、転写 RNA 産物を、 T r i s R P (逆相) 法に従うテールされた RNA の割合 (すなわち、ポリ A テールを含む RNA の割合) に関して分析した。

【図 14 C】 G G A G テトラヌクレオチドキャップアナログの存在下での多置換 RNA ポリメラーゼバリアント及び 3 種の異なる DNA 鑄型を含む I V T 反応から得られた転写 RNA 産物の機能的特徴を示すグラフを示す。オリゴ d T 精製に続いて、転写 RNA 産物を、 R P H P L C 法に従う純度に関して分析した。

【図 14 D】 G G A G テトラヌクレオチドキャップアナログの存在下での多置換 RNA ポリメラーゼバリアント及び 3 種の異なる DNA 鑄型を含む I V T 反応から得られた転写 RNA 産物の機能的特徴を示すグラフを示す。オリゴ d T 精製に続いて、転写 RNA 産物を、 3' 均一性に関して分析した。

【図 14 E】 G G A G テトラヌクレオチドキャップアナログの存在下での多置換 RNA ポリメラーゼバリアント及び 3 種の異なる DNA 鑄型を含む I V T 反応から得られた転写 RNA 産物の機能的特徴を示すグラフを示す。オリゴ d T 精製に続いて、転写 RNA 産物を、 d s RNA 量に関して分析した。

【図15A】GGAGテトラヌクレオチドキップアナログの存在下での多置換RNAポリメラーゼバリアントを含むIVT反応から得られた転写RNA産物の機能的特徴を示すグラフを示す。オリゴdT精製に続いて、転写RNA産物を、RNAの収量に関して分析した。

【図15B】GGAGテトラヌクレオチドキップアナログの存在下での多置換RNAポリメラーゼバリアントを含むIVT反応から得られた転写RNA産物の機能的特徴を示すグラフを示す。オリゴdT精製に続いて、転写RNA産物を、キャップされたRNAの割合に関して分析した。

【図15C】GGAGテトラヌクレオチドキップアナログの存在下での多置換RNAポリメラーゼバリアントを含むIVT反応から得られた転写RNA産物の機能的特徴を示すグラフを示す。オリゴdT精製に続いて、転写RNA産物を、dsRNAの量に関して分析した。
10

【図15D】GGAGテトラヌクレオチドキップアナログの存在下での多置換RNAポリメラーゼバリアントを含むIVT反応から得られた転写RNA産物の機能的特徴を示すグラフを示す。オリゴdT精製に続いて、転写RNA産物を、RP-HPLC法に従う純度に関して分析した。

【図15E】GGAGテトラヌクレオチドキップアナログの存在下での多置換RNAポリメラーゼバリアントを含むIVT反応から得られた転写RNA産物の機能的特徴を示すグラフを示す。オリゴdT精製に続いて、転写RNA産物を、テールされたRNAの割合(すなわち、ポリアテールを含むRNAの割合)に関して分析した。
20

【発明を実施するための形態】

【0036】

RNAポリメラーゼ(DNA依存性RNAポリメラーゼ)は、該酵素の基質として機能するヌクレオシド三リン酸(NTP)及びDNA鑄型によって特定されるヌクレオチドの配列を使用して、成長するRNA鎖の3'末端へのリボヌクレオチドの連続的な付加(5'→3'方向のRNAの転写)を触媒する酵素である。転写は、相補的塩基対合に依存する。二重らせんの2本の鎖は局所的に分離し、分離された鎖の一方は鑄型(DNA鑄型)として機能する。RNAポリメラーゼは、その後、該鑄型内の相補的塩基による該DNA鑄型上で遊離ヌクレオチドのアラインメントを触媒する。従って、該ポリメラーゼが、成長するRNA鎖の3'末端へのリボヌクレオチドの連続的付加を触媒する場合、RNAポリメラーゼは、RNAポリメラーゼ活性を有すると見なされる。
30

【0037】

DNA指向性RNAポリメラーゼは、プライマーなしでRNAの合成を開始することが可能であり、開始の最初の触媒段階は、デノボRNA合成と呼ばれる。デノボ合成は、RNAポリメラーゼが、新生RNAポリマーと単一のヌクレオチドではなく、2つのヌクレオチドを結合する転写サイクルにおける特有の段階である。バクテリオファージT7RNAポリメラーゼの場合、転写は、GTPに対して+1及び+2の位置で特に優先して始まる。開始ヌクレオチドは、伸長複合体について記載されたものとは異なる場所で、RNAポリメラーゼに結合する(Kennedy W P et al. J Mol Biol. 2007; 370 (2): 256-68)。開始ヌクレオチドとしてGTPを好む選択バイアスは、形状の相補性、広範なタンパク質側鎖、及び該酵素活性部位のグアニン部分に対する強力な塩基スタッキング相互作用によって達成される。従って、開始GTPは、オープンプロモーターコンフォメーションに最大の安定化力を提供する(Kennedy et al. 2007)。本開示のRNAポリメラーゼバリアントは、いくつかの実施形態では、デノボRNA合成のための1つ以上の結合部位の残基に1つ以上のアミノ酸置換を含み、これは、理論に拘束されるものではないが、インビトロ転写反応のキャップアナログに対するRNAポリメラーゼの親和性を変化させ、例えば、低キャップアナログ濃度でキャッピング効率が改善される。
40

【0038】

従って、本開示は、いくつかの態様では、RNAポリメラーゼバリアントを提供し、これ

10

20

30

40

50

は、デノボRNA合成のための結合部位の残基でのアミノ酸置換を含むRNAポリメラーゼを含む。RNAポリメラーゼバリアントは、RNAポリメラーゼ活性ならびに、対応する野生型RNAポリメラーゼに対して少なくとも1つの置換及び／または修飾を有する酵素である。いくつかの実施形態では、結合部位の残基でのアミノ酸置換は、野生型RNAポリメラーゼに対して、350、351、387、394、425、427、437、441、506、628、632、653、657、811、及び880位から選択される位置での置換であり、ここで、該野生型RNAポリメラーゼは、配列番号1のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、結合部位の残基でのアミノ酸置換は、野生型RNAポリメラーゼに対して、350、351、387、394、437、441、506、628、632、653、及び657位から選択される位置での置換であり、ここで、該野生型RNAポリメラーゼは、配列番号1のアミノ酸配列を含む。

10

【0039】

T7RNAポリメラーゼの構造研究により、N末端ドメインのコンフォメーションは、転写の開始段階と伸長段階の間で実質的に変化することが示されている。該N末端ドメインは、Cヘリックスサブドメイン及びプロモーター結合ドメインを含み、これは、サブドメインHで区切られた2つのセグメントを含む。プロモーター結合ドメイン及び結合したプロモーターは、8ntのRNA転写産物の合成時、約45度回転し、成長するヘテロ二本鎖に対応するために活性部位が拡張されている間、プロモーターの接触が維持されるようになる。Cヘリックスサブドメインは、その伸長コンフォメーションに向かって適度に移動するが、サブドメインHは、70オングストローム超離れたその伸長段階の位置ではなく、その開始位置にとどまる。T7RNAポリメラーゼの開始複合体と伸長複合体の構造を比較すると、N末端の267残基（N末端ドメイン）内の広範なコンフォメーション変化が見られ、残りのRNAポリメラーゼにはほとんど変化が見られない。プロモーター結合ドメインの剛体回転、ならびにN末端のCヘリックス（残基28～71）及びH（残基151～190）サブドメインのリフォールディングは、プロモーター結合部位を無効にすること、活性部位を拡大すること及びRNA転写産物のための出口トンネルを創製することに関与する。特に、開始複合体にループ構造として存在するT7RNAポリメラーゼの残基E42～G47は、伸長複合体ではヘリックス構造を採用する。N末端ドメイン内の構造変化は、伸長複合体の安定性及び処理能力の増加を説明する（例えば、Durniak, K. J. et al., Science 322 (5901) : 553 - 557, 2008、参照することにより本明細書に組み込まれる）。

20

【0040】

本明細書に提供するのは、いくつかの態様では、RNAポリメラーゼバリアント（例えば、T7RNAポリメラーゼバリアント）であり、これは、該RNAポリメラーゼの開始複合体から該RNAポリメラーゼの伸長複合体へのコンフォメーション変化を促進する。いくつかの実施形態では、RNAポリメラーゼバリアントは、野生型RNAポリメラーゼに対して、少なくとも1つのアミノ酸修飾を含み、これは、該RNAポリメラーゼバリアントが開始複合体から伸長複合体へ移行するにつれて、該RNAポリメラーゼバリアントの少なくとも1つの3次元ループ構造に、ヘリックス構造へのコンフォメーション変化を受けさせる。従って、いくつかの実施形態では、少なくとも1つのアミノ酸修飾は、野生型アミノ酸に対して、高いヘリックス傾向を有する。いくつかの実施形態では、RNAポリメラーゼバリアントは、野生型RNAポリメラーゼに対して、42、43、44、45、46、及び47位の1つ以上でアミノ酸置換を含み、ここで、該野生型RNAポリメラーゼは、配列番号1のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、47位でのアミノ酸置換は、G47Aである。

30

【0041】

ループ構造の例としては、T7RNAポリメラーゼの開始複合体（IC）コンフォメーションのCヘリックス構造（例えば、配列番号1のアミノ酸（aa）28～71）のaa42～47、及び該ICのCリンカー構造（例えば、配列番号1のaa258～266）のaa257～262が挙げられるが、これらに限定されない。

40

50

【0042】

従って、本開示のいくつかの態様は、野生型RNAポリメラーゼに対して、複数のアミノ酸置換及び／または修飾を含むRNAポリメラーゼバリアントを提供する。いくつかの実施形態では、RNAポリメラーゼバリアントは、(a)デノボRNA合成のための結合部位の残基でのアミノ酸置換、及び(b)該RNAポリメラーゼの開始複合体から該RNAポリメラーゼの伸長複合体へのコンフォメーション変化を促進するアミノ酸置換を含むRNAポリメラーゼを含む。

【0043】

さらに、本明細書で提供するRNAポリメラーゼバリアントは、いくつかの実施形態では、該ポリメラーゼのC末端に少なくとも1つのさらなるアミノ酸を含むアミノ酸修飾を含む。該少なくとも1つのさらなるアミノ酸は、いくつかの実施形態では、アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン酸、グルタミン、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、トレオニン、トリプトファン、チロシン、及びバリンから選択される。いくつかの実施形態では、該少なくとも1つのさらなるアミノ酸は、極性アミノ酸である。いくつかの実施形態では、該少なくとも1つのさらなるアミノ酸は、非極性アミノ酸である。いくつかの実施形態では、該少なくとも1つのさらなるアミノ酸は、グリシンである。いくつかの実施形態では、該少なくとも1つのさらなるアミノ酸は、アラニンである。いくつかの実施形態では、該少なくとも1つのさらなるアミノ酸は、セリンである。

【0044】

本開示のRNAポリメラーゼバリアントの、例えば、インビトロ転写反応での使用は、いくつかの実施形態では、対照RNAポリメラーゼに対して、転写効率を高める。例えば、RNAポリメラーゼバリアントの使用は、転写効率（例えば、RNA収率及び／または転写速度）を少なくとも20%高め得る。いくつかの実施形態では、RNAポリメラーゼバリアントの使用は、転写効率（例えば、RNA収率及び／または転写速度）を、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10%高める。いくつかの実施形態では、RNAポリメラーゼバリアントの使用は、転写効率を、20～100%、20～90%、20～80%、20～70%、20～60%、20～50%、30～100%、30～90%、30～80%、30～70%、30～60%、30～50%、40～100%、40～90%、40～80%、40～70%、40～60%、40～50%、50～100%、50～90%、50～80%、50～70%、または50～60%高める。いくつかの実施形態では、RNAポリメラーゼバリアントの使用は、全RNA収率を、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10%高める。いくつかの実施形態では、RNAポリメラーゼバリアントの使用は、全RNA収率を、20～100%、20～90%、20～80%、20～70%、20～60%、20～50%、30～100%、30～90%、30～80%、30～70%、30～60%、30～50%、40～100%、40～90%、40～80%、40～70%、40～60%、40～50%、50～100%、50～90%、50～80%、50～70%、または50～60%高める。いくつかの実施形態では、RNAポリメラーゼバリアントの使用は、転写速度を、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10%高める。いくつかの実施形態では、RNAポリメラーゼバリアントの使用は、転写速度を、20～100%、20～90%、20～80%、20～70%、20～60%、20～50%、30～100%、30～90%、30～80%、30～70%、30～60%、30～50%、40～100%、40～90%、40～80%、40～70%、40～60%、40～50%、50～100%、50～90%、50～80%、50～70%、または50～60%高める。いくつかの実施形態では、該対照RNAポリメラーゼは、配列番号1のアミノ酸配列を含む野生型RNAポリメラーゼである（「野生型T7RNAポリ

10

20

30

40

50

メラーゼ」)。他の実施形態では、該対照RNAポリメラーゼは、G47Aの置換及びそのC末端にさらなるグリシンを含むように修飾された配列番号1のアミノ酸配列を含むRNAポリメラーゼバリアントである(「対照T7RNAポリメラーゼバリアント」または「G47A+C末端GのT7RNAポリメラーゼバリアント」または「対照RNAポリメラーゼバリアント」または「G47A+C末端GのRNAポリメラーゼバリアント」)。

【0045】

驚くべきことに、本明細書で提供するデータは、インビトロ転写反応において本開示のRNAポリメラーゼバリアントを使用することで、はるかに低い濃度(量)のキャップアナログを使用して、該野生型T7RNAポリメラーゼまたは該対照RNAポリメラーゼバリアントを使用して生成されるものと同量のキャップされたRNAを生成することが可能になることを示している。いくつかの実施形態では、本開示のRNAポリメラーゼバリアントの、例えば、インビトロ転写反応における使用は、キャップアナログの半分の濃度が該インビトロ転写反応で使用された際のキャップされたRNAの収率を高める。いくつかの実施形態では、本開示のRNAポリメラーゼバリアントの、例えば、インビトロ転写反応における使用は、キャップアナログの濃度の25%、50%、または75%のみが該インビトロ転写反応で使用された際のキャップされたRNAの収率を高める。例えば、RNAポリメラーゼバリアントの使用は、キャップアナログの濃度の25%、50%、または75%のみが該インビトロ転写反応で使用された際のキャップされたRNAの収率を、少なくとも20%高め得る。いくつかの実施形態では、RNAポリメラーゼバリアントの使用は、キャップアナログの濃度の25%、50%、または75%のみが該インビトロ転写反応で使用された際のキャップされたRNAの収率を、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100%高める。いくつかの実施形態では、RNAポリメラーゼバリアントの使用は、キャップアナログの濃度の25%、50%、または75%のみが該インビトロ転写反応で使用された際のキャップされたRNAの収率を、20~100%、20~90%、20~80%、20~70%、20~60%、20~50%、30~100%、30~90%、30~80%、30~70%、30~60%、30~50%、40~100%、40~90%、40~80%、40~70%、40~60%、40~50%、50~100%、50~90%、50~80%、50~70%、または50~60%高める。いくつかの実施形態では、該対照RNAポリメラーゼは、野生型T7RNAポリメラーゼである。他の実施形態では、該対照RNAポリメラーゼは、対照RNAポリメラーゼバリアントである。

【0046】

いくつかの実施形態では、RNAポリメラーゼバリアントの使用は、キャップされたRNAの全収率を、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100%高める。いくつかの実施形態では、RNAポリメラーゼバリアントの使用は、キャップされたRNAの全収率を、20~100%、20~90%、20~80%、20~70%、20~60%、20~50%、30~100%、30~90%、30~80%、30~70%、30~60%、30~50%、40~100%、40~90%、40~80%、40~70%、40~60%、40~50%、50~100%、50~90%、50~80%、50~70%、または50~60%高める。

【0047】

いくつかの実施形態では、本開示のRNAポリメラーゼバリアントの、例えば、インビトロ転写反応での使用は、共転写キャッピング効率を高める。例えば、RNAポリメラーゼバリアントの使用は、共転写キャッピング効率(例えば、キャップアナログを含む転写産物の割合)を少なくとも20%高め得る。いくつかの実施形態では、RNAポリメラーゼバリアントの使用は、共転写キャッピング効率(例えば、キャップアナログを含む転写産物の割合)を、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100%

10

20

30

40

50

0 % 高める。いくつかの実施形態では、RNAポリメラーゼバリアントの使用は、共転写キャッピング効率を、20 ~ 100 %、20 ~ 90 %、20 ~ 80 %、20 ~ 70 %、20 ~ 60 %、20 ~ 50 %、30 ~ 100 %、30 ~ 90 %、30 ~ 80 %、30 ~ 70 %、30 ~ 60 %、30 ~ 50 %、40 ~ 100 %、40 ~ 90 %、40 ~ 80 %、40 ~ 70 %、40 ~ 60 %、40 ~ 50 %、50 ~ 100 %、50 ~ 90 %、50 ~ 80 %、50 ~ 70 %、または50 ~ 60 %高める。いくつかの実施形態では、該対照RNAポリメラーゼは、野生型T7RNAポリメラーゼである。他の実施形態では、該対照RNAポリメラーゼは、対照RNAポリメラーゼバリアントである。

【0048】

いくつかの実施形態では、該mRNAの少なくとも50 %は、機能的キャップアナログを含む。例えば、該mRNAの少なくとも50 %、少なくとも55 %、少なくとも60 %、少なくとも65 %、少なくとも70 %、少なくとも75 %、少なくとも80 %、少なくとも85 %、少なくとも95 %、または100 %は、キャップアナログを含み得る。いくつかの実施形態では、該mRNAの50 % ~ 100 %、50 ~ 90 %、50 ~ 80 %、または50 ~ 70 %は、キャップアナログを含む。10

【0049】

いくつかの実施形態では、本開示のRNAポリメラーゼバリアントの、例えば、インビトロ転写反応における使用は、キャップアナログの半分の濃度が該インビトロ転写反応で使用された際のRNAの3'均一性を改善する。例えば、RNAポリメラーゼバリアントの使用は、キャップアナログの濃度の25 %、50 %、または75 %のみが該インビトロ転写反応で使用された際のRNAの3'均一性を、少なくとも20 %改善し得る。いくつかの実施形態では、RNAポリメラーゼバリアントの使用は、キャップアナログの濃度の25 %、50 %、または75 %のみが該インビトロ転写反応で使用された際の3'均一性を、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100 %改善する。いくつかの実施形態では、RNAポリメラーゼバリアントの使用は、キャップアナログの濃度の25 %、50 %、または75 %のみが該インビトロ転写反応で使用された際の3'均一性を、20 ~ 100 %、20 ~ 90 %、20 ~ 80 %、20 ~ 70 %、20 ~ 60 %、20 ~ 50 %、30 ~ 100 %、30 ~ 90 %、30 ~ 80 %、30 ~ 70 %、30 ~ 60 %、30 ~ 50 %、40 ~ 100 %、40 ~ 90 %、40 ~ 80 %、40 ~ 70 %、40 ~ 60 %、40 ~ 50 %、50 ~ 100 %、50 ~ 90 %、50 ~ 80 %、50 ~ 70 %、または50 ~ 60 %改善する。いくつかの実施形態では、該対照RNAポリメラーゼは、野生型T7RNAポリメラーゼである。他の実施形態では、該対照RNAポリメラーゼは、対照RNAポリメラーゼバリアントである。20

【0050】

いくつかの実施形態では、本開示のRNAポリメラーゼバリアントを含むインビトロ転写反応で生成されるmRNAの少なくとも50 %は、3'均一性を示す。例えば、該mRNAの少なくとも55 %、少なくとも60 %、少なくとも65 %、少なくとも70 %、少なくとも75 %、少なくとも80 %、少なくとも85 %、少なくとも95 %、または100 %は、3'均一性を示す。いくつかの実施形態では、該mRNAの50 % ~ 100 %、50 ~ 90 %、50 ~ 80 %、または50 ~ 70 %は、3'均一性を示す。30

【0051】

いくつかの実施形態では、本開示のRNAポリメラーゼバリアントを含むインビトロ転写反応で生成されるmRNAは、閾値を超える3'均一性を有する。いくつかの実施形態では、該閾値は50 %であるか、または少なくとも50 %である。例えば、該閾値は、55 %、60 %、65 %、70 %、75 %、80 %、85 %、または90 %の場合がある。40

【0052】

いくつかの実施形態では、本開示のRNAポリメラーゼバリアントの、例えば、インビトロ転写反応での使用は、転写の忠実度（例えば、変異率）を改善する。例えば、RNAポリメラーゼバリアントの使用は、転写の忠実度を、少なくとも20 %改善し得る。いくつかの実施形態では、該対照RNAポリメラーゼは、野生型T7RNAポリメラーゼである。他の実施形態では、該対照RNAポリメラーゼは、対照RNAポリメラーゼバリアントである。50

かの実施形態では、RNAポリメラーゼバリアントの使用は、転写の忠実度を、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100%改善する。いくつかの実施形態では、RNAポリメラーゼバリアントの使用は、転写の忠実度を、20~100%、20~90%、20~80%、20~70%、20~60%、20~50%、30~100%、30~90%、30~80%、30~70%、30~60%、30~50%、40~100%、40~90%、40~80%、40~70%、40~60%、40~50%、50~100%、50~90%、50~80%、50~70%、または50~60%改善する。転写の忠実度を改善する本開示のRNAポリメラーゼバリアントは、対照RNAポリメラーゼよりも低い変異率または変異の総数でRNA転写産物（例えば、mRNA転写産物）を生成する。いくつかの実施形態では、該対照RNAポリメラーゼは、野生型T7RNAポリメラーゼである。他の実施形態では、該対照RNAポリメラーゼは、対照RNAポリメラーゼバリアントである。

10

【0053】

いくつかの実施形態では、本開示のRNAポリメラーゼバリアントを使用して生成されるmRNAは、DNA鑄型に対して、100スクレオチドあたり1個未満の変異を有する。例えば、生成されるmRNAは、DNA鑄型に対して、200、300、400、500、600、700、800、900、または1000スクレオチドあたり1個未満の変異を有し得る。

20

【0054】

いくつかの実施形態では、本開示のRNAポリメラーゼバリアントの、例えば、インビトロ転写反応における使用は、該インビトロ転写反応における二本鎖RNA(dsRNA)の混入量を低下させる。例えば、RNAポリメラーゼバリアントの使用は、該インビトロ転写反応におけるdsRNAの混入量を、少なくとも20%低下させ得る。いくつかの実施形態では、RNAポリメラーゼバリアントの使用は、該インビトロ転写反応におけるdsRNAの混入量を、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100%低下させる。いくつかの実施形態では、RNAポリメラーゼバリアントの使用は、該インビトロ転写反応におけるdsRNAの混入量を、20~100%、20~90%、20~80%、20~70%、20~60%、20~50%、30~100%、30~90%、30~80%、30~70%、30~60%、30~50%、40~100%、40~90%、40~80%、40~70%、40~60%、40~50%、50~100%、50~90%、50~80%、50~70%、または50~60%低下させる。いくつかの実施形態では、該対照RNAポリメラーゼは、野生型T7RNAポリメラーゼである。他の実施形態では、該対照RNAポリメラーゼは、対照RNAポリメラーゼバリアントである。

30

【0055】

いくつかの実施形態では、dsRNA混入物質の濃度は、mRNA産物25μgあたり、10ng未満である。いくつかの実施形態では、dsRNA混入物質の濃度は、mRNA産物25μgあたり、5ng未満である。例えば、dsRNA混入物質の濃度は、mRNA産物25μgあたり、4ng未満、mRNA産物25μgあたり3ng未満、mRNA産物25μgあたり2ng未満、またはmRNA産物25μgあたり1ng未満であり得る。いくつかの実施形態では、dsRNA混入物質の濃度は、mRNA産物25μgあたり、0.5~1、0.5~2、0.5~3、0~.4、または0.5~5ngである。

40

【0056】

いくつかの実施形態では、本開示のRNAポリメラーゼバリアントを含むインビトロ転写反応で生成されるmRNAは、閾値より低いdsRNA量を有する。いくつかの実施形態では、該閾値は、10ngである。いくつかの実施形態では、該閾値は、5ngである。いくつかの実施形態では、該閾値は、4ng、3nm、2ng、または1ngである。

50

【0057】

アミノ酸の置換及び修飾

本開示のRNAポリメラーゼバリアントは、野生型(WT)RNAポリメラーゼに対して、少なくとも1つのアミノ酸置換を含む。例えば、配列番号1のアミノ酸配列を有するWT-T7RNAポリメラーゼに関して、47位のグリシンは「野生型アミノ酸」と見なされる一方、47位での該グリシンのアラニンへの置換は、高ヘリックス傾向を有する「アミノ酸置換」と見なされる。いくつかの実施形態では、該RNAポリメラーゼバリアントは、T7RNAポリメラーゼバリアントであり、WT RNAポリメラーゼ(例えば、配列番号1のアミノ酸配列を有するWT-T7RNAポリメラーゼ)に対して少なくとも1つ(1つ以上)のアミノ酸置換を含む。

【0058】

いくつかの実施形態では、RNAポリメラーゼバリアントは、(少なくとも1つの)アミノ酸修飾を含むRNAポリメラーゼを含み、これは、該RNAポリメラーゼバリアントが開始複合体から伸長複合体へ移行するにつれて、該RNAポリメラーゼバリアントのループ構造に、ヘリックス構造へのコンフォメーション変化を受けさせる。いくつかの実施形態では、該アミノ酸修飾は、野生型RNAポリメラーゼに対して、42、43、44、45、46、及び47位の1つ以上でのアミノ酸置換であり、ここで、該野生型RNAポリメラーゼは、配列番号1のアミノ酸配列を含む。該アミノ酸置換は、いくつかの実施形態では、高傾向アミノ酸置換である。高ヘリックス傾向のアミノ酸の例としては、アラニン、イソロイシン、ロイシン、アルギニン、メチオニン、リジン、グルタミン、及び/またはグルタミン酸が挙げられる。いくつかの実施形態では、47位でのアミノ酸置換は、G 20 47Aである。

【0059】

いくつかの実施形態では、RNAポリメラーゼバリアントは、野生型RNAポリメラーゼに対して、さらなるC末端アミノ酸を含むRNAポリメラーゼを含む。該さらなるC末端アミノ酸は、いくつかの実施形態では、グリシン、アラニン、トレオニン、プロリン、グルタミン、及びセリンから選択される。いくつかの実施形態では、該さらなるC末端アミノ酸(例えば、配列番号1のアミノ酸配列を含む野生型RNAポリメラーゼに対して88位での)は、グリシンである。

【0060】

いくつかの実施形態では、RNAポリメラーゼバリアントは、保存アミノ酸残基ではない位置で、(少なくとも1つの)アミノ酸修飾を含むRNAポリメラーゼを含む。保存アミノ酸残基は、同じタンパク質の複数の相同配列で一般に共通のアミノ酸またはアミノ酸タイプ(例えば、GlyもしくはSer等の個々のアミノ酸、または酸性官能基を有するアミノ酸等の同様の特性を共有するアミノ酸の群)である。保存アミノ酸残基は、相同アミノ酸配列の配列アラインメントを使用して同定することができる。基本的なローカルアラインメント(Basic Local Alignment)検索を使用して得られた約1000のRNAポリメラーゼ配列の配列アラインメントにより、RNAポリメラーゼ配列間で保存される可能性が最も高い配列番号1の240の位置の決定が可能になった。RNAポリメラーゼ配列間で保存される可能性が最も高い配列番号1のこれらの240の位置は、5~6、39、269~277、279、281~282、323~333、411~448、454~470、472~474、497~516、532~560、562~573、626~646、691、693~702、724~738、775~794、805~820、828~833、865~867、及び877~879位である。従って、いくつかの実施形態では、本開示のRNAポリメラーゼバリアントは、配列番号1の5~6、39、269~277、279、281~282、323~333、411~448、454~470、472~474、497~516、532~560、562~573、626~646、691、693~702、724~738、775~794、805~820、828~833、865~867、及び877~879位のうちの1つではない位置に、(少なくとも1つの)アミノ酸修飾を含むRNAポリメラーゼを含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のRNAポリメラーゼバリアントは、配列番

10

20

30

40

50

号 1 の 5 ~ 6、3 9、2 6 9 ~ 2 7 7、2 7 9、2 8 1 ~ 2 8 2、3 2 3 ~ 3 3 3、4 1
 1 ~ 4 4 8、4 5 4 ~ 4 7 0、4 7 2 ~ 4 7 4、4 9 7 ~ 5 1 6、5 3 2 ~ 5 6 0、5 6
 2 ~ 5 7 3、6 2 6 ~ 6 4 6、6 9 1、6 9 3 ~ 7 0 2、7 2 4 ~ 7 3 8、7 7 5 ~ 7 9
 4、8 0 5 ~ 8 2 0、8 2 8 ~ 8 3 3、8 6 5 ~ 8 6 7、及び 8 7 7 ~ 8 7 9 位のうちの
 1 つではない任意の数の位置に、任意の数のアミノ酸修飾をさらに含み得る。いくつかの
 実施形態では、配列番号 2 ~ 2 4 7 のいずれか 1 つの RNA ポリメラーゼを含む RNA ポ
 リメラーゼバリアントは、5 ~ 6、3 9、2 6 9 ~ 2 7 7、2 7 9、2 8 1 ~ 2 8 2、3
 2 3 ~ 3 3 3、4 1 1 ~ 4 4 8、4 5 4 ~ 4 7 0、4 7 2 ~ 4 7 4、4 9 7 ~ 5 1 6、5
 3 2 ~ 5 6 0、5 6 2 ~ 5 7 3、6 2 6 ~ 6 4 6、6 9 1、6 9 3 ~ 7 0 2、7 2 4 ~ 7
 3 8、7 7 5 ~ 7 9 4、8 0 5 ~ 8 2 0、8 2 8 ~ 8 3 3、8 6 5 ~ 8 6 7、及び 8 7 7
 ~ 8 7 9 位のうちの 1 つではない位置に、(少なくとも 1 つの)さらなるアミノ酸修飾を
 10
 さらに含み得る。反対に、保存されていないアミノ酸位置は、修飾されているまたは変異
 している可能性が最も高い。従って、いくつかの実施形態では、本開示の RNA ポリメラ
 ゼバリアントは、1 ~ 4、7 ~ 3 8、4 0 ~ 2 6 8、2 7 8、2 8 0、2 8 3 ~ 3 2 2
 、3 3 4 ~ 4 1 0、4 4 9 ~ 4 5 3、4 7 1、4 7 5 ~ 4 9 6、5 1 7 ~ 5 3 1、5 6 1
 、5 7 4 ~ 6 2 5、6 4 7 ~ 6 9 0、6 9 2、7 0 3 ~ 7 2 3、7 3 9 ~ 7 7 4、7 9 5
 ~ 8 0 4、8 2 1 ~ 8 2 7、8 3 4 ~ 8 6 4、8 6 8 ~ 8 7 6、及び 8 8 0 ~ 8 8 3 位に
 、(少なくとも 1 つの)アミノ酸修飾を含む RNA ポリメラーゼを含む。いくつかの実施
 形態では、配列番号 2 ~ 2 4 7 のいずれか 1 つの RNA ポリメラーゼを含む RNA ポリメ
 ラーゼバリアントは、1 ~ 4、7 ~ 3 8、4 0 ~ 2 6 8、2 7 8、2 8 0、2 8 3 ~ 3 2
 2、3 3 4 ~ 4 1 0、4 4 9 ~ 4 5 3、4 7 1、4 7 5 ~ 4 9 6、5 1 7 ~ 5 3 1、5 6
 1、5 7 4 ~ 6 2 5、6 4 7 ~ 6 9 0、6 9 2、7 0 3 ~ 7 2 3、7 3 9 ~ 7 7 4、7 9
 5 ~ 8 0 4、8 2 1 ~ 8 2 7、8 3 4 ~ 8 6 4、8 6 8 ~ 8 7 6、及び 8 8 0 ~ 8 8 3 位
 に、(少なくとも 1 つの)さらなるアミノ酸修飾をさらに含み得る。
 20

【 0 0 6 1 】

いくつかの実施形態では、配列番号 2 ~ 2 4 7 のいずれか 1 つの RNA ポリメラーゼを含
 む RNA ポリメラーゼバリアントは、該 RNA ポリメラーゼタンパク質の二次構造または
 三次構造を破壊しない任意のアミノ酸位置に、(少なくとも 1 つの)アミノ酸修飾をさら
 に含み得る。いくつかの実施形態では、配列番号 2 ~ 2 4 7 のいずれか 1 つの RNA ポリ
 メラーゼを含む RNA ポリメラーゼバリアントは、該 RNA ポリメラーゼタンパク質がフ
 ォールドする能力を妨害しない任意のアミノ酸位置に、(少なくとも 1 つの)アミノ酸修
 饰をさらに含み得る。いくつかの実施形態では、配列番号 2 ~ 2 4 7 のいずれか 1 つの R
 NA ポリメラーゼを含む RNA ポリメラーゼバリアントは、該 RNA ポリメラーゼタンパ
 ク質が核酸(例えば、DNA)に結合する能力を妨害しない任意のアミノ酸位置に、(少
 なくとも 1 つの)アミノ酸修飾をさらに含み得る。
 30

【 0 0 6 2 】

いくつかの実施形態では、RNA ポリメラーゼバリアントは、野生型 RNA ポリメラーゼ
 に対して、(a) 3 5 0、3 5 1、3 8 7、3 9 4、4 2 5、4 2 7、4 3 7、4 4 1、
 5 0 6、6 2 8、6 3 2、6 5 3、6 5 7、8 1 1、及び 8 8 0 位から選択される位置でのア
 ミノ酸置換、ならびに(b) C 末端でのさらなるアミノ酸置換及び/またはアミノ酸
 修飾を含む RNA ポリメラーゼを含み、ここで、該野生型 RNA ポリメラーゼは、配列番
 号 1 のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、RNA ポリメラーゼバリアントは
 、野生型 RNA ポリメラーゼに対して、(a) 3 5 0、3 5 1、3 8 7、3 9 4、4 3 7
 、4 4 1、5 0 6、6 2 8、6 3 2、6 5 3、及び 6 5 7 位から選択される位置でのア
 ミノ酸置換、ならびに(b) C 末端でのさらなるアミノ酸置換及び/またはアミノ酸修飾を
 含む RNA ポリメラーゼを含み、ここで、該野生型 RNA ポリメラーゼは、配列番号 1 の
 アミノ酸配列を含む。
 40

【 0 0 6 3 】

いくつかの実施形態では、RNA ポリメラーゼバリアントは、野生型 RNA ポリメラーゼ
 に対して、4 7 位でのアミノ酸置換(例えば、G 4 7 A)、3 5 0 位でのアミノ酸置換、
 50

及び／またはC末端（884位）にさらなるアミノ酸（例えば、G）を含むRNAポリメラーゼを含み、ここで、該野生型RNAポリメラーゼは、配列番号1のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、RNAポリメラーゼバリアントは、野生型RNAポリメラーゼに対して、47位でのアミノ酸置換（例えば、G47A）、350位にリジン（K）（E350K）、及び／またはC末端（884位）にさらなるアミノ酸（例えば、G）を含むRNAポリメラーゼを含み、ここで、該野生型RNAポリメラーゼは、配列番号1のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、RNAポリメラーゼバリアントは、野生型RNAポリメラーゼに対して、47位でのアミノ酸置換（例えば、G47A）、350位にアスパラギン（N）（E350N）、及び／またはC末端（884位）にさらなるアミノ酸（例えば、G）を含むRNAポリメラーゼを含み、ここで、該野生型RNAポリメラーゼは、配列番号1のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、RNAポリメラーゼバリアントは、野生型RNAポリメラーゼに対して、47位でのアミノ酸置換（例えば、G47A）、350位にアラニン（A）（E350A）、及び／またはC末端（884位）にさらなるアミノ酸（例えば、G）を含むRNAポリメラーゼを含み、ここで、該野生型RNAポリメラーゼは、配列番号1のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、RNAポリメラーゼバリアントは、野生型RNAポリメラーゼに対して、47位でのアミノ酸置換（例えば、G47A）、350位にトリプトファン（E350W）、及び／またはC末端（884位）にさらなるアミノ酸（例えば、G）を含むRNAポリメラーゼを含み、ここで、該野生型RNAポリメラーゼは、配列番号1のアミノ酸配列を含む。

10

20

30

【0064】

いくつかの実施形態では、RNAポリメラーゼバリアントは、野生型RNAポリメラーゼに対して、47位でのアミノ酸置換（例えば、G47A）、351位でのアミノ酸置換、及び／またはC末端（884位）にさらなるアミノ酸（例えば、G）を含むRNAポリメラーゼを含み、ここで、該野生型RNAポリメラーゼは、配列番号1のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、RNAポリメラーゼバリアントは、野生型RNAポリメラーゼに対して、47位でのアミノ酸置換（例えば、G47A）、351位にバリン（V）（D351V）、及び／またはC末端（884位）にさらなるアミノ酸（例えば、G）を含むRNAポリメラーゼを含み、ここで、該野生型RNAポリメラーゼは、配列番号1のアミノ酸配列を含む。

40

【0065】

いくつかの実施形態では、RNAポリメラーゼバリアントは、野生型RNAポリメラーゼに対して、47位でのアミノ酸置換（例えば、G47A）、387位でのアミノ酸置換、及び／またはC末端（884位）にさらなるアミノ酸（例えば、G）を含むRNAポリメラーゼを含み、ここで、該野生型RNAポリメラーゼは、配列番号1のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、RNAポリメラーゼバリアントは、野生型RNAポリメラーゼに対して、47位でのアミノ酸置換（例えば、G47A）、387位にセリン（K387S）、及び／またはC末端（884位）にさらなるアミノ酸（例えば、G）を含むRNAポリメラーゼを含み、ここで、該野生型RNAポリメラーゼは、配列番号1のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、RNAポリメラーゼバリアントは、野生型RNAポリメラーゼに対して、47位でのアミノ酸置換（例えば、G47A）、387位にヒスチジン（H）（K387H）、及び／またはC末端（884位）にさらなるアミノ酸（例えば、G）を含むRNAポリメラーゼを含み、ここで、該野生型RNAポリメラーゼは、配列番号1のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、RNAポリメラーゼバリアントは、野生型RNAポリメラーゼに対して、47位でのアミノ酸置換（例えば、G47A）、387位にアスパラギン（K387N）、及び／またはC末端（884位）にさらなるアミノ酸（例えば、G）を含むRNAポリメラーゼを含み、ここで、該野生型RNAポリメラーゼは、配列番号1のアミノ酸配列を含む。

40

【0066】

いくつかの実施形態では、RNAポリメラーゼバリアントは、野生型RNAポリメラーゼに対して、47位でのアミノ酸置換（例えば、G47A）、394位でのアミノ酸置換、

50

及び／またはC末端（884位）にさらなるアミノ酸（例えば、G）を含むRNAポリメラーゼを含み、ここで、該野生型RNAポリメラーゼは、配列番号1のアミノ酸配列を含む。

【0067】

いくつかの実施形態では、RNAポリメラーゼバリアントは、野生型RNAポリメラーゼに対して、47位でのアミノ酸置換（例えば、G47A）、425位でのアミノ酸置換、及び／またはC末端（884位）にさらなるアミノ酸（例えば、G）を含むRNAポリメラーゼを含み、ここで、該野生型RNAポリメラーゼは、配列番号1のアミノ酸配列を含む。

【0068】

いくつかの実施形態では、RNAポリメラーゼバリアントは、野生型RNAポリメラーゼに対して、47位でのアミノ酸置換（例えば、G47A）、427位でのアミノ酸置換、及び／またはC末端（884位）にさらなるアミノ酸（例えば、G）を含むRNAポリメラーゼを含み、ここで、該野生型RNAポリメラーゼは、配列番号1のアミノ酸配列を含む。

10

【0069】

いくつかの実施形態では、RNAポリメラーゼバリアントは、野生型RNAポリメラーゼに対して、47位でのアミノ酸置換（例えば、G47A）、437位でのアミノ酸置換、及び／またはC末端（884位）にさらなるアミノ酸（例えば、G）を含むRNAポリメラーゼを含み、ここで、該野生型RNAポリメラーゼは、配列番号1のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、RNAポリメラーゼバリアントは、野生型RNAポリメラーゼに対して、47位でのアミノ酸置換（例えば、G47A）、437位にトレオニン（N437T）、及び／またはC末端（884位）にさらなるアミノ酸（例えば、G）を含むRNAポリメラーゼを含み、ここで、該野生型RNAポリメラーゼは、配列番号1のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、RNAポリメラーゼバリアントは、野生型RNAポリメラーゼに対して、47位でのアミノ酸置換（例えば、G47A）、437位にイソロイシン（N437I）、及び／またはC末端（884位）にさらなるアミノ酸（例えば、G）を含むRNAポリメラーゼを含み、ここで、該野生型RNAポリメラーゼは、配列番号1のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、RNAポリメラーゼバリアントは、野生型RNAポリメラーゼに対して、47位でのアミノ酸置換（例えば、G47A）、437位にチロシン（N437Y）、及び／またはC末端（884位）にさらなるアミノ酸（例えば、G）を含むRNAポリメラーゼを含み、ここで、該野生型RNAポリメラーゼは、配列番号1のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、RNAポリメラーゼバリアントは、野生型RNAポリメラーゼに対して、47位でのアミノ酸置換（例えば、G47A）、437位にフェニルアラニン（N437F）、及び／またはC末端（884位）にさらなるアミノ酸（例えば、G）を含むRNAポリメラーゼを含み、ここで、該野生型RNAポリメラーゼは、配列番号1のアミノ酸配列を含む。

20

【0070】

いくつかの実施形態では、RNAポリメラーゼバリアントは、野生型RNAポリメラーゼに対して、47位でのアミノ酸置換（例えば、G47A）、441位でのアミノ酸置換、及び／またはC末端（884位）にさらなるアミノ酸（例えば、G）を含むRNAポリメラーゼを含み、ここで、該野生型RNAポリメラーゼは、配列番号1のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、RNAポリメラーゼバリアントは、野生型RNAポリメラーゼに対して、47位でのアミノ酸置換（例えば、G47A）、441位にアルギニン（K441R）、及び／またはC末端（884位）にさらなるアミノ酸（例えば、G）を含むRNAポリメラーゼを含み、ここで、該野生型RNAポリメラーゼは、配列番号1のアミノ酸配列を含む。

30

【0071】

いくつかの実施形態では、RNAポリメラーゼバリアントは、野生型RNAポリメラーゼに対して、47位でのアミノ酸置換（例えば、G47A）、506位でのアミノ酸置換、

40

50

及び／またはC末端（884位）にさらなるアミノ酸（例えば、G）を含むRNAポリメラーゼを含み、ここで、該野生型RNAポリメラーゼは、配列番号1のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、RNAポリメラーゼバリアントは、野生型RNAポリメラーゼに対して、47位でのアミノ酸置換（例えば、G47A）、506位にトリプトファン（W）（D506W）、及び／またはC末端（884位）にさらなるアミノ酸（例えば、G）を含むRNAポリメラーゼを含み、ここで、該野生型RNAポリメラーゼは、配列番号1のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、506位での該アミノ酸置換は、D506A、D506R、D506N、D506C、D506E、D506Q、D506G、D506H、D506I、D506L、D506K、D506M、D506F、D506P、D506S、D506T、D506W、D506Y、またはD506Vである。

10

【0072】

いくつかの実施形態では、RNAポリメラーゼバリアントは、野生型RNAポリメラーゼに対して、47位でのアミノ酸置換（例えば、G47A）、628位でのアミノ酸置換、及び／またはC末端（884位）にさらなるアミノ酸（例えば、G）を含むRNAポリメラーゼを含み、ここで、該野生型RNAポリメラーゼは、配列番号1のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、RNAポリメラーゼバリアントは、野生型RNAポリメラーゼに対して、47位でのアミノ酸置換（例えば、G47A）、628位にトリプトファン（W）（S628W）、及び／またはC末端（884位）にさらなるアミノ酸（例えば、G）を含むRNAポリメラーゼを含み、ここで、該野生型RNAポリメラーゼは、配列番号1のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、628位での該アミノ酸置換は、S628A、S628R、S628N、S628D、S628C、S628E、S628Q、S628G、S628H、S628I、S628L、S628K、S628M、S628F、S628P、S628T、S628W、S628Y、またはS628Vである。

20

【0073】

いくつかの実施形態では、RNAポリメラーゼバリアントは、野生型RNAポリメラーゼに対して、47位でのアミノ酸置換（例えば、G47A）、632位でのアミノ酸置換、及び／またはC末端（884位）にさらなるアミノ酸（例えば、G）を含むRNAポリメラーゼを含み、ここで、該野生型RNAポリメラーゼは、配列番号1のアミノ酸配列を含む。

30

【0074】

いくつかの実施形態では、RNAポリメラーゼバリアントは、野生型RNAポリメラーゼに対して、47位でのアミノ酸置換（例えば、G47A）、653位でのアミノ酸置換、及び／またはC末端（884位）にさらなるアミノ酸（例えば、G）を含むRNAポリメラーゼを含み、ここで、該野生型RNAポリメラーゼは、配列番号1のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、RNAポリメラーゼバリアントは、野生型RNAポリメラーゼに対して、47位でのアミノ酸置換（例えば、G47A）、653位にトリプトファン（W）（D563W）、及び／またはC末端（884位）にさらなるアミノ酸（例えば、G）を含むRNAポリメラーゼを含み、ここで、該野生型RNAポリメラーゼは、配列番号1のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、653位での該アミノ酸置換は、D653A、D653R、D653N、D653C、D653E、D653Q、D653G、D653H、D653I、D653L、D653K、D653M、D653F、D653P、D653S、D653T、D653W、D653Y、またはD653Vである。

40

【0075】

いくつかの実施形態では、RNAポリメラーゼバリアントは、野生型RNAポリメラーゼに対して、47位でのアミノ酸置換（例えば、G47A）、657位でのアミノ酸置換、及び／またはC末端（884位）にさらなるアミノ酸（例えば、G）を含むRNAポリメラーゼを含み、ここで、該野生型RNAポリメラーゼは、配列番号1のアミノ酸配列を含

50

む。いくつかの実施形態では、RNAポリメラーゼバリアントは、野生型RNAポリメラーゼに対して、47位でのアミノ酸置換（例えば、G47A）、657位にトリプトファン（W）（P657W）、及び／またはC末端（884位）にさらなるアミノ酸（例えば、G）を含むRNAポリメラーゼを含み、ここで、該野生型RNAポリメラーゼは、配列番号1のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、RNAポリメラーゼバリアントは、野生型RNAポリメラーゼに対して、47位でのアミノ酸置換（例えば、G47A）、811位でのアミノ酸置換、及び／またはC末端（884位）にさらなるアミノ酸（例えば、G）を含むRNAポリメラーゼを含み、ここで、該野生型RNAポリメラーゼは、配列番号1のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、657位での該アミノ酸置換は、P657A、P657R、P657N、P657D、P657C、P657E、P657Q、P657G、P657H、P657I、P657L、P657K、P657M、P657F、P657S、P657T、P657W、P657Y、またはP657Vである。

10

【 0 0 7 6 】

いくつかの実施形態では、RNAポリメラーゼバリアントは、野生型RNAポリメラーゼに対して、47位でのアミノ酸置換（例えば、G47A）、880位でのアミノ酸置換、及び／またはC末端（884位）にさらなるアミノ酸（例えば、G）を含むRNAポリメラーゼを含み、ここで、該野生型RNAポリメラーゼは、配列番号1のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、RNAポリメラーゼバリアントは、野生型RNAポリメラーゼに対して、47位でのアミノ酸置換（例えば、G47A）、880位にチロシン（F880Y）、及び／またはC末端（884位）にさらなるアミノ酸（例えば、G）を含むRNAポリメラーゼを含み、ここで、該野生型RNAポリメラーゼは、配列番号1のアミノ酸配列を含む。

30

【 0 0 7 7 】

いくつかの実施形態では、RNAポリメラーゼバリアントは、野生型RNAポリメラーゼに対して、47位でのアミノ酸置換（例えば、G47A）、及びC末端（884位）にさらなるアミノ酸を含むRNAポリメラーゼを含み、ここで、該野生型RNAポリメラーゼは、配列番号1のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、該C末端のさらなるアミノ酸は、トレオニン（T）である。いくつかの実施形態では、該C末端のさらなるアミノ酸は、セリン（S）である。いくつかの実施形態では、該C末端のさらなるアミノ酸は、アラニン（A）である。いくつかの実施形態では、該C末端のさらなるアミノ酸は、プロリン（P）である。

30

[0 0 7 8]

いくつかの実施形態では、RNAポリメラーゼバリアントは、野生型RNAポリメラーゼに対して、350位でのアミノ酸置換を含むRNAポリメラーゼを含み、ここで、該野生型RNAポリメラーゼは、配列番号1のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、350位でのアミノ酸置換は、E350R、E350K、E350H、E350D、E350Q、E350N、E350T、E350S、E350C、E350G、E350A、E350V、E350I、E350M、E350P、E350Y、E350W、及びE350Fからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、350位でのアミノ酸置換は、E350Rである。いくつかの実施形態では、350位でのアミノ酸置換は、E350Kである。いくつかの実施形態では、350位でのアミノ酸置換は、E350Hである。いくつかの実施形態では、350位でのアミノ酸置換は、E350Dである。いくつかの実施形態では、350位でのアミノ酸置換は、E350Qである。いくつかの実施形態では、350位でのアミノ酸置換は、E350Nである。いくつかの実施形態では、350位でのアミノ酸置換は、E350Tである。いくつかの実施形態では、350位でのアミノ酸置換は、E350Sである。いくつかの実施形態では、350位でのアミノ酸置換は、E350Cである。いくつかの実施形態では、350位でのアミノ酸置換は、E350Gである。いくつかの実施形態では、350位でのアミノ酸置換は、E350Aである。いくつかの実施形態では、350位でのアミノ酸置換は、E350Vである。いくつか

40

の実施形態では、350位でのアミノ酸置換は、E350Iである。いくつかの実施形態では、350位でのアミノ酸置換は、E350Mである。いくつかの実施形態では、350位でのアミノ酸置換は、E350Pである。いくつかの実施形態では、350位でのアミノ酸置換は、E350Yである。いくつかの実施形態では、350位でのアミノ酸置換は、E350Wである。いくつかの実施形態では、350位でのアミノ酸置換は、E350Fである。

【0079】

いくつかの実施形態では、RNAポリメラーゼバリアントは、野生型RNAポリメラーゼに対して、351位でのアミノ酸置換を含むRNAポリメラーゼを含み、ここで、該野生型RNAポリメラーゼは、配列番号1のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、351位でのアミノ酸置換は、D351R、D351K、D351H、D351E、D351Q、D351N、D351T、D351S、D351C、D351G、D351A、D351V、D351I、D351M、D351P、D351Y、D351W、及びD351Fからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、351位でのアミノ酸置換は、D351Rである。いくつかの実施形態では、351位でのアミノ酸置換は、D351Hである。いくつかの実施形態では、351位でのアミノ酸置換は、D351Eである。いくつかの実施形態では、351位でのアミノ酸置換は、D351Qである。いくつかの実施形態では、351位でのアミノ酸置換は、D351Nである。いくつかの実施形態では、351位でのアミノ酸置換は、D351Tである。いくつかの実施形態では、351位でのアミノ酸置換は、D351Sである。いくつかの実施形態では、351位でのアミノ酸置換は、D351Cである。いくつかの実施形態では、351位でのアミノ酸置換は、D351Gである。いくつかの実施形態では、351位でのアミノ酸置換は、D351Vである。いくつかの実施形態では、351位でのアミノ酸置換は、D351Iである。いくつかの実施形態では、351位でのアミノ酸置換は、D351Mである。いくつかの実施形態では、351位でのアミノ酸置換は、D351Pである。いくつかの実施形態では、351位でのアミノ酸置換は、D351Yである。いくつかの実施形態では、351位でのアミノ酸置換は、D351Wである。いくつかの実施形態では、351位でのアミノ酸置換は、D351Fである。

【0080】

いくつかの実施形態では、RNAポリメラーゼバリアントは、野生型RNAポリメラーゼに対して、387位でのアミノ酸置換を含むRNAポリメラーゼを含み、ここで、該野生型RNAポリメラーゼは、配列番号1のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、387位でのアミノ酸置換は、K387R、K387H、K387E、K387D、K387Q、K387N、K387T、K387S、K387C、K387G、K387A、K387V、K387I、K387M、K387P、K387Y、K387W、及びK387Fからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、387位でのアミノ酸置換は、K387Rである。いくつかの実施形態では、387位でのアミノ酸置換は、K387Hである。いくつかの実施形態では、387位でのアミノ酸置換は、K387Dである。いくつかの実施形態では、387位でのアミノ酸置換は、K387Qである。いくつかの実施形態では、387位でのアミノ酸置換は、K387Nである。いくつかの実施形態では、387位でのアミノ酸置換は、K387Tである。いくつかの実施形態では、387位でのアミノ酸置換は、K387Sである。いくつかの実施形態では、387位でのアミノ酸置換は、K387Cである。いくつかの実施形態では、387位でのアミノ酸置換は、K387Gである。いくつかの実施形態では、387位でのアミノ酸置換は、K387Vである。いくつかの実施形態では、387位でのアミノ酸置換は、K387Iである。いくつかの実施形態では、387位でのアミノ酸置換は、K387Mである。いくつかの実施形態では、387位でのアミノ酸置換は、K387Aである。

10

20

30

40

50

7位でのアミノ酸置換は、K387Pである。いくつかの実施形態では、387位でのアミノ酸置換は、K387Yである。いくつかの実施形態では、387位でのアミノ酸置換は、K387Wである。いくつかの実施形態では、387位でのアミノ酸置換は、K387Fである。

【 0 0 8 1 】

いくつかの実施形態では、RNAポリメラーゼバリアントは、野生型RNAポリメラーゼに対して、394位でのアミノ酸置換を含むRNAポリメラーゼを含み、ここで、該野生型RNAポリメラーゼは、配列番号1のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、394位でのアミノ酸置換は、R394K、R394H、R394E、R394D、R394Q、R394N、R394T、R394S、R394C、R394G、R394A、R394V、R394I、R394M、R394P、R394Y、R394W、及びR394Fからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、394位でのアミノ酸置換は、R394Kである。いくつかの実施形態では、394位でのアミノ酸置換は、R394Hである。いくつかの実施形態では、394位でのアミノ酸置換は、R394Eである。いくつかの実施形態では、394位でのアミノ酸置換は、R394Dである。いくつかの実施形態では、394位でのアミノ酸置換は、R394Qである。いくつかの実施形態では、394位でのアミノ酸置換は、R394Nである。いくつかの実施形態では、394位でのアミノ酸置換は、R394Tである。いくつかの実施形態では、394位でのアミノ酸置換は、R394Sである。いくつかの実施形態では、394位でのアミノ酸置換は、R394Cである。いくつかの実施形態では、394位でのアミノ酸置換は、R394Gである。いくつかの実施形態では、394位でのアミノ酸置換は、R394Aである。いくつかの実施形態では、394位でのアミノ酸置換は、R394Vである。いくつかの実施形態では、394位でのアミノ酸置換は、R394Iである。いくつかの実施形態では、394位でのアミノ酸置換は、R394Mである。いくつかの実施形態では、394位でのアミノ酸置換は、R394Pである。いくつかの実施形態では、394位でのアミノ酸置換は、R394Yである。いくつかの実施形態では、394位でのアミノ酸置換は、R394Wである。いくつかの実施形態では、394位でのアミノ酸置換は、R394Fである。

〔 0 0 8 2 〕

いくつかの実施形態では、RNAポリメラーゼバリアントは、野生型RNAポリメラーゼに対して、425位でのアミノ酸置換を含むRNAポリメラーゼを含み、ここで、該野生型RNAポリメラーゼは、配列番号1のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、425位でのアミノ酸置換は、R425K、R425H、R425E、R425D、R425Q、R425N、R425T、R425S、R425C、R425G、R425A、R425V、R425I、R425M、R425P、R425Y、R425W、及びR425Fからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、425位でのアミノ酸置換は、R425Kである。いくつかの実施形態では、425位でのアミノ酸置換は、R425Hである。いくつかの実施形態では、425位でのアミノ酸置換は、R425Eである。いくつかの実施形態では、425位でのアミノ酸置換は、R425Dである。いくつかの実施形態では、425位でのアミノ酸置換は、R425Qである。いくつかの実施形態では、425位でのアミノ酸置換は、R425Nである。いくつかの実施形態では、425位でのアミノ酸置換は、R425Tである。いくつかの実施形態では、425位でのアミノ酸置換は、R425Sである。いくつかの実施形態では、425位でのアミノ酸置換は、R425Cである。いくつかの実施形態では、425位でのアミノ酸置換は、R425Vである。いくつかの実施形態では、425位でのアミノ酸置換は、R425Iである。いくつかの実施形態では、425位でのアミノ酸置換は、R425Mである。いくつかの実施形態では、425位でのアミノ酸置換は、R425Pである。いくつかの実施形態では、425位でのアミノ酸置換は、R425Yである。いくつかの実施形態では、425位でのアミノ酸置換は、R425Wである。

は、R 4 2 5 Wである。いくつかの実施形態では、4 2 5 位でのアミノ酸置換は、R 4 2 5 Fである。

【 0 0 8 3 】

いくつかの実施形態では、RNAポリメラーゼバリアントは、野生型RNAポリメラーゼに対して、4 2 7 位でのアミノ酸置換を含むRNAポリメラーゼを含み、ここで、該野生型RNAポリメラーゼは、配列番号1のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、4 2 7 位でのアミノ酸置換は、Y 4 2 7 R、Y 4 2 7 K、Y 4 2 7 H、Y 4 2 7 E、Y 4 2 7 D、Y 4 2 7 Q、Y 4 2 7 N、Y 4 2 7 T、Y 4 2 7 S、Y 4 2 7 C、Y 4 2 7 G、Y 4 2 7 A、Y 4 2 7 V、Y 4 2 7 I、Y 4 2 7 M、Y 4 2 7 P、Y 4 2 7 W、及びY 4 2 7 Fからなる群から選択される。¹⁰ いくつかの実施形態では、4 2 7 位でのアミノ酸置換は、Y 4 2 7 Rである。いくつかの実施形態では、4 2 7 位でのアミノ酸置換は、Y 4 2 7 Kである。いくつかの実施形態では、4 2 7 位でのアミノ酸置換は、Y 4 2 7 Hである。いくつかの実施形態では、4 2 7 位でのアミノ酸置換は、Y 4 2 7 Eである。いくつかの実施形態では、4 2 7 位でのアミノ酸置換は、Y 4 2 7 Dである。いくつかの実施形態では、4 2 7 位でのアミノ酸置換は、Y 4 2 7 Qである。いくつかの実施形態では、4 2 7 位でのアミノ酸置換は、Y 4 2 7 Nである。いくつかの実施形態では、4 2 7 位でのアミノ酸置換は、Y 4 2 7 Tである。いくつかの実施形態では、4 2 7 位でのアミノ酸置換は、Y 4 2 7 Sである。いくつかの実施形態では、4 2 7 位でのアミノ酸置換は、Y 4 2 7 Cである。いくつかの実施形態では、4 2 7 位でのアミノ酸置換は、Y 4 2 7 Gである。いくつかの実施形態では、4 2 7 位でのアミノ酸置換は、Y 4 2 7 Aである。いくつかの実施形態では、4 2 7 位でのアミノ酸置換は、Y 4 2 7 Vである。いくつかの実施形態では、4 2 7 位でのアミノ酸置換は、Y 4 2 7 Iである。いくつかの実施形態では、4 2 7 位でのアミノ酸置換は、Y 4 2 7 Mである。いくつかの実施形態では、4 2 7 位でのアミノ酸置換は、Y 4 2 7 Pである。いくつかの実施形態では、4 2 7 位でのアミノ酸置換は、Y 4 2 7 Wである。いくつかの実施形態では、4 2 7 位でのアミノ酸置換は、Y 4 2 7 Fである。²⁰

【 0 0 8 4 】

いくつかの実施形態では、RNAポリメラーゼバリアントは、野生型RNAポリメラーゼに対して、4 3 7 位でのアミノ酸置換を含むRNAポリメラーゼを含み、ここで、該野生型RNAポリメラーゼは、配列番号1のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、³⁰ 4 3 7 位でのアミノ酸置換は、N 4 3 7 R、N 4 3 7 K、N 4 3 7 H、N 4 3 7 E、N 4 3 7 D、N 4 3 7 Q、N 4 3 7 T、N 4 3 7 S、N 4 3 7 C、N 4 3 7 G、N 4 3 7 A、N 4 3 7 V、N 4 3 7 I、N 4 3 7 M、N 4 3 7 P、N 4 3 7 Y、N 4 3 7 W、及びN 4 3 7 Fからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、4 3 7 位でのアミノ酸置換は、N 4 3 7 Rである。いくつかの実施形態では、4 3 7 位でのアミノ酸置換は、N 4 3 7 Kである。いくつかの実施形態では、4 3 7 位でのアミノ酸置換は、N 4 3 7 Hである。いくつかの実施形態では、4 3 7 位でのアミノ酸置換は、N 4 3 7 Eである。いくつかの実施形態では、4 3 7 位でのアミノ酸置換は、N 4 3 7 Dである。いくつかの実施形態では、4 3 7 位でのアミノ酸置換は、N 4 3 7 Qである。いくつかの実施形態では、4 3 7 位でのアミノ酸置換は、N 4 3 7 Tである。いくつかの実施形態では、4 3 7 位でのアミノ酸置換は、N 4 3 7 Sである。いくつかの実施形態では、4 3 7 位でのアミノ酸置換は、N 4 3 7 Cである。いくつかの実施形態では、4 3 7 位でのアミノ酸置換は、N 4 3 7 Gである。いくつかの実施形態では、4 3 7 位でのアミノ酸置換は、N 4 3 7 Aである。いくつかの実施形態では、4 3 7 位でのアミノ酸置換は、N 4 3 7 Vである。いくつかの実施形態では、4 3 7 位でのアミノ酸置換は、N 4 3 7 Iである。いくつかの実施形態では、4 3 7 位でのアミノ酸置換は、N 4 3 7 Mである。いくつかの実施形態では、4 3 7 位でのアミノ酸置換は、N 4 3 7 Pである。いくつかの実施形態では、4 3 7 位でのアミノ酸置換は、N 4 3 7 Yである。いくつかの実施形態では、4 3 7 位でのアミノ酸置換は、N 4 3 7 Wである。いくつかの実施形態では、4 3 7 位でのアミノ酸置換は、N 4 3 7 Fである。⁴⁰

【0085】

いくつかの実施形態では、RNAポリメラーゼバリアントは、野生型RNAポリメラーゼに対して、441位でのアミノ酸置換を含むRNAポリメラーゼを含み、ここで、該野生型RNAポリメラーゼは、配列番号1のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、441位でのアミノ酸置換は、K441R、K441H、K441E、K441D、K441Q、K441N、K441T、K441S、K441C、K441G、K441A、K441V、K441I、K441M、K441P、K441Y、K441W、及びK441Fからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、441位でのアミノ酸置換は、K441Rである。いくつかの実施形態では、441位でのアミノ酸置換は、K441Hである。10
 いくつかの実施形態では、441位でのアミノ酸置換は、K441Eである。いくつかの実施形態では、441位でのアミノ酸置換は、K441Dである。いくつかの実施形態では、441位でのアミノ酸置換は、K441Qである。いくつかの実施形態では、441位でのアミノ酸置換は、K441Nである。いくつかの実施形態では、441位でのアミノ酸置換は、K441Tである。いくつかの実施形態では、441位でのアミノ酸置換は、K441Sである。いくつかの実施形態では、441位でのアミノ酸置換は、K441Cである。いくつかの実施形態では、441位でのアミノ酸置換は、K441Gである。いくつかの実施形態では、441位でのアミノ酸置換は、K441Aである。20
 いくつかの実施形態では、441位でのアミノ酸置換は、K441Vである。いくつかの実施形態では、441位でのアミノ酸置換は、K441Iである。いくつかの実施形態では、441位でのアミノ酸置換は、K441Mである。いくつかの実施形態では、441位でのアミノ酸置換は、K441Pである。いくつかの実施形態では、441位でのアミノ酸置換は、K441Yである。いくつかの実施形態では、441位でのアミノ酸置換は、K441Wである。いくつかの実施形態では、441位でのアミノ酸置換は、K441Fである。

【0086】

いくつかの実施形態では、RNAポリメラーゼバリアントは、野生型RNAポリメラーゼに対して、632位でのアミノ酸置換を含むRNAポリメラーゼを含み、ここで、該野生型RNAポリメラーゼは、配列番号1のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、632位でのアミノ酸置換は、R632K、R632H、R632E、R632D、R632Q、R632N、R632T、R632S、R632C、R632G、R632A、R632V、R632I、R632M、R632P、R632Y、R632W、及びR632Fからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、632位でのアミノ酸置換は、R632Kである。いくつかの実施形態では、632位でのアミノ酸置換は、R632Hである。30
 いくつかの実施形態では、632位でのアミノ酸置換は、R632Eである。いくつかの実施形態では、632位でのアミノ酸置換は、R632Dである。いくつかの実施形態では、632位でのアミノ酸置換は、R632Qである。いくつかの実施形態では、632位でのアミノ酸置換は、R632Nである。いくつかの実施形態では、632位でのアミノ酸置換は、R632Tである。いくつかの実施形態では、632位でのアミノ酸置換は、R632Sである。いくつかの実施形態では、632位でのアミノ酸置換は、R632Cである。いくつかの実施形態では、632位でのアミノ酸置換は、R632Gである。40
 いくつかの実施形態では、632位でのアミノ酸置換は、R632Aである。いくつかの実施形態では、632位でのアミノ酸置換は、R632Vである。いくつかの実施形態では、632位でのアミノ酸置換は、R632Iである。いくつかの実施形態では、632位でのアミノ酸置換は、R632Mである。いくつかの実施形態では、632位でのアミノ酸置換は、R632Pである。いくつかの実施形態では、632位でのアミノ酸置換は、R632Yである。いくつかの実施形態では、632位でのアミノ酸置換は、R632Wである。いくつかの実施形態では、632位でのアミノ酸置換は、R632Fである。

【0087】

いくつかの実施形態では、RNAポリメラーゼバリアントは、野生型RNAポリメラーゼ

50

に対して、811位でのアミノ酸置換を含むRNAポリメラーゼを含み、ここで、該野生型RNAポリメラーゼは、配列番号1のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、811位でのアミノ酸置換は、H811R、H811K、H811E、H811D、H811Q、H811N、H811T、H811S、H811C、H811G、H811A、H811V、H811I、H811M、H811P、H811Y、H811W、及びH811Fからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、811位でのアミノ酸置換は、H811Rである。いくつかの実施形態では、811位でのアミノ酸置換は、H811Kである。いくつかの実施形態では、811位でのアミノ酸置換は、H811Eである。いくつかの実施形態では、811位でのアミノ酸置換は、H811Dである。いくつかの実施形態では、811位でのアミノ酸置換は、H811Qである。いくつかの実施形態では、811位でのアミノ酸置換は、H811Nである。いくつかの実施形態では、811位でのアミノ酸置換は、H811Tである。いくつかの実施形態では、811位でのアミノ酸置換は、H811Sである。いくつかの実施形態では、811位でのアミノ酸置換は、H811Cである。いくつかの実施形態では、811位でのアミノ酸置換は、H811Gである。いくつかの実施形態では、811位でのアミノ酸置換は、H811Aである。いくつかの実施形態では、811位でのアミノ酸置換は、H811Vである。いくつかの実施形態では、811位でのアミノ酸置換は、H811Iである。いくつかの実施形態では、811位でのアミノ酸置換は、H811Mである。いくつかの実施形態では、811位でのアミノ酸置換は、H811Pである。いくつかの実施形態では、811位でのアミノ酸置換は、H811Yである。いくつかの実施形態では、811位でのアミノ酸置換は、H811Wである。いくつかの実施形態では、811位でのアミノ酸置換は、H811Fである。
10

【0088】

いくつかの実施形態では、RNAポリメラーゼバリアントは、野生型RNAポリメラーゼに対して、880位でのアミノ酸置換を含むRNAポリメラーゼを含み、ここで、該野生型RNAポリメラーゼは、配列番号1のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、880位でのアミノ酸置換は、F880R、F880K、F880H、F880E、F880D、F880Q、F880N、F880T、F880S、F880C、F880G、F880A、F880V、F880I、F880M、F880P、F880Y、及びF880Wからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、880位でのアミノ酸置換は、F880Rである。いくつかの実施形態では、880位でのアミノ酸置換は、F880Kである。いくつかの実施形態では、880位でのアミノ酸置換は、F880Hである。いくつかの実施形態では、880位でのアミノ酸置換は、F880Eである。いくつかの実施形態では、880位でのアミノ酸置換は、F880Dである。いくつかの実施形態では、880位でのアミノ酸置換は、F880Qである。いくつかの実施形態では、880位でのアミノ酸置換は、F880Nである。いくつかの実施形態では、880位でのアミノ酸置換は、F880Tである。いくつかの実施形態では、880位でのアミノ酸置換は、F880Sである。いくつかの実施形態では、880位でのアミノ酸置換は、F880Cである。いくつかの実施形態では、880位でのアミノ酸置換は、F880Mである。いくつかの実施形態では、880位でのアミノ酸置換は、F880Pである。いくつかの実施形態では、880位でのアミノ酸置換は、F880Yである。いくつかの実施形態では、880位でのアミノ酸置換は、F880Wである。
20

【0089】

本開示のRNAポリメラーゼは、2つ以上（例えば、2つ、3つ、4つ、5つ、またはそれ以上）のアミノ酸置換及び／または修飾を含み得ることを理解されたい。該RNAポリメラーゼバリアントのいずれかは、配列番号1のアミノ酸配列を含む野生型RNAポリメ
40

ラーゼに対して、G 4 7 A の置換及び／またはさらなる C 末端アミノ酸、例えば、グリシンを含み得ることもまた理解されたい。

【 0 0 9 0 】

いくつかの実施形態では、RNA ポリメラーゼバリアントは、野生型 RNA ポリメラーゼに対して、(a) 3 5 0 、 3 5 1 、及び 3 8 7 位でのアミノ酸置換、ならびに (b) C 末端でのさらなるアミノ酸置換及び／またはアミノ酸修飾を含む RNA ポリメラーゼを含み、ここで、該野生型 RNA ポリメラーゼは、配列番号 1 のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、3 5 0 位でのさらなるアミノ酸置換は、E 3 5 0 A である。いくつかの実施形態では、3 5 0 位でのさらなるアミノ酸置換は、E 3 5 0 K である。いくつかの実施形態では、3 5 0 位でのさらなるアミノ酸置換は、E 3 5 0 N である。いくつかの実施形態では、3 5 0 位でのさらなるアミノ酸置換は、E 3 5 0 W である。いくつかの実施形態では、3 5 1 位でのさらなるアミノ酸置換は、D 3 5 1 V である。いくつかの実施形態では、3 8 7 位でのさらなるアミノ酸置換は、K 3 8 7 S である。いくつかの実施形態では、3 8 7 位でのさらなるアミノ酸置換は、K 3 8 7 H である。いくつかの実施形態では、3 8 7 位でのさらなるアミノ酸置換は、K 3 8 7 N である。いくつかの実施形態では、該 RNA ポリメラーゼバリアントは、G 4 7 A の置換を含む。いくつかの実施形態では、該 RNA ポリメラーゼバリアントは、C 末端にさらなるグリシンを含む。

10

【 0 0 9 1 】

いくつかの実施形態では、RNA ポリメラーゼバリアントは、野生型 RNA ポリメラーゼに対して、(a) 4 3 7 位及び 4 4 1 位でのアミノ酸置換、ならびに (b) C 末端でのさらなるアミノ酸置換及び／またはアミノ酸修飾を含む RNA ポリメラーゼを含み、ここで、該野生型 RNA ポリメラーゼは、配列番号 1 のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、4 3 7 位でのさらなるアミノ酸置換は、N 4 3 7 T である。いくつかの実施形態では、4 3 7 位でのさらなるアミノ酸置換は、N 4 3 7 Y である。いくつかの実施形態では、4 3 7 位でのさらなるアミノ酸置換は、N 4 3 7 I である。いくつかの実施形態では、4 3 7 位でのさらなるアミノ酸置換は、N 4 3 7 F である。いくつかの実施形態では、4 4 1 位でのさらなるアミノ酸置換は、K 4 4 1 R である。いくつかの実施形態では、該 RNA ポリメラーゼバリアントは、G 4 7 A の置換を含む。いくつかの実施形態では、該 RNA ポリメラーゼバリアントは、C 末端にさらなるグリシンを含む。

20

【 0 0 9 2 】

いくつかの実施形態では、RNA ポリメラーゼバリアントは、野生型 RNA ポリメラーゼに対して、(a) 8 8 0 位でのアミノ酸置換、及び (b) C 末端でのアミノ酸修飾を含む RNA ポリメラーゼを含み、ここで、該野生型 RNA ポリメラーゼは、配列番号 1 のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、8 8 0 位でのさらなるアミノ酸置換は、F 8 8 0 Y である。いくつかの実施形態では、該 C 末端でのアミノ酸修飾は、さらなるアラニン (A) である。いくつかの実施形態では、該 C 末端でのアミノ酸修飾は、さらなるセリン (S) である。いくつかの実施形態では、該 C 末端でのアミノ酸修飾は、さらなるトレオニン (T) である。いくつかの実施形態では、該 C 末端でのアミノ酸修飾は、さらなるプロリン (P) である。いくつかの実施形態では、該 RNA ポリメラーゼバリアントは、G 4 7 A の置換を含む。

30

【 0 0 9 3 】

いくつかの実施形態では、RNA ポリメラーゼバリアントは、野生型 RNA ポリメラーゼに対して、(a) 6 3 2 、 6 5 3 、及び 6 5 7 位でのアミノ酸置換、ならびに (b) C 末端でのさらなるアミノ酸置換及び／またはアミノ酸修飾を含む RNA ポリメラーゼを含み、ここで、該野生型 RNA ポリメラーゼは、配列番号 1 のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、6 3 2 位でのさらなるアミノ酸置換は、R 6 3 2 K である。いくつかの実施形態では、6 3 2 位でのさらなるアミノ酸置換は、R 6 3 2 T である。いくつかの実施形態では、6 5 3 位でのさらなるアミノ酸置換は、D 6 5 3 T である。いくつかの実施形態では、6 5 3 位でのさらなるアミノ酸置換は、D 6 5 3 K である。いくつかの実施形態では、6 5 7 位でのさらなるアミノ酸置換は、P 6 5 7 W である。いくつかの実施形態

40

50

では、657位でのさらなるアミノ酸置換は、P657Rである。いくつかの実施形態では、657位でのさらなるアミノ酸置換は、P657Aである。いくつかの実施形態では、該RNAポリメラーゼバリアントは、G47Aの置換を含む。いくつかの実施形態では、該RNAポリメラーゼバリアントは、C末端にさらなるグリシンを含む。

【0094】

いくつかの実施形態では、RNAポリメラーゼバリアントは、野生型RNAポリメラーゼに対して、(a)628、632、653、及び657位でのアミノ酸置換、ならびに(b)C末端でのさらなるアミノ酸置換及び/またはアミノ酸修飾を含むRNAポリメラーゼを含み、ここで、該野生型RNAポリメラーゼは、配列番号1のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、628位でのさらなるアミノ酸置換は、S628Wである。いくつかの実施形態では、632位でのさらなるアミノ酸置換は、R632Kである。いくつかの実施形態では、632位でのさらなるアミノ酸置換は、R632Tである。いくつかの実施形態では、653位でのさらなるアミノ酸置換は、D653Tである。いくつかの実施形態では、653位でのさらなるアミノ酸置換は、D653Kである。いくつかの実施形態では、657位でのさらなるアミノ酸置換は、P657Wである。いくつかの実施形態では、657位でのさらなるアミノ酸置換は、P657Rである。いくつかの実施形態では、657位でのさらなるアミノ酸置換は、P657Aである。いくつかの実施形態では、該RNAポリメラーゼバリアントは、G47Aの置換を含む。いくつかの実施形態では、該RNAポリメラーゼバリアントは、C末端にさらなるグリシンを含む。

10

20

30

40

50

【0095】

いくつかの実施形態では、RNAポリメラーゼバリアントは、野生型RNAポリメラーゼに対して、(a)387、657、及び884位でのアミノ酸置換、ならびに(b)C末端でのさらなるアミノ酸置換及び/またはアミノ酸修飾を含むRNAポリメラーゼを含み、ここで、該野生型RNAポリメラーゼは、配列番号1のアミノ酸配列を含む。

【0096】

本開示は、本明細書に記載のRNAポリメラーゼバリアントに対して、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%の同一性を有するRNAポリメラーゼを包含することもまた理解されたい。本明細書に記載のRNAポリメラーゼバリアントのいずれかは、配列番号1のアミノ酸配列を含むRNAポリメラーゼと少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%の同一性を共有し得ることもまた理解されたい。

30

40

50

【0097】

「同一性」という用語は、2つ以上のポリペプチド（例えば、酵素）またはポリヌクレオチド（核酸）の配列間の関係を指し、該配列を比較して決定される。同一性はまた、配列間の配列関連性の程度も指し、2つ以上のアミノ酸残基または核酸残基の鎖間の一致数によって決定される。同一性は、特定の数学的モデルまたはコンピュータプログラム（例えば、「アルゴリズム」）によって対処される、ギャップアラインメント（もしあれば）を有する2つ以上の配列の小さい方の間の完全な一致の割合を測定する。関連するタンパク質または核酸の同一性は、既知の方法によって容易に計算することができる。ポリペプチドまたはポリヌクレオチド配列に適用される「同一性パーセント（%）」は、当該配列を整列させ、必要に応じてギャップを導入して最大の同一性パーセントを達成した後の第二の配列のアミノ酸配列または核酸配列における残基と同一の、アミノ酸または核酸の候補配列における残基（アミノ酸残基または核酸残基）のパーセンテージと定義される。該アラインメントのための方法及びコンピュータプログラムは、当技術分野では周知である。同一性は、同一性パーセントの計算に依存するが、該計算に導入されるギャップ及びペナルティによって値が異なり得ることが理解される。一般に、特定のポリヌクレオチドまたはポリペプチド（例えば、抗原）のバリエントは、特定の参照ポリヌクレオチドまたはポリペプチドに対して、本明細書に記載の当業者に知られる配列アラインメントプログラム

及びパラメータによって決定される、少なくとも 40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%であるが 100% 未満の配列同一性を有する。かかるアラインメント用のツールとしては、BLASTスイート(Stephen F. Altschul, et al (1997), "Gapped BLAST and PSI-BLAST: a new generation of protein database search programs", Nucleic Acids Res. 25: 3389 - 3402)のものが挙げられる。別のよく知られたローカルアラインメント技術は、Smith-Waterman algorithm (Smith, T. F. & Waterman, M. S. (1981) "Identification of common molecular subsequences." J. Mol. Biol. 147: 195 - 197) を基にしている。動的計画法に基づく一般的なグローバルアラインメント技術は、Needleman-Wunschアルゴリズム (Needleman, S. B. & Wunsch, C. D. (1970) "A general method applicable to the search for similarities in the amino acid sequences of two proteins." J. Mol. Biol. 48: 443 - 453) である。さらに最近では、Fast Optimal Global Sequence Alignment Algorithm (FOGSAA) が開発され、これは、その称するところでは、Needleman-Wunschアルゴリズムを含めた他の最適グローバルアラインメント法よりも速く、ヌクレオチド及びタンパク質配列のグローバルアラインメントを生じる。
10
20

【0098】

ヌクレオチドキャップアナログ

同様に本明細書に提供するのは、本明細書に記載のリボ核酸 (RNA) ポリメラーゼバリアントのいずれかを用いた RNA 合成のための共転写キャッピング法である。すなわち、RNA は、「ワンポット」反応で生成され、個別のキャッピング反応は必要ない。従って、該方法は、いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチド錆型を RNA ポリメラーゼバリアント、ヌクレオシド三リン酸、及びキャップアナログとインビトロ転写反応条件下で反応させて、RNA 転写産物を生成することを含む。
30

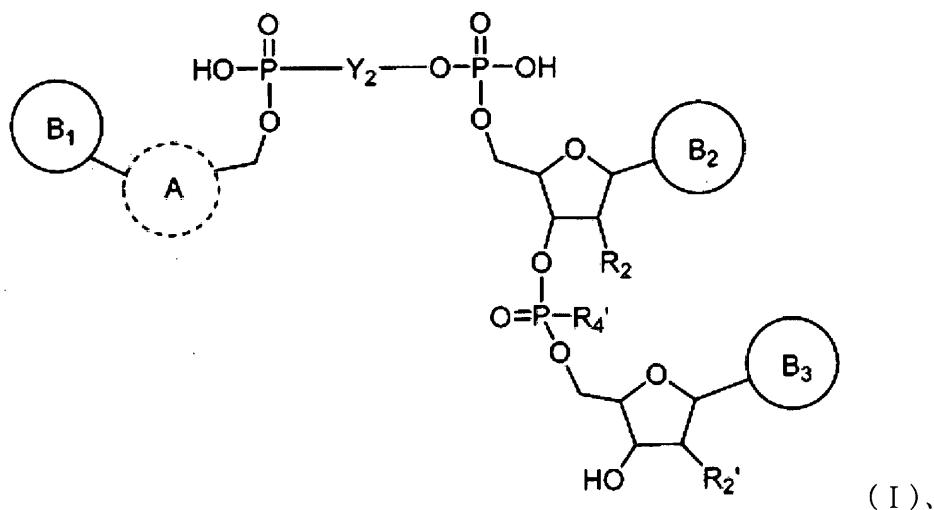
【0099】

キャップアナログは、例えば、ジヌクレオチドキャップでも、トリヌクレオチドキャップでも、テトラヌクレオチドキャップでもよい。いくつかの実施形態では、キャップアナログは、ジヌクレオチドキャップである。いくつかの実施形態では、キャップアナログは、トリヌクレオチドキャップである。いくつかの実施形態では、キャップアナログは、テトラヌクレオチドキャップである。

【0100】

ヌクレオチドキャップ (例えば、トリヌクレオチドキャップまたはテトラヌクレオチドキャップ) は、いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物

【化3】



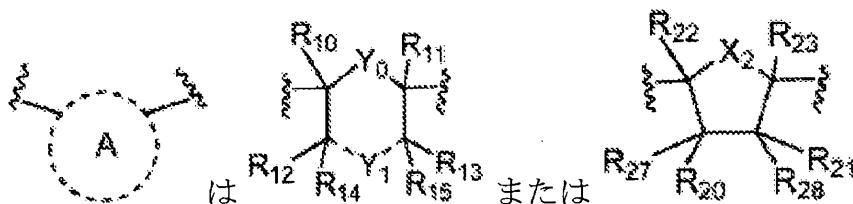
10

(I),

またはその立体異性体、互変異性体もしくは塩を含み、式中、

【化4】

20



であり、

30

環 B_1 は、修飾または未修飾グアニンであり、環 B_2 及び環 B_3 は、各々独立して、核酸塩基または修飾核酸塩基であり、 X_2 は、 O 、 S(O)p 、 NR_2p または $\text{CR}_2\text{R}_2\text{p}$ であり、ここで、 p は、 0 、 1 、または 2 であり、 Y_0 は、 O または CR_6R_7 であり、 Y_1 は、 O 、 S(O)n 、 CR_6R_7 、または NR_8 であり、ここで、 n は、 0 、 1 、または 2 であり、

各

【化5】

40

は、単結合であるか、または存在せず、ここで、各

【化6】

が単結合の場合、 Y_i は、 O 、 S(O)n 、 CR_6R_7 、または NR_8 であり、各

50

【化7】

が存在しない場合、Y₁は空であり、

Y₂は、(O P(O)R₄)_m、ただし、mは、0、1、もしくは2であるか、または-O-(C R₄0 R₄1)u-Q₀-(C R₄2 R₄3)v-、ただし、Q₀は、結合、O、S(O)r、N R₄4、もしくはC R₄5 R₄6であり、rは、0、1、または2であり、u及びvの各々は、独立して、1、2、3または4であり、

各R₂及びR_{2'}は、独立して、ハロ、L N A、またはO R₃であり、

各R₃は、独立して、H、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、またはC₂-C₆アルキニル及びR₃であり、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、またはC₂-C₆アルキニルの場合、ハロ、O H及び任意に1つ以上のO HまたはO C(O)-C₁-C₆アルキルで置換されるC₁-C₆アルコキシルのうちの1つ以上で任意に置換され、

各R₄及びR_{4'}は、独立して、H、ハロ、C₁-C₆アルキル、O H、S H、S e H、またはB H₃-であり、

R₆、R₇、及びR₈の各々は、独立して、-Q₁-T₁であり、ここで、Q₁は、結合または任意に1つ以上のハロ、シアノ、O H及びC₁-C₆アルコキシで置換されるC₁-C₃アルキルリンカーであり、T₁は、H、ハロ、O H、C O O H、シアノ、またはR_s₁であり、ここで、R_s₁は、C₁-C₃アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₁-C₆アルコキシル、C(O)O-C₁-C₆アルキル、C₃-C₈シクロアルキル、C₆-C₁0アリール、N R₃1 R₃2、(N R₃1 R₃2 R₃3)⁺、4~12員のヘテロシクロアルキル、または5員もしくは6員のヘテロアリールであり、また、R_s₁は、任意に、ハロ、O H、オキソ、C₁-C₆アルキル、C O O H、C(O)O-C₁-C₆アルキル、シアノ、C₁-C₆アルコキシル、N R₃1 R₃2、(N R₃1 R₃2 R₃3)⁺、C₃-C₈シクロアルキル、C₆-C₁0アリール、4~12員のヘテロシクロアルキル、及び5員または6員のヘテロアリールからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換され、

R₁0、R₁1、R₁2、R₁3、R₁4、及びR₁5の各々は、独立して、-Q₂-T₂であり、ここで、Q₂は、結合または任意に1つ以上のハロ、シアノ、O H及びC₁-C₆アルコキシで置換されるC₁-C₃アルキルリンカーであり、T₂は、H、ハロ、O H、N H₂、シアノ、N O₂、N₃、R_s₂、またはO R_s₂であり、ここで、R_s₂は、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₃-C₈シクロアルキル、C₆-C₁0アリール、N H C(O)-C₁-C₆アルキル、N R₃1 R₃2、(N R₃1 R₃2 R₃3)⁺、4~12員のヘテロシクロアルキル、または5員もしくは6員のヘテロアリールであり、R_s₂は、任意に、ハロ、O H、オキソ、C₁-C₆アルキル、C O O H、C(O)O-C₁-C₆アルキル、シアノ、C₁-C₆アルコキシル、N R₃1 R₃2、(N R₃1 R₃2 R₃3)⁺、C₃-C₈シクロアルキル、C₆-C₁0アリール、4~12員の

ヘテロシクロアルキル、及び5員もしくは6員のヘテロアリールであるか、または代替的に、R₁2は、R₁4と一緒にオキソであるか、R₁3は、R₁5と一緒にオキソであり、

R₂0、R₂1、R₂2、及びR₂3の各々は、独立して、-Q₃-T₃であり、ここで、Q₃は、結合または任意に1つ以上のハロ、シアノ、O H及びC₁-C₆アルコキシで置換されるC₁-C₃アルキルリンカーであり、T₃は、H、ハロ、O H、N H₂、シアノ、N O₂、N₃、R_S₃、またはO R_S₃であり、ここで、R_S₃は、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₃-C₈シクロアルキル、C₆-C₁0アリール、N H C(O)-C₁-C₆アルキル、モノ-C₁-C₆アルキルアミノ、ジ-C₁-C₆アルキルアミノ、4~12員のヘテロシクロアルキル、または5員も

10

20

40

50

しくは 6 員のヘテロアリールであり、また、R₅は、任意に、ハロ、OH、オキソ、C₁-C₆アルキル、COOH、C(O)O-C₁-C₆アルキル、シアノ、C₁-C₆アルコキシル、アミノ、モノ-C₁-C₆アルキルアミノ、ジ-C₁-C₆アルキルアミノ、C₃-C₈シクロアルキル、C₆-C₁₀アリール、4~12員のヘテロシクロアルキル、及び5員または6員のヘテロアリールからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換され、

R₂₄、R₂₅、及びR₂₆の各々は、独立して、HまたはC₁-C₆アルキルであり、R₂₇及びR₂₈の各々は、独立して、HもしくはOR₂₉であるか、または、R₂₇とR₂₈が一緒になってO-R₃₀-Oを形成し、各R₂₉は、独立して、H、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、またはC₂-C₆アルキニルでありかつR₂₉は、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、またはC₂-C₆アルキニルの場合、ハロ、OH及び任意に1つ以上のOHまたはOC(O)-C₁-C₆アルキルで置換されるC₁-C₆アルコキシルのうちの1つ以上で任意に置換され、

R₃₀は、任意に1つ以上のハロ、OH、及びC₁-C₆アルコキシルで置換されるC₁-C₆アルキレンであり、

R₃₁、R₃₂、及びR₃₃の各々は、独立して、H、C₁-C₆アルキル、C₃-C₈シクロアルキル、C₆-C₁₀アリール、4~12員のヘテロシクロアルキル、または5員もしくは6員のヘテロアリールであり、

R₄₀、R₄₁、R₄₂、及びR₄₃の各々は、独立して、H、ハロ、OH、シアノ、N₃、OP(O)R₄₇R₄₈、もしくは任意に1つ以上のOP(O)R₄₇R₄₈で置換されるC₁-C₆アルキルであるか、または、1つのR₄₁と1つのR₄₃が、それらが結合する炭素原子及びQ₀と一緒にになってC₄-C₁₀シクロアルキル、4~14員のヘテロシクロアルキル、C₆-C₁₀アリール、もしくは5~14員のヘテロアリールを形成し、該シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、フェニル、または5~6員のヘテロアリールは、任意に、1つ以上のOH、ハロ、シアノ、N₃、オキソ、OP(O)R₄₇R₄₈、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆ハロアルキル、COOH、C(O)O-C₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルコキシル、C₁-C₆ハロアルコキシル、アミノ、モノ-C₁-C₆アルキルアミノ、及びジ-C₁-C₆アルキルアミノで置換され、

R₄₄は、H、C₁-C₆アルキル、またはアミン保護基であり、

R₄₅及びR₄₆の各々は、独立して、H、OP(O)R₄₇R₄₈、または任意に1つ以上のOP(O)R₄₇R₄₈で置換されるC₁-C₆アルキルであり、

R₄₇及びR₄₈の各々は、独立して、H、ハロ、C₁-C₆アルキル、OH、SH、SeH、またはBH₃-である。

【0101】

本明細書に提供するキャップアナログは、参照することにより全体として本明細書に組み込まれる、2017年4月20日に公開された国際公開第WO2017/066797号に記載のキャップアナログのいずれかを含み得ることを理解されたい。

【0102】

いくつかの実施形態では、B₂の中央位置は、非リボース分子、例えば、アラビノースであり得る。

【0103】

いくつかの実施形態では、R₂は、エチルに基づく。

【0104】

従って、いくつかの実施形態では、トリヌクレオチドキャップは、以下の構造を含む：

10

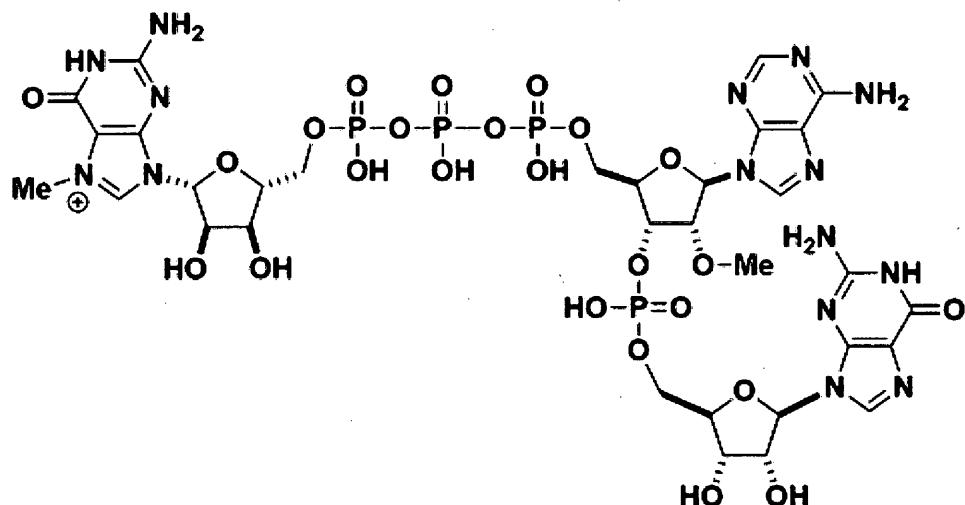
20

30

40

50

【化8】



(III)

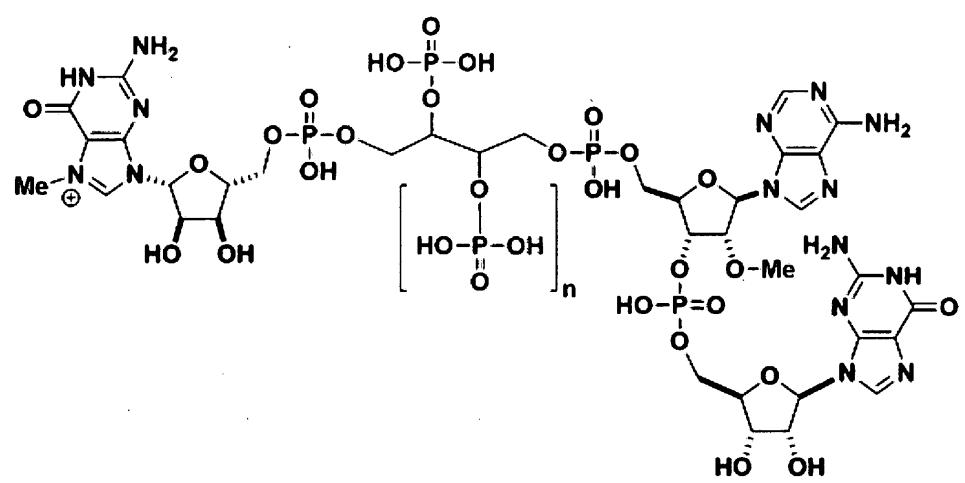
。

20

【0105】

他の実施形態では、トリヌクレオチドキヤップは、以下の構造を含む：

【化9】



(III)

。

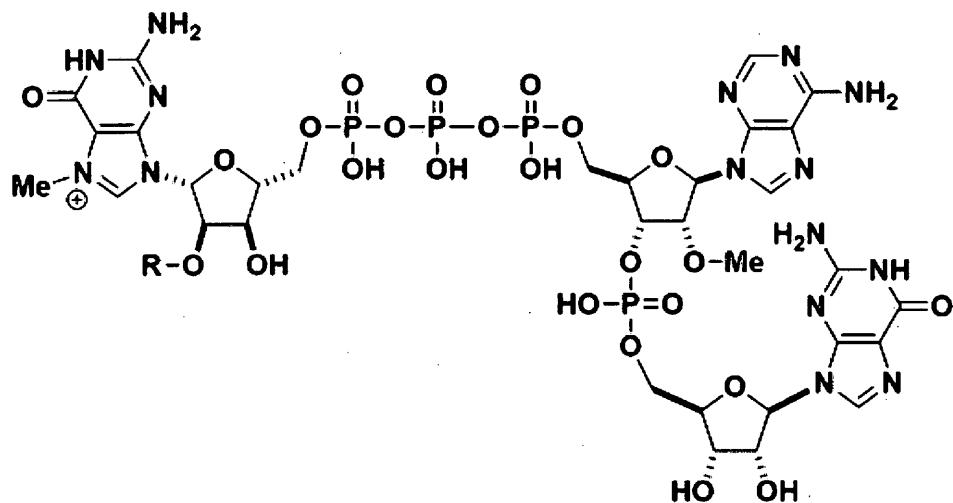
40

【0106】

さらに他の実施形態では、トリヌクレオチドキヤップは、以下の構造を含む：

50

【化10】



(IV)

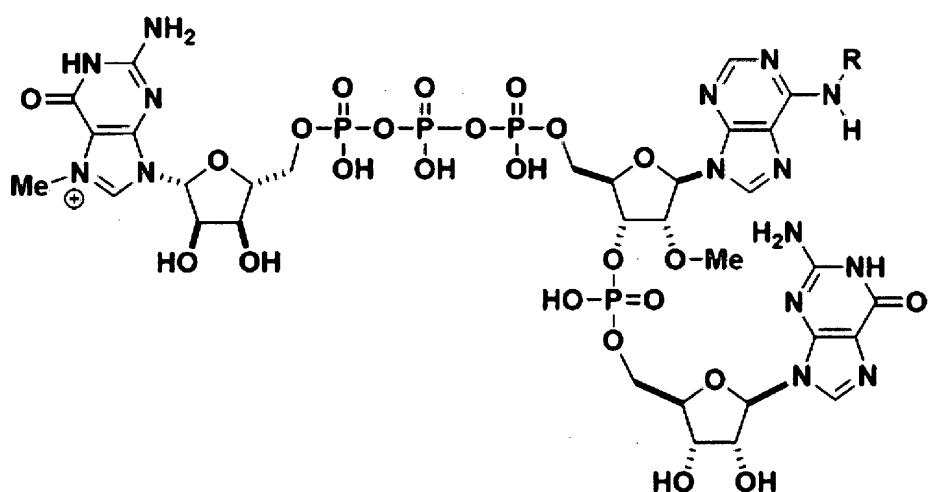
10

20

【0107】

さらに他の実施形態では、トリヌクレオチドキップは、以下の構造を含む：

【化11】



(V)

30

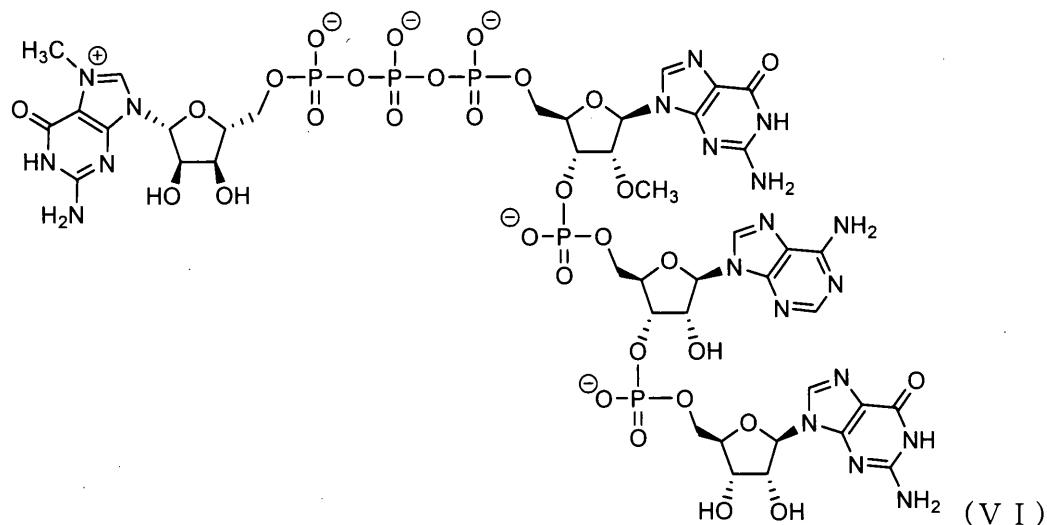
40

【0108】

従って、いくつかの実施形態では、テトラヌクレオチドキップは、以下の構造を含む：

50

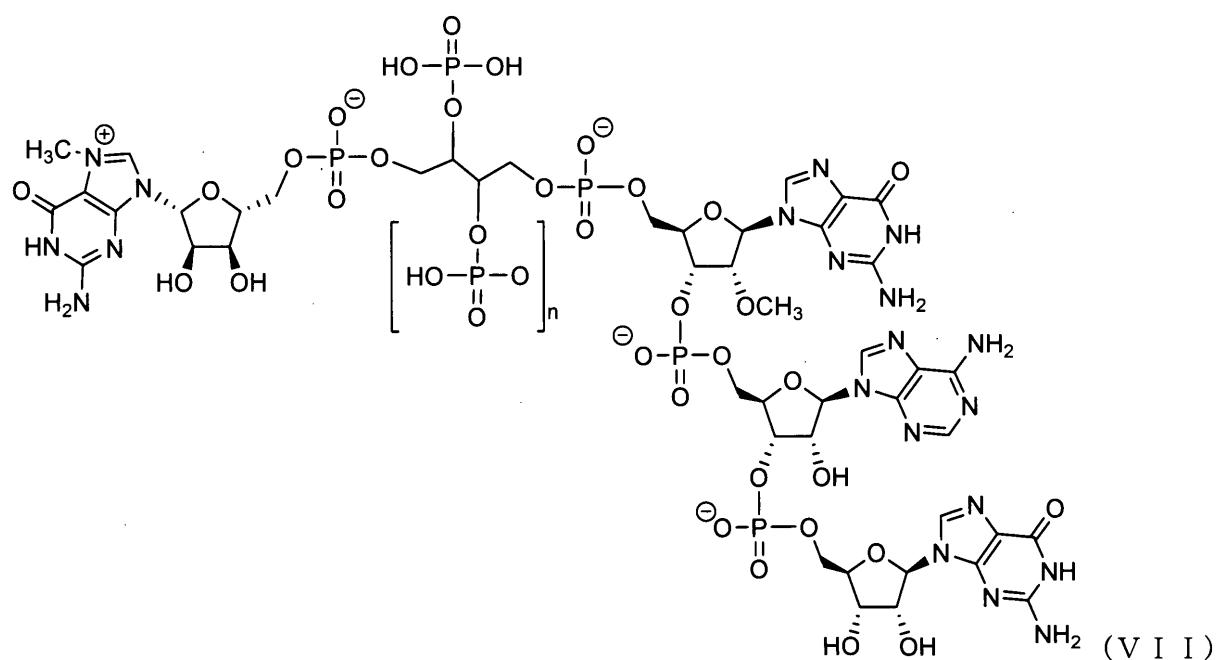
【化12】



【0109】

他の実施形態では、テトラヌクレオチドキヤップは、以下の構造を含む：

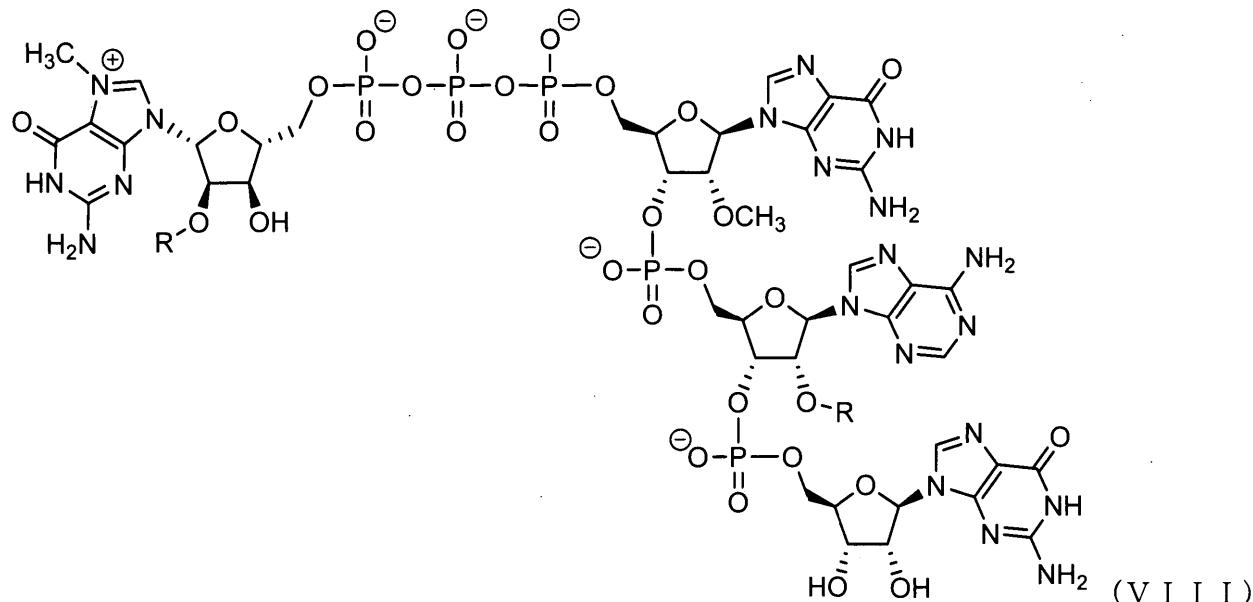
【化13】



【0110】

さらに他の実施形態では、テトラヌクレオチドキヤップは、以下の構造を含む：

【化14】



20

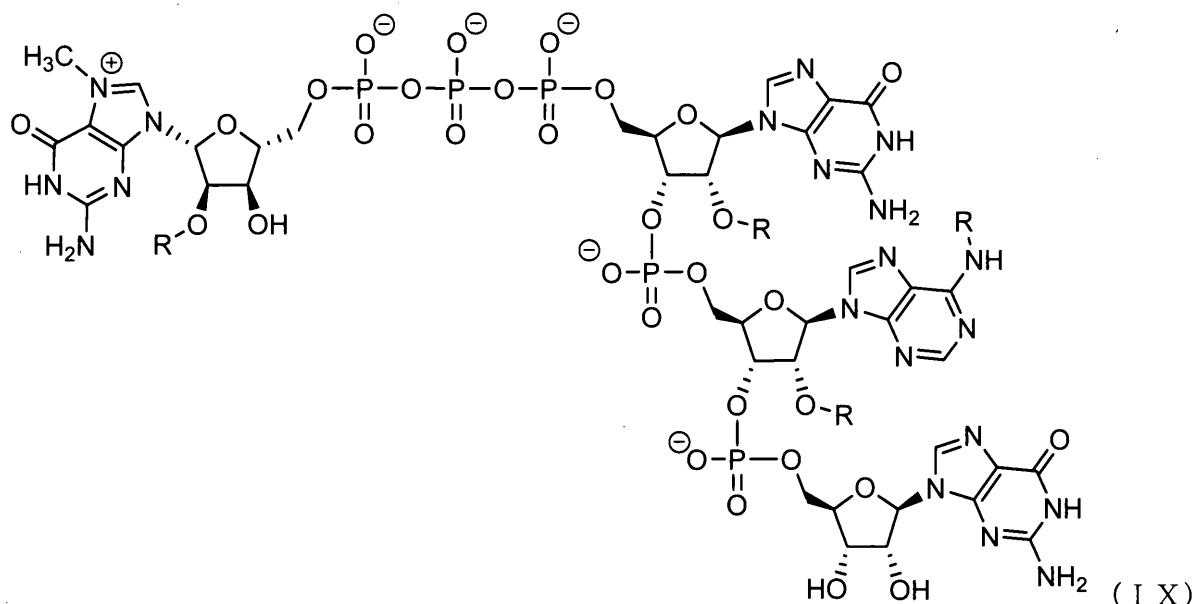
30

40

【0111】

さらに他の実施形態では、テトラヌクレオチドカップは、以下の構造を含む：

【化15】



50

【0112】

いくつかの実施形態では、Rは、アルキル（例えば、C₁ - C₆アルキル）である。いくつかの実施形態では、Rは、メチル基（例えば、C₁アルキル）である。いくつかの実施形態では、Rは、エチル基（例えば、C₂アルキル）である。いくつかの実施形態では、Rは、水素である。

【0113】

トリヌクレオチドキャップは、いくつかの実施形態では、以下の配列から選択される配列を含む： G A A、 G A C、 G A G、 G A U、 G C A、 G C C、 G C G、 G C U、 G G A、 G G C、 G G G、 G G U、 G U A、 G U C、 G U G、 及び G U U。 いくつかの実施形態では、トリヌクレオチドキャップは、 G A A を含む。 いくつかの実施形態では、トリヌクレオチドキャップは、 G A C を含む。 いくつかの実施形態では、トリヌクレオチドキャップは、 G A G を含む。 いくつかの実施形態では、トリヌクレオチドキャップは、 G A U を含む。 いくつかの実施形態では、トリヌクレオチドキャップは、 G C A を含む。 いくつかの実施形態では、トリヌクレオチドキャップは、 G C C を含む。 いくつかの実施形態では、トリヌクレオチドキャップは、 G C G を含む。 いくつかの実施形態では、トリヌクレオチドキャップは、 G C U を含む。 いくつかの実施形態では、トリヌクレオチドキャップは、 G G A を含む。 いくつかの実施形態では、トリヌクレオチドキャップは、 G G C を含む。 いくつかの実施形態では、トリヌクレオチドキャップは、 G G G を含む。 いくつかの実施形態では、トリヌクレオチドキャップは、 G G U を含む。 いくつかの実施形態では、トリヌクレオチドキャップは、 G U A を含む。 いくつかの実施形態では、トリヌクレオチドキャップは、 G U C を含む。 いくつかの実施形態では、トリヌクレオチドキャップは、 G U G を含む。 いくつかの実施形態では、トリヌクレオチドキャップは、 G U U を含む。

10

(0 1 1 4)

いくつかの実施形態では、トリヌクレオチドキャップは、以下の配列から選択される配列を含む：m⁷G p p p A p A、m⁷G p p p A p C、m⁷G p p p A p G、m⁷G p p p A p U、m⁷G p p p C p A、m⁷G p p p C p C、m⁷G p p p C p G、m⁷G p p p C p U、m⁷G p p p G p A、m⁷G p p p G p C、m⁷G p p p G p G、m⁷G p p p G p U、m⁷G p p p U p A、m⁷G p p p U p C、m⁷G p p p U p G、及びm⁷G p p p U p U。

20

〔 0 1 1 5 〕

いくつかの実施形態では、トリヌクレオチドキップは、 $m^7GpppApA$ を含む。いくつかの実施形態では、トリヌクレオチドキップは、 $m^7GpppApC$ を含む。いくつかの実施形態では、トリヌクレオチドキップは、 $m^7GpppApG$ を含む。いくつかの実施形態では、トリヌクレオチドキップは、 $m^7GpppApU$ を含む。いくつかの実施形態では、トリヌクレオチドキップは、 $m^7GpppCpA$ を含む。いくつかの実施形態では、トリヌクレオチドキップは、 $m^7GpppCpC$ を含む。いくつかの実施形態では、トリヌクレオチドキップは、 $m^7GpppCpG$ を含む。いくつかの実施形態では、トリヌクレオチドキップは、 $m^7GpppCpU$ を含む。いくつかの実施形態では、トリヌクレオチドキップは、 $m^7GpppGpA$ を含む。いくつかの実施形態では、トリヌクレオチドキップは、 $m^7GpppGpC$ を含む。いくつかの実施形態では、トリヌクレオチドキップは、 $m^7GpppGpG$ を含む。いくつかの実施形態では、トリヌクレオチドキップは、 $m^7GpppGpU$ を含む。いくつかの実施形態では、トリヌクレオチドキップは、 $m^7GpppUpA$ を含む。いくつかの実施形態では、トリヌクレオチドキップは、 $m^7GpppUpC$ を含む。いくつかの実施形態では、トリヌクレオチドキップは、 $m^7GpppUpG$ を含む。いくつかの実施形態では、トリヌクレオチドキップは、 $m^7GpppUpU$ を含む。

30

[0 1 1 6]

トリヌクレオチドキップは、いくつかの実施形態では、以下の配列から選択される配列を含む：m⁷G₃’OMepppApA、m⁷G₃’OMepppApC、m⁷G₃’OMepppApG、m⁷G₃’OMepppApU、m⁷G₃’OMepppCpA、m⁷G₃’OMepppCpC、m⁷G₃’OMepppCpG、m⁷G₃’OMepppCpU、m⁷G₃’OMepppGpA、m⁷G₃’OMepppGpC、m⁷G₃’OMepppGpG、m⁷G₃’OMepppGpU、m⁷G₃’OMepppUpA、m⁷G₃’OMepppUpC、m⁷G₃’OMepppUpG、及びm⁷G₃’OMepppUpU。

[0 1 1 7]

いくつかの実施形態では、トリヌクレオチドキヤップは、m⁷G₃'OMepppApA 50

を含む：m⁷G p p p A₂，O M e p A、m⁷G p p p A₂，O M e p C、m⁷G p p p A₂，O M e p G、m⁷G p p p A₂，O M e p U、m⁷G p p p C₂，O M e p A、m⁷G p p p C₂，O M e p C、m⁷G p p p C₂，O M e p G、m⁷G p p p C₂，O M e p U、m⁷G p p p G₂，O M e p A、m⁷G p p p G₂，O M e p C、m⁷G p p p G₂，O M e p G、m⁷G p p p G₂，O M e p U、m⁷G p p p U₂，O M e p A、m⁷G p p p U₂，O M e p C、m⁷G p p p U₂，O M e p G、及びm⁷G p p p U₂，O M e p U。

【0121】

いくつかの実施形態では、トリヌクレオチドキップは、m⁷G p p p A₂，O M e p Aを含む。いくつかの実施形態では、トリヌクレオチドキップは、m⁷G p p p A₂，O M e p Cを含む。いくつかの実施形態では、トリヌクレオチドキップは、m⁷G p p p A₂，O M e p Gを含む。いくつかの実施形態では、トリヌクレオチドキップは、m⁷G p p p A₂，O M e p Uを含む。いくつかの実施形態では、トリヌクレオチドキップは、m⁷G p p p C₂，O M e p Aを含む。いくつかの実施形態では、トリヌクレオチドキップは、m⁷G p p p C₂，O M e p Cを含む。いくつかの実施形態では、トリヌクレオチドキップは、m⁷G p p p C₂，O M e p Gを含む。いくつかの実施形態では、トリヌクレオチドキップは、m⁷G p p p C₂，O M e p Uを含む。いくつかの実施形態では、トリヌクレオチドキップは、m⁷G p p p G₂，O M e p Aを含む。いくつかの実施形態では、トリヌクレオチドキップは、m⁷G p p p G₂，O M e p Cを含む。いくつかの実施形態では、トリヌクレオチドキップは、m⁷G p p p G₂，O M e p Gを含む。いくつかの実施形態では、トリヌクレオチドキップは、m⁷G p p p G₂，O M e p Uを含む。いくつかの実施形態では、トリヌクレオチドキップは、m⁷G p p p U₂，O M e p Aを含む。いくつかの実施形態では、トリヌクレオチドキップは、m⁷G p p p U₂，O M e p Cを含む。いくつかの実施形態では、トリヌクレオチドキップは、m⁷G p p p U₂，O M e p Gを含む。いくつかの実施形態では、トリヌクレオチドキップは、m⁷G p p p U₂，O M e p Uを含む。
10

【0122】

いくつかの実施形態では、トリヌクレオチドキップは、m⁷G p p p m⁶A₂，O m e p Gを含む。いくつかの実施形態では、トリヌクレオチドキップは、m⁷G p p p e⁶A₂，O m e p Gを含む。

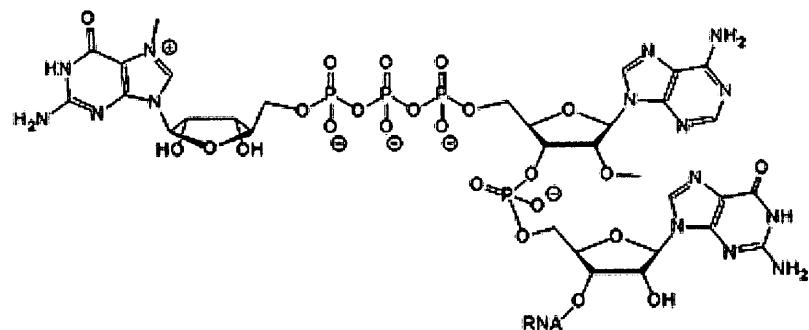
【0123】

いくつかの実施形態では、トリヌクレオチドキップは、G A Gを含む。いくつかの実施形態では、トリヌクレオチドキップは、G C Gを含む。いくつかの実施形態では、トリヌクレオチドキップは、G U Gを含む。いくつかの実施形態では、トリヌクレオチドキップは、G G Gを含む。
30

【0124】

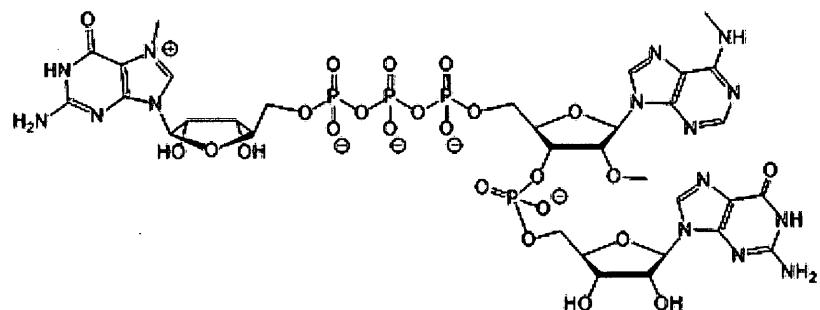
いくつかの実施形態では、トリヌクレオチドキップは、以下の構造のいずれか1つを含む：

【化 1 6】



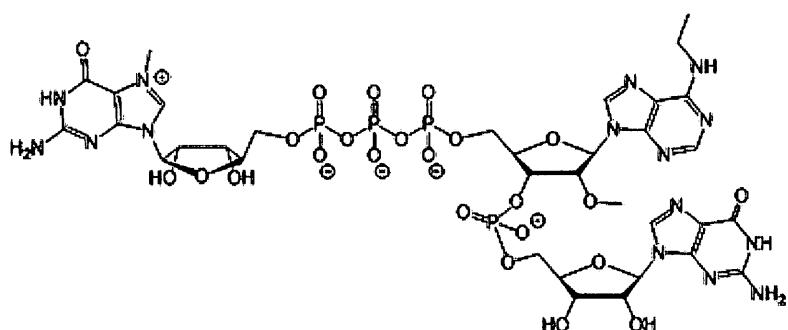
(i)、

10



(ii)、または

20



(III)。

30

【 0 1 2 5 】

いくつかの実施形態では、テトラヌクレオチドキップは、G G A G を含む。

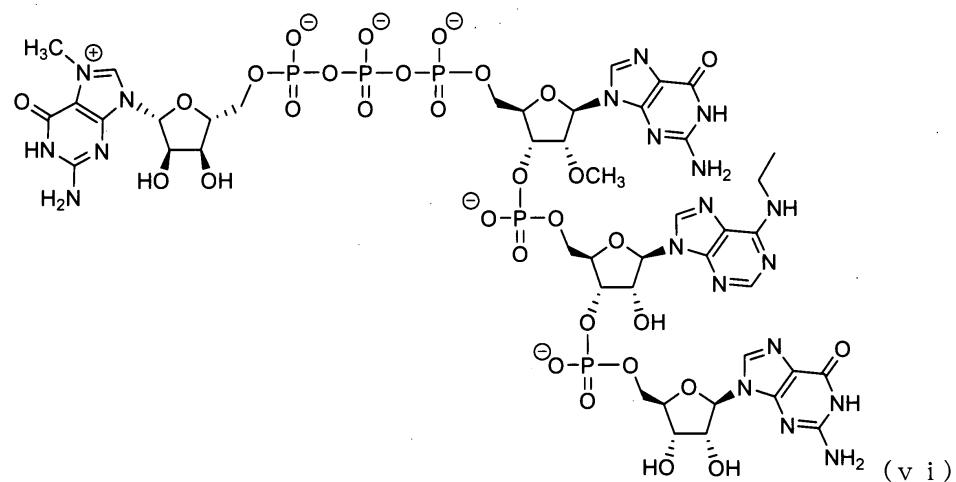
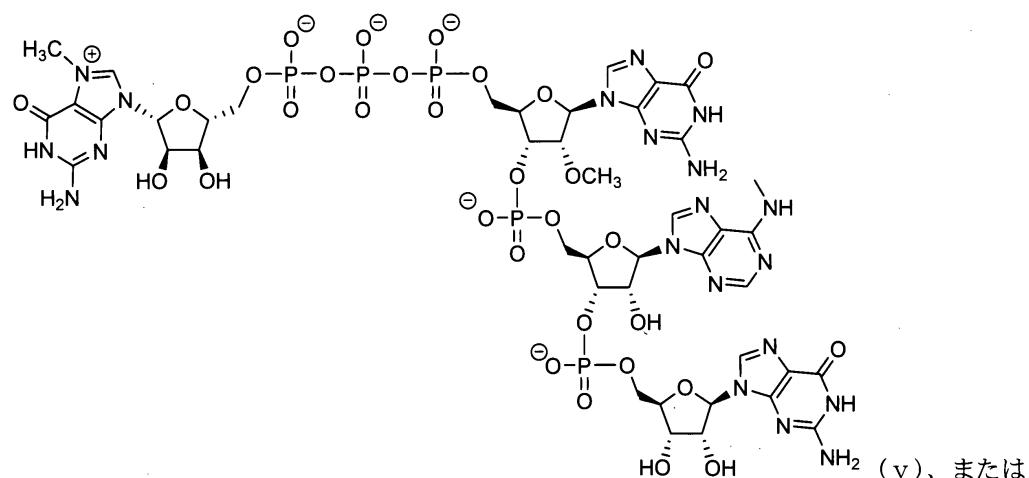
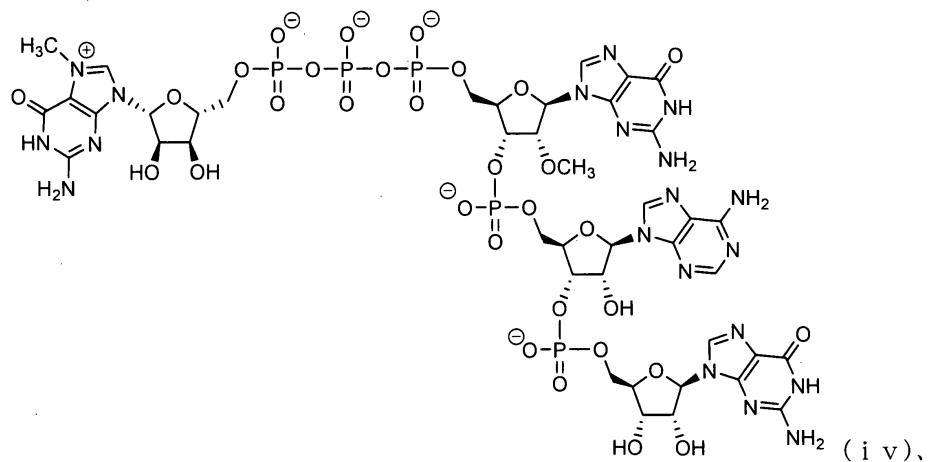
【 0 1 2 6 】

いくつかの実施形態では、テトラヌクレオチドキップは、以下の構造のいずれか 1 つを含む：

40

50

【化17】



40

。

【0127】

インビトロ転写法

本開示のいくつかの態様は、RNA転写産物の生成をもたらす条件下でDNA鑄型をRNAポリメラーゼ（例えば、T7 RNAポリメラーゼバリアント等のT7 RNAポリメラーゼ）と接触させることを含む、RNA転写産物（例えば、mRNA転写産物）の生成（合成）方法を提供する。

【0128】

いくつかの実施形態では、該方法は、DNA鑄型を、（少なくとも1つの）さらなるC末

50

端アミノ酸（例えば、Gly、Ala、GlyGly、AlaAla、GlyAla、またはAlaGly）を含むT7RNAポリメラーゼバリアントと接触させることを含む。

【0129】

いくつかの態様では、本開示は、IVT反応を行う方法を提供し、該方法は、RNA転写産物の生成をもたらす条件下、DNA鑄型をRNAポリメラーゼ（例えば、T7RNAポリメラーゼバリアント等のT7RNAポリメラーゼ）と、ヌクレオシド三リン酸及び緩衝剤の存在下で接触させることを含む。

【0130】

本開示の他の態様は、共転写キャッピング法を提供し、該方法は、ポリヌクレオチド鑄型を、T7RNAポリメラーゼバリアント、ヌクレオシド三リン酸、及びキャップアナログとインビトロ転写反応条件下で反応させ、RNA転写産物を生成することを含む。
10

【0131】

いくつかの実施形態では、RNA合成のための共転写キャッピング法は、ポリヌクレオチド鑄型を、(a) RNAポリメラーゼバリアントが開始複合体から伸長複合体へ移行するにつれて、該RNAポリメラーゼバリアントの少なくとも1つのループ構造に、ヘリックス構造へのコンフォメーション変化を受けさせる少なくとも1つのアミノ酸置換を野生型RNAポリメラーゼに対して含むT7RNAポリメラーゼバリアント（例えば、少なくとも1つのアミノ酸置換位置42、43、44、45、46、及び/または47）、(b)ヌクレオシド三リン酸、及び(c)配列GpppA_{2'}Ome_{2'}Gを含むトリヌクレオチドキャップと、インビトロ転写反応条件下で反応させてRNA転写産物を生成することを含み、該ポリヌクレオチド鑄型は、2'-デオキシチミジン残基を鑄型位置+1に含む。
20

【0132】

IVT条件は、通常、プロモーターを含む精製された線状DNA鑄型、ヌクレオシド三リン酸、ジチオスレイトール(DTT)及びマグネシウムイオンを含む緩衝系、及びRNAポリメラーゼを必要とする。該転写反応で使用される正確な条件は、特定の使用に必要なRNAの量によって異なる。通常のIVT反応は、DNA鑄型を、RNAポリメラーゼ及びGTP、ATP、CTP、及びUTP（またはヌクレオチドアナログ）等のヌクレオシド三リン酸と、転写緩衝液中でインキュベートすることによって行われる。5'末端グアノシン三リン酸を有するRNA転写産物がこの反応から生成される。

【0133】

デオキシリボ核酸(DNA)は、単にRNAポリメラーゼに対する核酸鑄型である。DNA鑄型は、目的のポリペプチド（例えば、抗原性ポリペプチド）をコードするポリヌクレオチドを含み得る。DNA鑄型は、いくつかの実施形態では、目的のポリヌクレオチドをコードするポリヌクレオチドから5'に位置し、該ポリヌクレオチドに作動可能に連結されたRNAポリメラーゼプロモーター（例えば、T7RNAポリメラーゼプロモーター）を含む。DNA鑄型は、目的の遺伝子の3'末端に位置するポリアデニル化（ポリA）テールをコードするヌクレオチド配列もまた含み得る。
30

【0134】

目的のポリペプチドとしては、生物製剤、抗体、抗原（ワクチン）、及び治療用タンパク質が挙げられるが、これらに限定されない。「タンパク質」という用語は、ペプチドを含む。

【0135】

RNA転写産物は、いくつかの実施形態では、IVT反応の産物である。RNA転写産物は、いくつかの実施形態では、ポリアテールに連結された目的のポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含むメッセンジャーRNA(mRNA)である。いくつかの実施形態では、該mRNAは、修飾mRNA(mmRNA)であり、これは、少なくとも1つの修飾ヌクレオチドを含む。

【0136】

ヌクレオチドは、窒素塩基、五炭糖（リボースまたはデオキシリボース）、及び少なくとも1つのリン酸基を含む。ヌクレオチドは、ヌクレオシドーリン酸、ヌクレオシドニリン
50

酸、及びヌクレオシド三リン酸を含む。ヌクレオシドーリン酸（NMP）は、リボースに結合した核酸塩基及び単一のリン酸を含み、ヌクレオシドニリン酸（NDP）は、リボースに結合した核酸塩基及び2つのリン酸を含み、ヌクレオシド三リン酸（NTP）は、リボースに結合した核酸塩基及び3つのリン酸を含む。ヌクレオチドアナログは、一般的なヌクレオチドの構造を有するか、またはヌクレオチドと構造的に類似した化合物である。ヌクレオチドアナログとしては、例えば、ヌクレオチドの核酸塩基のアナログ、糖のアナログ、及び／またはリン酸基（複数可）のアナログが挙げられる。

【0137】

ヌクレオシドは、窒素塩基及び五炭糖を含む。従って、ヌクレオシドにリン酸基を加えることでヌクレオチドになる。ヌクレオシドアナログは、一般的なヌクレオシドの構造を有するか、またはヌクレオシドと構造的に類似した化合物である。ヌクレオシドアナログとしては、例えば、ヌクレオシドの核酸塩基のアナログ及び／または糖のアナログが挙げられる。

10

【0138】

「ヌクレオチド」という用語は、特に明記しない限り、天然に存在するヌクレオチド、合成ヌクレオチド及び修飾ヌクレオチドを含むことを理解されたい。例えば、本明細書に提供するIVT反応でのRNAの生成に使用される天然に存在するヌクレオチドの例としては、アデノシン三リン酸（ATP）、グアノシン三リン酸（GTP）、シチジン三リン酸（CTP）、ウリジン三リン酸（UTP）、及び5'-メチルウリジン三リン酸（m5UTP）が挙げられる。いくつかの実施形態では、アデノシン二リン酸（ADP）、グアノシン二リン酸（GDP）、シチジン二リン酸（CDP）、及び／またはウリジン二リン酸（UDP）が使用される。

20

【0139】

ヌクレオチドアナログの例としては、抗ウイルス性ヌクレオチドアナログ、リン酸アナログ（可溶性もしくは固定化、加水分解性もしくは非加水分解性）、ジヌクレオチド、トリヌクレオチド、テトラヌクレオチド、例えば、キャップアナログ、もしくは酵素的キャッピング（ワクシニアまたはリガーゼ）のための前駆体／基質、キャップもしくは5'部分（IRES）のライゲーション／コンジュゲーションを促進する官能基で標識されたヌクレオチド、キャップもしくは5'部分のライゲーションを促進するために5'P4で標識されたヌクレオチド、または化学的もしくは酵素的に切断され得る官能基／保護基で標識されたヌクレオチドが挙げられるが、これらに限定されない。抗ウイルス性ヌクレオチド／ヌクレオシドアナログの例としては、ガンシクロビル、エンテカビル、テルビブジン、ビダラビン、及びシドフォビルが挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0140】

修飾ヌクレオチドは、修飾核酸塩基を含み得る。例えば、本開示のRNA転写産物（例えば、mRNA転写産物）としては、ブソイドウリジン（）、1'-メチルブソイドウリジン（m1'）、1'-エチルブソイドウリジン、2'-チオウリジン、4'-チオウリジン、2'-チオ-1'-メチル-1'-デアザ-ブソイドウリジン、2'-チオ-1'-メチル-ブソイドウリジン、2'-チオ-5'-アザ-ウリジン、2'-チオ-ジヒドロブソイドウリジン、2'-チオ-ジヒドロウリジン、2'-チオ-ブソイドウリジン、4'-メトキシ-2'-チオ-ブソイドウリジン、4'-メトキシ-ブソイドウリジン、4'-チオ-1'-メチル-ブソイドウリジン、4'-チオ-ブソイドウリジン、5'-アザ-ウリジン、ジヒドロブソイドウリジン、5'-メチルウリジン、5'-メトキシウリジン（m05U）及び2'-O-メチルウリジンから選択される修飾核酸塩基が挙げられ得る。いくつかの実施形態では、RNA転写産物（例えば、mRNA転写産物）は、前述の修飾核酸塩基のうちの少なくとも2つ（例えば、2つ、3つ、4つまたはそれ以上）の組み合わせを含む。

40

【0141】

本明細書に提供するヌクレオシド三リン酸（NTP）は、未修飾もしくは修飾ATP、修飾もしくは未修飾UTP、修飾もしくは未修飾GTP、及び／または修飾もしくは未修飾CTPを含み得る。いくつかの実施形態では、IVT反応のNTPは、未修飾ATPを含

50

む。いくつかの実施形態では、IVT反応のNTPは、修飾ATPを含む。いくつかの実施形態では、IVT反応のNTPは、未修飾UTPを含む。いくつかの実施形態では、IVT反応のNTPは、未修飾GTPを含む。いくつかの実施形態では、IVT反応のNTPは、修飾GTPを含む。いくつかの実施形態では、IVT反応のNTPは、未修飾CTPを含む。いくつかの実施形態では、IVT反応のNTPは、修飾CTPを含む。

【0142】

IVT反応に含まれるヌクレオシド三リン酸及びキャップアナログの濃度は異なり得る。いくつかの実施形態では、NTP及びキャップアナログは、該反応中に等モル濃度で含まれる。いくつかの実施形態では、キャップアナログ（例えば、トリヌクレオチドキャップ）とヌクレオシド三リン酸の該反応中でのモル比は、1：1より大きい。例えば、キャップアナログとヌクレオシド三リン酸の該反応中でのモル比は、2：1、3：1、4：1、5：1、6：1、7：1、8：1、9：1、10：1、15：1、20：1、25：1、50：1、または100：1であり得る。いくつかの実施形態では、キャップアナログ（例えば、トリヌクレオチドキャップ）とヌクレオシド三リン酸の該反応中でのモル比は、1：1未満である。例えば、キャップアナログ（例えば、トリヌクレオチドキャップ）とヌクレオシド三リン酸の該反応中でのモル比は、1：2、1：3、1：4、1：5、1：6、1：7、1：8、1：9、1：10、1：15、1：20、1：25、1：50、または1：100であり得る。

【0143】

IVT反応におけるNTPの組成もまた異なり得る。例えば、ATPは、GTP、CTP、及びUTPを超えて使用され得る。非限定的な例として、IVT反応は、7.5ミリモルのGTP、7.5ミリモルのCTP、7.5ミリモルのUTP、及び3.75ミリモルのATPを含み得る。同じIVT反応は、3.75ミリモルのキャップアナログ（例えば、トリヌクレオチドキャップ）を含み得る。いくつかの実施形態では、G：C：U：A：キャップのモル比は、1：1：1：0.5：0.5である。いくつかの実施形態では、G：C：U：A：キャップのモル比は、1：1：0.5：1：0.5である。いくつかの実施形態では、G：C：U：A：キャップのモル比は、1：0.5：1：1：0.5である。いくつかの実施形態では、G：C：U：A：キャップのモル比は、0.5：1：1：1：0.5である。

【0144】

いくつかの実施形態では、RNA転写産物（例えば、mRNA転写産物）は、プソイドウリジン（）、1-メチルプソイドウリジン（m¹）、5-メトキシウリジン（m⁰5U）、5-メチルシチジン（m⁵C）、-チオ-グアノシン及び-チオ-アデノシンから選択される修飾核酸塩基を含む。いくつかの実施形態では、RNA転写産物（例えば、mRNA転写産物）は、前述の修飾核酸塩基のうちの少なくとも2つ（例えば、2つ、3つ、4つまたはそれ以上）の組み合わせを含む。

【0145】

いくつかの実施形態では、RNA転写産物（例えば、mRNA転写産物）は、プソイドウリジン（）を含む。いくつかの実施形態では、RNA転写産物（例えば、mRNA転写産物）は、1-メチルプソイドウリジン（m¹）を含む。いくつかの実施形態では、RNA転写産物（例えば、mRNA転写産物）は、5-メトキシウリジン（m⁰5U）を含む。いくつかの実施形態では、RNA転写産物（例えば、mRNA転写産物）は、5-メチルシチジン（m⁵C）を含む。いくつかの実施形態では、RNA転写産物（例えば、mRNA転写産物）は、-チオ-グアノシンを含む。いくつかの実施形態では、RNA転写産物（例えば、mRNA転写産物）は、-チオ-アデノシンを含む。

【0146】

いくつかの実施形態では、該ポリヌクレオチド（例えば、RNAポリヌクレオチド、例えば、mRNAポリヌクレオチド）は、特定の修飾について均一に修飾される（例えば、完全に修飾される、全配列を通して修飾される）。例えば、ポリヌクレオチドは、1-メチ

10

20

30

40

50

ルプソイドウリジン (m¹) で均一に修飾される場合があり、これは、mRNA配列におけるすべてのウリジン残基が 1 - メチルルプソイドウリジン (m¹) で置き換えることを意味する。同様に、ポリヌクレオチドは、上記のいずれかの修飾残基で置き換えることにより、当該配列に存在する任意のタイプのヌクレオシド残基に関して均一に修飾され得る。代替的に、該ポリヌクレオチド（例えば、RNAポリヌクレオチド、例えば、mRNAポリヌクレオチド）は、均一に修飾されない場合がある（例えば、部分的に修飾される、配列の一部が修飾される）。各可能性は、本発明の別々の実施形態を表す。

【0147】

いくつかの実施形態では、該緩衝系はトリスを含む。IVT反応において使用されるトリスの濃度は、例えば、少なくとも 10 mM、少なくとも 20 mM、少なくとも 30 mM、少なくとも 40 mM、少なくとも 50 mM、少なくとも 60 mM、少なくとも 70 mM、少なくとも 80 mM、少なくとも 90 mM、少なくとも 100 mM または少なくとも 110 mM のリン酸であり得る。いくつかの実施形態では、リン酸の濃度は、20 ~ 60 mM または 10 ~ 100 mM である。

10

【0148】

いくつかの実施形態では、該緩衝系はジチオスレイトール (DTT) を含む。IVT反応において使用される DTT の濃度は、例えば、少なくとも 1 mM、少なくとも 5 mM、または少なくとも 50 mM であり得る。いくつかの実施形態では、IVT反応において使用される DTT の濃度は、1 ~ 50 mM または 5 ~ 50 mM である。いくつかの実施形態では、IVT反応において使用される DTT の濃度は、5 mM である。

20

【0149】

いくつかの実施形態では、該緩衝系はマグネシウムを含む。いくつかの実施形態では、IVT反応中に含まれる NTP とマグネシウムイオン (Mg²⁺、例えば、MgCl₂) のモル比は、1 : 1 ~ 1 : 5 である。例えば、NTP とマグネシウムイオンのモル比は、1 : 1、1 : 2、1 : 3、1 : 4 または 1 : 5 であり得る。

20

【0150】

いくつかの実施形態では、IVT反応中に含まれる NTP プラスキヤップアナログ（例えば、GAG 等のトリヌクレオチドキャップ）とマグネシウムイオン (Mg²⁺、例えば、MgCl₂) のモル比は、1 : 1 ~ 1 : 5 である。例えば、NTP + トリヌクレオチドキャップ（例えば、GAG）とマグネシウムイオンのモル比は、1 : 1、1 : 2、1 : 3、1 : 4 または 1 : 5 であり得る。

30

【0151】

いくつかの実施形態では、該緩衝系は、Tris-HCl、スペルミジン（例えば、1 ~ 30 mM の濃度で）、TRITON (登録商標) X-100 (ポリエチレンギリコール p-(1,1,3,3-テトラメチルブチル)-フェニルエーテル) 及び / またはポリエチレンギリコール (PEG) を含む。

【0152】

成長する RNA 鎮の 3' 末端へのヌクレオシド三リン酸 (NTP) の付加は、T7RNA ポリメラーゼ等のポリメラーゼ、例えば、本開示の T7RNA ポリメラーゼバリアントの任意の 1 つ以上（例えば、G47A）によって触媒される。いくつかの実施形態では、該 RNA ポリメラーゼ（例えば、T7RNA ポリメラーゼバリアント）は、反応（例えば、IVT 反応）中に、濃度 0.01 mg / mL ~ 1 mg / mL で含まれる。例えば、該 RNA ポリメラーゼは、反応中に、濃度 0.01 mg / mL、0.05 mg / mL、0.1 mg / mL、0.5 mg / mL または 1.0 mg / mL で含まれ得る。

40

【0153】

驚くべきことに、本明細書に提供する T7RNA ポリメラーゼバリアント（例えば、G47A）とキャップアナログ（例えば、GpppA_{2'}OmeG）の組み合わせを、インビトロ転写反応において使用すると、例えば、RNA 転写産物の生成がもたらされ、生成される RNA 転写産物の 80 % 超が、機能的キャップを含む。いくつかの実施形態では、生成される RNA 転写産物の 85 % 超が、機能的キャップを含む。いくつかの実施形態で

50

は、生成されるRNA転写産物の90%超が、機能的キャップを含む。いくつかの実施形態では、生成されるRNA転写産物の95%超が、機能的キャップを含む。いくつかの実施形態では、生成されるRNA転写産物の96%超が、機能的キャップを含む。いくつかの実施形態では、生成されるRNA転写産物の97%超が、機能的キャップを含む。いくつかの実施形態では、生成されるRNA転写産物の98%超が、機能的キャップを含む。いくつかの実施形態では、生成されるRNA転写産物の99%超が、機能的キャップを含む。

【0154】

同様に驚くべきは、2'-デオキシチミジン残基または2'-デオキシシチジン残基を鋳型位置+1に含むポリヌクレオチド鋳型を使用することで、RNA転写産物の生成がもたらされ、生成されるRNA転写産物の80%超（例えば、85%超、90%超、または95%超）が、機能的キャップを含むという発見であった。従って、いくつかの実施形態では、例えば、IVT反応において使用されるポリヌクレオチド（例えば、DNA）鋳型は、2'-デオキシチミジン残基を鋳型位置+1に含む。他の実施形態では、例えば、IVT反応において使用されるポリヌクレオチド（例えば、DNA）鋳型は、2'-デオキシシチジン残基を鋳型位置+1に含む。

【0155】

多置換RNA T7ポリメラーゼバリアント

本開示の様々な態様は、少なくとも2つのアミノ酸置換を含むRNA T7ポリメラーゼバリアントを提供する。いくつかの実施形態では、RNA T7ポリメラーゼバリアントは、少なくとも3つのアミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態では、RNA T7ポリメラーゼバリアントは、少なくとも4つのアミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態では、RNA T7ポリメラーゼバリアントは、少なくとも5つのアミノ酸置換を含む。野生型T7RNAポリメラーゼ（例えば、配列番号1のアミノ酸配列を含む）に対してG47Aの置換を含むRNA T7ポリメラーゼバリアントは、本明細書では、「G47A T7P01バリアント」と呼ばれる場合がある。

【0156】

以下の表1は、本開示の多置換RNA T7ポリメラーゼバリアントの例を示す。表1に含まれるT7ポリメラーゼバリアントの各々は、配列番号1のアミノ酸配列を含む野生型T7RNAポリメラーゼに対して、G47Aの置換を含むことを理解されたい。表1に含まれるT7ポリメラーゼバリアントの各々は、配列番号1のアミノ酸配列を含む野生型T7RNAポリメラーゼに対して、884位にさらなるC末端アミノ酸を含むこともまた理解されたい。このさらなるC末端アミノ酸は、特に明記しない限り、グリシン（G884）であり、G884Tは、884位にトレオニンを（グリシンの代わりに）含むT7RNAポリメラーゼバリアントを示し、G884Sは、884位にセリンを（グリシンの代わりに）含むT7RNAポリメラーゼバリアントを示し、G884Pは、884位にプロリント（グリシンの代わりに）含むT7RNAポリメラーゼバリアントを示し、G884Aは、884位にアラニンを（グリシンの代わりに）含むT7RNAポリメラーゼバリアントを示す。表1におけるすべての置換は、配列番号1のアミノ酸配列を含む野生型T7RNAポリメラーゼバリアントに対する。

10

20

30

40

50

【表 1 - 1】

表1. 多置換RNA T7ポリメラーゼバリエント

置換及び／またはC末端修飾	配列番号
G47A、K387N、G884	61
G47A、G884T	62
G47A、G884T、K387N	63
G47A、G884S	64
G47A、G884S、K387N	65
G47A、G884P	66
G47A、G884P、K387N	67
G47A、D653W、G884	68
G47A、D653W、K387N、G884	69
G47A、D653W、G884T	70
G47A、D653W、G884T、K387N	71
G47A、D653W、G884S	72
G47A、D653W、G884S、K387N	73
G47A、D653W、G884P	74
G47A、D653W、G884P、K387N	75
G47A、D653T、G884	76
G47A、D653T、K387N、G884	77
G47A、D653T、G884T	78
G47A、D653T、G884T、K387N	79
G47A、D653T、G884S	80
G47A、D653T、G884S、K387N	81
G47A、D653T、G884P	82
G47A、D653T、G884P、K387N	83
G47A、D653K、G884	84
G47A、D653K、K387N、G884	85
G47A、D653K、G884T	86
G47A、D653K、G884T、K387N	87
G47A、D653K、G884S	88
G47A、D653K、G884S、K387N	89

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

G 4 7 A、D 6 5 3 K、G 8 8 4 P	9 0
G 4 7 A、D 6 5 3 K、G 8 8 4 P、K 3 8 7 N	9 1
G 4 7 A、K 3 8 7 S、G 8 8 4	9 2
G 4 7 A、K 3 8 7 H、G 8 8 4	9 3
G 4 7 A、E 3 5 0 A、G 8 8 4	9 4
G 4 7 A、E 3 5 0 A、K 3 8 7 S、G 8 8 4	9 5
G 4 7 A、E 3 5 0 A、K 3 8 7 H、G 8 8 4	9 6
G 4 7 A、E 3 5 0 A、K 3 8 7 N、G 8 8 4	9 7
G 4 7 A、E 3 5 0 K、G 8 8 4	9 8
G 4 7 A、E 3 5 0 K、K 3 8 7 S、G 8 8 4	9 9
G 4 7 A、E 3 5 0 K、K 3 8 7 H、G 8 8 4	1 0 0
G 4 7 A、E 3 5 0 K、K 3 8 7 N、G 8 8 4	1 0 1
G 4 7 A、E 3 5 0 N、G 8 8 4	1 0 2
G 4 7 A、E 3 5 0 N、K 3 8 7 S、G 8 8 4	1 0 3
G 4 7 A、E 3 5 0 N、K 3 8 7 H、G 8 8 4	1 0 4
G 4 7 A、E 3 5 0 N、K 3 8 7 N、G 8 8 4	1 0 5
G 4 7 A、E 3 5 0 W、G 8 8 4	1 0 6
G 4 7 A、E 3 5 0 W、K 3 8 7 S、G 8 8 4	1 0 7
G 4 7 A、E 3 5 0 W、K 3 8 7 H、G 8 8 4	1 0 8
G 4 7 A、E 3 5 0 W、K 3 8 7 N、G 8 8 4	1 0 9
G 4 7 A、D 3 5 1 V、G 8 8 4	1 1 0
G 4 7 A、D 3 5 1 V、K 3 8 7 S、G 8 8 4	1 1 1
G 4 7 A、D 3 5 1 V、K 3 8 7 H、G 8 8 4	1 1 2
G 4 7 A、D 3 5 1 V、K 3 8 7 N、G 8 8 4	1 1 3
G 4 7 A、D 3 5 1 V、E 3 5 0 A、G 8 8 4	1 1 4
G 4 7 A、D 3 5 1 V、E 3 5 0 A、K 3 8 7 S、G 8 8 4	1 1 5
G 4 7 A、D 3 5 1 V、E 3 5 0 A、K 3 8 7 H、G 8 8 4	1 1 6
G 4 7 A、D 3 5 1 V、E 3 5 0 A、K 3 8 7 N、G 8 8 4	1 1 7
G 4 7 A、D 3 5 1 V、E 3 5 0 K、G 8 8 4	1 1 8
G 4 7 A、D 3 5 1 V、E 3 5 0 K、K 3 8 7 S、G 8 8 4	1 1 9
G 4 7 A、D 3 5 1 V、E 3 5 0 K、K 3 8 7 H、G 8 8 4	1 2 0
G 4 7 A、D 3 5 1 V、E 3 5 0 K、K 3 8 7 N、G 8 8 4	1 2 1

10

20

30

40

50

【表 1 - 3】

G 4 7 A、D 3 5 1 V、E 3 5 0 N、G 8 8 4	1 2 2
G 4 7 A、D 3 5 1 V、E 3 5 0 N、K 3 8 7 S、G 8 8 4	1 2 3
G 4 7 A、D 3 5 1 V、E 3 5 0 N、K 3 8 7 H、G 8 8 4	1 2 4
G 4 7 A、D 3 5 1 V、E 3 5 0 N、K 3 8 7 N、G 8 8 4	1 2 5
G 4 7 A、D 3 5 1 V、E 3 5 0 W、G 8 8 4	1 2 6
G 4 7 A、D 3 5 1 V、E 3 5 0 W、K 3 8 7 S、G 8 8 4	1 2 7
G 4 7 A、D 3 5 1 V、E 3 5 0 W、K 3 8 7 H、G 8 8 4	1 2 8
G 4 7 A、D 3 5 1 V、E 3 5 0 W、K 3 8 7 N、G 8 8 4	1 2 9
G 4 7 A、D 6 5 3 A、G 8 8 4	1 3 0
G 4 7 A、D 6 5 3 F、G 8 8 4	1 3 1
G 4 7 A、D 6 5 3 G、G 8 8 4	1 3 2
G 4 7 A、D 6 5 3 H、G 8 8 4	1 3 3
G 4 7 A、D 6 5 3 I、G 8 8 4	1 3 4
G 4 7 A、D 6 5 3 L、G 8 8 4	1 3 5
G 4 7 A、D 6 5 3 M、G 8 8 4	1 3 6
G 4 7 A、D 6 5 3 N、G 8 8 4	1 3 7
G 4 7 A、D 6 5 3 P、G 8 8 4	1 3 8
G 4 7 A、D 6 5 3 Q、G 8 8 4	1 3 9
G 4 7 A、D 6 5 3 R、G 8 8 4	1 4 0
G 4 7 A、D 6 5 3 S、G 8 8 4	1 4 1
G 4 7 A、D 6 5 3 V、G 8 8 4	1 4 2
G 4 7 A、D 6 5 3 Y、G 8 8 4	1 4 3
G 4 7 A、P 6 5 7 W、G 8 8 4	1 4 4
G 4 7 A、P 6 5 7 R、G 8 8 4	1 4 5
G 4 7 A、P 6 5 7 A、G 8 8 4	1 4 6
G 4 7 A、D 6 5 3 W、P 6 5 7 W、G 8 8 4	1 4 7
G 4 7 A、D 6 5 3 W、P 6 5 7 R、G 8 8 4	1 4 8
G 4 7 A、D 6 5 3 W、P 6 5 7 A、G 8 8 4	1 4 9
G 4 7 A、D 6 5 3 T、P 6 5 7 W、G 8 8 4	1 5 0
G 4 7 A、D 6 5 3 T、P 6 5 7 R、G 8 8 4	1 5 1
G 4 7 A、D 6 5 3 T、P 6 5 7 A、G 8 8 4	1 5 2
G 4 7 A、D 6 5 3 K、P 6 5 7 W、G 8 8 4	1 5 3

10

20

30

40

50

【表 1 - 4】

G 4 7 A、D 6 5 3 K、P 6 5 7 R、G 8 8 4	1 5 4
G 4 7 A、D 6 5 3 K、P 6 5 7 A、G 8 8 4	1 5 5
G 4 7 A、N 4 3 7 T、G 8 8 4	1 5 6
G 4 7 A、N 4 3 7 Y、G 8 8 4	1 5 7
G 4 7 A、N 4 3 7 I、G 8 8 4	1 5 8
G 4 7 A、N 4 3 7 F、G 8 8 4	1 5 9
G 4 7 A、K 4 4 1 R、G 8 8 4	1 6 0
G 4 7 A、K 4 4 1 R、N 4 3 7 T、G 8 8 4	1 6 1
G 4 7 A、K 4 4 1 R、N 4 3 7 Y、G 8 8 4	1 6 2
G 4 7 A、K 4 4 1 R、N 4 3 7 I、G 8 8 4	1 6 3
G 4 7 A、K 4 4 1 R、N 4 3 7 F、G 8 8 4	1 6 4
G 4 7 A、S 6 2 8 W、G 8 8 4	1 6 5
G 4 7 A、D 5 0 6 W、G 8 8 4	1 6 6
G 4 7 A、D 5 0 6 W、S 6 2 8 W、G 8 8 4	1 6 7
G 4 7 A、D 5 0 6 F、G 8 8 4	1 6 8
G 4 7 A、D 5 0 6 F、S 6 2 8 W、G 8 8 4	1 6 9
G 4 7 A、D 5 0 6 Y、G 8 8 4	1 7 0
G 4 7 A、D 5 0 6 Y、S 6 2 8 W、G 8 8 4	1 7 1
G 4 7 A、D 5 0 6 R、G 8 8 4	1 7 2
G 4 7 A、D 5 0 6 R、S 6 2 8 W、G 8 8 4	1 7 3
G 4 7 A、D 5 0 6 L、G 8 8 4	1 7 4
G 4 7 A、D 5 0 6 L、S 6 2 8 W、G 8 8 4	1 7 5
G 4 7 A、D 6 5 3 C、G 8 8 4	1 7 6
G 4 7 A、D 6 5 3 E、G 8 8 4	1 7 7
G 4 7 A、R 6 3 2 K、G 8 8 4	1 7 8
G 4 7 A、R 6 3 2 T、G 8 8 4	1 7 9
G 4 7 A、P 6 5 7 W、R 6 3 2 K、G 8 8 4	1 8 0
G 4 7 A、P 6 5 7 W、R 6 3 2 T、G 8 8 4	1 8 1
G 4 7 A、P 6 5 7 R、R 6 3 2 K、G 8 8 4	1 8 2
G 4 7 A、P 6 5 7 R、R 6 3 2 T、G 8 8 4	1 8 3
G 4 7 A、P 6 5 7 A、R 6 3 2 K、G 8 8 4	1 8 4
G 4 7 A、P 6 5 7 A、R 6 3 2 T、G 8 8 4	1 8 5

10

20

30

40

50

【表 1 - 5】

G 4 7 A、D 6 5 3 W、R 6 3 2 K、G 8 8 4	1 8 6
G 4 7 A、D 6 5 3 W、R 6 3 2 T、G 8 8 4	1 8 7
G 4 7 A、D 6 5 3 W、P 6 5 7 W、R 6 3 2 K、G 8 8 4	1 8 8
G 4 7 A、D 6 5 3 W、P 6 5 7 W、R 6 3 2 T、G 8 8 4	1 8 9
G 4 7 A、D 6 5 3 W、P 6 5 7 R、R 6 3 2 K、G 8 8 4	1 9 0
G 4 7 A、D 6 5 3 W、P 6 5 7 R、R 6 3 2 T、G 8 8 4	1 9 1
G 4 7 A、D 6 5 3 W、P 6 5 7 A、R 6 3 2 K、G 8 8 4	1 9 2
G 4 7 A、D 6 5 3 W、P 6 5 7 A、R 6 3 2 T、G 8 8 4	1 9 3
G 4 7 A、D 6 5 3 F、R 6 3 2 K、G 8 8 4	1 9 4
G 4 7 A、D 6 5 3 F、R 6 3 2 T、G 8 8 4	1 9 5
G 4 7 A、D 6 5 3 F、P 6 5 7 W、G 8 8 4	1 9 6
G 4 7 A、D 6 5 3 F、P 6 5 7 W、R 6 3 2 K、G 8 8 4	1 9 7
G 4 7 A、D 6 5 3 F、P 6 5 7 W、R 6 3 2 T、G 8 8 4	1 9 8
G 4 7 A、D 6 5 3 F、P 6 5 7 R、G 8 8 4	1 9 9
G 4 7 A、D 6 5 3 F、P 6 5 7 R、R 6 3 2 K、G 8 8 4	2 0 0
G 4 7 A、D 6 5 3 F、P 6 5 7 R、R 6 3 2 T、G 8 8 4	2 0 1
G 4 7 A、D 6 5 3 F、P 6 5 7 A、G 8 8 4	2 0 2
G 4 7 A、D 6 5 3 F、P 6 5 7 A、R 6 3 2 K、G 8 8 4	2 0 3
G 4 7 A、D 6 5 3 F、P 6 5 7 A、R 6 3 2 T、G 8 8 4	2 0 4
G 4 7 A、D 6 5 3 Y、R 6 3 2 K、G 8 8 4	2 0 5
G 4 7 A、D 6 5 3 Y、R 6 3 2 T、G 8 8 4	2 0 6
G 4 7 A、D 6 5 3 Y、P 6 5 7 W、G 8 8 4	2 0 7
G 4 7 A、D 6 5 3 Y、P 6 5 7 W、R 6 3 2 K、G 8 8 4	2 0 8
G 4 7 A、D 6 5 3 Y、P 6 5 7 W、R 6 3 2 T、G 8 8 4	2 0 9
G 4 7 A、D 6 5 3 Y、P 6 5 7 R、G 8 8 4	2 1 0
G 4 7 A、D 6 5 3 Y、P 6 5 7 R、R 6 3 2 K、G 8 8 4	2 1 1
G 4 7 A、D 6 5 3 Y、P 6 5 7 R、R 6 3 2 T、G 8 8 4	2 1 2
G 4 7 A、D 6 5 3 Y、P 6 5 7 A、G 8 8 4	2 1 3
G 4 7 A、D 6 5 3 Y、P 6 5 7 A、R 6 3 2 K、G 8 8 4	2 1 4
G 4 7 A、D 6 5 3 Y、P 6 5 7 A、R 6 3 2 T、G 8 8 4	2 1 5
G 4 7 A、D 6 5 3 T、R 6 3 2 K、G 8 8 4	2 1 6
G 4 7 A、D 6 5 3 T、R 6 3 2 T、G 8 8 4	2 1 7

10

20

30

40

50

【表1-6】

G 4 7 A、D 6 5 3 T、P 6 5 7 W、R 6 3 2 K、G 8 8 4	2 1 8
G 4 7 A、D 6 5 3 T、P 6 5 7 W、R 6 3 2 T、G 8 8 4	2 1 9
G 4 7 A、D 6 5 3 T、P 6 5 7 R、R 6 3 2 K、G 8 8 4	2 2 0
G 4 7 A、D 6 5 3 T、P 6 5 7 R、R 6 3 2 T、G 8 8 4	2 2 1
G 4 7 A、D 6 5 3 T、P 6 5 7 A、R 6 3 2 K、G 8 8 4	2 2 2
G 4 7 A、D 6 5 3 T、P 6 5 7 A、R 6 3 2 T、G 8 8 4	2 2 3
G 4 7 A、D 6 5 3 K、R 6 3 2 K、G 8 8 4	2 2 4
G 4 7 A、D 6 5 3 K、R 6 3 2 T、G 8 8 4	2 2 5
G 4 7 A、D 6 5 3 K、P 6 5 7 W、R 6 3 2 K、G 8 8 4	2 2 6
G 4 7 A、D 6 5 3 K、P 6 5 7 W、R 6 3 2 T、G 8 8 4	2 2 7
G 4 7 A、D 6 5 3 K、P 6 5 7 R、R 6 3 2 K、G 8 8 4	2 2 8
G 4 7 A、D 6 5 3 K、P 6 5 7 R、R 6 3 2 T、G 8 8 4	2 2 9
G 4 7 A、D 6 5 3 K、P 6 5 7 A、R 6 3 2 K、G 8 8 4	2 3 0
G 4 7 A、D 6 5 3 K、P 6 5 7 A、R 6 3 2 T、G 8 8 4	2 3 1
G 4 7 A、F 8 8 0 Y、G 8 8 4	2 3 2
G 4 7 A、F 8 8 0 Y、G 8 8 4 S	2 3 3
G 4 7 A、F 8 8 0 Y、G 8 8 4 T	2 3 4
G 4 7 A、F 8 8 0 Y、G 8 8 4 P	2 3 5
E 3 5 0 W、D 3 5 1 V	2 3 6
E 3 5 0 W、K 3 8 7 N	2 3 7
E 3 5 0 W、D 6 5 3 T	2 3 8
D 3 5 1 V、K 3 8 7 N	2 3 9
D 3 5 1 V、D 6 5 3 T	2 4 0
K 3 8 7 N、D 6 5 3 T	2 4 1

【0157】

適用

本開示に従って生成されるRNA転写産物としては、mRNA（修飾mRNA及び/または未修飾RNAを含む）、lncRNA、自己複製RNA、環状RNA、CRISPRガイドRNA等が挙げられる。実施形態では、該RNAは、ポリペプチド（例えば、治療用ポリペプチド）をコードするRNA（例えば、mRNAまたは自己複製RNA）である。従って、本開示のRNAポリメラーゼバリエントを使用して生成されるRNA転写産物は、無数の用途に使用され得る。

【0158】

例えば、該RNA転写産物を使用して、目的のポリペプチド、例えば、治療用タンパク質、ワクチン抗原等を生成してもよい。いくつかの実施形態では、該RNA転写産物は、治療用RNAである。治療用mRNAは、治療用タンパク質をコードするmRNAである（「タンパク質」という用語はペプチドを包含する）。治療用タンパク質は、宿主細胞また

10

20

30

40

50

は対象において、疾患を治療したり、疾患の兆候や症状を改善したりする様々な効果を媒介する。例えば、治療用タンパク質は、欠損しているまたは異常なタンパク質を置き換える場合も、内因性タンパク質の機能を増強する場合も、細胞に新しい機能を与える（例えば、内因性細胞活性を阻害または活性化する）場合も、別の治療用化合物のための送達剤として作用する場合もある（例えば、抗体薬物複合体）。治療用mRNAは、以下の疾患及び状態の治療に有用であり得る：細菌感染症、ウイルス感染症、寄生虫感染症、細胞増殖障害、遺伝性疾患、及び自己免疫疾患。他の疾患及び状態が本明細書に包含される。

【0159】

本明細書に提供するmRNAによってコードされる目的のタンパク質は、本質的に任意のタンパク質であり得る。いくつかの実施形態では、該治療用タンパク質は、サイトカイン、成長因子、抗体または融合タンパク質である。治療用タンパク質の非限定的な例としては、血液因子（第VII因子及び第VII因子等）、補体因子、低比重リポタンパク質受容体（LDLR）及びMUT1が挙げられる。サイトカインの非限定的な例としては、インターロイキン、インターフェロン、ケモカイン、リンホカイン等が挙げられる。成長因子の非限定的な例としては、エリスロポエチン、EGF、PDGF、FGF、TGF、IGF、TNF、CSF、MCSF、GMCSF等が挙げられる。抗体の非限定的な例としては、アダリムマブ、インフリキシマブ、リツキシマブ、イピリムマブ、トリズマブ、カナキヌマブ、イトリズマブ、トラロキヌマブが挙げられる。融合タンパク質の非限定的な例としては、例えば、エタネルセプト、アバタセプト及びベラタセプトが挙げられる。

10

【0160】

いくつかの実施形態では、目的のタンパク質は、ヒトエリスロポエチン、LDLR（コレステロールの阻害に使用する）、またはMUT1（メチルマロン酸血（MMA）の治療に使用する）である。他の実施形態では、該mRNAによってコードされる目的のタンパク質は、治療用抗体であり、上記の抗体を含むが、これらに限定されない。

20

【0161】

本明細書に開示するRNAポリメラーゼバリアントを使用して生成されるRNA転写産物は、1つ以上の生物製剤をコードし得る。生物製剤は、ポリペプチド系の分子であり、重篤なまたは生命を脅かす疾患または病状を治療、治癒、軽減、予防、または診断するために使用され得る。生物製剤としては、アレルゲンエキス（例えば、アレルギー注射及び検査用）、血液成分、遺伝子治療薬、移植に使用されるヒト組織または細胞生産物、ワクチン、モノクローナル抗体、サイトカイン、成長因子、酵素、血栓溶解剤、及び免疫調節剤がとりわけ挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0162】

現在販売されている、または開発中の1つ以上の生物製剤は、本発明のRNAによってコードされ得る。理論に拘束されることを望むものではないが、既知の生物製剤のコード化ポリヌクレオチドを本開示のRNAに組み込むことは、少なくとも部分的に、構築物の設計の特異性、純度及び/または選択性により、治療効果を改善する。

【0163】

本明細書に開示するRNAポリメラーゼバリアントを使用して生成されるRNA転写産物は、1つ以上の抗体をコードし得る。「抗体」という用語は、モノクローナル抗体（免疫グロブリンFc領域を有する完全長抗体を含む）、ポリエピトープ特異性を有する抗体組成物、多重特異性抗体（例えば、二重特異性抗体、ダイアボディ、一本鎖分子）、ならびに抗体断片を含む。「免疫グロブリン」（Ig）という用語は、本明細書では「抗体」と同義で使用される。モノクローナル抗体は、実質的に同種の抗体集団から得られる抗体である。すなわち、該集団を構成する個々の抗体は、微量で存在する可能性のある自然発生する変異及び/または翻訳後修飾（例えば、異性化、アミド化）を除いて同一である。モノクローナル抗体は、高度に特異的であり、単一の抗原部位に対する。

40

【0164】

モノクローナル抗体は特に、重鎖及び/または軽鎖の一部が、特定の種由来の抗体、また

50

は特定の抗体クラスもしくはサブクラスに属する抗体における対応する配列と同一または相同である一方、当該鎖（複数可）の残部が、別の種由来の抗体、または別の抗体クラスもしくはサブクラスに属する抗体における対応する配列と同一または相同であるキメラ抗体（免疫グロブリン）、ならびに、所望の生物活性を示す限り、かかる抗体の断片を含む。キメラ抗体としては、非ヒト靈長類（例えば、旧世界ザル、サル等）由来の可変ドメインの抗原結合配列及びヒト定常領域の配列を含む「靈長類化」抗体が挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 1 6 5 】

本開示のRNAにおいてコードされる抗体は、血液、心臓血管、CNS、中毒（抗毒素を含む）、皮膚、内分泌、胃腸、医用画像、筋骨格、腫瘍、免疫、呼吸、感覚、及び抗感染等であるがこれらに限定されない多くの治療分野における状態または疾患を治療するために使用され得る。10

【 0 1 6 6 】

本明細書に開示するRNAポリメラーゼバリアントを使用して生成されるRNA転写産物は、1つ以上のワクチン抗原をコードし得る。ワクチン抗原は、特定の疾患または感染性因子に対する免疫を改良する生物学的製剤である。現在販売されている、または開発中の1つ以上のワクチン抗原は、本開示のRNAによってコードされ得る。該RNAにおいてコードされるワクチン抗原は、がん、アレルギー及び感染性疾患等であるがこれらに限定されない多くの治療分野における状態または疾患の治療に使用され得る。いくつかの実施形態では、がんワクチンは、コンカテマーの形態またはペプチドエピトープをコードする個々のRNAの形態またはそれらの組み合わせでパーソナライズされたがんワクチンであり得る。20

【 0 1 6 7 】

本明細書に開示するRNAポリメラーゼバリアントを使用して生成されるRNA転写産物は、1つ以上の抗菌性ペプチド（AMP）または抗ウイルス性ペプチド（AVP）をコードするように設計され得る。AMP及びAVPは、微生物、無脊椎動物、植物、両生類、鳥類、魚類、及び哺乳類等であるがこれらに限定されない広範囲の動物から単離され、特徴づけられている。該抗菌性ポリペプチドは、細胞融合及び/または1つ以上のエンベロープウイルス（例えば、HIV、HCV）によるウイルスの進入を遮断し得る。例えば、該抗菌性ポリペプチドは、領域、例えば、ウイルスエンベロープ・タンパク質の膜貫通サブユニット、例えば、HIV-1 gp 120またはgp 41の少なくとも約5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、または60アミノ酸の連続配列に対応する合成ペプチドを含んでも、これからなってもよい。HIV-1 gp 120またはgp 41のアミノ酸及びヌクレオチド配列は、例えば、Kuijken et al. , (2008) . "HIV Sequence Compendium," Los Alamos National Laboratoryに記載されている。30

【 0 1 6 8 】

いくつかの実施形態では、RNA転写産物は、放射性標識RNAプローブとして使用される。いくつかの実施形態では、RNA転写産物は、非同位体RNA標識に使用される。いくつかの実施形態では、RNA転写産物は、遺伝子標的法のガイドRNA（gRNA）として使用される。いくつかの実施形態では、RNA転写産物（例えば、mRNA）は、インビトロ翻訳及びマイクロインジェクションに使用される。いくつかの実施形態では、RNA転写産物は、RNA構造、プロセシング、及び触媒作用研究に使用される。いくつかの実施形態では、RNA転写産物は、RNA增幅に使用される。いくつかの実施形態では、RNA転写産物は、遺伝子発現実験のアンチセンスRNAとして使用される。他の用途は、本開示によって包含される。40

【 0 1 6 9 】

さらなる実施形態：

本開示のさらなる実施形態は、以下の番号付きパラグラフに包含される：

1. リボ核酸（RNA）ポリメラーゼを含むRNAポリメラーゼバリアントであって、前50

記 RNA ポリメラーゼが、野生型 RNA ポリメラーゼに対して、

(a) デノボ RNA 合成のための結合部位残基でのアミノ酸置換、及び

(b) 転写効率を高めるアミノ酸修飾を含む、前記 RNA ポリメラーゼバリアント。

【 0 1 7 0 】

2 . 前記アミノ酸修飾が、前記 RNA ポリメラーゼバリアントが開始複合体から伸長複合体へ移行するにつれて、前記 RNA ポリメラーゼバリアントのループ構造に、ヘリックス構造へのコンフォメーション変化を受けさせる、パラグラフ 1 に記載の RNA ポリメラーゼバリアント。

【 0 1 7 1 】

3 . 前記アミノ酸修飾が、野生型 RNA ポリメラーゼに対して、47位でのアミノ酸置換であり、前記野生型 RNA ポリメラーゼは、配列番号 1 のアミノ酸配列を含む、パラグラフ 2 に記載の RNA ポリメラーゼバリアント。 10

【 0 1 7 2 】

4 . 前記 47 位でのアミノ酸置換が G 47 A である、パラグラフ 3 に記載の RNA ポリメラーゼバリアント。

【 0 1 7 3 】

5 . 前記アミノ酸修飾が、前記野生型 RNA ポリメラーゼに対して、さらなる C 末端アミノ酸を含む、パラグラフ 1 ~ 4 のいずれか 1 つに記載の RNA ポリメラーゼバリアント。

【 0 1 7 4 】

6 . 前記さらなる C 末端アミノ酸がグリシンである、パラグラフ 5 に記載の RNA ポリメラーゼバリアント。 20

【 0 1 7 5 】

7 . 結合部位残基での前記アミノ酸置換が、前記野生型 RNA ポリメラーゼに対して、以下の利益のうちの少なくとも 1 つをもたらす、パラグラフ 1 ~ 6 のいずれか 1 つに記載の RNA ポリメラーゼバリアント :

(i) 転写効率の向上、

(i i) 共転写キャッピング効率の向上、

(i i i) キャップアナログの 1 / 2 の濃度での RNA の収率の向上、

(i v) キャップアナログの 1 / 2 の濃度での RNA の 3' 均一性の改善、

(v) 転写の忠実度の向上、及び / または

(v i) dsRNA の混入量の低下。 30

【 0 1 7 6 】

8 . 結合部位残基での前記アミノ酸置換が、前記 (b) のアミノ酸修飾に対して、以下の利益のうちの少なくとも 1 つをもたらす、パラグラフ 1 ~ 6 のいずれか 1 つに記載のポリメラーゼバリアント :

(i) 転写効率の向上、

(i i) 共転写キャッピング効率の向上、

(i i i) キャップアナログの 1 / 2 の濃度での RNA の収率の向上、

(i v) キャップアナログの 1 / 2 の濃度での RNA の 3' 均一性の改善、

(v) 転写の忠実度の向上、及び / または

(v i) dsRNA の混入量の低下。 40

【 0 1 7 7 】

9 . 前記結合部位残基での前記アミノ酸置換が、前記野生型 RNA ポリメラーゼに対して、350、351、387、394、425、427、437、441、506、628、632、653、657、811、及び 880 位から選択される位置での置換であり、前記野生型 RNA ポリメラーゼは、配列番号 1 のアミノ酸配列を含む、パラグラフ 1 ~ 8 のいずれか 1 つに記載の RNA ポリメラーゼバリアント。

【 0 1 7 8 】

10 . RNA ポリメラーゼを含む RNA ポリメラーゼバリアントであって、前記 RNA ポリメラーゼが、野生型 RNA ポリメラーゼに対して、

10

30

40

50

(a) 350、351、387、394、425、427、437、441、506、628、632、653、657、811、及び880位から選択される位置でのアミノ酸置換、ならびに

(b) C末端でのさらなるアミノ酸置換及び/またはアミノ酸修飾を含み、前記野生型RNAポリメラーゼは、配列番号1のアミノ酸配列を含む、前記RNAポリメラーゼバリアント。

【0179】

11. 前記(b)のさらなるアミノ酸置換を含む、パラグラフ10に記載のRNAポリメラーゼバリアント。

【0180】

12. 前記(b)のさらなるアミノ酸置換が47位にある、パラグラフ11に記載のRNAポリメラーゼバリアント。

【0181】

13. 前記47位でのさらなるアミノ酸置換がG47Aである、パラグラフ12に記載のRNAポリメラーゼバリアント。

【0182】

14. 前記C末端でのアミノ酸修飾を含む、パラグラフ10~13のいずれか1つに記載のRNAポリメラーゼバリアント。

【0183】

15. 前記C末端でのアミノ酸修飾が、さらなるC末端アミノ酸を含む、パラグラフ14に記載のRNAポリメラーゼバリアント。

【0184】

16. 前記さらなるC末端アミノ酸が、グリシン、セリン、アラニン、プロリン、及びトレオニンから選択される、パラグラフ15に記載のRNAポリメラーゼバリアント。

【0185】

17. 前記さらなるC末端アミノ酸がグリシンである、パラグラフ16に記載のRNAポリメラーゼバリアント。

【0186】

18. 前記さらなるC末端アミノ酸がアラニンである、パラグラフ16に記載のRNAポリメラーゼバリアント。

【0187】

19. RNAポリメラーゼを含むパラグラフ17または18に記載のRNAポリメラーゼバリアントであって、前記RNAポリメラーゼが、

野生型RNAポリメラーゼに対して、(a) 350、351、387、394、425、427、437、441、506、628、632、653、657、811、及び880位から選択される位置でのアミノ酸置換、

(b)さらなるアミノ酸置換、ならびに

(c)C末端でのアミノ酸修飾を含む前記RNAポリメラーゼバリアントであり、前記野生型RNAポリメラーゼは、配列番号1のアミノ酸配列を含む、前記RNAポリメラーゼバリアント。

【0188】

20. 前記さらなるアミノ酸置換が47位にある、パラグラフ19に記載のRNAポリメラーゼバリアント。

【0189】

21. 前記47位でのさらなるアミノ酸置換がG47Aである、パラグラフ20に記載のRNAポリメラーゼバリアント。

【0190】

22. 前記C末端でのアミノ酸修飾が、さらなるC末端アミノ酸を含む、パラグラフ19~21のいずれか1つに記載のRNAポリメラーゼバリアント。

【0191】

10

20

30

40

50

23. 前記さらなるC末端アミノ酸が、グリシン、セリン、アラニン、プロリン、グルタミン、及びトレオニンから選択される、パラグラフ22に記載のRNAポリメラーゼバリアント。

【0192】

24. 前記さらなるC末端アミノ酸がグリシンである、パラグラフ23に記載のRNAポリメラーゼバリアント。

【0193】

25. 前記(a)のさらなるアミノ酸置換が、前記野生型RNAポリメラーゼに対して、387、350、351、506、628、653、及び657位から選択される位置にあり、前記野生型RNAポリメラーゼは、配列番号1のアミノ酸配列を含む、パラグラフ1～24のいずれか1つに記載のRNAポリメラーゼバリアント。
10

【0194】

26. 前記さらなるアミノ酸置換が、K387S、K387H、及びK387Nから選択される、パラグラフ25に記載のRNAポリメラーゼバリアント。

【0195】

27. 前記さらなるアミノ酸置換が、E350K、E350N、E350A、及びE350Wから選択される、パラグラフ25に記載のRNAポリメラーゼバリアント。

【0196】

28. 前記さらなるアミノ酸置換がD351Vである、パラグラフ25に記載のRNAポリメラーゼバリアント。
20

【0197】

29. 前記さらなるアミノ酸置換がD506Wである、パラグラフ25に記載のRNAポリメラーゼバリアント。

【0198】

30. 前記さらなるアミノ酸置換がS628Wである、パラグラフ25に記載のRNAポリメラーゼバリアント。

【0199】

31. 前記さらなるアミノ酸置換がD653Wである、パラグラフ25に記載のRNAポリメラーゼバリアント。
30

【0200】

32. 前記さらなるアミノ酸置換がP657Wである、パラグラフ25に記載のRNAポリメラーゼバリアント。

【0201】

33. 前記(a)のさらなるアミノ酸置換が、前記野生型RNAポリメラーゼに対して、350、351、387、及び437位から選択される位置にあり、前記野生型RNAポリメラーゼは、配列番号1のアミノ酸配列を含む、パラグラフ1～24のいずれか1つに記載のRNAポリメラーゼバリアント。

【0202】

34. 前記(a)のさらなるアミノ酸置換が350位にあり、前記350位でのさらなるアミノ酸置換が、E350R、E350K、E350D、E350Q、E350N、E350T、E350S、E350C、E350G、E350A、E350V、E350L、E350I、E350P、E350Y、E350W、及びE350Fから選択される、パラグラフ33に記載のRNAポリメラーゼバリアント。
40

【0203】

35. 前記(a)のさらなるアミノ酸置換が351位にあり、前記350位でのさらなるアミノ酸置換が、D351R、D351K、D351Q、D351T、D351S、D351C、D351V、D351L、D351I、D351M、D351P、D351Y、及びD351Wから選択される、パラグラフ33に記載のRNAポリメラーゼバリアント。
。

【0204】

10

20

30

40

50

36. 前記(a)のさらなるアミノ酸置換が387位にあり、前記387位でのさらなるアミノ酸置換が、K387R、K387H、K387T、K387S、K387V、K387L、K387I、及びK387Mから選択される、パラグラフ33に記載のRNAポリメラーゼバリアント。

【0205】

37. 前記(a)のさらなるアミノ酸置換が437位にあり、前記437位でのさらなるアミノ酸置換が、N437Q、N437T、N437S、N437G、及びN437Fから選択される、パラグラフ33に記載のRNAポリメラーゼバリアント。

【0206】

38. 前記さらなるC末端アミノ酸がセリンまたはアラニンである、パラグラフ22に記載のRNAポリメラーゼバリアント。 10

【0207】

39. 前記(a)のさらなるアミノ酸置換が350位にあり、前記350位でのさらなるアミノ酸置換が、E350N、E350C、E350G、E350Y、E350W、及びE350Fから選択される、パラグラフ33に記載のRNAポリメラーゼバリアント。

【0208】

40. 前記(a)のさらなるアミノ酸置換が351位にあり、前記351位でのさらなるアミノ酸置換が、D351R、D351S、D351L、D351M、及びD351Yから選択される、パラグラフ33に記載のRNAポリメラーゼバリアント。

【0209】

41. 前記(a)のさらなるアミノ酸置換が387位にあり、前記387位でのさらなるアミノ酸置換が、K387R、K387T、K387L、及びK387Mから選択される、パラグラフ33に記載のRNAポリメラーゼバリアント。 20

【0210】

42. 前記(a)のさらなるアミノ酸置換が437位にあり、前記437位でのさらなるアミノ酸置換が、N437R、N437K、N437H、N437T、N437V、N437I、及びN437Wから選択される、パラグラフ33に記載のRNAポリメラーゼバリアント。

【0211】

43. 前記さらなるC末端アミノ酸が、グルタミン、トレオニン、またはプロリンである、パラグラフ22に記載のRNAポリメラーゼバリアント。 30

【0212】

44. 前記(a)のさらなるアミノ酸置換が、前記野生型RNAポリメラーゼに対して、350、351、387、437、441、632、及び880位から選択される位置にあり、前記野生型RNAポリメラーゼは、配列番号1のアミノ酸配列を含む、パラグラフ1～24のいずれか1つに記載のRNAポリメラーゼバリアント。

【0213】

45. 前記(a)のさらなるアミノ酸置換が350位にあり、前記350位でのさらなるアミノ酸置換が、E350R、E350K、E350D、E350Q、E350N、E350T、E350S、E350C、E350G、E350A、E350V、E350L、E350I、E350Y、E350W、及びE350Fから選択される、パラグラフ44に記載のRNAポリメラーゼバリアント。 40

【0214】

46. 前記(a)のさらなるアミノ酸置換が351位にあり、前記351位でのさらなるアミノ酸置換が、D351R、D351K、D351Q、D351T、D351C、D351V、D351L、D351M、及びD351Wから選択される、パラグラフ44に記載のRNAポリメラーゼバリアント。

【0215】

47. 前記(a)のさらなるアミノ酸置換が387位にあり、前記387位でのさらなるアミノ酸置換が、K387H、K387E、K387N、K387T、K387S、K3

50

87G、K387A、K387Y、K387W、及びK387Fから選択される、パラグラフ44に記載のRNAポリメラーゼバリアント。

【0216】

48. 前記(a)のさらなるアミノ酸置換が437位にあり、前記437位でのさらなるアミノ酸置換が、N437T、N437I、N437Y、N437W、及びN437Fから選択される、パラグラフ44に記載のRNAポリメラーゼバリアント。

【0217】

49. 前記(a)のさらなるアミノ酸置換が444位にあり、前記444位でのさらなるアミノ酸置換がK444Rである、パラグラフ44に記載のRNAポリメラーゼバリアント。

10

【0218】

50. 前記(a)のさらなるアミノ酸置換が632位にあり、前記632位でのさらなるアミノ酸置換が、R632K及びR632Tから選択される、パラグラフ44に記載のRNAポリメラーゼバリアント。

【0219】

51. 前記(a)のさらなるアミノ酸置換が880位にあり、前記880位でのさらなるアミノ酸置換がF880Yである、パラグラフ44に記載のRNAポリメラーゼバリアント。

【0220】

52. 前記さらなるC末端アミノ酸が、グルタミン、トレオニン、及びプロリンである、パラグラフ22に記載のRNAポリメラーゼバリアント。

20

【0221】

53. 前記(a)のさらなるアミノ酸置換が350位にあり、前記350位でのさらなるアミノ酸置換が、E350K、E350N、E350A、及びE350Wから選択される、パラグラフ44に記載のRNAポリメラーゼバリアント。

【0222】

54. 前記(a)のさらなるアミノ酸置換が351位にあり、前記351位でのさらなるアミノ酸置換がD351Vである、パラグラフ44に記載のRNAポリメラーゼバリアント。

30

【0223】

55. 前記(a)のさらなるアミノ酸置換が387位にあり、前記387位でのさらなるアミノ酸置換が、K387H、K387N、及びK387Sから選択される、パラグラフ44に記載のRNAポリメラーゼバリアント。

【0224】

56. 前記(a)のさらなるアミノ酸置換が437位にあり、前記437位でのさらなるアミノ酸置換が、N437T、N437I、N437Y、及びN437Fから選択される、パラグラフ44に記載のRNAポリメラーゼバリアント。

【0225】

57. 前記(a)のさらなるアミノ酸置換が444位にあり、前記444位でのさらなるアミノ酸置換がK444Rから選択される、パラグラフ44に記載のRNAポリメラーゼバリアント。

40

【0226】

58. 前記(a)のさらなるアミノ酸置換が880位にあり、前記880位でのさらなるアミノ酸置換がF880Yである、パラグラフ44に記載のRNAポリメラーゼバリアント。

【0227】

59. 前記さらなるC末端アミノ酸が、トレオニン、セリン、アラニン、及びプロリンである、パラグラフ22に記載のRNAポリメラーゼバリアント。

【0228】

60. RNAポリメラーゼを含むRNAポリメラーゼバリアントであって、前記RNAポ

50

リメラーゼが、野生型 R N A ポリメラーゼに対して、

(a) 3 5 0 、 3 5 1 、 及び 3 8 7 位でのアミノ酸置換、ならびに

(b) C 末端でのさらなるアミノ酸置換及び／またはアミノ酸修飾を含む前記 R N A ポリメラーゼバリリアントであり、前記野生型 R N A ポリメラーゼは、配列番号 1 のアミノ酸配列を含む、前記 R N A ポリメラーゼバリリアント。

【 0 2 2 9 】

6 1 . 前記 3 5 0 位でのさらなるアミノ酸置換が、 E 3 5 0 A 、 E 3 5 0 K 、 E 3 5 0 N 、及び E 3 5 0 W から選択され、

前記 3 5 1 位でのさらなるアミノ酸置換が D 3 5 1 V であり、及び／または

前記 3 8 7 位でのさらなるアミノ酸置換が、 K 3 8 7 S 、 K 3 8 7 H 、及び K 3 8 7 N から選択される、パラグラフ 6 0 に記載の R N A ポリメラーゼバリリアント。 10

【 0 2 3 0 】

6 2 . R N A ポリメラーゼを含む R N A ポリメラーゼバリリアントであって、前記 R N A ポリメラーゼが、野生型 R N A ポリメラーゼに対して、

(a) 4 3 7 位及び 4 4 1 位でのアミノ酸置換、ならびに

(b) C 末端でのさらなるアミノ酸置換及び／またはアミノ酸修飾を含む前記 R N A ポリメラーゼバリリアントであり、前記野生型 R N A ポリメラーゼは、配列番号 1 のアミノ酸配列を含む、前記 R N A ポリメラーゼバリリアント。

【 0 2 3 1 】

6 3 . 前記 4 3 7 位でのさらなるアミノ酸置換が、 N 4 3 7 T 、 N 4 3 7 Y 、 N 4 3 7 I 、及び N 4 3 7 F から選択され、及び／または 20

前記 4 4 1 位でのさらなるアミノ酸置換が K 4 4 1 R である、パラグラフ 6 2 に記載の R N A ポリメラーゼバリリアント。

【 0 2 3 2 】

6 4 . R N A ポリメラーゼを含む R N A ポリメラーゼバリリアントであって、前記 R N A ポリメラーゼが、野生型 R N A ポリメラーゼに対して、

(a) 8 8 0 位でのアミノ酸置換、及び

(b) C 末端でのアミノ酸修飾を含む前記 R N A ポリメラーゼバリリアントであり、前記野生型 R N A ポリメラーゼは、配列番号 1 のアミノ酸配列を含む、前記 R N A ポリメラーゼバリリアント。 30

【 0 2 3 3 】

6 5 . 前記 8 8 0 位でのさらなるアミノ酸置換が F 8 8 0 Y であり、及び／または
前記 C 末端のアミノ酸修飾が、アラニン、セリン、トレオニン、及びプロリンから選択されるさらなるアミノ酸である、パラグラフ 6 4 に記載の R N A ポリメラーゼバリリアント。

【 0 2 3 4 】

6 6 . R N A ポリメラーゼを含む R N A ポリメラーゼバリリアントであって、前記 R N A ポリメラーゼが、野生型 R N A ポリメラーゼに対して、

(a) 6 3 2 、 6 5 3 、及び 6 5 7 位でのアミノ酸置換、ならびに

(b) C 末端でのさらなるアミノ酸置換及び／またはアミノ酸修飾を含む前記 R N A ポリメラーゼバリリアントであり、前記野生型 R N A ポリメラーゼは、配列番号 1 のアミノ酸配列を含む、前記 R N A ポリメラーゼバリリアント。 40

【 0 2 3 5 】

6 7 . 前記 6 3 2 位でのさらなるアミノ酸置換が、 R 6 3 2 K 及び R 6 3 2 T から選択され、

前記 6 5 3 位でのさらなるアミノ酸置換が、 D 6 5 3 T 及び D 6 5 3 K から選択され、及び／または

前記 6 5 7 位でのさらなるアミノ酸置換が、 P 6 5 7 W 、 P 6 5 7 R 、もしくは P 6 5 7 A から選択される、パラグラフ 6 6 に記載の R N A ポリメラーゼバリリアント。 45

【 0 2 3 6 】

6 8 . 前記 (b) のさらなるアミノ酸置換を含む、パラグラフ 6 0 ~ 6 7 のいずれか 1 つ

50

に記載の RNA ポリメラーゼバリアント。

【 0 2 3 7 】

69 . 前記 (b) のさらなるアミノ酸置換が 47 位にある、パラグラフ 68 に記載の RNA ポリメラーゼバリアント。

【 0 2 3 8 】

70 . 前記 47 位での (b) のさらなるアミノ酸置換が G47A である、パラグラフ 69 に記載の RNA ポリメラーゼバリアント。

【 0 2 3 9 】

71 . 前記 C 末端でのアミノ酸修飾を含む、パラグラフ 60 ~ 70 のいずれか 1 つに記載の RNA ポリメラーゼバリアント。

10

【 0 2 4 0 】

72 . 前記 C 末端でのアミノ酸修飾が、さらなる C 末端アミノ酸を含む、パラグラフ 71 に記載の RNA ポリメラーゼバリアント。

【 0 2 4 1 】

73 . 前記さらなる C 末端アミノ酸がグリシンである、パラグラフ 72 に記載の RNA ポリメラーゼバリアント。

【 0 2 4 2 】

74 . 前記野生型 RNA ポリメラーゼに対して、少なくとも 90 % の同一性を有するアミノ酸配列を含み、前記野生型 RNA ポリメラーゼは、配列番号 1 のアミノ酸配列を含む、パラグラフ 1 ~ 73 のいずれか 1 つに記載の RNA ポリメラーゼバリアント。

20

【 0 2 4 3 】

75 . ポリヌクレオチド鉄型、ヌクレオシド三リン酸、キップアナログ、及び野生型リボ核酸 (RNA) ポリメラーゼに対して少なくとも 1 つの変異を含む RNA ポリメラーゼを含む、インビトロ転写反応において RNA 転写産物を生成することを含む方法であって、前記反応は、野生型 RNA ポリメラーゼを使用して等量の RNA 転写産物を生成するのに必要な前記キップアナログの濃度よりも少なくとも 5 倍低い前記キップアナログの濃度を含み、任意に、前記野生型 RNA ポリメラーゼは、野生型 T7RNA ポリメラーゼである、前記方法。

【 0 2 4 4 】

76 . 前記生成される RNA 転写産物の 80 % 超が機能的キップを含む、パラグラフ 75 に記載の方法。

30

【 0 2 4 5 】

77 . 前記生成される RNA 転写産物が、閾値を超える 3' 均一性を有し、前記閾値の 3' 均一性が、少なくとも 50 % の 3' 均一性である、パラグラフ 75 または 76 に記載の方法。

【 0 2 4 6 】

78 . 前記生成される RNA 転写産物が、閾値より低い dsRNA 量を有し、前記閾値の dsRNA 量は、mRNA 25 μgあたり dsRNA 5 ng である、パラグラフ 75 ~ 77 のいずれか 1 つに記載の方法。

40

【 0 2 4 7 】

79 . ポリヌクレオチド鉄型、ヌクレオシド三リン酸、及びパラグラフ 1 ~ 74 のいずれか 1 つに記載の RNA ポリメラーゼバリアントを含む、インビトロ転写反応において RNA 転写産物を生成することを含む方法。

【 0 2 4 8 】

80 . ポリヌクレオチド鉄型、ヌクレオシド三リン酸、キップアナログ、及びパラグラフ 1 ~ 72 のいずれか 1 つに記載の RNA ポリメラーゼバリアントを含む、インビトロ転写反応において RNA 転写産物を生成することを含む方法。

【 0 2 4 9 】

81 . 前記ヌクレオシド三リン酸が、未修飾もしくは修飾 ATP 、修飾もしくは未修飾 UTP 、修飾もしくは未修飾 GTP 、及び / または修飾もしくは未修飾 CTP を含む、パラ

50

グラフ 7 9 または 8 0 に記載の方法。

【 0 2 5 0 】

8 2 . 前記反応が、前記野生型 R N A ポリメラーゼを使用して等量の R N A 転写産物を生成するのに必要な前記キャップアナログの濃度よりも少なくとも 2 倍低い、少なくとも 5 倍低い、または少なくとも 10 倍低い前記キャップアナログの濃度からなる、パラグラフ 8 0 または 8 1 に記載の方法。

【 0 2 5 1 】

8 3 . 前記生成される R N A 転写産物の 8 0 % 超、 8 5 % 超、 9 0 % 超、または 9 5 % 超が機能的キャップを含む、パラグラフ 8 0 ~ 8 2 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 2 5 2 】

8 4 . 前記ヌクレオシド三リン酸及びキャップアナログが、等モル濃度で前記反応中に含まれる、パラグラフ 8 0 ~ 8 3 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 2 5 3 】

8 5 . 前記反応中のキャップアナログとヌクレオシド三リン酸のモル比が、 1 : 1 超であるか、または 1 : 1 に等しい、パラグラフ 8 0 ~ 8 4 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 2 5 4 】

8 6 . 前記キャップアナログが、ジヌクレオチドキャップ、トリヌクレオチドキャップ、またはテトラヌクレオチドキャップである、パラグラフ 8 0 ~ 8 5 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 2 5 5 】

8 7 . 前記キャップアナログが、天然のキャップアナログまたは合成キャップアナログである、パラグラフ 8 0 ~ 8 6 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 2 5 6 】

8 8 . 前記キャップアナログが、以下の配列から選択される配列を含むトリヌクレオチドキャップである、パラグラフ 8 6 または 8 7 に記載の方法： G A A 、 G A C 、 G A G 、 G A U 、 G C A 、 G C C 、 G C G 、 G C U 、 G G A 、 G G C 、 G G G 、 G G U 、 G U A 、 G U C 、 G U G 、及び G U U 。

【 0 2 5 7 】

8 9 . 前記トリヌクレオチドキャップが、以下の配列から選択される配列を含む、パラグラフ 8 8 に記載の方法： G A G 、 G C G 、 G U G 、及び G G G 。

【 0 2 5 8 】

9 0 . 前記トリヌクレオチドキャップが、配列 G A G を含む、パラグラフ 8 9 に記載の方法。

【 0 2 5 9 】

9 1 . 前記トリヌクレオチドキャップが、以下の配列から選択される配列を含む、パラグラフ 9 0 に記載の方法：

(a) m⁷ G p p p A p A 、 m⁷ G p p p A p C 、 m⁷ G p p p A p G 、 m⁷ G p p p A p U 、 m⁷ G p p p C p A 、 m⁷ G p p p C p C 、 m⁷ G p p p C p G 、 m⁷ G p p p C p U 、 m⁷ G p p p G p A 、 m⁷ G p p p G p C 、 m⁷ G p p p G p G 、 m⁷ G p p p G p U 、 m⁷ G p p p U p A 、 m⁷ G p p p U p C 、 m⁷ G p p p U p G 、及び m⁷ G p p p U p U 、

(b) m⁷ G₃' O M e p p p A p A 、 m⁷ G₃' O M e p p p A p C 、 m⁷ G₃' O M e p p p A p G 、 m⁷ G₃' O M e p p p A p U 、 m⁷ G₃' O M e p p p C p A 、 m⁷ G₃' O M e p p p C p C 、 m⁷ G₃' O M e p p p C p G 、 m⁷ G₃' O M e p p p C p U 、 m⁷ G₃' O M e p p p G p A 、 m⁷ G₃' O M e p p p G p C 、 m⁷ G₃' O M e p p p G p G 、 m⁷ G₃' O M e p p p G p U 、 m⁷ G₃' O M e p p p U p A 、 m⁷ G₃' O M e p p p U p C 、 m⁷ G₃' O M e p p p U p G 、及び m⁷ G₃' O M e p p p U p U 、

(c) m⁷ G₃' O M e p p p A₂ ' O M e p A 、 m⁷ G₃' O M e p p p A₂ ' O M e p C 、 m⁷ G₃' O M e p p p A₂ ' O M e p G 、 m⁷ G₃' O M e p p p A₂ ' O M e p U 、 m⁷ G₃' O M e p p p C₂ ' O M e p A 、 m⁷ G₃' O M e p p p C₂ ' O M e p C 、 m⁷ G

10

20

30

40

50

3' O M e^p p p C 2' , O M e^p G , m⁷ G 3' , O M e^p p p C 2' , O M e^p U , m⁷ G 3' , O M e^p p p G 2' , O M e^p A , m⁷ G 3' , O M e^p p p G 2' , O M e^p C , m⁷ G 3' , O M e^p p p G 2' , O M e^p G , m⁷ G 3' , O M e^p p p G 2' , O M e^p U , m⁷ G 3' , O M e^p p U 2' , O M e^p A , m⁷ G 3' , O M e^p p p U 2' , O M e^p C , m⁷ G 3' , O M e^p p p U 2' , O M e^p G , 及び m⁷ G 3' , O M e^p p p U 2' , O M e^p U , または
 (d) m⁷ G p p p A 2' , O M e^p A , m⁷ G p p p A 2' , O M e^p C , m⁷ G p p p A 2' , O M e^p G , m⁷ G p p p A 2' , O M e^p U , m⁷ G p p p C 2' , O M e^p A , m⁷ G p p p C 2' , O M e^p C , m⁷ G p p p C 2' , O M e^p G , m⁷ G p p p C 2' , O M e^p U , m⁷ G p p p G 2' , O M e^p A , m⁷ G p p p G 2' , O M e^p C , m⁷ G p p p G 2' , O M e^p G , m⁷ G p p p G 2' , O M e^p U , m⁷ G p p p U 2' , O M e^p A , m⁷ G p p p U 2' , O M e^p C , m⁷ G p p p U 2' , O M e^p G , 及び m⁷ G p p p U 2' , O M e^p U 。 10

【0260】

92. 前記トリヌクレオチドキップが、G p p p A 2' , O m e^p G を含む、パラグラフ 91 に記載の方法。

【0261】

93. 前記ポリヌクレオチド鋳型が、2' - デオキシチミジン残基または 2' - デオキシリジン残基を、鋳型位置 + 1 に含む、パラグラフ 75 ~ 92 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0262】

94. 前記生成される R N A 転写産物が、任意に未精製の形態で細胞に送達された場合、野生型 R N A ポリメラーゼを使用して生成される R N A に対して、少なくとも 50% 低いサイトカイン反応を刺激する、パラグラフ 75 ~ 93 のいずれか 1 つに記載の方法。 20

【0263】

95. 生成される二本鎖 R N A (d s R N A) 転写産物の濃度が、野生型 R N A ポリメラーゼを使用して生成される d s R N A 転写産物に対して、少なくとも 50% 低い、パラグラフ 75 ~ 94 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0264】

96. 前記生成される R N A 転写産物の 50% 未満、25% 未満、または 10% 未満が d s R N A である、パラグラフ 75 ~ 95 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0265】

97. 前記生成される R N A 転写産物の 30% 未満または 20% 未満が 3' 不均一性を示す、パラグラフ 75 ~ 96 のいずれか 1 つに記載の方法。 30

【0266】

98. 前記生成される R N A 転写産物の 50% 未満、25% 未満、または 10% 未満がランオン R N A 転写産物である、パラグラフ 75 ~ 97 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0267】

99. 完全長 R N A 転写産物の生成量が、前記ポリヌクレオチド鋳型の量より少なくとも 15 倍多い、パラグラフ 75 ~ 98 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0268】

100. 前記生成される d s R N A : 完全長 R N A 転写産物の比が、1 : 1 未満である、パラグラフ 75 ~ 99 のいずれか 1 つに記載の方法。 40

【0269】

101. 前記生成される R N A 転写産物が、前記ポリヌクレオチド鋳型に対して、100 ヌクレオチドあたり 1 つ未満の変異を有する、パラグラフ 75 ~ 100 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0270】

102. パラグラフ 1 ~ 74 のいずれか 1 つに記載の R N A ポリメラーゼバリアントをコードする核酸。

【0271】

103. パラグラフ 1 ~ 74 のいずれか 1 つに記載の R N A ポリメラーゼバリアント及び 50

任意にヌクレオシド三リン酸を含む組成物。

【0272】

104. パラグラフ1～74のいずれか1つに記載のRNAポリメラーゼバリアント及びインビトロ転写(IVT)試薬を含むキット。

【0273】

105. パラグラフ75～104のいずれか1つに記載の方法によって生成されるリボ核酸(RNA)であって、任意にメッセンジャーRNA(mRNA)である、前記RNA。

【0274】

106. パラグラフ103のRNAを含む脂質ナノ粒子であって、任意に、モル比20～60%のイオン性アミノ脂質、5～25%の非カチオン性脂質、25～55%のステロール、及び0.5～15%のPEG修飾脂質を含む、前記脂質ナノ粒子。
10

【0275】

107. 配列番号1の配列を含むT7RNAポリメラーゼの野生型アミノ酸配列に対して、G47位でのアミノ酸修飾及びさらなるC末端アミノ酸を有する出発RNAポリメラーゼから得られるRNAポリメラーゼバリアントであって、RNA合成のデノボ開始のためのコンフォメーション状態のままで、前記RNAポリメラーゼバリアント内のD部位への最初のヌクレオチド結合に影響を及ぼす少なくとも1つの置換を含む前記バリアントであり、前記アミノ酸置換が、前記出発RNAポリメラーゼに対して、以下の利益のうちの少なくとも1つをもたらす、前記RNAポリメラーゼバリアント：

(i) 転写効率の向上、
20

(ii) 共転写キャッピング効率の向上、

(iii) RNAの収率の向上、

(iv) RNA転写産物の3'均一性の改善、

(v) 転写の忠実度の向上、及び

(vi) 反応混合物中におけるdsRNA量の低下。

【0276】

108. 配列番号3～14、45～48、または242～247のいずれか1つのアミノ酸配列を含むRNAポリメラーゼバリアントであって、Xが、R、K、H、E、D、Q、N、T、S、C、G、A、V、L、I、M、P、Y、W、及びFから選択される任意のアミノ酸である、前記RNAポリメラーゼバリアント。
30

【0277】

109. 配列番号47のアミノ酸配列を含む、パラグラフ108に記載のRNAポリメラーゼ。

【0278】

110. XがWである、パラグラフ109に記載のRNAポリメラーゼ。

【0279】

111. さらに、G47Aの置換を含む、パラグラフ108～110のいずれか1つに記載のRNAポリメラーゼバリアント。

【0280】

112. さらに、さらなるC末端アミノ酸を含む、パラグラフ108～111のいずれか1つに記載のRNAポリメラーゼバリアント。
40

【0281】

113. 前記さらなるC末端アミノ酸がグリシンである、パラグラフ112に記載のRNAポリメラーゼバリアント。

【0282】

114. 配列番号61～241のいずれか1つに記載のアミノ酸配列を含むRNAポリメラーゼバリアント。

【0283】

115. パラグラフ114に記載のRNAポリメラーゼバリアントをコードする核酸。

【0284】

116. ポリヌクレオチド鑄型、ヌクレオシド三リン酸、及びパラグラフ 114 に記載の RNA ポリメラーゼバリアントを含む、インビトロ転写反応において RNA 転写産物を生成することを含む方法。

【0285】

117. ポリヌクレオチド鑄型、ヌクレオシド三リン酸、キャップアナログ、及びパラグラフ 114 に記載の RNA ポリメラーゼバリアントを含む、インビトロ転写反応において RNA 転写産物を生成することを含む方法。

【0286】

118. RNA ポリメラーゼを含む RNA ポリメラーゼバリアントであって、前記 RNA ポリメラーゼが、配列番号 1 のアミノ酸配列を含む野生型 RNA ポリメラーゼに対して、
 (a) E 350、K 387、N 437、F 880、または D 653 位でのアミノ酸置換、
 (b) G 47 位でのアミノ酸置換、及び / または
 (c) C 末端でのアミノ酸修飾を含む、前記 RNA ポリメラーゼバリアント。

10

【0287】

119. 前記 (a) のアミノ酸置換が、E 350 N、K 387 N、N 437 F、F 880 Y、及び D 653 W からなる群から選択される、パラグラフ 118 に記載の RNA ポリメラーゼ。

20

【0288】

120. 前記 (a) のアミノ酸置換が D 653 W である、パラグラフ 119 に記載の RNA ポリメラーゼバリアント。

【0289】

121. 前記 G 47 位でのアミノ酸置換が G 47 A である、パラグラフ 118 ~ 120 のいずれか 1 つに記載の RNA ポリメラーゼバリアント。

【0290】

122. 前記 C 末端でのアミノ酸修飾が、さらなるグリシン、さらなるアラニン、さらなるトレオニン、またはさらなるプロリンである、パラグラフ 118 ~ 121 のいずれか 1 つに記載の RNA ポリメラーゼバリアント。

30

【0291】

123. RNA ポリメラーゼを含む RNA ポリメラーゼバリアントであって、前記 RNA ポリメラーゼが、配列番号 1 のアミノ酸配列を含む野生型 RNA ポリメラーゼに対して、
 E 350、D 351、K 387、N 437、K 441、D 506、R 632、D 653、
 S 628、P 657、及び F 880 からなる群から選択される位置のうち 2 か所にアミノ酸置換を含む、前記 RNA ポリメラーゼバリアント。

【0292】

124. E 350 及び D 351 にアミノ酸置換を含む、パラグラフ 123 に記載の RNA ポリメラーゼバリアント。

【0293】

125. E 350 及び K 387 にアミノ酸置換を含む、パラグラフ 123 に記載の RNA ポリメラーゼバリアント。

40

【0294】

126. K 387 及び D 653 にアミノ酸置換を含む、パラグラフ 123 に記載の RNA ポリメラーゼバリアント。

【0295】

127. 前記 E 350 位でのアミノ酸置換が、E 350 W、E 350 A、E 350 K、または E 350 N である、パラグラフ 123 ~ 125 のいずれか 1 つに記載の RNA ポリメラーゼバリアント。

【0296】

128. 前記 D 351 位でのアミノ酸置換が D 351 V である、パラグラフ 123 または 124 に記載の RNA ポリメラーゼバリアント。

【0297】

50

129. 前記K387位でのアミノ酸置換が、K387N、K387S、またはK387Hである、パラグラフ123、125、または126のいずれか1つに記載のRNAポリメラーゼバリアント。

【0298】

130. 前記D653位でのアミノ酸置換がD653TまたはD653Kである、パラグラフ123または126に記載のRNAポリメラーゼバリアント。

【0299】

131. ポリヌクレオチド錫型、ヌクレオシド三リン酸、キャップアナログ、及び先行パラグラフのいずれか1つに記載のRNAポリメラーゼバリアントを含む、インビトロ転写反応においてRNA転写産物を生成することを含む方法であって、前記キャップアナログが、トリヌクレオチドキャップアナログまたはテトラヌクレオチドキャップアナログである、前記方法。
10

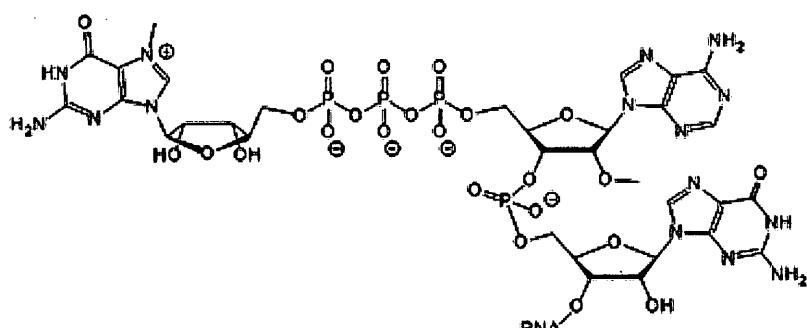
【0300】

132. 前記キャップアナログが、GAGを含むトリヌクレオチドキャップアナログである、先行パラグラフのいずれか1つに記載の方法。

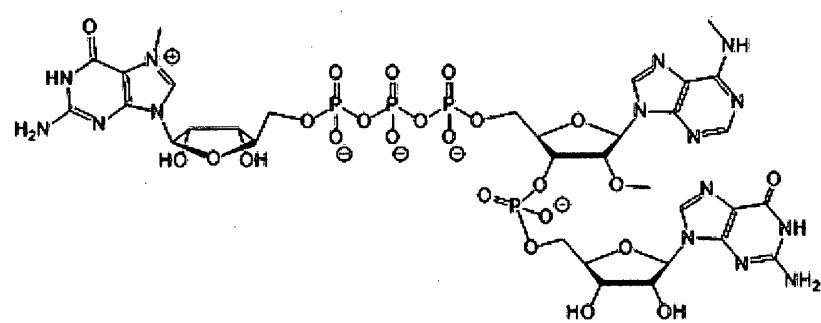
【0301】

133. 前記GAGキャップアナログが以下から選択される、パラグラフ132に記載の方法：

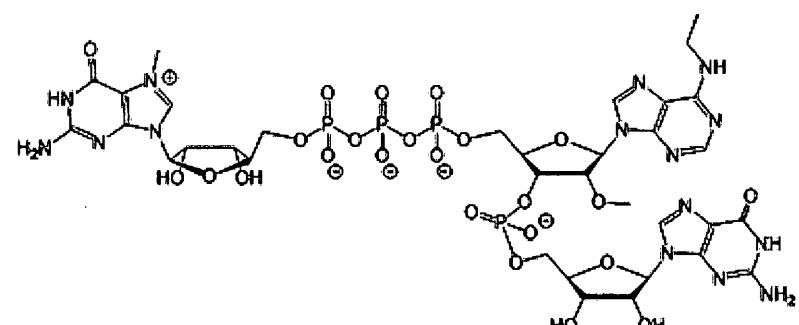
【化18】



(i),



(ii)、または



(III)。

20

30

40

50

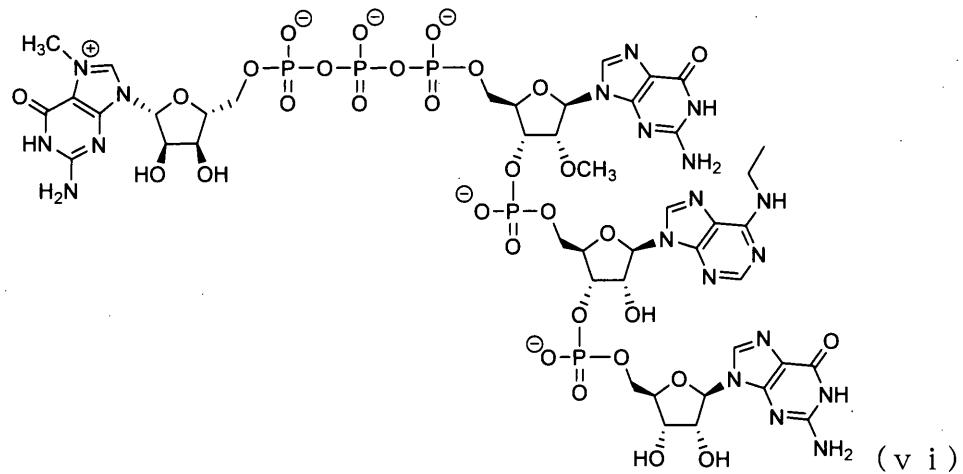
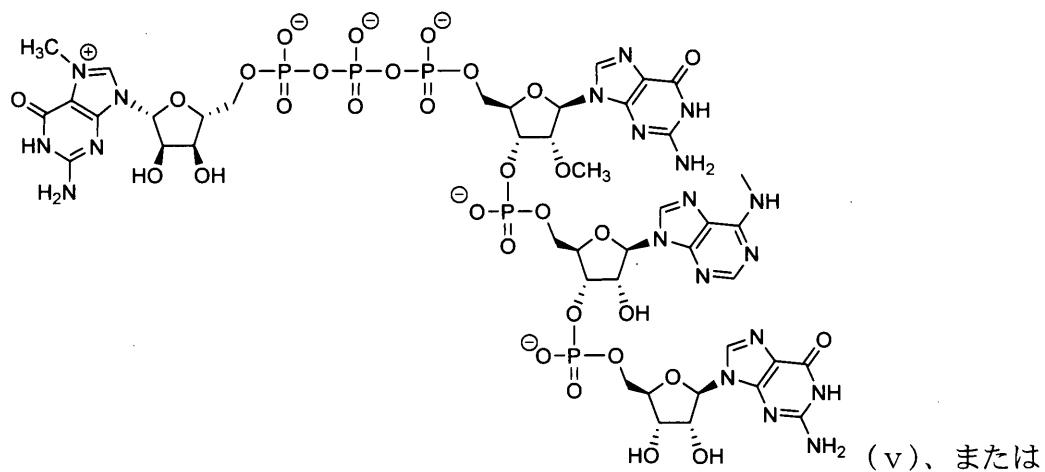
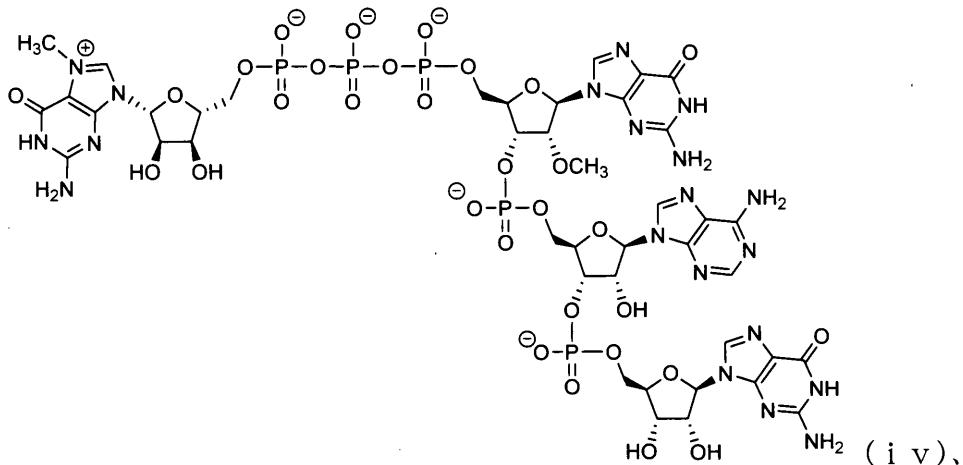
【0302】

134. 前記キャップアナログが、GGAGを含むテトラヌクレオチドキャップアナログである、先行パラグラフのいずれか1つに記載の方法。

【0303】

135. 前記テトラヌクレオチドキャップアナログが以下から選択される、パラグラフ134に記載の方法：

【化19】



【0304】

136. 前記生成されるRNA転写産物の80%超、85%超、90%超、または95%

50

超がキャップアナログを含む、先行パラグラフのいずれか1つに記載の方法。

【0305】

137. キャップアナログを含むRNA転写産物を、配列番号1の野生型RNAポリメラーゼを含む対照インビトロ転写反応より、少なくとも50%、少なくとも60%、または少なくとも75%多く生成する、先行パラグラフのいずれか1つに記載の方法。

【0306】

138. 前記反応中のキャップアナログとヌクレオシド三リン酸のモル比が、1:10~1:1である、先行パラグラフのいずれか1つに記載の方法。

【0307】

139. 前記生成されるRNA転写産物の1%未満、0.5%未満、または0.1%未満が二本鎖RNA(dsRNA)である、先行パラグラフのいずれか1つに記載の方法。 10

【0308】

140. 前記反応が、少なくとも5mg/mL、少なくとも6mg/mL、少なくとも7mg/mL、少なくとも8mg/mL、少なくとも9mg/mL、または少なくとも10mg/mLのRNA転写産物を生成する、先行パラグラフのいずれか1つに記載の方法。

【0309】

141. 生成されるRNA転写産物の少なくとも85%、少なくとも90%、または少なくとも95%が完全長RNA転写産物である、先行パラグラフのいずれか1つに記載の方法。

【0310】

142. キャップアナログを含むRNA転写産物を、対照RNAポリメラーゼバリアントを含む対照インビトロ転写反応より、少なくとも10%、少なくとも25%、または少なくとも50%多く生成する、先行パラグラフのいずれか1つに記載の方法であって、前記対照RNAポリメラーゼバリアントは、配列番号1に由来し、G47Aの変異及びC末端にさらなるグリシンを含む、前記方法。 20

【0311】

143. ポリヌクレオチド錫型、ヌクレオシド三リン酸、キャップアナログ、及び野生型RNAポリメラーゼを含む、インビトロ転写反応においてRNA転写産物を生成することを含む方法であって、前記キャップアナログが、トリヌクレオチドキャップアナログまたはテトラヌクレオチドキャップアナログである、前記方法。 30

【0312】

144. 前記野生型RNAポリメラーゼが、配列番号1のアミノ酸配列を含む、パラグラフ143に記載の方法。

【0313】

145. 前記キャップアナログが、GGAGを含むテトラヌクレオチドキャップアナログである、パラグラフ143または144に記載の方法。

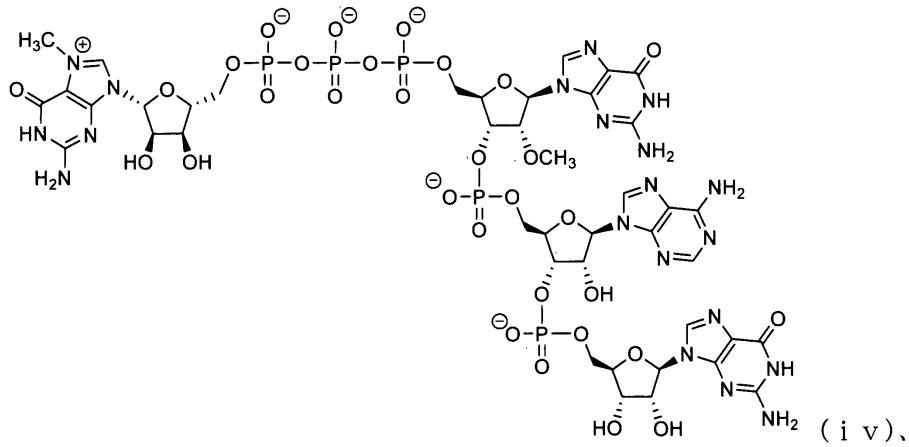
【0314】

146. 前記テトラヌクレオチドキャップアナログが以下から選択される、パラグラフ143~145のいずれか1つに記載の方法：

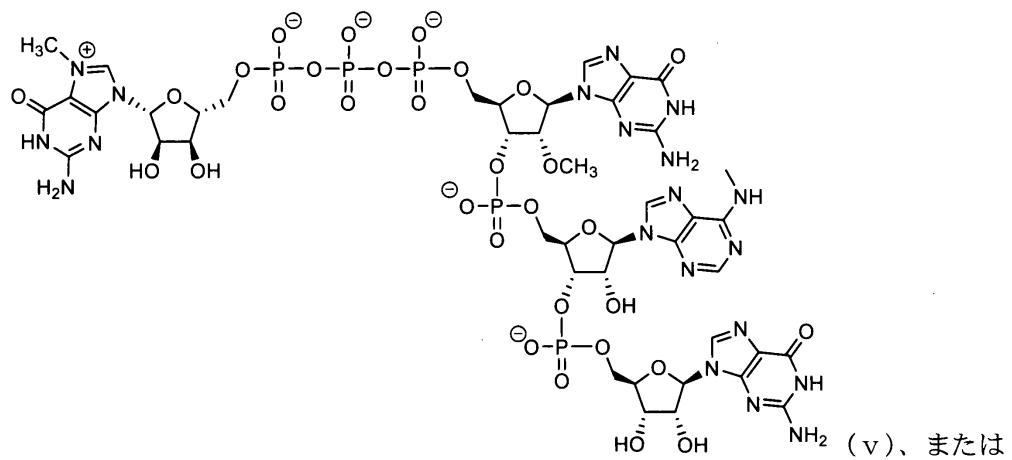
40

50

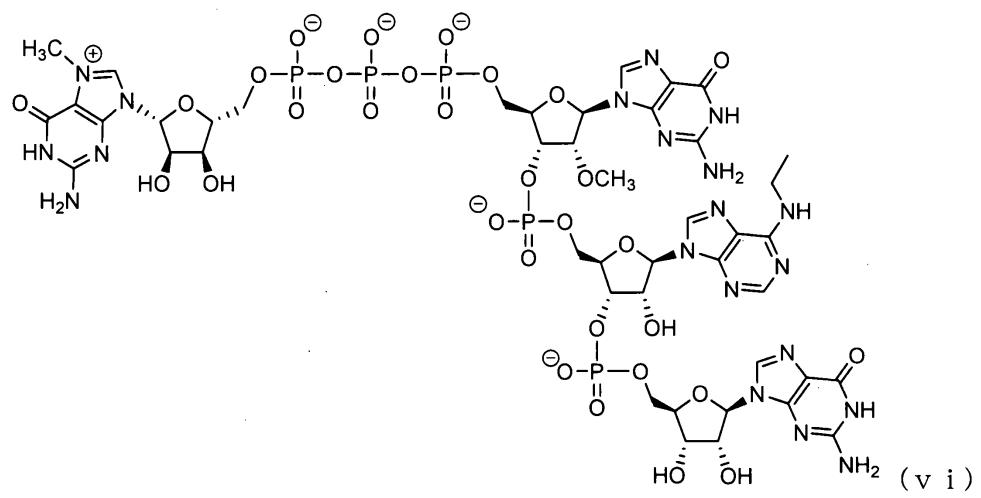
【化 2 0】



10



20



30

40

【0 3 1 5】

野生型 T 7 R N A ポリメラーゼ

50

【化21】

MNTINIAKNDSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMGEARFRKMFERQLKAGEVADNAAKPLITTL
 LPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARGRI
 RDLEAKHFKNVEEQLNKRKGHVKAFMQVVEADMLS KGLLGGEAWSSWHKEDSIHGVRCIEMLIESTGMVSLHR
 QNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCVVPPKPWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRY
 EDVYMPEVYKAINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEERELPMKPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVY
 RKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPGNDMTKGLLTAKGKPIGKEGYWLKI
 HGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS
 CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKVNEILQADAINGTDNEVVTDTENTGEISEKVKGTKAL
 AGQWLAGVTRSVTKRSVMTLAGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTVA
 EAMNLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWTPDCFPVWQEKPKIQTDLNLMFLGQFLQOPTINTNKDSEID
 AHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYD
 QFADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLDILESDFAFA (配列番号1)

10

【0316】

対照 T RNA ポリメラーゼバリアント (G 47 A + C 末端 G)

【化22】

20

MNTINIAKNDSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMGEARFRKMFERQLKAGEVADNAAKPLITTL
 LPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARGRI
 RDLEAKHFKNVEEQLNKRKGHVKAFMQVVEADMLS KGLLGGEAWSSWHKEDSIHGVRCIEMLIESTGMVSLHR
 QNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCVVPPKPWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRY
 EDVYMPEVYKAINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEERELPMKPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVY
 RKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPGNDMTKGLLTAKGKPIGKEGYWLKI
 HGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS
 CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKVNEILQADAINGTDNEVVTDTENTGEISEKVKGTKAL
 AGQWLAGVTRSVTKRSVMTLAGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTVA
 EAMNLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWTPDCFPVWQEKPKIQTDLNLMFLGQFLQOPTINTNKDSEID
 AHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYD
 QFADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLDILESDFAFAG (配列番号44)

30

【実施例】

【0317】

実施例 1 . R N A ポリメラーゼバリアントの生成

R N A ポリメラーゼバリアントを、表 2 ~ 6 に示す置換で生成した。

40

50

【表2-1】

表2. RNAポリメラーゼバリアント

RNAポリメラーゼバリアント	アミノ酸配列	配列番号
	配列番号2～14、45～48、及び242～247のアミノ酸配列については、Xは、R、K、H、E、D、Q、N、T、S、C、G、A、V、L、I、M、P、Y、W、及びFから選択される任意のアミノ酸であり得る。	10
G 4 7 X	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM X EARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITTLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVVEQLNKRVGHVYKKAFMQVVEADMILSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMIESTGMVSLHRQNAGVVQGDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLA VANVITKWKHCPVEDIPAIEREEELPMKPEDI DMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQAHKAIWF PYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNNDMTKGLLTLAKGKPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPQNAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFPVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQIHLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFA	2 20

30

40

50

【表 2 - 2】

E 3 5 0 X	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMGEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRVGHVYKAFMQVVEADMLSCKLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESSTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHCPV X DIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFVYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTAKGKPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIIVAKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKGTLKALAGQWLAGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNLWLSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLDILESDFAFA	3	10
D 3 5 1 X	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMGEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRVGHVYKAFMQVVEADMLSCKLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESSTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHCPV X DIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFVYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTAKGKPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIIVAKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKGTLKALAGQWLAGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNLWLSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLDILESDFAFA	4	20
K 3 8 7 X	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMGEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRVGHVYKAFMQVVEADMLSCKLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESSTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHCPV D EIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFVYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTAKGKPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIIVAKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKGTLKALAGQWLAGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNLWLSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLDILESDFAFA	5	30

【表 2 - 3】

R 3 9 4 X	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMGEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRKGHVYKKAFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHPVEDIPAIEELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSXRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTAKGKPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTAKAGQWLAGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNLWSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQEQYK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNNLRDILESDFAFA	6
R 4 2 5 X	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMGEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRKGHVYKKAFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHPVEDIPAIEELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTAKGKPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTAKAGQWLAGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNLWSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQEQYK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNNLRDILESDFAFA	7
Y 4 2 7 X	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMGEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRKGHVYKKAFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHPVEDIPAIEELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTAKGKPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTAKAGQWLAGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNLWSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQEQYK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNNLRDILESDFAFA	8

10

20

30

40

50

【表 2 - 4】

N 4 3 7 X	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMGEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRKGHVKKAFCMQVVEADMLSKGLLGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMIXGLLTAKGPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLVGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIOPAIDSGKGLMFTQPNAAGYMAKLIWESVSVT VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQEYK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLDILESDFAF	9	10
K 4 4 1 X	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMGEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRKGHVKKAFCMQVVEADMLSKGLLGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMIXGLLTAKGPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLVGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIOPAIDSGKGLMFTQPNAAGYMAKLIWESVSVT VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQEYK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLDILESDFAF	10	20
R 6 3 2 X	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMGEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRKGHVKKAFCMQVVEADMLSKGLLGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMIXGLLTAKGPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLVGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIOPAIDSGKGLMFTQPNAAGYMAKLIWESVSVT VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQEYK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLDILESDFAF	11	30

【表 2 - 5】

H 8 1 1 X	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMGEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRVGHVYKKAFMQVVEADMLSKGLLGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESSTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHPVEDIPAIREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTAKGKPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTAKAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNAAGYMAKLIWESVSVT VAAVEAMNLWSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQEKYP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLDILESDFAFAX	1 2	10
F 8 8 0 X	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMGEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRVGHVYKKAFMQVVEADMLSKGLLGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESSTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHPVEDIPAIREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTAKGKPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTAKAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNAAGYMAKLIWESVSVT VAAVEAMNLWSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQEKYP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLDILESDFAFAX	1 3	20
8 8 4 X	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMGEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRVGHVYKKAFMQVVEADMLSKGLLGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESSTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHPVEDIPAIREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTAKGKPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTAKAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNAAGYMAKLIWESVSVT VAAVEAMNLWSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQEKYP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLDILESDFAFAX	1 4	30

【表 2 - 6】

D 5 0 6 X	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMGEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACHTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRVGHVYKKAFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHPVEDIPAIREELPMKPEDIDMN EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWF PYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGKPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTAKLAGQWLVAYGVTRSVTKRSVMT LAGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNAAGYMAKLIWESVSVT VAAVEAMNLWSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQEYK IQTRLNLMFLQFRLQPTINTNKDSEIDAHQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADOLHESOLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFA	4 5
S 6 2 8 X	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMGEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACHTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRVGHVYKKAFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHPVEDIPAIREELPMKPEDIDMN EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWF PYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGKPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTAKLAGQWLVAYGVTRSVTKRSVMT LAGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNAAGYMAKLIWESVSVT VAAVEAMNLWSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQEYK IQTRLNLMFLQFRLQPTINTNKDSEIDAHQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFA	4 6
D 6 5 3 X	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMGEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACHTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRVGHVYKKAFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHPVEDIPAIREELPMKPEDIDMN EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWF PYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGKPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTAKLAGQWLVAYGVTRSVTKRSVMT LAGSKEFGFRQQVLEXTIQPAIDSGKGLMFTQPNAAGYMAKLIWESVSVT VAAVEAMNLWSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQEYK IQTRLNLMFLQFRLQPTINTNKDSEIDAHQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADOLHESOLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFA	4 7

10

20

30

40

50

【表2-7】

P 6 5 7 X	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMGEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRVGHVYKKAFMQVVEADMLS KGLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIES TGMVSLHRQNAGVVGDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPWTGITGGGYWANGRRLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHC PVEDIPAIREELPMKPEDI DMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFM QANKFANHKAIWF PYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLT LAKGKPIKGEGYYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPL ENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGI QHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGI VAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVT DENTGEISEKVKLGTKALAGQW LAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLED TIQPAIDSGKGLMFTQP NQAAGYMAKLIWESVSVT VAAVEAMNLKSAAKL LAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFPVWQ EYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKA VRET MVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLDILES DFAFA	4 8
-----------	--	-----

10

【表3-1】

表3. 例示的な単一置換バリエント

20

R N A ポリメ ラーゼバリア ント	アミノ酸配列	配列番号
G 4 7 A	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMGEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRVGHVYKKAFMQVVEADMLS KGLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIES TGMVSLHRQNAGVVGDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPWTGITGGGYWANGRRLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHC PVEDIPAIREELPMKPEDI DMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFM QANKFANHKAIWF PYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLT LAKGKPIKGEGYYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPL ENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGI QHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGI VAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVT DENTGEISEKVKLGTKALAGQW LAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLED TIQPAIDSGKGLMFTQP NQAAGYMAKLIWESVSVT VAAVEAMNLKSAAKL LAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFPVWQ EYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKA VRET MVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLDILES DFAFA	1 5

30

40

50

【表 3 - 2】

E 3 5 0 K	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMGEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSAADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRKGHVYKKAFMQVVEADMLSCKGLLGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGYIWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHCPVKDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFYPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGKPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLVGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQEQYKKP IQTRLNLMLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNNLRDILESDFAFA	1 6	10
E 3 5 0 N	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMGEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSAADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRKGHVYKKAFMQVVEADMLSCKGLLGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGYIWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHCPVKDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFYPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGKPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLVGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQEQYKKP IQTRLNLMLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNNLRDILESDFAFA	1 7	20
E 3 5 0 A	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMGEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSAADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRKGHVYKKAFMQVVEADMLSCKGLLGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGYIWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHCPVKDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFYPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGKPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLVGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQEQYKKP IQTRLNLMLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNNLRDILESDFAFA	1 8	30

【表3-3】

E 3 5 0 W	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMGEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRKGHVKAFMQVVEADMLSKGLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVPPKPWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHCPVWDIPAIERELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPGNDMTKGLLTLAKGKPIGKEGYYWLIKHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWVAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKVNEILQ ADAINGTDNEVVITVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLVAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVT VAAVEAMNLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLOPTINTNKDSEIDAHQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFA	19	10
D 3 5 1 V	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMGEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRKGHVKAFMQVVEADMLSKGLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVPPKPWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHCPVWDIPAIERELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPGNDMTKGLLTLAKGKPIGKEGYYWLIKHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWVAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKVNEILQ ADAINGTDNEVVITVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLVAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVT VAAVEAMNLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLOPTINTNKDSEIDAHQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFA	20	20
K 3 8 7 S	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMGEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRKGHVKAFMQVVEADMLSKGLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVPPKPWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHCPVWDIPAIERELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPGNDMTKGLLTLAKGKPIGKEGYYWLIKHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWVAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKVNEILQ ADAINGTDNEVVITVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLVAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVT VAAVEAMNLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLOPTINTNKDSEIDAHQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADOLHESOLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFA	21	30

【表3 - 4】

K 3 8 7 H	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQALAEHESYEMGEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKA KRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFMQVVEADMLS KGGLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESGMVSLHRQNAGVV GQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVP PKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKK ALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKV LA VANVITKWKHCPVEDIPA IEREELPMKPEDIDMN P EALTAWKRAAAAVYRNDKARKSRRISLE FMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNP QGN DMTKGLL LA KGKPI GEGYYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKS PLENTW WAEQD SPFCFL AFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGI QHFSAMLRD EVGGRAVN L LPSETV QDIY GIVAKVNEILQ ADAINGTDNEV VT DENTGE ISEKVKL GT K LAGQ W LAY GV TRS V K RS V MT LAYGS KEFG FRQQV LEDT IQPA IDSG KGLM FT QPN QA GYMA KL I W ES VS TV VAAVEAM NL K SA K L L AA EV VK DK KT GE IL RK RC AV HW V TP D G F PV W Q EY K P IQTRLN LM FL GQ FRL QPT INT NK DSE IDA HK Q ES GI AP NF V HS QD GSH LR KTV VWA HE KY GIES F ALI H DS FG T I P A DA AN LF K A V RE TM V D TY E SC D V L A D F Y D Q FADQL HES SQL DK MP AL PA KG NL NR D ILE S DFA FA FA	2 2	10
K 3 8 7 N	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQALAEHESYEMGEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKA KRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFMQVVEADMLS KGGLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESGMVSLHRQNAGVV GQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVP PKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKK ALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKV LA VANVITKWKHCPVEDIPA IEREELPMKPEDIDMN P EALTAWKRAAAAVYRNDKARKSRRISLE FMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNP QGN DMTKGLL LA KGKPI GEGYYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKS PLENTW WAEQD SPFCFL AFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGI QHFSAMLRD EVGGRAVN L LPSETV QDIY GIVAKVNEILQ ADAINGTDNEV VT DENTGE ISEKVKL GT K LAGQ W LAY GV TRS V K RS V MT LAYGS KEFG FRQQV LEDT IQPA IDSG KGLM FT QPN QA GYMA KL I W ES VS TV VAAVEAM NL K SA K L L AA EV VK DK KT GE IL RK RC AV HW V TP D G F PV W Q EY K P IQTRLN LM FL GQ FRL QPT INT NK DSE IDA HK Q ES GI AP NF V HS QD GSH LR KTV VWA HE KY GIES F ALI H DS FG T I P A DA AN LF K A V RE TM V D TY E SC D V L A D F Y D Q FADQL HES SQL DK MP AL PA KG NL NR D ILE S DFA FA FA	2 3	20
D 5 0 6 W	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQALAEHESYEMGEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKA KRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFMQVVEADMLS KGGLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESGMVSLHRQNAGVV GQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVP PKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKK ALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKV LA VANVITKWKHCPVEDIPA IEREELPMKPEDIDMN P EALTAWKRAAAAVYRNDKARKSRRISLE FMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNP QGN DMTKGLL LA KGKPI GEGYYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKS PLENTW WAEQD SPFCFL AFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGI QHFSAMLRD EVGGRAVN L LPSETV QDIY GIVAKVNEILQ ADAINGTDNEV VT DENTGE ISEKVKL GT K LAGQ W LAY GV TRS V K RS V MT LAYGS KEFG FRQQV LEDT IQPA IDSG KGLM FT QPN QA GYMA KL I W ES VS TV VAAVEAM NL K SA K L L AA EV VK DK KT GE IL RK RC AV HW V TP D G F PV W Q EY K P IQTRLN LM FL GQ FRL QPT INT NK DSE IDA HK Q ES GI AP NF V HS QD GSH LR KTV VWA HE KY GIES F ALI H DS FG T I P A DA AN LF K A V RE TM V D TY E SC D V L A D F Y D Q FADOLHESOLDKMPALPAKGNLNRDILES DFA FA FA	4 9	30

【表3 - 5】

S 6 2 8 W	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQALAEHESYEMGEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRKGHVKAFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVQGDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLA VANVITKWKHCPVEDIPAIEELPMKPEDI DMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGPIGKEGYYWLIKHGANCAGVDKVPFPE RIKFEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVIDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVT VAAVEAMNLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFA	5 0	10
D 6 5 3 W	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQALAEHESYEMGEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRKGHVKAFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVQGDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLA VANVITKWKHCPVEDIPAIEELPMKPEDI DMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGPIGKEGYYWLIKHGANCAGVDKVPFPE RIKFEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVIDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVT VAAVEAMNLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFA	5 1	20
P 6 5 7 W	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQALAEHESYEMGEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRKGHVKAFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVQGDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLA VANVITKWKHCPVEDIPAIEELPMKPEDI DMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGPIGKEGYYWLIKHGANCAGVDKVPFPE RIKFEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVIDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVT VAAVEAMNLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFA	5 2	30

【表4-1】

表4. 例示的な多置換バリエント

RNAポリメ ラーゼバリア ント	アミノ酸配列	配列番号
G 47 A E 350 K	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVRGVYKKAFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSWHKEDSIHV GVRCIEMIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPKWGTITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPYK AINIAQNTAWKINKVLA VANVITKWKHCPVNDIPAIERELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWF PYNMDWRG RVYAVSMFNPGNDMTKGLLTIAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSFCFLAFCFEYAGVQHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQW LAYGVTRS VTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPQNAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQYEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESOLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFA	2 4 10
G 47 A E 350 N	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVRGVYKKAFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSWHKEDSIHV GVRCIEMIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPKWGTITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPYK AINIAQNTAWKINKVLA VANVITKWKHCPVNDIPAIERELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWF PYNMDWRG RVYAVSMFNPGNDMTKGLLTIAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSFCFLAFCFEYAGVQHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQW LAYGVTRS VTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPQNAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQYEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESOLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFA	2 5 20
G 47 A E 350 A	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVRGVYKKAFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSWHKEDSIHV GVRCIEMIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPKWGTITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPYK AINIAQNTAWKINKVLA VANVITKWKHCPVNDIPAIERELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWF PYNMDWRG RVYAVSMFNPGNDMTKGLLTIAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSFCFLAFCFEYAGVQHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQW LAYGVTRS VTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPQNAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQYEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESOLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFA	2 6 30

40

50

【表4-2】

G 4 7 A E 3 5 0 W	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQALALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKA KRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACILTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFRGIRDL EA KHFKNVEEQLNKR GVRCIEM PMFQPCVVPPKPWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKK AINIAQNTAWKINKVL AINIAQNTAWKINKVL EALTAWKRAAAA RVYAVSMFNPQGND RIKFIENHENIM SLPLA ADAINGTDNE LAYGSKEFGF VAAVEAMNL VWAHEKG FADQLHES G 4 7 A D 3 5 1 V	2 7
G 4 7 A D 3 5 1 V	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQALALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKA KRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACILTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFRGIRDL EA KHFKNVEEQLNKR GVRCIEM PMFQPCVVPPKPWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKK AINIAQNTAWKINKVL AINIAQNTAWKINKVL EALTAWKRAAAA RVYAVSMFNPQGND RIKFIENHENIM SLPLA ADAINGTDNE LAYGSKEFGF VAAVEAMNL VWAHEKG FADOLHES G 4 7 A K 3 8 7 S	2 8
G 4 7 A K 3 8 7 S	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQALALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKA KRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACILTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFRGIRDL EA KHFKNVEEQLNKR GVRCIEM PMFQPCVVPPKPWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKK AINIAQNTAWKINKVL AINIAQNTAWKINKVL EALTAWKRAAAA RVYAVSMFNPQGND RIKFIENHENIM SLPLA ADAINGTDNE LAYGSKEFGF VAAVEAMNL VWAHEKG FADQLHES	2 9

10

20

30

40

50

【表4-3】

G 4 7 A K 3 8 7 H	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQALAEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRKGHVKKAFAFMQVVEADMLS KGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESGMVSLHRQNAGVVGDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHPVEDIPAIEREEELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRHDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGKPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGINAKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTIDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFQPNQAAGYMAKLIWESVSVT VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQYEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFA	3 0	10
G 4 7 A K 3 8 7 N	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQALAEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRKGHVKKAFAFMQVVEADMLS KGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESGMVSLHRQNAGVVGDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHPVEDIPAIEREEELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRNDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGKPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGINAKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTIDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFQPNQAAGYMAKLIWESVSVT VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQYEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFA	3 1	20
G 4 7 A D 5 0 6 W	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQALAEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRKGHVKKAFAFMQVVEADMLS KGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESGMVSLHRQNAGVVGDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHPVEDIPAIEREEELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGKPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWAEQWSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGINAKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTIDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFQPNQAAGYMAKLIWESVSVT VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQYEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFA	5 3	30

【表 4 - 4】

G 4 7 A	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQALAEHEYSEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAACKPLITTLPPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRKGHVKKAQFMQVVEADMLS KGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKWTGITGGYWANGRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHPVEDIPAIREELPMKPEDI DMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMQLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPGNDMTKGLLTAKGPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SPLA FDGSCSGIQHFSAMLRDEVGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTAKAGQWLAGVTRSVT KRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMTQPQNAAGYMAKLIWESVSTV VAAVEAMNLWSAAKLLAEEVKDKKTGEILRKCAVHWVTPDGFPVWQEKPP IOTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFA	5 4
G 4 7 A D 6 5 3 W	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQALAEHEYSEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAACKPLITTLPPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRKGHVKKAQFMQVVEADMLS KGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKWTGITGGYWANGRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHPVEDIPAIREELPMKPEDI DMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMQLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPGNDMTKGLLTAKGPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SPLA FDGSCSGIQHFSAMLRDEVGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTAKAGQWLAGVTRSVT KRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMTQPQNAAGYMAKLIWESVSTV VAAVEAMNLWSAAKLLAEEVKDKKTGEILRKCAVHWVTPDGFPVWQEKPP IOTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFA	5 5
G 4 7 A P 6 5 7 W	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQALAEHEYSEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAACKPLITTLPPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRKGHVKKAQFMQVVEADMLS KGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKWTGITGGYWANGRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHPVEDIPAIREELPMKPEDI DMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMQLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPGNDMTKGLLTAKGPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SPLA FDGSCSGIQHFSAMLRDEVGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTAKAGQWLAGVTRSVT KRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMTQPQNAAGYMAKLIWESVSTV VAAVEAMNLWSAAKLLAEEVKDKKTGEILRKCAVHWVTPDGFPVWQEKPP IOTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFA	5 6

【表5-1】

表5. 例示的な多置換+C末端Gバリエント

RNAポリメラーゼバリエント	アミノ酸配列	配列番号
G 4 7 A E 3 5 0 K C末端G	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVAVDAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVAKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFRGIRDL EA KHFKNVVEQLNKRKGHVYKKAFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMIESTGMVSLHRQNAGVVGDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLA VANITKWKHCPVKDIPAIEREEELPMKPEDIDMN P EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFM LEQANKFANHKAIWF PYNMDWRG RVYAVSMFNPQGN DMT KGLLTLAKGKPI KEGYYW LKIHGANCAGVDKVP FPE RIKFIEENHENIMACAKSPLEN TWWAEQD SPFCFLAFC FEYAGVQH HGLS YNC SLPLAFDGCS CGI QHFS AMLR DEVGGRAV NLLP SETV QDIY GIVAK KVNE ILQ ADAINGTDNEV VT DENT GEISEK V KLGT KALAG QWL AYGV TRS V KRS VMT LAYGS KEFG FRQQ VLED TIQPA IDSG KGLM FTQP NQAAG YMAK LIWE SV V VAA VEAM NW LKSA AKL LAAEV V DKK TGEIL RKRC AVH W TPD GFP V W Q EY KKP IQTR LN MFLG QFRL LQPT INT NKD SEIDA HKQ ESGI APNF VHS QDG SHLR KTV VWA HEKY GIES FALI HDS FGT IPAD AANL FKAV RET MVDT YESCD V LAD FYDQ FAD QLH ESQ LDK MPAL PAK GN NL RDILE SDFA FAG	3 2
G 4 7 A E 3 5 0 N C末端G	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVAVDAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVAKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFRGIRDL EA KHFKNVVEQLNKRKGHVYKKAFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMIESTGMVSLHRQNAGVVGDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLA VANITKWKHCPVKDIPAIEREEELPMKPEDIDMN P EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFM LEQANKFANHKAIWF PYNMDWRG RVYAVSMFNPQGN DMT KGLLTLAKGKPI KEGYYW LKIHGANCAGVDKVP FPE RIKFIEENHENIMACAKSPLEN TWWAEQD SPFCFLAFC FEYAGVQH HGLS YNC SLPLAFDGCS CGI QHFS AMLR DEVGGRAV NLLP SETV QDIY GIVAK KVNE ILQ ADAINGTDNEV VT DENT GEISEK V KLGT KALAG QWL AYGV TRS V KRS VMT LAYGS KEFG FRQQ VLED TIQPA IDSG KGLM FTQP NQAAG YMAK LIWE SV V VAA VEAM NW LKSA AKL LAAEV V DKK TGEIL RKRC AVH W TPD GFP V W Q EY KKP IQTR LN MFLG QFRL LQPT INT NKD SEIDA HKQ ESGI APNF VHS QDG SHLR KTV VWA HEKY GIES FALI HDS FGT IPAD AANL FKAV RET MVDT YESCD V LAD FYDQ FAD QLH ESQ LDK MPAL PAK GN NL RDILE SDFA FAG	3 3
G 4 7 A E 3 5 0 A C末端G	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVAVDAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVAKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFRGIRDL EA KHFKNVVEQLNKRKGHVYKKAFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMIESTGMVSLHRQNAGVVGDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLA VANITKWKHCPVKDIPAIEREEELPMKPEDIDMN P EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFM LEQANKFANHKAIWF PYNMDWRG RVYAVSMFNPQGN DMT KGLLTLAKGKPI KEGYYW LKIHGANCAGVDKVP FPE RIKFIEENHENIMACAKSPLEN TWWAEQD SPFCFLAFC FEYAGVQH HGLS YNC SLPLAFDGCS CGI QHFS AMLR DEVGGRAV NLLP SETV QDIY GIVAK KVNE ILQ ADAINGTDNEV VT DENT GEISEK V KLGT KALAG QWL AYGV TRS V KRS VMT LAYGS KEFG FRQQ VLED TIQPA IDSG KGLM FTQP NQAAG YMAK LIWE SV V VAA VEAM NW LKSA AKL LAAEV V DKK TGEIL RKRC AVH W TPD GFP V W Q EY KKP IQTR LN MFLG QFRL LQPT INT NKD SEIDA HKQ ESGI APNF VHS QDG SHLR KTV VWA HEKY GIES FALI HDS FGT IPAD AANL FKAV RET MVDT YESCD V LAD FYDQ FAD QLH ESQ LDK MPAL PAK GN NL RDILE SDFA FAG	3 4

10

20

30

40

50

【表 5 - 2】

G 4 7 A E 3 5 0 W C 末端 G	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRKGHVKAFMQVVEADMLS KGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMIESTGMVSLHRQNAGVVGDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPWTGITGGGYWANGRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVWEIPAIEREEELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMQLEQANKFANHKAIWFPPYNMDWRG RVYAVSMFNPOQNDMTKGLLTLAKGKPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGRAVNLLPSETVQDIYGIYAKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQEQYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	3 5	10
G 4 7 A D 3 5 1 V C 末端 G	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRKGHVKAFMQVVEADMLS KGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMIESTGMVSLHRQNAGVVGDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPWTGITGGGYWANGRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVWEIPAIEREEELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMQLEQANKFANHKAIWFPPYNMDWRG RVYAVSMFNPOQNDMTKGLLTLAKGKPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGRAVNLLPSETVQDIYGIYAKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQEQYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	3 6	20
G 4 7 A K 3 8 7 S C 末端 G	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRKGHVKAFMQVVEADMLS KGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMIESTGMVSLHRQNAGVVGDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPWTGITGGGYWANGRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVWEIPAIEREEELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMQLEQANKFANHKAIWFPPYNMDWRG RVYAVSMFNPOQNDMTKGLLTLAKGKPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGRAVNLLPSETVQDIYGIYAKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQEQYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADOLHESOLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	3 7	30

【表 5 - 3】

G 4 7 A K 3 8 7 H C 末端 G	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQALAEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVAKRGRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRKGHVKAFMQVVEADMILSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVPPKPWTGITGGYWANGRRPIALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHCVPEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRNDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFYPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTAKAGQWLAGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVT VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	3 8	10
G 4 7 A K 3 8 7 N C 末端 G	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQALAEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVAKRGRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRKGHVKAFMQVVEADMILSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVPPKPWTGITGGYWANGRRPIALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHCVPEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRNDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFYPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTAKAGQWLAGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVT VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	3 9	20
G 4 7 A D 5 0 6 W C 末端 G	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQALAEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVAKRGRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRKGHVKAFMQVVEADMILSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVPPKPWTGITGGYWANGRRPIALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHCVPEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRNDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFYPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQWSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTAKAGQWLAGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVT VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	5 7	30

【表 5 - 4】

G 4 7 A S 6 2 8 W C 末端 G	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRKGHVKAFMQVVEADMLSKGLLGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFOPCVVPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFYPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGKPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTAKAGQWLAYGVTRVTKRSVMT LAGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGMLFTQPNAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFPVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVREIMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	5 8	10
G 4 7 A D 6 5 3 W C 末端 G	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRKGHVKAFMQVVEADMLSKGLLGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFOPCVVPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFYPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGKPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTAKAGQWLAYGVTRVTKRSVMT LAGSKEFGFRQQVLEWTIOPAIDSGKGMLFTQPNAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFPVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVREIMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	5 9	20
G 4 7 A P 6 5 7 W C 末端 G	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRKGHVKAFMQVVEADMLSKGLLGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFOPCVVPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFYPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGKPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTAKAGQWLAYGVTRVTKRSVMT LAGSKEFGFRQQVLEDTIOPAIDSGKGMLFTQPNAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFPVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVREIMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	6 0	30

【表6-1】

表6. さらなる多置換バリエント

RNAポリメラーゼバリエント	アミノ酸配列	配列番号
G 47 A E 350 X 1、ただし、 X ₁ はA、 K、N、またはW D 351 V K 387 X 2、ただし、 X ₂ はS、 H、またはN C末端G	MNTINIAKNDSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRKGHVYKKAFMQVVEADMLS KGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESGMVSLHRQNAGVVQGDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGGYWANGRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMP EVYK AINIAQNTAWKINKKVLA VANVITKWKHCPV X₁ VPAI EREELPMK PEDIDMN PEALTAWKRAAAAVYR X₂ D KARKSRRISLEFMQLEQANKFANHKAIWF PYNM DW RGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGKPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPF PERIKFIEENHENIMACAKSPL ENTWWA EQDSPFCFL AFCFEYAGVQHHGLSY NCSLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIY GIVAKVNEI LQADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGT KALAGQWLAYGVTRSVTKRSV MTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWE SVS V TVVAAVEAMNWLSKAALKLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFPVWQ EYK KPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRK TVWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMDTYESCDVLA DFY DQFADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLDILESDFAFAG	40 10 20
G 47 A N 437 X 1、ただし、 X ₁ はT、 Y、I、またはF K 441 R C末端G	MNTINIAKNDSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRKGHVYKKAFMQVVEADMLS KGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESGMVSLHRQNAGVVQGDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGGYWANGRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMP EVYK AINIAQNTAWKINKKVLA VANVITKWKHCPVEDIPAI EREELPMK PEDIDMN P EALTAWKRAAAAVYR K D KARKSRRISLEFMQLEQANKFANHKAIWF PYNM DW RG RVYAVSMFNPQG X DMTRGLLTLAKGKPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPF PE RIKFIEENHENIMACAKSPL ENTWWA EQDSPFCFL AFCFEYAGVQHHGLSY NC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIY GIVAKVNE I L Q ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGT KALAGQWLAYGVTRSVTKRSV M T LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWE SVS V T V VAAVEAMNWLSKAALKLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFPVWQ EY K P I QTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRK TVWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMDTYESCDVLA DFY D Q FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLDILESDFAFAG	41 30

【表 6 - 2】

G 4 7 A F 8 8 0 Y C末端X、た だし、Xは A、S、T、 またはP	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVCHVYKKAFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGYWANGRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANITKWKHCPVEDIPAIEREEELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMQANKFANHKAIWFVYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGKPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFPVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDYAFAX	4 2	10
G 4 7 A R 6 3 2 X 1、ただし、 X ₁ はKまた はT D 6 5 3 X 2、ただし、 X ₂ はTまた はK P 6 5 7 X 3、ただし、 X ₃ はW、 R、またはA C末端G	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVCHVYKKAFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGYWANGRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANITKWKHCPVEDIPAIEREEELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMQANKFANHKAIWFVYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGKPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKX ₁ SVM TLAYGSKEFGFRQQVLEX ₂ TQX ₃ AIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVS VTVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFPVWQEY KKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLR KTVVWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFE YDQFADQLHESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAG	4 3	20
			30

【表 6 - 3】

G 4 7 A、K 3 8 7 N、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRKGHVKKAFCMQVVEADMLSKGLGGAEWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWINKKVLA VANVITKWKHCPVEDIPAIREELPMKPEDI DMNP EALTAWKRAAAAVYRNDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWF PYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLA KKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLNPSETVQDIYGIVAKKVN EILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLVGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVS VTV VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQ EYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHD SFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLDILESDFAFAG	6 1	10
G 4 7 A、G 8 8 4 T	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRKGHVKKAFCMQVVEADMLSKGLGGAEWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWINKKVLA VANVITKWKHCPVEDIPAIREELPMKPEDI DMNP EALTAWKRAAAAVYRNDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWF PYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLA KKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLNPSETVQDIYGIVAKKVN EILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLVGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVS VTV VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQ EYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHD SFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLDILESDFAFAT	6 2	20
G 4 7 A、G 8 8 4 T、K 3 8 7 N	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRKGHVKKAFCMQVVEADMLSKGLGGAEWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWINKKVLA VANVITKWKHCPVEDIPAIREELPMKPEDI DMNP EALTAWKRAAAAVYRNDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWF PYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLA KKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLNPSETVQDIYGIVAKKVN EILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLVGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVS VTV VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQ EYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHD SFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLDILESDFAFAT	6 3	30

【表 6 - 4】

G 4 7 A, G 8 8 4 S	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQALAEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRKGHVKAFMQVVEADMILSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVPPKPWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHPVEDIPIAIREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFYPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGKPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTAKAGQWLAGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQVLEDTIQPAIDSGKGMLFTQPNAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFPVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAS	6 4	10
G 4 7 A, G 8 8 4 S, K 3 8 7 N	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQALAEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRKGHVKAFMQVVEADMILSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVPPKPWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHPVEDIPIAIREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRNKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFYPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGKPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTAKAGQWLAGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQVLEDTIQPAIDSGKGMLFTQPNAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFPVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAS	6 5	20
G 4 7 A, G 8 8 4 P	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQALAEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRKGHVKAFMQVVEADMILSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVPPKPWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHPVEDIPIAIREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFYPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGKPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTAKAGQWLAGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQVLEDTIQPAIDSGKGMLFTQPNAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFPVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAS	6 6	30

【表 6 - 5】

G 4 7 A, G 8 8 4 P, K 3 8 7 N	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQALAEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVAKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRKGHVYKKAFMQVVEADMILSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMIESTGMVSLHRQNAGVVQGDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRNDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFYPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLLPSETVQDIYGIVAKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTAKAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGMLFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVVQEWYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	6 7	10
G 4 7 A, D 6 5 3 W, G 8 8 4	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQALAEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVAKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRKGHVYKKAFMQVVEADMILSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMIESTGMVSLHRQNAGVVQGDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRNDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFYPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLLPSETVQDIYGIVAKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTAKAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEWTIQPAIDSGKGMLFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVVQEWYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	6 8	20
G 4 7 A, D 6 5 3 W, K 3 8 7 N, G 8 8 4	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQALAEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVAKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRKGHVYKKAFMQVVEADMILSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMIESTGMVSLHRQNAGVVQGDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRNDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFYPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLLPSETVQDIYGIVAKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTAKAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEWTIQPAIDSGKGMLFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVVQEWYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	6 9	30

【表 6 - 6】

G 4 7 A、D 6 5 3 W、G 8 8 4 T	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVAKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRKGHVYKKAFMQVVEADMLS KGLLGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGGYWANGRRP LALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWF PYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTAKGPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWVAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGT KALAGQW LAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEWTI QPAIDSGKGLMFTQPNAQAGYMAKLIWESVS VTV VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFPVWQ EYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLDILESDFAFAT	7 0	10
G 4 7 A、D 6 5 3 W、G 8 8 4 T、K 3 8 7 N	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVAKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRKGHVYKKAFMQVVEADMLS KGLLGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGGYWANGRRP LALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWF PYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTAKGPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWVAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGT KALAGQW LAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEWTI QPAIDSGKGLMFTQPNAQAGYMAKLIWESVS VTV VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFPVWQ EYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLDILESDFAFAT	7 1	20
G 4 7 A、D 6 5 3 W、G 8 8 4 S	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVAKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRKGHVYKKAFMQVVEADMLS KGLLGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGGYWANGRRP LALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWF PYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTAKGPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWVAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGT KALAGQW LAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEWTI QPAIDSGKGLMFTQPNAQAGYMAKLIWESVS VTV VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFPVWQ EYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLDILESDFAFAS	7 2	30

【表 6 - 7】

G 4 7 A、D 6 5 3 W、G 8 8 4 S、K 3 8 7 N	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQALAEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVAKRGRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRKGHVKKAFFMQVVEADMILSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVVGQDSETIELAPEYAEAAITRAGALAGIS PMFQPCVVPKWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRNDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFYPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTAKAGQWLAGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEWTIOPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVT VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFPVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLDILESDFAFAS	7 3	10
G 4 7 A、D 6 5 3 W、G 8 8 4 P	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQALAEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVAKRGRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRKGHVKKAFFMQVVEADMILSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVVGQDSETIELAPEYAEAAITRAGALAGIS PMFQPCVVPKWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRNDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFYPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTAKAGQWLAGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEWTIOPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVT VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFPVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLDILESDFAFAP	7 4	20
G 4 7 A、D 6 5 3 W、G 8 8 4 P、K 3 8 7 N	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQALAEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVAKRGRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRKGHVKKAFFMQVVEADMILSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVVGQDSETIELAPEYAEAAITRAGALAGIS PMFQPCVVPKWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRNDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFYPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTAKAGQWLAGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEWTIOPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVT VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFPVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLDILESDFAFAP	7 5	30

【表 6 - 8】

G 4 7 A, D 6 5 3 T, G 8 8 4	MNTINIAKNDSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRUGHVYKKAFMQVVEADMLSKGGLGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESGMVSLHRQNAGVVGDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIREELPMKPEDI DMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFYPYNMDWRG RVYAVSMFNPGNDMTKGLLTAKGKPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQVLETTIOPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQYEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNINLRDILESDFAFAG	7 6	10
G 4 7 A, D 6 5 3 T, K 3 8 7 N, G 8 8 4	MNTINIAKNDSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRUGHVYKKAFMQVVEADMLSKGGLGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESGMVSLHRQNAGVVGDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIREELPMKPEDI DMNP EALTAWKRAAAAVYRNNDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFYPYNMDWRG RVYAVSMFNPGNDMTKGLLTAKGKPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQVLETTIOPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQYEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNINLRDILESDFAFAG	7 7	20
G 4 7 A, D 6 5 3 T, G 8 8 4 T	MNTINIAKNDSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRUGHVYKKAFMQVVEADMLSKGGLGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESGMVSLHRQNAGVVGDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIREELPMKPEDI DMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFYPYNMDWRG RVYAVSMFNPGNDMTKGLLTAKGKPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQVLETTIOPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQYEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNINLRDILESDFAFAT	7 8	30

【表 6 - 9】

G 4 7 A, D 6 5 3 T, G 8 8 4 T, K 3 8 7 N	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQALAEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRKGHVKKAFCMFQVVEADMLSKGLLGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVQGDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRNDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPLYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGKPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLETTIQAIDSGKGLMFTQPNAAGYMAKLIWESVSVT VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNNLRDILESDFAFAS	7 9	10
G 4 7 A, D 6 5 3 T, G 8 8 4 S	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQALAEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRKGHVKKAFCMFQVVEADMLSKGLLGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVQGDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRNDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPLYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGKPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLETTIQAIDSGKGLMFTQPNAAGYMAKLIWESVSVT VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNNLRDILESDFAFAS	8 0	20
G 4 7 A, D 6 5 3 T, G 8 8 4 S, K 3 8 7 N	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQALAEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRKGHVKKAFCMFQVVEADMLSKGLLGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVQGDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRNDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPLYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGKPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLETTIQAIDSGKGLMFTQPNAAGYMAKLIWESVSVT VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNNLRDILESDFAFAS	8 1	30

【表 6 - 10】

G 4 7 A、D 6 5 3 T、G 8 8 4 P	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRKGHVKAFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMIESTGMVSLHRQNAGVVGDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPKWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFVYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTAKGKPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLETTIOPAIDSGKGLMFQPNQAAGYMAKLIWESVSVT VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQEKPP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAP	8 2	10
G 4 7 A、D 6 5 3 T、G 8 8 4 P、K 3 8 7 N	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRKGHVKAFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMIESTGMVSLHRQNAGVVGDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPKWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFVYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTAKGKPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLETTIOPAIDSGKGLMFQPNQAAGYMAKLIWESVSVT VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQEKPP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAP	8 3	20
G 4 7 A、D 6 5 3 K、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRKGHVKAFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMIESTGMVSLHRQNAGVVGDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPKWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFVYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTAKGKPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLETTIOPAIDSGKGLMFQPNQAAGYMAKLIWESVSVT VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQEKPP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	8 4	30

【表 6 - 1 1】

G 4 7 A、D 6 5 3 K、K 3 8 7 N、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRKGHVKAFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESGMVSLHRQNAGVVGDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHPVEDIPAIREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRNDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFYPYNMDWRG RVYAVSMFNPGNDMTKGLLTAKGKPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGRAVNLNPSETVQDIYGIVAKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKGKLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVT LAYGSKEFGFRQVLEKTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVT VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFPVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQOPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNNLRDILESDFAFAG	8 5	10
G 4 7 A、D 6 5 3 K、G 8 8 4 T	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRKGHVKAFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESGMVSLHRQNAGVVGDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHPVEDIPAIREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRNDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFYPYNMDWRG RVYAVSMFNPGNDMTKGLLTAKGKPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGRAVNLNPSETVQDIYGIVAKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKGKLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVT LAYGSKEFGFRQVLEKTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVT VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFPVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQOPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNNLRDILESDFAFAT	8 6	20
G 4 7 A、D 6 5 3 K、G 8 8 4 T、K 3 8 7 N	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRKGHVKAFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESGMVSLHRQNAGVVGDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHPVEDIPAIREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRNDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFYPYNMDWRG RVYAVSMFNPGNDMTKGLLTAKGKPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGRAVNLNPSETVQDIYGIVAKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKGKLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVT LAYGSKEFGFRQVLEKTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVT VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFPVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQOPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNNLRDILESDFAFAT	8 7	30

【表 6 - 1 2】

G 4 7 A、D 6 5 3 K、G 8 8 4 S	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQALAEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAKPLITLLPKMIARINDWFEVEKAKGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVVEQLNKRVGHVYKKAFMQVVEADMILSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMIESTGMVSLHRQNAGVVGDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWINKKVLA VANVITKWKHCPVEDIPAIREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWF PYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTAKGKPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTAKAGQWLVGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEKTIQPAIDSGKGLMFTQPNAAGYMAKLIWESVSVT VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFPVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAS	8 8	10
G 4 7 A、D 6 5 3 K、G 8 8 4 S、K 3 8 7 N	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQALAEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAKPLITLLPKMIARINDWFEVEKAKGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVVEQLNKRVGHVYKKAFMQVVEADMILSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMIESTGMVSLHRQNAGVVGDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWINKKVLA VANVITKWKHCPVEDIPAIREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWF PYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTAKGKPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTAKAGQWLVGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEKTIQPAIDSGKGLMFTQPNAAGYMAKLIWESVSVT VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFPVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAS	8 9	20
G 4 7 A、D 6 5 3 K、G 8 8 4 P	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQALAEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAKPLITLLPKMIARINDWFEVEKAKGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVVEQLNKRVGHVYKKAFMQVVEADMILSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMIESTGMVSLHRQNAGVVGDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWINKKVLA VANVITKWKHCPVEDIPAIREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWF PYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTAKGKPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTAKAGQWLVGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEKTIQPAIDSGKGLMFTQPNAAGYMAKLIWESVSVT VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFPVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAS	9 0	30

【表 6 - 1 3】

G 4 7 A、D 6 5 3 K、G 8 8 4 P、K 3 8 7 N	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRKGHVYKAKFMQVVEADMLSKGGLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRNDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFYPYNMDWRG RVYAVSMFNPGNDMTKGLLTLAKGKPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIENHENIMACAKSPLENTWVAEQQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKGKALAGQWLAGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSITV VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFPVWQEKPP IQTRLNLMFLGQFRLQOPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAG	9 1	10
G 4 7 A、K 3 8 7 S、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRKGHVYKAKFMQVVEADMLSKGGLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRSDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFYPYNMDWRG RVYAVSMFNPGNDMTKGLLTLAKGKPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIENHENIMACAKSPLENTWVAEQQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKGKALAGQWLAGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSITV VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFPVWQEKPP IQTRLNLMFLGQFRLQOPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAG	9 2	20
G 4 7 A、K 3 8 7 H、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRKGHVYKAKFMQVVEADMLSKGGLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRHDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFYPYNMDWRG RVYAVSMFNPGNDMTKGLLTLAKGKPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIENHENIMACAKSPLENTWVAEQQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKGKALAGQWLAGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSITV VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFPVWQEKPP IQTRLNLMFLGQFRLQOPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAG	9 3	30

【表 6 - 1 4】

G 4 7 A、E 3 5 0 A、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRKGHVKAFMQVVEADMLSKGGLGGAEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHCPVADIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFYPNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVIDENTGEISEKVKLGTAKAGQWLAGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSTFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNNLRDILESDFAFAG	9 4	10
G 4 7 A、E 3 5 0 A、K 3 8 7 S、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRKGHVKAFMQVVEADMLSKGGLGGAEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHCPVADIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRSDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFYPNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVIDENTGEISEKVKLGTAKAGQWLAGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSTFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNNLRDILESDFAFAG	9 5	20
G 4 7 A、E 3 5 0 A、K 3 8 7 H、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRKGHVKAFMQVVEADMLSKGGLGGAEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHCPVADIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRHDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFYPNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVIDENTGEISEKVKLGTAKAGQWLAGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSTFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNNLRDILESDFAFAG	9 6	30

【表 6 - 1 5】

G 4 7 A, E 3 5 0 A, K 3 8 7 N, G 8 8 4	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQALAEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRKGHVKAFMQVVEADMLSKGLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESGMVSLHRQNAGVVGDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHCPVADIPAIERELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRNDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFYPYNMDWRG RVYAVSMFNPGNDMTKGLLTAKGKPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQEKPP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	9 7	10
G 4 7 A, E 3 5 0 K, G 8 8 4	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQALAEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRKGHVKAFMQVVEADMLSKGLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESGMVSLHRQNAGVVGDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHCPVADIPAIERELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRNDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFYPYNMDWRG RVYAVSMFNPGNDMTKGLLTAKGKPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQEKPP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	9 8	20
G 4 7 A, E 3 5 0 K, K 3 8 7 S, G 8 8 4	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQALAEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRKGHVKAFMQVVEADMLSKGLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESGMVSLHRQNAGVVGDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHCPVADIPAIERELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRSDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFYPYNMDWRG RVYAVSMFNPGNDMTKGLLTAKGKPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQEKPP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	9 9	30

【表 6 - 1 6】

G 4 7 A, E 3 5 0 K, K 3 8 7 H, G 8 8 4	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQALAEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRKGHVYKAKFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESGMVSLHRQNAGVVGDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVPPKPWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHCPVKDIPAIERELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRHDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFYPYNMDWRG RVYAVSMFNPGNDMTKGLLTLAKGKPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVIDENTGEISEKVKLGTALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIOPAIDSQKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFPVWQEQYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNNLRDILESDFAFAG	100	10
G 4 7 A, E 3 5 0 K, K 3 8 7 N, G 8 8 4	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQALAEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRKGHVYKAKFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESGMVSLHRQNAGVVGDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVPPKPWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHCPVKDIPAIERELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRNDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFYPYNMDWRG RVYAVSMFNPGNDMTKGLLTLAKGKPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVIDENTGEISEKVKLGTALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIOPAIDSQKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFPVWQEQYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNNLRDILESDFAFAG	101	20
G 4 7 A, E 3 5 0 N, G 8 8 4	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQALAEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRKGHVYKAKFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESGMVSLHRQNAGVVGDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVPPKPWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHCPVKDIPAIERELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFYPYNMDWRG RVYAVSMFNPGNDMTKGLLTLAKGKPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVIDENTGEISEKVKLGTALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIOPAIDSQKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFPVWQEQYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNNLRDILESDFAFAG	102	30

【表 6 - 17】

G 4 7 A, E 3 5 0 N, K 3 8 7 S, G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMEARFRK MFERQLAGEVADNAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRKGHVKKAFCMFQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGIGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAONTAWKINKVLAVANVITKWKHCPVNNDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRSDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTAKGKPIGEGYYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLNPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTAKAGQWLAGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLSKAALKLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFPVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFAIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADEFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	103	10
G 4 7 A, E 3 5 0 N, K 3 8 7 H, G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMEARFRK MFERQLAGEVADNAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRKGHVKKAFCMFQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGIGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAONTAWKINKVLAVANVITKWKHCPVNNDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRHDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTAKGKPIGEGYYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLNPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTAKAGQWLAGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLSKAALKLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFPVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFAIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADEFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	104	20
G 4 7 A, E 3 5 0 N, K 3 8 7 N, G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMEARFRK MFERQLAGEVADNAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRKGHVKKAFCMFQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGIGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAONTAWKINKVLAVANVITKWKHCPVNNDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRNDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTAKGKPIGEGYYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLNPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTAKAGQWLAGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLSKAALKLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFPVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFAIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADEFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	105	30

【表 6 - 1 8】

G 4 7 A, E 3 5 0 W, G 8 8 4	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRKGHVYKKAFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHCPVWDIPAIEREEELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFYPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTAKAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVT VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFPVWQEKPP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLDILESDFAFAG	1 0 6	10
G 4 7 A, E 3 5 0 W, K 3 8 7 S, G 8 8 4	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRKGHVYKKAFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHCPVWDIPAIEREEELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRSDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFYPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTAKAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVT VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFPVWQEKPP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLDILESDFAFAG	1 0 7	20
G 4 7 A, E 3 5 0 W, K 3 8 7 H, G 8 8 4	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRKGHVYKKAFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHCPVWDIPAIEREEELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRHDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFYPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTAKAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVT VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFPVWQEKPP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLDILESDFAFAG	1 0 8	30

【表 6 - 19】

G 47 A, E 3 5 0 W, K 3 8 7 N, G 8 8 4	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFRGIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRKGHVYKKAFMQVVEADMLS KGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMIESTGMVSLHRQNAGVVGDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHCPVVEIPAIERELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRNDKARKSRRISLEFMQANKFANHKAIWFPPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVIDENTGEISEKVKLGTAKAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFQPQNAAGYMAKLIWESVSVT VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	1 0 9	10
G 47 A, D 3 5 1 V, G 8 8 4	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFRGIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRKGHVYKKAFMQVVEADMLS KGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMIESTGMVSLHRQNAGVVGDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHCPVVEIPAIERELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRNDKARKSRRISLEFMQANKFANHKAIWFPPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVIDENTGEISEKVKLGTAKAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFQPQNAAGYMAKLIWESVSVT VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	1 1 0	20
G 47 A, D 3 5 1 V, K 3 8 7 S, G 8 8 4	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFRGIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRKGHVYKKAFMQVVEADMLS KGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMIESTGMVSLHRQNAGVVGDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHCPVVEIPAIERELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRNDKARKSRRISLEFMQANKFANHKAIWFPPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVIDENTGEISEKVKLGTAKAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFQPQNAAGYMAKLIWESVSVT VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	1 1 1	30

【表 6 - 20】

G 47 A、D 3 51 V、K 3 87 H、G 8 84	MNTINI AKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKA KRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKR VGHVYKKAFMQVVEADMLS KGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEM LESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHC PVEVIPAIERELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRHDKARKSRRISLEFM QANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKG LTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPL ENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGT KLAGQW LAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPQNAAGYMAKLIWESVS VTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVIPDGF PVWQ EYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	112	10
G 47 A、D 3 51 V、K 3 87 N、G 8 84	MNTINI AKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKA KRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKR VGHVYKKAFMQVVEADMLS KGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEM LESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHC PVEVIPAIERELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRNDKARKSRRISLEFM QANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKG LTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPL ENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGT KLAGQW LAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPQNAAGYMAKLIWESVS VTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVIPDGF PVWQ EYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	113	20
G 47 A、D 3 51 V、E 3 50 A、G 8 84	MNTINI AKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKA KRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKR VGHVYKKAFMQVVEADMLS KGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEM LESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHC PVEAVIPAIERELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFM QANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKG LTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPL ENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGT KLAGQW LAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPQNAAGYMAKLIWESVS VTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVIPDGF PVWQ EYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	114	30

【表 6 - 2 1】

G 4 7 A, D 3 5 1 V, E 3 5 0 A, K 3 8 7 S, G 8 8 4	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQALAEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRKGHVYKKAFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESSTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFOPCVVPPKPEWTGITGGGYWANGRRPALARVTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVAVIPAIEREEELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRHDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFYPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTAKGKPIGKEGYYWLIKHGANCAGVDKVPFPE RIKFIENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFTDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVT VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	115	10
G 4 7 A, D 3 5 1 V, E 3 5 0 A, K 3 8 7 H, G 8 8 4	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQALAEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRKGHVYKKAFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESSTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFOPCVVPPKPEWTGITGGGYWANGRRPALARVTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVAVIPAIEREEELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRHDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFYPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTAKGKPIGKEGYYWLIKHGANCAGVDKVPFPE RIKFIENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFTDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVT VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	116	20
G 4 7 A, D 3 5 1 V, E 3 5 0 A, K 3 8 7 N, G 8 8 4	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQALAEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRKGHVYKKAFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESSTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFOPCVVPPKPEWTGITGGGYWANGRRPALARVTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVAVIPAIEREEELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRNDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFYPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTAKGKPIGKEGYYWLIKHGANCAGVDKVPFPE RIKFIENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFTDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVT VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	117	30

【表 6 - 2 2】

G 4 7 A, D 3 5 1 V, E 3 5 0 K, G 8 8 4	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSDADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVVEQLNKRKGHVKKAFCMVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPKWTGTTGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKKVLAVANVITKWKHCPVKVIPAIREEELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPPYNMDWRG RVYAVSMFNPKGNDMTKGLLTAKGKPIGKEGYYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKVNEILQ ADAINGTDNEVVTIDNTGEISEKVKLGTAKLAGQWLAQVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVT VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQEYKPP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	118	10
G 4 7 A, D 3 5 1 V, E 3 5 0 K, K 3 8 7 S, G 8 8 4	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSDADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVVEQLNKRKGHVKKAFCMVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPKWTGTTGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKKVLAVANVITKWKHCPVKVIPAIREEELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRSDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPPYNMDWRG RVYAVSMFNPKGNDMTKGLLTAKGKPIGKEGYYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKVNEILQ ADAINGTDNEVVTIDNTGEISEKVKLGTAKLAGQWLAQVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVT VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQEYKPP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	119	20
G 4 7 A, D 3 5 1 V, E 3 5 0 K, K 3 8 7 H, G 8 8 4	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSDADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVVEQLNKRKGHVKKAFCMVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPKWTGTTGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKKVLAVANVITKWKHCPVKVIPAIREEELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRHDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPPYNMDWRG RVYAVSMFNPKGNDMTKGLLTAKGKPIGKEGYYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKVNEILQ ADAINGTDNEVVTIDNTGEISEKVKLGTAKLAGQWLAQVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVT VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQEYKPP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	120	30

【表 6 - 2 3】

G 4 7 A, D 3 5 1 V, E 3 5 0 K, K 3 8 7 N, G 8 8 4	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMEARFRK MFERQLAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRKGHVKAFMQVVEADMLSKGGLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVPPKPWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHCpv KV IPAIEREEELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRNDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPTYNMDWRG RVYAVSMFNPGNDMTKGLLTLAKGKPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWVAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVIDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPQNAAGYMAKLIWESVSVT VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADEFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	1 2 1	10
G 4 7 A, D 3 5 1 V, E 3 5 0 N, G 8 8 4	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMEARFRK MFERQLAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRKGHVKAFMQVVEADMLSKGGLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVPPKPWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHCpv NV IPAIEREEELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRNDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPTYNMDWRG RVYAVSMFNPGNDMTKGLLTLAKGKPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWVAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVIDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPQNAAGYMAKLIWESVSVT VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADEFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	1 2 2	20
G 4 7 A, D 3 5 1 V, E 3 5 0 N, K 3 8 7 S, G 8 8 4	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMEARFRK MFERQLAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRKGHVKAFMQVVEADMLSKGGLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVPPKPWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHCpv NV IPAIEREEELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRSDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPTYNMDWRG RVYAVSMFNPGNDMTKGLLTLAKGKPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWVAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVIDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPQNAAGYMAKLIWESVSVT VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADEFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	1 2 3	30

【表 6 - 2 4】

G 47 A, D 3 51 V, E 3 50 N, K 3 87 H, G 8 84	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRKGHVKAFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWHCPV N VIPAIEREEELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRHDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIANKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTIDENTGEISEKVKLGTAKAGQWLAGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQEKPP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	124	10
G 47 A, D 3 51 V, E 3 50 N, K 3 87 N, G 8 84	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRKGHVKAFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWHCPV N VIPAIEREEELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRHDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIANKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTIDENTGEISEKVKLGTAKAGQWLAGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQEKPP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	125	20
G 47 A, D 3 51 V, E 3 50 W, G 8 84	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRKGHVKAFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWHCPV W VIPAIEREEELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRHDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIANKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTIDENTGEISEKVKLGTAKAGQWLAGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQEKPP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	126	30

【表 6 - 2 5】

G 47 A、D 3 51 V、E 3 50 W、K 3 87 S、G 8 84	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQALALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRKGHVYKKAFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGODSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKFWGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVWWIPAIEREEELPMKPEDIIDMNP EALTAWKRAAAAVYRSDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTAKGKPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSITV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQLEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRILESDFAFAG	127	10
G 47 A、D 3 51 V、E 3 50 W、K 3 87 H、G 8 84	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQALALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRKGHVYKKAFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGODSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKFWGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVWWIPAIEREEELPMKPEDIIDMNP EALTAWKRAAAAVYRHDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTAKGKPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSITV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQLEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRILESDFAFAG	128	20
G 47 A、D 3 51 V、E 3 50 W、K 3 87 N、G 8 84	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQALALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRKGHVYKKAFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGODSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKFWGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVWWIPAIEREEELPMKPEDIIDMNP EALTAWKRAAAAVYRNDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTAKGKPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSITV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQLEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRILESDFAFAG	129	30

【表 6 - 2 6】

G 47 A、D 6 5 3 A、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRKGHVYKKAFMQVVEADMLS KGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPKWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEERELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTAKGKPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGI VAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTAKAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEFTIOPAIDSGKGLMFTQPNAAGYMAKLIWESVSVT VAAVEAMNLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQEKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGPNLNLDILESDFAFAG	1 3 0
G 47 A、D 6 5 3 F、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRKGHVYKKAFMQVVEADMLS KGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPKWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEERELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTAKGKPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGI VAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTAKAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEFTIOPAIDSGKGLMFTQPNAAGYMAKLIWESVSVT VAAVEAMNLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQEKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGPNLNLDILESDFAFAG	1 3 1
G 47 A、D 6 5 3 G、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRKGHVYKKAFMQVVEADMLS KGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPKWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEERELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTAKGKPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGI VAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTAKAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEFTIOPAIDSGKGLMFTQPNAAGYMAKLIWESVSVT VAAVEAMNLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQEKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGPNLNLDILESDFAFAG	1 3 2

10

20

30

40

50

【表 6 - 27】

G 47 A, D 6 5 3 H, G 8 8 4	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGRKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRKGHVYKKAFMQVVEADMLS KGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHCVPEDIPIAIREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMQANKFANHKAIWFPPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVIDENTGEISEKVKLGTAKAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAGSKEFGRQQVLEHTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFPPVWQEKPP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLDILESDFAFAG	1 3 3	10
G 47 A, D 6 5 3 I, G 8 8 4	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGRKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRKGHVYKKAFMQVVEADMLS KGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHCVPEDIPIAIREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMQANKFANHKAIWFPPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVIDENTGEISEKVKLGTAKAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAGSKEFGRQQVLEHTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFPPVWQEKPP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLDILESDFAFAG	1 3 4	20
G 47 A, D 6 5 3 L, G 8 8 4	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGRKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRKGHVYKKAFMQVVEADMLS KGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHCVPEDIPIAIREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMQANKFANHKAIWFPPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVIDENTGEISEKVKLGTAKAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAGSKEFGRQQVLEHTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFPPVWQEKPP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLDILESDFAFAG	1 3 5	30

【表 6 - 28】

G 47 A, D 6 5 3 M, G 8 8 4	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRKGHVYKKAFMQVVEADMLSKGGLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKWTGITGGYWANGRRPILALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHCVPEDIPAIREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMQLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTAKGKPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEMTIOPAIDSGKGLMFQPNQAAGYMAKLIWESVSVT VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWTPDGFPVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAG	1 3 6	10
G 47 A, D 6 5 3 N, G 8 8 4	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRKGHVYKKAFMQVVEADMLSKGGLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKWTGITGGYWANGRRPILALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHCVPEDIPAIREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMQLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTAKGKPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEMTIOPAIDSGKGLMFQPNQAAGYMAKLIWESVSVT VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWTPDGFPVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAG	1 3 7	20
G 47 A, D 6 5 3 P, G 8 8 4	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRKGHVYKKAFMQVVEADMLSKGGLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKWTGITGGYWANGRRPILALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHCVPEDIPAIREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMQLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTAKGKPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEMTIOPAIDSGKGLMFQPNQAAGYMAKLIWESVSVT VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWTPDGFPVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADOLHESOLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAG	1 3 8	30

【表 6 - 29】

G 4 7 A、D 6 5 3 Q、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPNTLADHYGERLAREQALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACILTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRKGHVYKKAFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKFWTGTGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHCVPEDIPAIREEELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGKPIGKEGYYWLIKHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWVAEQQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGYIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLERTIOPAIDSGKGMLFTQPQNAAGYMAKLIWESVSITV VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNNLRDILESDFAFAG	139	10
G 4 7 A、D 6 5 3 R、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPNTLADHYGERLAREQALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACILTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRKGHVYKKAFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKFWTGTGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHCVPEDIPAIREEELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGKPIGKEGYYWLIKHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWVAEQQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGYIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLERTIOPAIDSGKGMLFTQPQNAAGYMAKLIWESVSITV VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNNLRDILESDFAFAG	140	20
G 4 7 A、D 6 5 3 S、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPNTLADHYGERLAREQALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACILTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRKGHVYKKAFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKFWTGTGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHCVPEDIPAIREEELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGKPIGKEGYYWLIKHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWVAEQQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGYIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLERTIOPAIDSGKGMLFTQPQNAAGYMAKLIWESVSITV VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNNLRDILESDFAFAG	141	30

【表 6 - 3 0】

G 4 7 A、D 6 5 3 V、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRKGHVKKAFFMQVVEADMLS KGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLA VANVITKWKHCPVEDIPAIREEELPMKPEDI DMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMQLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKG LTLAKGKPIGKEGYYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFEENHENIMACAKSPL ENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGI VAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVIDENTGEISEKVKLGT KALAGQW LAYGVTRSVIKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEVTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKL IWESVS VTV VAAVEAMNWLSKAALKLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGF PVWQ EYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIA PNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	142	10
G 4 7 A、D 6 5 3 Y、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRKGHVKKAFFMQVVEADMLS KGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLA VANVITKWKHCPVEDIPAIREEELPMKPEDI DMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMQLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKG LTLAKGKPIGKEGYYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFEENHENIMACAKSPL ENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGI VAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVIDENTGEISEKVKLGT KALAGQW LAYGVTRSVIKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEVTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKL IWESVS VTV VAAVEAMNWLSKAALKLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGF PVWQ EYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIA PNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	143	20
G 4 7 A、P 6 5 7 W、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRKGHVKKAFFMQVVEADMLS KGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLA VANVITKWKHCPVEDIPAIREEELPMKPEDI DMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMQLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKG LTLAKGKPIGKEGYYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFEENHENIMACAKSPL ENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGI VAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVIDENTGEISEKVKLGT KALAGQW LAYGVTRSVIKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQWAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKL IWESVS VTV VAAVEAMNWLSKAALKLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGF PVWQ EYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIA PNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	144	30

【表 6 - 3 1】

G 4 7 A, P 6 5 7 R, G 8 8 4	MNTINI AKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQALAEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFRGRIDL EA KHFKKNVEEQLNKR VGHVYKKAFMQVVEADMLS KGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKW KHPVEDIPAIERELPMKPEDIDMN P EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWF PYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKG LTLAKGKPIGKEGYYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWA EQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGI VAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGT KALAGQW LAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQ RAIDSGKGLMFTQP NQAAGYMAKLIWESVSVT VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQ EYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTKDSEIDAHK QESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNINLRDILESDFAFAG	145	10
G 4 7 A, P 6 5 7 A, G 8 8 4	MNTINI AKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQALAEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFRGRIDL EA KHFKKNVEEQLNKR VGHVYKKAFMQVVEADMLS KGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKW KHPVEDIPAIERELPMKPEDIDMN P EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWF PYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKG LTLAKGKPIGKEGYYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWA EQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGI VAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGT KALAGQW LAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQ RAIDSGKGLMFTQP NQAAGYMAKLIWESVSVT VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQ EYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTKDSEIDAHK QESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNINLRDILESDFAFAG	146	20
G 4 7 A, D 6 5 3 W, P 6 5 7 W, G 8 8 4	MNTINI AKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQALAEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFRGRIDL EA KHFKKNVEEQLNKR VGHVYKKAFMQVVEADMLS KGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKW KHPVEDIPAIERELPMKPEDIDMN P EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWF PYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKG LTLAKGKPIGKEGYYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWA EQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGI VAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGT KALAGQW LAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEWTIQ RAIDSGKGLMFTQP NQAAGYMAKLIWESVSVT VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQ EYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTKDSEIDAHK QESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNINLRDILESDFAFAG	147	30

【表 6 - 3 2】

G 4 7 A, D 6 5 3 W, P 6 5 7 R, G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVAKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRKGHVYKKAFMQVVEADMILSKGLLGGEAWSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGIGTGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHCPVEDIPIAIEREELPMKPEDI DMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWF PYNMDWRG RVYAVSMFPQGNDMTKGLLTAKGPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTAKAGQWLAGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEWTIQRAIDSGKGMLFTQPNQAAGYMAKLIWESVS VTV VAAVEAMNLWLSAAKLLAAEVVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQEYK IOTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	1 4 8
G 4 7 A, D 6 5 3 W, P 6 5 7 A, G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVAKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTILACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRKGHVYKKAFMQVVEADMILSKGLLGGEAWSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGIGTGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHCPVEDIPIAIEREELPMKPEDI DMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWF PYNMDWRG RVYAVSMFPQGNDMTKGLLTAKGPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTAKAGQWLAGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEWTIQRAIDSGKGMLFTQPNQAAGYMAKLIWESVS VTV VAAVEAMNLWLSAAKLLAAEVVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQEYK IOTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	1 4 9
G 4 7 A, D 6 5 3 T, P 6 5 7 W, G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVAKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRKGHVYKKAFMQVVEADMILSKGLLGGEAWSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGIGTGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHCPVEDIPIAIEREELPMKPEDI DMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWF PYNMDWRG RVYAVSMFPQGNDMTKGLLTAKGPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVIDENTGEISEKVKLGTAKAGQWLAGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEWTIQRAIDSGKGMLFTQPNQAAGYMAKLIWESVS VTV VAAVEAMNLWLSAAKLLAAEVVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQEYK IOTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	1 5 0

【表 6 - 3 3】

G 4 7 A, D 6 5 3 T, P 6 5 7 R, G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRKGHVYKAFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMIESTGMVSLHRQNAGVVGDSETIELAPEYAEAAITRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAGANVITKWKHCPVEDIPAIREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFVYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTAKGKPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTLAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLETTIQAIDSGKGLMFQPNQAAGYMAKLIWESVSVT VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQEKPP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAG	151	10
G 4 7 A, D 6 5 3 T, P 6 5 7 A, G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRKGHVYKAFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMIESTGMVSLHRQNAGVVGDSETIELAPEYAEAAITRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAGANVITKWKHCPVEDIPAIREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFVYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTAKGKPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTLAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLETTIQAIDSGKGLMFQPNQAAGYMAKLIWESVSVT VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQEKPP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAG	152	20
G 4 7 A, D 6 5 3 K, P 6 5 7 W, G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRKGHVYKAFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMIESTGMVSLHRQNAGVVGDSETIELAPEYAEAAITRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAGANVITKWKHCPVEDIPAIREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFVYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTAKGKPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTLAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLETTIQAIDSGKGLMFQPNQAAGYMAKLIWESVSVT VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQEKPP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAG	153	30

【表 6 - 3 4】

G 4 7 A、D 6 5 3 K、P 6 5 7 R、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQALAEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRKGHVKKAFCMQVVEADMLSKGLLGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWINKKVLA VANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWF PYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTAKAGQWLVGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEKTIQAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFPVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLDILESDFAFAG	154	10
G 4 7 A、D 6 5 3 K、P 6 5 7 A、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQALAEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRKGHVKKAFCMQVVEADMLSKGLLGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWINKKVLA VANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWF PYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTAKAGQWLVGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEKTIQAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFPVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLDILESDFAFAG	155	20
G 4 7 A、N 4 3 7 T、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQALAEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRKGHVKKAFCMQVVEADMLSKGLLGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWINKKVLA VANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWF PYNMDWRG RVYAVSMFNPQGTDMTKGLLTAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTAKAGQWLVGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFPVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLDILESDFAFAG	156	30

【表 6 - 3 5】

G 4 7 A, N 4 3 7 Y, G 8 8 4	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRKGHVYKAKFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHCVPEDIPAIERELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFYPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGYDMTKGLLTLAKGKPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPQNAAGYMAKLIWESVSVT VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFPVWQEQYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNNLRDILESDFAFAG	157	10
G 4 7 A, N 4 3 7 I, G 8 8 4	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRKGHVYKAKFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHCVPEDIPAIERELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFYPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGYDMTKGLLTLAKGKPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPQNAAGYMAKLIWESVSVT VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFPVWQEQYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNNLRDILESDFAFAG	158	20
G 4 7 A, N 4 3 7 F, G 8 8 4	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRKGHVYKAKFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHCVPEDIPAIERELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFYPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGYDMTKGLLTLAKGKPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPQNAAGYMAKLIWESVSVT VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFPVWQEQYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNNLRDILESDFAFAG	159	30

【表 6 - 3 6】

G 4 7 A, K 4 4 1 R, G 8 8 4	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFRGIRDLEA KHFKNVEEQLNKRKGHVKAFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPKWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFYNNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTRGLLTAKGKPIGKEYYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKVNEILQ ADAINGTDNEVVTIDNTGEISEKVKLGTAKALGQWALAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSUTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFPVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	160	10
G 4 7 A, K 4 4 1 R, N 4 3 7 T, G 8 8 4	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFRGIRDLEA KHFKNVEEQLNKRKGHVKAFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPKWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFYNNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTRGLLTAKGKPIGKEYYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKVNEILQ ADAINGTDNEVVTIDNTGEISEKVKLGTAKALGQWALAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSUTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFPVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	161	20
G 4 7 A, K 4 4 1 R, N 4 3 7 Y, G 8 8 4	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFRGIRDLEA KHFKNVEEQLNKRKGHVKAFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPKWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFYNNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTRGLLTAKGKPIGKEYYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKVNEILQ ADAINGTDNEVVTIDNTGEISEKVKLGTAKALGQWALAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSUTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFPVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	162	30

【表 6 - 3 7】

G 4 7 A, K 4 4 1 R, N 4 3 7 I, G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQALALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRVGHVYKKAFMQVVEADMLSKGLLGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHPVEDIPAIEREEELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPTYNMDWRG RVYAVSMFNPQGIDMTTRGLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLNPSETVQDIYGIKAVKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAGVTRSVTKRSVMT LAGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSSTV VAAVEAMNWLSKAALKLLAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQEKPP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKSDEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	163	10
G 4 7 A, K 4 4 1 R, N 4 3 7 F, G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQALALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRVGHVYKKAFMQVVEADMLSKGLLGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHPVEDIPAIEREEELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPTYNMDWRG RVYAVSMFNPQGFDMDTRGLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLNPSETVQDIYGIKAVKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAGVTRSVTKRSVMT LAGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSSTV VAAVEAMNWLSKAALKLLAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQEKPP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKSDEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	164	20
G 4 7 A, S 6 2 8 W, G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQALALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRVGHVYKKAFMQVVEADMLSKGLLGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHPVEDIPAIEREEELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPTYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLNPSETVQDIYGIKAVKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAGVTRWVTKRSVMT LAGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSSTV VAAVEAMNWLSKAALKLLAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQEKPP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKSDEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	165	30

【表 6 - 3 8】

G 4 7 A, D 5 0 6 W, G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSDNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVVEQLNKRKGHVKKAFMQVVEADMLSKGLLGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMIESTGMVSLHRQNAGVVGDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMN EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPPYNMDWRG RVYAVSMFPQGNDMTKGLLTAKGKPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQWSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTAKAGQWLVAYGVTRWTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQEQYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLDILESDFAFAG	1 6 6	10
G 4 7 A, D 5 0 6 W, S 6 2 8 W, G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSDNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVVEQLNKRKGHVKKAFMQVVEADMLSKGLLGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMIESTGMVSLHRQNAGVVGDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMN EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPPYNMDWRG RVYAVSMFPQGNDMTKGLLTAKGKPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQWSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTAKAGQWLVAYGVTRWTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQEQYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLDILESDFAFAG	1 6 7	20
G 4 7 A, D 5 0 6 F, G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSDNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVVEQLNKRKGHVKKAFMQVVEADMLSKGLLGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMIESTGMVSLHRQNAGVVGDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMN EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPPYNMDWRG RVYAVSMFPQGNDMTKGLLTAKGKPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQWSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTAKAGQWLVAYGVTRWTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQEQYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLDILESDFAFAG	1 6 8	30

【表 6 - 3 9】

G 4 7 A, D 5 0 6 F, S 6 2 8 W, G 8 8 4	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQALALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRKGHVKAFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHCVPEDIPAIREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTAKGKPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKIEENHENIMACAKSPLENTWAEQYSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAGVTRWTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVT VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	169	10
G 4 7 A, D 5 0 6 Y, G 8 8 4	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQALALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRKGHVKAFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHCVPEDIPAIREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTAKGKPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKIEENHENIMACAKSPLENTWAEQYSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAGVTRWTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVT VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	170	20
G 4 7 A, D 5 0 6 Y, S 6 2 8 W, G 8 8 4	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQALALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRKGHVKAFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHCVPEDIPAIREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTAKGKPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKIEENHENIMACAKSPLENTWAEQYSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAGVTRWTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVT VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	171	30

【表 6 - 4 0】

G 4 7 A, D 5 0 6 R, G 8 8 4	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVVEQLNKRKGHVKKAFCMQVVEADMLSKGGLGGAEWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPKWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIERELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFYNNMDWRG RVYAVSMFNPKQGNDMTKGLLAKGKPIGEGYYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQ RSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTAKALQWLAGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVT VAAVEAMNWLSKAALKLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFPVWQEKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	172	10
G 4 7 A, D 5 0 6 R, S 6 2 8 W, G 8 8 4	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVVEQLNKRKGHVKKAFCMQVVEADMLSKGGLGGAEWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPKWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIERELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFYNNMDWRG RVYAVSMFNPKQGNDMTKGLLAKGKPIGEGYYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQ RSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTAKALQWLAGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVT VAAVEAMNWLSKAALKLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFPVWQEKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	173	20
G 4 7 A, D 5 0 6 L, G 8 8 4	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVVEQLNKRKGHVKKAFCMQVVEADMLSKGGLGGAEWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPKWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIERELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFYNNMDWRG RVYAVSMFNPKQGNDMTKGLLAKGKPIGEGYYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQ LSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTAKALQWLAGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVT VAAVEAMNWLSKAALKLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFPVWQEKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	174	30

【表 6 - 4 1】

G 47 A、D 5 0 6 L、S 6 2 8 W、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQALALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRKGHVYKKAFMQVVEADMILSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESGMVSLHRQNAGVVGDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTAKGKPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMILRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAGVTRWVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLECTIOPAIDSGKGLMFTQPNAAGYMAKLIWESVSVT VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESOLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAG	175	10
G 47 A、D 6 5 3 C、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQALALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRKGHVYKKAFMQVVEADMILSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESGMVSLHRQNAGVVGDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTAKGKPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMILRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAGVTRWVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLECTIOPAIDSGKGLMFTQPNAAGYMAKLIWESVSVT VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADOLHESOLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAG	176	20
G 47 A、D 6 5 3 E、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQALALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRKGHVYKKAFMQVVEADMILSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESGMVSLHRQNAGVVGDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTAKGKPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMILRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAGVTRWVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLECTIOPAIDSGKGLMFTQPNAAGYMAKLIWESVSVT VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESOLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAG	177	30

【表 6 - 4 2】

G 4 7 A, R 6 3 2 K, G 8 8 4	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQALAEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRKGHVKKAFAFMQVVAEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTAKGKPIGKEGYYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMILRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGYIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAGVTRSVTKKSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGMLFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVT VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	178	10
G 4 7 A, R 6 3 2 T, G 8 8 4	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQALAEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRKGHVKKAFAFMQVVAEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTAKGKPIGKEGYYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMILRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGYIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAGVTRSVTKTSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGMLFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVT VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	179	20
G 4 7 A, P 6 5 7 W, R 6 3 2 K, G 8 8 4	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQALAEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRKGHVKKAFAFMQVVAEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTAKGKPIGKEGYYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMILRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGYIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAGVTRSVTKKSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQWAIDSGKGMLFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVT VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	180	30

【表 6 - 4 3】

G 4 7 A, P 6 5 7 W, R 6 3 2 T, G 8 8 4	MNTINIAKNDSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRKGHVYKKAFMQVVEADMLSKGLLGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPLYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTAKAGQWLAGVTRSVTKKSVM LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQRAIDSGKGLMFTQPNAAGYMAKLIWESVSVT VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	1 8 1	10
G 4 7 A, P 6 5 7 R, R 6 3 2 K, G 8 8 4	MNTINIAKNDSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRKGHVYKKAFMQVVEADMLSKGLLGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPLYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTAKAGQWLAGVTRSVTKKSVM LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQRAIDSGKGLMFTQPNAAGYMAKLIWESVSVT VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	1 8 2	20
G 4 7 A, P 6 5 7 R, R 6 3 2 T, G 8 8 4	MNTINIAKNDSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRKGHVYKKAFMQVVEADMLSKGLLGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPLYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTAKAGQWLAGVTRSVTKKSVM LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQRAIDSGKGLMFTQPNAAGYMAKLIWESVSVT VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	1 8 3	30

【表 6 - 4 4】

G 4 7 A, P 6 5 7 A, R 6 3 2 K, G 8 8 4	MNTINIAKNDSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRKGHVKAFMQVVEADMLSKGLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESGMVSLHRQNAGVVGDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGKPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAGVTRSVTKSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQAAIDSGKGLMFTQPNCAGYMAKLIWESVSVT VAAVEAMNLWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADEFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	184	10
G 4 7 A, P 6 5 7 A, R 6 3 2 T, G 8 8 4	MNTINIAKNDSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRKGHVKAFMQVVEADMLSKGLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESGMVSLHRQNAGVVGDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGKPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAGVTRSVTKTSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQAAIDSGKGLMFTQPNCAGYMAKLIWESVSVT VAAVEAMNLWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADEFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	185	20
G 4 7 A, D 6 5 3 W, R 6 3 2 K, G 8 8 4	MNTINIAKNDSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRKGHVKAFMQVVEADMLSKGLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESGMVSLHRQNAGVVGDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGKPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAGVTRSVTKSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQAAIDSGKGLMFTQPNCAGYMAKLIWESVSVT VAAVEAMNLWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADEFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	186	30

【表 6 - 4 5】

G 4 7 A, D 6 5 3 W, R 6 3 2 T, G 8 8 4	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRKGHVYKKAFMQVVEADMLSKGGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPGNDMTKGLLTLAKGKPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAGVTRSVTKTSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEWTIQAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTIV VAAVEAMNLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNNLRDILESDFAFAG	187	10
G 4 7 A, D 6 5 3 W, P 6 5 7 W, R 6 3 2 K, G 8 8 4	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRKGHVYKKAFMQVVEADMLSKGGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPGNDMTKGLLTLAKGKPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAGVTRSVTKTSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEWTIQAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTIV VAAVEAMNLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADOLHESOLDKMPALPAKGNNLRDILESDFAFAG	188	20
G 4 7 A, D 6 5 3 W, P 6 5 7 W, R 6 3 2 T, G 8 8 4	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRKGHVYKKAFMQVVEADMLSKGGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPGNDMTKGLLTLAKGKPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAGVTRSVTKTSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEWTIQAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTIV VAAVEAMNLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNNLRDILESDFAFAG	189	30

【表 6 - 4 6】

G 4 7 A, D 6 5 3 W, P 6 5 7 R, R 6 3 2 K, G 8 8 4	MNTINIAKNDFSIELAAIPNTLADHYGERLAREQALAEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRKGHVYKKAFMQVVEADMLSKGGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESSTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFOPCVVPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHPVEDIPAIERELPMKPEDIIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTAKGKPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLIENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEWTIQAIDSGKGLMFTQPNQAAQGYMAKLIWESVSVT VAAVEAMNWLSKAALKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFPPVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAG	190	10
G 4 7 A, D 6 5 3 W, P 6 5 7 R, R 6 3 2 T, G 8 8 4	MNTINIAKNDFSIELAAIPNTLADHYGERLAREQALAEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRKGHVYKKAFMQVVEADMLSKGGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESSTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFOPCVVPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHPVEDIPAIERELPMKPEDIIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTAKGKPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLIENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEWTIQAIDSGKGLMFTQPNQAAQGYMAKLIWESVSVT VAAVEAMNWLSKAALKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFPPVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAG	191	20
G 4 7 A, D 6 5 3 W, P 6 5 7 A, R 6 3 2 K, G 8 8 4	MNTINIAKNDFSIELAAIPNTLADHYGERLAREQALAEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRKGHVYKKAFMQVVEADMLSKGGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESSTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFOPCVVPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHPVEDIPAIERELPMKPEDIIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTAKGKPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLIENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEWTIQAIDSGKGLMFTQPNQAAQGYMAKLIWESVSVT VAAVEAMNWLSKAALKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFPPVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAG	192	30

【表 6 - 4 7】

G 4 7 A、D 6 5 3 W、P 6 5 7 A、R 6 3 2 T、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITKTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRKGHVKAFMQVVEADMLSKGLLGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPLYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTAKGKPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTAKAGQWLAGVTRSVTKTSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEFTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVT VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFPVWQEQYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNNLNRDILESDFAFAG	193	10
G 4 7 A、D 6 5 3 F、R 6 3 2 K、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITKTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRKGHVKAFMQVVEADMLSKGLLGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPLYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTAKGKPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTAKAGQWLAGVTRSVTKTSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEFTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVT VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFPVWQEQYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNNLNRDILESDFAFAG	194	20
G 4 7 A、D 6 5 3 F、R 6 3 2 T、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITKTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRKGHVKAFMQVVEADMLSKGLLGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPLYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTAKGKPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTAKAGQWLAGVTRSVTKTSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEFTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVT VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFPVWQEQYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNNLNRDILESDFAFAG	195	30

【表 6 - 4 8】

G 4 7 A, D 6 5 3 F, P 6 5 7 W, G 8 8 4	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRKGHVYKAKFMQVVEADMLSKGGLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMIESTGMVSLHRQNAGVVGDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVPPKPWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHPVEDIPAIEREEELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPGNDMTKGLLTAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWVAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEFTIQWAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSIV VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQEKPP IQTRLNLMFLGQFRLQOPTINTNKDSEIDAHQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	196	10
G 4 7 A, D 6 5 3 F, P 6 5 7 W, R 6 3 2 K, G 8 8 4	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRKGHVYKAKFMQVVEADMLSKGGLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMIESTGMVSLHRQNAGVVGDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVPPKPWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHPVEDIPAIEREEELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPGNDMTKGLLTAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWVAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEFTIQWAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSIV VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQEKPP IQTRLNLMFLGQFRLQOPTINTNKDSEIDAHQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	197	20
G 4 7 A, D 6 5 3 F, P 6 5 7 W, R 6 3 2 T, G 8 8 4	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRKGHVYKAKFMQVVEADMLSKGGLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMIESTGMVSLHRQNAGVVGDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVPPKPWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHPVEDIPAIEREEELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPGNDMTKGLLTAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWVAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEFTIQWAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSIV VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQEKPP IQTRLNLMFLGQFRLQOPTINTNKDSEIDAHQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	198	30

【表 6 - 4 9】

G 4 7 A、D 6 5 3 F、P 6 5 7 R、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQALAEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRKGHVKAFMQVVEADMLSKGGLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESGMVSLHRQNAGVVQGDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHCVPEDIPAIREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTAKGKPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTIDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEFTIQRaidaSGKGLMFTQPNAAGYMAKLIWESVSITV VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQEKPP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	199	10
G 4 7 A、D 6 5 3 F、P 6 5 7 R、R 6 3 2 K、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQALAEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRKGHVKAFMQVVEADMLSKGGLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESGMVSLHRQNAGVVQGDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHCVPEDIPAIREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTAKGKPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTIDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEFTIQRaidaSGKGLMFTQPNAAGYMAKLIWESVSITV VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQEKPP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	200	20
G 4 7 A、D 6 5 3 F、P 6 5 7 R、R 6 3 2 T、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQALAEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRKGHVKAFMQVVEADMLSKGGLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESGMVSLHRQNAGVVQGDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHCVPEDIPAIREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTAKGKPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTIDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEFTIQRaidaSGKGLMFTQPNAAGYMAKLIWESVSITV VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQEKPP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	201	30

【表 6 - 50】

G 4 7 A, D 6 5 3 F, P 6 5 7 A, G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTLACLTSADNTTQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRVGHVYKKAFCMQVVEADMILSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLA VANVITKWKHCPVEDIPA IEREELPMKPEDI DMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFM LEQANKFANHKAIWF PYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKG LTLAKGKPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPL ENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVODIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVT DENTGEISEKVKLGT KALAGQW LAYGVTRSVTKS VMT LAGSKEFGFRQQVLEFTIQAIDSGKGLMFTQP NQAAGYMAKLIWESVS VTV VAAVEAMNLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGF PVWQ EYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	2 0 2
G 4 7 A, D 6 5 3 F, P 6 5 7 A, R 6 3 2 K, G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTLACLTSADNTTQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRVGHVYKKAFCMQVVEADMILSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLA VANVITKWKHCPVEDIPA IEREELPMKPEDI DMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFM LEQANKFANHKAIWF PYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKG LTLAKGKPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPL ENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVODIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVT DENTGEISEKVKLGT KALAGQW LAYGVTRSVTKS VMT LAGSKEFGFRQQVLEFTIQAIDSGKGLMFTQP NQAAGYMAKLIWESVS VTV VAAVEAMNLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGF PVWQ EYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	2 0 3
G 4 7 A, D 6 5 3 F, P 6 5 7 A, R 6 3 2 T, G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTLACLTSADNTTQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRVGHVYKKAFCMQVVEADMILSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLA VANVITKWKHCPVEDIPA IEREELPMKPEDI DMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFM LEQANKFANHKAIWF PYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKG LTLAKGKPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPL ENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVODIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVT DENTGEISEKVKLGT KALAGQW LAYGVTRSVTKS VMT LAGSKEFGFRQQVLEFTIQAIDSGKGLMFTQP NQAAGYMAKLIWESVS VTV VAAVEAMNLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGF PVWQ EYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	2 0 4

【表 6 - 5 1】

G 47 A, D 6 53 Y, R 6 32 K, G 8 84	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQALAEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRKGHVKAFMQVVEADMLSKGLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESGMVSLHRQNAGVVGDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMQANKFANHKAIWFYPYNMDWRG RVYAVSMFNPGNDMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVIDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKSVM LAYGSKEFGFRQVLEYTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	205	10
G 47 A, D 6 53 Y, R 6 32 T, G 8 84	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQALAEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRKGHVKAFMQVVEADMLSKGLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESGMVSLHRQNAGVVGDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMQANKFANHKAIWFYPYNMDWRG RVYAVSMFNPGNDMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVIDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKSVM LAYGSKEFGFRQVLEYTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	206	20
G 47 A, D 6 53 Y, P 6 57 W, G 8 84	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQALAEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRKGHVKAFMQVVEADMLSKGLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESGMVSLHRQNAGVVGDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMQANKFANHKAIWFYPYNMDWRG RVYAVSMFNPGNDMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVIDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKSVM LAYGSKEFGFRQVLEYTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	207	30

【表 6 - 5 2】

G 4 7 A, D 6 5 3 Y, P 6 5 7 W, R 6 3 2 K, G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKEPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRKGHVKKAFCMFQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFVNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMDMTKGLLTAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTAKAGQWLAGVTRSVTKSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEYTIQWAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVT VAAVEAMNWLSKAALKLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFPVWQEKKP IQTRINLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	208	10
G 4 7 A, D 6 5 3 Y, P 6 5 7 W, R 6 3 2 T, G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKEPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRKGHVKKAFCMFQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFVNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMDMTKGLLTAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTAKAGQWLAGVTRSVTKSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEYTIQWAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVT VAAVEAMNWLSKAALKLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFPVWQEKKP IQTRINLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	209	20
G 4 7 A, D 6 5 3 Y, P 6 5 7 R, G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKEPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRKGHVKKAFCMFQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFVNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMDMTKGLLTAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTAKAGQWLAGVTRSVTKSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEYTIQWAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVT VAAVEAMNWLSKAALKLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFPVWQEKKP IQTRINLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	210	30

【表 6 - 5 3】

G 4 7 A, D 6 5 3 Y, P 6 5 7 R, R 6 3 2 K, G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRKGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRKGHVYKAFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESGMVSLHRQNAGVVGDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVPPKPWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCVPEDIPAIEREEELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVIDENTGEISEKVKLGTAKAGQWLAYGVTRSVTKTSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEYTIQRAIDSGKGLMFTQPQNAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQOPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	2 1 1	10
G 4 7 A, D 6 5 3 Y, P 6 5 7 R, R 6 3 2 T, G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRKGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRKGHVYKAFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESGMVSLHRQNAGVVGDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVPPKPWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCVPEDIPAIEREEELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVIDENTGEISEKVKLGTAKAGQWLAYGVTRSVTKTSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEYTIQRAIDSGKGLMFTQPQNAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQOPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	2 1 2	20
G 4 7 A, D 6 5 3 Y, P 6 5 7 A, G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRKGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRKGHVYKAFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESGMVSLHRQNAGVVGDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVPPKPWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCVPEDIPAIEREEELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVIDENTGEISEKVKLGTAKAGQWLAYGVTRSVTKTSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEYTIQRAIDSGKGLMFTQPQNAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQOPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	2 1 3	30

【表 6 - 5 4】

G 4 7 A, D 6 5 3 Y, P 6 5 7 A, R 6 3 2 K, G 8 8 4	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFMQVVEADMLSKGLLGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIERELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMQANKFANHKAIWFYPYNMDWRG RVYAVSMFPQGNMDMTKGLLTAKGKPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSRFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKVNEILQ ADAINGTDNEVVVTVDENTGEISEKVKLGTAKAGQWLAYGVTRSVTKSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEYTIQAAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLSKAALKLLAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	214	10
G 4 7 A, D 6 5 3 Y, P 6 5 7 A, R 6 3 2 T, G 8 8 4	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFMQVVEADMLSKGLLGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIERELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMQANKFANHKAIWFYPYNMDWRG RVYAVSMFPQGNMDMTKGLLTAKGKPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSRFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKVNEILQ ADAINGTDNEVVVTVDENTGEISEKVKLGTAKAGQWLAYGVTRSVTKSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEYTIQAAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLSKAALKLLAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	215	20
G 4 7 A, D 6 5 3 T, R 6 3 2 K, G 8 8 4	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFMQVVEADMLSKGLLGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIERELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMQANKFANHKAIWFYPYNMDWRG RVYAVSMFPQGNMDMTKGLLTAKGKPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSRFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKVNEILQ ADAINGTDNEVVVTVDENTGEISEKVKLGTAKAGQWLAYGVTRSVTKSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEYTIQAAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLSKAALKLLAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	216	30

【表 6 - 5 5】

G 4 7 A, D 6 5 3 T, R 6 3 2 T, G 8 8 4	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRKGHVKAFMQVVEADMLS KGLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESGMVSLHRQNAGVVQGDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVPPKPWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLA VANVITKW KHPV EDIPAIER EELPMK PEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFM QANK FANHKAI WFPYNMDWRG RVYAVSMFN P QGND MTK GLLT LAKG KPIG KEG YW LKI HGANCAG VDK VP FPE RIKFIEENHENIMACAKSPL ENTWWAEQDSPFCFL AFC FEYAGVQHHGL SYNC SLP LAFDGSCSGI QHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIY GIVAKKVNE ILO ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGT KALAGQWLAYGVTRSVTK TS VMT LAYGSKEFGFRQQVLETTI QWAIDSGKGLMFTQPQNAAGYMAKLIWESVSVT VAAVEAMNLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFPVWQEKPP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	217	10
G 4 7 A, D 6 5 3 T, P 6 5 7 W, R 6 3 2 K, G 8 8 4	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRKGHVKAFMQVVEADMLS KGLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESGMVSLHRQNAGVVQGDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVPPKPWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLA VANVITKW KHPV EDIPAIER EELPMK PEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFM QANK FANHKAI WFPYNMDWRG RVYAVSMFN P QGND MTK GLLT LAKG KPIG KEG YW LKI HGANCAG VDK VP FPE RIKFIEENHENIMACAKSPL ENTWWAEQDSPFCFL AFC FEYAGVQHHGL SYNC SLP LAFDGSCSGI QHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIY GIVAKKVNE ILO ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGT KALAGQWLAYGVTRSVTK TS VMT LAYGSKEFGFRQQVLETTI QWAIDSGKGLMFTQPQNAAGYMAKLIWESVSVT VAAVEAMNLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFPVWQEKPP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	218	20
G 4 7 A, D 6 5 3 T, P 6 5 7 W, R 6 3 2 T, G 8 8 4	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRKGHVKAFMQVVEADMLS KGLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESGMVSLHRQNAGVVQGDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVPPKPWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLA VANVITKW KHPV EDIPAIER EELPMK PEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFM QANK FANHKAI WFPYNMDWRG RVYAVSMFN P QGND MTK GLLT LAKG KPIG KEG YW LKI HGANCAG VDK VP FPE RIKFIEENHENIMACAKSPL ENTWWAEQDSPFCFL AFC FEYAGVQHHGL SYNC SLP LAFDGSCSGI QHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIY GIVAKKVNE ILO ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGT KALAGQWLAYGVTRSVTK TS VMT LAYGSKEFGFRQQVLETTI QWAIDSGKGLMFTQPQNAAGYMAKLIWESVSVT VAAVEAMNLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFPVWQEKPP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	219	30

【表 6 - 5 6】

G 4 7 A, D 6 5 3 T, P 6 5 7 R, R 6 3 2 K, G 8 8 4	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQALAEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRKGHVKAFMQVVEADMLSKGGLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWINKKVLA VANVITKWKHC PVEDIPAIER EELPMK PEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPOQNDMTKG LTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPL ENTWWA E QDSPFCFL AFC F EYAGVQHHGL SYNC SLPLA FDGS CSGI QHFSAM LRDEV GG RAVNLLP SETVQD IY GIVAK KVNE ILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGT KALAGQW LAYGVTRSVTKKS VMT LAYGSKEFGFRQQVLETTIQAIDSGKGLMFTQP NQAAGYMAKLIWESV S VTV VAAVEAMNLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRC AVHWVTPDGFPVWQ EYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	2 2 0	10
G 4 7 A, D 6 5 3 T, P 6 5 7 R, R 6 3 2 T, G 8 8 4	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQALAEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRKGHVKAFMQVVEADMLSKGGLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWINKKVLA VANVITKWKHC PVEDIPAIER EELPMK PEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPOQNDMTKG LTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPL ENTWWA E QDSPFCFL AFC F EYAGVQHHGL SYNC SLPLA FDGS CSGI QHFSAM LRDEV GG RAVNLLP SETVQD IY GIVAK KVNE ILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGT KALAGQW LAYGVTRSVTKTS VMT LAYGSKEFGFRQQVLETTIQAIDSGKGLMFTQP NQAAGYMAKLIWESV S VTV VAAVEAMNLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRC AVHWVTPDGFPVWQ EYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	2 2 1	20
G 4 7 A, D 6 5 3 T, P 6 5 7 A, R 6 3 2 K, G 8 8 4	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQALAEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRKGHVKAFMQVVEADMLSKGGLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWINKKVLA VANVITKWKHC PVEDIPAIER EELPMK PEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPOQNDMTKG LTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPL ENTWWA E QDSPFCFL AFC F EYAGVQHHGL SYNC SLPLA FDGS CSGI QHFSAM LRDEV GG RAVNLLP SETVQD IY GIVAK KVNE ILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGT KALAGQW LAYGVTRSVTKKS VMT LAYGSKEFGFRQQVLETTIQAIDSGKGLMFTQP NQAAGYMAKLIWESV S VTV VAAVEAMNLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRC AVHWVTPDGFPVWQ EYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	2 2 2	30

【表 6 - 5 7】

G 4 7 A, D 6 5 3 T, P 6 5 7 A, R 6 3 2 T, G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGIRDLDEA KHFKKNVEEQLNKRKGHVKKAFCMVQVVEADMLSKGLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIERELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFYPNMDWRG RVYAVSMFNPGNDMTKGLLTLAKGKPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVKTSVMT LAYGSKEFGFRQQVLETTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVT VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNNLNRDILESDFAFAG	2 2 3	10
G 4 7 A, D 6 5 3 K, R 6 3 2 K, G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGIRDLDEA KHFKKNVEEQLNKRKGHVKKAFCMVQVVEADMLSKGLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIERELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFYPNMDWRG RVYAVSMFNPGNDMTKGLLTLAKGKPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVKTSVMT LAYGSKEFGFRQQVLETTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVT VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNNLNRDILESDFAFAG	2 2 4	20
G 4 7 A, D 6 5 3 K, R 6 3 2 T, G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGIRDLDEA KHFKKNVEEQLNKRKGHVKKAFCMVQVVEADMLSKGLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIERELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFYPNMDWRG RVYAVSMFNPGNDMTKGLLTLAKGKPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVKTSVMT LAYGSKEFGFRQQVLETTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVT VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNNLNRDILESDFAFAG	2 2 5	30

【表 6 - 5 8】

G 4 7 A, D 6 5 3 K, P 6 5 7 W, R 6 3 2 K, G 8 8 4	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRKGHVKAFMQVVEADMLSGLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMIESTGMVSLHRQNAGVVGDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPTYNMDWRG RVYAVSMFNPGNDMTKGTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTAKAGQWLAGVTRSVTKSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEKTIQWAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNLWLSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFPVWQEYKPP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	2 2 6	10
G 4 7 A, D 6 5 3 K, P 6 5 7 W, R 6 3 2 T, G 8 8 4	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRKGHVKAFMQVVEADMLSGLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMIESTGMVSLHRQNAGVVGDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPTYNMDWRG RVYAVSMFNPGNDMTKGTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTAKAGQWLAGVTRSVTKSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEKTIQWAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNLWLSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFPVWQEYKPP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	2 2 7	20
G 4 7 A, D 6 5 3 K, P 6 5 7 R, R 6 3 2 K, G 8 8 4	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRKGHVKAFMQVVEADMLSGLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMIESTGMVSLHRQNAGVVGDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPTYNMDWRG RVYAVSMFNPGNDMTKGTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTAKAGQWLAGVTRSVTKSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEKTIQRAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNLWLSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFPVWQEYKPP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	2 2 8	30

【表 6 - 5 9】

G 4 7 A, D 6 5 3 K, P 6 5 7 R, R 6 3 2 T, G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQALAEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSAADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVVEQLNKRKGHVKKAFCMFQMVGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPKWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREEELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFYPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMDMTKGLLTAKGKPIGKEYYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKVNEILQ ADAINGTDNEVVVTIDENTGEISEKVKLGTAKAGQWLAGVTRSVTKTSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEKTIQRAIDSQKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQEKPP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	229	10
G 4 7 A, D 6 5 3 K, P 6 5 7 A, R 6 3 2 K, G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQALAEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSAADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVVEQLNKRKGHVKKAFCMFQMVGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPKWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREEELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFYPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMDMTKGLLTAKGKPIGKEYYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKVNEILQ ADAINGTDNEVVVTIDENTGEISEKVKLGTAKAGQWLAGVTRSVTKTSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEKTIQRAIDSQKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQEKPP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	230	20
G 4 7 A, R 6 3 2 T, D 6 5 3 K, P 6 5 7 A, G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQALAEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSAADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVVEQLNKRKGHVKKAFCMFQMVGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPKWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREEELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFYPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMDMTKGLLTAKGKPIGKEYYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKVNEILQ ADAINGTDNEVVVTIDENTGEISEKVKLGTAKAGQWLAGVTRSVTKTSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEKTIQRAIDSQKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQEKPP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	231	30

【表 6 - 6 0】

G 4 7 A, F 8 8 0 Y, G 8 8 4	MNTINIAKNDSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQALAEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRKGHVKKAFFMQVVEADMLSCKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRICIELIESTGMVSLHRQNAGVVGDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGGYWANGRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFYPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGKPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDYAFAG	232
G 4 7 A, F 8 8 0 Y, G 8 8 4 S	MNTINIAKNDSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQALAEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRKGHVKKAFFMQVVEADMLSCKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRICIELIESTGMVSLHRQNAGVVGDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGGYWANGRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFYPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGKPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDYAFAS	233
G 4 7 A, F 8 8 0 Y, G 8 8 4 T	MNTINIAKNDSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQALAEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRKGHVKKAFFMQVVEADMLSCKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRICIELIESTGMVSLHRQNAGVVGDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGGYWANGRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFYPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGKPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDYAFAT	234

10

20

30

40

50

【表 6 - 6 1】

G 4 7 A, F 8 8 0 Y, G 8 8 4 P	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRKGHVYKKAFMQVVEADMILSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPKWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITWKHCPVWVIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEQANKFANHKAIWFYDNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWVAEIQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKGKLTALAGQWLVAYGTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGMLFTQPNAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFPPVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAP	235	10
E 3 5 0 W, D 3 5 1 V	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMGEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRKGHVYKKAFMQVVEADMILSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPKWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITWKHCPVWVIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEQANKFANHKAIWFYDNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWVAEIQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKGKLTALAGQWLVAYGTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGMLFTQPNAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFPPVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAF	236	20
E 3 5 0 W, K 3 8 7 N	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMGEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRKGHVYKKAFMQVVEADMILSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPKWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITWKHCPVWWDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRNKDKARKSRRISLEQANKFANHKAIWFYDNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWVAEIQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKGKLTALAGQWLVAYGTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGMLFTQPNAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFPPVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADOLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAF	237	30

【表 6 - 6 2】

E 3 5 0 W, D 6 5 3 T	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQALAEHESYEMGEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRKGHVYKKAFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESGMVSLHRQNAGVVGDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVPPPKWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHCPEWDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFVNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTAKGKPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTAKAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLETTIOPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFPVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQOPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFA	238	10
D 3 5 1 V, K 3 8 7 N	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQALAEHESYEMGEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRKGHVYKKAFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESGMVSLHRQNAGVVGDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVPPPKWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHCPEVAPIAEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFVNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTAKGKPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTAKAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLETTIOPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFPVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQOPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFA	239	20
D 3 5 1 V, D 6 5 3 T	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQALAEHESYEMGEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRKGHVYKKAFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESGMVSLHRQNAGVVGDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVPPPKWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHCPEVAPIAEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFVNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTAKGKPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTAKAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLETTIOPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFPVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQOPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFA	240	30

【表 6 - 6 3】

K 3 8 7 N, D 6 5 3 T	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMGEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRVGHVYKKAFMQVVEADMLSKGGLLGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHCPVXXIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRNDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFYPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTAKGKPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKGKALAGQWLAGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLETTIOPAIDSGKGMLFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFPVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQOPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNNLNRDILESDFAFA	2 4 1	10
E 3 5 0 X, D 3 5 1 X	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMGEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRVGHVYKKAFMQVVEADMLSKGGLLGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHCPVXXIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRNDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFYPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTAKGKPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKGKALAGQWLAGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLETTIOPAIDSGKGMLFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFPVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQOPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNNLNRDILESDFAFA	2 4 2	20
E 3 5 0 X, K 3 8 7 X	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMGEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRVGHVYKKAFMQVVEADMLSKGGLLGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKWTGITGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHCPVXXIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRNDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFYPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTAKGKPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKGKALAGQWLAGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLETTIOPAIDSGKGMLFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFPVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQOPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNNLNRDILESDFAFA	2 4 3	30

【表 6 - 6 4】

E 3 5 0 X, D 6 5 3 X	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQALALEHESYEMGEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRKGHVYKKAFMQVVEADMLSKGLLGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGYIWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHCPV X IPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTAKGPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIWAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTAKAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAGSKEFGFRQQVLEDTIOPAIDSGKGKLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLSKAALKLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQEKPP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFA	244	10
D 3 5 1 X, K 3 8 7 X	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQALALEHESYEMGEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRKGHVYKKAFMQVVEADMLSKGLLGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGYIWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHCPV X IPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTAKGPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIWAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTAKAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAGSKEFGFRQQVLEDTIOPAIDSGKGKLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLSKAALKLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQEKPP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFA	245	20
D 3 5 1 X, D 6 5 3 X	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQALALEHESYEMGEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRKGHVYKKAFMQVVEADMLSKGLLGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGYIWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKVLAVANVITKWKHCPV X IPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTAKGPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIWAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTAKAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAGSKEFGFRQQVLEDTIOPAIDSGKGKLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLSKAALKLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVWQEKPP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFA	246	30

【表 6 - 6 5】

K 3 8 7 X, D 6 5 3 X	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMGEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITTLPPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITITKTLACLTSADNTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRVGHVYKKAFMQVVEADMLSKGLLGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMIESTGMVSLHRQNAGVVGDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPKWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLA VANVITKWKHCPVEDIPAIREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYR X D KARKSRRISLEFMQANKFANHKAIWF PYNMDWRG RVYAVSMFNPGNDMTKGLLT LAKGKPIGKEGYYLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWA EQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLA FDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGT KALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEXTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLA EEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFPVWQEQYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKA VRET MVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFA	247	10
-------------------------	--	-----	----

【0 3 1 8】

実施例 2 . 多置換 + C 末端 G の R N A ポリメラーゼバリアントを使用した I V T 反応
インビトロ転写 (I V T) 反応は、 D N A 鎔型、 G A G キャップアナログ、及び表 5 に示す多置換 + C 末端 G の R N A ポリメラーゼバリアントを使用して行った。本実施例で使用したすべてのポリメラーゼバリアントは、 G 4 7 A の変異、 C 末端 G 付加、及び 1 つのさらなる遺伝子置換を E 3 5 0 、 D 3 5 1 、 K 4 8 7 、 R 3 9 4 、 R 4 2 5 、 Y 4 2 7 、 N 4 3 7 、 K 4 4 1 、 R 6 3 2 、 H 8 1 1 、 F 8 8 0 、または G 8 8 4 位に含んでいた。

【0 3 1 9】

以下の R N A ポリメラーゼバリアントは、 I V T 反応において、対照 R N A ポリメラーゼバリアント (G 4 7 A + C 末端 G) を使用して行った対照 I V T 反応における全収率の 6 0 % から > 1 0 0 % の全 R N A 収率を生じた： E 3 5 0 R 、 E 3 5 0 K 、 E 3 5 0 D 、 E 3 5 0 Q 、 E 3 5 0 N 、 E 3 5 0 T 、 E 3 5 0 S 、 E 3 5 0 C 、 E 3 5 0 G 、 E 3 5 0 A 、 E 3 5 0 V 、 E 3 5 0 L 、 E 3 5 0 I 、 E 3 5 0 P 、 E 3 5 0 Y 、 E 3 5 0 W 、及び E 3 5 0 F 、 D 3 5 1 R 、 D 3 5 1 K 、 D 3 5 1 Q 、 D 3 5 1 T 、 D 3 5 1 S 、 D 3 5 1 C 、 D 3 5 1 V 、 D 3 5 1 L 、 D 3 5 1 I 、 D 3 5 1 M 、 D 3 5 1 P 、 D 3 5 1 Y 、及び D 3 5 1 W 、 K 3 8 7 R 、 K 3 8 7 H 、 K 3 8 7 T 、 K 3 8 7 S 、 K 3 8 7 V 、 K 3 8 7 L 、 K 3 8 7 I 、及び K 3 8 7 M 、 R 3 9 4 K 、 N 4 3 7 Q 、 N 4 3 7 T 、 N 4 3 7 S 、 N 4 3 7 G 、及び N 4 3 7 F 、 F 8 8 0 Y 、ならびに 8 8 4 S 及び 8 8 4 A (C 末端付加) (データは示さず) 。

【0 3 2 0】

以下の R N A ポリメラーゼバリアントは、 I V T 反応において、対照 R N A ポリメラーゼバリアント (G 4 7 A + C 末端 G) を使用して行った対照 I V T 反応において生成された R N A の 3 ' 均一性のレベルと同等またはそれより高いレベルの 3 ' 均一性で R N A を生じた： E 3 5 0 N 、 E 3 5 0 C 、 E 3 5 0 G 、 E 3 5 0 Y 、 E 3 5 0 W 、及び E 3 5 0 F 、 D 3 5 1 R 、 D 3 5 1 S 、 D 3 5 1 L 、 D 3 5 1 M 、及び D 3 5 1 Y 、 K 3 8 7 R 、 K 3 8 7 T 、 K 3 8 7 L 、及び K 3 8 7 M 、 R 3 9 4 K 、 N 4 3 7 R 、 N 4 3 7 K 、 N 4 3 7 H 、 N 4 3 7 T 、 N 4 3 7 V 、 N 4 3 7 I 、及び N 4 3 7 W 、 R 6 3 2 K 及び R 6 3 2 T 、ならびに 8 8 4 Q 、 8 8 4 T 、及び 8 8 4 P (C 末端付加) (データは示さず) 。

【0 3 2 1】

以下の R N A ポリメラーゼバリアントは、対照 R N A ポリメラーゼバリアント (G 4 7 A + C 末端 G) を使用して行った対照 I V T 反応において生成された R N A に対して、キャップされた R N A % (G A G キャップを含む全 R N A のパーセンテージ) が同等または高

い（最大20%の増加）RNAを生じた：E 3 5 0 R、E 3 5 0 K、E 3 5 0 D、E 3 5 0 Q、E 3 5 0 N、E 3 5 0 T、E 3 5 0 S、E 3 5 0 C、E 3 5 0 G、E 3 5 0 A、E 3 5 0 V、E 3 5 0 L、E 3 5 0 I、E 3 5 0 Y、E 3 5 0 W、及びE 3 5 0 F、D 3 5 1 R、D 3 5 1 K、D 3 5 1 Q、D 3 5 1 T、D 3 5 1 C、D 3 5 1 V、D 3 5 1 L、D 3 5 1 M、及びD 3 5 1 W、K 3 8 7 H、K 3 8 7 E、K 3 8 7 N、K 3 8 7 T、K 3 8 7 S、K 3 8 7 G、K 3 8 7 A、K 3 8 7 Y、K 3 8 7 W、及びK 3 8 7 F、N 4 3 7 T、N 4 3 7 I、N 4 3 7 Y、N 4 3 7 W、及びN 4 3 7 F、K 4 4 1 R、R 6 3 2 K及びR 6 3 2 T、F 8 8 0 Y、ならびに8 8 4 Q、8 8 4 T、8 8 4 S、8 8 4 A、及び8 8 4 P（C末端付加）（データは示さず）。

【0322】

10

実施例3.多置換+C末端GのRNAポリメラーゼバリアントは、対照ポリメラーゼバリアントに対して、より望ましい特性のRNA産物を生成する

インビトロ転写反応は、DNA鑄型、GAGキップアナログ（0.75 mM、2.25 mM、3.75 mM、及び7.5 mM）、ならびに（1）G 4 7 A + C末端GのRNAポリメラーゼバリアント（対照ポリメラーゼバリアント、G 4 7 A + C末端G）、（2）G 4 7 A / K 3 8 7 S + C末端GのRNAポリメラーゼバリアント（K 3 8 7 S）、（3）G 4 7 A / K 3 8 7 H + C末端GのRNAポリメラーゼバリアント（K 3 8 7 H）、（4）G 4 7 A / K 3 8 7 N + C末端GのRNAポリメラーゼバリアント（K 3 8 7 N）、（5）G 4 7 A / E 3 5 0 K + C末端GのRNAポリメラーゼバリアント（E 3 5 0 K）、（6）G 4 7 A / E 3 5 0 N + C末端GのRNAポリメラーゼバリアント（E 3 5 0 N）、（7）G 4 7 A / E 3 5 0 A + C末端GのRNAポリメラーゼバリアント（E 3 5 0 A）、（8）G 4 7 A / E 3 5 0 W + C末端GのRNAポリメラーゼバリアント（E 3 5 0 W）、及び（9）G 4 7 A / D 3 5 1 V + C末端GのRNAポリメラーゼバリアント（D 3 5 1 V）を使用して行った。IVT反応後、各反応からの転写RNA産物を、キヤッピング%、dsRNA混入、純度、及び3'均一性を含めたこれらRNA産物の品質に対応するために特徴づけた。

【0323】

多置換バリアント（K 3 8 7 S、K 3 8 7 H、K 3 8 7 N、E 3 5 0 K、E 3 5 0 N、E 3 5 0 A、E 3 5 0 W、及びD 3 5 1 V）を使用して生成した全RNAの全収率は、オリゴdT精製後に対照RNAポリメラーゼバリアントを使用した収率と同等であった（図1A）。RNA収率は、UV吸収によって測定した。

【0324】

RNA転写産物の3'均一性は、RNase T1消化を使用して測定した。RNase T1は、mRNAを、特異的にGヌクレオチドの後で切断する。エンドヌクレアーゼによる切断は、5'ヒドロキシド（OH）及び3'一リン酸（mP）の「瘢痕」をもたらす一方、エキソヌクレアーゼによる切断は、きれいな5'OH/3'OHカットをもたらす。従って、RNase T1消化を使用して、3'末端に非鑄型付加を有する及び有さない転写産物を区別することができる。本実施例では、多置換バリアントを使用して生成したRNAは、対照ポリメラーゼバリアントに対して、同等または高い3'末端均一性の割合を有していた（図1B）。特に、図1Bに示すように、K 3 8 7 S、K 3 8 7 H、K 3 8 7 N、及びE 3 5 0 Nバリアントは、対照バリアントより>20パーセントポイント高い3'均一末端を含むRNAを生成した。

【0325】

本実施例のIVT反応後、標準ELISAを使用して、dsRNA混入物質（例えば、40ヌクレオチド塩基対より長いdsRNA）を評価した。多置換バリアント及び対照バリアントから得られたすべてのIVT反応混合物は、mRNA 25 μgあたり約4ng未満のdsRNAを含んでいた（図1C）。反対に、WT T7ポリメラーゼから得られるIVT反応混合物は、mRNA 25 μgあたり約20ngのdsRNAを含む。

【0326】

全RNA産物をLC-MSで分析し、キップされたRNA%（すなわち、GAGキップ

50

プを含む転写 RNA の割合) を測定した。すべての多置換バリアントは、出発 I V T 反応において少量及び大量の G A G キャップアナログで、対照バリアントに対して、キャップされた RNA % が高レベルの RNA を生成した (図 1 D ~ 1 E) 。特に、図 1 D ~ 1 E に示すように、K 3 8 7 S 、 K 3 8 7 H 、 K 3 8 7 N 、 E 3 5 0 A 、及び D 3 5 1 V バリアントは、本 I V T 反応系列で使用した最低のキャップ濃度である 0 . 7 5 m M の G A G キャップアナログを使用した場合、対照バリアントよりも 1 0 ~ 2 5 パーセントポイント高いキャップされた RNA % レベルの RNA を生成した。

【 0 3 2 7 】

D B A A (ジブチルアンモニウムアセテート) H P L C 法を使用して、転写 RNA の純度を評価した。多置換バリアントは、対照バリアントに対して同等の純度 (ほとんどの実験例で > 9 0 % の純度) の RNA を生成した (図 1 F) 。

10

【 0 3 2 8 】

T r i s R P (逆相) 法を使用して、テールされた RNA の割合 (すなわち、ポリ A テールを含む転写 RNA の割合) を評価した。多置換バリアントは、対照バリアントに対して同等のテーリング % (> 8 5 % テールされた) を有する RNA を生成した (図 1 G) 。

【 0 3 2 9 】

すべての多置換バリアントによって生成された転写 RNA のインデル頻度 (挿入 / 欠失 / 単一点突然変異) は、対照バリアントポリメラーゼによって生成されたインデル頻度と同等であった (図 1 H) 。 > 7 A のホモポリマーストレッチ (図 1 H の A 7) では、すべてのバリアントは約 2 5 % のインデル頻度を生じ、これに対して、W T ポリメラーゼによって生じた発生率は約 1 5 % であった。しかしながら、すべてのバリアントが、5 または 6 A のホモポリマーストレッチ (それぞれ、図 1 H の A 5 及び A 6) では、W T ポリメラーゼによって生じたレベルに等しいわずかなインデル頻度を生じた。

20

【 0 3 3 0 】

本明細書で実証したように、本実施例で使用した多置換バリアントは、I V T 反応において、対照ポリメラーゼバリアントより望ましいまたは改善された特性を有する RNA 産物を生成した。最も注目すべきことに、K 3 8 7 S 、 K 3 8 7 H 、 K 3 8 7 N 、 E 3 5 0 K 、 E 3 5 0 N 、 E 3 5 0 A 、 E 3 5 0 W 、及び D 3 5 1 V バリアントは、対照バリアントに対して、G A G キャップアナログのすべての試験濃度で改善されたキャッピング効率を示した。

30

【 0 3 3 1 】

実施例 4 . 多置換 + C 末端 G の RNA ポリメラーゼバリアントは、対照ポリメラーゼバリアントに対して、キャッピング効率が向上した RNA 産物を生成する
 インビトロ転写反応は、D N A 鑄型、異なる濃度で 3 つのうちの 1 つのキャップアナログ (G G G キャップ、 G m 6 A G キャップ (m 6 A と呼ぶ) 、及び G e 6 A G (e 6 A と呼ぶ) キャップ) 、ならびに (1) G 4 7 A + C 末端 G の RNA ポリメラーゼバリアント (対照ポリメラーゼバリアント、 G 4 7 A + C 末端 G) 、 (2) G 4 7 A / K 3 8 7 S + C 末端 G の RNA ポリメラーゼバリアント (K 3 8 7 S) 、 (3) G 4 7 A / K 3 8 7 H + C 末端 G の RNA ポリメラーゼバリアント (K 3 8 7 H) 、 (4) G 4 7 A / K 3 8 7 N + C 末端 G の RNA ポリメラーゼバリアント (K 3 8 7 N) 、 (5) G 4 7 A / E 3 5 0 K + C 末端 G の RNA ポリメラーゼバリアント (E 3 5 0 K) 、 (6) G 4 7 A / E 3 5 0 N + C 末端 G の RNA ポリメラーゼバリアント (E 3 5 0 N) 、 (7) G 4 7 A / E 3 5 0 A + C 末端 G の RNA ポリメラーゼバリアント (E 3 5 0 A) 、 (8) G 4 7 A / E 3 5 0 W + C 末端 G の RNA ポリメラーゼバリアント (E 3 5 0 W) 、 (9) G 4 7 A / D 3 5 1 V + C 末端 G の RNA ポリメラーゼバリアント (D 3 5 1 V) 、及び (1 0) G 8 8 4 の RNA ポリメラーゼバリアント (G 8 8 4 w t) を使用して行った。 G G G キャップを使用した I V T 反応は、 5 ' G T P を使用して開始し、 m 6 A 及び e 6 A キャップを使用した I V T 反応は、 5 ' A T P を使用して開始した (図 2 A ~ 2 C) 。 I V T 反応後、各実験を L C - M S に供し、キャップされた RNA % (すなわち、キャップを含む転写 RNA の割合) を測定した。

40

50

【0332】

試験したすべての多置換バリアント（K387S、K387H、K387N、E350K、E350N、及びE350W）は、IVT反応でGGGキャップアナログを組み込む際、対照バリアントに対して、有意に高レベルのキャップされたRNA（図2A）を、試験したすべてのGGGキャップアナログ濃度で生成した。多置換バリアントは、2倍濃度のGGGキャップを使用した実験では、50～65%キャップされたRNAを生成した。対照バリアントは、2倍濃度のGGGキャップを使用した実験では、30%のみキャップされたRNAを生成した。

【0333】

試験したすべての多置換バリアント（K387S、K387H、K387N、E350K、E350N、E350A、E350W、及びD351V）は、IVT反応でm6Aキャップアナログを組み込む際、対照バリアントに対して、有意に高レベルのキャップされたRNA（図2B）を、低（0.5倍濃度のm6A）及び高（2倍濃度のm6A）濃度のm6Aキャップアナログで生成した。多置換バリアントは、2倍濃度のm6Aキャップを使用した実験では、80～85%キャップされたRNAを生成した。対照バリアントは、2倍濃度のm6Aキャップを使用した実験では、60%のみキャップされたRNAを生成した。G884バリアントも同様に、対照よりも高レベルのキャップされたRNA%を生じ、2倍濃度のm6Aキャップを使用した実験では、>85%キャップされたRNAを生成した。

【0334】

試験した多置換バリアント（K387S、K387H、K387N、E350K、E350N、E350A、E350W、及びD351V）は、IVT反応でe6Aキャップアナログを組み込む際、対照バリアントに対して、高レベルのキャップされたRNA（図2C）を、低（0.5倍濃度のe6A）及び高（2倍濃度のe6A）濃度のe6Aキャップアナログで生成した。多置換バリアントは、2倍濃度のe6Aキャップを使用した実験では、80～88%キャップされたRNAを生成した。対照バリアントは、2倍濃度のe6Aキャップを使用した実験では、約75%キャップされたRNAを生成した。G884バリアントも同様に、対照よりも高レベルのキャップされたRNA%を生じ、2倍濃度のe6Aキャップを使用した実験では、約90%キャップされたRNAを生成した。

【0335】

本明細書で実証したように、多置換+C末端GのRNAポリメラーゼバリアント、例えば、K387S、K387H、K387N、E350K、E350N、E350A、E350W、及びD351Vは、様々なキャップアナログを組み込む際、対照ポリメラーゼバリアントに対して、キャッピング効率が向上した転写RNA産物を生成する。

【0336】

実施例5. 多置換+C末端GのRNAポリメラーゼバリアントは、対照ポリメラーゼバリアントに対して、より望ましい特性のRNA産物を生成する
インビトロ転写反応は、DNA鑄型、GAGキャップアナログ（0.75mM及び7.5mM）、ならびに（1）野生型（WT）RNAポリメラーゼ（2）G47A+C末端GのRNAポリメラーゼバリアント（対照ポリメラーゼバリアント、G47A+C末端G）、（3）G47A/D506W+C末端GのRNAポリメラーゼバリアント（D506W）、（4）G47A/S628W+C末端GのRNAポリメラーゼバリアント（S628W）、（5）G47A/D653W+C末端GのRNAポリメラーゼバリアント（D653W）、及び（6）G47A/P657W+C末端GのRNAポリメラーゼバリアント（P657W）を使用して行った。IVT反応後、各反応からの転写RNA産物を、キャッピング%、dsRNA混入、純度、及び3'均一性を含めたこれらRNA産物の品質に対応するために特徴づけた。

【0337】

S628W多置換バリアントを使用して生成した全RNAのng/μLを単位とする濃度に基づく全収率は、オリゴdT精製後に対照RNAポリメラーゼバリアントを使用した収

10

20

30

40

50

率と同等であった（図3A）。D506W、D653W、及びP657W多置換バリアントを使用して生成したRNAの全収率は、対照RNAポリメラーゼバリアントを使用した収率よりも低かったが、下流の実験及びこれら多置換バリアントの継続使用が実行可能な収率にとどまった。RNA収率は、UV吸収によって測定した。

【0338】

Triis RP（逆相）法を使用して、テールされたRNAの割合（すなわち、ポリAテールを含む転写RNAの割合）を評価した。多置換バリアントは、対照バリアント及びWTポリメラーゼに対して同等のテーリング%（90%テールされた）を有するRNAを生成した（図3B）。

【0339】

DBAA（ジブチルアンモニウムアセテート）HPLC法を使用して、転写RNAの純度を評価した。多置換バリアントは、対照バリアント及びWTポリメラーゼに対して同等の純度（85%の純度）を有するRNAを生成した（図3C）。

【0340】

RNA転写産物の3'均一性は、RNase T1消化を使用して測定した。RNase T1は、mRNAを、特異的にGヌクレオチドの後で切断する。エンドヌクレアーゼによる切断は、5'ヒドロキシド(OH)及び3'一リン酸(mP)の「瘢痕」をもたらす一方、転写は、3'ヒドロキシド(OH)で終了する。最後の鑄型ヌクレオチドはGであるため、RNase T1消化を使用して、3'末端に非鑄型付加を有する及び有さない転写産物を区別することができる。本実施例では、多置換バリアントを使用して生成したRNAは、対照ポリメラーゼバリアントに対して、同等または高い3'末端均一性の割合を有していた（図3D）。特に、D506W、D653W、及びP657Wバリアントは、対照バリアントよりも有意に高い3'均一末端を含むRNAを生成した。

【0341】

本実施例のIVT反応後、標準dsRNA ELISAを使用して、dsRNA混入物質（例えば、40ヌクレオチド塩基対より長い）を評価した。多置換バリアント及び対照バリアントから得られたすべてのIVT反応混合物は、mRNA 25 μgあたり約5ng未満のdsRNAを含んでいた（図3E）。反対に、WT T7ポリメラーゼから得られるIVT反応混合物は、mRNA 25 μgあたり約20ng超のdsRNAを含む。

【0342】

本明細書で実証したように、本実施例で使用した多置換バリアント、例えば、D506W、D653W、及びP657Wは、IVT反応において、対照ポリメラーゼバリアントと同等またはそれに対して改善された特性を有するRNA産物を生成した。

【0343】

実施例6. 多置換+C末端GのRNAポリメラーゼバリアントは、対照ポリメラーゼバリアントに対して、キャッピング効率が向上したRNA産物を生成する
インビトロ転写反応は、DNA鑄型、異なる濃度で3つのうちの1つのキャップアナログ（GAGキャップ、m6Aキャップ、及びe6Aキャップ）、ならびに（1）G47A+C末端GのRNAポリメラーゼバリアント（対照ポリメラーゼバリアント、G47A+C末端G）、（2）G47A/D506W+C末端GのRNAポリメラーゼバリアント（D506W）、（3）G47A/S628W+C末端GのRNAポリメラーゼバリアント（S628W）、（4）G47A/D653W+C末端GのRNAポリメラーゼバリアント（D653W）、及び（5）G47A/P657W+C末端GのRNAポリメラーゼバリアント（P657W）を使用して行った。m6A及びe6Aキャップアナログを使用したIVT反応は、5'Aに続いてGをコードするDNA鑄型を使用して組み込んだ。IVT反応後、各実験をLC-MSに供し、キャップされたRNA%（すなわち、キャップを含む転写RNAの割合）を測定した。

【0344】

試験したすべての多置換バリアント（D653W、D506W、P657W、S628W）は、キャップを50%組み込むRNAを生成するために必要なGAGキャップアナログ

10

20

30

40

50

の有効濃度（E C 5 0）が、5 mMの各NTPを含むIVT反応において、対照バリアントに対して低かった（図4A～4D）。最も注目すべきことに、D 6 5 3 Wは、対照バリアントに対して、GAGキャップ組み込みのためのE C 5 0に有意な改善をもたらし、全RNAのほぼ100%が0.75 mMという低いGAG濃度でGAGキャップを組み込んだ。D 5 0 6 W、P 6 5 7 W、及びS 6 2 8 Wは、対照バリアントに対して、GAGキャップの組み込みのためのE C 5 0に、1.28、2.27、及び1.45倍の改善（低下）をもたらした。D 6 5 3 Wも同様に、7.5 mMの各NTPを含むIVT反応において対照バリアントを有意に上回り、対照バリアントに対して、GAGキャップ組み込みのためのE C 5 0が12.3倍改善（低下）した。（図4E）。

【0345】

10

試験したすべての多置換バリアント（D 6 5 3 W、D 5 0 6 W、P 6 5 7 W、S 6 2 8 W）は、キャップを組み込むRNAを生成するために必要なe 6 Aキャップアナログの有効濃度が、5 mMの各NTPを含むIVT反応において、対照バリアントに対して低かった（図5A～5D）。最も注目すべきことに、D 6 5 3 Wは、全RNAのほぼ100%に、2 mMのe 6 Aでe 6 Aキャップを組み込んだ。反対に、対照バリアントは、5 mMのe 6 Aで、全RNAの約40%にe 6 Aを組み込んだ。

【0346】

20

試験したすべての多置換バリアント（D 6 5 3 W、D 5 0 6 W、P 6 5 7 W、S 6 2 8 W）は、キャップを組み込むRNAを生成するために必要なm 6 Aキャップアナログの有効濃度が、5 mMの各NTPを含むIVT反応において、対照バリアントに対して低かった（図6A～6D）。最も注目すべきことに、D 6 5 3 Wは、全RNAのほぼ100%に、5 mMのm 6 Aでm 6 Aキャップを組み込んだ。反対に、対照バリアントは、5 mMのm 6 Aで、全RNAの30%未満にm 6 Aを組み込んだ。

【0347】

30

このD 6 5 3 W多置換バリアントは、キャップを組み込むRNAを生成するために必要なGGAGテトラヌクレオチドキャップアナログの有効濃度が、7.5 mMの各NTPを含むIVT反応において、対照バリアントに対して低かった（図7）。最も注目すべきことに、D 6 5 3 Wは、全RNAのほぼ100%に7.5 mMのGGAGテトラヌクレオチドでGGAGキャップを組み込んだ。反対に、対照バリアントは、7.5 mMのGGAGテトラヌクレオチドで、全RNAの70%未満にGGAGを組み込んだ。

【0348】

本明細書で実証したように、多置換+C末端GのRNAポリメラーゼバリアント、例えば、D 6 5 3 W、D 5 0 6 W、P 6 5 7 W、及びS 6 2 8 Wは、様々なキャップアナログ（例えば、GAG、e 6 A、m 6 A、GGAGテトラヌクレオチド）を組み込む際、対照ポリメラーゼバリアントに対して、キャッピング効率が向上した転写RNA産物を生成する。

【0349】

実施例7. 多置換+C末端GのRNAポリメラーゼバリアントは、対照ポリメラーゼに対して、キャッピング効率及びRNA収率が向上したRNA産物を生成する

インビトロ転写反応は、DNA鑄型、5 mMの等モルNTP、5 mMのキャップアナログ（GAGトリヌクレオチド、e 6 Aトリヌクレオチド、m 6 Aトリヌクレオチド、またはGGAGテトラヌクレオチド）、及び500 nMのT7 RNAポリメラーゼ-（1）G 4 7 A + C末端GのRNAポリメラーゼバリアント（対照ポリメラーゼバリアント、G 4 7 A + C末端G）、（2）G 4 7 A / D 6 5 3 W + C末端GのRNAポリメラーゼバリアント（D 6 5 3 W）、（3）G 4 7 A / G 8 8 4 P + C末端GのRNAポリメラーゼバリアント（G 8 8 4 P）、（4）G 4 7 A / G 8 8 4 T + C末端GのRNAポリメラーゼバリアント（G 8 8 4 T）、（5）G 4 7 A / G 8 8 4 A + C末端GのRNAポリメラーゼバリアント（G 8 8 4 A）、（6）G 4 7 A / F 8 8 0 Y + C末端GのRNAポリメラーゼバリアント（F 8 8 0 Y）、（7）G 4 7 A / N 4 3 7 F + C末端GのRNAポリメラーゼバリアント（N 4 3 7 F）、（8）G 4 7 A / K 3 8 7 N + C末端GのRNAポリメラ

50

ーゼバリアント (K 3 8 7 N)、または (9) G 4 7 A / E 3 5 0 N + C 末端 G の RNA ポリメラーゼバリアント (E 3 5 0 N) を使用して行った。

【0350】

このIVT 反応後、mRNA 産物をオリゴdT 精製し、その後 LC - MS により分析してキャップされた RNA % (すなわち、キャップを含む転写 RNA の割合) を測定し、HPLC により分析してこの反応の RNA 収率を決定した。

【0351】

試験したすべての多置換バリアント (D 6 5 3 W、G 8 8 4 P、G 8 8 4 T、G 8 8 4 A、F 8 8 0 Y、N 4 3 7 F、K 3 8 7 N、E 3 5 0 N) が、GAG トリヌクレオチド、e 6 A トリヌクレオチド、m 6 A トリヌクレオチド、または GGA G テトラヌクレオチドのいずれか 1 つの存在下で、対照ポリメラーゼバリアントと同等またはそれより高レベルのキャップされた RNA の割合を有する RNA を生成した (図 8A ~ 8I)。特に、D 6 5 3 W は、対照ポリメラーゼバリアントまたは WT ポリメラーゼに対して、特に m 6 A トリヌクレオチド (約 85 % キャップされた) 及び e 6 A トリヌクレオチド (約 90 % キャップされた) の存在下で、キャップされた RNA の割合を有意に増加させた。図 8B 及び 8C を参照されたい。10

【0352】

試験したすべての多置換バリアント (D 6 5 3 W、G 8 8 4 P、G 8 8 4 T、G 8 8 4 A、F 8 8 0 Y、N 4 3 7 F、K 3 8 7 N、E 3 5 0 N) が、GAG トリヌクレオチドの存在下で、対照ポリメラーゼバリアントより高いまたはそれと同等の全 RNA 収率を生じた (図 8E ~ 8I)。G 8 8 4 A、F 8 8 0 Y、K 3 8 7 N、及び E 3 5 0 N バリアントは、m 6 A トリヌクレオチドの存在下で、対照ポリメラーゼバリアントより高いまたはそれと同等の全 RNA 収率を生じた。20

【0353】

試験したすべての多置換バリアント (D 6 5 3 W、G 8 8 4 P、G 8 8 4 T、G 8 8 4 A、F 8 8 0 Y、N 4 3 7 F、K 3 8 7 N、E 3 5 0 N) が、GAG トリヌクレオチドの存在下で、対照ポリメラーゼバリアントより高収率のキャップされた RNA の割合を生じた (図 8A ~ 8D)。G 8 8 4 A、F 8 8 0 Y、K 3 8 7 N、及び E 3 5 0 N バリアントは、m 6 A トリヌクレオチドの存在下で、対照ポリメラーゼバリアントより高収率のキャップされた RNA の割合を生じた。F 8 8 0 Y は、e 6 A トリヌクレオチドの存在下で、対照ポリメラーゼバリアントより高収率のキャップされた RNA の割合を生じた。30

【0354】

本実施例のIVT 反応をその後、さらに、IVT 反応の望ましくない副産物である二本鎖 RNA (dsRNA) 含量に関して分析し、さらなる IVT 反応と比較した (図 9A ~ 9D)。特に、試験した多置換バリアント (D 6 5 3 W、G 8 8 4 P、G 8 8 4 T、G 8 8 4 A、F 8 8 0 Y、N 4 3 7 F、K 3 8 7 N、E 3 5 0 N) のいずれも、IVT 反応において全 RNA 2 μgあたり約 0.75 ng を超える dsRNA を生成しなかった。これは、試験したすべてのトリヌクレオチド及びテトラヌクレオチドキャップアナログの存在下、IVT 反応において全 RNA 2 μgあたり 2 ~ 5 ng の dsRNA を生じる WT T7 ポリメラーゼとは対照的である。40

【0355】

実施例 8 . G 4 7 A / D 6 5 3 W + C 末端 G の RNA ポリメラーゼは、関連する単一及び二重変異 RNA ポリメラーゼに対して、3' 均一性及びキャッピング効率が向上した RNA 産物を生成する

インビトロ転写反応は、DNA 鑄型、5 mM の等モル NTP、0.5 mM の GAG トリヌクレオチド、及び T7 RNA ポリメラーゼ - (1) WT RNA ポリメラーゼ、(2) G 4 7 A の RNA ポリメラーゼバリアント、(3) G 8 8 4 A の RNA ポリメラーゼバリアント、(4) D 6 5 3 W の RNA ポリメラーゼバリアント、(5) G 4 7 A / D 6 5 3 W の RNA ポリメラーゼバリアント、(6) D 6 5 3 W + C 末端 G の RNA ポリメラーゼバリアント、(7) G 4 7 A / D 6 5 3 W + C 末端 G の RNA ポリメラーゼバリアント、ま50

たは(8)G47A+C末端GのRNAポリメラーゼバリアントを使用して行った。

【0356】

IVT反応のサンプルは、各反応の全長(120分)にわたって収集し、経時的な粗製RNA収率について分析した(図10D)。このIVT反応後、mRNA産物をオリゴdT精製し、その後、3'均一性(図10A)、キャップされたRNA%(すなわち、キャップを含む転写RNAの割合)(図10B)及び完全長産物の割合(すなわち、完全長転写産物を含む全RNAの割合)(図10C)に関して分析した。

【0357】

G47A/D653W+C末端GのRNAポリメラーゼが、試験したポリメラーゼの中で最高の力を発揮し、D653W+C末端GのRNAポリメラーゼ及びG47A+C末端GのRNAポリメラーゼも同様に、優れた品質及び収率のRNAをもたらした。G47A/D653W+C末端GのRNAポリメラーゼは、全RNAの約90%が3'均一性を構成するRNAを生成し、D653W+C末端GのRNAポリメラーゼは、全RNAの約75%が3'均一性を構成するRNAを生成し、G47A+C末端GのRNAは、全RNAの約70%が3'均一性を構成するRNAを生成した。比較のため、WTポリメラーゼは、全RNAの約10%のみが3'均一性を構成するRNAを生成した。試験したD653W変異を含むすべてのポリメラーゼが、90~95%キャップされたRNAを生成した。それと比較して、WTポリメラーゼは、これらの実験では約60%キャップされたRNAを生成したのみであった。RNAポリメラーゼのすべての変異体バリアントは、良好な(>85%)レベルの完全長産物の割合を生じた。さらに、図10Dで実証したように、RNAポリメラーゼの変異体バリアントは、これらの実験で許容可能なRNA収量(反応時間120分で5~9mg/mL)を維持することができた一方で、さらにWTポリメラーゼより高品質(より高い3'均一性及びより高いキャップされたRNAの割合)のRNAを生成した。

【0358】

実施例9.D653W+G47AのRNAポリメラーゼバリアントは、対照ポリメラーゼバリアントに対して、キャッピング効率が向上したRNA産物を生成する
インビトロ転写反応は、DNA鑄型、異なる濃度で4つのうちの1つのキャップアナログ(GGAGキャップ、Gm6AAGキャップ、Gm6AGキャップ、またはGe6AGキャップ)(1~7mMのキャップアナログ)、及びG47A+C末端GのRNAポリメラーゼバリアント(対照ポリメラーゼバリアント)またはG47A+D653WのRNAポリメラーゼバリアントのいずれかを使用して行った。IVT反応後、各実験をLC-MSに供し、キャップされたRNA%(すなわち、キャップを含む転写RNAの割合)を測定した。

【0359】

G47A+D653WのRNAポリメラーゼバリアントは、試験した4つのすべてのキャップアナログで、対照ポリメラーゼバリアントに対して、すべてのキャップアナログ濃度にわたり、組み込まれたキャップアナログの割合が高いRNAを生成した(図11)。

【0360】

実施例10.多置換RNAポリメラーゼバリアントのパネルは、対照ポリメラーゼバリアントに対して、キャッピング効率が向上したRNA産物を生成する
個々のインビトロ転写反応は、DNA鑄型、5mMの等モルNTP、0.5mMのGAGトリヌクレオチド、及び表7に示すT7RNAポリメラーゼバリアントの1つを使用して行った。

【0361】

このIVT反応後、mRNA産物をオリゴdT精製し、その後LC-MSにより分析してキャップされたRNA%(すなわち、キャップを含む転写RNAの割合)を測定し、HPLCにより分析してこの反応のRNA収率を決定した。

10

20

30

40

50

【表7-1】

表7. 実施例9で使用したRNAポリメラーゼバリアント

RNAポリメラーゼバリアント	G 4 7 A+C末端Gに対して 正規化したRNA収率
D 6 5 3 T+G 8 8 4 S+G 4 7 A	1. 3 1
WT	1. 2 8
G 8 8 4 S+K 3 8 7 N+G 4 7 A	1. 2 0
D 3 5 1 V+E 3 5 0 N+G 4 7 A+C末端G	1. 1 6
G 8 8 4 T+G 4 7 A	1. 1 2
E 3 5 0 A+G 4 7 A+C末端G	1. 1 1
D 3 5 1 V+E 3 5 0 W+G 4 7 A+C末端G	1. 0 9
K 3 8 7 H+G 4 7 A+C末端G	1. 0 6
G 4 7 A+C末端G	1. 0 0
E 3 5 0 N+G 4 7 A+C末端G	0. 9 8
D 6 5 3 K+G 4 7 A+C末端G	0. 9 6
E 3 5 0 K+G 4 7 A+C末端G	0. 9 6
D 3 5 1 V+E 3 5 0 K+K 3 8 7 S+G 4 7 A+C末 端G	0. 9 3
D 6 5 3 H+G 4 7 A+C末端G	0. 9 3
E 3 5 0 K+K 3 8 7 H+G 4 7 A+C末端G	0. 8 9
D 6 5 3 Y+G 4 7 A+C末端G	0. 8 9
D 6 5 3 T+G 4 7 A+C末端G	0. 8 2
D 3 5 1 V+E 3 5 0 A+K 3 8 7 S+G 4 7 A+C末 端G	0. 7 6
E 3 5 0 K+K 3 8 7 N+G 4 7 A+C末端G	0. 7 5
E 3 5 0 N+K 3 8 7 N+G 4 7 A+C末端G	0. 7 5
D 6 5 3 Q+G 4 7 A+C末端G	0. 6 8
D 3 5 1 V+E 3 5 0 K+K 3 8 7 H+G 4 7 A+C末 端G	0. 6 8
D 6 5 3 S+G 4 7 A+C末端G	0. 6 7
G 8 8 4 P+G 4 7 A	0. 6 7
K 3 8 7 S+G 4 7 A+C末端G	0. 6 6
D 6 5 3 A+G 4 7 A+C末端G	0. 6 5

10

20

30

40

50

【表7-2】

E 3 5 0 N + K 3 8 7 S + G 4 7 A + C 末端 G	0. 6 5
D 3 5 1 V + E 3 5 0 A + K 3 8 7 H + G 4 7 A + C 末端 G	0. 6 4
D 3 5 1 V + E 3 5 0 N + K 3 8 7 S + G 4 7 A + C 末端 G	0. 6 4
P 6 5 7 A + G 4 7 A + C 末端 G	0. 6 3
G 8 8 4 T + K 3 8 7 N + G 4 7 A	0. 6 0
D 3 5 1 V + E 3 5 0 A + K 3 8 7 N + G 4 7 A + C 末端 G	0. 6 0
D 3 5 1 V + E 3 5 0 W + K 3 8 7 H + G 4 7 A + C 末端 G	0. 5 8
D 3 5 1 V + E 3 5 0 K + K 3 8 7 N + G 4 7 A + C 末端 G	0. 5 8
D 6 5 3 N + G 4 7 A + C 末端 G	0. 5 6
D 6 5 3 L + G 4 7 A + C 末端 G	0. 5 0
E 3 5 0 A + K 3 8 7 N + G 4 7 A + C 末端 G	0. 4 9
E 3 5 0 W + K 3 8 7 N + G 4 7 A + C 末端 G	0. 4 6
D 6 5 3 G + G 4 7 A + C 末端 G	0. 4 2
E 3 5 0 W + K 3 8 7 H	0. 4 1
G 8 8 4 P + K 3 8 7 N + G 4 7 A	0. 2 4

10

20

30

【0362】

表7に示す42種の試験した多置換バリアントのうち41種が、GAGトリヌクレオチドの存在下で、対照ポリメラーゼバリアント(G 4 7 A + C 末端 G)または野生型RNAポリメラーゼより高い相対量のキャップされたRNAの割合を生じた(図12)。以下を含めたいいくつかのバリアントは、85%超キャップされたRNAを生成した。G 4 7 A + K 3 8 7 N + C 末端 T、E 3 5 0 W + K 3 8 7 N + G 4 7 A + C 末端 G、D 3 5 1 V + E 3 5 0 W + K 3 8 7 H + G 4 7 A + C 末端 G、G 4 7 A + D 6 5 3 T + C 末端 A、D 3 5 1 V + E 3 5 0 W + G 4 7 A + C 末端 G、D 3 5 1 V + E 3 5 0 K + K 3 8 7 N + G 4 7 A + C 末端 G、K 3 8 7 N + G 4 7 A + C 末端 G、D 3 5 1 V + E 3 5 0 K + K 3 8 7 S + G 4 7 A + C 末端 G、及びD 3 5 1 V + E 3 5 0 A + K 3 8 7 N + G 4 7 A + C 末端 G。

【0363】

実施例11.多置換RNAポリメラーゼバリアントは、低濃度のGGAGキャップアナログにて、高レベルのキャッピング効率でRNA産物を生成する
インビトロ転写反応は、DNA鑄型、6mMの等モルNTP、可変量のGGAGテトラヌクレオチドキャップアナログ(0.6mM / 0.1 : 1 GGAG : NTP、0.8mM、1.0mM、1.2mM / 0.2 : 1 GGAG : NTP、1.4mM、または1.6mM)及び0.025mg / mLのT7RNAポリメラーゼ-(1)G 4 7 A + C 末端 G(対照ポリメラーゼバリアント、G 4 7 A + C 末端 G)、(2)D 5 6 3 T + G 4 7 A + C 末

40

50

端 G、(3) D 6 5 3 W + G 4 7 A、(4) E 3 5 0 W + D 3 5 1 V + G 4 7 A + C 末端 G、(5) D 6 5 3 T + G 4 7 A + C 末端 S (G 8 8 4 S)、(6) E 3 5 0 W + K 3 8 7 N + G 4 7 A + C 末端 G、または(7) D 6 5 3 T + K 3 8 7 N + G 4 7 A + C 末端 G を使用して行った。

【0364】

このIVT反応後、mRNA産物をオリゴdT精製し、その後LC-MSにより分析してキャップされたRNA%（すなわち、キャップを含む転写RNAの割合）を測定し、HPLCにより分析してこの反応のRNA収率を決定した。

【0365】

試験したすべての多置換バリアントが、GGAGキャップアナログの存在下で、GGAGアナログの濃度に関係なく、対照ポリメラーゼバリアントよりも高レベルでキャップされたRNAの割合を有するRNAを生成した（図13B）。GGAGキャップアナログの最低試験濃度（0.6 mM）でも、すべての多置換バリアントが、少なくとも80%キャップされたRNAを生成し、対照ポリメラーゼバリアントによって生成された45%キャップされたRNAよりもかなり高かった。1.6 mMのGGAGキャップアナログでは、試験したすべてのバリアントが約93~97%キャップされたRNAを生成した。10

【0366】

実施例12. 多置換RNAポリメラーゼバリアントは、DNA鑄型に関係なく高品質のRNA産物を生成する

インビトロ転写反応は、3種の異なるDNA鑄型（構築物1、2、及び3）、6 mMの等モルNTP、1.2 mMのGGAGキャップアナログ、ならびにT7RNAポリメラーゼ-（1）G 4 7 A + C 末端 G の RNA ポリメラーゼバリアント（対照ポリメラーゼバリアント、G 4 7 A + C 末端 G ）、（2）D 6 5 3 W + G 4 7 A の RNA ポリメラーゼバリアント、（3）D 6 5 3 T + K 3 8 7 N + G 4 7 A + C 末端 G の RNA ポリメラーゼバリアント、（4）E 3 5 0 W + D 3 5 1 V + G 4 7 A + C 末端 G の RNA ポリメラーゼバリアント、（5）E 3 5 0 W + K 3 8 7 N + G 4 7 A + C 末端 G の RNA ポリメラーゼバリアント、または（6）D 6 5 3 T + G 4 7 A + C 末端 G の RNA ポリメラーゼバリアントを使用して行った。20

【0367】

このIVT反応後、mRNA産物をオリゴdT精製し、その後LC-MSにより分析してキャップされたRNA%（すなわち、キャップを含む転写RNAの割合）を測定し、HPLCにより分析してこの反応のRNA収率を決定した。30

【0368】

試験したすべての多置換バリアントが、3種のすべてのDNA鑄型について、GGAGテトラヌクレオチドの存在下で、90~95%キャップされたRNAを有するRNAを生成した（図14A）。各バリアントは、対照ポリメラーゼバリアントより高レベルでキャップされたRNAの割合を生じた。

【0369】

Triis R P（逆相）法を使用して、テールされたRNAの割合（すなわち、ポリアテールを含む転写RNAの割合）を評価した。多置換バリアントは、3種のすべてのDNA鑄型について、対照バリアントに対して同等のテーリング%（90%テールされた）を有するRNAを生成した（図14B）。

【0370】

逆相HPLC法を使用して、転写RNAの純度を評価した。多置換バリアントは、3種のすべてのDNA鑄型について、対照バリアント及びWTポリメラーゼに対して同等の純度（約95%の純度）を有するRNAを生成した（図14C）。

【0371】

構築物1から生成されたRNA転写産物の3'均一性は、RNase T1消化を使用して測定した。これらの多置換バリアントを使用して生成したRNAは、対照ポリメラーゼバリアントに対して、高い3'末端均一性の割合を有しており（図14D）、全RNAの約4050

95%が3'均一性を有していた。

【0372】

本実施例のIVT反応後、標準dsRNA ELISAを使用して、dsRNA混入物質（例えば、40ヌクレオチド塩基対より長い）を評価した。多置換バリアント及び対照バリアントから得られたすべてのIVT反応混合物は、3種のすべてのDNA鑄型について、約0.015%w/w未満のdsRNAを含んでいた（図14E）。特に、3種のすべてのDNA鑄型について、D653T+K387N+G47A+C末端GのRNAポリメラーゼバリアント、E350W+D351V+G47A+C末端GのRNAポリメラーゼバリアント、E350W+K387N+G47A+C末端GのRNAポリメラーゼバリアント、及びD653T+G47A+C末端GのRNAポリメラーゼバリアントから得られたIVT反応混合物は、0.005%w/w未満のdsRNAを含んでいた。
10

【0373】

実施例13.多置換RNAポリメラーゼバリアントは、高品質のRNA産物を生成するインビトロ転写反応は、DNA鑄型、6mMの等モルNTP、1.5mMのGGAGキヤップアナログ、及びT7RNAポリメラーゼ-(1)野生型RNAポリメラーゼ、(2)G47A+C末端GのRNAポリメラーゼバリアント、(3)E350W+K387NのRNAポリメラーゼバリアント、(4)E350W+D351VのRNAポリメラーゼバリアント、または(5)K387N+D653TのRNAポリメラーゼバリアント、(6)E350W+K387N+G47A+C末端GのRNAポリメラーゼバリアント、(7)E350W+D351V+G47A+C末端GのRNAポリメラーゼバリアント、または(8)K387N+D653T+G47A+C末端GのRNAポリメラーゼバリアントを使用して行った。
20

【0374】

このIVT反応後、mRNA産物をオリゴdT精製し、その後LC-MSにより分析してキャップされたRNA%（すなわち、キャップを含む転写RNAの割合）を測定し、HPLCにより分析してこの反応のRNA収率を決定した。

【0375】

本実施例で試験した多置換バリアントのほとんどが、GGAGテトラヌクレオチドの存在下で、野生型ポリメラーゼと同等の収率の約5mg/mLの全RNAで全RNAを生成した（図15A）。
30

【0376】

本実施例で試験したすべての多置換バリアントが、GGAGテトラヌクレオチドの存在下で、野生型ポリメラーゼバリアント及びG47A+C末端GのRNAポリメラーゼバリアントに対して、多くの量のキャップされたRNAを有するRNAを生成した（図15B）。E350W+K387NのRNAポリメラーゼバリアント、E350W+D351VのRNAポリメラーゼバリアント、K387N+D653TのRNAポリメラーゼバリアント、E350W+K387N+G47A+C末端GのRNAポリメラーゼバリアント、E350W+D351V+G47A+C末端GのRNAポリメラーゼバリアント、及びK387N+D653T+G47A+C末端GのRNAポリメラーゼバリアントの各々によって生成された全RNAの90~95%が、GGAGテトラヌクレオチドキヤップを含んでいた。
40

【0377】

標準dsRNA ELISAを使用して、本実施例のIVT反応により生じたdsRNA（例えば、40ヌクレオチド塩基対より長い）を評価した。二重変異ポリメラーゼバリアント（E350W+K387N、E350W+D351V、及びK387N+D653T）は、約0.4%~0.6%wt/wtのdsRNA/全RNAを生成した（図15C）。他の変異体バリアント（E350W+K387N+G47A+C末端G、E350W+D351V+G47A+C末端G、及びK387N+D653T+G47A+C末端G）は、0.015%wt/wt未満のdsRNA/全RNAを生成した。

【0378】

10

20

30

40

50

逆相 HPLC 法を使用して、転写 RNA の純度を評価した。本実施例で試験したすべての多置換バリアントは、G47A+C 末端 G バリアント及び野生型ポリメラーゼ（約 90 % の純度）に対して、同等の純度で RNA を生成した（図 15 D）。

【 0379 】

Triis RP（逆相）法を使用して、テールされた RNA の割合（すなわち、ポリ A テールを含む転写 RNA の割合）を評価した。本実施例で試験したすべての多置換バリアントは、G47A+C 末端 G バリアント及び野生型ポリメラーゼ（85 % テールされた）に対して、同等のテーリング % で RNA を生成した（図 15 E）。

【 0380 】

実施例 14. 多置換 RNA ポリメラーゼバリアントは、生成した RNA のインデルの増加 10 も点突然変異の増加も引き起こさない

インビトロ転写反応は、DNA 鑄型、6 mM の等モル NTP、1.5 mM の G G A G キャップアナログ、及び T7RNA ポリメラーゼ - (1) G47A+C 末端 G バリアント、(2) D653T+G47A+C 末端 G バリアント、(3) D653W+G47A バリアント、(4) E350W+K387N+G47A+C 末端 G バリアント、(5) E350W+D351V+G47A+C 末端 G バリアント、または(6) D653+K387N+G47A+C 末端 G バリアントを使用して行った。

【 0381 】

生成した mRNA を、次世代シーケンシングを使用して評価し、生成した RNA 配列の挿入及び削除（インデル）ならびに点突然変異を調べた。重要なことには、試験したポリメラーゼバリアントのいずれも、多数のインデルまたは点突然変異を伴う mRNA を生成しなかった。試験したすべてのバリアントは、0.0 ~ 0.4 % のインデルの mRNA を生成し、野生型 RNA ポリメラーゼに関連するインデルパーセンテージの閾値を下回った。従って、本実施例は、試験したポリメラーゼバリアントまたはそれらの個々の突然変異のいずれも、この酵素の忠実度に悪影響を及ぼさないことを実証した。

【 0382 】

本明細書に開示するすべての参考文献、特許及び特許出願は、場合によっては、当該文書全体を包含し得る、各々が引用される主題に関して参照することより組み込まれる。

【 0383 】

本明細書及び特許請求の範囲で使用される不定冠詞「a」及び「an」は、特段の明確な指示がない限り、「少なくとも 1 つ」を意味すると理解されるべきである。

【 0384 】

同様に、特段の明確な指示がない限り、複数のステップまたは行為を含む本明細書で主張される任意の方法において、該方法のステップまたは行為の順序は、該方法のステップまたは行為が列挙される順序に必ずしも限定されないこともまた理解されたい。

【 0385 】

特許請求の範囲及び上記の明細書において、「含む（comprising）」、「含む（including）」、「有する（carrying）」、「有する（having）」、「含む（containing）」、「含む（involving）」、「保持する」、「～からなる（composed of）」等のすべての移行句は、オープンエンドであること、すなわち、含むがそれに限定されないことを意味すると理解されるべきである。米国特許庁特許審査便覧、セクション 2111.03 に記載のとおり、「～からなる（consisting of）」及び「～から本質的になる（consisting essentially of）」という移行句のみが、それぞれ、クローズドまたはセミクローズドの移行句であるものとする。

10

20

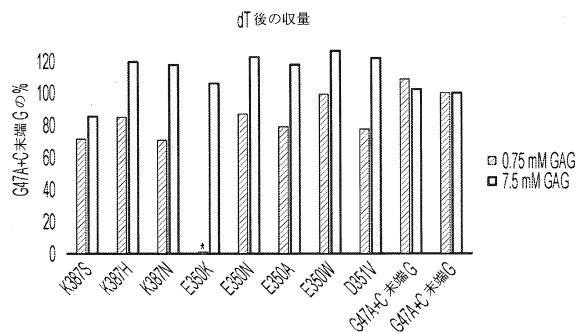
30

40

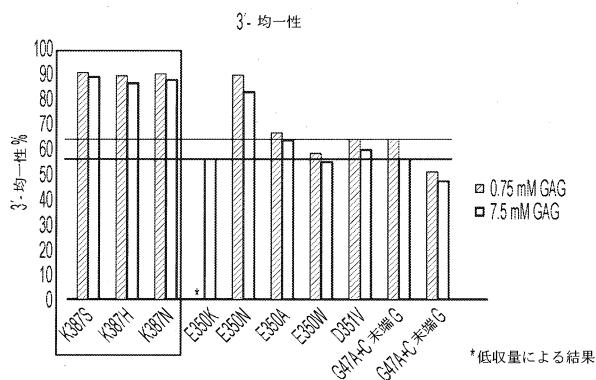
50

【図面】

【図 1 A】



【図 1 B】



10

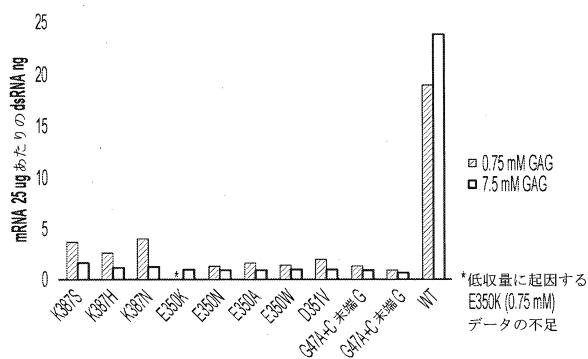
20

30

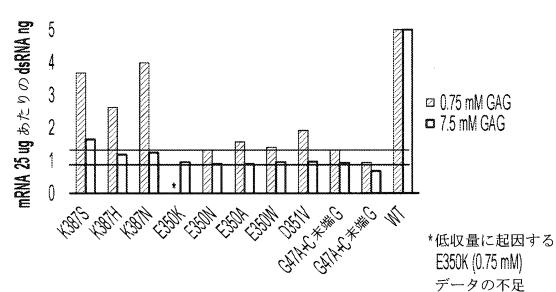
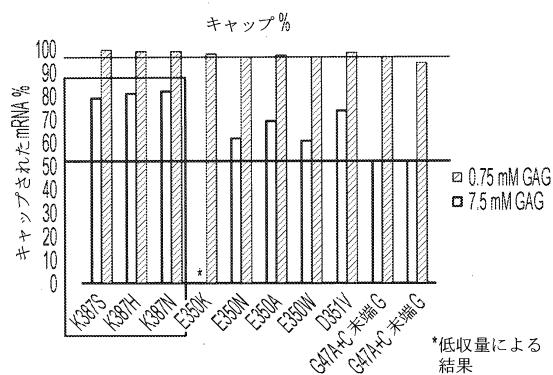
40

50

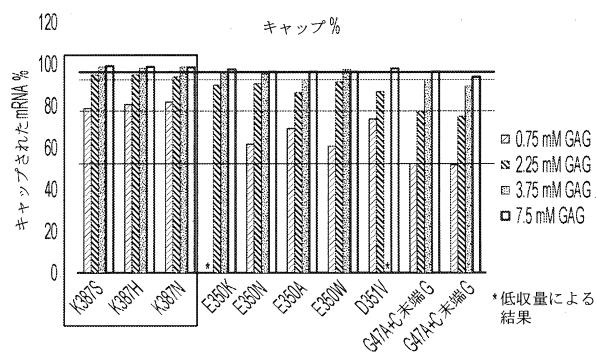
【図 1 C】



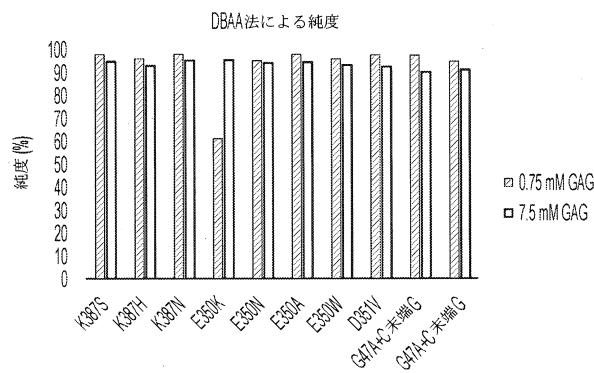
【図 1 D】



【図 1 E】



【図 1 F】



10

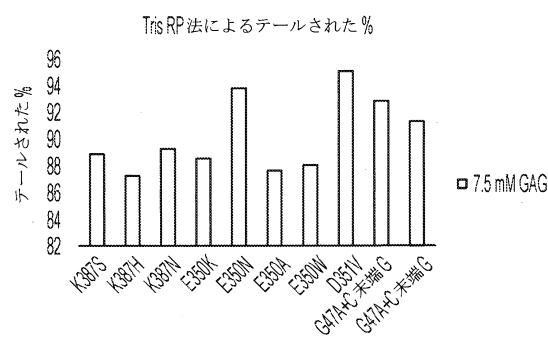
20

30

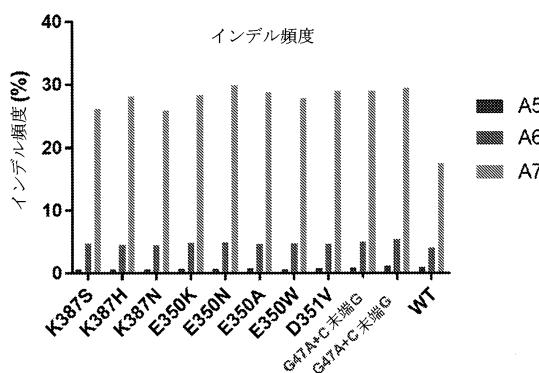
40

50

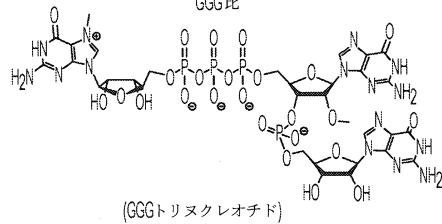
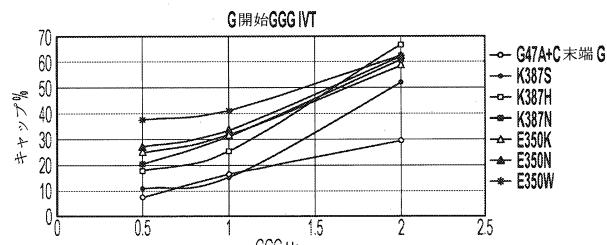
【図 1 G】



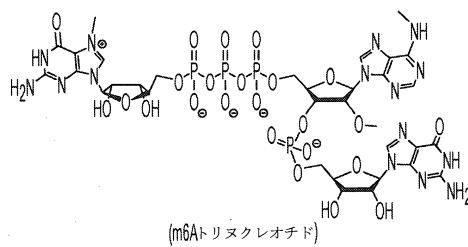
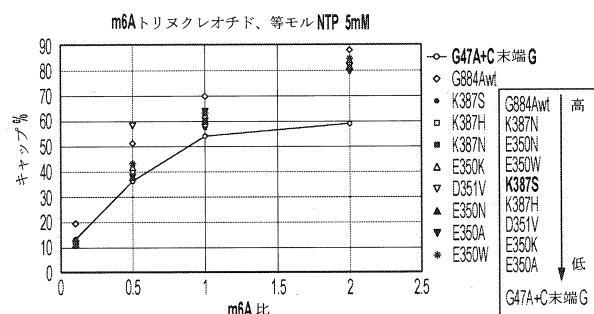
【図 1 H】



【図2A】



【図2B】



10

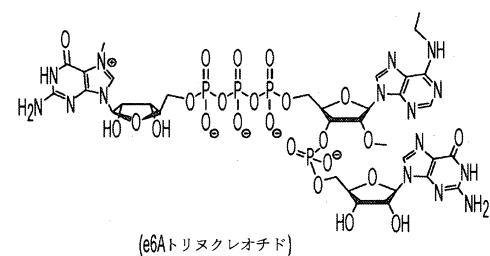
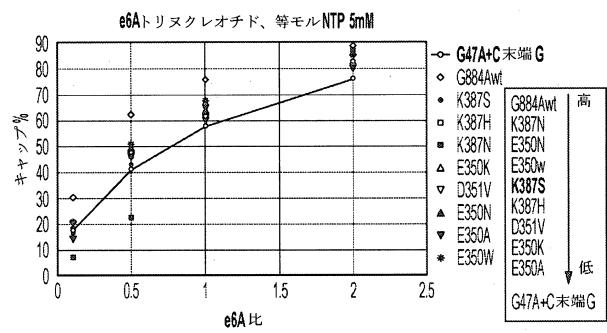
20

30

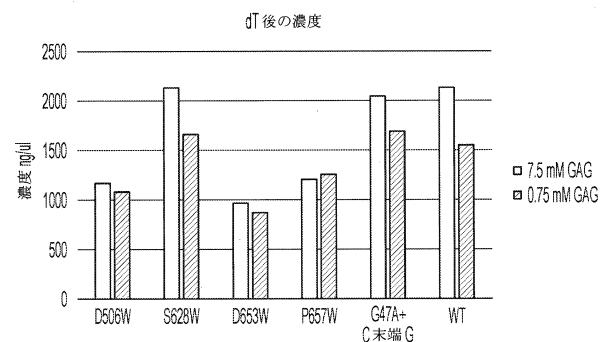
40

50

【図2C】

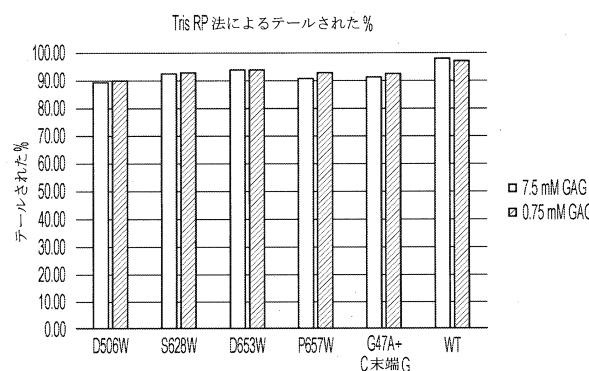


【図3A】

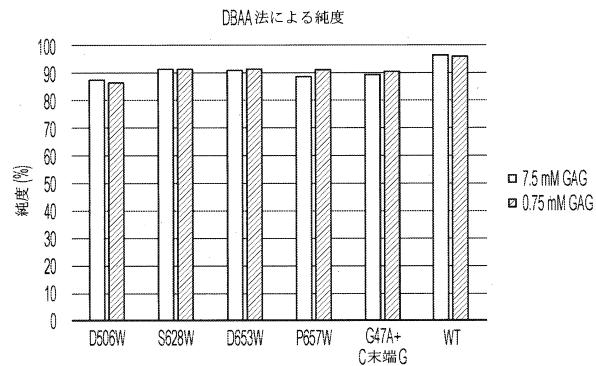
□ 7.5 mM GAG
▨ 0.75 mM GAG

50

【図3B】



【図3C】



10

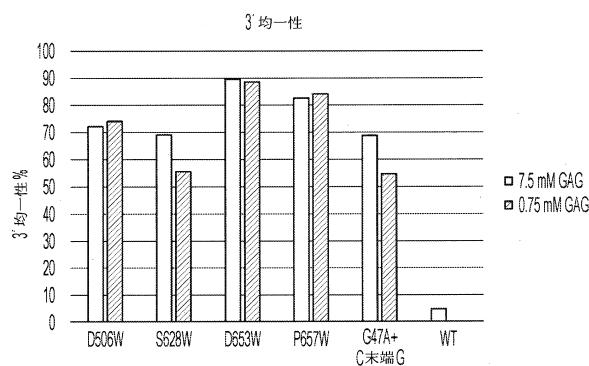
20

30

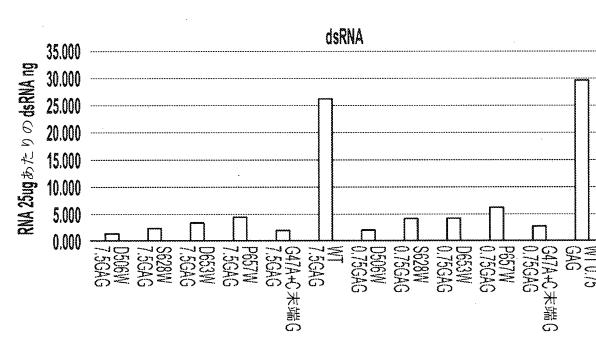
40

50

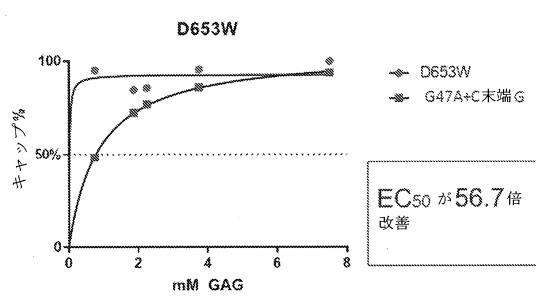
【図3D】



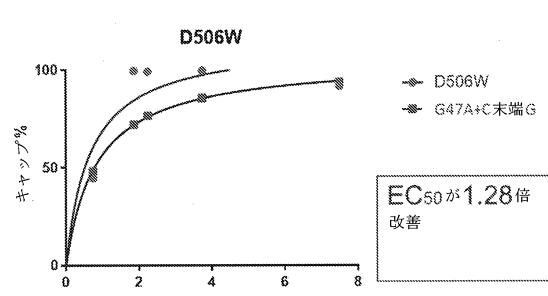
【図3E】



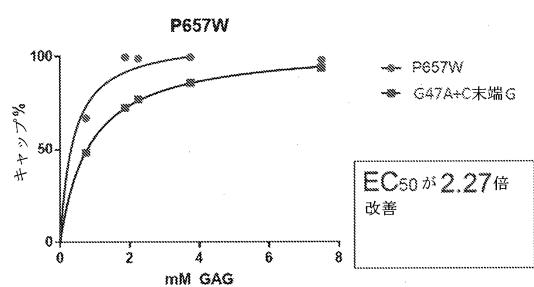
【図4A】



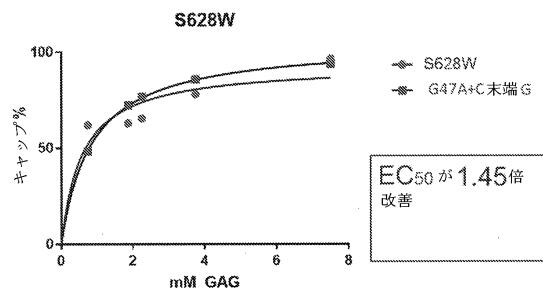
【図4B】



【図4 C】



【図4 D】



10

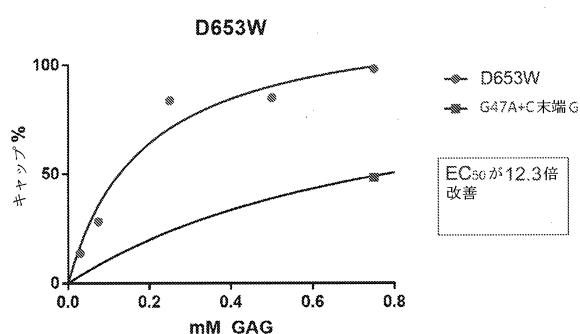
20

30

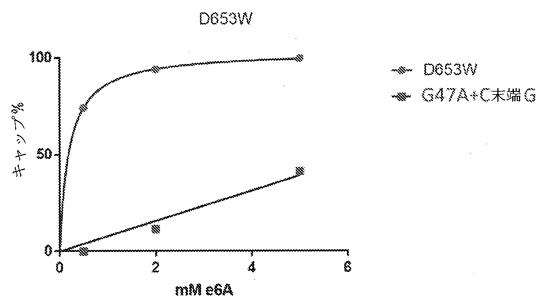
40

50

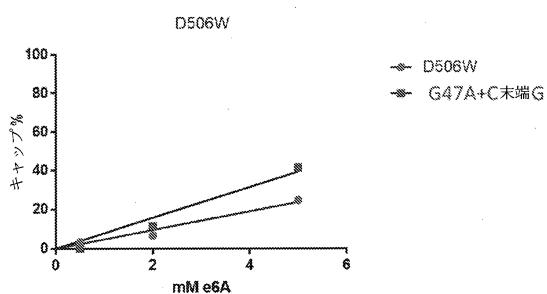
【図4 E】



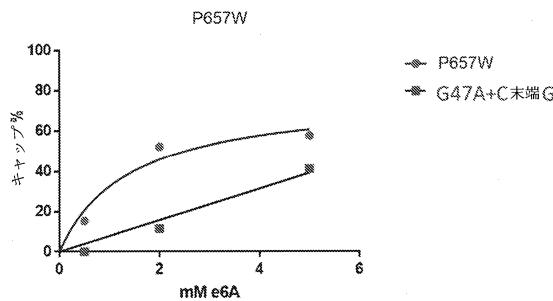
【図5 A】



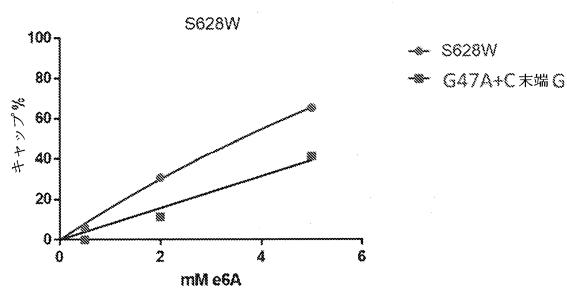
【図5 B】



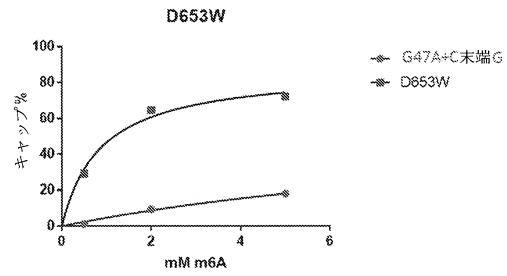
【図5 C】



【図 5 D】

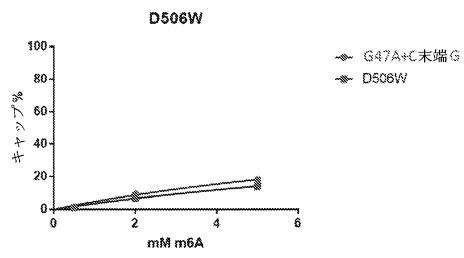


【図 6 A】

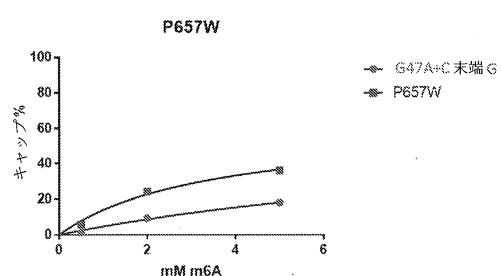


10

【図 6 B】



【図 6 C】



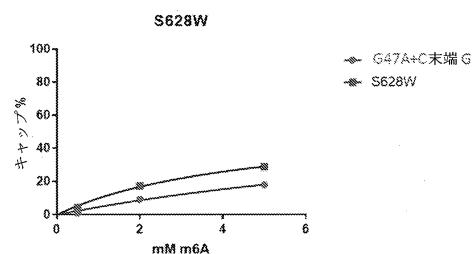
20

30

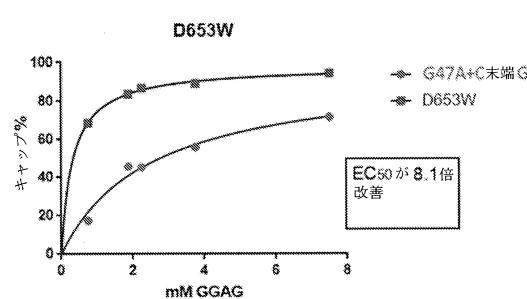
40

50

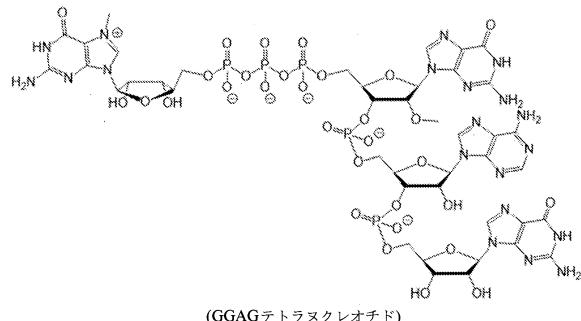
【図 6 D】



【図 7】

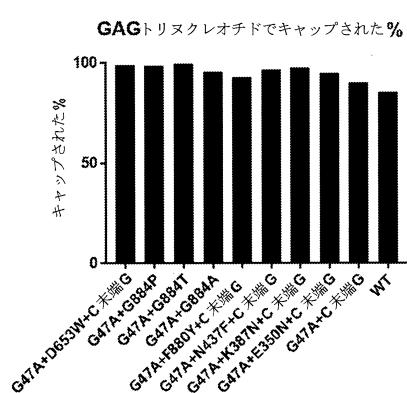


10

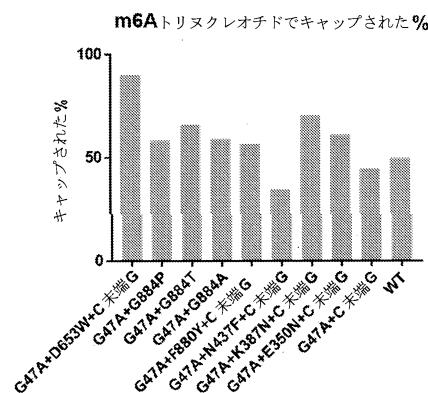


20

【図 8 A】



【図 8 B】

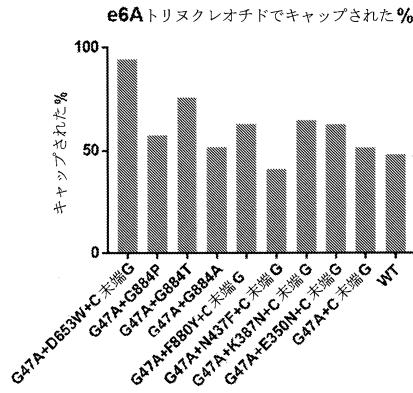


30

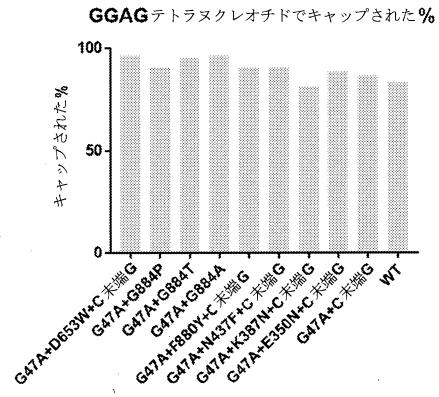
40

50

【図 8 C】

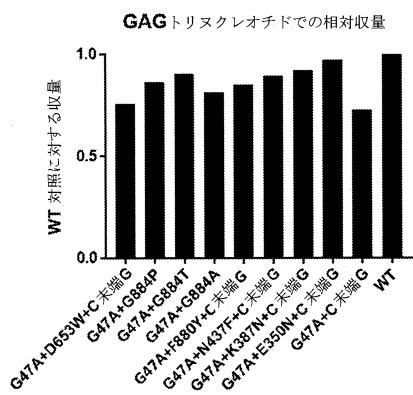


【図 8 D】

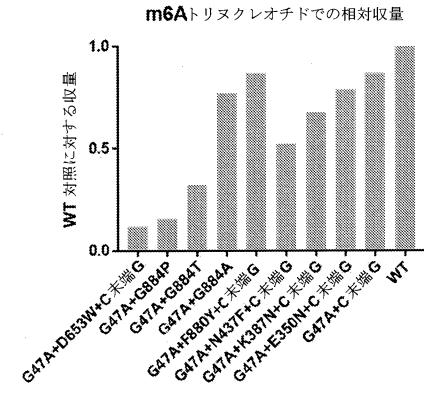


10

【図 8 E】

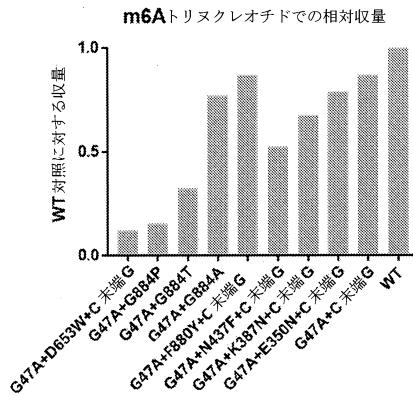


【図 8 F】

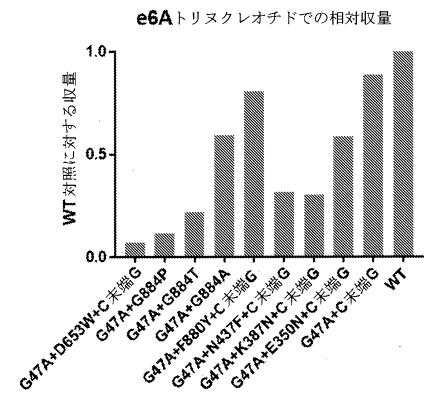


20

【図 8 G】



【図 8 H】

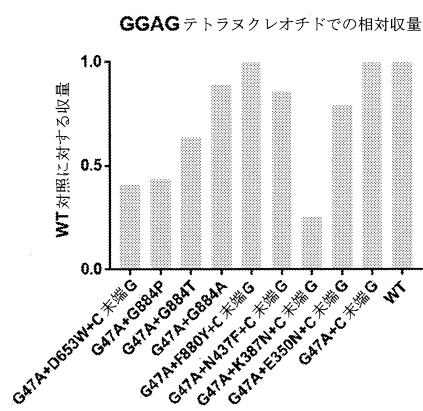


30

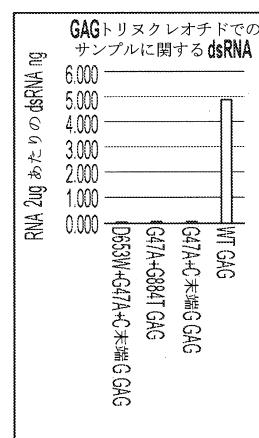
40

50

【図 8 I】

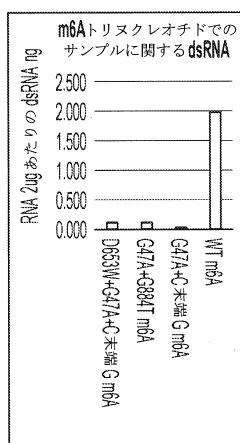


【図 9 A】

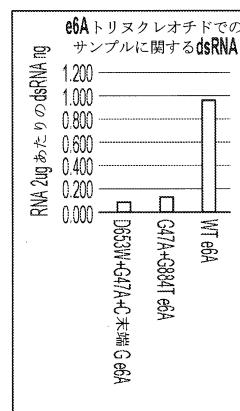


10

【図 9 B】



【図 9 C】



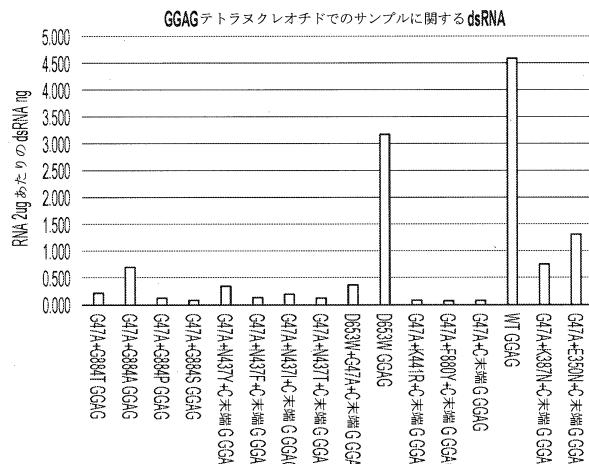
20

30

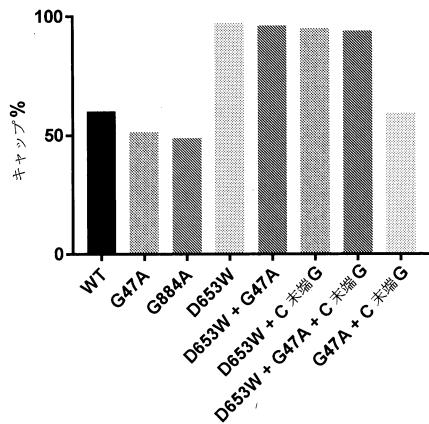
40

50

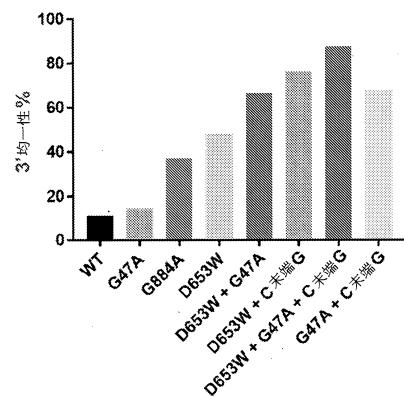
【 図 9 D 】



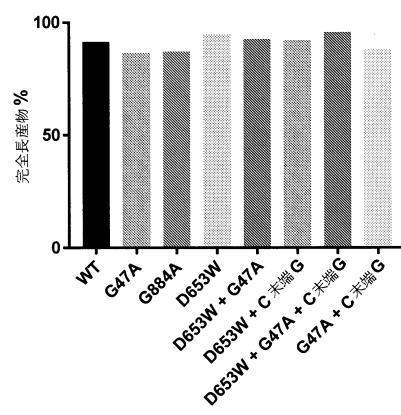
【図10B】



【 四 10A 】



【 义 1 0 C 】



10

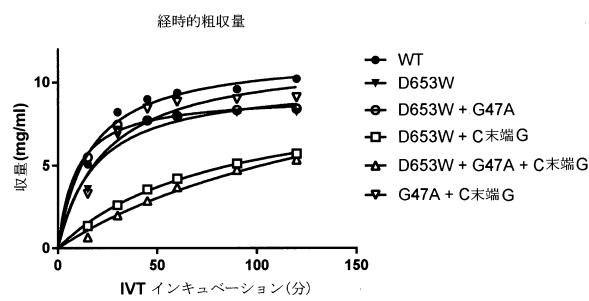
20

30

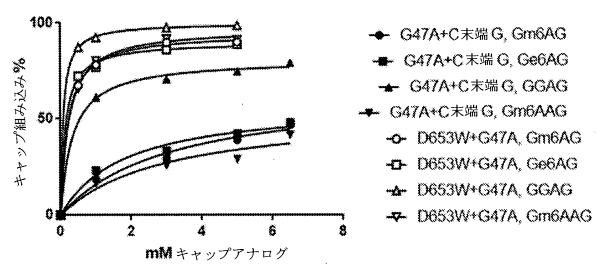
40

50

【図 10 D】

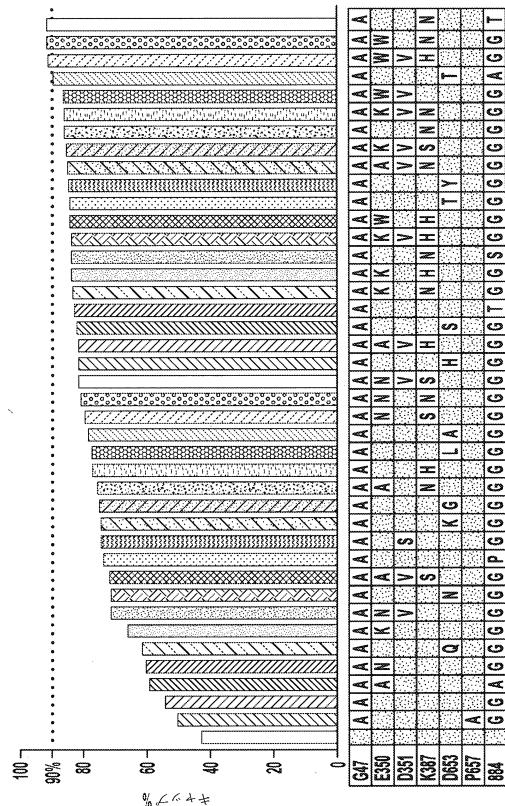


【図 11】

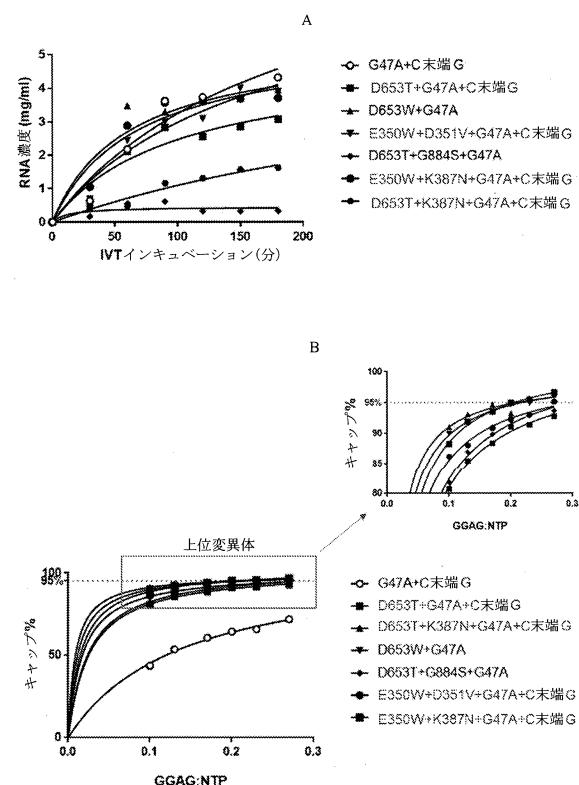


10

【図 12】



【図 13】



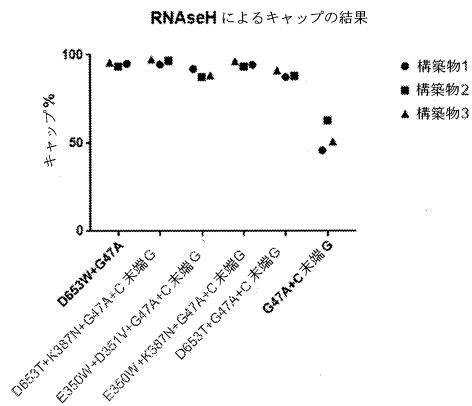
20

30

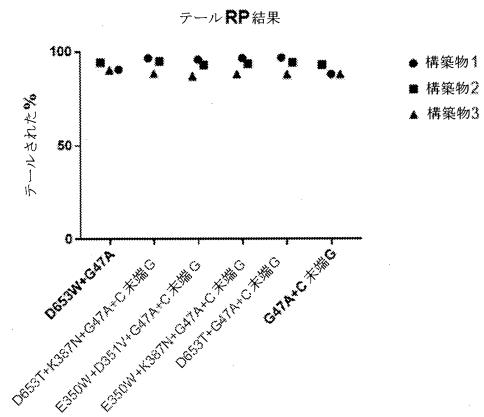
40

50

【図 14 A】



【図 14 B】



10

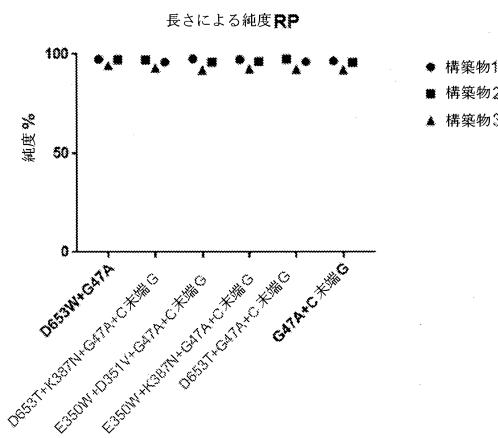
20

30

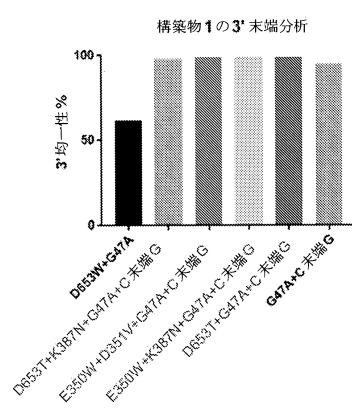
40

50

【図 14 C】

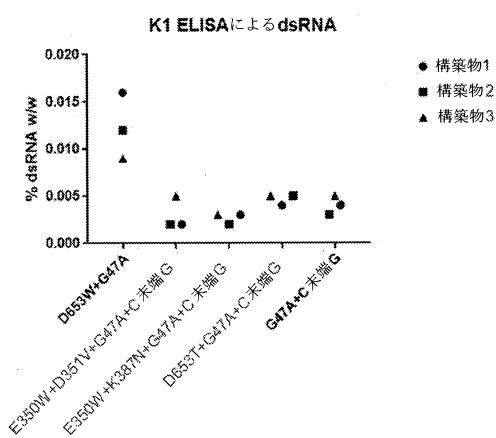


【図 14 D】

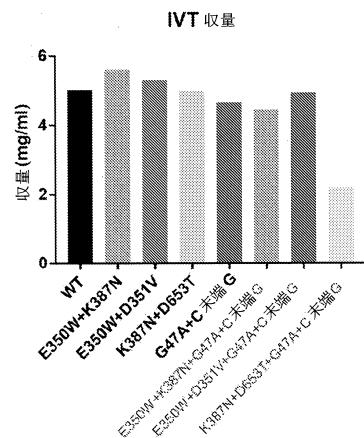


50

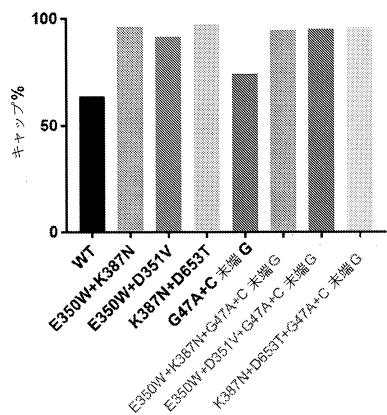
【図 14 E】



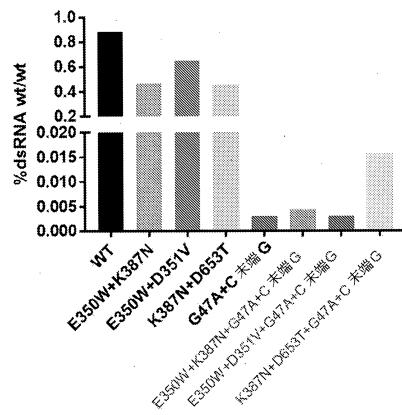
【図 15 A】



【図 15 B】



【図 15 C】



10

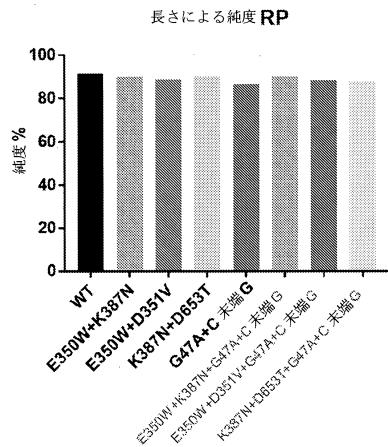
20

30

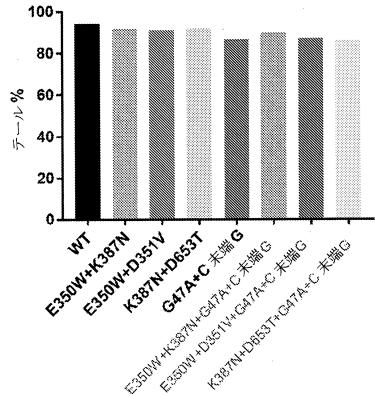
40

50

【図 15 D】



【図 15 E】



10

【配列表】

20225210940000001.app

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2020/018779
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER <i>C12N 15/01 (2006.01) C12N 9/00 (2006.01)</i>		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PATENW, CAPLUS, BIOSIS, EMBASE, MEDLINE. Keywords: C12N/1247, C12Y207/07006, T7 Polymerase, T7RNAP, RNAPOL, 350, 351, 387, 437, 441, 506, 632, 653, 628, 657, 880, 884, mutant, variant, substitution and similar keywords.		
GenomeQuest: SEQ ID NO: 1 Applicant/Inventor names searched in Patentscope, Google, Google Scholar, and IP Australia internal databases.		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	Documents are listed in the continuation of Box C	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 4 May 2020		Date of mailing of the international search report 04 May 2020
Name and mailing address of the ISA/AU AUSTRALIAN PATENT OFFICE PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA Email address: pct@ipaaustralia.gov.au		Authorised officer Brad Hoard AUSTRALIAN PATENT OFFICE (ISO 9001 Quality Certified Service) Telephone No. +61262832586

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

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2020/018779

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

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

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
the subject matter listed in Rule 39 on which, under Article 17(2)(a)(i), an international search is not required to be carried out, including

2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a)

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

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

See Supplemental Box for Details

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- | | |
|-------------------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> | The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee. |
| <input type="checkbox"/> | The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation. |
| <input checked="" type="checkbox"/> | No protest accompanied the payment of additional search fees. |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT	International application No. PCT/US2020/018779
Supplemental Box	
<p>Continuation of: Box III</p> <p>This International Application does not comply with the requirements of unity of invention because it does not relate to one invention or to a group of inventions so linked as to form a single general inventive concept.</p> <p>This Authority has found that there are different inventions based on the following features that separate the claims into distinct groups:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Invention 1: directed to claims 2, 17 (completely); and 1, 14-16, 29-31, 33, 37-38, 40-52 (partially). Invention 1 is drawn to a ribonucleic acid (RNA) polymerase variant comprising an RNA polymerase that comprises an amino acid substitution at, at least, position E350, and related methods. • Invention 2: directed to claims 3, 18 (completely); and 1, 14-16, 29-30, 34, 38, 40-52 (partially). Invention 2 is drawn to a ribonucleic acid (RNA) polymerase variant comprising an RNA polymerase that comprises an amino acid substitution at, at least, position D351, and related methods. • Invention 3: directed to claims 4, 19 (completely); and 1, 14-16, 29, 31-32, 35, 37, 39-52 (partially). Invention 3 is drawn to a ribonucleic acid (RNA) polymerase variant comprising an RNA polymerase that comprises an amino acid substitution at, at least, position K351, and related methods. • Invention 4: directed to claims 5, 20 (completely); and 1, 14-15, 40-52 (partially). Invention 4 is drawn to a ribonucleic acid (RNA) polymerase variant comprising an RNA polymerase that comprises an amino acid substitution at, at least, position N437, and related methods. • Invention 5: directed to claims 6, 21 (completely); and 1, 14-15, 40-52 (partially). Invention 5 is drawn to a ribonucleic acid (RNA) polymerase variant comprising an RNA polymerase that comprises an amino acid substitution at, at least, position K441, and related methods. • Invention 6: directed to claims 7, 22 (completely); and 1, 14-15, 40-52 (partially). Invention 6 is drawn to a ribonucleic acid (RNA) polymerase variant comprising an RNA polymerase that comprises an amino acid substitution at, at least, position D506, and related methods. • Invention 7: directed to claims 8, 23 (completely); and 1, 14-16, 40-52 (partially). Invention 7 is drawn to a ribonucleic acid (RNA) polymerase variant comprising an RNA polymerase that comprises an amino acid substitution at, at least, position R632, and related methods. • Invention 8: directed to claims 9, 24 (completely); and 1, 14-16, 29, 32, 36, 39, 40-52 (partially). Invention 8 is drawn to a ribonucleic acid (RNA) polymerase variant comprising an RNA polymerase that comprises an amino acid substitution at, at least, position D653, and related methods. • Invention 9: directed to claims 10, 25 (completely); and 1, 14-15, 40-52 (partially). Invention 9 is drawn to a ribonucleic acid (RNA) polymerase variant comprising an RNA polymerase that comprises an amino acid substitution at, at least, position S628, and related methods. • Invention 10: directed to claims 11, 26 (completely); and 1, 14-16, 40-52 (partially). Invention 10 is drawn to a ribonucleic acid (RNA) polymerase variant comprising an RNA polymerase that comprises an amino acid substitution at, at least, position P657, and related methods. • Invention 11: directed to claims 12, 27 (completely); and 1, 14-15, 40-52 (partially). Invention 11 is drawn to a ribonucleic acid (RNA) polymerase variant comprising an RNA polymerase that comprises an amino acid substitution at, at least, position F880, and related methods. 	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT	International application No. PCT/US2020/018779
Supplemental Box	
<ul style="list-style-type: none"> Invention 12: directed to claims 13, 28 (completely) and 1, 14-16, 40-52 (partially). Invention 12 is drawn to a ribonucleic acid (RNA) polymerase variant comprising an RNA polymerase that comprises an amino acid substitution at, at least, position G884, and related methods. 	
<p>PCT Rule 13.2, first sentence, states that unity of invention is only fulfilled when there is a technical relationship among the claimed inventions involving one or more of the same or corresponding special technical features. PCT Rule 13.2, second sentence, defines a special technical feature as a feature which makes a contribution over the prior art.</p> <p>When there is no special technical feature common to all the claimed inventions there is no unity of invention.</p> <p>In the above groups of claims, the identified features may have the potential to make a contribution over the prior art but are not common to all the claimed inventions and therefore cannot provide the required technical relationship. The only feature common to all of the claimed inventions and which provides a technical relationship among them is a variant RNA polymerase.</p> <p>However this feature does not make a contribution over the prior art because it is disclosed in:</p> <p>WO2019/005539 A1 (CODEXIS, INC.) 03 January 2019</p> <p>US2016/0032261 A1 (ROCHE DIAGNOSTICS, INC.) 04 February 2016</p> <p>Therefore in the light of this document this common feature cannot be a special technical feature. Therefore there is no special technical feature common to all the claimed inventions and the requirements for unity of invention are consequently not satisfied <i>a posteriori</i>.</p> <p>Please note, search and opinion has been established for all inventions.</p>	
30	
40	
Form PCT/ISA/210 (Supplemental Box) (July 2019)	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		International application No. PCT/US2020/018779
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2019/005540 A1 (CODEXIS, INC.) 03 January 2019 Abstract; [0006]; SEQ ID NOS: 3, 7, 15, 17, 19, 23, 31, 37;	10
A	US 2011/0081374 A1 (BUBLOT et al.) 07 April 2011 Abstract; [0159]; SEQ ID NO: 49	
A	WO 2019/005539 A1 (CODEXIS, INC.) 03 January 2019 Abstract; SEQ ID NO: 18; 27, 28, 31, 33, 39	
A	US 2015/0376581 A1 (TECHNISCHE UNIVERSITAT DORTMUND) 31 December 2015 Abstract; claim 12; SEQ ID NOS: 4-6	
A	US 9,163, 246 B2 (BARNES) 20 October 2015 Abstract; SEQ ID NO: 7, 8, 41, 53, 61, 62	20
A	US 2016/0032261 A1 (ROCHE DIAGNOSTIC OPERATIONS, INC.) 04 February 2016 Abstract; SEQ ID NO: 46	
A	US 2015/0368625 A1 (MASSACHUSETTS INSTITUTE OF TECHNOLOGY) 24 December 2015 Abstract; SEQ ID NO: 2	
A	US 2018/0073028 A1 (THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA) 15 March 2018 Abstract; [0129]; SEQ ID NO: 222	
A	WO 2013/050609 A1 (BIOMERIEUX et al.) 11 April 2013 Abstract; claims 1-3	
P,A	WO 2019/036682 A1 (MODERNATX, INC.) 21 February 2019 Claims 12-13; SEQ ID NO: 110	30
Form PCT/ISA/210 (fifth sheet) (July 2019)		
40		
50		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT Information on patent family members		International application No. PCT/US2020/018779	
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
WO 2019/005540 A1	03 January 2019	WO 2019005540 A1	03 Jan 2019
		AU 2018292105 A1	19 Dec 2019
		CA 3066642 A1	03 Jan 2019
		CN 111032863 A	17 Apr 2020
		KR 20200023455 A	04 Mar 2020
		US 2019002851 A1	03 Jan 2019
US 2011/0081374 A1	07 April 2011	US 2011081374 A1	07 Apr 2011
		US 8486418 B2	16 Jul 2013
		BR 112012003837 A2	16 Nov 2016
		CA 2771540 A1	24 Feb 2011
		CL 2012000447 A1	31 Aug 2012
		CL 2015002175 A1	22 Apr 2016
		CN 102573901 A	11 Jul 2012
		CN 102573901 B	25 Nov 2015
		CN 105331633 A	17 Feb 2016
		CO 6511253 A2	31 Aug 2012
		EP 2467158 A2	27 Jun 2012
		EP 2467158 B1	25 Jan 2017
		EP 3210622 A2	30 Aug 2017
		JP 2013502225 A	24 Jan 2013
		JP 6221167 B2	01 Nov 2017
		JP 2016041079 A	31 Mar 2016
		KR 20120059570 A	08 Jun 2012
		KR 101745029 B1	08 Jun 2017
		MX 2012002114 A	08 Aug 2012
		RU 2012110576 A	27 Sep 2013
		RU 2016112465 A	27 Nov 2018
		SG 178523 A1	29 Mar 2012
		SG 10201405123W A	30 Dec 2014
		WO 2011022656 A2	24 Feb 2011
		ZA 201201245 B	31 Oct 2012
WO 2019/005539 A1	03 January 2019	WO 2019005539 A1	03 Jan 2019
		AU 2018292104 A1	19 Dec 2019
		CA 3066767 A1	03 Jan 2019
		KR 20200023454 A	04 Mar 2020

Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.
Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2019)

<p>INTERNATIONAL SEARCH REPORT</p> <p>Information on patent family members</p>	<p>International application No. PCT/US2020/018779</p>
<p>This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.</p>	
Patent Document/s Cited in Search Report	Patent Family Member/s
Publication Number	Publication Number
Publication Date	Publication Date
US 2019002850 A1	03 Jan 2019

10

20

30

40

Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.
Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2019)

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT Information on patent family members		International application No. PCT/US2020/018779	
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
US 2015/0376581 A1	31 December 2015	US 2015376581 A1	31 Dec 2015
		EP 2912180 A1	02 Sep 2015
		WO 2014067551 A1	08 May 2014
US 9,163, 246 B2	20 October 2015	None	
US 2016/0032261 A1	04 February 2016	US 2016032261 A1	04 Feb 2016
		CA 2737014 A1	16 Oct 2011
		CN 102220294 A	19 Oct 2011
		CN 102220294 B	12 Nov 2014
		EP 2377928 A2	19 Oct 2011
		HK 1163165 A1	02 Oct 2015
		JP 2011224002 A	10 Nov 2011
		JP 5851709 B2	03 Feb 2016
		US 2011256589 A1	20 Oct 2011
		US 9193959 B2	24 Nov 2015
		US 2016032260 A1	04 Feb 2016
US 2015/0368625 A1	24 December 2015	US 2015368625 A1	24 Dec 2015
		WO 2013148867 A1	03 Oct 2013
US 2018/0073028 A1	15 March 2018	US 2018073028 A1	15 Mar 2018
		CA 2838955 A1	20 Dec 2012
		EP 2721153 A2	23 Apr 2014
		EP 2721153 B1	28 Aug 2019
		EP 3587573 A1	01 Jan 2020
		US 2014329326 A1	06 Nov 2014
		US 9512431 B2	06 Dec 2016
		US 2017152519 A1	01 Jun 2017
		US 9957509 B2	01 May 2018
		US 2020115715 A1	16 Apr 2020
		WO 2012174271 A2	20 Dec 2012
WO 2013/050609 A1	11 April 2013	WO 2013050609 A1	11 Apr 2013
		EP 2764097 A1	13 Aug 2014
		EP 2764097 B1	09 Sep 2015
		FR 2981088 A1	12 Apr 2013
		FR 2981088 B1	29 Nov 2013

Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.
Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2019)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT Information on patent family members		International application No. PCT/US2020/018779	
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
		JP 2014528730 A	30 Oct 2014
		JP 5957531 B2	27 Jul 2016
		US 2015024435 A1	22 Jan 2015
		US 9540670 B2	10 Jan 2017
WO 2019/036682 A1	21 February 2019	WO 2019036682 A1	21 Feb 2019
		US 2019309337 A1	10 Oct 2019
		US 10526629 B2	07 Jan 2020
		US 2020131550 A1	30 Apr 2020
End of Annex			
30			
40			
Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001. Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2019)			
50			

フロントページの続き

(32)優先日 平成31年2月20日(2019.2.20)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

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

(72)発明者 カンチャナ・ラヴィチャンドラン

アメリカ合衆国・マサチューセッツ・02139・ケンブリッジ・マサチューセッツ・アヴェニュー
ー・950・アパートメント・420

(72)発明者 エイミー・イー・ラビドー

アメリカ合衆国・マサチューセッツ・02451・ウォルサム・ポンド・ストリート・121・ユ
ニット・1

(72)発明者 マーガレット・フランクリン

アメリカ合衆国・マサチューセッツ・02139・ケンブリッジ・テクノロジー・スクエア・20
0

(72)発明者 ケヴィン・スミス

アメリカ合衆国・マサチューセッツ・02139・ケンブリッジ・テクノロジー・スクエア・20
0

(72)発明者 ミッシェル・リン・ホール

アメリカ合衆国・マサチューセッツ・02139・ケンブリッジ・テクノロジー・スクエア・20
0

F ターム(参考) 4B050 CC04 KK13 LL05

4B064 AF27 CA21 CD09 CD12 CD15 DA20