(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-543918
(P2024-543918A)
(43)公表日　令和6年11月26日(2024.11.26)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ｃ１２Ｎ　15/12　(2006.01)		Ｃ１２Ｎ	15/12	ＺＮＡ	４Ｂ０６５
Ｃ１２Ｎ　15/60　(2006.01)		Ｃ１２Ｎ	15/60		４Ｃ０７６
Ｃ１２Ｎ　15/11　(2006.01)		Ｃ１２Ｎ	15/11	Ｚ	４Ｃ０８４
Ｃ１２Ｎ　15/113　(2010.01)		Ｃ１２Ｎ	15/113	Ｚ	４Ｃ０８７
Ｃ１２Ｎ　15/85　(2006.01)		Ｃ１２Ｎ	15/85	Ｚ	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全109頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-531366(P2024-531366)
(86)(22)出願日　令和4年11月29日(2022.11.29)
(85)翻訳文提出日　令和6年5月24日(2024.5.24)
(86)国際出願番号　PCT/CN2022/134993
(87)国際公開番号　WO2023/093905
(87)国際公開日　令和5年6月1日(2023.6.1)
(31)優先権主張番号　202111434384.4
(32)優先日　令和3年11月29日(2021.11.29)
(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　523435750
上海瑞宏迪医薬有限公司
Ｓｈａｎｇｈａｉ Ｒｅｇｅｎｅｌｅａｄ Ｔｈｅｒａｐｉｅｓ Ｃｏ．，ＬＴＤ．
中華人民共和国２０１２０６上海市浦東新区自由貿易試験区新金橋路２７号１３号楼２楼
Ｓｅｃｏｎｄ Ｆｌｏｏｒ，Ｎｏ．１３ Ｂｕｉｌｄｉｎｇ，Ｎｏ．２７ Ｘｉｎｊｉｎｑｉａｏ Ｒｏａｄ，Ｆｒｅｅ Ｔｒａｄｅ Ｐｉｌｏｔ Ｚｏｎｅ，Ｐｕｄｏｎｇ Ｎｅｗ Ａｒｅａ，Ｓｈａｎｇｈａｉ ２０１２０６，Ｃｈｉｎａ
(74)代理人　100108453
弁理士　村山 靖彦
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ＡＡＤＣ、ＧＤＮＦポリヌクレオチド及びそのパーキンソン病を治療するための使用

(57)【要約】
要約書は、ＡＡＤＣ、ＧＤＮＦポリヌクレオチド及びそのパーキンソン病を治療するための使用を提供する。具体的に、芳香族Ｌ－アミノ酸デカルボキシラーゼ（ＡＡＤＣ）とグリア細胞株由来神経栄養因子（ＧＤＮＦ）を脳の特定領域に送達する、ＡＡＶをベクターとする遺伝子送達システム、神経変性疾患（例えば、パーキンソン病）を治療するための方法及び使用を提供する。

10

20

【特許請求の範囲】
【請求項１】
核酸分子であって、芳香族Ｌ－アミノ酸デカルボキシラーゼ（ＡＡＤＣ）タンパク質をコードする第１のポリヌクレオチドと、グリア細胞株由来神経栄養因子（ＧＤＮＦ）タンパク質をコードする第２のポリヌクレオチドと、を含む、
核酸分子。
【請求項２】
前記ＡＡＤＣタンパク質は配列番号１で示されるアミノ酸配列を含み、及び／又は前記ＧＤＮＦタンパク質は配列番号２で示されるアミノ酸配列を含む、
請求項１に記載の核酸分子。
【請求項３】
前記第１のポリヌクレオチドは、配列番号３に対して少なくとも７５％の同一性を有する配列又は配列番号４～７の何れか１つに対して少なくとも９５％の同一性を有する配列を含み、及び／又は前記第２のポリヌクレオチドは、配列番号８に対して少なくとも７０％の同一性を有する配列又は配列番号９～１２の何れか１つに対して少なくとも９５％の同一性を有する配列を含み、
好ましくは、前記第１のポリヌクレオチドは、配列番号３～７の何れか１つで示される配列を含み、
好ましくは、前記第２のポリヌクレオチドは、配列番号８～１２の何れか１つで示される配列を含む、
請求項１又は２に記載の核酸分子。
【請求項４】
第１のポリヌクレオチドと第２のポリヌクレオチドは、第３のポリヌクレオチドを介して連結され、
好ましくは、前記第３のポリヌクレオチドは、リンカー機能を有するアミノ酸配列をコードし、より好ましくは、前記第３のポリヌクレオチドによりコードされたアミノ酸配列は、配列番号４３～４６の何れか１つで示され、最も好ましくは、前記第３のポリヌクレオチドの配列は、配列番号４７～５０の何れか１つで示されるか又はそれに対して少なくとも９５％の同一性を有する、
前記請求項の何れか一項に記載の核酸分子。
【請求項５】
第１のポリヌクレオチド及び第２のポリヌクレオチドと操作可能に連結された同一の発現制御配列、又はそれぞれ前記第１のポリヌクレオチド及び第２のポリヌクレオチドと操作可能に連結された２つの同一又は異なる発現制御配列をさらに含み、
前記発現制御配列は、プロモーター及び／又はエンハンサーを含む、
前記請求項の何れか一項に記載の核酸分子。
【請求項６】
５’逆位末端反復（５’ＩＴＲ）、３’逆位末端反復（３’ＩＴＲ）、イントロン（ｉｎｔｒｏｎ）、転写後調節エレメント、ポリアデニル化シグナル（ｐｏｌｙＡ）及びマルチクローニングサイト（ＭＣＳ）のうちの何れか１つ又は任意の組み合わせをさらに含む、
前記請求項の何れか一項に記載の核酸分子。
【請求項７】
前記５’ＩＴＲ及び／又は３’ＩＴＲは、ＡＡＶ１、ＡＡＶ２、ＡＡＶ３、ＡＡＶ４、ＡＡＶ５、ＡＡＶ６、ＡＡＶ７、ＡＡＶ８、ＡＡＶ９、ＡＡＶ９．４７、ＡＡＶ９（ｈｕ１４）、ＡＡＶ１０、ＡＡＶ１１、ＡＡＶ１２、ＡＡＶ１３、ＡＡＶｒｈ８、ＡＡＶｒｈ１０、ＡＡＶ－ＤＪ又はＡＡＶ－ＤＪ８、好ましくはＡＡＶ２又はＡＡＶ９に由来し、
前記プロモーターは、ＣＭＶ、ＣＡＧ、ＣＢＡ、ＣＢｈ、ＥＦＳ、ＥＦ１、ＰＧＫ、ＳＶ４０、Ｕｂｉ、ＲＳＶプロモーター又はその任意の組み合わせから選ばれ、
前記エンハンサーは、Ｕｂｉ、ＣＭＶ、ＲＳＶエンハンサー又はその任意の組み合わせから選ばれ、

前記イントロンは、ＭＶＭ、ＳＶ４０、βグロブリン、ＥＦ－１α、ハイブリッドイントロン又はその任意の組み合わせから選ばれ、
前記ｐｏｌｙＡは、ＰＡ７５　ｐｏｌｙＡ、ＳＶ４０　ｐｏｌｙＡ、ｈＧＨ　ｐｏｌｙＡ、ＢＧＨ　ｐｏｌｙＡ、ｒｂＧｌｏｂ　ｐｏｌｙＡ又はその任意の組み合わせから選ばれ、及び／又は
前記転写後調節エレメントは、ＷＰＲＥ、ＨＰＲＥ又はその組み合わせから選ばれる、請求項６に記載の核酸分子。
【請求項８】
５’末端から３’末端へ、
ａ）ＣＭＶエンハンサー、ＣＢＡプロモーター、第１のポリヌクレオチド、第２のポリヌクレオチド及びｐｏｌｙＡを含み、選択的に、ＣＢＡプロモーターと第１のポリヌクレオチドとの間にハイブリッドイントロンをさらに含み、選択的に、第２のポリヌクレオチドとｐｏｌｙＡとの間にＷＰＲＥ配列をさらに含み、
ｂ）ＣＭＶエンハンサー、ＣＢＡプロモーター、第２のポリヌクレオチド、第１のポリヌクレオチド及びｐｏｌｙＡを含み、選択的に、ＣＢＡプロモーターと第２のポリヌクレオチドとの間にハイブリッドイントロンをさらに含み、選択的に、第１のポリヌクレオチドとｐｏｌｙＡとの間にＷＰＲＥ配列をさらに含み、
ｃ）ＣＭＶエンハンサー、ＣＢＡプロモーター、第１のポリヌクレオチド、ｐｏｌｙＡ、ＣＭＶエンハンサー、ＣＭＶプロモーター、第２のポリヌクレオチド及びｐｏｌｙＡを含み、選択的に、ＣＢＡプロモーターと第１のポリヌクレオチドとの間にハイブリッドイントロンをさらに含み、選択的に、ＣＭＶプロモーターと第２のポリヌクレオチドとの間にβグロビンイントロンをさらに含み、選択的に、第２のポリヌクレオチドとｐｏｌｙＡとの間にＷＰＲＥ配列をさらに含み、
ｄ）ＣＭＶエンハンサー、ＣＭＶプロモーター、第２のポリヌクレオチド、ｐｏｌｙＡ、ＣＭＶエンハンサー、ＣＢＡプロモーター、第１のポリヌクレオチド及びｐｏｌｙＡを含み、選択的に、ＣＭＶプロモーターと第２のポリヌクレオチドとの間にβグロビンイントロン又はＭＶＭイントロンをさらに含み、選択的に、ＣＢＡプロモーターと第１のポリヌクレオチドとの間にハイブリッドイントロンをさらに含み、選択的に、第１のポリヌクレオチドとｐｏｌｙＡとの間にＷＰＲＥ配列をさらに含み、
ｅ）ＣＭＶエンハンサー、ＣＢＡプロモーター、第１のポリヌクレオチド、第３のポリヌクレオチド、第２のポリヌクレオチド及びｐｏｌｙＡを含み、選択的に、ＣＢＡプロモーターと第１のポリヌクレオチドとの間にハイブリッドイントロンをさらに含み、選択的に、第２のポリヌクレオチドとｐｏｌｙＡとの間にＷＰＲＥ配列をさらに含み、又は、
ｆ）ＣＭＶエンハンサー、ＣＢＡプロモーター、第２のポリヌクレオチド、第３のポリヌクレオチド、第１のポリヌクレオチド及びｐｏｌｙＡを含み、選択的に、ＣＢＡプロモーターと第２のポリヌクレオチドとの間にハイブリッドイントロンをさらに含み、選択的に、第１のポリヌクレオチドとｐｏｌｙＡとの間にＷＰＲＥ配列をさらに含み、
好ましくは、前記ｐｏｌｙＡは、ｈＧＨ　ｐｏｌｙＡ、ＰＡ７５　ｐｏｌｙＡ又はＳＶ４０　ｐｏｌｙＡから選ばれる、
前記請求項の何れか一項に記載の核酸分子。
【請求項９】
前記ＣＭＶエンハンサーは配列番号２７又は３７で示される配列を含み、
前記ＣＢＡプロモーターは配列番号２８で示される配列を含み、
前記ＣＭＶプロモーターは配列番号３５で示される配列を含み、
前記βグロブリンイントロンは配列番号３８で示される配列を含み、
前記ハイブリッドイントロンは配列番号２９で示される配列を含み、
前記ＭＶＭイントロンは配列番号３９で示される配列を含み、
前記ＰＡ７５　ｐｏｌｙＡは配列番号３６で示される配列を含み、
前記ＳＶ４０　ｐｏｌｙＡは配列番号３２で示される配列を含み、
前記ｈＧＨ　ｐｏｌｙＡは配列番号３０で示される配列を含み、

前記ＷＰＲＥ配列は配列番号３４で示され、
前記５’ＩＴＲは配列番号２６で示される配列を含み、及び／又は
前記３’ＩＴＲは配列番号３１で示される配列を含む、
請求項６～８の何れか一項に記載の核酸分子。
【請求項１０】
５’末端から３’末端へ、
（１）ＣＭＶエンハンサー－ＣＢＡプロモーター－ハイブリッドイントロン－第１のポリヌクレオチド－第３のポリヌクレオチド－ＧＤＮＦをコードする第２のポリヌクレオチド－ＷＰＲＥ－ＳＶ４０　ｐｏｌｙＡ、
（２）ＣＭＶエンハンサー－ＣＢＡプロモーター－ハイブリッドイントロン－ＧＤＮＦをコードする第２のポリヌクレオチド－第３のポリヌクレオチド－第１のポリヌクレオチド－ＷＰＲＥ－ＳＶ４０　ｐｏｌｙＡ、
（３）ＣＭＶエンハンサー－ＣＢＡプロモーター－ハイブリッドイントロン－第１のポリヌクレオチド－ＳＶ４０　ｐｏｌｙＡ－ＣＭＶエンハンサー－ＣＭＶプロモーター－ＧＤＮＦをコードする第２のポリヌクレオチド－ＰＡ７５　ｐｏｌｙＡ、
（４）ＣＭＶエンハンサー－ＣＢＡプロモーター－ハイブリッドイントロン－第１のポリヌクレオチド－ＳＶ４０　ｐｏｌｙＡ－ＣＭＶエンハンサー－ＣＭＶプロモーター－ＧＤＮＦをコードする第２のポリヌクレオチド－ＷＰＲＥ－ＰＡ７５　ｐｏｌｙＡ、
（５）ＣＭＶエンハンサー－ＣＢＡプロモーター－ハイブリッドイントロン－第１のポリヌクレオチド－ＳＶ４０　ｐｏｌｙＡ－ＣＭＶエンハンサー－ＣＭＶプロモーター－βグロブリンイントロン－ＧＤＮＦをコードする第２のポリヌクレオチド－ＰＡ７５　ｐｏｌｙＡ、
（６）ＣＭＶエンハンサー－ＣＭＶプロモーター－βグロブリンイントロン－ＧＤＮＦをコードする第２のポリヌクレオチド－ＰＡ７５　ｐｏｌｙ　Ａ－ＣＭＶエンハンサー－ＣＢＡプロモーター－ハイブリッドイントロン－第１のポリヌクレオチド－ＳＶ４０　ｐｏｌｙＡ、
（７）ＣＭＶエンハンサー－ＣＭＶプロモーター－ＧＤＮＦをコードする第２のポリヌクレオチド－ＰＡ７５　ｐｏｌｙ　Ａ－ＣＭＶエンハンサー－ＣＢＡプロモーター－ハイブリッドイントロン－第１のポリヌクレオチド－ＷＰＲＥ－ＳＶ４０　ｐｏｌｙＡ、又は
（８）ＣＭＶエンハンサー－ＣＭＶプロモーター－ＭＶＭイントロン－ＧＤＮＦをコードする第２のポリヌクレオチド－ＰＡ７５　ｐｏｌｙ　Ａ－ＣＭＶエンハンサー－ＣＢＡプロモーター－ハイブリッドイントロン－第１のポリヌクレオチド－ＷＰＲＥ－ＳＶ４０　ｐｏｌｙＡ、を含む、
前記請求項の何れか一項に記載の核酸分子。
【請求項１１】
配列番号１３～２５の何れか１つで示される配列、又は配列番号１３～２５の何れか１つに対して少なくとも９５％の配列同一性を有する配列を含む、
前記請求項の何れか一項に記載の核酸分子。
【請求項１２】
ＡＡＤＣタンパク質をコードするポリヌクレオチドを含む核酸分子であって、配列番号４～７の何れか１つで示される配列、又は配列番号４～７の何れか１つに対して少なくとも９５％の配列同一性を有する配列を含む、
核酸分子。
【請求項１３】
ＧＤＮＦタンパク質をコードするポリヌクレオチドを含む核酸分子であって、配列番号９～１２の何れか１つで示される配列、又は配列番号９～１２の何れか１つに対して少なくとも９５％の配列同一性を有する配列を含む、
核酸分子。
【請求項１４】
５’ＩＴＲ、３’ＩＴＲ、プロモーター、エンハンサー、イントロン（ｉｎｔｒｏｎ）、

転写後調節エレメント、ポリアデニル化シグナル（ｐｏｌｙＡ）及びマルチクローニングサイト（ＭＣＳ）をさらに含み、
好ましくは、前記５’ＩＴＲ及び／又は３’ＩＴＲは、ＡＡＶ１、ＡＡＶ２、ＡＡＶ３、ＡＡＶ４、ＡＡＶ５、ＡＡＶ６、ＡＡＶ７、ＡＡＶ８、ＡＡＶ９、ＡＡＶ９．４７、ＡＡＶ９（ｈｕ１４）、ＡＡＶ１０、ＡＡＶ１１、ＡＡＶ１２、ＡＡＶ１３、ＡＡＶｒｈ８、ＡＡＶｒｈ１０、ＡＡＶ－ＤＪ又はＡＡＶ－ＤＪ８に由来し、
前記プロモーターは、ＣＭＶ、ＣＡＧ、ＣＢＡ、ＣＢｈ、ＥＦＳ、ＥＦ１、ＰＧＫ、ＳＶ４０、Ｕｂｉ、ＲＳＶプロモーター又はその任意の組み合わせから選ばれ、
前記エンハンサーは、Ｕｂｉ、ＣＭＶ、ＲＳＶエンハンサー又はその任意の組み合わせから選ばれ、
前記イントロンは、ＭＶＭ、ＳＶ４０、βグロブリン、ＥＦ－１α、ハイブリッドイントロン又はその任意の組み合わせから選ばれ、
前記ｐｏｌｙＡは、ＰＡ７５　ｐｏｌｙＡ、ＳＶ４０　ｐｏｌｙＡ、ｈＧＨ　ｐｏｌｙＡ、ＢＧＨ　ｐｏｌｙＡ、ｒｂＧｌｏｂ　ｐｏｌｙＡ又はその任意の組み合わせから選ばれ、及び／又は
前記転写後調節エレメントは、ＷＰＲＥ、ＨＰＲＥ又はその組み合わせから選ばれ、
より好ましくは、
前記ＣＭＶエンハンサーは配列番号２７又は３７で示される配列を含み、
前記ＣＢＡプロモーターは配列番号２８で示される配列を含み、
前記ＣＭＶプロモーターは配列番号３５で示される配列を含み、
前記βグロブリンイントロンは配列番号３８で示される配列を含み、
前記ハイブリッドイントロンは配列番号２９で示される配列を含み、
前記ＭＶＭイントロンは配列番号３９で示される配列を含み、
前記ＰＡ７５　ｐｏｌｙＡは配列番号３６で示される配列を含み、
前記ＳＶ４０　ｐｏｌｙＡは配列番号３２で示される配列を含み、
前記ｈＧＨ　ｐｏｌｙＡは配列番号３０で示される配列を含み、
前記ＷＰＲＥ配列は配列番号３４で示され、
前記５’ＩＴＲは配列番号２６で示される配列を含み、及び／又は
前記３’ＩＴＲは配列番号３１で示される配列を含み、
好ましくは、５’末端から３’末端へ、ｇ）ＣＭＶエンハンサー、ＣＢＡプロモーター、第１のポリヌクレオチド又は第２のポリヌクレオチド及びｐｏｌｙＡを含み、選択的に、ＣＢＡプロモーターと第１のポリヌクレオチドとの間にハイブリッドイントロンをさらに含み、又は前記ＣＢＡと前記第２のポリヌクレオチドとの間にハイブリッドイントロンをさらに含み、選択的に、第１のポリヌクレオチドとｐｏｌｙＡとの間にＷＰＲＥ配列をさらに含み、又は、第２のポリヌクレオチドとｐｏｌｙＡとの間にＷＰＲＥ配列をさらに含む、
請求項１２又は１３に記載の核酸分子。
【請求項１５】
請求項１～１４の何れか一項に記載の核酸分子と、ＡＡＶカプシドと、を含む、組換えアデノ随伴ウイルス（ｒＡＡＶ）粒子。
【請求項１６】
ＡＡＶカプシドは、ＡＡＶ１、ＡＡＶ２、ＡＡＶ３、ＡＡＶ４、ＡＡＶ５、ＡＡＶ６、ＡＡＶ７、ＡＡＶ８、ＡＡＶ９、ＡＡＶ９．４７、ＡＡＶ９（ｈｕ１４）、ＡＡＶ１０、ＡＡＶ１１、ＡＡＶ１２、ＡＡＶ１３、ＡＡＶＰＨＰ．Ｂ、ＡＡＶｒｈ７４、ＡＡＶｒｈ８、ＡＡＶｒｈ１０、ＡＡＶ－ＤＪ又はＡＡＶ－ＤＪ８、好ましくはＡＡＶ２、ＡＡＶ９、より好ましくはＡＡＶ９から選ばれる、
請求項１５に記載のｒＡＡＶ粒子。
【請求項１７】
医薬組成物であって、請求項１～１４の何れか一項に記載の核酸分子又は請求項１５～１６の何れか一項に記載のｒＡＡＶ粒子と、１種又は複数種の薬学的に許容される賦形剤

と、を含む、
医薬組成物。
【請求項１８】
ベクターであって、請求項１～１４の何れか一項に記載の核酸分子を含み、好ましくは、プラスミド、レンチウイルス、アデノウイルス、ｍＲＮＡ－ＬＮＰ、アデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）ベクター及び組換えアデノ随伴ウイルス（ｒＡＡＶ）ベクターから選ばれる、
ベクター。
【請求項１９】
細胞であって、請求項１～１４の何れか一項に記載の核酸分子、又は請求項１８に記載のベクターを包含又は発現し、或いは請求項１５～１６に記載の組換えｒＡＡＶ粒子をパッケージングして産生する、
細胞。
【請求項２０】
請求項１５又は１６に記載の組換えｒＡＡＶ粒子を産生するためのｒＡＡＶ産生システムであって、そのうち、前記産生システムは、
（ａ）ＡＡＶカプシドのアミノ酸配列をコードするポリヌクレオチド配列と、
（ｂ）請求項１～１４の何れか一項に記載の核酸分子又は請求項１８に記載のベクターと、
（ｃ）前記請求項１～１４の何れか一項に記載の核酸分子又は請求項１８に記載のベクターの前記ＡＡＶカプシドへのパッケージングを可能にする十分なＡＡＶ　ｒｅｐ機能及び補助機能と、を含み、
そのうちＡＡＶカプシドは、ＡＡＶ１、ＡＡＶ２、ＡＡＶ３、ＡＡＶ４、ＡＡＶ５、ＡＡＶ６、ＡＡＶ７、ＡＡＶ８、ＡＡＶ９、ＡＡＶ９．４７、ＡＡＶ９（ｈｕ１４）、ＡＡＶ１０、ＡＡＶ１１、ＡＡＶ１２、ＡＡＶｒｈ８、ＡＡＶｒｈ１０、ＡＡＶ－ＤＪ又はＡＡＶ－ＤＪ８、好ましくはＡＡＶ２、ＡＡＶ９、より好ましくはＡＡＶ９から選ばれる、ｒＡＡＶ産生システム。
【請求項２１】
十分なＡＡＶ　ｒｅｐ機能及び補助機能は、パッケージング細胞により提供され、前記パッケージング細胞は、ｐＨｅｌｐｅｒ、ｐＲＣ９、ｐＧＯＩという３つのプラスミドを含むことが好ましい、
請求項２０に記載のｒＡＡＶ産生システム。
【請求項２２】
請求項１５又は１６に記載のｒＡＡＶ粒子を産生する方法であって、パッケージング細胞により請求項１～１４の何れか一項に記載のポリヌクレオチド又は請求項１８に記載のベクターをＡＡＶカプシドにパッケージングすることを含み、前記ＡＡＶカプシドは、ＡＡＶ１、ＡＡＶ２、ＡＡＶ３、ＡＡＶ４、ＡＡＶ５、ＡＡＶ６、ＡＡＶ７、ＡＡＶ８、ＡＡＶ９、ＡＡＶ９．４７、ＡＡＶ９（ｈｕ１４）、ＡＡＶ１０、ＡＡＶ１１、ＡＡＶ１２、ＡＡＶｒｈ８、ＡＡＶｒｈ１０、ＡＡＶ－ＤＪ又はＡＡＶ－ＤＪ８、好ましくはＡＡＶ２、ＡＡＶ９、より好ましくはＡＡＶ９から選ばれる、
方法。
【請求項２３】
中枢神経系疾患又は症状を治療、緩和又は予防する方法であって、それを必要とする対象の脳内に治療、緩和有効量の請求項１～１４に記載の何れか一項に記載のポリヌクレオチド、又は請求項１５～１６に記載の何れか一項に記載のｒＡＡＶ粒子、請求項１７に記載の医薬組成物又は請求項１８に記載のベクターを投与し、それによってＡＡＤＣタンパク質とＧＤＮＦタンパク質を前記対象の脳内に発現させることを含み、
好ましくは、前記ＡＡＤＣタンパク質とＧＤＮＦタンパク質は対象の線条体に発現され、
好ましくは、前記中枢神経系疾患又は症状は神経変性疾患又は症状、より好ましくは運

動障碍、睡眠障碍、最も好ましくはパーキンソン病である、
方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本開示は、２０２１年１１月２９日に提出された中国特許出願（出願番号ＣＮ２０２１１１４３４３８４．４）に基づく優先権を主張する。
【０００２】
本開示は、遺伝子治療の分野に関し、特に、パーキンソン病を治療するための遺伝子治療用医薬組成物及び治療方法に関する。具体的に、本開示は、パーキンソン病を治療するために、芳香族Ｌ－アミノ酸デカルボキシラーゼ（ＡＡＤＣ）とグリア細胞株由来神経栄養因子（ＧＤＮＦ）を脳の特定領域に送達する、ＡＡＶをベクターとする遺伝子送達システムを提供する。
【背景技術】
【０００３】
パーキンソン病（Ｐａｒｋｉｎｓｏｎ’ｓ ｄｉｓｅａｓｅ、ＰＤ）は、中枢神経系（ＣＮＳ）の進行性神経変性疾患であり、主に黒質（ＳＮ）におけるドーパミン作動性（ＤＡ）ニューロンに影響を及ぼす。ＰＤは、臨床的に、安静時振戦、運動緩慢、ミオトニー及び姿勢歩行障害を主な特徴とし、発症後の１０～１５年間以内に患者に重大な障害を引き起こし、患者の生存の質に深刻な影響を及ぼすことが可能である。ＰＤに関する病因はいまだ不明であるが、従来の研究では、加齢、遺伝的要因、環境毒素、感染症、酸化的ストレス及び遊離基の形成などを含む多くの要因が関係している可能性が示されている。ＰＤの主な運動症状は、中脳の黒質細胞が死滅して、患者の関連する脳領域でのドーパミンが不足になることによって引き起こされる。
【０００４】
芳香族Ｌ－アミノ酸デカルボキシラーゼ（Ａｍｉｎｏ Ａｃｉｄ Ｄｅｃｏｒｂｏｘｙｌａｓｅ、ＡＡＤＣ）は、ドーパミン及びセロトニンの合成を担い、Ｌ－３，４－ジヒドロキシフェニルアラニン（Ｌ－ＤＯＰＡ又はレボドパ）のドーパミンへの脱炭酸を触媒することができる、ホモ二量体のリン酸ピリドキサール依存性の酵素である。ＡＡＤＣ欠損症は、セロトニン及びカテコールアミンの欠乏、神経伝達物質ＤＯＰＡの減少をもたらして、深刻な運動機能障害及び自律機能障害を引き起こす（Ｎｕｔｔ ｅｔ ａｌ．２０２０、Ｐｏｎｓ ｅｔ ａｌ．２００４）。
【０００５】
グリア細胞株由来神経栄養因子（Ｇｌｉａｌ Ｃｅｌｌ Ｌｉｎｅ－Ｄｅｒｉｖｅｄ Ｎｅｕｒｏｔｒｏｐｈｉｃ Ｆａｃｔｏｒ、ＧＤＮＦ）は、中枢神経系の様々な脳領域で発現され、比較的確実な細胞源として、Ｉ型星状膠細胞、黒質－線条体系及び基底前脳のニューロンなどがある。基底核、嗅結節などのＤＡニューロンの投射領域、無名質、小脳プルキンエ細胞及び三叉神経運動核などの一部の運動に関連する神経構造、視床、三叉神経感覚核、脊髄後角、後根神経節及び青斑核などのある感覚に関連する構造において、何れもかなりのＧＤＮＦ ｍＲＮＡ発現がある（Ｇｏｌｄｅｎ ｅｔ ａｌ．１９９８）。ＧＤＮＦは神経栄養因子（ＮＴＦｓ）に属し、、ＤＡニューロンに対して高い親和性を有し、ＤＡニューロンに非常に特異的な神経栄養因子である。ＧＤＮＦの作用方式は主に標的由来のものであるが、さらに、パラクリンとオートクリンの作用方式がある可能性があり、作用力が強く且つ神経栄養作用がより広域的である（Ｌｉｎ ｅｔ ａｌ．１９９３）。研究によると、ＧＤＮＦは、インビトロで培養された胚性中脳ＤＡ作動性ニューロンに明らかに栄養、生存・分化促進作用があり、ニューロン細胞体を増大させ、軸索を伸長させ（Ｌｉｎ ｅｔ ａｌ．１９９３）、インビボでは、黒質、線条体ＤＡ作動性システムに保護及び修復作用もある（Ｗａｎｇ ｅｔ ａｌ．２００２）。ＭＰＴＰでマウスを処理するか、又は６－ヒドロキシドーパ（６－ＯＨＤＡ）でラットを処理し、処理前又は後にＧＤＮＦを黒質又は線条体に注射することにより、ＭＰＴＰ又は６－ＯＨＤＡによる

ＤＡ作動性ニューロンへの損傷を低減し、ＤＡ作動性ニューロンの変性を阻止し、残ったＤＡ作動性ニューロンから新たな突起の生成を誘導し、そのＤＡレベル及びＤＡ作動性神経線維の密度を回復させ、動物の運動行動も明らかに改善される（Ｋｅａｒｎｓ ｅｔ ａｌ．１９９７、Ｄ．Ｋｉｒｉｋ ｅｔ ａｌ．２００１、Ｄ．Ｋｉｒｉｋ，Ｒｏｓｅｎｂｌａｄ，ａｎｄ Ｂｊｏｒｋｌｕｎｄ ２０００、Ｄｅｎｉｚ Ｋｉｒｉｋ，Ｇｅｏｒｇｉｅｖｓｋａ，ａｎｄ Ｂｊｏｒｋｌｕｎｄ ２００４、Ｗａｎｇ ｅｔ ａｌ．２００２）。

【０００６】

組換えアデノ随伴ウイルス（ｒＡＡＶ）は、非病原性の野生型アデノ随伴ウイルスに由来し、安全性が高く、宿主細胞（分裂細胞と非分裂細胞）の範囲が広く、免疫原性が低く、インビボで外因性遺伝子を発現する時間が長いという特徴を有し、最も有望な遺伝子送達ベクターの１つと見なされ、世界中での遺伝子治療及びワクチンの研究において広く使用されている（Ｓｎｙｄｅｒ １９９９、Ｘｉａｏ，Ｌｅｎｔｚ，ａｎｄ Ｓａｍｕｌｓｋｉ ２０１２）。

【０００７】

現在、ＰＤの治療に最も成功した市販の薬剤は、ドーパミン系薬剤であるレボドパミン（Ｌ－ＤＯＰＡ）である。しかし、治療期間が続くにつれて、ドーパミン作動性ニューロンの進行性死及びＡＡＤＣ活性の喪失のため、ドーパミン療法の利点は次第に失われることで、長期服用薬剤の用量依存性の増加が引き起こされる。一方、高用量のドーパミンの全身投与は、例えば、即時的副作用（胃腸への副作用、心血管系の副作用、睡眠障害と精神症状の悪化など）、遠隔副作用（運動障害、運動変動、朝のこわばり、作用発現の遅延など）といった強い副作用を伴う。従って、安全性が高く、長期にわたって有効な治療薬を提供することは、緊急に取り組むべき課題である。本開示は、ＰＤを治療するために、遺伝子治療手段により、ＡＡＶ及びその誘導ベクターを利用して、ＡＡＤＣ、ＧＤＮＦなどの遺伝子をＡＡＶカプシド内に包み、脳の特定領域（例えば、線条体）に送達する、改良したポリヌクレオチド構築物を提供する。

【発明の概要】

【０００８】

本開示は、ＡＡＤＣタンパク質及び／又はＧＤＮＦタンパク質を発現するポリヌクレオチド、組換えアデノ随伴ウイルス（ｒＡＡＶ）粒子、関連発現カセット、プラスミド、ベクター、宿主細胞、医薬組成物、及びその神経変性疾患（例えば、パーキンソン病）を治療、緩和又は予防するための方法及び関連する製薬使用を提供する。

【０００９】

ＡＡＤＣ及び／又はＧＤＮＦポリヌクレオチド配列

本開示は、ＡＡＤＣタンパク質（上記ＡＡＤＣタンパク質のコードアミノ酸配列は、例えば、配列番号１で示される）をコードするポリヌクレオチドを含む核酸分子を提供し、上記ポリヌクレオチドは、配列番号３に対して少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも９０％、少なくとも９５％の同一性を有する（例えば、少なくとも８０．８３％、少なくとも８１．２１％、少なくとも７９．１８％、少なくとも７９．６３％若しくはそれ以上の同一性を有する）か、又は配列番号４～７の何れか１つに対して少なくとも９５％の同一性を有する。幾つかの実施形態において、上記ＡＡＤＣタンパク質のコードポリヌクレオチドは、配列番号３～７の何れか１つで示されるポリヌクレオチド配列を含む。

【００１０】

本開示は、ＧＤＮＦタンパク質（上記ＡＡＤＣタンパク質のコードアミノ酸配列は、例えば、配列番号２で示される）をコードするポリヌクレオチドを含む核酸分子を提供し、上記ポリヌクレオチドは、配列番号８に対して少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも９０％、少なくとも９５％の同一性を有する（例えば、少なくとも７５．１３％、少なくとも７３．９９％、少なくとも７７．５２％、少なくとも７７．８３％若しくはそれ以上の同一性を有する）か、又は配列番号９～１２の何れか１つ

に対して少なくとも９５％の同一性を有する。幾つかの実施形態において、上記ＧＤＮＦタンパク質のコードポリヌクレオチドは、配列番号８～１２の何れか１つで示されるポリヌクレオチド配列を含む。

【００１１】

本開示の幾つかの実施形態において、ＡＡＤＣタンパク質、ＧＤＮＦタンパク質は、その類似体を包含する。

【００１２】

本開示は、ＡＡＤＣタンパク質（上記ＡＡＤＣタンパク質のコードアミノ酸配列は、例えば、配列番号１で示される）をコードするポリヌクレオチドを含む第１のポリヌクレオチドと、ＧＤＮＦタンパク質（上記ＡＡＤＣタンパク質のコードアミノ酸配列は、例えば、配列番号２で示される）をコードするポリヌクレオチドを含む第２のポリヌクレオチドとを含む核酸分子を提供する。幾つかの実施形態において、上記第１のポリヌクレオチドと第２のポリヌクレオチドは操作可能に連結され、第１のポリヌクレオチドと第２のポリヌクレオチドは、同一のポリヌクレオチド又は同一のプラスミド、同一の発現カセットにあってもよい。別の幾つかの実施形態において、又は、上記第１のポリヌクレオチドと第２のポリヌクレオチドは、互いに独立的に存在する２つのポリヌクレオチド、又は互いに独立的に存在する２つの異なるプラスミド、２つの異なる発現カセットに互いに独立的に存在する。

【００１３】

幾つかの実施形態において、上記ＡＡＤＣタンパク質のアミノ酸配列は、配列番号１を含むか又はそれで示され、上記ＧＤＮＦタンパク質のアミノ酸配列は配列番号２を含むか又はそれで示される。

【００１４】

幾つかの実施形態において、上記のＡＡＤＣタンパク質をコードする第１のポリヌクレオチド配列及び／又はＧＤＮＦタンパク質をコードする第２のポリヌクレオチド配列は、コドン最適化されたものである。例えば、上記のＡＡＤＣタンパク質をコードするコドン最適化されたポリヌクレオチド配列は、配列番号３に対して少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも９０％、少なくとも９５％の同一性を有し、上記のＧＤＮＦタンパク質をコードするコドン最適化されたポリヌクレオチド配列は、配列番号８に対して少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも９０％、少なくとも９５％の同一性を有する。

【００１５】

幾つかの実施形態において、上記のＡＡＤＣタンパク質をコードするポリヌクレオチド配列は、配列番号４～７の何れか１つに対して少なくとも９５％の同一性を有する配列を含み、及び／又は上記のＧＤＮＦタンパク質をコードするポリヌクレオチド配列は、配列番号９～１２の何れか１つに対して少なくとも９５％の同一性を有する配列を含む。幾つかの具体的な実施形態において、上記のＡＡＤＣをコードするポリヌクレオチド配列は、配列番号３～７の何れか１つを含むか又はそれで示されるポリヌクレオチド配列であり、上記のＧＤＮＦをコードするポリヌクレオチド配列は、配列番号８～１２の何れか１つを含むか又はそれで示されるポリヌクレオチド配列である。

【００１６】

本開示において、「少なくとも９５％の同一性」は、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％若しくはそれ以上の同一性を包含することを意味する。

【００１７】

上記のＡＡＤＣタンパク質を発現するコドン最適化されたポリヌクレオチド（例えば、配列番号４～７の何れか１つ）は、野生型又はコドン最適化されていないポリヌクレオチド（例えば、配列番号３）に比べて、ＡＡＤＣタンパク質の発現量を増加させる。上記のＧＤＮＦタンパク質を発現するコドン最適化されたポリヌクレオチド（例えば、配列番号９～１２の何れか１つ）は、野生型又はコドン最適化されていないポリヌクレオチド（例

えば、配列番号８）に比べて、ＧＤＮＦタンパク質の発現量を増加させる。上記増加は、野生型又はコドン最適化されていないポリヌクレオチドに比べて、タンパク質発現量が少なくとも１０％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも５０％、少なくとも７５％、少なくとも１００％、少なくとも数倍（２、３、４、５、６、７、８、９、１０若しくはそれ以上を含む）増加される。

【００１８】

幾つかの実施形態において、本開示に提供される核酸分子は、第１のポリヌクレオチド及び第２のポリヌクレオチドと操作可能に連結される同一の発現制御配列、又はそれぞれ上記第１のポリヌクレオチド及び第２のポリヌクレオチドと操作可能に連結される２つの同一又は異なる発現制御配列をさらに含む。そのうち、上記発現制御配列は、（ｃ）プロモーター及び／又は（ｄ）エンハンサーを含む。

【００１９】

幾つかの実施形態において、本開示に提供される核酸分子は、

（ａ）５’逆位末端反復（５’ＩＴＲ）と、

（ｂ）３’逆位末端反復（３’ＩＴＲ）と、

（ｅ）イントロン（ｉｎｔｒｏｎ）と、

（ｆ）転写後調節エレメントと、

（ｇ）ポリアデニル化シグナル（ｐｏｌｙＡ）と、

（ｈ）マルチクローニングサイト（ＭＣＳ）と

の何れか１つ又は任意の組み合わせをさらに含む。

【００２０】

幾つかの具体的な実施形態において、（ａ）～（ｈ）の任意の組み合わせは、標的遺伝子（ＡＡＤＣ及び／又はＧＤＮＦ）を発現させる機能（例えば、対象の脳（例えば、黒質、線条体）で発現させる）機能を満たすことができる。

【００２１】

幾つかの具体的な実施形態において、上記（ａ）～（ｈ）の何れか１つのポリヌクレオチド又は任意の組み合わせは、上記ＡＡＤＣタンパク質のコードポリヌクレオチド及び／又は上記ＧＤＮＦタンパク質のコードポリヌクレオチドと操作可能に連結される。

【００２２】

幾つかの具体的な実施形態において、上記５’ＩＴＲ及び／又は３’ＩＴＲは、ＡＡＶ１、ＡＡＶ２、ＡＡＶ３、ＡＡＶ４、ＡＡＶ５、ＡＡＶ６、ＡＡＶ７、ＡＡＶ８、ＡＡＶ９、ＡＡＶ９．４７、ＡＡＶ９（ｈｕ１４）、ＡＡＶ１０、ＡＡＶ１１、ＡＡＶ１２、ＡＡＶｒｈ８、ＡＡＶｒｈ１０、ＡＡＶ－ＤＪ又はＡＡＶ－ＤＪ８に由来し、例えば、ＡＡＶ２、ＡＡＶ９に由来する。

【００２３】

幾つかの具体的な実施形態において、上記プロモーターは、ＣＭＶ、ＣＡＧ、ＣＢｈ、ＥＦＳ、ＥＦ１（例えば、ＥＦ－１α）、ＰＧＫ、ＳＶ４０、Ｕｂｉ、ＲＳＶ又はその任意の組み合わせから選ばれる。

【００２４】

幾つかの具体的な実施形態において、上記エンハンサーは、Ｕｂｉ、ＣＭＶ、ＲＳＶエンハンサー又はその任意の組み合わせから選ばれる。

【００２５】

幾つかの具体的な実施形態において、上記イントロンは、ＭＶＭ、ＳＶ４０、β Ｇｌｏｂｉｎ、ＥＦ１（例えば、ＥＦ－１α）、ハイブリッドイントロン又はその任意の組み合わせから選ばれる。

【００２６】

幾つかの具体的な実施形態において、上記ｐｏｌｙＡは、ＰＡ７５ ｐｏｌｙＡ、ＳＶ４０ ｐｏｌｙＡ、ｈＧＨ ｐｏｌｙＡ、ＢＧＨ ｐｏｌｙＡ、ｒｂＧｌｏｂ ｐｏｌｙＡ又はその任意の組み合わせから選ばれる。

【００２７】

幾つかの具体的な実施形態において、上記転写後調節エレメントは、ＷＰＲＥ、ＨＰＲＥ又はその組み合わせから選ばれる。

【００２８】

幾つかの実施形態において、上記核酸分子は、ＡＡＤＣタンパク質をコードするポリヌクレオチド、ＣＭＶエンハンサー（例えば、ＣＭＶエンハンサー１）とＣＢＡプロモーターを含み、選択的に、上記第１のポリヌクレオチドは、ハイブリッドイントロン、ｐｏｌｙＡをさらに含み、上記ｐｏｌｙＡは、ＳＶ４０　ｐｏｌｙＡ、ｈＧＨ　ｐｏｌｙＡから選ばれ、及び／又は上記核酸分子は、ＧＤＮＦタンパク質をコードするポリヌクレオチド、ＣＭＶエンハンサー（例えば、ＣＭＶエンハンサー２）及びＣＭＶプロモーターを含み、選択的に、上記第２のポリヌクレオチドは、βグロブリンイントロン、ｐｏｌｙＡをさらに含み、上記ｐｏｌｙＡはＰＡ７５　ｐｏｌｙＡ、ＳＶ４０　ｐｏｌｙＡから選ばれ、そのうち、上記ＣＭＶエンハンサー１、ＣＭＶエンハンサー２は何れもＣＭＶエンハンサーであり、両者は同一でも異なってもよい。

【００２９】

幾つかの実施形態において、上記ポリヌクレオチドにおけるＡＡＤＣとＧＤＮＦは、個別に異なる発現カセットを使用するか、又はリンカー（例えば、Ｐ２Ａ配列）を介して１つの発現カセットに連結して共有することができる。

【００３０】

第１のポリヌクレオチドと第２のポリヌクレオチドは、ＡＡＤＣタンパク質とＧＤＮＦタンパク質が対象の同じ標的投与位置で発現されるように、操作可能に連結されることで、両者の投与位置の不一致が両者の併用による治療効果に与える影響を回避することができると共に、あるタンパク質の他の位置への漏出による副作用を低減することができる。本開示の実施例を参照すると、第１のポリヌクレオチドと第２のポリヌクレオチドを操作可能に連結した後に疾患モデルマウスに投与した結果、顕著な治療効果が発揮可能なことが分かる。

【００３１】

幾つかの実施形態において、第１のポリヌクレオチドと第２のポリヌクレオチドは、第３のポリヌクレオチドを介して連結され、例えば、上記第３のポリヌクレオチドは、リンカー機能を有するアミノ酸配列をコードする。連結順序は、５’末端から３’末端へ第１のポリヌクレオチド－第３のポリヌクレオチド－第２のポリヌクレオチド、又は５’末端から３’末端へ第２のポリヌクレオチド－第３のポリヌクレオチド－第１のポリヌクレオチドであってもよい。幾つかの具体的な実施形態において、上記第３のポリヌクレオチドによりコードされたアミノ酸配列は配列番号４３～４６の何れか１つで示され、例えば、上記第３のポリヌクレオチドの配列は、配列番号４７～５０の何れか１つで示されるか又はそれに対して少なくとも８０％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９８％の同一性を有する。

【００３２】

幾つかの実施形態において、上記ＡＡＤＣタンパク質をコードするポリヌクレオチドとＧＤＮＦタンパク質をコードするポリヌクレオチドは同一の調節要素により調節発現され、又はそれぞれ２つの異なる調節エレメントにより調節発現される。上記調節エレメントは、５’ＩＴＲ、３’ＩＴＲ、プロモーター、エンハンサー、イントロン、ｐｏｌｙＡ、転写後調節エレメントなどを含むが、これらに限定されない。

【００３３】

幾つかの実施形態において、上記核酸分子は、５’末端から３’末端へ以下を含む。

【００３４】

ａ）ＣＭＶエンハンサー、ＣＢＡプロモーター、ＡＡＤＣタンパク質をコードする第１のポリヌクレオチド、ＧＤＮＦタンパク質をコードする第２のポリヌクレオチドとｐｏｌｙＡを含み、

幾つかの選択的な実施形態において、ＣＢＡプロモーターとＡＡＤＣタンパク質をコードする第１のポリヌクレオチドとの間にハイブリッドイントロンをさらに含み、

幾つかの選択的な実施形態において、ＧＤＮＦタンパク質をコードする第２のポリヌクレオチドとｐｏｌｙＡとの間にＷＰＲＥ配列をさらに含む。
【００３５】
幾つかの具体的な実施形態において、核酸分子は、ＣＭＶエンハンサー、ＣＢＡプロモーター、ハイブリッドイントロン、ＡＡＤＣタンパク質をコードする第１のポリヌクレオチド、ＧＤＮＦタンパク質をコードする第２のポリヌクレオチド、ＷＰＲＥ配列及びｐｏｌｙＡを含む。
【００３６】
ｂ）ＣＭＶエンハンサー、ＣＢＡプロモーター、ＧＤＮＦタンパク質をコードする第２のポリヌクレオチド、ＡＡＤＣタンパク質をコードする第１のポリヌクレオチドとｐｏｌｙＡを含み、
幾つかの選択的な実施形態において、ＣＢＡプロモーターとＧＤＮＦタンパク質をコードする第２のポリヌクレオチドとの間にハイブリッドイントロンをさらに含み、
幾つかの選択的な実施形態において、ＡＡＤＣタンパク質をコードする第１のポリヌクレオチドとｐｏｌｙＡとの間にＷＰＲＥ配列をさらに含む。
【００３７】
幾つかの具体的な実施形態において、核酸分子は、ＣＭＶエンハンサー、ＣＢＡプロモーター、ハイブリッドイントロン、ＧＤＮＦタンパク質をコードする第２のポリヌクレオチド、ＡＡＤＣタンパク質をコードする第１のポリヌクレオチド、ＷＰＲＥ配列及びｐｏｌｙＡを含む。
【００３８】
ｃ）ＣＭＶエンハンサー、ＣＢＡプロモーター、ＡＡＤＣタンパク質をコードする第１のポリヌクレオチド、ｐｏｌｙＡ、ＣＭＶエンハンサー、ＣＭＶプロモーター、ＧＤＮＦタンパク質をコードする第２のポリヌクレオチド及びｐｏｌｙＡを含み、
幾つかの選択的な実施形態において、ＣＢＡプロモーターとＡＡＤＣタンパク質をコードする第１のポリヌクレオチドとの間にハイブリッドイントロンをさらに含み、
幾つかの選択的な実施形態において、ＣＭＶプロモーターとＧＤＮＦタンパク質をコードする第２のポリヌクレオチドとの間にβグロブリンイントロンをさらに含み、
幾つかの選択的な実施形態において、ＧＤＮＦタンパク質をコードする第２のポリヌクレオチドとｐｏｌｙＡとの間にＷＰＲＥ配列をさらに含む。
【００３９】
幾つかの具体的な実施形態において、核酸分子は、
ＣＭＶエンハンサー１、ＣＢＡプロモーター、ハイブリッドイントロン、ＡＡＤＣタンパク質をコードする第１のポリヌクレオチド、ｐｏｌｙＡ、ＣＭＶエンハンサー２、ＣＭＶプロモーター、ＧＤＮＦタンパク質をコードする第２のポリヌクレオチド及びｐｏｌｙＡ、又は、
ＣＭＶエンハンサー１、ＣＢＡプロモーター、ハイブリッドイントロン、ＡＡＤＣタンパク質をコードする第１のポリヌクレオチド、ｐｏｌｙＡ、ＣＭＶエンハンサー２、ＣＭＶプロモーター、ＧＤＮＦタンパク質をコードする第２のポリヌクレオチド、ＷＰＲＥ配列及びｐｏｌｙＡ、又は、
ＣＭＶエンハンサー１、ＣＢＡプロモーター、ハイブリッドイントロン、ＡＡＤＣタンパク質をコードする第１のポリヌクレオチド、ｐｏｌｙＡ、ＣＭＶエンハンサー２、ＣＭＶプロモーター、βグロブリンイントロン、ＧＤＮＦタンパク質をコードする第２のポリヌクレオチド及びｐｏｌｙＡを含む。
【００４０】
ｄ）ＣＭＶエンハンサー、ＣＭＶプロモーター、ＧＤＮＦタンパク質をコードする第２のポリヌクレオチド、ｐｏｌｙＡ、ＣＭＶエンハンサー、ＣＢＡプロモーター、ＡＡＤＣタンパク質をコードする第１のポリヌクレオチド及びｐｏｌｙＡを含み、
幾つかの選択的な実施形態において、ＣＭＶプロモーターとＧＤＮＦタンパク質をコードする第２のポリヌクレオチドとの間にβグロブリンイントロン又はＭＶＭイントロンを

さらに含み、
幾つかの選択的な実施形態において、ＣＢＡプロモーターとＡＡＤＣタンパク質をコードする第１のポリヌクレオチドとの間にハイブリッドイントロンをさらに含み、
幾つかの選択的な実施形態において、ＡＡＤＣタンパク質をコードする第１のポリヌクレオチドとｐｏｌｙＡとの間にＷＰＲＥ配列をさらに含み、
幾つかの具体的な実施形態において、核酸分子は、
ＣＭＶエンハンサー２、ＣＭＶプロモーター、βグロブリンイントロン、ＧＤＮＦタンパク質をコードする第２のポリヌクレオチド、ｐｏｌｙＡ、ＣＭＶエンハンサー１、ＣＢＡプロモーター、ハイブリッドイントロン、ＡＡＤＣタンパク質をコードする第１のポリヌクレオチド及びｐｏｌｙＡ、
ＣＭＶエンハンサー２、ＣＭＶプロモーター、ＧＤＮＦタンパク質をコードする第２のポリヌクレオチド、ｐｏｌｙＡ、ＣＭＶエンハンサー１、ＣＢＡプロモーター、ハイブリッドイントロン、ＡＡＤＣタンパク質をコードする第１のポリヌクレオチド、ＷＰＲＥ配列及びｐｏｌｙＡ、又は、
ＣＭＶエンハンサー２、ＣＭＶプロモーター、ＭＶＭイントロン、ＧＤＮＦタンパク質をコードする第２のポリヌクレオチド、ｐｏｌｙＡ、ＣＭＶエンハンサー１、ＣＢＡプロモーター、ハイブリッドイントロン、ＡＡＤＣタンパク質をコードする第１のポリヌクレオチド、ＷＰＲＥ配列及びｐｏｌｙＡを含む。
【００４１】
ｅ）ＣＭＶエンハンサー、ＣＢＡプロモーター、ＡＡＤＣタンパク質をコードする第１のポリヌクレオチド、第３のポリヌクレオチド、ＧＤＮＦタンパク質をコードする第２のポリヌクレオチド及びｐｏｌｙＡを含み、
幾つかの選択的な実施形態において、ＣＢＡプロモーターとＡＡＤＣタンパク質をコードする第１のポリヌクレオチドとの間にハイブリッドイントロンをさらに含み、
幾つかの選択的な実施形態において、ＧＤＮＦタンパク質をコードする第２のポリヌクレオチドとｐｏｌｙＡとの間にＷＰＲＥ配列をさらに含み、
幾つかの具体的な実施形態において、核酸分子は、ＣＭＶエンハンサー、ＣＢＡプロモーター、ハイブリッドイントロン、ＡＡＤＣタンパク質をコードする第１のポリヌクレオチド、第３のポリヌクレオチド、ＧＤＮＦタンパク質をコードする第２のポリヌクレオチド、ＷＰＲＥ配列及びｐｏｌｙＡを含む。
【００４２】
ｆ）ＣＭＶエンハンサー、ＣＢＡプロモーター、ＧＤＮＦタンパク質をコードする第２のポリヌクレオチド、第３のポリヌクレオチド、ＡＡＤＣタンパク質をコードする第１のポリヌクレオチド及びｐｏｌｙＡを含み、
幾つかの選択的な実施形態において、ＣＢＡプロモーターとＧＤＮＦタンパク質をコードする第２のポリヌクレオチドとの間にハイブリッドイントロンをさらに含み、
幾つかの選択的な実施形態において、ＡＡＤＣタンパク質をコードする第１のポリヌクレオチドとｐｏｌｙＡとの間にＷＰＲＥ配列をさらに含み、
幾つかの具体的な実施形態において、核酸分子は、ＣＭＶエンハンサー、ＣＢＡプロモーター、ハイブリッドイントロン、ＧＤＮＦタンパク質をコードする第２のポリヌクレオチド、第３のポリヌクレオチド、ＡＡＤＣタンパク質をコードする第１のポリヌクレオチド、ＷＰＲＥ配列及びｐｏｌｙＡを含む。
【００４３】
ｇ）ＣＭＶエンハンサー、ＣＢＡプロモーター、第１のポリヌクレオチド又は第２のポリヌクレオチド、及びｐｏｌｙＡを含み、
幾つかの選択的な実施形態において、ＣＢＡプロモーターと第１のポリヌクレオチドとの間にハイブリッドイントロンをさらに含み、又は上記ＣＢＡと上記第２のポリヌクレオチドとの間にハイブリッドイントロンをさらに含み、
幾つかの選択的な実施形態において、第１のポリヌクレオチドとｐｏｌｙＡとの間にＷＰＲＥ配列をさらに含み、又は、第２のポリヌクレオチドとｐｏｌｙＡとの間にＷＰＲＥ

配列をさらに含み、
幾つかの具体的な実施形態において、核酸分子は、ＣＭＶエンハンサー、ＣＢＡプロモーター、ハイブリッドイントロン、第１のポリヌクレオチド及びｐｏｌｙＡ、
ＣＭＶエンハンサー、ＣＢＡプロモーター、ハイブリッドイントロン、第２のポリヌクレオチド及びｐｏｌｙＡ、
ＣＭＶエンハンサー、ＣＢＡプロモーター、ハイブリッドイントロン、第１のポリヌクレオチド、ＷＰＲＥ配列及びｐｏｌｙＡ、又は、
ＣＭＶエンハンサー、ＣＢＡプロモーター、ハイブリッドイントロン、第２のポリヌクレオチド、ＷＰＲＥ配列及びｐｏｌｙＡを含む。
【００４４】
幾つかの実施形態において、上記ｐｏｌｙＡは、ｈＧＨ　ｐｏｌｙＡ、ＰＡ７５　ｐｏｌｙＡ又はＳＶ４０　ｐｏｌｙＡから選ばれる。
【００４５】
幾つかの実施形態において、ポリヌクレオチドを提供し、上記核酸分子は、５’末端から３’末端へ、
（１）ＣＭＶエンハンサー－ＣＢＡプロモーター－ハイブリッドイントロン－ＡＡＤＣをコードする第１のポリヌクレオチド－第３のポリヌクレオチド－ＧＤＮＦをコードする第２のポリヌクレオチド－ＷＰＲＥ－ＳＶ４０　ｐｏｌｙＡ、
（２）ＣＭＶエンハンサー－ＣＢＡプロモーター－ハイブリッドイントロン－ＧＤＮＦをコードする第２のポリヌクレオチド－第３のポリヌクレオチド－ＡＡＤＣをコードする第１のポリヌクレオチド－ＷＰＲＥ－ＳＶ４０　ｐｏｌｙＡ、
（３）ＣＭＶエンハンサー－ＣＢＡプロモーター－ハイブリッドイントロン－ＡＡＤＣをコードする第１のポリヌクレオチド－ＳＶ４０　ｐｏｌｙＡ－ＣＭＶエンハンサー－ＣＭＶプロモーター－ＧＤＮＦをコードする第２のポリヌクレオチド－ＰＡ７５　ｐｏｌｙＡ、
（４）ＣＭＶエンハンサー－ＣＢＡプロモーター－ハイブリッドイントロン－ＡＡＤＣをコードする第１のポリヌクレオチド－ＳＶ４０　ｐｏｌｙＡ－ＣＭＶエンハンサー－ＣＭＶプロモーター－ＧＤＮＦをコードする第２のポリヌクレオチド－ＷＰＲＥ－ＰＡ７５　ｐｏｌｙＡ、
（５）ＣＭＶエンハンサー－ＣＢＡプロモーター－ハイブリッドイントロン－ＡＡＤＣをコードする第１のポリヌクレオチド－ＳＶ４０　ｐｏｌｙＡ－ＣＭＶエンハンサー－ＣＭＶプロモーター－βグロブリンイントロン－ＧＤＮＦをコードする第２のポリヌクレオチド－ＰＡ７５　ｐｏｌｙＡ、
（６）ＣＭＶエンハンサー－ＣＭＶプロモーター－βグロブリンイントロン－ＧＤＮＦをコードする第２のポリヌクレオチド－ＰＡ７５　ｐｏｌｙ　Ａ－ＣＭＶエンハンサー－ＣＢＡプロモーター－ハイブリッドイントロン－ＡＡＤＣをコードする第１のポリヌクレオチド－ＳＶ４０　ｐｏｌｙＡ、
（７）ＣＭＶエンハンサー－ＣＭＶプロモーター－ＧＤＮＦをコードする第２のポリヌクレオチド－ＰＡ７５　ｐｏｌｙ　Ａ－ＣＭＶエンハンサー－ＣＢＡプロモーター－ハイブリッドイントロン－ＡＡＤＣをコードする第１のポリヌクレオチド－ＷＰＲＥ－ＳＶ４０　ｐｏｌｙＡ、又は
（８）ＣＭＶエンハンサー－ＣＭＶプロモーター－ＭＶＭイントロン－ＧＤＮＦをコードする第２のポリヌクレオチド－ＰＡ７５　ｐｏｌｙ　Ａ－ＣＭＶエンハンサー－ＣＢＡプロモーター－ハイブリッドイントロン－ＡＡＤＣをコードする第１のポリヌクレオチド－ＷＰＲＥ－ＳＶ４０　ｐｏｌｙＡ、
を含む。
【００４６】
幾つかの実施形態において、ポリヌクレオチドを提供し、それは、５’から３’への方向において、下記の１）～１３）又はその任意の組み合わせを含む：
１）５’ＩＴＲ、ＣＭＶエンハンサー１、ＣＢＡプロモーター、ハイブリッドイントロ

ン、ＡＡＤＣコードポリヌクレオチド又はＧＤＮＦコードポリヌクレオチド、ｈＧＨ　ｐｏｌｙＡ、３’ＩＴＲ、
２）５’ＩＴＲ、ＣＭＶエンハンサー１、ＣＢＡプロモーター、ハイブリッドイントロン、ＡＡＤＣコードポリヌクレオチド又はＧＤＮＦコードポリヌクレオチド、ＳＶ４０　ｐｏｌｙＡ、３’ＩＴＲ、
３）５’ＩＴＲ、ＣＭＶエンハンサー１、ＣＢＡプロモーター、ハイブリッドイントロン、ＡＡＤＣコードポリヌクレオチド又はＧＤＮＦコードポリヌクレオチド、ＷＰＲＥ、ＳＶ４０　ｐｏｌｙＡ、３’ＩＴＲ、
４）５’ＩＴＲ、ＣＭＶエンハンサー１、ＣＢＡプロモーター、ハイブリッドイントロン、ＡＡＤＣコードポリヌクレオチド、Ｐ２Ａ、ＧＤＮＦコードポリヌクレオチド、ＷＰＲＥ、ＳＶ４０　ｐｏｌｙＡ、３’ＩＴＲ、
５）５’ＩＴＲ、ＣＭＶエンハンサー１、ＣＢＡプロモーター、ハイブリッドイントロン、ＧＤＮＦコードポリヌクレオチド、Ｐ２Ａ、ＡＡＤＣコードポリヌクレオチド、ＷＰＲＥ、ＳＶ４０　ｐｏｌｙＡ、３’ＩＴＲ、
６）５’ＩＴＲ、ＭＣＳ、ＣＭＶエンハンサー１、ＣＢＡプロモーター、ハイブリッドイントロン、ＡＡＤＣコードポリヌクレオチド、ＳＶ４０　ｐｏｌｙＡ、ＣＭＶエンハンサー２、ＣＭＶプロモーター、ＧＤＮＦコードポリヌクレオチド、ＰＡ７５　ｐｏｌｙＡ、３’ＩＴＲ、
７）５’ＩＴＲ、ＭＣＳ、ＣＭＶエンハンサー１、ＣＢＡプロモーター、ハイブリッドイントロン、ＡＡＤＣコードポリヌクレオチド、ＳＶ４０　ｐｏｌｙＡ、ＣＭＶエンハンサー２、ＣＭＶプロモーター、ＧＤＮＦコードポリヌクレオチド、ＷＰＲＥ、ＰＡ７５　ｐｏｌｙＡ、３’ＩＴＲ、
８）５’ＩＴＲ、ＭＣＳ、ＣＭＶエンハンサー１、ＣＢＡプロモーター、ハイブリッドイントロン、ＡＡＤＣコードポリヌクレオチド、ＳＶ４０　ｐｏｌｙＡ、ＣＭＶエンハンサー２、ＣＭＶプロモーター、βグロブリンイントロン、ＧＤＮＦコードポリヌクレオチド、ＰＡ７５　ｐｏｌｙＡ、３’ＩＴＲ、
９）５’ＩＴＲ、ＣＭＶエンハンサー２、ＣＭＶプロモーター、βグロブリンイントロン、ＧＤＮＦコードポリヌクレオチド、ＰＡ７５　ｐｏｌｙＡ、ＣＭＶエンハンサー１、ＣＢＡプロモーター、ハイブリッドイントロン、ＡＡＤＣコードポリヌクレオチド、ＳＶ４０　ｐｏｌｙＡ、３’ＩＴＲ、
１０）５’ＩＴＲ、ＣＭＶエンハンサー２、ＣＭＶプロモーター、ＧＤＮＦコードポリヌクレオチド、ＰＡ７５　ｐｏｌｙＡ、ＣＭＶエンハンサー１、ＣＢＡプロモーター、ハイブリッドイントロン、ＡＡＤＣコードポリヌクレオチド、ＷＰＲＥ、ＳＶ４０　ｐｏｌｙＡ、３’ＩＴＲ、
１１）５’ＩＴＲ、ＣＭＶエンハンサー２、ＣＭＶプロモーター、ＭＶＭイントロン、ＧＤＮＦコードポリヌクレオチド、ＰＡ７５　ｐｏｌｙＡ、ＣＭＶエンハンサー１、ＣＢＡプロモーター、ハイブリッドイントロン、ＡＡＤＣコードポリヌクレオチド、ＷＰＲＥ、ＳＶ４０　ｐｏｌｙＡ、３’ＩＴＲ、
１２）５’ＩＴＲ、ＣＭＶエンハンサー１、ＣＢＡプロモーター、ハイブリッドイントロン、ＡＡＤＣコードポリヌクレオチド、Ｐ２Ａ、ＧＤＮＦコードポリヌクレオチド、ＷＰＲＥ、ＳＶ４０　ｐｏｌｙＡ、３’ＩＴＲ、及び
１３）５’ＩＴＲ、ＣＭＶエンハンサー２、ＣＭＶプロモーター、βグロブリンイントロン、ＧＤＮＦコードポリヌクレオチド、ＰＡ７５　ｐｏｌｙＡ、ＣＭＶエンハンサー１、ＣＢＡプロモーター、ハイブリッドイントロン、ＡＡＤＣコードポリヌクレオチド、ＳＶ４０　ｐｏｌｙＡ、３’ＩＴＲ。

【００４７】

幾つかの具体的な実施形態において、
上記ＣＭＶエンハンサー１は、配列番号２７を含むか又はそれで示される配列であり、
上記ＣＭＶエンハンサー２は、配列番号３７を含むか又はそれで示される配列であり、
上記ＣＢＡプロモーターは、配列番号２８を含むか又はそれで示される配列であり、

上記ＣＭＶプロモーターは、配列番号３５を含むか又はそれで示される配列であり、
上記βグロブリンイントロンは、配列番号３８を含むか又はそれで示される配列であり、
上記ハイブリッドイントロンは、配列番号２９を含むか又はそれで示される配列であり、
上記ＭＶＭイントロンは、配列番号３９を含むか又はそれで示される配列であり、
上記ＰＡ７５　ｐｏｌｙＡは、配列番号３６を含むか又はそれで示される配列であり、
上記ＳＶ４０　ｐｏｌｙＡは、配列番号３２を含むか又はそれで示される配列であり、
上記ｈＧＨ　ｐｏｌｙＡは、配列番号３０を含むか又はそれで示される配列であり、
上記ＨＰＲＥは、配列番号３３を含むか又はそれで示される配列であり、
上記ＷＰＲＥは、配列番号３４を含むか又はそれで示される配列であり、
上記５’ＩＴＲは、配列番号２６を含むか又はそれで示される配列であり、
上記３’ＩＴＲは、配列番号３１を含むか又はそれで示される配列であり、
上記ＭＣＳは、配列番号４０を含むか又はそれで示される配列であり、及び／又は
上記Ｐ２Ａは、配列番号３３を含むか又はそれで示される配列である。

【００４８】

幾つかの実施形態において、配列番号１３～２５の何れか１つで示される配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するポリヌクレオチドを含む核酸分子を提供する。幾つかの実施形態において、上記ポリヌクレオチドは、配列番号１３～２５の何れか１つで示される配列を含む。

【００４９】

幾つかの実施形態において、上記ＡＡＤＣタンパク質（例えば、配列番号１で示されるＡＡＤＣタンパク質）は、その変異体（上記変異体は、例えば、配列番号１、ＮＰ＿０００７８１．２、ＮＰ＿００１０７６４４０．２、ＮＰ＿００１２２９８１５．２、ＮＰ＿００１２２９８１６．２、ＮＰ＿００１２２９８１７．２、ＮＰ＿００１２２９８１８．２、ＮＰ＿００１２２９８１９．２に対して少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも９０、少なくとも９５％若しくはそれ以上の同一性を有する）又は断片を含み、上記変異体又は断片は、ＡＡＤＣタンパク質と同様又は類似の生物学的活性又は機能を有し、上記ＧＤＮＦタンパク質（例えば、配列番号２で示されるＧＤＮＦタンパク質）は、その変異体（上記変異体は、例えば、配列番号２、ＮＰ＿００１１７７３９７．１、ＮＰ＿００１１７７３９８．１、ＮＰ＿００１２６５０２７．１、ＮＰ＿９５４７０１．１に対して少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも９０％、少なくとも９５％若しくはそれ以上の同一性を有する）又は断片を含み、上記変異体又は断片は、ＧＤＮＦタンパク質と同様又は類似の生物学的活性又は機能を有する。

【００５０】

幾つかの実施形態において、上記ポリヌクレオチドは、細胞内で加工される前駆体分子を含む。プラスミド、ベクター、ゲノム又は他のポリヌクレオチド発現ベクターにおいてＡＡＤＣ及び／又はＧＤＮＦポリヌクレオチド又はその加工形態をコードして細胞に送達してもよい。

【００５１】

幾つかの実施形態において、上記ベクターは、例えば、細胞をトランスフェクション、感染又は形質転換した後、上記細胞に複製できるように、完全なレプリコンを含む。幾つかの実施形態において、上記ベクターは、レトロウイルス、アデノウイルス、ヘルペスウイルス、バキュロウイルス、乳頭腫ウイルス又は修飾若しくは改変された上記ウイルスであり、或いはそれから誘導される。幾つかの実施形態において、上記ベクターを送達する方法は、裸のＤＮＡを直接送達すること、或いはカチオン又はアニオンリポソームにより、カチオンポリマーとの錯化により、タンパク質又はポリペプチドとの複合物形成により送達することを含むが、これらに限定されない。

【００５２】

幾つかの実施形態において、上記ポリヌクレオチドは、ＡＡＶベクターゲノム（又はウイルスゲノム）の成分として設計され、且つｒＡＡＶ粒子にパッケージングされ、上記ｒＡＡＶ粒子は、ＡＡＤＣ及び／又はＧＤＮＦタンパク質が産生されるように細胞内で加工され、上記ＡＡＤＣ及び／又はＧＤＮＦタンパク質は、野生型タンパク質又はその変異体であってもよい。

【００５３】

幾つかの実施形態において、上記ポリヌクレオチドは、ｒＡＡＶ粒子の有効負荷であってもよい。

【００５４】

ＡＡＶカプシドとＡＡＶ粒子

本開示の上記の何れか１つのポリヌクレオチドは、何れも下記のＡＡＶカプシドで包むことで、ＡＡＶ粒子を形成することができる。

【００５５】

上記ＡＡＶカプシドは、何れかの天然又は組換えＡＡＶ血清型を含むか又はそれに由来し、ＰＨＰ．Ｂ、ＰＨＰ．Ａ、ＡＡＶ１、ＡＡＶ２、ＡＡＶ２Ｇ９、ＡＡＶ３、ＡＡＶ３ａ、ＡＡＶ３ｂ、ＡＡＶ３－３、ＡＡＶ４、ＡＡＶ４－４、ＡＡＶ５、ＡＡＶ６、ＡＡＶ６．１、ＡＡＶ６．２、ＡＡＶ６．１．２、ＡＡＶ７、ＡＡＶ７．２、ＡＡＶ８、ＡＡＶ９、ＡＡＶ９．１１、ＡＡＶ９．１３、ＡＡＶ９．１６、ＡＡＶ９．２４、ＡＡＶ９．４５、ＡＡＶ９．４７、ＡＡＶ９．６１、ＡＡＶ９．６８、ＡＡＶ９．８４、ＡＡＶ９．９、ＡＡＶ１０、ＡＡＶ１１、ＡＡＶ１２、ＡＡＶ１６．３、ＡＡＶ２４．１、ＡＡＶ２７．３、ＡＡＶ４２．１２、ＡＡＶ４２－１ｂ、ＡＡＶ４２－２、ＡＡＶ４２－３ａ、ＡＡＶ４２－３ｂ、ＡＡＶ４２－４、ＡＡＶ４２－５ａ、ＡＡＶ４２－５ｂ、ＡＡＶ４２－６ｂ、ＡＡＶ４２－８、ＡＡＶ４２－１０、ＡＡＶ４２－１１、ＡＡＶ４２－１２、ＡＡＶ４２－１３、ＡＡＶ４２－１５、ＡＡＶ４２－ａａ、ＡＡＶ４３－１、ＡＡＶ４３－１２、ＡＡＶ４３－２０、ＡＡＶ４３－２１、ＡＡＶ４３－２３、ＡＡＶ４３－２５、ＡＡＶ４３－５、ＡＡＶ４４．１、ＡＡＶ４４．２、ＡＡＶ４４．５、ＡＡＶ２２３．１、ＡＡＶ２２３．２、ＡＡＶ２２３．４、ＡＡＶ２２３．５、ＡＡＶ２２３．６、ＡＡＶ２２３．７、ＡＡＶ１－７／ｒｈ．４８、ＡＡＶ１－８／ｒｈ．４９、ＡＡＶ２－１５／ｒｈ．６２、ＡＡＶ２－３／ｒｈ．６１、ＡＡＶ２－４／ｒｈ．５０、ＡＡＶ２－５／ｒｈ．５１、ＡＡＶ３．１／ｈｕ．６、ＡＡＶ３．１／ｈｕ．９、ＡＡＶ３－９／ｒｈ．５２、ＡＡＶ３－１１／ｒｈ．５３、ＡＡＶ４－８／ｒ１１．６４、ＡＡＶ４－９／ｒｈ．５４、ＡＡＶ４－１９／ｒｈ．５５、ＡＡＶ５－３／ｒｈ．５７、ＡＡＶ５－２２／ｒｈ．５８、ＡＡＶ７．３／ｈｕ．７、ＡＡＶ１６．８／ｈｕ．１０、ＡＡＶ１６．１２／ｈｕ．１１、ＡＡＶ２９．３／ｂｂ．１、ＡＡＶ２９．５／ｂｂ．２、ＡＡＶ１０６．１／ｈｕ．３７、ＡＡＶ１１４．３／ｈｕ．４０、ＡＡＶ１２７．２／ｈｕ．４１、ＡＡＶ１２７．５／ｈｕ．４２、ＡＡＶ１２８．３／ｈｕ．４４、ＡＡＶ１３０．４／ｈｕ．４８、ＡＡＶ１４５．１／ｈｕ．５３、ＡＡＶ１４５．５／ｈｕ．５４、ＡＡＶ１４５．６／ｈｕ．５５、ＡＡＶ１６１．１０／ｈｕ．６０、ＡＡＶ１６１．６／ｈｕ．６１、ＡＡＶ３３．１２／ｈｕ．１７、ＡＡＶ３３．４／ｈｕ．１５、ＡＡＶ３３．８／ｈｕ．１６、ＡＡＶ５２／ｈｕ．１９、ＡＡＶ５２．１／ｈｕ．２０、ＡＡＶ５８．２／ｈｕ．２５、ＡＡＶＡ３．３、ＡＡＶＡ３．４、ＡＡＶＡ３．５、ＡＡＶＡ３．７、ＡＡＶＣ１、ＡＡＶＣ２、ＡＡＶＣ５、ＡＡＶ－ＤＪ、ＡＡＶ－ＤＪ８、ＡＡＶＦ３、ＡＡＶＦ５、ＡＡＶＨ２、ＡＡＶｒｈ．７２、ＡＡＶｈｕ．８、ＡＡＶｒｈ．６８、ＡＡＶｒｈ．７０、ＡＡＶｐｉ．１、ＡＡＶｐｉ．３、ＡＡＶｐｉ．２、ＡＡＶｒｈ．６０、ＡＡＶｒｈ．４４、ＡＡＶｒｈ．６５、ＡＡＶｒｈ．５５、ＡＡＶｒｈ．４７、ＡＡＶｒｈ．６９、ＡＡＶｒｈ．４５、ＡＡＶｒｈ．５９、ＡＡＶｈｕ．１２、ＡＡＶＨ６、ＡＡＶＬＫ０３、ＡＡＶＨ－１／ｈｕ．１、ＡＡＶＨ－５／ｈｕ．３、ＡＡＶＬＧ－１０／ｒｈ．４０、ＡＡＶＬＧ－４／ｒｈ．３８、ＡＡＶＬＧ－９／ｈｕ．３９、ＡＡＶＮ７２１－８／ｒｈ．４３、ＡＡＶＣｈ．５、ＡＡＶＣｈ．５Ｒ１、ＡＡＶｃｙ．２、ＡＡＶｃｙ．３、ＡＡＶｃｙ．４、ＡＡＶｃｙ．５、ＡＡＶＣｙ．５Ｒ１、ＡＡＶＣｙ．５Ｒ２、ＡＡＶＣｙ．５Ｒ３、ＡＡＶ

Ｃｙ．５Ｒ４、ＡＡＶｃｙ．６、ＡＡＶｈｕ．１、ＡＡＶｈｕ．２、ＡＡＶｈｕ．３、ＡＡＶｈｕ．４、ＡＡＶｈｕ．５、ＡＡＶｈｕ．６、ＡＡＶｈｕ．７、ＡＡＶｈｕ．９、ＡＡＶｈｕ．１０、ＡＡＶｈｕ．１１、ＡＡＶｈｕ．１３、ＡＡＶｈｕ．１５、ＡＡＶｈｕ．１６、ＡＡＶｈｕ．１７、ＡＡＶｈｕ．１８、ＡＡＶｈｕ．２０、ＡＡＶｈｕ．２１、ＡＡＶｈｕ．２２、ＡＡＶｈｕ．２３．２、ＡＡＶｈｕ．２４、ＡＡＶｈｕ．２５、ＡＡＶｈｕ．２７、ＡＡＶｈｕ．２８、ＡＡＶｈｕ．２９、ＡＡＶｈｕ．２９Ｒ、ＡＡＶｈｕ．３１、ＡＡＶｈｕ．３２、ＡＡＶｈｕ．３４、ＡＡＶｈｕ．３５、ＡＡＶｈｕ．３７、ＡＡＶｈｕ．３９、ＡＡＶｈｕ．４０、ＡＡＶｈｕ．４１、ＡＡＶｈｕ．４２、ＡＡＶｈｕ．４３、ＡＡＶｈｕ．４４、ＡＡＶｈｕ．４４Ｒ１、ＡＡＶｈｕ．４４Ｒ２、ＡＡＶｈｕ．４４Ｒ３、ＡＡＶｈｕ．４５、ＡＡＶｈｕ．４６、ＡＡＶｈｕ．４７、ＡＡＶｈｕ．４８、ＡＡＶｈｕ．４８Ｒ１、ＡＡＶｈｕ．４８Ｒ２、ＡＡＶｈｕ．４８Ｒ３、ＡＡＶｈｕ．４９、ＡＡＶｈｕ．５１、ＡＡＶｈｕ．５２、ＡＡＶｈｕ．５４、ＡＡＶｈｕ．５５、ＡＡＶｈｕ．５６、ＡＡＶｈｕ．５７、ＡＡＶｈｕ．５８、ＡＡＶｈｕ．６０、ＡＡＶｈｕ．６１、ＡＡＶｈｕ．６３、ＡＡＶｈｕ．６４、ＡＡＶｈｕ．６６、ＡＡＶｈｕ．６７、ＡＡＶｈｕ．６８、ＡＡＶｈｕ．１４／９、ＡＡＶｈｕ．ｔ１９、ＡＡＶｒｈ．２、ＡＡＶｒｈ．２Ｒ、ＡＡＶｒｈ．８、ＡＡＶｒｈ．８Ｒ、ＡＡＶｒｈ．１０、ＡＡＶｒｈ．１２、ＡＡＶｒｈ．１３、ＡＡＶｒｈ．１３Ｒ、ＡＡＶｒｈ．１４、ＡＡＶｒｈ．１７、ＡＡＶｒｈ．１８、ＡＡＶｒｈ．１９、ＡＡＶｒｈ．２０、ＡＡＶｒｈ．２１、ＡＡＶｒｈ．２２、ＡＡＶｒｈ．２３、ＡＡＶｒｈ．２４、ＡＡＶｒｈ．２５、ＡＡＶｒｈ．３１、ＡＡＶｒｈ．３２、ＡＡＶｒｈ．３３、ＡＡＶｒｈ．３４、ＡＡＶｒｈ．３５、ＡＡＶｒｈ．３６、ＡＡＶｒｈ．３７、ＡＡＶｒｈ．３７Ｒ２、ＡＡＶｒｈ．３８、ＡＡＶｒｈ．３９、ＡＡＶｒｈ．４０、ＡＡＶｒｈ．４６、ＡＡＶｒｈ．４８、ＡＡＶｒｈ．４８．１、ＡＡＶｒｈ．４８．１．２、ＡＡＶｒｈ．４８．２、ＡＡＶｒｈ．４９、ＡＡＶｒｈ．５１、ＡＡＶｒｈ．５２、ＡＡＶｒｈ．５３、ＡＡＶｒｈ．５４、ＡＡＶｒｈ．５６、ＡＡＶｒｈ．５７、ＡＡＶｒｈ．５８、ＡＡＶｒｈ．６１、ＡＡＶｒｈ．６４、ＡＡＶｒｈ．６４Ｒ１、ＡＡＶｒｈ．６４Ｒ２、ＡＡＶｒｈ．６７、ＡＡＶｒｈ．７３、ＡＡＶｒｈ．７４、ＡＡＶｒｈ８Ｒ、ＡＡＶｒｈ８Ｒ　Ａ５８６Ｒ変異体、ＡＡＶｒｈ８Ｒ　Ｒ５３３Ａ変異体、ＡＡＡＶ、ＢＡＡＶ、ヤギＡＡＶ、ウシＡＡＶ、ヒツジＡＡＶ、ＡＡＶｈＥ１．１、ＡＡＶｈＥｒ１．５、ＡＡＶｈＥＲ１．１４、ＡＡＶｈＥｒ１．８、ＡＡＶｈＥｒ１．１６、ＡＡＶｈＥｒ１．１８、ＡＡＶｈＥｒ１．３５、ＡＡＶｈＥｒ１．７、ＡＡＶｈＥｒ１．３６、ＡＡＶｈＥｒ２．２９、ＡＡＶｈＥｒ２．４、ＡＡＶｈＥｒ２．１６、ＡＡＶｈＥｒ２．３０、ＡＡＶｈＥｒ２．３１、ＡＡＶｈＥｒ２．３６、ＡＡＶｈＥＲ１．２３、ＡＡＶｈＥｒ３．１、ＡＡＶ２．５Ｔ、ＡＡＶ－ＰＡＥＣ、ＡＡＶ－ＬＫ０１、ＡＡＶ－ＬＫ０２、ＡＡＶ－ＬＫ０３、ＡＡＶ－ＬＫ０４、ＡＡＶ－ＬＫ０５、ＡＡＶ－ＬＫ０６、ＡＡＶ－ＬＫ０７、ＡＡＶ－ＬＫ０８、ＡＡＶ－ＬＫ０９、ＡＡＶ－ＬＫ１０、ＡＡＶ－ＬＫ１１、ＡＡＶ－ＬＫ１２、ＡＡＶ－ＬＫ１３、ＡＡＶ－ＬＫ１４、ＡＡＶ－ＬＫ１５、ＡＡＶ－ＬＫ１６、ＡＡＶ－ＬＫ１７、ＡＡＶ－ＬＫ１８、ＡＡＶ－ＬＫ１９、ＡＡＶ－ＰＡＥＣ２、ＡＡＶ－ＰＡＥＣ４、ＡＡＶ－ＰＡＥＣ６、ＡＡＶ－ＰＡＥＣ７、ＡＡＶ－ＰＡＥＣ８、ＡＡＶ－ＰＡＥＣ１１、ＡＡＶ－ＰＡＥＣ１２、ＡＡＶ－２－ｐｒｅ－ｍｉＲＮＡ－１０１、ＡＡＶ－８ｈ、ＡＡＶ－８ｂ、ＡＡＶ－ｈ、ＡＡＶ－ｂ、ＡＡＶ　ＳＭ　１０－２、ＡＡＶＳｈｕｆｆｌｅ　１００－１、ＡＡＶ　Ｓｈｕｆｆｌｅ　１００－３、ＡＡＶ　Ｓｈｕｆｆｌｅ　１００－７、ＡＡＶ　Ｓｈｕｆｆｌｅ　１０－２、ＡＡＶＳｈｕｆｆｌｅ　１０－６、ＡＡＶ　Ｓｈｕｆｆｌｅ　１０－８、ＡＡＶ　Ｓｈｕｆｆｌｅ　１００－２、ＡＡＶ　ＳＭ　１０－１、ＡＡＶ　ＳＭ　１０－８、ＡＡＶＳＭ　１００－３、ＡＡＶ　ＳＭ　１００－１０、ＢＮＰ６１　ＡＡＶ、ＢＮＰ６２　ＡＡＶ、ＢＮＰ６３　ＡＡＶ、ＡＡＶｒｈ．５０、ＡＡＶｒｈ．４３、ＡＡＶｒｈ．６２、ＡＡＶｒｈ．４８、ＡＡＶｈｕ．１９、ＡＡＶｈｕ．１１、ＡＡＶｈｕ．５３、ＡＡＶ４－８／ｒｈ．６４、ＡＡＶＬＧ－９／ｈｕ．３９、ＡＡＶ５４．５／ｈｕ．２３、ＡＡＶ５４．２／ｈｕ．２２、ＡＡＶ５４．７／ｈｕ．２４、ＡＡＶ５４．１／ｈｕ．２１、ＡＡＶ５４．４Ｒ／ｈｕ．２７、ＡＡＶ４６．２／ｈｕ．２８、ＡＡＶ４６．６／ｈ

ｕ．２９、ＡＡＶ１２８．１／ｈｕ．４３、真型（ｔｒｕｅ　ｔｙｐｅ）ＡＡＶ（ｔｔＡＡＶ）、ＵＰＥＮＮＡＡＶ　１０、日本ＡＡＶ　１０血清型、ＡＡＶ　ＣＢｒ－７．１、ＡＡＶ　ＣＢｒ－７．１０、ＡＡＶ　ＣＢｒ－７．２、ＡＡＶ　ＣＢｒ－７．３、ＡＡＶＣＢｒ－７．４、ＡＡＶ　ＣＢｒ－７．５、ＡＡＶ　ＣＢｒ－７．７、ＡＡＶ　ＣＢｒ－７．８、ＡＡＶ　ＣＢｒ－Ｂ７．３、ＡＡＶ　ＣＢｒ－Ｂ７．４、ＡＡＶＣＢｒ－Ｅ１、ＡＡＶ　ＣＢｒ－Ｅ２、ＡＡＶ　ＣＢｒ－Ｅ３、ＡＡＶ　ＣＢｒ－Ｅ４、ＡＡＶ　ＣＢｒ－Ｅ５、ＡＡＶ　ＣＢｒ－ｅ５、ＡＡＶ　ＣＢｒ－Ｅ６、ＡＡＶＣＢｒ－Ｅ７、ＡＡＶ　ＣＢｒ－Ｅ８、ＡＡＶ　ＣＨｔ－１、ＡＡＶ　ＣＨｔ－２、ＡＡＶ　ＣＨｔ－３、ＡＡＶ　ＣＨｔ－６．１、ＡＡＶ　ＣＨｔ－６．１０、ＡＡＶＣＨｔ－６．５、ＡＡＶ　ＣＨｔ－６．６、ＡＡＶ　ＣＨｔ－６．７、ＡＡＶ　ＣＨｔ－６．８、ＡＡＶ　ＣＨｔ－Ｐ１、ＡＡＶ　ＣＨｔ－Ｐ２、ＡＡＶ　ＣＨｔ－Ｐ５、ＡＡＶ　ＣＨｔ－Ｐ６、ＡＡＶ　ＣＨｔ－Ｐ８、ＡＡＶ　ＣＨｔ－Ｐ９、ＡＡＶ　ＣＫｄ－１、ＡＡＶ　ＣＫｄ－１０、ＡＡＶ　ＣＫｄ－２、ＡＡＶ　ＣＫｄ－３、ＡＡＶＣＫｄ－４、ＡＡＶ　ＣＫｄ－６、ＡＡＶ　ＣＫｄ－７、ＡＡＶ　ＣＫｄ－８、ＡＡＶ　ＣＫｄ－Ｂ１、ＡＡＶ　ＣＫｄ－Ｂ２、ＡＡＶ　ＣＫｄ－Ｂ３、ＡＡＶ　ＣＫｄ－Ｂ４、ＡＡＶ　ＣＫｄ－Ｂ５、ＡＡＶ　ＣＫｄ－Ｂ６、ＡＡＶ　ＣＫｄ－Ｂ７、ＡＡＶ　ＣＫｄ－Ｂ８、ＡＡＶ　ＣＫｄ－Ｈ１、ＡＡＶ　ＣＫｄ－Ｈ２、ＡＡＶ　ＣＫｄ－Ｈ３、ＡＡＶ　ＣＫｄ－Ｈ４、ＡＡＶ　ＣＫｄ－Ｈ５、ＡＡＶ　ＣＫｄ－Ｈ６、ＡＡＶ　ＣＫｄ－Ｎ３、ＡＡＶ　ＣＫｄ－Ｎ４、ＡＡＶ　ＣＫｄ－Ｎ９、ＡＡＶ　ＣＬｇ－Ｆ１、ＡＡＶ　ＣＬｇ－Ｆ２、ＡＡＶ　ＣＬｇ－Ｆ３、ＡＡＶ　ＣＬｇ－Ｆ４、ＡＡＶ　ＣＬｇ－Ｆ５、ＡＡＶ　ＣＬｇ－Ｆ６、ＡＡＶ　ＣＬｇ－Ｆ７、ＡＡＶ　ＣＬｇ－Ｆ８、ＡＡＶ　ＣＬｖ－１、ＡＡＶ　ＣＬｖ１－１、ＡＡＶ　Ｃｌｖ１－１０、ＡＡＶ　ＣＬｖ１－２、ＡＡＶ　ＣＬｖ－１２、ＡＡＶ　ＣＬｖ１－３、ＡＡＶ　ＣＬｖ－１３、ＡＡＶ　ＣＬｖ１－４、ＡＡＶ　Ｃｌｖ１－７、ＡＡＶ　Ｃｌｖ１－８、ＡＡＶ　Ｃｌｖ１－９、ＡＡＶ　ＣＬｖ－２、ＡＡＶ　ＣＬｖ－３、ＡＡＶ　ＣＬｖ－４、ＡＡＶ　ＣＬｖ－６、ＡＡＶ　ＣＬｖ－８、ＡＡＶ　ＣＬｖ－Ｄ１、ＡＡＶ　ＣＬｖ－Ｄ２、ＡＡＶ　ＣＬｖ－Ｄ３、ＡＡＶ　ＣＬｖ－Ｄ４、ＡＡＶ　ＣＬｖ－Ｄ５、ＡＡＶ　ＣＬｖ－Ｄ６、ＡＡＶ　ＣＬｖ－Ｄ７、ＡＡＶ　ＣＬｖ－Ｄ８、ＡＡＶ　ＣＬｖ－Ｅ１、ＡＡＶ　ＣＬｖ－Ｋ１、ＡＡＶ　ＣＬｖ－Ｋ３、ＡＡＶ　ＣＬｖ－Ｋ６、ＡＡＶ　ＣＬｖ－Ｌ４、ＡＡＶ　ＣＬｖ－Ｌ５、ＡＡＶ　ＣＬｖ－Ｌ６、ＡＡＶ　ＣＬｖ－Ｍ１、ＡＡＶ　ＣＬｖ－Ｍ１１、ＡＡＶ　ＣＬｖ－Ｍ２、ＡＡＶ　ＣＬｖ－Ｍ５、ＡＡＶ　ＣＬｖ－Ｍ６、ＡＡＶ　ＣＬｖ－Ｍ７、ＡＡＶ　ＣＬｖ－Ｍ８、ＡＡＶ　ＣＬｖ－Ｍ９、ＡＡＶ　ＣＬｖ－Ｒ１、ＡＡＶ　ＣＬｖ－Ｒ２、ＡＡＶ　ＣＬｖ－Ｒ３、ＡＡＶ　ＣＬｖ－Ｒ４、ＡＡＶ　ＣＬｖ－Ｒ５、ＡＡＶ　ＣＬｖ－Ｒ６、ＡＡＶ　ＣＬｖ－Ｒ７、ＡＡＶ　ＣＬｖ－Ｒ８、ＡＡＶ　ＣＬｖ－Ｒ９、ＡＡＶ　ＣＳｐ－１、ＡＡＶ　ＣＳｐ－１０、ＡＡＶ　ＣＳｐ－１１、ＡＡＶ　ＣＳｐ－２、ＡＡＶ　ＣＳｐ－３、ＡＡＶ　ＣＳｐ－４、ＡＡＶ　ＣＳｐ－６、ＡＡＶ　ＣＳｐ－７、ＡＡＶＣＳｐ－８、ＡＡＶ　ＣＳｐ－８．１０、ＡＡＶ　ＣＳｐ－８．２、ＡＡＶ　ＣＳｐ－８．４、ＡＡＶ　ＣＳｐ－８．５、ＡＡＶ　ＣＳｐ－８．６、ＡＡＶ　ＣＳｐ－８．７、ＡＡＶ　ＣＳｐ－８．８、ＡＡＶ　ＣＳｐ－８．９、ＡＡＶ　ＣＳｐ－９、ＡＡＶ．ｈｕ．４８Ｒ３、ＡＡＶ．ＶＲ－３５５、ＡＡＶ３Ｂ、ＡＡＶ４、ＡＡＶ５、ＡＡＶＦ１／ＨＳＣ１、ＡＡＶＦ１１／ＨＳＣ１１、ＡＡＶＦ１２／ＨＳＣ１２、ＡＡＶＦ１３／ＨＳＣ１３、ＡＡＶＦ１４／ＨＳＣ１４、ＡＡＶＦ１５／ＨＳＣ１５、ＡＡＶＦ１６／ＨＳＣ１６、ＡＡＶＦ１７／ＨＳＣ１７、ＡＡＶＦ２／ＨＳＣ２、ＡＡＶＦ３／ＨＳＣ３、ＡＡＶＦ４／ＨＳＣ４、ＡＡＶＦ５／ＨＳＣ５、ＡＡＶＦ６／ＨＳＣ６、ＡＡＶＦ７／ＨＳＣ７、ＡＡＶＦ８／ＨＳＣ８、ＡＡＶＦ９／ＨＳＣ９、ＰＨＰ．Ｂ（ＡＡＶ－ＰＨＰ．Ｂ）、ＰＨＰ．Ａ（ＡＡＶ．ＰＨＰ．Ａ）、Ｇ２Ｂ－２６、Ｇ２Ｂ－１３、ＴＨ１．１－３２、ＴＨ１．１－３５、ＡＡＶＰＨＰ．Ｂ２、ＡＡＶＰＨＰ．Ｂ３、ＡＡＶＰＨＰ．Ｎ／ＰＨＰ．Ｂ－ＤＧＴ、ＡＡＶＰＨＰ．Ｂ－ＥＳＴ、ＡＡＶＰＨＰ．Ｂ－ＧＧＴ、ＡＡＶＰＨＰ．Ｂ－ＡＴＰ、ＡＡＶＰＨＰ．Ｂ－ＡＴＴ－Ｔ、ＡＡＶＰＨＰ．Ｂ－ＤＧＴ－Ｔ、ＡＡＶＰＨＰ．Ｂ－ＧＧＴ－Ｔ、ＡＡＶＰＨＰ．Ｂ－ＳＧＳ、ＡＡＶＰＨＰ．Ｂ－ＡＱＰ、ＡＡＶＰＨＰ．Ｂ－ＱＱＰ、ＡＡＶＰＨＰ．Ｂ－ＳＮＰ

（３）、ＡＡＶＰＨＰ．Ｂ－ＳＮＰ、ＡＡＶＰＨＰ．Ｂ－ＱＧＴ、ＡＡＶＰＨＰ．Ｂ－ＮＱＴ、ＡＡＶＰＨＰ．Ｂ－ＥＧＳ、ＡＡＶＰＨＰ．Ｂ－ＳＧＮ、ＡＡＶＰＨＰ．Ｂ－ＥＧＴ、ＡＡＶＰＨＰ．Ｂ－ＤＳＴ、ＡＡＶＰＨＰ．Ｂ－ＤＳＴ、ＡＡＶＰＨＰ．Ｂ－ＳＴＰ、ＡＡＶＰＨＰ．Ｂ－ＰＱＰ、ＡＡＶＰＨＰ．Ｂ－ＳＱＰ、ＡＡＶＰＨＰ．Ｂ－ＱＬＰ、ＡＡＶＰＨＰ．Ｂ－ＴＭＰ、ＡＡＶＰＨＰ．Ｂ－ＴＴＰ、ＡＡＶＰＨＰ．Ｓ／Ｇ２Ａ１２、ＡＡＶＧ２Ａ１５／Ｇ２Ａ３、ＡＡＶＧ２Ｂ４、ＡＡＶＧ２Ｂ５、ＡＡＶＤＪ８及びその変異体を含むが、これらに限定されない。

【００５６】

幾つかの実施形態において、上記ＡＡＶカプシドは、修飾又は変異されたものであってもよく、例えば、Ｙ２５２Ｆ、Ｙ２７２Ｆ、Ｙ４４４Ｆ、Ｙ５００Ｆ、Ｙ７００Ｆ、Ｙ７０４Ｆ、Ｙ７３０Ｆ、Ｙ２７５Ｆ、Ｙ２８１Ｆ、Ｙ５０８Ｆ、Ｙ５７６Ｆ、Ｙ６１２Ｇ、Ｙ６７３Ｆ及びＹ７２０Ｆのうちの１つ又は複数の変異を含み、例えば、Ｆ１２９Ｌ、Ｄ４１８Ｅ、Ｋ５３１Ｅ、Ｌ５８４Ｆ、Ｖ５９８Ａ及びＨ６４２Ｎのうちの１つ又は複数の変異を含み、例えば、ＡＡＶ２の２５２、２７２、４４４、５００、７００、７０４及び７３０位のＴｙｒ残基のうちの少なくとも１つが例えば、Ｐｈｅ残基で置換され、例えば、ＡＡＶ２カプシドにＮ５８７Ａ、Ｅ５４８Ａ又はＮ７０８Ａ変異が含まれ、例えば、ＡＡＶ９カプシドにＴ４４６Ｆ変異が含まれ、例えば、ＡＡＶカプシドにＶ７０８Ｋ変異が含まれ、例えば、上記ＡＡＶカプシドは、３９０～６２７位のアミノ酸（ＶＰ１番号）に変異を有するＡＡＶ９カプシドライブラリーにより産生される。

【００５７】

本開示は、ＷＯ２０１８２３２０５５（例えば、その表１）、ＷＯ２００５０３３２１、ＷＯ２０１５１６８６６６、ＷＯ２０１５１２１５０１、ＷＯ２０１５０３８９５８、ＷＯ２０１６０６５００１、ＷＯ２０１６１３０５８９、ＷＯ２０１６０４９２３０、ＷＯ２０１６１３４３７５、ＷＯ２０１７１００６７１、ＷＯ２０１７０８３７２２、ＷＯ２０１７０１５１０２、ＷＯ２０１７０５８８９２、ＷＯ２０１７０６６７６４、ＵＳ９５４６１１２、ＵＳ７１９８９５１、ＵＳ９２３３１３１、ＵＳ６１５６３０３、ＵＳ９６２４２７４、ＵＳ９４７５８４５、ＵＳ８７３４８０９、ＵＳ２０１３０２２４８３６、ＵＳ２０１４０３５９７９９、ＵＳ２０１５０３１５６１２、ＵＳ２０１５０３７６２４０、ＵＳ２０１５０１５９１７３、ＵＳ２０１５０３７６６０７、ＵＳ２０１５０２３８５５０、ＵＳ２０１６０３６９２９８、ＵＳ２０１６０３６１４３９、ＵＳ２０１７０１４５４０５、及びＮＰｕｌｉｃｈｅｒｌａら（ＭｏｌｅｃｕｌａｒＴｈｅｒａｐｙ１９（６）：１０７０－１０７８（２０１１））におけるＡＡＶカプシドの全てを組み込んでいる。幾つかの具体的な実施形態において、本開示に使用されるＡＡＶカプシドは、上記の従来技術におけるＡＡＶ２及びＡＡＶ９カプシドである。

【００５８】

幾つかの実施形態において、上記ＡＡＶカプシドは、工学的に改変されたものであり、例えば、２種又はそれ以上の親血清型由来のハイブリッドＡＡＶカプシドである。例えば、上記ＡＡＶカプシドは、ＡＡＶ２とＡＡＶ９由来の配列を含むＡＡＶ２Ｇ９であってもよい。ここで、ＵＳ２０１６００１７００５におけるＡＡＶ２Ｇ９の配列が全て組み込まれている。

【００５９】

幾つかの実施形態において、上記ＡＡＶカプシドは、例えば、配列番号４１若しくは４２で示されるアミノ酸配列を含むＡＡＶ２又はＡＡＶ９カプシドである。

【００６０】

幾つかの実施形態において、コードする異種有効負荷以外、ＡＡＶ粒子は、任意の天然に存在する及び／又は組換えのＡＡＶカプシドのヌクレオチド配列又は変異体のベクターゲノムの全部若しくは一部を含んでもよい。

【００６１】

幾つかの実施形態において、ＡＡＶ粒子は、複製欠損性のもの（例えば、ベクターゲノムに機能的Ｒｅｐ及びＣａｐタンパク質をコードする配列がないもの）であってもよい。

幾つかの具体的な実施形態において、上記複製欠損性のＡＡＶ粒子は、親コード配列の大部分又は全てを欠き、且つ実質的に１つ若しくは２つのＡＡＶ　ＩＴＲ配列及び細胞、組織、器官又は生体への送達のための関心ポリヌクレオチドのみを持っていてもよい。

【００６２】

幾つかの実施形態において、ＡＡＶ粒子は組換えＡＡＶ（ｒＡＡＶ）粒子であってもよい。

【００６３】

幾つかの実施形態において、ＡＡＶ粒子は、一本鎖ＡＡＶ粒子（例えば、ｓｓＡＡＶ）、自己相補的なＡＡＶ粒子（例えば、ｓｃＡＡＶ）から選ばれてもよい。ｓｃＡＡＶは、第２の鎖合成をスキップすることによって細胞において急速な発現が達成される。

【００６４】

幾つかの実施形態において、ＡＡＶ粒子は、配列番号１３～２５の何れか１つで示される配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するポリヌクレオチドで包まれる。

【００６５】

幾つかの実施形態において、ＡＡＶ粒子は、配列番号１３～２５の何れか１つで示される配列を含むポリヌクレオチドで包まれる。

【００６６】

調節エレメント

本開示の上記の何れか１つのポリヌクレオチド又はＡＡＶ粒子のベクターゲノム（又はウイルスゲノム）は、有効負荷における標的遺伝子（例えば、ＡＡＤＣ、ＧＤＮＦ）の複製・転写・翻訳が可能になるように、少なくとも１つの調節エレメントを含む。

【００６７】

幾つかの実施形態において、上記調節エレメントは、転写開始及び／又は終結のための配列、プロモーター及び／又はエンハンサー配列、効率的なＲＮＡプロセシングシグナル（例えば、スプライシングとポリアデニル化シグナル）、細胞質ｍＲＮＡを安定化する配列、翻訳効率を増強する配列（例えば、Ｋｏｚａｋ共通配列）、タンパク質の安定性を増強する配列、及び／又はタンパク質の加工及び／又は分泌を増強する配列を含むが、これらに限定されない。例示的な調節エレメントは、プロモーター、エンハンサー、イントロン、内因性ｍｉＲＮＡ、転写後調節エレメント（ＰＲＥ）、ポリアデニル化（ＰｏｌｙＡ）シグナル配列、上流エンハンサー（ＵＳＥ）を含むが、これらに限定されない。

【００６８】

幾つかの実施形態において、下記調節エレメント（例えば、プロモーター）は、有効負荷が標的組織（例えば、対象の脳（例えば、線条体、黒質））で一定期間発現されるように駆動する。例えば、１、２、３、４、５、６、７日間、１、２、３、４週間、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２ヶ月間、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、２０、３０、４０、５０、６０年間又はそれ以上である。また、例えば、１～２週間、１～３週間、１～４週間、１～２ヶ月間、１～４ヶ月間、１～６ヶ月間、２～６ヶ月間、３～６ヶ月間、３～９ヶ月間、４～８ヶ月間、６～１２ヶ月間、１～２年間、１～５年間、２～５年間、３～６年間、３～８年間、４～８年間、５～１０年間、１０～２０年間、１０～３０年間、２０～４０年間、２０～５０年間、又は対象の全生涯である。

【００６９】

逆位末端反復（ＩＴＲ）

本開示の上記の何れか１つのポリヌクレオチド又はＡＡＶ粒子のベクターゲノム（又はウイルスゲノム）は、少なくとも１つのＩＴＲを含み、例えば、それぞれ５’と３’末端の有効負荷の側方にある２つのＩＴＲを有する。

【００７０】

幾つかの実施形態において、ＩＴＲは複製起点機能を有する。

【００７１】

幾つかの実施形態において、ＩＴＲは、相補的で対称的に配列可能な配列領域を含む。

【００７２】
幾つかの実施形態において、ＩＴＲは、天然に存在するポリヌクレオチド配列又は組換え由来のポリヌクレオチド配列からなってもよい。
【００７３】
幾つかの実施形態において、ＩＴＲは、カプシドと同一又は異なる血清型に由来してもよい。幾つかの実施形態において、５’ＩＴＲ及び３’ＩＴＲは、同一の血清型に由来してもよく、異なる血清型に由来してもよい。例えば、５’ＩＴＲ及び３’ＩＴＲは、両方ともＡＡＶ２に由来し、又は両方ともＡＡＶ９に由来する。また、例えば、５’ＩＴＲは、配列番号２６で示される配列を含み、及び／又は３’ＩＴＲは、配列番号３１で示されるヌクレオチド配列を含む。
【００７４】
幾つかの実施形態において、各ＩＴＲの長さは、約１００～約１５０ヌクレオチドであってもよく、例えば、１００～１０５ヌクレオチド、１０６～１１０ヌクレオチド、１１１～１１５ヌクレオチド、１１６～１２０ヌクレオチド、１２１～１２５ヌクレオチド、１２６～１３０ヌクレオチド、１３１～１３５ヌクレオチド、１３６～１４０ヌクレオチド、１４１～１４５ヌクレオチド又は１４６～１５０ヌクレオチドである。一実施形態において、ＩＴＲの長さは、１４０～１４２ヌクレオチド、例えば、１４１ヌクレオチドである。ＩＴＲの長さの非限定的な実例は、長さが１０２、１４０、１４１、１４２、１４５ヌクレオチド、及びそれらに対して少なくとも９５％の同一性を有するヌクレオチドである。
【００７５】
<u>プロモーター</u>
本開示の上記の何れか１つのポリヌクレオチド又はＡＡＶ粒子のベクターゲノム（又はウイルスゲノム）は、少なくとも１つのプロモーターを含み、種特異的、誘導型、組織特異的又は細胞周期特異的なプロモーターを含むが、これらに限定されない。
【００７６】
幾つかの実施形態において、プロモーターは、ＡＡＶ粒子のベクターゲノムの有効負荷においてコードされるタンパク質又はポリペプチド（例えば、ＡＡＤＣ及び／又はＧＤＮＦ）の発現を駆動する。
【００７７】
幾つかの実施形態において、プロモーターは、標的組織特異性又は指向性のものであり、例えば、神経組織において有効負荷を発現可能なプロモーターである。
【００７８】
幾つかの実施形態において、プロモーターは、ウイルスプロモーター、植物プロモーター、哺乳類プロモーター、ヒトプロモーターであってもよい。
【００７９】
幾つかの実施形態において、プロモーターは、ＣＭＶ、ＣＢＡ（誘導体ＣＡＧ、ＣＢｈなどを含む）、ＥＦ－１α、ＰＧＫ、ＵＢＣ、ＲＳＶ、ＥＦＳ、ＥＦ１、ＧＵＳＢ（ｈＧＢｐ）、ＵＣＯＥ（ＨＮＲＰＡ２Ｂ１－ＣＢＸ３のプロモーター）、ＮＳＥ、Ｓｙｎａｐｓｉｎ、ＭｅＣＰ２、ＭｅＰ４１８、ＭｅＰ４２６、ＶＭＤ２、ＭＲＨＯ、ＴＲＥ、Ａｃ５、Ｐｏｌｙｈｅｄｒｉｎ、ＣａＭＫＩＩａ、Ｇａｌｌ、ＴＥＦ１、ＧＤＳ、ＡＤＨｌ、Ｕｂｉ、ＧＦＡＰ又はＰＫＧプロモーターを含むが、これらに限定されず、且つニューロフィラメント軽鎖（ＮＦＬ）プロモーター、ニューロフィラメント重鎖（ＮＦＨ）プロモーター、ＳＣＮ８Ａプロモーター、フラタキシン（ＦＸＮ）プロモーター（又は、ＦＲＤＡプロモーターという）、Ｈ１プロモーター、ＲＮＡ　ｐｏｌ　ＩＩＩプロモーター（例えば、Ｕ６又はＨ１）、核内低分子ＲＮＡ（ＵＬＢ又はＵＬＡ）プロモーターから選ばれてもよい。幾つかの実施形態において、プロモーターは、肝臓又は骨格筋プロモーターであり、肝臓プロモーターは、例えば、ヒトα－１－抗トリプシン（ｈＡＡＴ）及びチロキシン結合グロブリン（ＴＢＧ）であり、骨格筋プロモーターは、例えば、デスミン、ＭＣＫ又は合成されたＣ５－１２である。

【００８０】
幾つかの実施形態において、本開示に係るＡＡＶベクターゲノムは、２つのプロモーターを含み、例えば、配列がそれぞれ配列番号３５及び２８で示されるＣＭＶ及びＣＢＡプロモーターであり、また、例えば、ＥＦ１αプロモーター及びＣＭＶプロモーター、又は上記プロモーターの何れか２つをペアにしたものである。
【００８１】
幾つかの実施形態において、プロモーターは、発現をある細胞型に限定することができる組織特異的発現エレメントであり、筋肉特異的プロモーター、Ｂ細胞プロモーター、単球プロモーター、白血球プロモーター、マクロファージプロモーター、膵腺房細胞プロモーター、内皮細胞プロモーター、肺組織プロモーター、アストロサイトプロモーター又は神経系プロモーターを含むが、これらに限定されず、発現をニューロン、アストロサイト又は乏突起膠細胞に限定するために使用可能である。
【００８２】
幾つかの実施形態において、プロモーターは、ニューロン組織特異的発現エレメント、ニューロン特異的エノラーゼ（ＮＳＥ）、血小板由来成長因子（ＰＤＧＦ）、血小板由来成長因子Ｂ鎖（ＰＤＧＦ－β）、シナプシン（Ｓｙｎ）、メチル化ＣｐＧ結合タンパク質２（ＭｅＣＰ２）、Ca^{2+}／カルモデュリン依存性タンパク質キナーゼＩＩ（ＣａＭＫＩＩ）、メタボトロピック型グルタミン酸受容体２（ｍＧｌｕＲ２）、ニューロフィラメント軽鎖（ＮＦＬ）又は重鎖（ＮＦＨ）、β－グロビンミニ遺伝子ｎβ２、プレプロエンケファリン（ＰＰＥ）、エンケファリン（Ｅｎｋ）及び興奮性アミノ酸輸送体２（ＥＡＡＴ２）プロモーターを含むが、これらに限定されない。アストロサイトの組織特異的発現エレメントの非限定的な実例は、グリア繊維性酸性タンパク質（ＧＦＡＰ）及びＥＡＡＴ２プロモーターを含む。乏突起膠細胞の組織特異的発現エレメントの非限定的な実例は、ミエリン塩基性タンパク質（ＭＢＰ）プロモーターを含む。
【００８３】
幾つかの実施形態において、プロモーターは、上記プロモーターの切断体又は変異体であり、長さが１ｋｂ未満であり、例えば、２００～３００、２００～４００、３００～４００、２００～５００、２００～６００又はそれ以上の長さである。
【００８４】
幾つかの実施形態において、プロモーターは、同一又は異なる開始又は親プロモーターの２種又はそれ以上の成分の組み合わせであってもよく、例えば、ＣＭＶとＣＢＡである。
【００８５】
<u>エンハンサー</u>
本開示の上記の何れか１つのポリヌクレオチド又はＡＡＶ粒子のベクターゲノム（又はウイルスゲノム）は、少なくとも１つのエンハンサーを含み、種特異的、誘導型、組織特異的又は細胞周期特異的なエンハンサーを含むが、これらに限定されない。
【００８６】
幾つかの実施形態において、エンハンサーは、標的組織特異性又は指向性のものであり、例えば、神経組織において有効負荷の発現を調節可能なエンハンサーである。
【００８７】
幾つかの実施形態において、エンハンサーは、ウイルスエンハンサー、植物エンハンサー、哺乳類エンハンサー、ヒトエンハンサーであってもよく、又はそれらに由来してもよい。
【００８８】
幾つかの実施形態において、上記エンハンサーは、プロモーターの上流又は下流に位置し、プロモーターと操作可能に連結することができる。上記エンハンサーが存在する場合は、上記エンハンサーが存在しない場合に比べて、標的遺伝子（例えば、ＡＡＤＣ及び／又はＧＤＮＦ）の発現が少なくとも２０％、少なくとも５０％、少なくとも８０％、少なくとも１００％、少なくとも数倍（１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０倍若しく

はそれ以上を含む）増強される。
【００８９】
幾つかの実施形態において、上記エンハンサーは、ＥＦ－ｌα、Ｕｂｃ、ｈｕｍａｎｂ－ａｃｔｉｎ、ＣＡＧ、ＴＲＥ、Ａｃ５、Ｐｏｌｙｈｅｄｒｉｎ、ＣａＭＫＩＩａ、Ｇａｌｌ、ＴＥＦ１、ＧＤＳ、ＡＤＨ１、Ｕｂｉ及びα－１－ａｎｔｉｔｒｙｐｓｉｎ（ｈＡＡＴ）、又は上記エンハンサーの変異体若しくは断片を含むが、これらに限定されない。幾つかの実施形態において、上記エンハンサーは、ＩＲＢＰ、ＲＳＶ又はＣＭＶエンハンサー、又はその変異体若しくは断片から選ばれる。
【００９０】
幾つかの実施形態において、上記エンハンサーは、配列番号２７若しくは３７で示されるエンハンサー又はその変異体若しくは断片を含み、或いはそれらである。
【００９１】
<u>イントロン</u>
本開示の上記の何れか１つのポリヌクレオチド又はＡＡＶ粒子のベクターゲノム（又はウイルスゲノム）は、イントロン又はその一部を含んでもよく、
幾つかの実施形態において、上記イントロンは、ＭＶＭ（６７－９７ｂｐ）、Ｆ．ＩＸ切断のイントロン１（約３００ｂｐ）、β－グロブリンＳＤ／免疫グロブリン重鎖スプライシング受容体（約２５０ｂｐ）、アデノウイルススプライシングドナー／免疫グロブリンスプライシング受容体（約５００ｂｐ）、ＳＶ４０後期スプライシングドナー／スプライシング受容体（１９Ｓ／１６Ｓ）（１８０ｂｐ）及びハイブリッドアデノウイルススプライシングドナー／ＩｇＧスプライシング受容体（約２３０ｂｐ）、ｈｅｍｏｇｌｏｂｉｎイントロン、ハイブリッドイントロン、β－グロブリン（β－ｇｌｏｂｉｎ）イントロン、又は上記イントロンの変異体若しくは断片を含むが、これらに限定されない。
【００９２】
幾つかの実施形態において、上記イントロンの長さは１００～８００ヌクレオチドであり、例えば、約１００、約２００、約３００、約４００、約５００、約６００ヌクレオチド、また、例えば、２００～２５０、２００～３００、１００～２００、３００～５００、５００～６００、４００～６００、１００～２００ヌクレオチドである。
【００９３】
幾つかの実施形態において、本開示の技術案におけるイントロンは、ｈｙｂｒｉｄ ｉｎｔｒｏｎ、β－グロブリン ｉｎｔｒｏｎから選ばれ、その配列がそれぞれ配列番号２９と３８で示される。
【００９４】
<u>非翻訳領域（ＵＴＲ）</u>
本開示の上記の何れか１つのポリヌクレオチド又はＡＡＶ粒子のベクターゲノム（又はウイルスゲノム）は、ポリヌクレオチドの安定性とタンパク質の産生を調整（例えば、増減又は低減）するために、５’ＵＴＲ及び／又は３’ＵＴＲから選ばれる非翻訳領域（ＵＴＲ）を含んでもよい。典型的には、５’ＵＴＲは、転写開始部位で開始して開始コドンで終結され、３’ＵＴＲは、終結コドンの直後から転写終結シグナルまでである。上記ＵＴＲは、野生型、その変異体又は人工ＵＴＲであってもよい。
【００９５】
幾つかの実施形態において、５’ＵＴＲは、Ｋｏｚａｋ配列を含む。別の幾つかの実施形態において、５’ＵＴＲは、Ｋｏｚａｋ配列を含まない。
【００９６】
幾つかの実施形態において、３’ＵＴＲはＡＵを豊富に含む。幾つかの実施形態において、３’ＵＴＲは、例えばｃ－ＭｙｃとＭｙｏＤが挙げられるが、これらに限定されず、Ｕを豊富に含む領域に複数のＡＵＵＵＡモチーフの分散コピーが含まれるタイプＩ ＡＲＥと、例えばＧＭ－ＣＳＦとＴＮＦ－ａが挙げられるが、これらに限定されず、２つ又は複数の重複したＵＵＡＵＵＵＡ（Ｕ／Ａ）（Ｕ／Ａ）九量体を有するタイプＩＩ ＡＲＥと、例えばｃ－Ｊｕｎと筋形成タンパク質が挙げられるが、これらに限定されないタイプ

ＩＩＩ　ＡＲＥＳとから選ばれる。

【００９７】

幾つかの実施形態において、３’ＵＴＲは、ポリアデニル化配列（ＰｏｌｙＡ）の付加をテンプレート化するために、オリゴ（ｄＴ）配列を含んでもよい。

【００９８】

ポリアデニル化配列（ＰｏｌｙＡ）

本開示の上記の何れか１つのポリヌクレオチド又はＡＡＶ粒子のベクターゲノム（又はウイルスゲノム）は、ＰｏｌｙＡをコードする配列を含んでもよく、上記ＰｏｌｙＡは、タンパク質翻訳が行われるように、野生型、その変異体又は修飾されたＰｏｌｙＡであってもよい。

【００９９】

幾つかの実施形態において、上記のＰｏｌｙＡをコードする配列は、有効負荷コード配列の３’末端と３’ＩＴＲの５’末端との間にある。

【０１００】

幾つかの実施形態において、上記のＰｏｌｙＡをコードする配列の長さは０～５００ヌクレオチドであり、例えば、約７５、約１００、約１１０、約１２０、約１５０、約１６０、約２００、約３００ヌクレオチド、また、例えば、５０～１００、５０～１５０、５０～１６０、５０～２００、６０～１００、６０～１５０、６０～１６０、６０～２００、７０～１００、７０～１５０、７０～１６０、７０～２００、８０～１００、８０～１５０、８０～１６０、８０～２００、９０～１００、９０～１５０、９０～１６０、９０～２００である。

【０１０１】

幾つかの実施形態において、上記コードＰｏｌｙＡは、連続的なＰｏｌｙＡ又は非連続的なＰｏｌｙＡをコードすることができる。非連続的なＰｏｌｙＡをコードする場合、上記コード配列は、他のヌクレオチドにより中断されたり、単離されたりすることが可能である。例えば、上記ｐｏｌｙＡは、少なくとも２つの６０アデニル酸断片を有し、上記少なくとも２つの６０アデニル酸断片は、１０～９０ヌクレオチドを含む配列により単離される。

【０１０２】

幾つかの実施形態において、本開示の技術案におけるＰｏｌｙＡをコードする配列又はｐｏｌｙＡは、β－グロブリン　ｐｏｌｙＡ、ＳＶ４０　ｐｏｌｙＡ、ｂＧＨ　ｐｏｌｙＡ、ＰＡ７５　ｐｏｌｙＡ、ＭｅＣＰ２　ｐｏｌｙＡ、ＲＤＨ１　ｐｏｌｙＡ、ＢＧＨ　ｐｏｌｙＡ、ＳＰＡ４９　ｐｏｌｙＡ、ｓＮＲＰ－ＴＫ６５　ｐｏｌｙＡ、ｓＮＲＰ　ｐｏｌｙＡ、ＴＫ６５　ｐｏｌｙＡ、又は上記ＰｏｌｙＡの変異体若しくは断片から選ばれる。

【０１０３】

幾つかの実施形態において、本開示の技術案における配列番号３２と３６で示されるｐｏｌｙＡ又はその変異体若しくは断片である。

【０１０４】

ここで、ＷＯ２０１６００５３２４、ＷＯ２０１６００５００４、ＷＯ２０１６０９１３９１、ＷＯ２０１９０３６５１３、ＷＯ２０２００７４６４２におけるｐｏｌｙＡ又はそのコード配列が全て組み込まれており、それらは、すべて本開示の技術案に使用可能である。

【０１０５】

フィラー配列

本開示の上記の何れか１つのポリヌクレオチド又はＡＡＶ粒子のベクターゲノム（又はウイルスゲノム）は、ベクターゲノムの長さがパッケージングに最適なサイズになるように、例えば、ベクターゲノムの長さが約２．３ｋｂ、約４．６ｋｂ、約４．７ｋｂ又は約５．１ｋｂになるように、フィラー配列を含んでもよい。

【０１０６】

幾つかの実施形態において、上記ベクターゲノムは一本鎖又は二本鎖ゲノムであり、パッケージング後のＡＡＶ粒子はｓｓＡＡＶ又はｓｃＡＡＶである。

【０１０７】

幾つかの実施形態において、１つのベクターゲノムは、１つ又は複数（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０個）のフィラー配列を含んでもよい。

【０１０８】

幾つかの実施形態において、フィラー配列は、複数の調節エレメントの間又はその中、例えば、２つのイントロンの間、５’ＩＴＲ配列の３’、５’ＩＴＲ配列の５’、３’ＩＴＲ配列の５’、３’ＩＴＲ配列の３’、及びプロモーター、イントロン、エンハンサー、ｐｏｌｙＡ、ポリクローナル部位（ＭＣＳ）領域、エクソンなどの領域の前又は後に位置してもよい。

【０１０９】

ｒＡＡＶ粒子の産生又は調製方法

本開示は、ｒＡＡＶ粒子を産生、調製及び／又は修飾する方法を提供する。ここで、ＷＯ２０００２８００４、ＷＯ２００１２３００１、ＷＯ２００４１１２７２７、ＷＯ２００５００５６１０、ＷＯ２００５０７２３６４、ＷＯ２０１３１２３５０３、ＷＯ２０１５１９１５０８及びＵＳ２０１３０１９５８０１におけるｒＡＡＶ粒子の産生、調製及び／又は修飾方法が全て組み込まれている。上記ｒＡＡＶ粒子は、送達効率を増強する特性を有することが可能であり、効率的にパッケージングすることができ、高頻度及び最小の毒性で標的細胞（例えば、哺乳類又はヒト細胞）にうまく感染することができる。

【０１１０】

幾つかの実施形態において、本開示に係る任意のポリヌクレオチド又はベクターゲノム（又はウイルスゲノム）又はベクターをＡＡＶカプシドにパッケージングすることを含むｒＡＡＶ粒子の産生方法を提供する。幾つかの具体的な実施形態において、１）バキュロウイルスベクターとウイルス構築物ベクター及び／又はＡＡＶ有効負荷構築物ベクターをコンピテント細胞に共トランスフェクションするステップと、２）得られたウイルス構築物発現ベクター及びＡＡＶ有効負荷構築発現ベクターを単離してそれぞれウイルス複製細胞にトランスフェクションするステップと、３）得られた有効負荷及びウイルス構築物発現ベクター又はＡＡＶ有効負荷構築物発現ベクターを含むウイルス構築物粒子を単離して精製するステップと、４）ＡＡＶ有効負荷及びウイルス構築物発現ベクター又はＡＡＶ有効負荷構築物発現ベクターを含むウイルス構築物粒子の両方をウイルス複製細胞に共トランスフェクションするステップと、５）ウイルスゲノムを含むＡＡＶ粒子を収集して精製するステップと、を含む。

【０１１１】

幾つかの実施形態において、ｒＡＡＶ粒子の産生方法を提供し、それは、

１）本開示に係る任意のポリヌクレオチド又はベクターゲノム（又はウイルスゲノム）又はベクター、及びＲｅｐとＣａｐ遺伝子を発現する構築物と補助構築物（補助機能を実現するため）を同時に哺乳動物細胞（例えば、ＨＥＫ２９３細胞）に共トランスフェクションするステップと、

２）ウイルスゲノムを含むｒＡＡＶ粒子を収集して精製するステップと、

を含む。

【０１１２】

幾つかの実施形態において、上記ｒＡＡＶ粒子のウイルスゲノムは、任意選択的に選択マーカーをコードする。選択マーカーは、細胞表面マーカー、例えば、細胞表面で発現する任意のタンパク質を含んでもよく、受容体ＣＤマーカー、レクチン、インテグリン又はその切断形態を含むが、これらに限定されない。

【０１１３】

幾つかの実施形態において、本開示におけるｒＡＡＶ粒子を産生するためのＡＡＶ産生システムを提供し、そのうち、上記産生システムは、

１）ＡＡＶカプシドをコードするポリヌクレオチド配列と、

２）本開示に係る任意のポリヌクレオチド又はベクターゲノム（又はウイルスゲノム）又はベクターと、
３）（ｂ）中のポリヌクレオチド又はベクターゲノム（又はウイルスゲノム）又はベクターのＡＡＶカプシドへのパッケージングを可能にする十分なＡＡＶ　ｒｅｐ機能及び補助機能と、
を含む。

【０１１４】

上記形態において、ＡＡＶカプシドは、上記本開示に係る任意のＡＡＶカプシド、例えば、ＡＡＶ１、ＡＡＶ２、ＡＡＶ３、ＡＡＶ４、ＡＡＶ５、ＡＡＶ６、ＡＡＶ７、ＡＡＶ８、ＡＡＶ９、ＡＡＶ９．４７、ＡＡＶ９（ｈｕ１４）、ＡＡＶ１０、ＡＡＶ１１、ＡＡＶ１２、ＡＡＶｒｈ８、ＡＡＶｒｈ１０、ＡＡＶ－ＤＪ又はＡＡＶ－ＤＪ８から選ばれる。

【０１１５】

幾つかの具体的な実施形態において、十分なＡＡＶ　ｒｅｐ機能及び補助機能は、パッケージング細胞により提供され、上記パッケージング細胞は、ｐＨｅｌｐｅｒ、ｐＲＣ９、ｐＧＯＩという３つのプラスミドを含んでもよい。

【０１１６】

幾つかの実施形態において、Ｒｅｐ遺伝子は、ＡＡＶゲノムの複製などの機能を調節する非構造タンパク質をコードし、Ｒｅｐ７８、Ｒｅｐ６８、Ｒｅｐ５２、Ｒｅｐ４０から選ばれてもよい。Ｒｅｐ７８及びＲｅｐ６８は通常、ｐ５プロモーターから転写されるが、Ｒｅｐ５２及びＲｅｐ４０は通常、ｐ１９プロモーターから転写される。Ｃａｐ遺伝子は、集合してウイルスのカプシドを形成する構造タンパク質ＶＰ１、ＶＰ２及び／又はＶＰ３をコードする。Ｃａｐ遺伝子は通常、ｐ４０プロモーターから転写される。

【０１１７】

幾つかの実施形態において、上記ＡＡＶ産生システムにより産生されるｒＡＡＶ粒子を提供する。

【０１１８】

細胞

本開示は、ＡＡＶをパッケージングすることができる細胞を提供し、上記細胞は、異種タンパク質の産生に適する任意の細胞である。

【０１１９】

幾つかの実施形態において、上記細胞は哺乳動物細胞であり、ＨＥＫ２９３、ＨＥＬＡ、ＣＨＯ、ＮＳＯ、ＳＰ２／０、ＰＥＲ．Ｃ６、ＶＥＲＯ、ＲＤ、ＢＨＫ、ＨＴ　１０８０、Ａ５４９、ＣＯＳ－７、ＡＲＰＥ－１９及びＭＲＣ－５を含むが、これらに限定されない。

【０１２０】

幾つかの実施形態において、上記細胞は昆虫細胞であり、ツマジロクサヨトウ、ショウジョウバエ（Ｄｒｏｓｏｐｈｉｌａ）細胞株、又はヒトスジシマカ（Ａｅｄｅｓａｌｂｏｐｉｃｔｕｓ）由来細胞株などの蚊細胞株に由来してもよく、Ｓｅ３０１、ＳｅＩＺＤ２１０９、ＳｅＵＣＲ１、Ｓｆ９、Ｓｆ９００＋、Ｓｆ２１、ＢＴＩ－ＴＮ－５Ｂ１－４、ＭＧ－１、Ｔｎ３６８、ＨｚＡｍ１、Ｈａ２３０２、Ｈｚ２Ｅ５、ＨｉｇｈＦｉｖｅ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ、ＣＡ、ＵＳＡ）、ＡＯ３８及びＢＭ－Ｎを含むが、これらに限定されない。

【０１２１】

医薬組成物

本開示は、予防又は治療有効量の活性成分（例えば、上記任意の本開示に係るポリヌクレオチド（ＡＡＤＣポリヌクレオチド及び／又はＧＤＮＦポリヌクレオチドを含む）又はｒＡＡＶ粒子）と、１種又は複数種の薬学的に許容される賦形剤と、を含む、医薬組成物を提供する。

【０１２２】

幾つかの実施形態において、上記医薬組成物は、単位用量あたり０．０１～９９重量％のポリヌクレオチド（ＡＡＤＣポリヌクレオチド及び／又はＧＤＮＦポリヌクレオチドを含む）又はｒＡＡＶ粒子を含んでもよい。別の幾つかの具体的な実施形態において、医薬組成物は、単位用量あたり０．１～１０×１０^{13}のＡＡＤＣ遺伝子コピー量、及び／又は０．１～１０×１０^{13}のＧＤＮＦ遺伝子コピー量を含む。

【０１２３】

幾つかの実施形態において、上記医薬組成物は配合剤を含んでもよく、上記配合剤は、生理食塩水、リポソーム、脂質ナノ粒子、ポリマー、ペプチド、タンパク質及びその組み合わせを含むが、これらに限定されない。上記配合剤は、薬理学分野で知られているか又は今後開発される任意の方法により調製することができる。

【０１２４】

幾つかの実施形態において、対象に転移又は移植するために、ｒＡＡＶ粒子を細胞にトランスフェクションしてもよい。

【０１２５】

幾つかの実施形態において、医薬組成物は、ポリヌクレオチドで包まれるｒＡＡＶ粒子を含み、上記ポリヌクレオチドは、配列番号１３～２５の何れか１つで示される配列に対して少なくとも９５％の同一性を有し、例えば、上記ポリヌクレオチドは、配列番号１３～２５の何れか１つで示される配列を含む。

【０１２６】

疾患を治療する方法及び製薬使用

本開示は、上記任意の本開示に係るポリヌクレオチド（ＡＡＤＣポリヌクレオチド及び／又はＧＤＮＦポリヌクレオチドを含む）、ｒＡＡＶ粒子、医薬組成物の、疾患又は症状の治療、緩和又は改善に用いられる方法又は使用を提供する。

【０１２７】

本開示は、上記任意のポリヌクレオチド、ｒＡＡＶ粒子、医薬組成物の、レボドパと併用して上記神経疾患又は症状を治療、緩和又は改善する方法又は使用を提供する。

【０１２８】

幾つかの実施形態において、レボドパと併用投与される上記本開示に係る任意のポリヌクレオチド、ｒＡＡＶ粒子、医薬組成物を提供する。

【０１２９】

幾つかの実施形態において、上記本開示に係る任意のポリヌクレオチド、ｒＡＡＶ粒子、医薬組成物と併用投与されるレボドパを提供する。

【０１３０】

幾つかの実施形態において、上記疾患又は症状は、ＡＡＤＣタンパク質欠損症によるか又は関連するものであり、及び／又は上記疾患又は症状は、ＧＤＮＦタンパク質欠損症によるか又は関連するものである。

【０１３１】

幾つかの実施形態において、上記疾患又は症状は、神経疾患又は症状、例えば、中枢神経系疾患又は症状である。上記中枢神経系の疾患又は症状は、脳の任意の部分（脳半球、間脳、脳干及び小脳を含む）又は脊髄に影響を与える疾患又は症状であってもよい。上記神経疾患又は症状は、神経筋疾患、リソソーム疾患、外傷、骨髄損傷、疼痛（神経因性疼痛を含む）、神経系がん、脱髄疾患、神経系自己免疫病、神経毒性症候群、睡眠病、遺伝性脳疾患及び発達ＣＮＳ病状を特徴とする疾患又は症状を含むが、これらに限定されない。本開示に係るポリヌクレオチド、ｒＡＡＶ粒子、医薬組成物は、それを必要とする対象における遺伝子産物のレベル及び／又は機能異常（例えば、タンパク質の欠損又は欠陥）による症状を緩和又は軽減し、或いは他の方式でそれを必要とする対象におけるＣＮＳ病状に利益を与えることができる。

【０１３２】

幾つかの実施形態において、上記疾患又は症状は神経疾患又は症状であり、アルツハイマー病（ＡＤ）、筋萎縮性側索硬化症（ＡＬＳ）、クロイツフェルト・ヤコブ病（Ｃｒｅ

ｕｔｚｆｅｌｄｔ－Ｊａｋｏｂ　Ｄｉｓｅａｓｅ、ＣＪＤ）、ハンチントン病（ＨＤ）、フリードライヒ失調症（ＦＡ）、パーキンソン病（ＰＤ）、多系統萎縮症（ＭＳＡ）、脊髄性筋萎縮症（ＳＭＡ）、多発性硬化症（ＭＳ）、原発性進行性失語、進行性核上性麻痺（ＰＳＰ）、認知症、脳がん、神経変性疾患、脳炎、てんかん、神経変性を引き起こす遺伝性脳病、網膜色素変性症（ＲＰ）、頭と脳の奇形、水頭症、脳卒中、プリオン病、乳児神経セロイドリポフスチン症（ＩＮＣＬ）（リソソームパルミトイルタンパク質チオエステラーゼ－１（ＰＰＴ１）の欠損による小児神経変性疾患など）を含むが、これらに限定されない。

【０１３３】

幾つかの実施形態において、上記疾患又は症状は、中枢神経系の成長と発達の障害に関連する疾患、即ち、神経発達症である。ある態様において、そのような神経発達症は、遺伝子変異により引き起こされ、脆弱Ｘ症候群（ＦＭＲ１遺伝子の変異による）、ダウン症候群（２１番染色体トリソミーによる）、Ｒｅｔｔ症候群、ウィリアムズ（Ｗｉｌｌｉａｍｓ）症候群、アンジェルマン（Ａｎｇｅｌｍａｎ）症候群、Ｓｍｉｔｈ－Ｍａｇｅｎｉｓ症候群、ＡＴＲ－Ｘ症候群、Ｂａｒｔｈ症候群、乳児期の免疫機能障碍及び／又は感染症、例えば、Ｓｙｄｅｎｈａｍ舞踏病、統合失調症、先天性トキソプラズマ症、先天性風疹症候群、代謝病（例えば、糖尿病とフェニールケトン尿）、栄養欠乏症及び／又は脳外傷、自閉症と自閉症スペクトラム症を含むが、これらに限定されない。

【０１３４】

幾つかの実施形態において、上記疾患又は症状は、中枢神経系における腫瘍であり、聴神経腫、星状細胞腫（グレードＩ、ＩＩ、ＩＩＩ及びＩＶ）、脊索腫、ＣＮＳリンパ腫、頭蓋咽頭腫、神経膠腫（例えば、脳幹神経膠腫、上衣腫、視神経神経膠腫、上衣下腫）、髄芽腫、髄膜腫、転移性脳腫瘍、乏突起膠腫、下垂体腫瘍、原始神経外胚葉腫瘍（ＰＮＥＴ）及びシュワン細胞腫を含むが、これらに限定されない。

【０１３５】

幾つかの実施形態において、上記疾患又は症状は、中枢神経系に神経系起源がある、運動及び／又は感覚症状を有する機能性神経障害であり、慢性疼痛、てんかん発作、言語障害、不随意運動及び睡眠障害（ｓｌｅｅｐ　ｄｉｓｏｒｄｅｒ）を含むが、これらに限定されない。

【０１３６】

幾つかの実施形態において、上記疾患又は症状は、白質病変（中枢神経系中の神経線維に影響を及ぼす疾患群）であり、Ｐｅｌｉｚａｅｕｓ－Ｍｅｒｚｂａｃｈｅｒ病、基底核及び小脳萎縮症を伴う低髄鞘化、Ａｉｃａｒｄｉ－Ｇｏｕｔｉｅｒｅｓ症候群、皮質下嚢胞を持つ大頭型白質脳症（Ｍｅｇａｌｅｎｃｅｐｈａｌｉｃ　ｌｅｕｋｏｅｎｃｅｐｈａｌｏｐａｔｈｙ）、先天性筋ジストロフィー、筋強直性ジストロフィー、Ｗｉｌｓｏｎ病、Ｌｏｗｅ症候群、症候群、ＰＩＢＤ又はＴａｙ症候群、Ｃｏｃｋａｙｎｅ病、脳腱黄色腫症、Ｚｅｌｌｗｅｇｅｒ症候群、新生児型副腎白質ジストロフィー、乳児レフサム病、Ｚｅｌｌｗｅｇｅｒ様症候群、偽Ｚｅｌｌｗｅｇｅｒ様症候群、偽新生児型副腎白質ジストロフィー、二官能性タンパク質欠損症、Ｘ連鎖副腎白質ジストロフィー及び副腎脊髄ニューロパシー及びＲｅｆｓｕｍ病を含むが、これらに限定されない。

【０１３７】

幾つかの実施形態において、上記疾患又は症状は、中枢神経系中の細胞が代謝最終生成物を分解できないことにより引き起こされるリソソーム蓄積症（ＬＳＤ）、ゴーシェ病（β－グルコセレブロシダーゼ（ＧＢＡ）遺伝子の変異による）、ＧＭ１／ＧＭ２ガングリオシドーシス、ムコ多糖症病状、ポンペ（Ｐｏｍｐｅ）病、神経セロイドリポフスチン症であってもよく、上記ＬＳＤは、ニーマン・ピック（Ｎｉｅｍａｎｎ－Ｐｉｃｋ）病、異染性白質ジストロフィー（ＭＬＤ）、球様細胞白質ジストロフィー（Ｇｌｏｂｏｉｄ－ｃｅｌｌｌｅｕｋｏｄｙｓｔｒｏｐｈｙ、ＧＬＤ）、ファブリー病を含むが、これらに限定されない。

【０１３８】

幾つかの実施形態において、上記疾患又は症状は、フリードライヒ失調症、筋萎縮性側索硬化症（ＡＬＳ）、ハンチントン病、脊髄性筋萎縮症（ＳＭＡ）である。

【０１３９】

幾つかの実施形態において、上記任意の本開示に係るポリヌクレオチド、ｒＡＡＶ粒子、医薬組成物の、パーキンソン病又は症状の治療、緩和又は予防に用いられる方法又は使用を提供する。

【０１４０】

幾つかの実施形態において、本願に記載のポリヌクレオチド、ｒＡＡＶ粒子、医薬組成物が投与される前に、パーキンソン病に罹患した対象には、振戦と運動の変化といった運動症状が既に観察された。振戦の非限定的な実例は、片側又は両側の軽度の振戦、両側若しくは中線の中等度の振戦、又は難治性の振戦を含む。運動変化の非限定的な実例は、軽度の運動緩慢、中等度の運動緩慢、重度の運動緩慢及び早朝の運動緩慢を含む。

【０１４１】

幾つかの実施形態において、パーキンソン病の対象は、平衡の変化を有してもよく、例えば、平衡障害、立直り反射障害、明らかな平衡病状又は転倒が挙げられるが、これらに限定されない。

【０１４２】

幾つかの実施形態において、パーキンソン病の対象は、非運動症状の変化を有してもよく、非限定的な実例として、本願に記載の組成物が投与される前に、対象は軽度から中等度の認知障害を有してもよく、別の非限定的な実例として、パーキンソン病の対象は、明らかな認知障害、例えば、認知症を有してもよく、それはまた、幻覚などの行動障害を含んでもよい。

【０１４３】

幾つかの実施形態において、パーキンソン病の対象は、１種又は複数種のドーパミン作動性薬剤に対する軽度から中等度の身体障害が引き起こされる運動変動を有してもよい。

【０１４４】

幾つかの実施形態において、本願に記載の組成物が投与される前に、パーキンソン病の対象は、明らかな身体障害を引き起こす、「すり減らす（ｗｅａｒｉｎｇ　ｏｆｆ）」及び／又はレボドパ誘導性の運動失調からなる医学的に難治性の運動変動を有してもよい。

【０１４５】

幾つかの実施形態において、対象は、パーキンソン病に関連する軽度の症状を有してもよく、例えば、認知障害（過去５年以内に診断された）のないこと、１つ又は複数のドーパミン作動薬に対して有限変動を有する満足のいく応答、片側又は両側の軽度の振戦、生活の質に影響が少ないか又はないこと、及び／又は平衡障害のないことが挙げられるが、これらに限定されない。

【０１４６】

幾つかの実施形態において、対象は、パーキンソン病に関連する中等度の症状を有してもよく、例えば、軽度から中等度の認知障害、平衡障害及び翻正反射の初期兆候、１種又は複数種のドーパミン作動薬に対して軽度－中等度の身体障害（過去５～１０年以内に診断された）を引き起こす運動変動、両側若しくは中線の中等度の振戦、中等度の運動緩慢及び／又は日常生活動作がある程度制限されたことのある対象が挙げられるが、これらに限定されない。

【０１４７】

幾つかの実施形態において、対象は、パーキンソン病に関連する後期症状を有してもよく、例えば、１０年間以上パーキンソン病と診断されたこと、中等度の難治性運動変動が次第になくなること及び／又はレボドパ誘導性の運動障害、重大な身体障碍の誘発、難治性の振戦、明らかな平衡病状及び／又は転倒、明らかな認知障害（例えば、行動障害を有するか又は有さない認知症）、重度な運動緩慢、疾患及び／又は早朝の運動障害による生活の質の明らかな低下が挙げられるが、これらに限定されない。

【０１４８】

幾つかの実施形態において、パーキンソン病の対象は、レボドパ（例えば、ＤＵＯＰＡ™）を本開示におけるポリヌクレオチド、ｒＡＡＶ粒子、医薬組成物と併用した。非限定的な実例として、対象は、レボドパ（例えば、ＤＵＯＰＡ™）を単独で使用することで成功を達成することができる。非限定的な実例として、対象は、ＤＵＯＰＡ™を単独で使用することで、いかなる成功も達成していないか、又は限られた成功を達成したことがあり得る。

【０１４９】

幾つかの実施形態において、本開示におけるポリヌクレオチド、ｒＡＡＶ粒子、医薬組成物を投与する前に、対象のＵＰＤＲＳ－３（又はＵＰＤＲＳ－ＩＩＩ）薬剤スコアについて評価する。幾つかの実施形態において、本開示におけるポリヌクレオチド、ｒＡＡＶ粒子、医薬組成物を投与した後、対象のＵＰＤＲＳ－３（又はＵＰＤＲＳ－ＩＩＩ）薬剤スコアが低減される。

【０１５０】

幾つかの実施形態において、本開示におけるポリヌクレオチド、ｒＡＡＶ粒子、医薬組成物が投与された後、対象は、改善された運動機能、及び／又は対象が症状を管理するために必要なレボドパ薬剤量の減少を有する。

【０１５１】

幾つかの実施形態において、上記任意の本開示に係るポリヌクレオチド、ｒＡＡＶ粒子、医薬組成物の、概日リズム、睡眠覚醒サイクルに関連する疾患又は症状の治療に用いられる方法又は使用を提供し、睡眠病（例えば、不眠症）、うつ病、双極性障害、季節性情動障害、肥満及び糖尿病を含むが、これらに限定されない。

【０１５２】

幾つかの実施形態において、本開示に係るポリヌクレオチド、ｒＡＡＶ粒子、医薬組成物は、治療上有効な結果をもたらす任意の送達経路によって投与することができ、腸、非経口、硬膜外、経口、経皮、脳内、脳室内（側脳室内を含む）、表皮、皮内、皮下、経鼻投与、静脈内、静脈内、動脈内、筋肉内、骨内輸注（骨髄への進入を含む）、髄腔内（脊柱管への進入を含む）、実質内（脳組織への進入）、腹腔内（腹腔への輸注又は注射）、経皮（無傷の皮膚により拡散され、全身的分布に用いられる）、経粘膜、経気管（気管壁による）などを含むが、これらに限定されない。例えば、経口内、経鼻内、経皮下、経筋肉内、経血管（例えば、静脈）内、経髄腔内、経脳及び／又は脳室内投与である。

【０１５３】

幾つかの実施形態において、本開示に係るポリヌクレオチド、ｒＡＡＶ粒子、医薬組成物は、ＣＳＦ経路への注射によって送達又は投与される。例えば、中枢神経系（例えば、実質）の細胞に送達又は投与される。例えば、髄腔内及び脳室内に送達又は投与される。例えば、黒質緻密部（ＳＮｐｃ）及び腹側被覆領域（ＶＴＡ）を含む黒質又は線条体内、或いは任意選択的に、線条体内（尾状核及び殻へ進入）又は視床下核（ＳＴＮ）に送達又は投与される。例えば、ＤＲＧ侵害受容ニューロン、小脳延髄槽と伝達脊髄運動ニューロン及び／又はアストロサイトに送達又は投与される。上記送達又は投与は、注射又は直接輸注であってもよい。

【０１５４】

幾つかの実施形態において、ポリヌクレオチド、ｒＡＡＶ粒子、医薬組成物は、血液脳関門、血管関門又は他の上皮関門を通過するように投与される。

【０１５５】

幾つかの実施形態において、本開示に係るポリヌクレオチド、ｒＡＡＶ粒子、医薬組成物は、単一部位又は複数の部位（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０個の部位）を介して投与されてもよい。

【０１５６】

幾つかの実施形態において、本開示に係るポリヌクレオチド、ｒＡＡＶ粒子、医薬組成物は、単一用量で投与されてもよい。単回用量静脈内送達は、中枢神経系疾患（例えば、パーキンソン病）及び／又は関連症状に罹患した対象に持続的な緩和をもたらすことがで

きる。緩和は、数分間、数日間、数週、数ヶ月間（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２ヶ月間）、数年間（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０年間若しくはそれ以上）続けてもよい。

【０１５７】

上記ポリヌクレオチドは、本開示に係る任意のＡＡＤＣポリヌクレオチド及び／又はＧＤＮＦポリヌクレオチドを含む。

【０１５８】

試薬キット及び装置

本開示は、上記任意の本開示に係るポリヌクレオチド、ｒＡＡＶ粒子、医薬組成物を含む試薬キット及び装置を提供する。

【０１５９】

幾つかの実施形態において、試薬キットは容器装置を含み、一般的に、少なくとも１つのバイアル、試験管、フラスコ、瓶、注射器又は他の容器装置を含み、その中にポリヌクレオチド、ｒＡＡＶ粒子、医薬組成物を置くことができる。試薬キットは、一般的に、例えば、滅菌した薬学的に許容される緩衝液及び／又は他の希釈剤を収容するために、別の成分を別々に置ける第２、第３又は他の別の容器を含んでもよい。幾つかの実施形態において、試薬キットは、医薬品添付文書を含む。

【０１６０】

幾つかの実施形態において、本開示に係るポリヌクレオチド、ｒＡＡＶ粒子、医薬組成物は、装置と組み合わせたり、装置上に塗布されたり、装置中に埋め込まれたりすることができる。装置は、ステント、ポンプ及び／又は他の植え込み型治療装置を含んでもよいが、これらに限定されない。さらに、対象は、対象に深部静脈血栓症（ＤＶＴ）の可能性が低減されるように、例えば、圧縮装置に限定されないが、圧縮装置を使用する場合、上記ポリヌクレオチド、ｒＡＡＶ粒子、医薬組成物を対象に送達することができる。

【０１６１】

幾つかの実施形態において、本開示に係るポリヌクレオチド、ｒＡＡＶ粒子、医薬組成物は、ステント、管（カテーテル、パイプ、ピペットを含む）、パーティクルガンを含むが、これらに限定されない装置により送達されてもよい。本開示に係るポリヌクレオチド、ｒＡＡＶ粒子、医薬組成物は、送達システムにより対象に投与されてもよく、上記送達システムは、画像誘導治療を統合すると共に、イメージングを統合するもので、レーザー、ＭＲｇＦＵＳ、内視鏡及びロボット手術装置を含むが、これらに限定されない。本開示に係るポリヌクレオチド、ｒＡＡＶ粒子、医薬組成物は、自動送達システムにより対象に投与されてもよく、非限定的な実施例として、ここで、ＵＳ５８６５７４４に記載された、送達システムにより収集された画像に基づき、コンピュータがプローブの投与を特定の対象に適切な深さに調整する装置が全て組み込まれている。本開示に係るポリヌクレオチド、ｒＡＡＶ粒子、医薬組成物は、機器により対象のターゲットポイント、増強された送達装置又はＭＩＲ誘導装置により送達されてもよく、非限定的な実施例として、ここでＵＳ８３４０７４３に記載された方法、システム及び／又はコンピュータプログラムが全て組み込まれている。

【０１６２】

定義

本開示がさらに容易に理解されるように、下記、幾つかの技術・科学用語を具体的に定義する。本開示で別途明確に定義しない限り、本開示に使用される他の技術・科学用語の全ては、当業者に通常理解されている意味を持っている。

【０１６３】

文脈で特に明記のない限り、明細書及び特許請求の範囲の全体において、「含む」、「有する」、「含有する」などの言葉は、排他的又は網羅的な意味ではなく、包括的な意味、即ち、「含むが、これらに限定されない」という意味を持っていると理解すべきである。

【０１６４】
本開示に使用されるアミノ酸の３文字コードと１文字コードは、Ｊ．ｂｉｏｌ．ｃｈｅｍ、２４３、ｐ３５５８（１９６８）に記載された通りである。
【０１６５】
「芳香族Ｌ－アミノ酸デカルボキシラーゼ」、「芳香族アミノ酸ドーパ脱炭酸酵素」又は「ＡＡＤＣ（Ａｍｉｎｏ Ａｃｉｄ Ｄｅｃｏｒｂｏｘｙｌａｓｅ）」は、ドーパミンとセロトニンの合成を担うホモ二量体のリン酸ピリドキサール依存性の酵素である。ＡＡＤＣは、Ｌ－３，４－ジヒドロキシフェニルアラニン（Ｌ－ＤＯＰＡ又はレボドパ）のドーパミンへの脱炭酸を触媒し、Ｌ－５－ヒドロキシトリプトファンのセロトニンへの脱炭酸を触媒し、且つＬ－トリプトファンのトリプタミンへの脱炭酸を触媒する。本開示におけるＡＡＤＣタンパク質及びそのコードポリヌクレオチドは、野生型ＡＡＤＣタンパク質、その変異体及び関連するコードポリヌクレオチドを包含する。例示的なＡＡＤＣタンパク質配列及びそのコードポリヌクレオチド配列は、本開示の配列番号１と３で示される。野生型ＡＡＤＣタンパク質は、ドーパ脱炭酸酵素（ＤＤＣ）遺伝子に由来する任意の天然に存在するアイソタイプ又は変異体であってもよく、ＡＡＤＣの異なるアイソタイプをコードする複数の可変的にスプライシングされた転写変異体が同定された。具体的に、ＤＤＣ遺伝子は、６つの異なるアイソフォームをコードする７つの転写産物変異体を産生する。ＤＤＣ転写産物変異体１及び２は、何れもＡＡＤＣのアイソフォーム１をコードする。幾つかの実施形態において、ＡＡＤＣポリヌクレオチドは、ＤＤＣ転写産物変異体２をコードすることにより、天然のＡＡＤＣのアイソフォーム１（ＮＣＢＩデータベース：ＮＰ＿０００７８１．１）をコードする。本開示は、また、ＷＯ２０１８２３２０５５Ａにおけるの全てを例示的なＡＡＤＣとして組み込んでいる。「ＡＡＤＣポリヌクレオチド」は、ＡＡＤＣタンパク質をコードすると共に、ベクター、プラスミド又は翻訳可能な構築物にある場合に細胞、組織、器官又は生体においてそのようなＡＡＤＣタンパク質を発現する任意のポリヌクレオチドポリマーである。
【０１６６】
「グリア細胞株由来神経栄養因子」又は「ＧＤＮＦ（Ｇｌｉａｌ Ｃｅｌｌ Ｌｉｎｅ－Ｄｅｒｉｖｅｄ Ｎｅｕｒｏｔｒｏｐｈｉｃ Ｆａｃｔｏｒ）」は、末梢交感神経、副交感神経、腸神経及び知覚神経のニューロン、及び中脳ドーパミンニューロンと運動ニューロンの発達と生存を支持する神経栄養因子であり、本開示におけるＧＤＮＦタンパク質とそのコードポリヌクレオチドは、野生型ＧＤＮＦタンパク質、その変異体及び関連するコードポリヌクレオチドを包含する。ＧＤＮＦ ｍＲＮＡの異なるスプライスにより産生されるｐｒｅ－（α）ｐｒｏ－ＧＤＮＦ（従来、ＧＤＮＦαという）とｐｒｅ－（β）ｐｒｏ－ＧＤＮＦ（従来、ＧＤＮＦβという）という２つのＧＤＮＦスプライス変異体（Ｓｕｔｅｒ－Ｃｒａｚｚｏｌａｒａ ａｎｄ Ｕｎｓｉｃｋｅｒ、１９９４）が存在することが知られている。この２つのスプライシング変異体により産生された成熟ＧＤＮＦタンパク質は同じである可能性が大きく、成熟ＧＤＮＦは１３４個のアミノ酸からなり、２つの推定Ｎ－グリコシル化部位及び７つの保存的なシステインを含み、これらのシステインは、ＴＧＦ－βタンパク質ファミリーの他のメンバーから同じ相対的間隔にあり、生物活性の成熟ＧＤＮＦ二量体は、モノマーにおけるペアリングされていないシステイン間の共有結合したジスルフィド結合で形成される（Ｌｉｎ ｅｔ ａｌ．，１９９３、Ｅｉｇｅｎｂｒｏｔ ａｎｄ Ｇｅｒｂｅｒ、１９９７、Ｃｈａｎｇ ｅｔ ａｌ．，２００２）。例示的なＧＤＮＦタンパク質配列及びそのコードポリヌクレオチド配列は、本開示の配列番号２と８で示される。本開示は、また、ＵＳ６３６２３１９における（α）ｐｒｏ－ＧＤＮＦタンパク質、ＵＳ６１８４２００における切断形態のＧＤＮＦ、ＷＯ２００９０５３５３６Ａにおけるの全てを例示的なＧＤＮＦとして組み込んでいる。「ＧＤＮＦポリヌクレオチド」は、ＧＤＮＦタンパク質をコードすると共に、ベクター、プラスミド又は翻訳可能な構築物にある場合に細胞、組織、器官又は生体においてそのようなＧＤＮＦタンパク質を発現する任意のポリヌクレオチドポリマーである。
【０１６７】

「アデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）」は、「組換えアデノ随伴ウイルス（ｒＡＡＶ）」を包含し、それは、複製欠損性の非エンベロープウイルスであり、ディペンドウイルス（Ｄｅｐｅｎｄｏｖｉｒｕｓ）属のパルボウイルス科のメンバーである。「ＡＡＶ粒子」又は「ｒＡＡＶ粒子」は、少なくとも２つの成分からなり、カプシドと、その中に包まれたポリヌクレオチドとを含む。ＡＡＶ粒子は、血清型の組み合わせ（即ち、「偽型化」ＡＡＶ）又は種々のゲノム（例えば、一本鎖又は自己相補的なもの）を含む、本開示に記載されるか又はこの分野で知られている任意の血清型に由来してもよい。さらに、ＡＡＶ粒子は、複製欠損性及び／又は標的性のものであってもよい。本開示のＡＡＶは、構築物が産生されるように、ポリヌクレオチド（ゲノム又はカプシド）とアミノ酸レベル（カプシド）において顕著な相同性を持つ配列を有する変異体を包含してもよく、当該構築物は、一般的に物理的及び機能的等価物であり、類似の機構によって複製され、そして類似の機構によって集合される。

【０１６８】

「ポリペプチド」、「タンパク質」又は「タンパク質」は、互換的に使用可能であり、アミノ酸残基のポリマーを指し、天然に存在するアミノ酸ポリマー及び天然に存在しないアミノ酸ポリマーに適用される。特に説明のない限り、特定のポリペプチド配列は、その保存的に修飾された変異体をさらに暗黙的にカバーしている。

【０１６９】

「ポリペプチド変異体」又は「タンパク質変異体」は、天然又は開始配列に比べて、そのアミノ酸配列が若干異なる分子を指す。上記変異体は、アミノ酸配列におけるある位置に置換、欠失及び／又は挿入があってもよい。「天然」又は「開始」配列は、野生型配列と混同してはならない。本開示に使用されるように、天然又は出発配列は、それに比較可能な元の分子を指す相対的な用語である。「天然」又は「開始」配列又は分子は、野生型（自然界に見出される配列）を表し得るが、必ずしも野生型配列でなくてもよい。一般的に、変異体は、天然配列に対して少なくとも約７０％、好ましくは少なくとも約８０％、より好ましくは少なくとも約９０％の同一性を有する。

【０１７０】

「類似体」とは、１つ又は複数のアミノ酸改変（例えば、アミノ酸残基の置換、付加又は欠失）の相違を含むと共に、依然として親ポリペプチドの特性を維持するポリペプチド変異体である。類似体は、親ポリペプチドの保存的置換により得ることができ、この保存的置換の方法はこの分野で一般的に使用されているものである。

【０１７１】

「保存的置換」は、タンパク質又はポリペプチドにある場合、元のアミノ酸残基と類似の特性を有する別のアミノ酸残基への置換を意味する。例えば、リジン、アルギニン及びヒスチジンは、塩基性側鎖を持つことにおいて類似の特性を有し、また、アスパラギン酸とグルタミン酸は、酸性側鎖を持つことにおいて類似の特性を有する。さらに、グリシン、アスパラギン、グルタミン、セリン、トレオニン、チロシン、システイン及びトリプトファンは、電荷を持たない極性側鎖を持つことにおいて類似の特性を有し、また、アラニン、バリン、ロイシン、トレオニン、イソロイシン、プロリン、フェニルアラニン及びメチオニンは、非極性側鎖を持つことにおいて類似の特性を有する。さらに、チロシン、フェニルアラニン、トリプトファン及びヒスチジンは、芳香族側鎖を持つことにおいて類似の特性を有する。従って、上記のような類似の特性を示す群におけるアミノ酸残基が置換される場合にも、それは特性の特定の変化を示さないことが当業者に明らかである。

【０１７２】

「リンカー」、「Ｌｉｎｋｅｒ」又は「継手」は、２つのポリペプチド断片又はそのコードポリヌクレオチドを連結する連結ユニットを指し、一般的に一定の柔軟性を有し、継手の利用によりタンパク質ドメインの本来の機能が失われることはない。リンカーは、ペプチドリンカー又はそのコードポリヌクレオチドであってもよく、１つ又は複数のアミノ酸（典型的に、約１～３０個、２～２４個若しくは３～１５個のアミノ酸）又はそのコードポリヌクレオチドを含む。本開示に使用されるリンカーは、同一又は異なってもよい。

【０１７３】
「融合」又は「連結」という用語は、エレメント（例えば、２つの標的遺伝子のコードポリヌクレオチド又はそれでコードされたタンパク質又はポリペプチド）が直接的に、又は１つ若しくは複数のリンカーを介して共有結合で連結されることを指す。リンカーがペプチドリンカーである場合、上記共有結合はペプチド結合である。
【０１７４】
「ポリヌクレオチド」、「ポリヌクレオチド」は、互換的に使用されてもよく、線形又は環状の配座を呈すると共に、一本鎖又は二本鎖形態を呈するデオキシリボヌクレオチド又はリボヌクレオチドポリマーを指す。本開示において、上記用語は、長さを制限するものとして解釈されるべきではない。上記用語は、天然ヌクレオチドの既知の類似体と、塩基、糖及び／又はリン酸部分（例えば、ホスホロチオエート骨格）において修飾されたヌクレオチドを包含することができる。一般的に、具体的なヌクレオチドの類似体は、同じ塩基ペアリング特異性を有し、例えば、Ａの類似体は、Ｔ塩基とペアリングすることになる。ポリヌクレオチドが別のポリヌクレオチド配列と機能的関係に置かれる場合、ポリヌクレオチドは、「効果的に連結されている」。例えば、発現制御配列（例えば、プロモーター又はエンハンサー）が標的遺伝子の転写に影響を及ぼす場合、発現制御配列は、上記標的遺伝子に効果的に連結されている。
【０１７５】
「ＲＮＡ」、「リボポリヌクレオチド」は、リボヌクレオチドのポリマーを指す。「ＤＮＡ」、「デオキシリボポリヌクレオチド」は、デオキシリボヌクレオチドのポリマーを指す。ＤＮＡとＲＮＡは、天然に合成（例えば、それぞれＤＮＡ複製とＤＮＡ転写による）されても、化学的に合成されてもよい。ＤＮＡとＲＮＡは、一本鎖のもの（即ち、それぞれｓｓＲＮＡ又はｓｓＤＮＡ）であっても、多本鎖のもの（例えば、二本鎖、即ち、それぞれｄｓＲＮＡとｄｓＤＮＡ）であってもよい。「ｍＲＮＡ」又は「メッセンジャーＲＮＡ」は、１つ又は複数のポリペプチド鎖をコードするアミノ酸配列の一本鎖ＲＮＡを指す。
【０１７６】
「操作可能に連結」とは、２つ又はそれ以上の分子、構築物、転写産物、実体、部分などの間の機能的連結を意味し、標的遺伝子の発現を制御するために、発現制御配列が標的遺伝子に隣接する場合と、発現制御配列がトランス又は離れた位置で作用する場合との両方を包含する。
【０１７７】
「ポリヌクレオチドが発現制御配列と操作可能に連結」とは、上記ポリヌクレオチドが前記発現制御配列の調節下で発現されることを意味する。２つ又はそれ以上のポリヌクレオチドは、同一の発現制御配列の調節下で発現されてもよく、２つの同一又は異なる発現制御配列の調節下で発現されてもよい。
【０１７８】
本願に使用される「発現制御配列」は、コード配列の発現を制御する任意のポリヌクレオチドを包含し、プロモーター、エンハンサーなどを含むが、これらに限定されない。
【０１７９】
「配列」は、任意の長さのアミノ酸配列又はポリヌクレオチド配列を指し、ポリヌクレオチド配列である場合、ＤＮＡ又はＲＮＡであってもよく、線形、環状又は分岐状のものであってもよく、また、一本鎖又は二本鎖のものであってもよい。
【０１８０】
「相同性」、「同一性」又は「配列同一性」は、ポリマー（例えば、オリゴヌクレオチド、ポリヌクレオチド又はポリペプチド）分子間の全体的な相関性を指す。例えば、２つのポリヌクレオチド配列をアライメントすることにより、両者の同一性の百分率を算出することができる。計算に導入されたギャップ及びペナルティのため、同一性の値は異なりかねないが、最適な方式を選択することができる（例えば、最適なアライメントが実現されるように、アライメントされる２つの配列の一方又は両方にギャップを導入することが

できると共に、比較が実現されるように、異なる配列を無視することができ、上記２つの配列の一方はアライメントされる標的配列であり、他方は参照配列である）。幾つかの実施形態において、アライメントされる標的配列の長さは、参照配列の長さの少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも９０％、少なくとも９５％又は１００％であってもよく、その後、対応するヌクレオチドの位置でのヌクレオチドを比較する。アライメントされる標的配列における位置が参照配列における対応する位置と同じヌクレオチドに占められる場合、両者は当該位置で同一であるとする。２つの配列間の同一性の百分率は、２つの配列の最適なアライメントが実現されるように導入する必要があるギャップの数及び各ギャップの長さを考慮して、配列の共有する同じ位置の数の関数である。配列の比較及び２つの配列間の同一性の百分率の決定は、数学的アルゴリズムにより達成することができる。例えば、２つのポリヌクレオチド配列間の同一性の百分率は、例えば、Ｃｏｍｐｕｔａｔｉｏｎａｌ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ，Ｌｅｓｋ，Ａ．Ｍ．編集，Ｏｘｆｏｒｄ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｐｒｅｓｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９８８、Ｂｉｏｃｏｍｐｕｔｉｎｇ：Ｉｎｆｏｒｍａｔｉｃｓ ａｎｄＧｅｎｏｍｅ Ｐｒｏｊｅｃｔｓ，Ｓｍｉｔｈ，Ｄ．Ｗ．編集，Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９９３、Ｓｅｑｕｅｎｃｅ Ａｎａｌｙｓｉｓｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ，ｖｏｎ Ｈｅｉｎｊｅ，Ｇ．，Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ，１９８７、Ｃｏｍｐｕｔｅｒ Ａｎａｌｙｓｉｓ ｏｆＳｅｑｕｅｎｃｅ Ｄａｔａ，Ｐａｒｔ Ｉ，Ｇｒｉｆｆｉｎ，Ａ．Ｍ．，ａｎｄ Ｇｒｉｆｆｉｎ，Ｈ．Ｇ．編集，Ｈｕｍａｎａ Ｐｒｅｓｓ，Ｎｅｗ Ｊｅｒｓｅｙ，１９９４、及びＳｅｑｕｅｎｃｅ Ａｎａｌｙｓｉｓ Ｐｒｉｍｅｒ，Ｇｒｉｂｓｋｏｖ，Ｍ．ａｎｄ Ｄｅｖｅｒｅｕｘ，Ｊ．編集，Ｍ ＳｔｏｃｋｔｏｎＰｒｅｓｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９９１（何れも全体として本開示に取り込まれている）に記載された方法などの方法により測定することができる。例えば、２つのヌクレオチド配列間の同一性の百分率は、ＡＬＩＧＮプログラム（バージョン２．０）に組み込まれたＭｅｙｅｒｓとＭｉｌｌｅｒ（ＣＡＢＩＯＳ，１９８９，４：１１－１７）アルゴリズムにより、ＰＡＭ１２０重み付け残基表、ギャップ長ペナルティ１２及びギャップペナルティ４を用いて測定することができる。或いは、２つのヌクレオチド配列間の同一性の百分率は、ＮＷＳｇａｐｄｎａ．ＣＭＰマトリックスを使用し、ＧＣＧソフトウェアパッケージ中のＧＡＰプログラムにより測定することができる。一般的に、配列間の同一性の百分率を測定するための方法は、Ｃａｒｉｌｌｏ，Ｈ．，ａｎｄ Ｌｉｐｍａｎ，Ｄ．，ＳＩＡＭ Ｊ Ａｐｐｌｉｅｄ Ｍａｔｈ．，４８：１０７３を含むが、これらに限定されない。

【０１８１】

「保存的」とは、ポリヌクレオチド配列又はポリペプチド配列のヌクレオチド又はアミノ酸残基を指し、それは、比較される２つ以上の配列の同じ位置で変化しないものである。比較的保存的なヌクレオチド又はアミノ酸は、配列における他の位置に現れるヌクレオチド又はアミノ酸よりも、配列における保存的なヌクレオチド又はアミノ酸に関連している。幾つかの実施形態において、２つ又は複数の配列同士が１００％同一である場合、「完全に保存的」とされ、２つ又は複数の配列同士が少なくとも７０％、７５％、８０％、９０％、９５％若しくはそれ以上同一である場合、「非常に保存的」とされ、２つ又は複数の配列同士が少なくとも３０％、４０％、５０％、６０％若しくはそれ以上同一である場合、「保存的」とされる。配列の保存性は、オリゴヌクレオチド、ポリヌクレオチド又はポリペプチドの全長に適用されてもよく、或いはその一部又は領域に適用されてもよい。保存的な配列は不連続であってもよく、当業者は、配列間に連続アラインメントにおけるギャップがある場合にアラインメントを如何に達成するか、及び挿入や欠損の存在が許容されない場合に対応する残基を如何にアラインメントするかを理解することができる。

【０１８２】

「遺伝子発現」は、遺伝子に含まれる情報を遺伝子産物に変換することを指し、例えば、ポリヌクレオチドは、タンパク質又はペプチドが産生されるように、うまく転写されると共に、多くの場合に翻訳されるプロセスを経る。遺伝子産物は、遺伝子の直接転写産物

（例えば、ｍＲＮＡ、ｔＲＮＡ、ｒＲＮＡ、アンチセンスＲＮＡ、リボザイム、構造的ＲＮＡ又は何れかの他のタイプのＲＮＡ）又はｍＲＮＡ翻訳によって産生されたタンパク質であってもよい。遺伝子産物は、キャッピング、ポリアデニル化、メチル化及び編集などのプロセスによって修飾されたＲＮＡ、及び例えば、メチル化、アセチル化、リン酸化、ユビキチン化、ＡＤＰ－リボシル化、ミリストイル化及びグリコシル化によって修飾されたタンパク質をさらに含む。遺伝子発現の「調節」は、遺伝子活性の変化を指し、発現の調節は、遺伝子活性化、遺伝子最適化及び遺伝子抑制を含んでもよいが、これらに限定されない。ゲノム編集（例えば、切断、変化、不活性化、ランダム変異）は、発現の調節に使用可能である。「遺伝子発現」の測定に言及する場合は、測定するものが、ＲＮＡやｍＲＮＡなどの転写されたポリヌクレオチド産物、又はポリペプチドやペプチドなどの翻訳されたアミノ酸産物であり得ることを意味すると理解すべきである。ＲＮＡ、ｍＲＮＡ、ポリペプチド及びペプチドの量又はレベルを測定する方法は、この分野で公知のものである。

【０１８３】

「トランスフェクション」とは、外因性ポリヌクレオチドを細胞に導入する方法を指す。トランスフェクションの方法は、化学的方法、物理的処理及びカチオン性脂質又は混合物を含むが、これらに限定されない。

【０１８４】

「有効負荷」は、ウイルスゲノムによってコードされるか、或いはウイルスゲノムにおいてコードされる１つ又は複数のポリヌクレオチド若しくはポリヌクレオチド領域、又はそのようなポリヌクレオチド若しくはポリヌクレオチド領域の発現生成物を指し、例えば、導入遺伝子、ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、又は調節ポリヌクレオチドである。本開示の幾つかの実施形態において、有効負荷は、ＡＡＤＣ及び／又はＧＤＮＦなどの標的遺伝子をコード又は発現する。「有効負荷構築物」は、片側又は両側の側方に逆位末端反復（ＩＴＲ）配列がある有効負荷をコード又は包含する１つ又は複数のポリヌクレオチド領域であり、有効負荷構築物は、ウイルス産生細胞において複製することでウイルスゲノムを産生するテンプレートである。「有効負荷構築物ベクター」は、有効負荷構築物、及び細菌、細胞における複製と発現に用いられる調節領域をコード又は包含するベクターである。「有効負荷構築物発現ベクター」は、有効負荷構築物をコード又は包含すると共に、ウイルス複製細胞におけるウイルスの発現のための成分をコード又は包含する１つ又は複数のポリヌクレオチド領域をさらに含むベクターである。

【０１８５】

「ベクター」とは、異種分子として輸送、伝達又は他の方式で使用される構築物であり、例えば、宿主細胞内に１つ又は複数の標的遺伝子を送達して発現することができる構築物である。ベクターの例としては、ウイルスベクター、裸のＤＮＡ又はＲＮＡ発現ベクター、プラスミド、コスミド又はファージベクター、カチオンポリマーに結合するＤＮＡ又はＲＮＡ発現ベクター、リポソームに包み込まれたＤＮＡ又はＲＮＡ発現ベクターを含むが、これらに限定されない。幾つかの実施形態において、ベクターは、組換えにより産生されてもよく、ＡＡＶ親又は参照配列に基づいて産生されてもよく、ＡＡＶ親又は参照配列を含んでもよい。上記親又は参照ＡＡＶ配列は、工学的改変ベクターの最初又は後続の配列として機能することができる。上記親又は参照ＡＡＶ配列は、標的遺伝子を発現するポリヌクレオチド配列（コード標的タンパク質、ポリペプチド又はその一部）、調節エレメント（例えば、プロモーター、エンハンサー）のポリヌクレオチド配列を含んでもよく、上記配列は、野生型又は修飾された又は変異されたものであってもよい。

【０１８６】

「ベクターゲノム」は、少なくとも１つの逆位末端反復（ＩＴＲ）、少なくとも１つの調節配列及び少なくとも１つの有効負荷をコードするポリヌクレオチドを含む。ベクターゲノムは、有効負荷構築物発現ベクターから有効負荷構築物を複製することにより誘導される。ベクターゲノムは、有効負荷構築物の少なくとも１つのコピーをコードする。

【０１８７】

「ウイルス構築物ベクター」は、Ｒｅｐ及び／又はＣａｐタンパク質をコード又は包含する１つ又は複数のポリヌクレオチド領域を含むベクターである。「ウイルス構築物発現ベクター」は、Ｒｅｐ及び／又はＣａｐをコード又は包含する１つ又は複数のポリヌクレオチド領域を含むベクターであり、ウイルス複製細胞におけるウイルスの発現のための成分をコード又は包含する１つ又は複数のポリヌクレオチド領域をさらに含む。

【０１８８】

「修飾された」とは、親又は参照分子或いは実体に比べて、分子又は実体の変化した状態又は構造を指し、化学的、構造的及び機能的な修飾を含む様々な方式によってもよい。幾つかの実施形態において、本開示に係るポリヌクレオチド、ポリペプチド、ベクター、構築物、カプシドなどは、非天然アミノ酸又は非天然ヌクレオチドを導入することによって修飾される。

【０１８９】

「宿主細胞」は、各細胞又は細胞培養物を含み、ポリヌクレオチド挿入断片を組み込むためのベクターの受容体であってもよく、又は既にそれになっている。宿主細胞は、単一の宿主細胞の子世代を含み、且つ天然、偶然の又は意図的な変異のために、子世代は、（形態学又はゲノムＤＮＡ補体において）元の親細胞と必ずしも完全に同じであるとは限らない。宿主細胞は、本開示に係るポリヌクレオチドによりインビボでトランスフェクション及び／又は形質転換された細胞を含む。「細胞」、「細胞株」及び「細胞培養物」は、互換的に使用されてもよく、このような名称は何れもその子孫を含む。また、意図するかしないかの変異のために、あらゆる子孫は、ＤＮＡ含有量において精確に同じであり得ないと理解すべきである。最初の形質転換細胞からスクリーニングされたものと同様の機能又は生物学的活性を有する変異子孫が含まれる。宿主細胞は、微生物（例えば、細菌）、植物又は動物細胞を含んでもよい。形質転換しやすい細菌は、大腸菌（Ｅｓｃｈｅｒｉｃｈｉａ　ｃｏｌｉ）やサルモネラ菌（Ｓａｌｍｏｎｅｌｌａ）の菌株などの腸内細菌科（ｅｎｔｅｒｏｂａｃｔｅｒｉａｃｅａｅ）のメンバー、枯草菌（Ｂａｃｉｌｌｕｓ　ｓｕｂｔｉｌｉｓ）などのバシラス科（Ｂａｃｉｌｌａｃｅａｅ）、肺炎球菌（Ｐｎｅｕｍｏｃｏｃｃｕｓ）、連鎖球菌（Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ）及びインフルエンザ菌（Ｈａｅｍｏｐｈｉｌｕｓ　ｉｎｆｌｕｅｎｚａｅ）を含む。好適な微生物は、出芽酵母（Ｓａｃｃｈａｒｏｍｙｃｅｓ　ｃｅｒｅｖｉｓｉａｅ）及びピキア酵母（Ｐｉｃｈｉａ　ｐａｓｔｏｒｉｓ）を含む。好適な動物宿主細胞株は、ＣＨＯ（中国ハムスター卵巣細胞株）、ＮＳ０細胞、２９３細胞を含む。

【０１９０】

「医薬組成物」は、１種又は複数種の本開示に記載のｒＡＡＶと他の化学成分とを含む混合物と、生理学的／薬学的に許容されるベクター及び賦形剤などの他の成分とを含むものを示す。医薬組成物は、生体への投与を促進し、活性成分の吸収に寄与してさらに生物活性を発揮するためのものである。

【０１９１】

「薬学的に許容されるベクター」又は「薬学的に許容される賦形剤」は、活性成分と組み合わせる場合に、当該成分が生物学的活性を保つことを許容すると共に、対象の免疫系と反応しない任意の材料を含む。例としては、任意の標準的な薬剤ベクター、例えば、リン酸塩緩衝生理食塩水溶液、水、油／水エマルジョンなどのエマルジョン、及び種々の湿潤剤などを含むが、これらに限定されない。

【０１９２】

「与える」、「投与」及び「処理」は、動物、ヒト、実験対象、細胞、組織、臓器又は生物流体に適用される場合に、外因性薬剤、治療剤、診断剤又は組成物の、動物、ヒト、対象、細胞、組織、臓器又は生物流体への接触、例えば、治療、薬物動態、診断、研究及び実験方法を指す。細胞の処理は、試薬の細胞との接触、及び試薬の流体との接触を含み、そのうち、上記流体は細胞と接触する。「与える」、「投与」及び「処理」は、また、試薬、診断、結合組成物により、又は別種の細胞を通じて、体外及びインビトロで例えば細胞を処理することを意味する。ヒト、獣医学又は研究対象に適用される場合に、治療的

処理、予防又は予防的措置、研究と診断的使用を意味する。

【０１９３】

「治療」は、対象に内用又は外用の治療剤、例えば、本開示に係る何れか１つのポリヌクレオチド若しくはそのコードポリペプチド、上記ポリヌクレオチドを含むｒＡＡＶ又は関連する医薬組成物を治療剤として含むものを与えることを意味し、上記対象は、１つ又は複数の神経変性疾患又はその症状を患っており、患っている恐れがあり、又は患う傾向がある者であるが、上記治療剤は、これらの症状に対して治療作用を有することが知られている。通常、このような症状の退行を誘導することによるにせよ、臨床的に測定可能な任意の程度まで進行しないようにこのような症状を阻害することによるにせよ、治療される対象又は集団に、１種又は複数種の疾患症状を効果的に緩和する量で治療剤を与える。何れかの具体的な疾患症状を効果的に緩和する治療剤の量（「治療有効量」とも呼ばれる）は、対象の疾患状態、年齢と体重、及び薬剤の対象に必要な治療効果を発生させる能力などの複数の要因によって、変化することができる。当該症状の重症度又は進行状況の評価に医者又は他のプロのヘルスケアプロバイダによく用いられる任意の臨床的検出方法により、疾患症状が低減されたか否かを評価することができる。本開示の実施形態（例えば、治療方法又は製品）は、ある対象における目標疾患症状の緩和に無効であり得るが、例えばＳｔｕｄｅｎｔ　ｔ検定、カイ二乗検定、Ｍａｎｎ及びＷｈｉｔｎｅｙによるＵ検定、Ｋｒｕｓｋａｌ－Ｗａｌｌｉｓ検定（Ｈ検定）、Ｊｏｎｃｋｈｅｅｒｅ－Ｔｅｒｐｓｔｒａ検定及びＷｉｌｃｏｘｏｎ検定のようなこの分野で知られている任意の統計的検定方法により、統計的に有意な数の対象において目標疾患症状を軽減するはずであることが確認された。

【０１９４】

「併用投与」は、ある時点で同時に両者に曝露された患者及び／又は対象に対する各薬剤の作用が重複するように、２つ又はそれ以上の薬剤（例えば、ｒＡＡＶ粒子）を同時に又は一定の間隔をおいて対象に投与することを意味する。幾つかの実施形態において、それらは互いに約６０、３０、１５、１０、５若しくは１分以内、又は少なくとも１用量である１種又は複数種の他の薬剤から約２４時間、１２時間、６時間、３時間以内に投与される。

【０１９５】

「送達」は、標的に、パルボウイルス、例えば、ＡＡＶ及び／又はＡＡＶ化合物、物質、実体、部分、貨物又は有効負荷などの化合物を送達する動作又は方式を意味する。そのような標的は、細胞、組織、器官、生体又は系であってもよい。

【０１９６】

「改善」は、状況又は疾患の少なくとも１つの指標の重症度を軽減することを意味する。例えば、神経変性疾患の場合に、改善は、ニューロン損失の低減を含む。

【０１９７】

「有効量」は、臨床結果において有益又は所望の結果が達成されるように、１種又は複数種の医学的病状の症状や病状そのものを治癒・緩和・改善する量を含む。「有効量」はその応用する環境によって決定され、対象に使用される有効量は、治療される病状、対象の全体的健康状態、投与の方法や経路と用量、及び副作用の重症度といった要因によって変化することができる。例えば、パーキンソン病を治療する医薬組成物を投与する場合に、有効量は、当該医薬組成物を投与しない場合に得られる応答に比べて、例えば、本開示に定義されるパーキンソン病の治療を達成するのに十分な量である。

【０１９８】

「包む」は、包み込み、取り囲み又は包囲を意味し、例えば、ＡＡＶカプシドでベクターを包み込み、取り囲み、又は包囲する。

【０１９９】

「送達」は、標的に、パルボウイルス、例えば、ＡＡＶ及び／又はＡＡＶ化合物、物質、実体、部分、貨物又は有効負荷などの化合物を送達する動作又は方式を意味する。そのような標的は、細胞、組織、器官、生体又は系であってもよい（生物学的か産生かを問わ

ない）。「送達剤」は、ポリヌクレオチド及び／又は１種又は複数種の物質（本発明の化合物及び／又は組成物、例えば、ウイルス粒子又は発現ベクター、を含むが、これらに限定されない）の標的細胞へのインビボ及び／又はインビトロ送達を少なくとも部分的に促進する任意の薬剤又は物質を指す。

【０２００】

「選択的」、「任意選択的」は、その後に説明される事象又は状況が生じてもよいが、必ずしも生じなくてもよいことを意味し、この説明は、当該事象又は状況が生じる場合と生じない場合を含む。

【０２０１】

「対象」、「患者」は、哺乳動物、特に霊長類、特にヒトを意味する。

【０２０２】

「約」又は「ほぼ」は、数値が当業者により測定される具体値の許容可能な誤差範囲にあることを意味し、上記数値部分が如何に計測又は測定するか（即ち、計測システムの限度）によって決められる。例えば、「約」は、１以内又は１を超えた標準偏差を意味してもよい。或いは、「約」又は「基本的に含む」は、多くとも２０％の範囲、例えば、１％～１５％の間、１％～１０％の間、１％～５％の間、０．５％～５％の間、０．５％～１％の間に変化することを意味してもよく、本開示では、数字又は数値範囲の前に「約」という用語がある何れの場合も、所定の数の実施形態を含む。特に説明のない限り、具体値が本願及び特許請求の範囲に現れる場合、「約」又は「基本的に含む」の意味は、当該具体値の許容可能な誤差範囲内にあると仮定すべきである。

【図面の簡単な説明】

【０２０３】

【図１】本開示に係るＡＡＤＣ及び／又はＧＤＮＦを発現するポリヌクレオチドの構造模式図である。

【図２Ａ】プラスミドをＳＨＳＹ５Ｙ細胞にトランスフェクションしてＬ－ＤＯＰＡ処理を行った後にＨＰＬＣでＤＯＰＡの濃度を検出することである。

【図２Ｂ】プラスミドをＳＨＳＹ５Ｙ細胞にトランスフェクションした後にＥＬＩＳＡでＧＤＮＦの濃度を検出することである。

【図３Ａ】ＡＡＤＣのコドン最適化後の各ＡＡＶプラスミド発現ＡＡＤＣタンパク質の量である。

【図３Ｂ】ＧＤＮＦのコドン最適化後の各ＡＡＶプラスミド発現ＧＤＮＦタンパク質の量である。

【図４Ａ】ＡＡＶ２及びＡＡＶ９血清型をトランスフェクションした後のマウス線条体ＡＡＤＣの免疫蛍光シグナルである。

【図４Ｂ】ＡＡＶ２及びＡＡＶ９血清型をトランスフェクションした後のマウス線条体ＡＡＤＣの免疫蛍光被覆面積である。

【図５Ａ】ＡＡＶ２－０２Ａ及びＡＡＶ９－０２Ａ注射後の線条体ＡＡＤＣの発現量である。

【図５Ｂ】ＡＡＶ２－０２Ａ及びＡＡＶ９－０２Ａ注射後の線条体ＧＤＮＦの発現量である。

【図６Ａ】ＨＲＰＤＡＡＶ０２－ＡＩ（即ち、０２ＡＩ、以下同様）及びＨＲＰＤＡＡＶ０３－ＤＩ（即ち、０３ＤＩ、以下同様）薬剤注射後のマウスのＬ－ＤＯＰＡに対する応答状況（反時計回り）である。

【図６Ｂ】ＨＲＰＤＡＡＶ０２－ＡＩ及びＨＲＰＤＡＡＶ０３－ＤＩ薬剤注射後のマウスのＬ－ＤＯＰＡに対する応答状況（対側前肢の利用率）である。

【図７Ａ】ＨＲＰＤＡＡＶ０２－ＡＩ及びＨＲＰＤＡＡＶ０３－ＤＩ薬剤注射後のマウスのＬ－ＤＯＰＡに対する応答状況（非投与側のＤＯＰＡの濃度）である。

【図７Ｂ】ＨＲＰＤＡＡＶ０２－ＡＩ及びＨＲＰＤＡＡＶ０３－ＤＩ薬剤注射後のマウスのＬ－ＤＯＰＡに対する応答状況（投与側のＤＯＰＡの濃度）である。

【図７Ｃ】ＨＲＰＤＡＡＶ０２－ＡＩ及びＨＲＰＤＡＡＶ０３－ＤＩ薬剤注射後のマウス

のＬ－ＤＯＰＡに対する応答状況（血液内のＤＯＰＡの濃度）である。
【図７Ｄ】ＨＲＰＤＡＡＶ０２－ＡＩ及びＨＲＰＤＡＡＶ０３－ＤＩ薬剤注射後のマウスのドーパミンニューロンに対する保護状況であり、ドーパミン神経終末の免疫蛍光シグナル密度に関する統計である。
【図８Ａ】６－ＯＨＤＡモデル構築後の各群の動物のアポモルヒネに対する応答状況である。
【図８Ｂ】ＨＲＰＤＡＡＶ０２－ＡＩ及びＨＲＰＤＡＡＶ０３－ＤＩ薬剤注射後のラットのＬ－ＤＯＰＡに対する応答状況（回転試験）である。
【図８Ｃ】円筒試験実験を確立するラットモデルの検出結果である。
【図８Ｄ】ＨＲＰＤＡＡＶ０２－ＩＡ及びＨＲＰＤＡＡＶ０３－ＤＩ薬剤注射後のラットのＬ－ＤＯＰＡに対する応答状況（対側前肢の利用率）である。
【図８Ｅ】ＨＲＰＤＡＡＶ０２－ＩＡ及びＨＲＰＤＡＡＶ０３－ＤＩ投与後の線条体のＬ－ＤＯＰＡに対する代謝能力の検出結果（患側／健側のＤＯＰＡ比）である。
【図８Ｆ】ＨＲＰＤＡＡＶ－０３ＤＩ投与後のＤＡニューロンに対する保護作用である。
本開示において、＊＊＊＊はｐ＜０．０００１を表し、＊＊＊はｐが０．０００１～０．００１の間にあることを表し、両方とも統計的に極めて有意な差を示し、＊＊はｐが０．００１～０．０１の間にあることを表し、統計的に非常に有意な差を示し、＊はｐが０．０１～０．０５の間であることを示し、統計的に有意な差を示す。
【発明を実施するための形態】
【０２０４】
以下、実施例に合わせて本開示をさらに説明するが、これらの実施例は、本開示の範囲を制限するものではない。
【０２０５】
本開示の実施例又は試験例において具体的な条件が明記されていない実験方法は、一般的に通常の条件、又は原料や商品のメーカーにより推奨された条件に従う。Ｓａｍｂｒｏｏｋら、分子クローニング、実験室マニュアル、コールド・スプリング・ハーバー研究所、及び現代分子生物学方法、Ａｕｓｕｂｅｌら著、Ｇｒｅｅｎｅ出版協会、Ｗｉｌｅｙ Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅ、ＮＹが参照される。具体的な供給源が明示されていない試薬は、市販される通常の試薬である。
【０２０６】
実施例１．ＡＡＤＣ、ＧＤＮＦポリヌクレオチド構造の設計
本実施例は、細胞の伝達のため、又はヒトや動物のインビボ伝達のために、ＡＡＤＣ、ＧＤＮＦのコードポリヌクレオチドに対して配列の設計と工学的改変を行った。上記配列は、プラスミド、レンチウイルス、アデノウイルス、ｍＲＮＡ－ＬＮＰ、アデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）ベクターに挿入することができ、例えば、組換えアデノ随伴ウイルス（ｒＡＡＶ）によりインビボ、インビトロ伝達が実現される。上記ｒＡＡＶプラスミド構造ＩＴＲ間の具体的な配列は表２に示されており、使用されるエンハンサーは、例えば、ＣＭＶエンハンサーを含んでもよく、プロモーターは、例えば、ＣＭＶプロモーター、ＣＢＡプロモーターを含んでもよい。表２中の配列は、何れもコドン最適化が行われなかった。構造模式図は図１に示されている。
【０２０７】

【表１】

表２．改変したＡＡＤＣ／ＧＤＮＦポリヌクレオチド配列

ｒＡＡＶプラスミドの名称	図面における名称	挿入した標的遺伝子	配列番号	構造的特徴
ＨＲＰＤＡＡＶ０１－Ａ	０１Ａ	ＡＡＤＣ	配列番号１３	単一遺伝子発現カセット
ＨＲＰＤＡＡＶ０１－Ｂ	０１Ｂ	ＡＡＤＣ	配列番号１４	単一遺伝子発現カセット
ＨＲＰＤＡＡＶ０１－Ｃ	０１Ｃ	ＡＡＤＣ	配列番号１５	単一遺伝子発現カセット
ＨＲＰＤＡＡＶ０２－Ａ	０２Ａ	ＡＡＤＣ／ＧＤＮＦ	配列番号１６	二重遺伝子単一プロモーターカセット
ＨＲＰＤＡＡＶ０２－Ｂ	０２Ｂ	ＡＡＤＣ／ＧＤＮＦ	配列番号１７	二重遺伝子単一プロモーターカセット
ＨＲＰＤＡＡＶ０３－Ａ	０３Ａ	ＡＡＤＣ／ＧＤＮＦ	配列番号１８	二重遺伝子二重プロモーターカセット
ＨＲＰＤＡＡＶ０３－Ｂ	０３Ｂ	ＡＡＤＣ／ＧＤＮＦ	配列番号１９	二重遺伝子二重プロモーターカセット
ＨＲＰＤＡＡＶ０３－Ｃ	０３Ｃ	ＡＡＤＣ／ＧＤＮＦ	配列番号２０	二重遺伝子二重プロモーターカセット
ＨＲＰＤＡＡＶ０３－Ｄ	０３Ｄ	ＡＡＤＣ／ＧＤＮＦ	配列番号２１	二重遺伝子二重プロモーターカセット
ＨＲＰＤＡＡＶ０３－Ｅ	０３Ｅ	ＡＡＤＣ／ＧＤＮＦ	配列番号２２	二重遺伝子二重プロモーターカセット
ＨＲＰＤＡＡＶ０３－Ｆ	０３Ｆ	ＡＡＤＣ／ＧＤＮＦ	配列番号２３	二重遺伝子二重プロモーターカセット

（注：ＡＡＤＣ／ＧＤＮＦは、ＡＡＤＣとＧＤＮＦを同時に含むことであり、以下同様）

【０２０８】

実施例２．ＡＡＤＣ／ＧＤＮＦポリヌクレオチドのインビトロ発現による、ＡＡＤＣのＬ－ＤＯＰＡへの形質転換効率及びＧＤＮＦの発現の検証

ＤＯＰＡは、主に中脳黒質領域で産生され、シグナル伝達経路が以下の通りである。

【０２０９】

【化１】



ＳＨＳＹ５Ｙ細胞は、ヒト神経芽細胞腫細胞株の１つである。本実施例は、ＡＡＤＣ／ＧＤＮＦを含むｒＡＡＶベクタープラスミドをＳＨＳＹ５Ｙ細胞（ＡＴＣＣ）に伝達し、培地にレボドパ（Ｌ－ＤＯＰＡ）を添加した後、上清を取った。

【０２１０】

１、ＨＰＬＣによりドーパミン（ＤＯＰＡ）の濃度を検出することで、ｒＡＡＶベクターがＬ－ＤＯＰＡをＤＯＰＡに形質転換する形質転換効率を観察した。

【０２１１】

方法としては、０日目に、２４ｈ後のトランスフェクション時に細胞密度が６０％～８０％になるように、６ウェルプレートにおいて各ウェルに２Ｅ＋５～６Ｅ＋５個のＳＨＳＹ５Ｙ細胞を播種した。１日目に、Ａ管（ｒＡＡＶプラスミド２．５μｇ、Ｏｐｔｉ－Ｍ

ＥＭ（ＧＩＢＣＯ、３１９８５０８８）２５０μＬ、Ｌｉｐｏｆｅｃｔａｍｉｎｅ ３０００（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ、Ｌ３０００００１）５μＬ）及びＢ管（Ｏｐｔｉ－ＭＥＭ ２５０μＬ、Ｌｉｐｏｆｅｃｔａｍｉｎｅ ３０００ ７．５μＬ）を含むＨＲＰＤＡＡＶ０１－Ａ～ＨＲＰＤＡＡＶ０３－Ｆのトランスフェクション系をそれぞれ調製し、Ａ管とＢ管をそれぞれ調製した後、均一に混合してから２～３ｍｉｎ静置し、そしてＡ管の溶液をＢ管にゆっくりと加え、優しくピペッティングしてから均一に混合し、１０～１５ｍｉｎ静置した。トランスフェクション前に細胞（ＤＭＥＭ／Ｆ１２（ＧＩＢＣＯ、３１３３１０９３）＋１５％のＦＢＳ（ＧＩＢＣＯ、２６１４００７９））を１．５ｍＬ交換し、そして調製されたトランスフェクション系を１滴ずつ加え、トランスフェクションの６ｈ後に、培地（ＤＭＥＭ／Ｆ１２＋１５％ＦＢＳ）を３ｍＬ交換し、トランスフェクションの２４ｈ後に、Ｌ－ＤＯＰＡ（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ、Ｄ９６２８）（２ｍＭｏｌ）を含む培地（ＤＭＥＭ／Ｆ１２＋１５％ＦＢＳ）を３ｍＬ交換し、トランスフェクションの４８ｈ後に、上清を取り、ＡＡＤＣの発現と機能を検出するためにＨＰＬＣによりＤＯＰＡの濃度を検出した。

【０２１２】

ＨＰＬＣ工程としては、組織溶解時に予冷したＰＢＳ（１ｍｇの組織：１０μＬのＰＢＳ）を加え、予冷した組織研磨機で試料を十分にホモジネートした後、１００μＬのホモジネート液を取ってＨＰＬＣ実験に用いた。予冷した試料処理液（０．２Ｍの過塩素酸、０．２ｍＭのピロ亜硫酸ナトリウム、０．０１％ＥＤＴＡ ２Ｎａ）を等体積で加え、同時に０．６μＭのＤＨＢＡを内部標準として含み、４℃で予冷した遠心分離機にて１００００ｇで２０ｍｉｎ遠心分離し、上清を取り、０．２２μｍの水相マイクロウェルろ過膜で加圧ろ過した。２０℃で保存した。試料をＨＰＬＣ ＥＤＣシステムで検出した。移動相は１６％のメタノール水溶液（４０ｍＭの酢酸ナトリウム、１５ｍＭのクエン酸、０．２５ｍＭのオクタンスルホン酸ナトリウム、０．２ｍＭのＥＤＴＡ ２Ｎａを含み、ｐＨ４．３）である。英譜クロマトグラフィーデータワークステーションソフトフェアＶ５．０によりクロマトグラフィーピークを分析し、ＤＨＢＡを内部標準としてピーク面積を補正した。標準品の注入結果に基づいて検量線をフィッティングし、試料中のドーパミンの含有量を算出し、「ｎｇドーパミン／ｍｇ組織」で結果を示した。

【０２１３】

２、ＥＬＩＳＡでＧＤＮＦの濃度を検出することで、ｒＡＡＶベクターのＧＤＮＦ発現効率を観察した。

【０２１４】

ＥＬＩＳＡ実験は、厳密に試薬キット（ＲａｙＢｉｏｔｅｃｈ、ＥＬＨ－ＤＤＣ）の取扱説明書に従って行われ、具体的な実験手順として、組織溶解時に予冷したＰＢＳ（１ｍｇの組織：１０μＬのＰＢＳ）を加え、予冷した組織研磨機により試料を十分にホモジネートした後、遠心分離して上清を取り、ＥＬＩＳＡ実験用に備えた。試薬キット（ＲａｙＢｉｏｔｅｃｈ、ＥＬＨ－ＤＤＣ）における各ウェルに１００μＬの標準品又は試料を加え、室温で２．５ｈインキュベートし、各ウェルに１００μＬのｂｉｏｔｉｎ抗体を加え、室温で１ｈインキュベートし、各ウェルに１００μＬのＳｔｒｅｐｔａｖｉｄｉｎ溶液を加え、室温で４５ｍｉｎインキュベートし、各ウェルに１００μＬのＴＭＢを加え、室温で３０ｍｉｎインキュベートした。各ウェルに５０μＬの停止液を加えた。直ちに４５０ｎｍでスペクトルを読み取った。

【０２１５】

検出した結果、図２Ａ及び図２Ｂを参照すると、ＨＲＰＤＡＡＶ０２－Ａ及びＨＲＰＤＡＡＶ０３－ＤがＡＡＤＣ及びＧＤＮＦの発現と機能において比較的強いことが示されている。

【０２１６】

実施例３．ＡＡＤＣ及びＧＤＮＦのコドン最適化

本実施例は、ＡＡＤＣとＧＤＮＦについてそれぞれコドン最適化のポリヌクレオチド配列を４つ設計した。ＡＡＤＣの野生型ポリヌクレオチド配列は配列番号３を参照し、コド

ン最適化配列ＡＡＤＣ０１、ＡＡＤＣ０２、ＡＡＤＣ０３、ＡＡＤＣ０４はそれぞれ配列番号４～７を参照し、配列番号４～７と配列番号３の配列同一性は、それぞれ８０．８３％、８１．２１％、７９．１８％、７９．６３％である。ＧＤＮＦの野生型ポリヌクレオチド配列は配列番号８を参照し、コドン最適化配列ＧＤＮＦ０１、ＧＤＮＦ０２、ＧＤＮＦ０３、ＧＤＮＦ０４はそれぞれ配列番号９～１２を参照し、配列番号９～１２と配列番号８の配列同一性は、それぞれ７５．１３％、７３．９９％、７７．５２％、７７．８３％である。

【０２１７】

ＡＡＤＣ０１、ＡＡＤＣ０２、ＡＡＤＣ０３、ＡＡＤＣ０４でそれぞれＨＲＰＤＡＡＶ０２－Ａ中のＡＡＤＣ配列を置き換え、ＨＲＰＤＡＡＶ０２－Ａ（ＡＡＤＣ０１）、ＨＲＰＤＡＡＶ０２－Ａ（ＡＡＤＣ０２）、ＨＲＰＤＡＡＶ０２－Ａ（ＡＡＤＣ０３）、ＨＲＰＤＡＡＶ０２－Ａ（ＡＡＤＣ０４）を得て、図面においてそれぞれ０２Ａ（ＡＡＤＣ０１）、０２Ａ（ＡＡＤＣ０２）、０２Ａ（ＡＡＤＣ０３）、０２Ａ（ＡＡＤＣ０４）に対応する。ＧＤＮＦ０１、ＧＤＮＦ０２、ＧＤＮＦ０３、ＧＤＮＦ０４でそれぞれＨＲＰＤＡＡＶ０２－Ａ中のＧＤＮＦ配列を置き換え、ＨＲＰＤＡＡＶ０２－Ａ（ＧＤＮＦ０１）、ＨＲＰＤＡＡＶ０２－Ａ（ＧＤＮＦ０２）、ＨＲＰＤＡＡＶ０２－Ａ（ＧＤＮＦ０３）、ＨＲＰＤＡＡＶ０２－Ａ（ＧＤＮＦ０４）を得て、図面においてそれぞれ０２Ａ（ＧＤＮＦ０１）、０２Ａ（ＧＤＮＦ０２）、０２Ａ（ＧＤＮＦ０３）、０２Ａ（ＧＤＮＦ０４）に対応する。その後、実施例２のスクリーニングを繰り返し、発現と機能が最も強いＡＡＤＣ、ＧＤＮＦコドン最適化配列ＡＡＤＣ０１、ＧＤＮＦ０４を得て、結果を図３Ａと図３Ｂに示す。

【０２１８】

ＨＲＰＤＡＡＶ０２－Ａ及びＨＲＰＤＡＡＶ０３－Ｄ中のＡＡＤＣとＧＤＮＦをＡＡＤＣ０１（配列番号３）とＧＤＮＦ０４（配列番号１２）で置き換えた後、ＨＲＰＤＡＡＶ０２－ＡＩ（配列番号２４）とＨＲＰＤＡＡＶ０３－ＤＩ（配列番号２５）を得た。ＨＲＰＤＡＡＶ０２－ＡＩ及びＨＲＰＤＡＡＶ０３－ＤＩは、図面においてそれぞれ０２ＡＩと０３ＤＩに対応する。両者の構成は表３の通りである。

【０２１９】

【表２－１】

表３．ＨＲＰＤＡＡＶ０２－ＡＩ及びＨＲＰＤＡＡＶ０３－ＤＩの配列構造

ＨＲＰＤＡＡＶ０２－ＡＩ（即ち、０２ＡＩ）				
領域	開始位置	終結位置	領域長	配列番号
５’ＩＴＲ	１	１４１	１４１	配列番号２６
ＣＭＶエンハンサー	１５７	４４２	２８６	配列番号２７
ＣＢＡプロモーター	４４４	７２１	２７８	配列番号２８
ハイブリッドイントロン	７２２	９４９	２２８	配列番号２９
ＡＡＤＣ０１	９７９	２４１８	１４４０	配列番号４
Ｐ２Ａ	２４１９	２４７５	５７	配列番号４８
ＧＤＮＦ０４	２４７６	３１１１	６３６	配列番号１２
ＷＰＲＥ	３１１８	３７０６	５８９	配列番号３４
ＳＶ４０ ｐｏｌｙ（Ａ）	３７０７	３８２８	１２２	配列番号３２
３’ＩＴＲ	３８４８	３９８８	１４１	配列番号３１
ＨＲＰＤＡＡＶ０３－ＤＩ（即ち、０３ＤＩ）				
領域	開始位置	終結位置	領域長	配列番号
５’ＩＴＲ	１	１４１	１４１	配列番号２６
ＣＭＶエンハンサー２	１５１	４５４	２８６	配列番号３７
ＣＭＶプロモーター	４５５	６５７	２０３	配列番号３５

【表２－２】

β－グロブリンイントロン	６５８	１２３０	５７３	配列番号３８
ＧＤＮＦ０４	１２３７	１８７２	６３６	配列番号１２
ＰＡ７５ ｐｏｌｙＡ	１８７３	１９４７	７５	配列番号３６
ＣＭＶエンハンサー	１５９４	２２３９	３０４	配列番号２７
ＣＢＡプロモーター	２２４１	２５１８	２７８	配列番号２８
ハイブリッドイントロン	２５１９	２７４６	２２８	配列番号２９
ＡＡＤＣ０１	２７４６	４２１８	１４４３	配列番号４
ＳＶ４０ ＰｏｌｙＡ	４２２５	４３４６	１２２	配列番号３２
３’ＩＴＲ	４３６６	４５０６	１４１	配列番号３１

【０２２０】

実施例４．ＡＡＶ血清型のスクリーニング

ＨＲＰＤＡＡＶ－０２Ａをそれぞれ ＡＡＶ２血清型（アミノ酸配列は配列番号４１を参照）とＡＡＶ９血清型（アミノ酸配列は配列番号４２を参照）でパッケージングして精製し、ＡＡＶ２－０２ＡとＡＡＶ９－０２Ａを得た。

【０２２１】

ウイルスパッケージングプロセスは、以下の通りである。

【０２２２】

パッケージング細胞（ｖｉｒａｌ　ｐｒｏｄｕｃｔｉｏｎ　ｃｅｌｌ、ＴｈｅｒｍｏＡ３１５２８０１）を、１Ｌの培地（Ｉｒｖｉｎｅ　９１１６５）が入った３Ｌの振とうフラスコに０．５×１０^{6}ｖｃ／ｍＬ密度で接種し、CO_2シェーカーで３日間培養した後、新鮮な培地で細胞を３．０×１０^{6}ｖｃ／ｍＬに希釈し、

合計４μｇの３種のパッケージングプラスミド（ｐＨｅｌｐｅｒ、ｐＲＣ９、ｐＧＯＩ）を２５ｍＬの新鮮な培地に加え、均一に混合し、ＰＥＩｐｒｏ（Ｐｏｌｙｐｌｕｓ　１５－１００）を別の２５ｍＬの新鮮な培地に加え、均一に混合し、そしてＰＥＩｐｒｏ希釈液をプラスミド希釈液に注ぎ、急速に均一に混合し、室温で１５ｍｉｎ静置した後、トランスフェクション複合物をパッケージング細胞に加え、

CO_2シェーカーで３日間培養した後、５０ｍＬの細胞溶解液（０．５Ｍのｈｅｐｅｓ、４０ｍＭのＭｇＣｌ２、１０％のｔｗｅｅｎ－２０）と２００μＬのＢｅｎｚｏｎａｓｅ（Ｍｅｒｃｋ　１．０１６９７．００１０）を加え、CO_2シェーカーに戻して４ｈ溶解したら、採取液になった。

【０２２３】

ウイルスの精製プロセスは、以下の通りである。

【０２２４】

採取液をデプスフィルター（Ｃｏｂｅｔｔｅｒ）によりろ過して細胞残屑を除去し、次に１００ｋＤａの中空線維カラム（Ｒｅｐｌｉｇｅｎ、Ｄ０６－Ｅ１００－０５－Ｎ）により１０倍濃縮してＰＢＳ（５倍の体積）において置換し、

換液した溶液を、ＰＢＳで平衡した親和性クロマトグラフィーカラム（ＴｈｅｒｍｏＡ３６６５２）にかけ、５倍のカラム体積のＰＢＳでリンスした後、１００ｍＭのｇｌｙｃｉｎｅ、ｐＨ３．０で溶離し、溶離液を収集した後、適当な体積のＢＴＰ　１Ｍ、ｐＨ１０．０をできるだけ速く加えてｐＨを７．０程度に調整し、

３０倍の体積のＩＥＸ平衡緩衝液（２５ｍＭのＢＴＰ、ｐＨ９．５）を加えて溶離中和液を希釈し、緩衝液で平衡したアニオン交換カラム（ＢＩＡ　３１１．５１１３－２）にかけ、１０倍のカラム体積のＩＥＸ平衡緩衝液でリンスした後、ＮａＣｌ塩濃度勾配溶離を行い、ＵＶ　２６０／２８０に従って中実ピークを収集し、

溶離液を限外ろ過遠心分離管（Ｍｅｒｃｋ、ＵＦＣ８１０００８）により１ｍＬに濃縮してＰＢＳ＋０．０１％のＰｌｕｒｏｎｉｃ　Ｆ－６８において置換し、０．２２μｍのシリンジフィルターによりろ過したら、精製ウイルスになった。ＡＡＶ２－０２Ａ及びＡＡＶ９－０２Ａをラット（ＳＤ種族、雄、上海傑思捷実験動物有限公司から購入）線条体に脳定位固定注射し、注射から４週と８週間後に一部のラットの線条体を採取し、ＥＩＬＳＡによりＡＡＤＣとＧＤＮＦの発現を検出し、注射から８週間後にＡＡＤＣ免疫蛍光切片を行った。

【０２２５】

方法は下記の通りである。

【０２２６】

ＳＤ雄ラットを取り、まず５０ｍｇ／ｋｇのゾレチル（ｉ．ｐ．）で麻酔し、動物を脳定位固定装置に固定し、頭蓋冠の真ん中に沿って皮膚を矢状に切開し、前項（Ｂｒｅｇｍａ）を露出させ、右側線条体領域の位置１：ＡＰ－０．０ｍｍ、ＭＬ－２．６ｍｍ、ＤＶ－４．７ｍｍ、位置２：ＡＰ０．０ｍｍ、ＭＬ－２．６ｍｍ、ＤＶ－４．７ｍｍに定位した。歯科用エンジンにより頭蓋骨を開けた後、マイクロシリンジを挿入し、各部位にマイクロ蠕動ポンプで２μＬの被験薬（０．２μＬ／ｍｉｎ）を自動注入した。注射終了後、針を１０ｍｉｎそのままにしておいた後、ゆっくりと引き抜いて傷口を縫合した。感染を防ぐために、各ラットにレボフロキサシン注射液０．３ｍＬを皮下注射した。手術後に８週間飼育し続けた。

【０２２７】

１）ラットに４％のパラホルムアルデヒドを経心灌流してから脳を採取し、そして２４

ｈ以上固定し、試料を３０％のスクロース溶液に移して十分に沈殿させて脱水した。凍結ミクロトームにより、切片の厚さが３０μｍになるように、線条体の冠状連続切片を行い、切片を凍結保存液に入れて４℃の冷蔵庫に置いて保存した。脳切片をＰＢＳで３回洗浄し、０．３％のＴｒｉｔｏｎＸ１００で１０ｍｉｎ処理し、１０％のヤギ血清を含むＰＢＳにおいて１ｈブロッキングし、一次抗体がウサギ抗ＡＡＤＣ抗体（Ａｂｓｉｎ、ａｂｓ１１０３５０）（１：１０００）であり、４℃で一晩インキュベートした。翌日、切片をＰＢＳで５ｍｉｎずつ３回洗浄し、室温でロバ抗ウサギＩｇＧＡｌｅｘａＦｌｕｏｒ４８８抗体（１：１５００）及び細胞核染料ＤＡＰＩ（１：１５０００）を１ｈインキュベートし、ＰＢＳで３回洗浄し、Ｄａｋｏ抗蛍光減衰封入剤で封入した。Ｏｌｙｍｐｕｓ蛍光顕微鏡で観察して写真を撮り、図４Ａと図４Ｂに示すように、染色した結果から、ＡＡＶ２－０２Ａに比べて、ＡＡＶ９－０２Ａが注射された後、ＡＡＤＣの蛍光面積が明らかに大きくなる（Ｐ＜０．０１、ＡＡＶ２－０２Ａ　ｖｓ　ＡＡＶ９－０２Ａ）ことが示され、ＡＡＶ９は、ＡＡＶ２に比べて線条体領域において発現効率がより高いことが証明された。

【０２２８】

２）ラットを脳定位固定手術後に４週又は８週間飼育した後、直接断頭して注射側の線条体組織を抽出した。組織の重量を秤量した後、－８０℃の冷凍庫に入れて保存した。組織溶解時に予冷したＰＢＳ（１ｍｇの組織：１０μＬのＰＢＳ）を加え、予冷した組織研磨機で試料を十分にホモジネートした後、１００μＬのホモジネート液を取ってＨＰＬＣ実験に使用し、４０　μＬのホモジネート液を取って組織ＤＮＡの抽出及びｑＰＣＲ実験に使用し、残りのホモジネート液をＥＬＩＳＡ実験に使用した。

【０２２９】

ＥＬＩＳＡによりＡＡＤＣとＧＤＮＦの濃度を検出した。ＥＬＩＳＡ実験は、厳密に試薬キット（ＲａｙＢｉｏｔｅｃｈ、ＥＬＨ－ＤＤＣ）の取扱説明書に従って行われ、具体的な実験手順が以下の通りである。

【０２３０】

ＡＡＤＣを検出するための方法としては、試薬キット（ＲａｙＢｉｏｔｅｃｈ、ＥＬＨ－ＤＤＣ）における各ウェルに、１００μＬの溶けた標準品又は試料を加え、室温で２．５ｈインキュベートし、遠心力で脱水し、洗浄し、各ウェルに１００μＬのｂｉｏｔｉｎ抗体を加え、室温で１ｈインキュベートし、遠心力で脱水し、洗浄し、各ウェルに１００μＬのＳｔｒｅｐｔａｖｉｄｉｎ溶液を加え、室温で４５ｍｉｎインキュベートし、遠心力で脱水し、洗浄し、各ウェルに１００μＬのＴＭＢを加え、室温で３０ｍｉｎインキュベートし、遠心力で脱水し、洗浄した。各ウェルに５０μＬの停止液を加えた。直ちに４５０ｎｍでスペクトルを読み取った。

【０２３１】

ＧＤＮＦを検出するための方法としては、試薬キット（Ｒ＆Ｄ、ＤＹ２１２）における各ウェルに、１００μＬの溶けた標準品又は試料を加え、室温で２ｈインキュベートし、遠心力で脱水し、洗浄し、各ウェルに１００μＬの検出抗体を加え、室温で２ｈインキュベートし、遠心力で脱水し、洗浄し、各ウェルに１００μＬのＳｔｒｅｐｔａｖｉｄｉｎ－ＨＲＰ溶液を加え、室温で２０ｍｉｎインキュベートし、遠心力で脱水し、洗浄し、各ウェルに１００μＬの基質溶液を加え、室温で２０ｍｉｎインキュベートした。各ウェルに５０μＬの停止液を加えた。直ちに４５０ｎｍでスペクトルを読み取った。

【０２３２】

図５Ａと図５Ｂに示すように、標的遺伝子発現レベルの検出結果から、ＡＡＶ９－０２Ａは、ＡＡＶ２－０２Ａ群の線条体ＡＡＤＣとＧＤＮＦの発現量よりも明らかに高くなることが示され、ＡＡＶ９は、ＡＡＶ２に比べて線条体領域において伝達効率がより高いことが証明された。

【０２３３】

実施例５．ＭＰＴＰ誘導性のマウスＰＤモデルにおける薬効の確認

本実施例は、１－メチル－４フェニル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン（ＭＰ

ＴＰ）を選択してマウスパーキンソン病モデルを確立した。ＭＰＴＰは、脂溶性が高くて血液－脳脊髄液関門を容易に通過することができ、脳内に入ると、膠細胞モノアミンオキシダーゼＢの作用下でメチル－フェニルピリジンイオン（ＭＰＰ＋）に形質転換可能であり、ＭＰＰ＋がＤＡトランスポーターによってドーパミン（ｄｏｐａｍｉｎｅ、ＤＡ）作動性ニューロンのミトコンドリアに積極的に取り込まれることで、ＤＡ作動性ニューロンの変性、死滅を引き起こし、当該プロセスは、ＰＤの症状と発症過程をよく模倣している。成体の雄マウスに、ＭＰＴＰを５日間連続腹腔内投与すると、ＤＡニューロンのアポトーシスを誘発し、マウスにパーキンソン病のような症状を引き起こすことができる。

【０２３４】

方法としては、マウスを、それぞれ偽手術対照群（即ち、正常対照）、モデル対照群（即ち、ＭＰＴＰモデル対照、以下同様）、０２ＡＩ群（即ち、ＨＲＰＤＡＡＶ－０２ＡＩ）、０３ＤＩ群（即ち、ＨＲＰＤＡＡＶ－０３ＤＩ）である４群に分けた。８週間の雄マウスの片側線条体に、何れもＡＡＶ９カプシドを使用したＨＲＰＤＡＡＶ－０２ＡＩ、ＨＲＰＤＡＡＶ－０３ＤＩを注射した。偽手術対照群及びモデル対照群に偽手術を行った。Ｃ５７ＢＬ／６Ｎ雄マウスを取り、１％のペントバルビタールナトリウム（用量が３５～５０ｍｇ／ｋｇ）により腹腔内注射でマウスを麻酔した後、マウスが麻酔状態に入ったことを確認した後、マウスを伏臥位で定位固定装置（瑞沃徳、型番６８０１８）に固定させ、器具を通常通りに消毒した後、頭皮を切開し、軟部組織、骨膜を鈍的に剥離し、右頭頂骨を露出させ、前項から前方向へ０．８ｍｍ（ＡＰ＝＋０．８ｍｍ）、中線から１．８ｍｍ（ＭＬ＝１．８ｍｍ）離れた位置で１つの骨窓を開けた。マイクロシリンジ（仕様：１μＬ、外径：０．５５ｍｍ）によりＡＡＶ薬剤を注射し、針送り速度が１ｍｍ／ｍｉｎであり、針を硬膜下の３ｍｍ（ＤＶ＝－３ｍｍ）まで送り、２．８ｍｍ（ＤＶ＝－２．８ｍｍ）まで抜き、０．２μＬ／ｍｉｎという速度で液体を定速で注射し、注射完了後に針を３ｍｉｎそのままにしておき、針抜き速度が１ｍｍ／ｍｉｎであった。

【０２３５】

モデル対照群と投与群のマウスは、線条体への注射投与から２８日間後に、３０ｍｇ／ｋｇのＭＰＴＰを腹腔内注射し、注射体積が１０ｍＬ／ｋｇであり、偽手術群のマウスは、１０ｍＬ／ｋｇの生理食塩水を腹腔内注射投与した。モデル構築から５日間後に３日間休憩させ、行動学的検出を行った。

【０２３６】

１）回転実験（Ｒｏｔａｔｉｏｎ　ｔｅｓｔ）

ＨＲＰＤＡＡＶ－０２ＡＩ、ＨＲＰＤＡＡＶ－０３ＤＩ薬剤により送達されたＡＡＤＣが片側線条体で発現された後にＬ－ＤＯＰＡに対する応答状況を確認するために、回転実験を行った。各群の実験マウスにレボドパ（Ｌ－ＤＯＰＡ）（２０ｍｇ／ｋｇ）＋ベンセラジド（６ｍｇ／ｋｇ）を胃内投与した。マウスにレボドパを投与した後に直ちに試験環境に置いて順応させ、投与してから４５　ｍｉｎ後からマウスの回転数を記録し始め、マウスの３０ｍｉｎ以内の健側回転（左側回転）を検出した。

【０２３７】

その結果、図６Ａ及び表４を参照すると、偽手術対照群及びモデル対照群に比べて、ＨＲＰＤＡＡＶ－０２ＡＩ及びＨＲＰＤＡＡＶ－０３ＤＩ投与群は、Ｌ－ＤＯＰＡ投与後に回転数が明らかに増加され（「０２ＡＩ群ｖｓ．モデル対照群」、ｐ＝０．０７、「０３ＤＩ群ｖｓ．モデル対照群」、ｐ＝０．０１）、ＡＡＶにより送達されて発現されたＡＡＤＣは、Ｌ－ＤＯＰＡに対して優れた応答効果を有することが証明された。

【０２３８】

【表３】

表４．マウス回転実験の結果

群別	動物数	平均値±ＳＥＭ
偽手術対照群	６	５．００±０．８６
モデル対照群	１３	１４．０８±３．１９
０２ＡＩ群	１１	６６．４５±２６．５９
０３ＤＩ群	１２	４４．９２±７．７２

【０２３９】

２）円筒試験実験（Ｃｙｌｉｎｄｅｒ　ｔｅｓｔ）

バックグラウンド状態でマウスの前肢利用嗜好性を検出するために、円筒試験実験を行った。マウスへの最後のＭＰＴＰ注射から４日間後に、Ｌ－ＤＯＰＡ（１０ｍｇ／ｋｇ）＋ベンセラジド（３ｍｇ／ｋｇ）を胃内投与し、マウスを透明な円筒（直径１０ｃｍ、高さ４５ｃｍ）に入れ、５ｍｉｎ以内にマウスの左右前肢、両側前肢で壁に触れた回数を観察して記録し、マウスが後肢を支点として、片側又は両側の前肢で壁に触れてから筒底に戻ることを１回として記録した（マウスは、まず一側の肢で壁に触れ、次に他側の肢で壁に触れることを、両側壁触れと記録した）。各マウスの実験後に、エチルアルコールにより円筒を拭いた。マウスの左前肢の利用状況を分析した：左前肢の利用率（％）＝（左側＋０．５両側）／（右側＋左側＋両側）×１００。

【０２４０】

その結果、図６Ｂ及び表５を参照すると、Ｌ－ＤＯＰＡ投与後に、ＨＲＰＤＡＡＶ－０２ＡＩとＨＲＰＤＡＡＶ－０３ＤＩ投与群は、対側前肢の利用率がモデル対照群に比べて増加され、０２ＡＩ群はモデル対照群に比べて２０．４％増加され、０３ＤＩ群はモデル対照群に比べて８．２％増加されたことが示されている。ＡＡＶにより送達されて発現されたＡＡＤＣのＬ－ＤＯＰＡに対する応答効果が再び証明された。

【０２４１】

【表４】

表５．マウスの円筒試験の結果

群別	動物数	平均値±ＳＥＭ	モデル対照群に対する変化値（％）
偽手術対照群	６	０．５２±０．０８	６．１％
モデル対照群	１３	０．４９±０．０３	０
０２ＡＩ群	１１	０．５９±０．０２	２０．４％
０３ＤＩ群	１２	０．５３±０．０３	８．２％

【０２４２】

３）線条体及び血液におけるドーパミンの検出

行動学的試験終了後、各群のマウスを取り、Ｌ－ＤＯＰＡ（２０ｍｇ／ｋｇ、５ｍＬ／ｋｇ）とベンセラジド（５ｍｇ／ｋｇ、５ｍＬ／ｋｇ）を胃内投与した。投与終了から１ｈ後にマウスを　　殺し、　　殺前に末梢血を採取して、血中ドーパミンの検出を行った。殺後、健側と患側の線条体をそれぞれ採取した。ＤＯＰＡは、ＵＰＬＣ－ＭＳ／ＭＳ法で検出された。

【０２４３】

図７Ａ及び表６－１を参照すると、左側線条体（非投与側）のＤＯＰＡ検出では、モデル対照群及び投与群は、偽手術対照群に比べてＤＯＰＡが明らかに低下した。ＭＰＴＰモデル構築の成功が証明された。

【０２４４】

【表５】

表６－１．マウスの左側線条体（非投与側）ＤＯＰＡの検出結果

群別	動物数	平均値±ＳＥＭ
偽手術対照群	３	１１２２．０±４９．７
モデル対照群	７	２２４．９±４４．６
０２ＡＩ群	４	２７４．７±４．２
０３ＤＩ群	６	２８７．９±３４．２

【０２４５】

図７Ｂ及び表６－２を参照すると、右側線条体（投与側）のＤＯＰＡ検出では、ＨＲＰＤＡＡＶ－０２ＡＩ及びＨＲＰＤＡＡＶ－０３ＤＩ投与群は、モデル対照群に比べてＤＯＰＡが明らかに上昇したことが見出された。ＤＯＰＡのレベルは、偽手術対照群のレベルに回復された。

【０２４６】

【表６】

表６－２．マウスの右側線条体（投与側）ＤＯＰＡの検出結果

群別	動物数	平均値±ＳＥＭ	モデル対照群に対する変化倍率
偽手術対照群	３	１４７３．６±７２．６	４．４３
モデル対照群	７	２７１．３±４８．１	０
０２ＡＩ群	４	１２７７．１±３８５．１	３．７１
０３ＤＩ群	６	８８０．８±２００．２	２．２５

【０２４７】

図７Ｃ及び表６－３を参照すると、血漿ＤＯＰＡの検出では、群間の差が大きくないことが発見され、ＨＲＰＤＡＡＶ－０２ＡＩとＨＲＰＤＡＡＶ－０３ＤＩによる作用は、主に脳の線条体に限られ、明らかな漏洩が生じなかったことが証明された。

【０２４８】

【表７】

表６－３．マウスの血漿ＤＯＰＡの検出結果

群別	動物数	平均値±ＳＥＭ
偽手術対照群	３	６．３３±２．６７
モデル対照群	７	４．４４±２．１９
０２ＡＩ群	４	１．２９±０．６８
０３ＤＩ群	６	１．８５±０．２９

【０２４９】

４）脳組織の免疫組織化学的検出

各群のマウスに経心灌流を行って脳組織を採取して蛍光免疫組織化学的検出を行い、具体的な方法としては、実験マウスを全般的に観察した後、胸腔から心臓組織を解放し、左心室から静注針を挿し入れて固定し、右心耳を切開し、予冷したＰＢＳを右心耳に灌流して透明な液体を流出させた後、４％のパラホルムアルデヒドを経心灌流し、脳組織を切り取り、固定剤（４％のパラホルムアルデヒド溶液）に入れ、固定された組織に対してパラフィン切片によりチロシンデヒドロゲナーゼＴＨ染色を行った。

【０２５０】

図７Ｄ及び表７を参照すると、蛍光免疫組織化学的分析により、偽手術対照群及びモデル対照群は、両側のＴＨ蛍光強度が同様であるが、ＨＲＰＤＡＡＶ－０２ＡＩ及びＨＲＰＤＡＡＶ－０３ＤＩ投与群は、左側線条体（非投与側）に比べて右側線条体（投与側）の

ＴＨ蛍光強度が明らかに増加されたことが発見された。ＨＲＰＤＡＡＶ－０２ＡＩ及びＨＲＰＤＡＡＶ－０３ＤＩ薬剤は、マウスのドーパミンニューロンに対して優れた保護作用を有することが証明された。

【０２５１】

【表８】

表７．マウス脳組織の免疫組織化学的検出の結果

群別	動物数	右側平均値／左側平均値
偽手術対照群	３	０．９４
モデル対照群	３	０．８８
０２ＡＩ群	４	２．３４
０３ＤＩ群	３	１．２６

【０２５２】

実施例６．６－ＯＨＤＡ誘導性のラットＰＤモデルにおける薬効の確認

本実施例は、６－ＯＨＤＡを用いてラットＰＤモデルを確立した。６－ＯＨＤＡは神経毒の１つであり、構造的にドーパミン（ＤＡ）と類似しているので、伝達物質としてＤＡ作動性ニューロンに誤って取り込まれることが多く、ヒドロキシルラジカルの形成、糸粒体酸化呼吸鎖複合物の阻害、ＡＴＰ合成の妨害により、ＤＡ作動性ニューロンの死亡が選択的に引き起こされる。毀損側の線条体のＤＡ含有量の低下により、ラットには、ヒトのＰＤと類似の症状が出るようになり、モデルは、信頼性が高くて安定し、不可逆的であるという特性があると共に、直観的にその行動の欠陥を定量的分析することができて、抗パーキンソン薬、特にＤＡとその受容体に有効な薬剤を評価するために広く使用されているので、本実施例は、片側ＭＦＢへの６－ＯＨＤＡ注射により誘導されたパーキンソンモデルを利用して、ＨＲＰＤＡＡＶ－０２ＡＩ、ＨＲＰＤＡＡＶ－０３ＤＩによるパーキンソンの治療効果を評価した。

【０２５３】

方法としては、ＳＤラットを、それぞれ偽手術対照群（即ち、正常対照群）、モデル対照群、０２ＡＩ高用量群（１Ｅ＋１０ｖｇ／ｄｏｓｅ）、０２ＡＩ低用量群（２Ｅ＋９ｖｇ／ｄｏｓｅ）、０３ＤＩ高用量群（１Ｅ＋１０ｖｇ／ｄｏｓｅ）、０３ＤＩ低用量群（２Ｅ＋９ｖｇ／ｄｏｓｅ）である６つの実験群に分け、何れもＡＡＶ９カプシドを使用した。３％のペントバルビタールナトリウム（用量が５０～６０ｍｇ／ｋｇ）を腹腔内注射してラットを麻酔した後、ラットを伏臥位で固定させ、器具を通常通りに消毒した後、頭皮を切開し、軟部組織、骨膜を鈍的に剥離し、右頭頂骨を露出させ、中線付近の結合組織を除去し、矢状縫合、前項及びラムダを確定し、モデル構築試薬を吸入したマイクロシリンジ（仕様：１０μＬ、外径：０．５ｍｍ）を定位固定装置に固定して座標設定を行い、前項を定位中心点にして線条体をラット右側に定位し、前項から前方向へ０．０ｍｍ（ＡＰ＝＋０．０ｍｍ）、中線から３ｍｍ（ＭＬ＝３ｍｍ）離れた位置で１つの骨窓を開けた。針送り速度１ｍｍ／ｍｉｎで、針を硬膜下の６ｍｍ（ＤＶ＝－６ｍｍ）まで送り、５．８ｍｍ（ＤＶ＝－５．８ｍｍ）まで抜き、０．６μＬ／ｍｉｎの速度で液体２μＬを定速で注射し、注射完了後に針を３．８ｍｍ（ＤＶ＝－３．８ｍｍ）まで抜き、０．６μＬ／ｍｉｎの速度で液体２μＬを定速で注射し、２点注射完了後、針を３ｍｉｎそのままにしておき、針抜き速度が２ｍｍ／ｍｉｎであり、頭皮を縫合して消毒し、ラットが覚醒するまで３７℃の加温パッドに置き、手術後に３日間連続してペニシリンナトリウム（８万単位／日）の注射及びイブプロフェン経口液剤の経口投与を行った。

【０２５４】

線条体に薬剤を３週間注射した後、モデル構築を行い、３％のペントバルビタールナトリウムを腹腔内注射して麻酔し、注射用量が６０ｍｇ／ｋｇ、注射体積が２ｍＬ／ｋｇである。麻酔誘導されたラットを作業台に移転し、頭蓋が水平面になるように、伏臥位で脳定位固定装置に固定し、ラットの眼瞼反射と痛覚反応を観察し、眼瞼反射反応及び四肢と

尾部の痛覚反応が無くなるまで手術を開始してはならなかった。外れることや、脳組織を傷つけることはしないように注意しながら、最小サイズのドリルを使って垂直に孔を開けた。ラット右側（投与側）に定位し、前項から後方向へ２．０ｍｍ（ＡＰ＝－２．０ｍｍ）、中線から２ｍｍ（ＭＬ＝２ｍｍ）離れた位置で１つの骨窓を開けた。針送り速度６ｍｍ／ｍｉｎで、針を硬膜下の８．８ｍｍ（ＤＶ＝－８．８ｍｍ）まで送り、８．５ｍｍ（－８．５ｍｍ）まで抜き、０．６μＬ／ｍｉｎの速度で６－ＯＨＤＡを定速で注射し、各ラットに４μＬの６－ＯＨＤＡ（５μｇ／μＬ）を注射し、注射完了後に針を３ｍｉｎそのままにしておき、針抜き速度２ｍｍ／ｍｉｎであった。頭皮を縫合して消毒し、ラットが覚醒するまで３７℃の加温パッドに置き、手術後に３日間連続してペニシリンナトリウム（８万単位／日）の注射及びイブプロフェン経口液剤の経口投与を行った。

【０２５５】

モデル構築から３週間後に、ラットのアポモルヒネ薬剤に対する応答状況を検出した。ラットにアポモルヒネ（０．５ｍｇ／ｋｇ）を腹腔内注射投与し、１０ｍｉｎ後に、ラットを試験環境に置いてラットの３０ｍｉｎ以内の回転数を記録し始めた。

【０２５６】

図８Ａを参照すると、６－ＯＨＤＡモデル構築のラットは、偽手術対照群に比べて何れも回転数が明らかに増加され、当該モデル構築実験は、成功したことが証明された。

【０２５７】

１）回転実験（Ｒｏｔａｔｉｏｎ　ｔｅｓｔ）

線条体中の外因性発現ＡＡＤＣの外因性Ｌ－ＤＯＰＡに対する応答を検出するために、Ｌ－ＤＯＰＡを胃内投与したラットの健側の回転（左側回転）を検出した。ラットにＬ－ＤＯＰＡ（２０ｍｇ／ｋｇ、５ｍＬ／ｋｇ）＋ベンセラジド（５ｍｇ／ｋｇ、５ｍＬ／ｋｇ）を経口胃内投与し、４５ｍｉｎ後にラットを試験環境に置いてラットの３０ｍｉｎ以内の回転数を記録し始めた。

【０２５８】

図８Ｂを参照すると、モデル対照群は、偽手術対照群に比べて回転数が明らかに増加されていないが、ＨＲＰＤＡＡＶ－０２ＡＩ、ＨＲＰＤＡＡＶ－０３ＤＩの高低用量投与群は、モデル対照群に比べて明らかに増加され、ＡＡＶが線条体に送達して発現したＡＡＤＣは、外因性Ｌ－ＤＯＰＡ薬剤に優れた応答効果を有することが示された。

【０２５９】

２）円筒試験実験（Ｃｙｌｉｎｄｅｒ　ｔｅｓｔ）

バックグラウンド状態でラットの前肢利用嗜好性を検出するために、円筒試験実験を行った。各群のラットをそれぞれ直径２０ｃｍの透明な円筒に入れ、１０ｍｉｎ以内にラットの左右前肢、両側前肢で壁に触れた回数を観察して記録した。ラットが後肢を支点として、片側又は両側の前肢で壁に触れてから筒底に戻ることを１回として記録した（ラットは、まず一側の肢で壁に触れ、次に他側の肢で壁に触れることを、両側壁触れと記録した）。ラットの左前肢の利用率を算出した：左前肢の利用率（％）＝（左側＋０．５両側）／（右側＋左側＋両側）×１００。

【０２６０】

図８Ｃを参照すると、モデルマウスと投与群は、ブランク対照群に比べて左前肢の利用率が何れも低下した。モデルの有効性が再び確認された。

【０２６１】

ＡＡＶ薬剤で処理したラットのＬ－ＤＯＰＡに対する利用状況を検出するために、ラットにＬ－ＤＯＰＡ（５ｍｇ／ｋｇ、５ｍＬ／ｋｇ）とベンセラジド（２．５ｍｇ／ｋｇ、５ｍＬ／ｋｇ）を経口胃内投与し、３０ｍｉｎ後にラットを直径２０ｃｍの透明な円筒に入れ、１０ｍｉｎ以内にラットの左右前肢、両側前肢で壁に触れた回数を観察して記録した。

【０２６２】

図８Ｄを参照すると、Ｌ－ＤＯＰＡを補充したモデル対照群は、左前肢の利用率が顕著に改善されていないが、ＨＲＰＤＡＡＶ－０２ＡＩ、ＨＲＰＤＡＡＶ－０３ＤＩ群は、モ

デル対照群に比べて左前肢の利用率が明らかに向上し、投与後のラットは、Ｌ－ＤＯＰＡへの利用率が明らかに向上したことが証明された。ＡＡＶが線条体に送達して発現したＡＡＤＣは、外因性Ｌ－ＤＯＰＡ薬剤に優れた応答効果を有することが再び証明された。

【０２６３】

３）ＨＲＰＤＡＡＶ－０２ＡＩ、ＨＲＰＤＡＡＶ－０３ＤＩ投与後の線条体のＬ－ＤＯＰＡに対する代謝能力の検出

行動学的試験終了後、各群のラットを取り、Ｌ－ＤＯＰＡ（２０ｍｇ／ｋｇ、５ｍＬ／ｋｇ）とベンセラジド（５ｍｇ／ｋｇ、５ｍＬ／ｋｇ）を胃内投与した。投与終了から１ｈ後にラットを　殺した。　殺後、健側と患側の線条体をそれぞれ採取した。ＤＯＰＡは、ＵＰＬＣ－ＭＳ／ＭＳ法で検出された。

【０２６４】

図８Ｅ及び表８を参照すると、患側／健側のＤＯＰＡ比を検出したところ、モデル対照群と投与群を比較すると、モデル対照群は、患側のＤＯＰＡが明らかに低下した。６－ＯＨＤＡモデル構築の成功が証明された。

【０２６５】

【表９】

表８．ラットの両側線条体ＤＯＰＡの検出結果

群別	動物数	患側（平均値±ＳＥＭ）	健側（平均値±ＳＥＭ）	患側／健側（%）
偽手術対照群	3	２７７２９．０３±８１２１．９０	２８６８７．５７±３３２９．２９	９５．４９±２０．２０
モデル対照群	9	７２９９．０１±３１１３．３９	２５８７２．４６±５３９８．０４	３０．０５±１９．３９＊
０２ＡＩ低用量群	9	１７３２３．０６±５４６５．６１	２５４３２．８９±１２３６２．０６	７７．７６±３３．４９
０３ＤＩ低用量群	9	１９０２９．１０±６８５９．９５	２０７５６．０６±５５０１．８７	１０１．９９±６３．３３

【０２６６】

投与側線条体（患側）ＤＯＰＡの検出では、ＨＲＰＤＡＡＶ－０２ＡＩ及びＨＲＰＤＡＡＶ－０３ＤＩ投与群は、モデル対照群に比べてＤＯＰＡが何れも明らかに向上したことが発見された。モデル対照群に比べて、各投与群は、患側／健側のＤＯＰＡ比が何れも明らかに向上した。ＨＲＰＤＡＡＶ－０２ＡＩ、ＨＲＰＤＡＡＶ－０３ＤＩ投与後、線条体のＬ－ＤＯＰＡ薬剤に対する代謝能力は、明らかに向上したことが証明された。

【０２６７】

４）ＨＲＰＤＡＡＶ－０３ＤＩ投与後のＤＡニューロンに対する保護作用の検出

各群のラットに経心灌流を行って脳組織を採取して蛍光免疫組織化学的検出を行い、具体的な方法としては、実験ラットを全般的に観察した後、胸腔から心臓組織を解放し、左心室から静注針を挿し入れて固定し、右心耳を切開し、予冷したＰＢＳを右心耳に灌流して透明な液体を流出させた後、４％のパラホルムアルデヒドを経心灌流し、脳組織を切り取り、固定剤（４％のパラホルムアルデヒド溶液）に入れ、固定された組織に対してパラフィン切片によりチロシンデヒドロゲナーゼＴＨ染色を行った。

【０２６８】

図８Ｆを参照すると、患側／対側のＴＨ陽性細胞比を蛍光免疫組織化学的に分析したところ、実験モデル対照群は、偽手術群に比べて、患側のＴＨ細胞生存率が１５％未満で、６－ＯＨＤＡモデル構築の成功が明らかになった。

【０２６９】

一方、ＨＲＰＤＡＡＶ－０３ＤＩ低用量投与群は、健側に対する患側のＴＨ蛍光強度比がモデル対照群に比べて明らかに向上した。ＨＲＰＤＡＡＶ－０３ＤＩ薬剤は、ラットのドーパミンニューロンに優れた保護作用を有し、ＴＨ細胞の生存率が向上したことが証明

された。

【０２７０】

本開示に使用される配列は、以下の通りである。

【０２７１】

＞ＡＡＤＣのアミノ酸配列（配列番号１）

ＭＮＡＳＥＦＲＲＲＧＫＥＭＶＤＹＶＡＮＹＭＥＧＩＥＧＲＱＶＹＰＤＶＥＰＧＹＬＲ
ＰＬＩＰＡＡＡＰＱＥＰＤＴＦＥＤＩＩＮＤＶＥＫＩＩＭＰＧＶＴＨＷＨＳＰＹＦＦＡＹ
ＦＰＴＡＳＳＹＰＡＭＬＡＤＭＬＣＧＡＩＧＣＩＧＦＳＷＡＡＳＰＡＣＴＥＬＥＴＶＭＭ
ＤＷＬＧＫＭＬＥＬＰＫＡＦＬＮＥＫＡＧＥＧＧＧＶＩＱＧＳＡＳＥＡＴＬＶＡＬＬＡＡ
ＲＴＫＶＩＨＲＬＱＡＡＳＰＥＬＴＱＡＡＩＭＥＫＬＶＡＹＳＳＤＱＡＨＳＳＶＥＲＡＧ
ＬＩＧＧＶＫＬＫＡＩＰＳＤＧＮＦＡＭＲＡＳＡＬＱＥＡＬＥＲＤＫＡＡＧＬＩＰＦＦＭ
ＶＡＴＬＧＴＴＴＣＣＳＦＤＮＬＬＥＶＧＰＩＣＮＫＥＤＩＷＬＨＶＤＡＡＹＡＧＳＡＦ
ＩＣＰＥＦＲＨＬＬＮＧＶＥＦＡＤＳＦＮＦＮＰＨＫＷＬＬＶＮＦＤＣＳＡＭＷＶＫＫＲ
ＴＤＬＴＧＡＦＲＬＤＰＴＹＬＫＨＳＨＱＤＳＧＬＩＴＤＹＲＨＷＱＩＰＬＧＲＲＦＲＳ
ＬＫＭＷＦＶＦＲＭＹＧＶＫＧＬＱＡＹＩＲＫＨＶＱＬＳＨＥＦＥＳＬＶＲＱＤＰＲＦＥ
ＩＣＶＥＶＩＬＧＬＶＣＦＲＬＫＧＳＮＫＶＮＥＡＬＬＱＲＩＮＳＡＫＫＩＨＬＶＰＣＨ
ＬＲＤＫＦＶＬＲＦＡＩＣＳＲＴＶＥＳＡＨＶＱＲＡＷＥＨＩＫＥＬＡＡＤＶＬＲＡＥＲ
Ｅ

【０２７２】

＞ＧＤＮＦのアミノ酸配列（配列番号２）

ＭＫＬＷＤＶＶＡＶＣＬＶＬＬＨＴＡＳＡＦＰＬＰＡＧＫＲＰＰＥＡＰＡＥＤＲＳＬＧ
ＲＲＲＡＰＦＡＬＳＳＤＳＮＭＰＥＤＹＰＤＱＦＤＤＶＭＤＦＩＱＡＴＩＫＲＬＫＲＳＰ
ＤＫＱＭＡＶＬＰＲＲＥＲＮＲＱＡＡＡＡＮＰＥＮＳＲＧＫＧＲＲＧＱＲＧＫＮＲＧＣＶ
ＬＴＡＩＨＬＮＶＴＤＬＧＬＧＹＥＴＫＥＥＬＩＦＲＹＣＳＧＳＣＤＡＡＥＴＴＹＤＫＩ
ＬＫＮＬＳＲＮＲＲＬＶＳＤＫＶＧＱＡＣＣＲＰＩＡＦＤＤＤＬＳＦＬＤＤＮＬＶＹＨＩ
ＬＲＫＨＳＡＫＲＣＧＣＩ

【０２７３】

＞ＡＡＤＣ野生型ＤＮＡ（配列番号３）

ａｔｇａａｃｇｃａａｇｔｇａａｔｔｃｃｇａａｇｇａｇａｇｇｇａａｇｇａｇａｔｇ
ｇｔｇｇａｔｔａｃａｔｇｇｃｃａａｃｔａｃａｔｇｇａａｇｇｃａｔｔｇａｇｇｇａｃ
ｇｃｃａｇｇｔｃｔａｃｃｃｔｇａｃｇｔｇｇａｇｃｃｃｇｇｇｔａｃｃｔｇｃｇｇｃｃ
ｇｃｔｇａｔｃｃｃｔｇｃｃｇｃｔｇｃｃｃｃｔｃａｇｇａｇｃｃａｇａｃａｃｇｔｔｔ
ｇａｇｇａｃａｔｃａｔｃａａｃｇａｃｇｔｔｇａｇａａｇａｔａａｔｃａｔｇｃｃｔｇ
ｇｇｇｔｇａｃｇｃａｃｔｇｇｃａｃａｇｃｃｃｃｔａｃｔｔｃｔｔｃｇｃｃｔａｃｔｔ
ｃｃｃｃａｃｔｇｃｃａｇｃｔｃｇｔａｃｃｃｇｇｃｃａｔｇｃｔｔｇｃｇｇａｃａｔｇ
ｃｔｇｔｇｃｇｇｇｇｃｃａｔｔｇｇｃｔｇｃａｔｃｇｇｃｔｔｃｔｃｃｔｇｇｇｃｇｇ
ｃａａｇｃｃｃａｇｃａｔｇｃａｃａｇａｇｃｔｇｇａｇａｃｔｇｔｇａｔｇａｔｇｇａ
ｃｔｇｇｃｔｃｇｇｇａａｇａｔｇｃｔｇｇａａｃｔａｃｃａａａｇｇｃａｔｔｔｔｔｔｇ
ａａｔｇａｇａａａｇｃｔｇｇａｇａａｇｇｇｇｇａｇｇａｇｔｇａｔｃｃａｇｇｇａａ
ｇｔｇｃｃａｇｔｇａａｇｃｃａｃｃｃｔｇｇｔｇｇｃｃｃｔｇｃｔｇｇｃｃｇｃｔｃｇ
ｇａｃｃａａａｇｔｇａｔｃｃａｔｃｇｇｃｔｇｃａｇｇｃａｇｃｇｔｃｃｃｃａｇａｇ
ｃｔｃａｃａｃａｇｇｃｃｇｃｔａｔｃａｔｇｇａｇａａｇｃｔｇｇｔｇｇｃｔｔａｃｔ
ｃａｔｃｃｇａｔｃａｇｇｃａｃａｃｔｃｃｔｃａｇｔｇｇａａａａｇａｇｃｔｇｇｇｔｔ
ａａｔｔｇｇｔｇｇａｇｔｇａａａｔｔａａａａｇｃｃａｔｃｃｃｃｔｃａｇａｔｇｇｃ
ａａｃｔｔｃｇｃｃａｔｇｃｇｔｇｃｇｔｃｔｇｃｃｃｔｇｃａｇｇａａｇｃｃｃｔｇｇ
ａｇａｇａｇａｃａａａｇｃｇｇｃｔｇｇｃｃｔｇａｔｔｃｃｔｔｔｔｃｔｔｔａｔｇｇｔ
ｔｇｃｃａｃｃｃｔｇｇｇｇａｃｃａｃａａｃａｔｇｃｔｇｃｔｃｃｔｔｔｇａｃａａｔ
ｃｔｃｔｔａｇａａｇｔｃｇｇｔｃｃｔａｔｃｔｇｃａａｃａａｇｇａａｇａｃａｔａｔ
ｇｇｃｔｇｃａｃｇｔｔｇａｔｇｃａｇｃｃｔａｃｇｃａｇｇｃａｇｔｇｃａｔｔｃａｔ
ｃｔｇｃｃｃｔｇａｇｔｔｃｃｇｇｃａｃｃｔｔｃｔｇａａｔｇｇａｇｔｇｇａｇｔｔｔ

gcagattcattcaactttaatccccacaaatggctattgg
tgaatttttgactgttctgccatgtgggtgaaaaagagaac
agacttaacgggagcctttagactggaccccacttacctg
aagcacagccatcaggattcagggcttatcactgactacc
ggcattggcagataccactgggcagaagatttcgctcttt
gaaaatgtggtttgtatttaggatgtatggagtcaaagga
ctgcaggcttatatccgcaagcatgtccagctgtcccatg
agttttgagtcactggtgcgccaggatccccgctttgaaat
ctgtgtggaagtcattctgggggcttgtctgctttcggcta
aagggttccaacaaaagtgaatgaagctcttctgcaaagaa
taaacagtgccaaaaaaaatccacttggttccatgtcacct
cagggacaagttttgtcctgcgctttgccatctgttctcgc
acggtggaatctgcccatgtgcagcgggcctgggaacaca
tcaaagagctggcggccgacgtgctgcgagcagaggagggga
gtag

【０２７４】

＞ＡＡＤＣ０１　ＤＮＡ（配列番号４）

atgaatgctagcgagtttcgcagaaggggcaaggagatg
gtggattacgtggctaattacatggagggcatcgagggcc
ggcaggtgtacccagatgtggagccaggctacctgagacc
actgatccctgctgccgcccacaggagccagacaccttc
gaggatatcatcaatgacgtggagaagatcatcatgcctg
gcgtgacccactggcatagcccatacttcttgcctacctt
tccaacagcctcttcctatcccgctatgctggctgatatg
ctgtgcgggcgctatcgggctgcatcggcttctctcttgggccg
ctagccctgcttgcacagagctggagaccgtgatgatgga
ttggctgggcaagatgctggagctgcctaaggccttttctg
aacgagaaggctggcgagggcgggcgggcgtgatccaggggct
ctgcctccgaggctacactggtggctctgctggctgcccg
gacaaaggtaatccacagactgcaggctgcctctccagag
ctgacccaggccgctatcatggagaagctggtggcttacct
ctagcgaccaggctcattcttccgtggagcggggctggcct
gatcggcggcgtgaagctgaaggccatcccttccgacggc
aatttcgccatgagagcttctgccctgcaggaggctctgg
agagagataaggctgccggcctgatccctttctttatggt
ggccaccctgggcacaaccacctgttgctccttcgacaac
ctgctggaggtgggccctatctgtaacaaggaggacatct
ggctgcatgtggatgccgcttatgctggctctgcctttat
ctgccccgagtttagacatctgctgaacggcgtggagtttt
gccgacagctttaacttcaaccctcacaagtggctgctgg
tgaatttttgactgctctgccatgtgggtgaagaagaggac
agacctgaccggcgctttttaggctggatccaacctacctg
aagcacagccatcaggacagcgggcctgatcacagactaca
gacactggcagatcccactgggcagaaggtttcggtcttct
gaagatgtggttcgtgttttcgcatgtatggcgtgaagggc
ctgcaggcttatatccggaagcacgtgcagctgtctcatg
agttcgagtccctggtgcggcaggacccaagatttgagat
ctgcgtggaggtaatcctgggcctggtgtgcttcaggctg
aagggctctaataaggtgaacgaggctctgctgcagagga
tcaacagcgccaagaagatccatctggtgccttgtcatct

ｇａｇｇｇａｃａａｇｔｔｃｇｔｇｃｔｇａｇａｔｔｃｇｃｃａｔｃｔｇｃｔｃｔａｇａ
ａｃａｇｔｇｇａｇｔｃｔｇｃｔｃａｔｇｔｇｃａｇａｇｇｇｃｔｔｇｇｇａｇｃａｔａ
ｔｃａａｇｇａｇｃｔｇｇｃｃｇｃｔｇａｃｇｔｇｃｔｇａｇｇｇｃｔｇａｇａｇｇｇａ
ｇｔｇａ

【０２７５】

＞ＡＡＤＣ０２　ＤＮＡ（配列番号５）

ａｔｇａａｃｇｃｔａｇｃｇａｇｔｔｔｃｇｇａｇｇａｇａｇｇｃａａｇｇａｇａｔｇ
ｇｔｇｇａｃｔａｃｇｔｇｇｃｃａａｃｔａｃａｔｇｇａｇｇｇｃａｔｃｇａｇｇｇｃａ
ｇａｃａｇｇｔｇｔａｃｃｃａｇａｃｇｔｇｇａｇｃｃｔｇｇｃｔａｔｃｔｇｃｇｇｃｃ
ａｃｔｇａｔｃｃｃｔｇｃｔｇｃｃｇｃｃｃｃａｃａｇｇａｇｃｃａｇａｔａｃｃｔｔｔ
ｇａｇｇａｃａｔｃａｔｃａａｃｇａｃｇｔｇｇａｇａａｇａｔｃａｔｃａｔｇｃｃｃｇ
ｇｃｇｔｇａｃｃｃａｃｔｇｇｃａｔｔｃｃｃｃｔｔａｃｔｔｃｔｔｔｇｃｃｔａｃｔｔ
ｔｃｃｔａｃａｇｃｔｔｃｔｔｃｃｔａｔｃｃｔｇｃｃａｔｇｃｔｇｇｃｃｇａｔａｔｇ
ｃｔｇｔｇｃｇｇｃｇｃｔａｔｃｇｇｃｔｇｃａｔｃｇｇｃｔｔｃｔｃｔｔｇｇｇｃｃｇ
ｃｔｔｃｃｃｃｃｇｃｔｔｇｃａｃｃｇａｇｃｔｇｇａｇａｃｃｇｔｇａｔｇａｔｇｇａ
ｔｔｇｇｃｔｇｇｇｃａａｇａｔｇｃｔｇｇａｇｃｔｇｃｃｃａａｇｇｃｔｔｔｃｃｔｇ
ａａｔｇａｇａａｇｇｃｔｇｇｃｇａｇｇｇｃｇｇｃｇｇｃｇｔｇａｔｃｃａｇｇｇｃｔ
ｃｔｇｃｔｔｃｃｇａｇｇｃｃａｃａｃｔｇｇｔｇｇｃｃｃｔｇｃｔｇｇｃｔｇｃｃａｇ
ｇａｃａａａｇｇｔａａｔｃｃａｃａｇａｃｔｇｃａｇｇｃｔｇｃｃｔｃｃｃｃｃｇａｇ
ｃｔｇａｃｃｃａｇｇｃｃｇｃｔａｔｃａｔｇｇａｇａａｇｃｔｇｇｔｇｇｃｔｔａｃｔ
ｃｃｔｃｔｇａｃｃａｇｇｃｔｃａｃｔｃｔｔｃｃｇｔｇｇａｇａｇａｇｃｔｇｇｃｃｔ
ｇａｔｃｇｇｃｇｇｃｇｔｇａａｇｃｔｇａａｇｇｃｔａｔｃｃｃｔｔｃｔｇａｔｇｇｃ
ａａｔｔｔｃｇｃｃａｔｇａｇｇｇｃｔｔｃｔｇｃｔｃｔｇｃａｇｇａｇｇｃｔｃｔｇｇ
ａｇａｇｇｇａｔａａｇｇｃｔｇｃｃｇｇｃｃｔｇａｔｃｃｃｃｔｔｔｔｔｃａｔｇｇｔ
ｇｇｃｃａｃｃｃｔｇｇｇｃａｃａａｃｃａｃｃｔｇｔｔｇｃａｇｃｔｔｔｇａｃａａｔ
ｃｔｇｃｔｇｇａｇｇｔｇｇｇｃｃｃｔａｔｃｔｇｃａａｃａａｇｇａｇｇａｃａｔｃｔ
ｇｇｃｔｇｃａｃｇｔｇｇａｔｇｃｔｇｃｃｔａｃｇｃｔｇｇｃａｇｃｇｃｃｔｔｃａｔ
ｃｔｇｔｃｃｃｇａｇｔｔｔａｇｇｃａｃｃｔｇｃｔｇａａｔｇｇｃｇｔｇｇａｇｔｔｔ
ｇｃｔｇａｃｔｃｃｔｔｔａａｔｔｔｃａａｃｃｃｃｃａｔａａｇｔｇｇｃｔｇｃｔｇｇ
ｔｇａａｃｔｔｃｇａｃｔｇｃｔｃｔｇｃｔａｔｇｔｇｇｇｔｇａａｇａａｇａｇｇａｃ
ａｇａｔｃｔｇａｃａｇｇｃｇｃｃｔｔｔａｇｇｃｔｇｇａｃｃｃａａｃｃｔａｃｃｔｇ
ａａｇｃａｃｔｃｃｃａｔｃａｇｇａｔａｇｃｇｇｃｃｔｇａｔｃａｃｃｇａｃｔａｃｃ
ｇｇｃａｃｔｇｇｃａｇａｔｃｃｃｔｃｔｇｇｇｃａｇｇｃｇｃｔｔｔａｇａｔｃｃｃｔ
ｇａａｇａｔｇｔｇｇｔｔｃｇｔｇｔｔｔａｇｇａｔｇｔａｃｇｇｃｇｔｇａａｇｇｇｃ
ｃｔｇｃａｇｇｃｔｔａｔａｔｃｃｇｇａａｇｃａｔｇｔｇｃａｇｃｔｇｔｃｃｃａｃｇ
ａｇｔｔｃｇａｇｔｃｔｃｔｇｇｔｇｃｇｇｃａｇｇａｃｃｃａａｇｇｔｔｔｇａｇａｔ
ｃｔｇｃｇｔｇｇａｇｇｔａａｔｃｃｔｇｇｇｃｃｔｇｇｔｇｔｇｃｔｔｃａｇａｃｔｇ
ａａｇｇｇｃｔｃｃａａｔａａｇｇｔｇａａｃｇａｇｇｃｔｃｔｇｃｔｇｃａｇａｇａａ
ｔｃａａｃｔｃｃｇｃｃａａｇａａｇａｔｃｃａｃｃｔｇｇｔｇｃｃｔｔｇｔｃａｃｃｔ
ｇａｇｇｇａｔａａｇｔｔｃｇｔｇｃｔｇａｇｇｔｔｔｇｃｃａｔｃｔｇｃｔｃｔａｇａ
ａｃｃｇｔｇｇａｇａｇｃｇｃｃｃａｔｇｔｇｃａｇａｇｇｇｃｔｔｇｇｇａｇｃａｃａ
ｔｃａａｇｇａｇｃｔｇｇｃｔｇｃｃｇａｃｇｔｇｃｔｇａｇｇｇｃｔｇａｇａｇａｇａ
ｇｔｇａ

【０２７６】

＞ＡＡＤＣ０３　ＤＮＡ（配列番号６）

ａｔｇａａｔｇｃｃｔｃｔｇａｇｔｔｃｃｇｃａｇａｃｇｃｇｇｃａａｇｇａｇａｔｇ
ｇｔｇｇａｃｔａｃｇｔｇｇｃｔａａｃｔａｃａｔｇｇａｇｇｇｃａｔｃｇａｇｇｇｃａ
ｇａｃａｇｇｔｇｔａｃｃｃｃｇａｃｇｔｇｇａｇｃｃｔｇｇｃｔａｔｃｔｇａｇｇｃｃ
ａｃｔｇａｔｃｃｃｔｇｃｔｇｃｔｇｃｃｃｃｔｃａｇｇａｇｃｃｃｇａｃａｃｃｔｔｃ
ｇａｇｇａｔａｔｃａｔｃａａｔｇａｃｇｔｇｇａｇａａｇａｔｃａｔｃａｔｇｃｃａｇ

gcgtgacccattggcactctccatacttctttgcttactt
ccctaccgcctcttcctatccagctatgctggccgatatg
ctgtgcggcgccatcggctgcatcggctttagctgggctg
cctctccagcttgtaccgagctggagacagtgatgatggga
ctggctgggcaagatgctggagctgccctaaggcctttctg
aacgaggaaggccggcgcgagggcgggcggcgtgatccaggggct
ccgcttctgaggccacccctggtggctctgctggctggccag
aaccaaggtaatccacaggctgcaggccgctagccctgag
ctgaccccaggccgctatcatggagaagctggtggcttact
cttccgaccaggcccattctagcgtggagagggctggcct 10
gatcggcggcgtgaagctgaaggctatcccttctgacggc
aacttcgccatgagagctagcgcccctgcaggaggccctgg
agcgggacaaggctgccggcctgatcccatttttcatggt
ggctaccctgggcacaacaacctgctgttctttcgacaac
ctgctggaggtgggccctatctgcaataaggaggacatct
ggctgcatgtggatgctgcctatgctggcagcgcctttat
ctgcccagagttcaggcatctgctgaacgggcgtggagttt
gccgactcttttaacttcaatcccccataagtggctgctgg
tgaactttgactgtagcgccatgtgggtgaaggaaggaggac
agatctgaccggcgcctttcggctggatcctacctacctg 20
aagcactctcatcaggattctggcctgatcaccgattaca
gacattggcagatccctctgggccggagatttcggagcct
gaagatggttcgtgtttcggatgtatggcgtgaaggggc
ctgcaggcctatatcagaaagcacgtgcagctgtcccacg
agttgagagcctggtgcgccaggacccacggtttgagat
ctgcgtggaggtaatcctgggcctggtgtgcttcaggctg
aagggctctaataaggtgaacgaggctctgctgcagcgca
tcaactccgctaagaagatccacctggtgccttgtcacct
gcgggacaagttcgtgctgaggtttgccatctgctccaga
accgtggagtctgcccatgtgcagagagcttgggagcata 30
tcaaggagctggccgctgatgtgctgagggctgagagaga
gtga

【０２７７】

＞ＡＡＤＣ０４　ＤＮＡ（配列番号７）

atgaacgcctctgagtttcggaggagggggcaaggagatg
gtggactacgtggctaactatatggagggcatcgagggca
gacaggtgtaccctgacgtggagccaggctacctgagacc
actgatcccagccgccgctcctcaggagcctgacacctt
gaggacatcatcaatgatgtggagaagatcatcatgcctg
gcgtgacccattggcacagccccttacttttttcgcctattt 40
cccaaccgctagctcctatccagccatgctggctgatatg
ctgtgcggcgctatcggctgtatcggctttagctgggctg
cctctcctgcttgtacagagctggagacagtgatgatggga
ttggctgggcaagatgctggagctgcccaaggcctttctg
aacgaggaaggccggcgagggcgggcggcgtgatccaggggct
ctgcttctgaggccacactggtggctctgctggccgctag
gaccaaggtaatccacaggctgcaggctgccagccccagag
ctgaccccaggctgccatcatggagaagctggtggcctact
ctagcgaccaggctcattcctctgtggagagggctggcct
gatcggcggcgtgaagctgaaggctatcccttccgatggc 50

aatttcgctatgagagccagcgccctgcaggaggctctgg
aggggacaaggctgccggcctgatcccttttcttcatggt
ggccacactgggcacaaccacatgctgttctttcgacaac
ctgctggaggtgggcccccatctgcaatagggagggacatct
ggctgcatgtggatgctgcctacgccggctccgctttttat
ctgccctgagtttcggcatctgctgctgaacggcgtggagtttt
gccgacagctttaacttcaatcccccacaagtggctgctgg
tgaacttcgactgctctgctatgtgggtgaagaagaggagac
agatctgaccggcgctttcagactggatccaacctacctg
aagcactctcatcaggactctggcctgatcaccgattacc
ggcattggcagatccctctgggccgccggttttaggagcct
gaagatgtggttcgtgtttcggatgtatggcgtgaaggggc
ctgcaggcctatatccggaagcatgtgcagctgtctcatg
agtttgagtccctggtgcgccaggaccctaggttcgagat
ctgcgtggaggtaatcctgggcctggtgtgcttcaggctg
aagggcagcaataaggtgaacgaggctctgctgcagaggga
tcaattccgctaagaagatccacctggtgccttgtcatct
gcgggataagtttgtgctgaggttcgccatctgtagccgc
accgtggagtctgcccacgtgcagaggagcttgggagcaca
tcaaggagctggccgctgatgtgctgagagctgaggaggga
gtga

【０２７８】

＞ＧＤＮＦ野生型ＤＮＡ（配列番号８）

atgaagttatgggatgtcgtggctgtctgcctggtgctg
ctccacaccgcgtccgccttcccgctgcccgccggtaaga
ggcctcccgaggcgcccgccgaagaccgctcccctcggccg
ccgccgcgcgccctcgcgctgagcagtgactcaaatatg
ccagaggattatcctgatcagttcgatgatgtcatggatt
ttattcaagccaccattaaaagactgaaaaggtcaccaga
taaacaaatggcagtgcttcctagaagagagcggaatcgg
caggctgcagctgccaacccagagaattccagaggaaaag
gtcggagaggccagaggggcaaaaaccggggttgtgtctt
aactgcaatacatttaaatgtcactgacttgggtctgggc
tatgaaaccaaggaggaactgatttttaggtactgcagcg
gctcttgcgatgcagctgagacaacgtacgacaaaatatt
gaaaaacttatccagaaatagaaggctggtgagtgacaaa
gtagggcaggcatgttgcagacccatcgcctttgatgatg
acctgtcgttttagatgataacctggtttaccatattct
aagaaagcattccgctaaaaggtgtggatgtatcctga

【０２７９】

＞ＧＤＮＦ０１　ＤＮＡ（配列番号９）

atgaagctgtgggatgtggtggccgtgtgcctggtgctg
ctgcatacagctagcgcctttcccctgccagctggcaaga
gaccacctgaggctcctgccgaggacagatctcctgggcag
gagacgggccccttttcgctctgtctagcgattccaacatg
cccgaggactatccagaccagttcgatgacgtgatggact
tcatccaggctaccatcaagaggctgaagagaagccccaga
caagcagatggctgtgctgcctagacgcgagaggaatagga
caggccgctgctgccaatcctgagaacagcaggggcaagg
gccggagggccagcgcggcaagaatagaggctgcgtgct

gaccgctatccacctgaacgtgacagacctgggcctgggc
tacgagaccaaggagggagctgatcttccgctattgttccg
gctcttgtgatgccgctgagaccacatatgacaagatcct
gaaggaacctgagcagaaaacaggagactggtgtctgacaag
gtgggccaggcctgttgcagaccaatcgccttcgatgatg
acctgagctttctggacgataacctggtgtatcacatcct
gaggaaagcactctgccaagagatgtggctgcatctga

【０２８０】

＞ＧＤＮＦ０２　ＤＮＡ（配列番号１０）

atgaagctgtgggatgtggtggccgtgtgcctggtgctg
ctgcatacagcttctgcctttcctctgcccgctggcaaga
ggcctccagaggcccccagctgaggacagatcccctgggcag
aaggagagccccttttgctctgtccagcgactctaacatg
cccgaggattatcccgaccagttcgacgatgtgatggact
tcatccaggctaccatcaagaggctgaagagaagccccaga
taagcagatggctgtgctgccacgcagaggaggaacaga
caggccgctgctgctaacccctgagaactctcggggcaagg
gcagaagggccagaggcaagaatcgcggctgcgtgct
gacagctatccacctgaacgtgacagatctgggcctgggc
tacgagacaaaggaggagctgatcttcagatactgttctg
gcagctgtgatgctgccgagacaacctacgacaagatcct
gaaggaacctgagcagaaatcggaggctggtgtccgataag
gtgggccaggcctgttgcagacctatcgctttcgacgacg
atctgagcttcctggacgataacctggtgtaccacatcct
gcggaagcattctgccaagagatgcgggctgtatctga

【０２８１】

＞ＧＤＮＦ０３　ＤＮＡ（配列番号１１）

atgaagctgtgggatgtggtggccgtgtgcctggtgctg
ctgcatacagcttctgccttccctctgccagctggcaaga
gaccacctgaggccccccgctgaggatagaagcctgggccg
cagaagggctccttttgcccctgagctccgactctaatatg
cctgaggattacccagaccagttcgatgacgtgatggact
ttatccaggccacaatcaagcgcctgaagaggtctccaga
caagcagatggctgtgctgcctaggagagagagaaaccgg
caggctgccgctgctaatccagagaactctagggggcaagg
gcaggagaggccagaggggcaagaatcgcggctgcgtgct
gaccgctatccatctgaatgtgaccgatctgggcctgggc
tacgagacaaaggaggagctgatcttcaggtactgcagcg
gctcttgtgacgccgctgagaccacatacgacaagatcct
gaagaacctgagcagaaaccgcagactggtgtctgataag
gtgggccaggcttgttgcaggcccatcgcttttgatgacg
atctgtctttcctggacgataatctggtgtaccacatcct
gcggaagcactctgctaagcggtgtggctgcatctga

【０２８２】

＞ＧＤＮＦ０４　ＤＮＡ（配列番号１２）

atgaagctgtgggatgtggtggccgtgtgcctggtgctg
ctgcacaccgcttctgccttcccactgcctgccggcaaga
gacctcccgaggccccctgccgaggacagaagcctgggcag
gcggagagccccatttgctctgtctagcgattccaacatg
cctgaggattaccccgatcagttcgatgacgtgatggatt

tcatccaggccaccatcaagagactgaagagatcctcctga
caagcagatggctgtgctgcctagaagggagagaaacagg
caggccgctgctgccaatccagagaactccagggggcaagg
gcagaagggggccagcgcggcaagaatagaggctgcgtgct
gacagccatccacctgaacgtgaccgacctgggcctgggc
tacgagaccaaggagggagctgatcttcaggtactgtagcg
gctcctgtgatgctgccgagaccacatacgacaagatcct
gaaggaacctgtccaggaacagaaggctggtgtctgacaag
gtgggccaggcttgctgtaggccaatcgctttcgacgacg
atctgtcctttctggatgacaacctggtgtaccacatcct
gaggaagcattccgctaagagatgtggctgcatctga

【０２８３】

＞ＨＲＰＤＡＡＶ０１－Ａ（配列番号１３）

cctgcaggcagctgcgcgctcgctcgctcactgaggccg
ccccggggcaaagcccgggcgtcgggcgaccttttggtcgccc
ggcctcagtgagcgagcgagcgcgcagaggaggggagtggcc
aactccatcactaggggttcctatcgatatcaagcttcgt
tacataacttacggtaaatggcccgcctggctgaccgccc
aacgaccccccgcccattgacgtcaatagtaacgccaatag
ggactttccattgacgtcaatgggtggagtatttacggta
aactgcccacttggcagtacatcaagtgtatcatatgccaa
agtacgcccccctattgacgtcaatgacggtaaatggcccg
cctggcattgtgcccagtacatgaccttatgggactttcc
tacttggcagtacatctacgtattagtcatcgctattacc
atggtcgaggtgagccccacgttctgcttcactctcccca
tctccccccccctccccacccccaattttgtatttatttat
ttttaattatttttgtgcagcgatgggggcgggggggggg
ggggggcgcgcgccaggcgggggcgggggcgggggcgaggggc
ggggcggggcgaggcggagaggtgcggcggcagccaatca
gagcggcgcgctccgaaagtttccttttatggcgaggcgg
cggcggcggcggcccctataaaaagcgaagcgcgcggcggg
cgggagtcgctgcgcgctgccttcgccccgtgccccgctc
cgccgccgcctcgcgccgccgccccgccccggctctgactgacc
gcgttactcccacaggtgagcgggcgggacggcccttctc
ctccgggctgtaattagctgagcaagaggtaagggtttaa
gggatggttggttggtggggtattaatgtttaattacctg
gagcacctgcctgaaatcactttttttcaggttgggggat
tcgaacatcggccgccaccatgaacgccagcgagttcagg
aggagggcaagaagatggtggactacgtggccaactaca
tggagggcatcgagggcaggcaggtgtaccccgacgtgga
gccccggctacctgaggccccctgatccccgccgccgccccc
caggagcccgacaccttcgaggacatcatcaacgacgtgg
agaagatcatcatgcccggcgtgaccccactggcacagccc
ctacttcttcgcctacttccccaccgccagcagctaccc
gccatgctggccgacatgctgtgcggcgccatcggctgca
tcggcttcagctgggccgccagccccgcctgcaccgagct
ggagaccgtgatgatggactggctggggcaagatgctggag
ctgcccaaggcctttcctgaacgagaaggccgggcgaggcg
gcggcgtgatccagggcagcgccagcgaggccaccctggt
ggccctgctggccgccaggaccaaggtgatccacaggctg

caggccgccagccccgagctgacccaggccgccatcatgg
agaagctggtggcctacagcagcgaccaggcccacagcag
cgtggaggagggccggcctgatcggcggcgtgaagctgaag
gccatccccagcgacggcaacttcgccatgagggccagcgg
ccctgcaggaggccctggagagggacaaggccgccggcct
gatccccttcttcatggtggccaccctgggcaccaccacc
tgctgcagcttcgacaacctgctggaggtgggccccatct
gcaacaaggaggacatctggctgcacgtggacggccgcct
cgccggcagcgccttcatctgccccgagttcaggcacctg
ctgaacggcgtggagttcgccgacagcttcaacttcaacc
cccacaagtggctgctggtgaacttcgactgcagcgccat
gtgggtgaagaagaggaccgacctgaccgggcgccttcagg
ctggaccccacctacctgaagcacagccaccaggacagcg
gcctgatcaccgactacaggcactggcagatccccctggg
caggaggttcaggagcctgaagatgtggttcgtgttcagg
atgtacggcgtgaagggcctgcaggcctacatcaggaagc
acgtgcagctgagccacgagttcgagagcctggtgaggca
ggacccccaggttcgagatctgcgtggaggtgatcctgggc
ctggtgtgcttcaggctgaagggcagcaacaaggtgaacg
aggccctgctgcagaggatcaacagcgccaagaagatcca
cctggtgccctgccacctgagggacaagttcgtgctgagg
ttcgccatctgcagcaggaccgtggagagcgcccacgtgc
agagggcctgggagcacatcaaggagctggccgccgacgt
gctgagggccgagagggagtgactcgaggggtggcatccc
tgtgaccccctccccagtgcctctcctggcccctggaagttg
ccactccagtgcccaccagccttgtcctaataaaattaag
ttgcatcatttttgtctgactaggtgtccttctataatatt
atggggtggagggggggtggtatggagcaaggggcaagttg
ggaagacaacctgtagggcctgcggggtctattgggaacc
aagctggagtgcagtggcacaatcttggctcactgcaatc
tccgcctcctgggttcaagcgattctcctgcctcagcctc
ccgagttgttgggattccaggcatgcatgaccaggctcag
ctaatttttgttttttttggtagagacggggtttcaccata
ttggccaggctggtctccaactcctaatctcaggtgatct
acccacccttggcctcccaaattgctgggattacaggcgtg
aaccactgctcccttcccctgtccttcggaccgaggcggcag
atctaggaaccccctagtgatggagttggccactccctctc
tgcgcgctcgctcgctcactgaggccgggcgaccaaaggt
cgcccgacgcccgggctttgcccgggcggcctcagtgagc
gagcgagcgcgcagctgcctgcagg

【０２８４】

＞ＨＲＰＤＡＡＶ０１－Ｂ（配列番号１４）

cctgcaggcagctgcgcgctcgctcgctcactgaggccg
ccccgggcaaagcccgggcgtcgggcgaccttttggtcgccc
ggcctcagtgagcgagcgagcgcgcagagaggggagtggcc
aactccatcactaggggttcctatcgatatcaagcttcgt
tacataacttacggtaaatggcccgcctggctgaccgcccc
aacgaccccccgcccattgacgtcaatagtaacgccaatag
ggactttccattgacgtcaatgggtggagtatttacggta
aactgcccacttggcagtacatcaagtgtatcatatgcca

agtacgccccctattgacgtcaatgacggtaaatggcccg
cctggcattgtgcccagtacatgaccttatgggactttcc
tacttggcagtacatctacgtattagtcatcgctattacc
atggtcgaggtgagccccacgttctgcttcactctccccca
tctcccccccccctccccacccccaatttttgtatttatttat
ttttttaattatttttgtgcagcgatgggggcgggggggggg
ggggggcgcgcgccaggcgggggcgggggcgggggcgaggggc
ggggcgggggcgaggcggagaggtgcggcggcagccaatca
gagcggcgcgctccgaaaagttttccttttatggcgaggcgg
cggcggcggcggccctataaaaaagcgaagcgcgcggcgggg
cgggagtcgctgcgcgctgccttcgccccgtgccccgctcc
cgccgccgcctcgcgccgccgccccgccccgggctctgactgaccc
gcgttactcccacaggtgagcgggcgggacggccctttctc
ctccgggctgtaattagctgagcaagaggtaagggtttaa
ggatggttggttggtggggtatttaatgtttaatttacctg
gagcacctgcctgaaatcacttttttttcaggttgggggat
tcgaacatcggccgccaccatgaacgccagcgagttcaggg
aggagggcaaggagatggtggactacgtggccaaactaca
tggagggcatcgagggcaggcaggtgtaccccgacgtgga
gcccgggctacctgagggccccctgatccccgccgccgccccccc
caggagcccgacaccttcgaggacatcatcaacgacgtgg
agaagatcatcatgcccgggcgtgaccccactggcacagccc
ctacttcttcgcctacttccccccaccgccagcagctaccccc
gccatgctggccgacatgctgtgcgggcgccatcggctgca
tcggcttcagctgggccgccagccccgcctgcaccgagct
ggagaccgtgatgatggactggctgggcaagatgctggag
ctgcccaaggcctteetgaacgagaaggccgggcgaggggcgg
gcggcgtgatccagggcagcgccagcgaggccaccctggt
ggccctgctggccgccaggaccaaggtgatccacaggctg
caggccgccagccccgagctgaccccaggccgccatcatgg
agaagctggtggcctacagcagcgaccaggcccacagcag
cgtggagagggccggcctgatcggcggcgtgaagctgaag
gccatccccagcgacggcaacttcgccatgagggccagcgg
cccctgcaggaggccctggagagggacaaggccgccggcct
gatccccttcttcatggtggccacccctgggcaccaccacc
tgctgcagcttcgacaacctgctggaggtgggccccatct
gcaacaaggaggacatctggctgcacgtggacgccgcctа
cgccggcagcgccttcatctgccccgagttcaggcacctg
ctgaacggcgtggagttcgccgacagcttcaacttcaacc
cccacaagtggctgctggtgaacttcgactgcagcgccat
gtgggtgaagaagaggaccgacctgaccgggcgccttcagg
ctggaccccacctacctgaagcacagccaccaggacagcg
gcctgatcaccgactacaggcactggcagatccccctggg
caggaggttcaggagcctgaagatgtggttcgtgttcagg
atgtacggcgtgaagggcctgcaggcctacatcaggaagc
acgtgcagctgagccacgagttcgagagcctggtgaggca
ggaccccaggttcgagatctgcgtggaggtgatcctgggc
ctggtgtgcttcaggctgaagggcagcaacaaggtgaacg
aggcccctgctgcagaggatcaacagcgccaagaagatcca
cctggtgccctgccacctgagggacaagttcgtgctgagg

ttcgccatctgcagcaggaccgtggagagcgcccacgtgc
agagggcctgggagcacatcaaggagctggccgccgacgt
gctgagggccgagagggagtgactcgagtaagatacattg
atgagtttggacaaaccacaactagaatgcagtgaaaaaa
atgctttatttgtgaaatttgtgatgctattgctttattt
gtaaccattataagctgcaataaacaagttcggaccgagc
ggcagatctaggaaccccctagtgatggagttggccactcc
ctctctgcgcgctcgctcgctcactgaggccgggcgacca
aaggtcgcccgacgcccgggctttgcccgggcggcctcag
tgagcgagcgagcgcgcagctgcctgcagg 10

【０２８５】

＞ＨＲＰＤＡＡＶ０１－Ｃ（配列番号１５）

cctgcaggcagctgcgcgctcgctcgctcactgaggccg
ccccgggcaaagcccgggcgtcgggcgaccttttggtcgccc
ggcctcagtgagcgagcgagcgagcgcgcagagaggggagtggcc
aactccatcactaggggttcctatcgatatcaagcttcgt
tacataacttacggtaaatggcccgcctggctgaccgcccc
aacgaccccccgcccattgacgtcaatagtaacgccaatag
ggactttccattgacgtcaatgggtggagtatttacggta
aactgcccacttggcagtacatcaagtgtatcatatgccaa 20
agtacgcccccctattgacgtcaatgacggtaaatggcccg
cctggcattgtgcccagtacatgaccttatgggactttcc
tacttggcagtacatctacgtattagtcatcgctattacc
atggtcgaggtgagccccacgttctgcttcactctcccca
tctccccccccctccccacccccaatttttgtatttatttat
ttttaattattttgtgcagcgatgggggcgggggggggg
ggggcgcgcgccaggcgggggcgggggcgggggcgaggggc
gggcgggggcgaggcggagaggtgcgggcgggcagccaatca
gagcggcgctccgaaagtttccttttatggcgaggcgg
cggcggcggcgccctataaaaaagcgaagcgcgcggcgggg 30
cgggagtcgctgcgcgctgccttcgccccgtgccccgctc
cgccgccgcctcgcgccgccccgccccggctctgactgacc
gcgttactcccacaggtgagcgggcgggacggcccttctc
ctccgggctgtaattagctgagcaagaggtaagggtttaa
gggatggttggttggtggggtatttaatgtttaattacctg
gagcacctgcctgaaatcactttttttcaggttgggggat
tcgaacatcggccgccaccatgaacgccagcgagttcagg
aggagggggcaaggagatggtggactacgtggccaactaca
tggagggcatcgagggcaggcaggtgtaccccgacgtgga
gccccggctacctgaggccccctgatccccgccgccgccccc 40
caggagcccgacaccttcgaggacatcatcaacgacgtgg
agaagatcatcatgcccgggcgtgaccccactggcacagccc
ctacttcttcgcctacttccccacccgccagcagctaccccc
gccatgctggccgacatgctgtgcgggcgccatcggctgca
tcggcttcagctgggccgccagccccgcctgcaccgagct
ggagaccgtgatgatggactggctgggcaagatgctggag
ctgcccaaggccttcctgaacgagaaggccgggcgagggcg
gcggcgtgatccagggcagcgccagcgaggccacccctggt
ggccctgctggccgccaggaccaaggtgatccacaggctg
caggccgccagccccgagctgacccaggccgccatcatgg 50

agaagctggtggcctacagcagcgaccaggcccacagcag
cgtggagagggccggcctgatcggcggcgtgaagctgaag
gccatccccagcgacggcaacttcgccatgagggccagcg
ccctgcaggaggccctggagagggacaaggccgccggcct
gatcccctttcttcatggtggccaccctgggcaccaccacc
tgctgcagcttcgacaacctgctggaggtgggccccatct
gcaacaaggaggacatctggctgcacgtggacggccggcta
cgccggcagcgccttcatctgccccgagttcaggcacctg
ctgaacggcgtggagttcgccgacagcttcaacttcaacc
cccacaagtggctgctggtgaacttcgactgcagcgccat
gtgggtgaagaagaggaccgacctgaccgggcgccttcagg
ctggaccccacctacctgaagcacagccaccaggacagcg
gcctgatcaccgactacaggcactggcagatccccctggg
caggaggttcaggagcctgaagatgtggttcgtgttcagg
atgtacggcgtgaagggcctgcaggcctacatcaggaagc
acgtgcagctgagccacgagttcgagagcctggtgaggca
ggacccccaggttcgagatctgcgtggagggtgatcctggc
ctggtgtgcttcaggctgaagggcagcaacaaggtgaacg
aggccctgctgcagaggatcaacagcgccaagaagatcca
cctggtgccctgccacctgagggacaagttcgtgctgagg
ttcgccatctgcagcaggaccgtggagagcgcccacgtgc
agagggcctgggagcacatcaaggagctggccgccgacgt
gctgagggccgagagggagtgactcgagaatcaacctctg
gattacaaaatttgtgaaagattgactggtattcttaact
atgttgctcctttacgctatgtggatacgctgctttaat
gcctttgtatcatgctattgcttcccgtatggctttcatt
ttctcctccttgtataaatcctggttgctgtctctttatg
aggagttgtggcccgttgtcaggcaacgtggcgtggtgtg
cactgtgtttgctgacgcaacccccactggttggggcatt
gccaccacctgtcagctcctttccgggactttcgctttcc
ccctccctattgccacggcggaactcatcgccgcctgcct
tgcccgctgctggacaggggctcggctgttgggcactgac
aattccgtggtgttgtctgcgggggaaatcatcgtccttttcctt
ggctgctcgccctgtgttgccacctggattctgcgcgggac
gtccttctgctacgtcccttcgggcccctcaatccagcggac
cttcctttcccgcggcctgctgccggctctgcggcctcttc
cgcgtcttcgccttcgccctcagacgagtcggatctccct
ttgggccgcctcccccgctaagatacattgatgagtttgga
caaaccacaactagaatgcagtgaaaaaaatgctttatttt
gtgaaatttgtgatgctattgctttatttgtaaccattat
aagctgcaatAaacaagttcggaccgagcggcagatctag
gaaccccctagtgatggagttggccactccctctctgcgcg
ctcgctcgctcactgaggccgggcgaccaaaggtcgcccg
acgcccgggctttgcccgggcggcctcagtgagcgagcga
gcgcgcagctgcctgcagg

【０２８６】

＞ＨＲＰＤＡＡＶ０２－Ａ（配列番号１６）

cctgcaggcagctgcgcgctcgctcgctcactgaggccg
cccgggcaaagcccgggcgtcgggcgacctttggtcgccc
ggcctcagtgagcgagcgagcgcgcagagaggggagtggcc

aactccatcactaggggttcctatcgatatcaagcttcgt
tacataacttacggtaaatggcccgcctggctgaccgccc
aacgaccccccgcccattgacgtcaatagtaacgccaatag
ggactttccattgacgtcaatgggtggagtatttacggta
aactgcccacttggcagtacatcaagtgtatcatatgcca
agtacgcccccctattgacgtcaatgacggtaaaatggcccg
cctggcattgtgcccagtacatgaccttatgggactttcc
tacttggcagtacatctacgtattagtcatcgctattacc
atggtcgaggtgagccccacgttctgcttcactctccccca
tctccccccccctccccacccccaatttttgtatttatttat
ttttaattattttgtgcagcgatgggggcgggggggggg
ggggggcgcgcgccaggcgggggcgggggcgggggcgaggggc
ggggcgggggcgaggcggagaggtgcggcggcagccaatca
gagcggcgcgctccgaaaagttcctttttatggcgaggcgg
cggcggcggcggccctataaaaaagcgaagcgcgcggcggg
cgggagtcgctgcgcgctgccttcgccccgtgccccgctc
cgccgccgcctcgcgccgccgccccgccccggctctgactgacc
gcgttacctcccacaggtgagcgggcgggacggcccttctcc
ctccgggctgtaattagctgagcaaggaggtaagggtttaa
gggatggttggttggtggggtatttaatgtttaattacctg
gagcacctgcctgaaatcacttttttttcaggttgggggat
tcgaacatcggccgccaccatgaacgccagcgagttcagg
aggagggcaaggagatggtggactacgtggccaaactaca
tggagggcatcgagggcaggcaggtgtaccccgacgtgga
gcccgggctacctgaggccccctgatccccgccgccgccccc
caggagcccgacaccttcgaggacatcatcaacgacgtgg
agaagatcatcatgcccgggcgtgacccactggcacagccc
ctacttcttcgcctacttccccaccgccagcagctaccccc
gccatgctggccgacatgctgtgcgggcgccatcgggctgca
tcggcttcagctgggccgccagccccgcctgcaccgagct
ggagaccgtgatgatggactggctgggcaagatgctggag
ctgcccaaggccttcctgaacgagaaggccgggcgaggggcg
gcggcgtgatccagggcagcggccagcgaggccaccctggt
ggccctgctggccgccaggaccaaggtgatccacaggctg
caggccgccagccccgagctgaccccaggccgccatcatgg
agaagctggtggcctacagcagcgaccaggcccacagcag
cgtggagagggccggcctgatcggcggcgtgaagctgaag
gccatccccagcgacggcaacttcgccatgagggccagcg
ccctgcaggaggccctggagagggacaaggccgccggcct
gatccccttcttcatggtggccacccctgggcaccaccacc
tgctgcagcttcgacaacctgctggaggtgggccccatct
gcaacaaggaggacatctggctgcacgtggacggccgcct
cgccgggcagcgccttcatctgccccgagttcaggcacctg
ctgaacggcgtggagttcgccgacagcttcaacttcaacc
cccacaagtggctgctggtgaacttcgactgcagcgccat
gtgggtgaaggaagaggaccgacctgaccgggcgccttcagg
ctggaccccacctacctgaagcacagccaccaggacagcg
gcctgatcaccgactacaggcactggcagatccccctggg
caggaggttcaggagcctgaagatgtggttcgtgttcagg
atgtacggcgtgaagggcctgcaggcctacatcaggaagc

acgtgcagctgagccacgagttcgagagcctggtgaggca
ggaccccaggttcgagatctgcgtggaggtgatcctgggc
ctggtgtgcttcaggctgaagggcagcaacaaggtgaacg
aggcccctgctgcagaggatcaacagcgccaagaagatcca
cctggtgccctgccacctgagggacaagttcgtgctgagg
ttcgccatctgcagcaggaccgtggagagcgcccacgtgc
agagggcctgggagcacatcaaggagctggccgccgacgt
gctgagggccgagagggaggccaccaacttctccctgctg
aagcaggccggcgacgtggagggagaacccccggccccatga
agttatgggatgtcgtggctgtctgcctggtgctgctccta 10
caccgcgtccgccttcccgctgcccgccgggtaagaggcct
cccgaggcgccccgccgaagaccgctcccctcggccgccgcc
gcgccccttcgcgctgagcagtgactcaaatatgccagaa
ggattatcctgatcagttcgatgatgtcatggatttttatt
caagccaccattaaaagactgaaaaggtcaccagataaaac
aaatggcagtgcttcctagaagagagcggaatcggcaggc
tgcagctgcccaacccagagaaattccagaggaaaaggtcgg
agaggccagagggggcaaaaaaccggggttgtgtcttaactg
caatacatttaaatgtcactgacttgggtctgggctatgaa
aaccaaggaggaaactgatttttaggtactgcagcggctct 20
tgcgatgcagctgagacaacgtacgacaaaatattgaaaa
acttatccagaaatagaaggctggtgagtgacaaagtagg
gcaggcatgttgcagacccatcgcctttgatgatgacctg
tcgttttagatgataacctggtttaccatattctaagaa
agcattccgctaaaaggtgtggatgtatctgactcgagaa
tcaacctctggattacaaaatttgtgaaagattgactggt
attcttaactatgttgctccttttacgctatgtggatacg
ctgctttaatgcctttgtatcatgctattgcttcccgtat
ggctttcatttttctcctccttgtataaatcctggttgctg
tctctttatgaggagttgtggcccgttgtcaggcaacgtg 30
gcgtggtgtgcactgtgtttgctgacgcaaccccccactgg
ttggggcattgccaccacctgtcagctcctttccgggact
ttcgctttcccccctcccctattgccacggcggaactcatcg
ccgcctgcctttgcccgctgctggacagggggctcggctgtt
gggcactgacaattccgtggtgttgtcgggggaaatcatcg
tcctttcctttggctgctcgccctgtgttgccacctggattc
tgcgcgggacgtccttctgctacgtcccttcggccctcaa
tccagcggacctttcctttcccgcgggcctgctgccgggctctg
cggcctcttccgcgtcttcgccttcgcccctcagacgagtc
ggatctccctttgggccgcctccccgctaagatacattga 40
tgagtttggacaaaccacaactagaatgcagtgaaaaaaa
tgctttatttgtgaaatttgtgatgctattgctttatttg
taaccattataagctgcaatAaaacaagttcggaccgagcg
gcagatctaggaaccccctagtgatggagttggccactccc
tctctgcgcgctcgctcgctcactgaggccgggcgaccaa
aggtcgcccgacgcccgggctttgcccgggcggcctcagt
gagcgagcgagcgcgcagctgcctgcagg

【０２８７】

＞ＨＲＰＤＡＡＶ０２－Ｂ（配列番号１７）

cctgcaggcagctgcgcgctcgctcgctcactgaggccg 50

ccccgggcaaaagcccgggcgtcgggcgaccttttggtcgccc
ggcctcagtgagcgagcgagcgcgcagaggagggagtggcc
aactccatcactagggggttcctatcgatatcaagcttcgt
tacataacttacggtaaatggcccgcctggctgaccgcccc
aacgaccccccgcccattgacgtcaatagtaacgccaatag
ggactttccattgacgtcaatgggtggagtatttacggta
aactgcccacttggcagtacatcaagtgtatcatatgccaa
agtacgcccccctattgacgtcaatgacggtaaatggcccg
cctggcattgtgcccagtacatgaccttatgggactttcc
tacttggcagtacatctacgtattagtcatcgctattacc
atggtcgaggtgagccccacgttctgcttcactctcccca
tctccccccccctcccccacccccaatttttgtatttatttat
ttttaattatttttgtgcagcgatgggggcgggggggggg
ggggggcgcgcgccaggcgggggcgggggcgggggcgaggggc
ggggcgggggcgaggcggagaggtgcggcggcagccaatca
gagcggcgcgctccgaaagttcctttttatggcgaggcgg
cggcggcggcggccctataaaaaagcgaagcgcgcggcggg
cgggagtcgctgcgcgctgccttcgccccgtgccccgctc
cgccgccgcctcgcgccgcccgccccggctctgactgacc
gcgttactcccacaggtgagcgggcgggacggccctttctc
ctccgggctgtaattagctgagcaaggaggtaaggggttta
ggggatggttggttggtgggtattaatgtttaattaccctg
gagcacctgcctgaaatcactttttttcaggttgggggat
tcgaacatcggccgccaccatgaagttatgggatgtcgtg
gctgtctgcctggtgctgctccacaccgcgtccgccttcc
cgctgcccgccgggtaagaggcctcccgaggcggcccgccga
agaccgctccctcggccgccgccgcgcgcccttcgcgctg
agcagtgactcaaatatgccagaggattatcctgatcagt
tcgatgatgtcatggatttttattcaagccaccattaaaag
actgaaaaaggtcaccagataaacaaatggcagtgcttcct
agaagagagcggaatcggcaggctgcagctgccaaccccag
agaatttccagaggaaaaaggtcggagaggccagagggggcaa
aaaccgggggttgtgtcttaactgcaatacatttaaatgtc
actgacttgggtctgggctatgaaaccaaggaggaactga
ttttaggtactgcagcggctcttgcgatgcagctgagac
aacgtacgacaaaaatattgaaaaaacttatccagaaaatagaa
aggctggtgagtgacaaagtagggcaggcatgttgcagac
ccatcgcctttgatgatgacctgtcgttttttagatgataa
cctggtttaccatattctaagaaagcattccgctaaaaagg
tgtggatgtatctgagccaccaacttctccctgctgaagc
aggccggcgacgtggaggagaaccccggcccccatgaacgc
cagcgagttcaggagggagggggcaaggagatggtggactac
gtggccaactacatggagggcatcgagggcaggcaggtgt
accccgacgtggagccccggctacctgaggccccctgatccc
cgccgccgccccccaggagcccgacaccttcgaggacatc
atcaacgacgtggagaagatcatcatgcccggcgtgaccc
actggcacagccccctacttcttcgcctacttccccaccgc
cagcagctaccccgccatgctggccgacatgctgtgcggc
gccatcggctgcatcggcttcagctgggccgccagccccg
cctgcaccgagctggagaccgtgatgatggactggctggg

c a a g a t g c t g g a g c t g c c c a a g g c c t t c c t g a a c g a g a a g
g c c g g c g a g g g c g g c g g c g t g a t c c a g g g c a g c g c c a g c g
a g g c c a c c c t g g t g g c c c t g c t g g c c g c c a g g a c c a a g g t
g a t c c a c a g g c t g c a g g c c g c c a g c c c c g a g c t g a c c c a g
g c c g c c a t c a t g g a g a a g c t g g t g g c c t a c a g c a g c g a c c
a g g c c c a c a g c a g c g t g g a g a g g g c c g g c c t g a t c g g c g g
c g t g a a g c t g a a g g c c a t c c c c a g c g a c g g c a a c t t c g c c
a t g a g g g c c a g c g c c c t g c a g g a g g c c c t g g a g a g g g a c a
a g g c c g c c g g c c t g a t c c c c t t c t t c a t g g t g g c c a c c c t
g g g c a c c a c c a c c t g c t g c a g c t t c g a c a a c c t g c t g g a g
g t g g g c c c c a t c t g c a a c a a g g a g g a c a t c t g g c t g c a c g
t g g a c g c c g c c t a c g c c g g c a g c g c c t t c a t c t g c c c c g a
g t t c a g g c a c c t g c t g a a c g g c g t g g a g t t c g c c g a c a g c
t t c a a c t t c a a c c c c c a c a a g t g g c t g c t g g t g a a c t t c g
a c t g c a g c g c c a t g t g g g t g a a g a a g a g g a c c g a c c t g a c
c g g c g c c t t c a g g c t g g a c c c c a c c t a c c t g a a g c a c a g c
c a c c a g g a c a g c g g c c t g a t c a c c g a c t a c a g g c a c t g g c
a g a t c c c c c t g g g c a g g a g g t t c a g g a g c c t g a a g a t g t g
g t t c g t g t t c a g g a t g t a c g g c g t g a a g g g c c t g c a g g c c
t a c a t c a g g a a g c a c g t g c a g c t g a g c c a c g a g t t c g a g a
g c c t g g t g a g g c a g g a c c c c a g g t t c g a g a t c t g c g t g g a
g g t g a t c c t g g g c c t g g t g t g c t t c a g g c t g a a g g g c a g c
a a c a a g g t g a a c g a g g c c c t g c t g c a g a g g a t c a a c a g c g
c c a a g a a g a t c c a c c t g g t g c c c t g c c a c c t g a g g g a c a a
g t t c g t g c t g a g g t t c g c c a t c t g c a g c a g g a c c g t g g a g
a g c g c c c a c g t g c a g a g g g c c t g g g a g c a c a t c a a g g a g c
t g g c c g c c g a c g t g c t g a g g g c c g a g a g g g a g t g a c t c g a
g a a t c a a c c t c t g g a t t a c a a a a t t t g t g a a a g a t t g a c t
g g t a t t c t t a a c t a t g t t g c t c c t t t t a c g c t a t g t g g a t
a c g c t g c t t t a a t g c c t t t g t a t c a t g c t a t t g c t t c c c g
t a t g g c t t t c a t t t t c t c c t c c t t g t a t a a a t c c t g g t t g
c t g t c t c t t t a t g a g g a g t t g t g g c c c g t t g t c a g g c a a c
g t g g c g t g g t g t g c a c t g t g t t t g c t g a c g c a a c c c c c a c
t g g t t g g g g c a t t g c c a c c a c c t g t c a g c t c c t t t c c g g g
a c t t t c g c t t t c c c c c t c c c t a t t g c c a c g g c g g a a c t c a
t c g c c g c c t g c c t t g c c c g c t g c t g g a c a g g g g c t c g g c t
g t t g g g c a c t g a c a a t t c c g t g g t g t t g t c g g g g a a a t c a
t c g t c c t t t c c t t g g c t g c t c g c c t g t g t t g c c a c c t g g a
t t c t g c g c g g g a c g t c c t t c t g c t a c g t c c c t t c g g c c c t
c a a t c c a g c g g a c c t t c c t t c c c g c g g c c t g c t g c c g g c t
c t g c g g c c t c t t c c g c g t c t t c g c c t t c g c c c t c a g a c g a
g t c g g a t c t c c c t t t g g g c c g c c t c c c c g c t a a g a t a c a t
t g a t g a g t t t g g a c a a a c c a c a a c t a g a a t g c a g t g a a a a
a a a t g c t t t a t t t g t g a a a t t t g t g a t g c t a t t g c t t t a t
t t g t a a c c a t t a t a a g c t g c a a t a a a c a a g t t c g g a c c g a
g c g g c a g a t c t a g g a a c c c c t a g t g a t g g a g t t g g c c a c t
c c c t c t c t g c g c g c t c g c t c g c t c a c t g a g g c c g g g c g a c
c a a a g g t c g c c c g a c g c c c g g g c t t t g c c c g g g c g g c c t c
a g t g a g c g a g c g a g c g c g c a g c t g c c t g c a g g

【０２８８】

＞ＨＲＰＤＡＡＶ０３－Ａ（配列番号１８）

cctgcaggcagctgcgcgctcgctcgctcactgaggccg
ccccgggcaaagcccgggcgtcgggcgaccttttggtcgccc
ggcctcagtgagcgagcgagcgcgcagagagggagtggcc
aactccatcactagggggttcctatcgatatcaagcttcgt
tacataacttacggtaaatggcccgcctggctgaccgcccc
aacgaccccccgcccattgacgtcaatagtaacgccaatag
ggactttccattgacgtcaatgggtggagtatttacggta
aactgcccactttggcagtacatcaagtgtatcatatgcca
agtacgcccccctattgacgtcaatgacggtaaaatggcccg
cctggcattgtgcccagtacatgaccttatgggactttcc
tacttggcagtacatctacgtattagtcatcgctattacc
atggtcgaggtgagcccccacgttctgcttcactctcccca
tctccccccccctccccccaccccccaattttgtatttatttat
ttttaattatttttgtgcagcgatgggggcgggggggggg
ggggggcgcgcgccaggcgggggcgggggcgggggcgaggggc
ggggcgggggcgaggcggagaggtgcggcggcagccaatca
gagcggcgcgctccgaaagtttccttttatggcgaggcggg
cggcggcggcggccctataaaaaagcgaagcgcgcggcggg
cgggagtcgctgcgcgctgccttcgccccgtgccccgctc
cgccgccgcctcgcgccgccgccccgcccccggctctgactgacc
gcgttactcccacaggtgagcgggcgggacggccctttctc
ctccgggctgtaattagctgagcaagaggtaagggtttaa
ggatggttggttggtggggtattaatgtttaattacctg
gagcacctgcctgaaatcactttttttcaggttgggggat
tcgaacatcggccgccaccatgaacgccagcgagttcagg
aggaggggcaaggagatggtggactacgtggccaactaca
tggagggcatcgagggcaggcaggtgtaccccgacgtgga
gccccggctacctgaggccccctgatccccgccgccgccccc
caggagcccgacacccttcgaggacatcatcaacgacgtgg
agaagatcatcatgcccgggcgtgacccactggcacagccc
ctacttcttcgcctacttccccaccgccagcagctaccccc
gccatgctggccgacatgctgtgcggcgccatcggctgca
tcggcttcagctgggccgccagccccgcctgcaccgagct
ggagaccgtgatgatggactggctgggcaagatgctggag
ctgcccaaggccttcctgaacgagaaggccgggcgaggggcg
gcggcgtgatccagggcagcgccagcgaggccaccctggt
ggccctgctggccgccaggaccaaggtgatccacaggctg
caggccgccagcccccgagctgacccaggccgccatcatgg
agaagctggtggcctacagcagcgaccaggcccacagcag
cgtggagagggccggcctgatcggcggcgtgaagctgaag
gccatccccagcgacggcaacttcgccatgagggccagcg
ccctgcaggaggccctggagagggacaaggccgccgcggcct
gatccccttcttcatggtggccacccctgggcaccaccacc
tgctgcagcttcgacaacctgctggaggtggggccccatct
gcaacaaggaggacatctggctgcacgtggacgccgccta
cgccggcagcgccttcatctgccccgagttcaggcacctg
ctgaacggcgtggagttcgccgacagcttcaacttcaacc
cccacaagtggctgctggtgaacttcgactgcagcgccat
gtgggtgaagaagaggaccgacctgaccggcgccttcagg

ctggaccccacctacctgaagcacagccaccaggacagcg
gcctgatcaccgactacaggcactggcagatcccccctggg
caggaggttcaggagcctgaagatgtggttcgtgttcagg
atgtacggcgtgaaggggcctgcaggcctacatcaggaagc
acgtgcagctgagccacgagttcgagagcctggtgaggca
ggacccccaggttcgagatctgcgtggaggtgatcctgggc
ctggtgtgcttcaggctgaagggcagcaacaaggtgaacg
aggccctgctgcagaggatcaacagcgccaagaagatcca
cctggtgccctgccacctgagggacaagttcgtgctgagg
ttcgccatctgcagcaggaccgtggagagcgcccacgtgc
agagggcctgggagcacatcaaggagctggccgccgacgt
gctgagggccgagagggagtgactcgagtaagatacattg
atgagttttggacaaaccacaactagaatgcagtgaaaaaa
atgctttatttgtgaaatttgtgatgctattgctttattt
gtaaccattataagctgcaatAaacaagttcgttacataa
cttacggtaaatggcccgcctggctgaccgcccaacgacc
cccgcccattgacgtcaataatgacgtatgttcccatagt
aacgtcaatagggactttccattgacgtcaatgggtggag
tatttacggtaaactgcccacttggcagtacatcaagtgt
atcatatgccaagtacgccccctattgacgtcaatgacgg
taaatggcccgcctggcattatgcccagtacatgaccttA
tgggactttcctacttggcagtacatctacgtattagtca
tcgctattaccatggtgatgcggttttggcagtacatcaa
tgggcgtggatagcggtttgactcacggggatttccaagt
ctcccaccccattgacgtcaatgggagtttgttttggcacca
aaatcaacgggactttccaaaatgtcgtaacaactccgcc
ccattgacgcaaatgggcggtaggcgtgtacggtgggagg
tctatataagcagagctgccaccatgaagttatgggatgt
cgtggctgtctgcctggtgctgctccacaccgcgtccgcc
ttcccgctgcccgccggtaagaggcctcccgaggcgccccg
ccgaagaccgctcccctcggccgccgccgcgccccttcgc
gctgagcagtgactcaaatatgccagaggattatcctgat
cagttcgatgatgtcatggatttttattcaagccaccatta
aaagactgaaaaggtcaccagataaacaaatggcagtgct
tcctagaagagagcggaatcggcaggctgcagctgccaac
ccagagaattccagaggaaaaggtcggagaggccagaggg
gcaaaaaccggggttgtgtcttaactgcaatacatttaaa
tgtcactgacttgggtctgggctatgaaaccaaggaggaa
ctgatttttaggtactgcagcggctcttgcgatgcagctg
agacaacgtacgacaaaatattgaaaaacttatccagaaa
tagaaggctggtgagtgacaaagtagggcaggcatgttgc
agacccatcgcctttgatgatgacctgtcgttttttagatg
ataacctggtttaccatattctaagaaagcattccgctaa
aaggtgtggatgtatctgaaataaagtctgagtggggcggc
agcctgtgtgtgcctgggttctctctctgtcccggaatgtgc
aaacaatggaggtgcggaccgagcggcagatctaggaacc
cctagtgatggagttggccactccctctctgcgcgctcgc
tcgctcactgaggccgggcgaccaaaggtcgcccgacgcc
cgggctttgcccgggcggcctcagtgagcgagcgagcgcg
cagctgcctgcagg

【０２８９】

＞ＨＲＰＤＡＡＶ０３－Ｂ（配列番号１９）

ｃｃｔｇｃａｇｇｃａｇｃｔｇｃｇｃｇｃｔｃｇｃｔｃｇｃｔｃａｃｔｇａｇｇｃｃｇ
ｃｃｃｇｇｇｃａａａｇｃｃｃｇｇｇｃｇｔｃｇｇｇｃｇａｃｃｔｔｔｇｇｔｃｇｃｃｃ
ｇｇｃｃｔｃａｇｔｇａｇｃｇａｇｃｇａｇｃｇｃｇｃａｇａｇａｇｇｇａｇｔｇｇｃｃ
ａａｃｔｃｃａｔｃａｃｔａｇｇｇｇｔｔｃｃｔａｔｃｇａｔａｔｃａａｇｃｔｔｃｇｔ
ｔａｃａｔａａｃｔｔａｃｇｇｔａａａｔｇｇｃｃｃｇｃｃｔｇｇｃｔｇａｃｃｇｃｃｃ
ａａｃｇａｃｃｃｃｃｇｃｃｃａｔｔｇａｃｇｔｃａａｔａｇｔａａｃｇｃｃａａｔａｇ
ｇｇａｃｔｔｔｃｃａｔｔｇａｃｇｔｃａａｔｇｇｇｔｇｇａｇｔａｔｔｔａｃｇｇｔａ
ａａｃｔｇｃｃｃａｃｔｔｇｇｃａｇｔａｃａｔｃａａｇｔｇｔａｔｃａｔａｔｇｃｃａ
ａｇｔａｃｇｃｃｃｃｃｔａｔｔｇａｃｇｔｃａａｔｇａｃｇｇｔａａａｔｇｇｃｃｃｇ
ｃｃｔｇｇｃａｔｔｇｔｇｃｃｃａｇｔａｃａｔｇａｃｃｔｔａｔｇｇｇａｃｔｔｔｃｃ
ｔａｃｔｔｇｇｃａｇｔａｃａｔｃｔａｃｇｔａｔｔａｇｔｃａｔｃｇｃｔａｔｔａｃｃ
ａｔｇｇｔｃｇａｇｇｔｇａｇｃｃｃｃａｃｇｔｔｃｔｇｃｔｔｃａｃｔｃｔｃｃｃｃａ
ｔｃｔｃｃｃｃｃｃｃｃｔｃｃｃｃａｃｃｃｃｃａａｔｔｔｔｇｔａｔｔｔａｔｔｔａｔ
ｔｔｔｔｔａａｔｔａｔｔｔｔｇｔｇｃａｇｃｇａｔｇｇｇｇｇｃｇｇｇｇｇｇｇｇｇｇ
ｇｇｇｇｇｇｃｇｃｇｃｇｃｃａｇｇｃｇｇｇｇｃｇｇｇｇｃｇｇｇｇｃｇａｇｇｇｇｃ
ｇｇｇｇｃｇｇｇｇｃｇａｇｇｃｇｇａｇａｇｇｔｇｃｇｇｃｇｇｃａｇｃｃａａｔｃａ
ｇａｇｃｇｇｃｇｃｇｃｔｃｃｇａａａｇｔｔｔｃｃｔｔｔｔａｔｇｇｃｇａｇｇｃｇｇ
ｃｇｇｃｇｇｃｇｇｃｇｇｃｃｃｔａｔａａａａａｇｃｇａａｇｃｇｃｇｃｇｇｃｇｇｇ
ｃｇｇｇａｇｔｃｇｃｔｇｃｇｃｇｃｔｇｃｃｔｔｃｇｃｃｃｃｇｔｇｃｃｃｃｇｃｔｃ
ｃｇｃｃｇｃｃｇｃｃｔｃｇｃｇｃｃｇｃｃｃｇｃｃｃｃｇｇｃｔｃｔｇａｃｔｇａｃｃ
ｇｃｇｔｔａｃｔｃｃｃａｃａｇｇｔｇａｇｃｇｇｇｃｇｇｇｇａｃｇｇｃｃｃｔｔｃｔｃ
ｃｔｃｃｇｇｇｃｔｇｔａａｔｔａｇｃｔｇａｇｃａａｇａｇｇｔａａｇｇｇｇｔｔｔａａ
ｇｇｇａｔｇｇｔｔｇｇｔｔｇｇｔｇｇｇｇｔａｔｔａａｔｇｔｔｔａａｔｔａｃｃｔｇ
ｇａｇｃａｃｃｔｇｃｃｔｇａａａｔｃａｃｔｔｔｔｔｔｔｃａｇｇｔｔｇｇｇｇｇａｔ
ｔｃｇａａｃａｔｃｇｇｃｃｇｃｃａｃｃａｔｇａａｃｇｃｃａｇｃｇａｇｔｔｃａｇｇ
ａｇｇａｇｇｇｇｃａａｇｇａｇａｔｇｇｔｇｇａｃｔａｃｇｔｇｇｃｃａａｃｔａｃａ
ｔｇｇａｇｇｇｃａｔｃｇａｇｇｇｃａｇｇｃａｇｇｔｇｔａｃｃｃｃｇａｃｇｔｇｇａ
ｇｃｃｃｇｇｃｔａｃｃｔｇａｇｇｃｃｃｃｔｇａｔｃｃｃｃｇｃｃｇｃｃｇｃｃｃｃｃ
ｃａｇｇａｇｃｃｃｇａｃａｃｃｔｔｃｇａｇｇａｃａｔｃａｔｃａａｃｇａｃｇｔｇｇ
ａｇａａｇａｔｃａｔｃａｔｇｃｃｃｇｇｃｇｔｇａｃｃｃａｃｔｇｇｃａｃａｇｃｃｃ
ｃｔａｃｔｔｃｔｔｃｇｃｃｔａｃｔｔｃｃｃｃａｃｃｇｃｃａｇｃａｇｃｔａｃｃｃｃ
ｇｃｃａｔｇｃｔｇｇｃｃｇａｃａｔｇｃｔｇｔｇｃｇｇｃｇｃｃａｔｃｇｇｃｔｇｃａ
ｔｃｇｇｃｔｔｃａｇｃｔｇｇｇｃｃｇｃｃａｇｃｃｃｃｇｃｃｔｇｃａｃｃｇａｇｃｔ
ｇｇａｇａｃｃｇｔｇａｔｇａｔｇｇａｃｔｇｇｃｔｇｇｇｃａａｇａｔｇｃｔｇｇａｇ
ｃｔｇｃｃｃａａｇｇｃｃｔｔｃｃｔｇａａｃｇａｇａａｇｇｃｃｇｇｃｇａｇｇｇｃｇ
ｇｃｇｇｃｇｔｇａｔｃｃａｇｇｇｃａｇｃｇｃｃａｇｃｇａｇｇｃｃａｃｃｃｔｇｇｔ
ｇｇｃｃｃｔｇｃｔｇｇｃｃｇｃｃａｇｇａｃｃａａｇｇｔｇａｔｃｃａｃａｇｇｃｔｇ
ｃａｇｇｃｃｇｃｃａｇｃｃｃｃｇａｇｃｔｇａｃｃｃａｇｇｃｃｇｃｃａｔｃａｔｇｇ
ａｇａａｇｃｔｇｇｔｇｇｃｃｔａｃａｇｃａｇｃｇａｃｃａｇｇｃｃｃａｃａｇｃａｇ
ｃｇｔｇｇａｇａｇｇｇｃｃｇｇｃｃｔｇａｔｃｇｇｃｇｇｃｇｔｇａａｇｃｔｇａａｇ
ｇｃｃａｔｃｃｃｃａｇｃｇａｃｇｇｃａａｃｔｔｃｇｃｃａｔｇａｇｇｇｃｃａｇｃｇ
ｃｃｃｔｇｃａｇｇａｇｇｃｃｃｔｇｇａｇａｇｇｇａｃａａｇｇｃｃｇｃｃｇｇｃｃｔ
ｇａｔｃｃｃｃｔｔｃｔｔｃａｔｇｇｔｇｇｃｃａｃｃｃｔｇｇｇｃａｃｃａｃｃａｃｃ
ｔｇｃｔｇｃａｇｃｔｔｃｇａｃａａｃｃｔｇｃｔｇｇａｇｇｔｇｇｇｃｃｃｃａｔｃｔ
ｇｃａａｃａａｇｇａｇｇａｃａｔｃｔｇｇｃｔｇｃａｃｇｔｇｇａｃｇｃｃｇｃｃｔａ
ｃｇｃｃｇｇｃａｇｃｇｃｃｔｔｃａｔｃｔｇｃｃｃｃｇａｇｔｔｃａｇｇｃａｃｃｔｇ
ｃｔｇａａｃｇｇｃｇｔｇｇａｇｔｔｃｇｃｃｇａｃａｇｃｔｔｃａａｃｔｔｃａａｃｃ
ｃｃｃａｃａａｇｔｇｇｃｔｇｃｔｇｇｔｇａａｃｔｔｃｇａｃｔｇｃａｇｃｇｃｃａｔ

gtgggtgaagaagaggaccgacctgaccggcgccttcagg
ctggacccacctacctgaagcacagccaccaggacagcg
gcctgatcaccgactacaggcactggcagatccccctggg
caggaggttcaggagcctgaagatgtggttcgtgttcagg
atgtacggcgtgaagggcctgcaggcctacatcaggaagc
acgtgcagctgagccacgagttcgaggagcctggtgaggca
ggacccaggttcgagatctgcgtggagggtgatcctgggc
ctggtgtgcttcaggctgaagggcagcaacaaggtgaacg
aggccctgctgcagaggatcaacagcgccaagaagatcca
cctggtgcccctgccacctgagggacaagttcgtgctgagg
ttcgccatctgcagcaggaccgtggagagcgcccacgtgc
agagggcctgggagcacatcaaggagctggccgccgacgt
gctgagggccgagagggagtgactcgagtaagatacattg
atgagttggacaaaccacaactagaatgcagtgaaaaaa
atgcttttattttgtgaaatttgtgatgctattgctttatttt
gtaaccattataagctgcaatAaacaagttcgttacataa
cttacgggtaaatggcccgcctggctgaccgcccaacgacc
ccgcccattgacgtcaataatgacgtatgttcccatagt
aacgtcaatagggactttccattgacgtcaatgggtggag
tatttacggtaaactgcccacttggcagtacatcaagtgt
atcatatgccaagtacgccccctattgacgtcaatgacgg
taaatggcccgcctggcattatgcccagtacatgaccttA
tgggactttcctacttggcagtacatctacgtattagtca
tcgctattaccatggtgatgcggttttggcagtacatcaa
tgggcgtggatagcggtttgactcacggggatttccaagt
ctccaccccattgacgtcaatgggagtttgttttggcacca
aaatcaacgggactttccaaaatgtcgtaacaactccgcc
ccattgacgcaaatgggcggtaggcgtgtacggtgggagg
tctatataagcagagctgccaccatgaagttatgggatgt
cgtggctgtctgcctggtgctgctccacaccgcgtccgcc
ttcccgctgcccgccggtaagaggcctcccgaggcgcccg
ccgaagaccgctcccctcggccgccgccgcgcgcccttcgc
gctgagcagtgactcaaatatgccagaggattatcctgat
cagttcgatgatgtcatggatttttattcaagccaccatta
aaagactgaaaaggtcaccagataaacaaatggcagtgct
tcctagaagagagcggaatcggcaggctgcagctgccaac
ccagagaattccagaggaaaaggtcggagaggccagaggg
gcaaaaaccggggttgtgtcttaactgcaatacatttaaa
tgtcactgacttgggtctgggctatgaaaccaaggaggaa
ctgatttttaggtactgcagcggctcttgcgatgcagctg
agacaacgtacgacaaaatattgaaaaacttatccagaaa
tagaaggctggtgagtgacaaagtagggcaggcatgttgc
agacccatcgccttttgatgatgacctgtcgttttttagatg
ataacctggtttaccatattctaagaaaagcattccgctaa
aaggtgtggatgtatctgaaatcaacctctggattacaaa
atttgtgaaagattgactggtattcttaactatgttgctc
ctttacgctatgtggatacgctgctttaatgcctttgta
tcatgctattgcttcccgtatggctttcatttttctcctcc
ttgtataaatcctggttgctgtctctttatgaggagttgt
ggcccgttgtcaggcaacgtggcgtggtgtgcactgtgtt

tgctgacgcaaccccccactggttggggcattgccaccacc
tgtcagctcctttccgggactttcgctttcccccctcccta
ttgccacggcggaactcatcgccgcctgccttgcccgctg
ctggacaggggctcggctgttgggcactgacaattccgtg
gtgttgtcgggggaaatcatcgtccttttccttggctgctcg
cctgtgttgccacctggattctgcgcgggacgtccttctg
ctacgtcccttcggccctcaatccaggcgggacctttccttcc
cgcggcctgctgccggctctgcggcctcttccgcgtcttc
gcctttcgccctcagacgagtcggatctcccttttgggccgc
ctccccgcaataaagtctgagtgggcgggcagcctgtgtgt 10
gcctgggttctctctgtcccggaatgtgcaaacaatggag
gtgcggaccgagcggcagatctaggaaccccctagtgatgg
agttggccactccctctctgcgcgctcgctcgctcactga
ggccgggcgaccaaaggtcgcccgacgcccgggctttgcc
cggggcggcctcagtgagcgagcgagcgcgcagagaggga
ggcctcagtgagcgagcgagcgcgcagagaggggagtggcc 20
aactccatcactaggggttcctatcgatatcaagcttcgt
tacataacttacggtaaatggcccgcctggctgaccgcccc
aacgaccccccgcccattgacgtcaatagtaacgccaatag
ggactttccattgacgtcaatgggtggagtatttacggta
aactgcccacttggcagtacatcaagtgtatcatatgccaa
agtacgcccccctattgacgtcaatgacggtaaatggcccg
cctggcattgtgcccagtacatgaccttatgggactttcc
tacttggcagtacatctacgtattagtcatcgctattacc
atggtcgaggtgagccccacgttctgcttcactctcccca 30
tctccccccccctccccacccccaattttgtatttatttat
ttttaattattttgtgcagcgatgggggcgggggggggg
ggggggcgcgccgccaggcgggggcgggggcgggggcgaggggc
ggggcgggggcgaggcggagaggtgcggcggcagccaatca
gagcggcgcgctccgaaagtttccttttatggcgaggcgg
cggcggcggcggcccctataaaaaagcgaagcgcgcggcgggg
cgggagtcgctgcgcgctgccttcgccccgtgccccgctc
cgccgccgcctcgcgccgccgccccgccccggctctgactgacc
gcgttactcccacaggtgagcgggcgggacggcccttctc
ctccgggctgtaattagctgagcaaggaggtaaggggttttaa 40
gggatggttggttggtggggtatttaatgtttaatttacctg
gagcacctgcctgaaatcactttttttcaggttgggggat
tcgaacatcggccgccaccatgaacgccagcgagttcagg
aggagggcaaggagatggtggactacgtggccaactacta
tggagggcatcgagggcaggcaggtgtaccccgacgtgga
gccccggctacctgaggcccctgatccccgccgccgccccc
caggagcccgacaccttcgaggacatcatcaacgacgtgg
agaagatcatcatgcccgggcgtgacccactggcacagccc
ctacttcttcgcctacttcccccaccgccagcagctaccc
gccatgctggccgacatgctgtgcggcgccatcggctgca 50

tcggcttcagctgggccgccagccccgcctgcaccgagct
ggaggaccgtgatgatggactggctggggcaaggatgctggag
ctgcccaaggccttcctgaacgaggaaggccggcgaggggcgg
gcggcgtgatccagggcagcgccagcgaggccacccctggt
ggcccctgctggccgccaggaccaaggtgatccacaggctg
caggccgccagccccgagctgacccaggccgccatcatgg
aggaagctggtggcctacagcagcgaccaggcccacaagcag
cgtggagaggggccggcctgatcggcggcgtgaagctgaag
gccatccccagcgacggcaaacttcgccatgagggccagcgg
ccctgcaggaggccctggagaggggacaaggccggccggcct
gatccccttcttcatggtggccaccctgggcaccaccaccc
tgctgcagcttcgacaacctgctggaggtgggccccatct
gcaacaaggaggacatctggctgcacgtggacggccgcctа
cgccggcagcgccttcatctgccccgagttcaggcaccctg
ctgaacggcgtggagttcgccgacagcttcaacttcaacc
ccacaagtggctgctggtgaacttcgactgcagcgccat
gtgggtgaagaagaggaccgacctgaccgggcgccttcagg
ctggaccccacctacctgaagcacagccaccaggacagcg
gcctgatcaccgactacaggcactggcagatccccctggg
caggaggttcaggagcctgaagatgtggttcgtgttcagg
atgtacggcgtgaagggcctgcaggcctacatcaggaagc
acgtgcagctgagccacgagttcgagagcctggtgaggca
ggaccccaggttcgagatctgcgtggaggtgatcctgggc
ctggtgtgcttcaggctgaagggcagcaacaaggtgaacg
aggccctgctgcagaggatcaacagcgccaagaagatcca
cctggtgccctgccacctgagggacaagttcgtgctgagg
ttcgccatctgcagcaggaccgtggagagcgcccacgtgc
agagggcctgggagcacatcaaggagctggccgccgacgt
gctgagggccgagagggagtgactcgagtaagatacattg
atgagttttggacaaaccacaactagaatgcagtgaaaaaa
atgcttttatttgtgaaatttgtgatgctattgctttatтt
gtaaccattataagctgcaataaacaagttcgttacataa
cttacggtaaatggcccgcctggctgaccgcccaacgacc
cccgcccattgacgtcaataatgacgtatgttcccatagt
aacgtcaatagggactttccattgacgtcaatgggtggag
tatttacggtaaactgcccacttggcagtacatcaagtgt
atcatatgccaagtacgccccctattgacgtcaatgacgg
taaatggcccgcctggcattatgcccagtacatgaccttа
tgggactttcctacttggcagtacatctacgtattagtca
tcgctattaccatggtgatgcggttttggcagtacatcaa
tggggcgtggatagcggtttgactcacggggatttccaagt
ctccaccccattgacgtcaatgggagtttgttttgcacca
aaatcaacgggactttccaaaaatgtcgtaacaactccgcc
ccattgacgcaaatgggcggtaggcgtgtacggtgggagg
tctatataagcagagctgtgagttttggggacccttgattg
ttctttctttttcgctattgtaaaattcatgttatatggа
ggggggcaaagttttcagggtgttgtttagaatggggaagat
gtcccttgtatcaccatggaccctcatgataatttttgttt
ctttcactttctactctgttgacaaccattgtctcctctt
attttctttttcatttttctgtaacttttttcgttaaacttta

gcttgcatttgtaacgaatttttaaattcacttttgttta
tttgtcagattgtaagtactttctctaatcacttttttttt
caaggcaatcagggtatattatattgtacttcagcacagt
tttagaggaacaattgttataattaaatgataaggtagaat
atttctgcatataaattctggctggcgtggaaatattctt
attggtagaaacaactacatcctggtcatcatcctgcctt
tctctttatggttacaatgatatacactgtttgagatgag
gataaaatactctgagtccaaaccggggccctctgctaac
catgttcatgccttcttctttttttcctacaggccaccatga
agttatgggatgtcgtggctgtctgcctggtgctgctcca
caccgcgtccgccttcccgctgcccgccgggtaaggaggcct
cccgaggcgcgcccgccgaagaccgctcccctcggccgccgcc
gcgcgccctcgcgctgagcagtgactcaaatatgccaga
ggattatcctgatcagttcgatgatgtcatggatttttatt
caagccaccattaaaagactgaaaaggtcaccagataaac
aaatggcagtgcttcctagaagaggagcggaatcggcaggc
tgcagctgcccaacccagagaattccagaggaaaaggtcgg
aggccagagggggcaaaaaaccggggttgtgtcttaactg
caatacatttaaatgtcactgacttgggtctgggctatga
aaccaaggaggaaactgatttttaggtactgcagcggctct
tgcgatgcagctgagacaacgtacgacaaaatattgaaaa
acttatccagaaatagaaggctggtgagtgacaaagtagg
gcaggcatgttgcagacccatcgcctttgatgatgacctg
tcgttttagatgataacctggtttaccatattctaagaa
agcattccgctaaaaggtgtggatgtatctgaaataaagt
ctgagtgggcggcagcctgtgtgtgcctgggttctctctg
tcccggaatgtgcaaacaatggaggtgcggaccgagcggc
agatctaggaaccccctagtgatggagttggccactccctc
tctgcgcgctcgctcgctcactgaggccgggcgaccaaag
gtcgcccgacgcccgggctttgcccgggcggcctcagtga
gcgagcgagcgcgcagctgcctgcagg

【０２９１】

＞ＨＲＰＤＡＡＶ０３－Ｄ（配列番号２１）

cctgcaggcagctgcgcgctcgctcgctcactgaggccg
ccccgggcaaagcccgggcgtcgggcgacctttggtcgccc
ggcctcagtgagcgagcgagcgcgcagagaggggagtggcc
aactccatcactaggggttcctatcgatatccgttacata
acttacggtaaatggcccgcctggctgaccgcccaacgac
ccccgcccattgacgtcaataatgacgtatgttcccatag
taacgtcaataggggactttccattgacgtcaatgggtgga
gtatttacggtaaactgcccacttggcagtacatcaagtg
tatcatatgccaagtacgccccctattgacgtcaatgacg
gtaaatggcccgcctggcattatgcccagtacatgaccctt
atgggactttcctacttggcagtacatctacgtattagtc
atcgctattaccatggtgatgcggttttggcagtacatca
atgggcgtggatagcggtttgactcacggggatttccaag
tctccaccccattgacgtcaatgggagtttgttttgcacc
aaaatcaacgggactttccaaaatgtcgtaacaactccgcc
cccattgacgcaaatgggcggtaggcgtgtacggtgggag
gtctatataagcagagctgtgagttttggggacccttgatt

gttctttctttttcgctattgtaaaattcatgttatatgg
aggggggcaaagttttcagggtgttgttttagaatgggaaga
tgtcccttgtatcaccatggaccctcatgataattttgtt
tctttcactttctactctgttgacaaccattgtctcctct
tattttctttttcatttttctgtaacttttttcgttaaacttt
agcttgcatttgtaacgaatttttaaattcacttttgttt
attttgtcagattgtaagtactttctcctaatcacttttttt
tcaaggcaatcagggtatattatattgtacttcagcacag
ttttagagaaacaattgttataattaaatgataaggtagaa
tattttctgcatataaaattctggctggcgtggaaatattct 10
tattggtagaaacaactacatcctggtcatcatcctgcct
ttctcttttatggttacaatgatatacactgtttgagatga
ggataaaatactctgagtccaaaccgggccctctgctaa
ccatgttcatgccttcttctttttttcctacaggccaccatg
aagttatgggatgtcgtggctgtctgcctggtgctgctcc
acaccgcgtccgccttcccgctgcccgccggtaaggaggcc
tcccgaggcgcccgccgaagaccgctcccctcggccgccgc
cgcgcgccctcgcgctgagcagtgactcaaatatgccag
aggattatcctgatcagttcgatgatgtcatggatttttat
tcaagccaccattaaaagactgaaaaggtcacccagataaa 20
caaatggcagtgcttcctagaaggaggagcggaatcggcagg
ctgcagctgccaacccagagaaattccagaggaaaaggtcg
gaggaggccagaggggcaaaaaaccggggttgtgtcttaact
gcaatacatttaaatgtcactgacttgggtctgggctatg
aaaccaaggaggaactgatttttaggtactgcagcggctc
ttgcgatgcagctgagacaacgtacgacaaaatattgaaa
aacttatccagaaatagaaggctggtgagtgacaaagtag
ggcaggcatgttgcagacccatcgccttttgatgatgacct
gtcgttttttagatgataacctggtttaccatattctaaga
aagcattccgctaaaaaggtgtggatgtatctgaaataaag 30
tctgagtgggcgggcagcctgtgtgtgcctgggttctctct
gtcccggaatgtgcaaacaatggaggtgaagcttcgttac
atAactTacggtaaatggcccgcctggctgaccgcccaac
gaccccgcccattgacgtcaatagtaacgccaatagggga
ctttccattgacgtcaatgggtggagtatttacggtaaac
tgcccacttggcagtacatcaagtgtatcatatgccaagt
acgccccctattgacgtcaatgacggtaaatggcccgcct
ggcattgtgcccagtacatgaccttatgggactttcctac
ttggcagtacatctacgtattagtcatcgctattaccatg
gtcgaggtgagccccacgttctgcttcactctccccatct 40
ccccccccctccccacccccaatttttgtatttatttattt
ttaattatttttgtgcagcgatgggggcgggggggggggg
gggcgcgcgccaggcgggggcgggggcgggggcgaggggcgggg
gcgggggcgaggcggagaggtgcggcggcagccaatcagag
cggcgcgctccgaaaagttttccttttatggcgaggcggcgg
cggcgggcgggccctataaaaaagcgaagcgcgcggcgggcgg
gagtcgctgcgcgctgccttcgccccgtgccccgctccgc
cgccgcctcgcgccgcccgccccgccccggctctgactgaccgcg
ttactccccacaggtgagcgggcgggacggcccttctcctc
cgggctgtaattagctgagcaagaggtaaggggtttaaggg 50

atggttggttggtggggtattaatgtttaattacctggag
caccctgcctgaaatcactttttttcaggttgggggattcg
aacatcggccgccaccatgaacgccagcgagttcaggagg
agggggcaaggagatggtggactacgtggccaactacatgg
agggcatcgagggcaggcaggtgtaccccgacgtggagcc
cggctacctgaggccccctgatccccgccgccgccccccag
gagcccgacaccttcgaggacatcatcaacgacgtggaga
agatcatcatgccccggcgtgaccccactggcacagccccta
cttcttcgcctacttccccaccgccagcagctaccccgccc
atgctggccgacatgctgtgcggcgccatcggctgcatcg
gcttcagctgggccgccagccccgcctgcaccgagctgga
gaccgtgatgatggactggctgggcaagatgctggagctg
ccaaggcctttcctgaacgagaaggccgggcgagggcggcg
gcgtgatccagggcagcgccagcgaggccaccctggtggc
cctgctggccgccaggaccaaggtgatccacaggctgcag
gccgccagccccgagctgacccaggccgccatcatggaga
agctggtggcctacagcagcgaccaggcccacagcagcgt
ggaggggccggcctgatcggcggcgtgaagctgaaggcc
atccccagcgacggcaacttcgccatgagggccagcgccc
tgcaggaggcccctggagaagggacaaggccgccggccct
ccccttcttcatggtggccacccctgggcaccaccacctgc
tgcagcttcgacaacctgctggaggtgggccccatctgca
acaaggaggacatctggctgcacgtggacggccgcctacgc
cggcagcgccttcatctgccccgagttcaggcacctgctg
aacggcgtggagttcgccgacagcttcaaacttcaaccccc
acaagtggctgctggtgaacttcgactgcagcgccatgtg
ggtgaagaagaggaccgacctgaccggcgccttcaggctg
gacccccacctacctgaagcacagccaccaggacagcggcc
tgatcaccgactacaggcactggcagatccccctgggcag
gaggttcaggagcctgaagatgtggttcgtgttcaggatg
tacggcgtgaagggcctgcaggcctacatcaggaagcacg
tgcagctgagccacgagttcgagagcctggtgaggcaggga
ccccaggttcgagatctgcgtggaggtgatcctgggccctg
gtgtgcttcaggctgaagggcagcaacaaggtgaacgagg
ccctgctgcagaggatcaacagcgccaagaagatccacct
ggtgccctgccacctgagggacaagttcgtgctgaggttc
gccatctgcagcaggaccgtggagagcgcccacgtgcaga
gggcctgggagcacatcaaggagctggccgccgacgtgct
gagggccgagagggagtgactcgagtaagatacattgatg
agtttggacaaaccacaactagaatgcagtgaaaaaaatg
ctttatttgtgaaatttgtgatgctattgctttatttgta
accattataagctgcaatAaacaagttcggaccgagcggc
agatctaggaaccccctagtgatggagttggccactccctc
tctgcgcgctcgctcgctcactgaggccgggcgaccaaag
gtcgcccgacgcccgggctttgcccgggcggcctcagtga
gcgagcgagcgcgcagctgcctgcagg

【０２９２】

＞ＨＲＰＤＡＡＶ０３－Ｅ（配列番号２２）

cctgcaggcagctgcgcgctcgctcgctcactgaggccg
ccgggcaaagcccgggcgtcgggcgacctttggtcgccc

ggcctcagtgagcgagcgagcgcgcagaggagggagtggcc
aactccatcactaggggttcctatcgatatccgttacata
acttacggtaaatggcccgcctggctgaccgcccaacgac
ccccgcccattgacgtcaatgacgtatgttcccatag
taacgtcaatagggacttccattgacgtcaatgggtgga
gtatttacggtaaactgcccacttggcagtacatcaagtg
tatcatatgccaagtacgccccctattgacgtcaatgacg
gtaaatggcccgcctggcattatgcccagtacatgacctt
atgggactttcctacttggcagtacatctacgtattagtc
atcgctattaccatggtgatgcggttttggcagtacatca
atggggcgtggatagcggtttgactcacggggatttccaag
tctccaccccattgacgtcaatgggagtttgttttggcacc
aaaatcaacgggactttccaaaatgtcgtaacaactccgcc
cccattgacgcaaaatgggcggtaggcgtgtacggtgggag
gtctatataagcagagctgccaccatgaagttatgggatg
tcgtggctgtctgcctggtgctgctccacaccgcgtccgc
cttccccgctgcccgccggtaagaggcctcccgaggcgccc
gccgaagaccgctcccctcggccgccgccgcgccccttcg
cgctgagcagtgactcaaatatgccagaggattatcctga
tcagttcgatgatgtcatggatttttattcaagccaccatt
aaaagactgaaaaggtcaccagataaacaaatggcagtgc
ttcctagaagagagcggaatcggcaggctgcagctgccaa
cccagaggaattccagaggaaaaaggtcggagaggccagagg
ggcaaaaaaccggggttgtgtcttaactgcaatacatttaa
atgtcactgacttgggtctgggctatgaaaccaaggaggga
actgatttttaggtactgcagcggctcttgcgatgcagct
gagacaacgtacgacaaaatattgaaaaaacttatccagaa
atagaaggctggtgagtgacaaagtagggcaggcatgttg
cagaccccatcgccttttgatgatgacctgtcgtttttagat
gataacctggtttaccatattctaagaaaagcattccgcta
aaaggtgtggatgtatctgaaataaagtctgagtgggcggg
cagcctgtgtgtgcctgggttctctctctgtcccggaatgtg
caaacaatggaggtgaagcttcgttacataacttacggta
aatggcccgcctggctgaccgcccaacgaccccgcccat
tgacgtcaatagtaacgccaatagggacttccattgacg
tcaatgggtggagtatttacggtaaactgcccacttggca
gtacatcaagtgtatcatatgccaagtacgccccctattg
acgtcaatgacggtaaatggcccgcctggcattgtgcccca
gtacatgaccttatgggactttcctacttggcagtacatc
tacgtattagtcatcgctattaccatggtcgaggtgagcc
ccacgttctgcttcactctccccatctccccccccctccc
accccccaattttgtatttatttatttttttaattatttgt
gcagcgatgggggcgggggggggggggggcgcgcgccagg
gcgggggcgggggcgggggcgaggggcgggggcgggggcgaggcg
gagaggtgcggcggcagccaatcagagcggcgcgctccga
aagtttccttttatggcgaggcggcggcggcggcggccct
ataaaaaagcgaagcgcgcggcgggcggggagtcgctgcgcg
ctgccttcgccccgtgccccgctccgccgccgccctcgcgc
cgccccgcccccggctctgactgaccgcgttactcccacagg
tgagcgggcgggacggcccttctcctccgggctgtaatta

gctgagcaagaggtaagggtttaagggatggttggttggt
ggggtattaatgttttaattacctggagcacctgcctgaaa
tcacttttttttcaggttgggggattcgaacatcggccgcc
accatgaacgccagcgagttcaggagggagggggcaaggaga
tggtggactacgtggccaactacatggagggcatcgaggg
caggcaggtgtaccccgacgtggagcccggctacctgagg
ccctgatccccgccgccgccgccccccaggagccccgacacct
tcgaggacatcatcaacgacgtggagaagatcatcatgcc
cggcgtgaccccactggcacagccccctacttcttcgcctac
ttcccccaccgccagcagctaccccgccatgctggccgaca
tgctgtgcggcgccatcggctgcatcggcttcagctgggc
cgccagccccgcctgcaccgagctggagaccgtgatgatg
gactggctgggcaagatgctggagctgcccaaggccttcc
tgaacgagaaggccggcgagggcggcggcgtgatccaggg
cagcgccagcgaggccacccctggtggccctgctggccgcc
aggaccaaggtgatccacaggctgcaggccgccagcccg
agctgacccaggccgccatcatggagaagctggtggcctа
cagcagcgaccaggcccacagcagcgtggagagggccggc
ctgatcggcggcgtgaagctgaaggccatccccagcgacg
gcaacttcgccatgagggccagcgccctgcaggaggccct
ggagagggacaaggccgccggcctgatccccttcttcatg
gtggccaccctgggcaccaccaccacctgctgcagcttcgaca
acctgctggaggtgggccccatctgcaacaaggaggacat
ctggctgcacgtggacgccgcctacgccgggcagcgccttc
atctgccccgagttcaggcacctgctgaacggcgtggagt
tcgccgacagcttcaacttcaaccccacaagtggctgct
ggtgaacttcgactgcagcgccatgtgggtgaagaaggagg
accgacctgaccggcgcctttcaggctggaccccacctacc
tgaagcacagccaccaggacagcggcctgatcaccgacta
caggcactggcagatccccctgggcaggaggttcaggagc
ctgaagatgtggttcgtgttcaggatgtacggcgtgaagg
gcctgcaggcctacatcaggaagcacgtgcagctgagccca
cgagttcgagagcctggtgaggcaggaccccaggttcgag
atctgcgtggaggtgatcctgggcctggtgtgcttcaggc
tgaagggcagcaacaaggtgaacgaggcccctgctgcagag
gatcaacagcgccaagaagatccacctggtgcccctgccac
ctgagggacaagttcgtgctgaggttcgccatctgcagca
ggaccgtggagagcgccccacgtgcagagggcctgggagca
catcaaggagctggccgccgacgtgctgagggccgagagg
gagtgactcgagaatcaacctctggattacaaaatttgtg
aaagattgactggtattcttaactatgttgctccttttac
gctatgtggatacgctgctttaatgccttttgtatcatgct
attgcttcccgtatggctttcattttctcctccttgtata
aatcctggttgctgtctctttatgaggagttgtggcccgt
tgtcaggcaacgtggcgtggtgtgcactgtgtttgctgac
gcaaccccccactggttggggcattgccaccacctgtcagc
tcctttccgggactttcgctttccccctcccctattgccac
ggcggaactcatcgccgcctgccttgcccgctgctggaca
ggggctcggctgttgggcactgacaattccgtggtgttgt
cggggaaatcatcgtcctttccttggctgctcgccctgtgt

tgccacctggattctgcgcgggacgtccttctgctacgtc
ccttcgggccctcaatccagcggaccttcccttcccgcggcc
tgctgccggctctgcggcctcttccgcgtcttcgccttcg
ccctcagacgagtcggatctccctttgggccgcctccccg
ctaagatacattgatgagtttggacaaaccacaactagaa
tgcagtgaaaaaaatgctttatttgtgaaatttgtgatgc
tattgctttatttgtaaccattataagctgcaataaacaa
gttcggaccgagcggcagatctaggaaccccctagtgatgg
agttggccactccctctctgcgcgctcgctcgctcactga
ggccgggcgaccaaaggtcgcccgacgcccgggctttgcc
cggggcggcctcagtgagcgagcgagcgcgcagctgcctgc
agg

【０２９３】

＞ＨＲＰＤＡＡＶ０３－Ｆ（配列番号２３）

cctgcaggcagctgcgcgctcgctcgctcactgaggccg
ccccgggcaaagcccgggcgtcgggcgaccttttggtcgccc
ggcctcagtgagcgagcgagcgcgcagagaggggagtggcc
aactccatcactagggggttcctatcgatatccgttacata
acttacggtaaatggcccgcctggctgaccgcccaacgac
ccccgcccattgacgtcaataatgacgtatgttcccatag
taacgtcaatagggactttccattgacgtcaatgggtgga
gtatttacggtaaactgcccacttggcagtacatcaagtg
tatcatatgccaagtacgccccctattgacgtcaatgacg
gtaaatggcccgcctggcattatgcccagtacatgacctt
atgggactttcctacttggcagtacatctacgtattagtc
atcgctattaccatggtgatgcggttttggcagtacatca
atgggcgtggatagcggtttgactcacggggatttccaag
tctccaccccattgacgtcaatgggagtttgttttggcacc
aaaatcaacgggactttccaaaatgtcgtaacaactccgcc
cccattgacgcaaatgggcggtaggcgtgtacggtgggag
gtctatataagcagagctaagaggtaagggtttaagggat
ggttggttggtggggtattaatgtttaattacctggagca
cctgcctgaaatcactttttttcaggttgggccaccatga
agttatgggatgtcgtggctgtctgcctggtgctgctcca
caccgcgtccgccttccccgctgcccgccgggtaagaggcct
cccgaggcgcccgccgaagaccgctcccctcggccgccgcc
gcgcgcccttcgcgctgagcagtgactcaaatatgccaga
ggattatcctgatcagttcgatgatgtcatggatttttatt
caagccaccattaaaagactgaaaaggtcaccagataaac
aaatggcagtgcttcctagaagagagcggaatcggcaggc
tgcagcctgccaacccagagaattccagaggaaaaggtcgg
agaggccagaggggcaaaaaaccggggttgtgtcttaactg
caatacatttaaatgtcactgacttgggtctgggctatga
aaccaaggaggaactgatttttaggtactgcagcggctct
tgcgatgcagctgagacaacgtacgacaaaaatattgaaaa
acttatccagaaatagaaggctggtgagtgacaaagtagg
gcaggcatgttgcagacccatcgcctttgatgatgacctg
tcgttttagatgataacctggtttaccatattctaagaa
agcattccgctaaaaggtgtggatgtatctgaaataaagt
ctgagtgggcggcagcctgtgtgtgcctgggttctctctg

tccccggaatgtgcaaacaatggaggtgaagcttcgttaca
taacttacggtaaatggcccgcctggctgaccgcccaacg
acccccgcccattgacgtcaatagtaacgccaatagggac
ttccattgacgtcaatgggtggagtatttacggtaaaact
gcccactggcagtacatcaagtgtatcatatgccaagta
cgcccccctattgacgtcaatgacggtaaaatggcccgcctg
gcattgtgcccagtacatgaccttatgggactttcctacct
tggcagtacatctacgtattagtcatcgctattaccatgg
tcgaggtgagccccacgttctgcttcactctccccatctc
ccccccctccccacccccaatttttgtatttatttatttttt
taattatttttgtgcagcgatgggggcgggggggggggggg
ggcgcgcgccaggcgggggcgggggcgggggcgaggggcgggg
cgggggcgaggcggagaggtgcggcggcagccaatcagagc
ggcgcgctccgaaagttcctttttatggcgaggcgggcggc
ggcgggcggccctataaaaaagcgaagcgcgcggcgggcggg
agtcgctgcgcgctgcctttcgccccgtgccccgctccgcc
gccgcctcgcgccgccgccccgccccggctctgactgaccgcgt
tactcccacaggtgagcgggcgggacggccctttcctcctcc
ggggctgtaattagctgagcaagaggtaagggtttaaggga
tggttggttggtgggggtattaatgtttaattacctggagc
acctgcctgaaatcacttttttttcaggttgggggattcga
acatcggccgccaccatgaacgccagcgagttcaggaggga
ggggcaaggagatggtggactacgtggccaactacatggga
ggcatcgagggcaggcaggtgtaccccgacgtggagcccc
ggctacctgaggccccctgatccccgccgccgccgccccccagg
agcccgacacctttcgaggacatcatcaacgacgtggagaa
gatcatcatgcccggcgtgaccccactggcacagccccctac
ttcttcgcctacttccccccaccgccagcagctaccccgccca
tgctggccgacatgctgtgcgggcgccatcggctgcatcgg
cttcagctgggccgccagccccgcctgcaccgagctggag
accgtgatgatggactggctgggcaagatgctggagctgc
ccaaggccttcctgaacgagaaggccggcgagggcggcgg
cgtgatccagggcagcgccagcgaggccacccctggtggcc
ctgctggccgccaggaccaaggtgatccacaggctgcagg
ccgccagccccgagctgaccccaggccgccatcatggagaa
gctggtggcctacagcagcgaccaggcccacagcagcgtg
gaggggccggcctgatcggcgggcgtgaagctgaaggcca
tcccccagcgacggcaacttcgccatgagggccagcgcccct
gcaggaggccctggagagggacaaggccgccggcctgatc
ccctttcttcatggtggccaccctgggcaccaccaccacctgct
gcagcttcgacaacctgctggaggtgggccccatctgcaa
caaggaggacatctggctgcacgtggacgccgcctacgcc
ggcagcgccttcatctgccccgagttcaggcacctgctga
acggcgtggagttcgccgacagcttcaacttcaaccccca
caagtggctgctggtgaacttcgactgcagcgccatgtgg
gtgaagaagaggaccgacctgaccggcgccttcaggctgg
acccacctacctgaagcacagccaccaggacagcggcct
gatcaccgactacaggcactggcagatccccctgggcagg
aggttcaggagcctgaagatgtggttcgtgttcaggatgt
acggcgtgaagggcctgcaggcctacatcaggaagcacgt

gcagctgagccacgagttcgagagcctggtgaggcaggac
cccaggttcgagatctgcgtggaggtgatcctgggcctgg
tgtgcttcaggctgaagggcagcaacaaggtgaacgaggc
cctgctgcagaggatcaacagcgccaagaagatccacctg
gtgccctgccacctgagggacaagttcgtgctgaggttcg
ccatctgcagcaggaccgtggagagcgcccacgtgcagag
ggcctgggagcacatcaaggagctggccgccgacgtgctg
agggccgagagggagtgactcgagaatcaacctctggatt
acaaaatttgtgaaagattgactggtattcttaactatgt
tgctcctttttacgctatgtggatacgctgctttaatgcct
ttgtatcatgctattgcttcccgtatggctttcattttcct
cctccttgtataaatcctggttgctgtctctttatgagga
gttgtggcccgttgtcaggcaacgtggcgtggtgtgcact
gtgtttgctgacgcaacccccactggttggggcattgccа
ccacctgtcagctcctttccgggactttcgctttccccct
ccctattgccacggcggaactcatcgccgcctgccttgcc
cgctgctggacaggggctcggctgttgggcactgacaatt
ccgtggtgttgtcgggggaaatcatcgtccttttccttggct
gctcgccctgtgttgccacctggattctgcgcgggacgtcc
ttctgctacgtcccttcggccctcaatccagcggaccttc
cttcccgcggcctgctgccggctctgcggcctcttccgcgg
tcttcgccttcgcccctcagacgagtcggatctccctttgg
gccgcctcccccgctaagatacattgatgagtttggacaaa
ccacaactagaatgcagtgaaaaaaatgctttatttgtga
aatttgtgatgctattgctttatttgtaaccattataagc
tgcaatAAAcaagttcggaccgagcgggcagatctaggaac
ccctagtgatggagttggccactccctctctgcgcgctcg
ctcgctcactgaggccgggcgaccaaaggtcgcccgacgc
ccggggctttgccccgggcggcctcagtgagcgagcgagcgc
gcagctgcctgcagg

【０２９４】

＞ＨＲＰＤＡＡＶ０２－ＡＩ（配列番号２４）

cctgcaggcagctgcgcgctcgctcgctcactgaggccg
ccccgggcaaagcccgggcgtcgggcgacctttggtcgccc
ggcctcagtgagcgagcgagcgagcgcgcagagaggggagtggcc
aactccatcactaggggttcctatcgatatcaagcttcgt
tacataacttacggtaaatggcccgcctggctgaccgcccc
aacgaccccccgcccattgacgtcaatagtaacgccaatag
ggactttccattgacgtcaatgggtggagtatttacggta
aactgcccacttggcagtacatcaagtgtatcatatgccа
agtacgcccccctattgacgtcaatgacggtaaatggcccg
cctggcattgtgcccagtacatgaccttatgggactttcc
tacttggcagtacatctacgtattagtcatcgctattacc
atggtcgaggtgagccccacgttctgcttcactctcccca
tctccccccccctccccacccccaattttgtatttatttat
ttttaattatttttgtgcagcgatgggggcgggggggggg
ggggggcgcgcgccaggcggggcggggcgggggcgaggggc
ggggcgggggcgaggcggagaggtgcggcggcagccaatca
gagcggcgcgctccgaaagtttccttttatggcgaggcgg
cggcggcggcggcccтataaaaagcgaagcgcgcggcgggg

cggggagtcgctgcgcgctgccttcgccccgtgccccgctc
cgccgccgcctcgcgccgccccgccccgggctctgactgacc
gcgttactccccacaggtgagcggggcggggacggccctctc
ctccgggctgtaatttagctgagcaagaggtaagggttttaa
ggggatggttggttggtgggggtattaatgtttaattacctg
gagcacctgcctgaaaatcacttttttttcaggttgggggat
tcgaacatcggccgccaccatgaatgctagcgagttttcgcc
agaaggggcaaggagatggtggattacgtggctaattaca
tggagggcatcgagggccgggcaggtgtaccccagatgtgga
gccaggctacctgagaccactgatccctgctgccgccccca
caggagccagacaccttcgaggatatcatcaatgacgtggg
agaagatcatcatgcctggcgtgaccccactggcatagccc
atacttctttgcctactttccaacagcctcttcctatccc
gctatgctggctgatatgctgtgcggcgctatcggctgca
tcggcttctcttgggccgctagccctgcttgcacagagct
ggagaccgtgatgatggattggctgggcaagatgctggag
ctgcctaaggcctttctgaacgagaaggctggcgagggcgg
gcggcgtgatccagggctctgcctccgaggctacactggt
ggctctgctggctgcccggacaaaggtaatccacagactg
caggctgcctctccagagctgacccaggccgctatcatgg
agaagctggtggcttactctagcgaccaggctcattcttc
cgtggagcgggctggcctgatcggcgggcgtgaagctgaag
gccatcccttccgacggcaatttcgccatgaggagcttctg
ccctgcaggaggctctggagagagataaggctgccggcct
gatcccttttcttttatggtggccaccctgggcacaaccacc
tgttgctccttcgacaacctgctggaggtgggccctatct
gtaacaaggaggacatctggctgcatgtggatgccgcttа
tgctggctctgccttttatctgccccgagtttagacatctg
ctgaacggcgtggagtttgccgacagctttaacttcaacc
ctcacaagtggctgctggtgaatttttgactgctctgccat
gtgggtgaagaagaggacagacctgaccggcgctttttagg
ctggatccaacctacctgaagcacagccatcaggacagcg
gcctgatcacagactacagacactggcagatcccactggg
caggaaggttcggtctctgaagatgtggttcgtgtttcgc
atgtatggcgtgaaggggcctgcaggcttatatccggaagc
acgtgcagctgtctcatgagttcgagtcccctggtgcggca
ggacccaagatttgagatctgcgtggaggtaatcctgggc
ctggtgtgcttcaggctgaagggctctaataaggtgaacg
aggctctgctgcagaggatcaacagcgccaagaagatcca
tctggtgccttgtcatctgagggacaagttcgtgctgaga
ttcgccatctgctctagaacagtggagtctgctcatgtgc
agagggcttgggagcatatcaaggagctggccgctgacgt
gctgagggctgagaggggaggccaccaacttctcccctgctg
aagcaggccggcgacgtggaggagaaccccggcccccatga
agctgtgggatgtggtggccgtgtgcctggtgctgctgca
caccgcttctgccttcccactgccctgccgggcaagagacct
cccgaggcccctgccgaggacagaagcctgggcaggcggga
gagccccatttgctctgtctagcgattccaacatgccctga
ggattaccccgatcagttcgatgacgtgatggatttcatc
caggccaccatcaagagactgaagagatctcctgacaagc

agatggctgtgctgcctagaagggagagaaacaggcaggc
cgctgctgccaatccagagaactccagggggcaaggggcaga
aggggccagcgcggcaagaatagaggctgcgtgctgacag
ccatccacctgaacgtgaccgaccctgggcctgggctacga
gaccaaggaggagctgatcttcaggtactgtagcggctcc
tgtgatgctgccgagaccacatacgacaagatcctgaaga
acctgtccaggaacagaaggctggtgtctgacaaggtggg
ccaggcttgctgtaggccaatcgctttcgacgacgatctg
tcctttctggatgacaacctggtgtaccacatcctgaggga
agcattccgctaagagatgtggctgcatctgactcgagaa
tcaacctctggattacaaaatttgtgaaagattgactggt
attcttaactatgttgctccttttacgctatgtggatacg
ctgctttaatgcctttgtatcatgctattgcttcccgtat
ggctttcatttttcctccttgtataaatcctggttgctg
tctctttatgaggagttgtggcccgttgtcaggcaacgtg
gcgtggtgtgcactgtgtttgctgacgcaaccccccactgg
ttggggcattgccaccacctgtcagctcctttccgggact
ttcgctttccccctccctattgccacggcggaactcatcg
ccgcctgcctttgcccgctgctggacaggggctcggctgtt
gggcactgacaattccgtggtgttgtcgggggaaatcatcg
tcctttcctttggctgctcgcctgtgttgccacctggattc
tgcgcgggacgtccttctgctacgtcccttcggcccctcaa
tccaggcggaccttccttcccgcgcggcctgctgccggctctg
cggcctcttccgcgtcttcgccttcgcccctcagacgagtc
ggatctccctttgggccgcctccccgctaagatacattga
tgagtttggacaaaccacaactagaatgcagtgaaaaaaaa
tgctttatttgtgaaatttgtgatgctattgctttattttg
taaccattataagctgcaatAaaacaagttcggaccgagcgg
gcagatctaggaaccccctagtgatggagttggccactccc
tctctgcgcgctcgctcgctcactgaggccgggcgaccaa
aggtcgcccgacgcccgggctttgcccgggcggcctcagt
gagcgagcgagcgcgcagctgcctgcagg

【０２９５】

＞ＨＲＰＤＡＡＶ０３－ＤＩ（配列番号２５）

cctgcaggcagctgcgcgctcgctcgctcactgaggccg
cccgggcaaagcccgggcgtcgggcgacctttggtcgccc
ggcctcagtgagcgagcgagcgcgcagagaggggagtggcc
aactccatcactaggggttcctatcgatatccgttacata
acttacggtaaatggcccgcctggctgaccgcccaacgac
ccccgcccattgacgtcaataatgacgtatgttcccatag
taacgtcaataggggacttttccattgacgtcaatgggtgga
gtatttacggtaaactgcccacttggcagtacatcaagtg
tatcatatgccaagtacgccccctattgacgtcaatgacg
gtaaatggcccgcctggcattatgcccagtacatgaccctt
atgggactttcctacttggcagtacatctacgtattagtc
atcgctattaccatggtgatgcggttttggcagtacatca
atgggcgtggatagcggtttgactcacggggatttccaag
tctccaccccattgacgtcaatgggagtttgttttggcacc
aaaatcaacgggactttccaaaatgtcgtaacaactccgcc
cccattgacgcaaatgggcggtaggcgtgtacggtgggag

10 20 30 40 50

gtctatataagcagagctgtgagttttggggaccccttgatt
gttcttttctttttcgctattgtaaaaattcatgttatatgg
aggggggcaaaagttttcagggtgttgtttagaatgggaaga
tgtcccttgtatcaccatggaccctcatgataatttttgtt
tctttcactttctactctgttgacaaccattgtctcctct
tattttctttttcatttttctgtaacttttttcgttaaacttt
agcttgcatttgtaacgaatttttaaattcacttttgttt
atttgtcagattgtaagtactttctctaatcactttttttt
tcaaggcaatcagggtatattatattgtacttcagcacag
ttttagagaacaattgttataattaaatgataaggtagaa 10
tattctgcatataaattctggctggcgtggaaatattct
tattggtagaaacaactacatcctggtcatcatcctgccct
ttctcttttatggttacaatgatatacactgttttgagatga
ggataaaatactctgagtccaaaccgggccccctctgctaa
ccatgttcatgccttcttctttttttccctacaggccaccatg
aagctgtgggatgtggtggccgtgtgcctggtgctgctgc
acaccgcttctgccttccccactgcctgccggcaagagacc
tcccgaggccccctgccgaggacagaagcctgggcaggcgg
agagccccatttgctctgtctagcgattccaacatgcctg
aggattaccccgatcagttcgatgacgtgatggatttcat 20
ccaggccaccatcaagagactgaagagatctcctgacaag
cagatggctgtgctgcctagaagggagagaaacaggcagg
ccgctgctgccaatccagagaaactccagggggcaagggcag
aaggggccagcgcggcaagaatagaggctgcgtgctgaca
gccatccacctgaacgtgaccgacctgggcctgggctacg
agaccaaggaggagctgatcttcaggtactgtagcggctc
ctgtgatgctgccgagaccacatacgacaagatcctgaag
aacctgtccaggaacagaaggctggtgtctgacaaggtgg
gccaggcttgctgtaggccaatcgctttcgacgacgatct
gtcctttctggatgacaacctggtgtaccacatcctgagg 30
aagcattccgctaagagatgtggctgcatctgaaataaag
tctgagtgggcggcagcctgtgtgtgcctgggttctctct
gtcccggaatgtgcaaacaatggaggtgaagcttcgttac
ataacttacggtaaatggcccgcctggctgaccgcccaac
gaccccgccccattgacgtcaatagtaacgccaataggga
ctttccattgacgtcaatgggtggagtatttacggtaaac
tgcccacttggcagtacatcaagtgtatcatatgccaagt
acgccccctattgacgtcaatgacggtaaatggcccgcct
ggcattgtgcccagtacatgaccttatgggactttcctac
ttggcagtacatctacgtattagtcatcgctattaccatg 40
gtcgaggtgagccccacgttctgcttcactctccccatct
ccccccccctccccacccccaatttgtatttatttatttt
ttaatttatttttgtgcagcgatgggggcgggggggggggg
ggcgcgcgccaggcgggggcgggggcgggggcgaggggcggg
gcgggggcgaggcggagaggtgcggcggcagccaatcagag
cggcgcgctccgaaaagttccttttatggcgaggcggcgg
cggcggcggcccctataaaaaagcgaagcgcgcggcgggcgg
gagtcgctgcgcgctgccttcgccccgtgccccgctccgc
cgccgcctcgcgccgcccgccccggctctgactgaccgcg
ttactcccacaggtgagcgggcgggacggcccttctcctcc 50

cggggctgtaattagctgagcaagaggtaagggtttaaggg
atggttggttggtgggggtatttaatgttttaattacctggag
caacctgcctgaaatcacttttttttcaggttgggggattcg
aacatcggccgccaccatgaatgctagcgagtttcgcaga
aggggcaaggagatggtggattacgtggctaattacatgg
aggggcatcgagggccggcaggtgtacccagatgtggagcc
aggctacctgagaccactgatcccctgctgccgccccacag
gagccagacaccttcgaggatatcatcaatgacgtggaga
agatcatcatgcctgggcgtgacccactggcatagcccata
cttctttgcctacttttccaacagcctcttcctatcccgct
atgctggctgatatgctgtgcgggcgctatcggctgcatcg
gcttctcttgggccgctagcccctgcttgcacagagctgga
gaccgtgatgatggattggctgggcaagatgctggagctg
cctaaggcctttctgaacgagaaggctggcgagggcgggcg
gcgtgatccagggctctgcctccgaggctacactggtggc
tctgctggctgccccggacaaaggtaatccacagactgcag
gctgcctctccagagctgacccaggccgctatcatggaga
agctggtggcttactctagcgaccaggctcattcttccgt
ggagcgggctggcctgatcggcggcgtgaagctgaaggcc
atcccttccgacggcaatttcgccatgagagcttctgccc
tgcaggaggctctggagagagataaggctgccggcctgat
ccctttctttatggtggccaccctgggcacaaccacctgt
tgctccttcgacaacctgctggaggtgggccctatctgta
acaaggaggacatctggctgcatgtggatgccgcttatgc
tggctctgccttttatctgccccgagtttagacatctgctg
aacggcgtggagtttgccgacagctttaacttcaacccctc
acaagtggctgctggtgaatttgactgctctgccatgtgg
ggtgaagaaggaggacagacctgaccggcgctttttaggctg
gatccaacctacctgaagcacagccatcaggacagcggcc
tgatcacagactacagacactggcagatcccactgggcag
aaggttcggtctctgaagatgtggttcgtgtttcgcatg
tatggcgtgaagggcctgcaggcttatatccggaagcacg
tgcagctgtctcatgagttcgagtccctgggtgcggcagga
cccaagatttgagatctgcgtggaggtaatcctgggcctg
gtgtgcttcaggctgaagggctctaataaggtgaacgagg
ctctgctgcagaggatcaacagcgccaagaagatccatct
ggtgccttgtcatctgagggacaagttcgtgctgagattc
gccatctgctctagaacagtggagtctgctcatgtgcaga
gggcttgggagcatatcaaggagctggccgctgacgtgct
gagggctgagagggagctcgagtaagatacattgatgagt
ttggacaaaccacaactagaatgcagtgaaaaaaatgctt
tatttgtgaaatttgtgatgctattgctttatttgtaacc
attataagctgcaatAaacaagttcggaccgagcggcaga
tctaggaaccccctagtgatggagttggccactccctctct
gcgcgctcgctcgctcactgaggccgggcgaccaaaggtc
gcccgacgcccgggctttgcccgggcggcctcagtgagcg
agcgagcgcgcagctgcctgcagg

【０２９６】

＞５’ＩＴＲ（配列番号２６）

cctgcaggcagctgcgcgctcgctcgctcactgaggccg

ｃｃｃｇｇｇｃａａａｇｃｃｃｇｇｇｃｇｔｃｇｇｇｃｇａｃｃｔｔｔｇｇｔｃｇｃｃｃ
ｇｇｃｃｔｃａｇｔｇａｇｃｇａｇｃｇａｇｃｇｃｇｃａｇａｇａｇｇｇａｇｔｇｇｃｃ
ａａｃｔｃｃａｔｃａｃｔａｇｇｇｇｔｔｃｃｔ

【０２９７】

＞ＣＭＶエンハンサー１（配列番号２７）

ｃｇｔｔａｃａｔａａｃｔｔａｃｇｇｔａａａｔｇｇｃｃｃｇｃｃｔｇｇｃｔｇａｃｃ
ｇｃｃｃａａｃｇａｃｃｃｃｃｇｃｃｃａｔｔｇａｃｇｔｃａａｔａｇｔａａｃｇｃｃａ
ａｔａｇｇｇａｃｔｔｔｃｃａｔｔｇａｃｇｔｃａａｔｇｇｇｔｇｇａｇｔａｔｔｔａｃ
ｇｇｔａａａｃｔｇｃｃｃａｃｔｔｇｇｃａｇｔａｃａｔｃａａｇｔｇｔａｔｃａｔａｔ
ｇｃｃａａｇｔａｃｇｃｃｃｃｃｔａｔｔｇａｃｇｔｃａａｔｇａｃｇｇｔａａａｔｇｇ
ｃｃｃｇｃｃｔｇｇｃａｔｔｇｔｇｃｃｃａｇｔａｃａｔｇａｃｃｔｔａｔｇｇｇａｃｔ
ｔｔｃｃｔａｃｔｔｇｇｃａｇｔａｃａｔｃｔａｃｇｔａｔｔａｇｔｃａｔｃｇｃｔａｔ
ｔａｃｃａｔｇ

【０２９８】

＞ＣＢＡプロモーター（配列番号２８）

ｔｃｇａｇｇｔｇａｇｃｃｃｃａｃｇｔｔｃｔｇｃｔｔｃａｃｔｃｔｃｃｃｃａｔｃｔ
ｃｃｃｃｃｃｃｃｔｃｃｃｃａｃｃｃｃｃｃａａｔｔｔｔｇｔａｔｔｔａｔｔｔａｔｔｔｔ
ｔｔａａｔｔａｔｔｔｔｇｔｇｃａｇｃｇａｔｇｇｇｇｇｃｇｇｇｇｇｇｇｇｇｇｇｇ
ｇｇｇｃｇｃｇｃｇｃｃａｇｇｃｇｇｇｇｃｇｇｇｇｃｇｇｇｇｃｇａｇｇｇｇｃｇｇｇ
ｇｃｇｇｇｇｃｇａｇｇｃｇｇａｇａｇｇｔｇｃｇｇｃｇｇｃａｇｃｃａａｔｃａｇａｇ
ｃｇｇｃｇｃｇｃｔｃｃｇａａａｇｔｔｔｃｃｔｔｔｔａｔｇｇｃｇａｇｇｃｇｇｃｇｇ
ｃｇｇｃｇｇｃｇｇｃｃｃｔａｔａａａａａｇｃｇａａｇｃｇｃｇｃｇｇｃｇｇｇｇｃｇ

【０２９９】

＞ｈｙｂｒｉｄ　ｉｎｔｒｏｎイントロン（配列番号２９）

ｇｇａｇｔｃｇｃｔｇｃｇｃｇｃｔｇｃｃｔｔｃｇｃｃｃｃｇｔｇｃｃｃｃｇｃｔｃｃ
ｇｃｃｇｃｃｇｃｃｔｃｇｃｇｃｃｇｃｃｃｇｃｃｃｃｇｇｃｔｃｔｇａｃｔｇａｃｃｇ
ｃｇｔｔａｃｔｃｃｃａｃａｇｇｔｇａｇｃｇｇｇｃｇｇｇａｃｇｇｃｃｃｔｔｃｔｃｃ
ｔｃｃｇｇｇｃｔｇｔａａｔｔａｇｃｔｇａｇｃａａｇａｇｇｔａａｇｇｇｔｔｔａａｇ
ｇｇａｔｇｇｔｔｇｇｔｔｇｇｔｇｇｇｇｔａｔｔａａｔｇｔｔｔａａｔｔａｃｃｔｇｇ
ａｇｃａｃｃｔｇｃｃｔｇａａａｔｃａｃｔｔｔｔｔｔｔｔｃａｇ

【０３００】

＞ｈＧＨ　ｐｏｌｙ（Ａ）（配列番号３０）

Ｇｇｇｔｇｇｃａｔｃｃｃｔｇｔｇａｃｃｃｃｔｃｃｃｃａｇｔｇｃｃｔｃｔｃｃｔｇ
ｇｃｃｃｔｇｇａａｇｔｔｇｃｃａｃｔｃｃａｇｔｇｃｃｃａｃｃａｇｃｃｔｔｇｔｃｃ
ｔａａｔａａａａｔｔａａｇｔｔｇｃａｔｃａｔｔｔｔｇｔｃｔｇａｃｔａｇｇｔｇｔｃ
ｃｔｔｃｔａｔａａｔａｔｔａｔｇｇｇｇｔｇｇａｇｇｇｇｇｇｔｇｇｔａｔｇｇａｇｃ
ａａｇｇｇｇｃａａｇｔｔｇｇｇａａｇａｃａａｃｃｔｇｔａｇｇｇｃｃｔｇｃｇｇｇｇ
ｔｃｔａｔｔｇｇｇａａｃｃａａｇｃｔｇｇａｇｔｇｃａｇｔｇｇｃａｃａａｔｃｔｔｇ
ｇｃｔｃａｃｔｇｃａａｔｃｔｃｃｇｃｃｔｃｃｔｇｇｇｔｔｃａａｇｃｇａｔｔｃｔｃ
ｃｔｇｃｃｔｃａｇｃｃｔｃｃｃｇａｇｔｔｇｔｔｇｇｇａｔｔｃｃａｇｇｃａｔｇｃａ
ｔｇａｃｃａｇｇｃｔｃａｇｃｔａａｔｔｔｔｔｇｔｔｔｔｔｔｔｇｇｔａｇａｇａｃｇ
ｇｇｇｔｔｔｃａｃｃａｔａｔｔｇｇｃｃａｇｇｃｔｇｇｔｃｔｃｃａａｃｔｃｃｔａａ
ｔｃｔｃａｇｇｔｇａｔｃｔａｃｃｃａｃｃｔｔｇｇｃｃｔｃｃｃａａａｔｔｇｃｔｇｇ
ｇａｔｔａｃａｇｇｃｇｔｇａａｃｃａｃｔｇｃｔｃｃｃｔｔｃｃｃｔｇｔｃｃｔｔ

【０３０１】

＞３’ＩＴＲ（配列番号３１）

Ａｇｇａａｃｃｃｃｔａｇｔｇａｔｇｇａｇｔｔｇｇｃｃａｃｔｃｃｃｔｃｔｃｔｇｃ
ｇｃｇｃｔｃｇｃｔｃｇｃｔｃａｃｔｇａｇｇｃｃｇｇｇｃｇａｃｃａａａｇｇｔｃｇｃ
ｃｃｇａｃｇｃｃｃｇｇｇｃｔｔｔｇｃｃｃｇｇｇｃｇｇｃｃｔｃａｇｔｇａｇｃｇａｇ
ｃｇａｇｃｇｃｇｃａｇｃｔｇｃｃｔｇｃａｇｇ

【０３０２】
＞ＳＶ４０　ｐｏｌｙ（Ａ）（配列番号３２）
Ｔａａｇａｔａｃａｔｔｇａｔｇａｇｔｔｔｇｇａｃａａａｃｃａｃａａｃｔａｇａａ
ｔｇｃａｇｔｇａａａａａａａａｔｇｃｔｔｔａｔｔｔｇｔｇａａａｔｔｔｇｔｇａｔｇｃ
ｔａｔｔｇｃｔｔｔａｔｔｔｇｔａａｃｃａｔｔａｔａａｇｃｔｇｃａａｔａａａｃａａ
ｇｔｔ
【０３０３】
＞ＨＰＲＥ（配列番号３３）
ａｔａａｃａｇｇｃｃｔａｔｔｇａｔｔｇｇａａａｇｔｔｔｇｔｃａａｃｇａａｔｔｇ
ｔｇｇｇｔｃｔｔｔｔｇｇｇｇｔｔｔｇｃｔｇｃｃｃｃｔｔｔｔｔａｃｇｃａａｔｇｔｇｇ
ａｔａｔｃｃｔｇｃｔｔｔａａｔｇｃｃｔｔｔｔａｔａｔｇｃａｔｇｔａｔａｃａａｇｃａ
ａａａｃａｇｇｃｔｔｔｔａｃｔｔｔｃｔｃｇｃｃａａｃｔｔａｃａａｇｇｃｃｔｔｔｃ
ｔｃａｇｔａａａｃａｇｔａｔａｔｇａｃｃｃｔｔｔａｃｃｃｃｇｔｔｇｃｔｃｇｇｃａ
ａｃｇｇｃｃｔｇｇｔｃｔｇｔｇｃｃａａｇｔｇｔｔｔｇｃｔｇａｃｇｃａａｃｃｃｃｃ
ａｃｔｇｇｔｔｇｇｇｇｃｔｔｇｇｃｃａｔａｇｇｃｃａｔｃａｇｃｇｃａｔｇｃｇｔｇ
ｇａａｃｃｔｔｔｇｔｇｔｃｔｃｃｔｃｔｇｃｃｇａｔｃｃａｔａｃｔｇｃｇｇａａｃｔ
ｃｃｔａｇｃｃｇｃｔｔｇｔｔｔｔｇｃｔｃｇｃａｇｃａｇｇｔｃｔｇｇａｇｃａａａｃ
ｃｔｃａｔｃｇｇｇａｃｃｇａｃａａｔｔｃｔｇｔｃｇｔａｃｔｃｔｃｃｃｇｃａａｇｔ
ａｔａｃａｔｃｇｔｔｔｃｃａｔｇｇｃｔｇｃｔａｇｇｃｔｇｔｇｃｔｇｃｃａａｃｔｇ
ｇａｔｃｃｔｇｃｇｃｇｇｇａｃｇｔｃｃｔｔｔｇｔｔｔａｃｇｔｃｃｃｇｔｃｇｇｃｇ
ｃｔｇａａｔｃｃｃｇｃｇｇａｃｇａｃｃｃｃｔｃｃｃｇｇｇｇｃｃｇｃｔｔｇｇｇｇｃ
ｔｃｔａｃｃｇｃｃｃｇｃｔｔｃｔｃｃｇｔｃｔｇｃｃｇｔａｃｃｇｔｃｃｇａｃｃａｃ
ｇｇｇｇｃｇｃａｃｃｔｃｔｃｔｔｔａｃｇｃｇｇａｃｔｃｃｃｃｇｔｃｔｇｔｇｃｃｔ
ｔｃｔｃａｔｃｔｇｃｃｇｇａｃｃｇｔｇｔｇｃａｃｔｔｃｇｃｔｔｃａｃｃｔｃｔｇｃ
ａｃｇｔｃｇｃａｔｇｇａｇｇｃｃａｃｃｇｔｇａａｃｇｃｃｃａｃｃｇｇａａｃｃｔｇ
ｃｃｃａａｇｇｔｃｔｔｇｃａｔａａｇａｇｇａｃｔｃｔｔｇｇａｃｔｔｔｃａｇｃａａ
ｔｇｔｃａｔｃ
【０３０４】
＞ＷＰＲＥ（配列番号３４）
Ａａｔｃａａｃｃｔｃｔｇｇａｔｔａｃａａａａｔｔｔｇｔｇａａａｇａｔｔｇａｃｔ
ｇｇｔａｔｔｃｔｔａａｃｔａｔｇｔｔｇｃｔｃｃｔｔｔｔａｃｇｃｔａｔｇｔｇｇａｔ
ａｃｇｃｔｇｃｔｔｔａａｔｇｃｃｔｔｔｇｔａｔｃａｔｇｃｔａｔｔｇｃｔｔｃｃｃｇ
ｔａｔｇｇｃｔｔｔｃａｔｔｔｔｃｔｃｃｔｃｃｔｔｇｔａｔａａａｔｃｃｔｇｇｔｔｇ
ｃｔｇｔｃｔｃｔｔｔａｔｇａｇｇａｇｔｔｇｔｇｇｃｃｃｇｔｔｇｔｃａｇｇｃａａｃ
ｇｔｇｇｃｇｔｇｇｔｇｔｇｃａｃｔｇｔｇｔｔｔｇｃｔｇａｃｇｃａａｃｃｃｃｃａｃ
ｔｇｇｔｔｇｇｇｇｃａｔｔｇｃｃａｃｃａｃｃｔｇｔｃａｇｃｔｃｃｔｔｔｔｃｃｇｇｇ
ａｃｔｔｔｃｇｃｔｔｔｃｃｃｃｔｃｃｃｔａｔｔｇｃｃａｃｇｇｃｇｇａａｃｔｃａ
ｔｃｇｃｃｇｃｃｔｇｃｃｔｔｇｃｃｃｇｃｔｇｃｔｇｇａｃａｇｇｇｇｃｔｃｇｇｃｔ
ｇｔｔｇｇｇｃａｃｔｇａｃａａｔｔｃｃｇｔｇｇｔｇｔｔｇｔｃｇｇｇｇａａａｔｃａ
ｔｃｇｔｃｃｔｔｔｃｃｔｔｇｇｃｔｇｃｔｃｇｃｃｔｇｔｇｔｔｇｃｃａｃｃｔｇｇａ
ｔｔｃｔｇｃｇｃｇｇｇａｃｇｔｃｃｔｔｃｔｇｃｔａｃｇｔｃｃｃｔｔｃｇｇｃｃｃｔ
ｃａａｔｃｃａｇｃｇｇａｃｃｔｔｃｃｔｔｃｃｃｇｃｇｇｃｃｔｇｃｔｇｃｃｇｇｃｔ
ｃｔｇｃｇｇｃｃｔｃｔｔｃｃｇｃｇｔｃｔｔｃｇｃｃｔｔｃｇｃｃｃｔｃａｇａｃｇａ
ｇｔｃｇｇａｔｃｔｃｃｃｔｔｔｇｇｇｃｃｇｃｃｔｃｃｃｃｇｃ
【０３０５】
＞ＣＭＶプロモーター（配列番号３５）
Ｇｔｇａｔｇｃｇｇｔｔｔｔｇｇｃａｇｔａｃａｔｃａａｔｇｇｇｃｇｔｇｇａｔａｇ
ｃｇｇｔｔｔｇａｃｔｃａｃｇｇｇｇａｔｔｔｃｃａａｇｔｃｔｃｃａｃｃｃｃａｔｔｇ
ａｃｇｔｃａａｔｇｇｇａｇｔｔｔｇｔｔｔｔｇｃａｃｃａａａａｔｃａａｃｇｇｇａｃ
ｔｔｔｃｃａａａａｔｇｔｃｇｔａａｃａａｃｔｃｃｇｃｃｃｃａｔｔｇａｃｇｃａａａ

tgggcggtaggcgtgtacggtgggaggtctatataagcag
agct

【０３０６】

＞ＰＡ７５　ｐｏｌｙＡ（配列番号３６）

Aataaagtctgagtgggcggcagcctgtgtgtgcctggg
ttctctctgtcccggaatgtgcaaacaatggaggtgggcc
tacatcaggaagcacgtgcagctgagccacgagttcgaga
gcctggtgaggcaggaccccaggttcgagatctgcgtgga
ggtgatcctgggcctggtgtgcttcaggctgaagggcagc
aacaaggtgaacgaggcccctgctgcagaggatcaacagcg
ccaagaagatccacctggtgcccctgccacctgagggacaa
gttcgtgctgaggttcgccatctgcagcaggaccgtggag
agcgcccacgtgcagagggcctgggagcacatcaaggagc
tggccgccgacgtgctgagggccgaggagggagtgactcga
gtaagatacattgatgagtttggacaaaccacaactagaa
tgcagtgaaaaaaatgctttatttgtgaaatttgtgatgc
tattgctttatttgtaaccattataagctgcaataaacaa
gttcgttacataacttacggtaaatggcccgcctggctga
ccgcccaacgacccccgcccattgacgtcaataatgacgt
atgttcccatagtaacgtcaataggggactttccattgacg
tcaatgggtggagtatttacggtaaactgcccacttggca
gtacatcaagtgtatcatatgccaagtacgccccctattg
acgtcaatgacggtaaatggcccgcctggcattatgcccca
gtacatgaccttatgggactttcctacttggcagtacatc
tacgtattagtcatcgctattaccatggtgatgcggttttt
ggcagtacatcaatgggcgtggatagcggtttgactcacg
gggatttccaagtctccaccccattgacgtcaatgggagt
ttgttttggcaccaaaatcaacgggactttccaaaatgtcg
taacaactccgccccattgacgcaaatgggcggtaggcgt
gtacggtgggaggtctatataagcagagctＧＣＣＡＣＣatga
agttatgggatgtcgtggctgtctgcctggtgctgctccca
caccgcgtccgccttccccgctgccccgccggtaagaggcct
cccgaggcgcccgccgaagaccgctcccctcggccgccgcc
gcgccccttcgcgctgagcagtgactcaaatatgccaga
ggattatcctgatcagttcgatgatgtcatggatttttatt
caagccaccattaaaagactgaaaaggtc

【０３０７】

＞ＣＭＶエンハンサー２（配列番号３７）

Cgttacataacttacggtaaatggcccgcctggctgacc
gcccaacgacccccgcccattgacgtcaataatgacgtat
gttcccatagtaacgtcaataggggactttccattgacgtc
aatgggtggagtatttacggtaaactgcccacttggcagt
acatcaagtgtatcatatgccaagtacgccccctattgac
gtcaatgacggtaaatggcccgcctggcattatgcccagt
acatgaccttatgggactttcctacttggcagtacatcta
cgtattagtcatcgctattaccatg

【０３０８】

＞β－グロブリンイントロン（配列番号３８）

Gtgagtttggggacccttgattgttctttctttttcgct
attgtaaaattcatgttatatggaggggggcaaagttttca

ｇｇｇｔｇｔｔｇｔｔｔａｇａａｔｇｇｇａａｇａｔｇｔｃｃｃｔｔｇｔａｔｃａｃｃａ
ｔｇｇａｃｃｃｔｃａｔｇａｔａａｔｔｔｔｇｔｔｔｃｔｔｔｃａｃｔｔｔｃｔａｃｔｃ
ｔｇｔｔｇａｃａａｃｃａｔｔｇｔｃｔｃｃｔｃｔｔａｔｔｔｔｃｔｔｔｔｃａｔｔｔｔ
ｃｔｇｔａａｃｔｔｔｔｔｃｇｔｔａａａｃｔｔｔａｇｃｔｔｇｃａｔｔｔｇｔａａｃｇ
ａａｔｔｔｔｔａａａｔｔｃａｃｔｔｔｔｇｔｔｔａｔｔｔｇｔｃａｇａｔｔｇｔａａｇ
ｔａｃｔｔｔｃｔｃｔａａｔｃａｃｔｔｔｔｔｔｔｔｔｃａａｇｇｃａａｔｃａｇｇｇｔａ
ｔａｔｔａｔａｔｔｇｔａｃｔｔｃａｇｃａｃａｇｔｔｔｔａｇａｇａａｃａａｔｔｇｔ
ｔａｔａａｔｔａａａｔｇａｔａａｇｇｔａｇａａｔａｔｔｔｃｔｇｃａｔａｔａａａｔ
ｔｃｔｇｇｃｔｇｇｃｇｔｇｇａａａｔａｔｔｃｔｔａｔｔｇｇｔａｇａａａｃａａｃｔ
ａｃａｔｃｃｔｇｇｔｃａｔｃａｔｃｃｔｇｃｃｔｔｔｃｔｃｔｔｔａｔｇｇｔｔａｃａ
ａｔｇａｔａｔａｃａｃｔｇｔｔｔｇａｇａｔｇａｇｇａｔａａａａｔａｃｔｃｔｇａｇ
ｔｃｃａａａｃｃｇｇｇｃｃｃｃｔｃｔｇｃｔａａｃｃａｔｇｔｔｃａｔｇｃｃｔｔｃｔ
ｔｃｔｔｔｔｔｃｃｔａｃａｇ

【０３０９】

＞ＭＶＭ　ｉｎｔｒｏｎ（配列番号３９）

ａａｇａｇｇｔａａｇｇｇｔｔｔａａｇｇｇａｔｇｇｔｔｇｇｔｔｇｇｔｇｇｇｇｔａ
ｔｔａａｔｇｔｔｔａａｔｔａｃｃｔｇｇａｇｃａｃｃｔｇｃｃｔｇａａａｔｃａｃｔｔ
ｔｔｔｔｔｃａｇｇｔｔｇｇ

【０３１０】

＞ＭＣＳ（配列番号４０）

ａｔｃｇａｔａｔｃｃｇｔｔａｃａ

【０３１１】

＞ＡＡＶ２カプシド（配列番号４１）

ａｔｇｇｃｔｇｃｃｇａｔｇｇｔｔａｔｃｔｔｃｃａｇａｔｔｇｇｃｔｃｇａｇｇａｃ
ａｃｔｃｔｃｔｃｔｇａａｇｇａａｔａａｇａｃａｇｔｇｇｔｇｇａａｇｃｔｃａａａｃ
ｃｔｇｇｃｃｃａｃｃａｃｃａｃｃａａａｇｃｃｃｇｃａｇａｇｃｇｇｃａｔａａｇｇａ
ｃｇａｃａｇｃａｇｇｇｇｔｃｔｔｇｔｇｃｔｔｃｃｔｇｇｇｔａｃａａｇｔａｃｃｔｃ
ｇｇａｃｃｃｔｔｃａａｃｇｇａｃｔｃｇａｃａａｇｇｇａｇａｇｃｃｇｇｔｃａａｃｇ
ａｇｇｃａｇａｃｇｃｃｇｃｇｇｃｃｃｔｃｇａｇｃａｃｇａｃａａａｇｃｃｔａｃｇａ
ｃｃｇｇｃａｇｃｔｃｇａｃａｇｃｇｇａｇａｃａａｃｃｃｇｔａｃｃｔｃａａｇｔａｃ
ａａｃｃａｃｇｃｃｇａｃｇｃｇｇａｇｔｔｔｃａｇｇａｇｃｇｃｃｔｔａａａｇａａｇ
ａｔａｃｇｔｃｔｔｔｔｇｇｇｇｇｃａａｃｃｔｃｇｇａｃｇａｇｃａｇｔｃｔｔｃｃａ
ｇｇｃｇａａａａａｇａｇｇｇｔｔｃｔｔｇａａｃｃｔｃｔｇｇｇｇｃｃｔｇｇｔｔｇａｇ
ｇａａｃｃｔｇｔｔａａｇａｃｇｇｃｔｃｃｇｇｇａａａａａａａｇａｇｇｃｃｇｇｔａｇ
ａｇｃａｃｔｃｔｃｃｔｇｔｇｇａｇｃｃａｇａｃｔｃｃｔｃｃｔｃｇｇｇａａｃｃｇｇ
ａａａｇｇｃｇｇｇｃｃａｇｃａｇｃｃｔｇｃａａｇａａａａａｇａｔｔｇａａｔｔｔｔ
ｇｇｔｃａｇａｃｔｇｇａｇａｃｇｃａｇａｃｔｃａｇｔａｃｃｔｇａｃｃｃｃｃａｇｃ
ｃｔｃｔｃｇｇａｃａｇｃｃａｃｃａｇｃａｇｃｃｃｃｃｔｃｔｇｇｔｃｔｇｇｇａａｃ
ｔａａｔａｃｇａｔｇｇｃｔａｃａｇｇｃａｇｔｇｇｃｇｃａｃｃａａｔｇｇｃａｇａｃ
ａａｔａａｃｇａｇｇｇｃｇｃｃｇａｃｇｇａｇｔｇｇｇｔａａｔｔｃｃｔｃｇｇｇａａ
ａｔｔｇｇｃａｔｔｇｃｇａｔｔｃｃａｃａｔｇｇａｔｇｇｇｃｇａｃａｇａｇｔｃａｔ
ｃａｃｃａｃｃａｇｃａｃｃｃｇａａｃｃｔｇｇｇｃｃｃｔｇｃｃｃａｃｃｔａｃａａｃ
ａａｃｃａｃｃｔｃｔａｃａａａｃａａａｔｔｔｃｃａｇｃｃａａｔｃａｇｇａｇｃｃｔ
ｃｇａａｃｇａｃａａｔｃａｃｔａｃｔｔｔｇｇｃｔａｃａｇｃａｃｃｃｃｔｔｇｇｇｇ
ｇｔａｔｔｔｔｇａｃｔｔｃａａｃａｇａｔｔｃｃａｃｔｇｃｃａｃｔｔｔｔｃａｃｃａ
ｃｇｔｇａｃｔｇｇｃａａａｇａｃｔｃａｔｃａａｃａａｃａａｃｔｇｇｇｇａｔｔｃｃ
ｇａｃｃｃａａｇａｇａｃｔｃａａｃｔｔｃａａｇｃｔｃｔｔｔａａｃａｔｔｃａａｇｔ
ｃａａａｇａｇｇｔｃａｃｇｃａｇａａｔｇａｃｇｇｔａｃｇａｃｇａｃｇａｔｔｇｃｃ
ａａｔａａｃｃｔｔａｃｃａｇｃａｃｇｇｔｔｃａｇｇｔｇｔｔｔａｃｔｇａｃｔｃｇｇ
ａｇｔａｃｃａｇｃｔｃｃｃｇｔａｃｇｔｃｃｔｃｇｇｃｔｃｇｇｃｇｃａｔｃａａｇｇ

atgcctcccgccgttcccagcagacgtcttcatggtgcca
cagtatggatacctcacccctgaacaacggggagtcaggcag
taggacgctcttcatttttactgcctggagtactttccttc
tcagatgctgcgtaccggaaacaactttacccttcagctac
actttttgaggacgttccttttccacagcagctacgctcaca
gccagagtctggaccgtctcatgaatcctctcatcgaccca
gtacctgtattacttgagcagaacaaaacactccaagtggga
accaccacgcagtcaaggcttcagtttttctcaggccggag
cgagtgacattcgggaccagtctaggaactggcttcctgg
acccctgttaccgccagcagcgagtatcaaagacatctgcg
gataacaacaacagtgaatactcgtggactggagctacca
agtaccacctcaatggcagagactctctggtgaatccggg
cccggccatggcaagccacaaggacgatgaagaaaagttt
tttcctcagagcggggttctcatctttgggaagcaaggct
cagaaaaacaaatgtggacattgaaaaggtcatgattac
agacgaagaggaaatcaggacaaccaatcccgtggctacg
gagcagtatggttctgtatctaccaacctccagaggaggca
acagacaagcagctaccgcagatgtcaacacacaaggcgt
tcttccaggcatggtctggcaggacagagatgtgtacctt
cagggggcccatctgggcaaaagattccacacacggacggac
atttcaccccctctcccctcatgggtggattcggacttaa
acacccctcctccacagattctcatcaagaacaccccggta
cctgcgaatccttcgaccacctttcagtgcggcaaagtttg
cttccttcatcacacagtactccacgggacaggtcagcgt
ggagatcgagtgggagctgcagaaggaaaacagcaaacgc
tggaatcccgaaattcagtacacttccaactacaacaagt
ctgttaatgtggactttactgtggacactaatggcgtgta
ttcagagcctcgccccattggcaccagatacctgactcgt
aatctgtaa

【０３１２】

＞ＡＡＶ９カプシド（配列番号４２）

atggctgccgatggttatcttccagattggctcgaggac
aaccttagtgaaggaattcgcgagtggtgggctttgaaac
ctggagccccctcaacccaaggcaaatcaacaacatcaaga
caacgctcgaggtcttgtgcttccgggttacaaatacctt
ggacccggcaacggactcgacaaggggagccggtcaacg
cagcagacgcggcggccctcgagcacgacaaggcctacga
ccagcagctcaaggccggagacaacccgtacctcaagtac
aaccacgccgacgccgagttccaggagcggctcaaagaag
atacgtctttttgggggcaacctcgggcgagcagtcttcca
ggccaaaaaagaggcttcttgaacctcttggtctggttgag
gaagcggctaagacggctcctggaaagaagaggcctgtag
agcagtctcctcaggaaccggactcctccgcgggtattgg
caaatcgggtgcacagcccgctaaaaagagactcaatttc
ggtcagactggcgacacagagtcagtcccagacccctcaac
caatcggagaacctcccgcagcccctcaggtgtgggatc
tcttacaatggcttcaggtggtggcgcaccagtggcagac
aataacgaaggtgccgatggagtgggtagttcctcgggaa
attggcattgcgattcccaatggctgggggacagagtcat
caccaccagcacccgaacctgggccctgcccacctacaac

aatcacctctacaagcaaatctccaacagcacatctggag
gatcttcaaatgacaacgcctacttcggctacagcaccccc
ctgggggtattttgacttcaacagattccactgccacttc
tcaccacgtgactggcagcgactcatcaacaacaaactggg
gattccggcctaagcgactcaacttcaagctcttcaacat
tcaggtcaaagaggttacggacaacaatggagtcaagacc
atcgccaataacctttaccagcacggtccaggtcttcacgg
actcagactatcagctcccgtacgtgctcgggtcggctca
cgagggctgcctccccgccgttcccagcgggacgttttcatg
attcctcagtacgggtatctgacgcttaatgatggaagcc
aggccgtgggtcgttcgtccttttactgcctggaatattt
ccccgtcgcaaatgctaagaacgggtaacaacttccagttc
agctacgagtttgagaacgtacctttccatagcagctacg
ctcacagccaaagcctggaccgactaatgaatccactcat
cgaccaatacttgtactatctctcaaagactattaacggt
tctggacagaatcaacaaacgctaaaattcagtgtggccg
gacccagcaacatggctgtccagggaagaaactacatacc
tggacccagctaccgacaacaacgtgtctcaaccactgtg
actcaaaacaacaacagcgaatttgcttggcctggagctt
cttcttgggctctcaatggacgtaatagcttgatgaatcc
tggacctgctatggccagccacaaagaaggagaggaccgt
ttctttccttgtctggatctttaatttttggcaaacaag
gaactggaagagacaacgtggatgcggacaaagtcatgat
aaccaacgaagaagaaattaaaactactaacccggtagca
acggagtcctatggacaagtggccacaaaccaccagagtg
cccaagcacaggcgcagaccggctgggttcaaaaccaagg
aatacttccgggtatggtttggcaggacagagatgtgtac
ctgcaaggacccatttgggccaaaattcctcacacggacg
gcaactttcaccctctctccgctgatggggagggttttggaat
gaagcacccgcctcctcagatcctcatcaaaaacacacct
gtacctgcggatcctccaacggccttcaacaaggacaagc
tgaactctttcatcaccccagtattctactggccaagtcag
cgtggagatcgagtgggagctgcagaaggaaaacagcaag
cgctggaaccccggagatccagtacacttccaaactattaca
agtctaataatgttgaatttgctgttaatactgaaggtgt
atatagtgaaccccgcccccattggcaccagatacctgact
cgtaatctgtaa

【０３１３】

＞Ｔ２Ａアミノ酸配列（配列番号４３）

ＥＧＲＧＳＬＬＴＣＧＤＶＥＥＮＰＧＰ

【０３１４】

＞Ｐ２Ａアミノ酸配列（配列番号４４）

ＡＴＮＦＳＬＬＫＱＡＧＤＶＥＥＮＰＧＰ

【０３１５】

＞Ｅ２Ａアミノ酸配列（配列番号４５）

ＱＣＴＮＹＡＬＬＫＬＡＧＤＶＥＳＮＰＧＰ

【０３１６】

＞Ｆ２Ａアミノ酸配列（配列番号４６）

ＶＫＱＴＬＮＦＤＬＬＫＬＡＧＤＶＥＳＮＰＧＰ

【０３１７】

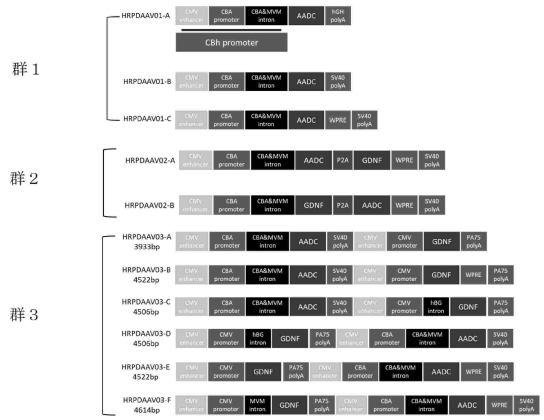
＞Ｔ２Ａヌクレオチド配列（配列番号４７）
ｇａｇｇｇｃａｇａｇｇｃａｇｔｃｔｇｃｔｇａｃａｔｇｃｇｇｔｇａｃｇｔｇｇａａｇａｇａａｔｃｃｃｇｇｃｃｃｔ

【０３１８】
＞Ｐ２Ａヌクレオチド配列（配列番号４８）
ｇｃｃａｃｃａａｃｔｔｃｔｃｃｃｔｇｃｔｇａａｇｃａｇｇｃｃｇｇｃｇａｃｇｔｇｇａｇｇａｇａａｃｃｃｃｇｇｃｃｃｃ

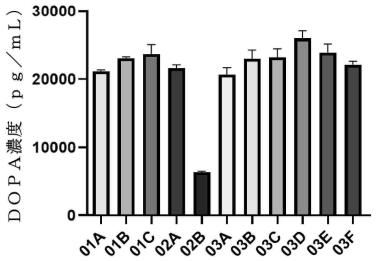
【０３１９】
＞Ｅ２Ａヌクレオチド配列（配列番号４９）
ｃａｇｔｇｃａｃｃａａｃｔａｃｇｃｃｃｔｇｃｔｇａａｇｃｔｇｇｃｃｇｇｃｇａｔｇｔｇｇａｇａｇｃａａｃｃｃｃｇｇｇｃｃｃ

【０３２０】
＞Ｆ２Ａヌクレオチド配列（配列番号５０）
Ｇｔｇａａａｃａｇａｃｔｔｔｇａａｔｔｔｔｇａｃｃｔｔｃｔｃａａｇｔｔｇｇｃｇｇｇａｇａｃｇｔｇｇａｇｔｃｃａａｃｃｃｔｇｇａｃｃｔ

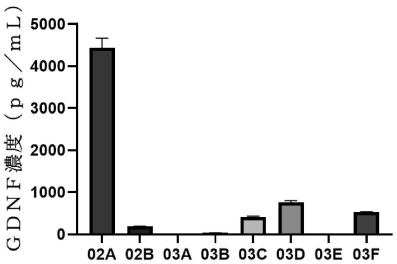
【図面】
【図１】



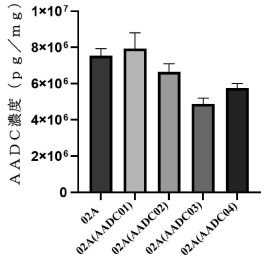
【図２Ａ】



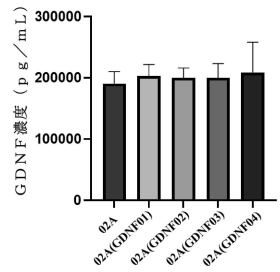
【図２Ｂ】



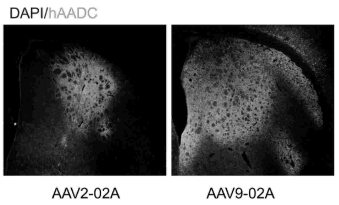
【図３Ａ】



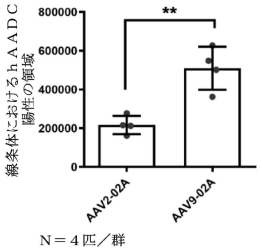
【図３Ｂ】



【図４Ａ】

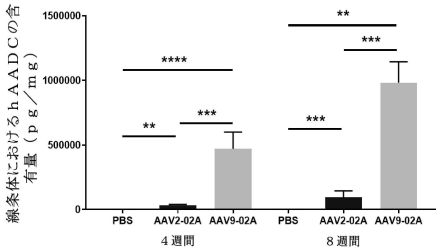


【図４Ｂ】

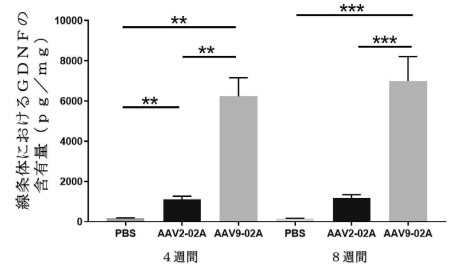


Ｎ＝４匹／群

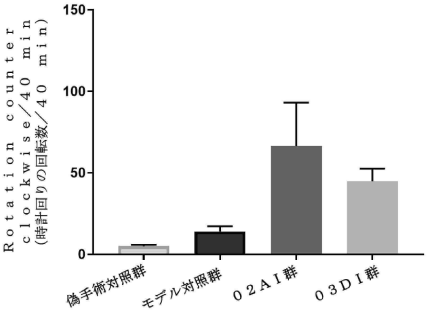
【図５Ａ】



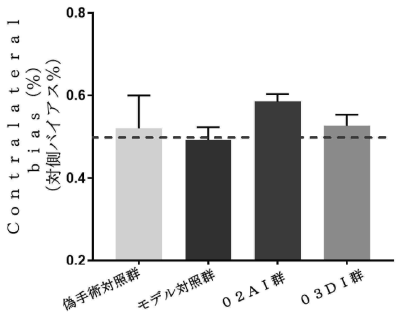
【図５Ｂ】



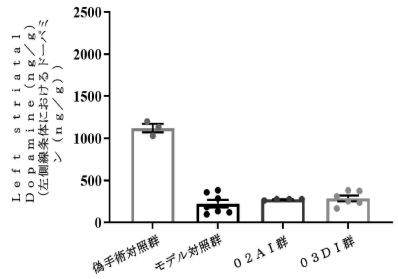
【図６Ａ】



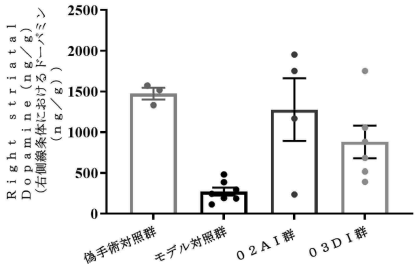
【図６Ｂ】



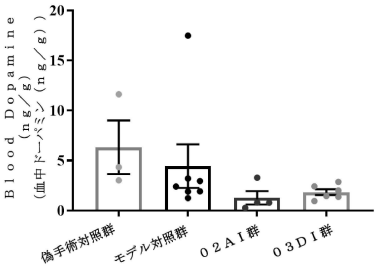
【図７Ａ】



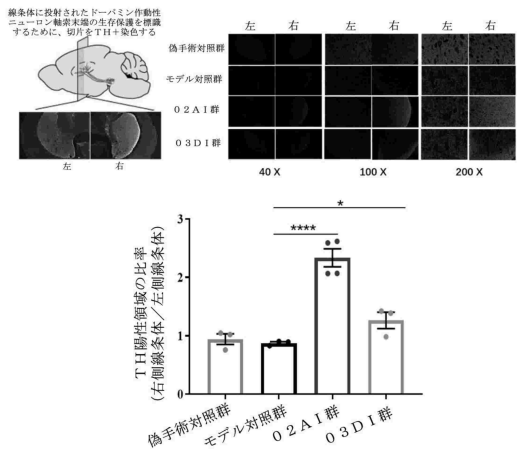
【図７Ｂ】



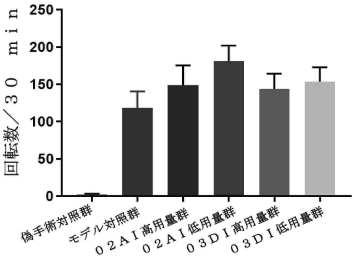
【図７Ｃ】



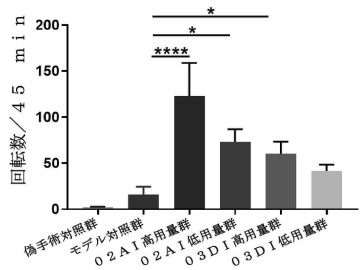
【図７Ｄ】



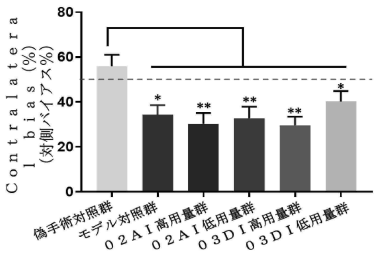
【図８Ａ】



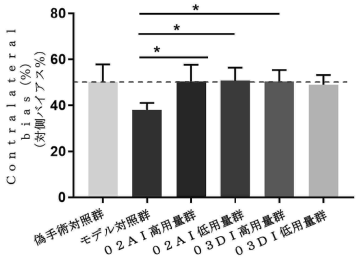
【図８Ｂ】



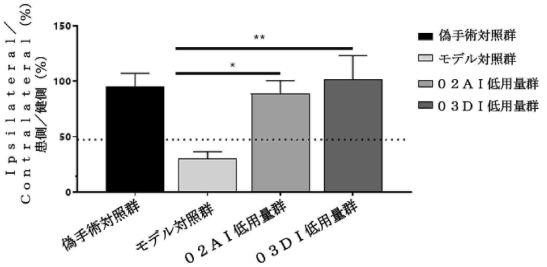
【図８Ｃ】



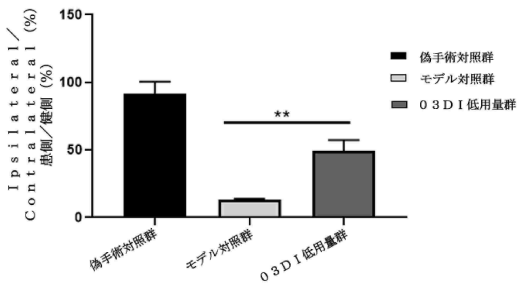
【図８Ｄ】



【図８Ｅ】



【図８Ｆ】



【配列表】

2024543918000001.xml

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2022/134993

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C12N15/864(2006.01)i;A61K48/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C12N, A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNTXT, ENTXT, VEN, CNKI, NCBI, ISI, 万方数据库, WANFANG DATABASE: AADC, 芳族L-氨基酸脱羧酶, decorboxylase, GDNF, 神经胶质细胞源性神经营养因子, 神经退行性疾病, 帕金森, PD, Parkinson's, AAV, 腺相关病毒, AAV9, AAV2, SEQ ID NO: 1-12, 43-46, 发明人

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 107106689 A (VOYAGER THERAPEUTICS, INC.) 29 August 2017 (2017-08-29) claims 1-34, and description, paragraphs 5, 9, 17-25, 33, 344-356 and 373-377 and sequences 1-9 and 17-23	12, 14-23
Y	CN 107106689 A (VOYAGER THERAPEUTICS, INC.) 29 August 2017 (2017-08-29) claims 1-34, and description, paragraphs 5, 9, 17-25, 33, 344-356 and 373-377 and sequences 1-9 and 17-23	2-11, 15-23
X	CN 109971729 A (SHANGHAI BELIEF-DELIVERY BIOMED CO., LTD.) 05 July 2019 (2019-07-05) claims 1-19, description, paragraphs 8 and 17-29, figure 1, and sequences 4 and 28	12, 14-23
Y	CN 109971729 A (SHANGHAI BELIEF-DELIVERY BIOMED CO., LTD.) 05 July 2019 (2019-07-05) claims 1-19, description, paragraphs 8 and 17-29, figure 1, and sequences 4 and 28	2-11, 15-23
X	CN 1575340 A (TANABE SEIYAKU CO., LTD.) 02 February 2005 (2005-02-02) claims 1-11, description, pages 1-2, 9 and 25, and figures 1 and 11	13-23

☑ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
09 February 2023	**20 February 2023**
Name and mailing address of the ISA/CN **China National Intellectual Property Administration (ISA/CN)** **China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088** Facsimile No. **(86-10)62019451**	Authorized officer Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2022/134993

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CN 1575340 A (TANABE SEIYAKU CO., LTD.) 02 February 2005 (2005-02-02) claims 1-11, description, pages 1-2, 9 and 25, and figures 1 and 11	2-11, 15-23
X	冯霄 (FENG, Xiao). "8型腺相关病毒所介导的GDNF与产酶基因对6-OHDA损伤帕金森大鼠模型的保护与恢复研究 (AAV 8 Vector-Mediated GDNF and Enzyme-Produced Genes Transfer Induce Neuroprotection and Neuroregeneration in the 6-OHDA Impairment Rat Model of Parkinson's Disease)" *中国优秀硕士学位论文全文数据库 医药卫生辑 (Medicine & Public Health, China Master's Theses Full-Text Database),* 15 January 2014 (2014-01-15), abstract, and pages 6-8, 10-13, 22-23, 29, 48-49 and 51-53	1, 5-10, 15-23
Y	冯霄 (FENG, Xiao). "8型腺相关病毒所介导的GDNF与产酶基因对6-OHDA损伤帕金森大鼠模型的保护与恢复研究 (AAV 8 Vector-Mediated GDNF and Enzyme-Produced Genes Transfer Induce Neuroprotection and Neuroregeneration in the 6-OHDA Impairment Rat Model of Parkinson's Disease)" *中国优秀硕士学位论文全文数据库 医药卫生辑 (Medicine & Public Health, China Master's Theses Full-Text Database),* 15 January 2014 (2014-01-15), abstract, and pages 6-8, 10-13, 22-23, 29, 48-49 and 51-53	2-11, 15-23
Y	STRAUSBERG, R.L. et al. "AAH00485.1" *GenPept,* 15 July 2006 (2006-07-15), sequences	2-11, 15-23
X	STRAUSBERG, R.L. et al. "AAH00485.1" *GenPept,* 15 July 2006 (2006-07-15), sequences	12, 14-23
X	KONOVALOVA, J. et al. "NM_000514.4" *GenBank,* 31 October 2021 (2021-10-31), CDS, sequence	13-23
Y	KONOVALOVA, J. et al. "NM_000514.4" *GenBank,* 31 October 2021 (2021-10-31), CDS, sequence	2-11, 15-23
Y	FAJARDO-SERRANO, A. et al. "Adeno-Associated Viral Vectors as Versatile Tools for Parkinson's Research, Both for Disease Modeling Purposes and for Therapeutic Uses" *International Journal of Molecular Sciences,* Vol. vol. 22, 15 June 2021 (2021-06-15), pp. 1-20	15-23
Y	CHOUDHURY, S.R. et al. "Viral Vectors for Therapy of Neurologic Diseases" *Neuropharmacology,* Vol. vol. 120, 01 July 2017 (2017-07-01), pp. 63-80	15-23
Y	蔡琼等 (CAI, Qiong et al.). "帕金森病基因治疗研究进展 (Non-official translation: Progress in Gene Therapy for Parkinson's Disease)" *中国神经精神疾病杂志 (Chinese Journal of Nervous and Mental Diseases),* Vol. 41, No. (11), 31 December 2015 (2015-12-31), pp. 701-705	15-23

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2022/134993

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
   a. ☑ forming part of the international application as filed.
   b. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13*ter*.1(a)),
      ☐ accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.

2. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2022/134993

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

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

1. ☑ Claims Nos.: **23**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claim 23 relates to a method for treating, alleviating or preventing central system diseases or illnesses, that is, claim 23 relates to the subject matter requiring no search by the International Searching Authority as defined in PCT Rule 39.1: (4) a method for the treatment of the human or animal body by surgery or therapy, and a diagnostic method implemented on the human or animal body. The international search is carried out on the basis of an effective amount of the polynucleotides of any one of claims 1-14, or the rAAV particles of either of claims 15-16, the pharmaceutical compositions of claim 17 or the vectors of claim 18 in the preparation of a drug for treating, relieving or preventing central system diseases or illnesses.

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

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2022/134993

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	107106689	A	29 August 2017	SG	10202007103	TA	29 September 2020
				JP	2021106619	A	29 July 2021
				HK	1243922	A1	27 July 2018
				US	2019008933	A1	10 January 2019
				US	2019008932	A1	10 January 2019
				AU	2019202498	A1	02 May 2019
				AU	2019202498	B2	01 April 2021
				JP	2019010110	A	24 January 2019
				US	2019358306	A1	28 November 2019
				US	11027000	B2	08 June 2021
				US	2017333538	A1	23 November 2017
				US	10335466	B2	02 July 2019
				IL	251787	A0	29 June 2017
				IL	251787	B	28 February 2021
				RU	2020109343	A	17 March 2020
				SG	11201703148	TA	30 May 2017
				US	2021338786	A1	04 November 2021
				CA	2966620	A1	12 May 2016
				AU	2015343037	A1	11 May 2017
				AU	2015343037	B2	17 January 2019
				RU	2017115477	A	09 November 2018
				RU	2017115477	A3	26 March 2019
				RU	2716991	C2	17 March 2020
				EP	3215191	A2	13 September 2017
				EP	3215191	A4	01 August 2018
				WO	2016073693	A2	12 May 2016
				WO	2016073693	A3	30 June 2016
				US	2019008931	A1	10 January 2019
				BR	112017009497	A2	06 February 2018
				MX	2017005834	A	17 November 2017
				IL	280530	A	01 March 2021
				KR	20170096998	A	25 August 2017
				JP	2017535291	A	30 November 2017
				JP	6401871	B2	10 October 2018
				JP	2018198622	A	20 December 2018
				JP	6878370	B2	26 May 2021
CN	109971729	A	05 July 2019	CA	3136853	A1	22 October 2020
				JP	2022529701	A	23 June 2022
				EP	3956440	A1	23 February 2022
				AU	2020258972	A1	16 December 2021
				KR	20220003566	A	10 January 2022
				WO	2020211843	A1	22 October 2020
				BR	112021020926	A2	22 March 2022
				US	2022204950	A1	30 June 2022
CN	1575340	A	02 February 2005	DE	60237158	D1	09 September 2010
				AT	475716	T	15 August 2010
				WO	03018821	A2	06 March 2003
				WO	03018821	A3	30 October 2003
				KR	20040039316	A	10 May 2004
				JP	2005501127	A	13 January 2005

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2022/134993

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
		JP	4279141	B2	17 June 2009
		CA	2457057	A1	06 March 2003
		CA	2457057	C	10 May 2011
		AU	2002326163	B2	25 October 2007
		US	2003050273	A1	13 March 2003
		EP	1421199	A2	26 May 2004
		EP	1421199	B1	28 July 2010

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2022)

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2022/134993

A. 主题的分类

C12N15/864(2006.01)i;A61K48/00(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC：C12N，A61K

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称，和使用的检索词（如使用）)

CNTXT，ENTXT，VEN，CNKI，NCBI，ISI，万方数据库：AADC，芳族L-氨基酸脱羧酶，decorboxylase，GDNF，神经胶质细胞源性神经营养因子，神经退行性疾病，帕金森，PD，Parkinson's,AAV，腺相关病毒，AAV9，AAV2，SEQ ID NO：1-12、43-46，发明人

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
X	CN 107106689 A（沃雅戈治疗公司）2017年8月29日（2017-08-29） 权利要求1-34、说明书第5、9、17-25、33、344-356、373-377段，序列1-9、17-23	12、14-23
Y	CN 107106689 A（沃雅戈治疗公司）2017年8月29日（2017-08-29） 权利要求1-34、说明书第5、9、17-25、33、344-356、373-377段，序列1-9、17-23	2-11、15-23
X	CN 109971729 A（上海信致医药科技有限公司）2019年7月5日（2019-07-05） 权利要求1-19、说明书第8、17-29段、图1、序列4、28	12、14-23
Y	CN 109971729 A（上海信致医药科技有限公司）2019年7月5日（2019-07-05） 权利要求1-19、说明书第8、17-29段、图1、序列4、28	2-11、15-23
X	CN 1575340 A（田边制药株式会社）2005年2月2日（2005-02-02） 权利要求1-11、说明书第1-2、9、25-页、图1、11	13-23
Y	CN 1575340 A（田边制药株式会社）2005年2月2日（2005-02-02） 权利要求1-11、说明书第1-2、9、25-页、图1、11	2-11、15-23

☑ 其余文件在C栏的续页中列出。　☑ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型：
“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件
“D” 申请人在国际申请中引证的文件
“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利
“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件，或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件（如具体说明的）
“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件
“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件
“T” 在申请日或优先权日之后公布，与申请不相抵触，但为了理解发明之理论或原理的在后文件
“X” 特别相关的文件，单独考虑该文件，认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性
“Y” 特别相关的文件，当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时，要求保护的发明不具有创造性
“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期
2023年2月9日	2023年2月20日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451	受权官员 罗洋 电话号码 (+86) 010-53961959

PCT/ISA/210 表(第2页) (2022年7月)

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2022/134993

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
X	冯霄. "8型腺相关病毒所介导的GDNF与产酶基因对6-OHDA损伤帕金森大鼠模型的保护与恢复研究" 中国优秀硕士学位论文全文数据库 医药卫生科技辑, 2014年1月15日 (2014-01-15), 摘要、第6-8、10-13、22-23、29、48-49、51-53页	1、5-10、15-23
Y	冯霄. "8型腺相关病毒所介导的GDNF与产酶基因对6-OHDA损伤帕金森大鼠模型的保护与恢复研究" 中国优秀硕士学位论文全文数据库 医药卫生科技辑, 2014年1月15日 (2014-01-15), 摘要、第6-8、10-13、22-23、29、48-49、51-53页	2-11、15-23
Y	STRAUSBERG,R.L.等. "AAH00485.1" GenPept, 2006年7月15日 (2006-07-15), 序列	2-11、15-23
X	STRAUSBERG,R.L.等. "AAH00485.1" GenPept, 2006年7月15日 (2006-07-15), 序列	12、14-23
X	KONOVALOVA,J.等. "NM_000514.4" GenBank, 2021年10月31日 (2021-10-31), CDS、序列	13-23
Y	KONOVALOVA,J.等. "NM_000514.4" GenBank, 2021年10月31日 (2021-10-31), CDS、序列	2-11、15-23
Y	FAJARDO-SERRANO,A.等. "Adeno-associated viral vectors as versatile tools for Parkinson's research, both for disease modeling purposes and for therapeutic uses" International Journal of Molecular Sciences, 第22卷, 2021年6月15日 (2021-06-15), 第1-20页	15-23
Y	CHOUDHURY,S.R.等. "Viral vectors for therapy of neurologic diseases" Neuropharmacology, 第120卷, 2017年7月1日 (2017-07-01), 第63-80页	15-23
Y	蔡琼等. "帕金森病基因治疗研究进展" 中国神经精神疾病杂志, 第41卷, 第11期, 2015年12月31日 (2015-12-31), 第701-705页	15-23

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2022/134993

第I栏 核苷酸和/或氨基酸序列(续第1页第1.c项)

1. 关于国际申请中所公开的任何核苷酸和/或氨基酸序列,国际检索是基于下列序列表进行的:

a. ☑ 作为国际申请的一部分提交的:
b. ☐ 为国际检索的目的在国际申请日之后提交(细则13之三.1(a)),
☐ 附有说明序列表不超出所提交国际申请公开范围的声明。

2. ☐ 本报告是在没有收到符合WIPO ST.26标准的序列表的情况下,考虑了国际申请中披露的任何核苷酸和/或氨基酸序列,在可进行有意义检索的范围内做出的。

3. 补充意见:

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2022/134993

第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. ☑ 权利要求： 23
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：

权利要求23涉及治疗、缓解或预防中枢系统疾病或病症的方法，即权利要求23涉及PCT细则39.1定义的不要求国际检索单位检索的主题：（4）通过外科手术或治疗对人体或动物体进行处置的方法及在人体或动物体上实施的诊断方法。国际检索基于有效量的权利要求1-14中任一项所述的多核苷酸、或权利要求15-16任一项所述的rAAV颗粒、权利要求17所述的药物组合物或权利要求18所述的载体在制备治疗、缓解或预防中枢系统疾病或病症的药物中的用途作出

2. ☐ 权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索， 具体地说：

3. ☐ 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2022/134993

检索报告引用的专利文件			公布日（年/月/日）	同族专利			公布日（年/月/日）
CN	107106689	A	2017年8月29日	SG	10202007103	TA	2020年9月29日
				JP	2021106619	A	2021年7月29日
				HK	1243922	A1	2018年7月27日
				US	2019008933	A1	2019年1月10日
				US	2019008932	A1	2019年1月10日
				AU	2019202498	A1	2019年5月2日
				AU	2019202498	B2	2021年4月1日
				JP	2019010110	A	2019年1月24日
				US	2019358306	A1	2019年11月28日
				US	11027000	B2	2021年6月8日
				US	2017333538	A1	2017年11月23日
				US	10335466	B2	2019年7月2日
				IL	251787	A0	2017年6月29日
				IL	251787	B	2021年2月28日
				RU	2020109343	A	2020年3月17日
				SG	11201703148	TA	2017年5月30日
				US	2021338786	A1	2021年11月4日
				CA	2966620	A1	2016年5月12日
				AU	2015343037	A1	2017年5月11日
				AU	2015343037	B2	2019年1月17日
				RU	2017115477	A	2018年11月9日
				RU	2017115477	A3	2019年3月26日
				RU	2716991	C2	2020年3月17日
				EP	3215191	A2	2017年9月13日
				EP	3215191	A4	2018年8月1日
				WO	2016073693	A2	2016年5月12日
				WO	2016073693	A3	2016年6月30日
				US	2019008931	A1	2019年1月10日
				BR	112017009497	A2	2018年2月6日
				MX	2017005834	A	2017年11月17日
				IL	280530	A	2021年3月1日
				KR	20170096998	A	2017年8月25日
				JP	2017535291	A	2017年11月30日
				JP	6401871	B2	2018年10月10日
				JP	2018198622	A	2018年12月20日
				JP	6878370	B2	2021年5月26日
CN	109971729	A	2019年7月5日	CA	3136853	A1	2020年10月22日
				JP	2022529701	A	2022年6月23日
				EP	3956440	A1	2022年2月23日
				AU	2020258972	A1	2021年12月16日
				KR	20220003566	A	2022年1月10日
				WO	2020211843	A1	2020年10月22日
				BR	112021020926	A2	2022年3月22日
				US	2022204950	A1	2022年6月30日
CN	1575340	A	2005年2月2日	DE	60237158	D1	2010年9月9日
				AT	475716	T	2010年8月15日
				WO	03018821	A2	2003年3月6日
				WO	03018821	A3	2003年10月30日
				KR	20040039316	A	2004年5月10日
				JP	2005501127	A	2005年1月13日

PCT/ISA/210 表(同族专利附件) (2022年7月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2022/134993

检索报告引用的专利文件	公布日（年/月/日）	同族专利			公布日（年/月/日）
		JP	4279141	B2	2009年6月17日
		CA	2457057	A1	2003年3月6日
		CA	2457057	C	2011年5月10日
		AU	2002326163	B2	2007年10月25日
		US	2003050273	A1	2003年3月13日
		EP	1421199	A2	2004年5月26日
		EP	1421199	B1	2010年7月28日

PCT/ISA/210 表(同族专利附件) (2022年7月)

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ｃ１２Ｎ	*15/861 (2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	15/861	Ｚ	
Ｃ１２Ｎ	*15/864 (2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	15/864	１００Ｚ	
Ｃ１２Ｎ	*15/867 (2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	15/867	Ｚ	
Ｃ１２Ｎ	*7/01 (2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	7/01		
Ｃ１２Ｎ	*5/10 (2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	5/10		
Ａ６１Ｋ	*48/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	48/00		
Ａ６１Ｋ	*38/43 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	38/43		
Ａ６１Ｋ	*38/18 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	38/18		
Ａ６１Ｋ	*47/65 (2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/65		
Ａ６１Ｋ	*35/76 (2015.01)*	Ａ６１Ｋ	35/76		
Ａ６１Ｐ	*25/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/00		
Ａ６１Ｐ	*25/20 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/20		
Ａ６１Ｐ	*25/16 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/16		
Ａ６１Ｐ	*25/14 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/14		
Ａ６１Ｐ	*43/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１２１	

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

（特許庁注：以下のものは登録商標）

１．ＴＷＥＥＮ

２．ＰＬＵＲＯＮＩＣ

３．Ａｌｅｘａ Ｆｌｕｏｒ

(74)代理人　100110364
弁理士　実広 信哉

(74)代理人　100133400
弁理士　阿部 達彦

(72)発明者　姜 ▲軍▼
中華人民共和国２０１２０６上▲海▼市浦▲東▼新区自由▲貿▼易▲試▼▲験▼区新金▲橋▼路２７号１３号楼２楼

(72)発明者　▲呉▼ 明月
中華人民共和国２０１２０６上▲海▼市浦▲東▼新区自由▲貿▼易▲試▼▲験▼区新金▲橋▼路２７号１３号楼２楼

(72)発明者　▲寧▼ 威
中華人民共和国２０１２０６上▲海▼市浦▲東▼新区自由▲貿▼易▲試▼▲験▼区新金▲橋▼路２７号１３号楼２楼

(72)発明者　廖 成
中華人民共和国２０１２０６上▲海▼市浦▲東▼新区自由▲貿▼易▲試▼▲験▼区新金▲橋▼路２７号１３号楼２楼

Ｆターム（参考）　4B065　AA90X AA95X AB01 AC14 BA02 CA24 CA44 CA60
4C076　AA12 AA17 AA95 BB11 CC01 CC41 EE41 EE59
4C084　AA02 AA13 BA01 BA08 BA22 BA23 DB59 DC01 MA02 MA17 MA22 MA66 NA13 NA14 ZA02 ZA05 ZA22 ZC75
4C087　AA01 AA02 BC83 CA12 MA02 MA17 MA22 MA66 NA13 NA14 ZA02 ZA05 ZA22 ZC75