

(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

F I

テーマコード (参考)

C 1 2 N 15/54 (2006.01) C 1 2 N 15/54 4 B 0 5 0

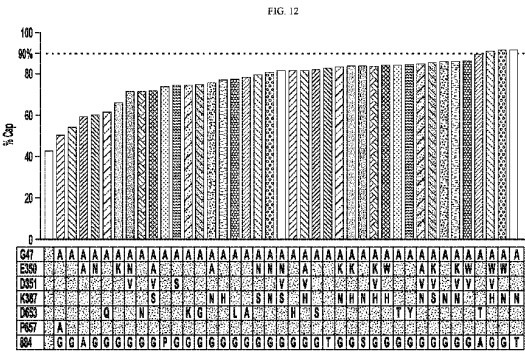
C 1 2 N 9/12 (2006.01) C 1 2 N 9/12 Z N A 4 B 0 6 4

C 1 2 P 19/34 (2006.01) C 1 2 P 19/34

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)	(71)出願人	513084469
(86)(22)出願日	令和2年2月19日(2020.2.19)		モデルナティエックス インコーポレイ
(85)翻訳文提出日	令和3年10月18日(2021.10.18)		テッド
(86)国際出願番号	PCT/US2020/018779		ModernaTX, Inc.
(87)国際公開番号	WO2020/172239		アメリカ合衆国 0 2 1 3 9 マサチュー
(87)国際公開日	令和2年8月27日(2020.8.27)		セッツ州 ケンブリッジ テクノロジー
(31)優先権主張番号	62/832,314		スクエア 2 0 0
(32)優先日	平成31年4月11日(2019.4.11)	(74)代理人	100188558
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 飯田 雅人
(31)優先権主張番号	62/885,928	(74)代理人	100195796
(32)優先日	令和1年8月13日(2019.8.13)		弁理士 塩尻 一尋
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(72)発明者	アサナシオス・ドウシス
(31)優先権主張番号	62/808,182		アメリカ合衆国・マサチューセッツ・0
	最終頁に続く		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 ビー
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 共転写キャッピング用RNAポリメラーゼバリエント

(57)【要約】
本開示は、高効率の転写のためのRNAポリメラーゼバリエントを提供する。



【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ポリメラーゼバリエーションであって、前記RNAポリメラーゼバリエーションは、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ポリメラーゼバリエーション。

【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ポリメラーゼバリエーション。

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ポリメラーゼバリエーション。

【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ポリメラーゼバリエーション。

【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ポリメラーゼバリエーション。

【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ポリメラーゼバリエーション。

20

【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ポリメラーゼバリエーション。

【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ポリメラーゼバリエーション。

【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ポリメラーゼバリエーション。

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ポリメラーゼバリエーション。

【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ポリメラーゼバリエーション。

【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ポリメラーゼバリエーション。

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ポリメラーゼバリエーション。

【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ポリメラーゼバリエーション。

【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 14 に記載の RNA ポリメラーゼバリエーション：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。

10

20

【請求項 16】

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酸置換を含む、請求項 15 に記載の RNA ポリメラーゼバリエーション：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 17】

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 16 のいずれか 1 項に記載の RNA ポリメラーゼバリエーション。

【請求項 18】

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 17 のいずれか 1 項に記載の RNA ポリメラーゼバリエーション。

30

【請求項 19】

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 18 のいずれか 1 項に記載の RNA ポリメラーゼバリエーション。

【請求項 20】

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 19 のいずれか 1 項に記載の RNA ポリメラーゼバリエーション。

【請求項 21】

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 20 のいずれか 1 項に記載の RNA ポリメラーゼバリエーション。

40

【請求項 22】

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 21 のいずれか 1 項に記載の RNA ポリメラーゼバリエーション。

【請求項 23】

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 22 のいずれか 1 項に記載の RNA ポリメラーゼバリエーション。

【請求項 24】

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、

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 2 3 のいずれか 1 項に記載の R N A ポリメラーゼバリエーション。

【請求項 2 5】

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 2 4 のいずれか 1 項に記載の R N A ポリメラーゼバリエーション。

【請求項 2 6】

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 2 5 のいずれか 1 項に記載の R N A ポリメラーゼバリエーション。

10

【請求項 2 7】

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 2 6 のいずれか 1 項に記載の R N A ポリメラーゼバリエーション。

【請求項 2 8】

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 2 7 のいずれか 1 項に記載の R N A ポリメラーゼバリエーション。

【請求項 2 9】

R N A ポリメラーゼを含む R N A ポリメラーゼバリエーションであって、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、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 R N A ポリメラーゼバリエーション。

20

【請求項 3 0】

E 3 5 0 及び D 3 5 1 にアミノ酸置換を含む、請求項 2 9 に記載の R N A ポリメラーゼバリエーション。

【請求項 3 1】

E 3 5 0 及び K 3 8 7 にアミノ酸置換を含む、請求項 2 9 に記載の R N A ポリメラーゼバリエーション。

【請求項 3 2】

K 3 8 7 及び D 6 5 3 にアミノ酸置換を含む、請求項 2 9 に記載の R N A ポリメラーゼバリエーション。

30

【請求項 3 3】

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 2 9 ~ 3 1 のいずれか 1 項に記載の R N A ポリメラーゼバリエーション。

【請求項 3 4】

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 2 9 または 3 0 に記載の R N A ポリメラーゼバリエーション。

【請求項 3 5】

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 2 9、3 1、または 3 2 のいずれか 1 項に記載の R N A ポリメラーゼバリエーション。

40

【請求項 3 6】

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 2 9 または 3 2 に記載の R N A ポリメラーゼバリエーション。

【請求項 3 7】

R N A ポリメラーゼを含む R N A ポリメラーゼバリエーションであって、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 K 3 8 7 位にアミノ酸置換を含む、前記 R N A ポリメラーゼバリエーションであり、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 ポリメラーゼバリエーション。

【請求項 3 8】

R N A ポリメラーゼを含む R N A ポリメラーゼバリエーションであって、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 ポリメラーゼバリエーションであり、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 ポリメラーゼバリエーション。

【請求項 3 9】

R N A ポリメラーゼを含む R N A ポリメラーゼバリエーションであって、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 ポリメラーゼバリエーションであり、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 ポリメラーゼバリエーション。

10

【請求項 4 0】

D N A 鋳型、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 ポリメラーゼバリエーション、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。

【請求項 4 1】

前記反応がキャ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 倍低い濃度の前記キャ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 % 超が機能的キャップを含み、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】

前記キャ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、または前記反応中でのキャ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、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】

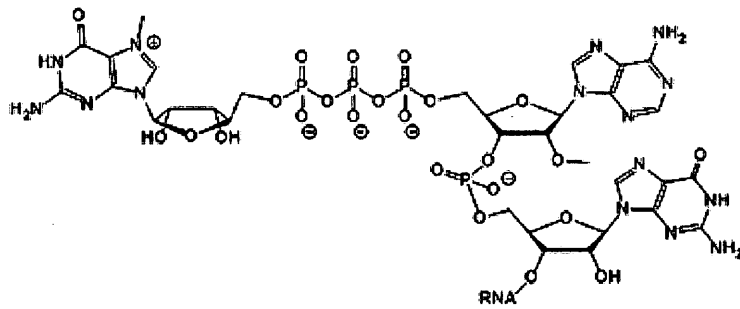
前記キャップアナログが、G A G 配列を含むトリヌクレオチドキャップアナログである、請求項 1 から 4 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【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 4 6 に記載の方法：

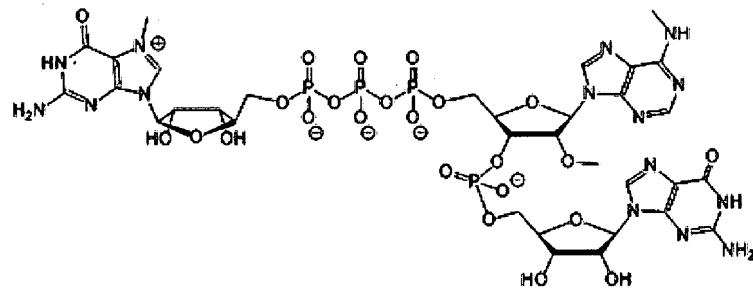
40

【化 1】



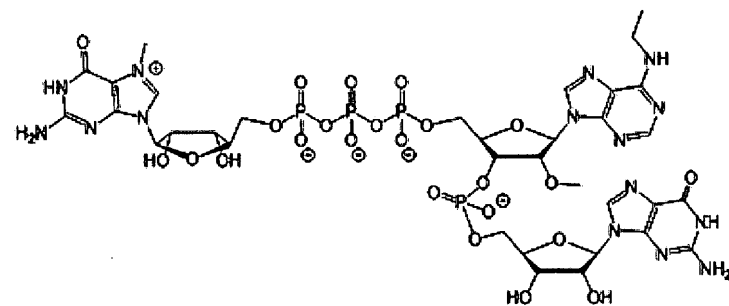
(i)、

10



(ii)、または

20



(III)

30

【請求項 48】

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。

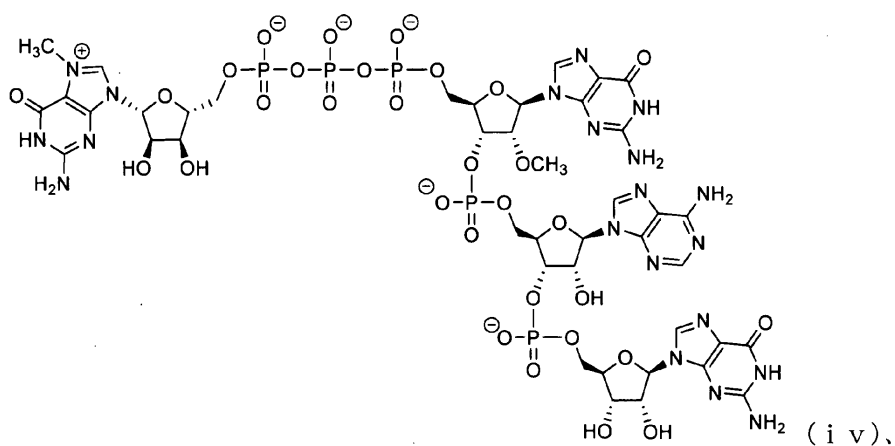
【請求項 49】

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：

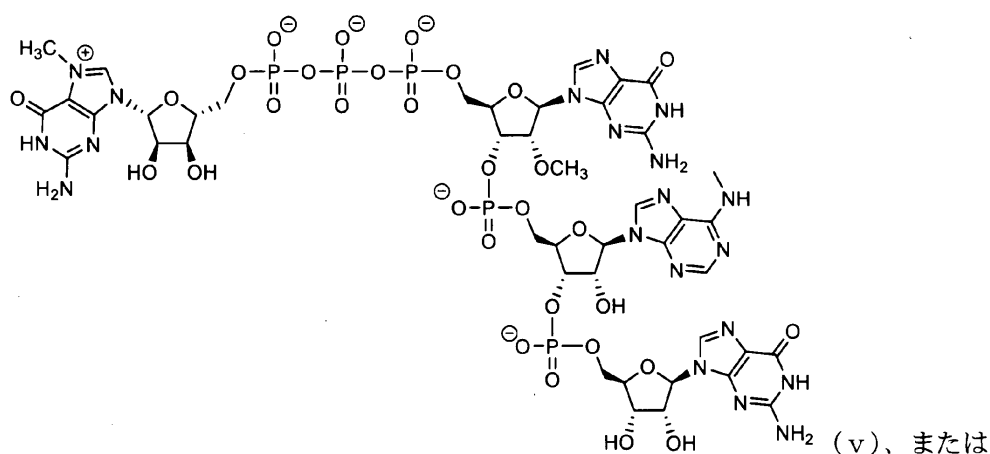
40

50

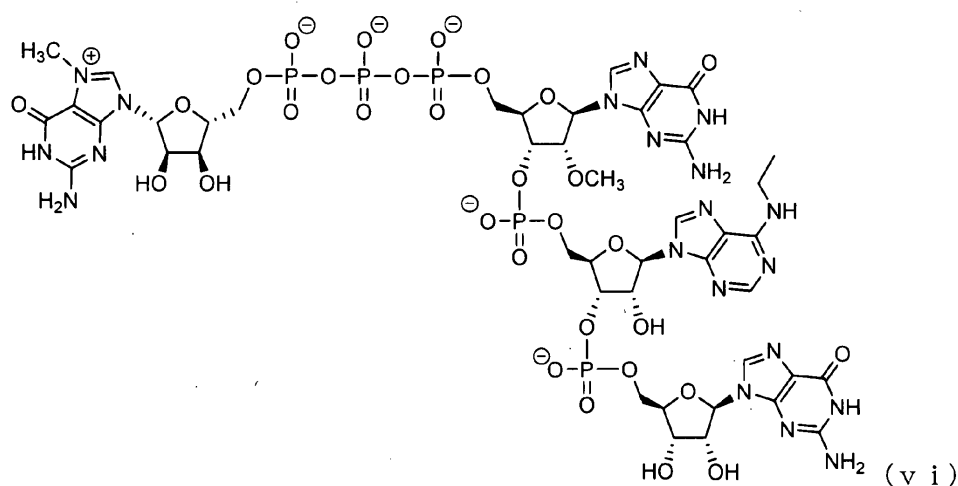
【化 2】



10



20



30

40

【請求項 50】

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'-デオキシシチジン残基を、鋳型位置+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ポリメラーゼバリエーション及び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、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 ポリメラーゼバリエ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 1 1 9 条 (e) の定めにより、2 0 1 9 年 2 月 2 0 日に出願された米国仮出願第 6 2 / 8 0 8 , 1 8 2 号、2 0 1 9 年 4 月 1 1 日に出願された米国仮出願第 6 2 / 8 3 2 , 3 1 4 号、及び 2 0 1 9 年 8 月 1 3 日に出願された米国仮出願第 6 2 / 8 8 5 , 9 2 8 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、鋳型指向性 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) または間違っただサイズの (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、不稔 (切断型) 転写産物、ランオン転写産物、ポリ A テールバリエント / 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、鋳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 ヘル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、しばしば不稔合成 / 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 鋳型を下って進み、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、鋳型から「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 7 0 % 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。場合によっては、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 ポリメラーゼバリエント及びこれらのバリエ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 ポリメラーゼバリエントは、いくつかの実施形態では、例えば、該ポリメラーゼバリエ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 R N A 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 (R N A) ポリメラーゼを含む R N A ポリメラーゼバリエーションを提供する。

【 0 0 0 7 】

いくつかの実施形態では、該 R N A ポリメラーゼバリエーションは、配列番号 4 4 のアミノ酸配列を含む R N A ポリメラーゼに対して、E 3 5 0、D 3 5 1、K 3 8 7、N 4 3 7、K 4 4 1、D 5 0 6、R 6 3 2、D 6 5 3、S 6 2 8、P 6 5 7、F 8 8 0、及び G 8 8 4 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 R N A 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 R N A ポリメラーゼバリエーションは、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、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 R N A 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 3 5 0 及び D 3 5 1 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 3 5 0 及び K 3 8 7 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 3 8 7 及び D 6 5 3 である。

【 0 0 0 9 】

いくつかの実施形態では、該 R N A ポリメラーゼは、E 3 5 0 のアミノ酸置換を含む。

いくつかの実施形態では、該 R N A ポリメラーゼは、D 3 5 1 のアミノ酸置換を含む。

20

いくつかの実施形態では、該 R N A ポリメラーゼは、K 3 8 7 のアミノ酸置換を含む。

いくつかの実施形態では、該 R N A ポリメラーゼは、N 4 3 7 のアミノ酸置換を含む。

いくつかの実施形態では、該 R N A ポリメラーゼは、K 4 4 1 のアミノ酸置換を含む。

いくつかの実施形態では、該 R N A ポリメラーゼは、D 5 0 6 のアミノ酸置換を含む。

いくつかの実施形態では、該 R N A ポリメラーゼは、R 6 3 2 のアミノ酸置換を含む。

いくつかの実施形態では、該 R N A ポリメラーゼは、D 6 5 3 のアミノ酸置換を含む。

いくつかの実施形態では、該 R N A ポリメラーゼは、S 6 2 8 のアミノ酸置換を含む。

いくつかの実施形態では、該 R N A ポリメラーゼは、P 6 5 7 のアミノ酸置換を含む。

いくつかの実施形態では、該 R N A ポリメラーゼは、F 8 8 0 のアミノ酸置換を含む。

いくつかの実施形態では、該 R N A ポリメラーゼは、G 8 8 4 のアミノ酸置換を含む。

30

【 0 0 1 0 】

いくつかの実施形態では、該 R N A ポリメラーゼは、E 3 5 0、D 3 5 1、K 3 8 7、N 4 3 7、K 4 4 1、D 5 0 6、R 6 3 2、D 6 5 3、S 6 2 8、P 6 5 7、F 8 8 0、及び G 8 8 4 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。

【 0 0 1 1 】

いくつかの実施形態では、該 R N A 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 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

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。

【 0 0 1 2 】

いくつかの実施形態では、該 R N A 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

【 0 0 1 3 】

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。

【 0 0 1 4 】

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。

【 0 0 1 5 】

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

【 0 0 1 6 】

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。

【 0 0 1 7 】

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。

【 0 0 1 8 】

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。

【 0 0 1 9 】

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。

30

【 0 0 2 0 】

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。

【 0 0 2 1 】

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

【 0 0 2 2 】

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。

【 0 0 2 3 】

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。

【 0 0 2 4 】

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。

【 0 0 2 5 】

いくつかの実施形態では、該 R N A 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、DNA 鋳型、ヌクレオシド三リン酸、本明細書に記載の RNA ポリメラーゼバリエーションのいずれか 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 mRNA 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 T7 RNA ポリメラーゼを使用した、等量の mRNA 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 mRNA の 80 % 超が機能的キャップを含み、生成される mRNA 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 mRNA 25 µg あたり 5 ng 未満の dsRNA 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、GAG 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 GAG 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

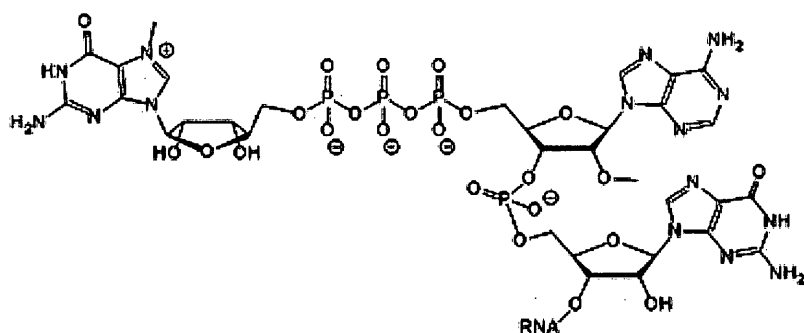
20

30

40

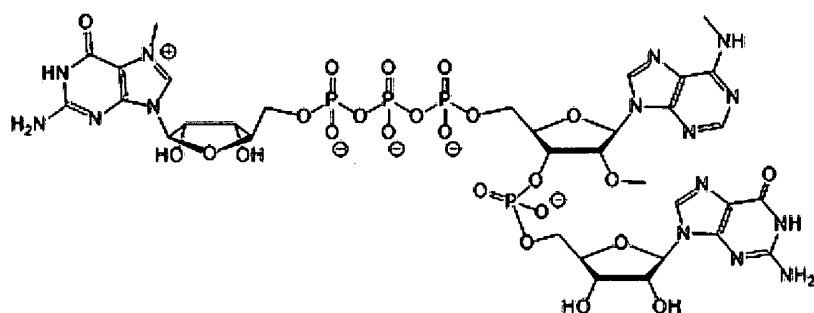
50

【化 1】



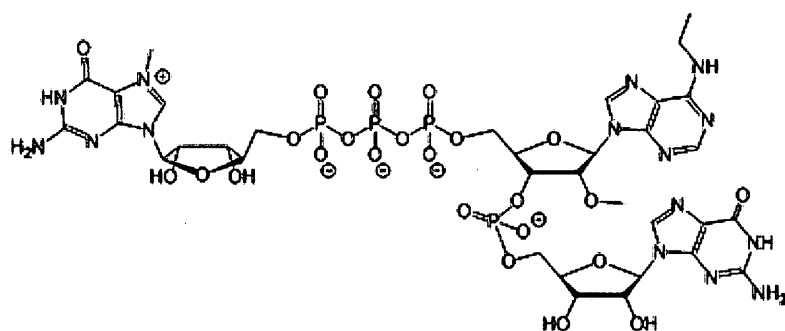
(i)、

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。

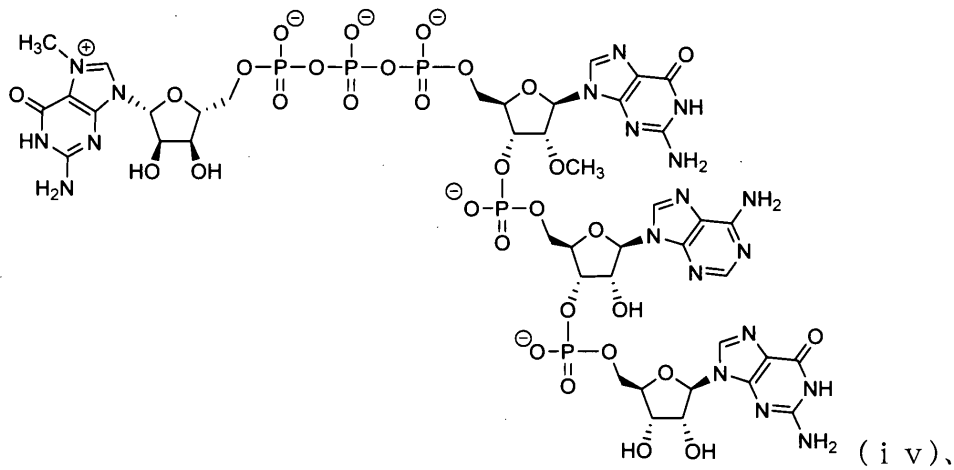
【0031】

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：

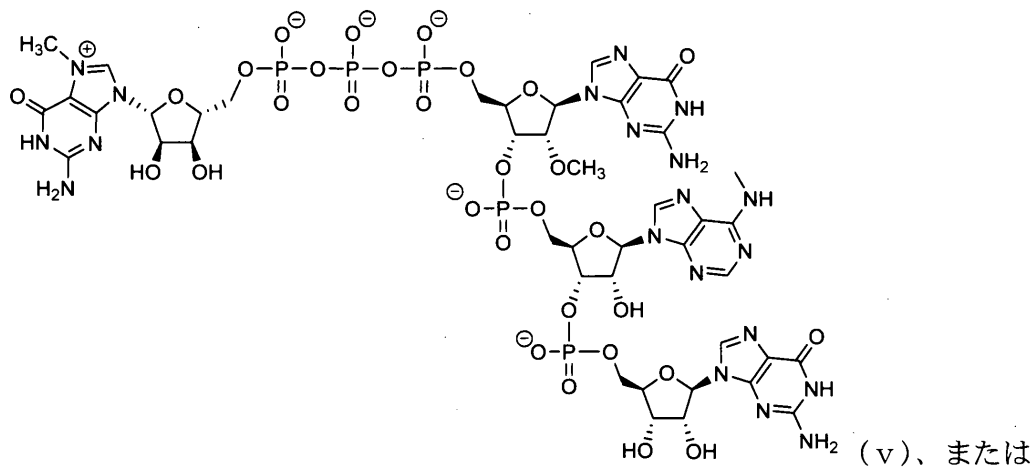
40

50

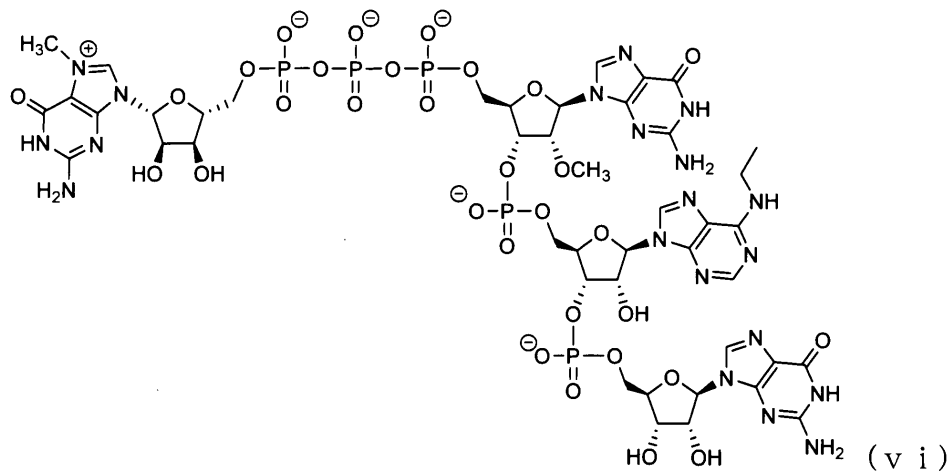
【化 2】



10



20



30

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ポリメラーゼバリエーションのいずれか1つ及びI V T反応成分を含む組成物またはキットを提供し、該I V T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

【 0 0 3 4 】

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

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 3 5 】

【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ポリメラーゼバリエント（G47A+C末端G）の変異体バリエ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ポリメラーゼバリエント（G47A+C末端G）の変異体バリエ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、3'均一性に関して分析した。

【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ポリメラーゼバリエント（G47A+C末端G）の変異体バリエ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、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ポリメラーゼバリエント（G47A+C末端G）の変異体バリエ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、キャップされたRNAの割合に関して分析した。

【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ポリメラーゼバリエント（G47A+C末端G）の変異体バリエ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、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ポリメラーゼバリエント（G47A+C末端G）の変異体バリエ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、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。

【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ポリメラーゼバリエント（G47A+C末端G）の変異体バリエ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、Tris RP（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ポリメラーゼバリエント（G47A+C末端G）の変異体バリエ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、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ポリメラーゼバリエント（G47A+C末端G）の変異体バリエ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ポリメラーゼバリエント（G47A+C末端G）の変異体バリエ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ポリメラーゼバリエント（G47A+C末端G）の変異体バリエ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ポリメラーゼバリエント（G47A+C末端G）の変異体バリエントを含むインビトロ転写（IVT）

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dT精製に続いて、転写RNA産物を、濃度に関して分析した。

【図3B】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ポリメラーゼバリエーション(G47A+C末端G)の変異体バリエーション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、Tris RP(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3C】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ポリメラーゼバリエーション(G47A+C末端G)の変異体バリエーション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、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。

【図3D】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ポリメラーゼバリエーション(G47A+C末端G)の変異体バリエーション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、3'均一性に関して分析した。

【図3E】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ポリメラーゼバリエーション(G47A+C末端G)の変異体バリエーション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、dsRNA量に関して分析した。

【図4A】異なるレベルのGAGキャップの存在下での対照T7RNAポリメラーゼバリエーション(G47A+C末端G)の変異体バリエーション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4B】異なるレベルのGAGキャップの存在下での対照T7RNAポリメラーゼバリエーション(G47A+C末端G)の変異体バリエーション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4C】異なるレベルのGAGキャップの存在下での対照T7RNAポリメラーゼバリエーション(G47A+C末端G)の変異体バリエーション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4D】異なるレベルのGAGキャップの存在下での対照T7RNAポリメラーゼバリエーション(G47A+C末端G)の変異体バリエーション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4E】異なるレベルのGAGキャップの存在下での対照T7RNAポリメラーゼバリエーション(G47A+C末端G)の変異体バリエーション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5A】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T7RNAポリメラーゼバリエーション(G47A+C末端G)の変異体バリエーションを含む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5B】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T7RNAポリメラーゼバリエーション(G47A+C末端G)の変異体バリエーションを含む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5C】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T7RNAポリメラーゼバリエーション(G47A+C末端G)の変異体バリエーションを含む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5D】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T7RNAポリメラーゼバリエーション(G47A+C末端G)の変異体バリエーションを含む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6A】異なるレベルのm6Aトリヌクレオチドの存在下での対照T7RNAポリメラーゼバリエーション(G47A+C末端G)の変異体バリエーションを含む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。

10

20

30

40

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 R N A ポリメラーゼバリエント (G 4 7 A + C 末端 G) の変異体バリエントを含む I V T 反応から得られたキャップされた R N A 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 R N A ポリメラーゼバリエント (G 4 7 A + C 末端 G) の変異体バリエントを含む I V T 反応から得られたキャップされた R N A 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 R N A ポリメラーゼバリエント (G 4 7 A + C 末端 G) の変異体バリエントを含む I V T 反応から得られたキャップされた R N A 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 (t e t r a n u c) の存在下での対照 T 7 R N A ポリメラーゼバリエント (G 4 7 A + C 末端 G) の変異体バリエントを含む I V T 反応から得られたキャップされた R N A 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 R N A ポリメラーゼバリエント (G 4 7 A + C 末端 G) の変異体バリエントを含む I V T 反応から得られたキャップされた R N A 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 R N A ポリメラーゼバリエント (G 4 7 A + C 末端 G) の変異体バリエントを含む I V T 反応から得られたキャップされた R N A 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 R N A ポリメラーゼバリエント (G 4 7 A + C 末端 G) の変異体バリエントを含む I V T 反応から得られたキャップされた R N A 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 R N A ポリメラーゼバリエント (G 4 7 A + C 末端 G) の変異体バリエントを含む I V T 反応から得られたキャップされた R N A 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 R N A ポリメラーゼバリエント (G 4 7 A + C 末端 G) の変異体バリエントを含む I V T 反応から得られた相対的な R N A の収率を示すグラフを示す。W T T 7 R N A 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 R N A ポリメラーゼバリエント (G 4 7 A + C 末端 G) の変異体バリエントを含む I V T 反応から得られた相対的な R N A の収率を示すグラフを示す。W T T 7 R N A 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 R N A ポリメラーゼバリエント (G 4 7 A + C 末端 G) の変異体バリエントを含む I V T 反応から得られた相対的な R N A の収率を示すグラフを示す。W T T 7 R N A 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 R N A ポリメラーゼバリエント (G 4 7 A + C 末端 G) の変異体バリエントを含む I V T 反応から得られた相対的な R N A の収率を示すグラフを示す。W T T 7 R N A 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 R N A ポリメラーゼバリエーション (G 4 7 A + C 末端 G) の変異体バリエーションを含む I V T 反応から得られた相対的な R N A の収率を示すグラフを示す。W T T 7 R N A 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 R N A ポリメラーゼの変異体バリエーションを含む I V T 反応に由来する d s R N A 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 R N A ポリメラーゼの変異体バリエーションを含む I V T 反応に由来する d s R N A 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 R N A ポリメラーゼの変異体バリエーションを含む I V T 反応に由来する d s R N A 含量を示すグラフを示す。

10

【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 R N A ポリメラーゼの変異体バリエーションを含む I V T 反応に由来する d s R N A 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 R N A ポリメラーゼの変異体バリエーションを含む 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 R N A ポリメラーゼの変異体バリエーションを含む I V T 反応から得られたキャップされた R N A 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 R N A ポリメラーゼの変異体バリエーションを含む I V T 反応から得られた完全長 R N A 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 R N A ポリメラーゼの変異体バリエーションを含む 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。

20

【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 R N A ポリメラーゼバリエーションを含む I V T 反応から得られたキャップされた R N A 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 R N A ポリメラーゼバリエーション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 R N A ポリメラーゼバリエーションを含む I V T 反応から得られた相対的な R N A 収率 (A) 及びキャップされた R N A 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 R N A ポリメラーゼバリエーション及び 3 種の異なる D N A 鋳型を含む I V T 反応から得られた転写 R N A 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 R N A 産物を、キャップされた R N A の割合に関して分析した。

30

【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 R N A ポリメラーゼバリエーション及び 3 種の異なる D N A 鋳型を含む I V T 反応から得られた転写 R N A 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 R N A 産物を、T r i s R P (逆相) 法に従うテールされた R N A の割合 (すなわち、ポリ A テールを含む R N A 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 R N A ポリメラーゼバリエーション及び 3 種の異なる D N A 鋳型を含む I V T 反応から得られた転写 R N A 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 R N A 産物を、R P H P L C 法に従う純度に関して分析した。

40

【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 R N A ポリメラーゼバリエーション及び 3 種の異なる D N A 鋳型を含む I V T 反応から得られた転写 R N A 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 R N A 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 R N A ポリメラーゼバリエーション及び 3 種の異なる D N A 鋳型を含む I V T 反応から得られた転写 R N A 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 R N A 産物を、d s R N A 量に関して分析した。

50

【図 15 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 R N A ポリメラーゼバリエーションを含む I V T 反応から得られた転写 R N A 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 R N A 産物を、R N A の収量に関して分析した。

【図 15 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 R N A ポリメラーゼバリエーションを含む I V T 反応から得られた転写 R N A 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 R N A 産物を、キャップされた R N A の割合に関して分析した。

【図 15 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 R N A ポリメラーゼバリエーションを含む I V T 反応から得られた転写 R N A 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 R N A 産物を、d s R N A の量に関して分析した。

10

【図 15 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 R N A ポリメラーゼバリエーションを含む I V T 反応から得られた転写 R N A 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 R N A 産物を、R P H P L C 法に従う純度に関して分析した。

【図 15 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 R N A ポリメラーゼバリエーションを含む I V T 反応から得られた転写 R N A 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 R N A 産物を、テールされた R N A の割合（すなわち、ポリ A テールを含む R N A 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】

R N A ポリメラーゼ（D N A 依存性 R N A ポリメラーゼ）は、該酵素の基質として機能するヌクレオチド三リン酸（N T P）及び D N A 鋳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 R N A 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 R N A 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鋳型（D N A 鋳型）として機能する。R N A ポリメラーゼは、その後、該鋳型内の相補的塩基による該 D N A 鋳型上での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 R N A 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、R N A ポリメラーゼは、R N A ポリメラーゼ活性を有すると見なされる。

30

【0037】

D N A 指向性 R N A ポリメラーゼは、プライマーなしで R N A 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 R N A 合成と呼ばれる。デノボ合成は、R N A ポリメラーゼが、新生 R N A 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 T 7 R N A ポリメラーゼの場合、転写は、G T P 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、R N A ポリメラーゼに結合する（Kennedy W P e t a l . J M o l B i o l . 2 0 0 7 ; 3 7 0 (2) : 2 5 6 - 6 8）。開始ヌクレオチドとして G T P 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 G T P 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 e t a l . 2 0 0 7）。本開示の R N A ポリメラーゼバリエーションは、いくつかの実施形態では、デノボ R N A 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 R N A 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、R N A ポリメラーゼバリエーションを提供し、これ

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ポリメラーゼバリエーションは、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。

【0039】

T7 RNA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、8 nt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する。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。T7 RNA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T7 RNA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)。

【0040】

本明細書に提供するのは、いくつかの態様では、RNAポリメラーゼバリエーション(例えば、T7 RNAポリメラーゼバリエーション)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ポリメラーゼバリエーションは、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ポリメラーゼバリエーションが開始複合体から伸長複合体へ移行するにつれて、該RNAポリメラーゼバリエーションの少なくとも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ポリメラーゼバリエーションは、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。

【0041】

ループ構造の例としては、T7 RNA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。

10

20

30

40

50

【 0 0 4 2 】

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 ポリメラーゼバリエーションを提供する。いくつかの実施形態では、RNA ポリメラーゼバリエーションは、(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。

【 0 0 4 3 】

さらに、本明細書で提供する RNA ポリメラーゼバリエーションは、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。

【 0 0 4 4 】

本開示の RNA ポリメラーゼバリエーションの、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 ポリメラーゼバリエーションの使用は、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 ポリメラーゼバリエーションの使用は、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 ポリメラーゼバリエーションの使用は、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 ポリメラーゼバリエーションの使用は、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 ポリメラーゼバリエーションの使用は、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 ポリメラーゼバリエーションの使用は、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 ポリメラーゼバリエーションの使用は、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 T7 RNA ポリ

10

20

30

40

50

メラゼ」)。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ポリメラーゼバリエーションである（「対照T7RNAポリメラーゼバリエーション」または「G47A+C末端GのT7RNAポリメラーゼバリエーション」または「対照RNAポリメラーゼバリエーション」または「G47A+C末端GのRNAポリメラーゼバリエーション」）。

【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ポリメラーゼバリエーションを使用することで、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ポリメラーゼバリエーション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ポリメラーゼバリエーションの、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ポリメラーゼバリエーションの、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ポリメラーゼバリエーションの使用は、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ポリメラーゼバリエーションの使用は、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ポリメラーゼバリエーションの使用は、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ポリメラーゼバリエーションである。

【0046】

いくつかの実施形態では、RNAポリメラーゼバリエーションの使用は、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ポリメラーゼバリエーションの使用は、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ポリメラーゼバリエーションの、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ポリメラーゼバリエーションの使用は、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ポリメラーゼバリエーションの使用は、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%高める。

0 % 高める。いくつかの実施形態では、RNAポリメラーゼバリエーションの使用は、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T7 RNA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ポリメラーゼバリエーションである。

【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ポリメラーゼバリエーションの、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ポリメラーゼバリエーションの使用は、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ポリメラーゼバリエーションの使用は、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ポリメラーゼバリエーションの使用は、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T7 RNA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ポリメラーゼバリエーションである。

20

30

【0050】

いくつかの実施形態では、本開示のRNAポリメラーゼバリエーション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。

40

【0051】

いくつかの実施形態では、本開示のRNAポリメラーゼバリエーション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。

【0052】

いくつかの実施形態では、本開示のRNAポリメラーゼバリエーションの、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ポリメラーゼバリエーションの使用は、転写の忠実度を、少なくとも20 %改善し得る。いくつか

50

かの実施形態では、RNAポリメラーゼバリエーションの使用は、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ポリメラーゼバリエーションの使用は、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ポリメラーゼバリエーションは、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T7 RNA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ポリメラーゼバリエーションである。

10

【0053】

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

【0054】

いくつかの実施形態では、本開示のRNAポリメラーゼバリエーションの、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ポリメラーゼバリエーションの使用は、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ポリメラーゼバリエーションの使用は、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ポリメラーゼバリエーションの使用は、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T7 RNA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ポリメラーゼバリエーションである。

20

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25 µgあたり、10 ng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25 µgあたり、5 ng未満である。例えば、dsRNA混入物質の濃度は、mRNA産物25 µgあたり、4 ng未満、mRNA産物25 µgあたり3 ng未満、mRNA産物25 µgあたり2 ng未満、またはmRNA産物25 µgあたり1 ng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25 µgあたり、0.5~1、0.5~2、0.5~3、0~.4、または0.5~5 ngである。

40

【0056】

いくつかの実施形態では、本開示のRNAポリメラーゼバリエーション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、10 ngである。いくつかの実施形態では、該閾値は、5 ngである。いくつかの実施形態では、該閾値は、4 ng、3 ng、2 ng、または1 ngである。

【0057】

50

アミノ酸の置換及び修飾

本開示のRNAポリメラーゼバリエーションは、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 T7 RNA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ポリメラーゼバリエーションは、T7 RNAポリメラーゼバリエーションであり、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 T7 RNA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ポリメラーゼバリエーションは、(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ポリメラーゼバリエーションが開始複合体から伸長複合体へ移行するにつれて、該RNAポリメラーゼバリエーションのループ構造に、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、G47Aである。

【0059】

いくつかの実施形態では、RNAポリメラーゼバリエーションは、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884位での)は、グリシンである。

【0060】

いくつかの実施形態では、RNAポリメラーゼバリエーションは、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、G l yもしくはS e r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(B a s i c L o c a l A l i g n m e n t)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ポリメラーゼバリエーションは、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ポリメラーゼバリエーションは、配列番

10

20

30

40

50

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2～247のいずれか1つのRNAポリメラーゼを含むRNAポリメラーゼバリエーションは、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ポリメラーゼバリエーションは、1～4、7～38、40～268、278、280、283～322、334～410、449～453、471、475～496、517～531、561、574～625、647～690、692、703～723、739～774、795～804、821～827、834～864、868～876、及び880～883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2～247のいずれか1つのRNAポリメラーゼを含むRNAポリメラーゼバリエーションは、1～4、7～38、40～268、278、280、283～322、334～410、449～453、471、475～496、517～531、561、574～625、647～690、692、703～723、739～774、795～804、821～827、834～864、868～876、及び880～883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。

【0061】

いくつかの実施形態では、配列番号2～247のいずれか1つのRNAポリメラーゼを含むRNAポリメラーゼバリエーションは、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2～247のいずれか1つのRNAポリメラーゼを含むRNAポリメラーゼバリエーションは、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2～247のいずれか1つのRNAポリメラーゼを含むRNAポリメラーゼバリエーションは、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。

【0062】

いくつかの実施形態では、RNAポリメラーゼバリエーションは、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、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ポリメラーゼバリエーションは、野生型RNAポリメラーゼに対して、(a)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。

【0063】

いくつかの実施形態では、RNAポリメラーゼバリエーションは、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ポリメラーゼバリエーションは、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ポリメラーゼバリエーションは、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ポリメラーゼバリエーションは、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ポリメラーゼバリエーションは、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

【0064】

いくつかの実施形態では、RNAポリメラーゼバリエーションは、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ポリメラーゼバリエーションは、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。

30

【0065】

いくつかの実施形態では、RNAポリメラーゼバリエーションは、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ポリメラーゼバリエーションは、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ポリメラーゼバリエーションは、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ポリメラーゼバリエーションは、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ポリメラーゼバリエーションは、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ポリメラーゼバリエーションは、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ポリメラーゼバリエーションは、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。

【0069】

いくつかの実施形態では、RNAポリメラーゼバリエーションは、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ポリメラーゼバリエーションは、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ポリメラーゼバリエーションは、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ポリメラーゼバリエーションは、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ポリメラーゼバリエーションは、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。

【0070】

いくつかの実施形態では、RNAポリメラーゼバリエーションは、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ポリメラーゼバリエーションは、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。

【0071】

いくつかの実施形態では、RNAポリメラーゼバリエーションは、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、

10

20

30

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ポリメラーゼバリエーションは、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ポリメラーゼバリエーションは、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ポリメラーゼバリエーションは、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ポリメラーゼバリエーションは、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ポリメラーゼバリエーションは、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ポリメラーゼバリエーションは、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)(D653W)、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ポリメラーゼバリエーションは、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む。

50

む。いくつかの実施形態では、RNAポリメラーゼバリエーションは、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ポリメラーゼバリエーションは、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

【0076】

いくつかの実施形態では、RNAポリメラーゼバリエーションは、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ポリメラーゼバリエーションは、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。

20

【0077】

いくつかの実施形態では、RNAポリメラーゼバリエーションは、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

【0078】

いくつかの実施形態では、RNAポリメラーゼバリエーションは、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

50

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ポリメラーゼバリエーションは、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、D351K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、D351A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ポリメラーゼバリエーションは、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、K387E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、K387A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、38

【 0 0 8 1 】

【 0 0 8 2 】

いくつかの実施形態では、RNAポリメラーゼバリエーションは、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、R425G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、R425A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、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。

【0083】

いくつかの実施形態では、RNAポリメラーゼバリエーションは、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。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。

10

20

【0084】

いくつかの実施形態では、RNAポリメラーゼバリエーションは、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、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。

30

40

50

【 0 0 8 5 】

いくつかの実施形態では、RNAポリメラーゼバリエーションは、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。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。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。

10

20

【 0 0 8 6 】

いくつかの実施形態では、RNAポリメラーゼバリエーションは、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。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。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。

30

40

【 0 0 8 7 】

いくつかの実施形態では、RNAポリメラーゼバリエーションは、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。

【００８８】

いくつかの実施形態では、ＲＮＡポリメラーゼバリエーションは、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、Ｆ８８０Ｇ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、Ｆ８８０Ａ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、Ｆ８８０Ｖ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、Ｆ８８０Ｉ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。

【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ポリメラーゼバリエーションのいずれかは、配列番号１のアミノ酸配列を含む野生型ＲＮＡポリメ

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 ポリメラーゼバリエーションは、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 ポリメラーゼバリエーションは、G 4 7 A の置換を含む。いくつかの実施形態では、該 RNA ポリメラーゼバリエーションは、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 ポリメラーゼバリエーションは、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 ポリメラーゼバリエーションは、G 4 7 A の置換を含む。いくつかの実施形態では、該 RNA ポリメラーゼバリエーションは、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 ポリメラーゼバリエーションは、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 ポリメラーゼバリエーションは、G 4 7 A の置換を含む。

30

40

【 0 0 9 3 】

いくつかの実施形態では、RNA ポリメラーゼバリエーションは、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

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ポリメラーゼバリエーションは、G47Aの置換を含む。いくつかの実施形態では、該RNAポリメラーゼバリエーションは、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ポリメラーゼバリエーションは、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ポリメラーゼバリエーションは、G47Aの置換を含む。いくつかの実施形態では、該RNAポリメラーゼバリエーションは、C末端にさらなるグリシンを含む。

【0095】

いくつかの実施形態では、RNAポリメラーゼバリエーションは、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ポリメラーゼバリエーションに対して、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にもまた理解されたい。本明細書に記載のRNAポリメラーゼバリエーションのいずれかは、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。

【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)のバリエーションは、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 (FOGSA)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)ポリメラーゼバリエーション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、ポリヌクレオチド鋳型をRNAポリメラーゼバリエーション、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】

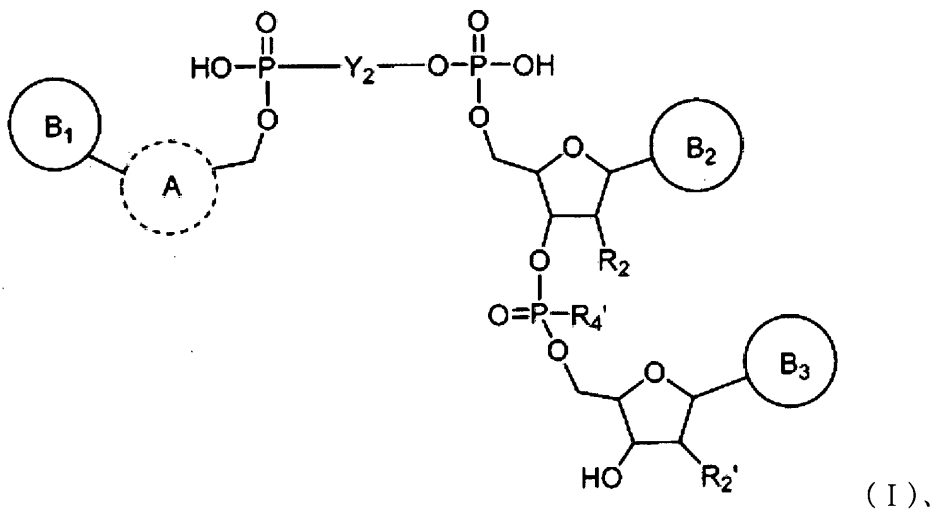
キャップアナログは、例えば、ジヌクレオチドキャップでも、トリヌクレオチドキャップでも、テトラヌクレオチドキャップでもよい。いくつかの実施形態では、キャップアナログは、ジヌクレオチドキャップである。いくつかの実施形態では、キャップアナログは、トリヌクレオチドキャップである。いくつかの実施形態では、キャップアナログは、テトラヌクレオチドキャップである。

【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

40

【化 3】

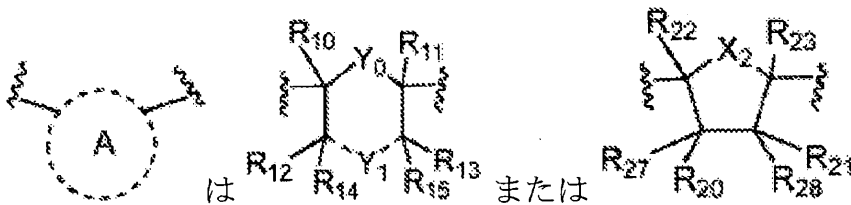


10

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、

20

【化 4】



30

であり、

環 B₁ は、修飾または未修飾グアニンであり、

環 B₂ 及び環 B₃ は、各々独立して、核酸塩基または修飾核酸塩基であり、

X₂ は、O、S(O)_p、NR₂₄またはCR₂₅R₂₆であり、ここで、p は、0、1、または2であり、

Y₀ は、OまたはCR₆R₇であり、

Y₁ は、O、S(O)_n、CR₆R₇、またはNR₈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、CR₆R₇、またはNR₈であり、各

50

【化 7】

が存在しない場合、 Y_1 は空であり、

Y_2 は、 $(OP(O)R_4)_m$ 、ただし、 m は、0、1、もしくは2であるか、または $O - (CR_4OR_4)_u - Q_0 - (CR_4R_4)_v -$ 、ただし、 Q_0 は、結合、 O 、 $S(O)_r$ 、 NR_4 、もしくは CR_4R_4 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 R_2 及び R_2' は、独立して、ハロ、 LNA 、または OR_3 であり、

各 R_3 は、独立して、 H 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、または $C_2 - C_6$ アルキニル及び R_3 であり、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、または $C_2 - C_6$ 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 $OC(O) - C_1 - C_6$ アルキルで置換される $C_1 - C_6$ アルコキシルのうちの1つ以上で任意に置換され、

各 R_4 及び R_4' は、独立して、 H 、ハロ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 OH 、 SH 、 SeH 、または $BH_3 -$ であり、

R_6 、 R_7 、及び R_8 の各々は、独立して、 $-Q_1 - T_1$ であり、ここで、 Q_1 は、結合または任意に1つ以上のハロ、シアノ、 OH 及び $C_1 - C_6$ アルコキシで置換される $C_1 - C_3$ アルキルリンカーであり、 T_1 は、 H 、ハロ、 OH 、 $COOH$ 、シアノ、または R_{s1} であり、ここで、 R_{s1} は、 $C_1 - C_3$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ アルコキシル、 $C(O)O - C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、 $NR_{31}R_{32}$ 、 $(NR_{31}R_{32}R_{33})^+$ 、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、 OH 、オキソ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $COOH$ 、 $C(O)O - C_1 - C_6$ アルキル、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルコキシル、 $NR_{31}R_{32}$ 、 $(NR_{31}R_{32}R_{33})^+$ 、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$ 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、

R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、及び R_{15} の各々は、独立して、 $-Q_2 - T_2$ であり、ここで、 Q_2 は、結合または任意に1つ以上のハロ、シアノ、 OH 及び $C_1 - C_6$ アルコキシで置換される $C_1 - C_3$ アルキルリンカーであり、 T_2 は、 H 、ハロ、 OH 、 NH_2 、シアノ、 NO_2 、 N_3 、 R_{s2} 、または OR_{s2} であり、ここで、 R_{s2} は、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、 $NHC(O) - C_1 - C_6$ アルキル、 $NR_{31}R_{32}$ 、 $(NR_{31}R_{32}R_{33})^+$ 、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、 OH 、オキソ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $COOH$ 、 $C(O)O - C_1 - C_6$ アルキル、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルコキシル、 $NR_{31}R_{32}$ 、 $(NR_{31}R_{32}R_{33})^+$ 、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$ 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、 R_{12} は、 R_{14} と一緒にオキソであるか、 R_{13} は、 R_{15} と一緒にオキソであり、

R_{20} 、 R_{21} 、 R_{22} 、及び R_{23} の各々は、独立して、 $-Q_3 - T_3$ であり、ここで、 Q_3 は、結合または任意に1つ以上のハロ、シアノ、 OH 及び $C_1 - C_6$ アルコキシで置換される $C_1 - C_3$ アルキルリンカーであり、 T_3 は、 H 、ハロ、 OH 、 NH_2 、シアノ、 NO_2 、 N_3 、 R_{s3} 、または OR_{s3} であり、ここで、 R_{s3} は、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、 $NHC(O) - C_1 - C_6$ アルキル、モノ- $C_1 - C_6$ アルキルアミノ、ジ- $C_1 - C_6$ 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

30

40

50

しくは6員のヘテロアリールであり、また、 R_{s3} は、任意に、ハロ、OH、オキソ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $COOH$ 、 $C(O)O - C_1 - C_6$ アルキル、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルコキシル、アミノ、モノ- $C_1 - C_6$ アルキルアミノ、ジ- $C_1 - C_6$ アルキルアミノ、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$ 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、

R_{24} 、 R_{25} 、及び R_{26} の各々は、独立して、Hまたは $C_1 - C_6$ アルキルであり、 R_{27} 及び R_{28} の各々は、独立して、Hもしくは OR_{29} であるか、または、 R_{27} と R_{28} が一緒になって $O - R_{30} - O$ を形成し、各 R_{29} は、独立して、H、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、または $C_2 - C_6$ アルキニルでありかつ R_{29} は、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、または $C_2 - C_6$ 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 $OC(O) - C_1 - C_6$ アルキルで置換される $C_1 - C_6$ アルコキシルのうちの1つ以上で任意に置換され、

R_{30} は、任意に1つ以上のハロ、OH、及び $C_1 - C_6$ アルコキシルで置換される $C_1 - C_6$ アルキレンであり、

R_{31} 、 R_{32} 、及び R_{33} の各々は、独立して、H、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$ 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、

R_{40} 、 R_{41} 、 R_{42} 、及び R_{43} の各々は、独立して、H、ハロ、OH、シアノ、 N_3 、 $OP(O)R_{47}R_{48}$ 、もしくは任意に1つ以上の $OP(O)R_{47}R_{48}$ で置換される $C_1 - C_6$ アルキルであるか、または、1つの R_{41} と1つの R_{43} が、それらが結合する炭素原子及び Q_0 と一緒にあって $C_4 - C_{10}$ シクロアルキル、4~14員のヘテロシクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$ 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、 N_3 、オキソ、 $OP(O)R_{47}R_{48}$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $COOH$ 、 $C(O)O - C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシル、 $C_1 - C_6$ ハロアルコキシル、アミノ、モノ- $C_1 - C_6$ アルキルアミノ、及びジ- $C_1 - C_6$ アルキルアミノで置換され、

R_{44} は、H、 $C_1 - C_6$ アルキル、またはアミン保護基であり、

R_{45} 及び R_{46} の各々は、独立して、H、 $OP(O)R_{47}R_{48}$ 、または任意に1つ以上の $OP(O)R_{47}R_{48}$ で置換される $C_1 - C_6$ アルキルであり、

R_{47} 及び R_{48} の各々は、独立して、H、ハロ、 $C_1 - C_6$ アルキル、OH、SH、SeH、または $BH_3 -$ 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、 B_2 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、 R_2 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

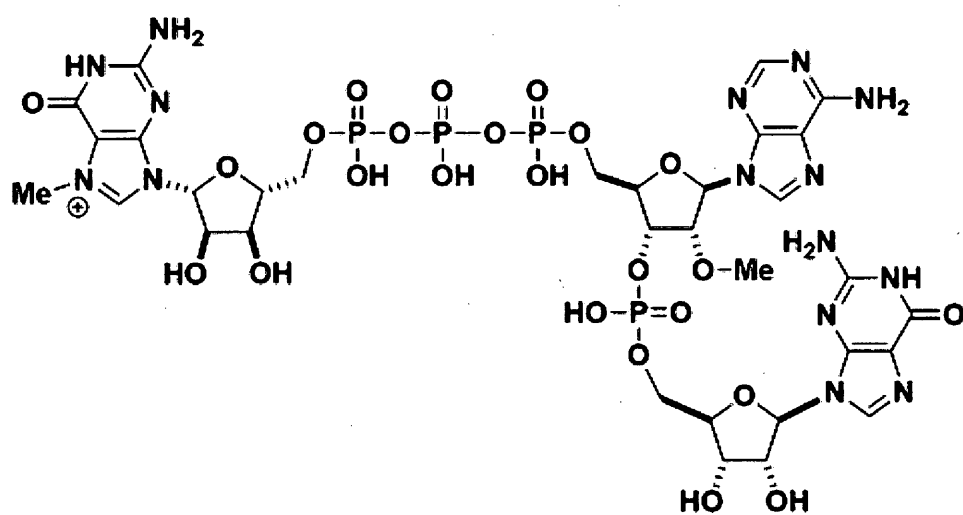
20

30

40

50

【化 8】



(I I)

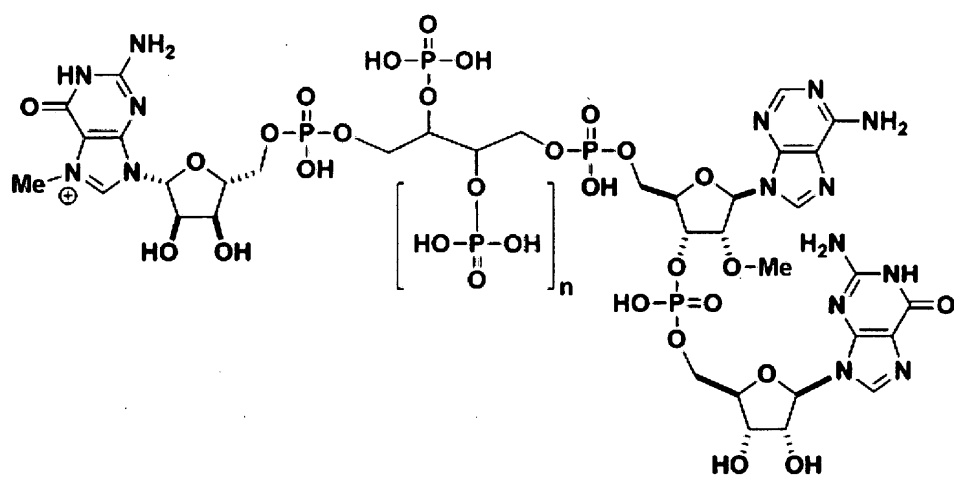
10

20

【 0 1 0 5】

他の実施形態では、トリヌクレオチドキャップは、以下の構造を含む：

【化 9】



(I I I)

30

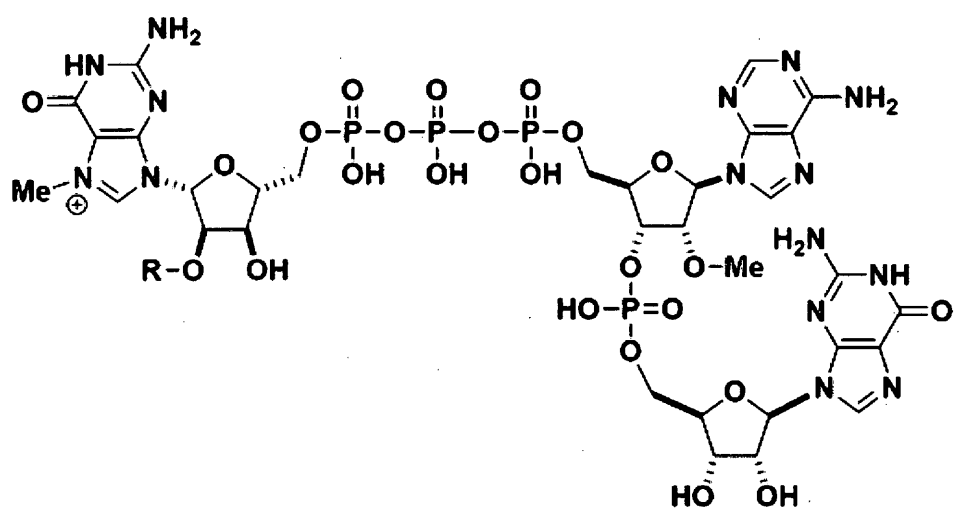
40

【 0 1 0 6】

さらに他の実施形態では、トリヌクレオチドキャップは、以下の構造を含む：

50

【化 1 0】



(IV)

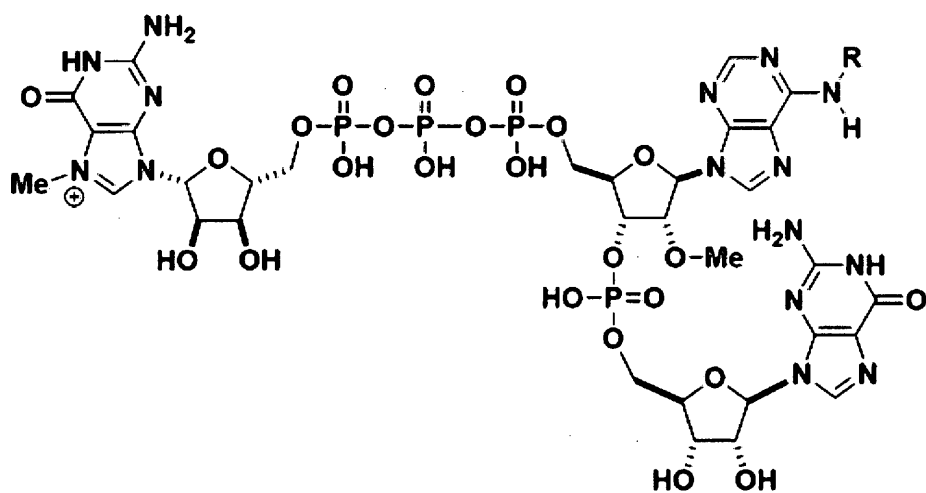
10

【 0 1 0 7】

20

さらに他の実施形態では、トリヌクレオチドキャップは、以下の構造を含む：

【化 1 1】



(V)

30

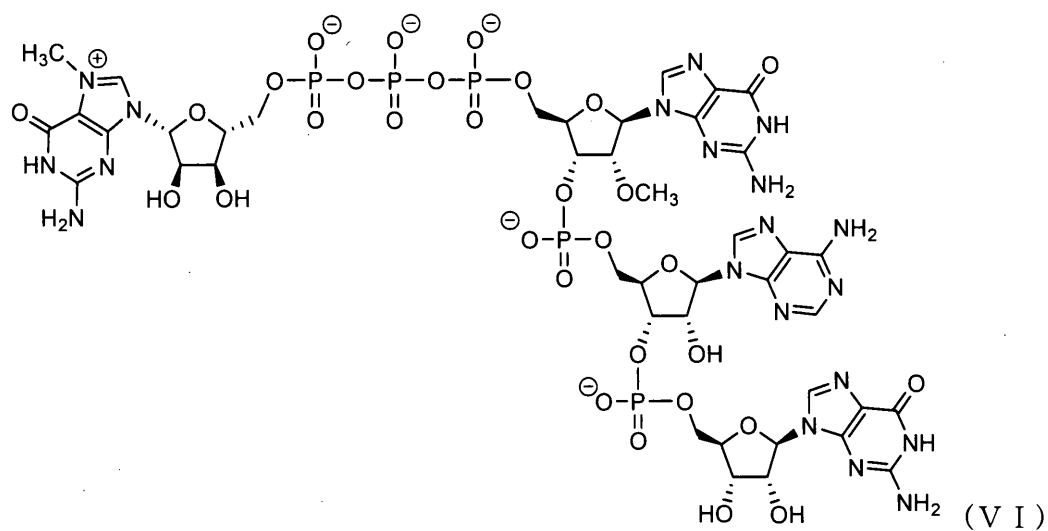
40

【 0 1 0 8】

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

50

【化 1 2】

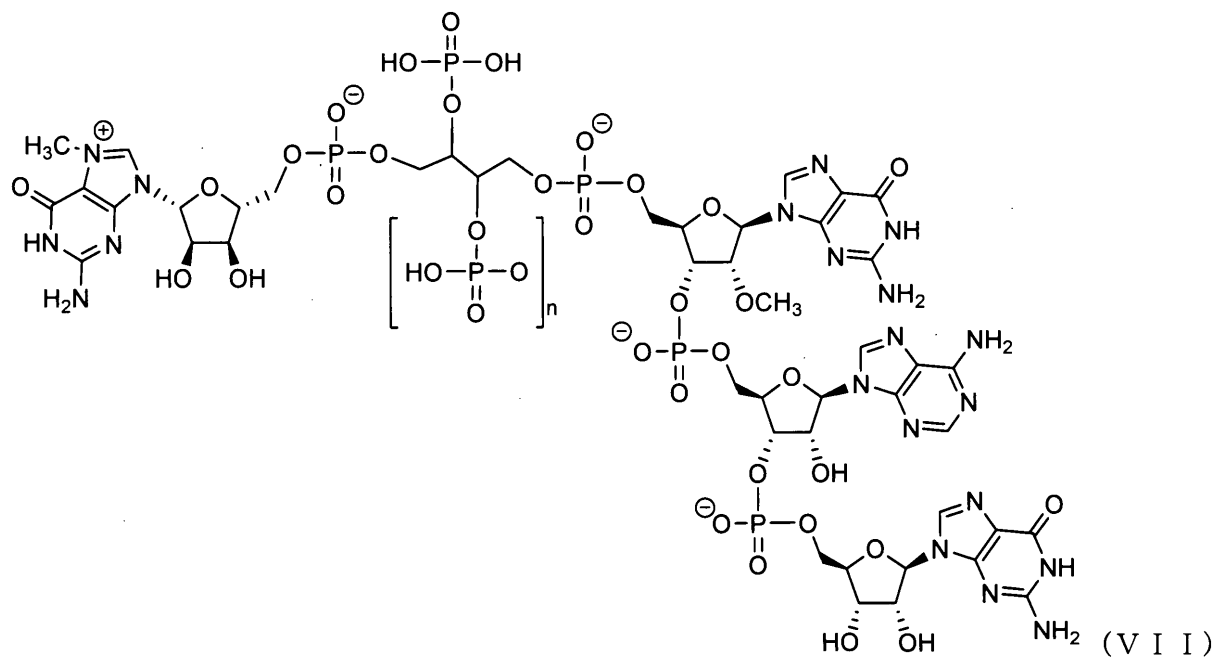


10

【0109】

他の実施形態では、テトラヌクレオチドキャップは、以下の構造を含む：

【化 1 3】



30

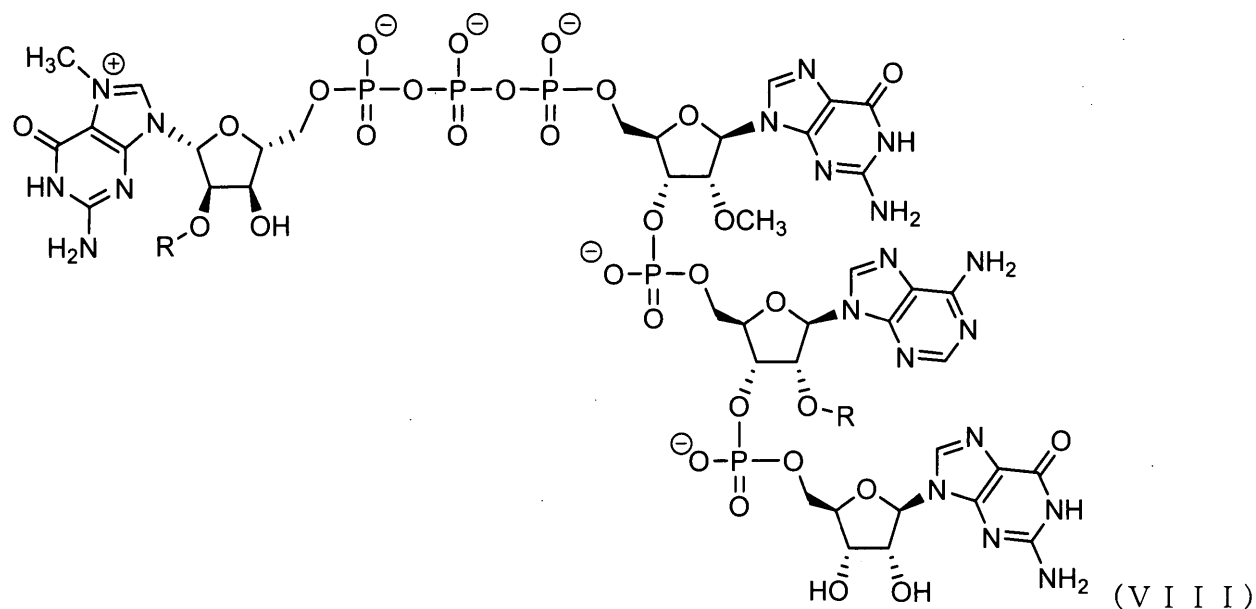
40

【0110】

さらに他の実施形態では、テトラヌクレオチドキャップは、以下の構造を含む：

50

【化 1 4】



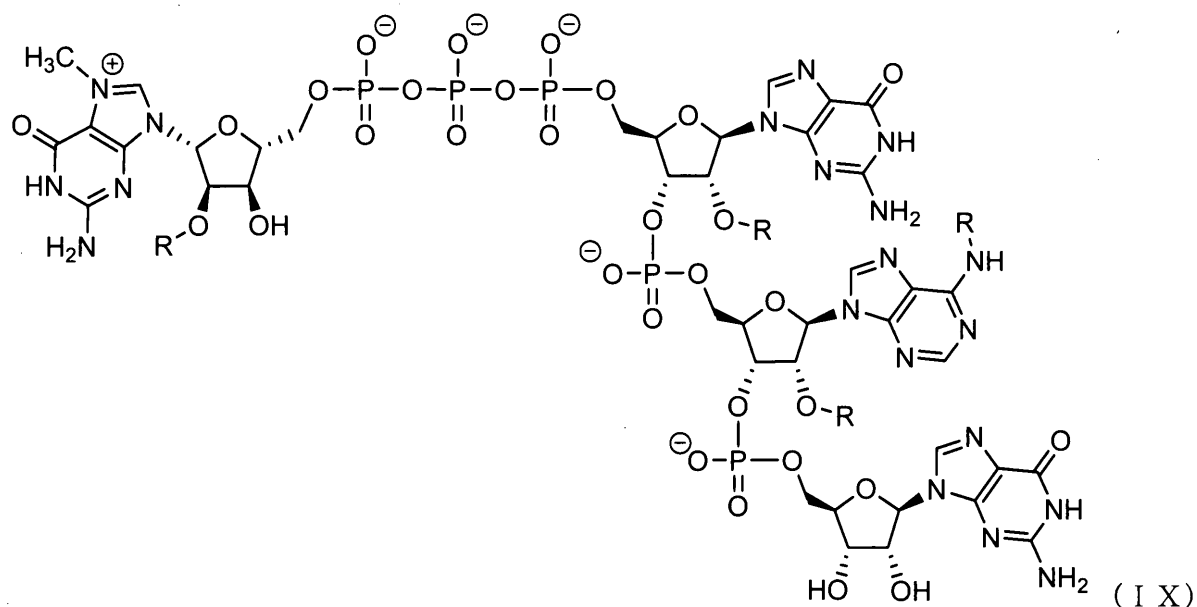
10

20

【 0 1 1 1】

さらに他の実施形態では、テトラヌクレオチドキャップは、以下の構造を含む：

【化 1 5】



30

40

【 0 1 1 2】

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。

【 0 1 1 3】

50

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

【0114】

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

【0115】

いくつかの実施形態では、トリヌクレオチドキャップは、m⁷G p p p A 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ャップは、m⁷G p p p A 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ャップは、m⁷G p p p A 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ャップは、m⁷G p p p A 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ャップは、m⁷G p p p C 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ャップは、m⁷G p p p C 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ャップは、m⁷G p p p C 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ャップは、m⁷G p p p C 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ャップは、m⁷G p p p G 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ャップは、m⁷G p p p G 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ャップは、m⁷G p p p G 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ャップは、m⁷G p p p G 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ャップは、m⁷G p p p U 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ャップは、m⁷G p p p U 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ャップは、m⁷G p p p U 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ャップは、m⁷G p p p U p Uを含む。

30

40

【0116】

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：m⁷G₃′, O M e p p p A p A、m⁷G₃′, O M e p p p A p C、m⁷G₃′, O M e p p p A p G、m⁷G₃′, O M e p p p A p U、m⁷G₃′, O M e p p p C p A、m⁷G₃′, O M e p p p C p C、m⁷G₃′, O M e p p p C p G、m⁷G₃′, O M e p p p C p U、m⁷G₃′, O M e p p p G p A、m⁷G₃′, O M e p p p G p C、m⁷G₃′, O M e p p p G p G、m⁷G₃′, O M e p p p G p U、m⁷G₃′, O M e p p p U p A、m⁷G₃′, O M e p p p U p C、m⁷G₃′, O M e p p p U p G、及びm⁷G₃′, O M e p p p U p U。

【0117】

いくつかの実施形態では、トリヌクレオチドキャップは、m⁷G₃′, O M e p p p A p A

50

10

20

20

30

30

50

トリヌクレオチドキャップは、さらに他の実施形態では、以下の配列から選択される配列

を含む： $m^7 G p p p A_2$ 、 $OM \wp A$ 、 $m^7 G p p p A_2$ 、 $OM \wp C$ 、 $m^7 G p p p A_2$ 、 $OM \wp G$ 、 $m^7 G p p p A_2$ 、 $OM \wp U$ 、 $m^7 G p p p C_2$ 、 $OM \wp A$ 、 $m^7 G p p p C_2$ 、 $OM \wp C$ 、 $m^7 G p p p C_2$ 、 $OM \wp G$ 、 $m^7 G p p p C_2$ 、 $OM \wp U$ 、 $m^7 G p p p G_2$ 、 $OM \wp A$ 、 $m^7 G p p p G_2$ 、 $OM \wp C$ 、 $m^7 G p p p G_2$ 、 $OM \wp G$ 、 $m^7 G p p p G_2$ 、 $OM \wp U$ 、 $m^7 G p p p U_2$ 、 $OM \wp A$ 、 $m^7 G p p p U_2$ 、 $OM \wp C$ 、 $m^7 G p p p U_2$ 、 $OM \wp G$ 、及び $m^7 G p p p U_2$ 、 $OM \wp U$ 。

【0121】

いくつかの実施形態では、トリヌクレオチドキャップは、 $m^7 G p p p A_2$ 、 $OM \wp A$ 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、 $m^7 G p p p A_2$ 、 $OM \wp C$ 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、 $m^7 G p p p A_2$ 、 $OM \wp G$ 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、 $m^7 G p p p A_2$ 、 $OM \wp U$ 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、 $m^7 G p p p C_2$ 、 $OM \wp A$ 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、 $m^7 G p p p C_2$ 、 $OM \wp C$ 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、 $m^7 G p p p C_2$ 、 $OM \wp G$ 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、 $m^7 G p p p C_2$ 、 $OM \wp U$ 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、 $m^7 G p p p G_2$ 、 $OM \wp A$ 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、 $m^7 G p p p G_2$ 、 $OM \wp C$ 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、 $m^7 G p p p G_2$ 、 $OM \wp G$ 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、 $m^7 G p p p G_2$ 、 $OM \wp U$ 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、 $m^7 G p p p U_2$ 、 $OM \wp A$ 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、 $m^7 G p p p U_2$ 、 $OM \wp C$ 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、 $m^7 G p p p U_2$ 、 $OM \wp G$ 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、 $m^7 G p p p U_2$ 、 $OM \wp U$ を含む。

【0122】

いくつかの実施形態では、トリヌクレオチドキャップは、 $m^7 G p p p m^6 A_2$ 、 $OM \wp G$ 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、 $m^7 G p p p e^6 A_2$ 、 $OM \wp G$ を含む。

【0123】

いくつかの実施形態では、トリヌクレオチドキャップは、 GAG 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、 $GC G$ 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、 $GU G$ 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、 $GG G$ を含む。

【0124】

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

10

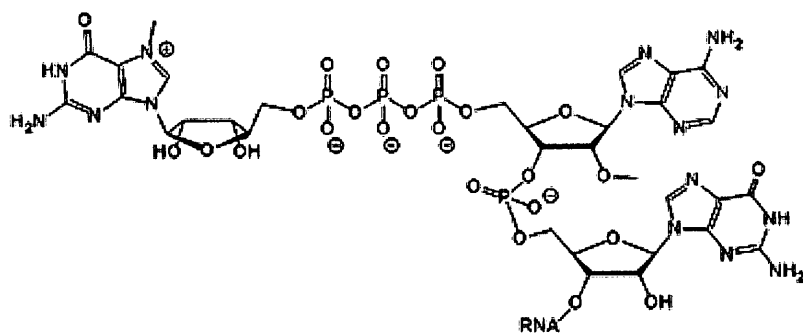
20

30

40

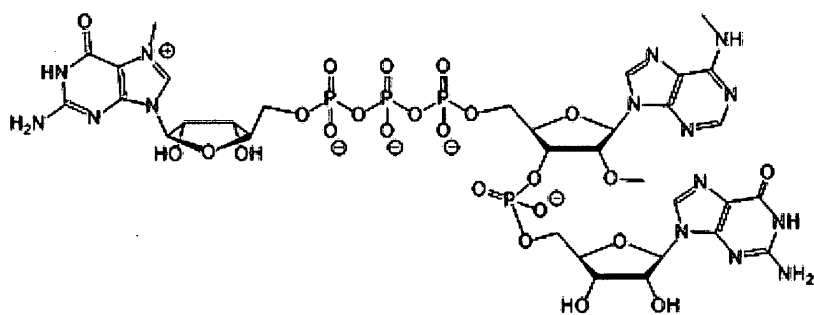
50

【化 1 6】



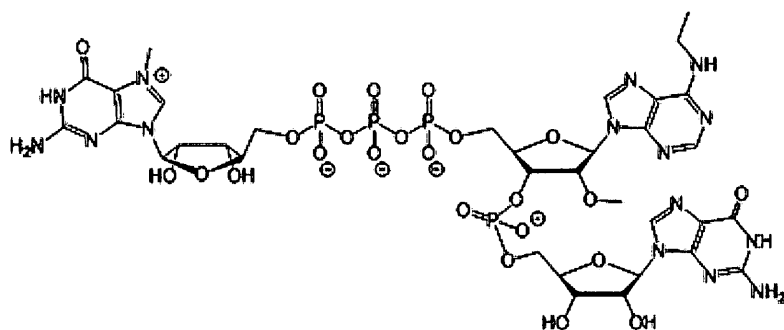
(i)、

10



(ii)、または

20



(III)。

30

【0125】

いくつかの実施形態では、テトラヌクレオチドキャップは、GGAGを含む。

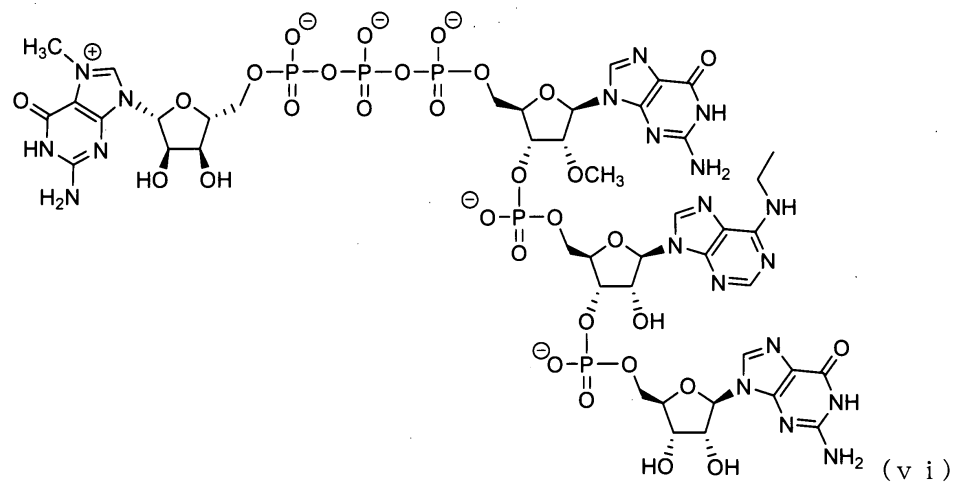
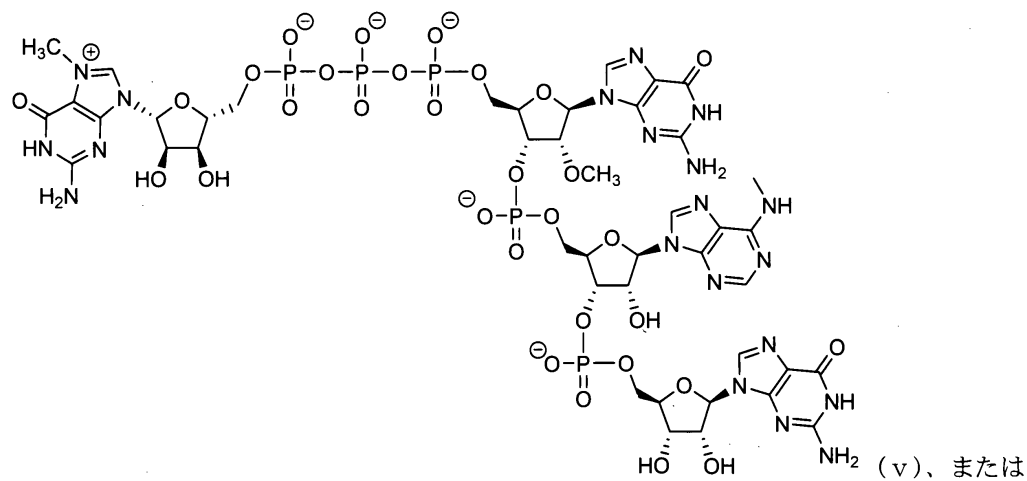
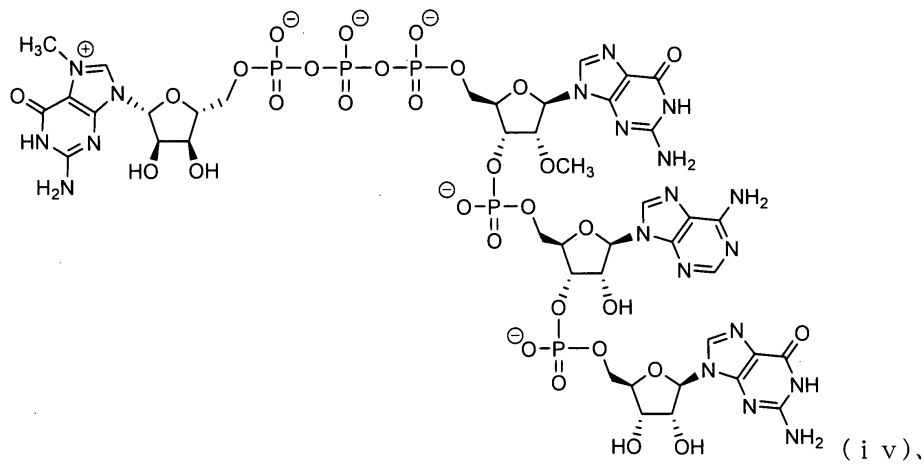
【0126】

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

40

50

【化 1 7】



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鋳型をRNAポリメラーゼ（例えば、T7RNAポリメラーゼバリエーション等のT7RNA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鋳型を、（少なくとも1つの）さらなるC末

50

端アミノ酸（例えば、G l y、A l a、G l y G l y、A l a A l a、G l y A l a、またはA l a G l y）を含むT 7 R N Aポリメラーゼバリエーション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、I V T反応を行う方法を提供し、該方法は、R N A転写産物の生成をもたらす条件下、D N A鋳型をR N Aポリメラーゼ（例えば、T 7 R N Aポリメラーゼバリエーション等のT 7 R N A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、ポリヌクレオチド鋳型を、T 7 R N Aポリメラーゼバリエーション、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、R N A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、R N A合成のための共転写キャッピング法は、ポリヌクレオチド鋳型を、(a) R N Aポリメラーゼバリエーションが開始複合体から伸長複合体へ移行するにつれて、該R N Aポリメラーゼバリエーションの少なくとも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R N Aポリメラーゼに対して含むT 7 R N Aポリメラーゼバリエーション（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G p p p A 2 ' O m e p 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R N A転写産物を生成することを

20

【0132】

I V T条件は、通常、プロモーターを含む精製された線状D N A鋳型、ヌクレオシド三リン酸、ジチオスレイトール（D T T）及びマグネシウムイオンを含む緩衝系、及びR N A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R N Aの量によって異なる。通常、I V T反応は、D N A鋳型を、R N Aポリメラーゼ及びG T P、A T P、C T P、及びU T P（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R N A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（D N A）は、単にR N Aポリメラーゼに対する核酸鋳型である。D N A鋳型は、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。D N A鋳型は、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R N Aポリメラーゼプロモーター（例えば、T 7 R N Aポリメラーゼプロモーター）を含む。D N A鋳型は、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、ペプチドを包含する。

40

【0135】

R N A転写産物は、いくつかの実施形態では、I V T反応の産物である。R N A転写産物は、いくつかの実施形態では、ポリA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R N A（m R N A）である。いくつかの実施形態では、該m R N Aは、修飾m R N A（m m R N A）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、ヌクレオシド三リン酸、ヌクレオシド二リン

50

酸、及びヌクレオシド三リン酸を含む。ヌクレオシド一リン酸（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、ヌクレオシド二リン酸（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' P_α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／ヌクレオチ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、プソイドウリジン（ ）、1-メチルプソイドウリジン（m1 ）、1-エチルプソイドウリジン、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-プソイドウリジン、2-チオ-1-メチル-プソイドウリジン、2-チオ-5-アザ-ウリジン、2-チオ-ジヒドロプソイドウリジン、2-チオ-ジヒドロウリジン、2-チオ-プソイドウリジン、4-メトキシ-2-チオ-プソイドウリジン、4-メトキシ-プソイドウリジン、4-チオ-1-メチル-プソイドウリジン、4-チオ-プソイドウリジン、5-アザ-ウリジン、ジヒドロプソイドウリジン、5-メチルウリジン、5-メトキシウリジン（mo5U）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、I V T 反応の N T P は、修飾 A T P を含む。いくつかの実施形態では、I V T 反応の N T P は、未修飾 U T P を含む。いくつかの実施形態では、I V T 反応の N T P は、修飾 U T P を含む。いくつかの実施形態では、I V T 反応の N T P は、未修飾 G T P を含む。いくつかの実施形態では、I V T 反応の N T P は、修飾 G T P を含む。いくつかの実施形態では、I V T 反応の N T P は、未修飾 C T P を含む。いくつかの実施形態では、I V T 反応の N T P は、修飾 C T P を含む。

【0142】

I V T 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、N T P 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】

I V T 反応における N T P の組成もまた異なり得る。例えば、A T P は、G T P、C T P、及び U T P を超えて使用され得る。非限定的な例として、I V T 反応は、7.5 ミリモルの G T P、7.5 ミリモルの C T P、7.5 ミリモルの U T P、及び 3.75 ミリモルの A T P を含み得る。同じ I V T 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、R N A 転写産物（例えば、m R N A 転写産物）は、プソイドウリジン（ P ）、1 - メチルプソイドウリジン（ m^1 ）、5 - メトキシウリジン（ m^5U ）、5 - メチルシチジン（ m^5C ）、 H - チオ - グアノシン及び H - 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、R N A 転写産物（例えば、m R N A 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、R N A 転写産物（例えば、m R N A 転写産物）は、プソイドウリジン（ P ）を含む。いくつかの実施形態では、R N A 転写産物（例えば、m R N A 転写産物）は、1 - メチルプソイドウリジン（ m^1 ）を含む。いくつかの実施形態では、R N A 転写産物（例えば、m R N A 転写産物）は、5 - メトキシウリジン（ m^5U ）を含む。いくつかの実施形態では、R N A 転写産物（例えば、m R N A 転写産物）は、5 - メチルシチジン（ m^5C ）を含む。いくつかの実施形態では、R N A 転写産物（例えば、m R N A 転写産物）は、 H - チオ - グアノシンを含む。いくつかの実施形態では、R N A 転写産物（例えば、m R N A 転写産物）は、 H - 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、R N A ポリヌクレオチド、例えば、m R N A 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

ルブソイドウリジン (m^1) 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-メチルプソイドウリジン (m^1) で置き換えられることを意味する。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チ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 (Mg^{2+} 、例えば、 $MgCl_2$) 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。

【0150】

いくつかの実施形態では、IVT反応中に含まれるNTPプラスキャップアナログ (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 (Mg^{2+} 、例えば、 $MgCl_2$) 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、スベルミジン (例えば、1 ~ 30 mMの濃度で)、TRITON (登録商標) X-100 (ポリエチレングリコール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グリコール (PEG) を含む。

【0152】

成長するRNA鎖の3'末端へのヌクレオチド三リン酸 (NTP) の付加は、T7 RNAポリメラーゼ等のポリメラーゼ、例えば、本開示のT7 RNAポリメラーゼバリエーションの任意の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、T7 RNAポリメラーゼバリエーション) 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T7 RNAポリメラーゼバリエーション (例えば、G47A) とキャップアナログ (例えば、GpppA2'-OmpG) 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ポリメラーゼバリエント

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ポリメラーゼバリエントを提供する。いくつかの実施形態では、RNA T7ポリメラーゼバリエントは、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ポリメラーゼバリエントは、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ポリメラーゼバリエントは、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ポリメラーゼバリエントは、本明細書では、「G47A T7Polバリエント」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ポリメラーゼバリエントの例を示す。表1に含まれるT7ポリメラーゼバリエントの各々は、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ポリメラーゼバリエントの各々は、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ポリメラーゼバリエントを示し、G884Sは、884位にセリンを（グリシンの代わりに）含むT7RNAポリメラーゼバリエントを示し、G884Pは、884位にプロリンを（グリシンの代わりに）含むT7RNAポリメラーゼバリエントを示し、G884Aは、884位にアラニンを（グリシンの代わりに）含むT7RNAポリメラーゼバリエントを示す。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ポリメラーゼバリエントに対する。

10

20

30

40

【表 1 - 1】

表1. 多置換RNA T7ポリメラーゼバリエーション

置換及び／またはC末端修飾	配列番号
G 4 7 A、K 3 8 7 N、G 8 8 4	6 1
G 4 7 A、G 8 8 4 T	6 2
G 4 7 A、G 8 8 4 T、K 3 8 7 N	6 3
G 4 7 A、G 8 8 4 S	6 4
G 4 7 A、G 8 8 4 S、K 3 8 7 N	6 5
G 4 7 A、G 8 8 4 P	6 6
G 4 7 A、G 8 8 4 P、K 3 8 7 N	6 7
G 4 7 A、D 6 5 3 W、G 8 8 4	6 8
G 4 7 A、D 6 5 3 W、K 3 8 7 N、G 8 8 4	6 9
G 4 7 A、D 6 5 3 W、G 8 8 4 T	7 0
G 4 7 A、D 6 5 3 W、G 8 8 4 T、K 3 8 7 N	7 1
G 4 7 A、D 6 5 3 W、G 8 8 4 S	7 2
G 4 7 A、D 6 5 3 W、G 8 8 4 S、K 3 8 7 N	7 3
G 4 7 A、D 6 5 3 W、G 8 8 4 P	7 4
G 4 7 A、D 6 5 3 W、G 8 8 4 P、K 3 8 7 N	7 5
G 4 7 A、D 6 5 3 T、G 8 8 4	7 6
G 4 7 A、D 6 5 3 T、K 3 8 7 N、G 8 8 4	7 7
G 4 7 A、D 6 5 3 T、G 8 8 4 T	7 8
G 4 7 A、D 6 5 3 T、G 8 8 4 T、K 3 8 7 N	7 9
G 4 7 A、D 6 5 3 T、G 8 8 4 S	8 0
G 4 7 A、D 6 5 3 T、G 8 8 4 S、K 3 8 7 N	8 1
G 4 7 A、D 6 5 3 T、G 8 8 4 P	8 2
G 4 7 A、D 6 5 3 T、G 8 8 4 P、K 3 8 7 N	8 3
G 4 7 A、D 6 5 3 K、G 8 8 4	8 4
G 4 7 A、D 6 5 3 K、K 3 8 7 N、G 8 8 4	8 5
G 4 7 A、D 6 5 3 K、G 8 8 4 T	8 6
G 4 7 A、D 6 5 3 K、G 8 8 4 T、K 3 8 7 N	8 7
G 4 7 A、D 6 5 3 K、G 8 8 4 S	8 8
G 4 7 A、D 6 5 3 K、G 8 8 4 S、K 3 8 7 N	8 9

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】

G47A、D653T、P657W、R632K、G884	218
G47A、D653T、P657W、R632T、G884	219
G47A、D653T、P657R、R632K、G884	220
G47A、D653T、P657R、R632T、G884	221
G47A、D653T、P657A、R632K、G884	222
G47A、D653T、P657A、R632T、G884	223
G47A、D653K、R632K、G884	224
G47A、D653K、R632T、G884	225
G47A、D653K、P657W、R632K、G884	226
G47A、D653K、P657W、R632T、G884	227
G47A、D653K、P657R、R632K、G884	228
G47A、D653K、P657R、R632T、G884	229
G47A、D653K、P657A、R632K、G884	230
G47A、D653K、P657A、R632T、G884	231
G47A、F880Y、G884	232
G47A、F880Y、G884S	233
G47A、F880Y、G884T	234
G47A、F880Y、G884P	235
E350W、D351V	236
E350W、K387N	237
E350W、D653T	238
D351V、K387N	239
D351V、D653T	240
K387N、D653T	241

10

20

30

【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ーション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。

40

【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

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 V I I I 因子及び第 V I I 因子等）、補体因子、低比重リポタンパク質受容体（LDLR）及び M U T 1 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、E G F、P D G F、F G F、T G F、I G F、T N F、C S F、M C S F、G M C S F 等が挙げられる。抗体の非限定的な例としては、アダリマブ、インフリキシマブ、リツキシマブ、イピリマブ、トシリズマブ、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

20

【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 M U T 1（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。

【0161】

本明細書に開示する RNA ポリメラーゼバリエーション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 ポリメラーゼバリエーション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 F c 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」（I g）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、非ヒト霊長類（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「霊長類化」抗体が挙げられるが、これらに限定されない。

【0165】

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

【0166】

本明細書に開示するRNAポリメラーゼバリエーション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

【0167】

本明細書に開示するRNAポリメラーゼバリエーション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 gp120またはgp41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 gp120またはgp41のアミノ酸及びヌクレオチド配列は、例えば、Kuiken et al., (2008), "HIV Sequence Compendium," Los Alamos National Laboratoryに記載されている。

30

【0168】

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、プロセッシング、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増幅に使用される。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

【0169】

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ポリメラーゼバリエーションであって、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ポリメラーゼバリエーション。

【0170】

2. 前記アミノ酸修飾が、前記RNAポリメラーゼバリエーション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ポリメラーゼバリエーションのループ構造に、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ポリメラーゼバリエーション。

【0171】

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ポリメラーゼバリエーション。 10

【0172】

4. 前記47位でのアミノ酸置換がG47Aである、パラグラフ3に記載のRNAポリメラーゼバリエーション。

【0173】

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ポリメラーゼバリエーション。

【0174】

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ポリメラーゼバリエーション。 20

【0175】

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ポリメラーゼバリエーション:

- (i) 転写効率の向上、
- (ii) 共転写キャッピング効率の向上、
- (iii) キャップアナログの1/2の濃度でのRNAの収率の向上、
- (iv) 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
- (vi) dsRNAの混入量の低下。 30

【0176】

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RNAポリメラーゼバリエーション:

- (i) 転写効率の向上、
- (ii) 共転写キャッピング効率の向上、
- (iii) キャップアナログの1/2の濃度でのRNAの収率の向上、
- (iv) 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
- (vi) dsRNAの混入量の低下。 40

【0177】

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ポリメラーゼバリエーション。

【0178】

10. RNAポリメラーゼを含むRNAポリメラーゼバリエーションであって、前記RNAポリメラーゼが、野生型RNAポリメラーゼに対して、 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ポリメラーゼバリエーション。

【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ポリメラーゼバリエーション。

【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ポリメラーゼバリエーション。

【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ポリメラーゼバリエーション。

【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ポリメラーゼバリエーション。

【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ポリメラーゼバリエーション。

【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ポリメラーゼバリエーション。

【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ポリメラーゼバリエーション。

【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ポリメラーゼバリエーション。

【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ポリメラーゼバリエーションであって、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ポリメラーゼバリエーションであり、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ポリメラーゼバリエーション。

【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ポリメラーゼバリエーション。

【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ポリメラーゼバリエーション。

【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ポリメラーゼバリエーション。

【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ポリメラーゼバリエーション。

【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ポリメラーゼバリエーション。

【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ポリメラーゼバリエーション。 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ポリメラーゼバリエーション。

【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ポリメラーゼバリエーション。

【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ポリメラーゼバリエーション。 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ポリメラーゼバリエーション。

【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ポリメラーゼバリエーション。

【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ポリメラーゼバリエーション。

【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ポリメラーゼバリエーション。 30

【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ポリメラーゼバリエーション。

【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ポリメラーゼバリエーション。 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ポリメラーゼバリエーション。

【0204】

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ポリメラーゼバリエーション。

【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ポリメラーゼバリエーション。

【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ポリメラーゼバリエーション。 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ポリメラーゼバリエーション。

【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ポリメラーゼバリエーション。 20

【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ポリメラーゼバリエーション。

【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ポリメラーゼバリエーション。

【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ポリメラーゼバリエーション。 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ポリメラーゼバリエーション。

【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ポリメラーゼバリエーション。 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ポリメラーゼバリエーション。

【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ポリメラーゼバリエント。

【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ポリメラーゼバリエント。

【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ポリメラーゼバリエント。

【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ポリメラーゼバリエント。

【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ポリメラーゼバリエント。

【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ポリメラーゼバリエント。

【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ポリメラーゼバリエント。

【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ポリメラーゼバリエント。

【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ポリメラーゼバリエント。

【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ポリメラーゼバリエント。

【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ポリメラーゼバリエント。

【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ポリメラーゼバリエント。

【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ポリメラーゼバリエント。

【0228】

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

10

20

30

40

50

リメラーゼが、野生型 RNA ポリメラーゼに対して、

(a) 350、351、及び387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 RNA ポリメラーゼバリエーションであり、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 ポリメラーゼバリエーション。

【0229】

61. 前記350位でのさらなるアミノ酸置換が、E350A、E350K、E350N、及びE350Wから選択され、

前記351位でのさらなるアミノ酸置換がD351Vであり、及び/または

前記387位での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60に記載の RNA ポリメラーゼバリエーション。 10

【0230】

62. RNA ポリメラーゼを含む RNA ポリメラーゼバリエーションであって、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) 437位及び441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 RNA ポリメラーゼバリエーションであり、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 ポリメラーゼバリエーション。

【0231】

63. 前記437位でのさらなるアミノ酸置換が、N437T、N437Y、N437I、及びN437Fから選択され、及び/または

前記441位でのさらなるアミノ酸置換がK441Rである、パラグラフ62に記載の RNA ポリメラーゼバリエーション。 20

【0232】

64. RNA ポリメラーゼを含む RNA ポリメラーゼバリエーションであって、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) 880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 RNA ポリメラーゼバリエーションであり、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 ポリメラーゼバリエーション。 30

【0233】

65. 前記880位でのさらなるアミノ酸置換がF880Y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64に記載の RNA ポリメラーゼバリエーション。

【0234】

66. RNA ポリメラーゼを含む RNA ポリメラーゼバリエーションであって、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) 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前記 RNA ポリメラーゼバリエーションであり、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 ポリメラーゼバリエーション。 40

【0235】

67. 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、

前記653位でのさらなるアミノ酸置換が、D653T及びD653Kから選択され、及び/または

前記657位でのさらなるアミノ酸置換が、P657W、P657R、もしくはP657Aから選択される、パラグラフ66に記載の RNA ポリメラーゼバリエーション。

【0236】

68. 前記(b)のさらなるアミノ酸置換を含む、パラグラフ60~67のいずれか1つ 50

に記載のRNAポリメラーゼバリエーション。

【0237】

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ポリメラーゼバリエーション。

【0238】

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ポリメラーゼバリエーション。

【0239】

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ポリメラーゼバリエーション。

【0240】

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ポリメラーゼバリエーション。

【0241】

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ポリメラーゼバリエーション。

【0242】

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ポリメラーゼバリエーション。

【0243】

75. ポリヌクレオチド鋳型、ヌクレオシド三リン酸、キャップアナログ、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ャップアナログの濃度よりも少なくとも5倍低い前記キャ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。

【0244】

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

【0245】

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。

【0246】

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、mRNA25µgあたりdsRNA5ngである、パラグラフ75~77のいずれか1つに記載の方法。

【0247】

79. ポリヌクレオチド鋳型、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ポリメラーゼバリエーションを含む、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。

【0248】

80. ポリヌクレオチド鋳型、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1~72のいずれか1つに記載のRNAポリメラーゼバリエーションを含む、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。

【0249】

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

10

20

30

40

50

グラフ 79 または 80 に記載の方法。

【0250】

82. 前記反応が、前記野生型 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 80 または 81 に記載の方法。

【0251】

83. 前記生成される RNA 転写産物の 80 % 超、85 % 超、90 % 超、または 95 % 超が機能的キャップを含む、パラグラフ 80 ~ 82 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0252】

84. 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 80 ~ 83 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0253】

85. 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 80 ~ 84 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0254】

86. 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 80 ~ 85 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0255】

87. 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 80 ~ 86 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0256】

88. 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 86 または 87 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。

【0257】

89. 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 88 に記載の方法：G A G、G C G、G U G、及び G G G。

【0258】

90. 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 89 に記載の方法。

【0259】

91. 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 90 に記載の方法：

(a) $m^7GpppApA$ 、 $m^7GpppApC$ 、 $m^7GpppApG$ 、 $m^7GpppApU$ 、 $m^7GpppCpA$ 、 $m^7GpppCpC$ 、 $m^7GpppCpG$ 、 $m^7GpppCpU$ 、 $m^7GpppGpA$ 、 $m^7GpppGpC$ 、 $m^7GpppGpG$ 、 $m^7GpppGpU$ 、 $m^7GpppUpA$ 、 $m^7GpppUpC$ 、 $m^7GpppUpG$ 、及び $m^7GpppUpU$ 、

(b) $m^7G_3'OMepppApA$ 、 $m^7G_3'OMepppApC$ 、 $m^7G_3'OMepppApG$ 、 $m^7G_3'OMepppApU$ 、 $m^7G_3'OMepppCpA$ 、 $m^7G_3'OMepppCpC$ 、 $m^7G_3'OMepppCpG$ 、 $m^7G_3'OMepppCpU$ 、 $m^7G_3'OMepppGpA$ 、 $m^7G_3'OMepppGpC$ 、 $m^7G_3'OMepppGpG$ 、 $m^7G_3'OMepppGpU$ 、 $m^7G_3'OMepppUpA$ 、 $m^7G_3'OMepppUpC$ 、 $m^7G_3'OMepppUpG$ 、及び $m^7G_3'OMepppUpU$ 、

(c) $m^7G_3'OMepppA_2'OMepA$ 、 $m^7G_3'OMepppA_2'OMepC$ 、 $m^7G_3'OMepppA_2'OMepG$ 、 $m^7G_3'OMepppA_2'OMepU$ 、 $m^7G_3'OMepppC_2'OMepA$ 、 $m^7G_3'OMepppC_2'OMepC$ 、 $m^7G_3'OMepppC_2'OMepG$ 、 $m^7G_3'OMepppC_2'OMepU$ 、 $m^7G_3'OMepppG_2'OMepA$ 、 $m^7G_3'OMepppG_2'OMepC$ 、 $m^7G_3'OMepppG_2'OMepG$ 、 $m^7G_3'OMepppG_2'OMepU$ 、 $m^7G_3'OMepppU_2'OMepA$ 、 $m^7G_3'OMepppU_2'OMepC$ 、 $m^7G_3'OMepppU_2'OMepG$ 、 $m^7G_3'OMepppU_2'OMepU$ 、

92. 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 91 に記載の方法：

(a) $m^7GpppApA$ 、 $m^7GpppApC$ 、 $m^7GpppApG$ 、 $m^7GpppApU$ 、 $m^7GpppCpA$ 、 $m^7GpppCpC$ 、 $m^7GpppCpG$ 、 $m^7GpppCpU$ 、 $m^7GpppGpA$ 、 $m^7GpppGpC$ 、 $m^7GpppGpG$ 、 $m^7GpppGpU$ 、 $m^7GpppUpA$ 、 $m^7GpppUpC$ 、 $m^7GpppUpG$ 、及び $m^7GpppUpU$ 、

(b) $m^7G_3'OMepppApA$ 、 $m^7G_3'OMepppApC$ 、 $m^7G_3'OMepppApG$ 、 $m^7G_3'OMepppApU$ 、 $m^7G_3'OMepppCpA$ 、 $m^7G_3'OMepppCpC$ 、 $m^7G_3'OMepppCpG$ 、 $m^7G_3'OMepppCpU$ 、 $m^7G_3'OMepppGpA$ 、 $m^7G_3'OMepppGpC$ 、 $m^7G_3'OMepppGpG$ 、 $m^7G_3'OMepppGpU$ 、 $m^7G_3'OMepppUpA$ 、 $m^7G_3'OMepppUpC$ 、 $m^7G_3'OMepppUpG$ 、及び $m^7G_3'OMepppUpU$ 、

(c) $m^7G_3'OMepppA_2'OMepA$ 、 $m^7G_3'OMepppA_2'OMepC$ 、 $m^7G_3'OMepppA_2'OMepG$ 、 $m^7G_3'OMepppA_2'OMepU$ 、 $m^7G_3'OMepppC_2'OMepA$ 、 $m^7G_3'OMepppC_2'OMepC$ 、 $m^7G_3'OMepppC_2'OMepG$ 、 $m^7G_3'OMepppC_2'OMepU$ 、 $m^7G_3'OMepppG_2'OMepA$ 、 $m^7G_3'OMepppG_2'OMepC$ 、 $m^7G_3'OMepppG_2'OMepG$ 、 $m^7G_3'OMepppG_2'OMepU$ 、 $m^7G_3'OMepppU_2'OMepA$ 、 $m^7G_3'OMepppU_2'OMepC$ 、 $m^7G_3'OMepppU_2'OMepG$ 、 $m^7G_3'OMepppU_2'OMepU$ 、

3'OMe p p p C 2'OMe p G、m⁷G 3'OMe p p p C 2'OMe p U、m⁷G 3'OMe p p p p G 2'OMe p A、m⁷G 3'OMe p p p G 2'OMe p C、m⁷G 3'OMe p p p p G 2'OMe p G、m⁷G 3'OMe p p p G 2'OMe p U、m⁷G 3'OMe p p p U 2'OMe p A、m⁷G 3'OMe p p p U 2'OMe p C、m⁷G 3'OMe p p p U 2'OMe p G、及びm⁷G 3'OMe p p p U 2'OMe p U、または
(d) m⁷G p p p A 2'OMe p A、m⁷G p p p A 2'OMe p C、m⁷G p p p A 2'OMe p G、m⁷G p p p A 2'OMe p U、m⁷G p p p C 2'OMe p A、m⁷G p p p C 2'OMe p C、m⁷G p p p C 2'OMe p G、m⁷G p p p C 2'OMe p U、m⁷G p p p G 2'OMe p A、m⁷G p p p G 2'OMe p C、m⁷G p p p G 2'OMe p G、m⁷G p p p G 2'OMe p U、m⁷G p p p U 2'OMe p A、m⁷G p p p U 2'OMe p C、m⁷G p p p U 2'OMe p G、及びm⁷G p p p U 2'OMe p U。

10

【0260】

92. 前記トリヌクレオチドキャップが、G p p p A 2'OMe 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'-デオキシチジン残基を、鋳型位置+1を含む、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RNA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RNAポリメラーゼを使用して生成されるRNA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RNA(dsRNA)転写産物の濃度が、野生型RNAポリメラーゼを使用して生成されるdsRNA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RNA転写産物の50%未満、25%未満、または10%未満がdsRNA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RNA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RNA転写産物の50%未満、25%未満、または10%未満がランオンRNA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RNA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dsRNA:完全長RNA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RNA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RNAポリメラーゼバリエ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RNAポリメラーゼバリエント及び

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ポリメラーゼバリエーション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ポリメラーゼバリエーションであって、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ポリメラーゼバリエーション内の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エーションであり、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ポリメラーゼバリエーション：

20

(i) 転写効率の向上、

(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ポリメラーゼバリエーションであって、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ポリメラーゼバリエーション。

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ポリメラーゼバリエーション。

【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ポリメラーゼバリエーション。

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ポリメラーゼバリエーション。

【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ポリメラーゼバリエーション。

【0283】

115．パラグラフ114に記載のRNAポリメラーゼバリエーションをコードする核酸。

【0284】

50

116. ポリヌクレオチド鋳型、ヌクレオシド三リン酸、及びパラグラフ114に記載のRNAポリメラーゼバリエントを含む、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. ポリヌクレオチド鋳型、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ポリメラーゼバリエントを含む、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ポリメラーゼバリエントであって、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) E350、K387、N437、F880、またはD653位でのアミノ酸置換、
(b) G47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ポリメラーゼバリエント。

10

【0287】

119. 前記(a)のアミノ酸置換が、E350N、K387N、N437F、F880Y、及びD653W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。

【0288】

120. 前記(a)のアミノ酸置換がD653Wである、パラグラフ119に記載のRNAポリメラーゼバリエント。

20

【0289】

121. 前記G47位でのアミノ酸置換がG47Aである、パラグラフ118～120のいずれか1つに記載のRNAポリメラーゼバリエント。

【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ポリメラーゼバリエント。

【0291】

123. RNAポリメラーゼを含むRNAポリメラーゼバリエントであって、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、
E350、D351、K387、N437、K441、D506、R632、D653、
S628、P657、及びF880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ポリメラーゼバリエント。

30

【0292】

124. E350及びD351にアミノ酸置換を含む、パラグラフ123に記載のRNAポリメラーゼバリエント。

【0293】

125. E350及びK387にアミノ酸置換を含む、パラグラフ123に記載のRNAポリメラーゼバリエント。

【0294】

126. K387及びD653にアミノ酸置換を含む、パラグラフ123に記載のRNAポリメラーゼバリエント。

40

【0295】

127. 前記E350位でのアミノ酸置換が、E350W、E350A、E350K、またはE350Nである、パラグラフ123～125のいずれか1つに記載のRNAポリメラーゼバリエント。

【0296】

128. 前記D351位でのアミノ酸置換がD351Vである、パラグラフ123または124に記載のRNAポリメラーゼバリエント。

【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ポリメラーゼバリエント。

【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ポリメラーゼバリエント。

【0299】

131. ポリヌクレオチド鋳型、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ポリメラーゼバリエントを含む、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】

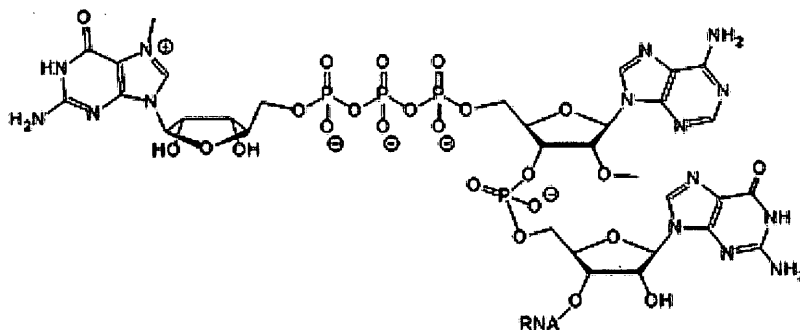
132. 前記キャップアナログが、GAGを含むトリヌクレオチドキャップアナログである、先行パラグラフのいずれか1つに記載の方法。

【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：

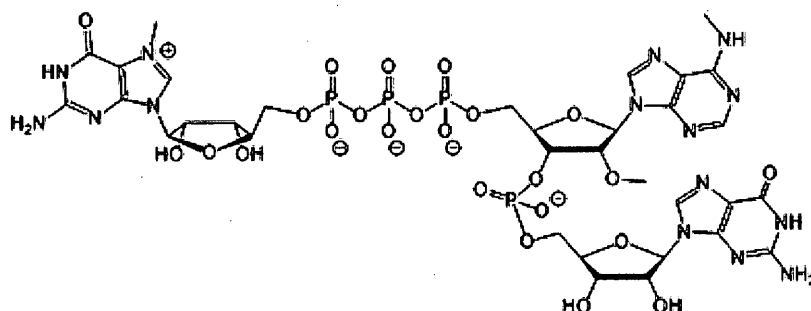
【化18】

20



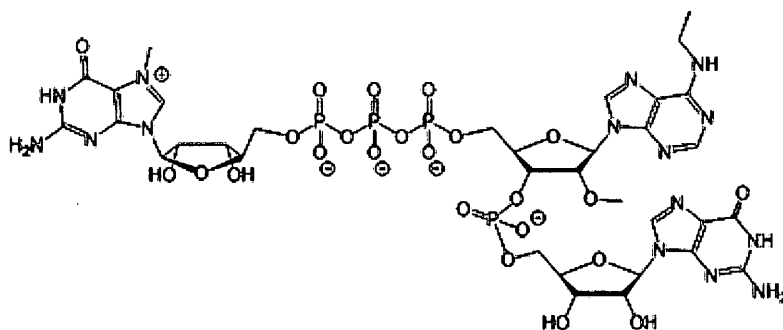
(i)、

30



(ii)、または

40



(III)。

50

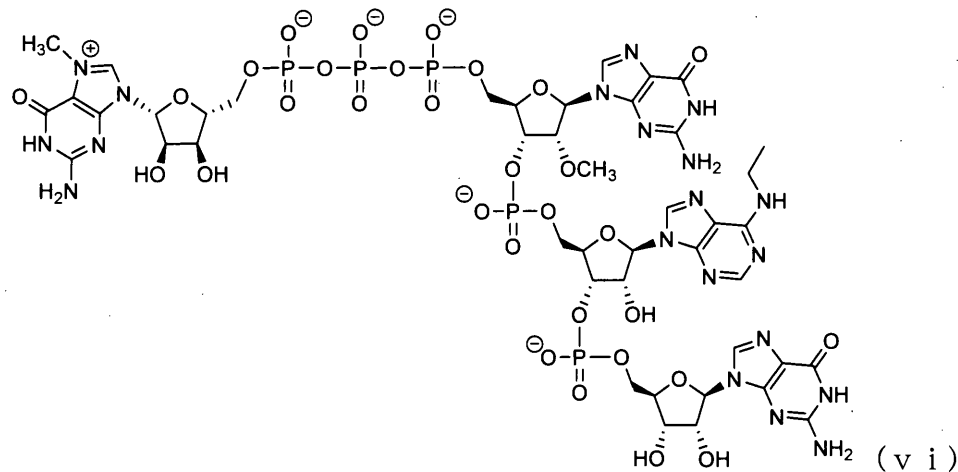
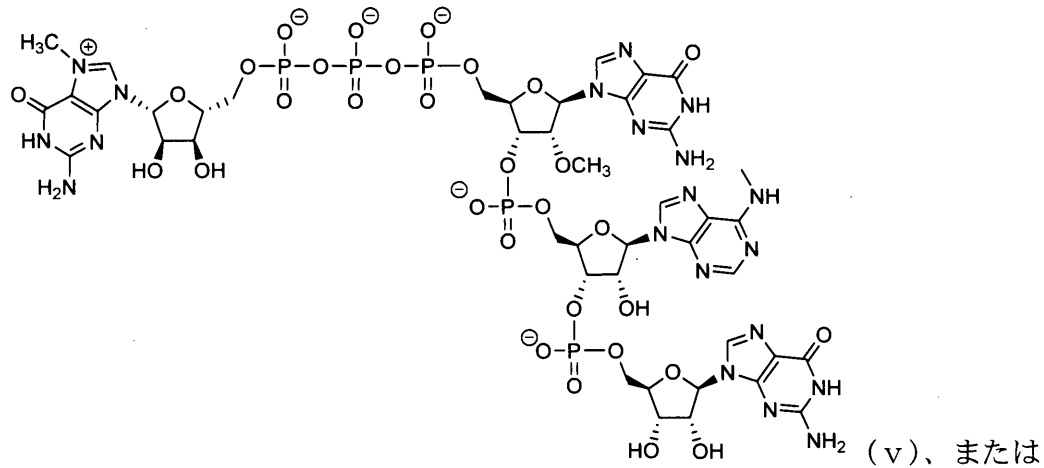
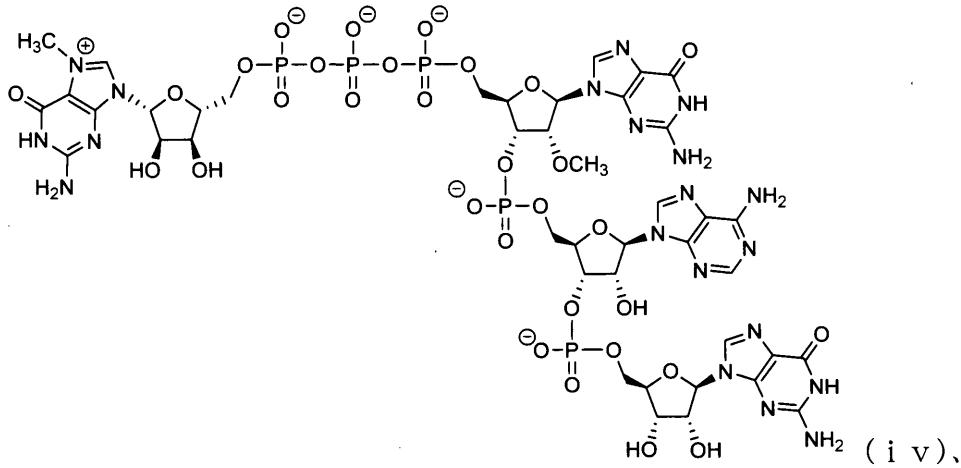
【 0 3 0 2 】

1 3 4 . 前記キャップアナログが、G G A G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。

【 0 3 0 3 】

1 3 5 . 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 1 3 4 に記載の方法：

【 化 1 9 】



【 0 3 0 4 】

1 3 6 . 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 5 mg/mL、少なくとも 6 mg/mL、少なくとも 7 mg/mL、少なくとも 8 mg/mL、少なくとも 9 mg/mL、または少なくとも 10 mg/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 ポリメラーゼバリエーション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 ポリメラーゼバリエーションは、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. ポリヌクレオチド鋳型、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。

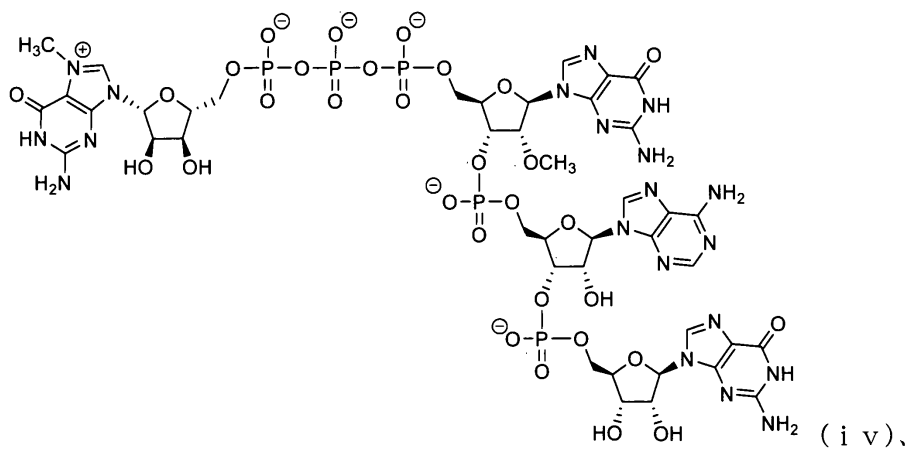
【0313】

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。

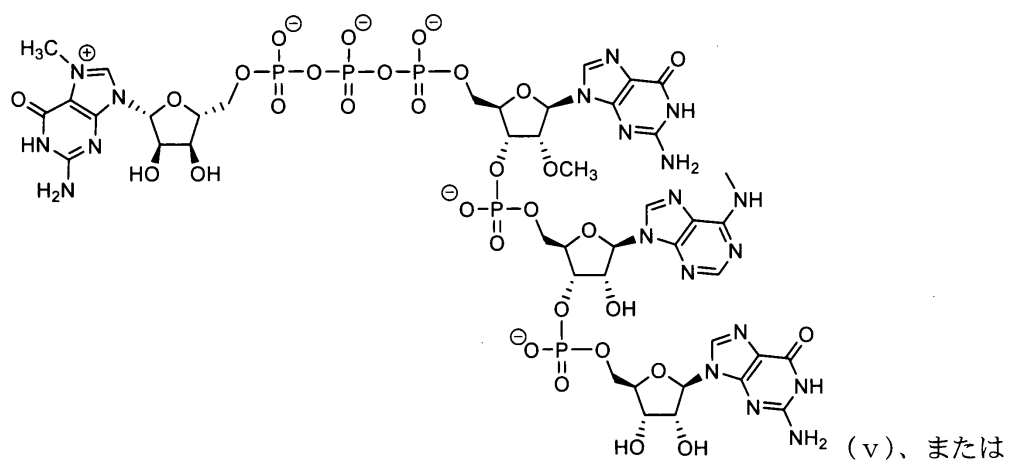
【0314】

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

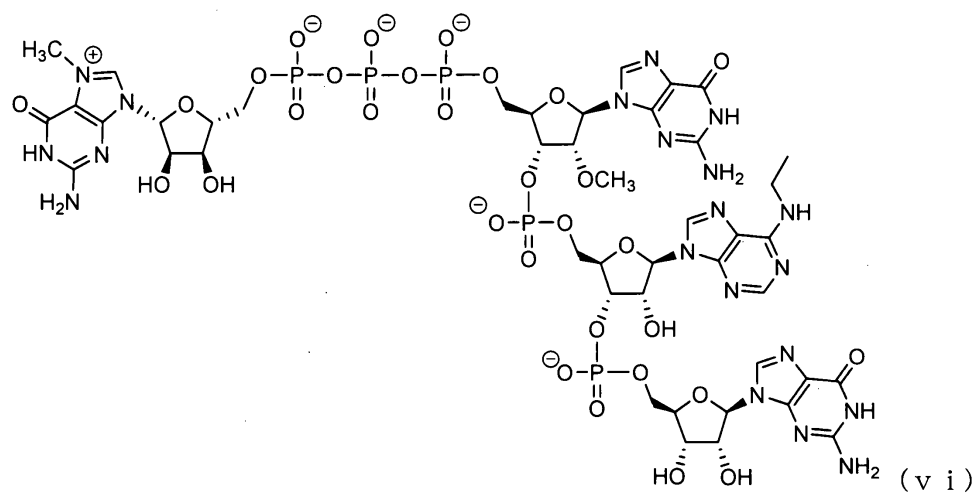
【化 2 0】



10



20



30

40

【0315】

野生型 T7 RNA ポリメラーゼ

50

【化 2 1】

MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMGEARFRKMFERQLKAGEVADNAAKPLITTL
 LPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLT SADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRI
 RDLEAKHFKNVVEEQLNKRVGHVYKKAQMVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCIEMLIESTGMVSLHR
 QNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCVVPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRY
 EDVYMPEVYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVY
 RKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKI
 HGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS
 CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNELQADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKAL
 AGQWLAYGVTRSVTKRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTVVAAV
 EAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFVPVQYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEID
 AHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKTVVWAHEKYGIESFALIHDSTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYD
 QFADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAGA (配列番号1)

10

【0 3 1 6】

対照 T 7 R N A ポリメラーゼバリエーション (G 4 7 A + C 末端 G)

【化 2 2】

20

MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMGEARFRKMFERQLKAGEVADNAAKPLITTL
 LPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLT SADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRI
 RDLEAKHFKNVVEEQLNKRVGHVYKKAQMVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCIEMLIESTGMVSLHR
 QNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCVVPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRY
 EDVYMPEVYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVY
 RKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKI
 HGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS
 CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNELQADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKAL
 AGQWLAYGVTRSVTKRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTVVAAV
 EAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFVPVQYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEID
 AHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKTVVWAHEKYGIESFALIHDSTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYD
 QFADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAG (配列番号44)

30

【実施例】

【0 3 1 7】

実施例 1 . R N A ポリメラーゼバリエーションの生成

R N A ポリメラーゼバリエーションを、表 2 ~ 6 に示す置換で生成した。

40

【表 2 - 1】

表2. RNAポリメラーゼバリエーション

RNAポリ メラーゼバ リエーション	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。	
G47X	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMXEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEI KPEAVAYITIKTTLACLT SADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVRGHVYKKAQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSEITELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLT LAKGKPIGKEGYW LKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFVWQYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDITYESCDVLAIFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFafa	2

10

20

30

40

50

【表 2 - 2】

E 3 5 0 X	<p>MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMGEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAI GRAIEDEARFGRI RDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKA FMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPKWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVXDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKA IWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGKPIGKEGYW LKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFI EENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGT KALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHVVTPDGFVPVWQYKPK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGS HLKRTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNL RDILESDFafa</p>	3
D 3 5 1 X	<p>MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMGEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAI GRAIEDEARFGRI RDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKA FMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPKWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEXIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKA IWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGKPIGKEGYW LKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFI EENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGT KALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHVVTPDGFVPVWQYKPK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGS HLKRTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNL RDILESDFafa</p>	4
K 3 8 7 X	<p>MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMGEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAI GRAIEDEARFGRI RDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKA FMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPKWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRXDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKA IWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGKPIGKEGYW LKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFI EENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGT KALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHVVTPDGFVPVWQYKPK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGS HLKRTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNL RDILESDFafa</p>	5

10

20

30

40

50

【表 2 - 3】

R 3 9 4 X	<p>MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMGEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAHGRKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAQFQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAVVGQDSEITELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPKWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSXRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGCSCSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHVVTPDGFVPVWQYKPK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDITYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFafa</p>	6
R 4 2 5 X	<p>MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMGEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAHGRKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAQFQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAVVGQDSEITELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPKWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRI SLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG XVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGCSCSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHVVTPDGFVPVWQYKPK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDITYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFafa</p>	7
Y 4 2 7 X	<p>MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMGEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAHGRKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAQFQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAVVGQDSEITELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPKWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRI SLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVXAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGCSCSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHVVTPDGFVPVWQYKPK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDITYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFafa</p>	8

10

20

30

40

50

【表 2 - 4】

N 4 3 7 X	<p>MNTINIAKNDFSIEIAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMGEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSEITELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGXDMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIENHENIMACAKSPLENTWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHVVTPDGFPPVWQYKPK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDITYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFafa</p>	9
K 4 4 1 X	<p>MNTINIAKNDFSIEIAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMGEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSEITELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTXGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIENHENIMACAKSPLENTWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHVVTPDGFPPVWQYKPK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDITYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFafa</p>	1 0
R 6 3 2 X	<p>MNTINIAKNDFSIEIAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMGEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSEITELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIENHENIMACAKSPLENTWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKXSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHVVTPDGFPPVWQYKPK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDITYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFafa</p>	1 1

10

20

30

40

【表 2 - 5】

H 8 1 1 X	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMGEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQNLKRVGHVYKKAQFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSEITIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFVPVWQYKPKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKT VWAHEKYGIESFALIXDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAX	1 2
F 8 8 0 X	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMGEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQNLKRVGHVYKKAQFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSEITIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFVPVWQYKPKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAX	1 3
8 8 4 X	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMGEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQNLKRVGHVYKKAQFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSEITIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFVPVWQYKPKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAX	1 4

10

20

30

40

50

【表 2 - 6】

D 5 0 6 X	<p>MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMGEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQNLKRVGHVYKAFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP</p> <p>EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIENHENIMACAKSPLENTWWAEQXSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFVPWQYKPK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDITYESCDVLADFYDQ FADOLHESOLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFafa</p>	4 5
S 6 2 8 X	<p>MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMGEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQNLKRVGHVYKAFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP</p> <p>EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTALAGQWLAYGVTRXVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFVPWQYKPK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDITYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFafa</p>	4 6
D 6 5 3 X	<p>MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMGEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQNLKRVGHVYKAFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP</p> <p>EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEXTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFVPWQYKPK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDITYESCDVLADFYDQ FADOLHESOLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFafa</p>	4 7

10

20

30

40

50

【表 2 - 7】

P 6 5 7 X	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMGEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCEIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPKWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGCSCSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVITVDENTGEISEKVKLGTALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQX A IDS G GLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHVVTPDGFVWQYKPK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDITYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFafa	4 8
-----------	--	-----

10

【表 3 - 1】

表 3. 例示的な単一置換バリエーション

20

RNA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	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM A EARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCEIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPKWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGCSCSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVITVDENTGEISEKVKLGTALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHVVTPDGFVWQYKPK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDITYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFafa	1 5

30

40

50

【表 3 - 2】

E 3 5 0 K	MNTINIAKNDFSIELAaipfntladhygerlarelalehesyemgearfrk mferqlkagevadnaaakplittllpkmiarindwfveevkakrgkrptafqfl qelikpeavayitiktllacletsadnttvqavasaigraiedearefgrirdlea khfkknveeqlnkrvgvhvykkafmqvveadmlskgllggeawsswhkedsihv gvrciemliestgmvslnhrqnagvvgqdssetielapeyaeaiatragalagis pmfqpccvppkpwtgittgggywangrrplalvrthskkalmryedvympevyk ainiaqntawkinkkvavanvitkwhkcpv K dipaierelmpkpedidmnp ealtawkraaaaavyrkdkarksrriislefmleqankfanhkaiwfpynmdwrg rvyavsmfnpqgndmtkglltlakgkpi gkegyywlkihgancagvdkvpfpe rikfieenhnenimacaksplentwwaeqdsppfcflafcfeyagvqhhglsync slplafdgscsgiqhfsamlrdevggravnllpsetvqdiygivakkvneilq adaingtdnevvvtvdentgeisekvklgtkalagqwlavgtrsvtkrsvmt laygskefgfrqqvledtiqpaidsgkglmftqpnaagymakliwsvsvtv vaaveamnwlksaakllaaevkdktgeilrkrcavhwvtpdgfpvwqeykkp iqtrlnlmflgqfrlqoptintnkdsleidahkqesgiapnfvhsqdgshlrktv vwahekygiesfalihdsfgtipadaanlfkavretmvdtyescdvladfydq fadqlhesqldkmpalpakgnlnlrldilesdafa	1 6
E 3 5 0 N	MNTINIAKNDFSIELAaipfntladhygerlarelalehesyemgearfrk mferqlkagevadnaaakplittllpkmiarindwfveevkakrgkrptafqfl qelikpeavayitiktllacletsadnttvqavasaigraiedearefgrirdlea khfkknveeqlnkrvgvhvykkafmqvveadmlskgllggeawsswhkedsihv gvrciemliestgmvslnhrqnagvvgqdssetielapeyaeaiatragalagis pmfqpccvppkpwtgittgggywangrrplalvrthskkalmryedvympevyk ainiaqntawkinkkvavanvitkwhkcpv N dipaierelmpkpedidmnp ealtawkraaaaavyrkdkarksrriislefmleqankfanhkaiwfpynmdwrg rvyavsmfnpqgndmtkglltlakgkpi gkegyywlkihgancagvdkvpfpe rikfieenhnenimacaksplentwwaeqdsppfcflafcfeyagvqhhglsync slplafdgscsgiqhfsamlrdevggravnllpsetvqdiygivakkvneilq adaingtdnevvvtvdentgeisekvklgtkalagqwlavgtrsvtkrsvmt laygskefgfrqqvledtiqpaidsgkglmftqpnaagymakliwsvsvtv vaaveamnwlksaakllaaevkdktgeilrkrcavhwvtpdgfpvwqeykkp iqtrlnlmflgqfrlqoptintnkdsleidahkqesgiapnfvhsqdgshlrktv vwahekygiesfalihdsfgtipadaanlfkavretmvdtyescdvladfydq fadqlhesqldkmpalpakgnlnlrldilesdafa	1 7
E 3 5 0 A	MNTINIAKNDFSIELAaipfntladhygerlarelalehesyemgearfrk mferqlkagevadnaaakplittllpkmiarindwfveevkakrgkrptafqfl qelikpeavayitiktllacletsadnttvqavasaigraiedearefgrirdlea khfkknveeqlnkrvgvhvykkafmqvveadmlskgllggeawsswhkedsihv gvrciemliestgmvslnhrqnagvvgqdssetielapeyaeaiatragalagis pmfqpccvppkpwtgittgggywangrrplalvrthskkalmryedvympevyk ainiaqntawkinkkvavanvitkwhkcpv A dipaierelmpkpedidmnp ealtawkraaaaavyrkdkarksrriislefmleqankfanhkaiwfpynmdwrg rvyavsmfnpqgndmtkglltlakgkpi gkegyywlkihgancagvdkvpfpe rikfieenhnenimacaksplentwwaeqdsppfcflafcfeyagvqhhglsync slplafdgscsgiqhfsamlrdevggravnllpsetvqdiygivakkvneilq adaingtdnevvvtvdentgeisekvklgtkalagqwlavgtrsvtkrsvmt laygskefgfrqqvledtiqpaidsgkglmftqpnaagymakliwsvsvtv vaaveamnwlksaakllaaevkdktgeilrkrcavhwvtpdgfpvwqeykkp iqtrlnlmflgqfrlqoptintnkdsleidahkqesgiapnfvhsqdgshlrktv vwahekygiesfalihdsfgtipadaanlfkavretmvdtyescdvladfydq fadqlhesqldkmpalpakgnlnlrldilesdafa	1 8

10

20

30

40

50

【表 3 - 3】

E 3 5 0 W	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMGEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITTTLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSAADNTTVQAVASAI GRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQONAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVWDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGCSCGSIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVLGKTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHVVTPDGFPPVWQYKPK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFABA	1 9
D 3 5 1 V	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMGEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITTTLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSAADNTTVQAVASAI GRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQONAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEVIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGCSCGSIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVLGKTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHVVTPDGFPPVWQYKPK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFABA	2 0
K 3 8 7 S	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMGEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITTTLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSAADNTTVQAVASAI GRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQONAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRSDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGCSCGSIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVLGKTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHVVTPDGFPPVWQYKPK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADOLHESOLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFABA	2 1

10

20

30

40

50

【表 3 - 4】

K 3 8 7 H	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMGEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITTLTPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAI GRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAQFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAAGVVGQDSEITIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRHDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFPPVWQYKPK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFABA	2 2
K 3 8 7 N	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMGEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITTLTPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAI GRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAQFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAAGVVGQDSEITIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRNDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFPPVWQYKPK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFABA	2 3
D 5 0 6 W	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMGEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITTLTPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAI GRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAQFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAAGVVGQDSEITIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIENHENIMACAKSPLENTWWAEQWSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFPPVWQYKPK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADOLHESOLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFABA	4 9

10

20

30

40

50

【表 3 - 5】

S 6 2 8 W	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMGEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAQFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQONAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHVVTPDGFPVWQYKPKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFABA	5 0
D 6 5 3 W	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMGEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAQFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQONAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEWTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHVVTPDGFPVWQYKPKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFABA	5 1
P 6 5 7 W	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMGEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAQFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQONAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQWAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHVVTPDGFPVWQYKPKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFABA	5 2

10

20

30

40

50

【表 4 - 1】

表 4. 例示的な多置換バリエーション

RNAポリメ ラーゼバリエ ーション	アミノ酸配列	配列番号
G 4 7 A E 3 5 0 K	MNTINIAKND FSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAAGVVGQDSEITELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVNDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRI SLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHGLSYNC SLPLAFDGCSCGSIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKFEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFPVWQYKPK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDITYESCDVLADFYDQ FADQLHESQDKMPALPAKGNLNRDILESDFABA	2 4
G 4 7 A E 3 5 0 N	MNTINIAKND FSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAAGVVGQDSEITELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVNDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRI SLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHGLSYNC SLPLAFDGCSCGSIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKFEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFPVWQYKPK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDITYESCDVLADFYDQ FADQLHESQDKMPALPAKGNLNRDILESDFABA	2 5
G 4 7 A E 3 5 0 A	MNTINIAKND FSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAAGVVGQDSEITELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVNDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRI SLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHGLSYNC SLPLAFDGCSCGSIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKFEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFPVWQYKPK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDITYESCDVLADFYDQ FADQLHESQDKMPALPAKGNLNRDILESDFABA	2 6

10

20

30

40

50

【表 4 - 2】

G 4 7 A E 3 5 0 W	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITITLLPKMIARINDWFEEVKA KRGRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAI GRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKA FMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQONAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVWDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKA IWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFI EENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDITIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFPVWQEYKYP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTIV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLKFVRETIMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFafa	2 7
G 4 7 A D 3 5 1 V	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITITLLPKMIARINDWFEEVKA KRGRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAI GRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKA FMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQONAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEVIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKA IWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFI EENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDITIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFPVWQEYKYP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTIV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLKFVRETIMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFafa	2 8
G 4 7 A K 3 8 7 S	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITITLLPKMIARINDWFEEVKA KRGRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAI GRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKA FMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQONAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRSDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKA IWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFI EENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDITIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFPVWQEYKYP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTIV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLKFVRETIMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFafa	2 9

10

20

30

40

50

【表 4 - 3】

G 4 7 A K 3 8 7 H	MNTINI AKNDFS DIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITTLTPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAI GRAIEDEARFGRI RDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKA FMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQONAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRHDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKA IWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFI EENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKV LGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLED TIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRC AVHWVTPDGFPVWQ EYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGS HLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNL RDILESDFafa	3 0
G 4 7 A K 3 8 7 N	MNTINI AKNDFS DIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITTLTPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAI GRAIEDEARFGRI RDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKA FMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQONAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRNDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKA IWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFI EENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKV LGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLED TIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRC AVHWVTPDGFPVWQ EYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGS HLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNL RDILESDFafa	3 1
G 4 7 A D 5 0 6 W	MNTINI AKNDFS DIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITTLTPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAI GRAIEDEARFGRI RDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKA FMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQONAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKA IWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFI EENHENIMACAKSPLENTWWAEQWSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKV LGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLED TIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRC AVHWVTPDGFPVWQ EYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGS HLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNL RDILESDFafa	5 3

10

20

30

40

50

【表 4 - 4】

G 4 7 A S 6 2 8 W	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITTTLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAI GRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQNLNKRVGHVYKKAQFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQONAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLT LAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGCSCSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTALAGQWLAYGVTRWVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFPPVWQEYKPK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFafa	5 4
G 4 7 A D 6 5 3 W	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITTTLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAI GRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQNLNKRVGHVYKKAQFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQONAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLT LAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGCSCSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEWTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFPPVWQEYKPK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFafa	5 5
G 4 7 A P 6 5 7 W	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITTTLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAI GRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQNLNKRVGHVYKKAQFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQONAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLT LAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGCSCSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQW AIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFPPVWQEYKPK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFafa	5 6

10

20

30

40

50

【表 5 - 1】

表 5. 例示的な多置換 + C 末端 G バリエーション

RNAポリメラーゼバリエーション	アミノ酸配列	配列番号
G 4 7 A E 3 5 0 K C 末端 G	MNTINIAKND FSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITTLPLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCEIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSEITELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPKWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVNDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHVWTPDGFPVWQYKPK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDITYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAG	3 2
G 4 7 A E 3 5 0 N C 末端 G	MNTINIAKND FSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITTLPLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCEIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSEITELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPKWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVNDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHVWTPDGFPVWQYKPK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDITYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAG	3 3
G 4 7 A E 3 5 0 A C 末端 G	MNTINIAKND FSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITTLPLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCEIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSEITELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPKWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVNDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHVWTPDGFPVWQYKPK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDITYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAG	3 4

10

20

30

40

50

【表 5 - 2】

G 4 7 A E 3 5 0 W C 末端 G	MNTINIAKNDFS DIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAI GRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKA FMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPKWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVWDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKA IWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFVPVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAG	3 5
G 4 7 A D 3 5 1 V C 末端 G	MNTINIAKNDFS DIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAI GRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKA FMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPKWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEVIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKA IWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFVPVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAG	3 6
G 4 7 A K 3 8 7 S C 末端 G	MNTINIAKNDFS DIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAI GRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKA FMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPKWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRSDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKA IWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFVPVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESOLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAG	3 7

10

20

30

40

50

【表 5 - 3】

G 4 7 A K 3 8 7 H C 末端 G	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNLTADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKA KRGRPTAFQFL QEI KPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKA FMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPA IEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRHDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKA IWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLT LAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSFFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKD KKTGEILRKRC AVHWVTPDGFPVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGS HLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVD TYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKG NNLNRDILESDFAFAG	3 8
G 4 7 A K 3 8 7 N C 末端 G	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNLTADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKA KRGRPTAFQFL QEI KPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKA FMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPA IEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRNDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKA IWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLT LAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSFFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKD KKTGEILRKRC AVHWVTPDGFPVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGS HLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVD TYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKG NNLNRDILESDFAFAG	3 9
G 4 7 A D 5 0 6 W C 末端 G	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNLTADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKA KRGRPTAFQFL QEI KPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKA FMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPA IEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKA IWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLT LAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQWSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKD KKTGEILRKRC AVHWVTPDGFPVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGS HLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVD TYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKG NNLNRDILESDFAFAG	5 7

10

20

30

40

50

【表 5 - 4】

G 4 7 A S 6 2 8 W C 末端 G	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKA KRGRPTAFQFL QEI KPEAVAYITIKTTLACLT SADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKA FMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPK PWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPA IEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKA IWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLT LAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGCSCSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRWVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRC AVHWVTPDGFPVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKT VVAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAG	5 8
G 4 7 A D 6 5 3 W C 末端 G	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKA KRGRPTAFQFL QEI KPEAVAYITIKTTLACLT SADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKA FMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPK PWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPA IEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKA IWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLT LAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGCSCSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEW TIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRC AVHWVTPDGFPVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKT VVAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAG	5 9
G 4 7 A P 6 5 7 W C 末端 G	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKA KRGRPTAFQFL QEI KPEAVAYITIKTTLACLT SADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKA FMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPK PWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPA IEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKA IWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLT LAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGCSCSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQW AIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRC AVHWVTPDGFPVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKT VVAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAG	6 0

10

20

30

40

50

【表 6 - 1】

表6. さらなる多置換バリエーション

RNA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 E 3 5 0 X 1、ただし、 X ₁ はA、 K、N、また はW D 3 5 1 V K 3 8 7 X 2、ただし、 X ₂ はS、 H、またはN C末端G	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITTLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSAADNTTVQAVASAI GRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCEIEMLIESTGMVSLHRQNAAGVVGQDSEITELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTIAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVX ₁ VIPAIEREELPMKPEDIDMN PEALTAWKRAAAAVYRX ₂ DKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDW RGRVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWKLKIHGANCAGVDKVPF PERIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSY NCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEI LQADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSV MTLAYGSKEFGFRQQVLEDITQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSV TVVAAVEAMNWLKSAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFVPWQYK KPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRK TVVWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDITYESCDVLADFY DQFADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAG	4 0
G 4 7 A N 4 3 7 X 1、ただし、 X ₁ はT、 Y、I、また はF K 4 4 1 R C末端G	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITTLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSAADNTTVQAVASAI GRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCEIEMLIESTGMVSLHRQNAAGVVGQDSEITELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTIAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGXDMTRGLLTLAKGKPIGKEGYWKLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDITQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFVPWQYKPKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDITYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAG	4 1

10

20

30

40

50

【表 6 - 2】

<p>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</p>	<p>MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCEIEMLIESTGMVSLHRQAGVVGQDSEITELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGCSCGSIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDITQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVT VAAVEAMNWLKSAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFVPVWQYKPK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFYAFAX</p>	<p>4 2</p>
<p>G 4 7 A R 6 3 2 X 1、ただし、 X₁はKまた はT D 6 5 3 X 2、ただし、 X₂はTまた はK P 6 5 7 X 3、ただし、 X₃はW、 R、またはA C 末端 G</p>	<p>MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCEIEMLIESTGMVSLHRQAGVVGQDSEITELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGCSCGSIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKX₁SVM TLAYGSKEFGFRQQVLEX₂TIQX₃AIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVS VTVVAAVEAMNWLKSAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFVPVWQYK KKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLR KTVVWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADF YDQFADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAG</p>	<p>4 3</p>

10

20

30

40

50

【表 6 - 3】

G 4 7 A、K 3 8 7 N、G 8 8 4	MNTINIAKND F SDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM A EARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLT S ADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQ L NKRVGHVYKKA F MQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQ N AGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPK P WTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYR N DKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKA I WFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGN D MTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQD S PFCLAFCEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFD G SCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGT K ALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQ Q VLED T IQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRC A VHWVTPDGFPVWQ E YKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDA H KQESGIAPNFVHSQDGS H LRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVD T YESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNL R DILESDFAFAG	6 1
G 4 7 A、G 8 8 4 T	MNTINIAKND F SDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM A EARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLT S ADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQ L NKRVGHVYKKA F MQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQ N AGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPK P WTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYR N DKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKA I WFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGN D MTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQD S PFCLAFCEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFD G SCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGT K ALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQ Q VLED T IQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRC A VHWVTPDGFPVWQ E YKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDA H KQESGIAPNFVHSQDGS H LRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVD T YESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNL R DILESDFAFAT	6 2
G 4 7 A、G 8 8 4 T、K 3 8 7 N	MNTINIAKND F SDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM A EARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLT S ADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQ L NKRVGHVYKKA F MQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQ N AGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPK P WTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYR N DKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKA I WFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGN D MTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQD S PFCLAFCEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFD G SCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGT K ALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQ Q VLED T IQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRC A VHWVTPDGFPVWQ E YKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDA H KQESGIAPNFVHSQDGS H LRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVD T YESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNL R DILESDFAFAT	6 3

10

20

30

40

50

【表 6 - 4】

G 4 7 A、G 8 8 4 S	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKA KRGRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKA FMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPA IEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKA IWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLLTAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGCSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHVWTPDGFPVWQEYK KP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKT V VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDITYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAS	6 4
G 4 7 A、G 8 8 4 S、K 3 8 7 N	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKA KRGRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKA FMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPA IEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRNDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKA IWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLLTAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGCSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHVWTPDGFPVWQEYK KP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKT V VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDITYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAS	6 5
G 4 7 A、G 8 8 4 P	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKA KRGRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKA FMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPA IEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKA IWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLLTAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGCSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHVWTPDGFPVWQEYK KP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKT V VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDITYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAP	6 6

10

20

30

40

50

【表 6 - 5】

G 4 7 A、G 8 8 4 P、K 3 8 7 N	MNTINI AKNDFS DIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITITLLPKMIARINDWFEEVKA KRGRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVRGHVYKKA FMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPKWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRNDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKA IWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFI EENHENIMACAKSPLENTWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGT KALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRC AVHWVTPDGFPVWQEYK KP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGS HLRTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANL FKAVRETMVDITYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNL RDILESDFAFAP	6 7
G 4 7 A、D 6 5 3 W、G 8 8 4	MNTINI AKNDFS DIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITITLLPKMIARINDWFEEVKA KRGRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVRGHVYKKA FMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPKWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKA IWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFI EENHENIMACAKSPLENTWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGT KALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEWTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRC AVHWVTPDGFPVWQEYK KP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGS HLRTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANL FKAVRETMVDITYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNL RDILESDFAFAG	6 8
G 4 7 A、D 6 5 3 W、K 3 8 7 N、G 8 8 4	MNTINI AKNDFS DIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITITLLPKMIARINDWFEEVKA KRGRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVRGHVYKKA FMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPKWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRNDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKA IWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFI EENHENIMACAKSPLENTWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGT KALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEWTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRC AVHWVTPDGFPVWQEYK KP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGS HLRTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANL FKAVRETMVDITYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNL RDILESDFAFAG	6 9

10

20

30

40

50

【表 6 - 6】

G 4 7 A、D 6 5 3 W、G 8 8 4 T	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKA KRGRPTAFQFL QEI KPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKAFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCEIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSEITELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVTRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGCSCSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEWTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHVWTPDGFPVWQYKPKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTIV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDITYESCDVLAADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAT	7 0
G 4 7 A、D 6 5 3 W、G 8 8 4 T、K 3 8 7 N	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKA KRGRPTAFQFL QEI KPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKAFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCEIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSEITELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVTRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRNDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGCSCSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEWTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHVWTPDGFPVWQYKPKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTIV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDITYESCDVLAADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAT	7 1
G 4 7 A、D 6 5 3 W、G 8 8 4 S	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKA KRGRPTAFQFL QEI KPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKAFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCEIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSEITELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVTRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGCSCSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEWTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHVWTPDGFPVWQYKPKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTIV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDITYESCDVLAADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAS	7 2

10

20

30

40

50

【表 6 - 7】

G 4 7 A、D 6 5 3 W、G 8 8 4 S、K 3 8 7 N	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKA KRGRPTAFQFL QEI KPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQNLNKRVGHVYKKA FMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPKWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPA IEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRNDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKA IWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGCSCSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEWTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFPVWQYKPKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKT VVAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAS	7 3
G 4 7 A、D 6 5 3 W、G 8 8 4 P	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKA KRGRPTAFQFL QEI KPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQNLNKRVGHVYKKA FMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPKWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPA IEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRNDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKA IWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGCSCSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEWTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFPVWQYKPKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKT VVAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAP	7 4
G 4 7 A、D 6 5 3 W、G 8 8 4 P、K 3 8 7 N	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKA KRGRPTAFQFL QEI KPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQNLNKRVGHVYKKA FMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPKWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPA IEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRNDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKA IWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGCSCSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEWTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFPVWQYKPKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKT VVAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAP	7 5

10

20

30

40

50

【表 6 - 8】

G 4 7 A、D 6 5 3 T、G 8 8 4	MNTINI AKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKA KRGRPTAFQFL QEI KPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKA FMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNA GVVGDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPK PWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPA IEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKA IWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHGLSYNC SLPLAFDGGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLETTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFVPVWQEYKPK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	7 6
G 4 7 A、D 6 5 3 T、K 3 8 7 N、G 8 8 4	MNTINI AKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKA KRGRPTAFQFL QEI KPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKA FMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNA GVVGDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPK PWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPA IEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRNDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKA IWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHGLSYNC SLPLAFDGGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLETTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFVPVWQEYKPK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	7 7
G 4 7 A、D 6 5 3 T、G 8 8 4 T	MNTINI AKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKA KRGRPTAFQFL QEI KPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKA FMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNA GVVGDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPK PWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPA IEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKA IWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHGLSYNC SLPLAFDGGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLETTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFVPVWQEYKPK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAT	7 8

10

20

30

40

50

【表 6 - 9】

G 4 7 A、D 6 5 3 T、G 8 8 4 T、K 3 8 7 N	MNTINIAKND FSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITTLPLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAQFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCEIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPKWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRNDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGCSCSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLETTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHVWTPDGFPVWQYKPK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAT	7 9
G 4 7 A、D 6 5 3 T、G 8 8 4 S	MNTINIAKND FSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITTLPLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAQFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCEIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPKWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGCSCSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLETTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHVWTPDGFPVWQYKPK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAS	8 0
G 4 7 A、D 6 5 3 T、G 8 8 4 S、K 3 8 7 N	MNTINIAKND FSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITTLPLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAQFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCEIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPKWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRNDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGCSCSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLETTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHVWTPDGFPVWQYKPK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAS	8 1

10

20

30

40

50

【表 6 - 10】

G 4 7 A、D 6 5 3 T、G 8 8 4 P	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITTLPLPKMIARINDWFEEVKAARGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQNLKRVGHVYKKAQFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQONAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVPPKWPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTAKGKPIGKEGYWLVKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIENHENIMACAKSPLENTWAEQDSPFCFLAFCEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLETTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFVWQYKPK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAP	8 2
G 4 7 A、D 6 5 3 T、G 8 8 4 P、K 3 8 7 N	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITTLPLPKMIARINDWFEEVKAARGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQNLKRVGHVYKKAQFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQONAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVPPKWPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRNDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTAKGKPIGKEGYWLVKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIENHENIMACAKSPLENTWAEQDSPFCFLAFCEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLETTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFVWQYKPK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAP	8 3
G 4 7 A、D 6 5 3 K、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITTLPLPKMIARINDWFEEVKAARGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQNLKRVGHVYKKAQFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQONAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVPPKWPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTAKGKPIGKEGYWLVKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIENHENIMACAKSPLENTWAEQDSPFCFLAFCEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEKTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFVWQYKPK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAG	8 4

10

20

30

40

50

【表 6 - 1 1】

G 4 7 A、D 6 5 3 K、K 3 8 7 N、G 8 8 4	MNTINI AKNDFS DIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKA KRGRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAI GRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKA FMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCEIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSE TIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPA IEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRNDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKA IWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGCSCSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEKTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRC AVHWVTPDGFPVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTIV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVD TYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	8 5
G 4 7 A、D 6 5 3 K、G 8 8 4 T	MNTINI AKNDFS DIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKA KRGRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAI GRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKA FMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCEIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSE TIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPA IEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRNDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKA IWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGCSCSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEKTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRC AVHWVTPDGFPVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTIV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVD TYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAT	8 6
G 4 7 A、D 6 5 3 K、G 8 8 4 T、K 3 8 7 N	MNTINI AKNDFS DIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKA KRGRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAI GRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKA FMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCEIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSE TIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPA IEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRNDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKA IWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGCSCSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEKTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRC AVHWVTPDGFPVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTIV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVD TYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAT	8 7

10

20

30

40

50

【表 6 - 1 2】

G 4 7 A、D 6 5 3 K、G 8 8 4 S	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITITLLPKMIARINDWFEEVKA KRGRPTAFQFL QEI KPEAVAYITIKITTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKA FMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCEIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSE TIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPKWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPA IEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKA IWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLT LAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGCSCSGIQHFSAMLRDEVGGRVNL LPS ETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGT KALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEKTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRC AVHWVTPDGFPVWQ EYK KP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGS HL RKT V VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVD TYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNNLNRDILESDFAFAS	8 8
G 4 7 A、D 6 5 3 K、G 8 8 4 S、K 3 8 7 N	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITITLLPKMIARINDWFEEVKA KRGRPTAFQFL QEI KPEAVAYITIKITTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKA FMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCEIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSE TIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPKWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPA IEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRNDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKA IWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLT LAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGCSCSGIQHFSAMLRDEVGGRVNL LPS ETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGT KALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEKTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRC AVHWVTPDGFPVWQ EYK KP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGS HL RKT V VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVD TYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNNLNRDILESDFAFAS	8 9
G 4 7 A、D 6 5 3 K、G 8 8 4 P	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITITLLPKMIARINDWFEEVKA KRGRPTAFQFL QEI KPEAVAYITIKITTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKA FMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCEIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSE TIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPKWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPA IEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKA IWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLT LAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGCSCSGIQHFSAMLRDEVGGRVNL LPS ETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGT KALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEKTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRC AVHWVTPDGFPVWQ EYK KP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGS HL RKT V VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVD TYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNNLNRDILESDFAFAP	9 0

10

20

30

40

50

【表 6 - 13】

G 4 7 A、D 6 5 3 K、G 8 8 4 P、K 3 8 7 N	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITTLPLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQNLKRVGHVYKKAQFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSEITELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRNDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGCSCSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEKTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFPPVWQYKPK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAP	9 1
G 4 7 A、K 3 8 7 S、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITTLPLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQNLKRVGHVYKKAQFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSEITELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRSDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGCSCSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFPPVWQYKPK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAG	9 2
G 4 7 A、K 3 8 7 H、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITTLPLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQNLKRVGHVYKKAQFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSEITELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRHDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGCSCSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFPPVWQYKPK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAG	9 3

10

20

30

40

50

【表 6 - 1 4】

G 4 7 A、E 3 5 0 A、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKA KRGRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVRGHVYKKAQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVPPKPKWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVADIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRLSLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLLTAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGCSCSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFVWQYKPKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKT VVAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAG	9 4
G 4 7 A、E 3 5 0 A、K 3 8 7 S、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKA KRGRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVRGHVYKKAQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVPPKPKWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVADIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRSDKARKSRRLSLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLLTAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGCSCSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFVWQYKPKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKT VVAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAG	9 5
G 4 7 A、E 3 5 0 A、K 3 8 7 H、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKA KRGRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVRGHVYKKAQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVPPKPKWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVADIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRHDKARKSRRLSLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLLTAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGCSCSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFVWQYKPKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKT VVAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAG	9 6

10

20

30

40

50

【表 6 - 15】

G 4 7 A、E 3 5 0 A、K 3 8 7 N、G 8 8 4	MNTINIANKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHEKKNVEEQLNKRVGHVYKKAQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCEIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVADIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRNDKARKSRRISELFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGCSCSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWWTPDGFVWQYKPK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAG	9 7
G 4 7 A、E 3 5 0 K、G 8 8 4	MNTINIANKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHEKKNVEEQLNKRVGHVYKKAQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCEIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVKDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISELFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGCSCSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWWTPDGFVWQYKPK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAG	9 8
G 4 7 A、E 3 5 0 K、K 3 8 7 S、G 8 8 4	MNTINIANKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHEKKNVEEQLNKRVGHVYKKAQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCEIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVKDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRSDKARKSRRISELFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGCSCSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWWTPDGFVWQYKPK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAG	9 9

10

20

30

40

50

【表 6 - 1 6】

G 4 7 A、E 3 5 0 K、K 3 8 7 H、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKA KRGRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQNLKRVGHVYKKAQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCEIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSEITELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVNDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRHDKARKSRRI SLEFMLEQANKFANHKA IWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHVVTPDGFVPVWQYKYP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAG	1 0 0
G 4 7 A、E 3 5 0 K、K 3 8 7 N、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKA KRGRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQNLKRVGHVYKKAQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCEIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSEITELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVNDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRNDKARKSRRI SLEFMLEQANKFANHKA IWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHVVTPDGFVPVWQYKYP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAG	1 0 1
G 4 7 A、E 3 5 0 N、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKA KRGRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQNLKRVGHVYKKAQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCEIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSEITELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVNDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRI SLEFMLEQANKFANHKA IWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHVVTPDGFVPVWQYKYP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAG	1 0 2

10

20

30

40

50

【表 6 - 17】

G 4 7 A、E 3 5 0 N、K 3 8 7 S、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITTLPKMIARINDWFEEVKA KRGRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCEIEMLIESTGMVSLHRQONAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVNDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRSDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGCSCSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYIGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFVPVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTIV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDITYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAG	1 0 3
G 4 7 A、E 3 5 0 N、K 3 8 7 H、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITTLPKMIARINDWFEEVKA KRGRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCEIEMLIESTGMVSLHRQONAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVNDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRHDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGCSCSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYIGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFVPVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTIV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDITYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAG	1 0 4
G 4 7 A、E 3 5 0 N、K 3 8 7 N、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITTLPKMIARINDWFEEVKA KRGRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCEIEMLIESTGMVSLHRQONAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVNDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRNDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGCSCSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYIGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFVPVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTIV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDITYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAG	1 0 5

10

20

30

40

50

【表 6 - 18】

G 4 7 A、E 3 5 0 W、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITTLPKMIARINDWFEEVKA KRGRPTAFQFL QEI KPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKA FMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVWDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKA IWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGCSCGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFPVWQYKPK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDITYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAG	1 0 6
G 4 7 A、E 3 5 0 W、K 3 8 7 S、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITTLPKMIARINDWFEEVKA KRGRPTAFQFL QEI KPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKA FMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVWDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRSDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKA IWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGCSCGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFPVWQYKPK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDITYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAG	1 0 7
G 4 7 A、E 3 5 0 W、K 3 8 7 H、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITTLPKMIARINDWFEEVKA KRGRPTAFQFL QEI KPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKA FMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVWDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRHDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKA IWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGCSCGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFPVWQYKPK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDITYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAG	1 0 8

10

20

30

40

50

【表 6 - 19】

G 4 7 A、E 3 5 0 W、K 3 8 7 N、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITTLTPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAI GRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCEIEMLIESTGMVSLHRQONAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVWDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRNDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWAEQDSPFCFLAFCEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVLGKTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDITIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFPPVWQYKPK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAG	1 0 9
G 4 7 A、D 3 5 1 V、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITTLTPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAI GRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCEIEMLIESTGMVSLHRQONAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEVIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWAEQDSPFCFLAFCEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVLGKTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDITIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFPPVWQYKPK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAG	1 1 0
G 4 7 A、D 3 5 1 V、K 3 8 7 S、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITTLTPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAI GRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCEIEMLIESTGMVSLHRQONAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEVIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRSDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWAEQDSPFCFLAFCEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVLGKTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDITIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFPPVWQYKPK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAG	1 1 1

10

20

30

40

50

【表 6 - 20】

G 4 7 A、D 3 5 1 V、K 3 8 7 H、G 8 8 4	MNTINI AKNDFS DI ELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITTL PKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAI GRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKA FMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQONAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEVIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRHDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKA IWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIENHENIMACAKSPLENTWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTIRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDITIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHVVTPDGFPVWQYKPK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAG	1 1 2
G 4 7 A、D 3 5 1 V、K 3 8 7 N、G 8 8 4	MNTINI AKNDFS DI ELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITTL PKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAI GRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKA FMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQONAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEVIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRNDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKA IWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIENHENIMACAKSPLENTWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTIRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDITIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHVVTPDGFPVWQYKPK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAG	1 1 3
G 4 7 A、D 3 5 1 V、E 3 5 0 A、G 8 8 4	MNTINI AKNDFS DI ELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITTL PKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAI GRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKA FMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQONAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVAVIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKA IWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIENHENIMACAKSPLENTWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTIRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDITIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHVVTPDGFPVWQYKPK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAG	1 1 4

10

20

30

40

50

【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	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITTLTPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAI GRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAQFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAAGVVGQDSEITIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVAVIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRSDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDITIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFPVWQYKPK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAG	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	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITTLTPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAI GRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAQFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAAGVVGQDSEITIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVAVIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRHDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDITIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFPVWQYKPK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAG	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	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITTLTPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAI GRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAQFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAAGVVGQDSEITIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVAVIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRNDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDITIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFPVWQYKPK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAG	1 1 7

10

20

30

40

50

【表 6 - 2 2】

G 4 7 A、D 3 5 1 V、E 3 5 0 K、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITTLTPKMIARINDWFEEVKA KRGRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQNLKRVGHVYKKAFFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQONAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPTWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPV KV IPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGCSCGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVIDENTGEISEKVKLGTALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHVWTPDGFVPVWQYKYP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMDVTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAG	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	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITTLTPKMIARINDWFEEVKA KRGRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQNLKRVGHVYKKAFFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQONAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPTWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPV KV IPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYR SD KARKSRRISEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGCSCGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHVWTPDGFVPVWQYKYP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMDVTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAG	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	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITTLTPKMIARINDWFEEVKA KRGRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQNLKRVGHVYKKAFFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQONAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPTWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPV KV IPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYR HD KARKSRRISEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGCSCGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVIDENTGEISEKVKLGTALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHVWTPDGFVPVWQYKYP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMDVTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAG	1 2 0

10

20

30

40

50

【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	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITTTLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSAADNTTVQAVASAI GRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVVEEQLNKRVGHVYKKAQFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQAGVVGQDSEITIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPV KV IPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYR ND KARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFPVWQYKPK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFDYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAG	1 2 1
G 4 7 A、D 3 5 1 V、E 3 5 0 N、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITTTLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSAADNTTVQAVASAI GRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVVEEQLNKRVGHVYKKAQFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQAGVVGQDSEITIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPV NV IPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFPVWQYKPK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFDYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAG	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	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITTTLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSAADNTTVQAVASAI GRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVVEEQLNKRVGHVYKKAQFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQAGVVGQDSEITIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPV NV IPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYR SD KARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFPVWQYKPK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFDYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAG	1 2 3

10

20

30

40

50

【表 6 - 2 4】

G 4 7 A、D 3 5 1 V、E 3 5 0 N、K 3 8 7 H、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITTLPKMIARINDWFEEVKA KRGRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQNLNKRVGHVYKKAFFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPKWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVNVIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRHDKARKSRRI SLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLT LAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGT KALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHVVTPDGFPVWQEYKPK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDITYESCDVLADFDYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAG	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	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITTLPKMIARINDWFEEVKA KRGRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQNLNKRVGHVYKKAFFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPKWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVNVIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRNDKARKSRRI SLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLT LAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGT KALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHVVTPDGFPVWQEYKPK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDITYESCDVLADFDYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAG	1 2 5
G 4 7 A、D 3 5 1 V、E 3 5 0 W、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITTLPKMIARINDWFEEVKA KRGRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQNLNKRVGHVYKKAFFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPKWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVNVIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRI SLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLT LAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGT KALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHVVTPDGFPVWQEYKPK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDITYESCDVLADFDYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAG	1 2 6

10

20

30

40

50

【表 6 - 25】

G 4 7 A、D 3 5 1 V、E 3 5 0 W、K 3 8 7 S、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQNLKRVGHVYKKAQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQONAGVVGQDSEITELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVWVIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRSDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDITIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFVPVWQYKPKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAG	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	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQNLKRVGHVYKKAQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQONAGVVGQDSEITELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVWVIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRHDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDITIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFVPVWQYKPKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAG	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	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQNLKRVGHVYKKAQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQONAGVVGQDSEITELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVWVIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRNDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDITIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFVPVWQYKPKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAG	1 2 9

10

20

30

40

50

【表 6 - 2 6】

G 4 7 A、D 6 5 3 A、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAQFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCEIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSEITELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRVNNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEATIQAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFVPWQYKPK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	1 3 0
G 4 7 A、D 6 5 3 F、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAQFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCEIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSEITELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRVNNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEFTIQAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFVPWQYKPK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	1 3 1
G 4 7 A、D 6 5 3 G、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAQFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCEIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSEITELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRVNNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEGTIQAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFVPWQYKPK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	1 3 2

10

20

30

40

50

【表 6 - 27】

G 4 7 A、D 6 5 3 H、G 8 8 4	MNTINI AKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITTLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQNLKRVGHVYKAFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCEIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEHTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFPPVWQYKPK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	1 3 3
G 4 7 A、D 6 5 3 I、G 8 8 4	MNTINI AKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITTLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQNLKRVGHVYKAFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCEIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEHTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFPPVWQYKPK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	1 3 4
G 4 7 A、D 6 5 3 L、G 8 8 4	MNTINI AKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITTLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQNLKRVGHVYKAFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCEIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEHTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFPPVWQYKPK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	1 3 5

10

20

30

40

50

【表 6 - 28】

G 4 7 A、D 6 5 3 M、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITTLTPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAQFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCEMLIESTGMVSLHRQNAAGVVGQDSEITIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEMTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFPPVWQYKPK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAG	1 3 6
G 4 7 A、D 6 5 3 N、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITTLTPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAQFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCEMLIESTGMVSLHRQNAAGVVGQDSEITIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLENTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFPPVWQYKPK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAG	1 3 7
G 4 7 A、D 6 5 3 P、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITTLTPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAQFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCEMLIESTGMVSLHRQNAAGVVGQDSEITIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEPTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFPPVWQYKPK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADOLHESOLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAG	1 3 8

10

20

30

40

50

【表 6 - 2 9】

G 4 7 A、D 6 5 3 Q、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITTLTPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAQFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQONAGVVGQDSEITIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEQTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFPVWQYKYP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAG	1 3 9
G 4 7 A、D 6 5 3 R、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITTLTPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAQFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQONAGVVGQDSEITIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLERTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFPVWQYKYP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAG	1 4 0
G 4 7 A、D 6 5 3 S、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITTLTPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAQFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQONAGVVGQDSEITIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLESTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFPVWQYKYP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAG	1 4 1

10

20

30

40

50

【表 6 - 30】

G 4 7 A、D 6 5 3 V、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITTLTPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAI GRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQNLKRVGHVYKKAQFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFI EENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEVTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHVWVTPDGFPVWQYKYP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAG	1 4 2
G 4 7 A、D 6 5 3 Y、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITTLTPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAI GRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQNLKRVGHVYKKAQFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFI EENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEVTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHVWVTPDGFPVWQYKYP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAG	1 4 3
G 4 7 A、P 6 5 7 W、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITTLTPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAI GRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQNLKRVGHVYKKAQFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFI EENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQW AIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHVWVTPDGFPVWQYKYP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAG	1 4 4

10

20

30

40

50

【表 6 - 3 1】

G 4 7 A、P 6 5 7 R、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKITTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQNLKRVGHVYKAFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWAEQDSPFCFLAFCEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGCSCGSIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVITVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQRAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHVWTPDGFPPVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDITYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAG	1 4 5
G 4 7 A、P 6 5 7 A、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKITTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQNLKRVGHVYKAFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWAEQDSPFCFLAFCEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGCSCGSIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVITVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQAAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHVWTPDGFPPVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDITYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAG	1 4 6
G 4 7 A、D 6 5 3 W、P 6 5 7 W、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKITTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQNLKRVGHVYKAFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWAEQDSPFCFLAFCEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGCSCGSIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVITVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEWTIQWAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHVWTPDGFPPVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDITYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAG	1 4 7

10

20

30

40

50

【表 6 - 3 2】

G 4 7 A、D 6 5 3 W、P 6 5 7 R、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNLTADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKA KRGRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQNLKRVGHVYKKA FMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCEIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRI SLEFMLEQANKFANHKA IWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFI EENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEW T I Q R A I D S G K G L M F T Q P N Q A A G Y M A K L I W E S V S V T V VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHVWTPDGFPVWQ EYK K P IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGS H L R K T V VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAG	1 4 8
G 4 7 A、D 6 5 3 W、P 6 5 7 A、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNLTADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKA KRGRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQNLKRVGHVYKKA FMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCEIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRI SLEFMLEQANKFANHKA IWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFI EENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEW T I Q A A I D S G K G L M F T Q P N Q A A G Y M A K L I W E S V S V T V VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHVWTPDGFPVWQ EYK K P IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGS H L R K T V VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAG	1 4 9
G 4 7 A、D 6 5 3 T、P 6 5 7 W、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNLTADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKA KRGRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQNLKRVGHVYKKA FMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCEIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRI SLEFMLEQANKFANHKA IWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFI EENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEW T T I Q W A I D S G K G L M F T Q P N Q A A G Y M A K L I W E S V S V T V VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHVWTPDGFPVWQ EYK K P IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGS H L R K T V VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAG	1 5 0

10

20

30

40

50

【表 6 - 3 3】

G 4 7 A、D 6 5 3 T、P 6 5 7 R、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITTLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQNLKRVGHVYKKAQFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCEIEMLIESTGMVSLHRQONAGVVGQDSEITIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGCSCSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLETTIQRAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFVWQYKPKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAG	1 5 1
G 4 7 A、D 6 5 3 T、P 6 5 7 A、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITTLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQNLKRVGHVYKKAQFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCEIEMLIESTGMVSLHRQONAGVVGQDSEITIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGCSCSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLETTIQAAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFVWQYKPKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAG	1 5 2
G 4 7 A、D 6 5 3 K、P 6 5 7 W、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITTLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQNLKRVGHVYKKAQFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCEIEMLIESTGMVSLHRQONAGVVGQDSEITIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGCSCSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEKTIQWAIIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFVWQYKPKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAG	1 5 3

10

20

30

40

50

【表 6 - 3 4】

G 4 7 A、D 6 5 3 K、P 6 5 7 R、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKA KRGRPTAFQFL QEI KPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKA FMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPKWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKA IWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLLTAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEKTIQRAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHVWTPDGFVPVWQYKPK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSDGSHLRKTIV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDITYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAG	1 5 4
G 4 7 A、D 6 5 3 K、P 6 5 7 A、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKA KRGRPTAFQFL QEI KPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKA FMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPKWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKA IWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLLTAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEKTIQAAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHVWTPDGFVPVWQYKPK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSDGSHLRKTIV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDITYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAG	1 5 5
G 4 7 A、N 4 3 7 T、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKA KRGRPTAFQFL QEI KPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKA FMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPKWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKA IWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGTDMTKGLLLTAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHVWTPDGFVPVWQYKPK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSDGSHLRKTIV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDITYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAG	1 5 6

10

20

30

40

50

【表 6 - 3 5】

G 4 7 A、N 4 3 7 Y、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITTLPLPKMIARINDWFEEVKA KRGRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVRGHVYKKAFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRLSLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGYDMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGCSCSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFPVWQYKPKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDITYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAG	1 5 7
G 4 7 A、N 4 3 7 I、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITTLPLPKMIARINDWFEEVKA KRGRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVRGHVYKKAFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRLSLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGYDMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGCSCSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFPVWQYKPKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDITYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAG	1 5 8
G 4 7 A、N 4 3 7 F、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITTLPLPKMIARINDWFEEVKA KRGRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVRGHVYKKAFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRLSLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGYDMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGCSCSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFPVWQYKPKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDITYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAG	1 5 9

10

20

30

40

50

【表 6 - 3 6】

G 4 7 A、K 4 4 1 R、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITTLTPKMIARINDWFEEVKA KRGRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAQFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQONAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMT R GLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGCSCGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVTVTDENTGEISEKVKLGTALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHVVTPDGFVWQYKYP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDITYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAG	1 6 0
G 4 7 A、K 4 4 1 R、N 4 3 7 T、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITTLTPKMIARINDWFEEVKA KRGRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAQFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQONAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQ G DMT R GLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGCSCGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVTVTDENTGEISEKVKLGTALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHVVTPDGFVWQYKYP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDITYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAG	1 6 1
G 4 7 A、K 4 4 1 R、N 4 3 7 Y、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITTLTPKMIARINDWFEEVKA KRGRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAQFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQONAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQ G DMT R GLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGCSCGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVTVTDENTGEISEKVKLGTALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHVVTPDGFVWQYKYP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDITYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAG	1 6 2

10

20

30

40

50

【表 6 - 37】

G 4 7 A、K 4 4 1 R、N 4 3 7 I、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITTLPLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSAADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPKWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGI DMT RGLLTAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKCAVHWVTPDGFPVWQYKPK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFDYQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAG	1 6 3
G 4 7 A、K 4 4 1 R、N 4 3 7 F、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITTLPLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSAADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPKWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGI DMT RGLLTAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKCAVHWVTPDGFPVWQYKPK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFDYQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAG	1 6 4
G 4 7 A、S 6 2 8 W、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITTLPLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSAADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPKWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTR W TKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKCAVHWVTPDGFPVWQYKPK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFDYQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAG	1 6 5

10

20

30

40

50

【表 6 - 3 8】

G 4 7 A、D 5 0 6 W、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQNLKRVGHVYKKAQFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQONAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQWSPFCFLAFCEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGCSCSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFVPVWQYKPK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDITYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAG	1 6 6
G 4 7 A、D 5 0 6 W、S 6 2 8 W、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQNLKRVGHVYKKAQFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQONAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQWSPFCFLAFCEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGCSCSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFVPVWQYKPK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDITYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAG	1 6 7
G 4 7 A、D 5 0 6 F、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQNLKRVGHVYKKAQFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQONAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQWSPFCFLAFCEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGCSCSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFVPVWQYKPK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDITYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAG	1 6 8

10

20

30

40

50

【表 6 - 39】

G 4 7 A、D 5 0 6 F、S 6 2 8 W、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITTLPLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAQFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQONAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPKWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIENHENIMACAKSPLENTWWAEQFSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRVNNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRWVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFPVWQYKPK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKTIV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAG	1 6 9
G 4 7 A、D 5 0 6 Y、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITTLPLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAQFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQONAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPKWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIENHENIMACAKSPLENTWWAEQYSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRVNNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFPVWQYKPK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKTIV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAG	1 7 0
G 4 7 A、D 5 0 6 Y、S 6 2 8 W、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITTLPLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAQFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQONAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPKWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIENHENIMACAKSPLENTWWAEQYSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRVNNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRWVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFPVWQYKPK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKTIV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAG	1 7 1

10

20

30

40

50

【表 6 - 40】

G 4 7 A、D 5 0 6 R、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITTLPLKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAQFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPTWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWAEQ RS PFCLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHVVTPDGFPPVWQEYKPK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDITYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAG	1 7 2
G 4 7 A、D 5 0 6 R、S 6 2 8 W、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITTLPLKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAQFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPTWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWAEQ RS PFCLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTR W TKRSVMT LAYGSKEFGFRQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHVVTPDGFPPVWQEYKPK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDITYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAG	1 7 3
G 4 7 A、D 5 0 6 L、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITTLPLKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAQFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPTWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWAEQ L SPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHVVTPDGFPPVWQEYKPK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDITYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAG	1 7 4

10

20

30

40

50

【表 6 - 4 1】

G 4 7 A、D 5 0 6 L、S 6 2 8 W、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITTLPLKMIARINDWFEEVKA KRGRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAQFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAAGVVGQDSEITIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFI EENHENIMACAKSPLENTWWAEQLSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRWVTKRSMVT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFPVWQYKPK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAG	1 7 5
G 4 7 A、D 6 5 3 C、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITTLPLKMIARINDWFEEVKA KRGRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAQFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAAGVVGQDSEITIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFI EENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSMVT LAYGSKEFGFRQQVLECTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFPVWQYKPK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADOLHESOLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAG	1 7 6
G 4 7 A、D 6 5 3 E、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITTLPLKMIARINDWFEEVKA KRGRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAQFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAAGVVGQDSEITIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFI EENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSMVT LAYGSKEFGFRQQVLEETIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFPVWQYKPK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAG	1 7 7

10

20

30

40

50

【表 6 - 4 2】

G 4 7 A、R 6 3 2 K、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITTLTPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAQFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCEIEMLIESTGMVSLHRQONAGVVGQDSEITIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIENHENIMACAKSPLENTWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNNLLPSETVQDIYGIVAKKVNILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTIRSVTKKSVM LAYGSKEFGFRQQVLEDITIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFPVWQYKPK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAG	1 7 8
G 4 7 A、R 6 3 2 T、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITTLTPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAQFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCEIEMLIESTGMVSLHRQONAGVVGQDSEITIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIENHENIMACAKSPLENTWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNNLLPSETVQDIYGIVAKKVNILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTIRSVTKKSVM LAYGSKEFGFRQQVLEDITIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFPVWQYKPK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAG	1 7 9
G 4 7 A、P 6 5 7 W、R 6 3 2 K、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITTLTPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAQFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCEIEMLIESTGMVSLHRQONAGVVGQDSEITIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIENHENIMACAKSPLENTWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNNLLPSETVQDIYGIVAKKVNILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTIRSVTKKSVM LAYGSKEFGFRQQVLEDITIQW AIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFPVWQYKPK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAG	1 8 0

10

20

30

40

50

【表 6 - 4 3】

G 4 7 A、P 6 5 7 W、R 6 3 2 T、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKA KRGRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLT SADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCEIEMLIESTGMVSLHRQNAAGVVGQDSEITIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPKWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLLTAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGCSCSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKTSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQWRAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHVWTPDGFVWQYKPKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDITYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	1 8 1
G 4 7 A、P 6 5 7 R、R 6 3 2 K、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKA KRGRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLT SADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCEIEMLIESTGMVSLHRQNAAGVVGQDSEITIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPKWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLLTAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGCSCSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKTSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQRAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHVWTPDGFVWQYKPKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDITYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	1 8 2
G 4 7 A、P 6 5 7 R、R 6 3 2 T、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKA KRGRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLT SADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCEIEMLIESTGMVSLHRQNAAGVVGQDSEITIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPKWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLLTAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGCSCSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKTSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQRAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHVWTPDGFVWQYKPKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDITYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	1 8 3

10

20

30

40

【表 6 - 4 4】

G 4 7 A、P 6 5 7 A、R 6 3 2 K、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITTLTPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAQFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQONAGVVGQDSEITIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVLGKTKALAGQWLAYGVTRSVTKKSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDITQAAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHVVTPDGFPVWQYKPK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLKFVRETMTVDITYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAG	1 8 4
G 4 7 A、P 6 5 7 A、R 6 3 2 T、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITTLTPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAQFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQONAGVVGQDSEITIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVLGKTKALAGQWLAYGVTRSVTKKSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDITQAAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHVVTPDGFPVWQYKPK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLKFVRETMTVDITYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAG	1 8 5
G 4 7 A、D 6 5 3 W、R 6 3 2 K、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITTLTPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAQFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQONAGVVGQDSEITIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVLGKTKALAGQWLAYGVTRSVTKKSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEWTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHVVTPDGFPVWQYKPK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLKFVRETMTVDITYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAG	1 8 6

10

20

30

40

50

【表 6 - 4 5】

G 4 7 A、D 6 5 3 W、R 6 3 2 T、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQNLKRVGHVYKKAQFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQONAGVVGQDSEITIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGCSCSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKTSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEWTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHVVTPDGFVPVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKTIV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAG	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	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQNLKRVGHVYKKAQFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQONAGVVGQDSEITIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGCSCSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKTSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEWTIQWAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHVVTPDGFVPVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKTIV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADOLHESOLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAG	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	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQNLKRVGHVYKKAQFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQONAGVVGQDSEITIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGCSCSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKTSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEWTIQWAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHVVTPDGFVPVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKTIV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAG	1 8 9

10

20

30

40

50

【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	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLTLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAQFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQONAGVVGQDSEITIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVLGTLKALAGQWLAYGVTIRSVTKKSVM LAYGSKEFGFRQQVLEWTIQRAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFPPVWQYKPK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAG	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	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLTLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAQFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQONAGVVGQDSEITIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVLGTLKALAGQWLAYGVTIRSVTKTSVM LAYGSKEFGFRQQVLEWTIQRAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFPPVWQYKPK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAG	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	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLTLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAQFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQONAGVVGQDSEITIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVLGTLKALAGQWLAYGVTIRSVTKKSVM LAYGSKEFGFRQQVLEWTIQAAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFPPVWQYKPK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAG	1 9 2

10

20

30

40

50

【表 6 - 47】

G 4 7 A、D 6 5 3 W、P 6 5 7 A、R 6 3 2 T、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVVEEQLNKRVGHVYKKAQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCEIEMLIESTGMVSLHRQNAVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPKWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGCSCGIQHFSA MLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKTSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEW TIQAA IDS G KGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFPPVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLKFVAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAG	1 9 3
G 4 7 A、D 6 5 3 F、R 6 3 2 K、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVVEEQLNKRVGHVYKKAQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCEIEMLIESTGMVSLHRQNAVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPKWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGCSCGIQHFSA MLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKTSVMT LAYGSKEFGFRQQVLE FTI QPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFPPVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLKFVAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAG	1 9 4
G 4 7 A、D 6 5 3 F、R 6 3 2 T、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVVEEQLNKRVGHVYKKAQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCEIEMLIESTGMVSLHRQNAVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPKWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGCSCGIQHFSA MLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKTSVMT LAYGSKEFGFRQQVLE FTI QPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFPPVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLKFVAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAG	1 9 5

10

20

30

40

50

【表 6 - 48】

G 4 7 A、D 6 5 3 F、P 6 5 7 W、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNLTADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAQFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCEIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEFTIQWAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFPPVWQYKPK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAG	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	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNLTADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAQFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCEIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEFTIQWAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFPPVWQYKPK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAG	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	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNLTADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAQFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCEIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEFTIQWAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFPPVWQYKPK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAG	1 9 8

10

20

30

40

50

【表 6 - 4 9】

G 4 7 A、D 6 5 3 F、P 6 5 7 R、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFI EENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGCSCSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEFTIQRAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFVPVWQYKPK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAG	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	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFI EENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGCSCSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEFTIQRAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFVPVWQYKPK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAG	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	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFI EENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGCSCSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEFTIQRAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFVPVWQYKPK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAG	2 0 1

10

20

30

40

50

【表 6 - 50】

G 4 7 A、D 6 5 3 F、P 6 5 7 A、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKA KRGRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAI GRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQNLKRVGHVYKKA FMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSEITELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPA IEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKA IWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLLTAKGKPIGKEGYW LKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKV LGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEFTIQAAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRC AVHWVTPDGFVPVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGS HLRTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ 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	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKA KRGRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAI GRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQNLKRVGHVYKKA FMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSEITELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPA IEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKA IWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLLTAKGKPIGKEGYW LKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKV LGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEFTIQAAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRC AVHWVTPDGFVPVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGS HLRTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ 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	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKA KRGRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAI GRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQNLKRVGHVYKKA FMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSEITELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPA IEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKA IWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLLTAKGKPIGKEGYW LKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKV LGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEFTIQAAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRC AVHWVTPDGFVPVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGS HLRTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	2 0 4

10

20

30

40

50

【表 6 - 5 1】

G 4 7 A、D 6 5 3 Y、R 6 3 2 K、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITTLTPKMIARINDWFEEVKA KRGRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKA FMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCEIEMLIESTGMVSLHRQONAGVVGQDSEITIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKA IWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFI EENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRVNNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGT KALAGQWLAYGVTRSVITKKSVM LAYGSKEFGFRQQVLEYITIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHVVTPDGFVPVWQYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAG	2 0 5
G 4 7 A、D 6 5 3 Y、R 6 3 2 T、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITTLTPKMIARINDWFEEVKA KRGRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKA FMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCEIEMLIESTGMVSLHRQONAGVVGQDSEITIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKA IWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFI EENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRVNNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGT KALAGQWLAYGVTRSVITKTSVM LAYGSKEFGFRQQVLEYITIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHVVTPDGFVPVWQYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAG	2 0 6
G 4 7 A、D 6 5 3 Y、P 6 5 7 W、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITTLTPKMIARINDWFEEVKA KRGRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKA FMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCEIEMLIESTGMVSLHRQONAGVVGQDSEITIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKA IWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFI EENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRVNNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGT KALAGQWLAYGVTRSVITKRSVM LAYGSKEFGFRQQVLEYITIQWAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHVVTPDGFVPVWQYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAG	2 0 7

10

20

30

40

50

【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	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRI RDLEA KHFKKNVEEQNLNKRVGHVYKKAQFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCEIEMLIESTGMVSLHRQONAGVVGQDSEITIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIENHENIMACAKSPLENTWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGCSCGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTALAGQWLAYGVTRSVTKKSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEYTIQW AIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFPPVWQEYKKP IQTRNLNMLFGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDITYESCDVLADFDYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAG	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	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRI RDLEA KHFKKNVEEQNLNKRVGHVYKKAQFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCEIEMLIESTGMVSLHRQONAGVVGQDSEITIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIENHENIMACAKSPLENTWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGCSCGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTALAGQWLAYGVTRSVTKTSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEYTIQW AIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFPPVWQEYKKP IQTRNLNMLFGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDITYESCDVLADFDYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAG	2 0 9
G 4 7 A、D 6 5 3 Y、P 6 5 7 R、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRI RDLEA KHFKKNVEEQNLNKRVGHVYKKAQFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCEIEMLIESTGMVSLHRQONAGVVGQDSEITIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIENHENIMACAKSPLENTWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGCSCGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEYTIQRAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFPPVWQEYKKP IQTRNLNMLFGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDITYESCDVLADFDYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAG	2 1 0

10

20

30

40

50

【表 6 - 53】

G 4 7 A、D 6 5 3 Y、P 6 5 7 R、R 6 3 2 K、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITTLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQNLKRVGHVYKKAQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSEITIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHGLSYNC SLPLAFDGCSCSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKKSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEYTIQRAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFVPVWQYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDITYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAG	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	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITTLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQNLKRVGHVYKKAQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSEITIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHGLSYNC SLPLAFDGCSCSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKTSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEYTIQRAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFVPVWQYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDITYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAG	2 1 2
G 4 7 A、D 6 5 3 Y、P 6 5 7 A、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITTLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQNLKRVGHVYKKAQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSEITIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHGLSYNC SLPLAFDGCSCSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEYTIQAAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFVPVWQYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDITYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAG	2 1 3

10

20

30

40

50

【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	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITTLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAI GRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQNLKRVGHVYKKAQFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAAGVVGQDSEITIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGCSCGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKKSVMT LAYGSKEFGFRQQVLE Y TIQA A IDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWWTPDGFVPVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAG	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	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITTLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAI GRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQNLKRVGHVYKKAQFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAAGVVGQDSEITIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGCSCGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKTSVMT LAYGSKEFGFRQQVLE Y TIQA A IDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWWTPDGFVPVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAG	2 1 5
G 4 7 A、D 6 5 3 T、R 6 3 2 K、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITTLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAI GRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQNLKRVGHVYKKAQFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAAGVVGQDSEITIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGCSCGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKKSVMT LAYGSKEFGFRQQVLE Y TIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWWTPDGFVPVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAG	2 1 6

10

20

30

40

50

【表 6 - 5 5】

G 4 7 A、D 6 5 3 T、R 6 3 2 T、G 8 8 4	MNTINI AKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITTLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRVRGHVYKKAQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCEIEMLIESTGMVSLHRQAGVVGQDSEI ELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFI EENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGCSCGSIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKTSVMT LAYGSKEFGFRQQVLETTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFVPVWQYKPK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAG	2 1 7
G 4 7 A、D 6 5 3 T、P 6 5 7 W、R 6 3 2 K、G 8 8 4	MNTINI AKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITTLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRVRGHVYKKAQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCEIEMLIESTGMVSLHRQAGVVGQDSEI ELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFI EENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGCSCGSIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKTSVMT LAYGSKEFGFRQQVLETTIQWAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFVPVWQYKPK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAG	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	MNTINI AKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITTLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKNVEEQLNKRVRGHVYKKAQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCEIEMLIESTGMVSLHRQAGVVGQDSEI ELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFI EENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGCSCGSIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKTSVMT LAYGSKEFGFRQQVLETTIQWAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFVPVWQYKPK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAG	2 1 9

10

20

30

40

50

【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	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITTLPLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAI GRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQNLKRVGHVYKKAQFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCEIEMLIESTGMVSLHRQNAAGVVGQDSEITELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFI EENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTALAGQWLAYGVTRSVTKKSVMT LAYGSKEFGFRQQVLETTIQRAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFPVWQYKPKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAG	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	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITTLPLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAI GRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQNLKRVGHVYKKAQFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCEIEMLIESTGMVSLHRQNAAGVVGQDSEITELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFI EENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTALAGQWLAYGVTRSVTKTSVMT LAYGSKEFGFRQQVLETTIQRAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFPVWQYKPKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAG	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	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITTLPLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAI GRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQNLKRVGHVYKKAQFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCEIEMLIESTGMVSLHRQNAAGVVGQDSEITELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFI EENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTALAGQWLAYGVTRSVTKKSVMT LAYGSKEFGFRQQVLETTIQAAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFPVWQYKPKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAG	2 2 2

10

20

30

40

50

【表 6 - 57】

G 4 7 A、D 6 5 3 T、P 6 5 7 A、R 6 3 2 T、G 8 8 4	MNTINI AKNDFS DIELAAIPFN TLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAI GRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRGVHVKAFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCEIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSEITIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKTSVMT LAYGSKEFGFRQQVLETTIQAAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVPVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTIV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLA DFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNNLRDILESDFAFAG	2 2 3
G 4 7 A、D 6 5 3 K、R 6 3 2 K、G 8 8 4	MNTINI AKNDFS DIELAAIPFN TLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAI GRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRGVHVKAFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCEIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSEITIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKKSVM LAYGSKEFGFRQQVLEKTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVPVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTIV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLA DFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNNLRDILESDFAFAG	2 2 4
G 4 7 A、D 6 5 3 K、R 6 3 2 T、G 8 8 4	MNTINI AKNDFS DIELAAIPFN TLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAI GRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRGVHVKAFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCEIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSEITIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKTSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEKTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCAVHWVTPDGFVPVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTIV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLA DFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNNLRDILESDFAFAG	2 2 5

10

20

30

40

50

【表 6 - 58】

G 4 7 A、D 6 5 3 K、P 6 5 7 W、R 6 3 2 K、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITTLPLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAI GRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAQFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCEIEMLIESTGMVSLHRQAGVVGQDSEITIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSQSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKKSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEKTIQWAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHVWTPDGFPVWQYKPK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFDYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAG	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	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITTLPLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAI GRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAQFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCEIEMLIESTGMVSLHRQAGVVGQDSEITIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSQSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKTSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEKTIQWAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHVWTPDGFPVWQYKPK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFDYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAG	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	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITTLPLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAI GRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAQFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCEIEMLIESTGMVSLHRQAGVVGQDSEITIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSQSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNILQ ADAINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKKSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEKTIQRAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHVWTPDGFPVWQYKPK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFDYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAG	2 2 8

10

20

30

40

50

【表 6 - 59】

G 4 7 A、D 6 5 3 K、P 6 5 7 R、R 6 3 2 T、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAQFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQAGVVGQDSEITELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRI SLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGCSCGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKTSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEKTIQRAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFPVWQEYKPK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAG	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	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAQFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQAGVVGQDSEITELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRI SLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGCSCGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKTSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEKTIQAAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFPVWQEYKPK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAG	2 3 0
G 4 7 A、R 6 3 2 T、D 6 5 3 K、P 6 5 7 A、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAQFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQAGVVGQDSEITELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRI SLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGCSCGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKTSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEKTIQAAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFPVWQEYKPK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAG	2 3 1

10

20

30

40

50

【表 6 - 60】

G 4 7 A、F 8 8 0 Y、G 8 8 4	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKA KRGRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAI GRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKA FMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNA GVVGDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPA IEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKA IWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFPVWQYKPK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILES DYAFAG	2 3 2
G 4 7 A、F 8 8 0 Y、G 8 8 4 S	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKA KRGRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAI GRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKA FMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNA GVVGDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPA IEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKA IWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFPVWQYKPK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILES DYAFAS	2 3 3
G 4 7 A、F 8 8 0 Y、G 8 8 4 T	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKA KRGRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAI GRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKA FMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNA GVVGDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPA IEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKA IWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFPVWQYKPK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSDGSHLRKTV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILES DYAFAT	2 3 4

10

20

30

40

50

【表 6 - 6 1】

G 4 7 A、F 8 8 0 Y、G 8 8 4 P	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMAEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITITLLPKMIARINDWFEEVKA KRGRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAQFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQAGVVGQDSEITIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPKWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSFFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGCSCSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFPPVWQYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDITYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFYAFAP	2 3 5
E 3 5 0 W、 D 3 5 1 V	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMGEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITITLLPKMIARINDWFEEVKA KRGRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAQFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQAGVVGQDSEITIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPKWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVWVIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSFFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGCSCSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFPPVWQYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDITYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAP	2 3 6
E 3 5 0 W、 K 3 8 7 N	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMGEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITITLLPKMIARINDWFEEVKA KRGRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAQFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQAGVVGQDSEITIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPKWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVWDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRNDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSFFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGCSCSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHWVTPDGFPPVWQYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDITYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAP	2 3 7

10

20

30

40

50

【表 6 - 6 2】

E 3 5 0 W. D 6 5 3 T	MNTINI AKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMGEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKITTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQNLKRVGHVYKKAQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAAGVVGQDSEITELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVWDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLETTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHVWTPDGFPVWQYKPKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKTIV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFafa	2 3 8
D 3 5 1 V. K 3 8 7 N	MNTINI AKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMGEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKITTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQNLKRVGHVYKKAQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAAGVVGQDSEITELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEVIPAIREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRNDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHVWTPDGFPVWQYKPKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKTIV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFafa	2 3 9
D 3 5 1 V. D 6 5 3 T	MNTINI AKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMGEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKITTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQNLKRVGHVYKKAQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAAGVVGQDSEITELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEVIPAIREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLETTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHVWTPDGFPVWQYKPKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKTIV VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFafa	2 4 0

10

20

30

40

50

【表 6 - 6 3】

K 3 8 7 N, D 6 5 3 T	<p>MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMGEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKITTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSEITELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPKWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP</p> <p>EALTAWKRAAAAVYRNDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLLTLAGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGCSCGSIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLETTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDCKTGEILRKRCVHWVTPDGFPPVWQYKPK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFafa</p>	2 4 1
E 3 5 0 X, D 3 5 1 X	<p>MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMGEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKITTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSEITELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPKWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVXXIPAIEREELPMKPEDIDMNP</p> <p>EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLLTLAGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGCSCGSIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDCKTGEILRKRCVHWVTPDGFPPVWQYKPK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFafa</p>	2 4 2
E 3 5 0 X, K 3 8 7 X	<p>MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMGEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKITTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSEITELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPKWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVXDIPAIEREELPMKPEDIDMNP</p> <p>EALTAWKRAAAAVYRDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLLTLAGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGCSCGSIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDCKTGEILRKRCVHWVTPDGFPPVWQYKPK IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFafa</p>	2 4 3

10

20

30

40

50

【表 6 - 6 4】

E 3 5 0 X、 D 6 5 3 X	MNTINI AKNDFS DIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMGEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQNLKRVGHVYKKAQFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVXDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLLTAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEXTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHVWTPDGFPPVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFafa	2 4 4	10
D 3 5 1 X、 K 3 8 7 X	MNTINI AKNDFS DIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMGEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQNLKRVGHVYKKAQFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEXIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLLTAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHVWTPDGFPPVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFafa	2 4 5	20
D 3 5 1 X、 D 6 5 3 X	MNTINI AKNDFS DIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMGEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQNLKRVGHVYKKAQFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEXIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLLTAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEXTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHVWTPDGFPPVWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFafa	2 4 6	30

【表 6 - 6 5】

K 3 8 7 X、 D 6 5 3 X	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMGEARFRK MFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFL QEIKEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAIGRAIEDEARFGRIRDLEA KHFKKNVEEQLNKRGVGHVYKAFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHV GVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAAGVVGQDSEITIELAPEYAEAIATRAGALAGIS PMFQPCVVPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMEVYK AINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNP EALTAWKRAAAVYR X DKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRG RVYAVSMFNPQGNMTKGLLLAKGKPIGKEGYWLKIHGANCAGVDKVPFPE RIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNC SLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQ ADAINGTDNEVVITVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMT LAYGSKEFGFRQQVLEXTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTV VAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKRCVHVWTPDGFVPWQEYKKP IQTRLNLMFLGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKT VWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDITYESCDVLADFYDQ FADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAF	2 4 7
-------------------------	--	-------

10

【0 3 1 8】

実施例 2 . 多置換 + C 末端 G の RNA ポリメラーゼバリエーションを使用した I V T 反応
インビトロ転写 (I V T) 反応は、DNA 鋳型、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 RNA ポリメラーゼバリエーションを使用して行った。本実施例で使用
したすべてのポリメラーゼバリエーションは、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。

20

【0 3 1 9】

以下の RNA ポリメラーゼバリエーションは、I V T 反応において、対照 RNA ポリメラーゼ
バリエーション (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 RNA 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)。

30

【0 3 2 0】

以下の RNA ポリメラーゼバリエーションは、I V T 反応において、対照 RNA ポリメラーゼ
バリエーション (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
RNA 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 RNA 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)。

40

【0 3 2 1】

以下の RNA ポリメラーゼバリエーションは、対照 RNA ポリメラーゼバリエーション (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 RNA に対して、キャ
ップされた RNA % (G A G キャップを含む全 RNA のパーセンテージ) が同等または高

50

い（最大20%の増加）RNAを生じた：E350R、E350K、E350D、E350Q、E350N、E350T、E350S、E350C、E350G、E350A、E350V、E350L、E350I、E350Y、E350W、及びE350F、D351R、D351K、D351Q、D351T、D351C、D351V、D351L、D351M、及びD351W、K387H、K387E、K387N、K387T、K387S、K387G、K387A、K387Y、K387W、及びK387F、N437T、N437I、N437Y、N437W、及びN437F、K441R、R632K及びR632T、F880Y、ならびに884Q、884T、884S、884A、及び884P（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ポリメラーゼバリエーションに対して、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鋳型、GAGキャップアナログ（0.75mM、2.25mM、3.75mM、及び7.5mM）、ならびに（1）G47A＋C末端GのRNAポリメラーゼバリエーション（対照ポリメラーゼバリエーション、G47A＋C末端G）、（2）G47A/K387S＋C末端GのRNAポリメラーゼバリエーション（K387S）、（3）G47A/K387H＋C末端GのRNAポリメラーゼバリエーション（K387H）、（4）G47A/K387N＋C末端GのRNAポリメラーゼバリエーション（K387N）、（5）G47A/E350K＋C末端GのRNAポリメラーゼバリエーション（E350K）、（6）G47A/E350N＋C末端GのRNAポリメラーゼバリエーション（E350N）、（7）G47A/E350A＋C末端GのRNAポリメラーゼバリエーション（E350A）、（8）G47A/E350W＋C末端GのRNAポリメラーゼバリエーション（E350W）、及び（9）G47A/D351V＋C末端GのRNAポリメラーゼバリエーション（D351V）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。

20

【0323】

多置換バリエーション（K387S、K387H、K387N、E350K、E350N、E350A、E350W、及びD351V）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ポリメラーゼバリエーション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。

30

【0324】

RNA転写産物の3'均一性は、RNAseT1消化を使用して測定した。RNAseT1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'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、RNAseT1消化を使用して、3'末端に非鋳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、多置換バリエーションを使用して生成したRNAは、対照ポリメラーゼバリエーションに対して、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、K387S、K387H、K387N、及びE350Nバリエーションは、対照バリエーションより>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。

40

【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。多置換バリエーション及び対照バリエーションから得られたすべてのIVT反応混合物は、mRNA25μg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、mRNA25μgあたり約20ngのdsRNAを含む。

【0326】

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

50

ブを含む転写RNAの割合)を測定した。すべての多置換バリエーションは、出発IVT反応において少量及び大量のGAGキャップアナログで、対照バリエーションに対して、キャップされたRNA%が高レベルのRNAを生成した(図1D~1E)。特に、図1D~1Eに示すように、K387S、K387H、K387N、E350A、及びD351Vバリエーションは、本IVT反応系列で使用した最低のキャップ濃度である0.75mMのGAGキャップアナログを使用した場合、対照バリエーションよりも10~25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。

【0327】

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。多置換バリエーションは、対照バリエーションに対して同等の純度(ほとんどの実験例で>90%の純度)のRNAを生成した(図1F)。

10

【0328】

Tris 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。多置換バリエーションは、対照バリエーションに対して同等のテリング%(>85%テールされた)を有するRNAを生成した(図1G)。

【0329】

すべての多置換バリエーション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、対照バリエーション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1H)。>7Aのホモポリマーストレッチ(図1HのA7)では、すべてのバリエーションは約25%のインデル頻度を生じ、これに対して、WTポリメラーゼによ

20

【0330】

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エーションは、IVT反応において、対照ポリメラーゼバリエーション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、K387S、K387H、K387N、E350K、E350N、E350A、E350W、及びD351Vバリエーションは、対照バリエーションに対して、GAG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

【0331】

実施例4.多置換+C末端GのRNAポリメラーゼバリエーションは、対照ポリメラーゼバリエーションに対して、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鋳型、異なる濃度で3つのうちの1つのキャップアナログ(GGGキャップ、Gm6AGキャップ(m6Aと呼ぶ)、及びGe6AG(e6Aと呼ぶ)キャップ)、ならびに(1)G47A+C末端GのRNAポリメラーゼバリエーション(対照ポリメラーゼバリエーション、G47A+C末端G)、(2)G47A/K387S+C末端GのRNAポリメラーゼバリエーション(K387S)、(3)G47A/K387H+C末端GのRNAポリメラーゼバリエーション(K387H)、(4)G47A/K387N+C末端GのRNAポリメラーゼバリエーション(K387N)、(5)G47A/E350K+C末端GのRNAポリメラーゼバリエーション(E350K)、(6)G47A/E350N+C末端GのRNAポリメラーゼバリエーション(E350N)、(7)G47A/E350A+C末端GのRNAポリメラーゼバリエーション(E350A)、(8)G47A/E350W+C末端GのRNAポリメラーゼバリエーション(E350W)、(9)G47A/D351V+C末端GのRNAポリメラーゼバリエーション(D351V)、及び(10)G884のRNAポリメラーゼバリエーション(G884wt)を使用して行った。GGGキャップを使用したIVT反応は、5'GTPを使用して開始し、m6A及びe6Aキャップを使用したIVT反応は、5'ATPを使用して開始した(図2A~2C)。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。

40

50

【 0 3 3 2 】

試験したすべての多置換バリエーション（ 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、及び E 3 5 0 W ）は、I V T 反応で G G G キャップアナログを組み込む際、対照バリエーションに対して、有意に高レベルのキャップされた R N A（図 2 A）を、試験したすべての G G G キャップアナログ濃度で生成した。多置換バリエーションは、2 倍濃度の G G G キャップを使用した実験では、5 0 ~ 6 5 % キャップされた R N A を生成した。対照バリエーションは、2 倍濃度の G G G キャップを使用した実験では、3 0 % のみキャップされた R N A を生成した。

【 0 3 3 3 】

試験したすべての多置換バリエーション（ 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 ）は、I V T 反応で m 6 A キャップアナログを組み込む際、対照バリエーションに対して、有意に高レベルのキャップされた R N A（図 2 B）を、低（0 . 5 倍濃度の m 6 A）及び高（2 倍濃度の m 6 A）濃度の m 6 A キャップアナログで生成した。多置換バリエーションは、2 倍濃度の m 6 A キャップを使用した実験では、8 0 ~ 8 5 % キャップされた R N A を生成した。対照バリエーションは、2 倍濃度の m 6 A キャップを使用した実験では、6 0 % のみキャップされた R N A を生成した。G 8 8 4 バリエーションも同様に、対照よりも高レベルのキャップされた R N A % を生じ、2 倍濃度の m 6 A キャップを使用した実験では、> 8 5 % キャップされた R N A を生成した。

【 0 3 3 4 】

試験した多置換バリエーション（ 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 ）は、I V T 反応で e 6 A キャップアナログを組み込む際、対照バリエーションに対して、高レベルのキャップされた R N A（図 2 C）を、低（0 . 5 倍濃度の e 6 A）及び高（2 倍濃度の e 6 A）濃度の e 6 A キャップアナログで生成した。多置換バリエーションは、2 倍濃度の e 6 A キャップを使用した実験では、8 0 ~ 8 8 % キャップされた R N A を生成した。対照バリエーションは、2 倍濃度の e 6 A キャップを使用した実験では、約 7 5 % キャップされた R N A を生成した。G 8 8 4 バリエーションも同様に、対照よりも高レベルのキャップされた R N A % を生じ、2 倍濃度の e 6 A キャップを使用した実験では、約 9 0 % キャップされた R N A を生成した。

【 0 3 3 5 】

本明細書で実証したように、多置換 + C 末端 G の R N A ポリメラーゼバリエーション、例えば、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 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エーションに対して、キャッピング効率が向上した転写 R N A 産物を生成する。

【 0 3 3 6 】

実施例 5 . 多置換 + C 末端 G の R N A ポリメラーゼバリエーションは、対照ポリメラーゼバリエーションに対して、より望ましい特性の R N A 産物を生成する

インビトロ転写反応は、D N A 鋳型、G A G キャップアナログ（0 . 7 5 m M 及び 7 . 5 m M）、ならびに（1）野生型（W T）R N A ポリメラーゼ（2）G 4 7 A + C 末端 G の R N A ポリメラーゼバリエーション（対照ポリメラーゼバリエーション、G 4 7 A + C 末端 G）、（3）G 4 7 A / D 5 0 6 W + C 末端 G の R N A ポリメラーゼバリエーション（D 5 0 6 W）、（4）G 4 7 A / S 6 2 8 W + C 末端 G の R N A ポリメラーゼバリエーション（S 6 2 8 W）、（5）G 4 7 A / D 6 5 3 W + C 末端 G の R N A ポリメラーゼバリエーション（D 6 5 3 W）、及び（6）G 4 7 A / P 6 5 7 W + C 末端 G の R N A ポリメラーゼバリエーション（P 6 5 7 W）を使用して行った。I V T 反応後、各反応からの転写 R N A 産物を、キャッピング%、d s R N A 混入、純度、及び 3 ' 均一性を含めたこれら R N A 産物の品質に対応するために特徴づけた。

【 0 3 3 7 】

S 6 2 8 W 多置換バリエーションを使用して生成した全 R N A の n g / μ L を単位とする濃度に基づく全収率は、オリゴ d T 精製後に対照 R N A ポリメラーゼバリエーションを使用した収

10

20

30

40

50

率と同等であった（図 3 A）。D 5 0 6 W、D 6 5 3 W、及び P 6 5 7 W 多置換バリエーションを使用して生成した RNA の全収率は、対照 RNA ポリメラーゼバリエーション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エーション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。

【 0 3 3 8 】

Tris 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。多置換バリエーションは、対照バリエーション及び WT ポリメラーゼに対して同等のテリング%（90% テールされた）を有する RNA を生成した（図 3 B）。

【 0 3 3 9 】

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。多置換バリエーションは、対照バリエーション及び 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 3 C）。

【 0 3 4 0 】

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' 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。最後の鋳型ヌクレオチドは G であるため、RNAse T1 消化を使用して、3' 末端に非鋳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、多置換バリエーションを使用して生成した RNA は、対照ポリメラーゼバリエーションに対して、同等または高い 3' 末端均一性の割合を有していた（図 3 D）。特に、D 5 0 6 W、D 6 5 3 W、及び P 6 5 7 W バリエーションは、対照バリエーションよりも有意に高い 3' 均一末端を含む RNA を生成した。

【 0 3 4 1 】

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。多置換バリエーション及び対照バリエーションから得られたすべての IVT 反応混合物は、mRNA 25 µg あたり約 5 ng 未満の dsRNA を含んでいた（図 3 E）。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 20 ng 超の dsRNA を含む。

【 0 3 4 2 】

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エーション、例えば、D 5 0 6 W、D 6 5 3 W、及び P 6 5 7 W は、IVT 反応において、対照ポリメラーゼバリエーション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。

【 0 3 4 3 】

実施例 6 . 多置換 + C 末端 G の RNA ポリメラーゼバリエーションは、対照ポリメラーゼバリエーションに対して、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 鋳型、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 ポリメラーゼバリエーション（対照ポリメラーゼバリエーション、G47A + C 末端 G）、（2）G47A / D506W + C 末端 G の RNA ポリメラーゼバリエーション（D506W）、（3）G47A / S628W + C 末端 G の RNA ポリメラーゼバリエーション（S628W）、（4）G47A / D653W + C 末端 G の RNA ポリメラーゼバリエーション（D653W）、及び（5）G47A / P657W + C 末端 G の RNA ポリメラーゼバリエーション（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 鋳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。

【 0 3 4 4 】

試験したすべての多置換バリエーション（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 (EC₅₀) が、5 mM の各 NTP を含む IVT 反応において、対照バリエーションに対して低かった (図 4 A ~ 4 D)。最も注目すべきことに、D 6 5 3 W は、対照バリエーションに対して、G A G キャップ組み込みのための EC₅₀ に有意な改善をもたらした。全 RNA のほぼ 100 % が 0.75 mM という低い G A G 濃度で G A G 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、対照バリエーションに対して、G A G キャップの組み込みのための EC₅₀ 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エーションを有意に上回り、対照バリエーションに対して、G A G キャップ組み込みのための EC₅₀ が 12.3 倍改善 (低下) した。(図 4 E)。

【0345】

10

試験したすべての多置換バリエーション (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、対照バリエーションに対して低かった (図 5 A ~ 5 D)。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、対照バリエーションは、5 mM の e 6 A で、全 RNA の約 40 % に e 6 A を組み込んだ。

【0346】

試験したすべての多置換バリエーション (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、対照バリエーションに対して低かった (図 6 A ~ 6 D)。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、対照バリエーションは、5 mM の m 6 A で、全 RNA の 30 % 未満に m 6 A を組み込んだ。

20

【0347】

この D 6 5 3 W 多置換バリエーションは、キャップを組み込む RNA を生成するために必要な G G A G 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、対照バリエーションに対して低かった (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 G G A G テトラヌクレオチドで G G A G キャップを組み込んだ。反対に、対照バリエーションは、7.5 mM の G G A G テトラヌクレオチドで、全 RNA の 70 % 未満に G G A G を組み込んだ。

30

【0348】

本明細書で実証したように、多置換 + C 末端 G の RNA ポリメラーゼバリエーション、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、G A G、e 6 A、m 6 A、G G A G 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エーションに対して、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 ポリメラーゼバリエーションは、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 鋳型、5 mM の等モル NTP、5 mM のキャップアナログ (G A G 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 G G A G テトラヌクレオチド)、及び 500 nM の T 7 RNA ポリメラーゼ - (1) G 4 7 A + C 末端 G の RNA ポリメラーゼバリエーション (対照ポリメラーゼバリエーション、G 4 7 A + C 末端 G)、(2) G 4 7 A / D 6 5 3 W + C 末端 G の RNA ポリメラーゼバリエーション (D 6 5 3 W)、(3) G 4 7 A / G 8 8 4 P + C 末端 G の RNA ポリメラーゼバリエーション (G 8 8 4 P)、(4) G 4 7 A / G 8 8 4 T + C 末端 G の RNA ポリメラーゼバリエーション (G 8 8 4 T)、(5) G 4 7 A / G 8 8 4 A + C 末端 G の RNA ポリメラーゼバリエーション (G 8 8 4 A)、(6) G 4 7 A / F 8 8 0 Y + C 末端 G の RNA ポリメラーゼバリエーション (F 8 8 0 Y)、(7) G 4 7 A / N 4 3 7 F + C 末端 G の RNA ポリメラーゼバリエーション (N 4 3 7 F)、(8) G 4 7 A / K 3 8 7 N + C 末端 G の RNA ポリメ

40

50

ーゼバリエーション (K 3 8 7 N)、または (9) G 4 7 A / E 3 5 0 N + C 末端 G の R N A ポリメラーゼバリエーション (E 3 5 0 N) を使用して行った。

【0350】

この I V T 反応後、m R N A 産物をオリゴ d T 精製し、その後 L C - M S により分析してキャップされた R N A % (すなわち、キャップを含む転写 R N A の割合) を測定し、H P L C により分析してこの反応の R N A 収率を決定した。

【0351】

試験したすべての多置換バリエーション (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、G A G 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 G G A 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エーションと同等またはそれより高レベルのキャップされた R N A の割合を有する R N A を生成した (図 8 A ~ 8 I)。特に、D 6 5 3 W は、対照ポリメラーゼバリエーションまたは W T ポリメラーゼに対して、特に m 6 A トリヌクレオチド (約 8 5 % キャップされた) 及び e 6 A トリヌクレオチド (約 9 0 % キャップされた) の存在下で、キャップされた R N A の割合を有意に増加させた。図 8 B 及び 8 C を参照されたい。

【0352】

試験したすべての多置換バリエーション (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、G A G トリヌクレオチドの存在下で、対照ポリメラーゼバリエーションより高いまたはそれと同等の全 R N A 収率を生じた (図 8 E ~ 8 I)。G 8 8 4 A、F 8 8 0 Y、K 3 8 7 N、及び E 3 5 0 N バリエーションは、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エーションより高いまたはそれと同等の全 R N A 収率を生じた。

【0353】

試験したすべての多置換バリエーション (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、G A G トリヌクレオチドの存在下で、対照ポリメラーゼバリエーションより高収率のキャップされた R N A の割合を生じた (図 8 A ~ 8 D)。G 8 8 4 A、F 8 8 0 Y、K 3 8 7 N、及び E 3 5 0 N バリエーションは、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エーションより高収率のキャップされた R N A 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エーションより高収率のキャップされた R N A の割合を生じた。

【0354】

本実施例の I V T 反応をその後、さらに、I V T 反応の望ましくない副産物である二本鎖 R N A (d s R N A) 含量に関して分析し、さらなる I V T 反応と比較した (図 9 A ~ 9 D)。特に、試験した多置換バリエーション (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、I V T 反応において全 R N A 2 μ g あたり約 0 . 7 5 n g を超える d s R N A 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、I V T 反応において全 R N A 2 μ g あたり 2 ~ 5 n g の d s R N A を生じる W T T 7 ポリメラーゼとは対照的である。

【0355】

実施例 8 . G 4 7 A / D 6 5 3 W + C 末端 G の R N A ポリメラーゼは、関連する単一及び二重変異 R N A 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 R N A 産物を生成する

インビトロ転写反応は、D N A 鋳型、5 m M の等モル N T P、0 . 5 m M の G A G トリヌクレオチド、及び T 7 R N A ポリメラーゼ - (1) W T R N A ポリメラーゼ、(2) G 4 7 A の R N A ポリメラーゼバリエーション、(3) G 8 8 4 A の R N A ポリメラーゼバリエーション、(4) D 6 5 3 W の R N A ポリメラーゼバリエーション、(5) G 4 7 A / D 6 5 3 W の R N A ポリメラーゼバリエーション、(6) D 6 5 3 W + C 末端 G の R N A ポリメラーゼバリエーション、(7) G 4 7 A / D 6 5 3 W + C 末端 G の R N A ポリメラーゼバリエーション、ま

10

20

30

40

50

たは (8) G 4 7 A + C 末端 G の R N A ポリメラーゼバリエーションを使用して行った。

【 0 3 5 6 】

I V T 反応のサンプルは、各反応の全長 (1 2 0 分) にわたって収集し、経時的な粗製 R N A 収率について分析した (図 1 0 D)。この I V T 反応後、m R N A 産物をオリゴ d T 精製し、その後、3 ' 均一性 (図 1 0 A)、キャップされた R N A % (すなわち、キャップを含む転写 R N A の割合) (図 1 0 B) 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 R N A の割合) (図 1 0 C) に関して分析した。

【 0 3 5 7 】

G 4 7 A / D 6 5 3 W + C 末端 G の R N A 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、D 6 5 3 W + C 末端 G の R N A ポリメラーゼ及び G 4 7 A + C 末端 G の R N A ポリメラーゼも同様に、優れた品質及び収率の R N A をもたらした。G 4 7 A / D 6 5 3 W + C 末端 G の R N A ポリメラーゼは、全 R N A の約 9 0 % が 3 ' 均一性を構成する R N A を生成し、D 6 5 3 W + C 末端 G の R N A ポリメラーゼは、全 R N A の約 7 5 % が 3 ' 均一性を構成する R N A を生成し、G 4 7 A + C 末端 G の R N A は、全 R N A の約 7 0 % が 3 ' 均一性を構成する R N A を生成した。比較のため、W T ポリメラーゼは、全 R N A の約 1 0 % のみが 3 ' 均一性を構成する R N A を生成した。試験した D 6 5 3 W 変異を含むすべてのポリメラーゼが、9 0 ~ 9 5 % キャップされた R N A を生成した。それと比較して、W T ポリメラーゼは、これらの実験では約 6 0 % キャップされた R N A を生成したのみであった。R N A ポリメラーゼのすべての変異体バリエーションは、良好な (> 8 5 %) レベルの完全長産物の割合を生じた。さらに、図 1 0 D で実証したように、R N A ポリメラーゼの変異体バリエーションは、これらの実験で許容可能な R N A 収量 (反応時間 1 2 0 分で 5 ~ 9 m g / m L) を維持することができた一方で、さらに W T 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 R N A の割合) の R N A を生成した。

【 0 3 5 8 】

実施例 9 . D 6 5 3 W + G 4 7 A の R N A ポリメラーゼバリエーションは、対照ポリメラーゼバリエーションに対して、キャッピング効率が向上した R N A 産物を生成する
インビトロ転写反応は、D N A 鋳型、異なる濃度で 4 つのうちの 1 つのキャップアナログ (G G A G キャップ、G m 6 A A G キャップ、G m 6 A G キャップ、または G e 6 A G キャップ) (1 ~ 7 m M のキャップアナログ)、及び G 4 7 A + C 末端 G の R N A ポリメラーゼバリエーション (対照ポリメラーゼバリエーション) または G 4 7 A + D 6 5 3 W の R N A ポリメラーゼバリエーションのいずれかを使用して行った。I V T 反応後、各実験を L C - M S に供し、キャップされた R N A % (すなわち、キャップを含む転写 R N A の割合) を測定した。

【 0 3 5 9 】

G 4 7 A + D 6 5 3 W の R N A ポリメラーゼバリエーションは、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エーションに対して、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 R N A を生成した (図 1 1)。

【 0 3 6 0 】

実施例 1 0 . 多置換 R N A ポリメラーゼバリエーションのパネルは、対照ポリメラーゼバリエーションに対して、キャッピング効率が向上した R N A 産物を生成する
個々のインビトロ転写反応は、D N A 鋳型、5 m M の等モル N T P、0 . 5 m M の G A G トリヌクレオチド、及び表 7 に示す T 7 R N A ポリメラーゼバリエーションの 1 つを使用して行った。

【 0 3 6 1 】

この I V T 反応後、m R N A 産物をオリゴ d T 精製し、その後 L C - M S により分析してキャップされた R N A % (すなわち、キャップを含む転写 R N A の割合) を測定し、H P L C により分析してこの反応の R N A 収率を決定した。

10

20

30

40

【表 7 - 1】

表 7. 実施例 9 で使用した RNA ポリメラーゼ バリエーション

RNA ポリメラーゼ バリエーション	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

【 0 3 6 2 】

表 7 に示す 4 2 種の試験した多置換バリエーションのうち 4 1 種が、G A G トリヌクレオチドの存在下で、対照ポリメラーゼバリエーション (G 4 7 A + C 末端 G) または野生型 R N A ポリメラーゼより高い相対量のキャップされた R N A の割合を生じた (図 1 2) 。以下を含めたいくつかのバリエーションは、8 5 % 超キャップされた R N A 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 。

40

【 0 3 6 3 】

実施例 1 1 . 多置換 R N A ポリメラーゼバリエーションは、低濃度の G G A G キャップアナログにて、高レベルのキャッピング効率で R N A 産物を生成する

インビトロ転写反応は、DNA 鋳型、6 m M の等モル N T P 、可変量の G G A G テトラヌクレオチドキャップアナログ (0 . 6 m M / 0 . 1 : 1 G G A G : N T P 、0 . 8 m M 、1 . 0 m M 、1 . 2 m M / 0 . 2 : 1 G G A G : N T P 、1 . 4 m M 、または 1 . 6 m M) 及び 0 . 0 2 5 m g / m L の T 7 R N A 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エーション、G 4 7 A + C 末端 G) 、(2) D 5 6 3 T + G 4 7 A + C 末

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 I V T 反応後、m R N A 産物をオリゴ d T 精製し、その後 L C - M S により分析してキャップされた R N A % (すなわち、キャップを含む転写 R N A の割合) を測定し、H P L C により分析してこの反応の R N A 収率を決定した。

【0365】

試験したすべての多置換バリエーションが、G G A G キャップアナログの存在下で、G G A G アナログの濃度に関係なく、対照ポリメラーゼバリエーションよりも高レベルでキャップされた R N A の割合を有する R N A を生成した (図 1 3 B)。G G A G 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エーションが、少なくとも 80 % キャップされた R N A を生成し、対照ポリメラーゼバリエーションによって生成された 45 % キャップされた R N A よりもかなり高かった。1.6 mM の G G A G キャップアナログでは、試験したすべてのバリエーションが約 93 ~ 97 % キャップされた R N A を生成した。

【0366】

実施例 12. 多置換 R N A ポリメラーゼバリエーションは、D N A 鋳型に関係なく高品質の R N A 産物を生成する

インビトロ転写反応は、3 種の異なる D N A 鋳型 (構築物 1、2、及び 3)、6 mM の等モル N T P、1.2 mM の G G A G キャップアナログ、ならびに T 7 R N A ポリメラーゼ - (1) G 4 7 A + C 末端 G の R N A ポリメラーゼバリエーション (対照ポリメラーゼバリエーション、G 4 7 A + C 末端 G)、(2) D 6 5 3 W + G 4 7 A の R N A ポリメラーゼバリエーション、(3) D 6 5 3 T + K 3 8 7 N + G 4 7 A + C 末端 G の R N A ポリメラーゼバリエーション、(4) E 3 5 0 W + D 3 5 1 V + G 4 7 A + C 末端 G の R N A ポリメラーゼバリエーション、(5) E 3 5 0 W + K 3 8 7 N + G 4 7 A + C 末端 G の R N A ポリメラーゼバリエーション、または(6) D 6 5 3 T + G 4 7 A + C 末端 G の R N A ポリメラーゼバリエーションを使用して行った。

【0367】

この I V T 反応後、m R N A 産物をオリゴ d T 精製し、その後 L C - M S により分析してキャップされた R N A % (すなわち、キャップを含む転写 R N A の割合) を測定し、H P L C により分析してこの反応の R N A 収率を決定した。

【0368】

試験したすべての多置換バリエーションが、3 種のすべての D N A 鋳型について、G G A G テトラヌクレオチドの存在下で、90 ~ 95 % キャップされた R N A を有する R N A を生成した (図 1 4 A)。各バリエーションは、対照ポリメラーゼバリエーションよりも高レベルでキャップされた R N A の割合を生じた。

【0369】

T r i s R P (逆相)法を使用して、テールされた R N A の割合 (すなわち、ポリ A テールを含む転写 R N A の割合) を評価した。多置換バリエーションは、3 種のすべての D N A 鋳型について、対照バリエーションに対して同等のテリング % (90 % テールされた) を有する R N A を生成した (図 1 4 B)。

【0370】

逆相 H P L C 法を使用して、転写 R N A の純度を評価した。多置換バリエーションは、3 種のすべての D N A 鋳型について、対照バリエーション及び W T ポリメラーゼに対して同等の純度 (約 95 % の純度) を有する R N A を生成した (図 1 4 C)。

【0371】

構築物 1 から生成された R N A 転写産物の 3' 均一性は、R N A s e T 1 消化を使用して測定した。これらの多置換バリエーションを使用して生成した R N A は、対照ポリメラーゼバリエーションに対して、高い 3' 末端均一性の割合を有しており (図 1 4 D)、全 R N A の約

10

20

30

40

50

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。多置換バリエーション及び対照バリエーション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鋳型について、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鋳型について、D653T+K387N+G47A+C末端GのRNAポリメラーゼバリエーション、E350W+D351V+G47A+C末端GのRNAポリメラーゼバリエーション、E350W+K387N+G47A+C末端GのRNAポリメラーゼバリエーション、及びD653T+G47A+C末端GのRNAポリメラーゼバリエーションから得られたIVT反応混合物は、0.005%w/w未満のdsRNAを含んでいた。

【0373】

実施例13. 多置換RNAポリメラーゼバリエーションは、高品質のRNA産物を生成するインビトロ転写反応は、DNA鋳型、6mMの等モルNTP、1.5mMのGGAGキャップアナログ、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ポリメラーゼバリエーション、(3) E350W+K387NのRNAポリメラーゼバリエーション、(4) E350W+D351VのRNAポリメラーゼバリエーション、または(5) K387N+D653TのRNAポリメラーゼバリエーション、(6) E350W+K387N+G47A+C末端GのRNAポリメラーゼバリエーション、(7) E350W+D351V+G47A+C末端GのRNAポリメラーゼバリエーション、または(8) K387N+D653T+G47A+C末端GのRNAポリメラーゼバリエーションを使用して行った。

【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エーションのほとんどが、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）。

【0376】

本実施例で試験したすべての多置換バリエーションが、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エーション及びG47A+C末端GのRNAポリメラーゼバリエーションに対して、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ポリメラーゼバリエーション、E350W+D351VのRNAポリメラーゼバリエーション、K387N+D653TのRNAポリメラーゼバリエーション、E350W+K387N+G47A+C末端GのRNAポリメラーゼバリエーション、E350W+D351V+G47A+C末端GのRNAポリメラーゼバリエーション、及びK387N+D653T+G47A+C末端GのRNAポリメラーゼバリエーション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ャップを含んでいた。

【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エーション（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）。他の変異体バリエーション（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 H P L C 法を使用して、転写 R N A 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エーションは、G 4 7 A + C 末端 G バリエーション及び野生型ポリメラーゼ（約 9 0 % の純度）に対して、同等の純度で R N A を生成した（図 1 5 D）。

【 0 3 7 9 】

T r i s R P（逆相）法を使用して、テールされた R N A の割合（すなわち、ポリ A テールを含む転写 R N A 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エーションは、G 4 7 A + C 末端 G バリエーション及び野生型ポリメラーゼ（ 8 5 % テールされた）に対して、同等のテリング % で R N A を生成した（図 1 5 E）。

【 0 3 8 0 】

実施例 1 4 . 多置換 R N A ポリメラーゼバリエーションは、生成した R N A のインデルの増加も点突然変異の増加も引き起こさない 10

インビトロ転写反応は、DNA 鋳型、6 m M の等モル N T P、1 . 5 m M の G G A G キャップアナログ、及び T 7 R N A ポリメラーゼ - （ 1 ） G 4 7 A + C 末端 G バリエーション、（ 2 ） D 6 5 3 T + G 4 7 A + C 末端 G バリエーション、（ 3 ） D 6 5 3 W + G 4 7 A バリエーション、（ 4 ） E 3 5 0 W + K 3 8 7 N + G 4 7 A + C 末端 G バリエーション、（ 5 ） E 3 5 0 W + D 3 5 1 V + G 4 7 A + C 末端 G バリエーション、または（ 6 ） D 6 5 3 + K 3 8 7 N + G 4 7 A + C 末端 G バリエーションを使用して行った。

【 0 3 8 1 】

生成した m R N A を、次世代シーケンシングを使用して評価し、生成した R N A 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エーションのいずれも、多数のインデルまたは点突然変異を伴う m R N A を生成しなかった。試験したすべてのバリエーションは、0 . 0 ~ 0 . 4 % のインデルの m R N A を生成し、野生型 R N A 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エーション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。 20

【 0 3 8 2 】

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により組み込まれる。

【 0 3 8 3 】

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「 a n 」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。 30

【 0 3 8 4 】

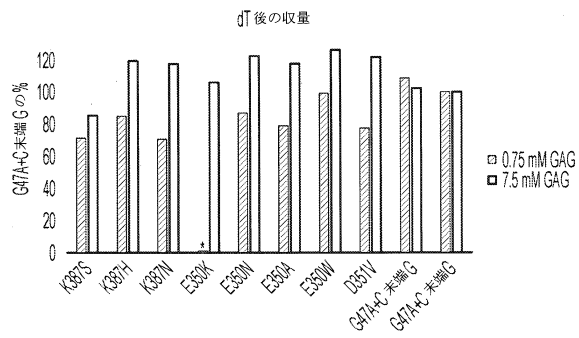
同様に、特段の明確な指示がない限り、複数のステップまたは行為を含む本明細書で主張される任意の方法において、該方法のステップまたは行為の順序は、該方法のステップまたは行為が列挙される順序に必ずしも限定されないこともまた理解されたい。

【 0 3 8 5 】

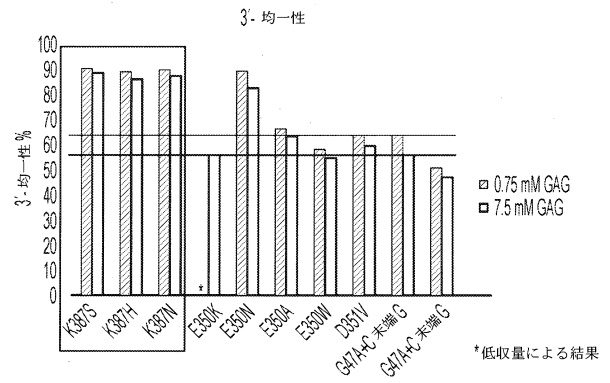
特許請求の範囲及び上記の明細書において、「含む（ c o m p r i s i n g ）」、「含む（ i n c l u d i n g ）」、「有する（ c a r r y i n g ）」、「有する（ h a v i n g ）」、「含む（ c o n t a i n i n g ）」、「含む（ i n v o l v i n g ）」、「保持する」、「～からなる（ c o m p o s e d o f ）」等のすべての移行句は、オープンエンドであること、すなわち、含むがそれに限定されないことを意味すると理解されるべきである。米国特許庁特許審査便覧、セクション 2 1 1 1 . 0 3 に記載のとおり、「～からなる（ c o n s i s t i n g o f ）」及び「～から本質的になる（ c o n s i s t i n g e s s e n t i a l l y o f ）」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。 40

【図面】

【図 1 A】

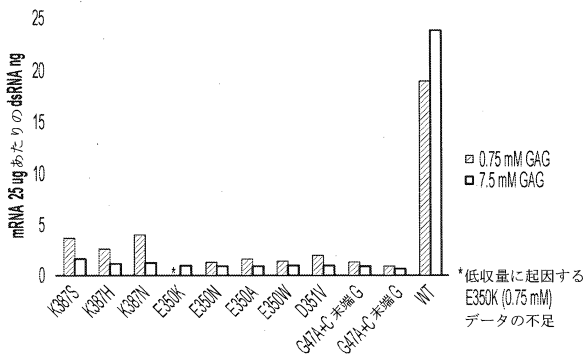


【図 1 B】

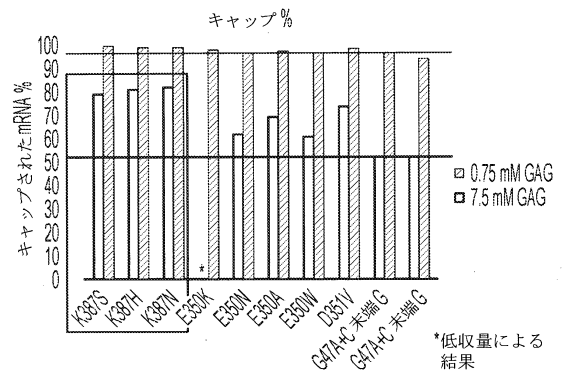


10

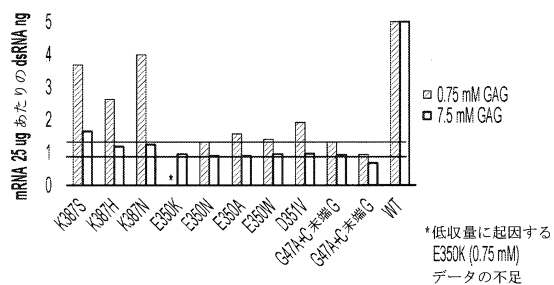
【図 1 C】



【図 1 D】



20

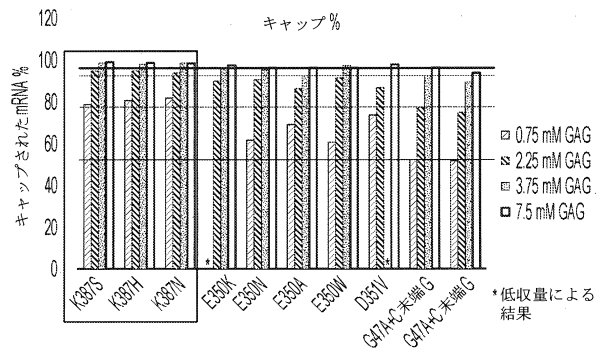


30

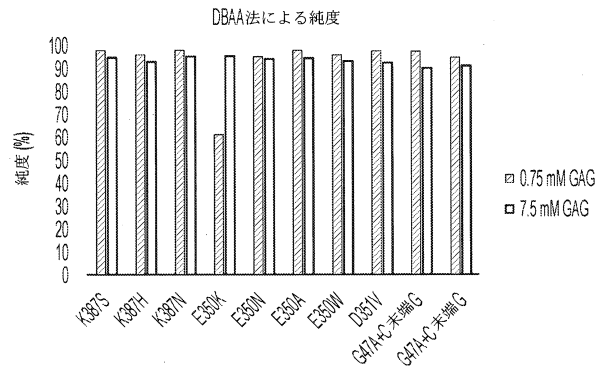
40

50

【図 1 E】

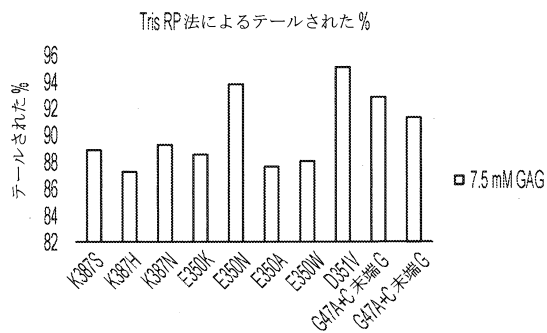


【図 1 F】

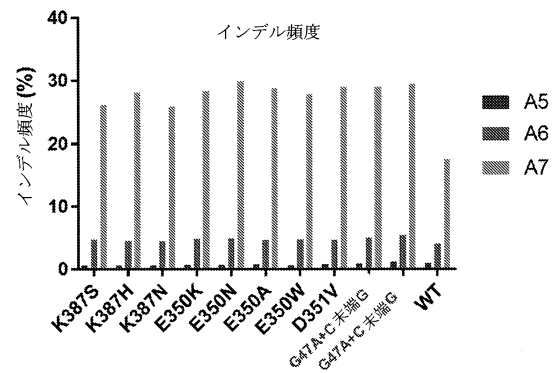


10

【図 1 G】



【図 1 H】



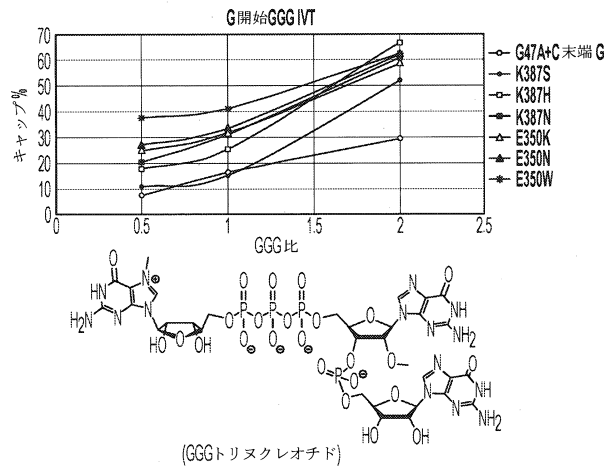
20

30

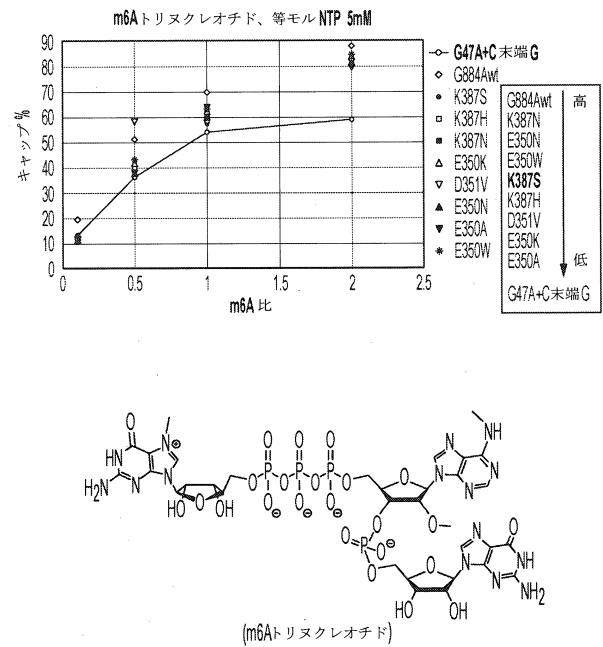
40

50

【図 2 A】



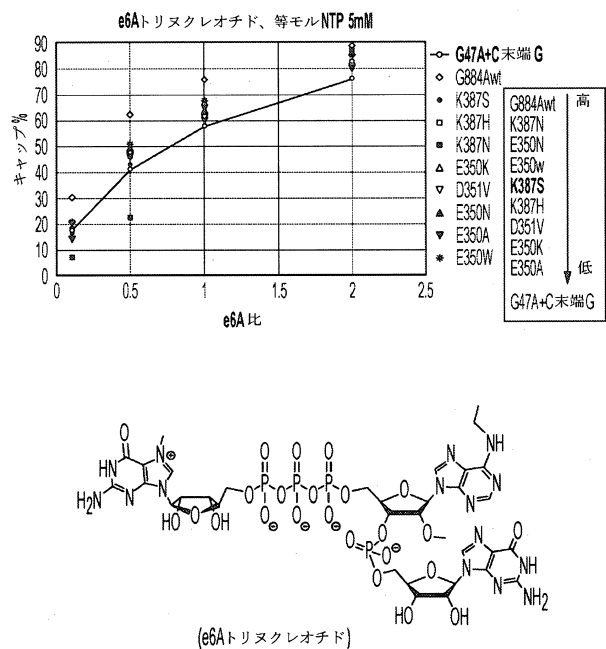
【図 2 B】



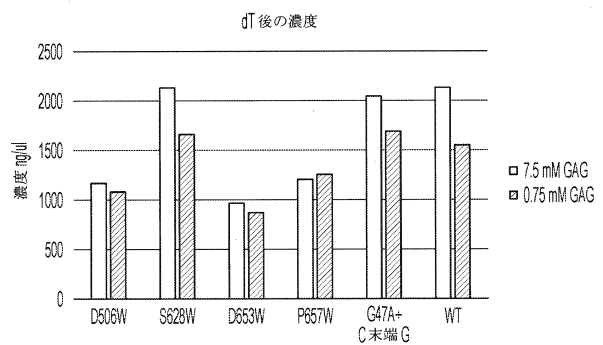
10

20

【図 2 C】



【図 3 A】

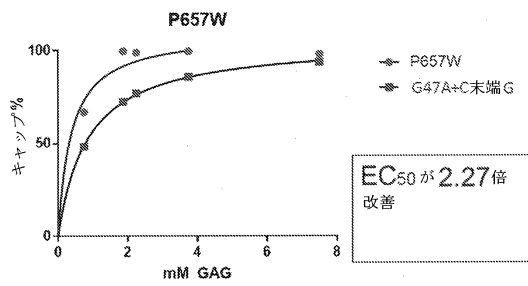


30

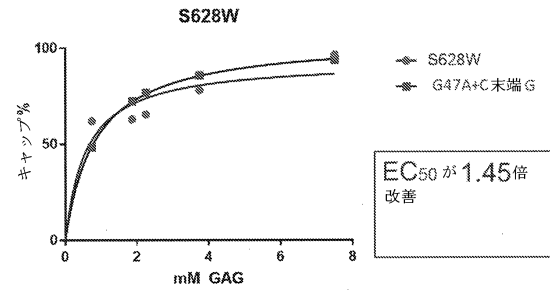
40

50

【図 4 C】

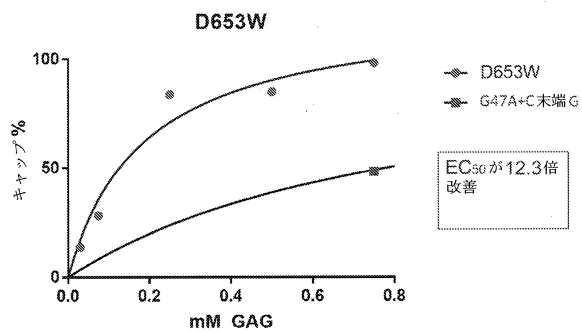


【図 4 D】

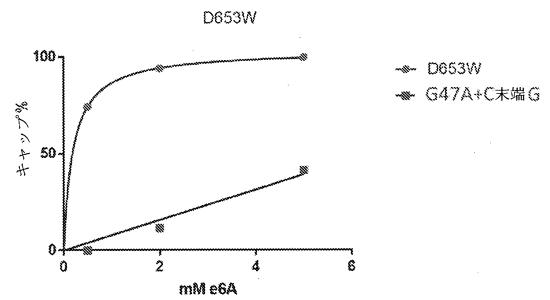


10

【図 4 E】

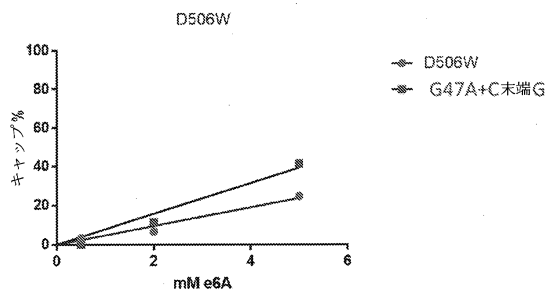


【図 5 A】

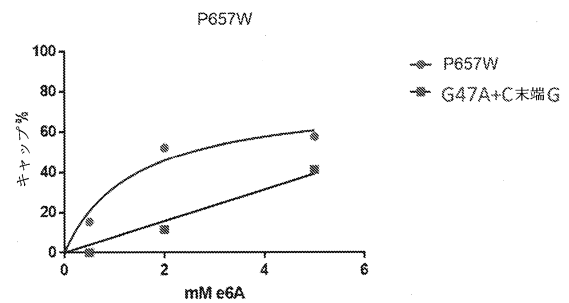


20

【図 5 B】



【図 5 C】

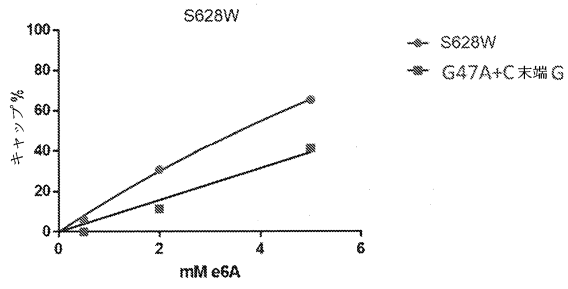


30

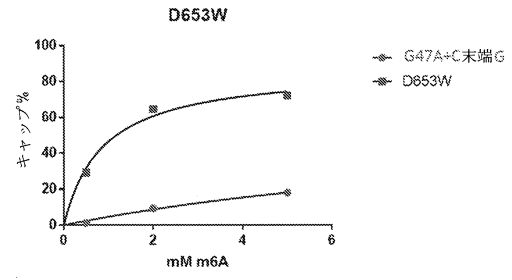
40

50

【図 5 D】

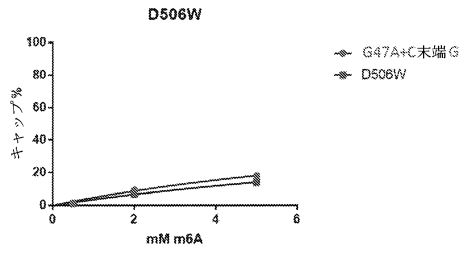


【図 6 A】

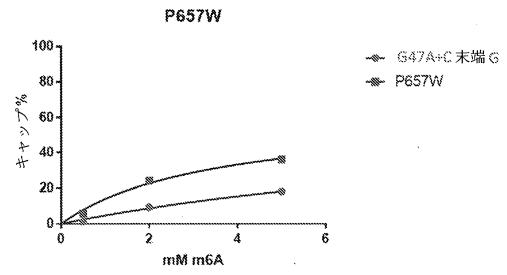


10

【図 6 B】



【図 6 C】



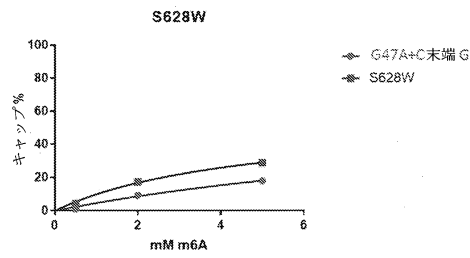
20

30

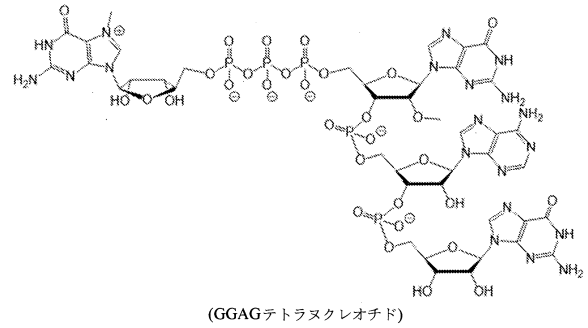
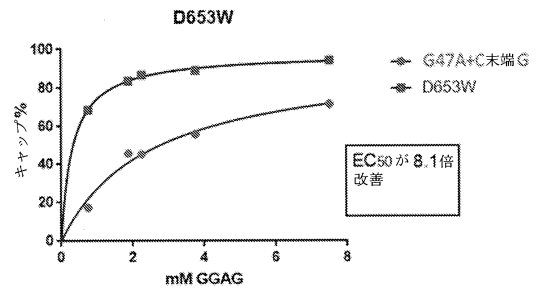
40

50

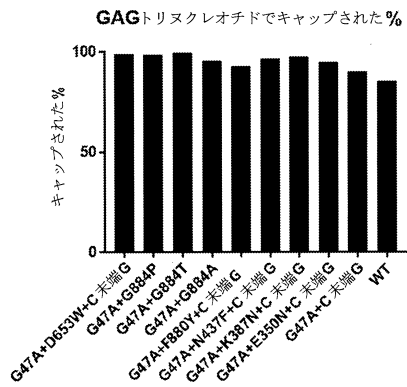
【図 6 D】



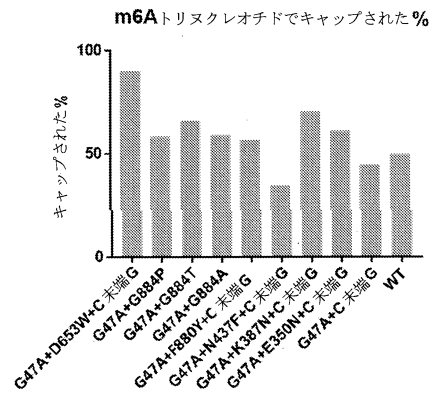
【図 7】



【図 8 A】



【図 8 B】



10

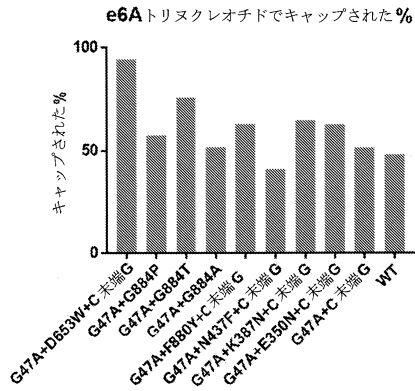
20

30

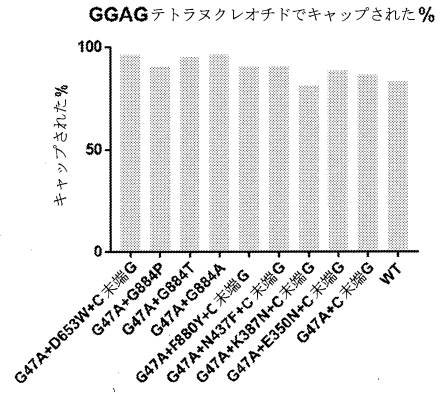
40

50

【図 8 C】

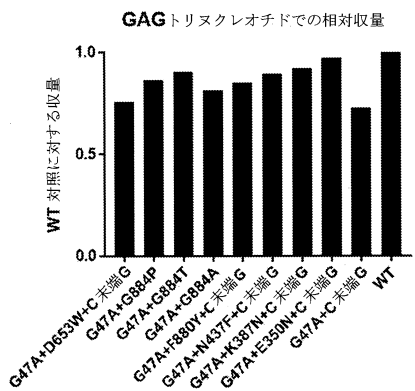


【図 8 D】

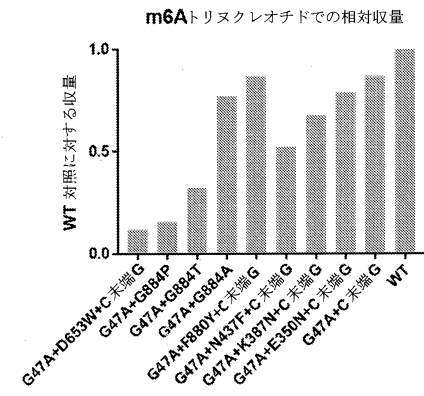


10

【図 8 E】

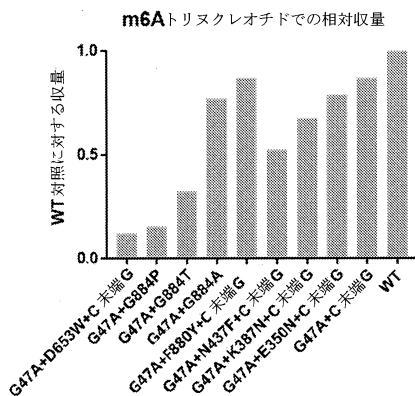


【図 8 F】

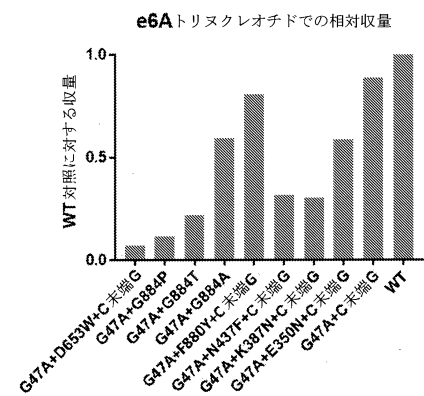


20

【図 8 G】



【図 8 H】

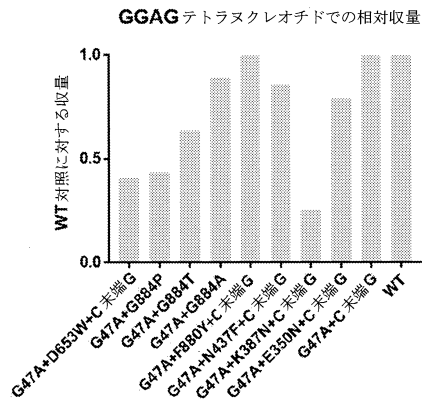


30

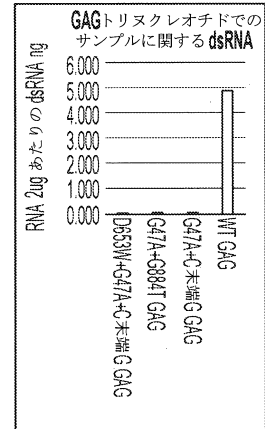
40

50

【 図 8 I 】

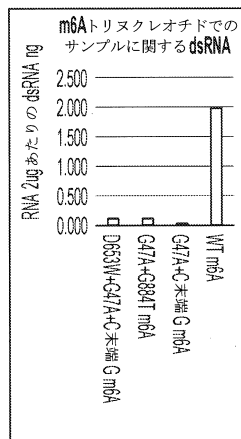


【 図 9 A 】

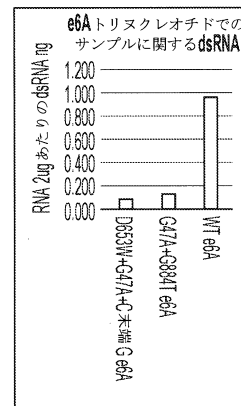


10

【 図 9 B 】



【 図 9 C 】



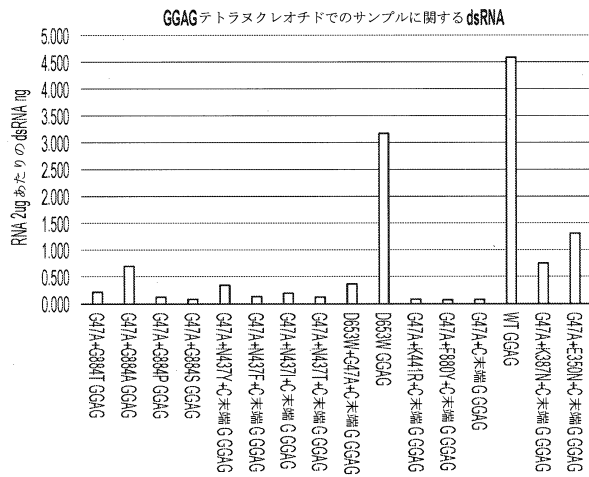
20

30

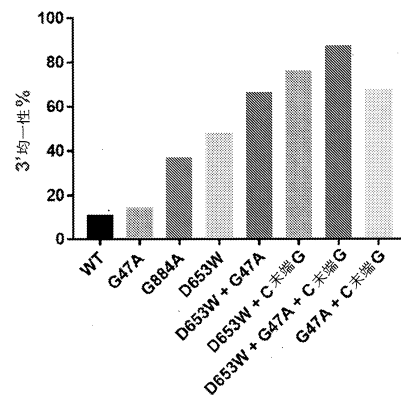
40

50

【図 9 D】

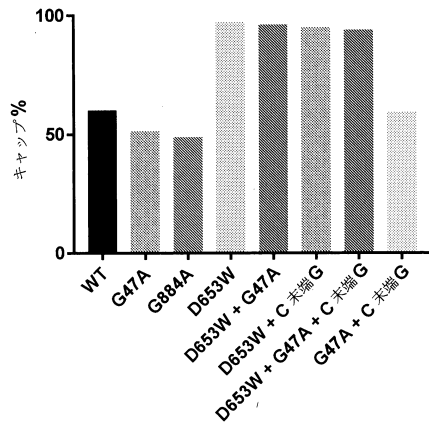


【図 10 A】

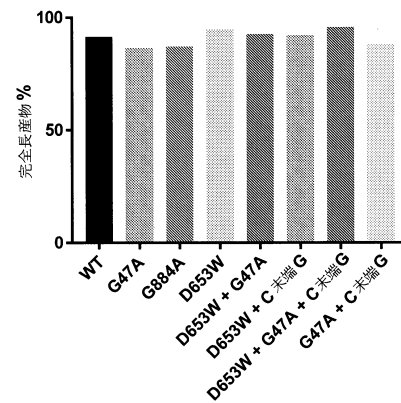


10

【図 10 B】



【図 10 C】



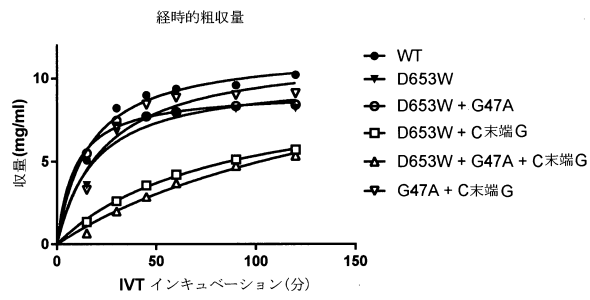
20

30

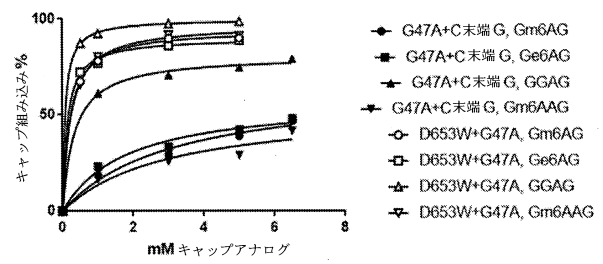
40

50

【図 10 D】

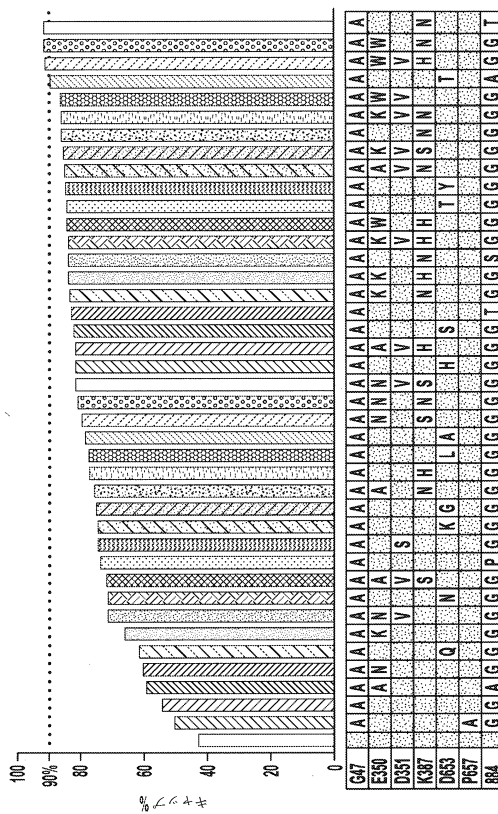


【図 11】

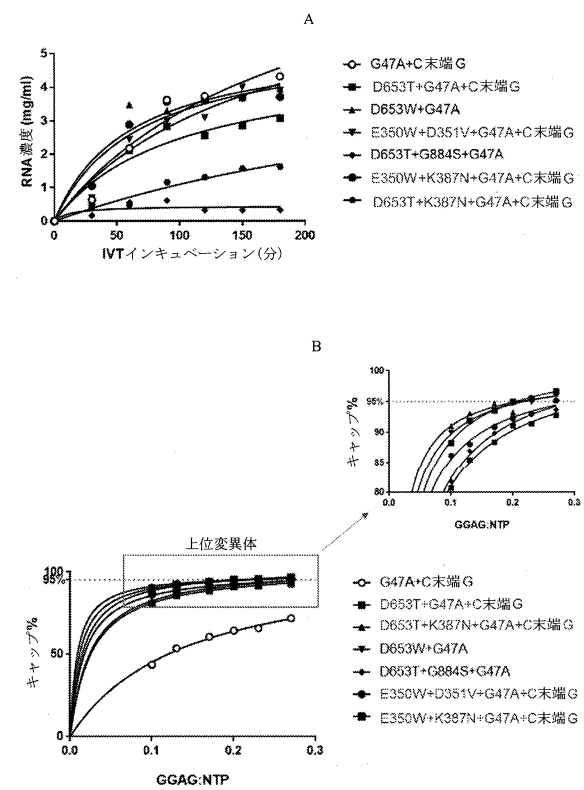


10

【図 12】



【図 13】



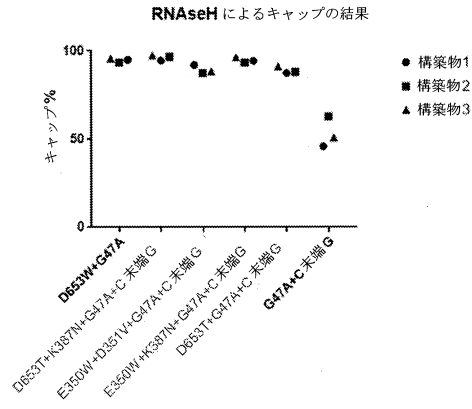
20

30

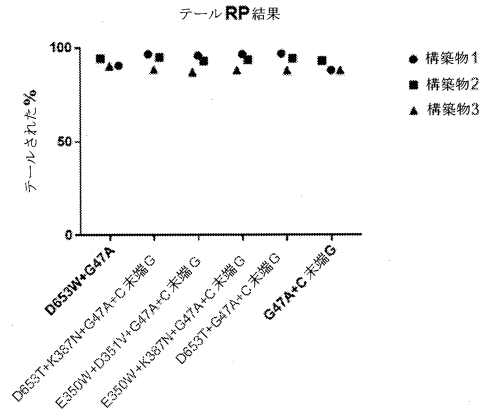
40

50

【図 14 A】

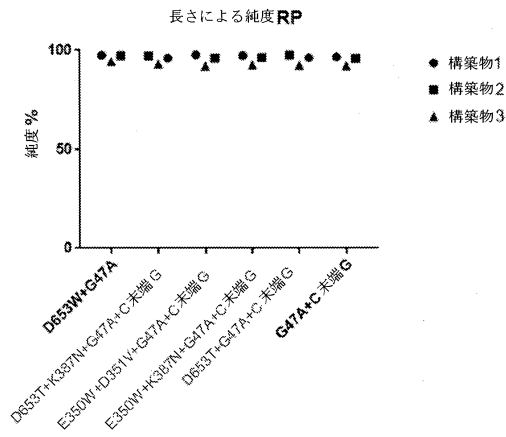


【図 14 B】

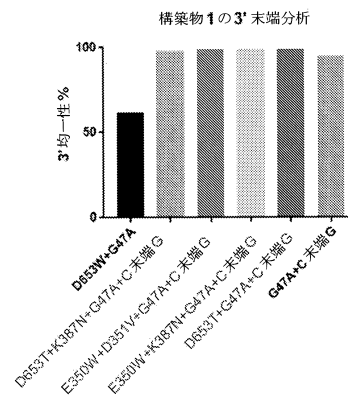


10

【図 14 C】



【図 14 D】



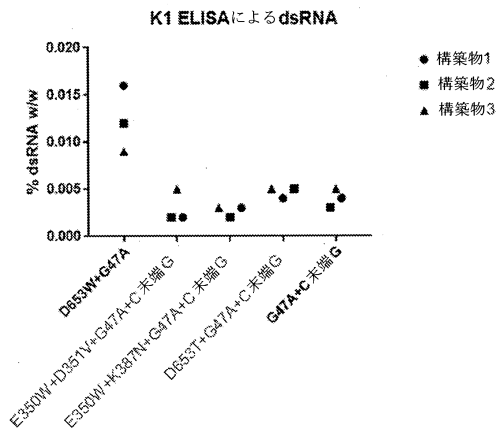
20

30

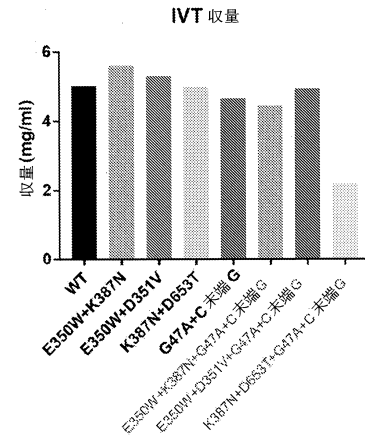
40

50

【図 14 E】

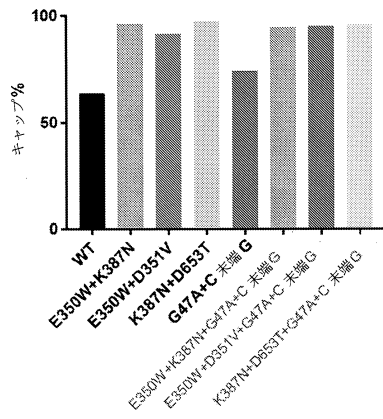


【図 15 A】

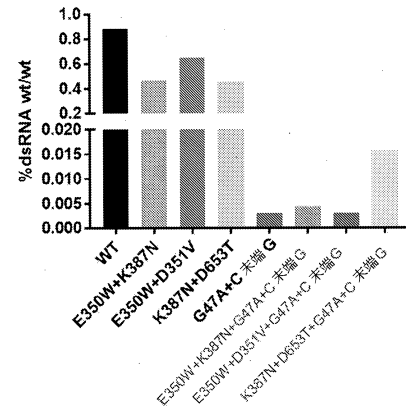


10

【図 15 B】



【図 15 C】



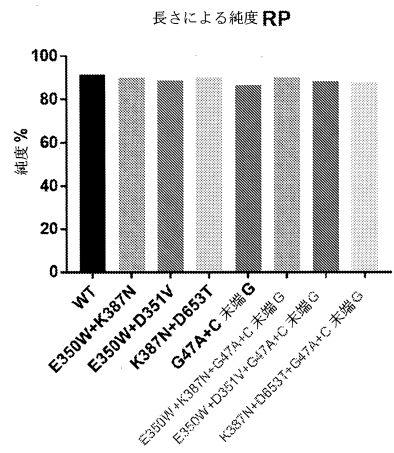
20

30

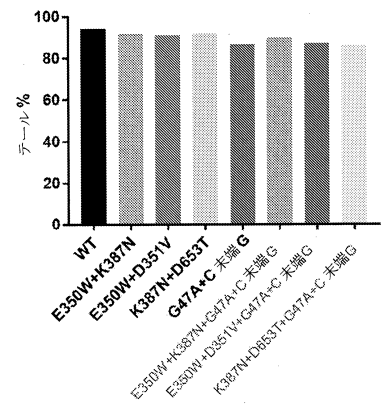
40

50

【 図 1 5 D 】



【 図 1 5 E 】



10

【 配 列 表 】

2022521094000001.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 C12N 15/01 (2006.01) C12N 9/00 (2006.01)		
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 "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 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@ipaustalia.gov.au		Authorised officer Brad Hoad AUSTRALIAN PATENT OFFICE (ISO 9001 Quality Certified Service) Telephone No. +61262832586

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)		
<p>This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:</p>		
1. <input type="checkbox"/>	<p>Claims Nos.:</p> <p>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</p>	10
2. <input type="checkbox"/>	<p>Claims Nos.:</p> <p>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:</p>	20
3. <input type="checkbox"/>	<p>Claims Nos.:</p> <p>because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a)</p>	
Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)		
<p>This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:</p> <p style="text-align: center;">See Supplemental Box for Details</p>		
1. <input checked="" type="checkbox"/>	<p>As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.</p>	
2. <input type="checkbox"/>	<p>As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.</p>	30
3. <input type="checkbox"/>	<p>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.:</p>	
4. <input type="checkbox"/>	<p>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.:</p>	
<p>Remark on Protest</p> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 30%;"></div> <div style="width: 65%;"> <p><input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.</p> <p><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.</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.</p> </div> </div>		

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. <p>Form PCT/ISA/210 (Supplemental Box) (July 2019)</p>	

10

20

30

40

50

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>	
Form PCT/ISA/210 (Supplemental Box) (July 2019)	

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.
C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		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;	
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	
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	
Form PCT/ISA/210 (5th sheet) (July 2019)		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.	
Information on patent family members		PCT/US2020/018779	
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.			
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.			

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.	
Information on patent family members		PCT/US2020/018779	
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.			
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
		US 2019002850 A1	03 Jan 2019
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		International application No.	
Information on patent family members		PCT/US2020/018779	
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.			
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
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.			

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2020/018779	
Information on patent family members			
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.			
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
WO 2019/036682 A1	21 February 2019	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 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			
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

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,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,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・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・200(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・200(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・200Fターム(参考) 4B050 CC04 KK13 LL05
4B064 AF27 CA21 CD09 CD12 CD15 DA20