

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6637444号
(P6637444)

(45) 発行日 令和2年1月29日 (2020.1.29)

(24) 登録日 令和1年12月27日 (2019.12.27)

(51) Int. Cl.	F I
C 1 2 N 15/867 (2006.01)	C 1 2 N 15/867 Z
C 1 2 N 7/01 (2006.01)	C 1 2 N 7/01
C 1 2 N 5/10 (2006.01)	C 1 2 N 5/10
A 6 1 K 48/00 (2006.01)	A 6 1 K 48/00
A 6 1 K 35/76 (2015.01)	A 6 1 K 35/76

請求項の数 23 (全 120 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2016-567082 (P2016-567082)	(73) 特許権者	511102918
(86) (22) 出願日	平成27年4月23日 (2015.4.23)		アイビー2アイビーオー イノベーションズ リミテッド
(65) 公表番号	特表2017-521049 (P2017-521049A)		I P 2 I P O I N N O V A T I O N S
(43) 公表日	平成29年8月3日 (2017.8.3)		L I M I T E D
(86) 国際出願番号	PCT/GB2015/051201		イギリス国 イーシー4エヌ 8エーエフ
(87) 国際公開番号	W02015/177501		イングランド ロンドン ウォルブルック
(87) 国際公開日	平成27年11月26日 (2015.11.26)		ク25 ザ ウォルブルック ビルディング
審査請求日	平成30年4月18日 (2018.4.18)		グ トップフロア
(31) 優先権主張番号	1409089.8	(73) 特許権者	505048482
(32) 優先日	平成26年5月21日 (2014.5.21)		株式会社 I D ファーマ
(33) 優先権主張国・地域又は機関	英国 (GB)		東京都千代田区富士見二丁目10番2号
		(74) 代理人	100107984
			弁理士 廣田 雅紀

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 レンチウイルスベクター

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

呼吸器系パラミクソウイルス由来のヘマグルチニン-ノイラミニダーゼ (HN) 及び融合 (F) タンパク質でシュードタイプ化されたレンチウイルスベクターであって、ハイブリッドヒトCMVエンハンサー／EF1a (hCEF) プロモーターと導入遺伝子とを含み、前記プロモーターと前記導入遺伝子との間に位置するイントロンを欠く、前記レンチウイルスベクター。

【請求項 2】

ヒト免疫不全ウイルス (HIV) ベクター、サル免疫不全ウイルス (SIV) ベクター、ネコ免疫不全ウイルス (FIV) ベクター、ウマ感染性貧血ウイルス (EIAV) ベクター、及びビスナ／マエディウイルスベクターからなる群から選択される、請求項 1 に記載のレンチウイルスベクター。

【請求項 3】

SIVベクターである、請求項 1 又は 2 に記載のレンチウイルスベクター。

【請求項 4】

呼吸器系パラミクソウイルスがセンダイウイルスである、請求項 1～3 のいずれかに記載のレンチウイルスベクター。

【請求項 5】

導入遺伝子が、

(a) 分泌型治療タンパク質；から選択されるか、又は

(b) C F T R、D N A H 5、D N A H 1 1、D N A I 1、及びD N A I 2；から選択される、請求項 1 ～ 4 のいずれかに記載のレンチウイルスベクター。

【請求項 6】

分泌型治療タンパク質が、アルファ 1 アンチトリプシン (A 1 A T)、第VIII因子、サーファクタントタンパク質 B (S F T P B)、第VII因子、第IX因子、第X因子、第XI因子、フォン・ヴィレブランド因子、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (G M - C S F)、及び、感染性因子に対するモノクローナル抗体から選択される、請求項 5 に記載のレンチウイルスベクター。

【請求項 7】

導入遺伝子が C F T R をコードする、請求項 1 ～ 6 のいずれかに記載のレンチウイルスベクター。

10

【請求項 8】

導入遺伝子が A 1 A T をコードする、請求項 1 ～ 6 のいずれかに記載のレンチウイルスベクター。

【請求項 9】

導入遺伝子が F VIII をコードする、請求項 1 ～ 6 のいずれかに記載のレンチウイルスベクター。

【請求項 10】

以下のステップを含む、請求項 1 ～ 9 のいずれかに記載のレンチウイルスベクターを産生する方法。

20

- (a) 細胞を浮遊状態で増殖させるステップ；
- (b) 1 又は 2 以上のプラスミドを、前記細胞にトランスフェクトするステップ；
- (c) スクレアーゼを添加するステップ；
- (d) 前記レンチウイルスベクターを採取するステップ；
- (e) トリプシンを添加するステップ；及び
- (f) 精製ステップ；

【請求項 11】

ステップ (a) ～ (f) が、順次実施される、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

細胞が、H E K 2 9 3 T 又は 2 9 3 T / 1 7 細胞である、請求項 10 又は 11 に記載の方法。

30

【請求項 13】

スクレアーゼの添加が、採取前の段階にある、請求項 10 ～ 12 のいずれかに記載の方法。

【請求項 14】

トリプシンの添加が、採取後の段階にある、請求項 10 ～ 13 のいずれかに記載の方法。

【請求項 15】

精製ステップが、クロマトグラフィーステップを含む、請求項 10 ～ 14 のいずれかに記載の方法。

40

【請求項 16】

請求項 1 ～ 9 のいずれかに記載のレンチウイルスベクターを含む、疾患の処置剤。

【請求項 17】

疾患が、嚢胞性線維症 (C F)；原発性線毛運動障害 (P C D)；サーファクタントタンパク質 B (S P - B) 欠損症；アルファ 1 - アンチトリプシン欠損症 (A 1 A D)；肺胞タンパク症 (P A P)；及び慢性閉塞性肺疾患 (C O P D)から選択される肺疾患である、請求項 16 に記載の処置剤。

【請求項 18】

導入遺伝子が第VIII因子であり、疾患が血友病である、請求項 16 に記載の処置剤。

【請求項 19】

50

請求項 1 ～ 5 及び 7 のいずれかに記載のレンチウイルスベクターを含む、嚢胞性線維症（C F）の治療剤。

【請求項 2 0】

請求項 1 ～ 6 及び 8 のいずれかに記載のレンチウイルスベクターを含む、アルファ－1 アンチトリプシン（A 1 A T）欠損症の治療剤。

【請求項 2 1】

請求項 1 ～ 6、8 及び 9 のいずれかに記載のレンチウイルスベクターを含む、血友病の治療剤。

【請求項 2 2】

請求項 1 ～ 9 のいずれかに記載の レンチウイルス ベクターを含む宿主細胞。

10

【請求項 2 3】

請求項 1 ～ 9 のいずれかに記載の レンチウイルス ベクターと、薬学的に許容される担体とを含む組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、プロモーターと導入遺伝子とを含む、呼吸器系パラミクソウイルス（respiratory paramyxovirus）由来のヘマグルチニン－ノイラミニダーゼ（HN, hemagglutinin-neuraminidase）及び融合（F, fusion）タンパク質でシュードタイプ化されたレンチウイルス遺伝子導入ベクター；並びにそれを作製する方法に関する。本発明はまた、遺伝子療法における、特に、嚢胞性線維症（C F, Cystic Fibrosis）などの呼吸器疾患の治療のための前記ベクターの使用に関する。

20

【背景技術】

【0 0 0 2】

レンチウイルスは、レトロウイルス科のウイルス属に属し、長い潜伏期間を特徴とする。レンチウイルスは、宿主細胞の DNA 中に有意な量のウイルス RNA を送達することができ、非分裂細胞に感染することができるレトロウイルス間でも独特の能力を有し、したがって、それらは遺伝子送達ベクターの最も効率的な方法の 1 つである。

【0 0 0 3】

レンチウイルスベクター、特に、H I V－1 に由来するものは、広く研究されており、頻繁に用いられるベクターである。レンチウイルスベクター主鎖の進化及びウイルスが組換え DNA 分子（導入遺伝子）を標的細胞に送達する能力は多くの用途におけるその使用をもたらした。ウイルスベクターの 2 つの可能な適用は、遺伝子療法及びインビトロでの組換えタンパク質産生における機能的遺伝子の回復を含む。

30

【0 0 0 4】

シュードタイプ化は、外来ウイルスエンベロープタンパク質と共にウイルス又はウイルスベクターを産生する方法である。そのようなものとして、外来ウイルスエンベロープタンパク質を用いて、ウイルス粒子の宿主指向性又は増大／低下した安定性を変化させることができる。例えば、シュードタイプ化により、エンベロープタンパク質の特徴を特定することができる。頻繁に用いられるタンパク質は、水疱性口内炎ウイルス（V S V, Vesicular stomatitis virus）の糖タンパク質 G、短い V S V－G である。

40

【0 0 0 5】

導入遺伝子の効率的で制御可能なレトロウイルス発現は、イントロン配列の存在を必要とすることが理解される。しかしながら、そのようなイントロンのレトロウイルスベクターへの組み込みは、用いられる多段階の方法のために複雑で時間消費的な方法を含む。

【0 0 0 6】

現在まで、ウイルス遺伝子導入剤は、反復投与の成功を妨げる宿主適応免疫応答のため、幹細胞集団の形質導入なしでは疾患の治療にとって有用ではなかった。

【0 0 0 7】

さらに、気道上皮への遺伝子導入は、元々予測されたものよりも困難であることがわか

50

った。例えば、リソホスファチジルコリン又はエチレングリコールビス（2-アミノエチルエーテル）-N, N, N'-N'-四酢酸などの界面活性剤の使用による、例えば、気道に形質導入するために上皮の完全性の破壊を必要とするレンチウイルスシュードタイプの使用は、敗血症のリスクの増大と関連していた。

【0008】

気道上皮への遺伝子導入から利益を得る臨床設定の一例は、嚢胞性線維症（CF）の治療である。CFは、気道上皮細胞中で塩化物チャネルとして作用する、CF膜コンダクタンス調節因子（CFTR, CF transmembrane conductance regulator）遺伝子中の変異により引き起こされる致死性遺伝子障害である。CFは、再発性胸部感染症、気道分泌物の増加、及び最終的には、呼吸器不全を特徴とする。英国では、現在の死亡時中央年齢は、約25歳である。多くの遺伝子型について、基本的欠陥を標的とする治療はない；症状軽減のための現在の治療には、療法を毎日自己投与する時間が必要である。遺伝子療法は、低分子薬物と違って、CFTR変異クラスとは無関係であり、したがって、全ての罹患したCF個体に適用可能である。しかしながら、現在まで、臨床使用のための要件を満たしたウイルスベクターはなく、それは他の疾患、特に、他の多くの呼吸器疾患にも適用される。

10

【0009】

これに関して、少なくとも3つの大きな問題に遭遇している。少なくとも部分的には、多くのウイルスベクターのためのそれぞれの受容体は気道上皮の側底面に主に局在化されると考えられるため、遺伝子導入効率は一般的に低い。第2に、呼吸器粘液層の浸透は一般に少ない。最後に、自己再生上皮の長期治療にとって必須の、ウイルスベクターを反復的に投与する能力は限られている。

20

【0010】

臨床適用のためのベクターの投与は、別の関連する因子である。したがって、臨床的に関連するデバイス（例えば、気管支鏡及びネブライザー）の使用によるウイルスの安定性を、治療効能のために維持しなければならない。

【0011】

遺伝子療法のための潜在的な標的の別の例は、 $\alpha 1$ -アンチトリプシン（A1AT）欠損症である。A1AT欠損症は、肺疾患及び肝疾患を引き起こし得る遺伝性障害である。症状としては、息切れ／喘鳴、運動能力の低下、体重減少、再発性呼吸器感染症、疲労及び起立時の頻脈が挙げられる。罹患した個体は肺気腫を生じることが多い。A1AT欠損症を有する約10～15%の患者が、肝疾患を発症する。A1AT欠損症を有する個体はまた、肝細胞癌を発症するリスクがある。

30

【0012】

A1ATは、主に肝臓で産生され、次いで、肺に輸送される分泌型タンパク質であり、ほんの少量は肺自体でも産生される。A1ATの主な機能は、好中球エラスターゼに結合し、中和する。A1AT遺伝子療法は、A1AT欠損症、CF及び慢性閉塞性肺疾患（COPD, chronic obstructive pulmonary disease）を有する患者において治療的に有用である可能性があり、A1ATの増加又は導入は肺機能を改善し得る。

【0013】

A1AT療法はまた、肝臓及び膵臓などの他の組織／臓器に対するA1AT欠損症の効果のため、1型及び2型糖尿病、急性心筋梗塞、関節リウマチ、炎症性腸疾患、移植片拒絶、移植片対宿主（GVH, graft versus host）疾患、多発性硬化症及び感染症、特に、ウイルス感染症などの非呼吸器／非肺疾患の治療にとって潜在的に有益である（例えば、参照により本明細書に組み込まれる、Lewis Mol. Med. 2012; 18:957-970を参照されたい）。

40

【0014】

A1AT欠損症は、治療閾値レベルが明確に定義されているため、遺伝子療法のための魅力的な標的疾患である。肺気腫／COPDを発症するリスクがある対象におけるA1ATレベルの比較により、血清中での11 μ Mの防御閾値レベルが決定され、11 μ M未満

50

のレベルは、利用可能な場合、タンパク質増強療法を開始するための閾値として用いられる。肺上皮は障壁を構成し、したがって、気道表面被覆液における治療閾値は $1.1 \mu\text{M}$ であると考えられるため、気道被覆液中のA1ATレベルは血清レベルの約10%に過ぎない（それぞれ、参照により本明細書に組み込まれる、Ferraroti et al. Thorax.2012 Aug;67(8):669-74及びAbusriwil & Stockley 2006 Current Opinion in Pulmonary Medicine 12:125-131を参照されたい）。

【0015】

プールされたヒト血液から単離されたA1ATタンパク質の6つのFDAに認可された市販の製剤が、重症のA1AT欠損症を有する患者の治療のために米国で臨床使用されている（毎週の静脈内注射による）。酵素補充療法（ERT, Enzyme replacement therapy）は高価であり（約100,000\$／年）、ERTタンパク質増強療法に関する生化学的有効性は証明されているが、臨床的有效性を証明するのはより困難であった。A1AT

ERTは、全ての国において現在利用可能であるわけではなく、英国においても現在利用可能ではない。さらに、部分的には、これまでのところ観察される適度の臨床的有效性の原因となり得る、現在の療法を用いて十分に持続的な組織レベルを達成するのは困難である。

【0016】

遺伝子療法のための他の魅力的な標的としては、心血管疾患及び血液障害、特に、血友病（A及びB）、フォン・ヴィレブランド病及び第VII因子欠損症などの血液凝固欠損症が挙げられる。

【0017】

血友病、特に、血友病Aは、遺伝子療法のための魅力的な標的である。血友病Aは、第VIII因子（FVIII, Factor VIII）の欠損又は変異により引き起こされる遺伝性出血障害である。その遺伝性は、性別と関連し、ほぼ全ての患者が男性である。出血は、典型的には、関節へのものである。筋肉、粘膜組織及び中枢神経系（CNS, central nervous system）への出血は稀であるが、起こり得る。疾患の重症度は、FVIIIのレベルに反比例する：1%未満（ 0.01 IU/ml 未満）は、最小の傷害後に出血する重篤な疾患をもたらす；1～5%（ 0.01 IU/ml ～ 0.05 IU/ml ）は、軽度の傷害後に出血する中程度の疾患を引き起こす；5%を超える（ 0.05 IU/ml を超える）と、大きな外傷又は手術後にのみ出血する軽度の疾患を引き起こす。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0018】

【非特許文献1】Lewis Mol. Med. 2012; 18:957-970

【非特許文献2】Ferraroti et al. Thorax.2012 Aug;67(8):669-74

【非特許文献3】Abusriwil & Stockley 2006 Current Opinion in Pulmonary Medicine 12:125-131

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0019】

したがって、上記の1又は2以上の問題を回避することができる遺伝子療法ベクターが必要である。

【課題を解決するための手段】

【0020】

本発明者らは、プロモーターと導入遺伝子とを含む、呼吸器系パラミクソウイルス由来のヘマグルチニン－ノイラミニダーゼ（HN）及び融合（F）タンパク質でシェードタイプ化されたレンチウイルスベクターを開発した。典型的には、ベクターの主鎖は、SIV1又はアフリカミドリザルSIV（SIV－AGM）などのサル免疫不全ウイルス（SIV, simian immunodeficiency virus）由来である。好ましくは、本発明のウイルスベクターの主鎖は、SIV－AGMである。HN及びFタンパク質は、それぞれ、シアル酸に

結合し、標的細胞へのベクター進入のための細胞融合を媒介するように機能する。本発明者らは、この特異的にF/HNシュードタイプ化されたレンチウイルスベクターが気道上皮に効率的に形質導入し、気道上皮細胞の提唱される寿命を超える期間にわたって持続する導入遺伝子発現をもたらすことができることを発見した。重要なことに、本発明者らはまた、再投与が効能の喪失をもたらさないことも見出した。これらの特徴は、本発明のベクターを、(i)呼吸器の細胞内の；(ii)呼吸器の内腔に分泌される；及び(iii)循環系に分泌される治療タンパク質の発現におけるその使用により疾患を治療するための魅力的な候補にする。

【0021】

本発明は、プロモーターと導入遺伝子とを含む、呼吸器系パラミクソウイルス由来のヘマグルチニンノイラミニダーゼ(HN)及び融合(F)タンパク質でシュードタイプ化されたレンチウイルスベクターを提供することにより、上記の必要性の1又は2以上に対処する。一実施形態において、プロモーターは、好ましくは、ハイブリッドヒトCMVエンハンサー/EFla(hCEF)プロモーターである。本発明はまた、前記ベクターを製造する方法、前記ベクターを含む組成物、及び療法におけるその使用も提供する。

【0022】

本発明のベクターは、効率的な遺伝子導入によって、より高く持続的な遺伝子発現を可能にする。上記で同定された問題は、(i)上皮の完全性を破壊しない気道形質導入；(ii)永続的な遺伝子発現；(iii)慢性毒性の欠如；及び(iv)効率的な反復投与を行うことができるF/HNシュードタイプ化レンチウイルスベクターを提供する本発明によって対処される。好ましくは、治療的に有効なレベルでの、長期的／持続的で安定な遺伝子発現を、本発明のベクターの反復用量を用いて達成することができる。あるいは、単回用量を用いて、所望の長期的発現を達成することができる。

【0023】

公知のレンチウイルスベクターとは対照的に、本発明のレンチウイルスベクターは、効率的な気道細胞取込み、導入遺伝子発現の増強を示し、反復投与時の効能の喪失を被らない。

【0024】

したがって、有利には、本発明のレンチウイルスベクターを、遺伝子療法において用いることができる。例として、本発明のベクターの効率的な気道細胞取込み特性は、それらを、呼吸器疾患を治療するのに高度に好適なものにする。本発明のレンチウイルスベクターを遺伝子療法の方法において用いて、治療タンパク質の分泌を促進することもできる。さらなる例として、本発明は、呼吸器の内腔又は循環系への治療タンパク質の分泌を提供する。したがって、本発明のベクターの投与及び気道細胞によるその取込みは、治療タンパク質を産生するための「工場」としての肺(又は鼻若しくは気道)の使用を可能にし、次いで、分泌され、治療レベルで全身循環に進入し、そこでそれは所望の細胞／組織に移動して治療効果を惹起することができる。細胞内又は膜タンパク質とは対照的に、そのような分泌型タンパク質の産生は、形質導入される特定の疾患標的細胞に依拠せず、これは有意な利点であり、高レベルのタンパク質発現を達成する。したがって、心血管疾患及び血液障害、特に、血液凝固欠損症などの呼吸器疾患ではない他の疾患を、本発明のベクターによって治療することもできる。

【0025】

例として、アルファ1アンチトリプシン(A1AT)は、主に肝臓で産生され、次いで、肺に輸送される分泌型抗プロテアーゼであり、ほんの少量は肺自体でも産生される。A1ATの主な機能は、好中球エラスターゼに結合し、これを中和／阻害することである。本発明によるA1ATを用いる遺伝子療法は、A1AT欠損患者、並びに嚢胞性線維症又は慢性閉塞性肺疾患(COPD)などの他の肺疾患と関連し、酵素補充療法により遭遇するいくつかの問題を克服する機会を提供する。

【0026】

本発明者らは、嚢胞性線維症患者に由来の喀痰試料中の好中球エラスターゼ(NE, ne

10

20

30

40

50

utrophil elastase) と A 1 A T との有意な相関があることを以前に示したが、これは身体が N E チャレンジに応答して A 1 A T を産生することを示している。本発明者らはまた、N E と、末梢気道疾患のマーカーである肺クリアランス指数との統計的に有意な相関があることも示し、これは、N E の増加が肺機能に対する負の影響を有することを暗示している。本明細書で提示されるように、本発明者らは、ここで、驚くべきことに、本発明のレンチウイルスベクターがインビボで高濃度の A 1 A T 及び長期的な（少なくとも 90 日）A 1 A T 発現を達成することができることを示した。したがって、A 1 A T を用いる遺伝子療法は、N E を中和し、嚢胞性線維症及び／又は C O P D を有する患者の肺機能を改善する（及び本明細書に記載の他の適応症における治療効果を有する）ことができる。したがって、本発明は、A 1 A T 導入遺伝子の投与並びに限定されるものではないが、A 1 A T 欠損症、嚢胞性線維症及び／又は C O P D などの状態の遺伝子療法のための本明細書に記載のレンチウイルスベクターの使用に関する。鼻上皮及び／又は肺への直接的なレンチウイルス A 1 A T の投与は、酵素補充療法により現在直面するいくつかの制限を克服し（ヒト血液から単離され、毎週静脈内投与される A 1 A T）、標的組織（肺／鼻上皮）中での安定で長く続く発現、容易な投与及び制限のない利用性を提供することができる。

【0027】

いくつかの実施形態において、本発明のレンチウイルスベクターによる形質導入は、肺の内腔並びに循環中への組換えタンパク質の分泌をもたらす。この 1 つの利益は、治療タンパク質が間質に達するということである。A 1 A T 欠損症の場合、この部位では N E 阻害も必要とされるため、これは有利である。したがって、A 1 A T 遺伝子療法は、他の疾患適応においても有益であってよく、その非限定的な例としては、1 型及び 2 型糖尿病、急性心筋梗塞、虚血性心疾患、関節リウマチ、炎症性腸疾患、移植片拒絶、移植片対宿主（G v H）疾患、多発性硬化症、肝疾患、肝硬変、血管炎並びに細菌及び／又はウイルス感染症などの感染症が挙げられる。

【0028】

A 1 A T は、例えば、糖尿病、移植片対宿主疾患及び炎症性腸疾患の前臨床モデルにおける、いくつかの他の抗炎症効果及び組織保護効果を有する。本発明による形質導入後の肺及び／又は鼻における A 1 A T の産生は、したがって、これらの適応症などにより広く適用可能であり得る。

【0029】

本発明による分泌型タンパク質の遺伝子療法を用いて治療することができる疾患の他の例としては、心血管疾患及び血液障害、特に、血友病（A 及び B）、フォン・ヴィレブランド病及び第 VII 因子欠損症などの血液凝固欠損症が挙げられる。

【0030】

いくつかの実施形態において、血友病 A を、本発明にしたがって治療することができる。疾患の重症度は、FVIII のレベルと反比例し、2 ～ 5 %（0.02 ～ 0.05 IU/ml）の FVIII の増加が治療的に有効であるのに十分である。

【0031】

いくつかの実施形態において、鼻は、以下の理由：（i）炎症細胞及び痰などの細胞外障壁が鼻ではあまり顕著ではないこと；（ii）ベクター投与の容易性；（iii）必要とされるベクターの量が少ないこと；並びに（iv）倫理的配慮のうちの少なくとも 1 つから、本発明の遺伝子療法ベクターを用いた治療タンパク質のための好ましい産生部位である。したがって、本発明のレンチウイルスベクターを用いる鼻上皮細胞の形質導入は、所望の治療導入遺伝子の効率的（高レベル）で長く続く発現をもたらすことができる。

【0032】

本発明のベクターは、長期的遺伝子発現を可能にし、治療タンパク質の長期的発現をもたらす。本明細書で記載される語句「長期的発現」、「持続的発現」及び「永続的発現」は互換的に用いられる。本発明による長期的発現は、少なくとも 45 日、少なくとも 60 日、少なくとも 90 日、少なくとも 120 日、少なくとも 180 日、少なくとも 250 日、少なくとも 360 日、少なくとも 450 日、少なくとも 730 日又はそれ以上にわたる

、好ましくは治療レベルでの、治療遺伝子及び／又はタンパク質の発現を意味する。好ましくは、長期的発現は、少なくとも90日、少なくとも120日、少なくとも180日、少なくとも250日、少なくとも360日、少なくとも450日、少なくとも720日又はそれ以上、より好ましくは、少なくとも360日、少なくとも450日、少なくとも720日又はそれ以上にわたる発現を意味する。この長期的発現を、反復用量又は単回用量によって達成することができる。

【0033】

反復用量を、1日2回、毎日、週2回、毎週、毎月、2カ月毎、3カ月毎、4カ月毎、6カ月毎、毎年、2年毎、又はそれ以上投与してもよい。投薬を、必要な限り長く、例えば、少なくとも6カ月、少なくとも1年、2年、3年、4年、5年、10年、15年、20年、又はそれ以上、治療される患者の生涯にわたるまで継続してもよい。

10

【0034】

本発明のものなどのレンチウイルスベクターは、形質導入される細胞のゲノム中に組み込まれ、長く続く発現をもたらす、それらを幹細胞／前駆細胞の形質導入にとって好適なものにすることができる。肺においては、再生能力を有するいくつかの細胞型が、誘導気道及び肺胞中の特定の細胞系列を維持するのを担うものとして同定されている。これらのものとしては、上気道における基底細胞及び粘膜下腺管細胞、気管支気道におけるクララ細胞及び神経内分泌細胞、終末細気管支における気管支肺胞幹細胞並びに肺胞におけるII型肺細胞が挙げられる。したがって、理論によって束縛されるものではないが、本発明のベクターは、所望の導入遺伝子を、上気道における基底細胞及び粘膜下腺管細胞、気管支気道におけるクララ細胞及び神経内分泌細胞、終末細気管支における気管支肺胞幹細胞並びに肺胞におけるII型肺細胞などの、1又は2以上の長寿命気道上皮細胞又は細胞型に導入することによって、前記導入遺伝子の長期的遺伝子発現をもたらすと考えられる。

20

【0035】

したがって、本発明のレンチウイルスベクターは、肺（気道及び呼吸器を含む）内の再生能力を有する1又は2以上の細胞又は細胞株を形質導入して長期的遺伝子発現を達成することができる。好ましい実施形態において、本発明のレンチウイルスベクターは、上気道／呼吸器中のものなどの基底細胞を形質導入する。基底細胞は、上皮の維持及び傷害後の修復のプロセスにおける中心的な役割を有する。さらに、基底細胞は、ヒト呼吸上皮に沿って広く分布し、その相対分布は30%（大きい方の気道）～6%（小さい方の気道）の範囲である。

30

【0036】

本発明のレンチウイルスベクターを用いて、患者への投与の前に、*ex vivo*で単離され拡張された幹細胞／前駆細胞を形質導入することができる。好ましくは、本発明のレンチウイルスベクターは、インビボで肺（又は気道／呼吸器）内の細胞を形質導入するために用いられる。

【0037】

本発明のベクターは、高レベルの遺伝子発現を可能にし、高レベル（好ましくは、治療レベル）の治療タンパク質の発現をもたらす。発現を、任意の適切な方法（定性的又は定量的、好ましくは、定量的）によって測定し、濃度を任意の適切な測定単位、例えば、 ng/ml で示すことができる。本発明による高レベルの発現は、少なくとも 10 ng/ml 、少なくとも 20 ng/ml 、少なくとも 30 ng/ml 、少なくとも 40 ng/ml 、少なくとも 50 ng/ml 、少なくとも 60 ng/ml 、少なくとも 70 ng/ml 、少なくとも 80 ng/ml 、少なくとも 90 ng/ml 、少なくとも 100 ng/ml 、少なくとも 200 ng/ml 、少なくとも 300 ng/ml 、少なくとも 400 ng/ml 、少なくとも 500 ng/ml 、少なくとも 600 ng/ml 、少なくとも 700 ng/ml 、少なくとも 800 ng/ml 、少なくとも 900 ng/ml 、少なくとも $1,000\text{ ng/ml}$ 、少なくとも $2,000\text{ ng/ml}$ 、少なくとも $3,000\text{ ng/ml}$ 、少なくとも $4,000\text{ ng/ml}$ 、少なくとも $5,000\text{ ng/ml}$ 、少なくとも $10,000\text{ ng/ml}$ 、少なくとも $15,000\text{ ng/ml}$ 、少なくとも $20,000\text{ ng/ml}$ 、

40

50

m l 又はそれ以上の濃度での治療遺伝子及び／又はタンパク質の発現を意味してもよい。治療的発現を、これらの同じ値を用いて定義することができる。

【0038】

本発明のレンチウイルスベクターは、典型的には、患者に投与した場合、導入遺伝子の高い発現レベルを提供する。高い発現及び治療的発現という用語は、本明細書では互換的に用いられる。

【0039】

本発明による高レベルの発現は、少なくとも約100 nM、少なくとも約200 nM、少なくとも約300 nM、少なくとも約400 nM、少なくとも約500 nM、少なくとも約600 nM、少なくとも約700 nM、少なくとも約800 nM、少なくとも約900 nM、少なくとも約1 µM、少なくとも約1.1 µM、少なくとも約1.2 µM、少なくとも約1.3 µM、少なくとも約1.4 µM、少なくとも約1.5 µM、少なくとも約2 µM、少なくとも約3 µM、少なくとも約4 µM、少なくとも約5 µM、少なくとも約6 µM、少なくとも約7 µM、少なくとも約8 µM、少なくとも約9 µM、少なくとも約10 µM、少なくとも約11 µM、少なくとも約12 µM、少なくとも約13 µM、少なくとも約14 µM、少なくとも約15 µM、少なくとも約20 µM、少なくとも約25 µM、少なくとも約30 µM、少なくとも約40 µM、少なくとも約50 µM、少なくとも約75 µM、又は少なくとも約100 µM又はそれ以上の濃度での治療的遺伝子及び／又はタンパク質の発現を意味してもよい。治療的発現を、これらの同じ値を用いて定義することができる。

【0040】

本発明による高レベルの発現は、対応する内因性（欠損性）mRNAの発現レベルと比較して少なくとも約1%、少なくとも約2%、少なくとも約3%、少なくとも約4%、少なくとも約5%、少なくとも約6%、少なくとも約7%、少なくとも約8%、少なくとも約9%、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%又はそれ以上の治療的遺伝子の発現（典型的には、mRNA発現によって測定される）を意味してもよい。治療的発現を、これらの同じ値を用いて定義することができる。例えば、内因性CFTR mRNAの典型的な発現レベルを、肺細胞1個あたりのmRNAのコピー数を単位として、例えば、肺細胞1個あたり1コピーの内因性CFTR mRNA、肺細胞1個あたり2コピーの内因性CFTR mRNA、肺細胞1個あたり3コピーの内因性CFTR mRNA、肺細胞1個あたり4コピーの内因性CFTR mRNA、肺細胞1個あたり5コピーの内因性CFTR mRNA、又はそれ以上、好ましくは、肺細胞1個あたり2コピーの内因性CFTR mRNAと定量することができる。機能的CFTR遺伝子などの、本発明の治療遺伝子の発現を、細胞1個あたりのmRNAコピーを単位として、又は任意の他の適切な単位で内因性（機能不全）CFTR遺伝子などの内因性遺伝子と比較して定量することができる。

【0041】

本発明による高レベルの発現は、治療遺伝子及び／又はタンパク質の野生型レベルと比較して少なくとも約0.5%、少なくとも約1%、少なくとも約2%、少なくとも約3%、少なくとも約4%、少なくとも約5%、少なくとも約6%、少なくとも約7%、少なくとも約8%、少なくとも約9%、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%、又はそれ以上の濃度での治療遺伝子及び／又はタンパク質の発現を意味してもよく、ここで野生型レベルは疾患のない正常な個体におけるレベルである。いくつかの実施形態において、野生型発現は、100%として示され、遺伝子発現の任意の改善はそれと比較して測定される。非限定的な例として、疾患のない正常な個体において、機能的遺伝子の発現が100%として示され、疾患がある個体において、機能的遺伝子の発現が0%である場合、その遺伝子又はタンパク質の発現の治療レベルは、

治療遺伝子及び／又はタンパク質の野生型レベルと比較して少なくとも約0.5%、少なくとも約1%、少なくとも約2%、少なくとも約3%、少なくとも約4%、少なくとも約5%、少なくとも約6%、少なくとも約7%、少なくとも約8%、少なくとも約9%、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、又はそれ以上であってもよい。別の非限定的な例として、疾患のない正常な個体において、機能的遺伝子の発現が100%として示され、疾患がある個体において、機能的遺伝子の発現が50%である場合、その遺伝子又はタンパク質の発現の治療レベルは、治療遺伝子及び／又はタンパク質の野生型レベルと比較して少なくとも約55%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%、又はそれ以上であってもよい。

10

【0042】

A1ATなどの分泌型タンパク質について、典型的には、肺又は上皮被覆液中での濃度（BALを用いて測定される）は、血清中でのものの約10倍である。非限定的な例として、肺又は上皮被覆液中の分泌型タンパク質の濃度が750 ng/mlの領域にある場合、そのタンパク質の血清濃度は75 ng/mlの領域にある。

【0043】

本発明の治療遺伝子及び／又はタンパク質の発現レベルを、必要に応じて、肺組織、上皮被覆液及び／又は血清／血漿中で測定することができる。したがって、高い、及び／又は治療的な発現レベルは、肺、上皮被覆液及び／又は血清／血漿中での濃度を指してもよい。

20

【0044】

非限定的な例として、CFTRの治療的発現レベルは、典型的には、内因性（欠損性）CFTR mRNAの発現レベルと比較して治療的CFTR mRNAの1~5%である。

【0045】

別の非限定的な例として、A1ATの治療的発現レベルは、典型的には、上皮被覆液中では少なくとも約1 μ M、及び／又は血清中では少なくとも約0.1 μ Mである。好ましい実施形態において、上皮被覆液中のA1ATの治療的発現レベルは少なくとも約1.1 μ Mである、及び／又は本発明によるA1ATの治療的血清発現レベルは少なくとも約1.1 μ Mである。別の非限定的な例として、上皮被覆液（ELF、すなわち、肺中の気道及び空隙を被覆する流体）中のA1ATの治療的発現レベルは、70 μ g/ml（200 μ g/mlのELF中のATT（A1AT）の「正常な」標的レベルと比較して）である。

30

【0046】

別の非限定的な例として、FVIIIタンパク質の治療的発現レベルは、典型的には、血友病に罹患していない正常な個体における発現レベルの少なくとも約1~3%又は少なくとも約1~6%である。

【0047】

本発明のベクター中に含まれる治療遺伝子を改変して、発現を容易にすることができる。例えば、遺伝子配列は、遺伝子発現を容易にするために、CpG枯渇化された及び／又はコドン最適化された形態にあってよい。この方法で遺伝子配列を改変するための標準的な技術は、当技術分野で公知である。

40

【0048】

本発明のベクター中に含まれるプロモーターを、特異的に選択及び／又は改変して、治療遺伝子の発現の調節をさらに改良することができる。再度、好適なプロモーター及びその改変のための標準的な技術は、当技術分野で公知である。非限定的な例として、本発明における使用にとって適したいくつかの好適な（CpG非含有）プロモーターは、その全体が参照により本明細書に組み込まれるPringle et al. (J. Mol. Med. Berl. 2012, 90(12): 1487-96)に記載されている。

50

【0049】

本発明のベクターを改変して、遺伝子発現を停止させることができる。この方法でベクターを改変するための標準的な技術は、当技術分野で公知である。非限定的な例として、Tet 応答性プロモーターが広く用いられている。

【0050】

本発明のベクターはまた、気管支鏡、噴霧ボトル及びネブライザーなどの臨床的に関連する送達デバイスを通しての場合、形質導入能力のほんのわずかな低下と共に、剪断力に対する顕著な抵抗性を示す。

【0051】

一実施形態において、本発明は、プロモーターと導入遺伝子との間に位置するイントロンを有しない、プロモーターと導入遺伝子とを含むF/HNレンチウイルスベクターを提供する。一実施形態において、本発明のベクターは、呼吸器の細胞に送達される。実施形態において、レンチウイルスはSIVである。一実施形態において、プロモーターはハイブリッドヒトCMVエンハンサー／EF1a(hCEF)プロモーターである。典型的には、本発明の前記プロモーターは、hCEFプロモーターのヌクレオチド570～709に対応するイントロン及びヌクレオチド728～733に対応するエクソンを欠く。本発明のhCEFプロモーター配列の好ましい例は、配列番号6により提供される。プロモーターはCMVプロモーターであってもよい。CMVプロモーター配列の例は、配列番号17により提供される。導入遺伝子発現のための他のプロモーターは当技術分野で公知であり、本発明のレンチウイルスベクターにとってのその好適性は、当技術分野で公知の日常的な技術を用いて決定される。他のプロモーターの非限定的な例としては、UbC及びUCOEが挙げられる。本明細書に記載されるように、プロモーターを改変して、本発明の導入遺伝子の発現をさらに調節することができる。

【0052】

一実施形態において、導入遺伝子はCFTRをコードする。CFTR cDNAの例は、配列番号7により提供される。

【0053】

一実施形態において、導入遺伝子はA1ATをコードする。A1AT導入遺伝子の例は、配列番号15により、又は配列番号26の相補配列により提供される。配列番号15は、ヒト細胞中での翻訳を増強するために本発明者らによって設計されたコドン最適化されたCpG枯渇化A1AT導入遺伝子である。そのような最適化は、遺伝子発現を最大15倍増強することが示されている。したがって、一実施形態において、本発明は、配列番号15のヌクレオチド配列を含む、又はからなるポリヌクレオチドを提供する。非改変型(野生型)A1AT遺伝子配列と比較して翻訳を増強する同じ技術的效果を有する同じ配列のバリエーション(本明細書で定義される)も、本発明によって包含される。本発明はさらに、配列番号27のポリペプチドにより例示されるような、前記A1AT導入遺伝子によりコードされるポリペプチド、前記A1AT導入遺伝子を含むプラスミド(特に、本明細書に定義されるベクターゲノムプラスミド)及びレンチウイルスベクターを提供する。好ましい実施形態において、本発明によるA1AT遺伝子療法に関する本発明の態様は、配列番号15のA1AT導入遺伝子配列を使用する。

【0054】

一実施形態において、導入遺伝子はFVIIIをコードする。FVIII導入遺伝子の例は、配列番号16及び配列番号30により、又は配列番号28及び配列番号31の対応する相補配列により提供される。

【0055】

本発明における使用にとって好適なレンチウイルスベクターとしては、ヒト免疫不全ウイルス(HIV, Human immunodeficiency virus)、サル免疫不全ウイルス(SIV)、ネコ免疫不全ウイルス(FIV, Feline immunodeficiency virus)、ウマ感染性貧血ウイルス(EIAV, Equine infectious anaemia virus)、及びビスナ/マエディウイルスが挙げられる。本発明の一実施形態において、SIVベクター、好ましくは、SIV-

A G Mが用いられる。別の実施形態において、H I Vベクターが用いられる。

【0056】

本発明のレンチウイルスベクターは、呼吸器系パラミクソウイルス由来のヘマグルチニン-ノイラミニダーゼ (H N) 及び融合 (F) タンパク質でシュードタイプ化される。一実施形態において、呼吸器系パラミクソウイルスは、センダイウイルス (マウスパラインフルエンザウイルス 1 型) である。

【0057】

本発明の一実施形態において、レンチウイルスベクターは、インテグラーゼコンピテント (I C, integrase-competent) である。代替的な実施形態において、レンチウイルスベクターはインテグラーゼ欠損性 (I D, integrase-deficient) である。

10

【0058】

本発明の別の実施形態において、本発明の導入遺伝子は、D N A H 5、D N A H 1 1、D N A I 1、及び D N A I 2、又は他の公知の関連遺伝子のいずれか 1 又は 2 以上である。

【0059】

本発明の一実施形態において、呼吸器上皮が、ベクターの送達のために標的化される。この実施形態において、導入遺伝子は、アルファー 1 アンチトリプシン (A 1 A T)、サーファクタントタンパク質 B (S F T P B, Surfactant Protein B)、又は顆粒球-マクロファージコロニー刺激因子 (G M - C S F, Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor) をコードする。別の実施形態において、導入遺伝子は、感染性因子に対するモノクローナル抗体 (m A b, monoclonal antibody) をコードする。一実施形態において、導入遺伝子は、抗 T N F アルファをコードする。さらなる実施形態において、導入遺伝子は、炎症、免疫又は代謝状態に関与する治療タンパク質をコードする。

20

【0060】

本発明の一実施形態において、ベクターは、循環系に分泌されるタンパク質を産生させるために呼吸器の細胞に送達される。この実施形態において、導入遺伝子は、第 VII 因子、第 VIII 因子、第 IX 因子、第 X 因子、第 XI 因子及び／又はフォン・ヴィレブランド因子をコードする。そのようなベクターを、疾患、特に、心血管疾患及び血液障害、好ましくは、血友病などの血液凝固欠損症の治療において用いることができる。別の実施形態において、導入遺伝子は、感染性因子に対するモノクローナル抗体 (m A b) をコードする。一実施形態において、導入遺伝子は、リソソーム蓄積症などの、炎症、免疫又は代謝状態に関与するタンパク質をコードする。

30

【0061】

本発明によれば、プロモーターと導入遺伝子との間に位置するイントロンを有しない、h C E F プロモーターと C F T R 導入遺伝子とを含む F / H N - S I V レンチウイルスベクターが提供される。同様に、ベクターゲノム (pDNA1) プラスミド (例えば、図 1 A に例示され、配列番号 1 の配列を有する、本明細書に記載の pGM326) 中のプロモーターと導入遺伝子との間にはイントロンが存在しない。

【0062】

本発明はまた、プロモーターと導入遺伝子との間に位置するイントロンを有しない、h C E F プロモーターと A 1 A T 導入遺伝子とを含む F / H N - S I V レンチウイルスベクターも提供する。そのようなレンチウイルスベクターを、A 1 A T 導入遺伝子とプロモーターとを保有するプラスミドを用いて、本明細書に記載の方法によって産生することができる。同様に、ベクターゲノム (pDNA1) プラスミド中のプロモーターと A 1 A T 導入遺伝子との間にはイントロンが存在しない。そのようなプラスミドの例示的配列は、配列番号 9 (図 1 5 A に例示される、F / H N - S I V - h C E F - s o A 1 A T) に示される。

40

【0063】

本発明はまた、プロモーターと導入遺伝子との間に位置するイントロンを有しない、(i) h C E F プロモーター又は C M V プロモーター；及び (ii) F V I I I 導入遺伝子を含む

50

F/HN-SIVレンチウイルスベクターも提供する。そのようなレンチウイルスベクターを、FVIII導入遺伝子とプロモーターとを保有するプラスミドを用いて、本明細書に記載の方法によって産生することができる。同様に、ベクターゲノム（pDNA1）プラスミド中のプロモーターとFVIII導入遺伝子との間にはイントロンが存在しない。そのようなプラスミドの例示的配列は、配列番号11～14（図22A～Eに例示される）に示される。

【0064】

上記のレンチウイルスベクターは、導入遺伝子を含む。導入遺伝子は、遺伝子産物、例えば、タンパク質をコードする核酸配列を含む。

【0065】

例えば、一実施形態において、CFTR、A1AT又はFVIIIをコードする核酸配列は、それぞれ、CFTR、A1AT又はFVIII核酸配列に対する少なくとも90%（少なくとも90、92、94、95、96、97、98、99又は100%など）の配列同一性を有する核酸配列を含む（又はからなる）。さらなる実施形態において、CFTR、A1AT又はFVIIIをコードする核酸配列は、それぞれ、CFTR、A1AT又はFVIII核酸配列に対する少なくとも95%（少なくとも95、96、97、98、99又は100%など）の配列同一性を有する核酸配列を含む（又はからなる）。一実施形態において、CFTRをコードする核酸配列は配列番号7により提供され、A1ATをコードする核酸配列は配列番号15により、若しくは配列番号26の相補配列により提供され、並びに／あるいはFVIIIをコードする核酸配列は配列番号16及び配列番号30により、若しくは配列番号28及び配列番号31のそれぞれの相補配列、又はそのバリエーションにより提供される。

【0066】

本明細書で用いられる用語「ポリペプチド」は、バリエーション配列も包含する。したがって、本発明の導入遺伝子によりコードされるポリペプチドは、それぞれ、機能的なCFTR、A1AT又はFVIIIポリペプチド配列に対する少なくとも90%（少なくとも90、92、94、95、96、97、98、99又は100%など）の配列同一性を有してもよい。さらなる実施形態において、CFTR、A1AT又はFVIII導入遺伝子のアミノ酸配列は、それぞれ、機能的なCFTR、A1AT又はFVIIIポリペプチド配列に対する少なくとも95%（少なくとも95、96、97、98、99又は100%など）の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む（又はからなる）。一実施形態において、本発明の導入遺伝子によりコードされるA1ATタンパク質のアミノ酸配列は、配列番号27のアミノ酸配列、又はそのバリエーションを含む（又はからなる）。好ましくは、本発明の前記バリエーションA1ATタンパク質は、配列番号27との少なくとも90%（少なくとも90、92、94、95、96、97、98、99又は100%など）、より好ましくは、少なくとも95%又はそれ以上の配列同一性を有する。

【0067】

一実施形態において、CFTR、A1AT又はFVIIIをコードする核酸配列は、それぞれ、CFTR、A1AT又はFVIII相補的DNA配列を含む（又はからなる）。一実施形態において、CFTR、A1AT又はFVIII導入遺伝子は、配列最適化されたCFTR、A1AT又はFVIII（soCFTR2、soA1AT又はFVIII）である。例は、それぞれ、配列番号7、配列番号15及び配列番号16により提供される。例示的な相補配列最適化されたA1AT配列は、配列番号26により示される。例示的な相補配列最適化されたFVIII配列は、配列番号28及び配列番号31により示される。

【0068】

本発明の一実施形態において、F/HNベクター導入遺伝子発現は、サイトメガロウイルス（CMV, cytomegalovirus）プロモーターにより駆動される。別の実施形態において、ベクター導入遺伝子発現は、伸長因子1a（EF1a）プロモーターにより駆動される。好ましい実施形態において、ベクター導入遺伝子発現は、ハイブリッドヒトCMVエンハンサー／EF1a（hCEF）プロモーターにより駆動される。一実施形態において

、h C E Fプロモーターは、A G、T G又はG Tのいずれか1つで置き換えられた全てのC Gジヌクレオチドを有する。したがって、一実施形態において、h C E Fプロモーターは、C p Gを含まない。

【0069】

一実施形態において、レンチウイルスベクターを、F/HN-S I V-h C E F-s o C F T R 2-I Cプラスミドを用いて産生することができる。この実施形態において、C F T Rはh C E Fプロモーターの制御下で発現される。このレンチウイルスベクターは、S I V F/HNエレメント、並びにh C E Fプロモーターの制御下のC F T Rを含むインテグラーゼコンピテント発現カセットを含むため、F/HN-S I V-h C E F-s o C F T R 2-I Cを含むと記載することができる。本発明のこのレンチウイルスベクターは、過度の免疫応答を誘導することなく、気道細胞中で長く続く、反復性の、高レベルの発現をもたらすことができる。結果として、本発明は、インビボでの遺伝子療法、例えば、C F肺疾患の治療のためのC F肺へのC F T R遺伝子導入の効率的な手段を提供する。

【0070】

好ましい実施形態において、レンチウイルスベクターを、F/HN-S I V-h C E F-s o A 1 A Tプラスミドを用いて産生することができる。この実施形態において、A 1 A Tは、h C E Fプロモーターの制御下で発現される。このレンチウイルスベクターは、S I V F/HNエレメント、並びにh C E Fプロモーターの制御下のA 1 A Tを含む発現カセットを含むため、F/HN-S I V-h C E F-s o A 1 A Tを含むと記載することができる。本発明のこのレンチウイルスベクターは、過度の免疫応答を誘導することなく、気道細胞中で長く続く、反復性の、高レベルの発現をもたらすことができる。結果として、本発明は、インビボでの遺伝子療法、例えば、その後循環系に分泌される（本明細書に記載のように）A 1 A Tの産生のための患者の肺又は鼻へのA 1 A T遺伝子導入の効率的な手段を提供する。したがって、このベクター及びA 1 A T導入遺伝子を含む本発明の他のベクターを、A 1 A T欠損症、又は本明細書に記載の他の適応症の治療において用いることができる。

【0071】

別の好ましい実施形態において、レンチウイルスベクターを、F/HN-S I V-C M V-H F V I I I-V 3、F/HN-S I V-h C E F-H F V I I I-V 3、F/HN-S I V-C M V-H F V I I I-N 6-c o及び／又はF/HN-S I V-h C E F-H F V I I I-N 6-c oプラスミドを用いて産生することができる。H F V I I Iとは、ヒトF V I I Iを指す。この実施形態において、F V I I Iは、h C E F又はC M Vプロモーターの制御下で発現される。これらのレンチウイルスベクターは、S I V F/HNエレメント、並びにh C E F/C M Vプロモーターの制御下にF V I I Iを含む発現カセットを含むため、それぞれ、F/HN-S I V-C M V-H F V I I I-V 3、F/HN-S I V-h C E F-H F V I I I-V 3、F/HN-S I V-C M V-H F V I I I-N 6-c o及びF/HN-S I V-h C E F-H F V I I I-N 6-c oを含むと記載することができる。F/HN-S I V-C M V-H F V I I I-V 3、F/HN-S I V-h C E F-H F V I I I-V 3、F/HN-S I V-C M V-H F V I I I-N 6-c o及び／又はF/HN-S I V-h C E F-H F V I I I-N 6-c oプラスミドを用いて産生されるウイルスベクター産物はまた、v G M 1 2 6、v G M 1 2 7、v G M 1 4 2及びv G M 1 2 9としても知られる（図22を参照されたい）。本発明のこれらのレンチウイルスベクターは、過度の免疫応答を誘導することなく、気道細胞中で長く続く、反復性の、高レベルの発現をもたらすことができる。結果として、本発明は、インビボでの遺伝子療法、例えば、その後循環系に分泌される（本明細書に記載のように）F V I I Iの産生のための患者の肺又は鼻へのF V I I I遺伝子導入の効率的な手段を提供する。したがって、これらのベクター及びF V I I I導入遺伝子を含む本発明の他のベクターを、血友病、又は本明細書に記載の他の適応症の治療において用いることができる。

【0072】

本発明のレンチウイルスベクターは、プロモーターと導入遺伝子との間にイントロンを含有しない。同様に、本発明のベクターゲノムプラスミド（本明細書に記載の前記レンチ

10

20

30

40

50

ウイルスベクターを生成するために用いられる)もまた、プロモーターと導入遺伝子との間にイントロンを含有しない。したがって、本発明は、一実施形態において、h C E F プロモーターと、発現させようとするコード配列との間にイントロンを提供しない。1つの好ましい実施形態において、発現させようとするコード配列は、C F T R、A 1 A T及び／又はFVIII核酸配列である。

【0073】

一実施形態において、本発明のベクターは、セントラルポリプリン配列(c P P T, central polypurine tract)及びウッドチャック肝炎ウイルス転写後調節エレメント(W P R E, Woodchuck hepatitis virus posttranscriptional regulatory element)を含む。一実施形態において、W P R E配列は、配列番号8により提供される。

10

【0074】

一実施形態において、本発明のベクターは、遺伝子療法のために用いられる。一実施形態において、治療される疾患は、C Fである。本発明の別の実施形態において、治療される疾患は、原発性線毛運動障害(P C D, Primary Ciliary Dyskinesia)である。一実施形態において、ベクターは、急性肺傷害を治療するために用いられる。本発明の一実施形態において、治療される疾患は、サーファクタントタンパク質B(S P - B)欠損症、アルファ1-アンチトリプシン欠損症(A 1 A D)、肺胞タンパク症(P A P, pulmonary alveolar proteinosis)、慢性閉塞性肺疾患(C O P D)である。別の実施形態において、疾患は炎症、免疫又は代謝状態である。

【0075】

20

治療される疾患は、心血管疾患又は血液障害、特に、血液凝固欠損症であってもよい。したがって、いくつかの実施形態において、治療される疾患は、血友病A、血友病B、又は血友病C、第VII因子欠損症及び／又はフォン・ヴィレブランド病である。さらに別の実施形態において、治療される疾患は、炎症疾患、感染症又はリソソーム蓄積症などの代謝状態である。

【0076】

本発明によるA 1 A T遺伝子療法を用いて治療することができる疾患の非限定的な例としては、1型及び2型糖尿病、急性心筋梗塞、虚血性心疾患、関節リウマチ、炎症性腸疾患、移植片拒絶、移植片対宿主(G v H)疾患、多発性硬化症、肝疾患、肝硬変、血管炎並びに細菌及び／又はウイルス感染症などの感染症が挙げられる。

30

【0077】

本発明の一態様において、ベクターは、疾患を治すための導入遺伝子を提供することにより疾患を効率的に治療することができる。例えば、根底にある変異とは無関係に、C F患者における肺疾患を改善又は防止するためのC F T R遺伝子の機能的コピーの挿入。

【0078】

本発明の別の実施形態において、レンチウイルス産生方法が提供される。この実施形態において、本発明の方法は、拡張性のあるG M P適合法である。したがって、本発明の方法は、高力価の精製されたF／H Nベクターの生成を可能にする。

【0079】

本発明の方法は、以下のステップ：

40

- (a) 細胞を浮遊状態で増殖させるステップ；
- (b) 1又は2以上のプラスミドを、前記細胞にトランスフェクトするステップ；
- (c) ヌクレアーゼを添加するステップ；
- (d) レンチウイルスを採取するステップ；
- (e) トリプシンを添加するステップ；及び
- (f) 精製ステップ

を含む。

【0080】

本発明の方法の一実施形態において、1又は2以上のプラスミドは、ベクターゲノム、G a g - P o l、R e v、F及びH Nを提供する。したがって、それぞれ、ベクターゲノ

50

ム、Gag-Pol、Rev、F及びHNのそれぞれのための5つのプラスミドが存在してもよい。本発明の好ましい5プラスミド法において、ベクターゲノムプラスミドは、導入遺伝子を含む、最終的なレンチウイルスベクター中にパッケージングされる全ての遺伝物質をコードする。典型的には、ベクターゲノムプラスミド中に見出される遺伝物質のほんの一部が、最終的にウイルス中にある。このベクターゲノムプラスミドを、本明細書では「pDNA1」と呼ぶことができる。他の4つのプラスミドは、Gag-Pol、Rev、F及びHNタンパク質をコードする製造プラスミドである。これらのプラスミドを、それぞれ、「pDNA2a」、「pDNA2b」、「pDNA3a」及び「pDNA3b」と呼ぶことができる。

【0081】

本発明の一実施形態において、レンチウイルスは、SIV1などのSIV、好ましくは、SIV-AGMである。一実施形態において、F及びHNタンパク質は、センダイウイルスなどのパラミクソウイルスに由来する。一実施形態において、ベクターゲノムプラスミド(pDNA1)は、導入遺伝子と導入遺伝子プロモーターとを含む。

【0082】

CFTRに関する特定の実施形態において、5つのプラスミドは、図1A～1Eを特徴とし、したがって、pDNA1は図1AのpGM326プラスミドであり、pDNA2aは図1BのpGM299プラスミドであり、pDNA2bは図1CのpGM299プラスミドであり、pDNA3aは図1DのpGM301プラスミドであり、pDNA3bは図1EのpGM303プラスミドである。この実施形態において、最終的なCFTR含有レンチウイルスベクターを、vGM058と呼ぶことができる(実施例を参照されたい)。vGM058ベクターが、本発明の好ましい実施形態である。

【0083】

A1ATに関する実施形態において、5つのプラスミドは、図15A(したがって、プラスミドpDNA1はpGM407であってもよい)及び図1B～E(特定のCFTR実施形態について上記された通り)を特徴としてもよい。

【0084】

FVIIIに関する実施形態において、5つのプラスミドは、図22C～F(したがって、プラスミドpDNA1はpGM411、pGM412、pGM413又はpGM414であってもよい)及び図1B～Eを特徴としてもよい。

【0085】

本発明のこれらの実施形態において、図1Aで定義されるプラスミドは配列番号1により表される；図1Bで定義されるプラスミドは配列番号2により表される；図1Cで定義されるプラスミドは配列番号3により表される；図1Dで定義されるプラスミドは配列番号4により表される；図1Eで定義されるプラスミドは配列番号5により表される；図15Aで定義されるプラスミドは配列番号9により表される；並びに図22Bで定義されるF/HN-SIV-CMV-HFVIII-V3、F/HN-SIV-hCEF-HFVIII-V3、F/HN-SIV-CMV-HFVIII-N6-co及び/又はF/HN-SIV-hCEF-HFVIII-N6-coプラスミドは、それぞれ、配列番号11～14により表される。

【0086】

本発明の5プラスミド法において、5つのプラスミド全部が最終的なレンチウイルスベクターの形成に寄与する。レンチウイルスベクターの製造中に、ベクターゲノムプラスミド(pDNA1)は、ウイルス製造にとって重要である、エンハンサー/プロモーター、Psi、RRE、cPPT、mWPRE、SIN-LTR、SV40ポリA(図1Aを参照されたい)を提供する。pDNA1の非限定的な例としてpGM326を用いた場合、CMVエンハンサー/プロモーター、SV40ポリA、cole1 Ori及びKanRが本発明のレンチウイルスベクター(例えば、vGM058)の製造において含まれるが、最終的なウイルスベクター中に見出されない。pGM326由来のRRE、cPPT(セントラルポリプリン配列)、hCEF、sOCFTR2(導入遺伝子)及びmWPREは、最終的なウイルスベクター中に見出される。SIN-LTR(長末端反復配列、SIN/IN自己不活化)及びPsi(パッケージングシグナル)を、最終的なウイルスベクター中に見出すこと

10

20

30

40

50

ができる。

【0087】

本発明の他のレンチウイルスベクターについて、他のベクターゲノムプラスミド（pDNA 1）由来の対応するエレメントが製造にとって必要である（しかし、最終的なベクター中には見出されない）、又は最終的なウイルスベクター中に存在する。

【0088】

pDNA3a及びpDNA3b由来のF及びHNタンパク質（好ましくは、センダイF及びHNタンパク質）は、最終的なレンチウイルスベクターによる標的細胞の感染、すなわち、患者の上皮細胞（典型的には、本明細書に記載の肺又は鼻細胞）の進入にとって重要である。pDNA2a及びpDNA2bプラスミドの産物は、ウイルス形質導入、すなわち、宿主のゲノムへのレンチウイルスDNAの挿入にとって重要である。プロモーター、調節エレメント（WPREなど）及び導入遺伝子は、標的細胞内での導入遺伝子発現にとって重要である。

【0089】

一実施形態において、ステップ（a）～（f）は、順次実施される。一実施形態において、細胞はHEK293細胞又は293T／17細胞である。一実施形態において、細胞は動物成分非含有（無血清）培地中で増殖される。一実施形態において、トランスフェクションは、PEIPro（商標）の使用によって実施される。一実施形態において、ヌクレアーゼは、エンドヌクレアーゼ、例えば、Benzonase（登録商標）である。一実施形態において、トリプシン活性は、TrypLE Select（商標）などの、動物源を含まない組換え酵素によって提供される。

【0090】

本発明の一実施形態において、ヌクレアーゼの添加は、採取前の段階で行われる。代替的な実施形態において、ヌクレアーゼの添加は、採取後の段階で行われる。別の実施形態において、トリプシンの添加は、採取前の段階で行われる。別の実施形態において、トリプシンの添加は、採取後の段階で行われる。

【0091】

一実施形態において、精製ステップは、クロマトグラフィーステップを含む。この実施形態において、混合様式のサイズ排除クロマトグラフィー（SEC, size exclusion chromatography）が用いられる。一実施形態において、陰イオン交換クロマトグラフィーが用いられる。この実施形態において、溶出ステップのために塩勾配を用いない。

【0092】

一実施形態において、この方法は、本発明のレンチウイルスベクターを産生するために用いられる。この実施形態において、本発明のベクターは、CFTF、A1AT及び／又はFVIII遺伝子を含む。代替的な実施形態において、本発明のベクターは、上記の遺伝子のいずれか、又は上記タンパク質をコードする遺伝子を含む。

【0093】

本発明の方法の一実施形態において、図1A～1E、図15A及び／又は図22C～22Fにより提供される1又は2以上の特定のプラスミド構築物の任意の組合せを用いて、本発明のベクターを提供する。

【0094】

本発明はさらに、本発明のレンチウイルスを対象に投与するステップを含む、疾患を治療する方法を提供する。この実施形態において、本発明は、肺疾患の治療における使用のための本発明のレンチウイルスベクターを提供する。一実施形態において、疾患は慢性疾患である。特定の実施形態において、CFを治療する方法が提供される。他の実施形態において、原発性線毛運動障害（PCD）、サーファクタントタンパク質B（SP-B）欠損症、アルファ1-アンチトリプシン欠損症（A1AD）、肺胞タンパク症（PAP）、慢性閉塞性肺疾患（COPD）を治療する方法が提供される。別の実施形態において、疾患は炎症、免疫又は代謝状態である。

【0095】

別の実施形態において、疾患は、心血管疾患又は血液障害、特に、血友病A、血友病B

10

20

30

40

50

、血友病C、第VII因子欠損症及び／若しくはフォン・ヴィレブランド病などの血液凝固欠損症、炎症疾患、感染症又はリソソーム蓄積症などの代謝状態であってもよい。

【0096】

疾患は、1型及び2型糖尿病、急性心筋梗塞、虚血性心疾患、関節リウマチ、炎症性腸疾患、移植片拒絶、移植片対宿主（GvH）疾患、多発性硬化症、肝疾患、肝硬変、血管炎並びに細菌及び／又はウイルス感染症などの感染症であってもよい。

【0097】

本発明のレンチウイルスベクターを、所望の治療効果を達成するのに適切な任意の用量で投与することができる。臨床医又は医師であれば、適切な用量を、標準的な技術を用いて、及びその研究の通常の過程の中で決定することができる。好適な用量の非限定的な例としては、 1×10^8 形質導入単位（TU, transduction unit）、 1×10^9 TU、 1×10^{10} TU、 1×10^{11} TU又はそれ以上が挙げられる。

10

【0098】

本発明はまた、上記のレンチウイルスベクターと、薬学的に許容される担体とを含む組成物も提供する。薬学的に許容される担体の非限定的な例としては、水、生理食塩水、及びリン酸緩衝生理食塩水が挙げられる。しかしながら、いくつかの実施形態において、組成物は凍結乾燥形態にあり、その場合、それはウシ血清アルブミン（BSA, bovine serum albumin）などの安定剤を含んでもよい。いくつかの実施形態において、長期保存を容易にするために、チオマーサル又はアジ化ナトリウムなどの保存剤と共に組成物を製剤化することが望ましい。

20

【0099】

本発明のベクターを、任意の適切な経路により投与することができる。本発明の組成物（上記の通り）を、対象の呼吸器系に指向させるのが望ましいことがある。呼吸器中の感染部位への治療／予防組成物又は薬剤の効率的な伝送を、経口又は鼻内投与により、例えば、エアロゾル（例えば、鼻腔用スプレー）として、又はカテーテルにより達成することができる。典型的には、本発明のレンチウイルスベクターは、臨床的に関連するネブライザー、カテーテル及びエアロゾルなどの中で安定である。

【0100】

鼻内投与のための製剤は、点鼻剤又は鼻腔用スプレーの形態にあってもよい。鼻内製剤は、 $100 \sim 5000 \mu\text{m}$ の範囲、例えば、 $500 \sim 4000 \mu\text{m}$ 、 $1000 \sim 3000 \mu\text{m}$ 又は $100 \sim 1000 \mu\text{m}$ のおよその直径を有する液滴を含んでもよい。あるいは、容量を単位とすれば、液滴は約 $0.001 \sim 100 \mu\text{l}$ 、例えば、 $0.1 \sim 50 \mu\text{l}$ 又は $1.0 \sim 25 \mu\text{l}$ 、又は例えば、 $0.001 \sim 1 \mu\text{l}$ の範囲にあってもよい。

30

【0101】

エアロゾル製剤は、粉末、懸濁液又は溶液の形態を取ってもよい。エアロゾル粒子のサイズは、エアロゾルの送達能力と関連する。より小さい粒子は、より大きい粒子よりも呼吸気道をさらに下へ移動して肺胞に向かうことができる。一実施形態において、エアロゾル粒子は、気管支、細気管支、及び肺胞の全長に沿った送達を容易にするための直径分布を有する。あるいは、粒子径分布を選択して、呼吸気道、例えば、肺胞の特定の部分を標的とすることができる。薬剤のエアロゾル送達の場合、粒子は $0.1 \sim 50 \mu\text{m}$ 、好ましくは $1 \sim 25 \mu\text{m}$ 、より好ましくは $1 \sim 5 \mu\text{m}$ のおよその範囲の直径を有してもよい。

40

【0102】

エアロゾル粒子は、ネブライザー（例えば、口を介する）又は鼻腔用スプレーを用いる送達のためののものであってもよい。エアロゾル製剤は、場合により、推進剤及び／又は界面活性剤を含有してもよい。

【0103】

本明細書で用いられる用語「核酸配列」と「ポリヌクレオチド」は互換的に用いられ、任意の長さ制限を暗示しない。本明細書で用いられる用語「核酸」と「ヌクレオチド」は互換的に用いられる。用語「核酸配列」及び「ポリヌクレオチド」は、DNA（cDNAを含む）及びRNA配列を包含する。用語「導入遺伝子」と「遺伝子」も互換的に用いら

50

れ、両用語は標的タンパク質をコードするその断片又はバリエントを包含する。

【0104】

本発明の導入遺伝子は、その天然の環境から取り除かれた核酸配列、組換え又はクローニングされたDNA単離物、及び化学的に合成されたアナログ又は異種の系により生物学的に合成されたアナログを含む。

【0105】

本発明のポリヌクレオチドを、当技術分野で公知の任意の手段によって調製することができる。例えば、大量のポリヌクレオチドを、好適な宿主細胞中での複製によって產生することができる。所望の断片をコードする天然又は合成DNA断片を、原核又は真核細胞中に導入し、その中で複製することができる、組換え核酸構築物、典型的には、DNA構築物中に組み込むことができる。通常、DNA構築物は、酵母又は細菌などの単細胞宿主中での自己複製にとって好適であるが、培養された昆虫、哺乳動物、植物又は他の真核細胞株のゲノム内への導入及び組込みを意図することもできる。

10

【0106】

本発明のポリヌクレオチドを、化学的合成により、例えば、ホスホラミダイト法又はトリエステル法により產生し、市販の自動化オリゴヌクレオチド合成装置上で実施することもできる。二本鎖断片を、適切な条件下で相補鎖を合成し、鎖を一緒にアニーリングするか、又は適切なプライマー配列と共にDNAポリメラーゼを用いて相補鎖を付加することにより、化学的合成の一本鎖産物から取得することができる。

【0107】

20

核酸配列に適用した場合、本発明の文脈における用語「単離された」とは、ポリヌクレオチド配列がその天然の遺伝子環境から取り除かれており、したがって、他の外来の、又は望ましくないコード配列を含まず（しかし、プロモーター及びターミネーターなどの天然の5'及び3'非翻訳領域は含んでもよい）、遺伝子操作されたタンパク質産生系内での使用にとって好適な形態にあることを示す。そのような単離された分子は、その天然の環境から分離されたものである。

【0108】

遺伝子コードの縮重性を考慮すれば、本発明のポリヌクレオチド間でかなりの配列変化が可能である。所与のアミノ酸の全ての可能なコドンを含む縮重コドンは、以下に記載される。

30

【0109】

【表 1】

アミノ酸	コドン	縮重コドン	
Cys	TGC TGT	TGY	
Ser	AGC AGT TCA TCC TCG TCT	WSN	
Thr	ACA ACC ACG ACT	ACN	
Pro	CCA CCC CCG CCT	CCN	
Ala	GCA GCC GCG GCT	GCN	10
Gly	GGA GGC GGG GGT	GGN	
Asn	AAC AAT	AAY	
Asp	GAC GAT	GAY	
Glu	GAA GAG	GAR	
Gln	CAA CAG	CAR	
His	CAC CAT	CAY	
Arg	AGA AGG CGA CGC CGG CGT	MGN	20
Lys	AAA AAG	AAR	
Met	ATG	ATG	
Ile	ATA ATC ATT	ATH	
Leu	CTA CTC CTG CTT TTA TTG	YTN	
Val	GTA GTC GTG GTT	GTN	
Phe	TTC TTT	TTY	
Tyr	TAC TAT	TAY	30
Trp	TGG	TGG	
Ter	TAA TAG TGA	TRR	
Asn/Asp		RAY	
Glu/Gln		SAR	
任意		NNN	

40

【0110】

当業者であれば、それぞれのアミノ酸をコードする全ての可能なコドン我代表する、縮重コドン決定するとき可撓性存在することを理解できる。例えば、縮重配列により包含されるいくつかのポリヌクレオチドは、バリエーションアミノ酸配列をコードしてもよいが、当業者であれば、本発明のアミノ酸配列を参照することによってそのようなバリエーション配列を容易に同定することができる。

【0111】

「バリエーション」核酸配列は、参照核酸配列（又はその断片）に対する実質的な相同性又は実質的な類似性を有する。他の核酸（又はその相補鎖）と最適に整列させたときに（適切なヌクレオチド挿入又は欠失を用いて）、ヌクレオチド塩基の少なくとも約70%、7

50

5 %、80 %、82 %、84 %、86 %、88 %、90 %、92 %、94 %、96 %、98 %又は99 %においてヌクレオチド配列同一性が存在する場合、核酸配列又はその断片は、参照配列と「実質的に相同」（又は「実質的に同一」）である。核酸配列の相同性決定のための方法は、当技術分野で公知である。

【0112】

あるいは、「バリエント」と参照配列がストリンジェント（例えば、高度にストリンジェント）なハイブリダイゼーション条件下でハイブリダイズすることができる場合、「バリエント」核酸配列は、参照配列（又はその断片）と実質的に相同（又は実質的に同一）である。核酸配列のハイブリダイゼーションは、当業者により容易に理解されるように、塩基組成、相補鎖の長さ、及びハイブリダイズする核酸間のヌクレオチド塩基ミスマッチの数に加えて、塩濃度（例えば、NaCl）、温度、又は有機溶媒などの条件によって影響される。好ましくは、ストリンジェントな温度条件が用いられ、一般に、30℃を上回る、典型的には、37℃を上回る、好ましくは、45℃を上回る温度を含む。ストリンジェントな塩条件は、通常、1000mM未満、典型的には、500mM未満、好ましくは、200mM未満である。pHは、典型的には7.0～8.3である。パラメータの組合せがいずれか単一のパラメータよりもはるかに重要である。

10

【0113】

核酸配列同一性パーセンテージを決定する方法は当技術分野で公知である。例えば、核酸配列同一性を評価する場合、規定数の連続するヌクレオチドを有する配列を、本発明の核酸配列の対応する部分由来の核酸配列（同じ数の連続するヌクレオチドを有する）と整列させることができる。核酸配列同一性パーセンテージを決定するための当技術分野で公知の手段としては、ヌクレオチドBLASTが挙げられる。

20

【0114】

当業者であれば、異なる種が「優先的コドン使用」を示すことを理解できる。本明細書で用いられる用語「優先的コドン使用」とは、ある特定の種の細胞中で最も頻繁に用いられ、したがって、それぞれのアミノ酸をコードする可能なコドンを代表する1つ又はいくつかを好むコドンを指す。例えば、アミノ酸トレオニン（Thr）を、ACA、ACC、ACG、又はACTによりコードさせることができるが、哺乳動物宿主細胞中では、ACCは最も一般的に用いられるコドンである；他の種においては、異なるコドンが優先的であってもよい。特定の宿主細胞種に優先的なコドンを、当技術分野で公知の様々な方法によって本発明のポリヌクレオチド中に導入することができる。組換えDNAへの優先的コドン配列の導入は、例えば、特定の細胞型又は種内でのタンパク質翻訳をより効率的にすることによってタンパク質の産生を増強することができる。

30

【0115】

したがって、本発明の一実施形態において、核酸配列は、宿主細胞中での発現のためにコドン最適化される。

【0116】

所望のポリヌクレオチドの「断片」は、前記完全長ポリヌクレオチドの配列由来の一連の連続するヌクレオチドを含む。例えば、所望のポリヌクレオチドの「断片」は、前記ポリヌクレオチドの配列由来の少なくとも30個の連続するヌクレオチド（例えば、前記ポリヌクレオチドの少なくとも35、50、75、100、150、200、250、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950又は1000個の連続する核酸残基）を含んでもよい（又はからなくてもよい）。断片は、少なくとも1つの抗原決定基を含んでもよい、及び／又は所望の対応するポリペプチドの少なくとも1つの抗原エпитープをコードしてもよい。典型的には、本明細書に定義される断片は、完全長ポリヌクレオチド又はポリペプチドと同じ機能を保持する。

40

【図面の簡単な説明】

【0117】

ここで、本発明を、ほんの一例として、添付の図面を参照して説明する。

50

【図1】本発明において用いられる例示的プラスミドを示す図である。図1A～図1Eは、本発明のベクターの産生のために用いられるプラスミドの略図を示す。本発明の一実施形態において、図1Aは、本発明の手段を提供する。

【図2】 4×10^8 TUのF/HN-SIV-CMV-EGFPをかん流させたマウス鼻組織中でのF/HN-SIV導入遺伝子発現及び治療後の示された日数で決定されたEGFP発現の持続期間を示す図である。鼻組織をベクター希釈剤(PBS)でかん流させた陰性対照を示す。

【図3】治療後1年で示すことによる、F/HN-SIV導入遺伝子発現の一貫性を示す図である。EGFP発現を、治療後360日での10匹の独立したマウスにおいて決定した。

【図4】F/HN-SIV導入遺伝子発現の細胞分布を示す図である。EGFP発現を、治療後30日でマウス鼻腔の組織切片(鼻の先端から2mm)中で決定した。EGFP陽性細胞は、白点状のシグナルを産生する。

【図5】マウス鼻のF/HN-SIV治療により形質導入された細胞型を示す図である。マウス鼻腔中で形質導入された細胞の69%は、線毛呼吸上皮細胞であった。形質導入された他の細胞型は、嗅上皮中の神経細胞(21%)及び扁平上皮細胞(7%)を含んでいた。

【図6】マウス鼻へのF/HN-SIVの反復投与を示す図である。1用量のF/HN-SIV-CMV-Lux又は2用量のF/HN-SIV-CMV-EGFP、次いで、1用量のF/HN-SIV-CMV-Luxを28日間隔で形質導入された(図1のように)マウス鼻組織。したがって、マウス鼻へのF/HN-SIVの反復投与は、遺伝子発現レベルを変化させない。導入遺伝子発現を、主要な非ウイルス遺伝子導入製剤(GL67Aと複合体化したCMV-Luxプラスミド)と比較する。

【図7】ヒト気液界面(ALI)呼吸器細胞培養物の形質導入を示す図である。ヒトALI培養物に、示された感染多重度(MOI, multiplicity of infection)でF/HN-SIV-Luxを形質導入し、治療後5日目でLux発現について画像化した。

【図8】F/HN-SIVが機能的なCFTR発現を指示することができることを示す図である。HEK293T細胞に、500MOIでF/HN-SIV-CMV-EGFP-CFTRを形質導入し、CFTR機能的活性をヨウ化物流出により決定した。F/HN-SIV-CMV-EGFPは、陰性対照として役立った。

【図9】F/HN-SIVが、ヒツジ及びヒトの一次肺細胞並びにマウス肺を効率的に形質導入することを示す図である。図9Aは、ヒト鼻刷細胞(MOI250)並びにex vivoで培養されたヒト及びヒツジ肺スライス(1E7 TU/スライス)のF/HN-SIV-CMV-Luxによる形質導入が、形質導入後24～48時間で実質的なルシフェラーゼ導入遺伝子発現をもたらすことを示す。図9B及び図9Cは、気液界面で培養された(約 1×10^5 の)一次ヒトCF肺細胞(CF hALI)の、CMV-及びhCEF導入遺伝子プロモーターを含有する(3E7 TUの)F/HN-SIV-socCFTR2ベクターによる形質導入を示す。(B)形質導入後6～8日でのベクターコピー数(内因性CFTR DNAのコピーあたりのプロウイルスDNAのコピー)。(C)形質導入後6～8日でのCFTR mRNA発現レベル(%VE:内因性CFTR mRNAの1コピーあたりのCFTR mRNAのコピー数 $\times 100$)。(C)中の水平線は、治療閾値であると考えられる、5%VEの標的発現レベルを表す。インテグラーゼ欠損型(ID)又はインテグラーゼコンピテント型(IC若しくは標識なし)のCMV-、EF1aS及びhCEFプロモーターを含有するF/HN-SIV-EGFPLuxベクターのインビボでの送達後、気道細胞導入遺伝子発現を鼻(D)及び肺(E)マウス上皮中で決定した(n=6～10/群)。ルシフェラーゼ導入遺伝子発現の時間経過を、反復的インビボ生物発光画像化によりモニタリングし、送達用量に対して正規化した。図9Fは、形質導入後14日目でのインビボでのマウス形質導入後の代表的な生物発光画像を示す。図9Gは、形質導入後5～6日での非CF hALIのインビトロでの形質導入後の代表的な生物発光画像を示す。図9Hは、 1.6×10^8 TUのF/HN-SIV-hCEF-

10

20

30

40

50

E G F P L u x (v G M 0 2 0) の送達後のマウス鼻上皮における形質導入後 1 4 日での E G F P 発現を示す。E G F P を、免疫組織化学により可視化し、核を D A P I により可視化した。図 9 I は、反復的生物発光画像化によりモニタリングし、送達用量に対して正規化した、非 C F A L I 中でのルシフェラーゼ導入遺伝子発現の時間経過を示す。

【図 1 0】F / H N - S I V がインビボでヒツジ肺を効率的に形質導入することを示す図である。図 A は、ヒツジ肺へのモデルウイルス送達に対して、本発明者らが直接的な気管支鏡による観察下で近位気道にアクリフラビンを注入した（約 5 分間にわたって $3 \times 100 \mu\text{L}$ アリコート）ことを示す。アクリフラビンの分布は、死後に解剖された橙色の気道によって理解することができる。アクリフラビンは誘導気道に大きく制限され、肺泡領域には存在しないことに留意されたい。矢印は、およその注入部位を示す。定規上の数字は 10 cm である。図 1 0 B は、ヒツジ肺のダイアグラム表示である（気管中心 / 上）。緑色の丸印は、(A) 中の領域を表す。(B) において、線は、 $n = 3$ の個々のヒツジ（動物コード T 1 2 1、T 1 5 6 及び T 2 5 1）に $3 \times 100 \mu\text{L}$ アリコートの 2 . 2 E 9 T U / m L（合計 6 . 6 E 8 T U）の F / H N S I V C M V - E G F P L u x を送達するための気管支鏡の通過を示す。送達後 7 日目で、5 ~ 6 個の組織試料ブロックを、死後、注入部位から約 1 cm 間隔で採取した。ブロックを、2 ~ 3 個のほぼ等価な試料に分割し、(C) タンパク質含量に対して正規化されたルシフェラーゼアッセイ；及び (D) 内因性 C F T R m R N A レベルに対して正規化された定量的 R T - P C R により導入遺伝子発現について分析した。(C) における水平線は、非ウイルス遺伝子導入ベクターで処置された試料中で認められた最も高いルシフェラーゼ活性、及び (D) 治療閾値であると 20

【図 1 1】F / H N S I V ベクターの産生及び精製を示す図である。F / H N S I V ベクターを、本発明の拡張可能な方法を用いて、p H 制御された WAVE Bioreactor (GE 社) 中、1 L のスケールにて浮遊状態で増殖させた 2 9 3 T 細胞の 5 プラスミド (pDNA) P E I 媒介性一過的トランスフェクションにより産生した。ベクターを深層 / エンド濾過 (GE/Pall 社) により清澄化し、夾雑する核酸を Benzonase (登録商標) (Merck 社) を用いて除去し、ベクターを TrypLE Select (商標) (Life Technology 社) で活性化し、陰イオン交換膜クロマトグラフィー (Pall 社) 及び接線流濾過 (Spectrum 社) により精製及び濃縮した。全てのプロセス容器、容器及びカラムは、単回使用の c G M P 準拠であった。プラスミド D N A を除く全ての試薬は、動物源を含まない c G M P 準拠であった。様々なベ 30

クター構成（導入遺伝子プロモーター、導入遺伝子、インテグラーゼ状態）からのデータを示す。物理的及び機能的力価を、Q - P C R を用いて決定した。(A) 最初に清澄化された採取物及び最終精製産物からの物理的力価。中央プロセス収率は約 4 4 % である。(B) 最終産物の機能的力価。中央機能的力価は産物 1 m L あたり約 2×10^9 T U であり、バイオリアクター容量 1 L あたり約 3×10^9 T U である。標的の生産性及び収率を超えていた。収率が低い場合、C F T R ベクターは C M V 導入遺伝子プロモーターを使用する。収率が高い場合、C F T R ベクターは E F 1 a S 及び h C E F 導入遺伝子プロモーターを使用する。(C) 最終産物粒子：感染性比は緊密にクラスター化し、他の高品質ベクター製造業者 (Oxford BioMedica 社、BlueBirdBio 社) からの値と類似する。中央粒子：感染性比は約 3 0 0 である。産物の一貫性を、製造方法の Q b D に基づく規制当局の認可 40

への最終的な移行を支援する「実験設計」法の使用により達成した。(D) 最終産物の機能的力価は、初期の物理的力価と強く相関し、これは、方法ステップを制限するベクター濃度がない非飽和プロセス条件を示しており、精製スケールアップが効率的であることを示唆する。

【図 1 2】形質導入されたマウスの挿入部位 (I S, insertion site) プロファイリング及び生存を示す図である。図 1 2 A ~ F は、F / H N - S I V を形質導入されたマウス肺及び V S V - G - H I V ベクターを形質導入されたマウス網膜からの I S プロファイルの比較を提供する (Bartholomae et al, Mol Ther (2011) 19:703-710)。(A、C、E) に関する I S プロファイルは、F / H N - S I V を形質導入された 2 匹のマウス由来の肺 D N A のディープシークエンシングに由来するものであり、(B、D、F) については網 50

膜VSV-G-HIV IS配列に由来するものであった(Schmidt laboratory社)。(A、B) Ensemblゲノムブラウザにより生成されたカリオグラム上にプロットされた凝集したIS部位(肺、2862;網膜、262)。(C、D)転写開始部位(TSS, transcription start site)までのIS距離。それぞれの距離ビンにおけるIS数はバーの上に示される。典型的なISはいくつかのTSSの近くにあるため、その和は分析されるISの総数を超える。UCSCゲノムブラウザ及びGREATゲノム分析装置(great.stanford.edu)の使用により、グラフを生成した。(E、F)染色体あたりのランダムな挿入頻度(菱形)と観察された挿入頻度(四角)とのQuickMap(www.gtsg.org)比較。(G)バッファで処置されたマウス(明るい灰色の線、24カ月のデータ)と比較した、前駆体F/HN-SIVベクター(接着細胞を用いて公知の方法にしたがって製造されたウイルスベクター:黒色の線、24カ月のデータ)及び現行世代のベクター(GTC:暗い灰色の線、8カ月のデータ)で処置されたマウスの生存。鼻をすすることによりバッファ又は約 1×10^7 TUのウイルスで処置されたマウスを含む様々な実験から凝集したデータ。

10

【図13】CpGに富む導入遺伝子によるレンチウイルス遺伝子導入を用いた、hCEF媒介性呼吸器導入遺伝子発現—投与後の日数に対する導入遺伝子発現(平均放射輝度 $p/s/cm^2/sr$)を示す図である。対照(ナイーブな肺)と比較して高レベルのGaussianシフターゼレポーター遺伝子発現が、投与後少なくとも168日間にわたって肺(四角)と鼻(丸)の両方において観察された。

【図14】本発明のCFTRレンチウイルスベクター(vGM058)によるヒト腸オルガノイドの形質導入の効果を示す図である。左手のパネルは、ホルスコリンにより誘導された腫れが、vGM058形質導入オルガノイド中で有意に($p < 0.001$)減少した。右手のパネルにおいては、A549細胞にvGM058又は対照ウイルスを形質導入し、放射性ヨウ化物流出アッセイを用いてCFTR機能を定量した。有意な($p < 0.05$)レベルのCFTR媒介性ヨウ化物流出がvGM058形質導入細胞中で検出された。

20

【図15】図15Aは、本発明のA1ATベクターの産生に用いられるプラスミドの略図を示す。本発明の一実施形態において、図15Aは本発明の手段を提供する。図15Bは、Gaussianシフターゼレポーター遺伝子をコードする対照プラスミドを示す。

【図16】F/HN-SIVがALI培養物中でヒト一次肺細胞を効率的に形質導入することを示す図である。特に、ヒトALI培養物の形質導入は、形質導入後少なくとも80日にわたって実質的なシフターゼ導入遺伝子発現をもたらす。それぞれの点は、示された時点で $n = 6$ ALIからの培地中のRLU/ μl の平均値を表す。垂直のバーは、平均の標準誤差を表す。

30

【図17】SIV1 hCEF-sogLux(図17A)及びSIV1 hCEF-sohAAT(図17B)によるヒト肺スライス($n = 6$ /群)の形質導入後の遺伝子発現を示す図である。高レベルの発現が観察された。それぞれの点は、示された時点での $n = 6$ 肺スライスからの培地中のRLU/ μl の平均値を表す。垂直のバーは、平均の標準誤差を表す。

【図18】インビボでのレンチウイルス媒介性遺伝子導入(SIV1 hCEF-sogLux)後のGaussianシフターゼの長期的発現(12カ月を超える)を示す図である。A:肺組織ホモジェネート;B:気管支肺胞洗浄(BAL)液;C:血清。それぞれの点は、示された時点で採取された動物の1群($n = 5$ 又は6/群)におけるRLU/ μl の平均値を表す。

40

【図19】インビボでのレンチウイルス媒介性遺伝子導入(SIV1 hCEF-sohAAT)後のA1AT発現の高レベルの発現を示す図である。それぞれの点は、1匹の動物を表す。水平線は各群の中央値を表す。

【図21】インビボでのレンチウイルス媒介性遺伝子導入(SIV1 hCEF-sohAAT)後の上皮被覆液中のA1A1のレベルを示す図である。インビボでのレンチウイルス媒介性遺伝子導入(SIV1 hCEF-sohAAT)。

【図22】図22Aは、本発明のFVIIIベクターの産生のために用いられるFVIII cD

50

NA構築物の略図を示す。図22Bは、本発明のウイルスベクターを示す。本発明の一実施形態において、図22Bは本発明の手段を提供する。図22C～Fは、本発明のFVIIIベクターの産生のために用いられるpDNA1プラスミドの略図を示す。本発明の一実施形態において、図22C～Fは、本発明の手段を提供する。

【図23】 バッチ1 (A) 及びバッチ2 (B) に関するvGM142 (SIV-F/HN-FVIII-N6-co) によるHEK293Tの形質導入効率を示す図である。グラフは、形質導入後48及び72時間でのそれぞれのMOIに関するFVIII活性を示す。それぞれの記号は、独立した実験 (n=5～6回の実験) を表す。水平のバーは、群平均±SDを示す。分析を、未処置の対照との複数回の比較と共に一元配置ANOVA (GraphPad Prism) を用いて実施した。 ** p<0.01; *** p<0.001; **** p<0.0001。

10

【図24】 インビボ系 (マウスモデル) におけるvGM142の評価を示す図である。A: 肺; B: BAL液; C: 血漿。グラフは、群1～3 (群1及び2 – 10日の処置、3用量/週の100µlベクター/マウス (用量の総量は1匹あたり3に等しい); 群3 – 28日の処置、3用量/週の100µlベクター/マウス (用量の総量は1匹あたり12に等しい)) に関する異なる治療に対するhFVIIIのレベル (正常レベルのパーセンテージとして) を示す。それぞれの記号は、個々のマウス (1.4×10⁶ TTU/マウスの合計ベクター用量で処置された群1 (n=4); 1.57×10⁸ TTU/マウスの合計ベクター用量で処置された群2 (n=3) 及び3.36×10⁸ TTU/マウスの合計ベクター用量で処置された群3 (n=4)) を表す。水平のバーは、平均FVIII: Agレベル±SDを示す。処置された群間の複数回の比較と共に一元配置ANOVA (GraphPad Prism) を用いて、分析を実施した。 **** p<0.0001。

20

【発明を実施するための形態】

【0118】

[実施例]

ここで、本発明を以下の実施例を参照して説明する。これらのものは、本発明の範囲に対する限定ではなく、当業者であれば、好適な等価物を本発明の範囲内で用いることができることを理解できる。したがって、実施例は、本発明の構成部分であり、そこに記載される個々の態様は、独立に、又は任意の組合せで開示されることが考えることができる。

30

【実施例1】

【0119】

細胞培養

HEK293T、Freestyle293F (Life Technologies社、Paisley, UK) 及び293T/17細胞 (CRL-11268; ATCC, Manassas, VA) を、10%ウシ胎仔血清を含有し、ペニシリン (100U/ml) 及びストレプトマイシン (100µg/ml) 又はFreestyle (商標) 293発現培地 (Life Technologies社) を添加したDulbeccoの最少Eagle培地 (Invitrogen社、Carlsbad, CA) 中で維持した。

【実施例2】

【0120】

プラスミド構築

40

pCAGGS-Fct4及びpCAGGS-SIVct+HNを以下のように構築した:

(i) プラスミドSIVct/HNは、SeV HNタンパク質のエクトドメイン及び膜貫通領域に融合されたSIVagm TMP (リバー) の細胞質尾部をコードする遺伝子を含有する。3つのオリゴヌクレオチド対を合成した: 対1、5'-TCGAGATGGTCTGAGTTAAAAATCAGGAGCAACGACGGAGGTGAAGACCAGACGCCAACGACCC-3' (配列番号18) 及び5'-CCGGGGGTCGTTGGCGTCTGGTCCTTACCTCCGTCGTTGCTCCTGATTTTAACTCAGACCACATC-3' (配列番号19); 対2、5'-CCGGGGAAGGGGTGCAACACATCCATATCCAGCCATCTCTACCTGTTTATGGACAGA-3' (配列番号20) 及び5'-ACCCTCTGTCCATAAACAGGTAGAGATGGCTGGATATGGATGTGTTGCACCCCTTTCC-3' (配列番号21); 並びに対3、5'-GGGTTAGGTGGTTGCTGATTCTCTCATTCACCCAGTGGG-3' (配列番号22) 及び5'-GATCCCCACTGGGTGAATGAGAGAATCAGCAACCACCTA-3' (配列番号23)。これらのオ

50

リボヌクレオチド対をアニーリングさせ、pBluescript KS+ (Stratagene社) のXhoI及びBamHI部位にクローニングして、pKS+SIVctを得た。pCAGGS-SIVct/HNを、pCAGGSベクター中のXhoI部位中に野生型HN遺伝子 (HNwt) を保有する、pKS+SIVct由来の160bpのXhoI-DraIII断片及びpCAGGS-HN由来の1.5kbpのDraIII-Bsu36I断片を、pCAGGSのXhoI及びBsu36I部位にクローニングすることにより構築した。HNタンパク質の細胞質尾部がSIVagmTMPの細胞質尾部で置き換えられるように、このプラスミドを構築した。

【0121】

pCAGGS-SIVct+HNの構築のために、SIVagmTMPの細胞質尾部と、HNタンパク質のN末端とをコードする遺伝子を、プライマー対5'-GAGACTCGAGATGTGGTCTGAGTTAAAAA TCAGG-3' (配列番号24) 及び5'-AGAGGTAGACCAGTACGAGTCACGTTTGCCCTATCACCATCCCTAACC CTCTGTCATAAAC-3' (配列番号25) を用いてpCAGGS-SIVct/HNからPCRにより最初に増幅した。得られるPCR断片を、pKS+SIVctのXhoI及びAccI部位にクローニングして、pKS+SIVct-Hを生成した。次いで、pKS+SIVct-H由来のXhoI-DraIII断片及びpCAGGS-HN由来のDraIII-Bsu36I断片を、pCAGGSのXhoI及びBsu36I部位にクローニングして、pCAGGS-SIVct+HNを得た。

10

【0122】

cPPT及びWPPE配列を、SIV由来遺伝子導入プラスミド中に挿入した。用いたWPPE配列の例は、配列番号8に提供される。

【0123】

プラスミドpGM101は、colE1複製起点、カナマイシン耐性遺伝子及びプロモーターを含有し、合成遺伝子合成 (GeneArt社、Regensburg, Germany; 現在はLife Technologies Ltd社) により作出された。

20

【0124】

pBS/CG2-Rc/s-CMV-DU (Nakajima et al. 2000 Human Gene Therapy 11:1863) 由来のハイブリッドCMV/SIVR U5LTR、部分的Gag、RRE、cPPT、SIN U3及びR配列をPCRにより増幅し、pGM169 (Hyde et al. Nature Biotechnology 26:549) からPCRにより増幅されたhCEFエンハンサー/プロモーター配列及びNheI-ApaI制限酵素断片上でpGM169から単離されたsoCFTR2 cDNAと共にpGM101中に挿入して、pGM326を作出した。

30

【0125】

関連するエクソン/イントロン配列、SIVGagPol及びRRE配列と一緒にCMVエンハンサー/ニワトリベータアクチンプロモーター並びにSV40ポリA/複製起点を、pCAGGS/Sagm-gtr (Nakajima et al. 2000 Human Gene Therapy 11:1863) からPCRによって増幅して、pGM297を作出した。関連するエクソン/イントロン配列と一緒にCMVエンハンサー/プロモーター及びpCI (Promega社、Madison, WI, USA) 由来のSV40ポリA配列を、BglIII-BamHI制限酵素断片上に単離し、PCRにより増幅されたpCAGGS/Sagm-gtrに由来するSIVRev配列をpGM101中に挿入して、pGM299を作出した。

【0126】

関連するエクソン/イントロン配列と一緒にCMVエンハンサー/ニワトリベータアクチンプロモーター、Fct4 cDNA及びpCAGGS-Fct4に由来するSV40ポリA/起点を、遺伝子合成、PCR及び制限酵素断片組換えの組合せによってSalI-HindIII制限酵素断片上で単離し、pGM101中に挿入して、pGM301を作出した。

40

【0127】

関連するエクソン/イントロン配列と一緒にCMVエンハンサー/ニワトリベータアクチンプロモーター、SIVct+HN cDNA及びpCAGGS-SIVct+HN由来のSV40ポリA/起点を、遺伝子合成、PCR及び制限酵素断片組換えの組合せによってSalI-HindIII制限酵素断片上で単離し、pGM101中に挿入して、pGM303を作出した。

【0128】

本発明の他のpGMプラスミドは、標準的な技術を用いて、また、上記開示にしたがって

50

作製した。

【0129】

これらのプラスミドDNAアセンブリ手法を通じて、制限酵素及びPCRポリメラーゼは、New England Biolabs社 (Ipswich, MA, USA) から供給されたものであり、DNA精製試薬はQiagen社 (Limburg, Netherlands) により供給されたものであった。

【実施例3】

【0130】

SIVベクターの産生

4プラスミド系：

複製欠損性自己不活化SIVベクターを、少し改変して構築した。簡単に述べると、293T/17細胞（15cm直径の培養皿）に、製造業者の推奨にしたがってLipofectamine/Plus試薬（Invitrogen社）に複合体化された4つのプラスミドをトランスフェクトすることにより、SeV-F/HNシュードタイプ化SIVベクターを産生した〔プラスミド-1：GFP、ルシフェラーゼ（lux）レポーター遺伝子、又はGFP-CFTR融合構築物を保有する10μgのSIV由来導入プラスミド、プラスミド-2：3μgのパッケージングプラスミド、プラスミド-3：2μgのpCAGGS-Fct4、プラスミド4：2μgのpCAGGS-SIVct+HN；図1A～Eは、本発明のベクターの産生のために用いられるプラスミドの略図を示す〕。VSV-Gシュードタイプ化SIVベクターを、同様のプロトコルを用いて産生したが、pCAGGS-Fct4及びpCAGGS-SIVct+HNの代わりにpVSV-Gプラスミド（2μg；Clontech社、Mountain View, CA）を用いた。トランスフェクション後12時間で、培養培地を、5mmol/lの酪酸ナトリウムを含有する30mlの無血清Dulbecco改変Eagle培地で置き換えた。酪酸ナトリウムは、ヒストンデアセチラーゼを阻害するようにベクター産生を刺激する。SIVベクターを含有する培養上清を、トランスフェクションの48時間後に採取し、0.45μmのフィルター膜を通して濾過し、高速遠心分離（4℃、20,000gで4時間、Avanti JA18ローター；Beckman Coulter社、Brea, CA）によってさらに濃縮した。ベクターペレットを、PBS（Invitrogen社）中に懸濁して100～200倍の濃度にし、-80℃で保存した。

【0131】

5プラスミド系（好ましい）：

FreeStyle（商標）293 Expression Medium中で培養されたHEK293T又は293T/17細胞に、以下の特徴：pDNA1（例えば、pGM326；図1A）はレンチウイルスベクター-mRNAをコードする；pDNA2a（例えば、pGM297；図1B）はSIV Gag及びPolタンパク質をコードする；pDNA2b（例えば、pGM299；図1C）はSIV Revタンパク質をコードする；pDNA3a（例えば、pGM301；図1D）はセンダイウイルス由来Fct4タンパク質〔Kobayashi et al., 2003 J. Virol. 77:2607〕をコードする；並びにpDNA3b（例えば、pGM303；図1E）はPEIpro（Polyplus社、Illkirch, France）と複合体化したセンダイウイルス由来SIVct+HN〔Kobayashi et al., 2003 J. Virol. 77:2607〕をコードする、を有する5つのプラスミドの混合物をトランスフェクトすることにより、SeV-F/HNシュードタイプ化SIVベクターを産生した。

【0132】

トランスフェクションの12～24時間後に、細胞培養培地に、酪酸ナトリウムを添加した。酪酸ナトリウムはヒストンデアセチラーゼを阻害することによりベクター産生を刺激し、5つのプラスミドによりコードされるSIVとセンダイウイルスの融合タンパク質成分の発現の増加をもたらす。トランスフェクションの44～52時間後及び／又は68～76時間後に、細胞培養培地に、5ユニット/mLのBenzonase Nuclease（Merck Millipore社、Nottingham, UK）を添加した。SIVベクターを含有する培養上清を、トランスフェクションの68～76.5時間後に採取し、0.45μmの膜を通す濾過により清澄化した。SIVベクターを、トリプシン活性を含有するプロテアーゼ、例えば、TrypLE Select（商標）などの動物源非含有組換え酵素を用いる消化により処置する。続いて、典型的にはSIVベクターを、陰イオン交換クロマトグラフィー及び／又は接線流濾過限

外濾過／透析濾過によりさらに精製及び濃縮する。

【0133】

これと同じ方法を用いて、A1AT及びFVIII導入遺伝子を含むレンチウイルスベクターを生成し、図15A及び図22Bのプラスミドを、図1Aのものと置き換えて、適切な導入遺伝子を提供した（実施例15及び20を参照されたい）。

【実施例4】

【0134】

ベクターの力価測定

方法1：

リアルタイム逆転写酵素－PCRを用いて、粒子力価を決定した。QIAampウイルスRNAミニキット（QIAGEN社、Strasse, Germany）を用いてウイルスRNAを精製し、Superscript II（Invitrogen社）を用いて逆転写した。QuantiTectプローブPCRシステム（QIAGEN社）及びWP RE配列に広がる131ヌクレオチド（bp）を増幅するためのプライマー（フォワードプライマー：5'-ggatacgtgctgttaatgcc-3'、リバースプライマー：5'-acgccacgttgccctgacaac-3'）を、ABI PRISM 7700 Sequence Detector System（PE Applied Biosystems社、Foster City, CA）中で製造業者のプロトコールにしたがって用いた。SIV遺伝子導入プラスミドDNA（ $3 \times 10^4 \sim 2 \times 10^6$ 分子）を、標準物質として用いた。

【0135】

ベクターストックの連続希釈液による293T細胞の形質導入及びGFP蛍光による形質導入された細胞の定量（F/HN－SIV－GFP及びVSV－G－SIV－GFPについて）又は抗ルシフェラーゼ抗体を用いる染色（F/HN－SIV－luxについて）により、形質導入単位（TU/ml）を決定した。

【0136】

方法2（好ましい）：

典型的には、リアルタイム逆転写酵素－PCRを用いて、粒子力価（VP/ml）を決定した。QIAampウイルスRNAミニキット（QIAGEN社、Strasse, Germany）を用いてウイルスRNAを精製し、逆転写酵素（Life Technologies社）を用いて逆転写した。ABI PRISM 7700 Sequence Detector System（Life Technologies社）中で、WP RE配列の一部を増幅するプライマーを用いるTaqMan定量的PCRシステム（Life Technologies社）。インビトロで転写されたWP RE RNA分子を、定量標準物質として用いた。

【0137】

293T/17又はFreestyle 293F細胞へのSIVベクターの連続希釈液の形質導入及びABI PRISM 7700 Sequence Detector System（Life Technologies社）中で、WP RE配列の一部を増幅するプライマーを用いるTaqMan定量的PCRシステム（Life Technologies社）によるプロウイルスDNAを含有するWP REの定量によって、形質導入単位（TU/ml）を決定した。WP RE配列を含有するプラスミドDNA分子を、定量標準物質として用いた。

【実施例5】

【0138】

基底細胞に富むtEC培養物の生成

マウス気管上皮細胞（tEC）を、以下のように単離した。C57BL/6Nマウスを処分し、滅菌手術器具を用いて喉頭から主気管支枝まで、気管を切除した。組織を、100U/mlのペニシリン（P）、100µg/mlのストレプトマイシン（S）及び2.5mg/mlのアンホテリシンB（A）を含む冷Ham's F-12培地（Ham's F12/PSA培地）を含有するチューブに入れ、氷上で保持した。滅菌組織培養フード中で、気管を、付着した筋肉及び結合組織から除去し、縦方向に切断して、内部の呼吸上皮を露出させ、F-12培地中の0.15%プロナーゼ溶液（15mlのチューブ中の約5ml）中に入れた。組織消化を、4℃で一晩（15～18h）行った。酵素反応を遮断するために、10%ウシ胎仔血清（FBS）を組織消化物に添加した。より多くの細胞を分離させるために、チ

ューブを穏やかに反転させた後、10% FBS/Ham's F-12/PS溶液を含有する新しいチューブに気管を入れ、以前のように反転させた。このステップをさらに2回繰り返した。4つのチューブの内容物を一緒にプールし、4℃、500gで10min遠心分離した。ペレットをDNase溶液（FBS/Ham's F-12/PS溶液中の0.5mg/mlの未精製豚臓DNase+10mg/mlのBSA、約200μl/気管）中に再懸濁し、氷上で5分間インキュベートし、以前のように遠心分離した。

【0139】

上清を除去した後、tECを、ヒト及びマウスの気道前駆細胞の単離及び増殖のために特に設計された抗生物質及び抗真菌剤を含有しない製剤であるProgenitor Cell Targeted (PCT) 培地 (CnT-17, CELLnTEC社、Bern, Switzerland) 中に再懸濁した。次いで、tECを、Primaria組織培養皿 (Becton Dickinson Labware社、Franklin Lakes, NJ, USA) 中に入れ、37℃、5%CO₂中で3~4hインキュベートした。非接着細胞を収集し、4℃、500gで5min遠心分離し、血球計中で計数した。基底細胞に富む培養物を生成するために、tECをPCT培地中に懸濁し、Nunc (商標) Δプレート (Nunc A/S社、Roskilde, Denmark) 上に播種し、 4×10^3 細胞/cm²の推奨された播種密度で、50μg/mlの1型ラット尾部コラーゲンで被覆した。また、L-グルタミン (4mM)、HEPES (15mM) 及びNaHCO₃ (3.4mM) を添加したDMEM/Ham's F-12を含有する、対照基本培地中でもtECを培養した。プレートを、37℃で5%CO₂と共にインキュベートした。PCT培地中での拡張の前後でのtEC集団中の基底細胞の割合を決定するために、サイトスピン調製物を、抗KRT5抗体及び適切な二次抗体で染色した。

【0140】

産生されたtECのプールは、完全に分化した細胞 (クララ細胞及び線毛細胞) と基底細胞の両方を含んでいた。一度、浸透膜上に播種されたら、tECは、基底細胞増殖並びに分泌細胞及び線毛細胞への再分化の結果として、気液界面 (ALI) 培養系を生成することができた。基底細胞拡張のための代替的で迅速なプロトコルを確立するために、気道前駆細胞を未分化の状態に維持しながら、それらの増殖を支援するように特に製剤化された、市販の特許で守られたProgenitor Cell Targeted (PCT) 培地を用いて2次元 (2D) tEC培養物を評価した。陰性対照として、tECを、特定の増殖因子を添加せずに基本培地製剤に曝露した。コラーゲンで被覆されたプラスチック表面上に播種され (4×10^3 細胞/cm²)、PCT培地に曝露されたtECは、急速に増殖することができ、5~8日以内に集密になったが、増殖因子欠損対照培地に曝露されたtECは接着及び増殖することができなかった。PCT培地の使用が基底細胞集団の実質的な富化をもたらしたかどうかを確立するために、tECを約80%の集密度 (n=6ウェル) で採取し、基底細胞の特異的マーカーである抗ケラチン5 (Krt5) 抗体で固定及び処置した。新鮮に単離されたtECを、対照として用いた (n=3のユニークな調製物)。PCT培地中での拡張後のKrt5陽性基底細胞の割合 ($78 \pm 1.4\%$) は、tECの新鮮に単離されたプール中でのもの ($33 \pm 0.6\%$) よりも高かったが、これは、マウス気道基底細胞を、市販の培地を用いて、tECの混合プールから選択的かつ迅速に拡張することができることを示している。

【実施例6】

【0141】

F/HN-SIV-GFPによる基底細胞に富むtEC培養物のex vivoでの形質導入

F/HN-SIVベクターがex vivoで基底細胞を効率的に形質導入することができるかどうかを決定するために、実施例5で調製されたtECを、PCT培地中で7日間にわたって約70%集密まで増殖させ、MOI100で緑色蛍光タンパク質レポーター遺伝子を保有するF/HN-SIV (F/HN-SIV-GFP) を形質導入し、5%CO₂と共に3日間、37℃でインキュベートした。野生型及びGFPトランスジェニック動物に由来するtECを、同じ条件下で培養し、それぞれ、陰性 (ウイルス形質導入なし

）及び陽性対照群として用いた（ $n = 3 \sim 6$ ウェル／群）。

【0142】

GFP陽性細胞の割合を定量するために、基底細胞に富むtEC培養物をアキュターゼ酵素（CELLnTEC社）で分離させ、PBS／1%BSA中に再懸濁し、FACS分析にかけ、平均で 20.277 ± 2.478 細胞／群と計数した。F／HN-SIVベクターは、基底細胞に富むtECの $26\% \pm 0.9\%$ を形質導入した（非形質導入対照と比較した場合、 $p < 0.0001$ ）。

【0143】

形質導入されたGFP発現細胞が基底細胞であるかどうかを評価するために、感染の3日後の細胞を、Krt5及びGFPに対する抗体で二重染色した。培養細胞の免疫蛍光染色により、約40%のKrt5発現細胞がGFPレポーター遺伝子も発現することが示され、これは、F／HN-SIVベクターがex vivoで前駆基底細胞を形質導入することができることを示している。

【実施例7】

【0144】

マウスの鼻へのインピボでの投与

C57BL／6Nマウス（雌、6～8週齢）を用いた。マウスを麻酔し、温めた台の上に背部を上にして水平に入れ、細いカテーテル（外径0.5mm未満）を、左鼻孔中に鼻の先端から約2.5mm挿入した。次いで、シリンジポンプ（Cole-Parmer社、Vernon Hills, IL）を用いて、ベクター（ $100 \mu\text{l}$ ）を鼻上皮上で75分間、ゆっくりとかん流した（ $1.3 \mu\text{l} / \text{min}$ ）。左鼻孔へのウイルスのかん流にもかかわらず、本発明者らは、鼻腔全体を通る溶液の分散に起因する、左と右の両方の鼻孔におけるトランスフェクションを日常的に観察する。PBS及びLimberis et al., 2002により記載されたような、1%リソホスファチジルコリンで予め条件付けられたVSV-G-SIVを形質導入されたマウスを対照として用いた。示された時点（形質導入後3～360日）で、マウスを処分してGFP発現を可視化した。図2に示されるように、GFP発現は形質導入後、少なくとも449日間観察されたが、陰性対照はGFP発現を示さなかった。図3に示されるように、F／NH-SIVベクターを用いる導入遺伝子発現は、10匹の独立に試験したマウスにおける形質導入後少なくとも360日間の観察可能なGFP発現と一致していた。

【0145】

同様に、図13に示されるように、hCEFプロモーターを含む本発明のF／HN-SIVベクターによる形質導入は、CpGに富むレポーター遺伝子（ルシフェラーゼ）の長期的発現をもたらした。対照と比較して高レベルの発現が、形質導入後少なくとも169日間にわたって肺と鼻の両方において観察された。

【0146】

反復投与実験において、マウス群に、1用量のF／HN-SIV-lux（単回用量群）、又は2用量のF／HN-SIV-GFP（0日目、28日目）、次いで、56日目にF／HN-SIV-lux（反復用量群）を形質導入した。重要なことは、F／HN-SIV-luxを受けるマウス（単回用量群）及び56日目にF／HN-SIV-luxを受けるマウス（反復用量群）は、類似する年齢のものであり、同時に形質導入されたということであった。F／HN-SIV-lux投与の30日後に、遺伝子発現を分析した。比較のために、マウスに、以前に記載されたように（Griesenbach, U. et al., Methods Mol Biol. 2008; 433:229-42）ルシフェラーゼレポーター遺伝子に複合体化された陽イオン脂質GL67Aをトランスフェクトし、トランスフェクションの2日後にルシフェラーゼ発現を測定した。

【0147】

図6に示されるように、マウスの鼻へのF／HN-SIVの反復投与は、遺伝子発現レベルを変化させない。導入遺伝子発現を、主要な非ウイルス遺伝子導入製剤（GL67Aと複合体化したCMV-Luxプラスミド）と比較する。

【0148】

挿入部位プロファイリングを、形質導入されたマウス上で行って、生存時間を上記の図12の説明に記載されたように精査した。本発明のF/HN-SIVベクターを用いる形質導入は、存在するF/HN-SIVベクター又は陰性（バッファのみ）対照と比較して、マウスの生存に対するいかなる有害効果も有さないことが観察された（図12Gを参照されたい）。

【実施例8】

【0149】

ポリドカノール処置による鼻上皮細胞の誘導再生

いくらか改変した記載の方法（Borthwick et al., Am J Respir Cell Mol Biol. 2001 Jun; 24(6):662-70）に従うポリドカノール処置により、鼻上皮細胞を剥ぎ取った。簡単に述べると、マウスを麻酔し、10 μ lのポリドカノール（2%）を、「鼻をすすること」によりポーラスとして鼻に投与した。鼻上皮細胞の剥離及び再生を確認するために、鼻組織を10 μ lの2%（PBS中のvol/vol）ポリドカノール（ノナエチレングリコールモノドデシルエーテル；SIGMA社、St Louis, MO）でかん流し、組織学的分析を、処置の24時間及び7日後に行った（n = 3/群）。可能な前駆細胞又は幹細胞の形質導入を分析するために、本発明者らは、マウスの鼻上皮にF/HN-SIV-GFP（ 4×10^8 TU/マウス）ベクターを最初に投与した。形質導入の7日後、鼻組織を10 μ lの2%（PBS中のvol/vol）ポリドカノールでかん流し、この処置を3週間後に再度繰り返した。組織切片を、ベクター投与の58日後（最後のポリドカノール処置の30日後）に分析した。

【実施例9】

【0150】

生物発光画像

マウスに、画像化の10分前に、150 mg/kgのD-ルシフェリン（Xenogen社、Alameda, CA）を腹腔内注射し、イソフルランで麻酔した。生きているマウスからの生物発光（光子/s/cm²/sr）を、ソフトウェアプログラムLiving Image（Xenogen社）を用いて、10分間にわたって4のビニングでIVIS50システム（Xenogen社）を用いて測定した。解剖学的局在化のために、光強度を表す偽色画像（青色：最小強度、赤色：最大強度）を、Living Imageソフトウェアを用いて生成し、グレースケールの参照画像に対して重ね合わせた。鼻における生物発光を定量するために、規定の領域（赤色のボックス）中での光子放出を、定量のために標準化された領域に印を付けることにより測定した。赤色のボックスのサイズを一定に保持し、図面に示されるように動物の頭部上に置いた。重要なことに、偏りを避けるためにグレースケールの参照画像を用いて、その領域に印を付けた。

【実施例10】

【0151】

GFP発現の組織学的評価及び／又は基底細胞検出のための組織調製物

マウスを処分し、皮膚を除去した。頭部を眼のレベルで切断し、皮膚、顎、舌、及び鼻の柔らかい先端を注意深く除去した。鼻腔におけるGFP発現のin situでの画像化のために、蛍光立体顕微鏡（Leica社、Ernst Leitz Optische Werke, Germany）を用いて、GFP蛍光を検出した。続いて、組織を室温で一晩、4%パラホルムアルデヒド（pH 7.4）中で固定した後、脱灰のために20%EDTA中に浸した（pH 7.5で5日間）。EDTA溶液を、少なくとも1日おきに交換した。脱灰後、組織を室温で一晩、15%スクロース中でインキュベートした後、Tissue Mount（Chiba Medical社、Soka, Japan）中に埋め込んだ。10マイクロメートルの切片を、それぞれのマウスの頭部の6つの異なる位置で切断した（鼻骨の先端から約0~6 mm）。GFP発現を、蛍光顕微鏡（Leica社）を用いて観察した。細胞型の定量及び同定を、 $\times 40$ 又は $\times 63$ の対物レンズを用いて、マウス1匹あたり6つのレベルで実施した。蛍光顕微鏡を用いて鼻上皮の構造を捕捉するには、長時間の画像露出が必要であった。これにより、GFP陽性細胞のピクセ

ル飽和が得られ、G F P陽性細胞を、本発明者ら、及び他者がより高い倍率の下で観察する一般的な緑色の外見よりも、ほぼ白色に見えるようにした。

【0152】

F/NH-S I V導入遺伝子発現の細胞分布を、組織切片中で精査した。具体的には、E G F P発現を、処置後30日で、マウス鼻腔（鼻の先端から2 mm）の組織切片中で決定した。図4は、E G F P発現の位置を示す（図4、白色の点状シグナル）。

【0153】

図5は、マウスの鼻の/NH-S I V導入遺伝子処置により形質導入された細胞型を示す。マウス鼻腔において形質導入された細胞の69%が、線毛呼吸上皮細胞であった。他の形質導入された細胞型は、嗅上皮中の神経細胞（21%）及び扁平上皮細胞（7%）を含んでいた。

【0154】

ポリドカノール処置後の基底細胞を検出するために、Envisionキット（Dako社、Glostrup、Denmark）を用いて、西洋ワサビペルオキシダーゼ（HRP）に基づく免疫染色を実施した。簡単に述べると、スライドを、メタノール中の0.6%過酸化水素で15min処置し、水道水中で洗浄し、1.5%正常ヤギ血清（Abcam社）と共に30minインキュベートした。次いで、スライドを、HRPにコンジュゲートしたヤギ抗ウサギIgG（キットと共に提供）と共に30minインキュベートした後、ウサギポリクローナル抗サイトケラチン5抗体（1:500）（Abcam社）と共に1hインキュベートした。次いで、切片をPBS中で洗浄し、ペルオキシダーゼ基質3-アミノ-9-エチルカルバゾール（AEC）（キットと共に提供）と共に5minインキュベートした。最後に、スライドを、蒸留したH₂O中で洗浄し、水性Harrisヘマトキシリン（BDH）で15秒間対抗染色し、水道水中で洗浄した後、蒸留したH₂O中で洗浄した。

【0155】

G F P陽性の形質導入された鼻上皮細胞及びK r t 5陽性基底細胞の免疫蛍光検出を、以下の一次及び二次抗体：ヤギポリクローナル抗G F P抗体（1:250）（Abcam社）、ウサギモノクローナル抗K R T 5抗体（1:500）（Abcam社）、A l e x a F l u o r 488ロバ抗ヤギIgG（1:200）（Invitrogen社、Paisley、UK）及びA l e x a F l u o r 594ヤギ抗ウサギIgG（1:200）（Invitrogen社）を用いて実施した。抗体の性能を改善するために、切片を、100℃の水浴上で20minのクエン酸バッファー（10mMクエン酸、0.05%Tween 20、pH6.0）中での熱媒介性抗原回収にかけた。染色された切片を、D A P Iを含むProLong（登録商標）Gold Antifade Reagent（Invitrogen社）中に載せ、以前のように共焦点顕微鏡で分析した（全てZeiss社）。G F P陽性基底細胞（上皮層内での形態及び位置に基づく同定）を、合計13個の切片/マウス上で定量した。推定G F P陽性基底細胞を示した切片を、抗K R T 5抗体と抗G F P抗体とを用いる二重染色のために選択して、基底細胞表現型を確認した。

【実施例11】

【0156】

A L I培養物の形質導入

A L I培養物として増殖させた完全に分化した気道上皮細胞を、Epithelix社（Geneva、Switzerland）から購入した。A L Iに、約25～約300 T U/細胞の範囲の感染多重度でF/NH-S I V-l u xをトランスフェクトした。6時間後、ウイルスを除去し、A L Iを10～26日間インキュベートした。側底培地を、このインキュベーション期間に48時間毎に交換した。特定の時点で、A L Iを100 μ lのレポーター溶解バッファー中に溶解し、製造業者の指示書にしたがってLuciferase Assay System（Promega社、Southampton、UK）を用いてルシフェラーゼ発現を定量した。培養物の総タンパク質含量を、BioRadタンパク質アッセイキット（BioRad社、Hemel Hempstead、UK）を用いて定量した。それぞれの試料を2連でアッセイした。次いで、ルシフェラーゼ発現を、総タンパク質1 mgあたりの相対光単位として提示した。生物発光画像化のために、P B S中の1

10

20

30

40

50

00 μ g のルシフェリンを、頂端膜に添加した。

【0157】

図7に示されるように、ALI培養物中の細胞に、ルシフェラーゼ発現により証明される通り、F/HN-SIV-Luxが上手く形質導入された。ルシフェラーゼ発現は、MOI25と比較してMOI250でより高かった。

【実施例12】

【0158】

ヨウ化物流出アッセイ

HEK293T細胞に、500 TU/細胞の感染多重度でF/HN-SIV-GFP-CFTR又はF/HN-SIV-GFP対照ウイルスをトランスフェクトし、2日間培養した。以前に記載されたように(Derand, R., et al., 2003)、¹²⁵ヨウ化物流出の速度を測定することにより、CFTR塩化物チャネル活性をアッセイした。¹²⁵ヨウ化物流出速度を、ホルスコリン/IBMX添加の時間に対して正規化した(時間0)。時間に対して¹²⁵ヨウ化物流出の速度をプロットすることにより、曲線を構築した。アゴニスト刺激後の¹²⁵ヨウ化物流出の累積レベルを反映させるために、全ての比較は時間-¹²⁵ヨウ化物流出曲線下面積に基づく。曲線下面積を、台形公式により算出した。実験を2連で実施した(n=6ウェル/群/実験)。

10

【0159】

図8に示されるように、F/HN-SIVは、機能的なCFTR発現を指示することができ、相対¹²⁵ヨウ化物流出は0.65であった。対照的に、GL67Aプラスミドベクターは、0.33のより低い¹²⁵ヨウ化物流出値を達成した。

20

【実施例13】

【0160】

ヒツジ及びヒトの一次肺細胞並びにマウス肺の形質導入

F/HN-SIVは、ヒツジ及びヒトの一次肺細胞並びにマウス肺を効率的に形質導入する。

【0161】

F/HN-SIV-CMV-Luxを用いて、ex vivoで培養されたヒト鼻刷子細胞(MOI250)並びにヒト及びヒツジ肺スライス(1×10⁷ TU/スライス)を形質導入した。図9Aに示されるように、ヒト鼻刷子細胞と、ヒト及びヒツジ肺スライスの両方の形質導入は、形質導入の24~48時間後に実質的なルシフェラーゼ導入遺伝子発現(ヒト鼻刷子細胞についてはタンパク質1mgあたり2×10² RLU、ヒト肺スライスについてはタンパク質1mgあたり1×10⁷ RLU及びヒツジ肺スライスについてはタンパク質1mgあたり2×10⁷ RLUの範囲の平均値)をもたらした。

30

【0162】

気液界面で培養された一次ヒトCF肺細胞(CF hALI、約1×10⁵ 個)に、CMV-及びhCEF導入遺伝子プロモーターを含有する(3×10⁷ TUの)F/HN-SIV-soCFTR2ベクターを形質導入した。形質導入後6~8日で、ベクターコピー数(内因性CFTR DNAのコピーあたりのプロウイルスDNAのコピー)を測定した。CMVとhCEFプロモーターは両方とも、少なくとも1×10¹のベクターコピー数を達成することができた(図9B)。

40

【0163】

形質導入後6~8日でのCFTR mRNA発現レベル(%VE:内因性CFTR mRNAの1コピーあたりのCFTR mRNAのコピー数×100)も測定した。図9C中の水平の点線は、5%VEの標的発現レベルを表し、治療閾値であると考えられる。F/HN-SIV-soCFTR-CMVとF/HN-SIV-soCFTR2-hCEFは両方とも、この標的より有意に高い発現を誘導した(それぞれ、40583±10687及び18509±13588の範囲、平均±SD、n=4)。

【0164】

インテグラーゼ欠損型(ID)又はインテグラーゼコンピテント型(IC又は標識なし

50

）気道細胞中にCMV、EF1a及びhCEFプロモーターを含有するF/HN-SIV-EGFPLuxベクターのインビボでの送達後、導入遺伝子発現を、鼻（図9D）及び肺（図9E）マウス上皮中で決定した（n=6~10/群）。ルシフェラーゼ導入遺伝子発現の時間経過を、インビボでの生物発光画像化の反復によりモニタリングし、送達用量に対して正規化した。試験した5つのベクターのうちの4つ（vGM012 CMW、vGM014 EF1a、vGM020 hCEF及びvGM076 hCEF ID）は、実験の時間経過全体にわたって標的レベルを超える鼻における発現を達成した。第5のベクター、vGM074 CMV IDは、実験の時間経過全体にわたって許容される発現レベルを超える鼻における発現を達成した。

【0165】

10

試験した5つのベクターのうちの2つ（vGM014 EF1a及びvGM020 hCEF）は、実験の時間経過全体にわたって標的レベルを超える肺における発現を達成した。1つのベクター、vGM012 CMWは、実験の時間経過全体にわたって許容される発現レベルを超える肺における発現を達成した。

【0166】

形質導入後14日目でのインビボでのマウス形質導入後に生物発光を検出した。代表的な画像を図9Fに示す。vGM020 hCEFベクターは、試験した5つのベクターのうち、最も高いレベルのインビボでの発現を達成した。

【0167】

形質導入後5~6日目での非CF hALIのインビトロでの形質導入後に生物発光も検出した。代表的な画像を図9Gに示す。再度、vGM020 hCEFベクターは、試験した5つのベクターのうち、最も高いレベルの発現を達成した。

20

【0168】

図9Hは、免疫組織化学により可視化された（DAPIで核染色された）、 1.6×10^8 TUのF/HN-SIV-hCEF-EGFPLux（vGM020）の送達後、マウス鼻上皮中での形質導入後14日目でのEGFP発現を示す。

【0169】

非CF ALI中でのルシフェラーゼ導入遺伝子発現の時間経過を、生物発光画像化の反復によりモニタリングし、送達用量に対して正規化した。図9Iに示されるように、vGM014 EF1a及びvGM020 hCEFベクターは、最も高いレベルの発現を達成した。

30

【0170】

F/HN-SIVはまた、インビボでヒツジ肺を効率的に形質導入する。直接的な気管支鏡による観察下で近位気道にアクリフラビンを注入した（約5分間にわたって $3 \times 100 \mu\text{L}$ アリコート）。アクリフラビンの分布は、死後に解剖された橙色の気道によって理解することができる（図10A）。

【0171】

アクリフラビンは誘導気道に大きく制限され、肺胞領域には存在しなかった。図10A中の矢印は、およその注入部位を示す。定規上の数字はcmである。

【0172】

40

図10Bは、ヒツジ肺のダイアグラム表示である（気管中心/上）。丸印は、（図10A）中の領域を表す。図10Bにおいて、矢印は、n=3の個々のヒツジ（動物コードT121、T156及びT251）に $3 \times 100 \mu\text{L}$ アリコートの 2.2×10^9 TU/mL（合計 6.6×10^8 TU）のF/HN-SIV-CMV-EGFPLuxを送達するための気管支鏡の通過を示す。送達後7日目で、5~6個の組織試料ブロックを、死後、注入部位から約1cm間隔で採取した。

【0173】

試料ブロックを、2~3個のほぼ等価な試料に分割し、導入遺伝子発現について分析し、その結果を、タンパク質含量に対して正規化されたルシフェラーゼアッセイとして図10Cに；及び内因性CFTR mRNAレベルに対して正規化された定量的RT-PCR

50

として図10Dに示す。図10C中の水平線は、非ウイルス遺伝子導入ベクターで処置された試料中で認められた最も高いルシフェラーゼ活性を表し、図10D中では、5%VEの標的発現レベル（治療閾値であると考えられる、上記参照）を表す。それぞれの処置群について、平均は非ウイルスベクター比較（図10C）よりも高く、また、標的5%VE閾値を超える発現を達成した。

【実施例14】

【0174】

ヒトCF腸オルガノイドを用いて測定されたCFTRの発現及び機能

ヒトCF腸オルガノイドを、Dekkers JF et al, (Nature Medicine 2013, 19(7): 939-945) により記載されたように生成した。簡単に述べると、腸生検を、EDTA含有溶液中で洗浄して、腺窩細胞を分離させた。次いで、腺窩細胞に、vGM058（約 1×10^7 形質導入単位）又は対照ウイルス（ $n = 3$ ウェル/条件）を形質導入し、Matrigel中に埋め込み、3～4日間、オルガノイドを形成させた。細胞内cAMPレベルを増加させ、それによって、CFTRを活性化するホルスコリン（約 $5 \mu\text{M}$ のホルスコリン）にオルガノイドを曝露することにより、CFTR機能を評価した。CFTR活性化に応答して、オルガノイドは水の取込み及び膨張をもたらす塩化物輸送を増大させる。共焦点生細胞顕微鏡（LSM710、Zeiss社、 $\times 5$ 対物レンズ）により、オルガノイド（最少10個/ウェル）を直接分析した。ホルスコリンにより刺激されたオルガノイドの膨張を、Volocity画像化ソフトウェア（Improvision社）を用いて自動的に定量した。ホルスコリン処置の $t = 0$ でのものと比較した総オルガノイド面積（ $x-y$ 平面）の増大を算出し、平均化した。ホルスコリンにより誘導された膨張は、対照と比較してvGM058形質導入オルガノイドにおいて有意に（ $p < 0.001$ ）増大した（図14Aを参照されたい）。有意なレベルのCFTR媒介性ヨウ化物流出（ $p < 0.05$ ）が、本明細書に開示されるヨウ化物流出アッセイを用いてvGM058形質導入細胞（図14B）中でも検出された（実施例12を参照されたい）。

【実施例15】

【0175】

A1ATのためのレンチウイルスベクターの生成

SIV主鎖並びに実施例2及び3に上記された5プラスミド法（CFTRレンチウイルスのため）を用いて、また、本明細書に記載のhCEFプロモーターを用いて、レンチウイルスベクターを調製した。2つの別々のレンチウイルス構築物を生成した：1つはヒトアルファ1-アンチトリプシン（hAAT）導入遺伝子を有し、1つはGaussialルシフェラーゼ（Glux）導入遺伝子を有する（図15A及びB、それぞれ、配列番号9及び配列番号10を参照されたい）。これらのベクター内に含まれるcDNAをコドン最適化し、CpG枯渇化させた。

【実施例16】

【0176】

Gluxレポーター遺伝子レンチウイルスベクターを用いる気液界面（ALI）培養

完全に分化した野生型ヒトALI培養物（MucilAir）を、Epithelix SARL社（Geneva, CH）から購入した。ALIを 37°C 及び5% CO_2 で培養し、側底培養培地を2～3日毎に交換した。培養培地を、さらなる分析まで -20°C で保存した。

【0177】

$100 \mu\text{l}$ のウイルス（ 1×10^7 Taqmanトランスフェクション単位（TTU））を先端面上にピペティングすることにより、ALIを形質導入した（0日目）。 37°C で4時間のインキュベーション後にウイルスを除去し、側底培地を交換した。

【0178】

形質導入後の示された時点で、ALIの先端面を、滅菌PBSと共に1時間インキュベートすることにより洗浄した。洗浄液を除去し、さらなる分析まで -20°C で保存した。

【0179】

Gaussialルシフェラーゼアッセイ（New England Biolabs社、Ipswich, USA）を

、製造業者の推奨にしたがって実施した。15 μ l の試料を2連で分析し、Appliskanプレートリーダー中で発光を決定した。G l u x 発現を、流体1 μ l あたりのR L U (R L U = 相対光単位) として表した。

【0180】

図16はその結果を提供し、各点は示された時点でのn = 6のA L Iからの培地中のR L U / μ l の平均値を表す(エラーバーにより示される標準誤差)。ヒト気液界面中でのレンチウイルス媒介性遺伝子導入は、分泌型レポータータンパク質G a u s s i a lシフェラーゼの長期的発現をもたらした。

【実施例17】

【0181】

A l A T及びl u xレポーター遺伝子レンチウイルスベクターを用いる肺スライス培養物中での導入遺伝子発現

Moreno L et al, Respir Res 2006 Aug 21;7:111に記載のように、精密切断されたヒト肺スライスを調製した。肺スライスを、12ウェルの組織培養プレート(ウェルあたり1個のスライス)中、1mlの培地に入れ、37℃及び5%CO₂でインキュベートした。培地を毎日交換し、さらなる分析まで-20℃で保存した。

【0182】

0日目に、肺スライス(n = 6/群)に、培地中で1000 μ lの最終容量に希釈されたS I V h C E F - s o g L u x (1 $\times$ 10⁶ T T U)又はS I V l h C E F - s o h A A T (2 $\times$ 10⁶ T T U) ウイルスを形質導入し、4時間インキュベートした。インキュベーション後、培地を交換し、さらなる分析のために-20℃で保存した。

【0183】

G a u s s i a lシフェラーゼ発現を、上記のように決定した(実施例16)。図17Aに示されるように、分泌型レポータータンパク質G a u s s i a lシフェラーゼの高レベルの発現は、ヒト肺スライス中でのレンチウイルス媒介性遺伝子導入に続いた。A A T (本明細書ではA l A Tとも呼ばれる) 発現を、製造業者の推奨にしたがって実施されるサンドイッチE L I S A (Abcam社、Cambridge、UK) を用いて決定した。50 μ lの試料を2連でアッセイし、マイクロプレートリーダー上、450nmで測定した。図17Bに示されるように、アルファ-1-アンチトリプシン(A A T / A l A T) の高レベルの発現は、ヒト肺スライス中でのレンチウイルス媒介性遺伝子導入に続いた。

【実施例18】

【0184】

A l A T及びl u xレポーター遺伝子レンチウイルスベクターのマウス鼻へのインビボでの投与

マウス肺の形質導入:

雌C57BL/6マウス(Charles River社、UK)を、イソフルランで麻酔し、Xenariou S et al, Gene Ther 2007 May;14(9): 768-75に記載のように鼻注入により100 μ lのウイルスを与えた。動物に1~5用量を与え、毒性の兆候について毎日観察した。

【0185】

G a u s s i a lシフェラーゼについて、雌C57BL/6マウスを、イソフルランを用いて0日目に麻酔し、鼻注入により単回100 μ l用量のS I V l h C E F - s o G l u xウイルス(1 $\times$ 10⁶ T T U)を与えた。対照動物を、試験において用いられるウイルス調製物の主な構成成分D M E M (組織培養培地) で処置した。

【0186】

A l A Tについて、雌C57bl/6マウス(n = 5/群)を、10日間隔で3用量のS I V l h C E F - s o h A A T (100 μ l/用量、6.8 $\times$ 10⁷ T T U; 合計用量2.4 $\times$ 10⁸ T T U) で処置した。対照動物に、100 μ lの滅菌P B S (試験において用いられたレンチウイルス産生バッチの主な構成成分) を、それぞれの投薬点で注入した。

【0187】

3回目の用量の10日後、動物を屠殺し、肺組織ホモジェネート、気管支肺胞洗浄液及び血清をAAT発現について分析した。

【0188】

さらに、A1ATの長期的発現を精査した。実験の1～5日目に、C57b1/6マウスを、鼻注入により100μlのSIV1 hCEF-sohAATで処置した（合計で5用量の 4×10^5 TTU、すなわち、 2×10^6 TTU/動物）。対照動物に、試験において用いられるレンチウイルス産生バッチの主な構成成分である100μlのDME M（組織培養培地）を注入した。動物を、形質導入後の様々な時点で屠殺し、肺組織ホモジェネート、気管支肺胞洗浄液及び血清をAAT発現について分析した。

【0189】

マウス組織収集：

マウスを、形質導入後の示された時点で屠殺した。左心室を穿刺することにより血液を収集し、760g_{av}で10分間遠心分離して、血清を調製した。次いで、血清を-80℃で凍結した。

【0190】

首を切断し、気管にカニューレを挿入し、縫合糸を用いてそれを所定の位置に固定することによって、気管支肺胞洗浄（BAL）を実施した。500μlのPBSを肺に注入し、3回吸引して、上皮層の完全な洗浄液を得た。試料を液体窒素中ですぐに簡易凍結し、さらなる分析のために-80℃で保存した。

【0191】

次いで、肺を切断して液体窒素中で簡易凍結した後、溶解マトリックスDチューブ（MP Biomedicals社）中でホモジェナイズし、FastPrep装置（ThermoFisher Scientific社、Waltham, MA, USA）中、4m/sで45秒間遠心分離し、さらなる分析のために-80℃で保存した。

【0192】

AAT（A1AT）及びGaussialシフェラーゼ（Glux）発現を、上記の実施例16及び実施例17に記載のように決定した。単回用量の実施例15のluxレポーター遺伝子レンチウイルスベクターによるマウス気道細胞のインビボでの形質導入は、肺ホモジェネート（図18A）、気管支肺胞洗浄液（BAL、図18B）及び血清（図18C）中での、分泌型レポータータンパク質であるGaussialシフェラーゼの長期的発現（少なくとも12カ月）をもたらした。

【0193】

A1ATの高レベルの発現が、インビボでのAAT（A1AT）遺伝子のレンチウイルス媒介性導入（図19）後に肺ホモジェネート、BAL及び血清中で観察され、対応する陰性（PBS）対照と比較して、肺ホモジェネート及びBAL中ではAAT（A1AT）発現の100倍の増加が観察された。AAT（A1AT）発現の有意な増加（少なくとも1桁分）は、血清中でも観察された。

【0194】

さらに、アルファー1-アンチトリプシンの長期的発現（少なくとも90日）が、インビボでのAAT（A1AT）遺伝子のレンチウイルス媒介性遺伝子導入後に肺ホモジェネート（図20A）、BAL（図20B）及び血清（図20C）中で観察された。

【実施例19】

【0195】

尿素アッセイ

C57b1/6マウス（n=5/群）を、10日間隔で3用量のSIV1 hCEF-sohAATで処置した（100μl/用量、 6.8×10^7 TTU；合計用量 2.4×10^8 TTU）。対照動物には、各投薬点で100μlの滅菌PBS（試験において用いられるレンチウイルス産生バッチの主な構成成分）を注入した。

【0196】

3回目の用量の10日後、動物を屠殺し、肺組織ホモジェネート、気管支肺胞洗浄液及

10

20

30

40

50

び血清をA 1 A T発現について分析した。

【0197】

尿素アッセイ (Abcam社、Cambridge、UK) を、製造業者の指示書にしたがって実施した。

【0198】

第1に、マウス血清及びBAL液試料の連続希釈液を調製し、さらなる実験における使用にとって適切な希釈率を決定するために分析した。

【0199】

第2に、単一のマウス由来の対応する血清及びBAL液試料 ($n = 14$) を分析して、上皮被覆液に対するBALの希釈効果と等価な、血清及びBAL液中の尿素濃度間の倍数差を算出した (Rennard SI et al, J Appl Physiol (1985).1986 Feb;60(2):532-8に記載のように)。BALの平均希釈率は41倍 (24~88倍の範囲) であった。

【0200】

この希釈効果を考慮して、上皮被覆液中のAAT (A 1 A T) の濃度を算出した。具体的には、気管支肺胞洗浄液中のAATの濃度に希釈係数を掛けて、上皮被覆液中の「真の」AAT濃度の見積もり値を提供した。

【0201】

上皮被覆液 (ELF、すなわち、肺中の気道及び空隙を被覆する流体) 中のATT (A 1 A T) の「防御」標的レベルは $70 \mu\text{g}/\text{ml}$ ($200 \mu\text{g}/\text{ml}$ のELF中のATT (A 1 A T) の「正常」標的レベルと比較) である。図21に示されるように、上皮被覆液中のアルファ-1-アンチトリプシンの治療レベルは、インビボでのATT (A 1 A T) レンチウイルス媒介性遺伝子導入に続いた。

【実施例20】

【0202】

FVIIIのためのレンチウイルスベクターの生成

4つの異なるFVIIIレンチウイルスベクターを、SIV主鎖と、実施例2及び実施例3 (CFTRレンチウイルスについて) 並びに実施例15 (A 1 A Tレンチウイルスについて) に上記された5プラスミド法とを用いて調製した。プロモーター導入遺伝子プラスミドは、それぞれ、配列番号11~配列番号14を有する。

【0203】

SIV配列は、プロモーターとcDNAを除いて、CFTR構築物 (実施例2及び実施例3) と同一であった。ヒトサイトメガロウイルスプロモーター (CMV) 又は組織特異的hCEFIプロモーター/エンハンサーを、示されたように用いて (図22)、FVIII導入遺伝子の発現を駆動した。

【0204】

SIV-F/HN-FVIII-N6-coは、BDDドメインが欠失され、コドン最適化された226アミノ酸の6N-グリコシル化断片で置き換えられた野生型ヒトFVIII cDNAを含有していた。

【0205】

SIV-FVIII-V3は、226アミノ酸のグリコシル化部位が欠失され、Bドメイン内の6N-グリコシル化トリプルを発現する17アミノ酸のペプチドで置き換えられた野生型ヒトFVIII cDNAを含有する (McIntosh et al., Blood 2013 121(17); 3335-3344)。

【実施例21】

【0206】

インビボ及びインビトロでのモデルにおけるhFVIII抗原及び活性レベルの定量

マウスモデルにおけるヒトFVIII抗原レベルを、製造業者のプロトコールにしたがって酵素結合免疫吸着アッセイ (ELISA) により定量した。簡単に述べると、血漿、BAL及び肺を、Asserachrom (FVIII:Ag) Elisa (Stago Diagnostics社、France) を用いてFVIII抗原の存在について分析した。

【0207】

試料を1:2に希釈し、室温で2時間、マウスモノクローナル抗ヒト第VIII因子断片で被覆された96ウェルプレート上でインキュベートした。洗浄後、ペルオキシダーゼと結合した抗マウス二次抗体をプレートに添加し、RTで2時間、インキュベーションを実施した。hFVIII:Agレベルを、TMB基質を用いて450nmで分光光度的に決定した（データは示さない）。

【0208】

別のELISAアッセイを用いて、インビトロでのHEK293Tモデル（FVIII:C、Affinity Biological社、Canada）におけるFVIII活性を評価した。SIV-F/HN-FVIII-N6又はSIV-F/HN-FVIII-N3によるHEK293Tの形質導入の48及び72時間後に、上清を収集した。FVIII活性を、2連でアッセイされた50μlの上清を用いて製造業者の指示書に従うことにより評価した。陰性対照として、未処置のHEK293T細胞からの上清を試験した。hFVIII活性を、正常なヒトのプールされた血漿の連続希釈液を用いて生成された標準曲線から算出した（13th British Standard for blood coagulation Factor VIII concentrate, Human; NIBSC）。

10

【0209】

HEK293T細胞に、2つの異なるバッチのvGM142（バッチ1 - 5.9×10^8 TTU/ml及びバッチ2 - 2.8×10^8 TTU/ml）を形質導入した。HEK293T細胞に、3つの異なるMOI（MOI1; 10; 100）でvGM142バッチ1ベクター（図23A）及びvGM142バッチ2ベクター（図23B）を形質導入し、形質導入の48及び72時間後に収集した。

20

【0210】

図23から明らかなように、形質導入の48時間後と72時間後の両方において、vGM142のバッチ1とバッチ2の両方についてMOIの増大と共にFVIII活性の増大が観察された。さらに、FVIII活性は、試験したそれぞれのMOIについて48時間から72時間まで増大した。

【実施例22】

【0211】

マウス鼻へのFVIII及びluxレポーター遺伝子レンチウイルスベクターのインビボでの投与

30

マウス肺の形質導入：

全ての動物手順を、Animal Scientific Procedure Act（1986）の下でUK Home Office Project and Personalライセンス規則の条件及び制限にしたがって実施した。

【0212】

6～8週齢野生型C57BL/6雌マウス（Charles River社、UK）を、イソフルランを用いて麻酔し、以前に記載のように（Griesenbach et al., 2012）、Dulbeccoのリン酸緩衝生理食塩水（DPBS）中の100μlのウイルスを与え、FVIII抗原の存在を評価した。

【0213】

40

2つの実験（群1及び群2）において、マウスは3用量（1日おき）のSIV-F/HN-FVIII-N6（vGM142）を受け、1回目の用量の10日後に処分された。群1（n=4）を、 1.4×10^6 TTU/マウスの合計ベクター用量で処置した。群2（n=3）を、 1.57×10^8 TTU/マウスの合計ベクター用量で処置した。

【0214】

1つの実験（群3）において、マウスは12用量（1日おき）のSIV-F/HN-FVIII-N6（vGM142）で処置され、1回目の用量の28日後に処分した。群3（n=4）を、 3.36×10^8 TTU/マウスの合計ベクター用量で処置した。

【0215】

血漿、BAL液及び肺を収集した（実施例14に記載の通り）。簡単に述べると、マウ

50

スを、形質導入後の示された時点で屠殺した。次いで、血液を心臓から3. 2クエン酸三ナトリウム抗凝固剤収集チューブ中に収集した後、2000～2500 x gで遠心分離して、血漿を取得した。室温でマウス肺にPBS (500 μ l) の3連続設備を適用することにより、BAL液を収集した。上清を-80℃で保存した。肺を収集し、組織ホモジェナイゼーションの前に-80℃で保存した。

【0216】

次いで、FVIII発現の存在を評価した。FVIIIレベルを、SIV-F/HN-FVIII-N6処置後10及び／又は28日で3つの独立した実験において別々に収集された肺組織ホモジェネート(図24A)、BAL液(図24B)及び血漿(図24C)中で評価した。処置群間の複数の比較を用いる一元配置ANOVA(GraphPad Prism)を用いて分析を実施した(* * * * p<0.0001)。

10

【0217】

図24Aから明らかであるように、3つ全ての処置群が、対応する対照(D-PBS)と比較して肺組織内のhFVIIIレベルの観察可能な増加をもたらした。群3の28日の処置は、群1及び群2の10日の処置と比較してhFVIII発現の有意な増加をもたらした。同様の結果が、BAL液試料について観察されたが(図24B)、これらの試料中では、群1と比較して群2においてhFVIIIレベルも有意に増加していた。群3処置は、血漿中のhFVIIIレベルの有意な増加をもたらした(図24C)。

【実施例23】

【0218】

本発明によるレンチウイルスベクターの製造方法

HEK293細胞を、Freestyle Expression Media(化学的に規定された、動物源及びタンパク質非含有)中で浮遊状態で増殖させ、細胞数をモニタリングする。グルコース濃度を決定し、約35mMまで滴定する。pDNA/PEIPro(商標)のトランスフェクション混合物を調製し、細胞を0.33mgのpDNA/1E9細胞でトランスフェクトした。

20

【0219】

細胞数を再度モニタリングし、さらなるFreestyle Expression Mediaを添加する。グルコース濃度を再度決定し、約35mMまで滴定する。5 μ /mLのBenzonase(登録商標)を添加することができ、3段階のインラインウイルス清澄化を実施する。Benzonase(登録商標)を添加した後、TrypLE Select(商標)を添加する。ウイルスを0℃に冷却し、その後のステップの全部について湿った氷上で保持する。非ウイルス粒子状物質を濾過した後(mPES 0.45 μ mフィルター)、ウイルスをMustang(登録商標)QXT(清澄化されたウイルス1Lあたり3mLの膜)上にロードした後、0.15M NaCl Tris pH7.5で洗浄し、1.0M NaCl Tris pH7.5で溶出する。ウイルス画分を収集し、Freestyle培地を用いて0.1～0.2初期容量に希釈する。上記で添加しなかった場合、TrypLE Select(商標)をここで添加することができ、上記に加えて、又は上記の代わりに、この段階でBenzonase(登録商標)を添加してもよい。

30

【0220】

Spectrum接線流濾過(TFF)を実施し(約0.1～0.05初期容量までのUF=HV; DF保持液×5製剤化バッファーに対するHV; 約0.001～0.002初期容量までのUF)、保持液を収集する。2回目のTFFステップを実施し、DF及び／又は最後のUFに関する少ない方のTFF単位を用いることができる。さらなるステップは、混合様式/SEC及び0.45 μ m又は0.2 μ m滅菌濾過を含んでもよい。

40

【0221】

図11は、F/HN SIVベクターの産生及び精製を記載する。F/HN SIVベクターを、本発明の拡張可能な方法を用いて、pH制御されたWAVE Bioreactors(GE社)中、1Lスケールで浮遊状態で増殖させた293T細胞の5プラスミド(pDNA)PEI媒介性一過的トランスフェクションにより産生した。ベクターを、深層濾過/エンド濾過(GE社/Pall社)により清澄化し、夾雑する核酸をBenzonase(登録商標)(Merck社)を用

50

いて除去し、ベクターをTrypLE Select（商標）（Life Technology社）で活性化し、陰イオン交換膜クロマトグラフィー（Pall社）及び接線流濾過（Spectrum社）により精製及び濃縮した。全てのプロセス容器、容器及びカラムは、単回使用のc G M P準拋物であった。プラスミドDNAを除く全ての試薬は、動物源を含まないc G M P準拋物であった。様々なベクター構成（導入遺伝子プロモーター、導入遺伝子、インテグラーゼ状態）からのデータを示す。物理的及び機能的力価を、Q-P C Rを用いて決定した。

【0222】

上記の図11の説明で考察される本発明のこの例示的方法の結果を参照されたい。

【0223】

配列番号の説明

配列番号1	図1Aで定義されるプラスミド (pDNA1 pGM326)	10
配列番号2	図1Bで定義されるプラスミド (pDNA2a pGM297)	
配列番号3	図1Cで定義されるプラスミド (pDNA2b pGM299)	
配列番号4	図1Dで定義されるプラスミド (pDNA3a pGM301)	
配列番号5	図1Eで定義されるプラスミド (pDNA3b pGM303)	
配列番号6	例示されるh C E Fプロモーター	
配列番号7	例示されるC F T R導入遺伝子 (s o C F T R 2)	
配列番号8	例示されるW P R Eコンピテント (m W P R E)	
配列番号9	図15で定義されるF/HN-S I V-h C E F-s o A 1 A Tプラスミド (pDNA1 pGM407)	20
配列番号10	図15で定義されるF/HN-S I V-h C E F-s o g L u xプラスミド (pDNA1 pGM358)	
配列番号11	図22Cで定義されるF/HN-S I V-C M V-H F V I I I-V 3プラスミド (pDNA1 pGM411)	
配列番号12	図22Dで定義されるF/HN-S I V-h C E F-H F V I I I-V 3プラスミド (pDNA1 pGM413)	
配列番号13	図22Eで定義されるF/HN-S I V-C M V-H F V I I I-N 6-c oプラスミド (pDNA1 pGM412)	
配列番号14	図22Fで定義されるF/HN-S I V-h C E F-H F V I I I-N 6-c oプラスミド (pDNA1 pGM414)	30
配列番号15	例示されるA 1 A T導入遺伝子	
配列番号16	例示されるF V I I I導入遺伝子 (N 6)	
配列番号17	例示されるC M Vプロモーター	
配列番号18	pCAGGS-Fct4の構築のためのプライマー	
配列番号19	pCAGGS-Fct4の構築のためのプライマー	
配列番号20	pCAGGS-Fct4の構築のためのプライマー	
配列番号21	pCAGGS-Fct4の構築のためのプライマー	
配列番号22	pCAGGS-Fct4の構築のためのプライマー	
配列番号23	pCAGGS-Fct4の構築のためのプライマー	
配列番号24	pCAGGS-SIVct+HNの構築のためのプライマー	40
配列番号25	pCAGGS-SIVct+HNの構築のためのプライマー	
配列番号26	例示されるA 1 A T導入遺伝子に対する相補鎖	
配列番号27	例示されるA 1 A 1ペプチド	
配列番号28	例示されるF V I I I導入遺伝子 (N 6) に対する相補鎖	
配列番号29	例示されるF V I I Iペプチド (N 6)	
配列番号30	例示されるF V I I I導入遺伝子 (V 3)	
配列番号31	例示されるF V I I I導入遺伝子 (V 3) に対する相補鎖	
配列番号32	例示されるF V I I Iペプチド (V 3)	
配列番号33	例示されるC M Vプロモーターに対する相補鎖	

【0224】

50

配列

配列番号 1

1 GGTACCTCAA TATTGGCCAT TAGCCATATT ATTCATTGGT TATATAGCAT
 AAATCAATAT
 61 TGGCTATTGG CCATTGCATA CGTTGTATCT ATATCATAAT ATGTACATTT
 ATATTGGCTC
 121 ATGTCCAATA TGACCGCCAT GTTGGCATTG ATTATTGACT AGTTATTAAT
 AGTAATCAAT
 181 TACGGGGTCA TTAGTTCATA GCCCATATAT GGAGTTCCGC GTTACATAAC
 TTACGGTAAA
 241 TGGCCCGCCT GGCTGACCGC CCAACGACCC CCGCCCATTG ACGTCAATAA
 TGACGTATGT
 301 TCCCATAGTA ACGCCAATAG GGACTTTCCA TTGACGTCAA TGGGTGGAGT
 ATTTACGGTA
 361 AACTGCCCAC TTGGCAGTAC ATCAAGTGTA TCATATGCCA AGTCCGCCCC
 CTATTGACGT
 421 CAATGACGGT AAATGGCCCG CCTGGCATTG TGCCAGTAC ATGACCTTAC
 GGGACTTTCC
 481 TACTTGGCAG TACATCTACG TATTAGTCAT CGCTATTACC ATGGTGTATGC
 GGTTTTGGCA
 541 GTACACCAAT GGGCGTGGAT AGCGGTTTGA CTCACGGGGA TTTCCAAGTC
 TCCACCCCAT
 601 TGACGTCAAT GGGAGTTTGT TTTGGCACCA AAATCAACGG GACTTTCCAA
 AATGTCGTAA
 661 CAACTGCGAT CGCCCGCCCC GTTGACGCAA ATGGGCGGTA GGCGTGTACG
 GTGGGAGGTC
 721 TATATAAGCA GAGCTCGCTG GCTTGTAAC T CAGTCTCTTA CTAGGAGACC
 AGCTTGAGCC
 781 TGGGTGTTTCG CTGTTAGCC TAACCTGGTT GGCCACCAGG GGTAAGGACT
 CCTTGGCTTA
 841 GAAAGCTAAT AAAGTTGCCT GCATTAGAGC TTATCTGAGT CAAGTGTCTCT
 CATTGACGCC
 901 TCACTCTCTT GAACGGGAAT CTTCTTACT GGGTTCTCTC TCTGACCCAG
 GCGAGAGAAA
 961 CTCCAGCAGT GGCGCCCGAA CAGGGACTTG AGTGAGAGTG TAGGCACGTA
 CAGCTGAGAA
 1021 GGCGTCGGAC GCGAAGGAAG CGCGGGGTGC GACGCGACCA AGAAGGAGAC
 TTGGTGAGTA
 1081 GGCTTCTCGA GTGCCGGGAA AAAGCTCGAG CCTAGTTAGA GGAAGTAGGAG
 AGGCCGTAGC
 1141 CGTAACTACT CTTGGGCAAG TAGGGCAGGC GGTGGGTACG CAATGGGGGC
 GGCTACCTCA
 1201 GCACTAAATA GGAGACAATT AGACCAATTT GAGAAAATAC GACTTCGCCC
 GAACGGAAAG
 1261 AAAAAGTACC AAATTAAACA TTAAATATGG GCAGGCAAGG AGATGGAGCG
 CTTGCGCCTC
 1321 CATGAGAGGT TGTTGGAGAC AGAGGAGGGG TGTAAGAGAA TCATAGAAGT
 CCTTACCCC
 1381 CTAGAACCAA CAGGATCGGA GGGCTTAAAA AGTCTGTTCA ATCTTGTGTG
 CGTGCTATAT
 1441 TGCTTGACA AGGAACAGAA AGTGAAAGAC ACAGAGGAAG CAGTAGCAAC
 AGTAAGACAA
 1501 CACTGCCATC TAGTGAAAA AGAAAAAGT GCAACAGAGA CATCTAGTGG
 AAAAAAGAAA
 1561 AATGACAAGG GAATAGCAGC GCCACCTGGT GGCAGTCAGA ATTTTCCAGC
 GCAACAACAA

10

20

30

40

1621 GGAAATGCCT GGGTACATGT ACCCTTGTCA CCGCGCACCT TAAATGCGTG
 GGTAAAAGCA
 1681 GTAGAGGAGA AAAAATTTGG AGCAGAAATA GTACCCATTT TTTTGTTCATCA
 AGCCCTATCG
 1741 AATTCCTCGTT TGTGCTAGGG TTCTTAGGCT TCTTGCGGGC TGCTGGAACCT
 GCAATGGGAG
 1801 CAGCGGCGAC AGCCCTGACG GTCCAGTCTC AGCATTTGCT TGCTGGGATA
 CTGCAGCAGC
 1861 AGAAGAATCT GCTGGCGGCT GTGGAGGCTC AACAGCAGAT GTTGAAGCTG
 ACCATTTGGG
 1921 GTGTTAAAAA CCTCAATGCC CGCGTCACAG CCCTTGAGAA GTACCTAGAG
 GATCAGGCAC
 1981 GACTAACTC CTGGGGGTGC GCATGGAAAC AAGTATGTCA TACCACAGTG
 GAGTGGCCCT
 2041 GGACAAATCG GACTCCGGAT TGGCAAAATA TGACTTGGTT GGAGTGGGAA
 AGACAAATAG
 2101 CTGATTTGGA AAGCAACATT ACGAGACAAT TAGTGAAGGC TAGAGAACAA
 GAGGAAAAGA
 2161 ATCTAGATGC CTATCAGAAG TTAAGTAGTT GGTCAGATTT CTGGTCTTGG
 TTCGATTTCT
 2221 CAAAATGGCT TAACATTTTA AAAATGGGAT TTTTAGTAAT AGTAGGAATA
 ATAGGGTTAA
 2281 GATTACTTTA CACAGTATAT GGATGTATAG TGAGGGTTAG GCAGGGATAT
 GTTCTCTAT
 2341 CTCCACAGAT CCATATCCGC GGCAATTTTA AAAGAAAGGG AGGAATAGGG
 GGACAGACTT
 2401 CAGCAGAGAG ACTAATTAAT ATAATAACAA CACAATTAGA AATACAACAT
 TTACAAACCA
 2461 AAATTCAAAA AATTTTAAAT TTTAGAGCCG CGGAGATCTG TTACATAACT
 TATGGTAAAT
 2521 GGCCTGCCTG GCTGACTGCC CAATGACCCC TGCCCAATGA TGTCAATAAT
 GATGTATGTT
 2581 CCCATGTAAT GCCAATAGGG ACTTTCCATT GATGTCAATG GGTGGAGTAT
 TTATGGTAAC
 2641 TGCCCACTTG GCAGTACATC AAGTGTATCA TATGCCAAGT ATGCCCCCTA
 TTGATGTCAA
 2701 TGATGGTAAA TGGCCTGCCT GGCATTATGC CCAGTACATG ACCTTATGGG
 ACTTTCCTAC
 2761 TTGGCAGTAC ATCTATGTAT TAGTCATTGC TATTACCATG GGAATTCACT
 AGTGGAGAAG
 2821 AGCATGCTTG AGGGCTGAGT GCCCCTCAGT GGGCAGAGAG CACATGGCCC
 ACAGTCCCTG
 2881 AGAAGTTGGG GGGAGGGGTG GGCAATTGAA CTGGTGCCTA GAGAAGGTGG
 GGCTTGGGTA
 2941 AACTGGGAAA GTGATGTGGT GTACTGGCTC CACCTTTTTC CCCAGGGTGG
 GGGAGAACCA
 3001 TATATAAGTG CAGTAGTCTC TGTGAACATT CAAGCTTCTG CCTTCTCCCT
 CCTGTGAGTT
 3061 TGCTAGCCAC CATGCAGAGA AGCCCTCTGG AGAAGGCCTC TGTGGTGAGC
 AAGCTGTTCT
 3121 TCAGCTGGAC CAGGCCCATC CTGAGGAAGG GCTACAGGCA GAGACTGGAG
 CTGTCTGACA
 3181 TCTACCAGAT CCCCTCTGTG GACTCTGCTG ACAACCTGTC TGAGAAGCTG
 GAGAGGGAGT
 3241 GGGATAGAGA GCTGGCCAGC AAGAAGAACC CCAAGCTGAT CAATGCCCTG
 AGGAGATGCT
 3301 TCTTCTGGAG ATTCATGTTC TATGGCATCT TCCTGTACCT GGGGGAAGTG
 ACCAAGGCTG

10

20

30

40

3361 TGCAGCCTCT GCTGCTGGGC AGAATCATTG CCAGCTATGA CCCTGACAAC
 AAGGAGGAGA
 3421 GGAGCATTGC CATCTACCTG GGCATTGGCC TGTGCCTGCT GTTCATTGTG
 AGGACCCTGC
 3481 TGCTGCACCC TGCCATCTTT GGCCTGCACC ACATTGGCAT GCAGATGAGG
 ATTGCCATGT
 3541 TCAGCCTGAT CTACAAGAAA ACCCTGAAGC TGTCCAGCAG AGTGCTGGAC
 AAGATCAGCA
 3601 TTGGCCAGCT GGTGAGCCTG CTGAGCAACA ACCTGAACAA GTTTGATGAG
 GGCCTGGCCC
 3661 TGGCCCACTT TGTGTGGATT GCCCCTCTGC AGGTGGCCCT GCTGATGGGC
 CTGATTTGGG
 3721 AGCTGCTGCA GGCCTCTGCC TTTTGTGGCC TGGGCTTCCT GATTGTGCTG
 GCCCTGTTTC
 3781 AGGCTGGCCT GGGCAGGATG ATGATGAAGT ACAGGGACCA GAGGGCAGGC
 AAGATCAGTG
 3841 AGAGGCTGGT GATCACCTCT GAGATGATTG AGAACATCCA GTCTGTGAAG
 GCCTACTGTT
 3901 GGGAGGAAGC TATGGAGAAG ATGATTGAAA ACCTGAGGCA GACAGAGCTG
 AAGCTGACCA
 3961 GGAAGGCTGC CTATGTGAGA TACTTCAACA GCTCTGCCTT CTTCTTCTCT
 GGCTTCTTTG
 4021 TGGTGTTCCT GTCTGTGCTG CCCTATGCCC TGATCAAGGG GATCATCCTG
 AGAAAGATTT
 4081 TCACCACCAT CAGCTTCTGC ATTGTGCTGA GGATGGCTGT GACCAGACAG
 TTCCCCTGGG
 4141 CTGTGCAGAC CTGGTATGAC AGCCTGGGGG CCATCAACAA GATCCAGGAC
 TTCCTGCAGA
 4201 AGCAGGAGTA CAAGACCCTG GAGTACAACC TGACCACCAC AGAAGTGGTG
 ATGGAGAATG
 4261 TGACAGCCTT CTGGGAGGAG GGCTTTGGGG AGCTGTTTGA GAAGGCCAAG
 CAGAACAACA
 4321 ACAACAGAAA GACCAGCAAT GGGGATGACT CCCTGTTCTT CTCCAACCTC
 TCCTGCTGG
 4381 GCACACCTGT GCTGAAGGAC ATCAACTTCA AGATTGAGAG GGGGCAGCTG
 CTGGCTGTGG
 4441 CTGGATCTAC AGGGGCTGGC AAGACCAGCC TGCTGATGAT GATCATGGGG
 GAGCTGGAGC
 4501 CTTCTGAGGG CAAGATCAAG CACTCTGGCA GGATCAGCTT TTGCAGCCAG
 TTCAGCTGGA
 4561 TCATGCCTGG CACCATCAAG GAGAACATCA TCTTTGGAGT GAGCTATGAT
 GAGTACAGAT
 4621 ACAGGAGTGT GATCAAGGCC TGCCAGCTGG AGGAGGACAT CAGCAAGTTT
 GCTGAGAAGG
 4681 ACAACATTGT GCTGGGGGAG GGAGGCATTA CACTGTCTGG GGGCCAGAGA
 GCCAGAATCA
 4741 GCCTGGCCAG GGCTGTGTAC AAGGATGCTG ACCTGTACCT GCTGGACTCC
 CCCTTTGGCT
 4801 ACCTGGATGT GCTGACAGAG AAGGAGATTT TTGAGAGCTG TGTGTGCAAG
 CTGATGGCCA
 4861 ACAAGACCAG AATCCTGGTG ACCAGCAAGA TGGAGCACCT GAAGAAGGCT
 GACAAGATCC
 4921 TGATCCTGCA TGAGGGCAGC AGCTACTTCT ATGGGACCTT CTCTGAGCTG
 CAGAACCCTG
 4981 AGCCTGACTT CAGCTCTAAG CTGATGGGCT GTGACAGCTT TGACCAGTTC
 TCTGCTGAGA
 5041 GGAGGAACAG CATCCTGACA GAGACCCTGC ACAGATTCAG CCTGGAGGGA
 GATGCCCCCTG

10

20

30

40

5101 TGAGCTGGAC AGAGACCAAG AAGCAGAGCT TCAAGCAGAC AGGGGAGTTT
 GGGGAGAAGA
 5161 GGAAGAACTC CATCCTGAAC CCCATCAACA GCATCAGGAA GTTCAGCATT
 GTGCAGAAAA
 5221 CCCCCCTGCA GATGAATGGC ATTGAGGAAG ATTCTGATGA GCCCCTGGAG
 AGGAGACTGA
 5281 GCCTGGTGCC TGATTCTGAG CAGGGAGAGG CCATCCTGCC TAGGATCTCT
 GTGATCAGCA
 5341 CAGGCCCTAC ACTGCAGGCC AGAAGGAGGC AGTCTGTGCT GAACCTGATG
 ACCCACTCTG
 5401 TGAACCAGGG CCAGAACATC CACAGGAAAA CCACAGCCTC CACCAGGAAA
 GTGAGCCTGG
 5461 CCCCTCAGGC CAATCTGACA GAGCTGGACA TCTACAGCAG GAGGCTGTCT
 CAGGAGACAG
 5521 GCCTGGAGAT TTCTGAGGAG ATCAATGAGG AGGACCTGAA AGAGTGCTTC
 TTTGATGACA
 5581 TGGAGAGCAT CCCTGCTGTG ACCACCTGGA ACACCTACCT GAGATACATC
 ACAGTGCACA
 5641 AGAGCCTGAT CTTTGTGCTG ATCTGGTGCC TGGTGATCTT CCTGGCTGAA
 GTGGCTGCCT
 5701 CTCTGGTGGT GCTGTGGCTG CTGGGAAACA CCCCCTGCA GGACAAGGGC
 AACAGCACCC
 5761 ACAGCAGGAA CAACAGCTAT GCTGTGATCA TCACCTCCAC CTCCAGCTAC
 TATGTGTTCT
 5821 ACATCTATGT GGGAGTGGCT GATACCCTGC TGGCTATGGG CTTCTTTAGA
 GGCCTGCCCC
 5881 TGGTGACAC ACTGATCACA GTGAGCAAGA TCCTCCACCA CAAGATGCTG
 CACTCTGTGC
 5941 TGCAGGCTCC TATGAGCACC CTGAATACCC TGAAGGCTGG GGGCATCCTG
 AACAGATTCT
 6001 CCAAGGATAT TGCCATCCTG GATGACCTGC TGCTCTCAC CATCTTTGAC
 TTCATCCAGC
 6061 TGCTGCTGAT TGTGATTGGG GCCATTGCTG TGGTGGCAGT GCTGCAGCCC
 TACATCTTTG
 6121 TGGCCACAGT GCCTGTGATT GTGGCCTTCA TCATGCTGAG GGCCTACTTT
 CTGCAGACCT
 6181 CCCAGCAGCT GAAGCAGCTG GAGTCTGAGG GCAGAAGCCC CATCTTCACC
 CACCTGGTGA
 6241 CAAGCCTGAA GGGCCTGTGG ACCCTGAGAG CCTTTGGCAG GCAGCCCTAC
 TTTGAGACCC
 6301 TGTTCCACAA GGCCCTGAAC CTGCACACAG CCAACTGGTT CCTCTACCTG
 TCCACCCTGA
 6361 GATGGTTCCA GATGAGAATT GAGATGATCT TTGTCATCTT CTTCAATTGCT
 GTGACCTTCA
 6421 TCAGCATTCT GACCACAGGA GAGGGAGAGG GCAGAGTGGG CATTATCCTG
 ACCCTGGCCA
 6481 TGAACATCAT GAGCACACTG CAGTGGGCAG TGAACAGCAG CATTGATGTG
 GACAGCCTGA
 6541 TGAGGAGTGT GAGCAGAGTG TTCAAGTTCA TTGATATGCC CACAGAGGGC
 AAGCCTACCA
 6601 AGAGCACCAA GCCCTACAAG AATGGCCAGC TGAGCAAAGT GATGATCATT
 GAGAACAGCC
 6661 ATGTGAAGAA GGATGATATC TGGCCCAGTG GAGGCCAGAT GACAGTGAAG
 GACCTGACAG
 6721 CCAAGTACAC AGAGGGGGGC AATGCTATCC TGGAGAACAT CTCCTTCAGC
 ATCTCCCCTG
 6781 GCCAGAGAGT GGGACTGCTG GGAAGAACAG GCTCTGGCAA GTCTACCCTG
 CTGTCTGCCT

10

20

30

40

6841 TCCTGAGGCT GCTGAACACA GAGGGAGAGA TCCAGATTGA TGGAGTGTCC
 TGGGACAGCA
 6901 TCACACTGCA GCAGTGGAGG AAGGCCTTTG GTGTGATCCC CCAGAAAGTG
 TTCATCTTCA
 6961 GTGGCACCTT CAGGAAGAAC CTGGACCCCT ATGAGCAGTG GTCTGACCAG
 GAGATTTGGA
 7021 AAGTGGCTGA TGAAGTGGGC CTGAGAAGTG TGATTGAGCA GTTCCCTGGC
 AAGCTGGACT
 7081 TTGTCTGGT GGATGGGGGC TGTGTGCTGA GCCATGGCCA CAAGCAGCTG
 ATGTGCCTGG
 7141 CCAGATCAGT GCTGAGCAAG GCCAAGATCC TGCTGCTGGA TGAGCCTTCT
 GCCCACCTGG
 7201 ATCCTGTGAC CTACCAGATC ATCAGGAGGA CCCTCAAGCA GGCCTTTGCT
 GACTGCACAG
 7261 TCATCCTGTG TGAGCACAGG ATTGAGGCCA TGCTGGAGTG CCAGCAGTTC
 CTGGTGATTG
 7321 AGGAGAACAA AGTGAGGCAG TATGACAGCA TCCAGAAGCT GCTGAATGAG
 AGGAGCCTGT
 7381 TCAGGCAGGC CATCAGCCCC TCTGATAGAG TGAAGCTGTT CCCCCACAGG
 AACAGCTCCA
 7441 AGTGCAAGAG CAAGCCCCAG ATTGCTGCCC TGAAGGAGGA GACAGAGGAG
 GAAGTGCAGG
 7501 ACACCAGGCT GTGAGGGCCC AATCAACCTC TGGATTACAA AATTTGTGAA
 AGATTGACTG
 7561 GTATTCTTAA CTATGTTGCT CCTTTTACGC TATGTGGATA CGCTGCTTTA
 ATGCCTTTGT
 7621 ATCATGCTAT TGCTTCCCGT ATGGCTTTCA TTTTCTCCTC CTTGTATAAA
 TCCTGGTTGC
 7681 TGTCTCTTTA TGAGGAGTTG TGGCCCGTTG TCAGGCAACG TGGCGTGGTG
 TGCACTGTGT
 7741 TTGCTGACGC AACCCCCACT GGTTGGGGCA TTGCCACCAC CTGTCAGCTC
 CTTTCCGGGA
 7801 CTTTCGCTTT CCCCCCCTT ATTGCCACGG CGGAATCAT CGCCGCTGCTC
 CTTGCCCGCT
 7861 GCTGGACAGG GGCTCGGCTG TTGGGCACTG ACAATTCCGT GGTGTTGTCTG
 GGGAAATCAT
 7921 CGTCCTTTCC TTGGCTGCTC GCCTGTGTTG CCACCTGGAT TCTGCGCGGG
 ACGTCCTTCT
 7981 GCTACGTCCC TTCGGCCCTC AATCCAGCGG ACCTTCCTTC CCGCGGCCTG
 CTGCCGGCTC
 8041 TGCGGCCTCT TCCGCTCTT CGCCTTCGCC CTCAGACGAG TCGGATCTCC
 CTTTGGGCGG
 8101 CCTCCCCGCA AGCTTCGCAC TTTTAAAAG AAAAGGGAGG ACTGGATGGG
 ATTTATTACT
 8161 CCGATAGGAC GCTGGCTTGT AACTCAGTCT CTTACTAGGA GACCAGCTTG
 AGCCTGGGTG
 8221 TTCGCTGGTT AGCCTAACCT GGTTGGCCAC CAGGGGTAAG GACTCCTTGG
 CTTAGAAAGC
 8281 TAATAAACTT GCCTGCATTA GAGCTCTTAC GCGTCCCGGG CTCGAGATCC
 GCATCTCAAT
 8341 TAGTCAGCAA CCATAGTCCC GCCCCTAACT CCGCCCATCC CGCCCCTAAC
 TCCGCCAGT
 8401 TCCGCCATT CTCCGCCCA TGGCTGACTA ATTTTTTTTA TTTATGCAGA
 GGCCGAGGCC
 8461 GCCTCGGCCT CTGAGCTATT CCAGAAGTAG TGAGGAGGCT TTTTGGAGG
 CCTAGGCTTT
 8521 TGCAAAAAGC TAACTTGTTT ATTCAGCTT ATAATGGTTA CAAATAAAGC
 AATAGCATCA

10

20

30

40

8581 CAAATTTTCAC AAATAAAGCA TTTTTTTCAC TGCATTCTAG TTGTGGTTTG
 TCCAAACTCA
 8641 TCAATGTATC TTATCATGTC TGTCCGCTTC CTCGCTCACT GACTCGCTGC
 GCTCGGTTCGT
 8701 TCGGCTGCGG CGAGCGGTAT CAGCTCACTC AAAGGCGGTA ATACGGTTAT
 CCACAGAATC
 8761 AGGGGATAAC GCAGGAAAGA ACATGTGAGC AAAAGGCCAG CAAAAGGCCA
 GGAACCGTAA
 8821 AAAGGCCGCG TTGCTGGCGT TTTTCCATAG GCTCCGCCCC CCTGACGAGC
 ATCACAAAAA
 8881 TCGACGCTCA AGTCAGAGGT GGCGAAACCC GACAGGACTA TAAAGATACC
 AGGCGTTTCC
 8941 CCCTGGAAGC TCCCTCGTGC GCTCTCCTGT TCCGACCCTG CCGCTTACCG
 GATACCTGTC
 9001 CGCCTTTCTC CCTTCGGGAA GCGTGCGCT TTCTCATAGC TCACGCTGTA
 GGTATCTCAG
 9061 TTCGGTGTAG GTCGTTTCGT CCAAGCTGGG CTGTGTGCAC GAACCCCCCG
 TTCAGCCCGA
 9121 CCGCTGCGCC TTATCCGGTA ACTATCGTCT TGAGTCCAAC CCGGTAAGAC
 ACGACTTATC
 9181 GCCACTGGCA GCAGCCACTG GTAACAGGAT TAGCAGAGCG AGGTATGTAG
 GCGGTGCTAC
 9241 AGAGTTCTTG AAGTGGTGGC CTAACACGG CTACACTAGA AGAACAGTAT
 TTGGTATCTG
 9301 CGCTCTGCTG AAGCCAGTTA CCTTCGGAAA AAGAGTTGGT AGCTCTTGAT
 CCGGCAAACA
 9361 AACCACCGCT GGTAGCGGTG GTTTTTTTGT TTGCAAGCAG CAGATTACGC
 GCAGAAAAAA
 9421 AGGATCTCAA GAAGATCCTT TGATCTTTTC TACGGGGTCT GACGCTCAGT
 GGAACGAAAA
 9481 CTCACGTTAA GGGATTTTGG TCATGAGATT ATCAAAAAGG ATCTTCACCT
 AGATCCTTTT
 9541 AAATTAAAAA TGAAGTTTTA AATCAATCTA AAGTATATAT GAGTAAACTT
 GGTCTGACAG
 9601 TTAGAAAAAC TCATCGAGCA TCAAATGAAA CTGCAATTTA TTCATATCAG
 GATTATCAAT
 9661 ACCATATTTT TGAAAAAGCC GTTTCTGTAA TGAAGGAGAA AACTCACCGA
 GGCAGTTCCA
 9721 TAGGATGGCA AGATCCTGGT ATCGGTCTGC GATTCCGACT CGTCCAACAT
 CAATACAACC
 9781 TATTAATTTT CCCTCGTCAA AAATAAGGTT ATCAAGTGAG AAATCACCAT
 GAGTGACGAC
 9841 TGAATCCGGT GAGAATGGCA ACAGCTTATG CATTTCTTTC CAGACTTGTT
 CAACAGGCCA
 9901 GCCATTACGC TCGTCATCAA AATCACTCGC ATCAACCAA CCGTTATTCA
 TTCGTGATTG
 9961 CGCCTGAGCG AGACGAAATA CGCGATCGCT GTTAAAAGGA CAATTACAAA
 CAGGAATCGA
 10021 ATGCAACCGG CGCAGGAACA CTGCCAGCGC ATCAACAATA TTTTCACCTG
 AATCAGGATA
 10081 TTCTTCTAAT ACCTGGAATG CTGTTTTTCC GGGGATCGCA GTGGTGAGTA
 ACCATGCATC
 10141 ATCAGGAGTA CGGATAAAAT GCTTGATGGT CGGAAGAGGC ATAAATTCCG
 TCAGCCAGTT
 10201 TAGTCTGACC ATCTCATCTG TAACATCATT GGCAACGCTA CCTTTGCCAT
 GTTTCAGAAA
 10261 CAACTCTGGC GCATCGGGCT TCCCATACAA TCGATAGATT GTCGCACCTG
 ATTGCCCGAC

10

20

30

40

10321 ATTATCGCGA GCCCATTAT ACCCATATAA ATCAGCATCC ATGTTGGAAT
TTAATCGCGG
10381 CCTAGAGCAA GACGTTTCCC GTTGAATATG GCTCATAACA CCCCTTGTAT
TACTGTTTAT
10441 GTAAGCAGAC AGTTTTATTG TTCATGATGA TATATTTTTA TCTTGTGCAA
TGTAACATCA
10501 GAGATTTTGA GACACAACAA TTGGTCGACG GATCC

配列番号 2

1 GCTCGAGACT AGTGACTTGG TGAGTAGGCT TCGAGCCTAG TTAGAGGACT
AGGAGAGGCC
61 GTAGCCGTAA CTACTCTGGG CAAGTAGGGC AGGCGGTGGG TACGCAATGG
GGGCGGCTAC
121 CTCAGCACTA AATAGGAGAC AATTAGACCA ATTTGAGAAA ATACGACTTC
GCCCCAACGG
181 AAAGAAAAAG TACCAAATTA AACATTTAAT ATGGGCAGGC AAGGAGATGG
AGCGCTTCGG
241 CCTCCATGAG AGGTTGTTGG AGACAGAGGA GGGGTGTAAA AGAATCATAG
AAGTCCTCTA
301 CCCCTAGAA CCAACAGGAT CGGAGGGCTT AAAAAGTCTG TTCAATCTTG
TGTGCGTACT
361 ATATTGCTTG CACAAGGAAC AGAAAGTGAA AGACACAGAG GAAGCAGTAG
CAACAGTAAG
421 ACAACACTGC CATCTAGTGG AAAAAGAAAA AAGTGCAACA GAGACATCTA
GTGGACAAAA
481 GAAAAATGAC AAGGGAATAG CAGCGCCACC TGGTGGCAGT CAGAATTTTC
CAGCGCAACA
541 ACAAGGAAAT GCCTGGGTAC ATGTACCCTT GTCACCGCGC ACCTTAAATG
CGTGGGTAAA
601 AGCAGTAGAG GAGAAAAAAT TTGGAGCAGA AATAGTACCC ATGTTTCAAG
CCCTATCAGA
661 AGGCTGCACA CCCTATGACA TTAATCAGAT GCTTAATGTG CTAGGAGATC
ATCAAGGGGC
721 ATTACAAATA GTGAAAGAGA TCATTAATGA AGAAGCAGCC CAGTGGGATG
TAACACACCC
781 ACTACCCGCA GGACCCCTAC CAGCAGGACA GCTCAGGGAC CCTCGCGGCT
CAGATATAGC
841 AGGGACCACC AGCTCAGTAC AAGAACAGTT AGAATGGATC TATACTGCTA
ACCCCCGGGT
901 AGATGTAGGT GCCATCTACC GGAGATGGAT TATTCTAGGA CTTCAAAAGT
GTGTCAAAAT
961 GTACAACCCA GTATCAGTCC TAGACATTAG GCAGGGACCT AAAGAGCCCT
TCAAGGATTA
1021 TGTGGACAGA TTTTACAAGG CAATTAGAGC AGAACAAGCC TCAGGGGAAG
TGAAACAATG
1081 GATGACAGAA TCATTACTCA TTCAAAATGC TAATCCAGAT TGTAAGGTCA
TCCTGAAGGG
1141 CCTAGGAATG CACCCACCC TTGAAGAAAT GTTAACGGCT TGTCAGGGGG
TAGGAGGCCC
1201 AAGCTACAAA GCAAAAGTAA TGGCAGAAAT GATGCAGACC ATGCAAAATC
AAAACATGGT
1261 GCAGCAGGGA GGTCCAAAAA GACAAAGACC CCCACTAAGA TGTTATAATT
GTGGAAAATT
1321 TGGCCATATG CAAAGACAAT GTCCGGAACC AAGGAAAAACA AAATGTCTAA
AGTGTGAAAA
1381 ATTGGGACAC CTAGCAAAAG ACTGCAGGGG ACAGGTGAAT TTTTATAGGT
ATGGACGGTG

10

20

30

40

1441 GATGGGGGCA AAACCGAGAA ATTTTCCCGC CGCTACTCTT GGAGCGGAAC
 CGAGTGCGCC
 1501 TCCTCCACCG AGCGGCACCA CCCCATACGA CCCAGCAAAG AAGCTCCTGC
 AGCAATATGC
 1561 AGAGAAAGGG AAACAACTGA GGGAGCAAAA GAGGAATCCA CCGGCAATGA
 ATCCGGATTG
 1621 GACCGAGGGA TATTCTTTGA ACTCCCTCTT TGGAGAAGAC CAATAAAGAC
 AGTGTATATA
 1681 GAAGGGGTCC CCATTAAGGC ACTGCTAGAC ACAGGGGCAG ATGACACCAT
 AATTAAAGAA
 1741 AATGATTTAC AATTATCAGG TCCATGGAGA CCCAAAATTA TAGGGGGCAT
 AGGAGGAGGC
 1801 CTTAATGTAA AAGAATATAA CGACAGGGAA GTAAAAATAG AAGATAAAAT
 TTTGAGAGGA
 1861 ACAATATTGT TAGGAGCAAC TCCCATTAAT ATAATAGGTA GAAATTTGCT
 GGCCCCGGCA
 1921 GGTGCCCCGT TAGTAATGGG ACAATTATCA GAAAAAATTC CTGTCACACC
 TGTCAAATTG
 1981 AAGGAAGGGG CTCGGGGACC CTGTGTAAGA CAATGGCCTC TCTCTAAAGA
 GAAGATTGAA
 2041 GCTTTACAGG AAATATGTTC CCAATTAGAG CAGGAAGGAA AAATCAGTAG
 AGTAGGAGGA
 2101 GAAAATGCAT ACAATACCCC AATATTTTGC ATAAAGAAGA AGGACAAATC
 CCACTGGAGG
 2161 ATGCTAGTAG ACTTTAGAGA GTTAAATAAG GCAACCCAAG ATTTCTTTGA
 AGTGCAATTA
 2221 GGGATACCCC ACCCAGCAGG ATTAAGAAAG ATGAGACAGA TAACAGTTTT
 AGATGTAGGA
 2281 GACGCCTATT ATTCCATACC ATTGGATCCA AATTTTAGGA AATATACTGC
 TTTTACTATT
 2341 CCCACAGTGA ATAATCAGGG ACCCGGGATT AGGTATCAAT TCAACTGTCT
 CCCGCAAGGG
 2401 TGGAAAGGAT CTCCTACAAT CTTCCTAAAAT ACAGCAGCAT CCATTTTGGG
 GGAGATAAAA
 2461 AGAAACTTGC CAGCACTAAC CATTGTACAA TACATGGATG ATTTATGGGT
 AGGTTCTCAA
 2521 GAAAATGAAC ACACCCATGA CAAATTAGTA GAACAGTTAA GAACAAAATT
 ACAAGCCTGG
 2581 GGCTTAGAAA CCCAGAAAA GAAGGTGCAA AAAGAACCAC CTTATGAGTG
 GATGGGATAC
 2641 AAACCTTGGC CTCACAAATG GGAACCTAAGC AGAATACAAC TGGAGGAAAA
 AGATGAATGG
 2701 ACTGTCAATG ACATCCAGAA GTTAGTTGGG AAACCTAAATT GGGCAGCACA
 ATTGTATCCA
 2761 GGTCTTAGGA CCAAGAATAT ATGCAAGTTA ATTAGAGGAA AGAAAAATCT
 GTTAGAGCTA
 2821 GTGACTTGGA CACCTGAGGC AGAAGCTGAA TATGCAGAAA ATGCAGAGAT
 TCTTAAAACA
 2881 GAACAGGAAG GAACCTATTA CAAACCAGGA ATACCTATTA GGGCAGCAGT
 ACAGAAATTG
 2941 GAAGGAGGAC AGTGGAGTTA CCAATTCAA CAAGAAGGAC AAGTCTTGAA
 AGTAGGAAAA
 3001 TACACCAAGC AAAAGAACAC CCATACAAAT GAACTTCGCA CATTAGCTGG
 TTTAGTGCAG
 3061 AAGATTTGCA AAGAAGCTCT AGTTATTTGG GGGATATTAC CAGTTCTAGA
 ACTCCCGATA
 3121 GAAAGAGAGG TATGGGAACA ATGGTGGGCG GATTACTGGC AGGTAAGCTG
 GATTCCCGAA

10

20

30

40

3181 TGGGATTTTG TCAGCACCCC ACCTTTGCTC AAACATATGGT ACACATTAAC
 AAAAGAACCC
 3241 ATACCCAAGG AGGACGTTTA CTATGTAGAT GGAGCATGCA ACAGAAATTC
 AAAAGAAGGA
 3301 AAAGCAGGAT ACATCTCACA ATACGGAAAA CAGAGAGTAG AACATTAGA
 AAACACTACC
 3361 AATCAGCAAG CAGAATTAAC AGCTATAAAA ATGGCTTTGG AAGACAGTGG
 GCCTAATGTG
 3421 AACATAGTAA CAGACTCTCA ATATGCAATG GGAATTTTGA CAGCACAACC
 CACACAAAGT
 3481 GATTCAACCAT TAGTAGAGCA AATTATAGCC TTAATGATAC AAAAGCAACA
 AATATATTTG
 3541 CAGTGGGTAC CAGCACATAA AGGAATAGGA GGAAATGAGG AGATAGATAA
 ATTAGTGAGT
 3601 AAAGGCATTA GAAGAGTTTT ATTCTTAGAA AAAATAGAAG AAGCTCAAGA
 AGAGCATGAA
 3661 AGATATCATA ATAATTGGAA AAACCTAGCA GATACATATG GGCTTCCACA
 AATAGTAGCA
 3721 AAAGAGATAG TGGCCATGTG TCCAAAATGT CAGATAAAGG GAGAACCAGT
 GCATGGACAA
 3781 GTGGATGCCT CACCTGGAAC ATGGCAGATG GATTGTACTC ATCTAGAAGG
 AAAAGTAGTC
 3841 ATAGTTGCGG TCCATGTAGC CAGTGGATTTC ATAGAAGCAG AAGTCATACC
 TAGGGAAACA
 3901 GGAAAAGAAA CGGCAAAGTT TCTATTAAAA ATACTGAGTA GATGGCCTAT
 AACACAGTTA
 3961 CACACAGACA ATGGGCCTAA CTTTACCTCC CAAGAAGTGG CAGCAATATG
 TTGGTGGGGA
 4021 AAAATTGAAC ATACAACAGG TATACCATAT AACCCCCAAT CTCAAGGATC
 AATAGAAAGC
 4081 ATGAACAAAC AATTAAAAGA GATAATTGGG AAAATAAGAG ATGATTGCCA
 ATATACAGAG
 4141 ACAGCAGTAC TGATGGCTTG CCATATTAC AATTTTAAAA GAAAGGGAGG
 AATAGGGGGA
 4201 CAGACTTCAG CAGAGAGACT AATTAATATA ATAACAACAC AATTAGAAAT
 ACAACATTTA
 4261 CAAACCAAAA TTCAAAAAAT TTAAATTTT AGAGTCTACT ACAGAGAAGG
 GAGAGACCTT
 4321 GTGTGGAAAG GACCAGCACA ATTAATCTGG AAAGGGGAAG GAGCAGTGGT
 CCTCAAGGAC
 4381 GGAAGTGACC TAAAGTTGT ACCAAGAAGG AAAGCTAAAA TTATTAAGGA
 TTATGAACCC
 4441 AAACAAAGAG TGGGTAATGA GGGTGACGTG GAAGGTACCA GGGGATCTGA
 TAACTAAATG
 4501 GCAGGGAATA GTCAGATATT GGATGAGACA AAGAAATTTG AAATGGAAC
 ATTATATGCA
 4561 TCAGCTGGCG GCCGCGAATT CACTAGTGAT TCCCGTTTGT GCTAGGGTTC
 TTAGGCTTCT
 4621 TGGGGGCTGC TGGAAGTCA ATGGGAGCAG CGGCGACAGC CCTGACGGTC
 CAGTCTCAGC
 4681 ATTTGCTTGC TGGGATACTG CAGCAGCAGA AGAATCTGCT GGCGGCTGTG
 GAGGCTCAAC
 4741 AGCAGATGTT GAAGCTGACC ATTTGGGGTG TTAACCACTT CAATGCCCGC
 GTCACAGCCC
 4801 TTGAGAAGTA CCTAGAGGAT CAGGCACGAC TAACTCCTG GGGGTGCGCA
 TGGAAACAAG
 4861 TATGTCATAC CACAGTGGAG TGGCCCTGGA CAAATCGGAC TCCGGATTGG
 CAAAATATGA

10

20

30

40

4921 CTTGGTTGGA GTGGGAAAGA CAAATAGCTG ATTTGGAAAG CAACATTACG
 AGACAATTAG
 4981 TGAAGGCTAG AGAACAAGAG GAAAAGAATC TAGATGCCTA TCAGAAGTTA
 ACTAGTTGGT
 5041 CAGATTTCTG GTCTTGGTTC GATTTCTCAA AATGGCTTAA CATTTTAAAA
 ATGGGATTTT
 5101 TAGTAATAGT AGGAATAATA GGGTTAAGAT TACTTTACAC AGTATATGGA
 TGTATAGTGA
 5161 GGGTTAGGCA GGGATATGTT CCTCTATCTC CACAGATCCA TATCCAATCG
 AATTCCC GCG
 5221 GCCGCAATTC ACTCCTCAGG TGCAGGCTGC CTATCAGAAG GTGGTGGCTG
 GTGTGGCCAA
 5281 TGCCCTGGCT CACAAATACC ACTGAGATCT TTTTCCCTCT GCCAAAAATT
 ATGGGGACAT
 5341 CATGAAGCCC CTTGAGCATC TGAATTCTGG CTAATAAAGG AAATTTATTT
 TCATTGCAAT
 5401 AGTGTGTTGG AATTTTTTTGT GTCTCTCACT CGGAAGGACA TATGGGAGGG
 CAAATCATTT
 5461 AAAACATCAG AATGAGTATT TGGTTTAGAG TTTGGCAACA TATGCCATA
 TGCTGGCTGC
 5521 CATGAACAAA GGTTGGCTAT AAAGAGGTCA TCAGTATATG AAACAGCCCC
 CTGCTGTCCA
 5581 TTCCTTATTC CATAGAAAAG CCTTGACTTG AGGTTAGATT TTTTTTATAT
 TTTGTTTTGT
 5641 GTTATTTTTT TCTTTAACAT CCCTAAAATT TTCCTTACAT GTTTTACTAG
 CCAGATTTTT
 5701 CCTCCTCTCC TGACTIONTCC CAGTCATAGC TGTCCCTCTT CTCTTATGGA
 GATCCCTCGA
 5761 CCTGCAGCCC AAGCTTGGCG TAATCATGGT CATAGCTGTT TCCTGTGTGA
 AATTGTTATC
 5821 CGCTCACAAT TCCACACAAC ATACGAGCCG GAAGCATAAA GTGTAAAGCC
 TGGGGTGCCT
 5881 AATGAGTGAG CTAATCACA TTAATTGCGT TGCGCTCACT GCCCGCTTTC
 CAGTCGGGAA
 5941 ACCTGTCGTG CCAGCGGATC CGCATCTCAA TTAGTCAGCA ACCATAGTCC
 CGCCCCTAAC
 6001 TCCGCCATC CCGCCCCCTAA CTCCGCCAG TCCGCCCAT TCTCCGCCCC
 ATGGCTGACT
 6061 AATTTTTTTT ATTTATGCAG AGGCCGAGGC CGCCTCGGCC TCTGAGCTAT
 TCCAGAAGTA
 6121 GTGAGGAGGC TTTTTTGGAG GCCTAGGCTT TTGCAAAAAG CTAATTGTT
 TATTGCAGCT
 6181 TATAATGGTT ACAAATAAAG CAATAGCATC ACAAATTTCA CAAATAAAGC
 ATTTTTTTCA
 6241 CTGCATTCTA GTTGTGGTTT GTCCAACTC ATCAATGTAT CTTATCATGT
 CTGTCCGCTT
 6301 CCTCGCTCAC TGACTIONTGC CGCTCGGTGC TTCGGCTGCG GCGAGCGGTA
 TCAGCTCACT
 6361 CAAAGGCGGT AATACGGTTA TCCACAGAAT CAGGGGATAA CGCAGGAAAG
 AACATGTGAG
 6421 CAAAAGGCCA GCAAAAGGCC AGGAACCGTA AAAAGGCCGC GTTGCTGGCG
 TTTTTCATA
 6481 GGCTCCGCCC CCCTGACGAG CATCACAAAA ATCGACGCTC AAGTCAGAGG
 TGGCGAAACC
 6541 CGACAGGACT ATAAAGATAC CAGGCGTTTC CCCCTGGAAG CTCCCTCGTG
 CGCTCTCCTG
 6601 TTCCGACCCT GCCGCTTACC GGATACCTGT CCGCCTTTCT CCCTTCGGGA
 AGCGTGCGC

10

20

30

40

6661 TTTCTCATAG CTCACGCTGT AGGTATCTCA GTTCGGTGTA GGTCGTTTCGC
 TCCAAGCTGG
 6721 GCTGTGTGCA CGAACCCCCC GTTCAGCCCG ACCGCTGCGC CTTATCCGGT
 AACTATCGTC
 6781 TTGAGTCCAA CCCGGTAAGA CACGACTTAT CGCCACTGGC AGCAGCCACT
 GGTAACAGGA
 6841 TTAGCAGAGC GAGGTATGTA GGCGGTGCTA CAGAGTTCTT GAAGTGGTGG
 CCTAACTACG
 6901 GCTACACTAG AAGAACAGTA TTTGGTATCT GCGCTCTGCT GAAGCCAGTT
 ACCTTCGGAA
 6961 AAAGAGTTGG TAGCTCTTGA TCCGGCAAAC AAACCACCGC TGGTAGCGGT
 GGTTTTTTTTG
 7021 TTTGCAAGCA GCAGATTACG CGCAGAAAAA AAGGATCTCA AGAAGATCCT
 TTGATCTTTT
 7081 CTACGGGGTC TGACGCTCAG TGGAACGAAA ACTCACGTTA AGGGATTTTG
 GTCATGAGAT
 7141 TATCAAAAAG GATCTTCACC TAGATCCTTT TAAATTAAAA ATGAAGTTTT
 AAATCAATCT
 7201 AAAGTATATA TGAGTAACT TGGTCTGACA GTTAGAAAAA CTCATCGAGC
 ATCAAATGAA
 7261 ACTGCAATTT ATTCATATCA GGATTATCAA TACCATATTT TTGAAAAAGC
 CGTTTCTGTA
 7321 ATGAAGGAGA AAACCTACCG AGGCAGTTCC ATAGGATGGC AAGATCCTGG
 TATCGGTCTG
 7381 CGATTCCGAC TCGTCCAACA TCAATACAAC CTATTAATTT CCCCTCGTCA
 AAAATAAGGT
 7441 TATCAAGTGA GAAATCACCA TGAGTGACGA CTGAATCCGG TGAGAATGGC
 AACAGCTTAT
 7501 GCATTTCTTT CCAGACTTGT TCAACAGGCC AGCCATTACG CTCGTCATCA
 AAATCACTCG
 7561 CATCAACCAA ACCGTTATTC ATTCTGTGATT GCGCCTGAGC GAGACGAAAT
 ACGCGATCGC
 7621 TGTAAAAGG ACAATTACAA ACAGGAATCG AATGCAACCG GCGCAGGAAC
 ACTGCCAGCG
 7681 CATCAACAAT ATTTTCACCT GAATCAGGAT ATTCTTCTAA TACCTGGAAT
 GCTGTTTTTC
 7741 CGGGGATCGC AGTGGTGAGT AACCATGCAT CATCAGGAGT ACGGATAAAA
 TGCTTGATGG
 7801 TCGGAAGAGG CATAAATTC GTCAGCCAGT TTAGTCTGAC CATCTCATCT
 GTAACATCAT
 7861 TGGCAACGCT ACCTTTGCCA TGTTTCAGAA ACAACTCTGG CGCATCGGGC
 TTCCCATACA
 7921 ATCGATAGAT TGTCGCACCT GATTGCCCAG CATTATCGCG AGCCCATTTA
 TACCCATATA
 7981 AATCAGCATC CATGTTGGAA TTTAATCGCG GCCTAGAGCA AGACGTTTCC
 CGTTGAATAT
 8041 GGCTCATAAC ACCCCTTGTA TTAAGTTTGA TGTAAGCAGA CAGTTTTATT
 GTTCATGATG
 8101 ATATATTTTT ATCTTGTGCA ATGTAACATC AGAGATTTTG AGACACAACA
 ATTGTCTGACA
 8161 TTGATTATTG ACTAGTTATT AATAGTAATC AATTACGGGG TCATTAGTTC
 ATAGCCATA
 8221 TATGGAGTTC CGCGTTACAT AACTTACGGT AAATGGCCCG CCTGGCTGAC
 CGCCCAACGA
 8281 CCCCCGCCA TTGACGTCAA TAATGACGTA TGTTCCATA GTAACGCCAA
 TAGGGACTTT
 8341 CCATTGACGT CAATGGGTGG AGTATTTACG GTAACTGCC CACTTGGCAG
 TACATCAAGT

10

20

30

40

8401 GTATCATATG CCAAGTACGC CCCCTATTGA CGTCAATGAC GGTAAATGGC
 CCGCCTGGCA
 8461 TTATGCCCAG TACATGACCT TATGGGACTT TCCTACTTGG CAGTACATCT
 ACGTATTAGT
 8521 CATCGCTATT ACCATGGTCG AGGTGAGCCC CACGTTCTGC TTCACTCTCC
 CCATCTCCCC
 8581 CCCCTCCCCA CCCCCAATTT TGTATTTATT TATTTTTTAA TTATTTTGTG
 CAGCGATGGG
 8641 GCGGGGGGGG GGGGGGGGGC GCGCGCCAGG CGGGGCGGGG CGGGGCGAGG
 GCGGGGGCGG
 8701 GCGGAGGCGG AGAGGTGCGG CGGCAGCCAA TCAGAGCGGC GCGCTCCGAA
 AGTTTCCTTT
 8761 TATGGCGAGG CGGCGGCGGC GCGGGCCCTA TAAAAAGCGA AGCGCGCGGC
 GGGCGGGAGT
 8821 CGCTGCGCGC TGCCTTCGCC CCGTGCCCCG CTCCGCCGCC GCCTCGCGCC
 GCGCGCCCCG
 8881 GCTCTGACTG ACCGCGTTAC TCCCACAGGT GAGCGGGCGG GACGGCCCTT
 CTCCTCCGGG
 8941 CTGTAATTAG CGCTTGTTTT AATGACGGCT TGTTTCTTTT CTGTGGCTGC
 GTGAAAGCCT
 9001 TGAGGGGCTC CGGGAGGGCC CTTTGTGCGG GGGGAGCGGC TCGGGGGGTG
 CGTGCGTGTG
 9061 TGTGTGCGTG GGGAGCGCCG CGTGCGGCTC CGCGCTGCCC GCGGGCTGTG
 AGCGCTGCGG
 9121 GCGCGGCGCG GGGCTTTGTG CGCTCCGCAG TGTGCGCGAG GGGAGCGCGG
 CCGGGGGCGG
 9181 TGCCCCGCGG TCGGGGGGGG GCTGCGAGGG GAACAAAGGC TCGGTGCGGG
 GTGTGTGCGT
 9241 GGGGGGGTGA GCAGGGGGTG TGGGCGCGTC GGTCGGGCTG CAACCCCCC
 TGCACCCCCC
 9301 TCCCCGAGTT GCTGAGCACG GCGCGGCTTC GGGTGCGGGG CTCCGTACGG
 GCGGTGGCGC
 9361 GGGGCTCGCC GTGCCGGGCG GGGGGTGGCG GCAGGTGGGG GTGCCGGGCG
 GGGCGGGGCC
 9421 GCCTCGGGCC GGGGAGGGCT CGGGGAGGG GCGCGGCGGC CCGCGGAGCG
 CCGGCGGCTG
 9481 TCGAGGCGCG GCGAGCCGCA GCCATTGCCT TTTATGGTAA TCGTGCGAGA
 GGGCGCAGGG
 9541 ACTTCCTTTG TCCCAAATCT GTGCGGAGCC GAAATCTGGG AGGCGCCGCC
 GCACCCCCCTC
 9601 TAGCGGGCGC GGGGCGAAGC GGTGCGGCGC CGGCAGGAAG GAAATGGGCG
 GGGAGGGCCT
 9661 TCGTGCGTCG CCGCGCCGCC GTCCCCCTCT CCCTCTCCAG CCTCGGGGCT
 GTCCGCGGGG
 9721 GGACGGCTGC CTTCGGGGGG GACGGGGCAG GGCGGGGTTC GGCTTCTGGC
 GTGTGACCGG
 9781 CGGCTCTAGA GCCTCTGCTA ACCATGTTCA TGCCTTCTTC TTTTCTCTAC
 AGCTCCTGGG
 9841 CAACGTGCTG GTTATTGTGC TGTCTCATCA TTTTGGCAA GAATT

10

20

30

40

配列番号 3

1 TCAATATTGG CCATTAGCCA TATTATTCAT TGGTTATATA GCATAAATCA
 ATATTGGCTA
 61 TTGGCCATTG CACATGTTGT ATCTATATCA TAATATGTAC ATTTATATTG
 GCTCATGTCC
 121 AATATGACCG CCATGTTGGC ATTGATTATT GACTAGTTAT TAATAGTAAT
 CAATTACGGG

181 GTCATTAGTT CATAGCCCAT ATATGGAGTT CCGCGTTACA TAACTTACGG
 TAAATGGCCC
 241 GCCTGGCTGA CCGCCCAACG ACCCCCGCCC ATTGACGTCA ATAATGACGT
 ATGTTCCCAT
 301 AGTAACGCCA ATAGGGACTT TCCATTGACG TCAATGGGTG GAGTATTTAC
 GGTAAACTGC
 361 CCACTTGGCA GTACATCAAG TGTATCATAT GCCAAGTCCG CCCCCTATTG
 ACGTCAATGA
 421 CGGTAAATGG CCCGCCTGGC ATTATGCCCA GTACATGACC TTACGGGACT
 TTCCTACTTG
 481 GCAGTACATC TACGTATTAG TCATCGCTAT TACCATGGTG ATGCGGTTTT
 GGCAGTACAC
 541 CAATGGGCGT GGATAGCGGT TTGACTCACG GGGATTTCCA AGTCTCCACC
 CCATTGACGT
 601 CAATGGGAGT TTGTTTTGGC ACCAAAATCA ACGGGACTTT CAAAATGTG
 GTAATAACCC
 661 CGCCCCGTTG ACGCAAATGG GCGGTAGGCG TGTACGGTGG GAGGTCTATA
 TAAGCAGAGC
 721 TCGTTTAGTG AACCGTCAGA TCACTAGAAG CTTTATTGCG GTAGTTTATC
 ACAGTTAAAT
 781 TGCTAACGCA GTCAGTGCTT CTGACACAAC AGTCTCGAAC TTAAGCTGCA
 GAAGTTGGTC
 841 GTGAGGCACT GGGCAGGTAA GTATCAAGGT TACAAGACAG GTTTAAGGAG
 ACCAATAGAA
 901 ACTGGGCTTG TCGAGACAGA GAAGACTCTT GCGTTTCTGA TAGGCACCTA
 TTGGTCTTAC
 961 TGACATCCAC TTTGCCTTTC TCTCCACAGG TGTCCACTCC CAGTTCAATT
 ACAGCTCTTA
 1021 AGGCTAGAGT ACTTAATACG ACTCACTATA GGCTAGCCTC GAGAATTCTGA
 TTATGCCCTT
 1081 AGGACCAGAA GAAAGAAGAT TGCTTCGCTT GATTTGGCTC CTTTACAGCA
 CCAATCCATA
 1141 TCCACCAAGT GGGGAAGGGA CGGCCAGACA ACGCCGACGA GCCAGGAGAA
 GGTGGAGACA
 1201 ACAGCAGGAT CAAATTAGAG TCTTGGTAGA AAGACTCCAA GAGCAGGTGT
 ATGCAGTTGA
 1261 CCGCCTGGCT GACGAGGCTC AACACTTGGC TATACAACAG TTGCCTGACC
 CTCCTCATT
 1321 AGCTTAGAAT CACTAGTGAA TTCACGCGTG GTACCTCTAG AGTCGACCCG
 GGCGGCCGCT
 1381 TCGAGCAGAC ATGATAAGAT ACATTGATGA GTTTGGACAA ACCACAATA
 GAATGCAGTG
 1441 AAAAAAATGC TTTATTTGTG AAATTTGTGA TGCTATTGCT TTATTTGTAA
 CCATTATAAG
 1501 CTGCAATAAA CAAGTTAACA ACAACAATTG CATTCATTTT ATGTTTCAGG
 TTCAGGGGGA
 1561 GATGTGGGAG GTTTTTTAAA GCAAGTAAAA CCTCTACAAA TGTGGTAAAA
 TCGATAAGGA
 1621 TCCGTCGACC AATTGTTGTG TCTCAAAATC TCTGATGTTA CATTGCACAA
 GATAAAAATA
 1681 TATCATCATG AACAATAAAA CTGTCTGCTT ACATAAACAG TAATACAAGG
 GGTGTTATGA
 1741 GCCATATTCA ACGGGAACG TCTTGCTCTA GGCCGCGATT AAATTCCAAC
 ATGGATGCTG
 1801 ATTTATATGG GTATAAATGG GCTCGCGATA ATGTCGGGCA ATCAGGTGCG
 ACAATCTATC
 1861 GATTGTATGG GAAGCCCGAT GCGCCAGAGT TGTTTCTGAA ACATGGCAAA
 GGTCAGCTTG

10

20

30

40

1921 CCAATGATGT TACAGATGAG ATGGTCAGAC TAAACTGGCT GACGGAATTT
 ATGCCTCTTC
 1981 CGACCATCAA GCATTTTATC CGTACTCCTG ATGATGCATG GTTACTCACC
 ACTGCGATCC
 2041 CCGGAAAAAC AGCATTCCAG GTATTAGAAG AATATCCTGA TTCAGGTGAA
 AATATTGTTG
 2101 ATGCGCTGGC AGTGTTCCCTG CGCCGGTTGC ATTCGATTCC TGTTCGTAAT
 TGTCCTTTTA
 2161 ACAGCGATCG CGTATTTTCGT CTCGCTCAGG CGCAATCACG AATGAATAAC
 GGTTCGGTTG
 2221 ATGCGAGTGA TTTTGATGAC GAGCGTAATG GCTGGCCTGT TGAACAAGTC
 TGGAAAGAAA
 2281 TGCATAAGCT GTTGCCATTC TCACCGGATT CAGTCGTCAC TCATGGTGAT
 TTCTCACTTG
 2341 ATAACCTTAT TTTTGACGAG GGGAAATTAA TAGGTTGTAT TGATGTTGGA
 CGAGTCGGAA
 2401 TCGCAGACCG ATACCAGGAT CTTGCCATCC TATGGAACG CCTCGGTGAG
 TTTTCTCCTT
 2461 CATTACAGAA ACGGCTTTTT CAAAAATATG GTATTGATAA TCCTGATATG
 AATAAATTGC
 2521 AGTTTCATTT GATGCTCGAT GAGTTTTTCT AACTGTCAGA CCAAGTTTAC
 TCATATATAC
 2581 TTTAGATTGA TTTAAACTT CATTTTAAAT TTAAAGGAT CTAGGTGAAG
 ATCCTTTTTG
 2641 ATAATCTCAT GACCAAAATC CCTTAACGTG AGTTTTTCGTT CCACTGAGCG
 TCAGACCCCG
 2701 TAGAAAAGAT CAAAGGATCT TCTTGAGATC CTTTTTTTCT GCGCGTAATC
 TGCTGCTTGC
 2761 AAACAAAAAA ACCACCGCTA CCAGCGGTGG TTTGTTTGCC GGATCAAGAG
 CTACCAACTC
 2821 TTTTTCGGAA GGTAACCTGGC TTCAGCAGAG CGCAGATACC AAATACTGTT
 CTTCTAGTGT
 2881 AGCCGTAGTT AGGCCACCAC TTCAAGAACT CTGTAGCACC GCCTACATAC
 CTCGCTCTGC
 2941 TAATCCTGTT ACCAGTGGCT GCTGCCAGTG GCGATAAGTC GTGTCTTACC
 GGGTTGGACT
 3001 CAAGACGATA GTTACCGGAT AAGGCGCAGC GGTCGGGCTG AACGGGGGGT
 TCGTGACAC
 3061 AGCCCAGCTT GGAGCGAACG ACCTACACCG AACTGAGATA CCTACAGCGT
 GAGCTATGAG
 3121 AAAGCGCCAC GCTTCCCGAA GGGAGAAAGG CGGACAGGTA TCCGGTAAGC
 GGCAGGGTCG
 3181 GAACAGGAGA GCGCACGAGG GAGCTTCCAG GGGGAAACGC CTGGTATCTT
 TATAGTCCTG
 3241 TCGGGTTTCG CCACCTCTGA CTTGAGCGTC GATTTTGTG ATGCTCGTCA
 GGGGGGCGGA
 3301 GCCTATGGAA AAACGCCAGC AACGCGGCCT TTTTACGGTT CCTGGCCTTT
 TGCTGGCCTT
 3361 TTGCTCACAT GGCTCGACAG ATCT

10

20

30

40

配列番号 4

1 ATTGATTATT GACTAGTTAT TAATAGTAAT CAATTACGGG GTCATTAGTT
 CATAGCCCAT
 61 ATATGGAGTT CCGCGTTACA TAACTTACGG TAAATGGCCC GCCTGGCTGA
 CCGCCCAACG

121 ACCCCCGCCC ATTGACGTCA ATAATGACGT ATGTTCCCAT AGTAACGCCA
 ATAGGGACTT
 181 TCCATTGACG TCAATGGGTG GAGTATTTAC GGTAAACTGC CCACTTGGCA
 GTACATCAAG
 241 TGTATCATAT GCCAAGTACG CCCCCTATTG ACGTCAATGA CGGTAAATGG
 CCCGCCCTGGC
 301 ATTATGCCCC GTACATGACC TTATGGGACT TTCCTACTTG GCAGTACATC
 TACGTATTAG
 361 TCATCGCTAT TACCATGGTC GAGGTGAGCC CCACGTTCTG CTTCACTCTC
 CCCATCTCCC
 421 CCCCCTCCCC ACCCCCAATT TTGTATTTAT TTATTTTTTA ATTATTTTGT
 GCAGCGATGG
 481 GGGCGGGGGG GGGGGGGGGG CGCGCGCCAG GCGGGGCGGG GCGGGGCAAG
 GGGCGGGGCG
 541 GGGCGAGGCG GAAAGGTGCG GCGGCAGCCA ATCAAAGCGG CGCGCTCCGA
 AAGTTTCCTT
 601 TTATGGCGAG GCGGCGGGCG GCGGCGCCCT ATAAAAAGCG AAGCGCGCGG
 CGGGCGGGAG
 661 TCGCTGCGCG CTGCCCTCGC CCCGTGCCCC GCTCCGCCGC CGCCTCGCGC
 CGCCCGCCCC
 721 GGCTCTGACT GACCGCGTTA CTCCCACAGG TGAGCGGGCG GGACGGCCCT
 TCTCCTCCGG
 781 GCTGTAATTA GCGCTTGGTT TAATGACGGC TTGTTTCTTT TCTGTGGCTG
 CGTGAAAGCC
 841 TTGAGGGGCT CCGGGAGGGC CCTTTGTGCG GGGGGAGCGG CTCGGGGGGT
 GCGTGCGTGT
 901 GTGTGTGCGT GGGGAGCGCC GCGTGCGGCT CCGCGCTGCC CGGCGGCTGT
 GAGCGCTGCG
 961 GGCGCGGCGC GGGGCTTTGT GCGCTCCGCA GTGTGCGCGA GGGGAGCGCG
 GCCGGGGGCG
 1021 GTGCCCCGCG GTGCGGGGGG GGCTGCGAGG GGAACAAAGG CTGCGTGCGG
 GGTGTGTGCG
 1081 TGGGGGGGTG AGCAGGGGGT GTGGGCGCGT CGGTCGGGCT GCAACCCCC
 CTGCACCCCC
 1141 CTCCCCGAGT TGCTGAGCAC GGCCCGGCTT CGGGTGCGGG GCTCCGTACG
 GGGCGTGGCG
 1201 CGGGGCTCGC CGTGCCGGGC GGGGGGTGGC GGCAGGTGGG GGTGCCGGGC
 GGGGCGGGGC
 1261 CGCCTCGGGC CGGGGAGGGC TCGGGGGAGG GGCGCGGCGG CCCCCGAGC
 GCCGGCGGCT
 1321 GTCGAGGCGC GGCGAGCCGC AGCCATTGCC TTTTATGGTA ATCGTGCGAG
 AGGGCGCAGG
 1381 GACTTCCTTT GTCCCAAATC TGTGCGGAGC CGAAATCTGG GAGGCGCCGC
 CGCACCCCTT
 1441 CTAGCGGGCG CGGGGCGAAG CGGTGCGGCG CCGGCAGGAA GGAAATGGGC
 GGGGAGGGCC
 1501 TTCGTGCGTC GCCGCGCCGC CGTCCCCTTC TCCCTCTCCA GCCTCGGGGC
 TGTCCGCGGG
 1561 GGGACGGCTG CCTTCGGGGG GGACGGGGCA GGGCGGGGTT CGGCTTCTGG
 CGTGTGACCG
 1621 GCGGCTCTAG AGCCTCTGCT AACCATTGTT ATGCCTTCTT CTTTTTCCTA
 CAGCTCCTGG
 1681 GCAACGTGCT GGTTATTGTG CTGTCTCATC ATTTTGGCAA AGAATTCGAT
 TGCCATGGCA
 1741 ACATATATCC AGAGAGTACA GTGCATCTCA ACATCACTAC TGGTTGTTCT
 CACCACATTG
 1801 GTCTCGTGTC AGATTCCCAG GGATAGGCTC TCTAACATAG GGGTCATAGT
 CGATGAAGGG

10

20

30

40

1861 AAATCACTGA AGATAGCTGG ATCCCACGAA TCGAGGTACA TAGTACTGAG
 TCTAGTTCCG
 1921 GGGGTAGACT TTGAGAATGG GTGCGGAACA GCCCAGGTTA TCCAGTACAA
 GAGCCTACTG
 1981 AACAGGCTGT TAATCCCATT GAGGGATGCC TTAGATCTTC AGGAGGCTCT
 GATAACTGTC
 2041 ACCAATGATA CGACACAAAA TGCCGGTGCT CCCCAGTCGA GATTCTTCGG
 TGCTGTGATT
 2101 GGTACTATCG CACTTGGAGT GGCGACATCA GCACAAATCA CCGCAGGGAT
 TGCCTAGCC
 2161 GAAGCGAGGG AGGCCAAAAG AGACATAGCG CTCATCAAAG AATCGATGAC
 AAAAACACAC
 2221 AAGTCTATAG AACTGCTGCA AAACGCTGTG GGGGAACAAA TTCTTGCTCT
 AAAGACACTC
 2281 CAGGATTTTCG TGAATGATGA GATCAAACCC GCAATAAGCG AATTAGGCTG
 TGAGACTGCT
 2341 GCCTTAAGAC TGGGTATAAA ATTGACACAG CATTACTCCG AGCTGTAAAC
 TGCCTTCGGC
 2401 TCGAATTTTCG GAACCATCGG AGAGAAGAGC CTCACGCTGC AGGCGCTGTC
 TTCCTTTAC
 2461 TCTGCTAACA TTAGTATGAT TATGACCACA ATCAGGACAG GGCAGTCTAA
 CATCTATGAT
 2521 GTCATTTATA CAGAACAGAT CAAAGGAACG GTGATAGATG TGGATCTAGA
 GAGATACATG
 2581 GTCACCCTGT CTGTGAAGAT CCCTATTCTT TCTGAAGTCC CAGGTGTGCT
 CATAACAAG
 2641 GCATCATCTA TTTCTTACAA CATAGACGGG GAGGAATGGT ATGTGACTGT
 CCCCAGCCAT
 2701 ATACTCAGTC GTGCTTCTTT CTTAGGGGGT GCAGACATAA CCGATTGTGT
 TGAGTCCAGA
 2761 TTGACCTATA TATGCCCCAG GGATCCCGCA CAACTGATAC CTGACAGCCA
 GCAAAAAGTGT
 2821 ATCCTGGGGG ACACAACAAG GTGTCCTGTC ACAAAAAGTTG TGGACAGCCT
 TATCCCAAG
 2881 TTTGCTTTTG TGAATGGGGG CGTTGTTGCT AACTGCATAG CATCCACATG
 TACCTGCGGG
 2941 ACAGGCCGAA GACCAATCAG TCAGGATCGC TCTAAAGGTG TAGTATTCCT
 AACCCATGAC
 3001 AACTGTGGTC TTATAGGTGT CAATGGGGTA GAATTGTATG CTAACCGGAG
 AGGGCACGAT
 3061 GCCACTTGGG GGGTCCAGAA CTTGACAGTC GGTCCTGCAA TTGCTATCAG
 ACCCGTTGAT
 3121 ATTTCTCTCA ACCTTGCTGA TGCTACGAAT TTCTTGCAAG ACTCTAAGGC
 TGAGCTTGAG
 3181 AAAGCACGGA AAATCCTCTC GGAGGTAGGT AGATGGTACA ACTCAAGAGA
 GACTGTGATT
 3241 ACGATCATAG TAGTTATGGT CGTAATATTG GTGGTCATTA TAGTGATCAT
 CATCGTGCTT
 3301 TATAGACTCA GAAGGTGAAA TCACTAGTGA ATTCACTCCT CAGGTGCAGG
 CTGCCTATCA
 3361 GAAGGTGGTG GCTGGTGTGG CCAATGCCCT GGCTCACAAA TACCACTGAG
 ATCTTTTTCC
 3421 CTCTGCCAAA AATTATGGGG ACATCATGAA GCCCCTTGAG CATCTGACTT
 CTGGCTAATA
 3481 AAGGAAATTT ATTTTCATTG CAATAGTGTG TTGGAATTTT TTGTGTCTCT
 CACTCGGAAG
 3541 GACATATGGG AGGGCAAATC ATTTAAAACA TCAGAATGAG TATTTGGTTT
 AGAGTTTGGC

10

20

30

40

3601 AACATATGCC CATATGCTGG CTGCCATGAA CAAAGGTTGG CTATAAAGAG
 GTCATCAGTA
 3661 TATGAAACAG CCCCTGCTG TCCATTCCTT ATTCCATAGA AAAGCCTTGA
 CTTGAGGTTA
 3721 GATTTTTTTTT ATATTTTGTT TTGTGTTATT TTTTCTTTA ACATCCCTAA
 AATTTTCCTT
 3781 ACATGTTTTA CTAGCCAGAT TTTTCCTCCT CTCCTGACTA CTCCCAGTCA
 TAGCTGTCCC
 3841 TCTTCTCTTA TGGAGATCCC TCGACCTGCA GCCCAAGCTT GGCGTAATCA
 TGGTCATAGC
 3901 TGTTTCCTGT GTGAAATTGT TATCCGCTCA CAATTCCACA CAACATACGA
 GCCGGAAGCA
 3961 TAAAGTGTA AGCCTGGGGT GCCTAATGAG TGAGCTAACT CACATTAATT
 GCGTTGCGCT
 4021 CACTGCCCCG TTTCCAGTCG GGAAACCTGT CGTGCCAGCG GATCCGCATC
 TCAATTAGTC
 4081 AGCAACCATA GTCCCCGCCC TAACTCCGCC CATCCCGCCC CTAACTCCGC
 CCAGTTCCGC
 4141 CCATTCTCCG CCCCATGGCT GACTAATTTT TTTTATTTAT GCAGAGGCCG
 AGGCCGCCTC
 4201 GGCTCTGAG CTATTCCAGA AGTAGTGAGG AGGCTTTTTT GGAGGCCTAG
 GCTTTTGCAA
 4261 AAAGCTAACT TGTTTATTGC AGCTTATAAT GGTACAAAAT AAAGCAATAG
 CATCACAAAT
 4321 TTCACAAATA AAGCATTTTT TTTACTGCAT TCTAGTTGTG GTTTGTCCAA
 ACTCATCAAT
 4381 GTATCTTATC ATGTCTGTCC GCTTCCTCGC TCACTGACTC GCTGCGCTCG
 GTCGTTCCGC
 4441 TGCGGCGAGC GGTATCAGCT CACTCAAAGG CGGTAATACG GTTATCCACA
 GAATCAGGGG
 4501 ATAACGCAGG AAAGAACATG TGAGCAAAAG GCCAGCAAAA GGCCAGGAAC
 CGTAAAAAGG
 4561 CCGCGTTGCT GCGGTTTTTC CATAGGCTCC GCGGCTTGA CGAGCATCAC
 AAAAATCGAC
 4621 GCTCAAGTCA GAGGTGGCGA AACCCGACAG GACTATAAAG ATACCAGGCG
 TTTCCCCCTG
 4681 GAAGCTCCCT CGTGCGCTCT CCTGTTCCGA CCCTGCCGCT TACCGGATAC
 CTGTCCGCCT
 4741 TTCTCCCTTC GGAAGCGTG GCGCTTTCTC ATAGCTCACG CTGTAGGTAT
 CTCAGTTCGG
 4801 TGTAGGTCGT TCGCTCCAAG CTGGGCTGTG TGCACGAACC CCCCCTTCAG
 CCGACCGCT
 4861 GCGCCTTATC CGGTAAGTAT CGTCTTGAGT CCAACCCGGT AAGACACGAC
 TTATCGCCAC
 4921 TGGCAGCAGC CACTGGTAAC AGGATTAGCA GAGCGAGGTA TGTAGGCGGT
 GCTACAGAGT
 4981 TCTTGAAGTG GTGGCCTAAC TACGGCTACA CTAGAAGAAC AGTATTTGGT
 ATCTGCGCTC
 5041 TGCTGAAGCC AGTTACCTTC GGAAAAAGAG TTGGTAGCTC TTGATCCGGC
 AAACAAACCA
 5101 CCGCTGGTAG CGGTGGTTTT TTTGTTTGCA AGCAGCAGAT TACGCGCAGA
 AAAAAGGAT
 5161 CTCAAGAAGA TCCTTTGATC TTTTCTACGG GGTCTGACGC TCAGTGGAAC
 GAAACTCAC
 5221 GTTAAGGGAT TTTGGTCATG AGATTATCAA AAAGGATCTT CACCTAGATC
 CTTTTAAATT
 5281 AAAAATGAAG TTTTAAATCA ATCTAAAGTA TATATGAGTA AACTTGGTCT
 GACAGTTAGA

10

20

30

40

5341 AAAACTCATC GAGCATCAAA TGAAACTGCA ATTTATTCAT ATCAGGATTA
 TCAATACCAT
 5401 ATTTTTGAAA AAGCCGTTTC TGTAATGAAG GAGAAAACTC ACCGAGGCAG
 TTCCATAGGA
 5461 TGGCAAGATC CTGGTATCGG TCTGCGATTC CGACTCGTCC AACATCAATA
 CAACCTATTA
 5521 ATTTCCCTC GTCAAAAATA AGGTTATCAA GTGAGAAATC ACCATGAGTG
 ACGACTGAAT
 5581 CCGGTGAGAA TGGCAACAGC TTATGCATTT CTTTCCAGAC TTGTTCAACA
 GGCCAGCCAT
 5641 TACGCTCGTC ATCAAAATCA CTCGCATCAA CCAAACCGTT ATTCATTCTGT
 GATTGCGCCT
 5701 GAGCGAGACG AAATACGCGA TCGCTGTAA AAGGACAATT ACAAACAGGA
 ATCGAATGCA
 5761 ACCGGCGCAG GAACACTGCC AGCGCATCAA CAATATTTTC ACCTGAATCA
 GGATATTCTT
 5821 CTAATACCTG GAATGCTGTT TTTCCGGGA TCGCAGTGGT GAGTAACCAT
 GCATCATCAG
 5881 GAGTACGGAT AAAATGCTTG ATGGTCGGAA GAGGCATAAA TTCCGTCAGC
 CAGTTTAGTC
 5941 TGACCATCTC ATCTGTAACA TCATTGGCAA CGCTACCTTT GCCATGTTTC
 AGAAACAAC
 6001 CTGGCGCATC GGGCTTCCCA TACAATCGAT AGATTGTCGC ACCTGATTGC
 CCGACATTAT
 6061 CGCGAGCCCA TTTATACCCA TATAAATCAG CATCCATGTT GGAATTTAAT
 CGCGGCCTAG
 6121 AGCAAGACGT TTCCCGTTGA ATATGGCTCA TAACACCCCT TGTATTACTG
 TTTATGTAAG
 6181 CAGACAGTTT TATTGTTCAT GATGATATAT TTTTATCTTG TGCAATGTAA
 CATCAGAGAT
 6241 TTTGAGACAC AACAATTGGT CGAC

10

20

配列番号 5

1 ATTGATTATT GACTAGTTAT TAATAGTAAT CAATTACGGG GTCATTAGTT
 CATAGCCCAT
 61 ATATGGAGTT CCGCGTTACA TAACTTACGG TAAATGGCCC GCCTGGCTGA
 CCGCCCAACG
 121 ACCCCGCCC ATTGACGTCA ATAATGACGT ATGTTCCCAT AGTAACGCCA
 ATAGGGACTT
 181 TCCATTGACG TCAATGGGTG GAGTATTTAC GGTAAACTGC CCACTTGGCA
 GTACATCAAG
 241 TGTATCATAT GCCAAGTACG CCCCTATTG ACGTCAATGA CGGTAAATGG
 CCCGCCTGGC
 301 ATTATGCCCA GTACATGACC TTATGGGACT TTCCTACTTG GCAGTACATC
 TACGTATTAG
 361 TCATCGCTAT TACCATGGTC GAGGTGAGCC CCACGTTCTG CTTCACTCTC
 CCCATCTCCC
 421 CCCCTCCCC ACCCCCAATT TTGTATTTAT TTATTTTTTA ATTATTTTGT
 GCAGCGATGG
 481 GGGCGGGGGG GGGGGGGGGG CGCGCGCCAG GCGGGGCGGG GCGGGGCGAG
 GGGCGGGGCG
 541 GGGCGAGGCG GAAAGGTGCG GCGGCAGCCA ATCAAAGCGG CGCGCTCCGA
 AAGTTTCCTT
 601 TTATGGCGAG GCGGCGGCGG CGGCGGCCCT ATAAAAAGCG AAGCGCGCGG
 CGGGCGGGAG

30

40

661 TCGCTGCGCG CTGCCTTCGC CCCGTGCCCC GCTCCGCCGC CGCCTCGCGC
 CGCCCGCCCC
 721 GGCTCTGACT GACCGCGTTA CTCCCACAGG TGAGCGGGCG GGACGGCCCT
 TCTCCTCCGG
 781 GCTGTAATTA GCGCTTGTT TAATGACGGC TTGTTTCTTT TCTGTGGCTG
 CGTGAAAGCC
 841 TTGAGGGGCT CCGGGAGGGC CCTTTGTGCG GGGGAGCGG CTCGGGGGGT
 GCGTGCGTGT
 901 GTGTGTGCGT GGGGAGCGCC GCGTGCGGCT CCGCGCTGCC CGGCGGCTGT
 GAGCGCTGCG
 961 GGCGCGGCGC GGGGCTTTGT GCGCTCCGCA GTGTGCGCGA GGGGAGCGCG
 GCCGGGGGCG
 1021 GTGCCCCGCG GTGCGGGGGG GGCTGCGAGG GGAACAAAG CTGCGTGCGG
 GGTGTGTGCG
 1081 TGGGGGGGTG AGCAGGGGGT GTGGGCGCGT CGGTGCGGCT GCAACCCCC
 CTGCACCCCC
 1141 CTCCCCGAGT TGCTGAGCAC GGCCCGGCTT CGGGTGCGGG GCTCCGTACG
 GGGCGTGGCG
 1201 CGGGGCTCGC CGTGCCGGGC GGGGGGTGGC GGCAGGTGGG GGTGCCGGGC
 GGGGCGGGGC
 1261 CGCCTCGGGC CGGGGAGGGC TCGGGGAGG GGCAGCGCGG CCCCCGAGC
 GCCGGCGGCT
 1321 GTCGAGGCGC GGCAGCCGC AGCCATTGCC TTTTATGGTA ATCGTGCGAG
 AGGGCGCAGG
 1381 GACTTCCTTT GTCCCAAATC TGTGCGGAGC CGAAATCTGG GAGGCGCCGC
 CGCACCCCT
 1441 CTAGCGGGCG CGGGGCGAAG CGGTGCGGCG CCGGCAGGAA GGAAATGGGC
 GGGGAGGGCC
 1501 TTCGTGCGTC GCCGCGCCGC CGTCCCCTT TCCCTCTCCA GCCTCGGGG
 TGTCCGCGGG
 1561 GGGACGGGGC AGGGCGGGGT TCGGCTTCTG GCGTGTGACC GGCAGCTCTA
 GAGCCTCTGC
 1621 TAACCATGTT CATGCCTTCT TCTTTTCTCT ACAGCTCCTG GGCAACGTGC
 TGGTTATTGT
 1681 GCTGTCTCAT CATTTTGGCA AAGAATTCCT CGAGCATGTG GTCTGAGTTA
 AAAATCAGGA
 1741 GCAACGACGG AGGTGAAGGA CCAGAGGACG CCAACGACCC CCGGGGAAAG
 GGGGTGCAAC
 1801 ACATCCATAT CCAGCCATCT CTACCTGTTT ATGGACAGAG GGTTAGGGAT
 GGTGATAGGG
 1861 GCAAACGTGA CTCGTAAGT TCTACTTCTC CTAGTGGTAG CACCACAAA
 CCAGCATCAG
 1921 GTTGGGAGAG GTCAAGTAAA GCCGACACAT GGTGCTGAT TCTCTCATTC
 ACCCAGTGGG
 1981 CTTTGTCAAT TGCCACAGTG ATCATCTGTA TCATAATTTG TGCTAGACAA
 GGGTATAGTA
 2041 TGAAAGAGTA CTCAATGACT GTAGAGGCAT TGAACATGAG CAGCAGGGAG
 GTGAAAGAGT
 2101 CACTTACCAG TCTAATAAGG CAAGAGGTGA TAGCAAGGGC TGTC AACATT
 CAGAGCTCTG
 2161 TGCAAACCGG AATCCCAGTC TTGTTGAACA AAAACAGCAG GGATGTCATC
 CAGATGATTG
 2221 ATAAGTCGTG CAGCAGACAA GAGCTCACTC AGCACTGTGA GAGTACGATC
 GCAGTCCACC
 2281 ATGCCGATGG AATTGCCCCA CTTGAGCCAC ATAGTTTCTG GAGATGCCCT
 GTCGGAGAAC
 2341 CGTATCTTAG CTCAGATCCT GAAATCTCAT TGCTGCCTGG TCCGAGCTTG
 TTATCTGGTT

10

20

30

40

2401 CTACAACGAT CTCTGGATGT GTTAGGCTCC CTTCACTCTC AATTGGCGAG
 GCAATCTATG
 2461 CCTATTCATC AAATCTCATT ACACAAGGTT GTGCTGACAT AGGGAAATCA
 TATCAGGTCC
 2521 TGCAGCTAGG GTACATATCA CTCAATTCAG ATATGTTCCC TGATCTTAAC
 CCCGTAGTGT
 2581 CCCACACTTA TGACATCAAC GACAATCGGA AATCATGCTC TGTGGTGGCA
 ACCGGGACTA
 2641 GGGGTTATCA GCTTTGCTCC ATGCCGACTG TAGACGAAAG AACCGACTAC
 TCTAGTGATG
 2701 GTATTGAGGA TCTGGTCCTT GATGTCCTGG ATCTCAAAGG GAGAACTAAG
 TCTCACCGGT
 2761 ATCGCAACAG CGAGGTAGAT CTTGATCACC CGTTCTCTGC ACTATACCCC
 AGTGTAGGCA
 2821 ACGGCATTGC AACAGAAGGC TCATTGATAT TTCTTGGGTA TGGTGGACTA
 ACCACCCCTC
 2881 TGCAGGGTGA TACAAAATGT AGGACCCAAG GATGCCAACA GGTGTCGCAA
 GACACATGCA
 2941 ATGAGGCTCT GAAAATTACA TGGCTAGGAG GGAAACAGGT GGTGAGCGTG
 ATCATCCAGG
 3001 TCAATGACTA TCTCTCAGAG AGGCCAAAGA TAAGAGTCAC AACCATTCCA
 ATCACTCAAA
 3061 ACTATCTCGG GCGGAAGGT AGATTATTAA AATTGGGTGA TCGGGTGTAC
 ATCTATACAA
 3121 GATCATCAGG CTGGCACTCT CAACTGCAGA TAGGAGTACT TGATGTCAGC
 CACCCTTTGA
 3181 CTATCACTG GACACCTCAT GAAGCCTTGT CTAGACCAGG AAATAAAGAG
 TGCAATTGGT
 3241 ACAATAAGTG TCCGAAGGAA TGCATATCAG GCGTATACAC TGATGCTTAT
 CCATTGTCCC
 3301 CTGATGCAGC TAACGTCGCT ACCGTCACGC TATATGCCAA TACATCGCGT
 GTCAACCCAA
 3361 CAATCATGTA TTCTAACACT ACTAACATTA TAAATATGTT AAGGATAAAG
 GATGTTCAAT
 3421 TAGAGGCTGC ATATACCACG ACATCGTGTA TCACGCATTT TGGTAAAGGC
 TACTGCTTTC
 3481 ACATCATCGA GATCAATCAG AAGAGCCTGA ATACCTTACA GCCGATGCTC
 TTTAAGACTA
 3541 GCATCCCTAA ATTATGCAAG GCCGAGTCTT AAGCGGCCGC GCATGCGAAT
 TCACTCCTCA
 3601 GGTGCAGGCT GCCTATCAGA AGGTGGTGGC TGGTGTGGCC AATGCCCTGG
 CTCACAAATA
 3661 CCACTGAGAT CTTTTTCCCT CTGCCAAAAA TTATGGGGAC ATCATGAAGC
 CCCTTGAGCA
 3721 TCTGACTTCT GGCTAATAAA GGAAATTTAT TTTCATTGCA ATAGTGTGTT
 GGAATTTTTT
 3781 GTGTCTCTCA CTCGGAAGGA CATATGGGAG GGCAAATCAT TTAAACATC
 AGAATGAGTA
 3841 TTTGGTTTAG AGTTTGGCAA CATATGCCCA TATGCTGGCT GCCATGAACA
 AAGGTTGGCT
 3901 ATAAAGAGGT CATCAGTATA TGAAACAGCC CCCTGCTGTC TATTCCTTAT
 TCCATAGAAA
 3961 AGCCTTGACT TGAGGTTAGA TTTTTTTTAT ATTTTGTGTT GTGTTATTTT
 TTTCTTTAAC
 4021 ATCCCTAAAA TTTTCCTTAC ATGTTTTACT AGCCAGATTT TTCCTCCTCT
 CCTGACTACT
 4081 CCCAGTCATA GCTGTCCCTC TTCTCTTATG GAGATCCCTC GACCTGCAGC
 CCAAGCTTGG

10

20

30

40

4141 CGTAATCATG GTCATAGCTG TTTCCTGTGT GAAATTGTTA TCCGCTCACA
 ATTCCACACA
 4201 ACATACGAGC CGGAAGCATA AAGTGTAAG CCTGGGGTGC CTAATGAGTG
 AGCTAACTCA
 4261 CATTAATTGC GTTGCGCTCA CTGCCCCTT TCCAGTCGGG AAACCTGTCTG
 TGCCAGCGGA
 4321 TCCGCATCTC AATTAGTCAG CAACCATAGT CCCGCCCCCTA ACTCCGCCCCA
 TCCCGCCCCCT
 4381 AACTCCGCCC AGTTCCGCCC ATTCTCCGCC CCATGGCTGA CTAATTTTTTT
 TTATTTATGC
 4441 AGAGGCCGAG GCCGCCTCGG CCTCTGAGCT ATTCCAGAAG TAGTGAGGAG
 GCTTTTTTGG
 4501 AGGCCTAGGC TTTTGCAAAA AGCTAACTTG TTTATTGCAG CTTATAATGG
 TTACAAATAA
 4561 AGCAATAGCA TCACAAATTT CACAAATAAA GCATTTTTTTT CACTGCATTC
 TAGTTGTGGT
 4621 TTGTCCAAAC TCATCAATGT ATCTTATCAT GTCTGTCCGC TTCCTCGCTC
 ACTGACTCGC
 4681 TGCCTCGGT CGTTCGGCTG CGGCGAGCGG TATCAGCTCA CTCAAAGGCG
 GTAATACGGT
 4741 TATCCACAGA ATCAGGGGAT AACGCAGGAA AGAACATGTG AGCAAAAGGC
 CAGCAAAAGG
 4801 CCAGGAACCG TAAAAAGGCC GCGTTGCTGG CGTTTTTCCA TAGGCTCCGC
 CCCCCTGACG
 4861 AGCATCACAA AAATCGACGC TCAAGTCAGA GGTGGCGAAA CCCGACAGGA
 CTATAAAGAT
 4921 ACCAGGCGTT TCCCCCTGGA AGCTCCCTCG TCGCTCTCC TGTTCGACC
 CTGCCGCTTA
 4981 CCGGATACCT GTCCGCCTTT CTCCCTTCGG GAAGCGTGGC GCTTTCTCAT
 AGCTCACGCT
 5041 GTAGGTATCT CAGTTCGGTG TAGGTCGTTT GCTCCAAGCT GGGCTGTGTG
 CACGAACCCC
 5101 CCGTTCAGCC CGACCGCTGC GCCTTATCCG GTAACATATCG TCTTGAGTCC
 AACCCGGTAA
 5161 GACACGACTT ATCGCCACTG GCAGCAGCCA CTGGTAACAG GATTAGCAGA
 GCGAGGTATG
 5221 TAGGCGGTGC TACAGAGTTC TTGAAGTGGT GGCCTAACTA CGGCTACACT
 AGAAGAACAG
 5281 TATTTGGTAT CTGCGCTCTG CTGAAGCCAG TTACCTTCGG AAAAAGAGTT
 GGTAGCTCTT
 5341 GATCCGGCAA ACAAACCACC GCTGGTAGCG GTGGTTTTTT TGTTTGCAAG
 CAGCAGATTA
 5401 CGCGCAGAAA AAAAGGATCT CAAGAAGATC CTTTGATCTT TTCTACGGGG
 TCTGACGCTC
 5461 AGTGAACGA AAATCACGT TAAGGGATTT TGGTCATGAG ATTATCAAAA
 AGGATCTTCA
 5521 CCTAGATCCT TTAAATTAA AAATGAAGTT TTAAATCAAT CTAAAGTATA
 TATGAGTAAA
 5581 CTTGGTCTGA CAGTTAGAAA AACTCATCGA GCATCAAATG AAATGCAAT
 TTATTCATAT
 5641 CAGGATTATC AATACCATAT TTTTGAAAAA GCCGTTTCTG TAATGAAGGA
 GAAAACTCAC
 5701 CGAGGCAGTT CCATAGGATG GCAAGATCCT GGTATCGGTC TGCGATTCCG
 ACTCGTCCAA
 5761 CATCAATACA ACCTATTAAT TTCCCCTCGT CAAAAATAAG GTTATCAAGT
 GAGAAATCAC
 5821 CATGAGTGAC GACTGAATCC GGTGAGAATG GCAACAGCTT ATGCATTTCT
 TTCCAGACTT

10

20

30

40

5881 GTTCAACAGG CCAGCCATTA CGCTCGTCAT CAAAATCACT CGCATCAACC
 AAACCGTTAT
 5941 TCATTCGTGA TTGCGCCTGA GCGAGACGAA ATACGCGATC GCTGTTAAAA
 GGACAATTAC
 6001 AAACAGGAAT CGAATGCAAC CGGCGCAGGA AACTGCCAG CGCATCAACA
 ATATTTTCAC
 6061 CTGAATCAGG ATATTCTTCT AATACCTGGA ATGCTGTTTT TCCGGGGATC
 GCAGTGGTGA
 6121 GTAACCATGC ATCATCAGGA GTACGGATAA AATGCTTGAT GGTGGAAGA
 GGCATAAATT
 6181 CCGTCAGCCA GTTTAGTCTG ACCATCTCAT CTGTAACATC ATTGGCAACG
 CTACCTTTGC
 6241 CATGTTTCAG AAACAACCTCT GCGCATCGG GCTTCCCATA CAATCGATAG
 ATTGTGCGAC
 6301 CTGATTGCCC GACATTATCG CGAGCCCAT TATACCCATA TAAATCAGCA
 TCCATGTTGG
 6361 AATTAAATCG CGGCCTAGAG CAAGACGTTT CCCGTTGAAT ATGGCTCATA
 ACACCCCTTG
 6421 TATTACTGTT TATGTAAGCA GACAGTTTTA TTGTTTCATGA TGATATATTT
 TTATCTTGTC
 6481 CAATGTAACA TCAGAGATTT TGAGACACAA CAATTGGTCG AC

10

配列番号 6

20

1 AGATCTGTTA CATAACTTAT GGTAAATGGC CTGCCTGGCT GACTGCCCAA
 TGACCCCTGC
 61 CCAATGATGT CAATAATGAT GTATGTTCCC ATGTAATGCC AATAGGGACT
 TTCCATTGAT
 121 GTCAATGGGT GGAGTATTTA TGCTAACTGC CCACTTGGCA GTACATCAAG
 TGTATCATAT
 181 GCCAAGTATG CCCCCTATTG ATGTCAATGA TGGTAAATGG CCTGCCTGGC
 ATTATGCCCA
 241 GTACATGACC TTATGGGACT TTCCTACTTG GCAGTACATC TATGTATTAG
 TCATTGCTAT
 301 TACCATGGGA ATTCAGTAGT GGAGAAGAGC ATGCTTGAGG GCTGAGTGCC
 CCTCAGTGGG
 361 CAGAGAGCAC ATGGCCACCA GTCCCTGAGA AGTTGGGGGG AGGGGTGGGC
 AATTGAACTG
 421 GTGCCTAGAG AAGGTGGGGC TTGGGTAAAC TGGGAAAGTG ATGTGGTGTA
 CTGGCTCCAC
 481 CTTTTTCCCC AGGGTGGGGG AGAACCATAT ATAAGTGCAG TAGTCTCTGT
 GAACATTCAA
 541 GCTTCTGCCT TCTCCCTCCT GTGAGTTTGC TAGC

30

配列番号 7

1 GCTAGCCACC ATGCAGAGAA GCCCTCTGGA GAAGGCCTCT GTGGTGAGCA
 AGCTGTTCTT
 61 CAGCTGGACC AGGCCATCC TGAGGAAGGG CTACAGGCAG AGACTGGAGC
 TGTCTGACAT
 121 CTACCAGATC CCCTCTGTGG ACTCTGCTGA CAACCTGTCT GAGAAGCTGG
 AGAGGGAGTG
 181 GGATAGAGAG CTGGCCAGCA AGAAGAACCC CAAGCTGATC AATGCCCTGA
 GGAGATGCTT
 241 CTTCTGGAGA TTCATGTTCT ATGGCATCTT CCTGTACCTG GGGGAAGTGA
 CCAAGGCTGT

40

301 GCAGCCTCTG CTGCTGGGCA GAATCATTGC CAGCTATGAC CCTGACAACA
 AGGAGGAGAG
 361 GAGCATTGCC ATCTACCTGG GCATTGGCCT GTGCCTGCTG TTCATTGTGA
 GGACCCTGCT
 421 GCTGCACCCT GCCATCTTTG GCCTGCACCA CATTGGCATG CAGATGAGGA
 TTGCCATGTT
 481 CAGCCTGATC TACAAGAAAA CCCTGAAGCT GTCCAGCAGA GTGCTGGACA
 AGATCAGCAT
 541 TGGCCAGCTG GTGAGCCTGC TGAGCAACAA CCTGAACAAG TTTGATGAGG
 GCCTGGCCCT
 601 GGCCCACTTT GTGTGGATTG CCCCTCTGCA GGTGGCCCTG CTGATGGGCC
 TGATTTGGGA
 661 GCTGCTGCAG GCCTCTGCCT TTTGTGGCCT GGGCTTCCTG ATTGTGCTGG
 CCCTGTTTCA
 721 GGCTGGCCTG GGCAGGATGA TGATGAAGTA CAGGGACCAG AGGGCAGGCA
 AGATCAGTGA
 781 GAGGCTGGTG ATCACCTCTG AGATGATTGA GAACATCCAG TCTGTGAAGG
 CCTACTGTTG
 841 GGAGGAAGCT ATGGAGAAGA TGATTGAAAA CCTGAGGCAG ACAGAGCTGA
 AGCTGACCAG
 901 GAAGGCTGCC TATGTGAGAT ACTTCAACAG CTCTGCCTTC TTCTTCTCTG
 GCTTCTTTGT
 961 GGTGTTCCCTG TCTGTGCTGC CCTATGCCCT GATCAAGGGG ATCATCCTGA
 GAAAGATTTT
 1021 CACCACCATC AGCTTCTGCA TTGTGCTGAG GATGGCTGTG ACCAGACAGT
 TCCCCTGGGC
 1081 TGTGCAGACC TGGTATGACA GCCTGGGGGC CATCAACAAG ATCCAGGACT
 TCCTGCAGAA
 1141 GCAGGAGTAC AAGACCCTGG AGTACAACCT GACCACCACA GAAGTGGTGA
 TGGAGAATGT
 1201 GACAGCCTTC TGGGAGGAGG GCTTTGGGGA GCTGTTTGAG AAGGCCAAGC
 AGAACAACAA
 1261 CAACAGAAAG ACCAGCAATG GGGATGACTC CCTGTTCTTC TCCAACCTCT
 CCCTGCTGGG
 1321 CACACCTGTG CTGAAGGACA TCAACTTCAA GATTGAGAGG GGGCAGCTGC
 TGGCTGTGGC
 1381 TGGATCTACA GGGGCTGGCA AGACCAGCCT GCTGATGATG ATCATGGGGG
 AGCTGGAGCC
 1441 TTCTGAGGGC AAGATCAAGC ACTCTGGCAG GATCAGCTTT TGCAGCCAGT
 TCAGCTGGAT
 1501 CATGCCTGGC ACCATCAAGG AGAACATCAT CTTTGGAGTG AGCTATGATG
 AGTACAGATA
 1561 CAGGAGTGTG ATCAAGGCCT GCCAGCTGGA GGAGGACATC AGCAAGTTTG
 CTGAGAAGGA
 1621 CAACATTGTG CTGGGGGAGG GAGGCATTAC ACTGTCTGGG GGCCAGAGAG
 CCAGAATCAG
 1681 CCTGGCCAGG GCTGTGTACA AGGATGCTGA CCTGTACCTG CTGGACTCCC
 CCTTTGGCTA
 1741 CCTGGATGTG CTGACAGAGA AGGAGATTTT TGAGAGCTGT GTGTGCAAGC
 TGATGGCCAA
 1801 CAAGACCAGA ATCCTGGTGA CCAGCAAGAT GGAGCACCTG AAGAAGGCTG
 ACAAGATCCT
 1861 GATCCTGCAT GAGGGCAGCA GCTACTTCTA TGGGACCTTC TCTGAGCTGC
 AGAACCTGCA
 1921 GCCTGACTTC AGCTCTAAGC TGATGGGCTG TGACAGCTTT GACCAGTTCT
 CTGCTGAGAG
 1981 GAGGAACAGC ATCCTGACAG AGACCCTGCA CAGATTCAGC CTGGAGGGAG
 ATGCCCCTGT

10

20

30

40

2041 GAGCTGGACA GAGACCAAGA AGCAGAGCTT CAAGCAGACA GGGGAGTTTG
 GGGAGAAGAG
 2101 GAAGAACTCC ATCCTGAACC CCATCAACAG CATCAGGAAG TTCAGCATTG
 TGCAGAAAAC
 2161 CCCCCGTCAG ATGAATGGCA TTGAGGAAGA TTCTGATGAG CCCCCTGGAGA
 GGAGACTGAG
 2221 CCTGGTGCCT GATTCTGAGC AGGGAGAGGC CATCCTGCCT AGGATCTCTG
 TGATCAGCAC
 2281 AGGCCCTACA CTGCAGGCCA GAAGGAGGCA GTCTGTGCTG AACCTGATGA
 CCCACTCTGT
 2341 GAACCAGGGC CAGAACATCC ACAGGAAAAC CACAGCCTCC ACCAGGAAAG
 TGAGCCTGGC
 2401 CCCTCAGGCC AATCTGACAG AGCTGGACAT CTACAGCAGG AGGCTGTCTC
 AGGAGACAGG
 2461 CCTGGAGATT TCTGAGGAGA TCAATGAGGA GGACCTGAAA GAGTGCTTCT
 TTGATGACAT
 2521 GGAGAGCATC CCTGCTGTGA CCACCTGGAA CACCTACCTG AGATACATCA
 CAGTGCACAA
 2581 GAGCCTGATC TTTGTGCTGA TCTGGTGCCT GGTGATCTTC CTGGCTGAAG
 TGGCTGCCTC
 2641 TCTGGTGGTG CTGTGGCTGC TGGGAAACAC CCCACTGCAG GACAAGGGCA
 ACAGACCCCA
 2701 CAGCAGGAAC AACAGCTATG CTGTGATCAT CACCTCCACC TCCAGCTACT
 ATGTGTTCTA
 2761 CATCTATGTG GGAGTGGCTG ATACCCTGCT GGCTATGGGC TTCTTTAGAG
 GCCTGCCCCCT
 2821 GGTGCACACA CTGATCACAG TGAGCAAGAT CCTCCACCAC AAGATGCTGC
 ACTCTGTGCT
 2881 GCAGGCTCCT ATGAGCACCC TGAATACCCT GAAGGCTGGG GGCATCCTGA
 ACAGATTCTC
 2941 CAAGGATATT GCCATCCTGG ATGACCTGCT GCCTCTCACC ATCTTTGACT
 TCATCCAGCT
 3001 GCTGCTGATT GTGATTGGGG CCATTGCTGT GGTGGCAGTG CTGCAGCCCT
 ACATCTTTGT
 3061 GGCCACAGTG CCTGTGATTG TGGCCTTCAT CATGCTGAGG GCCTACTTTC
 TGCAGACCTC
 3121 CCAGCAGCTG AAGCAGCTGG AGTCTGAGGG CAGAAGCCCC ATCTTCACCC
 ACCTGGTGAC
 3181 AAGCCTGAAG GGCCTGTGGA CCCTGAGAGC CTTTGGCAGG CAGCCCTACT
 TTGAGACCCCT
 3241 GTTCCACAAG GCCCTGAACC TGCACACAGC CAACTGGTTC CTCTACCTGT
 CCACCCTGAG
 3301 ATGGTTCCAG ATGAGAATTG AGATGATCTT TGTCATCTTC TTCATTGCTG
 TGACCTTCAT
 3361 CAGCATTCTG ACCACAGGAG AGGGAGAGGG CAGAGTGGGC ATTATCCTGA
 CCCTGGCCAT
 3421 GAACATCATG AGCACACTGC AGTGGGCAGT GAACAGCAGC ATTGATGTGG
 ACAGCCTGAT
 3481 GAGGAGTGTG AGCAGAGTGT TCAAGTTCAT TGATATGCCC ACAGAGGGCA
 AGCCTACCAA
 3541 GAGCACCAAG CCCTACAAGA ATGGCCAGCT GAGCAAAGTG ATGATCATTG
 AGAACAGCCA
 3601 TGTGAAGAAG GATGATATCT GGCCAGTGG AGGCCAGATG ACAGTGAAGG
 ACCTGACAGC
 3661 CAAGTACACA GAGGGGGGCA ATGCTATCCT GGAGAACATC TCCTTCAGCA
 TCTCCCCTGG
 3721 CCAGAGAGTG GGAAGTGTGG GAAGAACAGG CTCTGGCAAG TCTACCCTGC
 TGTCTGCCTT

10

20

30

40

3781 CCTGAGGCTG CTGAACACAG AGGGAGAGAT CCAGATTGAT GGAGTGTCTT
 GGGACAGCAT
 3841 CACACTGCAG CAGTGGAGGA AGGCCTTTGG TGTGATCCCC CAGAAAGTGT
 TCATCTTCAG
 3901 TGGCACCTTC AGGAAGAACC TGGACCCCTA TGAGCAGTGG TCTGACCAGG
 AGATTTGGAA
 3961 AGTGGCTGAT GAAGTGGGCC TGAGAAGTGT GATTGAGCAG TTCCCTGGCA
 AGCTGGACTT
 4021 TGTCTTGGTG GATGGGGGCT GTGTGCTGAG CCATGGCCAC AAGCAGCTGA
 TGTGCCTGGC
 4081 CAGATCAGTG CTGAGCAAGG CCAAGATCCT GCTGCTGGAT GAGCCTTCTG
 CCCACCTGGA
 4141 TCCTGTGACC TACCAGATCA TCAGGAGGAC CCTCAAGCAG GCCTTTGCTG
 ACTGCACAGT
 4201 CATCCTGTGT GAGCACAGGA TTGAGGCCAT GCTGGAGTGC CAGCAGTTCC
 TGGTGATTGA
 4261 GGAGAACAAA GTGAGGCAGT ATGACAGCAT CCAGAAGCTG CTGAATGAGA
 GGAGCCTGTT
 4321 CAGGCAGGCC ATCAGCCCCT CTGATAGAGT GAAGCTGTTC CCCCACAGGA
 ACAGCTCCAA
 4381 GTGCAAGAGC AAGCCCCAGA TTGCTGCCCT GAAGGAGGAG ACAGAGGAGG
 AAGTGCAGGA
 4441 CACCAGGCTG TGAGGGCCC

10

20

配列番号 8

1 GGGCCCAATC AACCTCTGGA TTACAAAATT TGTGAAAGAT TGAAGTGTAT
 TCTTAACTAT
 61 GTTGCTCCTT TTACGCTATG TGGATACGCT GCTTTAATGC CTTTGTATCA
 TGCTATTGCT
 121 TCCCGTATGG CTTTCATTTT CTCCTCCTTG TATAAATCCT GGTGCTGTC
 TCTTTATGAG
 181 GAGTTGTGGC CCGTTGTCAG GCAACGTGGC GTGGTGTGCA CTGTGTTTGC
 TGACGCAACC
 241 CCCACTGGTT GGGGCATTGC CACCACCTGT CAGCTCCTTT CCGGGACTTT
 CGCTTTCCCC
 301 CTCCCTATTG CCACGGCGGA ACTCATCGCC GCCTGCCTTG CCCGCTGCTG
 GACAGGGGCT
 361 CGGCTGTTGG GCACTGACAA TTCCGTGGTG TTGTCGGGGA AATCATCGTC
 CTTTCCTTGG
 421 CTGCTCGCCT GTGTTGCCAC CTGGATTCTG CGCGGGACGT CTTCTGCTA
 CGTCCCTTCG
 481 GCCCTCAATC CAGCGGACCT TCCTTCCCGC GGCCTGCTGC CGGCTCTGCG
 GCCTCTTCCG
 541 CGTCTTCGCC TTCGCCCTCA GACGAGTCGG ATCTCCCTTT GGGCCGCCCTC
 CCCGCAAGCT

30

配列番号 9

1 GGTACCTCAA TATTGGCCAT TAGCCATATT ATTCATTGGT TATATAGCAT
 AAATCAATAT
 61 TGGCTATTGG CCATTGCATA CGTTGTATCT ATATCATAAT ATGTACATTT
 ATATTGGCTC
 121 ATGTCCAATA TGACCGCCAT GTTGGCATTG ATTATTGACT AGTTATTAAT
 AGTAATCAAT

40

181 TACGGGGTCA TTAGTTCATA GCCCATATAT GGAGTTCCGC GTTACATAAC
 TTACGGGTAAA
 241 TGGCCCGCCT GGCTGACCGC CCAACGACCC CCGCCCATTG ACGTCAATAA
 TGACGTATGT
 301 TCCCATAGTA ACGCCAATAG GGACTTTCCA TTGACGTCAA TGGGTGGAGT
 ATTTACGGTA
 361 AACTGCCCAC TTGGCAGTAC ATCAAGTGTA TCATATGCCA AGTCCGCCCC
 CTATTGACGT
 421 CAATGACGGT AAATGGCCCG CCTGGCATTG TGCCCAGTAC ATGACCTTAC
 GGGACTTTCC
 481 TACTTGGCAG TACATCTACG TATTAGTCAT CGCTATTACC ATGGTGATGC
 GGTTTTGGCA
 541 GTACACCAAT GGGCGTGGAT AGCGGTTTGA CTCACGGGGA TTTCCAAGTC
 TCCACCCCAT
 601 TGACGTCAAT GGGAGTTTGT TTTGGCACCA AAATCAACGG GACTTTCCAA
 AATGTCGTAA
 661 CAACTGCGAT CGCCCGCCCC GTTGACGCAA ATGGGCGGTA GGCCTGTACG
 GTGGGAGGTC
 721 TATATAAGCA GAGCTCGCTG GCTTGTAAGT CAGTCTCTTA CTAGGAGACC
 AGCTTGAGCC
 781 TGGGTGTTTCG CTGGTTAGCC TAACCTGGTT GGCCACCAGG GGTAAGGACT
 CCTTGGCTTA
 841 GAAAGCTAAT AAACCTGCCT GCATTAGAGC TTATCTGAGT CAAGTGTCTT
 CATTGACGCC
 901 TCACTCTCTT GAACGGGAAT CTCCTTACT GGGTTCTCTC TCTGACCCAG
 GCGAGAGAAA
 961 CTCCAGCAGT GGCGCCCGAA CAGGGACTTG AGTGAGAGTG TAGGCACGTA
 CAGCTGAGAA
 1021 GGCCTCGGAC GCGAAGGAAG CGCGGGGTGC GACGCGACCA AGAAGGAGAC
 TTGGTGAGTA
 1081 GGCTTCTCGA GTGCCGGGAA AAAGCTCGAG CCTAGTTAGA GGACTAGGAG
 AGGCCGTAGC
 1141 CGTAACTACT CTTGGGCAAG TAGGGCAGGC GGTGGGTACG CAATGGGGGC
 GGCTACCTCA
 1201 GCACTAAATA GGAGACAATT AGACCAATTT GAGAAAATAC GACTTCGCCC
 GAACGGAAG
 1261 AAAAAGTACC AAATTAACA TTTAATATGG GCAGGCAAGG AGATGGAGCG
 CTTGCGCCTC
 1321 CATGAGAGGT TGTGAGAGAC AGAGGAGGGG TGTAAGAGAA TCATAGAAGT
 CCTCTACCCC
 1381 CTAGAACCAA CAGGATCGGA GGGCTTAAAA AGTCTGTTCA ATCTGTGTG
 CGTGCTATAT
 1441 TGCTTGACAA AGGAACAGAA AGTGAAAGAC ACAGAGGAAG CAGTAGCAAC
 AGTAAGACAA
 1501 CACTGCCATC TAGTGGAAGA AGAAAAAGT GCAACAGAGA CATCTAGTGG
 AAAAAAGAAA
 1561 AATGACAAGG GAATAGCAGC GCCACCTGGT GGCAGTCAGA ATTTTCCAGC
 GCAACAACAA
 1621 GGAAATGCCT GGGTACATGT ACCCTTGTC CCGCGCACCT TAAATGCGTG
 GGTAAAAGCA
 1681 GTAGAGGAGA AAAAATTTGG AGCAGAAATA GTACCCATTT TTTTGTTC
 AGCCCTATCG
 1741 AATCCCGTT TGTGCTAGGG TTCTTAGGCT TCTTGGGGGC TGCTGGAAGT
 GCAATGGGAG
 1801 CAGCGGCGAC AGCCCTGACG GTCCAGTCTC AGCATTTGCT TGCTGGGATA
 CTGCAGCAGC
 1861 AGAAGAATCT GCTGGCGGCT GTGGAGGCTC AACAGCAGAT GTTGAAGCTG
 ACCATTTGGG

10

20

30

40

1921 GTGTTAAAAA CCTCAATGCC CGCGTCACAG CCCTTGAGAA GTACCTAGAG
 GATCAGGCAC
 1981 GACTAAACTC CTGGGGGTGC GCATGGAAAC AAGTATGTCA TACCACAGTG
 GAGTGGCCCT
 2041 GGACAAATCG GACTCCGGAT TGGCAAAATA TGAATTGGTT GGAGTGGGAA
 AGACAAATAG
 2101 CTGATTTGGA AAGCAACATT ACGAGACAAT TAGTGAAGGC TAGAGAACAA
 GAGGAAAAGA
 2161 ATCTAGATGC CTATCAGAAG TTAAGTAGTT GGTGAGATTT CTGGTCTTGG
 TTCGATTTCT
 2221 CAAAATGGCT TAACATTTTA AAAATGGGAT TTTTAGTAAT AGTAGGAATA
 ATAGGGTTAA
 2281 GATTACTTTA CACAGTATAT GGATGTATAG TGAGGGTTAG GCAGGGATAT
 GTTCCTCTAT
 2341 CTCCACAGAT CCATATCCGC GGCAATTTTA AAAGAAAGGG AGGAATAGGG
 GGACAGACTT
 2401 CAGCAGAGAG ACTAATTAAT ATAATAACAA CACAATTAGA AATACAACAT
 TTACAAACCA
 2461 AAATTCAAAA AATTTTAAAT TTTAGAGCCG CGGAGATCTG TTACATAACT
 TATGGTAAAT
 2521 GGCCTGCCTG GCTGACTGCC CAATGACCCC TGCCCAATGA TGTCAATAAT
 GATGTATGTT
 2581 CCCATGTAAT GCCAATAGGG ACTTTCCATT GATGTCAATG GGTGGAGTAT
 TTATGGTAAC
 2641 TGCCCACTTG GCAGTACATC AAGTGTATCA TATGCCAAGT ATGCCCCCTA
 TTGATGTCAA
 2701 TGATGGTAAA TGGCCTGCCT GGCATTATGC CCAGTACATG ACCTTATGGG
 ACTTTCCTAC
 2761 TTGGCAGTAC ATCTATGTAT TAGTCATTGC TATTACCATG GGAATTCCT
 AGTGGAGAAG
 2821 AGCATGCTTG AGGGCTGAGT GCCCCTCAGT GGGCAGAGAG CACATGGCCC
 ACAGTCCCTG
 2881 AGAAGTTGGG GGGAGGGGTG GGCAATTGAA CTGGTGCCTA GAGAAGGTGG
 GGCTTGGGTA
 2941 AACTGGGAAA GTGATGTGGT GTACTGGCTC CACCTTTTTTC CCCAGGGTGG
 GGGAGAACCA
 3001 TATATAAGTG CAGTAGTCTC TGTGAACATT CAAGCTTCTG CCTTCTCCCT
 CCTGTGAGTT
 3061 TGCTAGCCAC CATGCCCAGC TCTGTGTCCT GGGGCATTCT GCTGCTGGCT
 GGCCTGTGCT
 3121 GTCTGGTGCC TGTGTCCCTG GCTGAGGACC CTCAGGGGGA TGCTGCCAG
 AAAACAGACA
 3181 CCTCCCACCA TGACCAGGAC CACCCACCT TCAACAAGAT CACCCCCAAC
 CTGGCAGAGT
 3241 TTGCCTTCAG CCTGTACAGA CAGCTGGCCC ACCAGAGCAA CAGCACCAAC
 ATCTTTTCA
 3301 GCCCTGTGTC CATTGCCACA GCCTTTGCCA TGCTGAGCCT GGGCACCAAG
 GCTGACACCC
 3361 ATGATGAGAT CCTGGAAGGC CTGAACCTCA ACCTGACAGA GATCCCTGAG
 GCCCAGATCC
 3421 ATGAGGGCTT CCAGGAAGT CTGAGAAGCC TGAACCAGCC AGACAGCCAG
 CTGCAGCTGA
 3481 CAACAGGCAA TGGGCTGTTC CTGTCTGAGG GCCTGAAGCT GGTGGACAAG
 TTTCTGGAAG
 3541 ATGTGAAGAA GCTGTACCAC TCTGAGGCCT TCACAGTGAA CTTTGGGGAC
 ACAGAAGAGG
 3601 CCAAGAAACA GATCAATGAC TATGTGAAA AGGGCACCCA GGGCAAGATT
 GTGGACCTTG

10

20

30

40

3661 TGAAAGAGCT GGACAGGGAC ACTGTGTTTG CCCTTGTGAA CTACATCTTC
 TTCAAGGGCA
 3721 AGTGGGAGAG GCCCTTTGAA GTGAAGGACA CTGAGGAAGA GGACTTCCAT
 GTGGACCAAG
 3781 TGACCACAGT GAAGGTGCCA ATGATGAAGA GACTGGGGAT GTTCAATATC
 CAGCACTGCA
 3841 AGAAACTGAG CAGCTGGGTG CTGCTGATGA AGTACCTGGG CAATGCTACA
 GCCATATTCT
 3901 TTCTGCCTGA TGAGGGCAAG CTGCAGCACC TGGAAAATGA GCTGACCCAT
 GACATCATCA
 3961 CCAAATTTCT GGAAAATGAG GACAGAAGAT CTGCCAGCCT GCATCTGCCC
 AAGCTGAGCA
 4021 TCACAGGCAC ATATGACCTG AAGTCTGTGC TGGGACAGCT GGGAAATCACC
 AAGGTGTTCA
 4081 GCAATGGGGC AGACCTGAGT GGAGTGACAG AGGAAGCCCC TCTGAAGCTG
 TCCAAGGCTG
 4141 TGCACAAGGC AGTGCTGACC ATTGATGAGA AGGGCACAGA GGCTGCTGGG
 GCCATGTTTC
 4201 TGGAAGCCAT CCCCATGTCC ATCCCCCAG AAGTGAAGTT CAACAAGCCC
 TTTGTGTTCC
 4261 TGATGATTGA GCAGAACACC AAGAGCCCC TGTTTCATGGG CAAGGTTGTG
 AACCCACCC
 4321 AGAAATGAGG GCCCAATCAA CCTCTGGATT ACAAATTTG TGAAAGATTG
 ACTGGTATTC
 4381 TTAATATGT TGCTCCTTTT ACGTATGTG GATACGCTGC TTTAATGCCT
 TTGTATCATG
 4441 CTATTGCTTC CCGTATGGCT TTCATTTTCT CCTCCTTGTA TAAATCCTGG
 TTGCTGTCTC
 4501 TTTATGAGGA GTTGTGGCCC GTTGTGAGGC AACGTGGCGT GGTGTGCACT
 GTGTTTGCTG
 4561 ACGCAACCCC CACTGGTTGG GGCATTGCCA CCACCTGTCA GCTCCTTTCC
 GGGACTTTTCG
 4621 CTTTCCCCCT CCCTATTGCC ACGGCGGAAC TCATCGCCGC CTGCCTTGCC
 CGCTGCTGGA
 4681 CAGGGGCTCG GCTGTTGGGC ACTGACAATT CCGTGGTGTT GTCGGGGAAA
 TCATCGTCTC
 4741 TTCCTTGGCT GCTCGCCTGT GTTGCCACCT GGATTCTGCG CGGGACGTCC
 TTCTGCTACG
 4801 TCCCTTCGGC CCTCAATCCA GCGGACCTTC CTTCCCGCGG CCTGCTGCCG
 GCTCTGCGGC
 4861 CTCTTCCGCG TCTTCGCCTT CGCCCTCAGA CGAGTCGGAT CTCCCTTTGG
 GCCGCCTCCC
 4921 CGCAAGCTTC GCACTTTTTA AAAGAAAAGG GAGGACTGGA TGGGATTTAT
 TACTCCGATA
 4981 GGACGCTGGC TTGTAACTCA GTCTCTTACT AGGAGACCAG CTTGAGCCTG
 GGTGTTGCT
 5041 GGTTAGCCTA ACCTGGTTGG CCACCAGGGG TAAGGACTCC TTGGCTTAGA
 AAGCTAATAA
 5101 ACTTGCCTGC ATTAGAGCTC TTACGCGTCC CGGGCTCGAG ATCCGCATCT
 CAATTAGTCA
 5161 GCAACCATAG TCCCGCCCCT AACTCCGCCC ATCCCGCCCC TAACTCCGCC
 CAGTTCCGCC
 5221 CATTCTCCGC CCCATGGCTG ACTAATTTTT TTTATTTATG CAGAGGCCGA
 GGCCGCCTCG
 5281 GCCTCTGAGC TATTCAGAA GTAGTGAGGA GGCTTTTTTG GAGGCCTAGG
 CTTTTGCAA
 5341 AAGCTAACTT GTTTATTGCA GCTTATAATG GTTACAAATA AAGCAATAGC
 ATCACAAATT

10

20

30

40

5401 TCACAAATAA AGCATTTTTT TCACTGCATT CTAGTTGTGG TTTGTCCAAA
 CTCATCAATG
 5461 TATCTTATCA TGTCTGTCCG CTTCTCGCT CACTGACTCG CTGCGCTCGG
 TCGTTCGGCT
 5521 GCGGCGAGCG GTATCAGCTC ACTCAAAGGC GGTAATACGG TTATCCACAG
 AATCAGGGGA
 5581 TAACGCAGGA AAGAACATGT GAGCAAAAGG CCAGCAAAAG GCCAGGAACC
 GTAAAAAGGC
 5641 CGCGTTGCTG GCGTTTTTCC ATAGGCTCCG CCCCCTGAC GAGCATCACA
 AAAATCGACG
 5701 CTCAAGTCAG AGGTGGCGAA ACCCGACAGG ACTATAAAGA TACCAGGCGT
 TCCCCCTGG
 5761 AAGCTCCCTC GTGCGCTCTC CTGTTCCGAC CCTGCCGCTT ACCGGATACC
 TGTCCGCCTT
 5821 TCTCCCTTCG GGAAGCGTGG CGCTTCTCA TAGCTCACGC TGTAGGTATC
 TCAGTTCGGT
 5881 GTAGGTCGTT CGCTCCAAGC TGGGCTGTGT GCACGAACCC CCCGTTTCAGC
 CCGACCGCTG
 5941 CGCCTTATCC GGTAAGTATC GTCTTGAGTC CAACCCGGTA AGACACGACT
 TATCGCCACT
 6001 GGCAGCAGCC ACTGGTAACA GGATTAGCAG AGCGAGGTAT GTAGGCGGTG
 CTACAGAGTT
 6061 CTTGAAGTGG TGGCCTAACT ACGGCTACAC TAGAAGAACA GTATTTGGTA
 TCTGCGCTCT
 6121 GCTGAAGCCA GTTACCTTCG GAAAAAGAGT TGGTAGCTCT TGATCCGGCA
 AACAAACCAC
 6181 CGCTGGTAGC GGTGGTTTTT TTGTTTGCAA GCAGCAGATT ACGCGCAGAA
 AAAAAGGATC
 6241 TCAAGAAGAT CCTTTGATCT TTTCTACGGG GTCTGACGCT CAGTGGAACG
 AAAACTCACG
 6301 TTAAGGGATT TTGGTCATGA GATTATCAAA AAGGATCTTC ACCTAGATCC
 TTTTAAATTA
 6361 AAAATGAAGT TTAAATCAA TCTAAAGTAT ATATGAGTAA ACTTGGTCTG
 ACAGTTAGAA
 6421 AAACATCATCG AGCATCAAAT GAAACTGCAA TTTATTCATA TCAGGATTAT
 CAATACCATA
 6481 TTTTTGAAAA AGCCGTTTCT GTAATGAAGG AGAAAACTCA CCGAGGCAGT
 TCCATAGGAT
 6541 GGCAAGATCC TGGTATCGGT CTGCGATTCC GACTCGTCCA ACATCAATAC
 AACCTATTAA
 6601 TTTCCCTCG TCAAAAATAA GGTTATCAAG TGAGAAATCA CCATGAGTGA
 CGACTGAATC
 6661 CGGTGAGAAT GGCAACAGCT TATGCATTTT TTTCCAGACT TGTTCAACAG
 GCCAGCCATT
 6721 ACGCTCGTCA TCAAAATCAC TCGCATCAAC CAAACCGTTA TTCATTCTGT
 ATTGCGCCTG
 6781 AGCGAGACGA AATACGCGAT CGCTGTAAAG AGGACAATTA CAAACAGGAA
 TCGAATGCAA
 6841 CCGGCGCAGG AACACTGCCA GCGCATCAAC AATATTTTCA CCTGAATCAG
 GATATTCTTC
 6901 TAATACCTGG AATGCTGTTT TTCCGGGGAT CGCAGTGGTG AGTAACCATG
 CATCATCAGG
 6961 AGTACGATA AAATGCTTGA TGGTCGGAAG AGGCATAAAT TCCGTCAGCC
 AGTTTAGTCT
 7021 GACCATCTCA TCTGTAACAT CATTGGCAAC GCTACCTTTG CCATGTTTCA
 GAAACAACCT
 7081 TGGCGCATCG GGCTTCCCAT ACAATCGATA GATTGTCGCA CCTGATTGCC
 CGACATTATC

10

20

30

40

7141 GCGAGCCCAT TTATACCCAT ATAAATCAGC ATCCATGTTG GAATTTAATC
 GCGGCCCTAGA
 7201 GCAAGACGTT TCCCGTTGAA TATGGCTCAT AACACCCCTT GTATTACTGT
 TTATGTAAGC
 7261 AGACAGTTTT ATTGTTTCATG ATGATATATT TTTATCTTGT GCAATGTAAC
 ATCAGAGATT
 7321 TTGAGACACA ACAATTGGTC GACGGATCC

配列番号 10

10

1 GGTACCTCAA TATTGGCCAT TAGCCATATT ATTCATTGGT TATATAGCAT
 AAATCAATAT
 61 TGGCTATTGG CCATTGCATA CGTTGTATCT ATATCATAAT ATGTACATTT
 ATATTGGCTC
 121 ATGTCCAATA TGACCGCCAT GTTGGCATTG ATTATTGACT AGTTATTAAT
 AGTAATCAAT
 181 TACGGGGTCA TTAGTTCATA GCCCATATAT GGAGTTCCGC GTTACATAAC
 TTACGGTAAA
 241 TGGCCCGCCT GGCTGACCGC CCAACGACCC CCGCCCATTTG ACGTCAATAA
 TGACGTATGT
 301 TCCCATAGTA ACGCCAATAG GGACTTTCCA TTGACGTCAA TGGGTGGAGT
 ATTTACGGTA
 361 AACTGCCCCAC TTGGCAGTAC ATCAAGTGTA TCATATGCCA AGTCCGCCCC
 CTATTGACGT
 421 CAATGACGGT AAATGGCCCG CCTGGCATTG TGCCCAGTAC ATGACCTTAC
 GGGACTTTCC
 481 TACTTGGCAG TACATCTACG TATTAGTCAT CGCTATTACC ATGGTGATGC
 GGTTTTGGCA
 541 GTACACCAAT GGGCGTGGAT AGCGGTTTGA CTCACGGGGA TTTCCAAGTC
 TCCACCCCAT
 601 TGACGTCAAT GGGAGTTTGT TTTGGCACCA AAATCAACGG GACTTTCCAA
 AATGTCGTAA
 661 CAACTGCGAT CGCCCGCCCC GTTGACGCAA ATGGGCGGTA GGCGTGATCG
 GTGGGAGGTC
 721 TATATAAGCA GAGCTCGCTG GCTTGTAAC TCACTCTCTTA CTAGGAGACC
 AGCTTGAGCC
 781 TGGGTGTTTCG CTGGTTAGCC TAACCTGGTT GGCCACCAGG GGTAAGGACT
 CCTTGGCTTA
 841 GAAAGCTAAT AAACCTGCCT GCATTAGAGC TTATCTGAGT CAAGTGTCCT
 CATTGACGCC
 901 TCACTCTCTT GAACGGGAAT CTTCTTACT GGGTTCTCTC TCTGACCCAG
 GCGAGAGAAA
 961 CTCCAGCAGT GGCGCCCGAA CAGGGACTTG AGTGAGAGTG TAGGCACGTA
 CAGCTGAGAA
 1021 GGCGTCGGAC GCGAAGGAAG CGCGGGGTGC GACGCGACCA AGAAGGAGAC
 TTGGTGAGTA
 1081 GGC'TTCTCGA GTGCCGGGAA AAAGCTCGAG CCTAGTTAGA GGACTAGGAG
 AGGCCGTAGC
 1141 CGTAACTACT CTTGGGCAAG TAGGGCAGGC GGTGGGTACG CAATGGGGGC
 GGCTACCTCA
 1201 GCACTAAATA GGAGACAATT AGACCAATTT GAGAAAATAC GACTTCGCCC
 GAACGGAAAG
 1261 AAAAAGTACC AAATTAACA TTTAATATGG GCAGGCAAGG AGATGGAGCG
 CTTCCGGCCTC
 1321 CATGAGAGGT TGTTGGAGAC AGAGGAGGGG TGTAAGAGAA TCATAGAAGT
 CCTCTACCCC

20

30

40

1381 CTAGAACCAA CAGGATCGGA GGGCTTAAAA AGTCTGTTCA ATCTTGTGTG
 CGTGCTATAT
 1441 TGCTTGCACA AGGAACAGAA AGTGAAAGAC ACAGAGGAAG CAGTAGCAAC
 AGTAAGACAA
 1501 CACTGCCATC TAGTGGAAAA AGAAAAAGT GCAACAGAGA CATCTAGTGG
 ACAAAGAAA
 1561 AATGACAAGG GAATAGCAGC GCCACCTGGT GGCAGTCAGA ATTTTCCAGC
 GCAACAACAA
 1621 GGAAATGCCT GGGTACATGT ACCCTTGTCA CCGCGCACCT TAAATGCGTG
 GGTAAAAGCA
 1681 GTAGAGGAGA AAAAATTTGG AGCAGAAATA GTACCCATTT TTTTGTTC
 AGCCCTATCG
 1741 AATTCCCGTT TGTGCTAGGG TTCTTAGGCT TCTTGGGGGC TGCTGGAAC
 GCAATGGGAG
 1801 CAGCGGCGAC AGCCCTGACG GTCCAGTCTC AGCATTTGCT TGCTGGGATA
 CTGCAGCAGC
 1861 AGAAGAATCT GCTGGCGGCT GTGGAGGCTC AACAGCAGAT GTTGAAGCTG
 ACCATTTGGG
 1921 GTGTTAAAA CCTCAATGCC CGCGTCACAG CCCTTGAGAA GTACCTAGAG
 GATCAGGCAC
 1981 GACTAACTC CTGGGGGTGC GCATGGAAAC AAGTATGTCA TACCACAGTG
 GAGTGGCCCT
 2041 GGACAAATCG GACTCCGGAT TGGCAAATA TGAATTGGTT GGAGTGGGAA
 AGACAAATAG
 2101 CTGATTGGA AAGCAACATT ACGAGACAAT TAGTGAAGGC TAGAGAACAA
 GAGGAAAAGA
 2161 ATCTAGATGC CTATCAGAAG TTAAGTAGTT GGTCAGATTT CTGGTCTTGG
 TTCGATTTCT
 2221 CAAAATGGCT TAACATTTTA AAAATGGGAT TTTTAGTAAT AGTAGGAATA
 ATAGGGTTAA
 2281 GATTACTTTA CACAGTATAT GGATGTATAG TGAGGGTTAG GCAGGGATAT
 GTTCTCTAT
 2341 CTCCACAGAT CCATATCCGC GGCAATTTTA AAAGAAAGGG AGGAATAGGG
 GGACAGACTT
 2401 CAGCAGAGAG ACTAATTAAT ATAATAACAA CACAATTAGA AATACAACAT
 TTACAAACCA
 2461 AAATTCAAAA AATTTTAAAT TTTAGAGCCG CGGAGATCTG TTACATAACT
 TATGGTAAAT
 2521 GGCCTGCCTG GCTGACTGCC CAATGACCCC TGCCCAATGA TGTCAATAAT
 GATGTATGTT
 2581 CCCATGTAAT GCCAATAGGG ACTTTCCATT GATGTCAATG GGTGGAGTAT
 TTATGGTAAC
 2641 TGCCCACTTG GCAGTACATC AAGTGTATCA TATGCCAAGT ATGCCCCCTA
 TTGATGTCAA
 2701 TGATGGTAAA TGGCCTGCCT GGCATTATGC CCAGTACATG ACCTTATGGG
 ACTTTCCTAC
 2761 TTGGCAGTAC ATCTATGTAT TAGTCATTGC TATTACCATG GGAATTCAT
 AGTGGAGAAG
 2821 AGCATGCTTG AGGGCTGAGT GCCCCTCAGT GGCAGAGAG CACATGGCCC
 ACAGTCCCTG
 2881 AGAAGTTGGG GGGAGGGGTG GGCAATTGAA CTGGTGCCTA GAGAAGGTGG
 GGCTTGGGTA
 2941 AACTGGGAAA GTGATGTGGT GTACTGGCTC CACCTTTTTC CCCAGGGTGG
 GGGAGAACCA
 3001 TATATAAGTG CAGTAGTCTC TGTGAACATT CAAGCTTCTG CCTTCTCCCT
 CCTGTGAGTT
 3061 TGCTAGCCAC CATGGGAGTG AAGGTGCTGT TTGCCCTGAT CTGCATTGCT
 GTGGCTGAGG

10

20

30

40

3121 CCAAGCCCAC AGAGAACAAT GAGGACTTCA ACATTGTGGC TGTGGCCAGC
 AACTTTGCCA
 3181 CCACAGACCT GGATGCTGAC AGGGGCAAGC TGCCTGGCAA GAAGCTGCCC
 CTGGAAGTCC
 3241 TGAAAGAGAT GGAAGCCAAT GCCAGGAAGG CTGGCTGCAC AAGAGGCTGT
 CTGATCTGCC
 3301 TGAGCCACAT CAAGTGCACC CCCAAGATGA AGAAGTTCAT CCCTGGCAGG
 TGCCACACCT
 3361 ATGAAGGGGA CAAAGAGTCT GCCCAGGGGG GAATTGGAGA GGCCATTGTG
 GACATCCCTG
 3421 AGATCCCTGG CTTCAAGGAC CTGGAACCCA TGGAACAGTT CATTGCCCAG
 GTGGACCTGT
 3481 GTGTGGACTG CACTACAGGC TGTCTCAAGG GCCTGGCCAA TGTGCAGTGC
 TCTGACCTGC
 3541 TGAAGAAGTG GCTGCCCCAG AGATGTGCCA CCTTTGCCAG CAAGATCCAG
 GGCCAGGTGG
 3601 ACAAGATCAA GGGAGCTGGG GGAGATTGAT GAGGGCCCAA TCAACCTCTG
 GATTACAAAA
 3661 TTTGTGAAAG ATTGACTGGT ATTCTTAACT ATGTTGCTCC TTTTACGCTA
 TGTGGATACG
 3721 CTGCTTTAAT GCCTTTGTAT CATGCTATTG CTTCCCGTAT GGCTTTCATT
 TTCTCCTCCT
 3781 TGTATAAATC CTGGTTGCTG TCTCTTTATG AGGAGTTGTG GCCCGTTGTC
 AGGCAACGTG
 3841 GCGTGGTGTG CACTGTGTTT GCTGACGCAA CCCCCACTGG TTGGGGCATT
 GCCACCACCT
 3901 GTCAGCTCCT TTCCGGGACT TTCGCTTTCC CCCTCCCTAT TGCCACGGCG
 GAACTCATCG
 3961 CCGCCTGCCT TGCCCCGCTGC TGGACAGGGG CTCGGCTGTT GGGCACTGAC
 AATTCCGTGG
 4021 TGTTGTCGGG GAAATCATCG TCCTTTCCTT GGCTGCTCGC CTGTGTTGCC
 ACCTGGATTG
 4081 TGC GCGGGAC GTCCTTCTGC TACGTCCCTT CGGCCCTCAA TCCAGCGGAC
 CTTCTTCCC
 4141 GCGGCCTGCT GCCGGCTCTG CGGCCTCTTC CGCGTCTTCG CTTTCGCCCT
 CAGACGAGTC
 4201 GGATCTCCCT TTGGGCGGCC TCCCCGCAAG CTTGCACTT TTTAAAAGAA
 AAGGGAGGAC
 4261 TGGATGGGAT TTATTACTCC GATAGGACGC TGGCTTGTA CTAAGTCTCT
 TACTAGGAGA
 4321 CCAGCTTGAG CCTGGGTGTT CGCTGGTTAG CCTAACCTGG TTGGCCACCA
 GGGGTAAGGA
 4381 CTCCTTGGCT TAGAAAGCTA ATAACTTGC CTGCATTAGA GCTCTTACGC
 GTCCCGGGCT
 4441 CGAGATCCGC ATCTCAATTA GTCAGCAACC ATAGTCCCGC CCCTAACTCC
 GCCCATCCCG
 4501 CCCCTAACTC CGCCAGTTC CGCCATTCT CCGCCCCATG GCTGACTAAT
 TTTTATTATT
 4561 TATGCAGAGG CCGAGGCCGC CTCGGCCTCT GAGCTATTCC AGAAGTAGTG
 AGGAGGCTTT
 4621 TTTGGAGGCC TAGGCTTTTG CAAAAGCTA ACTTGTTTAT TGCAGCTTAT
 AATGGTTACA
 4681 AATAAGCAA TAGCATCACA AATTCACAA ATAAAGCATT TTTTCACTG
 CATTCTAGTT
 4741 GTGGTTTGTC CAACTCATC AATGTATCTT ATCATGTCTG TCCGCTTCCT
 CGCTCACTGA
 4801 CTCGCTGCGC TCGGTCGTTT GGCTGCGGCG AGCGGTATCA GCTCACTCAA
 AGGCGGTAAT

10

20

30

40

4861 ACGGTTATCC ACAGAATCAG GGGATAACGC AGGAAAGAAC ATGTGAGCAA
 AAGGCCAGCA
 4921 AAAGGCCAGG AACCGTAAAA AGGCCGCGTT GCTGGCGTTT TTCCATAGGC
 TCCGCCCCCC
 4981 TGACGAGCAT CACAAAAATC GACGCTCAAG TCAGAGGTGG CGAAACCCGA
 CAGGACTATA
 5041 AAGATACCAG GCGTTTCCCC CTGGAAGCTC CCTCGTGCGC TCTCCTGTTC
 CGACCCTGCC
 5101 GCTTACCGGA TACCTGTCCG CTTTCTCCC TTCGGGAAGC GTGGCGCTTT
 CTCATAGCTC
 5161 ACGCTGTAGG TATCTCAGTT CGGTGTAGGT CGTTCGCTCC AAGCTGGGCT
 GTGTGCACGA
 5221 ACCCCCCGTT CAGCCCGACC GCTGCGCCTT ATCCGGTAAC TATCGTCTTG
 AGTCCAACCC
 5281 GGTAAGACAC GACTTATCGC CACTGGCAGC AGCCACTGGT AACAGGATTA
 GCAGAGCGAG
 5341 GTATGTAGGC GGTGCTACAG AGTTCTTGAA GTGGTGGCCT AACTACGGCT
 AACTAGAAG
 5401 AACAGTATTT GGTATCTGCG CTCTGCTGAA GCCAGTTACC TTCGGAAGAAA
 GAGTTGGTAG
 5461 CTCTTGATCC GGCAAAACAA CCACCGCTGG TAGCGGTGGT TTTTTTGT
 GCAAGCAGCA
 5521 GATTACGCGC AGAAAAAAG GATCTCAAGA AGATCCTTTG ATCTTTTCTA
 CGGGGTCTGA
 5581 CGCTCAGTGG AACGAAAACT CACGTTAAGG GATTTTGGTC ATGAGATTAT
 CAAAAAGGAT
 5641 CTTACCTAG ATCCTTTTAA ATTAAAAATG AAGTTTTAAA TCAATCTAAA
 GTATATATGA
 5701 GTAAACTTGG TCTGACAGTT AGAAAACTC ATCGAGCATC AAATGAACT
 GCAATTTATT
 5761 CATATCAGGA TTATCAATAC CATATTTTGG AAAAAGCCGT TTCTGTAATG
 AAGGAGAAAA
 5821 CTCACCGAGG CAGTTCCATA GGATGGCAAG ATCCTGGTAT CGGTCTGCGA
 TTCCGACTCG
 5881 TCCAACATCA ATACAACCTA TTAATTTCCC CTCGTCAAAA ATAAGGTTAT
 CAAGTGAGAA
 5941 ATCACCATGA GTGACGACTG AATCCGGTGA GAATGGCAAC AGCTTATGCA
 TTTCTTTCCA
 6001 GACTTGTTCA ACAGGCCAGC CATTACGCTC GTCATCAAAA TCACTCGCAT
 CAACCAAACC
 6061 GTTATTCATT CGTGATTGCG CCTGAGCGAG ACGAAATACG CGATCGCTGT
 TAAAAGGACA
 6121 ATTACAAACA GGAATCGAAT GCAACCGGCG CAGGAACACT GCCAGCGCAT
 CAACAATATT
 6181 TTCACCTGAA TCAGGATATT CTTCTAATAC CTGGAATGCT GTTTTTCCGG
 GGATCGCAGT
 6241 GGTGAGTAAC CATGCATCAT CAGGAGTACG GATAAAATGC TTGATGGTCG
 GAAGAGGCAT
 6301 AAATTCCGTC AGCCAGTTTA GTCTGACCAT CTCATCTGTA ACATCATTGG
 CAACGCTACC
 6361 TTTGCCATGT TTCAGAAACA ACTCTGGCGC ATCGGGCTTC CCATACAATC
 GATAGATTGT
 6421 CGCACCTGAT TGCCCGACAT TATCGCGAGC CCATTTATAC CCATATAAAT
 CAGCATCCAT
 6481 GTTGGAATTT AATCGCGGCC TAGAGCAAGA CGTTTCCCGT TGAATATGGC
 TCATAACACC
 6541 CCTTGTATTA CTGTTTATGT AAGCAGACAG TTTTATTGTT CATGATGATA
 TATTTTATC

10

20

30

40

6601 TTGTGCAATG TAACATCAGA GATTTTGTAGA CACAACAATT GGTCGACGGA TCC

配列番号 11

1 GGTACCTCAA TATTGGCCAT TAGCCATATT ATTCATTGGT TATATAGCAT
AAATCAATAT
61 TGGCTATTGG CCATTGCATA CGTTGTATCT ATATCATAAT ATGTACATTT
ATATTGGCTC
121 ATGTCCAATA TGACCGCCAT GTTGGCATTG ATTATTGACT AGTTATTAAAT
AGTAATCAAT
181 TACGGGGTCA TTAGTTCATA GCCCATATAT GGAGTTCCGC GTTACATAAC
TTACGGTAAA
241 TGGCCCGCCT GGCTGACCGC CCAACGACCC CCGCCCATTG ACGTCAATAA
TGACGTATGT
301 TCCCATAGTA ACGCCAATAG GGACTTTCCA TTGACGTCAA TGGGTGGAGT
ATTTACGGTA
361 AACTGCCCAC TTGGCAGTAC ATCAAGTGTA TCATATGCCA AGTCCGCCCC
CTATTGACGT
421 CAATGACGGT AAATGGCCCG CCTGGCATTG TGCCAGTAC ATGACCTTAC
GGGACTTTCC
481 TACTTGGCAG TACATCTACG TATTAGTCAT CGCTATTACC ATGGTGATGC
GGTTTTGGCA
541 GTACACCAAT GGGCGTGGAT AGCGGTTTGA CTCACGGGGA TTTCCAAGTC
TCCACCCCAT
601 TGACGTCAAT GGGAGTTTGT TTTGGCACCA AAATCAACGG GACTTTCCAA
AATGTCGTAA
661 CAACTGCGAT CGCCCGCCCC GTTGACGCAA ATGGGCGGTA GGCGTGTACG
GTGGGAGGTC
721 TATATAAGCA GAGCTCGCTG GCTTGTAAGT CAGTCTCTTA CTAGGAGACC
AGCTTGAGCC
781 TGGGTGTTTCG CTGGTTAGCC TAACCTGGTT GGCCACCAGG GGTAAGGACT
CCTTGGCTTA
841 GAAAGCTAAT AAACCTGCCT GCATTAGAGC TTATCTGAGT CAAGTGTCCT
CATTGACGCC
901 TCACTCTCTT GAACGGGAAT CTCCTTACT GGGTTCTCTC TCTGACCCAG
GCGAGAGAAA
961 CTCCAGCAGT GGCGCCCGAA CAGGGACTTG AGTGAGAGTG TAGGCACGTA
CAGCTGAGAA
1021 GGCGTCGGAC GCGAAGGAAG CGCGGGGTGC GACGCGACCA AGAAGGAGAC
TTGGTGAGTA
1081 GGCTTCTCGA GTGCCGGGAA AAAGCTCGAG CCTAGTTAGA GGACTAGGAG
AGGCCGTAGC
1141 CGTAACTACT CTGGGCAAGT AGGGCAGGCG GTGGGTACGC AATGGGGGCG
GCTACCTCAG
1201 CACTAAATAG GAGACAATTA GACCAATTTG AGAAAATACG ACTTCGCCCC
AACGGAAAGA
1261 AAAAGTACCA AATTAAACAT TTAATATGGG CAGGCAAGGA GATGGAGCGC
TTCGGCCTCC
1321 ATGAGAGGTT GTTGGAGACA GAGGAGGGGT GTAAAAGAAT CATAGAAGTC
CTCTACCCCC
1381 TAGAACCAAC AGGATCGGAG GGCTTAAAAA GTCTGTTCAA TCTTGTGTGC
GTGCTATATT
1441 GCTTGACAAA GGAACAGAAA GTGAAAGACA CAGAGGAAGC AGTAGCAACA
GTAAGACAAC
1501 ACTGCCATCT AGTGGAAGAAA GAAAAAGTG CAACAGAGAC ATCTAGTGGA
CAAAAGAAAA

10

20

30

40

1561 ATGACAAGGG AATAGCAGCG CCACCTGGTG GCAGTCAGAA TTTTCCAGCG
CAACAACAAG
1621 GAAATGCCTG GGTACATGTA CCCTTGTAC CGCGCACCTT AAATGCGTGG
GTAAAAGCAG
1681 TAGAGGAGAA AAAATTTGGA GCAGAAATAG TACCCATGTT TCAAGCCCTA
TCGAATTCCC
1741 GTTTGTGCTA GGGTTCTTAG GCTTCTTGGG GGCTGCTGGA ACTGCAATGG
GAGCAGCGGC
1801 GACAGCCCTG ACGGTCCAGT CTCAGCATTT GCTTGCTGGG ATACTGCAGC
AGCAGAAGAA
1861 TCTGCTGGCG GCTGTGGAGG CTCAACAGCA GATGTTGAAG CTGACCATTT
GGGGTGTTAA
1921 AAACCTCAAT GCCCGCGTCA CAGCCCTTGA GAAGTACCTA GAGGATCAGG
CACGACTAAA
1981 CTCCTGGGGG TGCGCATGGA AACAAGTATG TCATACCACA GTGGAGTGGC
CCTGGACAAA
2041 TCGGACTCCG GATTGGCAAA ATATGACTTG GTTGGAGTGG GAAAGACAAA
TAGCTGATTT
2101 GGAAAGCAAC ATTACGAGAC AATTAGTGAA GGCTAGAGAA CAAGAGGAAA
AGAATCTAGA
2161 TGCCTATCAG AAGTTAACTA GTTGGTCAGA TTTCTGGTCT TGGTTCGATT
TCTCAAAATG
2221 GCTTAACATT TTAAAAATGG GATTTTTAGT AATAGTAGGA ATAATAGGGT
TAAGATTACT
2281 TTACACAGTA TATGGATGTA TAGTGAGGGT TAGGCAGGGA TATGTTCCCTC
TATCTCCACA
2341 GATCCATATC CGCGGCAATT TTAAAAGAAA GGGAGGAATA GGGGGACAGA
CTTCAGCAGA
2401 GAGACTAATT AATATAATAA CAACACAATT AGAAATACAA CATTTACAAA
CCAAAATTCA
2461 AAAAATTTTA AATTTTAGAG CCGCGGAGAT CTCAATATTG GCCATTAGCC
ATATTATTCA
2521 TTGGTTATAT AGCATAAATC AATATTGGCT ATTGGCCATT GCATACGTTG
TATCTATATC
2581 ATAATATGTA CATTTATATT GGCTCATGTC CAATATGACC GCCATGTTGG
CATTGATTAT
2641 TGACTAGTTA TTAATAGTAA TCAATTACGG GGTCATTAGT TCATAGCCCA
TATATGGAGT
2701 TCCGCGTTAC ATAACCTACG GTAAATGGCC CGCCTGGCTG ACCGCCCCAAC
GACCCCCGCC
2761 CATTGACGTC AATAATGACG TATGTTCCCA TAGTAACGCC AATAGGGACT
TTCCATTGAC
2821 GTCAATGGGT GGAGTATTTA CGGTAAACTG CCCACTTGGC AGTACATCAA
GTGTATCATA
2881 TGCCAAGTCC GCCCCCTATT GACGTCAATG ACGGTAAATG GCCCCCCTGG
CATTATGCCC
2941 AGTACATGAC CTTACGGGAC TTTCTACTT GGCAGTACAT CTACGTATTA
GTCATCGCTA
3001 TTACCATGGT GATGCGGTTT TGGCAGTACA CCAATGGGCG TGGATAGCGG
TTTGA CTCAC
3061 GGGGATTTCC AAGTCTCCAC CCCATTGACG TCAATGGGAG TTTGTTTTGG
CACCAAAATC
3121 AACGGGACTT TCCAAAATGT CGTAATAACC CCGCCCCGTT GACGCAAATG
GGCGGTAGGC
3181 GTGTACGGTG GGAGGTCTAT ATAAGCAGAG CTCGTTTAGT GAACCGTCAG
ATCACTAGAA
3241 GCTTTATTGC GGTAGTTTAT CACAGTTAAA TTGCTAACGC AGTCAGTGCT
TCTGACACAA

10

20

30

40

3301 CAGTCTCGAA CTTAAGCTGC AGAAGTTGGT CGTGAGGCAC TGGGCAGGCT
 AGCCACCAAT
 3361 GCAGATTGAG CTGAGCACCT GCTTCTTCCT GTGCCTGCTG AGGTTCTGCT
 TCTCTGCCAC
 3421 CAGGAGATAC TACCTGGGGG CTGTGGAGCT GAGCTGGGAC TACATGCAGT
 CTGACCTGGG
 3481 GGAGCTGCCT GTGGATGCCA GGTTCCTCCC CAGAGTGCCC AAGAGCTTCC
 CCTTCAACAC
 3541 CTCTGTGGTG TACAAGAAGA CCCTGTTTGT GGAGTTCACCT GACCACCTGT
 TCAACATTGC
 3601 CAAGCCCAGG CCCCCCTGGA TGGGCCTGCT GGGCCCCACC ATCCAGGCTG
 AGGTGTATGA
 3661 CACTGTGGTG ATCACCTGTA AGAATCATGGC CAGCCACCCT GTGAGCCTGC
 ATGCTGTGGG
 3721 GGTGAGCTAC TGGAAGGCCT CTGAGGGGGC TGAGTATGAT GACCAGACCA
 GCCAGAGGGA
 3781 GAAGGAGGAT GACAAGGTGT TCCCTGGGGG CAGCCACACC TATGTGTGGC
 AGGTGCTGAA
 3841 GGAGAAATGGC CCCATGGCCT CTGACCCCCT GTGCCTGACC TACAGCTACC
 TGAGCCATGT
 3901 GGACCTGGTG AAGGACCTGA ACTCTGGCCT GATTGGGGCC CTGCTGGTGT
 GCAGGGAGGG
 3961 CAGCCTGGCC AAGGAGAAGA CCCAGACCCT GCACAAGTTC ATCCTGCTGT
 TTGCTGTGTT
 4021 TGATGAGGGC AAGAGCTGGC ACTCTGAAAC CAAGAACAGC CTGATGCAGG
 ACAGGGATGC
 4081 TGCCTCTGCC AGGGCCTGGC CCAAGATGCA CACTGTGAAT GGCTATGTGA
 ACAGGAGCCT
 4141 GCCTGGCCTG ATTGGCTGCC ACAGGAAGTC TGTGTACTGG CATGTGATTG
 GCATGGGCAC
 4201 CACCCCTGAG GTGCACAGCA TCTTCCTGGA GGGCCACACC TTCCTGGTCA
 GGAACCACAG
 4261 GCAGGCCAGC CTGGAGATCA GCCCCATCAC CTCCTGACT GCCCAGACCC
 TGCTGATGGA
 4321 CCTGGGCCAG TTCCTGCTGT TCTGCCACAT CAGCAGCCAC CAGCATGATG
 GCATGGAGGC
 4381 CTATGTGAAG GTGGACAGCT GCCCTGAGGA GCCCAGCTG AGGATGAAGA
 ACAATGAGGA
 4441 GGCTGAGGAC TATGATGATG ACCTGACTGA CTCTGAGATG GATGTGGTGA
 GGT'TTGATGA
 4501 TGACAACAGC CCCAGCTTCA TCCAGATCAG GTCTGTGGCC AAGAAGCACC
 CCAAGACCTG
 4561 GGTGCACTAC ATTGCTGCTG AGGAGGAGGA CTGGGACTAT GCCCCCTGG
 TGCTGGCCCC
 4621 TGATGACAGG AGCTACAAGA GCCAGTACCT GAACAATGGC CCCCAGAGGA
 TTGGCAGGAA
 4681 GTACAAGAAG GTCAGGTTCA TGGCCTACAC TGATGAAACC TTCAAGACCA
 GGGAGGCCAT
 4741 CCAGCATGAG TCTGGCATCC TGGGCCCCCT GCTGTATGGG GAGGTGGGGG
 ACACCCTGCT
 4801 GATCATCTTC AAGAACCAGG CCAGCAGGCC CTACAACATC TACCCCCATG
 GCATCACTGA
 4861 TGTGAGGCCC CTGTACAGCA GGAGGCTGCC CAAGGGGGTG AAGCACCTGA
 AGGACTTCCC
 4921 CATCCTGCCT GGGGAGATCT TCAAGTACAA GTGGACTGTG ACTGTGGAGG
 ATGGCCCCAC
 4981 CAAGTCTGAC CCCAGGTGCC TGACCAGATA CTACAGCAGC TTTGTGAACA
 TGGAGAGGGA

10

20

30

40

5041 CCTGGCCTCT GGCCTGATTG GCCCCCTGCT GATCTGCTAC AAGGAGTCTG
 TGGACCAGAG
 5101 GGGCAACCAG ATCATGTCTG ACAAGAGGAA TGTGATCCTG TTCTCTGTGT
 TTGATGAGAA
 5161 CAGGAGCTGG TACCTGACTG AGAACATCCA GAGGTTCTCTG CCCAACCTCTG
 CTGGGGTGCA
 5221 GCTGGAGGAC CCTGAGTTCC AGGCCAGCAA CATCATGCAC AGCATCAATG
 GCTATGTGTT
 5281 TGACAGCCTG CAGCTGTCTG TGTGCCTGCA TGAGGTGGCC TACTGGTACA
 TCCTGAGCAT
 5341 TGGGGCCAG ACTGACTTCC TGTCTGTGTT CTTCTCTGGC TACACCTTCA
 AGCACAAGAT
 5401 GGTGTATGAG GACACCCTGA CCCTGTTCCC CTTCTCTGGG GAGACTGTGT
 TCATGAGCAT
 5461 GGAGAACCCT GGCCTGTGGA TTCTGGGCTG CCACAACCTCT GACTTCAGGA
 ACAGGGGCAT
 5521 GACTGCCCTG CTGAAAGTCT CCAGCTGTGA CAAGAACACT GGGGACTACT
 ATGAGGACAG
 5581 CTATGAGGAC ATCTCTGCCT ACCTGCTGAG CAAGAACAAT GCCATTGAGC
 CCAGGAGCTT
 5641 CAGCCAGAAT GCCACTAATG TGTCTAACAA CAGCAACACC AGCAATGACA
 GCAATGTGTC
 5701 TCCCCAGTG CTGAAGAGGC ACCAGAGGGA GATCACCAGG ACCACCCTGC
 AGTCTGACCA
 5761 GGAGGAGATT GACTATGATG ACACCATCTC TGTGGAGATG AAGAAGGAGG
 ACTTTGACAT
 5821 CTACGACGAG GACGAGAACC AGAGCCCCAG GAGCTTCCAG AAGAAGACCA
 GGCCTACTT
 5881 CATTGCTGCT GTGGAGAGGC TGTGGGACTA TGGCATGAGC AGCAGCCCCC
 ATGTGCTGAG
 5941 GAACAGGGCC CAGTCTGGCT CTGTGCCCCA GTTCAAGAAG GTGGTGTTC
 AGGAGTTCAC
 6001 TGATGGCAGC TTCACCCAGC CCCTGTACAG AGGGGAGCTG AATGAGCACC
 TGGGCCCTGCT
 6061 GGGCCCCTAC ATCAGGGCTG AGGTGGAGGA CAACATCATG GTGACCTTCA
 GGAACCAGGC
 6121 CAGCAGGCCC TACAGCTTCT ACAGCAGCCT GATCAGCTAT GAGGAGGACC
 AGAGGCAGGG
 6181 GGCTGAGCCC AGGAAGAACT TTGTGAAGCC CAATGAAACC AAGACCTACT
 TCTGGAAGGT
 6241 GCAGCACCAC ATGGCCCCCA CCAAGGATGA GTTTGACTGC AAGGCCTGGG
 CCTACTTCTC
 6301 TGATGTGGAC CTGGAGAAGG ATGTGCACTC TGGCCTGATT GGCCCCCTGC
 TGGTGTGCCA
 6361 CACCAACACC CTGAACCCTG CCCATGGCAG GCAGGTGACT GTGCAGGAGT
 TTGCCCTGTT
 6421 CTTACCATC TTTGATGAAA CCAAGAGCTG GTACTTCACT GAGAACATGG
 AGAGGAACTG
 6481 CAGGGCCCCC TGCAACATCC AGATGGAGGA CCCCACCTTC AAGGAGAACT
 ACAGGTTCCA
 6541 TGCCATCAAT GGCTACATCA TGGACACCCT GCCTGGCCTG GTGATGGCCC
 AGGACCAGAG
 6601 GATCAGGTGG TACCTGCTGA GCATGGGCAG CAATGAGAAC ATCCACAGCA
 TCCACTTCTC
 6661 TGGCCATGTG TTTACTGTGA GGAAGAAGGA GGAGTACAAG ATGGCCCTGT
 ACAACCTGTA
 6721 CCCTGGGGTG TTTGAGACTG TGGAGATGCT GCCCAGCAAG GCTGGCATCT
 GGAGGGTGGA

10

20

30

40

6781 GTGCCTGATT GGGGAGCACC TGCATGCTGG CATGAGCACC CTGTTCTGG
 TGTACAGCAA
 6841 CAAGTGCCAG ACCCCCCTGG GCATGGCCTC TGGCCACATC AGGGACTTCC
 AGATCACTGC
 6901 CTCTGGCCAG TATGGCCAGT GGGCCCCCAA GCTGGCCAGG CTGCACTACT
 CTGGCAGCAT
 6961 CAATGCCTGG AGCACCAAGG AGCCCTTCAG CTGGATCAAG GTGGACCTGC
 TGGCCCCCAT
 7021 GATCATCCAT GGCATCAAGA CCCAGGGGGC CAGGCAGAAG TTCAGCAGCC
 TGTACATCAG
 7081 CCAGTTCATC ATCATGTACA GCCTGGATGG CAAGAAGTGG CAGACCTACA
 GGGGCAACAG
 7141 CACTGGCACC CTGATGGTGT TCTTTGGCAA TGTGGACAGC TCTGGCATCA
 AGCACAAACAT
 7201 CTTCAACCCC CCCATCATTG CCAGATACAT CAGGCTGCAC CCCACCCACT
 ACAGCATCAG
 7261 GAGCACCTTG AGGATGGAGC TGATGGGCTG TGACCTGAAC AGCTGCAGCA
 TGCCCCCTGGG
 7321 CATGGAGAGC AAGGCCATCT CTGATGCCCA GATCACTGCC AGCAGCTACT
 TCACCAACAT
 7381 GTTTGCCACC TGGAGCCCCA GCAAGGCCAG GCTGCACCTG CAGGGCAGGA
 GCAATGCCTG
 7441 GAGGCCCCAG GTCAACAACC CCAAGGAGTG GCTGCAGGTG GACTTCCAGA
 AGACCATGAA
 7501 GGTGACTGGG GTGACCACCC AGGGGGTGAA GAGCCTGCTG ACCAGCATGT
 ATGTGAAGGA
 7561 GTTCCTGATC AGCAGCAGCC AGGATGGCCA CCAGTGGACC CTGTTCTTCC
 AGAATGGCAA
 7621 GGTGAAGGTG TTCCAGGGCA ACCAGGACAG CTTACCCCT GTGGTGAACA
 GCCTGGACCC
 7681 CCCCCTGCTG ACCAGATACC TGAGGATTCA CCCCAGAGC TGGGTGCACC
 AGATTGCCCT
 7741 GAGGATGGAG GTGCTGGGCT GTGAGGCCCA GGACCTGTAC TGAGCGGCCG
 CGGGCCCAAT
 7801 CAACCTCTGG ATTACAAAAT TTGTGAAAGA TTGACTGGTA TTCTTAACTA
 TGTGCTCCT
 7861 TTTACGCTAT GTGGATACGC TGCTTTAATG CCTTTGTATC ATGCTATTGC
 TTCCCGTATG
 7921 GCTTTCATTT TCTCCTCCTT GTATAAATCC TGGTTGCTGT CTCTTTATGA
 GGAGTTGTGG
 7981 CCCGTTGTCA GGCAACGTGG CGTGGTGTGC ACTGTGTTTG CTGACGCAAC
 CCCCCTGGT
 8041 TGGGGCATTG CCACCACCTG TCAGCTCCTT TCCGGGACTT TCGCTTTCCC
 CCTCCCTATT
 8101 GCCACGGCGG AACTCATCGC CGCCTGCCTT GCCCCTGCTT GGACAGGGGC
 TCGGCTGTTG
 8161 GGCAC TGACA ATTCCGTGGT GTTGTGCGGG AAATCATCGT CCTTTCCTTG
 GCTGCTCGCC
 8221 TGTGTTGCCA CCTGGATTCT GCGCGGGACG TCCTTCTGCT ACGTCCCTTC
 GGCCCTCAAT
 8281 CCAGCGGACC TTCCTTCCCG CGGCCTGCTG CCGGCTCTGC GGCTCTTCC
 GCGTCTTCGC
 8341 CTTGCCCTC AGACGAGTCG GATCTCCCTT TGGGCCGCCT CCCC GCAAGC
 TTCGACTTT
 8401 TTAAAGAAA AGGGAGGACT GGATGGGATT TATTACTCCG ATAGGACGCT
 GGCTTGTAAC
 8461 TCAGTCTCTT ACTAGGAGAC CAGCTTGAGC CTGGGTGTTT GCTGGTTAGC
 CTAACCTGGT

10

20

30

40

8521 TGGCCACCAG GGGTAAGGAC TCCTTGGCTT AGAAAGCTAA TAAACTTGCC
 TGCATTAGAG
 8581 CTCTTACGCG TCCCGGGCTC GAGATCCGCA TCTCAATTAG TCAGCAACCA
 TAGTCCCGCC
 8641 CCTAACTCCG CCCATCCCGC CCCTAACTCC GCCCAGTTCC GCCCATTTCTC
 CGCCCCATGG
 8701 CTGACTAATT TTTTTTATTT ATGCAGAGGC CGAGGCCGCC TCGGCCTCTG
 AGCTATTCCA
 8761 GAAGTAGTGA GGAGGCTTTT TTGGAGGCCCT AGGCTTTTGC AAAAAGCTAA
 CTTGTTTATT
 8821 GCAGCTTATA ATGGTTACAA ATAAAGCAAT AGCATCACAA ATTTACACAA
 TAAAGCATT
 8881 TTTTCACTGC ATTCTAGTTG TGGTTTGTCC AAACATCA CA ATGTATCTTA
 TCATGTCTGT
 8941 CCGCTTCCTC GCTCACTGAC TCGCTGCGCT CGGTCGTTCC GCTGCGGCGA
 GCGGTATCAG
 9001 CTCACCTCAA GGCGGTAATA CGGTTATCCA CAGAATCAGG GGATAACGCA
 GGAAAGAACA
 9061 TGTGAGCAAA AGGCCAGCAA AAGGCCAGGA ACCGTAAAAA GGCCGCGTTG
 CTGGCGTTTT
 9121 TCCATAGGCT CCGCCCCCT GACGAGCATC AAAAAATCG ACGCTCAAGT
 CAGAGGTGGC
 9181 GAAACCCGAC AGGACTATAA AGATACCAGG CGTTTCCCCC TGGAAGCTCC
 CTCGTGCGCT
 9241 CTCCTGTTCC GACCCTGCCG CTTACCGGAT ACCTGTCCGC CTTTCTCCCT
 TCGGGAAGCG
 9301 TGGCGCTTTC TCATAGCTCA CGCTGTAGGT ATCTCAGTTC GGTGTAGGTC
 GTTCGCTCCA
 9361 AGCTGGGCTG TGTGCACGAA CCCCCGTTT AGCCCGACCG CTGCGCCTTA
 TCCGGTAACT
 9421 ATCGTCTTGA GTCCAACCCG GTAAGACACG ACTTATCGCC ACTGGCAGCA
 GCCACTGGTA
 9481 ACAGGATTAG CAGAGCGAGG TATGTAGGCG GTGCTACAGA GTTCTTGAAG
 TGGTGGCCTA
 9541 ACTACGGCTA CACTAGAAGA ACAGTATTTG GTATCTGCGC TCTGCTGAAG
 CCAGTTACCT
 9601 TCGGAAAAAG AGTTGGTAGC TCTTGATCCG GCAAACAAAC CACCGCTGGT
 AGCGGTGGTT
 9661 TTTTGTGTTG CAAGCAGCAG ATTACGCGCA GAAAAAAGG ATCTCAAGAA
 GATCCTTTGA
 9721 TCTTTTCTAC GGGGTCTGAC GCTCAGTGGA ACGAAAACTC ACGTTAAGGG
 ATTTTGGTCA
 9781 TGAGATTATC AAAAAGGATC TTCACCTAGA TCCTTTTAAA TAAAAATGA
 AGTTTAAAT
 9841 CAATCTAAAG TATATATGAG TAACTTGGT CTGACAGTTA GAAAACTCA
 TCGAGCATCA
 9901 AATGAACTG CAATTATTC ATATCAGGAT TATCAATACC ATATTTTGA
 AAAAGCCGTT
 9961 TCTGTAATGA AGGAGAAAAA TCACCGAGGC AGTTCCATAG GATGGCAAGA
 TCCTGGTATC
 10021 GGTCTGCGAT TCCGACTCGT CCAACATCAA TACAACCTAT TAATTTCCCC
 TCGTCAAAAA
 10081 TAAGGTTATC AAGTGAGAAA TCACCATGAG TGACGACTGA ATCCGGTGAG
 AATGGCAACA
 10141 GCTTATGCAT TTCTTTCCAG ACTTGTTCAA CAGGCCAGCC ATTACGCTCG
 TCATCAAAAT
 10201 CACTCGCATC AACCAAACCG TTATTCATTC GTGATTGCGC CTGAGCGAGA
 CGAAATACGC

10

20

30

40

10261 GATCGCTGTT AAAAGGACAA TTACAAACAG GAATCGAATG CAACCGGCGC
 AGGAACACTG
 10321 CCAGCGCATC AACAAATATTT TCACCTGAAT CAGGATATTC TTCTAATACC
 TGGAATGCTG
 10381 TTTTCCGGG GATCGCAGTG GTGAGTAACC ATGCATCATC AGGAGTACGG
 ATAAAATGCT
 10441 TGATGGTCGG AAGAGGCATA AATCCGTC A GCCAGTTTAG TCTGACCATC
 TCATCTGTAA
 10501 CATCATTTGGC AACGCTACCT TTGCCATGTT TCAGAAACAA CTCTGGCGCA
 TCGGGCTTCC
 10561 CATACAATCG ATAGATTGTC GCACCTGATT GCGGACATT ATCGCGAGCC
 CATTATATACC
 10621 CATATAAATC AGCATCCATG TTGGAATTTA ATCGCGGCCT AGAGCAAGAC
 GTTTCCCGTT
 10681 GAATATGGCT CATAACACCC CTTGTATTAC TGTTTATGTA AGCAGACAGT
 TTTATTGTTT
 10741 ATGATGATAT ATTTTATCT TGTGCAATGT AACATCAGAG ATTTTGAGAC
 ACAACAATTG
 10801 GTCGACGGAT CC

10

配列番号 12

1 GGTACCTCAA TATTGGCCAT TAGCCATATT ATTCATTGGT TATATAGCAT
 AAATCAATAT
 61 TGGCTATTGG CCATTGCATA CGTTGTATCT ATATCATAAT ATGTACATTT
 ATATTGGCTC
 121 ATGTCCAATA TGACCGCCAT GTTGGCATTG ATTATTGACT AGTTATTAAT
 AGTAATCAAT
 181 TACGGGGTCA TTAGTTCATA GCCCATATAT GGAGTTCCGC GTTACATAAC
 TTACGGTAAA
 241 TGGCCCGCCT GGCTGACCGC CCAACGACCC CCGCCCATTG ACGTCAATAA
 TGACGTATGT
 301 TCCCATAGTA ACGCCAATAG GGACTTTCCA TTGACGTCAA TGGGTGGAGT
 ATTTACGGTA
 361 AACTGCCCAC TTGGCAGTAC ATCAAGTGTA TCATATGCCA AGTCCGCCCC
 CTATTGACGT
 421 CAATGACGGT AAATGGCCCG CCTGGCATT A TGCCAGTAC ATGACCTTAC
 GGGACTTTCC
 481 TACTTGGCAG TACATCTACG TATTAGTCAT CGCTATTACC ATGGTGATGC
 GGTTTTGGCA
 541 GTACACCAAT GGGCGTGGAT AGCGGTTTGA CTCACGGGGA TTTCCAAGTC
 TCCACCCCAT
 601 TGACGTCAAT GGGAGTTTGT TTTGGCACCA AAATCAACGG GACTTTCCAA
 AATGTCGTAA
 661 CAACTGCGAT CGCCCGCCCC GTTGACGCAA ATGGGCGGTA GGCGTGATCG
 GTGGGAGGTC
 721 TATATAAGCA GAGCTCGCTG GCTTGTAAC T CAGTCTCTTA CTAGGAGACC
 AGCTTGAGCC
 781 TGGGTGTTTCG CTGGTTAGCC TAACCTGGTT GGCCACCAGG GGTAAGGACT
 CCTTGGCCTA
 841 GAAAGCTAAT AAATTCGCCT GCATTAGAGC TTATCTGAGT CAAGTGTCTT
 CATTGACGCC
 901 TCACTCTCTT GAACGGGAAT CTTCTTACT GGGTTCTCTC TCTGACCCAG
 GCGAGAGAAA
 961 CTCCAGCAGT GGCGCCCGAA CAGGGACTTG AGTGAGAGTG TAGGCACGTA
 CAGCTGAGAA

20

30

40

1021 GGCCTCGGAC GCGAAGGAAG CGCGGGGTGC GACGCGACCA AGAAGGAGAC
 TTGGTGAGTA
 1081 GGCTTCTCGA GTGCCGGGAA AAAGCTCGAG CCTAGTTAGA GGACTAGGAG
 AGGCCGTAGC
 1141 CGTAACTACT CTGGGCAAGT AGGGCAGGCG GTGGGTACGC AATGGGGGCG
 GCTACCTCAG
 1201 CACTAAATAG GAGACAATTA GACCAATTTG AGAAAATACG ACTTCGCCCCG
 AACGGAAAAGA
 1261 AAAAGTACCA AATTAAACAT TTAATATGGG CAGGCAAGGA GATGGAGCGC
 TTCGGCCTCC
 1321 ATGAGAGGTT GTTGGAGACA GAGGAGGGGT GTAAAAGAAT CATAGAAGTC
 CTCTACCCCC
 1381 TAGAACCAAC AGGATCGGAG GGCTTAAAAA GTCTGTTCAA TCTTGTGTGC
 GTGCTATATT
 1441 GCTTGCACAA GGAACAGAAA GTGAAAGACA CAGAGGAAGC AGTAGCAACA
 GTAAGACAAC
 1501 ACTGCCATCT AGTGGAAAAA GAAAAAAGTG CAACAGAGAC ATCTAGTGGA
 CAAAAGAAAA
 1561 ATGACAAGGG AATAGCAGCG CCACCTGGTG GCAGTCAGAA TTTTCCAGCG
 CAACAACAAG
 1621 GAAATGCCTG GGTACATGTA CCCTTGTCAC CGCGCACCTT AAATGCGTGG
 GTAAAAGCAG
 1681 TAGAGGAGAA AAAATTTGGA GCAGAAATAG TACCCATGTT TCAAGCCCTA
 TCGAATTCCC
 1741 GTTTGTGCTA GGGTCTTAG GCTTCTTGGG GGCTGCTGGA ACTGCAATGG
 GAGCAGCGGC
 1801 GACAGCCCTG ACGGTCCAGT CTCAGCATTT GCTTGCTGGG ATACTGCAGC
 AGCAGAAGAA
 1861 TCTGCTGGCG GCTGTGGAGG CTCAACAGCA GATGTTGAAG CTGACCATTT
 GGGGTGTTAA
 1921 AAACCTCAAT GCCCGCGTCA CAGCCCTTGA GAAGTACCTA GAGGATCAGG
 CACGACTAAA
 1981 CTCCTGGGGG TGCGCATGGA AACAAGTATG TCATACCACA GTGGAGTGGC
 CCTGGACAAA
 2041 TCGGACTCCG GATTGGCAAA ATATGACTTG GTTGGAGTGG GAAAGACAAA
 TAGCTGATTT
 2101 GGAAAGCAAC ATTACGAGAC AATTAGTGAA GGCTAGAGAA CAAGAGGAAA
 AGAATCTAGA
 2161 TGCCTATCAG AAGTTAACTA GTTGGTCAGA TTTCTGGTCT TGGTTCGATT
 TCTCAAAATG
 2221 GCTTAACATT TTAAAAATGG GATTTTTAGT AATAGTAGGA ATAATAGGGT
 TAAGATTACT
 2281 TTACACAGTA TATGGATGTA TAGTGAGGGT TAGGCAGGGA TATGTTCTCTC
 TATCTCCACA
 2341 GATCCATATC CGCGGCAATT TTAAAAGAAA GGGAGGAATA GGGGGACAGA
 CTTCAGCAGA
 2401 GAGACTAATT AATATAATAA CAACACAATT AGAAATACAA CATTTACAAA
 CCAAAATTCA
 2461 AAAAATTTTA AATTTTAGAG CCGCGGAGAT CTGTTACATA ACTTATGGTA
 AATGGCCTGC
 2521 CTGGCTGACT GCCCAATGAC CCCTGCCCAA TGATGTCAAT AATGATGTAT
 GTTCCCATGT
 2581 AATGCCAATA GGGACTTTCC ATTGATGTCA ATGGGTGGAG TATTTATGGT
 AACTGCCAC
 2641 TTGGCAGTAC ATCAAGTGTA TCATATGCCA AGTATGCCCC CTATTGATGT
 CAATGATGGT
 2701 AAATGGCCTG CCTGGCATTG TGCCAGTAC ATGACCTTAT GGGACTTTCC
 TACTTGGCAG

10

20

30

40

2761 TACATCTATG TATTAGTCAT TGCTATTACC ATGGGAATTC ACTAGTGGAG
 AAGAGCATGC
 2821 TTGAGGGCTG AGTGCCCTC AGTGGGCAGA GAGCACATGG CCCACAGTCC
 CTGAGAAGTT
 2881 GGGGGGAGGG GTGGGCAATT GAACTGGTGC CTAGAGAAGG TGGGGCTTGG
 GTAAACTGGG
 2941 AAAGTGATGT GGTGTACTGG CTCCACCTTT TCCCCAGGG TGGGGGAGAA
 CCATATATAA
 3001 GTGCAGTAGT CTCTGTGAAC ATTCAAGCTT CTGCCTTCTC CCTCCTGTGA
 GTTTGCTAGC
 3061 CACCAATGCA GATTGAGCTG AGCACCTGCT TCTTCCTGTG CCTGCTGAGG
 TTCTGCTTCT
 3121 CTGCCACCAG GAGATACTAC CTGGGGGCTG TGGAGCTGAG CTGGGACTAC
 ATGCAGTCTG
 3181 ACCTGGGGGA GCTGCCTGTG GATGCCAGGT TCCCCCAG AGTGCCCAAG
 AGCTTCCCCCT
 3241 TCAACACCTC TGTGGTGTAC AAGAAGACCC TGTTTGTGGA GTTCACTGAC
 CACCTGTTCA
 3301 ACATTGCCAA GCCCAGGCC CCCTGGATGG GCCTGCTGGG CCCCACCATC
 CAGGCTGAGG
 3361 TGTATGACAC TGTGGTGATC ACCCTGAAGA ACATGGCCAG CCACCCTGTG
 AGCCTGCATG
 3421 CTGTGGGGGT GAGCTACTGG AAGGCCTCTG AGGGGGCTGA GTATGATGAC
 CAGACCAGCC
 3481 AGAGGGAGAA GGAGGATGAC AAGGTGTTCC CTGGGGGCAG CCACACCTAT
 GTGTGGCAGG
 3541 TGCTGAAGGA GAATGGCCCC ATGGCCTCTG ACCCCTGTG CCTGACCTAC
 AGCTACCTGA
 3601 GCCATGTGGA CCTGGTGAAG GACCTGAACT CTGGCCTGAT TGGGGCCCTG
 CTGGTGTGCA
 3661 GGGAGGGCAG CCTGGCCAAG GAGAAGACCC AGACCCTGCA CAAGTTCATC
 CTGCTGTTTG
 3721 CTGTGTTTGA TGAGGGCAAG AGCTGGCACT CTGAAACCAA GAACAGCCTG
 ATGCAGGACA
 3781 GGGATGCTGC CTCTGCCAGG GCCTGGCCCA AGATGCACAC TGTGAATGGC
 TATGTGAACA
 3841 GGAGCCTGCC TGGCCTGATT GGCTGCCACA GGAAGTCTGT GTACTGGCAT
 GTGATTGGCA
 3901 TGGGCACCAC CCCTGAGGTG CACAGCATCT TCCTGGAGGG CCACACCTTC
 CTGGTCAGGA
 3961 ACCACAGGCA GGCCAGCCTG GAGATCAGCC CCATCACCTT CCTGACTGCC
 CAGACCCTGC
 4021 TGATGGACCT GGGCCAGTTC CTGCTGTTCT GCCACATCAG CAGCCACCAG
 CATGATGGCA
 4081 TGGAGGCCTA TGTGAAGGTG GACAGCTGCC CTGAGGAGCC CCAGCTGAGG
 ATGAAGAACA
 4141 ATGAGGAGGC TGAGGACTAT GATGATGACC TGACTGACTC TGAGATGGAT
 GTGGTGAGGT
 4201 TTGATGATGA CAACAGCCCC AGCTTCATCC AGATCAGGTC TGTGGCCAAG
 AAGCACCCCA
 4261 AGACCTGGGT GCACTACATT GCTGCTGAGG AGGAGGACTG GGACTATGCC
 CCCCTGGTGC
 4321 TGGCCCTGA TGACAGGAGC TACAAGAGCC AGTACCTGAA CAATGGCCCC
 CAGAGGATTG
 4381 GCAGGAAGTA CAAGAAGGTC AGGTTTCATGG CCTACACTGA TGAAACCTTC
 AAGACCAGGG
 4441 AGGCCATCCA GCATGAGTCT GGCATCCTGG GCCCCCTGCT GTATGGGGAG
 GTGGGGGACA

10

20

30

40

4501 CCCTGCTGAT CATCTTCAAG AACCAGGCCA GCAGGCCCTA CAACATCTAC
 CCCCATGGCA
 4561 TCACTGATGT GAGGCCCTG TACAGCAGGA GGCTGCCCAA GGGGGTGAAG
 CACCTGAAGG
 4621 ACTTCCCCAT CCTGCCTGGG GAGATCTTCA AGTACAAGTG GACTGTGACT
 GTGGAGGATG
 4681 GCCCCACCAA GTCTGACCCC AGGTGCCTGA CCAGATACTA CAGCAGCTTT
 GTGAACATGG
 4741 AGAGGGACCT GGCCTCTGGC CTGATTGGCC CCCTGCTGAT CTGCTACAAG
 GAGTCTGTGG
 4801 ACCAGAGGGG CAACCAGATC ATGTCTGACA AGAGGAATGT GATCCTGTTC
 TCTGTGTTTG
 4861 ATGAGAACAG GAGCTGGTAC CTGACTGAGA ACATCCAGAG GTTCCTGCCC
 AACCTGCTG
 4921 GGGTGCAGCT GGAGGACCCT GAGTTCCAGG CCAGCAACAT CATGCACAGC
 ATCAATGGCT
 4981 ATGTGTTTGA CAGCCTGCAG CTGTCTGTGT GCCTGCATGA GGTGGCCTAC
 TGGTACATCC
 5041 TGAGCATTGG GGCCAGACT GACTTCCTGT CTGTGTTCTT CTCTGGCTAC
 ACCTTCAAGC
 5101 ACAAGATGGT GTATGAGGAC ACCCTGACCC TGTTCCCCTT CTCTGGGGAG
 ACTGTGTTCA
 5161 TGAGCATGGA GAACCCTGGC CTGTGGATTG TGGGCTGCCA CAACTCTGAC
 TTCAGGAACA
 5221 GGGGCATGAC TGCCCTGCTG AAAGTCTCCA GCTGTGACAA GAACACTGGG
 GACTACTATG
 5281 AGGACAGCTA TGAGGACATC TCTGCCTACC TGCTGAGCAA GAACAATGCC
 ATTGAGCCCA
 5341 GGAGCTTCAG CCAGAATGCC ACTAATGTGT CTAACAACAG CAACACCAGC
 AATGACAGCA
 5401 ATGTGTCTCC CCCAGTGCTG AAGAGGCACC AGAGGGAGAT CACCAGGACC
 ACCCTGCAGT
 5461 CTGACCAGGA GGAGATTGAC TATGATGACA CCATCTCTGT GGAGATGAAG
 AAGGAGGACT
 5521 TTGACATCTA CGACGAGGAC GAGAACCAGA GCCCCAGGAG CTTCCAGAAG
 AAGACCAGGC
 5581 ACTACTTCAT TGCTGCTGTG GAGAGGCTGT GGGACTATGG CATGAGCAGC
 AGCCCCATG
 5641 TGCTGAGGAA CAGGGCCCAG TCTGGCTCTG TGCCCCAGTT CAAGAAGGTG
 GTGTTCCAGG
 5701 AGTTCACTGA TGGCAGCTTC ACCCAGCCCC TGTACAGAGG GGAGCTGAAT
 GAGCACCTGG
 5761 GCCTGCTGGG CCCCTACATC AGGGCTGAGG TGGAGGACAA CATCATGGTG
 ACCTTCAGGA
 5821 ACCAGGCCAG CAGGCCCTAC AGCTTCTACA GCAGCCTGAT CAGCTATGAG
 GAGGACCAGA
 5881 GGCAGGGGGC TGAGCCCAGG AAGAACTTTG TGAAGCCCAA TGAACCAAG
 ACCTACTTCT
 5941 GGAAGGTGCA GCACCACATG GCCCCACCA AGGATGAGTT TGAAGTCAAG
 GCCTGGGCCCT
 6001 ACTTCTCTGA TGTGGACCTG GAGAAGGATG TGCCTCTGG CCTGATTGGC
 CCCCTGCTGG
 6061 TGTGCCACAC CAACACCCTG AACCTGCCC ATGGCAGGCA GGTGACTGTG
 CAGGAGTTTG
 6121 CCCTGTTCTT CACCATCTTT GATGAAACCA AGAGCTGGTA CTTCACTGAG
 AACATGGAGA
 6181 GGAACCTGCAG GGCCCCCTGC AACATCCAGA TGGAGGACCC CACCTTCAAG
 GAGAACTACA

10

20

30

40

6241 GGTTCATGC CATCAATGGC TACATCATGG ACACCCTGCC TGGCCTGGTG
 ATGGCCCAGG
 6301 ACCAGAGGAT CAGGTGGTAC CTGCTGAGCA TGGGCAGCAA TGAGAACATC
 CACAGCATCC
 6361 ACTTCTCTGG CCATGTGTTC ACTGTGAGGA AGAAGGAGGA GTACAAGATG
 GCCCTGTACA
 6421 ACCTGTACCC TGGGGTGTTC GAGACTGTGG AGATGCTGCC CAGCAAGGCT
 GGCATCTGGA
 6481 GGGTGGAGTG CCTGATTGGG GAGCACCTGC ATGCTGGCAT GAGCACCTG
 TTCCTGGTGT
 6541 ACAGCAACAA GTGCCAGACC CCCCTGGGCA TGGCCTCTGG CCACATCAGG
 GACTTCCAGA
 6601 TCACTGCCTC TGGCCAGTAT GGCCAGTGGG CCCCCAAGCT GGCCAGGCTG
 CACTACTCTG
 6661 GCAGCATCAA TGCCTGGAGC ACCAAGGAGC CCTTCAGCTG GATCAAGGTG
 GACCTGCTGG
 6721 CCCCCATGAT CATCCATGGC ATCAAGACCC AGGGGGCCAG GCAGAAGTTC
 AGCAGCCTGT
 6781 ACATCAGCCA GTTCATCATC ATGTACAGCC TGGATGGCAA GAAGTGGCAG
 ACCTACAGGG
 6841 GCAACAGCAC TGGCACCTG ATGGTGTTCCT TTGGCAATGT GGACAGCTCT
 GGCATCAAGC
 6901 ACAACATCTT CAACCCCCC ATCATTGCCA GATACATCAG GCTGCACCCC
 ACCCACTACA
 6961 GCATCAGGAG CACCTGAGG ATGGAGCTGA TGGGCTGTGA CCTGAACAGC
 TGCAGCATGC
 7021 CCCTGGGCAT GGAGAGCAAG GCCATCTCTG ATGCCCAGAT CACTGCCAGC
 AGCTACTTCA
 7081 CCAACATGTT TGCCACCTGG AGCCCCAGCA AGGCCAGGCT GCACCTGCAG
 GGCAGGAGCA
 7141 ATGCCTGGAG GCCCCAGGTC AACAACCCCA AGGAGTGGCT GCAGGTGGAC
 TTCCAGAAGA
 7201 CCATGAAGGT GACTGGGGTG ACCACCCAGG GGGTGAAGAG CCTGCTGACC
 AGCATGTATG
 7261 TGAAGGAGTT CCTGATCAGC AGCAGCCAGG ATGGCCACCA GTGGACCCTG
 TTCTTCCAGA
 7321 ATGGCAAGGT GAAGGTGTTT CAGGGCAACC AGGACAGCTT CACCCCTGTG
 GTGAACAGCC
 7381 TGGACCCCCC CCTGCTGACC AGATACCTGA GGATTCACCC CCAGAGCTGG
 GTGCACCAGA
 7441 TTGCCCTGAG GATGGAGGTG CTGGGCTGTG AGGCCCAGGA CCTGTACTGA
 GCGGCCGCGG
 7501 GCCCAATCAA CCTCTGGATT AAAAAATTTG TGAAAGATTG ACTGGTATTC
 TTAACATATG
 7561 TGCTCCTTTT ACGCTATGTG GATACGCTGC TTTAATGCCT TTGTATCATG
 CTATTGCTTC
 7621 CCGTATGGCT TTCATTTTCT CCTCCTTGTA TAAATCCTGG TTGCTGTCTC
 TTTATGAGGA
 7681 GTTGTGGCCC GTTGTGAGGC AACGTGGCGT GGTGTGCACT GTGTTTGCTG
 ACGCAACCCC
 7741 CACTGGTTGG GGCATTGCCA CCACCTGTCA GCTCCTTTCC GGGACTTTTCG
 CTTTCCCCCT
 7801 CCCTATTGCC ACGGCGGAAC TCATCGCCGC CTGCCTTGCC CGCTGCTGGA
 CAGGGGCTCG
 7861 GCTGTTGGGC ACTGACAATT CCGTGGTGTG GTCGGGAAA TCATCGTCTT
 TTCCTTGGCT
 7921 GCTCGCCTGT GTTGCCACCT GGATTCTGCG CGGGACGTCC TTCTGCTACG
 TCCCTTCGGC

10

20

30

40

7981 CCTCAATCCA GCGGACCTTC CTTCCCGCGG CCTGCTGCCG GCTCTGCGGC
 CTCTTCCGCG
 8041 TCTTCGCCTT CGCCCTCAGA CGAGTCGGAT CTCCCTTTGG GCCGCCTCCC
 CGCAAGCTTC
 8101 GCACTTTTTA AAAGAAAAGG GAGGACTGGA TGGGATTTAT TACTCCGATA
 GGACGCTGGC
 8161 TTGTAACCTA GTCTCTTACT AGGAGACCAG CTTGAGCCTG GGTGTTCGCT
 GGTTAGCCTA
 8221 ACCTGGTTGG CCACCAGGGG TAAGGACTCC TTGGCTTAGA AAGCTAATAA
 ACTTGCCTGC
 8281 ATTAGAGCTC TTACGCGTCC CGGGCTCGAG ATCCGCATCT CAATTAGTCA
 GCAACCATAG
 8341 TCCCGCCCCCT AACTCCGCCC ATCCCGCCCC TAACTCCGCC CAGTTCCGCC
 CATTCTCCGC
 8401 CCCATGGCTG ACTAATTTTT TTTATTTATG CAGAGGCCGA GGCCGCCTCG
 GCCTCTGAGC
 8461 TATTCCAGAA GTAGTGAGGA GGCTTTTTTG GAGGCCTAGG CTTTTGCAAA
 AAGCTAACTT
 8521 GTTTATTGCA GCTTATAATG GTTACAAATA AAGCAATAGC ATCACAAATT
 TCACAAATAA
 8581 AGCATTTTTT TCACTGCATT CTAGTTGTGG TTTGTCCAAA CTCATCAATG
 TATCTTATCA
 8641 TGTCTGTCCG CTTCTCGCT CACTGACTCG CTGCGCTCGG TCGTTCGGCT
 GCGGCGAGCG
 8701 GTATCAGCTC ACTCAAAGGC GGTAATACGG TTATCCACAG AATCAGGGGA
 TAACGCAGGA
 8761 AAGAACATGT GAGCAAAAGG CCAGCAAAAG GCCAGGAACC GTAAAAAGGC
 CGCGTTGCTG
 8821 GCGTTTTTCC ATAGGCTCCG CCCCCCTGAC GAGCATCACA AAAATCGACG
 CTCAAGTCAG
 8881 AGGTGGCGAA ACCCGACAGG ACTATAAAGA TACCAGGCGT TTCCCCCTGG
 AAGCTCCCTC
 8941 GTGCGCTCTC CTGTTCCGAC CCTGCCGCTT ACCGGATACC TGTCCGCCTT
 TCTCCCTTCG
 9001 GGAAGCGTGG CGCTTTCTCA TAGCTCACGC TGTAGGTATC TCAGTTCGGT
 GTAGGTCGTT
 9061 CGCTCCAAGC TGGGCTGTGT GCACGAACCC CCCGTTACAG CCGACCGCTG
 CGCCTTATCC
 9121 GGTAACATATC GTCTTGAGTC CAACCCGGTA AGACACGACT TATCGCCACT
 GGCAGCAGCC
 9181 ACTGGTAACA GGATTAGCAG AGCGAGGTAT GTAGGCGGTG CTACAGAGTT
 CTTGAAGTGG
 9241 TGGCCTAACT ACGGCTACAC TAGAAGAACA GTATTTGGTA TCTGCGCTCT
 GCTGAAGCCA
 9301 GTTACCTTCG GAAAAAGAGT TGGTAGCTCT TGATCCGGCA AACAAACCAC
 CGCTGGTAGC
 9361 GGTGGTTTTT TTGTTTGCAA GCAGCAGATT ACGCGCAGAA AAAAAGGATC
 TCAAGAAGAT
 9421 CCTTTGATCT TTTCTACGGG GTCTGACGCT CAGTGGAACG AAAACTCACG
 TTAAGGGATT
 9481 TTGGTCATGA GATTATCAAA AAGGATCTTC ACCTAGATCC TTTTAAATTA
 AAAATGAAGT
 9541 TTTAAATCAA TCTAAAGTAT ATATGAGTAA ACTTGGTCTG ACAGTTAGAA
 AAATCATCG
 9601 AGCATCAAAT GAAACTGCAA TTTATTCTATA TCAGGATTAT CAATACCATA
 TTTTGAAGAA
 9661 AGCCGTTTCT GTAATGAAGG AGAAACTCA CCGAGGCAGT TCCATAGGAT
 GGCAAGATCC

10

20

30

40

9721 TGGTATCGGT CTGCGATTCC GACTCGTCCA ACATCAATAC AACCTATTAA
 TTTCCTCTCG
 9781 TCAAAAATAA GGTATCAAG TGAGAAATCA CCATGAGTGA CGACTGAATC
 CGGTGAGAAT
 9841 GGCAACAGCT TATGCATTTT TTTCCAGACT TGTTC AACAG GCCAGCCATT
 ACGCTCGTCA
 9901 TCAAAATCAC TCGCATCAAC CAAACCGTTA TTCATTCTGT ATTGCGCCTG
 AGCGAGACGA
 9961 AATACGCGAT CGCTGTTAAA AGGACAATTA CAAACAGGAA TCGAATGCAA
 CCGGCGCAGG
 10021 AACACTGCCA GCGCATCAAC AATATTTTCA CCTGAATCAG GATATTCTTC
 TAATACCTGG
 10081 AATGCTGTTT TTCCGGGGAT CGCAGTGGTG AGTAACCATG CATCATCAGG
 AGTACGGATA
 10141 AAATGCTTGA TGGTCGGAAG AGGCATAAAT TCCGTCAGCC AGTTTAGTCT
 GACCATCTCA
 10201 TCTGTAACAT CATTGGCAAC GCTACCTTTG CCATGTTTCA GAAACAACCT
 TGGCGCATCG
 10261 GGCTTCCCAT ACAATCGATA GATTGTCGCA CCTGATTGCC CGACATTATC
 GCGAGCCCAT
 10321 TTATACCCAT ATAAATCAGC ATCCATGTTG GAATTTAATC GCGGCCTAGA
 GCAAGACGTT
 10381 TCCCGTTGAA TATGGCTCAT AACACCCCTT GTATTACTGT TTATGTAAGC
 AGACAGTTTT
 10441 ATTGTTTCATG ATGATATATT TTTATCTTGT GCAATGTAAC ATCAGAGATT
 TTGAGACACA
 10501 ACAATTGGTC GACGGATCC

10

20

配列番号 13

1 GGTACCTCAA TATTGGCCAT TAGCCATATT ATTCATTGGT TATATAGCAT
 AAATCAATAT
 61 TGGCTATTGG CCATTGCATA CGTTGTATCT ATATCATAAT ATGTACATTT
 ATATTGGCTC
 121 ATGTCCAATA TGACCGCCAT GTTGGCATTG ATTATTGACT AGTTATTAAT
 AGTAATCAAT
 181 TACGGGGTCA TTAGTTCATA GCCCATATAT GGAGTTCCGC GTTACATAAC
 TTACGGTAAA
 241 TGGCCCGCCT GGCTGACCGC CCAACGACCC CCGCCCATG ACGTCAATAA
 TGACGTATGT
 301 TCCCATAGTA ACGCCAATAG GGACTTTCCA TTGACGTCAA TGGGTGGAGT
 ATTTACGGTA
 361 AACTGCCCAC TTGGCAGTAC ATCAAGTGTA TCATATGCCA AGTCCGCCCC
 CTATTGACGT
 421 CAATGACGGT AAATGGCCCG CCTGGCATTG TGCCAGTAC ATGACCTTAC
 GGGACTTTCC
 481 TACTTGGCAG TACATCTACG TATTAGTCAT CGCTATTACC ATGGTGATGC
 GGTTTTGGCA
 541 GTACACCAAT GGGCGTGGAT AGCGGTTTGA CTCACGGGGA TTTCCAAGTC
 TCCACCCCAT
 601 TGACGTCAAT GGGAGTTTGT TTTGGCACCA AAATCAACGG GACTTTCCAA
 AATGTCGTAA
 661 CAACTGCGAT CGCCCGCCCC GTTGACGCAA ATGGGCGGTA GGCGTGTACG
 GTGGGAGGTC
 721 TATATAAGCA GAGCTCGCTG GCTTGTAACCT CAGTCTCTTA CTAGGAGACC
 AGCTTGAGCC

30

40

781 TGGGTGTTTCG CTGGTTAGCC TAACCTGGTT GGCCACCAGG GGTAAGGACT
 CCTTGGCTTA
 841 GAAAGCTAAT AAACCTTGCTT GCATTAGAGC TTATCTGAGT CAAGTGTCCT
 CATTGACGCC
 901 TCACTCTCTT GAACGGGAAT CTTCTTACT GGGTTCTCTC TCTGACCCAG
 GCGAGAGAAA
 961 CTCCAGCAGT GGCGCCCGAA CAGGGACTTG AGTGAGAGTG TAGGCACGTA
 CAGCTGAGAA
 1021 GGCGTCGGAC GCGAAGGAAG CGCGGGGTGC GACGCGACCA AGAAGGAGAC
 TTGGTGAGTA
 1081 GGCTTCTCGA GTGCCGGGAA AAAGCTCGAG CCTAGTTAGA GGAAGTAGGAG
 AGGCCGTAGC
 1141 CGTAACTACT CTGGGCAAGT AGGGCAGGCG GTGGGTACGC AATGGGGGCG
 GCTACCTCAG
 1201 CACTAAATAG GAGACAATTA GACCAATTTG AGAAAATACG ACTTCGCCCC
 AACGGAAGA
 1261 AAAAGTACCA AATTAAACAT TTAATATGGG CAGGCAAGGA GATGGAGCGC
 TTCGGCCTCC
 1321 ATGAGAGGTT GTTGGAGACA GAGGAGGGGT GTAAAAGAAT CATAGAAGTC
 CTCTACCCCC
 1381 TAGAACCAAC AGGATCGGAG GGCTTAAAAA GTCTGTTCAA TCTTGTGTGC
 GTGCTATATT
 1441 GCTTGACAAA GGAACAGAAA GTGAAAGACA CAGAGGAAGC AGTAGCAACA
 GTAAGACAAC
 1501 ACTGCCATCT AGTGGAAAAA GAAAAAAGTG CAACAGAGAC ATCTAGTGGA
 CAAAAGAAAA
 1561 ATGACAAGGG AATAGCAGCG CCACCTGGTG GCAGTCAGAA TTTTCCAGCG
 CAACAACAAG
 1621 GAAATGCCTG GGTACATGTA CCCTTGTCAC CGCGCACCTT AAATGCGTGG
 GTAAAAGCAG
 1681 TAGAGGAGAA AAAATTTGGA GCAGAAATAG TACCCATGTT TCAAGCCCTA
 TCGAATTCCC
 1741 GTTTGTGCTA GGGTTCTTAG GCTTCTTGGG GGCTGCTGGA ACTGCAATGG
 GAGCAGCGGC
 1801 GACAGCCCTG ACGGTCCAGT CTCAGCATTT GCTTGCTGGG ATACTGCAGC
 AGCAGAAGAA
 1861 TCTGCTGGCG GCTGTGGAGG CTCAACAGCA GATGTTGAAG CTGACCATT
 GGGGTGTTAA
 1921 AAACCTCAAT GCCCGCGTCA CAGCCCTTGA GAAGTACCTA GAGGATCAGG
 CACGACTAAA
 1981 CTCCTGGGGG TGCGCATGGA AACAAGTATG TCATACCACA GTGGAGTGGC
 CCTGGACAAA
 2041 TCGGACTCCG GATTGGCAAA ATATGACTTG GTTGGAGTGG GAAAGACAAA
 TAGCTGATTT
 2101 GGAAAGCAAC ATTACGAGAC AATTAGTGAA GGCTAGAGAA CAAGAGGAAA
 AGAATCTAGA
 2161 TGCCTATCAG AAGTTAACTA GTTGGTCAGA TTTCTGGTCT TGGTTCGATT
 TCTCAAAATG
 2221 GCTTAACATT TTAAAAATGG GATTTTTAGT AATAGTAGGA ATAATAGGGT
 TAAGATTACT
 2281 TTACACAGTA TATGGATGTA TAGTGAGGGT TAGGCAGGGA TATGTTCCCTC
 TATCTCCACA
 2341 GATCCATATC CGCGGCAATT TTAAAAGAAA GGGAGGAATA GGGGGACAGA
 CTTACGACGA
 2401 GAGACTAATT AATATAATAA CAACACAATT AGAAATACAA CATTTACAAA
 CCAAAATTCA
 2461 AAAAATTTTA AATTTTAGAG CCGCGGAGAT CTCAATATTG GCCATTAGCC
 ATATTATTCA

10

20

30

40

2521 TTGGTTATAT AGCATAAATC AATATTGGCT ATTGGCCATT GCATACGTTG
 TATCTATATC
 2581 ATAATATGTA CATTTATATT GGCTCATGTC CAATATGACC GCCATGTTGG
 CATTGATTAT
 2641 TGACTAGTTA TTAATAGTAA TCAATTACGG GGTCATTAGT TCATAGCCCCA
 TATATGGAGT
 2701 TCCGCGTTAC ATAACCTACG GTAAATGGCC CGCCTGGCTG ACCGCCAAC
 GACCCCGCC
 2761 CATTGACGTC AATAATGACG TATGTTCCCA TAGTAACGCC AATAGGGACT
 TTCCATTGAC
 2821 GTCAATGGGT GGAGTATTTA CGGTAACTG CCCACTTGGC AGTACATCAA
 GTGTATCATA
 2881 TGCCAAGTCC GCCCCCTATT GACGTCAATG ACGGTAAATG GCCCGCCTGG
 CATTATGCCC
 2941 AGTACATGAC CTTACGGGAC TTTCTACTT GGCAGTACAT CTACGTATTA
 GTCATCGCTA
 3001 TTACCATGGT GATGCGGTTT TGGCAGTACA CCAATGGGCG TGGATAGCGG
 TTTGACTCAC
 3061 GGGGATTTC AAGTCTCCAC CCCATTGACG TCAATGGGAG TTTGTTTTGG
 CACCAAATC
 3121 AACGGGACTT TCCAAAATGT CGTAATAACC CCGCCCCGTT GACGCAAATG
 GCGGGTAGGC
 3181 GTGTACGGTG GGAGGTCTAT ATAAGCAGAG CTCGTTTAGT GAACCGTCAG
 ATCACTAGAA
 3241 GCTTTATTGC GGTAGTTTAT CACAGTTAAA TTGCTAACGC AGTCAGTGCT
 TCTGACACAA
 3301 CAGTCTCGAA CTTAAGCTGC AGAAGTTGGT CGTGAGGCAC TGGGCAGGCT
 AGCCACCAAT
 3361 GCAGATTGAG CTGAGCACCT GCTTCTTCCT GTGCCTGCTG AGGTTCTGCT
 TCTCTGCCAC
 3421 CAGGAGATAC TACCTGGGGG CTGTGGAGCT GAGCTGGGAC TACATGCAGT
 CTGACCTGGG
 3481 GGAGCTGCCT GTGGATGCCA GGTTCCCCCC CAGAGTGCCC AAGAGCTTCC
 CCTTCAACAC
 3541 CTCTGTGGTG TACAAGAAGA CCCTGTTTGT GGAGTTCAC TACCACCTGT
 TCAACATTGC
 3601 CAAGCCCAGG CCCCCCTGGA TGGGCCTGCT GGGCCCCACC ATCCAGGCTG
 AGGTGTATGA
 3661 CACTGTGGTG ATCACCCTGA AGAACATGGC CAGCCACCCT GTGAGCCTGC
 ATGCTGTGGG
 3721 GGTGAGCTAC TGGAAGGCCT CTGAGGGGGC TGAGTATGAT GACCAGACCA
 GCCAGAGGGA
 3781 GAAGGAGGAT GACAAGGTGT TCCCTGGGGG CAGCCACACC TATGTGTGGC
 AGGTGCTGAA
 3841 GGAGAATGGC CCCATGGCCT CTGACCCCT GTGCCTGACC TACAGCTACC
 TGAGCCATGT
 3901 GGACCTGGTG AAGGACCTGA ACTCTGGCCT GATTGGGGCC CTGCTGGTGT
 GCAGGGAGGG
 3961 CAGCCTGGCC AAGGAGAAGA CCCAGACCCT GCACAAGTTC ATCCTGCTGT
 TTGCTGTGTT
 4021 TGATGAGGGC AAGAGCTGGC ACTCTGAAAC CAAGAACAGC CTGATGCAGG
 ACAGGGATGC
 4081 TGCTCTGCC AGGGCCTGGC CCAAGATGCA CACTGTGAAT GGCTATGTGA
 ACAGGAGCCT
 4141 GCCTGGCCTG ATTGGCTGCC ACAGGAAGTC TGTGTACTGG CATGTGATTG
 GCATGGGCAC
 4201 CACCCCTGAG GTGCACAGCA TCTTCCTGGA GGGCCACACC TTCCTGGTCA
 GGAACCACAG

10

20

30

40

4261 GCAGGCCAGC CTGGAGATCA GCCCCATCAC CTTCTGACT GCCCAGACCC
 TGCTGATGGA
 4321 CCTGGGCCAG TTCCTGCTGT TCTGCCACAT CAGCAGCCAC CAGCATGATG
 GCATGGAGGC
 4381 CTATGTGAAG GTGGACAGCT GCCCTGAGGA GCCCCAGCTG AGGATGAAGA
 ACAATGAGGA
 4441 GGCTGAGGAC TATGATGATG ACCTGACTGA CTCTGAGATG GATGTGGTGA
 GGTTCGATGA
 4501 TGACAACAGC CCCAGCTTCA TCCAGATCAG GTCTGTGGCC AAGAAGCACC
 CCAAGACCTG
 4561 GGTGCACTAC ATTGCTGCTG AGGAGGAGGA CTGGGACTAT GCCCCCTGG
 TGCTGGCCCC
 4621 TGATGACAGG AGCTACAAGA GCCAGTACCT GAACAATGGC CCCCAGAGGA
 TTGGCAGGAA
 4681 GTACAAGAAG GTCAGGTTCA TGGCCTACAC TGATGAAACC TTCAAGACCA
 GGGAGGCCAT
 4741 CCAGCATGAG TCTGGCATCC TGGGCCCCCT GCTGTATGGG GAGGTGGGGG
 ACACCCTGCT
 4801 GATCATCTTC AAGAACCAGG CCAGCAGGCC CTACAACATC TACCCCCATG
 GCATCACTGA
 4861 TGTGAGGCCC CTGTACAGCA GGAGGCTGCC CAAGGGGGTG AAGCACCTGA
 AGGACTTCCC
 4921 CATCCTGCCT GGGGAGATCT TCAAGTACAA GTGGACTGTG ACTGTGGAGG
 ATGGCCCCAC
 4981 CAAGTCTGAC CCCAGGTGCC TGACCAGATA CTACAGCAGC TTTGTGAACA
 TGGAGAGGGA
 5041 CCTGGCCTCT GGCCTGATTG GCCCCCTGCT GATCTGCTAC AAGGAGTCTG
 TGGACCAGAG
 5101 GGGCAACCAG ATCATGTCTG ACAAGAGGAA TGTGATCCTG TTCTCTGTGT
 TTGATGAGAA
 5161 CAGGAGCTGG TACCTGACTG AGAACATCCA GAGGTTCCCTG CCCAACCCCTG
 CTGGGGTGCA
 5221 GCTGGAGGAC CCTGAGTTCC AGGCCAGCAA CATCATGCAC AGCATCAATG
 GCTATGTGTT
 5281 TGACAGCCTG CAGCTGTCTG TGTGCCTGCA TGAGGTGGCC TACTGGTACA
 TCCTGAGCAT
 5341 TGGGGCCCAG ACTGACTTCC TGTCTGTGTT CTTCTCTGGC TACACCTTCA
 AGCACAAGAT
 5401 GGTGTATGAG GACACCCTGA CCCTGTTCCC CTTCTCTGGG GAGACTGTGT
 TCATGAGCAT
 5461 GGAGAACCCT GGCCTGTGGA TTCTGGGCTG CCACAACCTCT GACTTCAGGA
 ACAGGGGCAT
 5521 GACTGCCCTG CTGAAAGTCT CCAGCTGTGA CAAGAACACT GGGGACTACT
 ATGAGGACAG
 5581 CTATGAGGAC ATCTCTGCCT ACCTGCTGAG CAAGAACAAT GCCATTGAGC
 CCAGGAGCTT
 5641 CAGCCAGAAC AGCAGGCACC CCAGCACCAG GCAGAAGCAG TTCAATGCCA
 CCACCATCCC
 5701 TGAGAATGAC ATAGAGAAGA CAGACCCATG GTTTGCCCAC CGGACCCCCA
 TGCCCAAGAT
 5761 CCAGAATGTG AGCAGCTCTG ACCTGCTGAT GCTGCTGAGG CAGAGCCCCA
 CCCCCCATGG
 5821 CCTGAGCCTG TCTGACCTGC AGGAGGCCAA GTATGAAACC TTCTCTGATG
 ACCCCAGCCC
 5881 TGGGGCCATT GACAGCAACA ACAGCCTGTC TGAGATGACC CACTTCAGGC
 CCCAGCTGCA
 5941 CCACTCTGGG GACATGGTGT TCACCCCTGA GTCTGGCCTG CAGCTGAGGC
 TGAATGAGAA

10

20

30

40

6001 GCTGGGCACC ACTGCTGCCA CTGAGCTGAA GAAGCTGGAC TTCAAAGTCT
 CCAGCACCAG
 6061 CAACAACCTG ATCAGCACCA TCCCCTCTGA CAACCTGGCT GCTGGCACTG
 ACAACACCAG
 6121 CAGCCTGGGC CCCCCAGCA TGCCTGTGCA CTATGACAGC CAGCTGGACA
 CCACCCTGTT
 6181 TGGCAAGAAG AGCAGCCCCC TGAAGTGTG TGGGGGCCCC CTGAGCCTGT
 CTGAGGAGAA
 6241 CAATGACAGC AAGCTGCTGG AGTCTGGCCT GATGAACAGC CAGGAGAGCA
 GCTGGGGCAA
 6301 GAATGTGAGC AGCAGGGAGA TCACCAGGAC CACCCTGCAG TCTGACCAGG
 AGGAGATTGA
 6361 CTATGATGAC ACCATCTCTG TGGAGATGAA GAAGGAGGAC TTTGACATCT
 ACGACGAGGA
 6421 CGAGAACCAG AGCCCCAGGA GCTTCCAGAA GAAGACCAGG CACTACTTCA
 TTGCTGCTGT
 6481 GGAGAGGCTG TGGGACTATG GCATGAGCAG CAGCCCCCAT GTGCTGAGGA
 ACAGGGCCCA
 6541 GTCTGGCTCT GTGCCCCAGT TCAAGAAGGT GGTGTTCCAG GAGTTCACTG
 ATGGCAGCTT
 6601 CACCCAGCCC CTGTACAGAG GGGAGCTGAA TGAGCACCTG GGCCTGCTGG
 GCCCCTACAT
 6661 CAGGGCTGAG GTGGAGGACA ACATCATGGT GACCTTCAGG AACCAGGCCA
 GCAGGCCCTA
 6721 CAGCTTCTAC AGCAGCCTGA TCAGCTATGA GGAGGACCAG AGGCAGGGGG
 CTGAGCCCAG
 6781 GAAGAACTTT GTGAAGCCCA ATGAAACCAA GACCTACTTC TGGAAGGTGC
 AGCACCACAT
 6841 GGCCCCCACC AAGGATGAGT TTGACTGCAA GGCCTGGGCC TACTTCTCTG
 ATGTGGACCT
 6901 GGAGAAGGAT GTGCACTCTG GCCTGATTGG CCCCCTGCTG GTGTGCCACA
 CCAACACCCT
 6961 GAACCCTGCC CATGGCAGGC AGGTGACTGT GCAGGAGTTT GCCCTGTTCT
 TCACCATCTT
 7021 TGATGAAACC AAGAGCTGGT ACTTCACTGA GAACATGGAG AGGAACTGCA
 GGGCCCCCTG
 7081 CAACATCCAG ATGGAGGACC CCACCTTCAA GGAGAACTAC AGGTTCCATG
 CCATCAATGG
 7141 CTACATCATG GACACCCTGC CTGGCCTGGT GATGGCCCAG GACCAGAGGA
 TCAGGTGGTA
 7201 CCTGCTGAGC ATGGGCAGCA ATGAGAACAT CCACAGCATC CACTTCTCTG
 GCCATGTGTT
 7261 CACTGTGAGG AAGAAGGAGG AGTACAAGAT GGCCCTGTAC AACCTGTACC
 CTGGGGTGTT
 7321 TGAGACTGTG GAGATGCTGC CCAGCAAGGC TGGCATCTGG AGGGTGGAGT
 GCCTGATTGG
 7381 GGAGCACCTG CATGCTGGCA TGAGCACCTT GTTCCTGGTG TACAGCAACA
 AGTGCCAGAC
 7441 CCCCCTGGGC ATGGCCTCTG GCCACATCAG GGACTTCCAG ATCACTGCCT
 CTGGCCAGTA
 7501 TGGCCAGTGG GCCCCAAGC TGGCCAGGCT GCACTACTCT GGCAGCATCA
 ATGCCTGGAG
 7561 CACCAAGGAG CCCTTCAGCT GGATCAAGGT GGACCTGCTG GCCCCATGA
 TCATCCATGG
 7621 CATCAAGACC CAGGGGGCCA GGCAGAAGTT CAGCAGCCTG TACATCAGCC
 AGTTCATCAT
 7681 CATGTACAGC CTGGATGGCA AGAAGTGGCA GACCTACAGG GGCAACAGCA
 CTGGCACCT

10

20

30

40

7741 GATGGTGTTC TTTGGCAATG TGGACAGCTC TGGCATCAAG CACAACATCT
 TCAACCCCCC
 7801 CATCATTGCC AGATACATCA GGCTGCACCC CACCCACTAC AGCATCAGGA
 GCACCCTGAG
 7861 GATGGAGCTG ATGGGCTGTG ACCTGAACAG CTGCAGCATG CCCCTGGGCA
 TGGAGAGCAA
 7921 GGCCATCTCT GATGCCCAGA TCACTGCCAG CAGCTACTTC ACCAACATGT
 TTGCCACCTG
 7981 GAGCCCCAGC AAGGCCAGGC TGCACCTGCA GGGCAGGAGC AATGCCTGGA
 GGCCCCAGGT
 8041 CAACAACCCC AAGGAGTGGC TGCAGGTGGA CTTCCAGAAG ACCATGAAGG
 TGACTGGGGT
 8101 GACCACCCAG GGGGTGAAGA GCCTGCTGAC CAGCATGTAT GTGAAGGAGT
 TCCTGATCAG
 8161 CAGCAGCCAG GATGGCCACC AGTGGACCCT GTTCTTCCAG AATGGCAAGG
 TGAAGGTGTT
 8221 CCAGGGCAAC CAGGACAGCT TCACCCCTGT GGTGAACAGC CTGGACCCCC
 CCCTGCTGAC
 8281 CAGATACCTG AGGATTCACC CCCAGAGCTG GGTGCACCAG ATTGCCCTGA
 GGATGGAGGT
 8341 GCTGGGCTGT GAGGCCCAGG ACCTGTACTG AGCGGCCGCG GGCCCAATCA
 ACCTCTGGAT
 8401 TACAAAATTT GTGAAAGATT GACTGGTATT CTTAACTATG TTGCTCCTTT
 TACGCTATGT
 8461 GGATACGCTG CTTTAATGCC TTTGTATCAT GCTATTGCTT CCCGTATGGC
 TTTTCATTTTC
 8521 TCCTCCTTGT ATAAATCCTG GTTGCTGTCT CTTTATGAGG AGTTGTGGCC
 CGTTGTCAGG
 8581 CAACGTGGCG TGGTGTGCAC TGTGTTTGCT GACGCAACCC CCACTGGTTG
 GGGCATTGCC
 8641 ACCACCTGTC AGCTCCTTTC CGGGACTTTC GCTTTCCCCC TCCCTATTGC
 CACGGCGGAA
 8701 CTCATCGCCG CCTGCCTTGC CCGCTGCTGG ACAGGGGCTC GGCTGTTGGG
 CACTGACAAT
 8761 TCCGTGGTGT TGTCGGGGAA ATCATCGTCC TTTCTTTGGC TGCTCGCCTG
 TGTGACCACC
 8821 TGGATTCTGC GCGGGACGTC CTTCTGCTAC GTCCCTTCGG CCCTCAATCC
 AGCGGACCTT
 8881 CCTTCCCGCG GCCTGCTGCC GGCTCTGCGG CCTCTTCCGC GTCTTCGCCT
 TCGCCCTCAG
 8941 ACGAGTCGGA TCTCCCTTTG GGCCGCCTCC CCGCAAGCTT CGCACTTTTT
 AAAAGAAAAG
 9001 GGAGGACTGG ATGGGATTTA TTA CTCCGAT AGGACGCTGG CTTGTAACCT
 AGTCTCTTAC
 9061 TAGGAGACCA GCTTGAGCCT GGGTGTTCGC TGGTTAGCCT AACCTGGTTG
 GCCACCAGGG
 9121 GTAAGGACTC CTTGGCTTAG AAAGCTAATA AACTTGCCTG CATTAGAGCT
 CTTACGCGTC
 9181 CCGGGCTCGA GATCCGCATC TCAATTAGTC AGCAACCATA GTCCCGCCCC
 TAACTCCGCC
 9241 CATCCCGCCC CTA ACTCCGC CCAGTTCCGC CCATTCTCCG CCCCATGGCT
 GACTAATTTT
 9301 TTTTATTTAT GCAGAGGCCG AGGCCGCCTC GGCCTCTGAG CTATTCCAGA
 AGTAGTGAGG
 9361 AGGCTTTTTT GGAGGCCTAG GCTTTTGCAA AAAGCTAACT TGTTTATTGC
 AGCTTATAAT
 9421 GGTACAAAAT AAAGCAATAG CATCACAAT TTCACAAATA AAGCATTTTT
 TTTACTGCAT

10

20

30

40

9481 TCTAGTTGTG GTTTGTCCAA ACTCATCAAT GTATCTTATC ATGTCTGTCC
 GCTTCCTCGC
 9541 TCACTGACTC GCTGCGCTCG GTCGTTCCGC TCGGCGGAGC GGTATCAGCT
 CACTCAAAGG
 9601 CGGTAATACG GTTATCCACA GAATCAGGGG ATAACGCAGG AAAGAACATG
 TGAGCAAAAG
 9661 GCCAGCAAAA GGCCAGGAAC CGTAAAAAGG CCGCGTTGCT GGCGTTTTTC
 CATAGGCTCC
 9721 GCCCCCTGA CGAGCATCAC AAAAATCGAC GCTCAAGTCA GAGGTGGCGA
 AACCCGACAG
 9781 GACTATAAAG ATACCAGGCG TTTCCCCCTG GAAGCTCCCT CGTGCGCTCT
 CCTGTTCCGA
 9841 CCCTGCCGCT TACCGGATAC CTGTCCGCCT TTCTCCCTTC GGGAAGCGTG
 GCGCTTTCTC
 9901 ATAGCTCACG CTGTAGGTAT CTCAGTTCGG TGTAGGTCGT TCGCTCCAAG
 CTGGGCTGTG
 9961 TGCACGAACC CCCCCTTCAG CCCGACCGCT GCGCCTTATC CGGTAACAT
 CGTCTTGAGT
 10021 CCAACCCGGT AAGACACGAC TTATCGCCAC TGGCAGCAGC CACTGGTAAC
 AGGATTAGCA
 10081 GAGCGAGGTA TGTAGGCGGT GCTACAGAGT TCTTGAAGTG GTGGCCTAAC
 TACGGCTACA
 10141 CTAGAAGAAC AGTATTTGGT ATCTGCGCTC TGCTGAAGCC AGTTACCTTC
 GAAAAAAGAG
 10201 TTGGTAGCTC TTGATCCGGC AAACAAACCA CCGCTGGTAG CGGTGGTTTT
 TTTGTTTGCA
 10261 AGCAGCAGAT TACGCGCAGA AAAAAAGGAT CTCAAGAAGA TCCTTTGATC
 TTTTCTACGG
 10321 GGTCTGACGC TCAGTGGAAC GAAAACTCAC GTTAAGGGAT TTTGGTCATG
 AGATTATCAA
 10381 AAAGGATCTT CACCTAGATC CTTTTAAATT AAAAATGAAG TTTTAAATCA
 ATCTAAAGTA
 10441 TATATGAGTA AACTTGGTCT GACAGTTAGA AAAACTCATC GAGCATCAAA
 TGAAACTGCA
 10501 ATTTATTTCAT ATCAGGATTA TCAATACCAT ATTTTTGAAA AAGCCGTTTT
 TGTAATGAAG
 10561 GAGAAACTC ACCGAGGCAG TTCCATAGGA TGGCAAGATC CTGGTATCGG
 TCTGCGATTC
 10621 CGACTCGTCC AACATCAATA CAACCTATTA ATTTCCCCTC GTCAAAAATA
 AGGTTATCAA
 10681 GTGAGAAATC ACCATGAGTG ACGACTGAAT CCGGTGAGAA TGGCAACAGC
 TTATGCATTT
 10741 CTTTCCAGAC TTGTTCAACA GGCCAGCCAT TACGCTCGTC ATCAAAATCA
 CTCGCATCAA
 10801 CCAAACCGTT ATTCATTTCG GATTGCGCCT GAGCGAGACG AAATACGCGA
 TCGCTGTTAA
 10861 AAGGACAATT ACAAACAGGA ATCGAATGCA ACCGGCGCAG GAACACTGCC
 AGCGCATCAA
 10921 CAATATTTTC ACCTGAATCA GGATATTCTT CTAATACCTG GAATGCTGTT
 TTTCCGGGGA
 10981 TCGCAGTGGT GAGTAACCAT GCATCATCAG GAGTACGGAT AAAATGCTTG
 ATGGTCGGAA
 11041 GAGGCATAAA TTCCGTCAGC CAGTTTAGTC TGACCATCTC ATCTGTAACA
 TCATTGGCAA
 11101 CGCTACCTTT GCCATGTTTC AGAAACAACCT CTGGCGCATC GGGCTTCCCA
 TACAATCGAT
 11161 AGATTGTCGC ACCTGATTGC CCGACATTAT CGCGAGCCCA TTTATACCCA
 TATAAATCAG

10

20

30

40

11221 CATCCATGTT GGAATTTAAT CGCGGCCTAG AGCAAGACGT TTCCCGTTGA
 ATATGGCTCA
 11281 TAACACCCCT TGTATTACTG TTTATGTAAG CAGACAGTTT TATTGTTCAT
 GATGATATAT
 11341 TTTTATCTTG TGCAATGTAA CATCAGAGAT TTTGAGACAC AACAAATTGGT
 CGACGGATCC

配列番号 14

1 GGTACCTCAA TATTGGCCAT TAGCCATATT ATTCATTGGT TATATAGCAT
 AAATCAATAT
 61 TGGCTATTGG CCATTGCATA CGTTGTATCT ATATCATAAT ATGTACATTT
 ATATTGGCTC
 121 ATGTCCAATA TGACCGCCAT GTTGGCATTG ATTATTGACT AGTTATTAAT
 AGTAATCAAT
 181 TACGGGGTCA TTAGTTCATA GCCCATATAT GGAGTTCCGC GTTACATAAC
 TTACGGTAAA
 241 TGGCCCGCCT GGCTGACCGC CCAACGACCC CCGCCCATTG ACGTCAATAA
 TGACGTATGT
 301 TCCCATAGTA ACGCCAATAG GGACTTTCCA TTGACGTCAA TGGGTGGAGT
 ATTTACGGTA
 361 AACTGCCCAC TTGGCAGTAC ATCAAGTGTA TCATATGCCA AGTCCGCCCC
 CTATTGACGT
 421 CAATGACGGT AAATGGCCCCG CCTGGCATTG TGCCCAGTAC ATGACCTTAC
 GGGACTTTCC
 481 TACTTGGCAG TACATCTACG TATTAGTCAT CGCTATTACC ATGGTGATGC
 GGTTTTGGCA
 541 GTACACCAAT GGGCGTGGAT AGCGGTTTGA CTCACGGGGA TTTCCAAGTC
 TCCACCCCAT
 601 TGACGTCAAT GGGAGTTTGT TTTGGCACCA AAATCAACGG GACTTTCCAA
 AATGTCGTAA
 661 CAACTGCGAT CGCCCGCCCC GTTGACGCAA ATGGGCGGTA GGCGTGATAC
 GTGGGAGGTC
 721 TATATAAGCA GAGCTCGCTG GCTTGTAAGT CAGTCTCTTA CTAGGAGACC
 AGCTTGAGCC
 781 TGGGTGTTTCG CTGGTTAGCC TAACCTGGTT GGCCACCAGG GGTAAGGACT
 CCTTGGCTTA
 841 GAAAGCTAAT AAACCTGCCT GCATTAGAGC TTATCTGAGT CAAGTGTCTT
 CATTGACGCC
 901 TCACTCTCTT GAACGGGAAT CTTCTTACT GGGTTCTCTC TCTGACCCAG
 GCGAGAGAAA
 961 CTCCAGCAGT GGCGCCCGAA CAGGGACTTG AGTGAGAGTG TAGGCACGTA
 CAGCTGAGAA
 1021 GGCGTCGGAC GCGAAGGAAG CGCGGGGTGC GACGCGACCA AGAAGGAGAC
 TTGGTGAGTA
 1081 GGCTTCTCGA GTGCCGGGAA AAAGCTCGAG CCTAGTTAGA GGAAGGAGAG
 AGGCCGTAGC
 1141 CGTAACCTACT CTTGGGCAAG TAGGGCAGGC GGTGGGTACG CAATGGGGGC
 GGCTACCTCA
 1201 GCACTAAATA GGAGACAATT AGACCAATTT GAGAAAATAC GACTTCGCCC
 GAACGGAAAG
 1261 AAAAAGTACC AAATTAAACA TTTAATATGG GCAGGCAAGG AGATGGAGCG
 CTTTCGGCCTC
 1321 CATGAGAGGT GTTTGGAGAC AGAGGAGGGG TGTAAGAGAA TCATAGAAGT
 CCTCTACCCC
 1381 CTAGAACCAA CAGGATCGGA GGGCTTAAAA AGTCTGTTCA ATCTTGTGTG
 CGTGCTATAT

10

20

30

40

1441 TGCTTGCACA AGGAACAGAA AGTGAAAGAC ACAGAGGAAG CAGTAGCAAC
 AGTAAGACAA
 1501 CACTGCCATC TAGTGAAAA AGAAAAAGT GCAACAGAGA CATCTAGTGG
 ACAAAAAGAAA
 1561 AATGACAAGG GAATAGCAGC GCCACCTGGT GGCAGTCAGA ATTTTCCAGC
 GCAACAACAA
 1621 GGAAATGCCT GGGTACATGT ACCCTTGTCA CCGCGCACCT TAAATGCGTG
 GGTAAAAGCA
 1681 GTAGAGGAGA AAAAAATTTGG AGCAGAAATA GTACCCATGT TTCAAGCCCT
 ATCGAATTCC
 1741 CGTTTGTGCT AGGGTTCTTA GGCTTCTTGG GGGCTGCTGG AACTGCAATG
 GGAGCAGCGG
 1801 CGACAGCCCT GACGGTCCAG TCTCAGCATT TGCTTGCTGG GATACTGCAG
 CAGCAGAAGA
 1861 ATCTGCTGGC GGCTGTGGAG GCTCAACAGC AGATGTTGAA GCTGACCATT
 TGGGGTGTTA
 1921 AAAACCTCAA TGCCCGCGTC ACAGCCCTTG AGAAGTACCT AGAGGATCAG
 GCACGACTAA
 1981 ACTCCTGGGG GTGCGCATGG AAACAAGTAT GTCATACCAC AGTGGAGTGG
 CCCTGGACAA
 2041 ATCGGACTCC GGATTGGCAA AATATGACTT GGTGAGTG GAAAGACAA
 ATAGCTGATT
 2101 TGGAAAGCAA CATTACGAGA CAATTAGTGA AGGCTAGAGA ACAAGAGGAA
 AAGAATCTAG
 2161 ATGCCTATCA GAAGTTAACT AGTTGGTCAG ATTTCTGGTC TTGGTTCGAT
 TTCTCAAAAT
 2221 GGCTTAACAT TTAAAAATG GGATTTTTAG TAATAGTAGG AATAATAGGG
 TTAAGATTAC
 2281 TTTACACAGT ATATGGATGT ATAGTGAGGG TTAGGCAGGG ATATGTTCTCT
 CTATCTCCAC
 2341 AGATCCATAT CCGCGGCAAT TTAAAAAGAA AGGGAGGAAT AGGGGGACAG
 ACTTCAGCAG
 2401 AGAGACTAAT TAATATAATA ACAACACAAT TAGAAATACA ACATTTACAA
 ACCAAAATTC
 2461 AAAAAATTTT AAATTTTAGA GCCGCGGAGA TCTGTTACAT AACTTATGGT
 AAATGGCCTG
 2521 CCTGGCTGAC TGCCCAATGA CCCCTGCCCA ATGATGTCAA TAATGATGTA
 TGTTCCCATG
 2581 TAATGCCAAT AGGGACTTTC CATTGATGTC AATGGGTGGA GTATTTATGG
 TAACTGCCCA
 2641 CTTGGCAGTA CATCAAGTGT ATCATATGCC AAGTATGCCC CCTATTGATG
 TCAATGATGG
 2701 TAAATGGCCT GCCTGGCATT ATGCCAGTA CATGACCTTA TGGGACTTTC
 CTACTTGGCA
 2761 GTACATCTAT GTATTAGTCA TTGCTATTAC CATGGGAATT CACTAGTGGA
 GAAGAGCATG
 2821 CTTGAGGGCT GAGTGCCCT CAGTGGGCAG AGAGCACATG GCCCACAGTC
 CCTGAGAAGT
 2881 TGGGGGGAGG GGTGGGCAAT TGAAGTGGTG CCTAGAGAAG GTGGGGCTTG
 GGTAAGTGG
 2941 GAAAGTGATG TGGTGTACTG GCTCCACCTT TTTCCCCAGG GTGGGGGAGA
 ACCATATATA
 3001 AGTGCAGTAG TCTCTGTGAA CATTCAAGCT TCTGCCTTCT CCCTCCTGTG
 AGTTTGCTAG
 3061 CCACCAATGC AGATTGAGCT GAGCACCTGC TTCTTCCTGT GCCTGCTGAG
 GTTCTGCTTC
 3121 TCTGCCACCA GGAGATACTA CCTGGGGGCT GTGGAGCTGA GCTGGGACTA
 CATGCAGTCT

10

20

30

40

3181 GACCTGGGGG AGCTGCCTGT GGATGCCAGG TTCCCCCCA GAGTGCCCAA
 GAGCTTCCCC
 3241 TTCAACACCT CTGTGGTGTA CAAGAAGACC CTGTTTGTGG AGTTCACTGA
 CCACCTGTTC
 3301 AACATTGCCA AGCCCAGGCC CCCCTGGATG GGCCTGCTGG GCCCCACCAT
 CCAGGCTGAG
 3361 GTGTATGACA CTGTGGTGAT CACCCTGAAG AACATGGCCA GCCACCCTGT
 GAGCCTGCAT
 3421 GCTGTGGGGG TGAGCTACTG GAAGGCCTCT GAGGGGGCTG AGTATGATGA
 CCAGACCAGC
 3481 CAGAGGGAGA AGGAGGATGA CAAGGTGTTC CCTGGGGGCA GCCACACCTA
 TGTGTGGCAG
 3541 GTGCTGAAGG AGAATGGCCC CATGGCCTCT GACCCCCTGT GCCTGACCTA
 CAGCTACCTG
 3601 AGCCATGTGG ACCTGGTGAA GGACCTGAAC TCTGGCCTGA TTGGGGCCCT
 GCTGGTGTGC
 3661 AGGGAGGGCA GCCTGGCCAA GGAGAAGACC CAGACCCTGC ACAAGTTCAT
 CCTGCTGTTT
 3721 GCTGTGTTTG ATGAGGGCAA GAGCTGGCAC TCTGAAACCA AGAACAGCCT
 GATGCAGGAC
 3781 AGGGATGCTG CCTCTGCCAG GGCCTGGCCC AAGATGCACA CTGTGAATGG
 CTATGTGAAC
 3841 AGGAGCCTGC CTGGCCTGAT TGGCTGCCAC AGGAAGTCTG TGTACTGGCA
 TGTGATTGGC
 3901 ATGGGCACCA CCCCTGAGGT GCACAGCATC TTCCTGGAGG GCCACACCTT
 CCTGGTCAGG
 3961 AACCACAGGC AGGCCAGCCT GGAGATCAGC CCCATCACCT TCCTGACTGC
 CCAGACCCTG
 4021 CTGATGGACC TGGGCCAGTT CCTGCTGTTC TGCCACATCA GCAGCCACCA
 GCATGATGGC
 4081 ATGGAGGCCT ATGTGAAGGT GGACAGCTGC CCTGAGGAGC CCCAGCTGAG
 GATGAAGAAC
 4141 AATGAGGAGG CTGAGGACTA TGATGATGAC CTGACTGACT CTGAGATGGA
 TGTGGTGAGG
 4201 TTTGATGATG ACAACAGCCC CAGCTTCATC CAGATCAGGT CTGTGGCCAA
 GAAGCACCCC
 4261 AAGACCTGGG TGCACTACAT TGCTGCTGAG GAGGAGGACT GGGACTATGC
 CCCCCTGGTG
 4321 CTGGCCCCCTG ATGACAGGAG CTACAAGAGC CAGTACCTGA ACAATGGCCC
 CCAGAGGATT
 4381 GGCAGGAAGT ACAAGAAGGT CAGGTTTCATG GCCTTACTG ATGAAACCTT
 CAAGACCAGG
 4441 GAGGCCATCC AGCATGAGTC TGGCATCCTG GGCCCCCTGC TGTATGGGGA
 GGTGGGGGAC
 4501 ACCCTGCTGA TCATCTTCAA GAACCAGGCC AGCAGGCCCT ACAACATCTA
 CCCCCTGGC
 4561 ATCACTGATG TGAGGCCCT GTACAGCAGG AGGCTGCCCA AGGGGGTGAA
 GCACCTGAAG
 4621 GACTTCCCCA TCCTGCCTGG GGAGATCTTC AAGTACAAGT GGACTGTGAC
 TGTGGAGGAT
 4681 GGCCCCACCA AGTCTGACCC CAGGTGCCTG ACCAGATACT ACAGCAGCTT
 TGTGAACATG
 4741 GAGAGGGACC TGGCCTCTGG CCTGATTGGC CCCCTGCTGA TCTGCTACAA
 GGAGTCTGTG
 4801 GACCAGAGGG GCAACCAGAT CATGTCTGAC AAGAGGAATG TGATCCTGTT
 CTCTGTGTTT
 4861 GATGAGAACA GGAGCTGGTA CCTGACTGAG AACATCCAGA GGTTCCTGCC
 CAACCCTGCT

10

20

30

40

4921 GGGGTGCAGC TGGAGGACCC TGAGTTCCAG GCCAGCAACA TCATGCACAG
 CATCAATGGC
 4981 TATGTGTTTG ACAGCCTGCA GCTGTCTGTG TGCCTGCATG AGGTGGCCTA
 CTGGTACATC
 5041 CTGAGCATTG GGGCCCAGAC TGACTTCCTG TCTGTGTTCT TCTCTGGCTA
 CACCTTCAAG
 5101 CACAAGATGG TGTATGAGGA CACCCTGACC CTGTTCCCCT TCTCTGGGGA
 GACTGTGTTC
 5161 ATGAGCATGG AGAACCCCTGG CCTGTGGATT CTGGGCTGCC ACAACTCTGA
 CTTCAAGAAC
 5221 AGGGGCATGA CTGCCCTGCT GAAAGTCTCC AGCTGTGACA AGAACACTGG
 GGACTACTAT
 5281 GAGGACAGCT ATGAGGACAT CTCTGCCTAC CTGCTGAGCA AGAACAAATGC
 CATTGAGCCC
 5341 AGGAGCTTCA GCCAGAACAG CAGGCACCCC AGCACCAGGC AGAAGCAGTT
 CAATGCCACC
 5401 ACCATCCCTG AGAATGACAT AGAGAAGACA GACCCATGGT TTGCCCACCG
 GACCCCATG
 5461 CCCAAGATCC AGAATGTGAG CAGCTCTGAC CTGCTGATGC TGCTGAGGCA
 GAGCCCACC
 5521 CCCCATGGCC TGAGCCTGTC TGACCTGCAG GAGGCCAAGT ATGAAACCTT
 CTCTGATGAC
 5581 CCCAGCCCTG GGGCCATTGA CAGCAACAAC AGCCTGTCTG AGATGACCCA
 CTTCAAGCCC
 5641 CAGCTGCACC ACTCTGGGGA CATGGTGTTC ACCCCTGAGT CTGGCCTGCA
 GCTGAGGCTG
 5701 AATGAGAAGC TGGGCACCAC TGCTGCCACT GAGCTGAAGA AGCTGGACTT
 CAAAGTCTCC
 5761 AGCACCAGCA ACAACCTGAT CAGCACCATC CCCTCTGACA ACCTGGCTGC
 TGGCACTGAC
 5821 AACACCAGCA GCCTGGGCCC CCCAGCATG CCTGTGCACT ATGACAGCCA
 GCTGGACACC
 5881 ACCCTGTTTG GCAAGAAGAG CAGCCCCCTG ACTGAGTCTG GGGGCCCCCT
 GAGCCTGTCT
 5941 GAGGAGAACA ATGACAGCAA GCTGCTGGAG TCTGGCCTGA TGAACAGCCA
 GGAGAGCAGC
 6001 TGGGGCAAGA ATGTGAGCAG CAGGGAGATC ACCAGGACCA CCCTGCAGTC
 TGACCAGGAG
 6061 GAGATTGACT ATGATGACAC CATCTCTGTG GAGATGAAGA AGGAGGACTT
 TGACATCTAC
 6121 GACGAGGACG AGAACCCAGAG CCCAGGAGC TTCCAGAAGA AGACCAGGCA
 CTACTTCATT
 6181 GCTGCTGTGG AGAGGCTGTG GGACTATGGC ATGAGCAGCA GCCCCATGT
 GCTGAGGAAC
 6241 AGGGCCCAGT CTGGCTCTGT GCCCCAGTTC AAGAAGGTGG TGTTCCAGGA
 GTTCACTGAT
 6301 GGCAGCTTCA CCCAGCCCCT GTACAGAGGG GAGCTGAATG AGCACCTGGG
 CCTGCTGGGC
 6361 CCCTACATCA GGGCTGAGGT GGAGGACAAC ATCATGGTGA CCTTCAGGAA
 CCAGGCCAGC
 6421 AGGCCCTACA GCTTCTACAG CAGCCTGATC AGCTATGAGG AGGACCAGAG
 GCAGGGGGCT
 6481 GAGCCCAGGA AGAACTTTGT GAAGCCCAAT GAAACCAAGA CCTACTTCTG
 GAAGGTGCAG
 6541 CACCACATGG CCCCCACCAA GGATGAGTTT GACTGCAAGG CCTGGGCCTA
 CTTCTCTGAT
 6601 GTGGACCTGG AGAAGGATGT GCACTCTGGC CTGATTGGCC CCCTGCTGGT
 GTGCCACACC

10

20

30

40

6661 AACACCCTGA ACCCTGCCCC TGGCAGGCAG GTGACTGTGC AGGAGTTTGC
 CCTGTTCTTC
 6721 ACCATCTTTG ATGAAACCAA GAGCTGGTAC TTTACTGAGA ACATGGAGAG
 GAACTGCAGG
 6781 GCCCCCTGCA ACATCCAGAT GGAGGACCCC ACCTTCAAGG AGAACTACAG
 GTTCCATGCC
 6841 ATCAATGGCT ACATCATGGA CACCCTGCCT GGCCTGGTGA TGGCCCAGGA
 CCAGAGGATC
 6901 AGGTGGTACC TGCTGAGCAT GGGCAGCAAT GAGAACATCC ACAGCATCCA
 CTTCTCTGGC
 6961 CATGTGTTCA CTGTGAGGAA GAAGGAGGAG TACAAGATGG CCCTGTACAA
 CCTGTACCCT
 7021 GGGGTGTTTG AACTGTGGA GATGCTGCCC AGCAAGGCTG GCATCTGGAG
 GGTGGAGTGC
 7081 CTGATTGGGG AGCACCTGCA TGCTGGCATG AGCACCTGT TCCTGGTGTA
 CAGCAACAAG
 7141 TGCCAGACCC CCCTGGGCAT GGCCTCTGGC CACATCAGGG ACTTCCAGAT
 CACTGCCTCT
 7201 GGCCAGTATG GCCAGTGGGC CCCCAGCTG GCCAGGCTGC ACTACTCTGG
 CAGCATCAAT
 7261 GCCTGGAGCA CCAAGGAGCC CTTAGCTGG ATCAAGGTGG ACCTGCTGGC
 CCCCATGATC
 7321 ATCCATGGCA TCAAGACCCA GGGGGCCAGG CAGAAGTTCA GCAGCCTGTA
 CATCAGCCAG
 7381 TTCATCATCA TGTACAGCCT GGATGGCAAG AAGTGGCAGA CCTACAGGGG
 CAACAGCACT
 7441 GGCACCCTGA TGGTGTCTT TGGCAATGTG GACAGCTCTG GCATCAAGCA
 CAACATCTTC
 7501 AACCCCCCA TCATTGCCAG ATACATCAGG CTGCACCCCA CCCACTACAG
 CATCAGGAGC
 7561 ACCCTGAGGA TGGAGCTGAT GGGCTGTGAC CTGAACAGCT GCAGCATGCC
 CCTGGGCATG
 7621 GAGAGCAAGG CCATCTCTGA TGCCCAGATC ACTGCCAGCA GCTACTTCAC
 CAACATGTTT
 7681 GCCACCTGGA GCCCCAGCAA GGCCAGGCTG CACCTGCAGG GCAGGAGCAA
 TGCCTGGAGG
 7741 CCCCAGGTCA ACAACCCCAA GGAGTGGCTG CAGGTGGACT TCCAGAAGAC
 CATGAAGGTG
 7801 ACTGGGGTGA CCACCCAGGG GGTGAAGAGC CTGCTGACCA GCATGTATGT
 GAAGGAGTTC
 7861 CTGATCAGCA GCAGCCAGGA TGGCCACCAG TGGACCCTGT TCTTCCAGAA
 TGGCAAGGTG
 7921 AAGGTGTTCC AGGGCAACCA GGACAGCTTC ACCCTGTGG TGAACAGCCT
 GGACCCCCC
 7981 CTGCTGACCA GATACCTGAG GATTACCCCC CAGAGCTGGG TGCACCAGAT
 TGCCCTGAGG
 8041 ATGGAGGTGC TGGGCTGTGA GGCCAGGAC CTGTACTGAG CGGCCGCGGG
 CCAATCAAC
 8101 CTCTGGATTA CAAAATTTGT GAAAGATTGA CTGGTATTCT TAACTATGTT
 GCTCCTTTTA
 8161 CGCTATGTGG ATACGCTGCT TTAATGCCTT TGTATCATGC TATTGCTTCC
 CGTATGGCTT
 8221 TCATTTTCTC CTCCTTGTAT AAATCCTGGT TGCTGTCTCT TTATGAGGAG
 TTGTGGCCCG
 8281 TTGTCAAGCA ACGTGGCGTG GTGTGCACTG TGTTTGCTGA CGCAACCCCC
 ACTGGTTGGG
 8341 GCATTGCCAC CACCTGTCAG CTCCTTTCCG GGACTTTCGC TTTCCCCCTC
 CCTATTGCCA

10

20

30

40

8401 CGGCGGAACT CATCGCCGCC TGCCTTGCCC GCTGCTGGAC AGGGGCTCGG
 CTGTTGGGCA
 8461 CTGACAATTC CGTGGTGTG TCGGGGAAAT CATCGTCCTT TCCTTGGCTG
 CTCGCCTGTG
 8521 TTGCCACCTG GATTCTGCGC GGGACGTCCT TCTGCTACGT CCCTTCGGCC
 CTCAATCCAG
 8581 CGGACCTTCC TTCCCGCGGC CTGCTGCCGG CTCTGCGGCC TCTTCCGCGT
 CTTGCGCTTC
 8641 GCCCTCAGAC GAGTCGGATC TCCCTTTGGG CCGCTCCCC GCAAGCTTCG
 CACTTTTTAA
 8701 AAGAAAAGGG AGGACTGGAT GGGATTTATT ACTCCGATAG GACGCTGGCT
 TGTAACCTAG
 8761 TCTCTTACTA GGAGACCAGC TTGAGCCTGG GTGTTCGCTG GTTAGCCTAA
 CCTGGTTGGC
 8821 CACCAGGGGT AAGGACTCCT TGGCTTAGAA AGCTAATAAA CTTGCCTGCA
 TTAGAGCTCT
 8881 TACGCGTCCC GGGCTCGAGA TCCGCATCTC AATTAGTCAG CAACCATAGT
 CCCGCCCCCTA
 8941 ACTCCGCCCA TCCCGCCCCT AACTCCGCCC AGTTCCGCCC ATTCTCCGCC
 CCATGGCTGA
 9001 CTAATTTTTT TTATTTATGC AGAGGCCGAG GCCGCCTCGG CCTCTGAGCT
 ATTCCAGAAG
 9061 TAGTGAGGAG GCTTTTTTGG AGGCCTAGGC TTTTGCAAAA AGCTAACTTG
 TTTATTGCAG
 9121 CTTATAATGG TTACAAATAA AGCAATAGCA TCACAAATTT CACAAATAAA
 GCATTTTTTT
 9181 CACTGCATTC TAGTTGTGGT TTGTCCAAAC TCATCAATGT ATCTTATCAT
 GTCTGTCCGC
 9241 TTCCTCGCTC ACTGACTCGC TCGCTCGGT CGTTCGGCTG CGGCGAGCGG
 TATCAGCTCA
 9301 CTCAAAGGCG GTAATACGGT TATCCACAGA ATCAGGGGAT AACGCAGGAA
 AGAACATGTG
 9361 AGCAAAAGGC CAGCAAAAGG CCAGGAACCG TAAAAAGGCC GCCTTGCTGG
 CGTTTTTCCA
 9421 TAGGCTCCGC CCCCTGACG AGCATCACAA AAATCGACGC TCAAGTCAGA
 GGTGGCGAAA
 9481 CCCGACAGGA CTATAAAGAT ACCAGGCGTT TCCCCCTGGA AGCTCCCTCG
 TCGCTCTCC
 9541 TGTTCCGACC CTGCCGCTTA CCGGATACCT GTCCGCCTTT CTCCCTTCGG
 GAAGCGTGGC
 9601 GCTTTCTCAT AGCTCACGCT GTAGGTATCT CAGTTCGGTG TAGGTCGTTT
 GCTCCAAGCT
 9661 GGGCTGTGTG CACGAACCCC CCGTTCAGCC CGACCGCTGC GCCTTATCCG
 GTAACATATCG
 9721 TCTTGAGTCC AACCCGGTAA GACACGACTT ATCGCCACTG GCAGCAGCCA
 CTGGTAACAG
 9781 GATTAGCAGA GCGAGGTATG TAGGCGGTGC TACAGAGTTC TTGAAGTGGT
 GGCCTAACTA
 9841 CGGCTACACT AGAAGAACAG TATTTGGTAT CTGCGCTCTG CTGAAGCCAG
 TTACCTTCGG
 9901 AAAAAGAGTT GGTAGCTCTT GATCCGGCAA ACAAACCACC GCTGGTAGCG
 GTGGTTTTTT
 9961 TGTTTGCAAG CAGCAGATTA CGCGCAGAAA AAAAGGATCT CAAGAAGATC
 CTTTGATCTT
 10021 TTCTACGGGG TCTGACGCTC AGTGAACGA AACTCACGT TAAGGGATTT
 TGGTCATGAG
 10081 ATTATCAAAA AGGATCTTCA CCTAGATCCT TTAAATTAA AAATGAAGTT
 TTAAATCAAT

10

20

30

40

10141 CTAAAGTATA TATGAGTAAA CTTGGTCTGA CAGTTAGAAA AACTCATCGA
GCATCAAATG
10201 AAACGTCAAT TTATTCATAT CAGGATTATC AATACCATAT TTTTGAAAAA
GCCGTTTCTG
10261 TAATGAAGGA GAAAACTCAC CGAGGCAGTT CCATAGGATG GCAAGATCCT
GGTATCGGTC
10321 TGCGATTCCG ACTCGTCCAA CATCAATACA ACCTATTAAT TTCCCCTCGT
CAAAAATAAG
10381 GTTATCAAGT GAGAAATCAC CATGAGTGAC GACTGAATCC GGTGAGAATG
GCAACAGCTT
10441 ATGCATTTCT TTCCAGACTT GTTCAACAGG CCAGCCATTA CGCTCGTCAT
CAAAATCACT
10501 CGCATCAACC AAACCGTTAT TCATTCTGTA TTGCGCCTGA GCGAGACGAA
ATACGCGATC
10561 GCTGTTAAAA GGACAATTAC AAACAGGAAT CGAATGCAAC CGGCGCAGGA
ACACTGCCAG
10621 CGCATCAACA ATATTTTCAC CTGAATCAGG ATATTCTTCT AATACCTGGA
ATGCTGTTTT
10681 TCCGGGGATC GCAGTGGTGA GTAACCATGC ATCATCAGGA GTACGGATAA
AATGCTTGAT
10741 GGTCGGAAGA GGCATAAATT CCGTCAGCCA GTTTAGTCTG ACCATCTCAT
CTGTAACATC
10801 ATTGGCAACG CTACCTTTGC CATGTTTCAG AAACAACCTCT GGCGCATCGG
GCTTCCCATA
10861 CAATCGATAG ATTGTCGCAC CTGATTGCCC GACATTATCG CGAGCCCATT
TATACCCATA
10921 TAAATCAGCA TCCATGTTGG AATTTAATCG CGGCCTAGAG CAAGACGTTT
CCCGTTGAAT
10981 ATGGCTCATA ACACCCCTTG TATTACTGTT TATGTAAGCA GACAGTTTTA
TTGTTTCATGA
11041 TGATATATTT TTATCTTGTG CAATGTAACA TCAGAGATTT TGAGACACAA
CAATTGGTGC
11101 ACGGATCC

10

20

配列番号 15

ATGCCCAGCTCTGTGCTCTGGGGCATTCTGCTGCTGGCTGGCCTGTGCTGTCTGGTGCCTGTGTCCCTGG
CTGAGGACCCCTCAGGGGGATGCTGCCCAGAAAAACAGACACCTCCCACCATGACCAGGACCAACCCACCTT
CAACAAGATCACCCCAACCTGGCAGAGTTTGCTTCAGCCTGTACAGACAGCTGGCCCAACAGAGCAAC
AGCACCAACATCTTTTTCAGCCCTGTGTCCATTGCCACAGCCTTTGCCATGCTGAGCCTGGGCACCAAGG
CTGACACCCATGATGAGATCCTGGAAGGCCCTGAACCTCAACCTGACAGAGATCCCTGAGGCCCAGATCCA
TGAGGGCTTCCAGGAACCTGCTGAGAACCCTGAACCAGCCAGACAGCCAGCTGCAGCTGACAACAGGCAAT
GGGCTGTTTCTGTCTGAGGGCCTGAAGCTGGTGACAAGTTTCTGGAAGATGTGAAGAAGCTGTACCACT
CTGAGGCCTTCAAGTGAACCTTTGGGGACACAGAAGAGGCCAAGAAACAGATCAATGACTATGTGAAAA
GGGCAACCCAGGGCAAGATTGTGGACCTTGTGAAAGAGCTGGACAGGGACACTGTGTTTTGCCCTTGTGAAC
TACATCTTCTTCAAGGGCAAGTGGGAGAGGCCCTTTGAAGTGAAGGACACTGAGGAAGAGGACTTCCATG
TGGACCAAGTGACCACAGTGAAGGTGCCAATGATGAAGAGACTGGGGATGTTCAATATCCAGCACTGCAA
GAAACTGAGCAGCTGGGTGCTGCTGATGAAGTACCTGGGCAATGCTACAGCCATATTCTTTCTGCCTGAT
GAGGGCAAGCTGCAGCACCTGGAAAATGAGCTGACCCATGACATCATCACCAAATTTCTGGAAAATGAGG
ACAGAAGATCTGCCAGCCTGCATCTGCCAAGCTGAGCATCACAGGCACATATGACCTGAAGTCTGTGCT
GGGACAGCTGGGAATCACCAAGGTGTTTCAAGCAATGGGGCAGACCTGAGTGGAGTGACAGAGGAAGCCCT
CTGAAGCTGTCCAAGGCTGTGCACAAGGCAGTGTGACCATTTGATGAGAAGGGCACAGAGGCTGCTGGGG
CCATGTTTCTGGAAGCCATCCCATGTCCATCCCCCAGAAGTGAAGTTCAACAAGCCCTTTGTGTTTCT
GATGATTGAGCAGAACACCAAGAGCCCCCTGTTTCATGGGCAAGGTTGTGAACCCACCCAGAAATGA

30

40

配列番号 16

ATGCAGATTGAGCTGAGCACCTGCTTCTTCTGTGCTGCTGAGGTTCTGCTTCTCTGCCACCAGGAGAT
ACTACCTGGGGGCTGTGGAGCTGAGCTGGGACTACATGCAGTCTGACCTGGGGGAGCTGCCTGTGGATGC
CAGGTTCCCCCCAGAGTGCCCAAGAGCTTCCCCTTCAACACCTCTGTGGTGTACAAGAAGACCCTGTTT
GTGGAGTTCACTGACCACCTGTTCAACATTGCCAAGCCCAGGCCCCCTGGATGGGCTGCTGGGCCCCA
CCATCCAGGCTGAGGTGTATGACACTGTGGTGTATCACCCTGAAGAACATGGCCAGCCACCCTGTGAGCCT
GCATGCTGTGGGGGTGAGCTACTGGAAGGCCTCTGAGGGGGCTGAGTATGATGACCAGACCAGCCAGAGG
GAGAAGGAGGATGACAAGGTGTTCCCTGGGGGCGACACACCTATGTGTGGCAGGTGCTGAAGGAGAATG
GCCCCATGGCCTCTGACCCCTGTGCCTGACCTACAGCTACCTGAGCCATGTGGACCTGGTGAAGGACCT
GAACCTCTGGCTGATTGGGGCCCTGCTGGTGTGCAGGGAGGGCAGCCTGGCCAAGGAGAAGACCAGACC
CTGCACAAGTTCATCCTGCTGTTTGTCTGTGTTTGTATGAGGGCAAGAGCTGGCACTCTGAAACCAAGAACA
GCCTGATGCAGGACAGGGATGCTGCCTCTGCCAGGGCCTGGCCCAAGATGCACACTGTGAATGGCTATGT
GAACAGGAGCCTGCCTGGCCTGATTGGCTGCCACAGGAAGTCTGTGTACTGGCATGTGATTGGCATGGGC
ACCACCCCTGAGGTGCACAGCATCTTCTGAGGGGCCACACCTTCTGGTCAAGAACACAGGCAGGCCA
GCCTGGAGATCAGCCCCATCACCTTCTGACTGCCAGACCCTGCTGATGGACCTGGGCCAGTTCTCTGCT
GTTCTGCCACATCAGCAGCCACCAGCATGTGGCATGGAGGCCATATGTGAAGGTGGACAGCTGCCCTGAG
GAGCCCCAGATGAGGTGAAGAACAATGAGGAGGCTGTGAGGACTATGATGATGACTGACTGACTGTGAGA
TGGATGTGGTGGGTTTGTATGATGACAACAGCCCCAGCTTCATCCAGATCAGGTCTGTGGCCAAGAAGCA
CCCCAAGACCTGGGTGCACTACATTGCTGCTGAGGAGGAGGACTGGGACTATGCCCCCTGGTGTCTGGCC
CCTGATGACAGGAGCTACAAGAGCCAGTACCTGAACAATGGCCCCCAGAGGATTGGCAGGAAGTACAAGA
AGGTCAAGTTTATGGCCTACACTGATGAAACCTTCAAGACCAGGGAGGCCATCCAGCATGAGTCTGGCAT
CCTGGGCCCCCTGCTGTATGGGGAGGTGGGGGACACCCTGCTGATCATCTTCAAGAACCAGGCCAGCAGG
CCCTACAACATCTACCCCCATGGCATCACTGATGTGAGGCCCCCTGTACAGCAGGAGGCTGCCCAAGGGGG
TGAAGCACCTGAGGACTTCCCCATCCTGCTGGCGAGATCTTCAAGTACAAGTGGACTGTGTCTGTGGA
GGATGGCCCCACCAAGTCTGACCCAGGTGCCTGACCAGATACTACAGCAGCTTTGTGAACATGGAGAGG
GACCTGGCCTCTGGCCTGATTGGCCCCCTGCTGATCTGCTACAAGGAGTCTGTGGACCAGAGGGGCAACC
AGATCATGTCTGACAAGAGGAATGTGATCCTGTTCTCTGTGTTTGTATGAGAACAGGAGCTGGTACCTGAC
TGAGAACATCCAGAGGTTCTGCCCAACCCTGCTGGGGTGACGCTGGAGGACCCTGAGTTCCAGGCCAGC
AACATCATGCACAGCATCAATGGCTATGTGTTTGTACAGCCTGCAGCTGTCTGTGTGCCTGCATGAGGTGG
CCTACTGGTACATCCTGAGCATTTGGGGCCCAGACTGACTTCTGTCTGTGTTTCTTCTCTGGCTACACCTT
CAAGCAACGATGGTGTATGAGGACACCCTGACCTGTTTCCCTTCTCTGGGGAGACTGTGTCTGTGAGC
ATGGAGAACCCTGGCCTGTGGATTCTGGGCTGCCACAACCTGACTTCAGGAACAGGGGCATGACTGCCC
TGCTGAAAGTCTCCAGCTGTGACAAGAACAACCTGGGGACTACTATGAGGACAGCTATGAGGACATCTCTGC
CTACCTGCTGAGCAAGAACAATGCCATTGAGCCCAGGAGCTTCAGCCAGAACAGCAGGCACCCAGCACC
AGGCAGAAGCAGTTCAATGCCACCACCATCCCTGAGAAATGACATAGAGAAGACAGACCCATGGTTTGGCC
ACCGGACCCCCATGCCAAGATCCAGAATGTGAGCAGCTCTGACCTGCTGATGCTGCTGAGGCAGAGCCC
CACCCCCCATGGCCTGAGCCTGTCTGACCTGCAGGAGGCCAAGTATGAAACCTTCTCTGATGACCCAGC
CCTGGGGCCATTGACAGCAACAACAGCCTGTCTGATGATGACCCACTTCAGGCCCCAGCTGCACCACTCTG
GGGACATGGTGTTCACCCCTGAGTCTGGCCTGCAGCTGAGGCTGAATGAGAAGCTGGGCACCACTGCTGC
CACTGAGCTGAAGAAGCTGGACTTCAAAGTCTCCAGCACCAGCAACAACCTGATCAGCACCATCCCCTCT
GACAACCTGGCTGTCTGGCACTGACAACACCAGCAGCCTGGGCCCCCCCAGCATGCCTGTGCACTATGACA
GCCAGCTGGACACCACCTGTTTGGCAAGAAGAGCAGCCCCCTGACTGAGTCTGGGGGCCCTGAGCCT
GTCTGAGGAGAACAATGACAGCAAGCTGCTGGAGTCTGGCCTGATGAACAGCCAGGAGAGCAGCTGGGGC
AAGAATGTGAGCAGCAGGGAGATCACCAGGACCACCTGCAGTCTGACCAGGAGGAGATTGACTATGATG
ACACCATCTCTGTGGAGATGAAGAAGGAGGACTTTGACATCTACGACGAGGACGAGAACCAGAGCCCCAG
GAGCTTCAGAAGAAGACCAGGCCTACTTCATTGCTGCTGTGGAGAGGCTGTGGGACTATGGCATGAGC
AGCAGCCCCCATGTGCTGAGGAACAGGGCCAGTCTGGCTCTGTGCCCCAGTTCAAGAAGGTGGTGTTC
AGGAGTTCACTGATGGCAGCTTCACCCAGCCCCCTGTACAGAGGGGAGCTGAATGAGCACCTGGGCTGCT
GGGCCCCCTACATCAGGGCTGAGGTGGAGGACAACATCATGGTGACCTTCAGGAACCAGGCCAGCAGGCC
TACAGCTTCTACAGCAGCCTGATCAGCTATGAGGAGGACCAGAGGCAGGGGGCTGAGCCCAGGAAGAACT
TTGTGAAGCCCCAATGAAACCAAGACCTACTTCTGGAAGGTGCAGCACCACATGGCCCCCACCAGGATGA
GTTTGAAGTCAAGGCTGGGCTACTTCTCTGATGTGGACCTGGAGAAGGATGTGCACTCTGGCCTGATT
GGCCCCCTGCTGGTGTGCCACACCAACACCCTGAACCTGCCCCATGGCAGGCAGGTGACTGTGCAGGAGT
TTGCCCTGTTCTTCAACATCTTTGATGAAACCAAGAGCTGGTACTTCACTGAGAACATGGAGAGGAACTG
CAGGGCCCCCTGCAACATCCAGATGGAGGACCCACCTTCAAGGAGAAGTACAGGTTCCATGCCATCAAT
GGCTACATCATGGACACCCTGCCTGGCCTGGTGTATGGCCAGGACCAGAGGATCAGGTGGTACCTGCTGA
GCATGGGCAGCAATGAGAACATCCACAGCATCCACTTCTCTGGCCATGTGTTCACTGTGAGGAAGAAGGA
GGAGTACAAGATGGCCCTGTACAACCTGTACCCCTGGGGTGTGTTGAGACTGTGGAGATGCTGCCAGCAAG
GCTGGCATCTGGAGGTGGAGTGCCTGATTGGGGAGCACCTGCATGCTGGCATGAGCACCTGTTCCTGG

10

20

30

40

TGTACAGCAACAAGTGCCAGACCCCCCTGGGCATGGCCTCTGGCCACATCAGGGACTTCCAGATCACTGC
CTCTGGCCAGTATGGCCAGTGGGCCCCAAGCTGGCCAGGCTGCACTACTCTGGCAGCATCAATGCCCTGG
AGCACCAAGGAGCCCTTCAGCTGGATCAAGGTGGACCTGCTGGCCCCATGATCATCCATGGCATCAAGA
CCCAGGGGGCCAGGCAGAAAGTTAGCAGCCTGTACATCAGCCAGTTTCATCATCATGTACAGCCTGGATGG
CAAGAAGTGGCAGACCTACAGGGGCAACAGCACTGGCACCCCTGATGGTGTCTTTGGCAATGTGGACAGC
TCTGGCATCAAGCACAAACATCTTCAACCCCCCATCATTGCCAGATACATCAGGCTGCACCCCACT
ACAGCATCAGGAGCACCTGAGGATGGAGCTGATGGGCTGTGACCTGAACAGCTGCAGCATGCCCCCTGGG
CATGGAGAGCAAGGCCATCTCTGATGCCAGATCACTGCCAGCAGCTACTTCACCAACATGTTTGGCCACC
TGGAGCCCCAGCAAGGCCAGGCTGCACCTGCAGGGCAGGAGCAATGCCTGGAGGCCCCAGGTCAACAACC
CCAAGGAGTGGCTGCAGGTGGACTTCCAGAAGACCATGAAGGTGACTGGGGTGACCACCCAGGGGGTGAA
GAGCCTGCTGACCAGCATGTATGTGAAGGAGTTCTGATCAGCAGCAGCCAGGATGGCCACCAAGTGGACC
CTGTTCTTCCAGAAATGGCAAGGTGAAGGTGTTCCAGGGCAACCAGGACAGCTTCACCCCTGTGGTGAACA
GCCTGGACCCCCCTGCTGACCAGATACCTGAGGATTACCCCCAGAGCTGGGTGCACCAGATTGCCCT
GAGGATGGAGGTGCTGGGCTGTGAGGCCAGGACCTGTACTGA

10

配列番号 17

CCGCGGAGATCTCAATATTGGCCATTAGCCATATTATTCAATTGGTTATATAGCATAAATCAATATTGGCT
ATTGGCCATTGCATACGTTGTATCTATATCATAATATGTACATTATATTGGCTCATGTCCAATATGACC
GCCATGTTGGCATTGATTATTGACTAGTTATTAATAGTAATCAATTACGGGGTCATTAGTTTCATAGCCCA
TATATGGAGTTCCGCGTTACATAAATACGGTAAATGGCCCGCTGGCTGACCGCCCAACGACCCCCGCC
CATTGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCATAGTAACGCCAATAGGGACTTTCATTGACGTCAATGGGT
GGAGTATTTACGGTAAATGCCCCACTTGGCAGTACATCAAGTGTATCATATGCCAAGTCCGCCCCCTATT
GACGTCAATGACGGTAAATGGCCCCGCTGGCATTATGCCAGTACATGACCTTACGGGACTTTCCTACTT
GGCAGTACATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCATGGTGATGCGGTTTTGGCAGTACACCAATGGGCG
TGGATAGCGGTTTGACTCACGGGGATTTCGAAGTCTCCACCCCAATTGACGTCAATGGGAGTTTGTGTTGG
CACCAAAATCAACGGGACTTTCAAAATGTCGTAATAACCCCGCCCGTTGACGCAAATGGGCGGTAGGC
GTGTACGGTGGGAGGTCTATATAAGCAGAGTCGTTTAGTGAACCGTCAGATCACTAGAAGCTTTATTGC
GGTAGTTTATCACAGTTAAATTGCTAACGCACTGAGTGCTTCTGACACAACAGTCTCGAACTTAAGCTGC
AGAAGTTGGTCTGAGGCACTGGGCAGGCTAGC

20

配列番号 18

TCGAGATGTGGTCTGAGTTAAAAATCAGGAGCAACGACGGAGGTGAAGGACCAGACGCCAACGACCC

配列番号 19

CCGGGGGTGCTTGGCGTCTGGTCCTTCACCTCCGTCGTTGCTCCTGATTTTAACTCAGACCACATC

30

配列番号 20

CCGGGGAAGGGGGTGCAACACATCCATATCCAGCCATCTCTACCTGTTTATGGACA

配列番号 21

ACCCTCTGTCCATAAACAGGTAGAGATGGCTGGATATGGATGTGTTGCACCCCTTTCC

配列番号 22

GGGTTAGGTGGTTGCTGATTCTCTCATTACCCAGTGGG

40

配列番号 23

GATCCCCACTGGGTGAATGAGAGAATCAGCAACCACCTA

配列番号 24

GAGACTCGAGATGTGGTCTGAGTTAAAAATCAGG

配列番号 25

AGAGGTAGACCAGTACGAGTCACGTTTGGCCCTATCACCATCCCTAACCTCTGTCATAAAC

配列番号 26

TACGGGTCGAGACACAGGACCCCGTAAGACGACGACCGACCGGACACGACAGACCACGGACACAGGGACC
GACTCCTGGGAGTCCCCCTACGACGGGTCTTTTGTCTGTGGAGGGTGGTACTGGTCTGGTGGGGTGGAA
GTTGTTCTAGTGGGGGTTGGACCGTCTCAAACGGAAGTCGGACATGTCTGTGACCGGGTGGTCTCGTTG
TCGTGTTTGTAGAAAAAGTCGGGACACAGGTAACGGTGTGCGAAACGGTACGACTCGGACCCGTGGTTC
GACTGTGGGTACTACTCTAGGACCTTCCGGACTTGAAGTTGGACTGTCTCTAGGGACTCCGGGTCTAGGT
ACTCCCGAAGGTCCCTTGACGACTCTTGGGACTTGGTCGGTCTGTCCGTGCGACGTGACTGTTGTCCGTTA
CCCGACAAGGACAGACTCCCGGACTTCGACCACCTGTTCAAAGACCTTCTACACTTCTTCGACATGGTGA
GACTCCGGAAGTGTCACTTGAAACCCCTGTGTCTTCTCCGGTTCTTGTCTAGTTACTGATACACCTTTT
CCCGTGGGTCCCGTTCTAACACCTGGAACACTTTCTCGACCTGTCCCTGTGACACAAACGGGAACACTTG
ATGTAGAAGAAGTTCCCGTTCACCTCTCCGGGAACTTCACTTCTGTGACTCCTTCTCCTGAAGGTAC
ACCTGGTTCCTGGTGTCACTTCCACGGTTACTACTTCTCTGACCCCTACAAGTTATAGTTCGTGACGTT
CTTTGACTCGTCGACCCACGACGACTACTTCATGGACCCGTTACGATGTCGGTATAAGAAAGACGGACTA
CTCCCGTTCGACGTCGTGGACCTTTTACTCGACTGGGTACTGTAGTAGTGGTTTAAAGACCTTTTACTCC
TGTCTTCTAGACGGTCGGACGTAGACGGGTTCGACTCGTAGTGTCCGTGTATACTGGACTTCAGACACGA
CCCTGTGCGACCCCTAGTGGTTCCACAAGTCGTTACCCCGTCTGGACTCACCTCACTGTCTCCTTCGGGGA
GACTTCGACAGGTTCCGACACGTGTTCGTGACGACTGGTAACACTCTTCCCGTGTCTCCGACGACCCC
GGTACAAAGACCTTCGGTAGGGGTACAGGTAGGGGGGTCTTCACTTCAAGTTGTTCCGGAAACACAAGGA
CTACTAACTCGTCTTGTGGTTCTCGGGGGACAAGTACCCGTTCCAACACTTGGGGTGGGTCTTACT

10

20

配列番号 27

AEDPQGDAAQKTDTSHHDDHPTFAEDPQGDAAQKTDTSHHDDHPTFNKITPNLAEFASFSLYRQLAHQSN
STNIFSPVSIATAFAMLSLGTKADTHDEILEGLNFNLTETPEAQIHEGFQELLRLTNQPDSQLQLTTGNG
LFLSEGLKLVDKFLKEDVKLYHSEAFVTNFGDTEEAKQINDYVEKGTQGKIVDLVKELDRDRTVFALVNYI
FFKGKWERPFVEKDTTEEDFHVQDVTVKVPMKRLGMFNIQHCKKLSSWVLLMKYLGNAITFFLPDEGK
LQHLENELTHDIIITKFLNEDRRSASLHLPKLSITGTYDLKSVLGQLGITKVFSNGADLSGVTEEAPLKLS
KAVHKAULTIDEKGTAAAGAMFLEAIPMSIPPEVKFNKPFVFLMIEQNTKSPLFMGKVVNPTQK

30

配列番号 28

TACGTCTAACTCGACTCGTGGACGAAGAAGGACACGGACGACTCCAAGACGAAGAGACGGTGGTCTCTA
TGATGGACCCCCGACACCTCGACTCGACCCCTGATGTACGTACGACTGGACCCCTCGACGGACACCTACG
GTCCAAGGGGGGTCTCACGGGTTCCTGAAGGGGAAGTTGTGGAGACACCACATGTTCTTCTGGGACAAA
CACCTCAAGTGAAGTGGTGGACAAGTTGTAACGGTTTCGGGTCCGGGGGGACCTACCCGGACGACCCGGGT
GGTAGGTCCGACTCCACATACTGTGACACCACTAGTGGGACTTCTTGTACCGGTGGTGGGACACTCGGA
CGTACGACACCCCCACTCGATGACCTTCCGGGAGACTCCCCGACTCATACTACTGGTCTGGTGGTCTCC
CTCTTCTCTACTGTTCACAAGGGACCCCGTCCGTGTGGATACACACCGTCCACGACTTCTCTTAC
CGGGGTACCGGAGACTGGGGGACACGGACTGGATGTGATGGACTCGGTACACCTGGACCACTTCTCTGGA
CTTGAGACCGGACTAACCCCGGGACGACCACACGTCCCTCCCGTCCGACCGGTTCTCTTCTGGGTCTGG
GACGTGTTCAAGTAGGACGACAAACGACACAACTACTCCCGTTCTCGACCGTGAGACTTTGGTCTTGT
CGGACTACGTCTGTCCCTACGACGGAGACGGTCCCGGACCGGGTTCTACGTGTGACACTTACCGATACA
CTTGTCTCTCGGACGGACCGGACTAACCGACGGTGTCTTTCAGACACATGACCGTACACTAACCGTACCCG
TGGTGGGGACTCCACGTGTGCTAGAAAGGACCTCCCGGTGTGGAAGGACCACTCTTGGTGTCCGTCCGGT
CGGACCTCTAGTCGGGTAGTGGAAAGGACTGACGGGTCTGGGACGACTACCTGGACCCGGTCAAGGACGA
CAAGACGGTGTAGTGTGTCGGTGGTGTGACTACCGTACCTCCGGATACACTTCCACCTGTGACGGGACTC
CTCGGGTGCAGTCTTCTTGTACTCTCTCCGACTCTGATACTACTTGGACTGACTGAGACTCT
ACCTACACCACTCCAACTACTACTGTTGTGGGGTCAAGTAGGTCTAGTCCAGACACCGGTTCTTCTG

40

GGGGTTCTGGACCCACGTGATGTAACGACGACTCCTCCTCCTGACCCTGATACGGGGGGGACCACGACCGG
GGACTACTGTCTCGATGTTCTCGGTCTATGGACTTGTACCGGGGGTCTCCTAACCGTCTTTCATGTTCT
TCCAGTCCAAGTACCGGATGTGACTACTTTGGAAGTTCTGGTCCCTCCGGTAGGTCTGACTCAGACCGTA
GGACCCGGGGGACGACATACCCCTCCACCCCTGTGGGACGACTAGTAGAAGTTCTTGGTCCGGTCTGCC
GGGATGTTGTAGATGGGGGTACCGTAGTGACTACACTCCGGGGACATGTCGTCTCCGACGGGTTCCTCC
ACTTCGTGGACTTCTTGAAGGGGTAGGACGACCCCTCTAGAAGTTTCATGTTTACCTGACACTGACACCT
CCTACCGGGGTGGTTTCAGACTGGGGTCCACGGACTGGTCTATGATGTCGTGAAACACTTGTACCTCTCC
CTGGACCGGAGACCGGACTAACCGGGGGACGACTAGACGATGTTCTCAGACACCTGGTCTCCCCGTTGG
TCTAGTACAGACTGTTCTCCTTACACTAGGACAAGAGACACAACTACTCTTGTCTCAGACCATGGACTG
ACTCTTGTAGGTCTCCAAGGACGGGTGGGACGACCCACGTGACCTCTGGGACTCAAGGTCCGGTCCG
TTGTAGTACGTGTCTGTAGTTACCGATACACAACTGTTCGGACGTGACAGACACACGGACGTACTCCACC
GGATGACCATGTAGGACTCGTAACCCCGGTCTGACTGAAGGACAGACACAAGAAGAGACCGATGTGGAA
GTTTCGTGTTCTACACATACCTCTGTGGGACTGGGACAAAGGGGAAGAGACCCCTCTGACACAACTACTCG
TACCTCTTGGGACCGGACACCTAAGACCCGACGGTGTGAGACTGAAGTCTTGTCCCCGACTGACGGG
ACGACTTTCAGAGGTGACACTGTTCTTGTGACCCCTGATGATACTCCTGTGATACTCCTGTAGAGACG
GATGGACGACTCGTTCTTGTACGGTAACCTCGGGTCTCGAAGTCCGTCTGTCTCGTCCGTGGGGTCTGTGG
TCCGTCTTCTGTCAAGTTACGGTGGTGGTAGGGACTCTTACTGTATCTCTTCTGTCTGGGTACCAAACGGG
TGGCCTGGGGGTACGGGTCTAGGTCTTACACTCGTCGAGACTGGACGACTACGACGACTCCGTCTCGGG
GTGGGGGGTACCGGACTCGGACAGACTGGACGTCCTCCGGTTCATACTTTGGAAGAGACTACTGGGGTCTG
GGACCCCGTTAACTGTCTGTTGTGTCGGACAGACTCTACTGGGTGAAGTCCGGGGTTCGACGTGGTGAGAC
CCCTGTACCAACAAGTGGGGACTCAGACCGGACGTGACTCCGACTTACTCTTCGACCCGTGGTGACGACG
GTGACTCGACTTCTTCGACCTGAAGTTTTCAGAGGTCTGTGGTCTGTTGTTGGACTAGTCTGTGGTAGGGGAGA
CTGTTGGACCGACGACCGTACTGTTGTGGTCTGTGACCCGGGGGGTCTGTACGGACACGTGATACTGT
CGGTGACCTGTGGTGGGACAAACCGTTCTTCTGTCTGGGGGACTGACTCAGACCCCGGGGGGACTCGGA
CAGACTCCTCTTGTACTGTCTGTCGACGACCTCAGACCGGACTACTTGTCTGGTCTCTGTCGACCCCG
TTCTTACACTCGTCTCCCTCTAGTGGTCTGGTGGGACGTGACACTGGTCTCTCTCTAAGTACTGATACTAC
TGTGGTAGAGACACCTCTACTTCTTCTCTCTGAACTGTAGATGCTGCTCTGCTCTTGGTCTCGGGGTC
CTCGAAGGTCTTCTTCTGGTCCGTGATGAAGTAACGACGACACCTCTCCGACACCTGATACCGTACTCG
TCGTCTGGGGGTACACGACTCCTTGTCTCCGGGTGACACCGAGACACGGGGTCAAGTTCTTCCACCACAAGG
TCCTCAAGTACTACCGTCAAGTGGGTGCGGGGACATGTCTCCCTCGACTTACTCGTGGACCCGGACGA
CCCGGGGATGTAGTCCCGACTCCACCTCCTGTTGTAGTACCACTGGAAGTCTTGGTCCGGTCTGTCGGG
ATGTGCAAGATGTCTGTCGGACTAGTCGATACTCCTCCTGGTCTCCGTCCCCGACTCGGGTCTCTTCTGA
AACACTTCGGGTCTCTTGGTCTGATGAAGACCTTCCACGTCTGGTGTACCGGGGGTGGTTCCTACT
CAAAGTACGTTCCGGACCCGGATGAAGAGACTACACCTGGACCTCTTCTTACACGTGAGACCCGACTAA
CCGGGGGACGACCAACGGTGTGGTGTGGGACTTGGGACGGGTACCGTCCGTCCACTGACACGTCCTCA
AACGGGACAAGAAGTGGTAGAACTACTTTGGTCTCGACCATGAAGTACTCTTGTACCTCTCCTTGAC
GTCCCCGGGGGACGTGTAGGTCTACCTCCTGGGTGGAAGTTCCTCTTGTATGTCCAAGGTACGGTAGTTA
CCGATGTAGTACTGTGGGACGACCCGACCTACCGGTCTCTGTTCTCCTAGTCCACCATGGACGACT
CGTACCCGTCGTTACTCTTGTAGGTGTCTGTAGGTGAAGAGACCGGTACACAAGTGACACTCCTTCTCTCT
CCTCATGTTCTACCGGGACATGTGGACATGGGACCCACAACTCTGACACCTCTACGACGGGTCTGTTCT
CGACCGTAGACCTCCACCTCACGGACTAACCCCTCGTGGACGTACGACCGTACTCGTGGGACAAAGGACC
ACATGTCTGTTTACCGTCTGGGGGGACCCGTACCGGAGACCGGTGTAGTCCCTGAAGGTCTAGTGACG
GAGACCGGTCTACCGGTACCCGGGGGTTGACCGGTCCGACGTGATGAGACCGTCTGTAGTTACGGACC
TCGTGGTTCCTCGGGAAGTCTGACCTAGTTCCACCTGGACGACCGGGGGTACTAGTAGGTACCGTAGTTCT
GGGTCCCCCGGTCCGTCTTCAAGTCTGTCGACATGTAGTCCGTCAAGTAGTAGTACATGTCTGGACCTACC
GTTCTTACCCGTCTGGATGTCCCGTGTCTGTGACCGGTGGGACTACCACAAGAAACCGTTACACCTGTCTG
AGACCGTAGTTCTGTGTTGTAGAAGTTGGGGGGGTAGTAACGGTCTATGTAGTCCGACGTGGGGTGGGTGA
TGTCGTAGTCTCTGTGGGACTCCTACCTCGACTACCCGACACTGGACTTGTCTGACGTCTGTACGGGACCC
GTACCTCTCTGTTCCGGTAGAGACTACGGGTCTAGTGACGGTCTGTGATGAAGTGGTGTACAAACGGTGG
ACCTCGGGGTCTTCCGGTCCGACGTGGACGTCCCGTCTCTGTTACGGACCTCCGGGGTCCAGTTGTGG
GGTTCCTCACCGACGTCCACCTGAAGGTCTTCTGGTACTTCCACTGACCCACTGGTGGGTCCCCACTT
CTCGGACGACTGGTCTGATACATACCTTCTCAAGGACTAGTCTGTCTGTCTGTCGACCGTCTACCGGTGGTCACTGG
GACAAGAAGGTCTTACCGTTCACCTTCCACAAGTCCCGTGGTCTGTCTGCAAGTGGGGACACCACTGTG
CGGACCTGGGGGGGACGACTGGTCTATGGACTCCTAAGTGGGGGTCTCGACCCACGTGGTCTAACGGGA
CTCTACCTCCACGACCCGACACTCCGGGTCTGGACATGACT

10

20

30

40

MQIELSTCFFLCRLRFCSATRRYYLGAVELSWDYMQSDLGELPVDARFPFPRVPKSFPPNTSVVYKKTFLV
EFTDHLFNIAKPRPPWMLLGPTIQAEVYDVTVVITLKNMASHPVSLHAVGVSYWKASEGAEYDDQTSQREK
EDDKVFPGGSHYVWQVLKENGPMASDPLCLTYSYLSHVDLVKDLNSGLIGALLVCREGLAKEKTQTLHK
FILLFAVFDEGKSWHSETKNSLMQDRDAASARAWPKMHTVNGYVNRSLPGLIGCHRKS VYWHVIGMGTTP
VHSIFLEGHTFLVRNHRQASLEISPIITFLTAQTLMLDLGQFLLFCHISSHQHDGMEAYVKVDSCEPEPQLR
MKNNEEAEDYDDDLTDSEMDVVRFDNNSPSFIQIRSVAKKHPKTWVHYIAAEEEDWDYAPLV LAPDDR
SYKSQYLNNGPQRIGRKYKVRFMAYTDETFKTREAIQHESGILGPLYGEVGDTLIIIFKNQASRPYNIYPH
GITDVRPLYSRRLPKGVKHLKDFPILPGEIFKYKWTVTVEGPTKSDPRCLTRYYSFVNMRDLASGLIG
PLLICVYKESVDQRGNQIMSDKRNVLFSVFDENRSWYL TENIQRFLPNPAGVQLEDPEFQASNIMHSINGY
VFDLSQLSVCLHEVAYWYILSIGAQTDFLSVFSGYTFKHKMVYEDTLTLFPFSGETVFMSENPGLWILG
CHNSDFRNRGMTALLKVSSCDKNTGDYEDSYEDISAYLLSKNNAIEPRFSQNSRHPSTRQKQFNATTIP
ENDIEKTPDWFARHTPMPKI QNVSSD LLM LRLQSP TPHGLSLSDLQEAKEYTFSDDPSPGAIDSNNSLSE
MTHFRPQLHHS GDMVFTPE SGLQLRLNEKLGTAA TELKKLDFKVSSTSNLISTIPSDNLAAGTDNTSSL
GPPSMPVHYDSQLDTTLFGKKSPLTESGGPLSLSEENND SKLESGLMNSQESSWGKNVSSREITRTTLQ
SDQEEIDYDDTISVEMKKEDFDIYDEDENQSPRSFQKTRHYFIAAVERLWDYGMSSSPHVLNRNAQSGSV
PQFKKVVFQEFDTGSGFTQPLYRGELNEHLGLLPYIRAEVEDNIMVTFRNQASRPYSFYSSLISYEEDQRQ
GAEPKRNFKVKNETKTYFWKVQHMAPTKDEFDCAWAYFSDVDLEKDVHSGLIGPLLVCHTNTLNPAHGR
QVTVQEFALFFTI FDETSWYFTENMERNCRAPCNIQMEDPTFKENYRFHAINGYIMDTLPGLVMAQDQRI
RWYLLSMGSENENIHSIHFSGHVFTVRKKEEYKMALYNLYPGVFETVEMLP SKAGIWRVECLIGEHLHAGMS
TLFLVYSNKCQTPLGMASGHIRDFOITASGQYQWAPKLARLHYSGSINAWSTKEPFSWIKVDLLAPMIIH
GIKTQGARQKFSSLYISQFIIMYSLDGKKWQTYRGNSTGTLMVFFGNVDSSGIKHNI FNPP IARYIRLHP
THYSIRSTLRMELMGCDLNSCSMPLGMESKAISDAQITASSYFTNMFATWSPSKARLHLQGRSNAWRPQVN
NPKEWLQVDFQKTMKVTVGTQGVKSLTSMYVKEFLISSQDGHQWTLFFQNGKVKVFGQGNQDSFTPVVN
SLDPPLLTRYLRHPQSWVHQIALRMEVLGCEAQDLY

10

20

配列番号 30

ATGCAGATTGAGCTGAGCACCTGCTTCTTCTCCTGTGCCTGCTGAGGTTCTGCTTCTCTGCCACCAGGAGAT
ACTACCTGGGGGCTGTGGAGCTGAGCTGGGACTACATGCAGTCTGACCTGGGGGAGCTGCCTGTGGATGC
CAGGTTCCCCCAGAGTGCCCAAGAGCTTCCCTTCAACACCTCTGTGGTGACAGAAGACCTGTGTTT
GTGGAGTTCACTGACCACCTGTTCACATTGCCAAGCCAGGCCCTGGATGGGCTGTGGCCCCA
CCATCCAGGCTGAGGTGTATGACACTGTGGTGATCACCTGAAGAACATGGCCAGCCACCTGTGAGCCT
GCATGCTGTGGGGGTGAGCTACTGGAAGGCCTCTGAGGGGGCTGAGTATGATGACCAGACCAGCCAGAGG
GAGAAGGAGGATGACAAGGTGTTCCTGGGGGCAGCCACACCTATGTGTGGCAGGTGCTGAAGGAGAATG
GCCCCATGGCCTCTGACCCCCGTGCGCTGACCTACAGCTACCTGAGCCATGTGGACCTGGTGAAGGACCT
GAACTCTGGCCTGATTGGGGCCCTGCTGGTGTGCAGGGAGGGCAGCCTGGCCAAGGAGAAGACCCAGACC
CTGCACAAGTTCACTCTGCTGTTTGTGTTTGTGAGGGCAAGAGCTGGCACTCTGAAACCAAGAACA
GCCTGATGCAGGACAGGGATGCTGCCTCTGCCAGGGCCTGGCCCAAGATGCACACTGTGAATGGCTATGT
GAACAGGAGCCTGCCTGGCCTGATTGGCTGCCACAGGAAGTCTGTGTACTGGCATGTGATTGGCATGGGC
ACCACCCCTGAGGTGCACAGCATCTTCTGGAGGGCCACACCTTCTGGT CAGGAACCACAGGCAGGCCA
GCCTGGAGATCAGCCCCATCACCTTCTGACTGCCCAGACCCTGCTGATGGACCTGGGCCAGTTCTCTGCT
GTTCTGCCACATCAGCAGCCACCAGCATGATGGCATGGAGGCCTATGTGAAGGTGGACAGCTGCCCTGAG
GAGCCCCAGCTGAGGATGAAGAACAATGAGGAGGCTGAGGACTATGATGATGACCTGACTGACTCTGAGA
TGGATGTGGTGAGGTTTGATGATGACAACAGCCCCAGCTTCACTCCAGATCAGGTCTGTGGCCAAGAAGCA
CCCCAAGACCTGGGTGCACTACATTGCTGCTGAGGAGGAGGACTGGGACTATGCCCCCTGGTGTCTGGCC
CCTGATGACAGGAGCTACAAGAGCCAGTACCTGAACAATGGCCCCCAGAGGATTGGCAGGAAGTACAAGA
AGGTCAGGTTTCATGGCCTACACTGATGAAACCTTCAAGACCAGGGAGGCCATCCAGCATGAGTCTGGCAT
CCTGGGCCCCCTGCTGTATGGGGAGGTGGGGGACACCTGCTGATCATCTTCAAGAACCAGGCCAGCAGG
CCCTACAACATCTACCCCATGGCATCACTGATGTGAGGCCCCTGTACAGCAGGAGGCTGCCAAGGGGG
TGAAGCACCTGAAGGACTTCCCCATCTGCTGGGGAGATCTTCAAGTACAAGTGGACTGTGACTGTGGA
GGATGGCCCCACCAAGTCTGACCCCAGGTGCCTGACCAGATACTACAGCAGCTTGTGAACATGGAGAGG
GACCTGGCCTCTGGCCTGATTGGCCCCCTGCTGATCTGCTACAAGGAGTCTGTGGACCAGAGGGGCAACC
AGATCATGTCTGACAAGAGGAATGTGATCCTGTTCTCTGTGTTTGTATGAGAACAGGAGCTGGTACCTGAC
TGAGAACATCCAGAGGTTCTGCCCAACCTGCTGGGGTGACGCTGGAGGACCCTGAGTTCCAGGCCAGC
AACATCATGCACAGCATCAATGGCTATGTGTTTGACAGCCTGCAGCTGTCTGTGTGCCTGCATGAGGTGG
CCTACTGGTACATCCTGAGCATTGGGGCCCAGACTGACTTCTGTCTGTGTTCTCTCTGGCTACACCTT
CAAGCACAAGATGGTGTATGAGGACACCCTGACCCTGTTCCCTTCTCTGGGGAGACTGTGTTTCATGAGC
ATGGAGAACCCTGGCCTGTGGATTCTGGGCTGCCACAACCTGACTTCAGGAACAGGGGCATGACTGCCC

30

40

TGCTGAAAGTCTCCAGCTGTGACAAGAACACTGGGGACTACTATGAGGACAGCTATGAGGACATCTCTGC
CTACCTGCTGAGCAAGAACAAATGCCATTGAGCCCAGGAGCTTCAGCCAGAATGCCACTAATGTGTCTAAC
AACAGCAACACCAGCAATGACAGCAATGTGTCTCCCCAGTGCTGAAGAGGCACCAGAGGGAGATCACCA
GGACCACCTGACAGTCTGACCAGGAGGAGATTGACTATGATGACACCATCTCTGTGGAGATGAAGAAGGA
GGACTTTGACATCTACGACGAGGACGAGAACCCAGAGCCCCAGGAGCTTCAGAGAAGAAGACCAGGCACCTAC
TTCATTGCTGCTGTGGAGAGGCTGTGGGACTATGGCATGAGCAGCAGCCCCCATGTGTGAGGAACAGGG
CCCAGTCTGGCTCTGTGCCCCAGTTCAAGAAGGTGGTGTTCAGGAGTTCACTGATGGCAGCTTCACCCA
GCCCTGTACAGAGGGGAGCTGAATGAGCACCTGGGCCTGCTGGGCCCTACATCAGGGCTGAGGTGGAG
GACAACATCATCGGTGACCTTCAGGAACCAGGCCAGCAGGCCCTACAGCTTCTACAGCAGCCTGATCAGCT
ATGAGGAGGACCAGAGGCAGGGGGCTGAGCCCAGGAAGAACTTTGTGAAGCCCAATGAAACCAAGACCTA
CTTCTGGAAGGTGCAGCACCACATGGCCCCCACCAGGATGAGTTTGACTGCAAGGCCTGGGCCTACTTC
TCTGATGTGGACCTGGAGAAGGATGTGCACTCTGGCCTGATTGGCCCCCTGCTGGTGTGCCACACCAACA
CCCTGAACCCCTGCCCATGGCAGGCAGGTGACTGTGCAGGAGTTTGCCTGTCTTCACCATCTTTGATGA
AACCAAGAGCTGGTACTTCACTGAGAACATGGAGAGGAAGTGCAGGGCCCCCTGCAACATCCAGATGGAG
GACCCACCTTCAAGGAGAACTACAGGTTCCATGCCATCAATGGCTACATCATGGACACCTGCCTGGCC
TGGTGATGGCCCGGACGAGGATCAGGTGGTACCTGCTGAGCATGGGCAGCAATGAGAACATCCACAG
CATCCACTTCTCTGGCCATGTGTTCCTGTGAGGAAGAAGGAGGAGTACAAGATGGCCCTGTACAACCTG
TACCTGGGGTGTGAGACTGTGGAGATGCTGCCAGCAAGGCTGGCATCTGGAGGGTGGAGTGCCTGA
TTGGGGAGCACCTGCATGCTGGCATGAGCACCTGTTCCTGGTGTACAGCAACAAGTGCCAGACCCCCCT
GGGCATGGCCCTCTGGCCACATCAGGGACTTCCAGATCACTGCCTCTGGCCAGTATGGCCAGTGGGCCCCC
AAGCTGGCCAGGCTGCACTACTCTGGCAGCATCAATGCCTGGAGCACCAGGAGCCCTTCAGCTGGATCA
AGGTGGACCTGCTGGCCCCCATGATCATCCATGGCATCAAGACCCAGGGGGCCAGGCAGAACTTCAGCAG
CCTGTACATCAGCCAGTTTCATCATGTACAGCCTGGATGGCAAGAAGTGGCAGACCTACAGGGGCAAC
AGCACTGGCACCCCTGATGGTGTCTTTGGCAATGTGGACAGCTCTGGCATCAAGCACAAACATCTTCAACC
CCCCATCATTTGCCAGATACATCAGGCTGCACCCACCCACTACAGCATCAGGAGCACCTGAGGATGGA
GCTGATGGGCTGTGACCTGAACAGCTGCAGCATGCCCTGGGCATGGAGAGCAAGGCCATCTCTGATGCC
CAGATCACTGCCAGCAGCTACTTCAACCAACATGTTCACCACTGGAGCCCCAGCAAGGCCAGGCTGCACC
TGCAGGGCAGGAGCAATGCCTGGAGGGCCCCAGGTCAACAACCCCAAGGAGTGGCTGCAGGTGGACTTCCA
GAAGACCATGAAGGTGACTGGGGTGACACCCAGGGGGTGAAGAGCCTGCTGACAGCAGATGTATGTGAAG
GAGTTCTGATCAGCAGCAGGATGGCCACCAGTGGACCCTGTTCTTCCAGAATGGCAAGGTGAAGG
TGTTCCAGGGCAACCAGGACAGCTTCAACCCCTGTGGTGAACAGCCTGGACCCCCCTGCTGACCAGATA
CCTGAGGATTCACCCCAGAGCTGGGTGCACCAGATTGCCCTGAGGATGGAGGTGCTGGGCTGTGAGGCC
CAGGACCTGTACTGA

10

20

配列番号 31

TACGTCTAACTCGACTCGTGGACGAAGAAGGACACGGACGACTCCAAGACGAAGAGACGGTGGTCTCTA
TGATGGACCCCCGACACCTCGACTCGACCTGATGTACGTGAGACTGGACCCCCCTCGACGGACACCTACG
GTCCAAGGGGGGGTCTCACGGGTTCTCGAAGGGGAAGTTGTGGAGACACCACATGTTCTTCTGGGACAAA
CACCTCAAGTGACTGGTGGACAAGTTGTAACGGTTCGGGTCCGGGGGACCTACCCGGACGACCCGGGGT
GGTAGGTCCGACTCCACATACTGTGACACCACTAGTGGGACTTCTTGTACCGGTGGTGGGACACTCGGA
CGTACGACACCCCCACTCGATGACCTTCCGGAGACTCCCCGACTCATACTACTGGTCTGGTCCGTCTCC
CTCTTCTCTACTGTTCCACAAGGGACCCCGTGGTGTGGATACACACCGTCCACGACTTCTCTTAC
CGGGGTACCGGAGACTGGGGGACACGGACTGGATGTCGATGGACTCGGTACACCTGGACCACTTCTTGGA
CTTGAGACCGGACTAACCCCGGACGACCAACAGTCCCTCCCGTGGACCGGTTCTCTTCTGGGTCTGG
GACGTGTTCAAGTAGGACGACAAACGACACAACTACTCCCGTTCTCGACCGTGAGACTTTGGTCTTGT
CGGACTACGTCTGTCTCTACGACGGAGACGGTCCCGGACCGGGTCTACGTGTGACACTTACCGATACA
CTTGCTCTCGGACGGACCGGACTAACCGACGGTGTCTTTCAGACACATGACCGTACACTAACCGTACCCG
TGGTGGGGACTCCACGTGTCGTAGAAGGACCTCCCGGTGTGGAAGGACCACTCTGGTGTCCGTCCGGT
CGGACCTCTAGTCCGGGTAGTGGAAAGGACTGACGGGTCTGGGACGACTACCTGGACCCGGTCAAGGACGA
CAAGACGGTGTAGTCTGCTGGTGGTCTACTACCGTACCTCCGGATACACTTCCACCTGTGACGGGACTC
CTCGGGGTGCGACTCTACTTCTTGTGTTACTCTCCGACTCCTGATACTACTACTGGACTGACTGAGACTCT
ACCTACACCACTCCAACTACTACTGTTGTGGGGTCTGAAGTAGGTCTAGTCCAGACACCGGTTCTTCTGT
GGGGTTCTGGACCCACGTGATGTAACGACGACTCCTCCTCTGACCCTGATACGGGGGACACGACCGG
GGACTACTGTCTCTGATGTTCTCGGTCACTGGACTTGTTACCGGGGGTCTCCTAACCGTCTTTCATGTTCT
TCCAGTCCAAGTACCGGATGTGACTACTTTGGAAGTTCTGGTCCCTCCGGTAGGTCTGACTCAGACCGTA
GGACCCGGGGGACGACATACCCCTCCACCCCTGTGGGACGACTAGTAGAAGTTCTGGTCCGGTCTGCC
GGGATGTTGTAGATGGGGTACCGTAGTGACTACACTCCGGGACATGTGCTCTCCGACGGGTTCCTCC

30

40

ACTTCGTGGACTTCCTGAAGGGGTAGGACGGACCCCTCTAGAAGTTCATGTTACCTGACACTGACACCT
 CCTACCGGGGTGGTTTCAGACTGGGGTCCACGGACTGGTCTATGATGTCGTCGAAACACTTGTACCTCTCC
 CTGGACCGGAGACCGGACTAACCAGGGGACGACTAGACGATGTTCTCAGACACCTGGTCTCCCCGTTGG
 TCTAGTACAGACTGTTCTCTTACACTAGGACAAGAGACACAACTACTCTTGTCTCGACCATGGACTG
 ACTCTTGTAGGTCTCCAAGGACGGGTGGGACGACCCACGTCGACCTCCTGGGACTCAAGGTCCGGTCG
 TTGTAGTACGTGTCGTAGTTACCGATACACAACTGTCCGACGTCGACAGACACACGGACGTACTCCACC
 GGATGACCATGTAGGACTCGTAACCCCGGGTCTGACTGAAGGACAGACACAAGAAGAGACCGATGTGGAA
 GTTCGTGTTCTACCACATACTCTGTGGGACTGGGACAAGGGGAAGAGACCCCTCTGACACAAGTACTCG
 TACCTCTTGGGACCGGACACCTAAGACCCGACGGTGTGAGACTGAAGTCTTGTCCCCGTAAGTACGGG
 ACGACTTTCAGAGGTCGACACTGTTCTTGTGACCCCTGATGATACTCCTGTCGATACTCCTGTAGAGACG
 GATGGACGACTCGTTCTTGTACGGTAACCTCGGGTCTCGAAGTCGGTCTTACGGTGATTACACAGATTG
 TTGTGCTTGTGGTCTGTTACTGTCGTTACACAGAGGGGTACGACTTCTCCGTGGTCTCCCTCTAGTGGT
 CCTGGTGGGACGTGACACTGGTCTCTCTAAGTATGATACTACTGTGGTAGAGACACCTCTACTTCTCTCT
 CCTGAAACTGTAGATGCTGCTCTGCTCTTGGTCTCGGGGTCTCGAAGGTCTTCTTCTGGTCCGTGATG
 AAGTAACGACGACACCTCTCCGACACCCCTGATACCGTACTCGTCGTGGGGGTACACGACTCCTTGTCCC
 GGGTCAGACCGGAGACACGGGTCAAGTTCTTCCACCACAAGGTCTCAAGTACTACCGTCAAGTGGGT
 CGGGGACATGTCCTCCCTCGACTTACTCGTGGACCCGGACGACCCGGGGATGTAGTCCCGACTCCACCTC
 CTGTTGTAGTACCACTGGAAGTCTTGGTCCGGTCTCGGGGATGTGGAAGATGTCGTGGACTAGTCTGA
 TACTCCTCTGGTCTCCGTCCCCGACTCGGGTCTTCTTGAACACTTCGGGTACTTGTGGTCTGGAT
 GAAGACCTTCCACGTGTCGTGGTGTACCGGGGTGGTTCCTACTCAAAGTACGTTCCGGACCCGGATGAAG
 AGACTACACCTGGACCTCTTCTACACGTGAGACCGGACTAACCGGGGGACGACCACCGGTGTGGTGTG
 GGGACTTGGGACGGGTACCGTCCGTCCACTGACACGTCTCAAACGGGACAAGAAGTGTGTAAGTCTACCTC
 TTGGTTCTCGACCATGAAGTACTTGTGACCTCTCTTGACGTCTCCGGGGACGTTGTAGGTCTACCTC
 CTGGGGTGGAAAGTCTCTTGTGATGTCCAAGGTACGGTAGTTACCGATGTAGTACCTGTGGGACGACCCG
 ACCACTACCGGGTCTGGTCTCCTAGTCCACCATGGACGACTCGTACCCGTCTGTTACTCTGTAGGTGTC
 GTAGGTGAAGAGACCGGTACACAAGTGACACTCCTTCTCTCTCTCATGTTCTACCGGACATGTTGGAC
 ATGGGACCCACAACTCTGACACCTCTACGACGGGTCTGTTCCGACCGTAGACCTCCACCTCACGGACT
 AACCCCTCGTGGACGTACGACCGTACTCGTGGGACAAGGACACATGTCGTTGTTACGGTCTGGGGGA
 CCCGTACCGGAGACCGGTGTAGTCCCTGAAGGTCTAGTGACGGAGACCGGTACATACCGGTCAACCGGGG
 TTCGACCGGTCCGACGTGATGAGACCGTCTAGTTACGGACCTCGTGGTCTCCTCGGGAAGTCGACCTAGT
 TCCACCTGGACGACCGGGGTACTAGTAGGTACCGTAGTTCTGGGTCCCCCGGTCCGTCTTCAAGTCTGTC
 GGACATGTAGTCGGTCAAGTAGTAGTACATGTGCGGACCTACCGTTCTTACCGGTCTGGATGTCCCCGTG
 TCGTGACCGTGGGACTACCACAAGAAACCGTTACACCTGTGAGACCGTAGTTCTGTTGTAGAAGTTGG
 GGGGTAGTAACGGTCTATGTAGTCCGACGTGGGGTGGGTGATGTGCTGATCTCTCGTGGGACTCCTACCT
 CGACTACCCGACACTGGACTTGTGACGTCGTACGGGGACCCGTACCTCTCGTTCCGGTAGAGACTACGG
 GTCTAGTGACGGTCTGTCGATGAAGTGGTGTGTAACAACGGTGGACCTCGGGGTCTGTTCCGGTCCGACGTG
 ACGTCCCGTCTCTGTTACGGACCTCCGGGTCCAGTTGTGTTGGGGTCTCCTACCGACGTCCACCTGAAGGT
 CTCTGGTACTTCCACTGACCCACTGGTGGGTCCCCACTTCTCGGACGACTGGTCTGATACATACTTCTC
 CTCAGGACTAGTCTGTCGTCGTCCTACCGGTGGTACCTGGGACAAGAAGGTCTTACCGTTCCACTTCC
 ACAAGGTCCCGTGGTCTGTCGAAGTGGGGACACCCTTGTGCGACCTGGGGGGGACGACTGGTCTAT
 GGACTCTAAGTGGGGTCTCGACCCACGTGGTCTAACGGGACTCTACCTCCACGACCCGACACTCCGG
 GTCCTGGACATGACT

10

20

30

配列番号 32

MQIELSTCFFLCLLRFCFSATRRYYLGAVELSWDYMQSDLGELPVDARFPFPRVPSFPPNTSVVYKTLF
 VEFTDHLFNIAKPRPPWMGLLGPTIQAEVYDTVVITLKNMASHPVSLHAVGVSYWKASEGAEYDDQTSQR
 EKEDDKVFPGGSHTYVWQVLKENGPMASDPLCLTYSYLSHVLDLVKDLNSGLIGALLVCREGSLAKEKTQT
 LHKFILLFAVFDEGKSWHSETKNLSMQDRDAASARAWPKMHTVNGYVNRSLPGLIGCHRKSVMYVHIGMG
 TTPEVHSIFLEGHTFLVRNHRQASLEISPIFLTAQTLMDLGQFLLFCHISSHQHDGMEAYVKVDSGPE
 EPQLRMKNNEEAEDYDDDLTDSEMDVVRDDDNSPSFIQIRSVAKKHPTWVHYIAABEEDWDYAPLVLA
 PDDRSYKSQYLNNGPQRIGRKYKVRFMAYTDEFKTRIAIQHESGILGPLLYGEVGDLLIIIFKNQASR
 PYNIYPHGITDVRPLYSRRLPKGVKHLKDFPILPGEIFKYKWTVTVEDGPTKSDPRCLTRYYSFVNMR
 DLASGLIGPLLYCYKESVDQRGNQIMSDKRNVLFSVFDENRSWYLTENIQRFLPNPAGVQLEDPEFQAS
 NIMHSINGYVFDLSQLSVCLHEVAYWYILSIGAQTDFLSVFFSGYTFKHKMVYEDTLTLFPFSGETVFM
 MENPGLWILGCHNSDFRNRGMTALLKVSSCDKNTGDDYEDSYEDISAYLLSKNNAIEPRSFQSNATNVSN
 NSNTSNDNSVSPVLKRHQREITRTTLQSDQEEIDYDDTISVEMKKEFDIYDEENQSPRSFQKTRHY
 FIAAVERLWDYGMSSSPHVLNRQAQSGSVPPQFKKVVVFQEFDTGSFTQPLYRGELNEHLGLGPYIRAEVE

40

10

20

【图 1 A】

Figure 1:

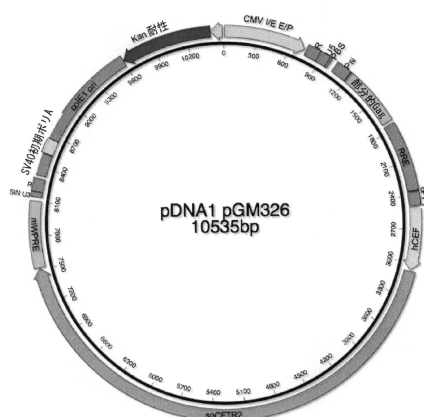


Figure 1A

【图 1 B】

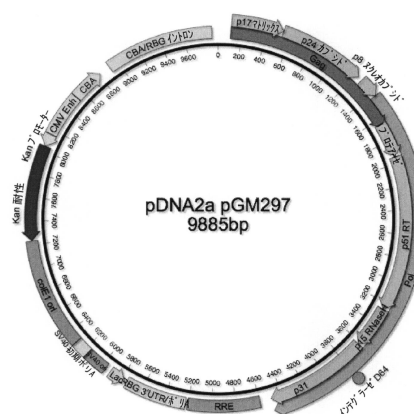
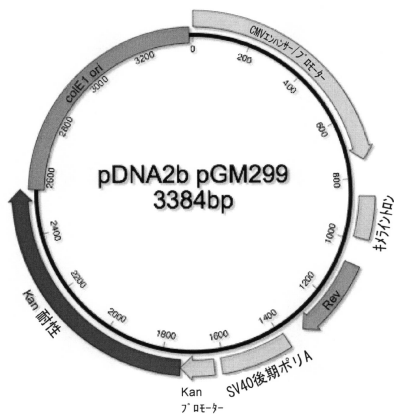


Figure 1B

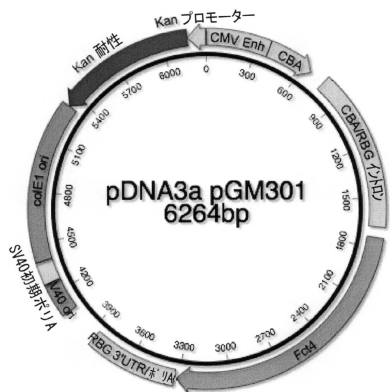
【図 1 C】

Figure 1C



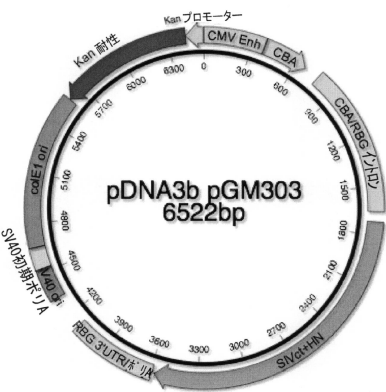
【図 1 D】

Figure 1D



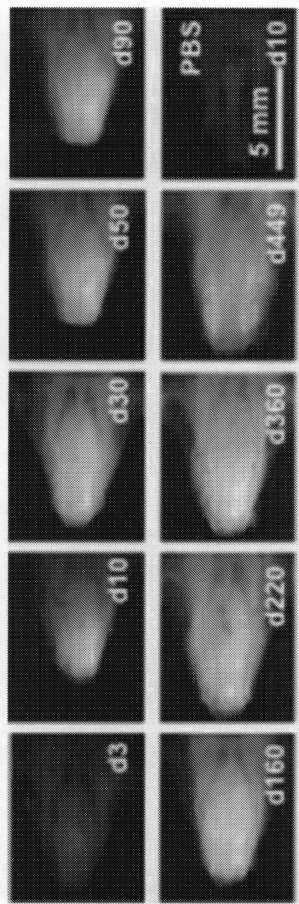
【図 1 E】

Figure 1E



【図 2】

Figure 2



【図 3】

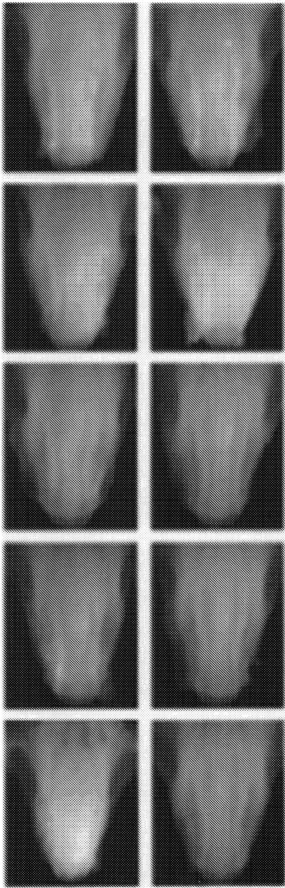


Figure 3

【図 5】



Figure 5

【図 4】

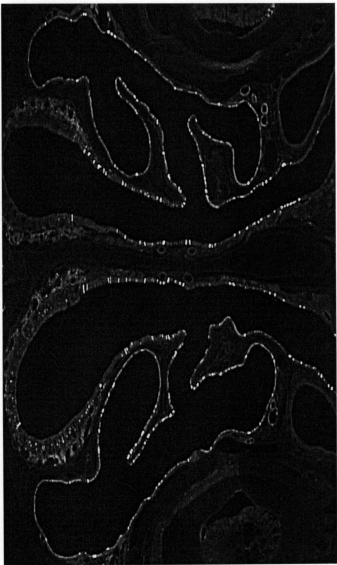


Figure 4

【図 6】

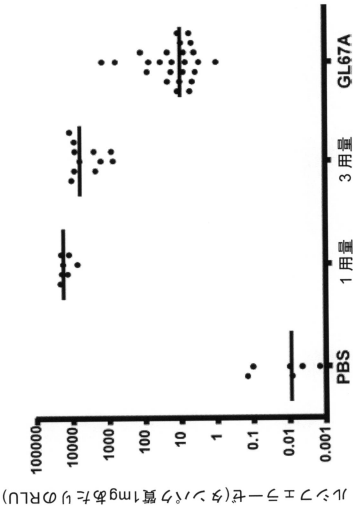


Figure 6

【図 7】

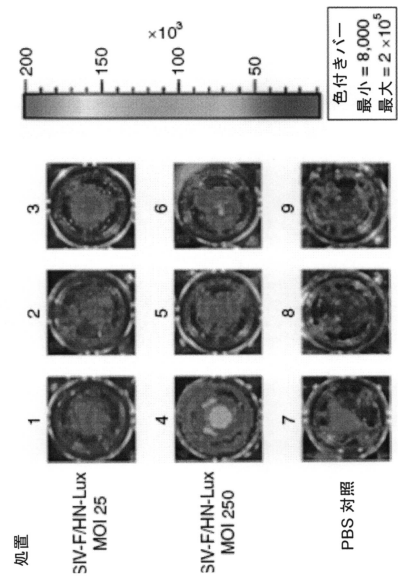


Figure 7

【図 8】

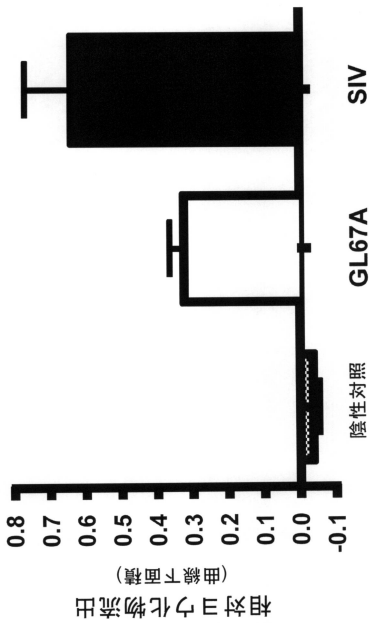


Figure 8

【図 9 A - C】

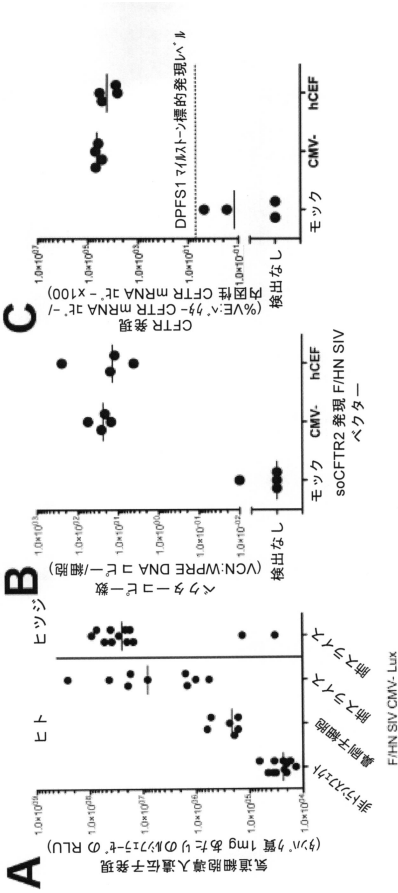


Figure 9

【図 9 D - E】

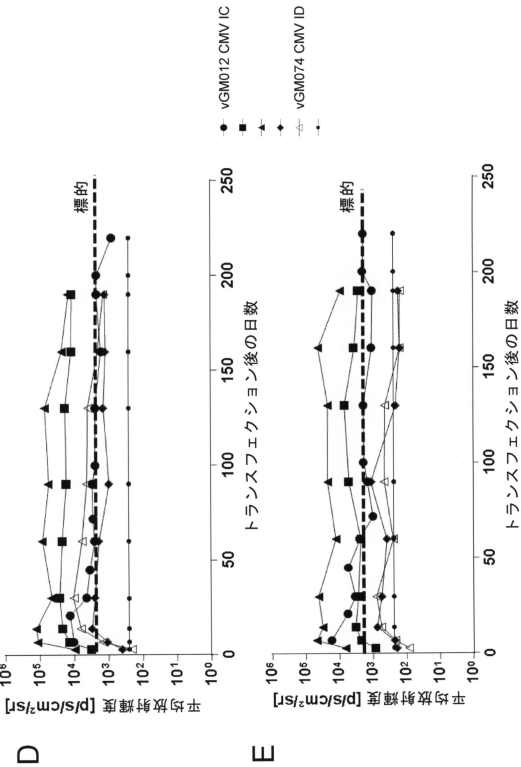
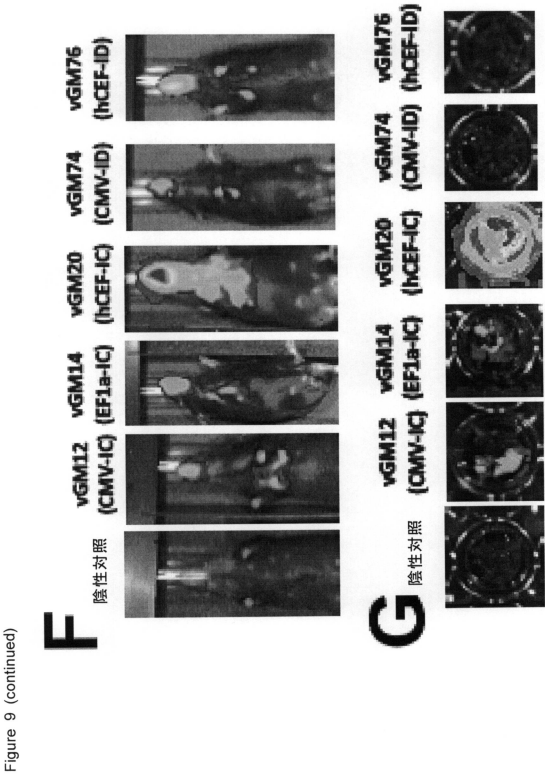
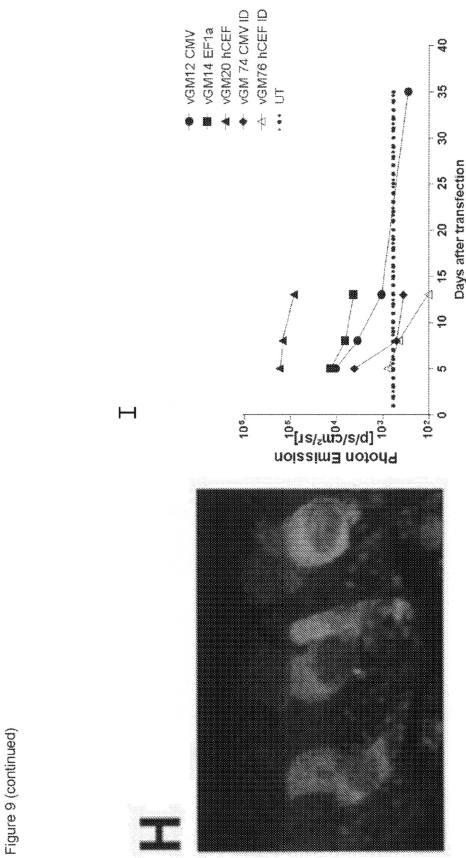


Figure 9 (continued)

【図 9 F - G】



【図 9 H - I】



【図 10 A - B】

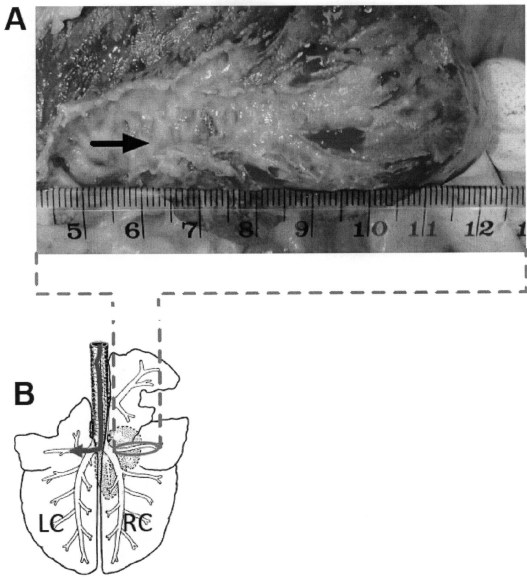


Figure 10

【図 10 C - D】

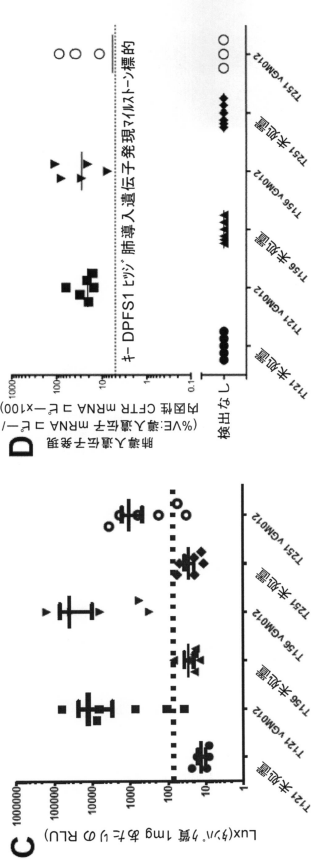


Figure 10 (continued)

【図 1 1 A - B】

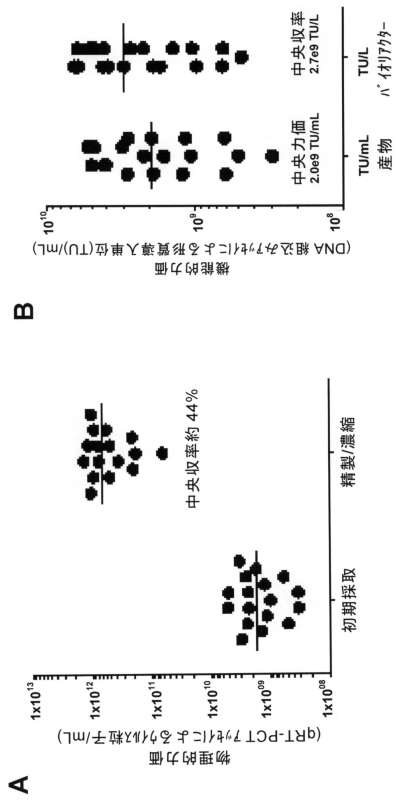


Figure 11

【図 1 1 C - D】

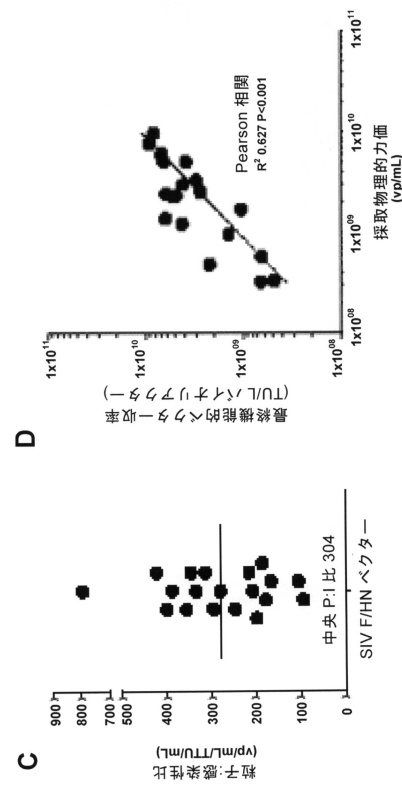


Figure 11 (continued)

【図 1 2 A - D】

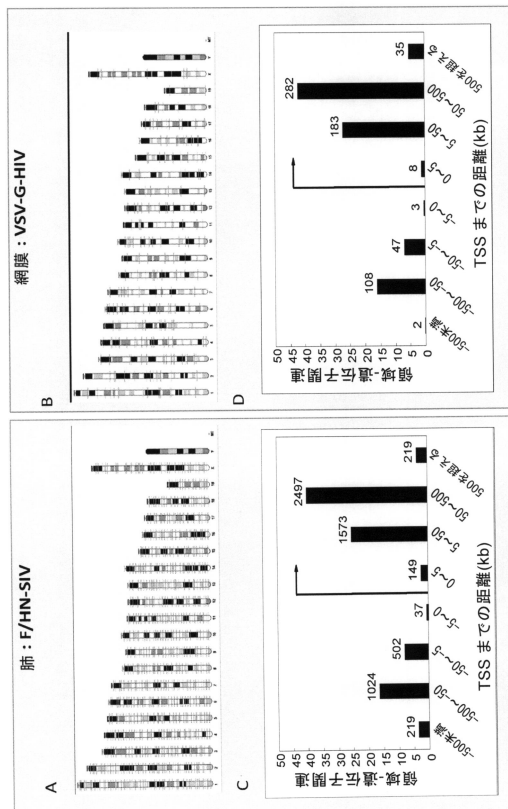
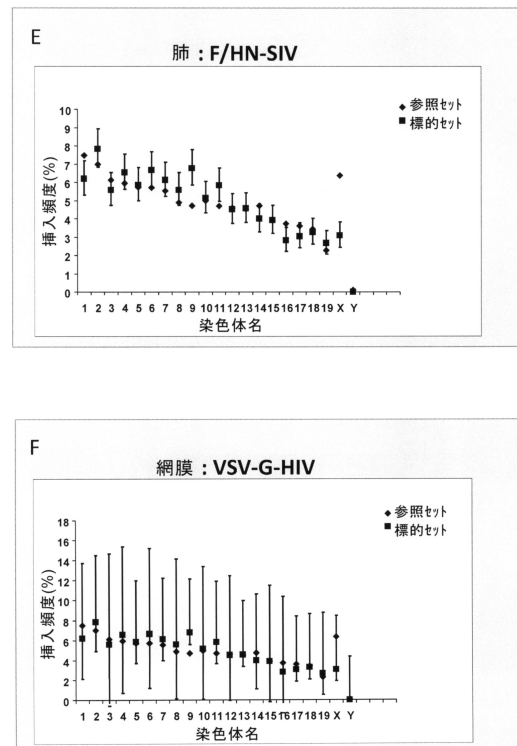


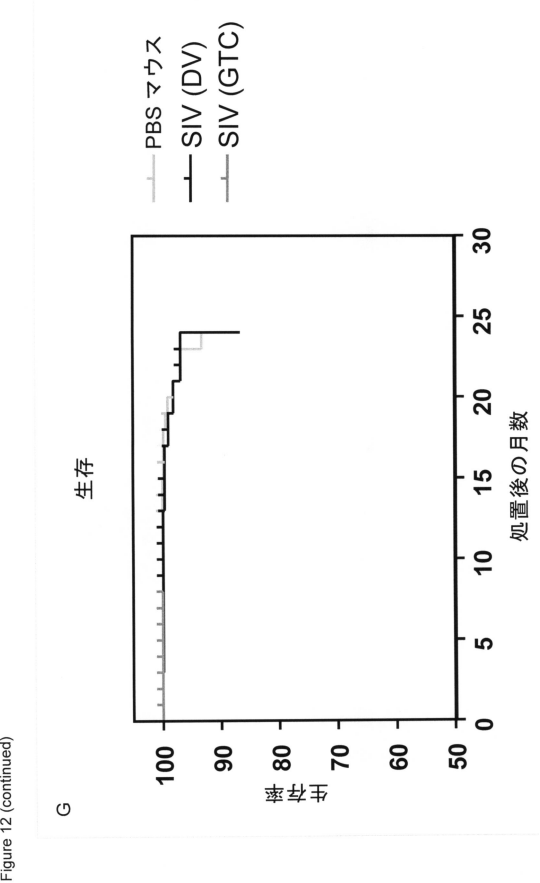
Figure 12

【図 1 2 E - F】

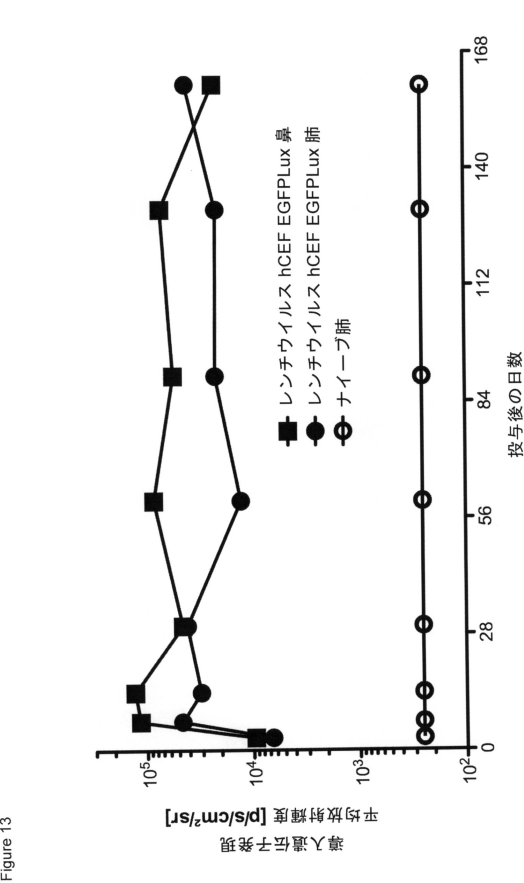
Figure 12 (continued)



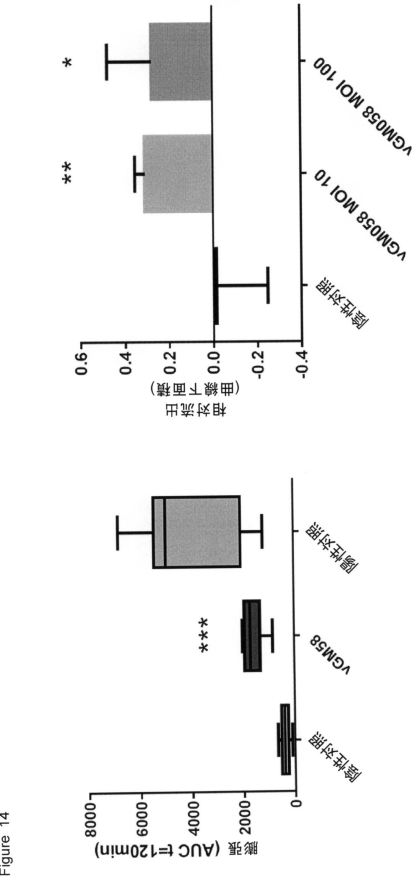
【図 1 2 G】



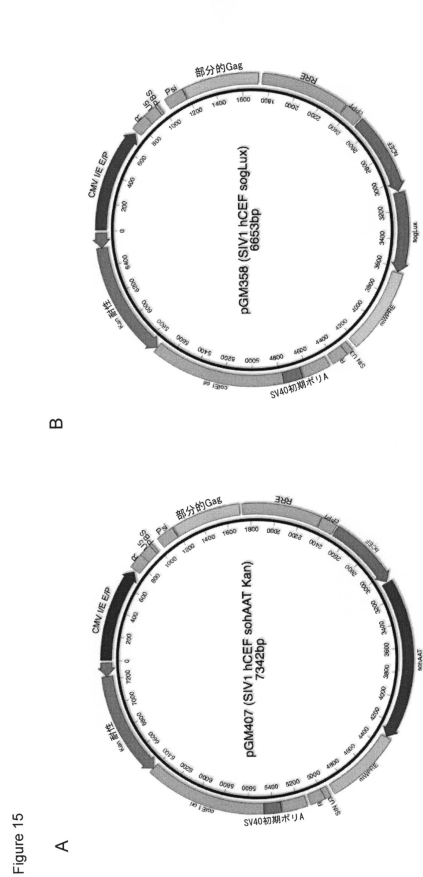
【図 1 3】



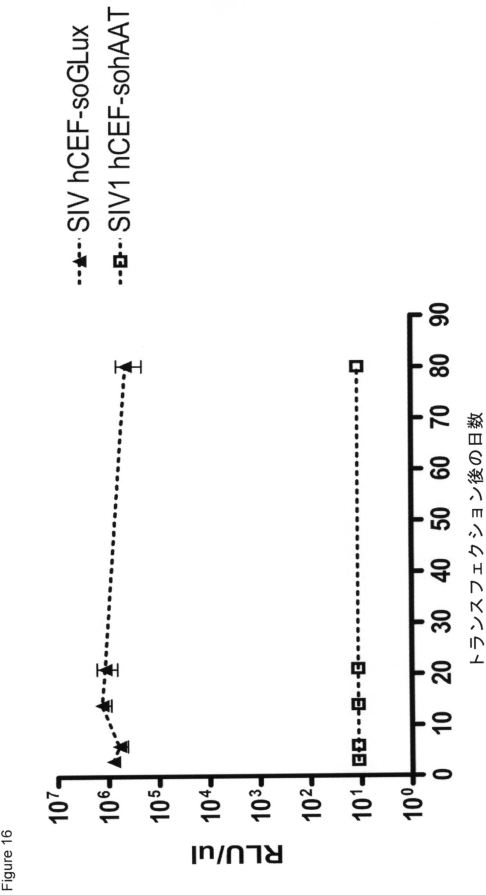
【図 1 4】



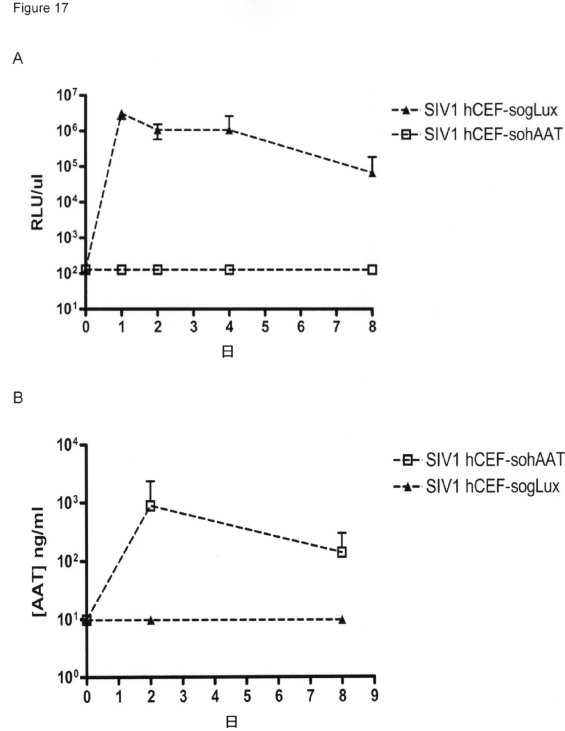
【図 1 5】



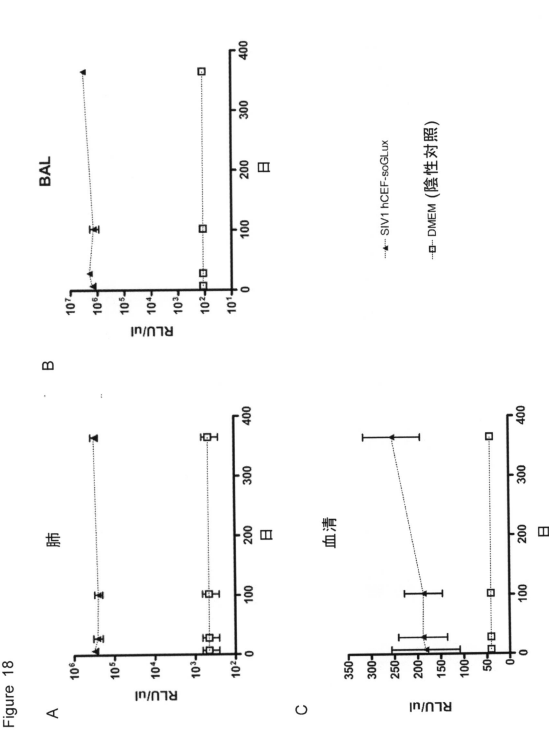
【図 1 6】



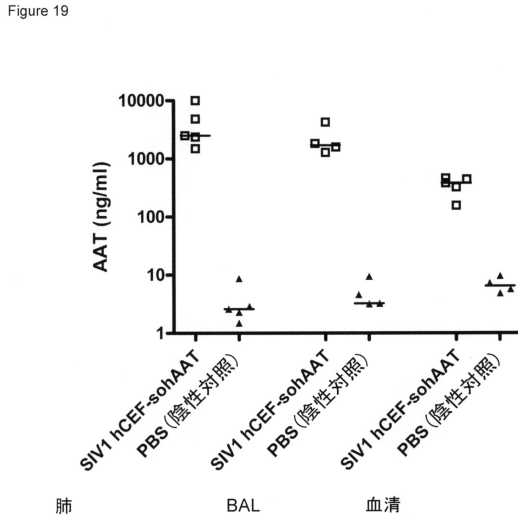
【図 1 7】



【図 1 8】



【図 1 9】



【図 2 1】

Figure 20

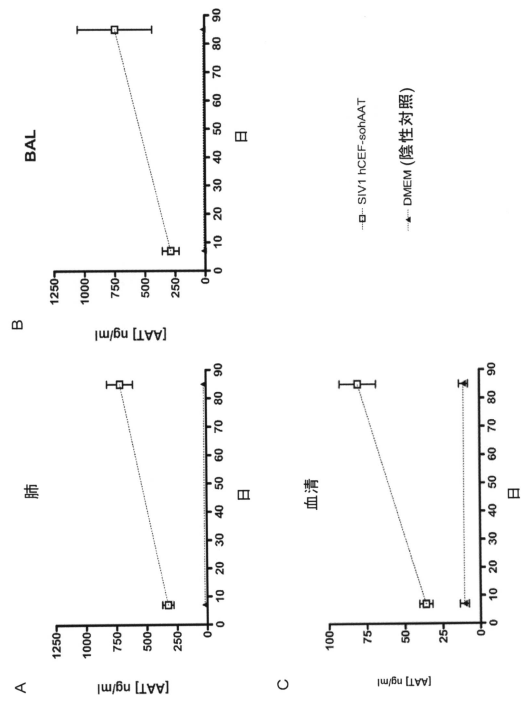


Figure 1 is a scatter plot showing the concentration of active AAT ([AAT] in ug/ml) for HIV-1 hCEFs and PBS. The y-axis ranges from 0 to 175 ug/ml. The x-axis has two categories: HIV-1 hCEFs and PBS. For HIV-1 hCEFs, there are four data points (open squares) with values approximately 52, 62, 72, and 172 ug/ml. A horizontal line indicates the mean [AAT] for this group, which is approximately 68 ug/ml. For PBS, there are three data points (filled triangles) with values approximately 1, 2, and 3 ug/ml. A horizontal line indicates the mean [AAT] for this group, which is approximately 2 ug/ml.

Group	[AAT] (ug/ml)
HIV-1 hCEFs	52
HIV-1 hCEFs	62
HIV-1 hCEFs	72
HIV-1 hCEFs	172
PBS	1
PBS	2
PBS	3

【図 2 2 C】

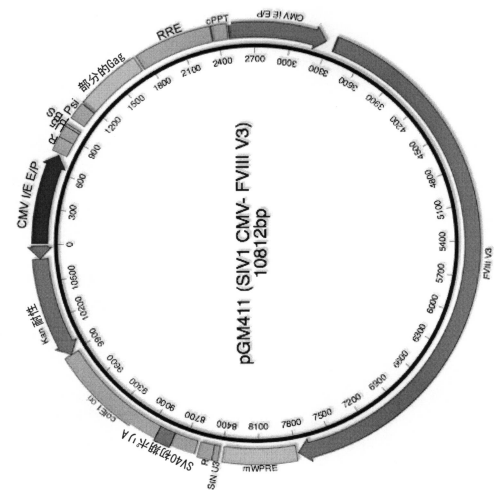
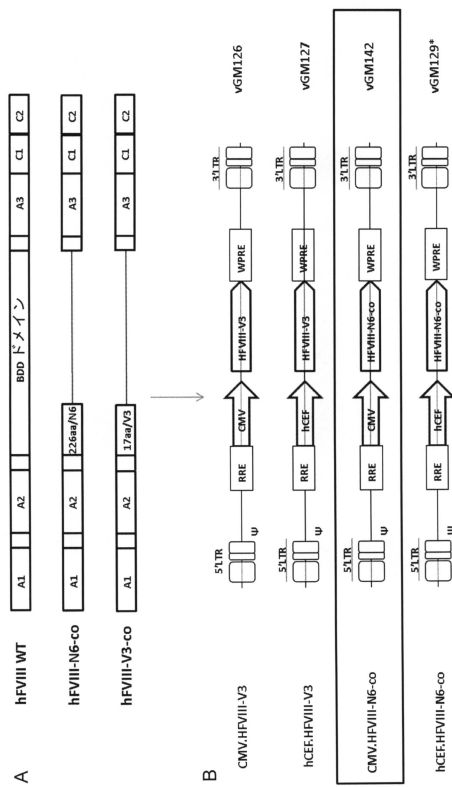
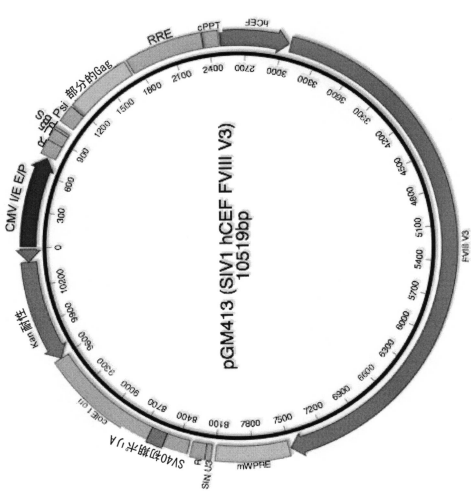


Figure 22 (continued)

U

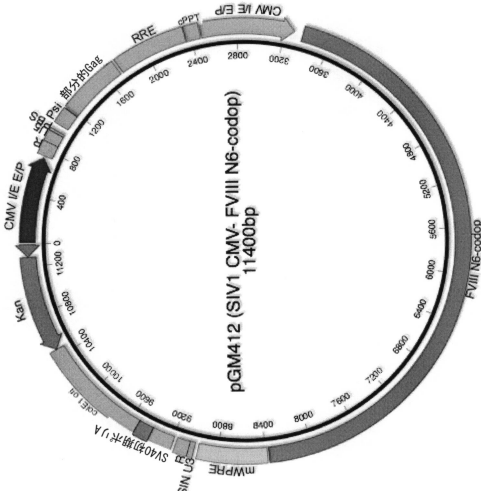
【図 2 2 D】

Figure 22 (continued)



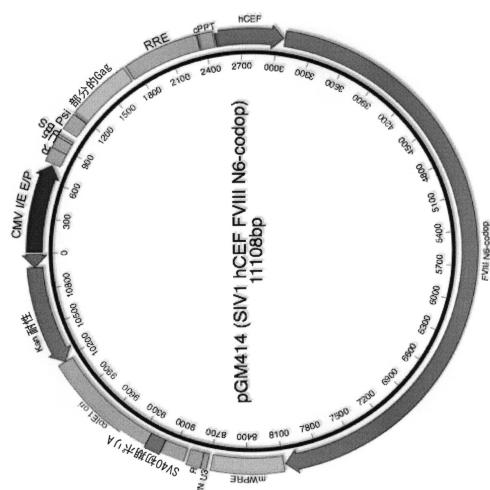
【図 2 2 E】

Figure 22 (continued)



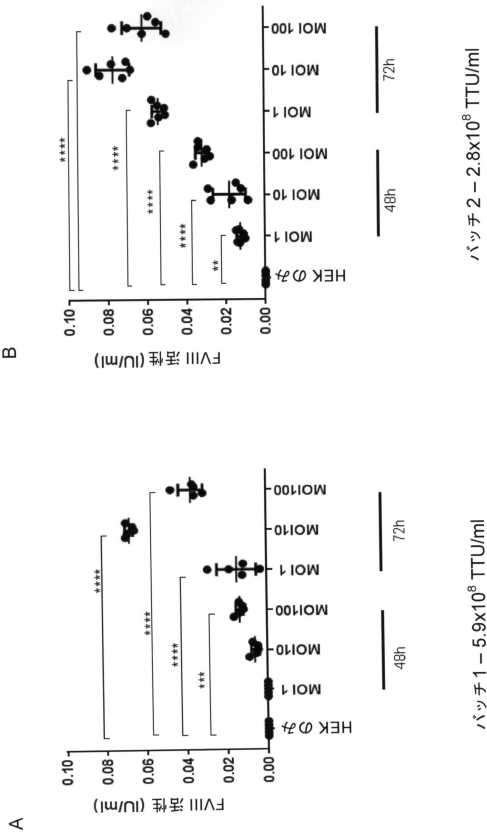
【図 2 2 F】

Figure 22 (continued)

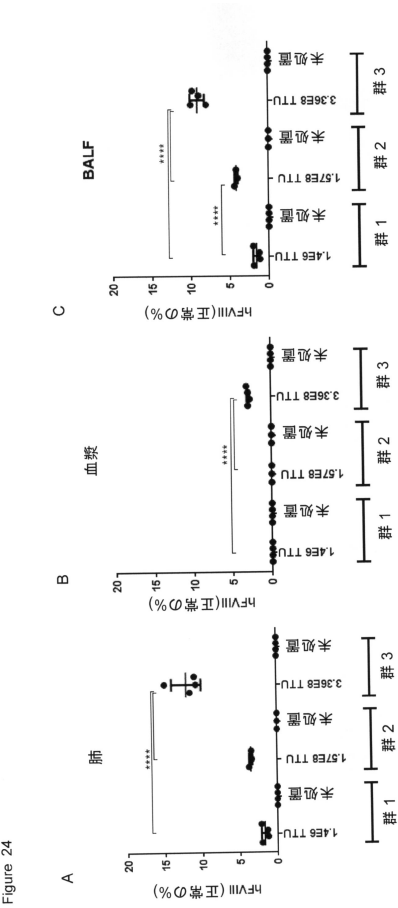


【図 2 3】

Figure 23



【図 2 4】



【配列表】

0006637444000001.app

フロントページの続き

- (51)Int.Cl. F I
- | | | | | |
|---------|-------|-----------|---------|-------|
| A 6 1 P | 11/00 | (2006.01) | A 6 1 P | 11/00 |
| A 6 1 P | 7/04 | (2006.01) | A 6 1 P | 7/04 |
| C 1 2 N | 1/15 | (2006.01) | C 1 2 N | 1/15 |
| C 1 2 N | 1/19 | (2006.01) | C 1 2 N | 1/19 |
| C 1 2 N | 1/21 | (2006.01) | C 1 2 N | 1/21 |
- (74)代理人 100102255
弁理士 小澤 誠次
- (74)代理人 100096482
弁理士 東海 裕作
- (74)代理人 100188352
弁理士 松田 一弘
- (74)代理人 100131093
弁理士 堀内 真
- (74)代理人 100150902
弁理士 山内 正子
- (74)代理人 100141391
弁理士 園元 修一
- (74)代理人 100198074
弁理士 山村 昭裕
- (74)代理人 100145920
弁理士 森川 聡
- (74)代理人 100096013
弁理士 富田 博行
- (72)発明者 アルトン エリック ウォルター フレドリック ウォルフガング
イギリス国 エスダブリュー3 6エルアール グレーターロンドン ロンドン マンレサロード
エマニュエルケイビルディング ナショナルハートアンドラングインスティテュート
- (72)発明者 グリセンバック ユタ
イギリス国 エスエム5 1アールユー グレーターロンドン カーショールトン ホーンビーム
テラス14
- (72)発明者 ピテル カミラ マルゴールザタ
イギリス国 エスダブリュー5 1アールイー グレーターロンドン ロンドン セイントアルバ
ンズロード3-5 ハイダコート7
- (72)発明者 ポールスミス マイケル クリスチャン
イギリス国 エヌ4 2エルエフ グレーターロンドン ロンドン アレクサンドラグローブ26
フラット4
- (72)発明者 プリングル イアン アンドリュー
イギリス国 オーエックス3 9ディーユー オックスフォードシャー オックスフォード ユニ
ヴァーシティオブオックスフォード ジョンラドクリフホスピタル(レベル4) ナッフィールド
ディヴィジョンオブラボラトリークリニカルサイエンスズ ジーンメディスンリサーチグループ
- (72)発明者 ハイド ステフェン チャールズ
イギリス国 オーエックス3 9ディーユー オックスフォードシャー オックスフォード ユニ
ヴァーシティオブオックスフォード ジョンラドクリフホスピタル(レベル4) ナッフィールド
ディヴィジョンオブラボラトリークリニカルサイエンスズ ジーンメディスンリサーチグループ
- (72)発明者 ギル デボラ レベッカ
イギリス国 オーエックス3 9ディーユー オックスフォードシャー オックスフォード ユニ
ヴァーシティオブオックスフォード ジョンラドクリフホスピタル(レベル4) ナッフィールド

- ディヴィジョンオブラボラトリークリニカルサイエンセズ ジーンメディスンリサーチグループ
- (72)発明者 デイヴィス リー アドリアン
イギリス国 オーエックス13 5ジェイダブリュー オックスフォードシャー アビンドン ア
ップルトン タウンファーロン5
- (72)発明者 ボイド アラン クリストファー
イギリス国 イーエイチ10 5アールアール ロージアン エディンバラ グリーンバンクロー
ド115
- (72)発明者 マクラ克蘭 ジェラルド
イギリス国 イーエイチ46 7エイチピー ピーブルズシャー ウェストリントン リンパーク
26
- (72)発明者 井上 誠
茨城県つくば市大久保6番 株式会社IDファーマ気付

審査官 濱田 光浩

- (56)参考文献 国際公開第2007/049752 (WO, A1)
Oleg E. Tolmachov et al., 13 Designing Lentiviral Gene Vectors, Viral Gene Therapy, 2
011年
Stephen C Hyde et al., nature biotechnology, 2008年, Vol. 26, No. 5, p. 549-551

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C12N 1/00

C12N 5/00

C12N 7/01

C12N 15/00

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)

CAPLUS/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

WPIDS/WPIX (STN)