

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7608348号
(P7608348)

(45)発行日 令和7年1月6日(2025.1.6)

(24)登録日 令和6年12月20日(2024.12.20)

(51)国際特許分類		F I	
C 1 2 N	15/864 (2006.01)	C 1 2 N	15/864 1 0 0 Z
C 1 2 N	5/10 (2006.01)	C 1 2 N	5/10 Z N A
C 1 2 N	5/079 (2010.01)	C 1 2 N	5/079
A 0 1 K	67/027 (2024.01)	A 0 1 K	67/027
A 6 1 K	35/12 (2015.01)	A 6 1 K	35/12
請求項の数 7 (全141頁) 最終頁に続く			
(21)出願番号	特願2021-547404(P2021-547404)	(73)特許権者	520046421
(86)(22)出願日	令和2年2月14日(2020.2.14)		アレク インスティテュート
(65)公表番号	特表2022-520437(P2022-520437 A)		アメリカ合衆国 9 8 1 0 9 ワシントン , シアトル, ウェストレイク アヴェニュー ノース 6 1 5
(43)公表日	令和4年3月30日(2022.3.30)	(74)代理人	110001173
(86)国際出願番号	PCT/US2020/018416		弁理士法人川口国際特許事務所
(87)国際公開番号	WO2020/168279	(72)発明者	ティン, ジョナサン
(87)国際公開日	令和2年8月20日(2020.8.20)		アメリカ合衆国、ワシントン・9 8 1 0 9、シアトル、ウェストレイク・アベニュー・ノース・6 1 5
審査請求日	令和4年12月20日(2022.12.20)	(72)発明者	リーバイ, ボアズ・ピー
(31)優先権主張番号	62/806,686		アメリカ合衆国、ワシントン・9 8 1 0 9、シアトル、ウェストレイク・アベニュー・ノース・6 1 5
(32)優先日	平成31年2月15日(2019.2.15)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		
(31)優先権主張番号	62/806,660		
(32)優先日	平成31年2月15日(2019.2.15)		
最終頁に続く		最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 選択されたニューロン細胞集団における遺伝子発現を選択的に調節するための人工発現コンストラクト

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】
i) 配列番号1、配列番号42、又は配列番号2に示される配列を有するエンハンサー、
ii) プロモーター、及び iii) コード配列を含む、標的中枢神経系細胞集団における遺伝子発現を選択的に駆動する人工発現コンストラクト。

【請求項2】
前記エンハンサーが、配列番号1に示される配列を有する、請求項1に記載の人工発現コンストラクト。

【請求項3】
前記コード配列が、蛍光タンパク質をコードする、請求項1に記載の人工発現コンストラクト。

【請求項4】
前記人工発現コンストラクトが、血液脳関門を通過するカプシドと会合している、請求項1に記載の人工発現コンストラクト。

【請求項5】
前記カプシドが、PHP.eB、AAV-BR1、AAV-PHP.S、AAV-PHP.B、又はAAV-PPSを含む、請求項4に記載の人工発現コンストラクト。

【請求項6】
前記人工発現コンストラクトが、スキッピングエレメントを含むか又はコードする、請求項1に記載の人工発現コンストラクト。

【請求項 7】

前記スキッピングエレメントが、2Aペプチド又は内部リボソーム侵入部位（IRES）を含む、請求項6に記載の人工発現コンストラクト。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2019年2月15日に出願された米国仮特許出願第62/806,660号、2019年2月15日に出願された米国仮特許出願第62/806,686号、及び2019年7月16日に出願された米国仮特許出願第62/874,859号に対する優先権を主張するものであり、それらの各々は、本明細書に完全に記載されているかのようにその全体が参照により組み込まれる。

【0002】

連邦政府による資金提供を受けた研究開発の記載

本発明は、国立衛生研究所によって授与されたMH114126及びDA036909の下に政府支援を受けてなされた。政府は、本発明に対して一定の権利を有する。

【0003】

本開示は、選択された中枢神経系細胞型における遺伝子発現を選択的に調節するための人工発現コンストラクトを提供する。この人工発現コンストラクトは、γ-アミノ酪酸（GABA）作動性ニューロン一般、並びに／又はリソソーム膜タンパク質5（Lamp5）ニューロン、血管作動性腸管ポリペプチド発現（Vip）ニューロン、ソマトスタチン（Sst）ニューロン、及び／若しくはパルブアルブミン（Pvalb）ニューロンなどのGABA作動性ニューロン細胞サブクラスにおいて、合成遺伝子を選択的に発現させるか、又は遺伝子発現を改変するために使用することができる。特定の人工発現コンストラクトは、さらに、層4及び／若しくは層5の終脳内（IT）ニューロン、又は深部小脳核Pvalb陽性ニューロン若しくは小脳プルキンエ細胞のような非新皮質ニューロンにおける選択的遺伝子発現を駆動する。

【背景技術】

【0004】

脳の生物学を完全に理解するために、種々の細胞型を区別し、定義する必要があり、それらをさらに研究するために、それらを選択的に標識し、乱すことができる人工発現コンストラクトを特定する必要がある。マウスでは、リコンビナーゼ駆動系統（recombinase driver line）が、マーカー遺伝子発現を共有する細胞集団を標識するのに大きな効果をもたらすために使用されてきた。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

しかしながら、細胞型を高い特異性で標識するような系統の作製、維持及び使用は、費用がかかる可能性があり、頻繁にトリプルトランスジェニック交配を必要とし、これは低頻度の実験動物を生み出す。さらに、これらのツールは生殖系列トランスジェニック動物を必要とするため、ヒトには適用できない。

【課題を解決するための手段】

【0006】

本開示は、標的中枢神経系細胞集団における遺伝子発現を選択的に駆動する人工発現コンストラクトを提供する。標的中枢神経系細胞集団には、γ-アミノ酪酸（GABA）作動性ニューロン一般、並びに／又はリソソーム膜タンパク質5（Lamp5）ニューロン、血管作動性腸管ポリペプチド発現（Vip）ニューロン、ソマトスタチン（Sst）ニューロン、及び／若しくはパルブアルブミン（Pvalb）ニューロンなどのGABA作動性ニューロン細胞サブクラスが含まれる。層4及び／若しくは層5の終脳内（IT）ニューロン、又は深部小脳核Pvalb陽性ニューロン若しくは小脳プルキンエ細胞のよう

な非新皮質ニューロンも、選択的遺伝子発現の標的とすることができる。

【0007】

人工発現コンストラクトの特定の実施形態は、以下のエンハンサーを利用して、以下のように標的中枢神経系細胞集団内のタンパク質発現を選択的に駆動する（エンハンサー／標的細胞集団）：*Grik1__enhGad2-1*／GABA作動性ニューロン一般、*Grik1__enhGad2-2*／GABA作動性ニューロン一般、*mscRE5*／GABA作動性ニューロン一般、*mscRE8*／GABA作動性ニューロン一般、*eHGT_019h*／*Lamp5*ニューロン、*eHGT_022h*／*Lamp5*及び*Vip*ニューロン、*eHGT_022m*／*Lamp5*及び*Vip*ニューロン、*eHGT_017h*／*Lamp5*、*Vip*及び*Sst*ニューロン、*eHGT_17m*／*Lamp5*、*Vip*及び*Sst*ニューロン、*eHGT_079h*／パルブアルブミン（*Pvalb*）ニューロン細胞型、*eHGT_082h*／皮質及び深部小脳核ニューロンにおける*Pvalb*ニューロン細胞型、*eHGT_086h*／*Pvalb*ニューロン細胞型、*eHGT_128h*／*Pvalb*ニューロン細胞型、*eHGT_140h*／*Pvalb*ニューロン細胞型、*eHGT_064h*／*Pvalb*及び*Sst*ニューロン細胞型、*eHGT_023h*／*Pvalb*細胞型、*L4*及び*L5* ITニューロン及びブルキンエ細胞、並びに*eHGT_359*／*Pvalb*細胞型及び小脳ブルキンエ細胞。

10

【0008】

特定の実施形態は、ベクター：*AiP1146*、*AiP1113*、*AiP1147*、*AiP1147*、*AiP1013*、*AiP1012*、*CN1525*、*CN1528*、*CN1532*、*CN1621*、*CN1633*、*CN1259*、*CN2045*、*CN1255*、*CN1408*、*CN1258*、*CN1279*、*CN1253*及び*CN1274*を含む本明細書に記載のベクターの特徴を含む人工発現コンストラクトを提供する。

20

【0009】

本明細書が示す図面のいくつかは、色でよりよく理解される。出願人は、図面のカラー版を当初の提出物の一部とみなし、後の手続きにおいて図面のカラー画像を提示する権利を留保する。例えば、以下で説明する図3A、図3B、図5、図6A、図6B、図7A、図7B、図8A、図8B、図9A、図9C、図10A、図11A、図11B、図12A、図13A、図13B、図14A、図14B、図14D、図15A、図15B、図16A、図16B、図17A、図17B、図18A、図18B、図19A、図19B、図19C及び図20は、白黒画像として提示された色標識アッセイを反映している。

30

【図面の簡単な説明】

【0010】

【図1】ウイルスツール用のエンハンサー発見の概要。細胞型特異的標識ツールを構築するために、成体マウス皮質から細胞を単離し、シーケンシングを使用したトランスポザーゼアクセス可能クロマチンの単一細胞アッセイ（*scATAC-seq*）を実施した。試料をクラスター化し、単一細胞RNAシーケンシング（*scRNA-seq*）データセットと比較して、クラスターを同定した。次に、同じトランスクリプトームタイプに一致する単一細胞をプールし、タイプ特有の推定エンハンサーについてゲノムを検索した。これらの領域は、自己相補的アデノ随伴ウイルスベクター（*scAAV*）又は組換えアデノ随伴ウイルスベクター（*rAAV*）を作製するために使用されたAAVゲノムバックボーン中の最小プロモーターの上流にクローニングされた。これらのウイルスツールを、特定のGABA作動性ニューロン集団を標識するために後眼窩送達した。細胞型が一致する細胞では、エンハンサーはそれらの同族転写因子を動員して、細胞型特異的発現を駆動する。他の細胞では、ウイルスゲノムが存在するが、転写物は発現しない。

40

【図2A】*Grik1__enhGad2-1*エンハンサーを有する*vAi30.0*（*AiP1146*）。（2A）すべての主要構成成分を示したエンハンサー含有ウイルスベクターの概略図。ITR＝末端逆位配列、Hsp68＝熱ショックタンパク質68最小プロモーター、WPRE3＝ウッドチャック転写後調節エレメント3、BGHpA＝ウシ成長ホルモンpolyA、及び*Grik1__enhGad2-1*=*eAi12.0*（*MGT_E*

50

31) エンハンサー。

【図2B】Grik1__enhGad2-1エンハンサーを有するvAi30.0 (AiP1146)。(2B)精製AiV1146ウイルスをGad2-IRES-Creの一次視覚野に注射した。Ai14動物及び導入遺伝子の発現を、注射の数週間後の固定脳切片で分析した。tdTomatoは、汎GABA作動性介在ニューロン集団を標識する。EGFPとtdTomatoとの共標識が多くの細胞で観察され(マージ画像を参照のこと)、これにより、このウイルスがGABA作動性ニューロンのサブセットを標識することが確認される。

【図3A】Grik1__enhGad2-1エンハンサーを有するvAi30.1 (AiP1113)。精製AiV1113ウイルスをC57BL/6J野生型マウスの後眼窩洞に注射し、EGFP発現を注射2週間後の固定脳切片で分析した。(3A)自然蛍光及び(3B)抗GFP抗体による染色によって増強された蛍光を示す。GFP陽性標識ニューロンは皮質全体に散在し、皮質介在ニューロンの特徴である典型的な無棘樹状突起形態を示した。

10

【図3B】Grik1__enhGad2-1エンハンサーを有するvAi30.1 (AiP1113)。精製AiV1113ウイルスをC57BL/6J野生型マウスの後眼窩洞に注射し、EGFP発現を注射2週間後の固定脳切片で分析した。(3A)自然蛍光及び(3B)抗GFP抗体による染色によって増強された蛍光を示す。GFP陽性標識ニューロンは皮質全体に散在し、皮質介在ニューロンの特徴である典型的な無棘樹状突起形態を示した。

20

【図4】Grik1__enhGad2-2エンハンサーを有するvAi31.0 (AiP1147)。精製AiV1147ウイルスをGad2-IRES-Creの一次視覚野に注射した。Ai14動物及び導入遺伝子の発現を、注射の数週間後の固定脳切片で分析した。tdTomatoは、汎GABA作動性介在ニューロン集団を標識する。EGFPとtdTomatoとの共標識が多くの細胞で観察され(マージ画像を参照のこと)、これにより、このウイルスがGABA作動性ニューロンのサブセットを標識することが確認される。

【図5】mscRE5エンハンサーを有するvAi11.0 (AiP989)。精製AiV989ウイルスをC57BL/6J野生型マウスの後眼窩洞に注射し、EGFP発現を注射2週間後の固定脳切片で分析した。GFP陽性ニューロンは皮質全体に散在していることが観察され、皮質介在ニューロンの特徴である典型的な無棘樹状突起形態を示した。同様の形態の標識ニューロンは、他の皮質下脳構造でも観察された。

30

【図6A】mscRE5エンハンサーを有するvAi12.0 (AiP1013)。(6A)精製AiV1013ウイルスをAi65Fマウス(Ai65FマウスはFlp依存性tdTomatoレポーターマウス系統である)の後眼窩洞に注射し、tdTomato発現を注射2週間後の固定脳切片で分析した。

【図6B】mscRE5エンハンサーを有するvAi12.0 (AiP1013)。(6B)図6Aに示される四角で囲まれた領域の拡大画像。tdTomato陽性ニューロンは皮質全体に散在していることが観察され、皮質介在ニューロンの特徴である典型的な無棘樹状突起形態を示した。同様の形態及び多様な形態の両方の標識ニューロンは、他の多くの皮質下脳構造でも観察された。

40

【図7A】mscRE8エンハンサーを有するvAi14.0 (AiP1012)。(7A)精製AiV1012ウイルスをAi65Fマウス(Ai65FマウスはFlp依存性tdTomatoレポーターマウス系統である)の後眼窩洞に注射し、tdTomato発現を注射2週間後の固定脳切片で分析した。

【図7B】mscRE8エンハンサーを有するvAi14.0 (AiP1012)。(7B)図7Aに示される四角で囲まれた領域の拡大画像。tdTomato陽性ニューロンは皮質全体に散在していることが観察され、皮質介在ニューロンの特徴である典型的な無棘樹状突起形態を示した。同様の形態の標識ニューロンは、他の多くの皮質下脳構造でも観察された。

50

【図8A】(8A) マウス脳全体の矢状切片において黒色で示されるCN1525 (eHGT_019h) の蛍光発現。

【図8B】(8B) V1の生切片の自然SYFP2蛍光画像は、まばらな皮質標識を示す。

【図8C】(8C) マウスV1から単離されたSYFP2蛍光細胞の単一細胞トランスクリプトーム特性評価。単一細胞遺伝子発現分析の後、細胞をマウスV1細胞型の既存の分類法にマッピングした。プロットは、サブタイプによってグループ化された単一細胞を示す。

【図8D】(8D) 樹状図は、可能であれば、各単一細胞のマウス分類の末端分岐へのマッピングを示す。各円の位置は、単一細胞マッピングの範囲(末端分岐方向)を反映し、円のサイズは、階層内のそのポイントにマッピングされた単一細胞の数を反映する。下方に突出するバーは、細胞型分類のその末端分岐にマッピングされる細胞の数を反映する。大部分の細胞はLamp5+であることに留意されたい。

【図9A】(9A) マウスV1の生切片におけるCN1258 (eHGT_022h) の蛍光(白色)画像は、まばらな皮質標識を示す。

【図9B】(9B) CN1258駆動SYFP2発現とGABA作動性ニューロン型Lamp5、Vip、Sst及びPvalbの抗体マーカーとの重複の3回の反復の定量化。

【図9C】(9C) エクスビボでのヒト器官型切片組織のCN1258標識は、新皮質の上層におけるSYFP2の濃縮を示し、これはLamp5及びVIP細胞の濃縮を示している。

【図9D】(9D) ヒトMTG(上)及びマウスV1(下)から単離されたSYFP2蛍光細胞の単一細胞トランスクリプトーム特性評価。単一細胞遺伝子発現分析の後、細胞をヒトMTG細胞型又はマウスV1細胞型の既存の分類法にマッピングした。プロットは、図8Dに関連して説明したように、各単一細胞のいずれかの分類へのマッピングを示す。大部分の細胞は、両方の種についてLamp5+又はVip+であることに留意されたい。

【図10A】(10A) マウスV1の生切片におけるCN1279 (eHGT_022m) の蛍光(白色)画像は、まばらな皮質標識を示す。

【図10B】(10B) CN1259駆動SYFP2発現とGABA作動性ニューロン型Lamp5、Vip、Sst及びPvalbの抗体マーカーとの重複の3回の反復の定量化。

【図11A】(11A) マウス脳全体の矢状切片において黒色で示されるCN1253 (eHGT_017h) の蛍光発現。

【図11B】(11B) CN1253のSYFP2蛍光とGABA作動性マーカーGad1、Sst及びLamp5のmRNA発現との重複を示す高解像度画像。矢印はSYFP2標識細胞を示す。

【図11C】(11C) マウスV1から単離されたSYFP2蛍光細胞の単一細胞トランスクリプトーム特性評価。単一細胞遺伝子発現分析の後、図8Dに関連して説明したように、細胞をマウスV1細胞型の既存の分類法にマッピングした。大部分の細胞は、Lamp5+、Vip+又はSst+であることに留意されたい。

【図12A】(12A) マウス脳全体の矢状切片において黒色で示されるCN1274 (eHGT_017m) の蛍光発現。

【図12B】(12B) マウスV1から単離されたSYFP2蛍光細胞の単一細胞トランスクリプトーム特性評価。単一細胞遺伝子発現分析の後、図8Dに関連して説明したように、細胞をマウスV1細胞型の既存の分類法にマッピングした。大部分の細胞は、Lamp5+、Vip+又はSst+であることに留意されたい。

【図13A】(13A) マウス脳全体の矢状切片において黒色で示されるCN1525 (eHGT_079h) の蛍光発現。

【図13B】(13B) CN1525のSYFP2蛍光とGABA作動性マーカーGad1及びPvalbのmRNA発現との重複を示す高解像度画像。矢印はSYFP2標識細胞を示す。

【図13C】(13C) マウスV1から単離されたSYFP2蛍光細胞の単一細胞トラン

10

20

30

40

50

スクリプトーム特性評価。単一細胞遺伝子発現分析の後、図8Dに関連して説明したように、細胞をマウスV1細胞型の既存の分類法にマッピングした。ほぼすべての細胞がPvalbニューロンのタイプであることに留意されたい。

【図14A】(14A) マウス脳全体の矢状切片において黒色で示されるCN1528 (eHGT_082h) の蛍光発現。

【図14B】(14B) CN1528のSYFP2蛍光とGABA作動性マーカーGad1及びPvalbのmRNA発現との重複を示す高解像度画像。矢印はSYFP2標識細胞を示す。矢印は、いくつかのSYFP2+細胞を強調している。

【図14C】(14C) マウスV1から単離されたSYFP2蛍光細胞の単一細胞トランスクリプトーム特性評価。単一細胞遺伝子発現分析の後、図8Dに関連して説明したように、細胞をマウスV1細胞型の既存の分類法にマッピングした。ほぼすべての細胞がPvalbニューロンのタイプであることに留意されたい。

【図14D】(14D) 深部小脳核のPvalb陽性グルタミン酸作動性(Gad1陰性)細胞及びGABA作動性(Gad1陽性)細胞は、PHP.eBによってパッケージ化されたCN1528の静脈内投与後にSYFP2によって標識される。

【図15A】(15A) マウス脳全体の矢状切片において黒色で示されるCN1532 (eHGT_086h) の蛍光発現。

【図15B】(15B) CN1532のSYFP2蛍光とGABA作動性マーカーGad1及びPvalbのmRNAとの重複を示す高解像度画像。矢印はSYFP2標識細胞を示す。

【図16A】(16A) マウス脳全体の矢状切片において黒色で示されるCN1621 (eHGT_128h) の蛍光発現。

【図16B】(16B) CN1621のSYFP2蛍光とGABA作動性マーカーPvalbのmRNA発現との重複を示す高解像度画像。矢印はSYFP2標識細胞を示す。

【図16C】(16C) マウスV1から単離されたSYFP2蛍光細胞の単一細胞トランスクリプトーム特性評価。単一細胞遺伝子発現分析の後、図8Dに関連して説明したように、細胞をマウスV1細胞型の既存の分類法にマッピングした。ほぼすべての細胞がPvalbニューロンのタイプであることに留意されたい。

【図17A】(17A) マウス脳全体の矢状切片において黒色で示されるCN1633 (eHGT_140h) の蛍光発現。

【図17B】(17B) CN1633のSYFP2蛍光とGABA作動性マーカーGad1及びPvalbのmRNA発現との重複を示す高解像度画像。矢印はSYFP2標識細胞を示す。

【図17C】(17C) マウスV1から単離されたSYFP2蛍光細胞の単一細胞トランスクリプトーム特性評価。単一細胞遺伝子発現分析の後、図8Dに関連して説明したように、細胞をマウスV1細胞型の既存の分類法にマッピングした。ほぼすべての細胞がPvalbニューロンのタイプであることに留意されたい。

【図18A】(18A) マウス脳全体の矢状切片において黒色で示されるCN1408 (eHGT_064) の蛍光発現。

【図18B】(18B) CN1408のSYFP2蛍光とGABA作動性マーカーPvalb又はSstのmRNA発現との重複を示す高解像度画像。矢印は、Pvalb又はSstと共標識するSYFP2標識細胞を示し、アスタリスクは、Pvalb又はSstによって共標識されない標識細胞を示す。

【図18C】(18C) マウスV1から単離されたSYFP2蛍光細胞の単一細胞トランスクリプトーム特性評価。単一細胞遺伝子発現分析の後、図8Dに関連して説明したように、細胞をマウスV1細胞型の既存の分類法にマッピングした。回収された細胞のほぼすべてがPvalb又はSstニューロンのタイプであることに留意されたい。

【図19A】(19A) マウス脳全体の矢状切片において黒色で示されるCN1259 (eHGT_023h) の蛍光発現。新皮質及び小脳などの非新皮質脳領域において強い発現が認められる。

10

20

30

40

50

【図19B】(19B) 高解像度画像は、CN1259のSYFP2蛍光とGABA作動性マーカーGad1、Vip及びPvalbのmRNA発現との重複を示す。矢印はSYFP2標識細胞を示す。ほとんどの細胞がGad1と重複し、多くの細胞がPvalbと重複することに留意されたい。

【図19C】(19C) 小脳のPvalb陽性プルキンエ細胞(Gad1及びPvalb陽性)は、PHP.eBでパッケージ化されたCN1259の静脈内投与後にSYFP2によって標識される。

【図20】マウス脳全体の矢状切片において黒色で示されるCN2045(eHGT_359h)の蛍光発現。皮質及び海馬における発現はPvalbの発現を示し、小脳プルキンエ細胞の強い標識が存在する。

【図21A-1】(21A) ベクター名及び長さ、エンハンサー、プロモーター、産物クラス、一次産物、並びにベクターの他の構成成分を要約するための、各ベクター配列に含まれる構成成分を記載した表。

【図21A-2】(21A) ベクター名及び長さ、エンハンサー、プロモーター、産物クラス、一次産物、並びにベクターの他の構成成分を要約するための、各ベクター配列に含まれる構成成分を記載した表。

【図21B-1】(21B) エンハンサー及びベクターの細胞型特異性を要約する。起源種が示され、Hはヒトを示し、Mはマウスを示す。細胞型特異性が示され、S=グループ内のタイプのサブセットであり、A=グループ内のすべてのタイプである。検証方法は、次の*=マウス、RNA-seq及び別のモダリティで試験及び検証、~=マウス及び霊長類/ヒト、RNA-seq及び別のモダリティで試験及び検証、^=少なくとも1つの検証方法を用いてマウスで試験及び検証、並びに+=試験後追加の検証を待機、によって示される。検証方法と表記した列には、Tが組織発現による検証方法を示し、Rが単一細胞RNA-seqによる検証方法を示し、Iが免疫組織化学又はmFISHによる検証方法を示し、TGが組織発現及び遺伝子標識による検証方法を示す、検証方法が記載される。

【図21B-2】(21B) エンハンサー及びベクターの細胞型特異性を要約する。起源種が示され、Hはヒトを示し、Mはマウスを示す。細胞型特異性が示され、S=グループ内のタイプのサブセットであり、A=グループ内のすべてのタイプである。検証方法は、次の*=マウス、RNA-seq及び別のモダリティで試験及び検証、~=マウス及び霊長類/ヒト、RNA-seq及び別のモダリティで試験及び検証、^=少なくとも1つの検証方法を用いてマウスで試験及び検証、並びに+=試験後追加の検証を待機、によって示される。検証方法と表記した列には、Tが組織発現による検証方法を示し、Rが単一細胞RNA-seqによる検証方法を示し、Iが免疫組織化学又はmFISHによる検証方法を示し、TGが組織発現及び遺伝子標識による検証方法を示す、検証方法が記載される。

【図22-1】本開示を補足する配列。配列は、エンハンサーGrik1__enhGad2-1(eAi12.0、MGT__E31)(配列番号1及び42)、エンハンサーGrik1__enhGad2-2(eAi13.0、MGT__E65)(配列番号2)、エンハンサーmscRE5(eAi4.0、MGT__E5)(配列番号3)、エンハンサーmscRE8(eAi5.0、MGT__E8)(配列番号4)、エンハンサーeHGT_079h(eAi115.0)(配列番号5)、エンハンサーeHGT_082h(eAi116.0)(配列番号6)、エンハンサーeHGT_086h(eAi117.0)(配列番号7)、エンハンサーeHGT_128h(eAi119.0)(配列番号8)、エンハンサーeHGT_140h(eAi120.0)(配列番号9)、エンハンサーeHGT_023h(eAi104.0)(配列番号10)、エンハンサーeHGT_359h(配列番号11)、エンハンサーeHGT_019h(eAi101.0)(配列番号12)、エンハンサーeHGT_064h(eAi110.0)(配列番号13)、エンハンサーeHGT_022h(eAi103.0)(配列番号14)、エンハンサーeHGT_022m(eAi102.0)(配列番号15)、エンハンサーeHGT_017h(eAi100.0)(配列番号16)、エンハンサーeHGT_017m(配列番号17)、hsA2(配列番号18)、β-グロビン最小プロモーター(pBGmin/

10

20

30

40

50

minBGlobin/minBGprom) (配列番号19)、minCMVプロモーター (配列番号20)、変異minCMVプロモーター (SacI RE部位除去) (配列番号21)、minRhoプロモーター (配列番号22)、minRho*プロモーター (配列番号23)、Hsp68最小プロモーター (proHSP68) (配列番号24)、SYFP2 (配列番号25)、EGFP (配列番号26)、最適化Flpリコンビナーゼ (FlpO) (配列番号27)、改良型Creリコンビナーゼ (iCre) (配列番号28)、SP10インスレーター (SP10ins) (配列番号29)、3xSP10ins (配列番号30)、WPRE3 (配列番号31)、BGHpA (配列番号32)、P2A (配列番号33)、T2A (配列番号34)、E2A (配列番号35)、F2A (配列番号36)、例示的なプラスミドバックボーン1-左ITR (配列番号124)、例示的なプラスミドバックボーン1-右ITR (配列番号125)、例示的なプラスミドバックボーン2-左ITR (配列番号126)、例示的なプラスミドバックボーン2-右ITR (配列番号127)、PHP.eBカプシド (配列番号37)、AAV9 VP1カプシドタンパク質 (配列番号38)、tTA2 (配列番号39)、プラスミドバックボーン1 (配列番号40)、プラスミドバックボーン2 (配列番号41)、AiP1146 (T502-047、vAi30.0) (配列番号43)、AiP1113 (T502-053、vAi30.1) (配列番号44)、AiP1147 (T502-048、vAi31.0) (配列番号45)、AiP989 (TG989 vAi11.0、) (配列番号46)、AiP1013 (TG1013、vAi12.0) (配列番号47)、AiP1012 (TG1012、vAi14.0) (配列番号48)、CN1525 (vAi115.0) (配列番号49)、CN1528 (vAi116.0) (配列番号50)、CN1532 (vAi117.0) (配列番号51)、CN1621 (vAi119.0) (配列番号52)、CN1633 (vAi120.0) (配列番号53)、CN1259 (vAi104.0) (配列番号54)、CN2045 (配列番号55)、CN1255 (vAi101.0) (配列番号56)、CN1408 (vAi110.0) (配列番号57)、CN1258 (vAi103.0) (配列番号58)、CN1279 (vAi102.0) (配列番号59)、CN1253 (vAi100.0) (配列番号60)、CN1274 (配列番号61)、ラクターゼ (配列番号62)、リパーゼ (配列番号63)、ヘリカーゼ (配列番号64)、アミラーゼ (配列番号65)、 α -グルコシダーゼ (配列番号66)、転写因子SP1 (配列番号67)、転写因子AP-1 (配列番号68)、熱ショック因子タンパク質1 (配列番号69)、CCAAT/エンハンサー結合タンパク質 (C/EBP) β アイソフォームa (配列番号70)、44105 (配列番号71)、トランスフォーミング増殖因子受容体 β 1 (配列番号72)、血小板由来成長因子受容体 (配列番号73)、上皮増殖因子受容体 (配列番号74)、血管内皮増殖因子受容体 (配列番号75)、インターロイキン8受容体 α (配列番号76)、カベオリン (配列番号77)、ダイナミン (配列番号78)、クラスリン重鎖1アイソフォーム1 (配列番号79)、クラスリン重鎖2アイソフォーム1 (配列番号80)、クラスリン軽鎖Aアイソフォームa (配列番号81)、クラスリン軽鎖Bアイソフォームa (配列番号82)、Ras関連タンパク質Rab-4Aアイソフォーム1 (配列番号83)、Ras関連タンパク質Rab-11A、UniProtKB/Swiss-Prot:P62491.3: (配列番号84)、血小板由来成長因子 (配列番号85)、トランスフォーミング増殖因子- β 3 (配列番号86)、神経成長因子 (配列番号87)、上皮増殖因子 (EGF) (配列番号88)、GTPアーゼHRas (配列番号89)、コカイン及びアンフェタミン調節転写物 (鎖A) (配列番号90)、プロタキニン-1 (配列番号91)、プロタキニン-1 (配列番号92)、オキシトシン-ニューロフィジン1 (配列番号93)、オキシトシン-ニューロフィジン1の20~28位であるオキシトシン (配列番号94)、ソマトスタチン (配列番号95)、ミオシン軽鎖キナーゼ、緑色蛍光タンパク質、カルモジュリンキメラ (鎖A) (配列番号96)、遺伝的にコードされた緑色カルシウム指示薬NTnC (鎖A) (配列番号97)、カルシウム指示薬TN-XXL (配列番号98)、BREベースの自動発光性カルシウム指示薬 (配列番号99)、カルシウム指示薬タンパク

10

20

30

40

50

質OeNL (Ca²⁺) - 18u (配列番号100)、GCaMP6m (配列番号101)、GCaMP6s (配列番号102)、GCaMP6f (配列番号103)、チャネルロブシン1 (配列番号104及び105)、チャネルロブシン-2 (配列番号106及び107)、CRISPR関連タンパク質(Cas) (配列番号108)、Cas9 (配列番号109)、CRISPR関連エンドヌクレアーゼCpf1 (配列番号110)、リボヌクレアーゼ4 (配列番号111)、デオキシリボヌクレアーゼIIβ (配列番号112)、ナトリウムチャネルタンパク質タイプ1サブユニットα (配列番号113)、カリウム電位依存性チャネルサブファミリーKQTメンバー2 (配列番号114)、及び電位依存性L型カルシウムチャネルサブユニットα-1C (配列番号115)である。

【図22-2】本開示を補足する配列。配列は、エンハンサーGrik1__enhGad2-1 (eAi12.0、MGT__E31) (配列番号1及び42)、エンハンサーGrik1__enhGad2-2 (eAi13.0、MGT__E65) (配列番号2)、エンハンサーmscRE5 (eAi4.0、MGT__E5) (配列番号3)、エンハンサーmscRE8 (eAi5.0、MGT__E8) (配列番号4)、エンハンサーeHGT__079h (eAi115.0) (配列番号5)、エンハンサーeHGT__082h (eAi116.0) (配列番号6)、エンハンサーeHGT__086h (eAi117.0) (配列番号7)、エンハンサーeHGT__128h (eAi119.0) (配列番号8)、エンハンサーeHGT__140h (eAi120.0) (配列番号9)、エンハンサーeHGT__023h (eAi104.0) (配列番号10)、エンハンサーeHGT__359h (配列番号11)、エンハンサーeHGT__019h (eAi101.0) (配列番号12)、エンハンサーeHGT__064h (eAi110.0) (配列番号13)、エンハンサーeHGT__022h (eAi103.0) (配列番号14)、エンハンサーeHGT__022m (eAi102.0) (配列番号15)、エンハンサーeHGT__017h (eAi100.0) (配列番号16)、エンハンサーeHGT__017m (配列番号17)、hsA2 (配列番号18)、β-グロビン最小プロモーター (pBGmin/minBGlobin/minBGprom) (配列番号19)、minCMVプロモーター (配列番号20)、変異minCMVプロモーター (SacI RE部位除去) (配列番号21)、minRhoプロモーター (配列番号22)、minRho*プロモーター (配列番号23)、Hsp68最小プロモーター (proHSP68) (配列番号24)、SYFP2 (配列番号25)、EGFP (配列番号26)、最適化Flpリコンビナーゼ (FlpO) (配列番号27)、改良型Creリコンビナーゼ (iCre) (配列番号28)、SP10インスレーター (SP10ins) (配列番号29)、3xSP10ins (配列番号30)、WPRE3 (配列番号31)、BGHPA (配列番号32)、P2A (配列番号33)、T2A (配列番号34)、E2A (配列番号35)、F2A (配列番号36)、例示的なプラスミドバックボーン1-左ITR (配列番号124)、例示的なプラスミドバックボーン1-右ITR (配列番号125)、例示的なプラスミドバックボーン2-左ITR (配列番号126)、例示的なプラスミドバックボーン2-右ITR (配列番号127)、PHP.eBカプシド (配列番号37)、AAV9 VP1カプシドタンパク質 (配列番号38)、tTA2 (配列番号39)、プラスミドバックボーン1 (配列番号40)、プラスミドバックボーン2 (配列番号41)、AiP1146 (T502-047、vAi30.0) (配列番号43)、AiP1113 (T502-053、vAi30.1) (配列番号44)、AiP1147 (T502-048、vAi31.0) (配列番号45)、AiP989 (TG989 vAi11.0、) (配列番号46)、AiP1013 (TG1013、vAi12.0) (配列番号47)、AiP1012 (TG1012、vAi14.0) (配列番号48)、CN1525 (vAi115.0) (配列番号49)、CN1528 (vAi116.0) (配列番号50)、CN1532 (vAi117.0) (配列番号51)、CN1621 (vAi119.0) (配列番号52)、CN1633 (vAi120.0) (配列番号53)、CN1259 (vAi104.0) (配列番号54)、CN2045 (配列番号55)、CN1255 (vAi101.0) (配列番号56)、CN1408 (vAi110.0) (配列番号

10

20

30

40

50

57)、CN1258(vAi103.0)(配列番号58)、CN1279(vAi102.0)(配列番号59)、CN1253(vAi100.0)(配列番号60)、CN1274(配列番号61)、ラクターゼ(配列番号62)、リパーゼ(配列番号63)、ヘリカーゼ(配列番号64)、アミラーゼ(配列番号65)、 α -グルコシダーゼ(配列番号66)、転写因子SP1(配列番号67)、転写因子AP-1(配列番号68)、熱ショック因子タンパク質1(配列番号69)、CCAAT/エンハンサー結合タンパク質(C/EBP) β アイソフォームa(配列番号70)、44105(配列番号71)、トランスフォーミング増殖因子受容体 β 1(配列番号72)、血小板由来成長因子受容体(配列番号73)、上皮増殖因子受容体(配列番号74)、血管内皮増殖因子受容体(配列番号75)、インターロイキン8受容体 α (配列番号76)、カベオリン(配列番号77)、ダイナミン(配列番号78)、クラスリン重鎖1アイソフォーム1(配列番号79)、クラスリン重鎖2アイソフォーム1(配列番号80)、クラスリン軽鎖Aアイソフォームa(配列番号81)、クラスリン軽鎖Bアイソフォームa(配列番号82)、Ras関連タンパク質Rab-4Aアイソフォーム1(配列番号83)、Ras関連タンパク質Rab-11A、UniProtKB/Swiss-Prot:P62491.3:(配列番号84)、血小板由来成長因子(配列番号85)、トランスフォーミング増殖因子 β 3(配列番号86)、神経成長因子(配列番号87)、上皮増殖因子(EGF)(配列番号88)、GTPアーゼHRas(配列番号89)、コカイン及びアンフェタミン調節転写物(鎖A)(配列番号90)、プロタキニン-1(配列番号91)、プロタキニン-1(配列番号92)、オキシトシン-ニューロフィジン1(配列番号93)、オキシトシン-ニューロフィジン1の20~28位であるオキシトシン(配列番号94)、ソマトスタチン(配列番号95)、ミオシン軽鎖キナーゼ、緑色蛍光タンパク質、カルモジュリンキメラ(鎖A)(配列番号96)、遺伝的にコードされた緑色カルシウム指示薬NTnC(鎖A)(配列番号97)、カルシウム指示薬TN-XXL(配列番号98)、BRETTベースの自動発光性カルシウム指示薬(配列番号99)、カルシウム指示薬タンパク質OeNL(Ca²⁺)-18u(配列番号100)、GCaMP6m(配列番号101)、GCaMP6s(配列番号102)、GCaMP6f(配列番号103)、チャネロプシン1(配列番号104及び105)、チャネルロドプシン-2(配列番号106及び107)、CRISPR関連タンパク質(Cas)(配列番号108)、Cas9(配列番号109)、CRISPR関連エンドヌクレアーゼCpf1(配列番号110)、リボヌクレアーゼ4(配列番号111)、デオキシリボヌクレアーゼII β (配列番号112)、ナトリウムチャネルタンパク質タイプ1サブユニット α (配列番号113)、カリウム電位依存性チャネルサブファミリーKQTメンバー2(配列番号114)、及び電位依存性L型カルシウムチャネルサブユニット α -1C(配列番号115)である。

【図22-3】本開示を補足する配列。配列は、エンハンサーGrik1__enhGad2-1(eAi12.0、MGT__E31)(配列番号1及び42)、エンハンサーGrik1__enhGad2-2(eAi13.0、MGT__E65)(配列番号2)、エンハンサーmscRE5(eAi4.0、MGT__E5)(配列番号3)、エンハンサーmscRE8(eAi5.0、MGT__E8)(配列番号4)、エンハンサーeHGT__079h(eAi115.0)(配列番号5)、エンハンサーeHGT__082h(eAi116.0)(配列番号6)、エンハンサーeHGT__086h(eAi117.0)(配列番号7)、エンハンサーeHGT__128h(eAi119.0)(配列番号8)、エンハンサーeHGT__140h(eAi120.0)(配列番号9)、エンハンサーeHGT__023h(eAi104.0)(配列番号10)、エンハンサーeHGT__359h(配列番号11)、エンハンサーeHGT__019h(eAi101.0)(配列番号12)、エンハンサーeHGT__064h(eAi110.0)(配列番号13)、エンハンサーeHGT__022h(eAi103.0)(配列番号14)、エンハンサーeHGT__022m(eAi102.0)(配列番号15)、エンハンサーeHGT__017h(eAi100.0)(配列番号16)、エンハンサーeHGT__017m(配列番号17)、hsA2(配列番号18)、 β -グロビン最小プロモーター(pBGmin/

10

20

30

40

50

minBGlobin/minBGprom) (配列番号19)、minCMVプロモーター (配列番号20)、変異minCMVプロモーター (SacI RE部位除去) (配列番号21)、minRhoプロモーター (配列番号22)、minRho*プロモーター (配列番号23)、Hsp68最小プロモーター (proHSP68) (配列番号24)、SYFP2 (配列番号25)、EGFP (配列番号26)、最適化Flpリコンビナーゼ (FlpO) (配列番号27)、改良型Creリコンビナーゼ (iCre) (配列番号28)、SP10インスレーター (SP10ins) (配列番号29)、3xSP10ins (配列番号30)、WPRE3 (配列番号31)、BGHpA (配列番号32)、P2A (配列番号33)、T2A (配列番号34)、E2A (配列番号35)、F2A (配列番号36)、例示的なプラスミドバックボーン1-左ITR (配列番号124)、例示的なプラスミドバックボーン1-右ITR (配列番号125)、例示的なプラスミドバックボーン2-左ITR (配列番号126)、例示的なプラスミドバックボーン2-右ITR (配列番号127)、PHP.eBカプシド (配列番号37)、AAV9 VP1カプシドタンパク質 (配列番号38)、tTA2 (配列番号39)、プラスミドバックボーン1 (配列番号40)、プラスミドバックボーン2 (配列番号41)、AiP1146 (T502-047、vAi30.0) (配列番号43)、AiP1113 (T502-053、vAi30.1) (配列番号44)、AiP1147 (T502-048、vAi31.0) (配列番号45)、AiP989 (TG989 vAi11.0、) (配列番号46)、AiP1013 (TG1013、vAi12.0) (配列番号47)、AiP1012 (TG1012、vAi14.0) (配列番号48)、CN1525 (vAi115.0) (配列番号49)、CN1528 (vAi116.0) (配列番号50)、CN1532 (vAi117.0) (配列番号51)、CN1621 (vAi119.0) (配列番号52)、CN1633 (vAi120.0) (配列番号53)、CN1259 (vAi104.0) (配列番号54)、CN2045 (配列番号55)、CN1255 (vAi101.0) (配列番号56)、CN1408 (vAi110.0) (配列番号57)、CN1258 (vAi103.0) (配列番号58)、CN1279 (vAi102.0) (配列番号59)、CN1253 (vAi100.0) (配列番号60)、CN1274 (配列番号61)、ラクターゼ (配列番号62)、リパーゼ (配列番号63)、ヘリカーゼ (配列番号64)、アミラーゼ (配列番号65)、 α -グルコシダーゼ (配列番号66)、転写因子SP1 (配列番号67)、転写因子AP-1 (配列番号68)、熱ショック因子タンパク質1 (配列番号69)、CCAAT/エンハンサー結合タンパク質 (C/EBP) β アイソフォームa (配列番号70)、44105 (配列番号71)、トランスフォーミング増殖因子受容体 β 1 (配列番号72)、血小板由来成長因子受容体 (配列番号73)、上皮増殖因子受容体 (配列番号74)、血管内皮増殖因子受容体 (配列番号75)、インターロイキン8受容体 α (配列番号76)、カベオリン (配列番号77)、ダイナミン (配列番号78)、クラスリン重鎖1アイソフォーム1 (配列番号79)、クラスリン重鎖2アイソフォーム1 (配列番号80)、クラスリン軽鎖Aアイソフォームa (配列番号81)、クラスリン軽鎖Bアイソフォームa (配列番号82)、Ras関連タンパク質Rab-4Aアイソフォーム1 (配列番号83)、Ras関連タンパク質Rab-11A、UniProtKB/Swiss-Prot:P62491.3: (配列番号84)、血小板由来成長因子 (配列番号85)、トランスフォーミング増殖因子 β 3 (配列番号86)、神経成長因子 (配列番号87)、上皮増殖因子 (EGF) (配列番号88)、GTPアーゼHRas (配列番号89)、コカイン及びアンフェタミン調節転写物 (鎖A) (配列番号90)、プロタキニン-1 (配列番号91)、プロタキニン-1 (配列番号92)、オキシトシン-ニューロフィジン1 (配列番号93)、オキシトシン-ニューロフィジン1の20~28位であるオキシトシン (配列番号94)、ソマトスタチン (配列番号95)、ミオシン軽鎖キナーゼ、緑色蛍光タンパク質、カルモジュリンキメラ (鎖A) (配列番号96)、遺伝的にコードされた緑色カルシウム指示薬NTnC (鎖A) (配列番号97)、カルシウム指示薬TN-XXL (配列番号98)、BREベースの自動発光性カルシウム指示薬 (配列番号99)、カルシウム指示薬タンパク

10

20

30

40

50

質OeNL (Ca²⁺) - 18u (配列番号100)、GCAMP6m (配列番号101)、GCAMP6s (配列番号102)、GCAMP6f (配列番号103)、チャネルロブシン1 (配列番号104及び105)、チャネルロブシン-2 (配列番号106及び107)、CRISPR関連タンパク質(Cas) (配列番号108)、Cas9 (配列番号109)、CRISPR関連エンドヌクレアーゼCpf1 (配列番号110)、リボヌクレアーゼ4 (配列番号111)、デオキシリボヌクレアーゼIIβ (配列番号112)、ナトリウムチャネルタンパク質タイプ1サブユニットα (配列番号113)、カリウム電位依存性チャネルサブファミリーKQTメンバー2 (配列番号114)、及び電位依存性L型カルシウムチャネルサブユニットα-1C (配列番号115)である。

【図22-4】本開示を補足する配列。配列は、エンハンサーGrik1__enhGad2-1 (eAi12.0、MGT__E31) (配列番号1及び42)、エンハンサーGrik1__enhGad2-2 (eAi13.0、MGT__E65) (配列番号2)、エンハンサーmscRE5 (eAi4.0、MGT__E5) (配列番号3)、エンハンサーmscRE8 (eAi5.0、MGT__E8) (配列番号4)、エンハンサーeHGT__079h (eAi115.0) (配列番号5)、エンハンサーeHGT__082h (eAi116.0) (配列番号6)、エンハンサーeHGT__086h (eAi117.0) (配列番号7)、エンハンサーeHGT__128h (eAi119.0) (配列番号8)、エンハンサーeHGT__140h (eAi120.0) (配列番号9)、エンハンサーeHGT__023h (eAi104.0) (配列番号10)、エンハンサーeHGT__359h (配列番号11)、エンハンサーeHGT__019h (eAi101.0) (配列番号12)、エンハンサーeHGT__064h (eAi110.0) (配列番号13)、エンハンサーeHGT__022h (eAi103.0) (配列番号14)、エンハンサーeHGT__022m (eAi102.0) (配列番号15)、エンハンサーeHGT__017h (eAi100.0) (配列番号16)、エンハンサーeHGT__017m (配列番号17)、hsA2 (配列番号18)、β-グロビン最小プロモーター (pBGmin/minBGlobin/minBGprom) (配列番号19)、minCMVプロモーター (配列番号20)、変異minCMVプロモーター (SacI RE部位除去) (配列番号21)、minRhoプロモーター (配列番号22)、minRho*プロモーター (配列番号23)、Hsp68最小プロモーター (proHSP68) (配列番号24)、SYFP2 (配列番号25)、EGFP (配列番号26)、最適化Flpリコンビナーゼ (FlpO) (配列番号27)、改良型Creリコンビナーゼ (iCre) (配列番号28)、SP10インスレーター (SP10ins) (配列番号29)、3xSP10ins (配列番号30)、WPRE3 (配列番号31)、BGHPA (配列番号32)、P2A (配列番号33)、T2A (配列番号34)、E2A (配列番号35)、F2A (配列番号36)、例示的なプラスミドバックボーン1-左ITR (配列番号124)、例示的なプラスミドバックボーン1-右ITR (配列番号125)、例示的なプラスミドバックボーン2-左ITR (配列番号126)、例示的なプラスミドバックボーン2-右ITR (配列番号127)、PHP.eBカプシド (配列番号37)、AAV9 VP1カプシドタンパク質 (配列番号38)、tTA2 (配列番号39)、プラスミドバックボーン1 (配列番号40)、プラスミドバックボーン2 (配列番号41)、AiP1146 (T502-047、vAi30.0) (配列番号43)、AiP1113 (T502-053、vAi30.1) (配列番号44)、AiP1147 (T502-048、vAi31.0) (配列番号45)、AiP989 (TG989 vAi11.0、) (配列番号46)、AiP1013 (TG1013、vAi12.0) (配列番号47)、AiP1012 (TG1012、vAi14.0) (配列番号48)、CN1525 (vAi115.0) (配列番号49)、CN1528 (vAi116.0) (配列番号50)、CN1532 (vAi117.0) (配列番号51)、CN1621 (vAi119.0) (配列番号52)、CN1633 (vAi120.0) (配列番号53)、CN1259 (vAi104.0) (配列番号54)、CN2045 (配列番号55)、CN1255 (vAi101.0) (配列番号56)、CN1408 (vAi110.0) (配列番号

10

20

30

40

50

57)、CN1258(vAi103.0)(配列番号58)、CN1279(vAi102.0)(配列番号59)、CN1253(vAi100.0)(配列番号60)、CN1274(配列番号61)、ラクターゼ(配列番号62)、リパーゼ(配列番号63)、ヘリカーゼ(配列番号64)、アミラーゼ(配列番号65)、 α -グルコシダーゼ(配列番号66)、転写因子SP1(配列番号67)、転写因子AP-1(配列番号68)、熱ショック因子タンパク質1(配列番号69)、CCAAT/エンハンサー結合タンパク質(C/EBP) β アイソフォームa(配列番号70)、44105(配列番号71)、トランスフォーミング増殖因子受容体 β 1(配列番号72)、血小板由来成長因子受容体(配列番号73)、上皮増殖因子受容体(配列番号74)、血管内皮増殖因子受容体(配列番号75)、インターロイキン8受容体 α (配列番号76)、カベオリン(配列番号77)、ダイナミン(配列番号78)、クラスリン重鎖1アイソフォーム1(配列番号79)、クラスリン重鎖2アイソフォーム1(配列番号80)、クラスリン軽鎖Aアイソフォームa(配列番号81)、クラスリン軽鎖Bアイソフォームa(配列番号82)、Ras関連タンパク質Rab-4Aアイソフォーム1(配列番号83)、Ras関連タンパク質Rab-11A、UniProtKB/Swiss-Prot:P62491.3:(配列番号84)、血小板由来成長因子(配列番号85)、トランスフォーミング増殖因子 β 3(配列番号86)、神経成長因子(配列番号87)、上皮増殖因子(EGF)(配列番号88)、GTPアーゼHRas(配列番号89)、コカイン及びアンフェタミン調節転写物(鎖A)(配列番号90)、プロタキニン-1(配列番号91)、プロタキニン-1(配列番号92)、オキシトシン-ニューロフィジン1(配列番号93)、オキシトシン-ニューロフィジン1の20~28位であるオキシトシン(配列番号94)、ソマトスタチン(配列番号95)、ミオシン軽鎖キナーゼ、緑色蛍光タンパク質、カルモジュリンキメラ(鎖A)(配列番号96)、遺伝的にコードされた緑色カルシウム指示薬NTnC(鎖A)(配列番号97)、カルシウム指示薬TN-XXL(配列番号98)、BRETTベースの自動発光性カルシウム指示薬(配列番号99)、カルシウム指示薬タンパク質OeNL(Ca²⁺)-18u(配列番号100)、GCaMP6m(配列番号101)、GCaMP6s(配列番号102)、GCaMP6f(配列番号103)、チャネロプシン1(配列番号104及び105)、チャネルロドプシン-2(配列番号106及び107)、CRISPR関連タンパク質(Cas)(配列番号108)、Cas9(配列番号109)、CRISPR関連エンドヌクレアーゼCpf1(配列番号110)、リボヌクレアーゼ4(配列番号111)、デオキシリボヌクレアーゼII β (配列番号112)、ナトリウムチャネルタンパク質タイプ1サブユニット α (配列番号113)、カリウム電位依存性チャネルサブファミリーKQTメンバー2(配列番号114)、及び電位依存性L型カルシウムチャネルサブユニット α -1C(配列番号115)である。

【図22-5】本開示を補足する配列。配列は、エンハンサーGrik1__enhGad2-1(eAi12.0、MGT__E31)(配列番号1及び42)、エンハンサーGrik1__enhGad2-2(eAi13.0、MGT__E65)(配列番号2)、エンハンサーmscRE5(eAi4.0、MGT__E5)(配列番号3)、エンハンサーmscRE8(eAi5.0、MGT__E8)(配列番号4)、エンハンサーeHGT__079h(eAi115.0)(配列番号5)、エンハンサーeHGT__082h(eAi116.0)(配列番号6)、エンハンサーeHGT__086h(eAi117.0)(配列番号7)、エンハンサーeHGT__128h(eAi119.0)(配列番号8)、エンハンサーeHGT__140h(eAi120.0)(配列番号9)、エンハンサーeHGT__023h(eAi104.0)(配列番号10)、エンハンサーeHGT__359h(配列番号11)、エンハンサーeHGT__019h(eAi101.0)(配列番号12)、エンハンサーeHGT__064h(eAi110.0)(配列番号13)、エンハンサーeHGT__022h(eAi103.0)(配列番号14)、エンハンサーeHGT__022m(eAi102.0)(配列番号15)、エンハンサーeHGT__017h(eAi100.0)(配列番号16)、エンハンサーeHGT__017m(配列番号17)、hsA2(配列番号18)、 β -グロビン最小プロモーター(pBGmin/

10

20

30

40

50

minBGlobin/minBGprom) (配列番号19)、minCMVプロモーター (配列番号20)、変異minCMVプロモーター (SacI RE部位除去) (配列番号21)、minRhoプロモーター (配列番号22)、minRho*プロモーター (配列番号23)、Hsp68最小プロモーター (proHSP68) (配列番号24)、SYFP2 (配列番号25)、EGFP (配列番号26)、最適化Flpリコンビナーゼ (FlpO) (配列番号27)、改良型Creリコンビナーゼ (iCre) (配列番号28)、SP10インスレーター (SP10ins) (配列番号29)、3xSP10ins (配列番号30)、WPRE3 (配列番号31)、BGHpA (配列番号32)、P2A (配列番号33)、T2A (配列番号34)、E2A (配列番号35)、F2A (配列番号36)、例示的なプラスミドバックボーン1-左ITR (配列番号124)、例示的なプラスミドバックボーン1-右ITR (配列番号125)、例示的なプラスミドバックボーン2-左ITR (配列番号126)、例示的なプラスミドバックボーン2-右ITR (配列番号127)、PHP.eBカプシド (配列番号37)、AAV9 VP1カプシドタンパク質 (配列番号38)、tTA2 (配列番号39)、プラスミドバックボーン1 (配列番号40)、プラスミドバックボーン2 (配列番号41)、AiP1146 (T502-047、vAi30.0) (配列番号43)、AiP1113 (T502-053、vAi30.1) (配列番号44)、AiP1147 (T502-048、vAi31.0) (配列番号45)、AiP989 (TG989 vAi11.0、) (配列番号46)、AiP1013 (TG1013、vAi12.0) (配列番号47)、AiP1012 (TG1012、vAi14.0) (配列番号48)、CN1525 (vAi115.0) (配列番号49)、CN1528 (vAi116.0) (配列番号50)、CN1532 (vAi117.0) (配列番号51)、CN1621 (vAi119.0) (配列番号52)、CN1633 (vAi120.0) (配列番号53)、CN1259 (vAi104.0) (配列番号54)、CN2045 (配列番号55)、CN1255 (vAi101.0) (配列番号56)、CN1408 (vAi110.0) (配列番号57)、CN1258 (vAi103.0) (配列番号58)、CN1279 (vAi102.0) (配列番号59)、CN1253 (vAi100.0) (配列番号60)、CN1274 (配列番号61)、ラクターゼ (配列番号62)、リパーゼ (配列番号63)、ヘリカーゼ (配列番号64)、アミラーゼ (配列番号65)、α-グルコシダーゼ (配列番号66)、転写因子SP1 (配列番号67)、転写因子AP-1 (配列番号68)、熱ショック因子タンパク質1 (配列番号69)、CCAAT/エンハンサー結合タンパク質 (C/EBP) βアイソフォームa (配列番号70)、44105 (配列番号71)、トランスフォーミング増殖因子受容体β1 (配列番号72)、血小板由来成長因子受容体 (配列番号73)、上皮増殖因子受容体 (配列番号74)、血管内皮増殖因子受容体 (配列番号75)、インターロイキン8受容体α (配列番号76)、カベオリン (配列番号77)、ダイナミン (配列番号78)、クラスリン重鎖1アイソフォーム1 (配列番号79)、クラスリン重鎖2アイソフォーム1 (配列番号80)、クラスリン軽鎖Aアイソフォームa (配列番号81)、クラスリン軽鎖Bアイソフォームa (配列番号82)、Ras関連タンパク質Rab-4Aアイソフォーム1 (配列番号83)、Ras関連タンパク質Rab-11A、UniProtKB/Swiss-Prot:P62491.3: (配列番号84)、血小板由来成長因子 (配列番号85)、トランスフォーミング増殖因子-β3 (配列番号86)、神経成長因子 (配列番号87)、上皮増殖因子 (EGF) (配列番号88)、GTPアーゼHRas (配列番号89)、コカイン及びアンフェタミン調節転写物 (鎖A) (配列番号90)、プロタキニン-1 (配列番号91)、プロタキニン-1 (配列番号92)、オキシトシン-ニューロフィジン1 (配列番号93)、オキシトシン-ニューロフィジン1の20~28位であるオキシトシン (配列番号94)、ソマトスタチン (配列番号95)、ミオシン軽鎖キナーゼ、緑色蛍光タンパク質、カルモジュリンキメラ (鎖A) (配列番号96)、遺伝的にコードされた緑色カルシウム指示薬NTnC (鎖A) (配列番号97)、カルシウム指示薬TN-XXL (配列番号98)、BREベースの自動発光性カルシウム指示薬 (配列番号99)、カルシウム指示薬タンパク

10

20

30

40

50

質OeNL (Ca²⁺) - 18u (配列番号100)、GCAMP6m (配列番号101)、GCAMP6s (配列番号102)、GCAMP6f (配列番号103)、チャネルロブシン1 (配列番号104及び105)、チャネルロブシン-2 (配列番号106及び107)、CRISPR関連タンパク質(Cas) (配列番号108)、Cas9 (配列番号109)、CRISPR関連エンドヌクレアーゼCpf1 (配列番号110)、リボヌクレアーゼ4 (配列番号111)、デオキシリボヌクレアーゼIIβ (配列番号112)、ナトリウムチャネルタンパク質タイプ1サブユニットα (配列番号113)、カリウム電位依存性チャネルサブファミリーKQTメンバー2 (配列番号114)、及び電位依存性L型カルシウムチャネルサブユニットα-1C (配列番号115)である。

【図22-6】本開示を補足する配列。配列は、エンハンサーGrik1__enhGad2-1 (eAi12.0、MGT__E31) (配列番号1及び42)、エンハンサーGrik1__enhGad2-2 (eAi13.0、MGT__E65) (配列番号2)、エンハンサーmscRE5 (eAi4.0、MGT__E5) (配列番号3)、エンハンサーmscRE8 (eAi5.0、MGT__E8) (配列番号4)、エンハンサーeHGT__079h (eAi115.0) (配列番号5)、エンハンサーeHGT__082h (eAi116.0) (配列番号6)、エンハンサーeHGT__086h (eAi117.0) (配列番号7)、エンハンサーeHGT__128h (eAi119.0) (配列番号8)、エンハンサーeHGT__140h (eAi120.0) (配列番号9)、エンハンサーeHGT__023h (eAi104.0) (配列番号10)、エンハンサーeHGT__359h (配列番号11)、エンハンサーeHGT__019h (eAi101.0) (配列番号12)、エンハンサーeHGT__064h (eAi110.0) (配列番号13)、エンハンサーeHGT__022h (eAi103.0) (配列番号14)、エンハンサーeHGT__022m (eAi102.0) (配列番号15)、エンハンサーeHGT__017h (eAi100.0) (配列番号16)、エンハンサーeHGT__017m (配列番号17)、hsA2 (配列番号18)、β-グロビン最小プロモーター (pBGmin/minBGlobin/minBGprom) (配列番号19)、minCMVプロモーター (配列番号20)、変異minCMVプロモーター (SacI RE部位除去) (配列番号21)、minRhoプロモーター (配列番号22)、minRho*プロモーター (配列番号23)、Hsp68最小プロモーター (proHSP68) (配列番号24)、SYFP2 (配列番号25)、EGFP (配列番号26)、最適化Flpリコンビナーゼ (FlpO) (配列番号27)、改良型Creリコンビナーゼ (iCre) (配列番号28)、SP10インスレーター (SP10ins) (配列番号29)、3xSP10ins (配列番号30)、WPRE3 (配列番号31)、BGHPA (配列番号32)、P2A (配列番号33)、T2A (配列番号34)、E2A (配列番号35)、F2A (配列番号36)、例示的なプラスミドバックボーン1-左ITR (配列番号124)、例示的なプラスミドバックボーン1-右ITR (配列番号125)、例示的なプラスミドバックボーン2-左ITR (配列番号126)、例示的なプラスミドバックボーン2-右ITR (配列番号127)、PHP.eBカプシド (配列番号37)、AAV9 VP1カプシドタンパク質 (配列番号38)、tTA2 (配列番号39)、プラスミドバックボーン1 (配列番号40)、プラスミドバックボーン2 (配列番号41)、AiP1146 (T502-047、vAi30.0) (配列番号43)、AiP1113 (T502-053、vAi30.1) (配列番号44)、AiP1147 (T502-048、vAi31.0) (配列番号45)、AiP989 (TG989 vAi11.0、) (配列番号46)、AiP1013 (TG1013、vAi12.0) (配列番号47)、AiP1012 (TG1012、vAi14.0) (配列番号48)、CN1525 (vAi115.0) (配列番号49)、CN1528 (vAi116.0) (配列番号50)、CN1532 (vAi117.0) (配列番号51)、CN1621 (vAi119.0) (配列番号52)、CN1633 (vAi120.0) (配列番号53)、CN1259 (vAi104.0) (配列番号54)、CN2045 (配列番号55)、CN1255 (vAi101.0) (配列番号56)、CN1408 (vAi110.0) (配列番号

10

20

30

40

50

57)、CN1258(vAi103.0)(配列番号58)、CN1279(vAi102.0)(配列番号59)、CN1253(vAi100.0)(配列番号60)、CN1274(配列番号61)、ラクターゼ(配列番号62)、リパーゼ(配列番号63)、ヘリカーゼ(配列番号64)、アミラーゼ(配列番号65)、 α -グルコシダーゼ(配列番号66)、転写因子SP1(配列番号67)、転写因子AP-1(配列番号68)、熱ショック因子タンパク質1(配列番号69)、CCAAT/エンハンサー結合タンパク質(C/EBP) β アイソフォームa(配列番号70)、44105(配列番号71)、トランスフォーミング増殖因子受容体 β 1(配列番号72)、血小板由来成長因子受容体(配列番号73)、上皮増殖因子受容体(配列番号74)、血管内皮増殖因子受容体(配列番号75)、インターロイキン8受容体 α (配列番号76)、カベオリン(配列番号77)、ダイナミン(配列番号78)、クラスリン重鎖1アイソフォーム1(配列番号79)、クラスリン重鎖2アイソフォーム1(配列番号80)、クラスリン軽鎖Aアイソフォームa(配列番号81)、クラスリン軽鎖Bアイソフォームa(配列番号82)、Ras関連タンパク質Rab-4Aアイソフォーム1(配列番号83)、Ras関連タンパク質Rab-11A、UniProtKB/Swiss-Prot:P62491.3:(配列番号84)、血小板由来成長因子(配列番号85)、トランスフォーミング増殖因子 β 3(配列番号86)、神経成長因子(配列番号87)、上皮増殖因子(EGF)(配列番号88)、GTPアーゼHRas(配列番号89)、コカイン及びアンフェタミン調節転写物(鎖A)(配列番号90)、プロタキニン-1(配列番号91)、プロタキニン-1(配列番号92)、オキシトシン-ニューロフィジン1(配列番号93)、オキシトシン-ニューロフィジン1の20~28位であるオキシトシン(配列番号94)、ソマトスタチン(配列番号95)、ミオシン軽鎖キナーゼ、緑色蛍光タンパク質、カルモジュリンキメラ(鎖A)(配列番号96)、遺伝的にコードされた緑色カルシウム指示薬NTnC(鎖A)(配列番号97)、カルシウム指示薬TN-XXL(配列番号98)、BRETTベースの自動発光性カルシウム指示薬(配列番号99)、カルシウム指示薬タンパク質OeNL(Ca²⁺)-18u(配列番号100)、GCaMP6m(配列番号101)、GCaMP6s(配列番号102)、GCaMP6f(配列番号103)、チャネロプシン1(配列番号104及び105)、チャネルロドプシン-2(配列番号106及び107)、CRISPR関連タンパク質(Cas)(配列番号108)、Cas9(配列番号109)、CRISPR関連エンドヌクレアーゼCpf1(配列番号110)、リボヌクレアーゼ4(配列番号111)、デオキシリボヌクレアーゼII β (配列番号112)、ナトリウムチャネルタンパク質タイプ1サブユニット α (配列番号113)、カリウム電位依存性チャネルサブファミリーKQTメンバー2(配列番号114)、及び電位依存性L型カルシウムチャネルサブユニット α -1C(配列番号115)である。

【図22-7】本開示を補足する配列。配列は、エンハンサーGrik1__enhGad2-1(eAi12.0、MGT__E31)(配列番号1及び42)、エンハンサーGrik1__enhGad2-2(eAi13.0、MGT__E65)(配列番号2)、エンハンサーmscRE5(eAi4.0、MGT__E5)(配列番号3)、エンハンサーmscRE8(eAi5.0、MGT__E8)(配列番号4)、エンハンサーeHGT__079h(eAi115.0)(配列番号5)、エンハンサーeHGT__082h(eAi116.0)(配列番号6)、エンハンサーeHGT__086h(eAi117.0)(配列番号7)、エンハンサーeHGT__128h(eAi119.0)(配列番号8)、エンハンサーeHGT__140h(eAi120.0)(配列番号9)、エンハンサーeHGT__023h(eAi104.0)(配列番号10)、エンハンサーeHGT__359h(配列番号11)、エンハンサーeHGT__019h(eAi101.0)(配列番号12)、エンハンサーeHGT__064h(eAi110.0)(配列番号13)、エンハンサーeHGT__022h(eAi103.0)(配列番号14)、エンハンサーeHGT__022m(eAi102.0)(配列番号15)、エンハンサーeHGT__017h(eAi100.0)(配列番号16)、エンハンサーeHGT__017m(配列番号17)、hsA2(配列番号18)、 β -グロビン最小プロモーター(pBGmin/

10

20

30

40

50

minBGlobin/minBGprom) (配列番号19)、minCMVプロモーター (配列番号20)、変異minCMVプロモーター (SacI RE部位除去) (配列番号21)、minRhoプロモーター (配列番号22)、minRho*プロモーター (配列番号23)、Hsp68最小プロモーター (proHSP68) (配列番号24)、SYFP2 (配列番号25)、EGFP (配列番号26)、最適化Flpリコンビナーゼ (FlpO) (配列番号27)、改良型Creリコンビナーゼ (iCre) (配列番号28)、SP10インスレーター (SP10ins) (配列番号29)、3xSP10ins (配列番号30)、WPRE3 (配列番号31)、BGHpA (配列番号32)、P2A (配列番号33)、T2A (配列番号34)、E2A (配列番号35)、F2A (配列番号36)、例示的なプラスミドバックボーン1-左ITR (配列番号124)、例示的なプラスミドバックボーン1-右ITR (配列番号125)、例示的なプラスミドバックボーン2-左ITR (配列番号126)、例示的なプラスミドバックボーン2-右ITR (配列番号127)、PHP.eBカプシド (配列番号37)、AAV9 VP1カプシドタンパク質 (配列番号38)、tTA2 (配列番号39)、プラスミドバックボーン1 (配列番号40)、プラスミドバックボーン2 (配列番号41)、AiP1146 (T502-047、vAi30.0) (配列番号43)、AiP1113 (T502-053、vAi30.1) (配列番号44)、AiP1147 (T502-048、vAi31.0) (配列番号45)、AiP989 (TG989 vAi11.0、) (配列番号46)、AiP1013 (TG1013、vAi12.0) (配列番号47)、AiP1012 (TG1012、vAi14.0) (配列番号48)、CN1525 (vAi115.0) (配列番号49)、CN1528 (vAi116.0) (配列番号50)、CN1532 (vAi117.0) (配列番号51)、CN1621 (vAi119.0) (配列番号52)、CN1633 (vAi120.0) (配列番号53)、CN1259 (vAi104.0) (配列番号54)、CN2045 (配列番号55)、CN1255 (vAi101.0) (配列番号56)、CN1408 (vAi110.0) (配列番号57)、CN1258 (vAi103.0) (配列番号58)、CN1279 (vAi102.0) (配列番号59)、CN1253 (vAi100.0) (配列番号60)、CN1274 (配列番号61)、ラクターゼ (配列番号62)、リパーゼ (配列番号63)、ヘリカーゼ (配列番号64)、アミラーゼ (配列番号65)、α-グルコシダーゼ (配列番号66)、転写因子SP1 (配列番号67)、転写因子AP-1 (配列番号68)、熱ショック因子タンパク質1 (配列番号69)、CCAAT/エンハンサー結合タンパク質 (C/EBP) βアイソフォームa (配列番号70)、44105 (配列番号71)、トランスフォーミング増殖因子受容体β1 (配列番号72)、血小板由来成長因子受容体 (配列番号73)、上皮増殖因子受容体 (配列番号74)、血管内皮増殖因子受容体 (配列番号75)、インターロイキン8受容体α (配列番号76)、カベオリン (配列番号77)、ダイナミン (配列番号78)、クラスリン重鎖1アイソフォーム1 (配列番号79)、クラスリン重鎖2アイソフォーム1 (配列番号80)、クラスリン軽鎖Aアイソフォームa (配列番号81)、クラスリン軽鎖Bアイソフォームa (配列番号82)、Ras関連タンパク質Rab-4Aアイソフォーム1 (配列番号83)、Ras関連タンパク質Rab-11A、UniProtKB/Swiss-Prot:P62491.3: (配列番号84)、血小板由来成長因子 (配列番号85)、トランスフォーミング増殖因子-β3 (配列番号86)、神経成長因子 (配列番号87)、上皮増殖因子 (EGF) (配列番号88)、GTPアーゼHRas (配列番号89)、コカイン及びアンフェタミン調節転写物 (鎖A) (配列番号90)、プロタキニン-1 (配列番号91)、プロタキニン-1 (配列番号92)、オキシトシン-ニューロフィジン1 (配列番号93)、オキシトシン-ニューロフィジン1の20~28位であるオキシトシン (配列番号94)、ソマトスタチン (配列番号95)、ミオシン軽鎖キナーゼ、緑色蛍光タンパク質、カルモジュリンキメラ (鎖A) (配列番号96)、遺伝的にコードされた緑色カルシウム指示薬NTnC (鎖A) (配列番号97)、カルシウム指示薬TN-XXL (配列番号98)、BREベースの自動発光性カルシウム指示薬 (配列番号99)、カルシウム指示薬タンパク

10

20

30

40

50

質OeNL (Ca²⁺) - 18u (配列番号100)、GCAMP6m (配列番号101)、GCAMP6s (配列番号102)、GCAMP6f (配列番号103)、チャネルロブシン1 (配列番号104及び105)、チャネルロブシン-2 (配列番号106及び107)、CRISPR関連タンパク質(Cas) (配列番号108)、Cas9 (配列番号109)、CRISPR関連エンドヌクレアーゼCpf1 (配列番号110)、リボヌクレアーゼ4 (配列番号111)、デオキシリボヌクレアーゼIIβ (配列番号112)、ナトリウムチャネルタンパク質タイプ1サブユニットα (配列番号113)、カリウム電位依存性チャネルサブファミリーKQTメンバー2 (配列番号114)、及び電位依存性L型カルシウムチャネルサブユニットα-1C (配列番号115)である。

【図22-8】本開示を補足する配列。配列は、エンハンサーGrik1__enhGad2-1 (eAi12.0、MGT__E31) (配列番号1及び42)、エンハンサーGrik1__enhGad2-2 (eAi13.0、MGT__E65) (配列番号2)、エンハンサーmscRE5 (eAi4.0、MGT__E5) (配列番号3)、エンハンサーmscRE8 (eAi5.0、MGT__E8) (配列番号4)、エンハンサーeHGT__079h (eAi115.0) (配列番号5)、エンハンサーeHGT__082h (eAi116.0) (配列番号6)、エンハンサーeHGT__086h (eAi117.0) (配列番号7)、エンハンサーeHGT__128h (eAi119.0) (配列番号8)、エンハンサーeHGT__140h (eAi120.0) (配列番号9)、エンハンサーeHGT__023h (eAi104.0) (配列番号10)、エンハンサーeHGT__359h (配列番号11)、エンハンサーeHGT__019h (eAi101.0) (配列番号12)、エンハンサーeHGT__064h (eAi110.0) (配列番号13)、エンハンサーeHGT__022h (eAi103.0) (配列番号14)、エンハンサーeHGT__022m (eAi102.0) (配列番号15)、エンハンサーeHGT__017h (eAi100.0) (配列番号16)、エンハンサーeHGT__017m (配列番号17)、hsA2 (配列番号18)、β-グロビン最小プロモーター (pBGmin/minBGlobin/minBGprom) (配列番号19)、minCMVプロモーター (配列番号20)、変異minCMVプロモーター (SacI RE部位除去) (配列番号21)、minRhoプロモーター (配列番号22)、minRho*プロモーター (配列番号23)、Hsp68最小プロモーター (proHSP68) (配列番号24)、SYFP2 (配列番号25)、EGFP (配列番号26)、最適化Flpリコンビナーゼ (FlpO) (配列番号27)、改良型Creリコンビナーゼ (iCre) (配列番号28)、SP10インスレーター (SP10ins) (配列番号29)、3xSP10ins (配列番号30)、WPRE3 (配列番号31)、BGHPA (配列番号32)、P2A (配列番号33)、T2A (配列番号34)、E2A (配列番号35)、F2A (配列番号36)、例示的なプラスミドバックボーン1-左ITR (配列番号124)、例示的なプラスミドバックボーン1-右ITR (配列番号125)、例示的なプラスミドバックボーン2-左ITR (配列番号126)、例示的なプラスミドバックボーン2-右ITR (配列番号127)、PHP.eBカプシド (配列番号37)、AAV9 VP1カプシドタンパク質 (配列番号38)、tTA2 (配列番号39)、プラスミドバックボーン1 (配列番号40)、プラスミドバックボーン2 (配列番号41)、AiP1146 (T502-047、vAi30.0) (配列番号43)、AiP1113 (T502-053、vAi30.1) (配列番号44)、AiP1147 (T502-048、vAi31.0) (配列番号45)、AiP989 (TG989 vAi11.0、) (配列番号46)、AiP1013 (TG1013、vAi12.0) (配列番号47)、AiP1012 (TG1012、vAi14.0) (配列番号48)、CN1525 (vAi115.0) (配列番号49)、CN1528 (vAi116.0) (配列番号50)、CN1532 (vAi117.0) (配列番号51)、CN1621 (vAi119.0) (配列番号52)、CN1633 (vAi120.0) (配列番号53)、CN1259 (vAi104.0) (配列番号54)、CN2045 (配列番号55)、CN1255 (vAi101.0) (配列番号56)、CN1408 (vAi110.0) (配列番号

10

20

30

40

50

57)、CN1258(vAi103.0)(配列番号58)、CN1279(vAi102.0)(配列番号59)、CN1253(vAi100.0)(配列番号60)、CN1274(配列番号61)、ラクターゼ(配列番号62)、リパーゼ(配列番号63)、ヘリカーゼ(配列番号64)、アミラーゼ(配列番号65)、 α -グルコシダーゼ(配列番号66)、転写因子SP1(配列番号67)、転写因子AP-1(配列番号68)、熱ショック因子タンパク質1(配列番号69)、CCAAT/エンハンサー結合タンパク質(C/EBP) β アイソフォームa(配列番号70)、44105(配列番号71)、トランスフォーミング増殖因子受容体 β 1(配列番号72)、血小板由来成長因子受容体(配列番号73)、上皮増殖因子受容体(配列番号74)、血管内皮増殖因子受容体(配列番号75)、インターロイキン8受容体 α (配列番号76)、カベオリン(配列番号77)、ダイナミン(配列番号78)、クラスリン重鎖1アイソフォーム1(配列番号79)、クラスリン重鎖2アイソフォーム1(配列番号80)、クラスリン軽鎖Aアイソフォームa(配列番号81)、クラスリン軽鎖Bアイソフォームa(配列番号82)、Ras関連タンパク質Rab-4Aアイソフォーム1(配列番号83)、Ras関連タンパク質Rab-11A、UniProtKB/Swiss-Prot:P62491.3:(配列番号84)、血小板由来成長因子(配列番号85)、トランスフォーミング増殖因子 β 3(配列番号86)、神経成長因子(配列番号87)、上皮増殖因子(EGF)(配列番号88)、GTPアーゼHRas(配列番号89)、コカイン及びアンフェタミン調節転写物(鎖A)(配列番号90)、プロタキニン-1(配列番号91)、プロタキニン-1(配列番号92)、オキシトシン-ニューロフィジン1(配列番号93)、オキシトシン-ニューロフィジン1の20~28位であるオキシトシン(配列番号94)、ソマトスタチン(配列番号95)、ミオシン軽鎖キナーゼ、緑色蛍光タンパク質、カルモジュリンキメラ(鎖A)(配列番号96)、遺伝的にコードされた緑色カルシウム指示薬NTnC(鎖A)(配列番号97)、カルシウム指示薬TN-XXL(配列番号98)、BRETTベースの自動発光性カルシウム指示薬(配列番号99)、カルシウム指示薬タンパク質OeNL(Ca²⁺)-18u(配列番号100)、GCaMP6m(配列番号101)、GCaMP6s(配列番号102)、GCaMP6f(配列番号103)、チャネロプシン1(配列番号104及び105)、チャネルロドプシン-2(配列番号106及び107)、CRISPR関連タンパク質(Cas)(配列番号108)、Cas9(配列番号109)、CRISPR関連エンドヌクレアーゼCpf1(配列番号110)、リボヌクレアーゼ4(配列番号111)、デオキシリボヌクレアーゼII β (配列番号112)、ナトリウムチャネルタンパク質タイプ1サブユニット α (配列番号113)、カリウム電位依存性チャネルサブファミリーKQTメンバー2(配列番号114)、及び電位依存性L型カルシウムチャネルサブユニット α -1C(配列番号115)である。

【図22-9】本開示を補足する配列。配列は、エンハンサーGrik1__enhGad2-1(eAi12.0、MGT__E31)(配列番号1及び42)、エンハンサーGrik1__enhGad2-2(eAi13.0、MGT__E65)(配列番号2)、エンハンサーmscRE5(eAi4.0、MGT__E5)(配列番号3)、エンハンサーmscRE8(eAi5.0、MGT__E8)(配列番号4)、エンハンサーeHGT__079h(eAi115.0)(配列番号5)、エンハンサーeHGT__082h(eAi116.0)(配列番号6)、エンハンサーeHGT__086h(eAi117.0)(配列番号7)、エンハンサーeHGT__128h(eAi119.0)(配列番号8)、エンハンサーeHGT__140h(eAi120.0)(配列番号9)、エンハンサーeHGT__023h(eAi104.0)(配列番号10)、エンハンサーeHGT__359h(配列番号11)、エンハンサーeHGT__019h(eAi101.0)(配列番号12)、エンハンサーeHGT__064h(eAi110.0)(配列番号13)、エンハンサーeHGT__022h(eAi103.0)(配列番号14)、エンハンサーeHGT__022m(eAi102.0)(配列番号15)、エンハンサーeHGT__017h(eAi100.0)(配列番号16)、エンハンサーeHGT__017m(配列番号17)、hsA2(配列番号18)、 β -グロビン最小プロモーター(pBGmin/

10

20

30

40

50

minBGlobin/minBGprom) (配列番号19)、minCMVプロモーター (配列番号20)、変異minCMVプロモーター (SacI RE部位除去) (配列番号21)、minRhoプロモーター (配列番号22)、minRho*プロモーター (配列番号23)、Hsp68最小プロモーター (proHSP68) (配列番号24)、SYFP2 (配列番号25)、EGFP (配列番号26)、最適化Flpリコンビナーゼ (FlpO) (配列番号27)、改良型Creリコンビナーゼ (iCre) (配列番号28)、SP10インスレーター (SP10ins) (配列番号29)、3xSP10ins (配列番号30)、WPRE3 (配列番号31)、BGHpA (配列番号32)、P2A (配列番号33)、T2A (配列番号34)、E2A (配列番号35)、F2A (配列番号36)、例示的なプラスミドバックボーン1-左ITR (配列番号124)、例示的なプラスミドバックボーン1-右ITR (配列番号125)、例示的なプラスミドバックボーン2-左ITR (配列番号126)、例示的なプラスミドバックボーン2-右ITR (配列番号127)、PHP.eBカプシド (配列番号37)、AAV9 VP1カプシドタンパク質 (配列番号38)、tTA2 (配列番号39)、プラスミドバックボーン1 (配列番号40)、プラスミドバックボーン2 (配列番号41)、AiP1146 (T502-047、vAi30.0) (配列番号43)、AiP1113 (T502-053、vAi30.1) (配列番号44)、AiP1147 (T502-048、vAi31.0) (配列番号45)、AiP989 (TG989 vAi11.0、) (配列番号46)、AiP1013 (TG1013、vAi12.0) (配列番号47)、AiP1012 (TG1012、vAi14.0) (配列番号48)、CN1525 (vAi115.0) (配列番号49)、CN1528 (vAi116.0) (配列番号50)、CN1532 (vAi117.0) (配列番号51)、CN1621 (vAi119.0) (配列番号52)、CN1633 (vAi120.0) (配列番号53)、CN1259 (vAi104.0) (配列番号54)、CN2045 (配列番号55)、CN1255 (vAi101.0) (配列番号56)、CN1408 (vAi110.0) (配列番号57)、CN1258 (vAi103.0) (配列番号58)、CN1279 (vAi102.0) (配列番号59)、CN1253 (vAi100.0) (配列番号60)、CN1274 (配列番号61)、ラクターゼ (配列番号62)、リパーゼ (配列番号63)、ヘリカーゼ (配列番号64)、アミラーゼ (配列番号65)、 α -グルコシダーゼ (配列番号66)、転写因子SP1 (配列番号67)、転写因子AP-1 (配列番号68)、熱ショック因子タンパク質1 (配列番号69)、CCAAT/エンハンサー結合タンパク質 (C/EBP) β アイソフォームa (配列番号70)、44105 (配列番号71)、トランスフォーミング増殖因子受容体 β 1 (配列番号72)、血小板由来成長因子受容体 (配列番号73)、上皮増殖因子受容体 (配列番号74)、血管内皮増殖因子受容体 (配列番号75)、インターロイキン8受容体 α (配列番号76)、カベオリン (配列番号77)、ダイナミン (配列番号78)、クラスリン重鎖1アイソフォーム1 (配列番号79)、クラスリン重鎖2アイソフォーム1 (配列番号80)、クラスリン軽鎖Aアイソフォームa (配列番号81)、クラスリン軽鎖Bアイソフォームa (配列番号82)、Ras関連タンパク質Rab-4Aアイソフォーム1 (配列番号83)、Ras関連タンパク質Rab-11A、UniProtKB/Swiss-Prot:P62491.3: (配列番号84)、血小板由来成長因子 (配列番号85)、トランスフォーミング増殖因子- β 3 (配列番号86)、神経成長因子 (配列番号87)、上皮増殖因子 (EGF) (配列番号88)、GTPアーゼHRas (配列番号89)、コカイン及びアンフェタミン調節転写物 (鎖A) (配列番号90)、プロタキニン-1 (配列番号91)、プロタキニン-1 (配列番号92)、オキシトシン-ニューロフィジン1 (配列番号93)、オキシトシン-ニューロフィジン1の20~28位であるオキシトシン (配列番号94)、ソマトスタチン (配列番号95)、ミオシン軽鎖キナーゼ、緑色蛍光タンパク質、カルモジュリンキメラ (鎖A) (配列番号96)、遺伝的にコードされた緑色カルシウム指示薬NTnC (鎖A) (配列番号97)、カルシウム指示薬TN-XXL (配列番号98)、BREベースの自動発光性カルシウム指示薬 (配列番号99)、カルシウム指示薬タンパク

10

20

30

40

50

質OeNL (Ca²⁺) - 18u (配列番号100)、GCAMP6m (配列番号101)、GCAMP6s (配列番号102)、GCAMP6f (配列番号103)、チャネルロブシン1 (配列番号104及び105)、チャネルロブシン-2 (配列番号106及び107)、CRISPR関連タンパク質(Cas) (配列番号108)、Cas9 (配列番号109)、CRISPR関連エンドヌクレアーゼCpf1 (配列番号110)、リボヌクレアーゼ4 (配列番号111)、デオキシリボヌクレアーゼIIβ (配列番号112)、ナトリウムチャネルタンパク質タイプ1サブユニットα (配列番号113)、カリウム電位依存性チャネルサブファミリーKQTメンバー2 (配列番号114)、及び電位依存性L型カルシウムチャネルサブユニットα-1C (配列番号115)である。

【図22-10】本開示を補足する配列。配列は、エンハンサーGrik1__enhGad2-1 (eAi12.0、MGT__E31) (配列番号1及び42)、エンハンサーGrik1__enhGad2-2 (eAi13.0、MGT__E65) (配列番号2)、エンハンサーmscRE5 (eAi4.0、MGT__E5) (配列番号3)、エンハンサーmscRE8 (eAi5.0、MGT__E8) (配列番号4)、エンハンサーeHGT__079h (eAi115.0) (配列番号5)、エンハンサーeHGT__082h (eAi116.0) (配列番号6)、エンハンサーeHGT__086h (eAi117.0) (配列番号7)、エンハンサーeHGT__128h (eAi119.0) (配列番号8)、エンハンサーeHGT__140h (eAi120.0) (配列番号9)、エンハンサーeHGT__023h (eAi104.0) (配列番号10)、エンハンサーeHGT__359h (配列番号11)、エンハンサーeHGT__019h (eAi101.0) (配列番号12)、エンハンサーeHGT__064h (eAi110.0) (配列番号13)、エンハンサーeHGT__022h (eAi103.0) (配列番号14)、エンハンサーeHGT__022m (eAi102.0) (配列番号15)、エンハンサーeHGT__017h (eAi100.0) (配列番号16)、エンハンサーeHGT__017m (配列番号17)、hsA2 (配列番号18)、β-グロビン最小プロモーター (pBGmin/minBGlobin/minBGprom) (配列番号19)、minCMVプロモーター (配列番号20)、変異minCMVプロモーター (SacI RE部位除去) (配列番号21)、minRhoプロモーター (配列番号22)、minRho*プロモーター (配列番号23)、Hsp68最小プロモーター (proHSP68) (配列番号24)、SYFP2 (配列番号25)、EGFP (配列番号26)、最適化Flpリコンビナーゼ (FlpO) (配列番号27)、改良型Creリコンビナーゼ (iCre) (配列番号28)、SP10インスレーター (SP10ins) (配列番号29)、3xSP10ins (配列番号30)、WPRE3 (配列番号31)、BGHpA (配列番号32)、P2A (配列番号33)、T2A (配列番号34)、E2A (配列番号35)、F2A (配列番号36)、例示的なプラスミドバックボーン1-左ITR (配列番号124)、例示的なプラスミドバックボーン1-右ITR (配列番号125)、例示的なプラスミドバックボーン2-左ITR (配列番号126)、例示的なプラスミドバックボーン2-右ITR (配列番号127)、PHP.eBカプシド (配列番号37)、AAV9 VP1カプシドタンパク質 (配列番号38)、tTA2 (配列番号39)、プラスミドバックボーン1 (配列番号40)、プラスミドバックボーン2 (配列番号41)、AiP1146 (T502-047、vAi30.0) (配列番号43)、AiP1113 (T502-053、vAi30.1) (配列番号44)、AiP1147 (T502-048、vAi31.0) (配列番号45)、AiP989 (TG989 vAi11.0、) (配列番号46)、AiP1013 (TG1013、vAi12.0) (配列番号47)、AiP1012 (TG1012、vAi14.0) (配列番号48)、CN1525 (vAi115.0) (配列番号49)、CN1528 (vAi116.0) (配列番号50)、CN1532 (vAi117.0) (配列番号51)、CN1621 (vAi119.0) (配列番号52)、CN1633 (vAi120.0) (配列番号53)、CN1259 (vAi104.0) (配列番号54)、CN2045 (配列番号55)、CN1255 (vAi101.0) (配列番号56)、CN1408 (vAi110.0) (配列番号57)である。

10

20

30

40

50

号57)、CN1258(vAi103.0)(配列番号58)、CN1279(vAi102.0)(配列番号59)、CN1253(vAi100.0)(配列番号60)、CN1274(配列番号61)、ラクターゼ(配列番号62)、リパーゼ(配列番号63)、ヘリカーゼ(配列番号64)、アミラーゼ(配列番号65)、 α -グルコシダーゼ(配列番号66)、転写因子SP1(配列番号67)、転写因子AP-1(配列番号68)、熱ショック因子タンパク質1(配列番号69)、CCAAT/エンハンサー結合タンパク質(C/EBP) β アイソフォームa(配列番号70)、44105(配列番号71)、トランスフォーミング増殖因子受容体 β 1(配列番号72)、血小板由来成長因子受容体(配列番号73)、上皮増殖因子受容体(配列番号74)、血管内皮増殖因子受容体(配列番号75)、インターロイキン8受容体 α (配列番号76)、カベオリン(配列番号77)、ダイナミン(配列番号78)、クラスリン重鎖1アイソフォーム1(配列番号79)、クラスリン重鎖2アイソフォーム1(配列番号80)、クラスリン軽鎖Aアイソフォームa(配列番号81)、クラスリン軽鎖Bアイソフォームa(配列番号82)、Ras関連タンパク質Rab-4Aアイソフォーム1(配列番号83)、Ras関連タンパク質Rab-11A、UniProtKB/Swiss-Prot:P62491.3:(配列番号84)、血小板由来成長因子(配列番号85)、トランスフォーミング増殖因子- β 3(配列番号86)、神経成長因子(配列番号87)、上皮増殖因子(EGF)(配列番号88)、GTPアーゼHRas(配列番号89)、コカイン及びアンフェタミン調節転写物(鎖A)(配列番号90)、プロタキニン-1(配列番号91)、プロタキニン-1(配列番号92)、オキシトシン-ニューロフィジン1(配列番号93)、オキシトシン-ニューロフィジン1の20~28位であるオキシトシン(配列番号94)、ソマトスタチン(配列番号95)、ミオシン軽鎖キナーゼ、緑色蛍光タンパク質、カルモジュリンキメラ(鎖A)(配列番号96)、遺伝的にコードされた緑色カルシウム指示薬NTnC(鎖A)(配列番号97)、カルシウム指示薬TN-XXL(配列番号98)、BRETベースの自動発光性カルシウム指示薬(配列番号99)、カルシウム指示薬タンパク質OeNL(Ca²⁺)-18u(配列番号100)、GCaMP6m(配列番号101)、GCaMP6s(配列番号102)、GCaMP6f(配列番号103)、チャネルロブシン1(配列番号104及び105)、チャネルロブシン-2(配列番号106及び107)、CRISPR関連タンパク質(Cas)(配列番号108)、Cas9(配列番号109)、CRISPR関連エンドヌクレアーゼCpf1(配列番号110)、リボヌクレアーゼ4(配列番号111)、デオキシリボヌクレアーゼII β (配列番号112)、ナトリウムチャネルタンパク質タイプ1サブユニット α (配列番号113)、カリウム電位依存性チャネルサブファミリーKQTメンバー2(配列番号114)、及び電位依存性L型カルシウムチャネルサブユニット α -1C(配列番号115)である。

【図22-11】本開示を補足する配列。配列は、エンハンサーGrik1__enhGad2-1(eAi12.0、MGT__E31)(配列番号1及び42)、エンハンサーGrik1__enhGad2-2(eAi13.0、MGT__E65)(配列番号2)、エンハンサーmscRE5(eAi4.0、MGT__E5)(配列番号3)、エンハンサーmscRE8(eAi5.0、MGT__E8)(配列番号4)、エンハンサーeHGT__079h(eAi115.0)(配列番号5)、エンハンサーeHGT__082h(eAi116.0)(配列番号6)、エンハンサーeHGT__086h(eAi117.0)(配列番号7)、エンハンサーeHGT__128h(eAi119.0)(配列番号8)、エンハンサーeHGT__140h(eAi120.0)(配列番号9)、エンハンサーeHGT__023h(eAi104.0)(配列番号10)、エンハンサーeHGT__359h(配列番号11)、エンハンサーeHGT__019h(eAi101.0)(配列番号12)、エンハンサーeHGT__064h(eAi110.0)(配列番号13)、エンハンサーeHGT__022h(eAi103.0)(配列番号14)、エンハンサーeHGT__022m(eAi102.0)(配列番号15)、エンハンサーeHGT__017h(eAi100.0)(配列番号16)、エンハンサーeHGT__017m(配列番号17)、hsA2(配列番号18)、 β -グロビン最小プロモーター(pBGmin

10

20

30

40

50

／minBGlobin／minBGprom) (配列番号19)、minCMVプロモーター (配列番号20)、変異minCMVプロモーター (SacI RE部位除去) (配列番号21)、minRhoプロモーター (配列番号22)、minRho*プロモーター (配列番号23)、Hsp68最小プロモーター (proHSP68) (配列番号24)、SYFP2 (配列番号25)、EGFP (配列番号26)、最適化Flpリコンビナーゼ (FlpO) (配列番号27)、改良型Creリコンビナーゼ (iCre) (配列番号28)、SP10インスレーター (SP10ins) (配列番号29)、3xSP10ins (配列番号30)、WPRE3 (配列番号31)、BGHpA (配列番号32)、P2A (配列番号33)、T2A (配列番号34)、E2A (配列番号35)、F2A (配列番号36)、例示的なプラスミドバックボーン1-左ITR (配列番号124)、例示的なプラスミドバックボーン1-右ITR (配列番号125)、例示的なプラスミドバックボーン2-左ITR (配列番号126)、例示的なプラスミドバックボーン2-右ITR (配列番号127)、PHP.eBカプシド (配列番号37)、AAV9 VP1カプシドタンパク質 (配列番号38)、tTA2 (配列番号39)、プラスミドバックボーン1 (配列番号40)、プラスミドバックボーン2 (配列番号41)、AiP1146 (T502-047、vAi30.0) (配列番号43)、AiP1113 (T502-053、vAi30.1) (配列番号44)、AiP1147 (T502-048、vAi31.0) (配列番号45)、AiP989 (TG989 vAi11.0、) (配列番号46)、AiP1013 (TG1013、vAi12.0) (配列番号47)、AiP1012 (TG1012、vAi14.0) (配列番号48)、CN1525 (vAi115.0) (配列番号49)、CN1528 (vAi116.0) (配列番号50)、CN1532 (vAi117.0) (配列番号51)、CN1621 (vAi119.0) (配列番号52)、CN1633 (vAi120.0) (配列番号53)、CN1259 (vAi104.0) (配列番号54)、CN2045 (配列番号55)、CN1255 (vAi101.0) (配列番号56)、CN1408 (vAi110.0) (配列番号57)、CN1258 (vAi103.0) (配列番号58)、CN1279 (vAi102.0) (配列番号59)、CN1253 (vAi100.0) (配列番号60)、CN1274 (配列番号61)、ラクターゼ (配列番号62)、リパーゼ (配列番号63)、ヘリカーゼ (配列番号64)、アミラーゼ (配列番号65)、 α -グルコシダーゼ (配列番号66)、転写因子SP1 (配列番号67)、転写因子AP-1 (配列番号68)、熱ショック因子タンパク質1 (配列番号69)、CCAAT/エンハンサー結合タンパク質 (C/EBP) β アイソフォームa (配列番号70)、44105 (配列番号71)、トランスフォーミング増殖因子受容体 β 1 (配列番号72)、血小板由来成長因子受容体 (配列番号73)、上皮増殖因子受容体 (配列番号74)、血管内皮増殖因子受容体 (配列番号75)、インターロイキン8受容体 α (配列番号76)、カベオリン (配列番号77)、ダイナミン (配列番号78)、クラスリン重鎖1アイソフォーム1 (配列番号79)、クラスリン重鎖2アイソフォーム1 (配列番号80)、クラスリン軽鎖Aアイソフォームa (配列番号81)、クラスリン軽鎖Bアイソフォームa (配列番号82)、Ras関連タンパク質Rab-4Aアイソフォーム1 (配列番号83)、Ras関連タンパク質Rab-11A、UniProtKB/Swiss-Prot:P62491.3: (配列番号84)、血小板由来成長因子 (配列番号85)、トランスフォーミング増殖因子- β 3 (配列番号86)、神経成長因子 (配列番号87)、上皮増殖因子 (EGF) (配列番号88)、GTPアーゼHRas (配列番号89)、コカイン及びアンフェタミン調節転写物 (鎖A) (配列番号90)、プロタキニン-1 (配列番号91)、プロタキニン-1 (配列番号92)、オキシトシン-ニューロフィジン1 (配列番号93)、オキシトシン-ニューロフィジン1の20~28位であるオキシトシン (配列番号94)、ソマトスタチン (配列番号95)、ミオシン軽鎖キナーゼ、緑色蛍光タンパク質、カルモジュリンキメラ (鎖A) (配列番号96)、遺伝的にコードされた緑色カルシウム指示薬NTnC (鎖A) (配列番号97)、カルシウム指示薬TN-XXL (配列番号98)、BRETベースの自動発光性カルシウム指示薬 (配列番号99)、カルシウム指示薬タンパ

10

20

30

40

50

ク質OeNL (Ca²⁺) - 18u (配列番号100)、GCAMP6m (配列番号101)、GCAMP6s (配列番号102)、GCAMP6f (配列番号103)、チャネルロブシン1 (配列番号104及び105)、チャネルロブシン-2 (配列番号106及び107)、CRISPR関連タンパク質(Cas) (配列番号108)、Cas9 (配列番号109)、CRISPR関連エンドヌクレアーゼCpf1 (配列番号110)、リボヌクレアーゼ4 (配列番号111)、デオキシリボヌクレアーゼIIβ (配列番号112)、ナトリウムチャネルタンパク質タイプ1サブユニットα (配列番号113)、カリウム電位依存性チャネルサブファミリーKQTメンバー2 (配列番号114)、及び電位依存性L型カルシウムチャネルサブユニットα-1C (配列番号115)である。

【図22-12】本開示を補足する配列。配列は、エンハンサーGrik1__enhGad2-1 (eAi12.0、MGT__E31) (配列番号1及び42)、エンハンサーGrik1__enhGad2-2 (eAi13.0、MGT__E65) (配列番号2)、エンハンサーmscRE5 (eAi4.0、MGT__E5) (配列番号3)、エンハンサーmscRE8 (eAi5.0、MGT__E8) (配列番号4)、エンハンサーeHGT__079h (eAi115.0) (配列番号5)、エンハンサーeHGT__082h (eAi116.0) (配列番号6)、エンハンサーeHGT__086h (eAi117.0) (配列番号7)、エンハンサーeHGT__128h (eAi119.0) (配列番号8)、エンハンサーeHGT__140h (eAi120.0) (配列番号9)、エンハンサーeHGT__023h (eAi104.0) (配列番号10)、エンハンサーeHGT__359h (配列番号11)、エンハンサーeHGT__019h (eAi101.0) (配列番号12)、エンハンサーeHGT__064h (eAi110.0) (配列番号13)、エンハンサーeHGT__022h (eAi103.0) (配列番号14)、エンハンサーeHGT__022m (eAi102.0) (配列番号15)、エンハンサーeHGT__017h (eAi100.0) (配列番号16)、エンハンサーeHGT__017m (配列番号17)、hsA2 (配列番号18)、β-グロビン最小プロモーター (pBGmin/minBGlobin/minBGprom) (配列番号19)、minCMVプロモーター (配列番号20)、変異minCMVプロモーター (SacI RE部位除去) (配列番号21)、minRhoプロモーター (配列番号22)、minRho*プロモーター (配列番号23)、Hsp68最小プロモーター (proHSP68) (配列番号24)、SYFP2 (配列番号25)、EGFP (配列番号26)、最適化Flpリコンビナーゼ (FlpO) (配列番号27)、改良型Creリコンビナーゼ (iCre) (配列番号28)、SP10インスレーター (SP10ins) (配列番号29)、3xSP10ins (配列番号30)、WPRE3 (配列番号31)、BGHpA (配列番号32)、P2A (配列番号33)、T2A (配列番号34)、E2A (配列番号35)、F2A (配列番号36)、例示的なプラスミドバックボーン1-左ITR (配列番号124)、例示的なプラスミドバックボーン1-右ITR (配列番号125)、例示的なプラスミドバックボーン2-左ITR (配列番号126)、例示的なプラスミドバックボーン2-右ITR (配列番号127)、PHP.eBカプシド (配列番号37)、AAV9 VP1カプシドタンパク質 (配列番号38)、tTA2 (配列番号39)、プラスミドバックボーン1 (配列番号40)、プラスミドバックボーン2 (配列番号41)、AiP1146 (T502-047、vAi30.0) (配列番号43)、AiP1113 (T502-053、vAi30.1) (配列番号44)、AiP1147 (T502-048、vAi31.0) (配列番号45)、AiP989 (TG989 vAi11.0、) (配列番号46)、AiP1013 (TG1013、vAi12.0) (配列番号47)、AiP1012 (TG1012、vAi14.0) (配列番号48)、CN1525 (vAi115.0) (配列番号49)、CN1528 (vAi116.0) (配列番号50)、CN1532 (vAi117.0) (配列番号51)、CN1621 (vAi119.0) (配列番号52)、CN1633 (vAi120.0) (配列番号53)、CN1259 (vAi104.0) (配列番号54)、CN2045 (配列番号55)、CN1255 (vAi101.0) (配列番号56)、CN1408 (vAi110.0) (配列番

10

20

30

40

50

号57)、CN1258(vAi103.0)(配列番号58)、CN1279(vAi102.0)(配列番号59)、CN1253(vAi100.0)(配列番号60)、CN1274(配列番号61)、ラクターゼ(配列番号62)、リパーゼ(配列番号63)、ヘリカーゼ(配列番号64)、アミラーゼ(配列番号65)、 α -グルコシダーゼ(配列番号66)、転写因子SP1(配列番号67)、転写因子AP-1(配列番号68)、熱ショック因子タンパク質1(配列番号69)、CCAAT/エンハンサー結合タンパク質(C/EBP) β アイソフォームa(配列番号70)、44105(配列番号71)、トランスフォーミング増殖因子受容体 β 1(配列番号72)、血小板由来成長因子受容体(配列番号73)、上皮増殖因子受容体(配列番号74)、血管内皮増殖因子受容体(配列番号75)、インターロイキン8受容体 α (配列番号76)、カベオリン(配列番号77)、ダイナミン(配列番号78)、クラスリン重鎖1アイソフォーム1(配列番号79)、クラスリン重鎖2アイソフォーム1(配列番号80)、クラスリン軽鎖Aアイソフォームa(配列番号81)、クラスリン軽鎖Bアイソフォームa(配列番号82)、Ras関連タンパク質Rab-4Aアイソフォーム1(配列番号83)、Ras関連タンパク質Rab-11A、UniProtKB/Swiss-Prot:P62491.3:(配列番号84)、血小板由来成長因子(配列番号85)、トランスフォーミング増殖因子- β 3(配列番号86)、神経成長因子(配列番号87)、上皮増殖因子(EGF)(配列番号88)、GTPアーゼHRas(配列番号89)、コカイン及びアンフェタミン調節転写物(鎖A)(配列番号90)、プロタキニン-1(配列番号91)、プロタキニン-1(配列番号92)、オキシトシン-ニューロフィジン1(配列番号93)、オキシトシン-ニューロフィジン1の20~28位であるオキシトシン(配列番号94)、ソマトスタチン(配列番号95)、ミオシン軽鎖キナーゼ、緑色蛍光タンパク質、カルモジュリンキメラ(鎖A)(配列番号96)、遺伝的にコードされた緑色カルシウム指示薬NTnC(鎖A)(配列番号97)、カルシウム指示薬TN-XXL(配列番号98)、BRETベースの自動発光性カルシウム指示薬(配列番号99)、カルシウム指示薬タンパク質OeNL(Ca²⁺)-18u(配列番号100)、GCaMP6m(配列番号101)、GCaMP6s(配列番号102)、GCaMP6f(配列番号103)、チャネルロブシン1(配列番号104及び105)、チャネルロブシン-2(配列番号106及び107)、CRISPR関連タンパク質(Cas)(配列番号108)、Cas9(配列番号109)、CRISPR関連エンドヌクレアーゼCpf1(配列番号110)、リボヌクレアーゼ4(配列番号111)、デオキシリボヌクレアーゼII β (配列番号112)、ナトリウムチャネルタンパク質タイプ1サブユニット α (配列番号113)、カリウム電位依存性チャネルサブファミリーKQTメンバー2(配列番号114)、及び電位依存性L型カルシウムチャネルサブユニット α -1C(配列番号115)である。

【図22-13】本開示を補足する配列。配列は、エンハンサーGrik1__enhGad2-1(eAi12.0、MGT__E31)(配列番号1及び42)、エンハンサーGrik1__enhGad2-2(eAi13.0、MGT__E65)(配列番号2)、エンハンサーmscRE5(eAi4.0、MGT__E5)(配列番号3)、エンハンサーmscRE8(eAi5.0、MGT__E8)(配列番号4)、エンハンサーeHGT__079h(eAi115.0)(配列番号5)、エンハンサーeHGT__082h(eAi116.0)(配列番号6)、エンハンサーeHGT__086h(eAi117.0)(配列番号7)、エンハンサーeHGT__128h(eAi119.0)(配列番号8)、エンハンサーeHGT__140h(eAi120.0)(配列番号9)、エンハンサーeHGT__023h(eAi104.0)(配列番号10)、エンハンサーeHGT__359h(配列番号11)、エンハンサーeHGT__019h(eAi101.0)(配列番号12)、エンハンサーeHGT__064h(eAi110.0)(配列番号13)、エンハンサーeHGT__022h(eAi103.0)(配列番号14)、エンハンサーeHGT__022m(eAi102.0)(配列番号15)、エンハンサーeHGT__017h(eAi100.0)(配列番号16)、エンハンサーeHGT__017m(配列番号17)、hsA2(配列番号18)、 β -グロビン最小プロモーター(pBGmin

10

20

30

40

50

/minBGlobin/minBGprom) (配列番号19)、minCMVプロモーター (配列番号20)、変異minCMVプロモーター (SacI RE部位除去) (配列番号21)、minRhoプロモーター (配列番号22)、minRho*プロモーター (配列番号23)、Hsp68最小プロモーター (proHSP68) (配列番号24)、SYFP2 (配列番号25)、EGFP (配列番号26)、最適化Flpリコンビナーゼ (FlpO) (配列番号27)、改良型Creリコンビナーゼ (iCre) (配列番号28)、SP10インスレーター (SP10ins) (配列番号29)、3xSP10ins (配列番号30)、WPRE3 (配列番号31)、BGHpA (配列番号32)、P2A (配列番号33)、T2A (配列番号34)、E2A (配列番号35)、F2A (配列番号36)、例示的なプラスミドバックボーン1-左ITR (配列番号124)、例示的なプラスミドバックボーン1-右ITR (配列番号125)、例示的なプラスミドバックボーン2-左ITR (配列番号126)、例示的なプラスミドバックボーン2-右ITR (配列番号127)、PHP.eBカプシド (配列番号37)、AAV9 VP1カプシドタンパク質 (配列番号38)、tTA2 (配列番号39)、プラスミドバックボーン1 (配列番号40)、プラスミドバックボーン2 (配列番号41)、AiP1146 (T502-047、vAi30.0) (配列番号43)、AiP1113 (T502-053、vAi30.1) (配列番号44)、AiP1147 (T502-048、vAi31.0) (配列番号45)、AiP989 (TG989 vAi11.0、) (配列番号46)、AiP1013 (TG1013、vAi12.0) (配列番号47)、AiP1012 (TG1012、vAi14.0) (配列番号48)、CN1525 (vAi115.0) (配列番号49)、CN1528 (vAi116.0) (配列番号50)、CN1532 (vAi117.0) (配列番号51)、CN1621 (vAi119.0) (配列番号52)、CN1633 (vAi120.0) (配列番号53)、CN1259 (vAi104.0) (配列番号54)、CN2045 (配列番号55)、CN1255 (vAi101.0) (配列番号56)、CN1408 (vAi110.0) (配列番号57)、CN1258 (vAi103.0) (配列番号58)、CN1279 (vAi102.0) (配列番号59)、CN1253 (vAi100.0) (配列番号60)、CN1274 (配列番号61)、ラクターゼ (配列番号62)、リパーゼ (配列番号63)、ヘリカーゼ (配列番号64)、アミラーゼ (配列番号65)、 α -グルコシダーゼ (配列番号66)、転写因子SP1 (配列番号67)、転写因子AP-1 (配列番号68)、熱ショック因子タンパク質1 (配列番号69)、CCAAT/エンハンサー結合タンパク質 (C/EBP) β アイソフォームa (配列番号70)、44105 (配列番号71)、トランスフォーミング増殖因子受容体 β 1 (配列番号72)、血小板由来成長因子受容体 (配列番号73)、上皮増殖因子受容体 (配列番号74)、血管内皮増殖因子受容体 (配列番号75)、インターロイキン8受容体 α (配列番号76)、カベオリン (配列番号77)、ダイナミン (配列番号78)、クラスリン重鎖1アイソフォーム1 (配列番号79)、クラスリン重鎖2アイソフォーム1 (配列番号80)、クラスリン軽鎖Aアイソフォームa (配列番号81)、クラスリン軽鎖Bアイソフォームa (配列番号82)、Ras関連タンパク質Rab-4Aアイソフォーム1 (配列番号83)、Ras関連タンパク質Rab-11A、UniProtKB/Swiss-Prot:P62491.3: (配列番号84)、血小板由来成長因子 (配列番号85)、トランスフォーミング増殖因子- β 3 (配列番号86)、神経成長因子 (配列番号87)、上皮増殖因子 (EGF) (配列番号88)、GTPアーゼHRas (配列番号89)、コカイン及びアンフェタミン調節転写物 (鎖A) (配列番号90)、プロタキニン-1 (配列番号91)、プロタキニン-1 (配列番号92)、オキシトシン-ニューロフィジン1 (配列番号93)、オキシトシン-ニューロフィジン1の20~28位であるオキシトシン (配列番号94)、ソマトスタチン (配列番号95)、ミオシン軽鎖キナーゼ、緑色蛍光タンパク質、カルモジュリンキメラ (鎖A) (配列番号96)、遺伝的にコードされた緑色カルシウム指示薬NTnC (鎖A) (配列番号97)、カルシウム指示薬TN-XXL (配列番号98)、BRETベースの自動発光性カルシウム指示薬 (配列番号99)、カルシウム指示薬タンパ

10

20

30

40

50

ク質OeNL (Ca²⁺) - 18u (配列番号100)、GCAMP6m (配列番号101)、GCAMP6s (配列番号102)、GCAMP6f (配列番号103)、チャネルロブシン1 (配列番号104及び105)、チャネルロブシン-2 (配列番号106及び107)、CRISPR関連タンパク質(Cas) (配列番号108)、Cas9 (配列番号109)、CRISPR関連エンドヌクレアーゼCpf1 (配列番号110)、リボヌクレアーゼ4 (配列番号111)、デオキシリボヌクレアーゼIIβ (配列番号112)、ナトリウムチャネルタンパク質タイプ1サブユニットα (配列番号113)、カリウム電位依存性チャネルサブファミリーKQTメンバー2 (配列番号114)、及び電位依存性L型カルシウムチャネルサブユニットα-1C (配列番号115)である。

【図22-14】本開示を補足する配列。配列は、エンハンサーGrik1__enhGad2-1 (eAi12.0、MGT__E31) (配列番号1及び42)、エンハンサーGrik1__enhGad2-2 (eAi13.0、MGT__E65) (配列番号2)、エンハンサーmscRE5 (eAi4.0、MGT__E5) (配列番号3)、エンハンサーmscRE8 (eAi5.0、MGT__E8) (配列番号4)、エンハンサーeHGT__079h (eAi115.0) (配列番号5)、エンハンサーeHGT__082h (eAi116.0) (配列番号6)、エンハンサーeHGT__086h (eAi117.0) (配列番号7)、エンハンサーeHGT__128h (eAi119.0) (配列番号8)、エンハンサーeHGT__140h (eAi120.0) (配列番号9)、エンハンサーeHGT__023h (eAi104.0) (配列番号10)、エンハンサーeHGT__359h (配列番号11)、エンハンサーeHGT__019h (eAi101.0) (配列番号12)、エンハンサーeHGT__064h (eAi110.0) (配列番号13)、エンハンサーeHGT__022h (eAi103.0) (配列番号14)、エンハンサーeHGT__022m (eAi102.0) (配列番号15)、エンハンサーeHGT__017h (eAi100.0) (配列番号16)、エンハンサーeHGT__017m (配列番号17)、hsA2 (配列番号18)、β-グロビン最小プロモーター (pBGmin/minBGlobin/minBGprom) (配列番号19)、minCMVプロモーター (配列番号20)、変異minCMVプロモーター (SacI RE部位除去) (配列番号21)、minRhoプロモーター (配列番号22)、minRho*プロモーター (配列番号23)、Hsp68最小プロモーター (proHSP68) (配列番号24)、SYFP2 (配列番号25)、EGFP (配列番号26)、最適化Flpリコンビナーゼ (FlpO) (配列番号27)、改良型Creリコンビナーゼ (iCre) (配列番号28)、SP10インスレーター (SP10ins) (配列番号29)、3xSP10ins (配列番号30)、WPRE3 (配列番号31)、BGHpA (配列番号32)、P2A (配列番号33)、T2A (配列番号34)、E2A (配列番号35)、F2A (配列番号36)、例示的なプラスミドバックボーン1-左ITR (配列番号124)、例示的なプラスミドバックボーン1-右ITR (配列番号125)、例示的なプラスミドバックボーン2-左ITR (配列番号126)、例示的なプラスミドバックボーン2-右ITR (配列番号127)、PHP.eBカプシド (配列番号37)、AAV9 VP1カプシドタンパク質 (配列番号38)、tTA2 (配列番号39)、プラスミドバックボーン1 (配列番号40)、プラスミドバックボーン2 (配列番号41)、AiP1146 (T502-047、vAi30.0) (配列番号43)、AiP1113 (T502-053、vAi30.1) (配列番号44)、AiP1147 (T502-048、vAi31.0) (配列番号45)、AiP989 (TG989 vAi11.0、) (配列番号46)、AiP1013 (TG1013、vAi12.0) (配列番号47)、AiP1012 (TG1012、vAi14.0) (配列番号48)、CN1525 (vAi115.0) (配列番号49)、CN1528 (vAi116.0) (配列番号50)、CN1532 (vAi117.0) (配列番号51)、CN1621 (vAi119.0) (配列番号52)、CN1633 (vAi120.0) (配列番号53)、CN1259 (vAi104.0) (配列番号54)、CN2045 (配列番号55)、CN1255 (vAi101.0) (配列番号56)、CN1408 (vAi110.0) (配列番号57)である。

10

20

30

40

50

号57)、CN1258(vAi103.0)(配列番号58)、CN1279(vAi102.0)(配列番号59)、CN1253(vAi100.0)(配列番号60)、CN1274(配列番号61)、ラクターゼ(配列番号62)、リパーゼ(配列番号63)、ヘリカーゼ(配列番号64)、アミラーゼ(配列番号65)、 α -グルコシダーゼ(配列番号66)、転写因子SP1(配列番号67)、転写因子AP-1(配列番号68)、熱ショック因子タンパク質1(配列番号69)、CCAAT/エンハンサー結合タンパク質(C/EBP) β アイソフォームa(配列番号70)、44105(配列番号71)、トランスフォーミング増殖因子受容体 β 1(配列番号72)、血小板由来成長因子受容体(配列番号73)、上皮増殖因子受容体(配列番号74)、血管内皮増殖因子受容体(配列番号75)、インターロイキン8受容体 α (配列番号76)、カベオリン(配列番号77)、ダイナミン(配列番号78)、クラスリン重鎖1アイソフォーム1(配列番号79)、クラスリン重鎖2アイソフォーム1(配列番号80)、クラスリン軽鎖Aアイソフォームa(配列番号81)、クラスリン軽鎖Bアイソフォームa(配列番号82)、Ras関連タンパク質Rab-4Aアイソフォーム1(配列番号83)、Ras関連タンパク質Rab-11A、UniProtKB/Swiss-Prot:P62491.3:(配列番号84)、血小板由来成長因子(配列番号85)、トランスフォーミング増殖因子- β 3(配列番号86)、神経成長因子(配列番号87)、上皮増殖因子(EGF)(配列番号88)、GTPアーゼHRas(配列番号89)、コカイン及びアンフェタミン調節転写物(鎖A)(配列番号90)、プロタキニン-1(配列番号91)、プロタキニン-1(配列番号92)、オキシトシン-ニューロフィジン1(配列番号93)、オキシトシン-ニューロフィジン1の20~28位であるオキシトシン(配列番号94)、ソマトスタチン(配列番号95)、ミオシン軽鎖キナーゼ、緑色蛍光タンパク質、カルモジュリンキメラ(鎖A)(配列番号96)、遺伝的にコードされた緑色カルシウム指示薬NTnC(鎖A)(配列番号97)、カルシウム指示薬TN-XXL(配列番号98)、BRETベースの自動発光性カルシウム指示薬(配列番号99)、カルシウム指示薬タンパク質OeNL(Ca²⁺)-18u(配列番号100)、GCaMP6m(配列番号101)、GCaMP6s(配列番号102)、GCaMP6f(配列番号103)、チャネルロブシン1(配列番号104及び105)、チャネルロブシン-2(配列番号106及び107)、CRISPR関連タンパク質(Cas)(配列番号108)、Cas9(配列番号109)、CRISPR関連エンドヌクレアーゼCpf1(配列番号110)、リボヌクレアーゼ4(配列番号111)、デオキシリボヌクレアーゼII β (配列番号112)、ナトリウムチャネルタンパク質タイプ1サブユニット α (配列番号113)、カリウム電位依存性チャネルサブファミリーKQTメンバー2(配列番号114)、及び電位依存性L型カルシウムチャネルサブユニット α -1C(配列番号115)である。

【図22-15】本開示を補足する配列。配列は、エンハンサーGrik1__enhGad2-1(eAi12.0、MGT__E31)(配列番号1及び42)、エンハンサーGrik1__enhGad2-2(eAi13.0、MGT__E65)(配列番号2)、エンハンサーmscRE5(eAi4.0、MGT__E5)(配列番号3)、エンハンサーmscRE8(eAi5.0、MGT__E8)(配列番号4)、エンハンサーeHGT__079h(eAi115.0)(配列番号5)、エンハンサーeHGT__082h(eAi116.0)(配列番号6)、エンハンサーeHGT__086h(eAi117.0)(配列番号7)、エンハンサーeHGT__128h(eAi119.0)(配列番号8)、エンハンサーeHGT__140h(eAi120.0)(配列番号9)、エンハンサーeHGT__023h(eAi104.0)(配列番号10)、エンハンサーeHGT__359h(配列番号11)、エンハンサーeHGT__019h(eAi101.0)(配列番号12)、エンハンサーeHGT__064h(eAi110.0)(配列番号13)、エンハンサーeHGT__022h(eAi103.0)(配列番号14)、エンハンサーeHGT__022m(eAi102.0)(配列番号15)、エンハンサーeHGT__017h(eAi100.0)(配列番号16)、エンハンサーeHGT__017m(配列番号17)、hsA2(配列番号18)、 β -グロビン最小プロモーター(pBGmin

10

20

30

40

50

/minBGlobin/minBGprom) (配列番号19)、minCMVプロモーター (配列番号20)、変異minCMVプロモーター (SacI RE部位除去) (配列番号21)、minRhoプロモーター (配列番号22)、minRho*プロモーター (配列番号23)、Hsp68最小プロモーター (proHSP68) (配列番号24)、SYFP2 (配列番号25)、EGFP (配列番号26)、最適化Flpリコンビナーゼ (FlpO) (配列番号27)、改良型Creリコンビナーゼ (iCre) (配列番号28)、SP10インスレーター (SP10ins) (配列番号29)、3xSP10ins (配列番号30)、WPRE3 (配列番号31)、BGHpA (配列番号32)、P2A (配列番号33)、T2A (配列番号34)、E2A (配列番号35)、F2A (配列番号36)、例示的なプラスミドバックボーン1-左ITR (配列番号124)、例示的なプラスミドバックボーン1-右ITR (配列番号125)、例示的なプラスミドバックボーン2-左ITR (配列番号126)、例示的なプラスミドバックボーン2-右ITR (配列番号127)、PHP.eBカプシド (配列番号37)、AAV9 VP1カプシドタンパク質 (配列番号38)、tTA2 (配列番号39)、プラスミドバックボーン1 (配列番号40)、プラスミドバックボーン2 (配列番号41)、AiP1146 (T502-047、vAi30.0) (配列番号43)、AiP1113 (T502-053、vAi30.1) (配列番号44)、AiP1147 (T502-048、vAi31.0) (配列番号45)、AiP989 (TG989 vAi11.0、) (配列番号46)、AiP1013 (TG1013、vAi12.0) (配列番号47)、AiP1012 (TG1012、vAi14.0) (配列番号48)、CN1525 (vAi115.0) (配列番号49)、CN1528 (vAi116.0) (配列番号50)、CN1532 (vAi117.0) (配列番号51)、CN1621 (vAi119.0) (配列番号52)、CN1633 (vAi120.0) (配列番号53)、CN1259 (vAi104.0) (配列番号54)、CN2045 (配列番号55)、CN1255 (vAi101.0) (配列番号56)、CN1408 (vAi110.0) (配列番号57)、CN1258 (vAi103.0) (配列番号58)、CN1279 (vAi102.0) (配列番号59)、CN1253 (vAi100.0) (配列番号60)、CN1274 (配列番号61)、ラクターゼ (配列番号62)、リパーゼ (配列番号63)、ヘリカーゼ (配列番号64)、アミラーゼ (配列番号65)、 α -グルコシダーゼ (配列番号66)、転写因子SP1 (配列番号67)、転写因子AP-1 (配列番号68)、熱ショック因子タンパク質1 (配列番号69)、CCAAT/エンハンサー結合タンパク質 (C/EBP) β アイソフォームa (配列番号70)、44105 (配列番号71)、トランスフォーミング増殖因子受容体 β 1 (配列番号72)、血小板由来成長因子受容体 (配列番号73)、上皮増殖因子受容体 (配列番号74)、血管内皮増殖因子受容体 (配列番号75)、インターロイキン8受容体 α (配列番号76)、カベオリン (配列番号77)、ダイナミン (配列番号78)、クラスリン重鎖1アイソフォーム1 (配列番号79)、クラスリン重鎖2アイソフォーム1 (配列番号80)、クラスリン軽鎖Aアイソフォームa (配列番号81)、クラスリン軽鎖Bアイソフォームa (配列番号82)、Ras関連タンパク質Rab-4Aアイソフォーム1 (配列番号83)、Ras関連タンパク質Rab-11A、UniProtKB/Swiss-Prot:P62491.3: (配列番号84)、血小板由来成長因子 (配列番号85)、トランスフォーミング増殖因子- β 3 (配列番号86)、神経成長因子 (配列番号87)、上皮増殖因子 (EGF) (配列番号88)、GTPアーゼHRas (配列番号89)、コカイン及びアンフェタミン調節転写物 (鎖A) (配列番号90)、プロタキニン-1 (配列番号91)、プロタキニン-1 (配列番号92)、オキシトシン-ニューロフィジン1 (配列番号93)、オキシトシン-ニューロフィジン1の20~28位であるオキシトシン (配列番号94)、ソマトスタチン (配列番号95)、ミオシン軽鎖キナーゼ、緑色蛍光タンパク質、カルモジュリンキメラ (鎖A) (配列番号96)、遺伝的にコードされた緑色カルシウム指示薬NTnC (鎖A) (配列番号97)、カルシウム指示薬TN-XXL (配列番号98)、BRETベースの自動発光性カルシウム指示薬 (配列番号99)、カルシウム指示薬タンパ

10

20

30

40

50

ク質OeNL (Ca²⁺) - 18u (配列番号100)、GCAMP6m (配列番号101)、GCAMP6s (配列番号102)、GCAMP6f (配列番号103)、チャネルロブシン1 (配列番号104及び105)、チャネルロブシン-2 (配列番号106及び107)、CRISPR関連タンパク質(Cas) (配列番号108)、Cas9 (配列番号109)、CRISPR関連エンドヌクレアーゼCpf1 (配列番号110)、リボヌクレアーゼ4 (配列番号111)、デオキシリボヌクレアーゼIIβ (配列番号112)、ナトリウムチャネルタンパク質タイプ1サブユニットα (配列番号113)、カリウム電位依存性チャネルサブファミリーKQTメンバー2 (配列番号114)、及び電位依存性L型カルシウムチャネルサブユニットα-1C (配列番号115)である。

【図22-16】本開示を補足する配列。配列は、エンハンサーGrik1__enhGad2-1 (eAi12.0、MGT__E31) (配列番号1及び42)、エンハンサーGrik1__enhGad2-2 (eAi13.0、MGT__E65) (配列番号2)、エンハンサーmscRE5 (eAi4.0、MGT__E5) (配列番号3)、エンハンサーmscRE8 (eAi5.0、MGT__E8) (配列番号4)、エンハンサーeHGT__079h (eAi115.0) (配列番号5)、エンハンサーeHGT__082h (eAi116.0) (配列番号6)、エンハンサーeHGT__086h (eAi117.0) (配列番号7)、エンハンサーeHGT__128h (eAi119.0) (配列番号8)、エンハンサーeHGT__140h (eAi120.0) (配列番号9)、エンハンサーeHGT__023h (eAi104.0) (配列番号10)、エンハンサーeHGT__359h (配列番号11)、エンハンサーeHGT__019h (eAi101.0) (配列番号12)、エンハンサーeHGT__064h (eAi110.0) (配列番号13)、エンハンサーeHGT__022h (eAi103.0) (配列番号14)、エンハンサーeHGT__022m (eAi102.0) (配列番号15)、エンハンサーeHGT__017h (eAi100.0) (配列番号16)、エンハンサーeHGT__017m (配列番号17)、hsA2 (配列番号18)、β-グロビン最小プロモーター (pBGmin/minBGlobin/minBGprom) (配列番号19)、minCMVプロモーター (配列番号20)、変異minCMVプロモーター (SacI RE部位除去) (配列番号21)、minRhoプロモーター (配列番号22)、minRho*プロモーター (配列番号23)、Hsp68最小プロモーター (proHSP68) (配列番号24)、SYFP2 (配列番号25)、EGFP (配列番号26)、最適化Flpリコンビナーゼ (FlpO) (配列番号27)、改良型Creリコンビナーゼ (iCre) (配列番号28)、SP10インスレーター (SP10ins) (配列番号29)、3xSP10ins (配列番号30)、WPRE3 (配列番号31)、BGHpA (配列番号32)、P2A (配列番号33)、T2A (配列番号34)、E2A (配列番号35)、F2A (配列番号36)、例示的なプラスミドバックボーン1-左ITR (配列番号124)、例示的なプラスミドバックボーン1-右ITR (配列番号125)、例示的なプラスミドバックボーン2-左ITR (配列番号126)、例示的なプラスミドバックボーン2-右ITR (配列番号127)、PHP.eBカプシド (配列番号37)、AAV9 VP1カプシドタンパク質 (配列番号38)、tTA2 (配列番号39)、プラスミドバックボーン1 (配列番号40)、プラスミドバックボーン2 (配列番号41)、AiP1146 (T502-047、vAi30.0) (配列番号43)、AiP1113 (T502-053、vAi30.1) (配列番号44)、AiP1147 (T502-048、vAi31.0) (配列番号45)、AiP989 (TG989 vAi11.0、) (配列番号46)、AiP1013 (TG1013、vAi12.0) (配列番号47)、AiP1012 (TG1012、vAi14.0) (配列番号48)、CN1525 (vAi115.0) (配列番号49)、CN1528 (vAi116.0) (配列番号50)、CN1532 (vAi117.0) (配列番号51)、CN1621 (vAi119.0) (配列番号52)、CN1633 (vAi120.0) (配列番号53)、CN1259 (vAi104.0) (配列番号54)、CN2045 (配列番号55)、CN1255 (vAi101.0) (配列番号56)、CN1408 (vAi110.0) (配列番

10

20

30

40

50

号57)、CN1258(vAi103.0)(配列番号58)、CN1279(vAi102.0)(配列番号59)、CN1253(vAi100.0)(配列番号60)、CN1274(配列番号61)、ラクターゼ(配列番号62)、リパーゼ(配列番号63)、ヘリカーゼ(配列番号64)、アミラーゼ(配列番号65)、 α -グルコシダーゼ(配列番号66)、転写因子SP1(配列番号67)、転写因子AP-1(配列番号68)、熱ショック因子タンパク質1(配列番号69)、CCAAT/エンハンサー結合タンパク質(C/EBP) β アイソフォームa(配列番号70)、44105(配列番号71)、トランスフォーミング増殖因子受容体 β 1(配列番号72)、血小板由来成長因子受容体(配列番号73)、上皮増殖因子受容体(配列番号74)、血管内皮増殖因子受容体(配列番号75)、インターロイキン8受容体 α (配列番号76)、カベオリン(配列番号77)、ダイナミン(配列番号78)、クラスリン重鎖1アイソフォーム1(配列番号79)、クラスリン重鎖2アイソフォーム1(配列番号80)、クラスリン軽鎖Aアイソフォームa(配列番号81)、クラスリン軽鎖Bアイソフォームa(配列番号82)、Ras関連タンパク質Rab-4Aアイソフォーム1(配列番号83)、Ras関連タンパク質Rab-11A、UniProtKB/Swiss-Prot:P62491.3:(配列番号84)、血小板由来成長因子(配列番号85)、トランスフォーミング増殖因子- β 3(配列番号86)、神経成長因子(配列番号87)、上皮増殖因子(EGF)(配列番号88)、GTPアーゼHRas(配列番号89)、コカイン及びアンフェタミン調節転写物(鎖A)(配列番号90)、プロタキニン-1(配列番号91)、プロタキニン-1(配列番号92)、オキシトシン-ニューロフィジン1(配列番号93)、オキシトシン-ニューロフィジン1の20~28位であるオキシトシン(配列番号94)、ソマトスタチン(配列番号95)、ミオシン軽鎖キナーゼ、緑色蛍光タンパク質、カルモジュリンキメラ(鎖A)(配列番号96)、遺伝的にコードされた緑色カルシウム指示薬NTnC(鎖A)(配列番号97)、カルシウム指示薬TN-XXL(配列番号98)、BRETベースの自動発光性カルシウム指示薬(配列番号99)、カルシウム指示薬タンパク質OeNL(Ca²⁺)-18u(配列番号100)、GCaMP6m(配列番号101)、GCaMP6s(配列番号102)、GCaMP6f(配列番号103)、チャネルロブシン1(配列番号104及び105)、チャネルロブシン-2(配列番号106及び107)、CRISPR関連タンパク質(Cas)(配列番号108)、Cas9(配列番号109)、CRISPR関連エンドヌクレアーゼCpf1(配列番号110)、リボヌクレアーゼ4(配列番号111)、デオキシリボヌクレアーゼII β (配列番号112)、ナトリウムチャネルタンパク質タイプ1サブユニット α (配列番号113)、カリウム電位依存性チャネルサブファミリーKQTメンバー2(配列番号114)、及び電位依存性L型カルシウムチャネルサブユニット α -1C(配列番号115)である。

【図22-17】本開示を補足する配列。配列は、エンハンサーGrik1__enhGad2-1(eAi12.0、MGT__E31)(配列番号1及び42)、エンハンサーGrik1__enhGad2-2(eAi13.0、MGT__E65)(配列番号2)、エンハンサーmscRE5(eAi4.0、MGT__E5)(配列番号3)、エンハンサーmscRE8(eAi5.0、MGT__E8)(配列番号4)、エンハンサーeHGT__079h(eAi115.0)(配列番号5)、エンハンサーeHGT__082h(eAi116.0)(配列番号6)、エンハンサーeHGT__086h(eAi117.0)(配列番号7)、エンハンサーeHGT__128h(eAi119.0)(配列番号8)、エンハンサーeHGT__140h(eAi120.0)(配列番号9)、エンハンサーeHGT__023h(eAi104.0)(配列番号10)、エンハンサーeHGT__359h(配列番号11)、エンハンサーeHGT__019h(eAi101.0)(配列番号12)、エンハンサーeHGT__064h(eAi110.0)(配列番号13)、エンハンサーeHGT__022h(eAi103.0)(配列番号14)、エンハンサーeHGT__022m(eAi102.0)(配列番号15)、エンハンサーeHGT__017h(eAi100.0)(配列番号16)、エンハンサーeHGT__017m(配列番号17)、hsA2(配列番号18)、 β -グロビン最小プロモーター(pBGmin

10

20

30

40

50

/minBGlobin/minBGprom) (配列番号19)、minCMVプロモーター (配列番号20)、変異minCMVプロモーター (SacI RE部位除去) (配列番号21)、minRhoプロモーター (配列番号22)、minRho*プロモーター (配列番号23)、Hsp68最小プロモーター (proHSP68) (配列番号24)、SYFP2 (配列番号25)、EGFP (配列番号26)、最適化Flpリコンビナーゼ (FlpO) (配列番号27)、改良型Creリコンビナーゼ (iCre) (配列番号28)、SP10インスレーター (SP10ins) (配列番号29)、3xSP10ins (配列番号30)、WPRE3 (配列番号31)、BGHpA (配列番号32)、P2A (配列番号33)、T2A (配列番号34)、E2A (配列番号35)、F2A (配列番号36)、例示的なプラスミドバックボーン1-左ITR (配列番号124)、例示的なプラスミドバックボーン1-右ITR (配列番号125)、例示的なプラスミドバックボーン2-左ITR (配列番号126)、例示的なプラスミドバックボーン2-右ITR (配列番号127)、PHP.eBカプシド (配列番号37)、AAV9 VP1カプシドタンパク質 (配列番号38)、tTA2 (配列番号39)、プラスミドバックボーン1 (配列番号40)、プラスミドバックボーン2 (配列番号41)、AiP1146 (T502-047、vAi30.0) (配列番号43)、AiP1113 (T502-053、vAi30.1) (配列番号44)、AiP1147 (T502-048、vAi31.0) (配列番号45)、AiP989 (TG989 vAi11.0、) (配列番号46)、AiP1013 (TG1013、vAi12.0) (配列番号47)、AiP1012 (TG1012、vAi14.0) (配列番号48)、CN1525 (vAi115.0) (配列番号49)、CN1528 (vAi116.0) (配列番号50)、CN1532 (vAi117.0) (配列番号51)、CN1621 (vAi119.0) (配列番号52)、CN1633 (vAi120.0) (配列番号53)、CN1259 (vAi104.0) (配列番号54)、CN2045 (配列番号55)、CN1255 (vAi101.0) (配列番号56)、CN1408 (vAi110.0) (配列番号57)、CN1258 (vAi103.0) (配列番号58)、CN1279 (vAi102.0) (配列番号59)、CN1253 (vAi100.0) (配列番号60)、CN1274 (配列番号61)、ラクターゼ (配列番号62)、リパーゼ (配列番号63)、ヘリカーゼ (配列番号64)、アミラーゼ (配列番号65)、 α -グルコシダーゼ (配列番号66)、転写因子SP1 (配列番号67)、転写因子AP-1 (配列番号68)、熱ショック因子タンパク質1 (配列番号69)、CCAAT/エンハンサー結合タンパク質 (C/EBP) β アイソフォームa (配列番号70)、44105 (配列番号71)、トランスフォーミング増殖因子受容体 β 1 (配列番号72)、血小板由来成長因子受容体 (配列番号73)、上皮増殖因子受容体 (配列番号74)、血管内皮増殖因子受容体 (配列番号75)、インターロイキン8受容体 α (配列番号76)、カベオリン (配列番号77)、ダイナミン (配列番号78)、クラスリン重鎖1アイソフォーム1 (配列番号79)、クラスリン重鎖2アイソフォーム1 (配列番号80)、クラスリン軽鎖Aアイソフォームa (配列番号81)、クラスリン軽鎖Bアイソフォームa (配列番号82)、Ras関連タンパク質Rab-4Aアイソフォーム1 (配列番号83)、Ras関連タンパク質Rab-11A、UniProtKB/Swiss-Prot:P62491.3: (配列番号84)、血小板由来成長因子 (配列番号85)、トランスフォーミング増殖因子- β 3 (配列番号86)、神経成長因子 (配列番号87)、上皮増殖因子 (EGF) (配列番号88)、GTPアーゼHRas (配列番号89)、コカイン及びアンフェタミン調節転写物 (鎖A) (配列番号90)、プロタキニン-1 (配列番号91)、プロタキニン-1 (配列番号92)、オキシトシン-ニューロフィジン1 (配列番号93)、オキシトシン-ニューロフィジン1の20~28位であるオキシトシン (配列番号94)、ソマトスタチン (配列番号95)、ミオシン軽鎖キナーゼ、緑色蛍光タンパク質、カルモジュリンキメラ (鎖A) (配列番号96)、遺伝的にコードされた緑色カルシウム指示薬NTnC (鎖A) (配列番号97)、カルシウム指示薬TN-XXL (配列番号98)、BRETベースの自動発光性カルシウム指示薬 (配列番号99)、カルシウム指示薬タンパ

10

20

30

40

50

ク質OeNL (Ca²⁺)-18u (配列番号100)、GCAMP6m (配列番号101)、GCAMP6s (配列番号102)、GCAMP6f (配列番号103)、チャネルロブシン1 (配列番号104及び105)、チャネルロブシン-2 (配列番号106及び107)、CRISPR関連タンパク質(Cas) (配列番号108)、Cas9 (配列番号109)、CRISPR関連エンドヌクレアーゼCpf1 (配列番号110)、リボヌクレアーゼ4 (配列番号111)、デオキシリボヌクレアーゼIIβ (配列番号112)、ナトリウムチャネルタンパク質タイプ1サブユニットα (配列番号113)、カリウム電位依存性チャネルサブファミリーKQTメンバー2 (配列番号114)、及び電位依存性L型カルシウムチャネルサブユニットα-1C (配列番号115)である。

【図22-18】本開示を補足する配列。配列は、エンハンサーGrik1__enhGad2-1 (eAi12.0、MGT__E31) (配列番号1及び42)、エンハンサーGrik1__enhGad2-2 (eAi13.0、MGT__E65) (配列番号2)、エンハンサーmscRE5 (eAi4.0、MGT__E5) (配列番号3)、エンハンサーmscRE8 (eAi5.0、MGT__E8) (配列番号4)、エンハンサーeHGT__079h (eAi115.0) (配列番号5)、エンハンサーeHGT__082h (eAi116.0) (配列番号6)、エンハンサーeHGT__086h (eAi117.0) (配列番号7)、エンハンサーeHGT__128h (eAi119.0) (配列番号8)、エンハンサーeHGT__140h (eAi120.0) (配列番号9)、エンハンサーeHGT__023h (eAi104.0) (配列番号10)、エンハンサーeHGT__359h (配列番号11)、エンハンサーeHGT__019h (eAi101.0) (配列番号12)、エンハンサーeHGT__064h (eAi110.0) (配列番号13)、エンハンサーeHGT__022h (eAi103.0) (配列番号14)、エンハンサーeHGT__022m (eAi102.0) (配列番号15)、エンハンサーeHGT__017h (eAi100.0) (配列番号16)、エンハンサーeHGT__017m (配列番号17)、hsA2 (配列番号18)、β-グロビン最小プロモーター (pBGmin/minBGlobin/minBGprom) (配列番号19)、minCMVプロモーター (配列番号20)、変異minCMVプロモーター (SacI RE部位除去) (配列番号21)、minRhoプロモーター (配列番号22)、minRho*プロモーター (配列番号23)、Hsp68最小プロモーター (proHSP68) (配列番号24)、SYFP2 (配列番号25)、EGFP (配列番号26)、最適化Flpリコンビナーゼ (FlpO) (配列番号27)、改良型Creリコンビナーゼ (iCre) (配列番号28)、SP10インスレーター (SP10ins) (配列番号29)、3xSP10ins (配列番号30)、WPRE3 (配列番号31)、BGHpA (配列番号32)、P2A (配列番号33)、T2A (配列番号34)、E2A (配列番号35)、F2A (配列番号36)、例示的なプラスミドバックボーン1-左ITR (配列番号124)、例示的なプラスミドバックボーン1-右ITR (配列番号125)、例示的なプラスミドバックボーン2-左ITR (配列番号126)、例示的なプラスミドバックボーン2-右ITR (配列番号127)、PHP.eBカプシド (配列番号37)、AAV9 VP1カプシドタンパク質 (配列番号38)、tTA2 (配列番号39)、プラスミドバックボーン1 (配列番号40)、プラスミドバックボーン2 (配列番号41)、AiP1146 (T502-047、vAi30.0) (配列番号43)、AiP1113 (T502-053、vAi30.1) (配列番号44)、AiP1147 (T502-048、vAi31.0) (配列番号45)、AiP989 (TG989 vAi11.0、) (配列番号46)、AiP1013 (TG1013、vAi12.0) (配列番号47)、AiP1012 (TG1012、vAi14.0) (配列番号48)、CN1525 (vAi115.0) (配列番号49)、CN1528 (vAi116.0) (配列番号50)、CN1532 (vAi117.0) (配列番号51)、CN1621 (vAi119.0) (配列番号52)、CN1633 (vAi120.0) (配列番号53)、CN1259 (vAi104.0) (配列番号54)、CN2045 (配列番号55)、CN1255 (vAi101.0) (配列番号56)、CN1408 (vAi110.0) (配列番

10

20

30

40

50

号57)、CN1258(vAi103.0)(配列番号58)、CN1279(vAi102.0)(配列番号59)、CN1253(vAi100.0)(配列番号60)、CN1274(配列番号61)、ラクターゼ(配列番号62)、リパーゼ(配列番号63)、ヘリカーゼ(配列番号64)、アミラーゼ(配列番号65)、 α -グルコシダーゼ(配列番号66)、転写因子SP1(配列番号67)、転写因子AP-1(配列番号68)、熱ショック因子タンパク質1(配列番号69)、CCAAT/エンハンサー結合タンパク質(C/EBP) β アイソフォームa(配列番号70)、44105(配列番号71)、トランスフォーミング増殖因子受容体 β 1(配列番号72)、血小板由来成長因子受容体(配列番号73)、上皮増殖因子受容体(配列番号74)、血管内皮増殖因子受容体(配列番号75)、インターロイキン8受容体 α (配列番号76)、カベオリン(配列番号77)、ダイナミン(配列番号78)、クラスリン重鎖1アイソフォーム1(配列番号79)、クラスリン重鎖2アイソフォーム1(配列番号80)、クラスリン軽鎖Aアイソフォームa(配列番号81)、クラスリン軽鎖Bアイソフォームa(配列番号82)、Ras関連タンパク質Rab-4Aアイソフォーム1(配列番号83)、Ras関連タンパク質Rab-11A、UniProtKB/Swiss-Prot:P62491.3:(配列番号84)、血小板由来成長因子(配列番号85)、トランスフォーミング増殖因子- β 3(配列番号86)、神経成長因子(配列番号87)、上皮増殖因子(EGF)(配列番号88)、GTPアーゼHRas(配列番号89)、コカイン及びアンフェタミン調節転写物(鎖A)(配列番号90)、プロタキニン-1(配列番号91)、プロタキニン-1(配列番号92)、オキシトシン-ニューロフィジン1(配列番号93)、オキシトシン-ニューロフィジン1の20~28位であるオキシトシン(配列番号94)、ソマトスタチン(配列番号95)、ミオシン軽鎖キナーゼ、緑色蛍光タンパク質、カルモジュリンキメラ(鎖A)(配列番号96)、遺伝的にコードされた緑色カルシウム指示薬NTnC(鎖A)(配列番号97)、カルシウム指示薬TN-XXL(配列番号98)、BRETベースの自動発光性カルシウム指示薬(配列番号99)、カルシウム指示薬タンパク質OeNL(Ca²⁺)-18u(配列番号100)、GCaMP6m(配列番号101)、GCaMP6s(配列番号102)、GCaMP6f(配列番号103)、チャネルロブシン1(配列番号104及び105)、チャネルロブシン-2(配列番号106及び107)、CRISPR関連タンパク質(Cas)(配列番号108)、Cas9(配列番号109)、CRISPR関連エンドヌクレアーゼCpf1(配列番号110)、リボヌクレアーゼ4(配列番号111)、デオキシリボヌクレアーゼII β (配列番号112)、ナトリウムチャネルタンパク質タイプ1サブユニット α (配列番号113)、カリウム電位依存性チャネルサブファミリーKQTメンバー2(配列番号114)、及び電位依存性L型カルシウムチャネルサブユニット α -1C(配列番号115)である。

【図22-19】本開示を補足する配列。配列は、エンハンサーGrik1__enhGad2-1(eAi12.0、MGT__E31)(配列番号1及び42)、エンハンサーGrik1__enhGad2-2(eAi13.0、MGT__E65)(配列番号2)、エンハンサーmscRE5(eAi4.0、MGT__E5)(配列番号3)、エンハンサーmscRE8(eAi5.0、MGT__E8)(配列番号4)、エンハンサーeHGT__079h(eAi115.0)(配列番号5)、エンハンサーeHGT__082h(eAi116.0)(配列番号6)、エンハンサーeHGT__086h(eAi117.0)(配列番号7)、エンハンサーeHGT__128h(eAi119.0)(配列番号8)、エンハンサーeHGT__140h(eAi120.0)(配列番号9)、エンハンサーeHGT__023h(eAi104.0)(配列番号10)、エンハンサーeHGT__359h(配列番号11)、エンハンサーeHGT__019h(eAi101.0)(配列番号12)、エンハンサーeHGT__064h(eAi110.0)(配列番号13)、エンハンサーeHGT__022h(eAi103.0)(配列番号14)、エンハンサーeHGT__022m(eAi102.0)(配列番号15)、エンハンサーeHGT__017h(eAi100.0)(配列番号16)、エンハンサーeHGT__017m(配列番号17)、hsA2(配列番号18)、 β -グロビン最小プロモーター(pBGmin

10

20

30

40

50

／minBGlobin／minBGprom) (配列番号19)、minCMVプロモーター (配列番号20)、変異minCMVプロモーター (SacI RE部位除去) (配列番号21)、minRhoプロモーター (配列番号22)、minRho*プロモーター (配列番号23)、Hsp68最小プロモーター (proHSP68) (配列番号24)、SYFP2 (配列番号25)、EGFP (配列番号26)、最適化Flpリコンビナーゼ (FlpO) (配列番号27)、改良型Creリコンビナーゼ (iCre) (配列番号28)、SP10インスレーター (SP10ins) (配列番号29)、3xSP10ins (配列番号30)、WPRE3 (配列番号31)、BGHpA (配列番号32)、P2A (配列番号33)、T2A (配列番号34)、E2A (配列番号35)、F2A (配列番号36)、例示的なプラスミドバックボーン1-左ITR (配列番号124)、例示的なプラスミドバックボーン1-右ITR (配列番号125)、例示的なプラスミドバックボーン2-左ITR (配列番号126)、例示的なプラスミドバックボーン2-右ITR (配列番号127)、PHP.eBカプシド (配列番号37)、AAV9 VP1カプシドタンパク質 (配列番号38)、tTA2 (配列番号39)、プラスミドバックボーン1 (配列番号40)、プラスミドバックボーン2 (配列番号41)、AiP1146 (T502-047、vAi30.0) (配列番号43)、AiP1113 (T502-053、vAi30.1) (配列番号44)、AiP1147 (T502-048、vAi31.0) (配列番号45)、AiP989 (TG989 vAi11.0、) (配列番号46)、AiP1013 (TG1013、vAi12.0) (配列番号47)、AiP1012 (TG1012、vAi14.0) (配列番号48)、CN1525 (vAi115.0) (配列番号49)、CN1528 (vAi116.0) (配列番号50)、CN1532 (vAi117.0) (配列番号51)、CN1621 (vAi119.0) (配列番号52)、CN1633 (vAi120.0) (配列番号53)、CN1259 (vAi104.0) (配列番号54)、CN2045 (配列番号55)、CN1255 (vAi101.0) (配列番号56)、CN1408 (vAi110.0) (配列番号57)、CN1258 (vAi103.0) (配列番号58)、CN1279 (vAi102.0) (配列番号59)、CN1253 (vAi100.0) (配列番号60)、CN1274 (配列番号61)、ラクターゼ (配列番号62)、リパーゼ (配列番号63)、ヘリカーゼ (配列番号64)、アミラーゼ (配列番号65)、 α -グルコシダーゼ (配列番号66)、転写因子SP1 (配列番号67)、転写因子AP-1 (配列番号68)、熱ショック因子タンパク質1 (配列番号69)、CCAAT/エンハンサー結合タンパク質 (C/EBP) β アイソフォームa (配列番号70)、44105 (配列番号71)、トランスフォーミング増殖因子受容体 β 1 (配列番号72)、血小板由来成長因子受容体 (配列番号73)、上皮増殖因子受容体 (配列番号74)、血管内皮増殖因子受容体 (配列番号75)、インターロイキン8受容体 α (配列番号76)、カベオリン (配列番号77)、ダイナミン (配列番号78)、クラスリン重鎖1アイソフォーム1 (配列番号79)、クラスリン重鎖2アイソフォーム1 (配列番号80)、クラスリン軽鎖Aアイソフォームa (配列番号81)、クラスリン軽鎖Bアイソフォームa (配列番号82)、Ras関連タンパク質Rab-4Aアイソフォーム1 (配列番号83)、Ras関連タンパク質Rab-11A、UniProtKB/Swiss-Prot:P62491.3: (配列番号84)、血小板由来成長因子 (配列番号85)、トランスフォーミング増殖因子- β 3 (配列番号86)、神経成長因子 (配列番号87)、上皮増殖因子 (EGF) (配列番号88)、GTPアーゼHRas (配列番号89)、コカイン及びアンフェタミン調節転写物 (鎖A) (配列番号90)、プロタキニン-1 (配列番号91)、プロタキニン-1 (配列番号92)、オキシトシン-ニューロフィジン1 (配列番号93)、オキシトシン-ニューロフィジン1の20~28位であるオキシトシン (配列番号94)、ソマトスタチン (配列番号95)、ミオシン軽鎖キナーゼ、緑色蛍光タンパク質、カルモジュリンキメラ (鎖A) (配列番号96)、遺伝的にコードされた緑色カルシウム指示薬NTnC (鎖A) (配列番号97)、カルシウム指示薬TN-XXL (配列番号98)、BRETベースの自動発光性カルシウム指示薬 (配列番号99)、カルシウム指示薬タンパ

10

20

30

40

50

ク質OeNL (Ca²⁺)-18u (配列番号100)、GCAMP6m (配列番号101)、GCAMP6s (配列番号102)、GCAMP6f (配列番号103)、チャネルロブシン1 (配列番号104及び105)、チャネルロブシン-2 (配列番号106及び107)、CRISPR関連タンパク質(Cas) (配列番号108)、Cas9 (配列番号109)、CRISPR関連エンドヌクレアーゼCpf1 (配列番号110)、リボヌクレアーゼ4 (配列番号111)、デオキシリボヌクレアーゼIIβ (配列番号112)、ナトリウムチャネルタンパク質タイプ1サブユニットα (配列番号113)、カリウム電位依存性チャネルサブファミリーKQTメンバー2 (配列番号114)、及び電位依存性L型カルシウムチャネルサブユニットα-1C (配列番号115)である。

【図22-20】本開示を補足する配列。配列は、エンハンサーGrik1__enhGad2-1 (eAi12.0、MGT__E31) (配列番号1及び42)、エンハンサーGrik1__enhGad2-2 (eAi13.0、MGT__E65) (配列番号2)、エンハンサーmscRE5 (eAi4.0、MGT__E5) (配列番号3)、エンハンサーmscRE8 (eAi5.0、MGT__E8) (配列番号4)、エンハンサーeHGT__079h (eAi115.0) (配列番号5)、エンハンサーeHGT__082h (eAi116.0) (配列番号6)、エンハンサーeHGT__086h (eAi117.0) (配列番号7)、エンハンサーeHGT__128h (eAi119.0) (配列番号8)、エンハンサーeHGT__140h (eAi120.0) (配列番号9)、エンハンサーeHGT__023h (eAi104.0) (配列番号10)、エンハンサーeHGT__359h (配列番号11)、エンハンサーeHGT__019h (eAi101.0) (配列番号12)、エンハンサーeHGT__064h (eAi110.0) (配列番号13)、エンハンサーeHGT__022h (eAi103.0) (配列番号14)、エンハンサーeHGT__022m (eAi102.0) (配列番号15)、エンハンサーeHGT__017h (eAi100.0) (配列番号16)、エンハンサーeHGT__017m (配列番号17)、hsA2 (配列番号18)、β-グロビン最小プロモーター (pBGmin/minBGlobin/minBGprom) (配列番号19)、minCMVプロモーター (配列番号20)、変異minCMVプロモーター (SacI RE部位除去) (配列番号21)、minRhoプロモーター (配列番号22)、minRho*プロモーター (配列番号23)、Hsp68最小プロモーター (proHSP68) (配列番号24)、SYFP2 (配列番号25)、EGFP (配列番号26)、最適化Flpリコンビナーゼ (FlpO) (配列番号27)、改良型Creリコンビナーゼ (iCre) (配列番号28)、SP10インスレーター (SP10ins) (配列番号29)、3xSP10ins (配列番号30)、WPRE3 (配列番号31)、BGHpA (配列番号32)、P2A (配列番号33)、T2A (配列番号34)、E2A (配列番号35)、F2A (配列番号36)、例示的なプラスミドバックボーン1-左ITR (配列番号124)、例示的なプラスミドバックボーン1-右ITR (配列番号125)、例示的なプラスミドバックボーン2-左ITR (配列番号126)、例示的なプラスミドバックボーン2-右ITR (配列番号127)、PHP.eBカプシド (配列番号37)、AAV9 VP1カプシドタンパク質 (配列番号38)、tTA2 (配列番号39)、プラスミドバックボーン1 (配列番号40)、プラスミドバックボーン2 (配列番号41)、AiP1146 (T502-047、vAi30.0) (配列番号43)、AiP1113 (T502-053、vAi30.1) (配列番号44)、AiP1147 (T502-048、vAi31.0) (配列番号45)、AiP989 (TG989 vAi11.0、) (配列番号46)、AiP1013 (TG1013、vAi12.0) (配列番号47)、AiP1012 (TG1012、vAi14.0) (配列番号48)、CN1525 (vAi115.0) (配列番号49)、CN1528 (vAi116.0) (配列番号50)、CN1532 (vAi117.0) (配列番号51)、CN1621 (vAi119.0) (配列番号52)、CN1633 (vAi120.0) (配列番号53)、CN1259 (vAi104.0) (配列番号54)、CN2045 (配列番号55)、CN1255 (vAi101.0) (配列番号56)、CN1408 (vAi110.0) (配列番号57)である。

10

20

30

40

50

号57)、CN1258(vAi103.0)(配列番号58)、CN1279(vAi102.0)(配列番号59)、CN1253(vAi100.0)(配列番号60)、CN1274(配列番号61)、ラクターゼ(配列番号62)、リパーゼ(配列番号63)、ヘリカーゼ(配列番号64)、アミラーゼ(配列番号65)、 α -グルコシダーゼ(配列番号66)、転写因子SP1(配列番号67)、転写因子AP-1(配列番号68)、熱ショック因子タンパク質1(配列番号69)、CCAAT/エンハンサー結合タンパク質(C/EBP) β アイソフォームa(配列番号70)、44105(配列番号71)、トランスフォーミング増殖因子受容体 β 1(配列番号72)、血小板由来成長因子受容体(配列番号73)、上皮増殖因子受容体(配列番号74)、血管内皮増殖因子受容体(配列番号75)、インターロイキン8受容体 α (配列番号76)、カベオリン(配列番号77)、ダイナミン(配列番号78)、クラスリン重鎖1アイソフォーム1(配列番号79)、クラスリン重鎖2アイソフォーム1(配列番号80)、クラスリン軽鎖Aアイソフォームa(配列番号81)、クラスリン軽鎖Bアイソフォームa(配列番号82)、Ras関連タンパク質Rab-4Aアイソフォーム1(配列番号83)、Ras関連タンパク質Rab-11A、UniProtKB/Swiss-Prot:P62491.3:(配列番号84)、血小板由来成長因子(配列番号85)、トランスフォーミング増殖因子- β 3(配列番号86)、神経成長因子(配列番号87)、上皮増殖因子(EGF)(配列番号88)、GTPアーゼHRas(配列番号89)、コカイン及びアンフェタミン調節転写物(鎖A)(配列番号90)、プロタキニン-1(配列番号91)、プロタキニン-1(配列番号92)、オキシトシン-ニューロフィジン1(配列番号93)、オキシトシン-ニューロフィジン1の20~28位であるオキシトシン(配列番号94)、ソマトスタチン(配列番号95)、ミオシン軽鎖キナーゼ、緑色蛍光タンパク質、カルモジュリンキメラ(鎖A)(配列番号96)、遺伝的にコードされた緑色カルシウム指示薬NTnC(鎖A)(配列番号97)、カルシウム指示薬TN-XXL(配列番号98)、BRETベースの自動発光性カルシウム指示薬(配列番号99)、カルシウム指示薬タンパク質OeNL(Ca²⁺)-18u(配列番号100)、GCaMP6m(配列番号101)、GCaMP6s(配列番号102)、GCaMP6f(配列番号103)、チャネルロブシン1(配列番号104及び105)、チャネルロブシン-2(配列番号106及び107)、CRISPR関連タンパク質(Cas)(配列番号108)、Cas9(配列番号109)、CRISPR関連エンドヌクレアーゼCpf1(配列番号110)、リボヌクレアーゼ4(配列番号111)、デオキシリボヌクレアーゼII β (配列番号112)、ナトリウムチャネルタンパク質タイプ1サブユニット α (配列番号113)、カリウム電位依存性チャネルサブファミリーKQTメンバー2(配列番号114)、及び電位依存性L型カルシウムチャネルサブユニット α -1C(配列番号115)である。

【図22-21】本開示を補足する配列。配列は、エンハンサーGrik1__enhGad2-1(eAi12.0、MGT__E31)(配列番号1及び42)、エンハンサーGrik1__enhGad2-2(eAi13.0、MGT__E65)(配列番号2)、エンハンサーmscRE5(eAi4.0、MGT__E5)(配列番号3)、エンハンサーmscRE8(eAi5.0、MGT__E8)(配列番号4)、エンハンサーeHGT__079h(eAi115.0)(配列番号5)、エンハンサーeHGT__082h(eAi116.0)(配列番号6)、エンハンサーeHGT__086h(eAi117.0)(配列番号7)、エンハンサーeHGT__128h(eAi119.0)(配列番号8)、エンハンサーeHGT__140h(eAi120.0)(配列番号9)、エンハンサーeHGT__023h(eAi104.0)(配列番号10)、エンハンサーeHGT__359h(配列番号11)、エンハンサーeHGT__019h(eAi101.0)(配列番号12)、エンハンサーeHGT__064h(eAi110.0)(配列番号13)、エンハンサーeHGT__022h(eAi103.0)(配列番号14)、エンハンサーeHGT__022m(eAi102.0)(配列番号15)、エンハンサーeHGT__017h(eAi100.0)(配列番号16)、エンハンサーeHGT__017m(配列番号17)、hsA2(配列番号18)、 β -グロビン最小プロモーター(pBGmin

10

20

30

40

50

/minBGlobin/minBGprom) (配列番号19)、minCMVプロモーター (配列番号20)、変異minCMVプロモーター (SacI RE部位除去) (配列番号21)、minRhoプロモーター (配列番号22)、minRho*プロモーター (配列番号23)、Hsp68最小プロモーター (proHSP68) (配列番号24)、SYFP2 (配列番号25)、EGFP (配列番号26)、最適化Flpリコンビナーゼ (FlpO) (配列番号27)、改良型Creリコンビナーゼ (iCre) (配列番号28)、SP10インスレーター (SP10ins) (配列番号29)、3xSP10ins (配列番号30)、WPRE3 (配列番号31)、BGHpA (配列番号32)、P2A (配列番号33)、T2A (配列番号34)、E2A (配列番号35)、F2A (配列番号36)、例示的なプラスミドバックボーン1-左ITR (配列番号124)、例示的なプラスミドバックボーン1-右ITR (配列番号125)、例示的なプラスミドバックボーン2-左ITR (配列番号126)、例示的なプラスミドバックボーン2-右ITR (配列番号127)、PHP.eBカプシド (配列番号37)、AAV9 VP1カプシドタンパク質 (配列番号38)、tTA2 (配列番号39)、プラスミドバックボーン1 (配列番号40)、プラスミドバックボーン2 (配列番号41)、AiP1146 (T502-047、vAi30.0) (配列番号43)、AiP1113 (T502-053、vAi30.1) (配列番号44)、AiP1147 (T502-048、vAi31.0) (配列番号45)、AiP989 (TG989 vAi11.0、) (配列番号46)、AiP1013 (TG1013、vAi12.0) (配列番号47)、AiP1012 (TG1012、vAi14.0) (配列番号48)、CN1525 (vAi115.0) (配列番号49)、CN1528 (vAi116.0) (配列番号50)、CN1532 (vAi117.0) (配列番号51)、CN1621 (vAi119.0) (配列番号52)、CN1633 (vAi120.0) (配列番号53)、CN1259 (vAi104.0) (配列番号54)、CN2045 (配列番号55)、CN1255 (vAi101.0) (配列番号56)、CN1408 (vAi110.0) (配列番号57)、CN1258 (vAi103.0) (配列番号58)、CN1279 (vAi102.0) (配列番号59)、CN1253 (vAi100.0) (配列番号60)、CN1274 (配列番号61)、ラクターゼ (配列番号62)、リパーゼ (配列番号63)、ヘリカーゼ (配列番号64)、アミラーゼ (配列番号65)、 α -グルコシダーゼ (配列番号66)、転写因子SP1 (配列番号67)、転写因子AP-1 (配列番号68)、熱ショック因子タンパク質1 (配列番号69)、CCAAT/エンハンサー結合タンパク質 (C/EBP) β アイソフォームa (配列番号70)、44105 (配列番号71)、トランスフォーミング増殖因子受容体 β 1 (配列番号72)、血小板由来成長因子受容体 (配列番号73)、上皮増殖因子受容体 (配列番号74)、血管内皮増殖因子受容体 (配列番号75)、インターロイキン8受容体 α (配列番号76)、カベオリン (配列番号77)、ダイナミン (配列番号78)、クラスリン重鎖1アイソフォーム1 (配列番号79)、クラスリン重鎖2アイソフォーム1 (配列番号80)、クラスリン軽鎖Aアイソフォームa (配列番号81)、クラスリン軽鎖Bアイソフォームa (配列番号82)、Ras関連タンパク質Rab-4Aアイソフォーム1 (配列番号83)、Ras関連タンパク質Rab-11A、UniProtKB/Swiss-Prot:P62491.3: (配列番号84)、血小板由来成長因子 (配列番号85)、トランスフォーミング増殖因子- β 3 (配列番号86)、神経成長因子 (配列番号87)、上皮増殖因子 (EGF) (配列番号88)、GTPアーゼHRas (配列番号89)、コカイン及びアンフェタミン調節転写物 (鎖A) (配列番号90)、プロタキニン-1 (配列番号91)、プロタキニン-1 (配列番号92)、オキシトシン-ニューロフィジン1 (配列番号93)、オキシトシン-ニューロフィジン1の20~28位であるオキシトシン (配列番号94)、ソマトスタチン (配列番号95)、ミオシン軽鎖キナーゼ、緑色蛍光タンパク質、カルモジュリンキメラ (鎖A) (配列番号96)、遺伝的にコードされた緑色カルシウム指示薬NTnC (鎖A) (配列番号97)、カルシウム指示薬TN-XXL (配列番号98)、BRETベースの自動発光性カルシウム指示薬 (配列番号99)、カルシウム指示薬タンパ

10

20

30

40

50

ク質OeNL (Ca²⁺)-18u (配列番号100)、GCAMP6m (配列番号101)、GCAMP6s (配列番号102)、GCAMP6f (配列番号103)、チャネルロブシン1 (配列番号104及び105)、チャネルロブシン-2 (配列番号106及び107)、CRISPR関連タンパク質(Cas) (配列番号108)、Cas9 (配列番号109)、CRISPR関連エンドヌクレアーゼCpf1 (配列番号110)、リボヌクレアーゼ4 (配列番号111)、デオキシリボヌクレアーゼIIβ (配列番号112)、ナトリウムチャネルタンパク質タイプ1サブユニットα (配列番号113)、カリウム電位依存性チャネルサブファミリーKQTメンバー2 (配列番号114)、及び電位依存性L型カルシウムチャネルサブユニットα-1C (配列番号115)である。

【図22-22】本開示を補足する配列。配列は、エンハンサーGrik1__enhGad2-1 (eAi12.0、MGT__E31) (配列番号1及び42)、エンハンサーGrik1__enhGad2-2 (eAi13.0、MGT__E65) (配列番号2)、エンハンサーmscRE5 (eAi4.0、MGT__E5) (配列番号3)、エンハンサーmscRE8 (eAi5.0、MGT__E8) (配列番号4)、エンハンサーeHGT__079h (eAi115.0) (配列番号5)、エンハンサーeHGT__082h (eAi116.0) (配列番号6)、エンハンサーeHGT__086h (eAi117.0) (配列番号7)、エンハンサーeHGT__128h (eAi119.0) (配列番号8)、エンハンサーeHGT__140h (eAi120.0) (配列番号9)、エンハンサーeHGT__023h (eAi104.0) (配列番号10)、エンハンサーeHGT__359h (配列番号11)、エンハンサーeHGT__019h (eAi101.0) (配列番号12)、エンハンサーeHGT__064h (eAi110.0) (配列番号13)、エンハンサーeHGT__022h (eAi103.0) (配列番号14)、エンハンサーeHGT__022m (eAi102.0) (配列番号15)、エンハンサーeHGT__017h (eAi100.0) (配列番号16)、エンハンサーeHGT__017m (配列番号17)、hsA2 (配列番号18)、β-グロビン最小プロモーター (pBGmin/minBGlobin/minBGprom) (配列番号19)、minCMVプロモーター (配列番号20)、変異minCMVプロモーター (SacI RE部位除去) (配列番号21)、minRhoプロモーター (配列番号22)、minRho*プロモーター (配列番号23)、Hsp68最小プロモーター (proHSP68) (配列番号24)、SYFP2 (配列番号25)、EGFP (配列番号26)、最適化Flpリコンビナーゼ (FlpO) (配列番号27)、改良型Creリコンビナーゼ (iCre) (配列番号28)、SP10インスレーター (SP10ins) (配列番号29)、3xSP10ins (配列番号30)、WPRE3 (配列番号31)、BGHpA (配列番号32)、P2A (配列番号33)、T2A (配列番号34)、E2A (配列番号35)、F2A (配列番号36)、例示的なプラスミドバックボーン1-左ITR (配列番号124)、例示的なプラスミドバックボーン1-右ITR (配列番号125)、例示的なプラスミドバックボーン2-左ITR (配列番号126)、例示的なプラスミドバックボーン2-右ITR (配列番号127)、PHP.eBカプシド (配列番号37)、AAV9 VP1カプシドタンパク質 (配列番号38)、tTA2 (配列番号39)、プラスミドバックボーン1 (配列番号40)、プラスミドバックボーン2 (配列番号41)、AiP1146 (T502-047、vAi30.0) (配列番号43)、AiP1113 (T502-053、vAi30.1) (配列番号44)、AiP1147 (T502-048、vAi31.0) (配列番号45)、AiP989 (TG989 vAi11.0、) (配列番号46)、AiP1013 (TG1013、vAi12.0) (配列番号47)、AiP1012 (TG1012、vAi14.0) (配列番号48)、CN1525 (vAi115.0) (配列番号49)、CN1528 (vAi116.0) (配列番号50)、CN1532 (vAi117.0) (配列番号51)、CN1621 (vAi119.0) (配列番号52)、CN1633 (vAi120.0) (配列番号53)、CN1259 (vAi104.0) (配列番号54)、CN2045 (配列番号55)、CN1255 (vAi101.0) (配列番号56)、CN1408 (vAi110.0) (配列番

10

20

30

40

50

号57)、CN1258(vAi103.0)(配列番号58)、CN1279(vAi102.0)(配列番号59)、CN1253(vAi100.0)(配列番号60)、CN1274(配列番号61)、ラクターゼ(配列番号62)、リパーゼ(配列番号63)、ヘリカーゼ(配列番号64)、アミラーゼ(配列番号65)、 α -グルコシダーゼ(配列番号66)、転写因子SP1(配列番号67)、転写因子AP-1(配列番号68)、熱ショック因子タンパク質1(配列番号69)、CCAAT/エンハンサー結合タンパク質(C/EBP) β アイソフォームa(配列番号70)、44105(配列番号71)、トランスフォーミング増殖因子受容体 β 1(配列番号72)、血小板由来成長因子受容体(配列番号73)、上皮増殖因子受容体(配列番号74)、血管内皮増殖因子受容体(配列番号75)、インターロイキン8受容体 α (配列番号76)、カベオリン(配列番号77)、ダイナミン(配列番号78)、クラスリン重鎖1アイソフォーム1(配列番号79)、クラスリン重鎖2アイソフォーム1(配列番号80)、クラスリン軽鎖Aアイソフォームa(配列番号81)、クラスリン軽鎖Bアイソフォームa(配列番号82)、Ras関連タンパク質Rab-4Aアイソフォーム1(配列番号83)、Ras関連タンパク質Rab-11A、UniProtKB/Swiss-Prot:P62491.3:(配列番号84)、血小板由来成長因子(配列番号85)、トランスフォーミング増殖因子- β 3(配列番号86)、神経成長因子(配列番号87)、上皮増殖因子(EGF)(配列番号88)、GTPアーゼHRas(配列番号89)、コカイン及びアンフェタミン調節転写物(鎖A)(配列番号90)、プロタキニン-1(配列番号91)、プロタキニン-1(配列番号92)、オキシトシン-ニューロフィジン1(配列番号93)、オキシトシン-ニューロフィジン1の20~28位であるオキシトシン(配列番号94)、ソマトスタチン(配列番号95)、ミオシン軽鎖キナーゼ、緑色蛍光タンパク質、カルモジュリンキメラ(鎖A)(配列番号96)、遺伝的にコードされた緑色カルシウム指示薬NTnC(鎖A)(配列番号97)、カルシウム指示薬TN-XXL(配列番号98)、BRETベースの自動発光性カルシウム指示薬(配列番号99)、カルシウム指示薬タンパク質OeNL(Ca²⁺)-18u(配列番号100)、GCaMP6m(配列番号101)、GCaMP6s(配列番号102)、GCaMP6f(配列番号103)、チャネルロブシン1(配列番号104及び105)、チャネルロブシン-2(配列番号106及び107)、CRISPR関連タンパク質(Cas)(配列番号108)、Cas9(配列番号109)、CRISPR関連エンドヌクレアーゼCpf1(配列番号110)、リボヌクレアーゼ4(配列番号111)、デオキシリボヌクレアーゼII β (配列番号112)、ナトリウムチャネルタンパク質タイプ1サブユニット α (配列番号113)、カリウム電位依存性チャネルサブファミリーKQTメンバー2(配列番号114)、及び電位依存性L型カルシウムチャネルサブユニット α -1C(配列番号115)である。

【図22-23】本開示を補足する配列。配列は、エンハンサーGrik1__enhGad2-1(eAi12.0、MGT__E31)(配列番号1及び42)、エンハンサーGrik1__enhGad2-2(eAi13.0、MGT__E65)(配列番号2)、エンハンサーmscRE5(eAi4.0、MGT__E5)(配列番号3)、エンハンサーmscRE8(eAi5.0、MGT__E8)(配列番号4)、エンハンサーeHGT__079h(eAi115.0)(配列番号5)、エンハンサーeHGT__082h(eAi116.0)(配列番号6)、エンハンサーeHGT__086h(eAi117.0)(配列番号7)、エンハンサーeHGT__128h(eAi119.0)(配列番号8)、エンハンサーeHGT__140h(eAi120.0)(配列番号9)、エンハンサーeHGT__023h(eAi104.0)(配列番号10)、エンハンサーeHGT__359h(配列番号11)、エンハンサーeHGT__019h(eAi101.0)(配列番号12)、エンハンサーeHGT__064h(eAi110.0)(配列番号13)、エンハンサーeHGT__022h(eAi103.0)(配列番号14)、エンハンサーeHGT__022m(eAi102.0)(配列番号15)、エンハンサーeHGT__017h(eAi100.0)(配列番号16)、エンハンサーeHGT__017m(配列番号17)、hsA2(配列番号18)、 β -グロビン最小プロモーター(pBGmin

10

20

30

40

50

/minBGlobin/minBGprom) (配列番号19)、minCMVプロモーター (配列番号20)、変異minCMVプロモーター (SacI RE部位除去) (配列番号21)、minRhoプロモーター (配列番号22)、minRho*プロモーター (配列番号23)、Hsp68最小プロモーター (proHSP68) (配列番号24)、SYFP2 (配列番号25)、EGFP (配列番号26)、最適化Flpリコンビナーゼ (FlpO) (配列番号27)、改良型Creリコンビナーゼ (iCre) (配列番号28)、SP10インスレーター (SP10ins) (配列番号29)、3xSP10ins (配列番号30)、WPRE3 (配列番号31)、BGHpA (配列番号32)、P2A (配列番号33)、T2A (配列番号34)、E2A (配列番号35)、F2A (配列番号36)、例示的なプラスミドバックボーン1-左ITR (配列番号124)、例示的なプラスミドバックボーン1-右ITR (配列番号125)、例示的なプラスミドバックボーン2-左ITR (配列番号126)、例示的なプラスミドバックボーン2-右ITR (配列番号127)、PHP.eBカプシド (配列番号37)、AAV9 VP1カプシドタンパク質 (配列番号38)、tTA2 (配列番号39)、プラスミドバックボーン1 (配列番号40)、プラスミドバックボーン2 (配列番号41)、AiP1146 (T502-047、vAi30.0) (配列番号43)、AiP1113 (T502-053、vAi30.1) (配列番号44)、AiP1147 (T502-048、vAi31.0) (配列番号45)、AiP989 (TG989 vAi11.0、) (配列番号46)、AiP1013 (TG1013、vAi12.0) (配列番号47)、AiP1012 (TG1012、vAi14.0) (配列番号48)、CN1525 (vAi115.0) (配列番号49)、CN1528 (vAi116.0) (配列番号50)、CN1532 (vAi117.0) (配列番号51)、CN1621 (vAi119.0) (配列番号52)、CN1633 (vAi120.0) (配列番号53)、CN1259 (vAi104.0) (配列番号54)、CN2045 (配列番号55)、CN1255 (vAi101.0) (配列番号56)、CN1408 (vAi110.0) (配列番号57)、CN1258 (vAi103.0) (配列番号58)、CN1279 (vAi102.0) (配列番号59)、CN1253 (vAi100.0) (配列番号60)、CN1274 (配列番号61)、ラクターゼ (配列番号62)、リパーゼ (配列番号63)、ヘリカーゼ (配列番号64)、アミラーゼ (配列番号65)、 α -グルコシダーゼ (配列番号66)、転写因子SP1 (配列番号67)、転写因子AP-1 (配列番号68)、熱ショック因子タンパク質1 (配列番号69)、CCAAT/エンハンサー結合タンパク質 (C/EBP) β アイソフォームa (配列番号70)、44105 (配列番号71)、トランスフォーミング増殖因子受容体 β 1 (配列番号72)、血小板由来成長因子受容体 (配列番号73)、上皮増殖因子受容体 (配列番号74)、血管内皮増殖因子受容体 (配列番号75)、インターロイキン8受容体 α (配列番号76)、カベオリン (配列番号77)、ダイナミン (配列番号78)、クラスリン重鎖1アイソフォーム1 (配列番号79)、クラスリン重鎖2アイソフォーム1 (配列番号80)、クラスリン軽鎖Aアイソフォームa (配列番号81)、クラスリン軽鎖Bアイソフォームa (配列番号82)、Ras関連タンパク質Rab-4Aアイソフォーム1 (配列番号83)、Ras関連タンパク質Rab-11A、UniProtKB/Swiss-Prot:P62491.3: (配列番号84)、血小板由来成長因子 (配列番号85)、トランスフォーミング増殖因子- β 3 (配列番号86)、神経成長因子 (配列番号87)、上皮増殖因子 (EGF) (配列番号88)、GTPアーゼHRas (配列番号89)、コカイン及びアンフェタミン調節転写物 (鎖A) (配列番号90)、プロタキニン-1 (配列番号91)、プロタキニン-1 (配列番号92)、オキシトシン-ニューロフィジン1 (配列番号93)、オキシトシン-ニューロフィジン1の20~28位であるオキシトシン (配列番号94)、ソマトスタチン (配列番号95)、ミオシン軽鎖キナーゼ、緑色蛍光タンパク質、カルモジュリンキメラ (鎖A) (配列番号96)、遺伝的にコードされた緑色カルシウム指示薬NTnC (鎖A) (配列番号97)、カルシウム指示薬TN-XXL (配列番号98)、BRETベースの自動発光性カルシウム指示薬 (配列番号99)、カルシウム指示薬タンパ

10

20

30

40

50

ク質OeNL (Ca²⁺)-18u (配列番号100)、GCAMP6m (配列番号101)、GCAMP6s (配列番号102)、GCAMP6f (配列番号103)、チャネルロブシン1 (配列番号104及び105)、チャネルロブシン-2 (配列番号106及び107)、CRISPR関連タンパク質(Cas) (配列番号108)、Cas9 (配列番号109)、CRISPR関連エンドヌクレアーゼCpf1 (配列番号110)、リボヌクレアーゼ4 (配列番号111)、デオキシリボヌクレアーゼIIβ (配列番号112)、ナトリウムチャネルタンパク質タイプ1サブユニットα (配列番号113)、カリウム電位依存性チャネルサブファミリーKQTメンバー2 (配列番号114)、及び電位依存性L型カルシウムチャネルサブユニットα-1C (配列番号115)である。

【図22-24】本開示を補足する配列。配列は、エンハンサーGrik1__enhGad2-1 (eAi12.0、MGT__E31) (配列番号1及び42)、エンハンサーGrik1__enhGad2-2 (eAi13.0、MGT__E65) (配列番号2)、エンハンサーmscRE5 (eAi4.0、MGT__E5) (配列番号3)、エンハンサーmscRE8 (eAi5.0、MGT__E8) (配列番号4)、エンハンサーeHGT__079h (eAi115.0) (配列番号5)、エンハンサーeHGT__082h (eAi116.0) (配列番号6)、エンハンサーeHGT__086h (eAi117.0) (配列番号7)、エンハンサーeHGT__128h (eAi119.0) (配列番号8)、エンハンサーeHGT__140h (eAi120.0) (配列番号9)、エンハンサーeHGT__023h (eAi104.0) (配列番号10)、エンハンサーeHGT__359h (配列番号11)、エンハンサーeHGT__019h (eAi101.0) (配列番号12)、エンハンサーeHGT__064h (eAi110.0) (配列番号13)、エンハンサーeHGT__022h (eAi103.0) (配列番号14)、エンハンサーeHGT__022m (eAi102.0) (配列番号15)、エンハンサーeHGT__017h (eAi100.0) (配列番号16)、エンハンサーeHGT__017m (配列番号17)、hsA2 (配列番号18)、β-グロビン最小プロモーター (pBGmin/minBGlobin/minBGprom) (配列番号19)、minCMVプロモーター (配列番号20)、変異minCMVプロモーター (SacI RE部位除去) (配列番号21)、minRhoプロモーター (配列番号22)、minRho*プロモーター (配列番号23)、Hsp68最小プロモーター (proHSP68) (配列番号24)、SYFP2 (配列番号25)、EGFP (配列番号26)、最適化Flpリコンビナーゼ (FlpO) (配列番号27)、改良型Creリコンビナーゼ (iCre) (配列番号28)、SP10インスレーター (SP10ins) (配列番号29)、3xSP10ins (配列番号30)、WPRE3 (配列番号31)、BGHpA (配列番号32)、P2A (配列番号33)、T2A (配列番号34)、E2A (配列番号35)、F2A (配列番号36)、例示的なプラスミドバックボーン1-左ITR (配列番号124)、例示的なプラスミドバックボーン1-右ITR (配列番号125)、例示的なプラスミドバックボーン2-左ITR (配列番号126)、例示的なプラスミドバックボーン2-右ITR (配列番号127)、PHP.eBカプシド (配列番号37)、AAV9 VP1カプシドタンパク質 (配列番号38)、tTA2 (配列番号39)、プラスミドバックボーン1 (配列番号40)、プラスミドバックボーン2 (配列番号41)、AiP1146 (T502-047、vAi30.0) (配列番号43)、AiP1113 (T502-053、vAi30.1) (配列番号44)、AiP1147 (T502-048、vAi31.0) (配列番号45)、AiP989 (TG989 vAi11.0、) (配列番号46)、AiP1013 (TG1013、vAi12.0) (配列番号47)、AiP1012 (TG1012、vAi14.0) (配列番号48)、CN1525 (vAi115.0) (配列番号49)、CN1528 (vAi116.0) (配列番号50)、CN1532 (vAi117.0) (配列番号51)、CN1621 (vAi119.0) (配列番号52)、CN1633 (vAi120.0) (配列番号53)、CN1259 (vAi104.0) (配列番号54)、CN2045 (配列番号55)、CN1255 (vAi101.0) (配列番号56)、CN1408 (vAi110.0) (配列番

10

20

30

40

50

号57)、CN1258(vAi103.0)(配列番号58)、CN1279(vAi102.0)(配列番号59)、CN1253(vAi100.0)(配列番号60)、CN1274(配列番号61)、ラクターゼ(配列番号62)、リパーゼ(配列番号63)、ヘリカーゼ(配列番号64)、アミラーゼ(配列番号65)、 α -グルコシダーゼ(配列番号66)、転写因子SP1(配列番号67)、転写因子AP-1(配列番号68)、熱ショック因子タンパク質1(配列番号69)、CCAAT/エンハンサー結合タンパク質(C/EBP) β アイソフォームa(配列番号70)、44105(配列番号71)、トランスフォーミング増殖因子受容体 β 1(配列番号72)、血小板由来成長因子受容体(配列番号73)、上皮増殖因子受容体(配列番号74)、血管内皮増殖因子受容体(配列番号75)、インターロイキン8受容体 α (配列番号76)、カベオリン(配列番号77)、ダイナミン(配列番号78)、クラスリン重鎖1アイソフォーム1(配列番号79)、クラスリン重鎖2アイソフォーム1(配列番号80)、クラスリン軽鎖Aアイソフォームa(配列番号81)、クラスリン軽鎖Bアイソフォームa(配列番号82)、Ras関連タンパク質Rab-4Aアイソフォーム1(配列番号83)、Ras関連タンパク質Rab-11A、UniProtKB/Swiss-Prot:P62491.3:(配列番号84)、血小板由来成長因子(配列番号85)、トランスフォーミング増殖因子- β 3(配列番号86)、神経成長因子(配列番号87)、上皮増殖因子(EGF)(配列番号88)、GTPアーゼHRas(配列番号89)、コカイン及びアンフェタミン調節転写物(鎖A)(配列番号90)、プロタキニン-1(配列番号91)、プロタキニン-1(配列番号92)、オキシトシン-ニューロフィジン1(配列番号93)、オキシトシン-ニューロフィジン1の20~28位であるオキシトシン(配列番号94)、ソマトスタチン(配列番号95)、ミオシン軽鎖キナーゼ、緑色蛍光タンパク質、カルモジュリンキメラ(鎖A)(配列番号96)、遺伝的にコードされた緑色カルシウム指示薬NTnC(鎖A)(配列番号97)、カルシウム指示薬TN-XXL(配列番号98)、BRETベースの自動発光性カルシウム指示薬(配列番号99)、カルシウム指示薬タンパク質OeNL(Ca²⁺)-18u(配列番号100)、GCaMP6m(配列番号101)、GCaMP6s(配列番号102)、GCaMP6f(配列番号103)、チャネルロブシン1(配列番号104及び105)、チャネルロブシン-2(配列番号106及び107)、CRISPR関連タンパク質(Cas)(配列番号108)、Cas9(配列番号109)、CRISPR関連エンドヌクレアーゼCpf1(配列番号110)、リボヌクレアーゼ4(配列番号111)、デオキシリボヌクレアーゼII β (配列番号112)、ナトリウムチャネルタンパク質タイプ1サブユニット α (配列番号113)、カリウム電位依存性チャネルサブファミリーKQTメンバー2(配列番号114)、及び電位依存性L型カルシウムチャネルサブユニット α -1C(配列番号115)である。

【図22-25】本開示を補足する配列。配列は、エンハンサーGrik1__enhGad2-1(eAi12.0、MGT__E31)(配列番号1及び42)、エンハンサーGrik1__enhGad2-2(eAi13.0、MGT__E65)(配列番号2)、エンハンサーmscRE5(eAi4.0、MGT__E5)(配列番号3)、エンハンサーmscRE8(eAi5.0、MGT__E8)(配列番号4)、エンハンサーeHGT__079h(eAi115.0)(配列番号5)、エンハンサーeHGT__082h(eAi116.0)(配列番号6)、エンハンサーeHGT__086h(eAi117.0)(配列番号7)、エンハンサーeHGT__128h(eAi119.0)(配列番号8)、エンハンサーeHGT__140h(eAi120.0)(配列番号9)、エンハンサーeHGT__023h(eAi104.0)(配列番号10)、エンハンサーeHGT__359h(配列番号11)、エンハンサーeHGT__019h(eAi101.0)(配列番号12)、エンハンサーeHGT__064h(eAi110.0)(配列番号13)、エンハンサーeHGT__022h(eAi103.0)(配列番号14)、エンハンサーeHGT__022m(eAi102.0)(配列番号15)、エンハンサーeHGT__017h(eAi100.0)(配列番号16)、エンハンサーeHGT__017m(配列番号17)、hsA2(配列番号18)、 β -グロビン最小プロモーター(pBGmin

10

20

30

40

50

／minBGlobin／minBGprom) (配列番号19)、minCMVプロモーター (配列番号20)、変異minCMVプロモーター (SacI RE部位除去) (配列番号21)、minRhoプロモーター (配列番号22)、minRho*プロモーター (配列番号23)、Hsp68最小プロモーター (proHSP68) (配列番号24)、SYFP2 (配列番号25)、EGFP (配列番号26)、最適化Flpリコンビナーゼ (FlpO) (配列番号27)、改良型Creリコンビナーゼ (iCre) (配列番号28)、SP10インスレーター (SP10ins) (配列番号29)、3xSP10ins (配列番号30)、WPRE3 (配列番号31)、BGHpA (配列番号32)、P2A (配列番号33)、T2A (配列番号34)、E2A (配列番号35)、F2A (配列番号36)、例示的なプラスミドバックボーン1-左ITR (配列番号124)、例示的なプラスミドバックボーン1-右ITR (配列番号125)、例示的なプラスミドバックボーン2-左ITR (配列番号126)、例示的なプラスミドバックボーン2-右ITR (配列番号127)、PHP.eBカプシド (配列番号37)、AAV9 VP1カプシドタンパク質 (配列番号38)、tTA2 (配列番号39)、プラスミドバックボーン1 (配列番号40)、プラスミドバックボーン2 (配列番号41)、AiP1146 (T502-047、vAi30.0) (配列番号43)、AiP1113 (T502-053、vAi30.1) (配列番号44)、AiP1147 (T502-048、vAi31.0) (配列番号45)、AiP989 (TG989 vAi11.0、) (配列番号46)、AiP1013 (TG1013、vAi12.0) (配列番号47)、AiP1012 (TG1012、vAi14.0) (配列番号48)、CN1525 (vAi115.0) (配列番号49)、CN1528 (vAi116.0) (配列番号50)、CN1532 (vAi117.0) (配列番号51)、CN1621 (vAi119.0) (配列番号52)、CN1633 (vAi120.0) (配列番号53)、CN1259 (vAi104.0) (配列番号54)、CN2045 (配列番号55)、CN1255 (vAi101.0) (配列番号56)、CN1408 (vAi110.0) (配列番号57)、CN1258 (vAi103.0) (配列番号58)、CN1279 (vAi102.0) (配列番号59)、CN1253 (vAi100.0) (配列番号60)、CN1274 (配列番号61)、ラクターゼ (配列番号62)、リパーゼ (配列番号63)、ヘリカーゼ (配列番号64)、アミラーゼ (配列番号65)、 α -グルコシダーゼ (配列番号66)、転写因子SP1 (配列番号67)、転写因子AP-1 (配列番号68)、熱ショック因子タンパク質1 (配列番号69)、CCAAT/エンハンサー結合タンパク質 (C/EBP) β アイソフォームa (配列番号70)、44105 (配列番号71)、トランスフォーミング増殖因子受容体 β 1 (配列番号72)、血小板由来成長因子受容体 (配列番号73)、上皮増殖因子受容体 (配列番号74)、血管内皮増殖因子受容体 (配列番号75)、インターロイキン8受容体 α (配列番号76)、カベオリン (配列番号77)、ダイナミン (配列番号78)、クラスリン重鎖1アイソフォーム1 (配列番号79)、クラスリン重鎖2アイソフォーム1 (配列番号80)、クラスリン軽鎖Aアイソフォームa (配列番号81)、クラスリン軽鎖Bアイソフォームa (配列番号82)、Ras関連タンパク質Rab-4Aアイソフォーム1 (配列番号83)、Ras関連タンパク質Rab-11A、UniProtKB/Swiss-Prot:P62491.3: (配列番号84)、血小板由来成長因子 (配列番号85)、トランスフォーミング増殖因子- β 3 (配列番号86)、神経成長因子 (配列番号87)、上皮増殖因子 (EGF) (配列番号88)、GTPアーゼHRas (配列番号89)、コカイン及びアンフェタミン調節転写物 (鎖A) (配列番号90)、プロタキニン-1 (配列番号91)、プロタキニン-1 (配列番号92)、オキシトシン-ニューロフィジン1 (配列番号93)、オキシトシン-ニューロフィジン1の20~28位であるオキシトシン (配列番号94)、ソマトスタチン (配列番号95)、ミオシン軽鎖キナーゼ、緑色蛍光タンパク質、カルモジュリンキメラ (鎖A) (配列番号96)、遺伝的にコードされた緑色カルシウム指示薬NTnC (鎖A) (配列番号97)、カルシウム指示薬TN-XXL (配列番号98)、BRETベースの自動発光性カルシウム指示薬 (配列番号99)、カルシウム指示薬タンパ

10

20

30

40

50

ク質OeNL (Ca²⁺)-18u (配列番号100)、GCAMP6m (配列番号101)、GCAMP6s (配列番号102)、GCAMP6f (配列番号103)、チャネルロブシン1 (配列番号104及び105)、チャネルロブシン-2 (配列番号106及び107)、CRISPR関連タンパク質(Cas) (配列番号108)、Cas9 (配列番号109)、CRISPR関連エンドヌクレアーゼCpf1 (配列番号110)、リボヌクレアーゼ4 (配列番号111)、デオキシリボヌクレアーゼIIβ (配列番号112)、ナトリウムチャネルタンパク質タイプ1サブユニットα (配列番号113)、カリウム電位依存性チャネルサブファミリーKQTメンバー2 (配列番号114)、及び電位依存性L型カルシウムチャネルサブユニットα-1C (配列番号115)である。

【図22-26】本開示を補足する配列。配列は、エンハンサーGrik1__enhGad2-1 (eAi12.0、MGT__E31) (配列番号1及び42)、エンハンサーGrik1__enhGad2-2 (eAi13.0、MGT__E65) (配列番号2)、エンハンサーmscRE5 (eAi4.0、MGT__E5) (配列番号3)、エンハンサーmscRE8 (eAi5.0、MGT__E8) (配列番号4)、エンハンサーeHGT__079h (eAi115.0) (配列番号5)、エンハンサーeHGT__082h (eAi116.0) (配列番号6)、エンハンサーeHGT__086h (eAi117.0) (配列番号7)、エンハンサーeHGT__128h (eAi119.0) (配列番号8)、エンハンサーeHGT__140h (eAi120.0) (配列番号9)、エンハンサーeHGT__023h (eAi104.0) (配列番号10)、エンハンサーeHGT__359h (配列番号11)、エンハンサーeHGT__019h (eAi101.0) (配列番号12)、エンハンサーeHGT__064h (eAi110.0) (配列番号13)、エンハンサーeHGT__022h (eAi103.0) (配列番号14)、エンハンサーeHGT__022m (eAi102.0) (配列番号15)、エンハンサーeHGT__017h (eAi100.0) (配列番号16)、エンハンサーeHGT__017m (配列番号17)、hsA2 (配列番号18)、β-グロビン最小プロモーター (pBGmin/minBGlobin/minBGprom) (配列番号19)、minCMVプロモーター (配列番号20)、変異minCMVプロモーター (SacI RE部位除去) (配列番号21)、minRhoプロモーター (配列番号22)、minRho*プロモーター (配列番号23)、Hsp68最小プロモーター (proHSP68) (配列番号24)、SYFP2 (配列番号25)、EGFP (配列番号26)、最適化Flpリコンビナーゼ (FlpO) (配列番号27)、改良型Creリコンビナーゼ (iCre) (配列番号28)、SP10インスレーター (SP10ins) (配列番号29)、3xSP10ins (配列番号30)、WPRE3 (配列番号31)、BGHpA (配列番号32)、P2A (配列番号33)、T2A (配列番号34)、E2A (配列番号35)、F2A (配列番号36)、例示的なプラスミドバックボーン1-左ITR (配列番号124)、例示的なプラスミドバックボーン1-右ITR (配列番号125)、例示的なプラスミドバックボーン2-左ITR (配列番号126)、例示的なプラスミドバックボーン2-右ITR (配列番号127)、PHP.eBカプシド (配列番号37)、AAV9 VP1カプシドタンパク質 (配列番号38)、tTA2 (配列番号39)、プラスミドバックボーン1 (配列番号40)、プラスミドバックボーン2 (配列番号41)、AiP1146 (T502-047、vAi30.0) (配列番号43)、AiP1113 (T502-053、vAi30.1) (配列番号44)、AiP1147 (T502-048、vAi31.0) (配列番号45)、AiP989 (TG989 vAi11.0、) (配列番号46)、AiP1013 (TG1013、vAi12.0) (配列番号47)、AiP1012 (TG1012、vAi14.0) (配列番号48)、CN1525 (vAi115.0) (配列番号49)、CN1528 (vAi116.0) (配列番号50)、CN1532 (vAi117.0) (配列番号51)、CN1621 (vAi119.0) (配列番号52)、CN1633 (vAi120.0) (配列番号53)、CN1259 (vAi104.0) (配列番号54)、CN2045 (配列番号55)、CN1255 (vAi101.0) (配列番号56)、CN1408 (vAi110.0) (配列番号57)である。

10

20

30

40

50

号57)、CN1258(vAi103.0)(配列番号58)、CN1279(vAi102.0)(配列番号59)、CN1253(vAi100.0)(配列番号60)、CN1274(配列番号61)、ラクターゼ(配列番号62)、リパーゼ(配列番号63)、ヘリカーゼ(配列番号64)、アミラーゼ(配列番号65)、 α -グルコシダーゼ(配列番号66)、転写因子SP1(配列番号67)、転写因子AP-1(配列番号68)、熱ショック因子タンパク質1(配列番号69)、CCAAT/エンハンサー結合タンパク質(C/EBP) β アイソフォームa(配列番号70)、44105(配列番号71)、トランスフォーミング増殖因子受容体 β 1(配列番号72)、血小板由来成長因子受容体(配列番号73)、上皮増殖因子受容体(配列番号74)、血管内皮増殖因子受容体(配列番号75)、インターロイキン8受容体 α (配列番号76)、カベオリン(配列番号77)、ダイナミン(配列番号78)、クラスリン重鎖1アイソフォーム1(配列番号79)、クラスリン重鎖2アイソフォーム1(配列番号80)、クラスリン軽鎖Aアイソフォームa(配列番号81)、クラスリン軽鎖Bアイソフォームa(配列番号82)、Ras関連タンパク質Rab-4Aアイソフォーム1(配列番号83)、Ras関連タンパク質Rab-11A、UniProtKB/Swiss-Prot:P62491.3:(配列番号84)、血小板由来成長因子(配列番号85)、トランスフォーミング増殖因子- β 3(配列番号86)、神経成長因子(配列番号87)、上皮増殖因子(EGF)(配列番号88)、GTPアーゼHRas(配列番号89)、コカイン及びアンフェタミン調節転写物(鎖A)(配列番号90)、プロタキニン-1(配列番号91)、プロタキニン-1(配列番号92)、オキシトシン-ニューロフィジン1(配列番号93)、オキシトシン-ニューロフィジン1の20~28位であるオキシトシン(配列番号94)、ソマトスタチン(配列番号95)、ミオシン軽鎖キナーゼ、緑色蛍光タンパク質、カルモジュリンキメラ(鎖A)(配列番号96)、遺伝的にコードされた緑色カルシウム指示薬NTnC(鎖A)(配列番号97)、カルシウム指示薬TN-XXL(配列番号98)、BRETベースの自動発光性カルシウム指示薬(配列番号99)、カルシウム指示薬タンパク質OeNL(Ca²⁺)-18u(配列番号100)、GCaMP6m(配列番号101)、GCaMP6s(配列番号102)、GCaMP6f(配列番号103)、チャネルロブシン1(配列番号104及び105)、チャネルロブシン-2(配列番号106及び107)、CRISPR関連タンパク質(Cas)(配列番号108)、Cas9(配列番号109)、CRISPR関連エンドヌクレアーゼCpf1(配列番号110)、リボヌクレアーゼ4(配列番号111)、デオキシリボヌクレアーゼII β (配列番号112)、ナトリウムチャネルタンパク質タイプ1サブユニット α (配列番号113)、カリウム電位依存性チャネルサブファミリーKQTメンバー2(配列番号114)、及び電位依存性L型カルシウムチャネルサブユニット α -1C(配列番号115)である。

【図22-27】本開示を補足する配列。配列は、エンハンサーGrik1__enhGad2-1(eAi12.0、MGT__E31)(配列番号1及び42)、エンハンサーGrik1__enhGad2-2(eAi13.0、MGT__E65)(配列番号2)、エンハンサーmscRE5(eAi4.0、MGT__E5)(配列番号3)、エンハンサーmscRE8(eAi5.0、MGT__E8)(配列番号4)、エンハンサーeHGT__079h(eAi115.0)(配列番号5)、エンハンサーeHGT__082h(eAi116.0)(配列番号6)、エンハンサーeHGT__086h(eAi117.0)(配列番号7)、エンハンサーeHGT__128h(eAi119.0)(配列番号8)、エンハンサーeHGT__140h(eAi120.0)(配列番号9)、エンハンサーeHGT__023h(eAi104.0)(配列番号10)、エンハンサーeHGT__359h(配列番号11)、エンハンサーeHGT__019h(eAi101.0)(配列番号12)、エンハンサーeHGT__064h(eAi110.0)(配列番号13)、エンハンサーeHGT__022h(eAi103.0)(配列番号14)、エンハンサーeHGT__022m(eAi102.0)(配列番号15)、エンハンサーeHGT__017h(eAi100.0)(配列番号16)、エンハンサーeHGT__017m(配列番号17)、hsA2(配列番号18)、 β -グロビン最小プロモーター(pBGmin

10

20

30

40

50

/minBGlobin/minBGprom) (配列番号19)、minCMVプロモーター (配列番号20)、変異minCMVプロモーター (SacI RE部位除去) (配列番号21)、minRhoプロモーター (配列番号22)、minRho*プロモーター (配列番号23)、Hsp68最小プロモーター (proHSP68) (配列番号24)、SYFP2 (配列番号25)、EGFP (配列番号26)、最適化Flpリコンビナーゼ (FlpO) (配列番号27)、改良型Creリコンビナーゼ (iCre) (配列番号28)、SP10インスレーター (SP10ins) (配列番号29)、3xSP10ins (配列番号30)、WPRE3 (配列番号31)、BGHpA (配列番号32)、P2A (配列番号33)、T2A (配列番号34)、E2A (配列番号35)、F2A (配列番号36)、例示的なプラスミドバックボーン1-左ITR (配列番号124)、例示的なプラスミドバックボーン1-右ITR (配列番号125)、例示的なプラスミドバックボーン2-左ITR (配列番号126)、例示的なプラスミドバックボーン2-右ITR (配列番号127)、PHP.eBカプシド (配列番号37)、AAV9 VP1カプシドタンパク質 (配列番号38)、tTA2 (配列番号39)、プラスミドバックボーン1 (配列番号40)、プラスミドバックボーン2 (配列番号41)、AiP1146 (T502-047、vAi30.0) (配列番号43)、AiP1113 (T502-053、vAi30.1) (配列番号44)、AiP1147 (T502-048、vAi31.0) (配列番号45)、AiP989 (TG989 vAi11.0、) (配列番号46)、AiP1013 (TG1013、vAi12.0) (配列番号47)、AiP1012 (TG1012、vAi14.0) (配列番号48)、CN1525 (vAi115.0) (配列番号49)、CN1528 (vAi116.0) (配列番号50)、CN1532 (vAi117.0) (配列番号51)、CN1621 (vAi119.0) (配列番号52)、CN1633 (vAi120.0) (配列番号53)、CN1259 (vAi104.0) (配列番号54)、CN2045 (配列番号55)、CN1255 (vAi101.0) (配列番号56)、CN1408 (vAi110.0) (配列番号57)、CN1258 (vAi103.0) (配列番号58)、CN1279 (vAi102.0) (配列番号59)、CN1253 (vAi100.0) (配列番号60)、CN1274 (配列番号61)、ラクターゼ (配列番号62)、リパーゼ (配列番号63)、ヘリカーゼ (配列番号64)、アミラーゼ (配列番号65)、 α -グルコシダーゼ (配列番号66)、転写因子SP1 (配列番号67)、転写因子AP-1 (配列番号68)、熱ショック因子タンパク質1 (配列番号69)、CCAAT/エンハンサー結合タンパク質 (C/EBP) β アイソフォームa (配列番号70)、44105 (配列番号71)、トランスフォーミング増殖因子受容体 β 1 (配列番号72)、血小板由来成長因子受容体 (配列番号73)、上皮増殖因子受容体 (配列番号74)、血管内皮増殖因子受容体 (配列番号75)、インターロイキン8受容体 α (配列番号76)、カベオリン (配列番号77)、ダイナミン (配列番号78)、クラスリン重鎖1アイソフォーム1 (配列番号79)、クラスリン重鎖2アイソフォーム1 (配列番号80)、クラスリン軽鎖Aアイソフォームa (配列番号81)、クラスリン軽鎖Bアイソフォームa (配列番号82)、Ras関連タンパク質Rab-4Aアイソフォーム1 (配列番号83)、Ras関連タンパク質Rab-11A、UniProtKB/Swiss-Prot:P62491.3: (配列番号84)、血小板由来成長因子 (配列番号85)、トランスフォーミング増殖因子- β 3 (配列番号86)、神経成長因子 (配列番号87)、上皮増殖因子 (EGF) (配列番号88)、GTPアーゼHRas (配列番号89)、コカイン及びアンフェタミン調節転写物 (鎖A) (配列番号90)、プロタキニン-1 (配列番号91)、プロタキニン-1 (配列番号92)、オキシトシン-ニューロフィジン1 (配列番号93)、オキシトシン-ニューロフィジン1の20~28位であるオキシトシン (配列番号94)、ソマトスタチン (配列番号95)、ミオシン軽鎖キナーゼ、緑色蛍光タンパク質、カルモジュリンキメラ (鎖A) (配列番号96)、遺伝的にコードされた緑色カルシウム指示薬NTnC (鎖A) (配列番号97)、カルシウム指示薬TN-XXL (配列番号98)、BRETベースの自動発光性カルシウム指示薬 (配列番号99)、カルシウム指示薬タンパ

10

20

30

40

50

ク質OeNL (Ca²⁺)-18u (配列番号100)、GCAMP6m (配列番号101)、GCAMP6s (配列番号102)、GCAMP6f (配列番号103)、チャネルロブシン1 (配列番号104及び105)、チャネルロブシン-2 (配列番号106及び107)、CRISPR関連タンパク質(Cas) (配列番号108)、Cas9 (配列番号109)、CRISPR関連エンドヌクレアーゼCpf1 (配列番号110)、リボヌクレアーゼ4 (配列番号111)、デオキシリボヌクレアーゼIIβ (配列番号112)、ナトリウムチャネルタンパク質タイプ1サブユニットα (配列番号113)、カリウム電位依存性チャネルサブファミリーKQTメンバー2 (配列番号114)、及び電位依存性L型カルシウムチャネルサブユニットα-1C (配列番号115)である。

【図22-28】本開示を補足する配列。配列は、エンハンサーGrik1__enhGad2-1 (eAi12.0、MGT__E31) (配列番号1及び42)、エンハンサーGrik1__enhGad2-2 (eAi13.0、MGT__E65) (配列番号2)、エンハンサーmscRE5 (eAi4.0、MGT__E5) (配列番号3)、エンハンサーmscRE8 (eAi5.0、MGT__E8) (配列番号4)、エンハンサーeHGT__079h (eAi115.0) (配列番号5)、エンハンサーeHGT__082h (eAi116.0) (配列番号6)、エンハンサーeHGT__086h (eAi117.0) (配列番号7)、エンハンサーeHGT__128h (eAi119.0) (配列番号8)、エンハンサーeHGT__140h (eAi120.0) (配列番号9)、エンハンサーeHGT__023h (eAi104.0) (配列番号10)、エンハンサーeHGT__359h (配列番号11)、エンハンサーeHGT__019h (eAi101.0) (配列番号12)、エンハンサーeHGT__064h (eAi110.0) (配列番号13)、エンハンサーeHGT__022h (eAi103.0) (配列番号14)、エンハンサーeHGT__022m (eAi102.0) (配列番号15)、エンハンサーeHGT__017h (eAi100.0) (配列番号16)、エンハンサーeHGT__017m (配列番号17)、hsA2 (配列番号18)、β-グロビン最小プロモーター (pBGmin/minBGlobin/minBGprom) (配列番号19)、minCMVプロモーター (配列番号20)、変異minCMVプロモーター (SacI RE部位除去) (配列番号21)、minRhoプロモーター (配列番号22)、minRho*プロモーター (配列番号23)、Hsp68最小プロモーター (proHSP68) (配列番号24)、SYFP2 (配列番号25)、EGFP (配列番号26)、最適化Flpリコンビナーゼ (FlpO) (配列番号27)、改良型Creリコンビナーゼ (iCre) (配列番号28)、SP10インスレーター (SP10ins) (配列番号29)、3xSP10ins (配列番号30)、WPRE3 (配列番号31)、BGHPA (配列番号32)、P2A (配列番号33)、T2A (配列番号34)、E2A (配列番号35)、F2A (配列番号36)、例示的なプラスミドバックボーン1-左ITR (配列番号124)、例示的なプラスミドバックボーン1-右ITR (配列番号125)、例示的なプラスミドバックボーン2-左ITR (配列番号126)、例示的なプラスミドバックボーン2-右ITR (配列番号127)、PHP.eBカプシド (配列番号37)、AAV9 VP1カプシドタンパク質 (配列番号38)、tTA2 (配列番号39)、プラスミドバックボーン1 (配列番号40)、プラスミドバックボーン2 (配列番号41)、AiP1146 (T502-047、vAi30.0) (配列番号43)、AiP1113 (T502-053、vAi30.1) (配列番号44)、AiP1147 (T502-048、vAi31.0) (配列番号45)、AiP989 (TG989 vAi11.0、) (配列番号46)、AiP1013 (TG1013、vAi12.0) (配列番号47)、AiP1012 (TG1012、vAi14.0) (配列番号48)、CN1525 (vAi115.0) (配列番号49)、CN1528 (vAi116.0) (配列番号50)、CN1532 (vAi117.0) (配列番号51)、CN1621 (vAi119.0) (配列番号52)、CN1633 (vAi120.0) (配列番号53)、CN1259 (vAi104.0) (配列番号54)、CN2045 (配列番号55)、CN1255 (vAi101.0) (配列番号56)、CN1408 (vAi110.0) (配列番号57)である。

10

20

30

40

50

号57)、CN1258(vAi103.0)(配列番号58)、CN1279(vAi102.0)(配列番号59)、CN1253(vAi100.0)(配列番号60)、CN1274(配列番号61)、ラクターゼ(配列番号62)、リパーゼ(配列番号63)、ヘリカーゼ(配列番号64)、アミラーゼ(配列番号65)、 α -グルコシダーゼ(配列番号66)、転写因子SP1(配列番号67)、転写因子AP-1(配列番号68)、熱ショック因子タンパク質1(配列番号69)、CCAAT/エンハンサー結合タンパク質(C/EBP) β アイソフォームa(配列番号70)、44105(配列番号71)、トランスフォーミング増殖因子受容体 β 1(配列番号72)、血小板由来成長因子受容体(配列番号73)、上皮増殖因子受容体(配列番号74)、血管内皮増殖因子受容体(配列番号75)、インターロイキン8受容体 α (配列番号76)、カベオリン(配列番号77)、ダイナミン(配列番号78)、クラスリン重鎖1アイソフォーム1(配列番号79)、クラスリン重鎖2アイソフォーム1(配列番号80)、クラスリン軽鎖Aアイソフォームa(配列番号81)、クラスリン軽鎖Bアイソフォームa(配列番号82)、Ras関連タンパク質Rab-4Aアイソフォーム1(配列番号83)、Ras関連タンパク質Rab-11A、UniProtKB/Swiss-Prot:P62491.3:(配列番号84)、血小板由来成長因子(配列番号85)、トランスフォーミング増殖因子- β 3(配列番号86)、神経成長因子(配列番号87)、上皮増殖因子(EGF)(配列番号88)、GTPアーゼHRas(配列番号89)、コカイン及びアンフェタミン調節転写物(鎖A)(配列番号90)、プロタキニン-1(配列番号91)、プロタキニン-1(配列番号92)、オキシトシン-ニューロフィジン1(配列番号93)、オキシトシン-ニューロフィジン1の20~28位であるオキシトシン(配列番号94)、ソマトスタチン(配列番号95)、ミオシン軽鎖キナーゼ、緑色蛍光タンパク質、カルモジュリンキメラ(鎖A)(配列番号96)、遺伝的にコードされた緑色カルシウム指示薬NTnC(鎖A)(配列番号97)、カルシウム指示薬TN-XXL(配列番号98)、BRETベースの自動発光性カルシウム指示薬(配列番号99)、カルシウム指示薬タンパク質OeNL(Ca²⁺)-18u(配列番号100)、GCaMP6m(配列番号101)、GCaMP6s(配列番号102)、GCaMP6f(配列番号103)、チャネルロブシン1(配列番号104及び105)、チャネルロブシン-2(配列番号106及び107)、CRISPR関連タンパク質(Cas)(配列番号108)、Cas9(配列番号109)、CRISPR関連エンドヌクレアーゼCpf1(配列番号110)、リボヌクレアーゼ4(配列番号111)、デオキシリボヌクレアーゼII β (配列番号112)、ナトリウムチャネルタンパク質タイプ1サブユニット α (配列番号113)、カリウム電位依存性チャネルサブファミリーKQTメンバー2(配列番号114)、及び電位依存性L型カルシウムチャネルサブユニット α -1C(配列番号115)である。

【図22-29】本開示を補足する配列。配列は、エンハンサーGrik1__enhGad2-1(eAi12.0、MGT__E31)(配列番号1及び42)、エンハンサーGrik1__enhGad2-2(eAi13.0、MGT__E65)(配列番号2)、エンハンサーmscRE5(eAi4.0、MGT__E5)(配列番号3)、エンハンサーmscRE8(eAi5.0、MGT__E8)(配列番号4)、エンハンサーeHGT__079h(eAi115.0)(配列番号5)、エンハンサーeHGT__082h(eAi116.0)(配列番号6)、エンハンサーeHGT__086h(eAi117.0)(配列番号7)、エンハンサーeHGT__128h(eAi119.0)(配列番号8)、エンハンサーeHGT__140h(eAi120.0)(配列番号9)、エンハンサーeHGT__023h(eAi104.0)(配列番号10)、エンハンサーeHGT__359h(配列番号11)、エンハンサーeHGT__019h(eAi101.0)(配列番号12)、エンハンサーeHGT__064h(eAi110.0)(配列番号13)、エンハンサーeHGT__022h(eAi103.0)(配列番号14)、エンハンサーeHGT__022m(eAi102.0)(配列番号15)、エンハンサーeHGT__017h(eAi100.0)(配列番号16)、エンハンサーeHGT__017m(配列番号17)、hsA2(配列番号18)、 β -グロビン最小プロモーター(pBGmin

10

20

30

40

50

／minBGlobin／minBGprom) (配列番号19)、minCMVプロモーター (配列番号20)、変異minCMVプロモーター (SacI RE部位除去) (配列番号21)、minRhoプロモーター (配列番号22)、minRho*プロモーター (配列番号23)、Hsp68最小プロモーター (proHSP68) (配列番号24)、SYFP2 (配列番号25)、EGFP (配列番号26)、最適化Flpリコンビナーゼ (FlpO) (配列番号27)、改良型Creリコンビナーゼ (iCre) (配列番号28)、SP10インスレーター (SP10ins) (配列番号29)、3xSP10ins (配列番号30)、WPRE3 (配列番号31)、BGHpA (配列番号32)、P2A (配列番号33)、T2A (配列番号34)、E2A (配列番号35)、F2A (配列番号36)、例示的なプラスミドバックボーン1-左ITR (配列番号124)、例示的なプラスミドバックボーン1-右ITR (配列番号125)、例示的なプラスミドバックボーン2-左ITR (配列番号126)、例示的なプラスミドバックボーン2-右ITR (配列番号127)、PHP.eBカプシド (配列番号37)、AAV9 VP1カプシドタンパク質 (配列番号38)、tTA2 (配列番号39)、プラスミドバックボーン1 (配列番号40)、プラスミドバックボーン2 (配列番号41)、AiP1146 (T502-047、vAi30.0) (配列番号43)、AiP1113 (T502-053、vAi30.1) (配列番号44)、AiP1147 (T502-048、vAi31.0) (配列番号45)、AiP989 (TG989 vAi11.0、) (配列番号46)、AiP1013 (TG1013、vAi12.0) (配列番号47)、AiP1012 (TG1012、vAi14.0) (配列番号48)、CN1525 (vAi115.0) (配列番号49)、CN1528 (vAi116.0) (配列番号50)、CN1532 (vAi117.0) (配列番号51)、CN1621 (vAi119.0) (配列番号52)、CN1633 (vAi120.0) (配列番号53)、CN1259 (vAi104.0) (配列番号54)、CN2045 (配列番号55)、CN1255 (vAi101.0) (配列番号56)、CN1408 (vAi110.0) (配列番号57)、CN1258 (vAi103.0) (配列番号58)、CN1279 (vAi102.0) (配列番号59)、CN1253 (vAi100.0) (配列番号60)、CN1274 (配列番号61)、ラクターゼ (配列番号62)、リパーゼ (配列番号63)、ヘリカーゼ (配列番号64)、アミラーゼ (配列番号65)、 α -グルコシダーゼ (配列番号66)、転写因子SP1 (配列番号67)、転写因子AP-1 (配列番号68)、熱ショック因子タンパク質1 (配列番号69)、CCAAT/エンハンサー結合タンパク質 (C/EBP) β アイソフォームa (配列番号70)、44105 (配列番号71)、トランスフォーミング増殖因子受容体 β 1 (配列番号72)、血小板由来成長因子受容体 (配列番号73)、上皮増殖因子受容体 (配列番号74)、血管内皮増殖因子受容体 (配列番号75)、インターロイキン8受容体 α (配列番号76)、カベオリン (配列番号77)、ダイナミン (配列番号78)、クラスリン重鎖1アイソフォーム1 (配列番号79)、クラスリン重鎖2アイソフォーム1 (配列番号80)、クラスリン軽鎖Aアイソフォームa (配列番号81)、クラスリン軽鎖Bアイソフォームa (配列番号82)、Ras関連タンパク質Rab-4Aアイソフォーム1 (配列番号83)、Ras関連タンパク質Rab-11A、UniProtKB/Swiss-Prot:P62491.3: (配列番号84)、血小板由来成長因子 (配列番号85)、トランスフォーミング増殖因子- β 3 (配列番号86)、神経成長因子 (配列番号87)、上皮増殖因子 (EGF) (配列番号88)、GTPアーゼHRas (配列番号89)、コカイン及びアンフェタミン調節転写物 (鎖A) (配列番号90)、プロタキニン-1 (配列番号91)、プロタキニン-1 (配列番号92)、オキシトシン-ニューロフィジン1 (配列番号93)、オキシトシン-ニューロフィジン1の20~28位であるオキシトシン (配列番号94)、ソマトスタチン (配列番号95)、ミオシン軽鎖キナーゼ、緑色蛍光タンパク質、カルモジュリンキメラ (鎖A) (配列番号96)、遺伝的にコードされた緑色カルシウム指示薬NTnC (鎖A) (配列番号97)、カルシウム指示薬TN-XXL (配列番号98)、BRETベースの自動発光性カルシウム指示薬 (配列番号99)、カルシウム指示薬タンパ

10

20

30

40

50

ク質OeNL (Ca²⁺) - 18u (配列番号100)、GCAMP6m (配列番号101)、GCAMP6s (配列番号102)、GCAMP6f (配列番号103)、チャネルロブシン1 (配列番号104及び105)、チャネルロブシン-2 (配列番号106及び107)、CRISPR関連タンパク質(Cas) (配列番号108)、Cas9 (配列番号109)、CRISPR関連エンドヌクレアーゼCpf1 (配列番号110)、リボヌクレアーゼ4 (配列番号111)、デオキシリボヌクレアーゼIIβ (配列番号112)、ナトリウムチャネルタンパク質タイプ1サブユニットα (配列番号113)、カリウム電位依存性チャネルサブファミリーKQTメンバー2 (配列番号114)、及び電位依存性L型カルシウムチャネルサブユニットα-1C (配列番号115)である。

【図22-30】本開示を補足する配列。配列は、エンハンサーGrik1__enhGad2-1 (eAi12.0、MGT__E31) (配列番号1及び42)、エンハンサーGrik1__enhGad2-2 (eAi13.0、MGT__E65) (配列番号2)、エンハンサーmscRE5 (eAi4.0、MGT__E5) (配列番号3)、エンハンサーmscRE8 (eAi5.0、MGT__E8) (配列番号4)、エンハンサーeHGT__079h (eAi115.0) (配列番号5)、エンハンサーeHGT__082h (eAi116.0) (配列番号6)、エンハンサーeHGT__086h (eAi117.0) (配列番号7)、エンハンサーeHGT__128h (eAi119.0) (配列番号8)、エンハンサーeHGT__140h (eAi120.0) (配列番号9)、エンハンサーeHGT__023h (eAi104.0) (配列番号10)、エンハンサーeHGT__359h (配列番号11)、エンハンサーeHGT__019h (eAi101.0) (配列番号12)、エンハンサーeHGT__064h (eAi110.0) (配列番号13)、エンハンサーeHGT__022h (eAi103.0) (配列番号14)、エンハンサーeHGT__022m (eAi102.0) (配列番号15)、エンハンサーeHGT__017h (eAi100.0) (配列番号16)、エンハンサーeHGT__017m (配列番号17)、hsA2 (配列番号18)、β-グロビン最小プロモーター (pBGmin/minBGlobin/minBGprom) (配列番号19)、minCMVプロモーター (配列番号20)、変異minCMVプロモーター (SacI RE部位除去) (配列番号21)、minRhoプロモーター (配列番号22)、minRho*プロモーター (配列番号23)、Hsp68最小プロモーター (proHSP68) (配列番号24)、SYFP2 (配列番号25)、EGFP (配列番号26)、最適化Flpリコンビナーゼ (FlpO) (配列番号27)、改良型Creリコンビナーゼ (iCre) (配列番号28)、SP10インスレーター (SP10ins) (配列番号29)、3xSP10ins (配列番号30)、WPRE3 (配列番号31)、BGHPA (配列番号32)、P2A (配列番号33)、T2A (配列番号34)、E2A (配列番号35)、F2A (配列番号36)、例示的なプラスミドバックボーン1-左ITR (配列番号124)、例示的なプラスミドバックボーン1-右ITR (配列番号125)、例示的なプラスミドバックボーン2-左ITR (配列番号126)、例示的なプラスミドバックボーン2-右ITR (配列番号127)、PHP.eBカプシド (配列番号37)、AAV9 VP1カプシドタンパク質 (配列番号38)、tTA2 (配列番号39)、プラスミドバックボーン1 (配列番号40)、プラスミドバックボーン2 (配列番号41)、AiP1146 (T502-047、vAi30.0) (配列番号43)、AiP1113 (T502-053、vAi30.1) (配列番号44)、AiP1147 (T502-048、vAi31.0) (配列番号45)、AiP989 (TG989 vAi11.0、) (配列番号46)、AiP1013 (TG1013、vAi12.0) (配列番号47)、AiP1012 (TG1012、vAi14.0) (配列番号48)、CN1525 (vAi115.0) (配列番号49)、CN1528 (vAi116.0) (配列番号50)、CN1532 (vAi117.0) (配列番号51)、CN1621 (vAi119.0) (配列番号52)、CN1633 (vAi120.0) (配列番号53)、CN1259 (vAi104.0) (配列番号54)、CN2045 (配列番号55)、CN1255 (vAi101.0) (配列番号56)、CN1408 (vAi110.0) (配列番

10

20

30

40

50

号57)、CN1258(vAi103.0)(配列番号58)、CN1279(vAi102.0)(配列番号59)、CN1253(vAi100.0)(配列番号60)、CN1274(配列番号61)、ラクターゼ(配列番号62)、リパーゼ(配列番号63)、ヘリカーゼ(配列番号64)、アミラーゼ(配列番号65)、 α -グルコシダーゼ(配列番号66)、転写因子SP1(配列番号67)、転写因子AP-1(配列番号68)、熱ショック因子タンパク質1(配列番号69)、CCAAT/エンハンサー結合タンパク質(C/EBP) β アイソフォームa(配列番号70)、44105(配列番号71)、トランスフォーミング増殖因子受容体 β 1(配列番号72)、血小板由来成長因子受容体(配列番号73)、上皮増殖因子受容体(配列番号74)、血管内皮増殖因子受容体(配列番号75)、インターロイキン8受容体 α (配列番号76)、カベオリン(配列番号77)、ダイナミン(配列番号78)、クラスリン重鎖1アイソフォーム1(配列番号79)、クラスリン重鎖2アイソフォーム1(配列番号80)、クラスリン軽鎖Aアイソフォームa(配列番号81)、クラスリン軽鎖Bアイソフォームa(配列番号82)、Ras関連タンパク質Rab-4Aアイソフォーム1(配列番号83)、Ras関連タンパク質Rab-11A、UniProtKB/Swiss-Prot:P62491.3:(配列番号84)、血小板由来成長因子(配列番号85)、トランスフォーミング増殖因子- β 3(配列番号86)、神経成長因子(配列番号87)、上皮増殖因子(EGF)(配列番号88)、GTPアーゼHRas(配列番号89)、コカイン及びアンフェタミン調節転写物(鎖A)(配列番号90)、プロタキニン-1(配列番号91)、プロタキニン-1(配列番号92)、オキシトシン-ニューロフィジン1(配列番号93)、オキシトシン-ニューロフィジン1の20~28位であるオキシトシン(配列番号94)、ソマトスタチン(配列番号95)、ミオシン軽鎖キナーゼ、緑色蛍光タンパク質、カルモジュリンキメラ(鎖A)(配列番号96)、遺伝的にコードされた緑色カルシウム指示薬NTnC(鎖A)(配列番号97)、カルシウム指示薬TN-XXL(配列番号98)、BRETベースの自動発光性カルシウム指示薬(配列番号99)、カルシウム指示薬タンパク質OeNL(Ca²⁺)-18u(配列番号100)、GCaMP6m(配列番号101)、GCaMP6s(配列番号102)、GCaMP6f(配列番号103)、チャネルロブシン1(配列番号104及び105)、チャネルロブシン-2(配列番号106及び107)、CRISPR関連タンパク質(Cas)(配列番号108)、Cas9(配列番号109)、CRISPR関連エンドヌクレアーゼCpf1(配列番号110)、リボヌクレアーゼ4(配列番号111)、デオキシリボヌクレアーゼII β (配列番号112)、ナトリウムチャネルタンパク質タイプ1サブユニット α (配列番号113)、カリウム電位依存性チャネルサブファミリーKQTメンバー2(配列番号114)、及び電位依存性L型カルシウムチャネルサブユニット α -1C(配列番号115)である。

【図22-31】本開示を補足する配列。配列は、エンハンサーGrik1__enhGad2-1(eAi12.0、MGT__E31)(配列番号1及び42)、エンハンサーGrik1__enhGad2-2(eAi13.0、MGT__E65)(配列番号2)、エンハンサーmscRE5(eAi4.0、MGT__E5)(配列番号3)、エンハンサーmscRE8(eAi5.0、MGT__E8)(配列番号4)、エンハンサーeHGT__079h(eAi115.0)(配列番号5)、エンハンサーeHGT__082h(eAi116.0)(配列番号6)、エンハンサーeHGT__086h(eAi117.0)(配列番号7)、エンハンサーeHGT__128h(eAi119.0)(配列番号8)、エンハンサーeHGT__140h(eAi120.0)(配列番号9)、エンハンサーeHGT__023h(eAi104.0)(配列番号10)、エンハンサーeHGT__359h(配列番号11)、エンハンサーeHGT__019h(eAi101.0)(配列番号12)、エンハンサーeHGT__064h(eAi110.0)(配列番号13)、エンハンサーeHGT__022h(eAi103.0)(配列番号14)、エンハンサーeHGT__022m(eAi102.0)(配列番号15)、エンハンサーeHGT__017h(eAi100.0)(配列番号16)、エンハンサーeHGT__017m(配列番号17)、hsA2(配列番号18)、 β -グロビン最小プロモーター(pBGmin

10

20

30

40

50

/minBGlobin/minBGprom) (配列番号19)、minCMVプロモーター (配列番号20)、変異minCMVプロモーター (SacI RE部位除去) (配列番号21)、minRhoプロモーター (配列番号22)、minRho*プロモーター (配列番号23)、Hsp68最小プロモーター (proHSP68) (配列番号24)、SYFP2 (配列番号25)、EGFP (配列番号26)、最適化Flpリコンビナーゼ (FlpO) (配列番号27)、改良型Creリコンビナーゼ (iCre) (配列番号28)、SP10インスレーター (SP10ins) (配列番号29)、3xSP10ins (配列番号30)、WPRE3 (配列番号31)、BGHpA (配列番号32)、P2A (配列番号33)、T2A (配列番号34)、E2A (配列番号35)、F2A (配列番号36)、例示的なプラスミドバックボーン1-左ITR (配列番号124)、例示的なプラスミドバックボーン1-右ITR (配列番号125)、例示的なプラスミドバックボーン2-左ITR (配列番号126)、例示的なプラスミドバックボーン2-右ITR (配列番号127)、PHP.eBカプシド (配列番号37)、AAV9 VP1カプシドタンパク質 (配列番号38)、tTA2 (配列番号39)、プラスミドバックボーン1 (配列番号40)、プラスミドバックボーン2 (配列番号41)、AiP1146 (T502-047、vAi30.0) (配列番号43)、AiP1113 (T502-053、vAi30.1) (配列番号44)、AiP1147 (T502-048、vAi31.0) (配列番号45)、AiP989 (TG989 vAi11.0、) (配列番号46)、AiP1013 (TG1013、vAi12.0) (配列番号47)、AiP1012 (TG1012、vAi14.0) (配列番号48)、CN1525 (vAi115.0) (配列番号49)、CN1528 (vAi116.0) (配列番号50)、CN1532 (vAi117.0) (配列番号51)、CN1621 (vAi119.0) (配列番号52)、CN1633 (vAi120.0) (配列番号53)、CN1259 (vAi104.0) (配列番号54)、CN2045 (配列番号55)、CN1255 (vAi101.0) (配列番号56)、CN1408 (vAi110.0) (配列番号57)、CN1258 (vAi103.0) (配列番号58)、CN1279 (vAi102.0) (配列番号59)、CN1253 (vAi100.0) (配列番号60)、CN1274 (配列番号61)、ラクターゼ (配列番号62)、リパーゼ (配列番号63)、ヘリカーゼ (配列番号64)、アミラーゼ (配列番号65)、 α -グルコシダーゼ (配列番号66)、転写因子SP1 (配列番号67)、転写因子AP-1 (配列番号68)、熱ショック因子タンパク質1 (配列番号69)、CCAAT/エンハンサー結合タンパク質 (C/EBP) β アイソフォームa (配列番号70)、44105 (配列番号71)、トランスフォーミング増殖因子受容体 β 1 (配列番号72)、血小板由来成長因子受容体 (配列番号73)、上皮増殖因子受容体 (配列番号74)、血管内皮増殖因子受容体 (配列番号75)、インターロイキン8受容体 α (配列番号76)、カベオリン (配列番号77)、ダイナミン (配列番号78)、クラスリン重鎖1アイソフォーム1 (配列番号79)、クラスリン重鎖2アイソフォーム1 (配列番号80)、クラスリン軽鎖Aアイソフォームa (配列番号81)、クラスリン軽鎖Bアイソフォームa (配列番号82)、Ras関連タンパク質Rab-4Aアイソフォーム1 (配列番号83)、Ras関連タンパク質Rab-11A、UniProtKB/Swiss-Prot:P62491.3: (配列番号84)、血小板由来成長因子 (配列番号85)、トランスフォーミング増殖因子- β 3 (配列番号86)、神経成長因子 (配列番号87)、上皮増殖因子 (EGF) (配列番号88)、GTPアーゼHRas (配列番号89)、コカイン及びアンフェタミン調節転写物 (鎖A) (配列番号90)、プロタキニン-1 (配列番号91)、プロタキニン-1 (配列番号92)、オキシトシン-ニューロフィジン1 (配列番号93)、オキシトシン-ニューロフィジン1の20~28位であるオキシトシン (配列番号94)、ソマトスタチン (配列番号95)、ミオシン軽鎖キナーゼ、緑色蛍光タンパク質、カルモジュリンキメラ (鎖A) (配列番号96)、遺伝的にコードされた緑色カルシウム指示薬NTnC (鎖A) (配列番号97)、カルシウム指示薬TN-XXL (配列番号98)、BRETベースの自動発光性カルシウム指示薬 (配列番号99)、カルシウム指示薬タンパ

10

20

30

40

50

ク質OeNL (Ca²⁺) - 18u (配列番号100)、GCAMP6m (配列番号101)、GCAMP6s (配列番号102)、GCAMP6f (配列番号103)、チャネルロブシン1 (配列番号104及び105)、チャネルロブシン-2 (配列番号106及び107)、CRISPR関連タンパク質(Cas) (配列番号108)、Cas9 (配列番号109)、CRISPR関連エンドヌクレアーゼCpf1 (配列番号110)、リボヌクレアーゼ4 (配列番号111)、デオキシリボヌクレアーゼIIβ (配列番号112)、ナトリウムチャネルタンパク質タイプ1サブユニットα (配列番号113)、カリウム電位依存性チャネルサブファミリーKQTメンバー2 (配列番号114)、及び電位依存性L型カルシウムチャネルサブユニットα-1C (配列番号115)である。

【図22-32】本開示を補足する配列。配列は、エンハンサーGrik1__enhGad2-1 (eAi12.0、MGT__E31) (配列番号1及び42)、エンハンサーGrik1__enhGad2-2 (eAi13.0、MGT__E65) (配列番号2)、エンハンサーmscRE5 (eAi4.0、MGT__E5) (配列番号3)、エンハンサーmscRE8 (eAi5.0、MGT__E8) (配列番号4)、エンハンサーeHGT__079h (eAi115.0) (配列番号5)、エンハンサーeHGT__082h (eAi116.0) (配列番号6)、エンハンサーeHGT__086h (eAi117.0) (配列番号7)、エンハンサーeHGT__128h (eAi119.0) (配列番号8)、エンハンサーeHGT__140h (eAi120.0) (配列番号9)、エンハンサーeHGT__023h (eAi104.0) (配列番号10)、エンハンサーeHGT__359h (配列番号11)、エンハンサーeHGT__019h (eAi101.0) (配列番号12)、エンハンサーeHGT__064h (eAi110.0) (配列番号13)、エンハンサーeHGT__022h (eAi103.0) (配列番号14)、エンハンサーeHGT__022m (eAi102.0) (配列番号15)、エンハンサーeHGT__017h (eAi100.0) (配列番号16)、エンハンサーeHGT__017m (配列番号17)、hsA2 (配列番号18)、β-グロビン最小プロモーター (pBGmin/minBGlobin/minBGprom) (配列番号19)、minCMVプロモーター (配列番号20)、変異minCMVプロモーター (SacI RE部位除去) (配列番号21)、minRhoプロモーター (配列番号22)、minRho*プロモーター (配列番号23)、Hsp68最小プロモーター (proHSP68) (配列番号24)、SYFP2 (配列番号25)、EGFP (配列番号26)、最適化Flpリコンビナーゼ (FlpO) (配列番号27)、改良型Creリコンビナーゼ (iCre) (配列番号28)、SP10インスレーター (SP10ins) (配列番号29)、3xSP10ins (配列番号30)、WPRE3 (配列番号31)、BGHpA (配列番号32)、P2A (配列番号33)、T2A (配列番号34)、E2A (配列番号35)、F2A (配列番号36)、例示的なプラスミドバックボーン1-左ITR (配列番号124)、例示的なプラスミドバックボーン1-右ITR (配列番号125)、例示的なプラスミドバックボーン2-左ITR (配列番号126)、例示的なプラスミドバックボーン2-右ITR (配列番号127)、PHP.eBカプシド (配列番号37)、AAV9 VP1カプシドタンパク質 (配列番号38)、tTA2 (配列番号39)、プラスミドバックボーン1 (配列番号40)、プラスミドバックボーン2 (配列番号41)、AiP1146 (T502-047、vAi30.0) (配列番号43)、AiP1113 (T502-053、vAi30.1) (配列番号44)、AiP1147 (T502-048、vAi31.0) (配列番号45)、AiP989 (TG989 vAi11.0、) (配列番号46)、AiP1013 (TG1013、vAi12.0) (配列番号47)、AiP1012 (TG1012、vAi14.0) (配列番号48)、CN1525 (vAi115.0) (配列番号49)、CN1528 (vAi116.0) (配列番号50)、CN1532 (vAi117.0) (配列番号51)、CN1621 (vAi119.0) (配列番号52)、CN1633 (vAi120.0) (配列番号53)、CN1259 (vAi104.0) (配列番号54)、CN2045 (配列番号55)、CN1255 (vAi101.0) (配列番号56)、CN1408 (vAi110.0) (配列番号57)である。

10

20

30

40

50

号57)、CN1258(vAi103.0)(配列番号58)、CN1279(vAi102.0)(配列番号59)、CN1253(vAi100.0)(配列番号60)、CN1274(配列番号61)、ラクターゼ(配列番号62)、リパーゼ(配列番号63)、ヘリカーゼ(配列番号64)、アミラーゼ(配列番号65)、 α -グルコシダーゼ(配列番号66)、転写因子SP1(配列番号67)、転写因子AP-1(配列番号68)、熱ショック因子タンパク質1(配列番号69)、CCAAT/エンハンサー結合タンパク質(C/EBP) β アイソフォームa(配列番号70)、44105(配列番号71)、トランスフォーミング増殖因子受容体 β 1(配列番号72)、血小板由来成長因子受容体(配列番号73)、上皮増殖因子受容体(配列番号74)、血管内皮増殖因子受容体(配列番号75)、インターロイキン8受容体 α (配列番号76)、カベオリン(配列番号77)、ダイナミン(配列番号78)、クラスリン重鎖1アイソフォーム1(配列番号79)、クラスリン重鎖2アイソフォーム1(配列番号80)、クラスリン軽鎖Aアイソフォームa(配列番号81)、クラスリン軽鎖Bアイソフォームa(配列番号82)、Ras関連タンパク質Rab-4Aアイソフォーム1(配列番号83)、Ras関連タンパク質Rab-11A、UniProtKB/Swiss-Prot:P62491.3:(配列番号84)、血小板由来成長因子(配列番号85)、トランスフォーミング増殖因子- β 3(配列番号86)、神経成長因子(配列番号87)、上皮増殖因子(EGF)(配列番号88)、GTPアーゼHRas(配列番号89)、コカイン及びアンフェタミン調節転写物(鎖A)(配列番号90)、プロタキニン-1(配列番号91)、プロタキニン-1(配列番号92)、オキシトシン-ニューロフィジン1(配列番号93)、オキシトシン-ニューロフィジン1の20~28位であるオキシトシン(配列番号94)、ソマトスタチン(配列番号95)、ミオシン軽鎖キナーゼ、緑色蛍光タンパク質、カルモジュリンキメラ(鎖A)(配列番号96)、遺伝的にコードされた緑色カルシウム指示薬NTnC(鎖A)(配列番号97)、カルシウム指示薬TN-XXL(配列番号98)、BRETベースの自動発光性カルシウム指示薬(配列番号99)、カルシウム指示薬タンパク質OeNL(Ca²⁺)-18u(配列番号100)、GCaMP6m(配列番号101)、GCaMP6s(配列番号102)、GCaMP6f(配列番号103)、チャネルロブシン1(配列番号104及び105)、チャネルロブシン-2(配列番号106及び107)、CRISPR関連タンパク質(Cas)(配列番号108)、Cas9(配列番号109)、CRISPR関連エンドヌクレアーゼCpf1(配列番号110)、リボヌクレアーゼ4(配列番号111)、デオキシリボヌクレアーゼII β (配列番号112)、ナトリウムチャネルタンパク質タイプ1サブユニット α (配列番号113)、カリウム電位依存性チャネルサブファミリーKQTメンバー2(配列番号114)、及び電位依存性L型カルシウムチャネルサブユニット α -1C(配列番号115)である。

【図22-33】本開示を補足する配列。配列は、エンハンサーGrik1__enhGad2-1(eAi12.0、MGT__E31)(配列番号1及び42)、エンハンサーGrik1__enhGad2-2(eAi13.0、MGT__E65)(配列番号2)、エンハンサーmscRE5(eAi4.0、MGT__E5)(配列番号3)、エンハンサーmscRE8(eAi5.0、MGT__E8)(配列番号4)、エンハンサーeHGT__079h(eAi115.0)(配列番号5)、エンハンサーeHGT__082h(eAi116.0)(配列番号6)、エンハンサーeHGT__086h(eAi117.0)(配列番号7)、エンハンサーeHGT__128h(eAi119.0)(配列番号8)、エンハンサーeHGT__140h(eAi120.0)(配列番号9)、エンハンサーeHGT__023h(eAi104.0)(配列番号10)、エンハンサーeHGT__359h(配列番号11)、エンハンサーeHGT__019h(eAi101.0)(配列番号12)、エンハンサーeHGT__064h(eAi110.0)(配列番号13)、エンハンサーeHGT__022h(eAi103.0)(配列番号14)、エンハンサーeHGT__022m(eAi102.0)(配列番号15)、エンハンサーeHGT__017h(eAi100.0)(配列番号16)、エンハンサーeHGT__017m(配列番号17)、hsA2(配列番号18)、 β -グロビン最小プロモーター(pBGmin

10

20

30

40

50

／minBGlobin／minBGprom) (配列番号19)、minCMVプロモーター (配列番号20)、変異minCMVプロモーター (SacI RE部位除去) (配列番号21)、minRhoプロモーター (配列番号22)、minRho*プロモーター (配列番号23)、Hsp68最小プロモーター (proHSP68) (配列番号24)、SYFP2 (配列番号25)、EGFP (配列番号26)、最適化Flpリコンビナーゼ (FlpO) (配列番号27)、改良型Creリコンビナーゼ (iCre) (配列番号28)、SP10インスレーター (SP10ins) (配列番号29)、3xSP10ins (配列番号30)、WPRE3 (配列番号31)、BGHpA (配列番号32)、P2A (配列番号33)、T2A (配列番号34)、E2A (配列番号35)、F2A (配列番号36)、例示的なプラスミドバックボーン1-左ITR (配列番号124)、例示的なプラスミドバックボーン1-右ITR (配列番号125)、例示的なプラスミドバックボーン2-左ITR (配列番号126)、例示的なプラスミドバックボーン2-右ITR (配列番号127)、PHP.eBカプシド (配列番号37)、AAV9 VP1カプシドタンパク質 (配列番号38)、tTA2 (配列番号39)、プラスミドバックボーン1 (配列番号40)、プラスミドバックボーン2 (配列番号41)、AiP1146 (T502-047、vAi30.0) (配列番号43)、AiP1113 (T502-053、vAi30.1) (配列番号44)、AiP1147 (T502-048、vAi31.0) (配列番号45)、AiP989 (TG989 vAi11.0、) (配列番号46)、AiP1013 (TG1013、vAi12.0) (配列番号47)、AiP1012 (TG1012、vAi14.0) (配列番号48)、CN1525 (vAi115.0) (配列番号49)、CN1528 (vAi116.0) (配列番号50)、CN1532 (vAi117.0) (配列番号51)、CN1621 (vAi119.0) (配列番号52)、CN1633 (vAi120.0) (配列番号53)、CN1259 (vAi104.0) (配列番号54)、CN2045 (配列番号55)、CN1255 (vAi101.0) (配列番号56)、CN1408 (vAi110.0) (配列番号57)、CN1258 (vAi103.0) (配列番号58)、CN1279 (vAi102.0) (配列番号59)、CN1253 (vAi100.0) (配列番号60)、CN1274 (配列番号61)、ラクターゼ (配列番号62)、リパーゼ (配列番号63)、ヘリカーゼ (配列番号64)、アミラーゼ (配列番号65)、 α -グルコシダーゼ (配列番号66)、転写因子SP1 (配列番号67)、転写因子AP-1 (配列番号68)、熱ショック因子タンパク質1 (配列番号69)、CCAAT/エンハンサー結合タンパク質 (C/EBP) β アイソフォームa (配列番号70)、44105 (配列番号71)、トランスフォーミング増殖因子受容体 β 1 (配列番号72)、血小板由来成長因子受容体 (配列番号73)、上皮増殖因子受容体 (配列番号74)、血管内皮増殖因子受容体 (配列番号75)、インターロイキン8受容体 α (配列番号76)、カベオリン (配列番号77)、ダイナミン (配列番号78)、クラスリン重鎖1アイソフォーム1 (配列番号79)、クラスリン重鎖2アイソフォーム1 (配列番号80)、クラスリン軽鎖Aアイソフォームa (配列番号81)、クラスリン軽鎖Bアイソフォームa (配列番号82)、Ras関連タンパク質Rab-4Aアイソフォーム1 (配列番号83)、Ras関連タンパク質Rab-11A、UniProtKB/Swiss-Prot:P62491.3: (配列番号84)、血小板由来成長因子 (配列番号85)、トランスフォーミング増殖因子- β 3 (配列番号86)、神経成長因子 (配列番号87)、上皮増殖因子 (EGF) (配列番号88)、GTPアーゼHRas (配列番号89)、コカイン及びアンフェタミン調節転写物 (鎖A) (配列番号90)、プロタキニン-1 (配列番号91)、プロタキニン-1 (配列番号92)、オキシトシン-ニューロフィジン1 (配列番号93)、オキシトシン-ニューロフィジン1の20~28位であるオキシトシン (配列番号94)、ソマトスタチン (配列番号95)、ミオシン軽鎖キナーゼ、緑色蛍光タンパク質、カルモジュリンキメラ (鎖A) (配列番号96)、遺伝的にコードされた緑色カルシウム指示薬NTnC (鎖A) (配列番号97)、カルシウム指示薬TN-XXL (配列番号98)、BRETベースの自動発光性カルシウム指示薬 (配列番号99)、カルシウム指示薬タンパ

10

20

30

40

50

ク質OeNL (Ca²⁺)-18u (配列番号100)、GCAMP6m (配列番号101)、GCAMP6s (配列番号102)、GCAMP6f (配列番号103)、チャネルロブシン1 (配列番号104及び105)、チャネルロブシン-2 (配列番号106及び107)、CRISPR関連タンパク質(Cas) (配列番号108)、Cas9 (配列番号109)、CRISPR関連エンドヌクレアーゼCpf1 (配列番号110)、リボヌクレアーゼ4 (配列番号111)、デオキシリボヌクレアーゼIIβ (配列番号112)、ナトリウムチャネルタンパク質タイプ1サブユニットα (配列番号113)、カリウム電位依存性チャネルサブファミリーKQTメンバー2 (配列番号114)、及び電位依存性L型カルシウムチャネルサブユニットα-1C (配列番号115)である。

【図22-34】本開示を補足する配列。配列は、エンハンサーGrik1__enhGad2-1 (eAi12.0、MGT__E31) (配列番号1及び42)、エンハンサーGrik1__enhGad2-2 (eAi13.0、MGT__E65) (配列番号2)、エンハンサーmscRE5 (eAi4.0、MGT__E5) (配列番号3)、エンハンサーmscRE8 (eAi5.0、MGT__E8) (配列番号4)、エンハンサーeHGT__079h (eAi115.0) (配列番号5)、エンハンサーeHGT__082h (eAi116.0) (配列番号6)、エンハンサーeHGT__086h (eAi117.0) (配列番号7)、エンハンサーeHGT__128h (eAi119.0) (配列番号8)、エンハンサーeHGT__140h (eAi120.0) (配列番号9)、エンハンサーeHGT__023h (eAi104.0) (配列番号10)、エンハンサーeHGT__359h (配列番号11)、エンハンサーeHGT__019h (eAi101.0) (配列番号12)、エンハンサーeHGT__064h (eAi110.0) (配列番号13)、エンハンサーeHGT__022h (eAi103.0) (配列番号14)、エンハンサーeHGT__022m (eAi102.0) (配列番号15)、エンハンサーeHGT__017h (eAi100.0) (配列番号16)、エンハンサーeHGT__017m (配列番号17)、hsA2 (配列番号18)、β-グロビン最小プロモーター (pBGmin/minBGlobin/minBGprom) (配列番号19)、minCMVプロモーター (配列番号20)、変異minCMVプロモーター (SacI RE部位除去) (配列番号21)、minRhoプロモーター (配列番号22)、minRho*プロモーター (配列番号23)、Hsp68最小プロモーター (proHSP68) (配列番号24)、SYFP2 (配列番号25)、EGFP (配列番号26)、最適化Flpリコンビナーゼ (FlpO) (配列番号27)、改良型Creリコンビナーゼ (iCre) (配列番号28)、SP10インスレーター (SP10ins) (配列番号29)、3xSP10ins (配列番号30)、WPRE3 (配列番号31)、BGHpA (配列番号32)、P2A (配列番号33)、T2A (配列番号34)、E2A (配列番号35)、F2A (配列番号36)、例示的なプラスミドバックボーン1-左ITR (配列番号124)、例示的なプラスミドバックボーン1-右ITR (配列番号125)、例示的なプラスミドバックボーン2-左ITR (配列番号126)、例示的なプラスミドバックボーン2-右ITR (配列番号127)、PHP.eBカプシド (配列番号37)、AAV9 VP1カプシドタンパク質 (配列番号38)、tTA2 (配列番号39)、プラスミドバックボーン1 (配列番号40)、プラスミドバックボーン2 (配列番号41)、AiP1146 (T502-047、vAi30.0) (配列番号43)、AiP1113 (T502-053、vAi30.1) (配列番号44)、AiP1147 (T502-048、vAi31.0) (配列番号45)、AiP989 (TG989 vAi11.0、) (配列番号46)、AiP1013 (TG1013、vAi12.0) (配列番号47)、AiP1012 (TG1012、vAi14.0) (配列番号48)、CN1525 (vAi115.0) (配列番号49)、CN1528 (vAi116.0) (配列番号50)、CN1532 (vAi117.0) (配列番号51)、CN1621 (vAi119.0) (配列番号52)、CN1633 (vAi120.0) (配列番号53)、CN1259 (vAi104.0) (配列番号54)、CN2045 (配列番号55)、CN1255 (vAi101.0) (配列番号56)、CN1408 (vAi110.0) (配列番号57)である。

10

20

30

40

50

号57)、CN1258(vAi103.0)(配列番号58)、CN1279(vAi102.0)(配列番号59)、CN1253(vAi100.0)(配列番号60)、CN1274(配列番号61)、ラクターゼ(配列番号62)、リパーゼ(配列番号63)、ヘリカーゼ(配列番号64)、アミラーゼ(配列番号65)、 α -グルコシダーゼ(配列番号66)、転写因子SP1(配列番号67)、転写因子AP-1(配列番号68)、熱ショック因子タンパク質1(配列番号69)、CCAAT/エンハンサー結合タンパク質(C/EBP) β アイソフォームa(配列番号70)、44105(配列番号71)、トランスフォーミング増殖因子受容体 β 1(配列番号72)、血小板由来成長因子受容体(配列番号73)、上皮増殖因子受容体(配列番号74)、血管内皮増殖因子受容体(配列番号75)、インターロイキン8受容体 α (配列番号76)、カベオリン(配列番号77)、ダイナミン(配列番号78)、クラスリン重鎖1アイソフォーム1(配列番号79)、クラスリン重鎖2アイソフォーム1(配列番号80)、クラスリン軽鎖Aアイソフォームa(配列番号81)、クラスリン軽鎖Bアイソフォームa(配列番号82)、Ras関連タンパク質Rab-4Aアイソフォーム1(配列番号83)、Ras関連タンパク質Rab-11A、UniProtKB/Swiss-Prot:P62491.3:(配列番号84)、血小板由来成長因子(配列番号85)、トランスフォーミング増殖因子- β 3(配列番号86)、神経成長因子(配列番号87)、上皮増殖因子(EGF)(配列番号88)、GTPアーゼHRas(配列番号89)、コカイン及びアンフェタミン調節転写物(鎖A)(配列番号90)、プロタキニン-1(配列番号91)、プロタキニン-1(配列番号92)、オキシトシン-ニューロフィジン1(配列番号93)、オキシトシン-ニューロフィジン1の20~28位であるオキシトシン(配列番号94)、ソマトスタチン(配列番号95)、ミオシン軽鎖キナーゼ、緑色蛍光タンパク質、カルモジュリンキメラ(鎖A)(配列番号96)、遺伝的にコードされた緑色カルシウム指示薬NTnC(鎖A)(配列番号97)、カルシウム指示薬TN-XXL(配列番号98)、BRETベースの自動発光性カルシウム指示薬(配列番号99)、カルシウム指示薬タンパク質OeNL(Ca²⁺)-18u(配列番号100)、GCaMP6m(配列番号101)、GCaMP6s(配列番号102)、GCaMP6f(配列番号103)、チャネルロブシン1(配列番号104及び105)、チャネルロブシン-2(配列番号106及び107)、CRISPR関連タンパク質(Cas)(配列番号108)、Cas9(配列番号109)、CRISPR関連エンドヌクレアーゼCpf1(配列番号110)、リボヌクレアーゼ4(配列番号111)、デオキシリボヌクレアーゼII β (配列番号112)、ナトリウムチャネルタンパク質タイプ1サブユニット α (配列番号113)、カリウム電位依存性チャネルサブファミリーKQTメンバー2(配列番号114)、及び電位依存性L型カルシウムチャネルサブユニット α -1C(配列番号115)である。

【図22-35】本開示を補足する配列。配列は、エンハンサーGrik1__enhGad2-1(eAi12.0、MGT__E31)(配列番号1及び42)、エンハンサーGrik1__enhGad2-2(eAi13.0、MGT__E65)(配列番号2)、エンハンサーmscRE5(eAi4.0、MGT__E5)(配列番号3)、エンハンサーmscRE8(eAi5.0、MGT__E8)(配列番号4)、エンハンサーeHGT__079h(eAi115.0)(配列番号5)、エンハンサーeHGT__082h(eAi116.0)(配列番号6)、エンハンサーeHGT__086h(eAi117.0)(配列番号7)、エンハンサーeHGT__128h(eAi119.0)(配列番号8)、エンハンサーeHGT__140h(eAi120.0)(配列番号9)、エンハンサーeHGT__023h(eAi104.0)(配列番号10)、エンハンサーeHGT__359h(配列番号11)、エンハンサーeHGT__019h(eAi101.0)(配列番号12)、エンハンサーeHGT__064h(eAi110.0)(配列番号13)、エンハンサーeHGT__022h(eAi103.0)(配列番号14)、エンハンサーeHGT__022m(eAi102.0)(配列番号15)、エンハンサーeHGT__017h(eAi100.0)(配列番号16)、エンハンサーeHGT__017m(配列番号17)、hsA2(配列番号18)、 β -グロビン最小プロモーター(pBGmin

10

20

30

40

50

／minBGlobin／minBGprom) (配列番号19)、minCMVプロモーター (配列番号20)、変異minCMVプロモーター (SacI RE部位除去) (配列番号21)、minRhoプロモーター (配列番号22)、minRho*プロモーター (配列番号23)、Hsp68最小プロモーター (proHSP68) (配列番号24)、SYFP2 (配列番号25)、EGFP (配列番号26)、最適化Flpリコンビナーゼ (FlpO) (配列番号27)、改良型Creリコンビナーゼ (iCre) (配列番号28)、SP10インスレーター (SP10ins) (配列番号29)、3xSP10ins (配列番号30)、WPRE3 (配列番号31)、BGHpA (配列番号32)、P2A (配列番号33)、T2A (配列番号34)、E2A (配列番号35)、F2A (配列番号36)、例示的なプラスミドバックボーン1-左ITR (配列番号124)、例示的なプラスミドバックボーン1-右ITR (配列番号125)、例示的なプラスミドバックボーン2-左ITR (配列番号126)、例示的なプラスミドバックボーン2-右ITR (配列番号127)、PHP.eBカプシド (配列番号37)、AAV9 VP1カプシドタンパク質 (配列番号38)、tTA2 (配列番号39)、プラスミドバックボーン1 (配列番号40)、プラスミドバックボーン2 (配列番号41)、AiP1146 (T502-047、vAi30.0) (配列番号43)、AiP1113 (T502-053、vAi30.1) (配列番号44)、AiP1147 (T502-048、vAi31.0) (配列番号45)、AiP989 (TG989 vAi11.0、) (配列番号46)、AiP1013 (TG1013、vAi12.0) (配列番号47)、AiP1012 (TG1012、vAi14.0) (配列番号48)、CN1525 (vAi115.0) (配列番号49)、CN1528 (vAi116.0) (配列番号50)、CN1532 (vAi117.0) (配列番号51)、CN1621 (vAi119.0) (配列番号52)、CN1633 (vAi120.0) (配列番号53)、CN1259 (vAi104.0) (配列番号54)、CN2045 (配列番号55)、CN1255 (vAi101.0) (配列番号56)、CN1408 (vAi110.0) (配列番号57)、CN1258 (vAi103.0) (配列番号58)、CN1279 (vAi102.0) (配列番号59)、CN1253 (vAi100.0) (配列番号60)、CN1274 (配列番号61)、ラクターゼ (配列番号62)、リパーゼ (配列番号63)、ヘリカーゼ (配列番号64)、アミラーゼ (配列番号65)、 α -グルコシダーゼ (配列番号66)、転写因子SP1 (配列番号67)、転写因子AP-1 (配列番号68)、熱ショック因子タンパク質1 (配列番号69)、CCAAT/エンハンサー結合タンパク質 (C/EBP) β アイソフォームa (配列番号70)、44105 (配列番号71)、トランスフォーミング増殖因子受容体 β 1 (配列番号72)、血小板由来成長因子受容体 (配列番号73)、上皮増殖因子受容体 (配列番号74)、血管内皮増殖因子受容体 (配列番号75)、インターロイキン8受容体 α (配列番号76)、カベオリン (配列番号77)、ダイナミン (配列番号78)、クラスリン重鎖1アイソフォーム1 (配列番号79)、クラスリン重鎖2アイソフォーム1 (配列番号80)、クラスリン軽鎖Aアイソフォームa (配列番号81)、クラスリン軽鎖Bアイソフォームa (配列番号82)、Ras関連タンパク質Rab-4Aアイソフォーム1 (配列番号83)、Ras関連タンパク質Rab-11A、UniProtKB/Swiss-Prot:P62491.3: (配列番号84)、血小板由来成長因子 (配列番号85)、トランスフォーミング増殖因子- β 3 (配列番号86)、神経成長因子 (配列番号87)、上皮増殖因子 (EGF) (配列番号88)、GTPアーゼHRas (配列番号89)、コカイン及びアンフェタミン調節転写物 (鎖A) (配列番号90)、プロタキニン-1 (配列番号91)、プロタキニン-1 (配列番号92)、オキシトシン-ニューロフィジン1 (配列番号93)、オキシトシン-ニューロフィジン1の20~28位であるオキシトシン (配列番号94)、ソマトスタチン (配列番号95)、ミオシン軽鎖キナーゼ、緑色蛍光タンパク質、カルモジュリンキメラ (鎖A) (配列番号96)、遺伝的にコードされた緑色カルシウム指示薬NTnC (鎖A) (配列番号97)、カルシウム指示薬TN-XXL (配列番号98)、BRETベースの自動発光性カルシウム指示薬 (配列番号99)、カルシウム指示薬タンパ

10

20

30

40

50

ク質OeNL (Ca²⁺)-18u (配列番号100)、GCAMP6m (配列番号101)、GCAMP6s (配列番号102)、GCAMP6f (配列番号103)、チャネルロブシン1 (配列番号104及び105)、チャネルロブシン-2 (配列番号106及び107)、CRISPR関連タンパク質(Cas) (配列番号108)、Cas9 (配列番号109)、CRISPR関連エンドヌクレアーゼCpf1 (配列番号110)、リボヌクレアーゼ4 (配列番号111)、デオキシリボヌクレアーゼIIβ (配列番号112)、ナトリウムチャネルタンパク質タイプ1サブユニットα (配列番号113)、カリウム電位依存性チャネルサブファミリーKQTメンバー2 (配列番号114)、及び電位依存性L型カルシウムチャネルサブユニットα-1C (配列番号115)である。

【図22-36】本開示を補足する配列。配列は、エンハンサーGrik1__enhGad2-1 (eAi12.0、MGT__E31) (配列番号1及び42)、エンハンサーGrik1__enhGad2-2 (eAi13.0、MGT__E65) (配列番号2)、エンハンサーmscRE5 (eAi4.0、MGT__E5) (配列番号3)、エンハンサーmscRE8 (eAi5.0、MGT__E8) (配列番号4)、エンハンサーeHGT__079h (eAi115.0) (配列番号5)、エンハンサーeHGT__082h (eAi116.0) (配列番号6)、エンハンサーeHGT__086h (eAi117.0) (配列番号7)、エンハンサーeHGT__128h (eAi119.0) (配列番号8)、エンハンサーeHGT__140h (eAi120.0) (配列番号9)、エンハンサーeHGT__023h (eAi104.0) (配列番号10)、エンハンサーeHGT__359h (配列番号11)、エンハンサーeHGT__019h (eAi101.0) (配列番号12)、エンハンサーeHGT__064h (eAi110.0) (配列番号13)、エンハンサーeHGT__022h (eAi103.0) (配列番号14)、エンハンサーeHGT__022m (eAi102.0) (配列番号15)、エンハンサーeHGT__017h (eAi100.0) (配列番号16)、エンハンサーeHGT__017m (配列番号17)、hsA2 (配列番号18)、β-グロビン最小プロモーター (pBGmin/minBGlobin/minBGprom) (配列番号19)、minCMVプロモーター (配列番号20)、変異minCMVプロモーター (SacI RE部位除去) (配列番号21)、minRhoプロモーター (配列番号22)、minRho*プロモーター (配列番号23)、Hsp68最小プロモーター (proHSP68) (配列番号24)、SYFP2 (配列番号25)、EGFP (配列番号26)、最適化Flpリコンビナーゼ (FlpO) (配列番号27)、改良型Creリコンビナーゼ (iCre) (配列番号28)、SP10インスレーター (SP10ins) (配列番号29)、3xSP10ins (配列番号30)、WPRE3 (配列番号31)、BGHpA (配列番号32)、P2A (配列番号33)、T2A (配列番号34)、E2A (配列番号35)、F2A (配列番号36)、例示的なプラスミドバックボーン1-左ITR (配列番号124)、例示的なプラスミドバックボーン1-右ITR (配列番号125)、例示的なプラスミドバックボーン2-左ITR (配列番号126)、例示的なプラスミドバックボーン2-右ITR (配列番号127)、PHP.eBカプシド (配列番号37)、AAV9 VP1カプシドタンパク質 (配列番号38)、tTA2 (配列番号39)、プラスミドバックボーン1 (配列番号40)、プラスミドバックボーン2 (配列番号41)、AiP1146 (T502-047、vAi30.0) (配列番号43)、AiP1113 (T502-053、vAi30.1) (配列番号44)、AiP1147 (T502-048、vAi31.0) (配列番号45)、AiP989 (TG989 vAi11.0、) (配列番号46)、AiP1013 (TG1013、vAi12.0) (配列番号47)、AiP1012 (TG1012、vAi14.0) (配列番号48)、CN1525 (vAi115.0) (配列番号49)、CN1528 (vAi116.0) (配列番号50)、CN1532 (vAi117.0) (配列番号51)、CN1621 (vAi119.0) (配列番号52)、CN1633 (vAi120.0) (配列番号53)、CN1259 (vAi104.0) (配列番号54)、CN2045 (配列番号55)、CN1255 (vAi101.0) (配列番号56)、CN1408 (vAi110.0) (配列番

10

20

30

40

50

号57)、CN1258(vAi103.0)(配列番号58)、CN1279(vAi102.0)(配列番号59)、CN1253(vAi100.0)(配列番号60)、CN1274(配列番号61)、ラクターゼ(配列番号62)、リパーゼ(配列番号63)、ヘリカーゼ(配列番号64)、アミラーゼ(配列番号65)、 α -グルコシダーゼ(配列番号66)、転写因子SP1(配列番号67)、転写因子AP-1(配列番号68)、熱ショック因子タンパク質1(配列番号69)、CCAAT/エンハンサー結合タンパク質(C/EBP) β アイソフォームa(配列番号70)、44105(配列番号71)、トランスフォーミング増殖因子受容体 β 1(配列番号72)、血小板由来成長因子受容体(配列番号73)、上皮増殖因子受容体(配列番号74)、血管内皮増殖因子受容体(配列番号75)、インターロイキン8受容体 α (配列番号76)、カベオリン(配列番号77)、ダイナミン(配列番号78)、クラスリン重鎖1アイソフォーム1(配列番号79)、クラスリン重鎖2アイソフォーム1(配列番号80)、クラスリン軽鎖Aアイソフォームa(配列番号81)、クラスリン軽鎖Bアイソフォームa(配列番号82)、Ras関連タンパク質Rab-4Aアイソフォーム1(配列番号83)、Ras関連タンパク質Rab-11A、UniProtKB/Swiss-Prot:P62491.3:(配列番号84)、血小板由来成長因子(配列番号85)、トランスフォーミング増殖因子- β 3(配列番号86)、神経成長因子(配列番号87)、上皮増殖因子(EGF)(配列番号88)、GTPアーゼHRas(配列番号89)、コカイン及びアンフェタミン調節転写物(鎖A)(配列番号90)、プロタキニン-1(配列番号91)、プロタキニン-1(配列番号92)、オキシトシン-ニューロフィジン1(配列番号93)、オキシトシン-ニューロフィジン1の20~28位であるオキシトシン(配列番号94)、ソマトスタチン(配列番号95)、ミオシン軽鎖キナーゼ、緑色蛍光タンパク質、カルモジュリンキメラ(鎖A)(配列番号96)、遺伝的にコードされた緑色カルシウム指示薬NTnC(鎖A)(配列番号97)、カルシウム指示薬TN-XXL(配列番号98)、BRETベースの自動発光性カルシウム指示薬(配列番号99)、カルシウム指示薬タンパク質OeNL(Ca²⁺)-18u(配列番号100)、GCaMP6m(配列番号101)、GCaMP6s(配列番号102)、GCaMP6f(配列番号103)、チャネルロブシン1(配列番号104及び105)、チャネルロブシン-2(配列番号106及び107)、CRISPR関連タンパク質(Cas)(配列番号108)、Cas9(配列番号109)、CRISPR関連エンドヌクレアーゼCpf1(配列番号110)、リボヌクレアーゼ4(配列番号111)、デオキシリボヌクレアーゼII β (配列番号112)、ナトリウムチャネルタンパク質タイプ1サブユニット α (配列番号113)、カリウム電位依存性チャネルサブファミリーKQTメンバー2(配列番号114)、及び電位依存性L型カルシウムチャネルサブユニット α -1C(配列番号115)である。

【図22-37】本開示を補足する配列。配列は、エンハンサーGrik1__enhGad2-1(eAi12.0、MGT__E31)(配列番号1及び42)、エンハンサーGrik1__enhGad2-2(eAi13.0、MGT__E65)(配列番号2)、エンハンサーmscRE5(eAi4.0、MGT__E5)(配列番号3)、エンハンサーmscRE8(eAi5.0、MGT__E8)(配列番号4)、エンハンサーeHGT__079h(eAi115.0)(配列番号5)、エンハンサーeHGT__082h(eAi116.0)(配列番号6)、エンハンサーeHGT__086h(eAi117.0)(配列番号7)、エンハンサーeHGT__128h(eAi119.0)(配列番号8)、エンハンサーeHGT__140h(eAi120.0)(配列番号9)、エンハンサーeHGT__023h(eAi104.0)(配列番号10)、エンハンサーeHGT__359h(配列番号11)、エンハンサーeHGT__019h(eAi101.0)(配列番号12)、エンハンサーeHGT__064h(eAi110.0)(配列番号13)、エンハンサーeHGT__022h(eAi103.0)(配列番号14)、エンハンサーeHGT__022m(eAi102.0)(配列番号15)、エンハンサーeHGT__017h(eAi100.0)(配列番号16)、エンハンサーeHGT__017m(配列番号17)、hsA2(配列番号18)、 β -グロビン最小プロモーター(pBGmin

10

20

30

40

50

／minBGlobin／minBGprom) (配列番号19)、minCMVプロモーター (配列番号20)、変異minCMVプロモーター (SacI RE部位除去) (配列番号21)、minRhoプロモーター (配列番号22)、minRho*プロモーター (配列番号23)、Hsp68最小プロモーター (proHSP68) (配列番号24)、SYFP2 (配列番号25)、EGFP (配列番号26)、最適化Flpリコンビナーゼ (FlpO) (配列番号27)、改良型Creリコンビナーゼ (iCre) (配列番号28)、SP10インスレーター (SP10ins) (配列番号29)、3xSP10ins (配列番号30)、WPRE3 (配列番号31)、BGHpA (配列番号32)、P2A (配列番号33)、T2A (配列番号34)、E2A (配列番号35)、F2A (配列番号36)、例示的なプラスミドバックボーン1-左ITR (配列番号124)、例示的なプラスミドバックボーン1-右ITR (配列番号125)、例示的なプラスミドバックボーン2-左ITR (配列番号126)、例示的なプラスミドバックボーン2-右ITR (配列番号127)、PHP.eBカプシド (配列番号37)、AAV9 VP1カプシドタンパク質 (配列番号38)、tTA2 (配列番号39)、プラスミドバックボーン1 (配列番号40)、プラスミドバックボーン2 (配列番号41)、AiP1146 (T502-047、vAi30.0) (配列番号43)、AiP1113 (T502-053、vAi30.1) (配列番号44)、AiP1147 (T502-048、vAi31.0) (配列番号45)、AiP989 (TG989 vAi11.0、) (配列番号46)、AiP1013 (TG1013、vAi12.0) (配列番号47)、AiP1012 (TG1012、vAi14.0) (配列番号48)、CN1525 (vAi115.0) (配列番号49)、CN1528 (vAi116.0) (配列番号50)、CN1532 (vAi117.0) (配列番号51)、CN1621 (vAi119.0) (配列番号52)、CN1633 (vAi120.0) (配列番号53)、CN1259 (vAi104.0) (配列番号54)、CN2045 (配列番号55)、CN1255 (vAi101.0) (配列番号56)、CN1408 (vAi110.0) (配列番号57)、CN1258 (vAi103.0) (配列番号58)、CN1279 (vAi102.0) (配列番号59)、CN1253 (vAi100.0) (配列番号60)、CN1274 (配列番号61)、ラクターゼ (配列番号62)、リパーゼ (配列番号63)、ヘリカーゼ (配列番号64)、アミラーゼ (配列番号65)、 α -グルコシダーゼ (配列番号66)、転写因子SP1 (配列番号67)、転写因子AP-1 (配列番号68)、熱ショック因子タンパク質1 (配列番号69)、CCAAT/エンハンサー結合タンパク質 (C/EBP) β アイソフォームa (配列番号70)、44105 (配列番号71)、トランスフォーミング増殖因子受容体 β 1 (配列番号72)、血小板由来成長因子受容体 (配列番号73)、上皮増殖因子受容体 (配列番号74)、血管内皮増殖因子受容体 (配列番号75)、インターロイキン8受容体 α (配列番号76)、カベオリン (配列番号77)、ダイナミン (配列番号78)、クラスリン重鎖1アイソフォーム1 (配列番号79)、クラスリン重鎖2アイソフォーム1 (配列番号80)、クラスリン軽鎖Aアイソフォームa (配列番号81)、クラスリン軽鎖Bアイソフォームa (配列番号82)、Ras関連タンパク質Rab-4Aアイソフォーム1 (配列番号83)、Ras関連タンパク質Rab-11A、UniProtKB/Swiss-Prot:P62491.3: (配列番号84)、血小板由来成長因子 (配列番号85)、トランスフォーミング増殖因子- β 3 (配列番号86)、神経成長因子 (配列番号87)、上皮増殖因子 (EGF) (配列番号88)、GTPアーゼHRas (配列番号89)、コカイン及びアンフェタミン調節転写物 (鎖A) (配列番号90)、プロタキニン-1 (配列番号91)、プロタキニン-1 (配列番号92)、オキシトシン-ニューロフィジン1 (配列番号93)、オキシトシン-ニューロフィジン1の20~28位であるオキシトシン (配列番号94)、ソマトスタチン (配列番号95)、ミオシン軽鎖キナーゼ、緑色蛍光タンパク質、カルモジュリンキメラ (鎖A) (配列番号96)、遺伝的にコードされた緑色カルシウム指示薬NTnC (鎖A) (配列番号97)、カルシウム指示薬TN-XXL (配列番号98)、BRETベースの自動発光性カルシウム指示薬 (配列番号99)、カルシウム指示薬タンパ

10

20

30

40

50

ク質OeNL (Ca²⁺) - 18u (配列番号100)、GCAMP6m (配列番号101)、GCAMP6s (配列番号102)、GCAMP6f (配列番号103)、チャネルロブシン1 (配列番号104及び105)、チャネルロブシン-2 (配列番号106及び107)、CRISPR関連タンパク質(Cas) (配列番号108)、Cas9 (配列番号109)、CRISPR関連エンドヌクレアーゼCpf1 (配列番号110)、リボヌクレアーゼ4 (配列番号111)、デオキシリボヌクレアーゼIIβ (配列番号112)、ナトリウムチャネルタンパク質タイプ1サブユニットα (配列番号113)、カリウム電位依存性チャネルサブファミリーKQTメンバー2 (配列番号114)、及び電位依存性L型カルシウムチャネルサブユニットα-1C (配列番号115)である。

【図22-38】本開示を補足する配列。配列は、エンハンサーGrik1__enhGad2-1 (eAi12.0、MGT__E31) (配列番号1及び42)、エンハンサーGrik1__enhGad2-2 (eAi13.0、MGT__E65) (配列番号2)、エンハンサーmscRE5 (eAi4.0、MGT__E5) (配列番号3)、エンハンサーmscRE8 (eAi5.0、MGT__E8) (配列番号4)、エンハンサーeHGT__079h (eAi115.0) (配列番号5)、エンハンサーeHGT__082h (eAi116.0) (配列番号6)、エンハンサーeHGT__086h (eAi117.0) (配列番号7)、エンハンサーeHGT__128h (eAi119.0) (配列番号8)、エンハンサーeHGT__140h (eAi120.0) (配列番号9)、エンハンサーeHGT__023h (eAi104.0) (配列番号10)、エンハンサーeHGT__359h (配列番号11)、エンハンサーeHGT__019h (eAi101.0) (配列番号12)、エンハンサーeHGT__064h (eAi110.0) (配列番号13)、エンハンサーeHGT__022h (eAi103.0) (配列番号14)、エンハンサーeHGT__022m (eAi102.0) (配列番号15)、エンハンサーeHGT__017h (eAi100.0) (配列番号16)、エンハンサーeHGT__017m (配列番号17)、hsA2 (配列番号18)、β-グロビン最小プロモーター (pBGmin/minBGlobin/minBGprom) (配列番号19)、minCMVプロモーター (配列番号20)、変異minCMVプロモーター (SacI RE部位除去) (配列番号21)、minRhoプロモーター (配列番号22)、minRho*プロモーター (配列番号23)、Hsp68最小プロモーター (proHSP68) (配列番号24)、SYFP2 (配列番号25)、EGFP (配列番号26)、最適化Flpリコンビナーゼ (FlpO) (配列番号27)、改良型Creリコンビナーゼ (iCre) (配列番号28)、SP10インスレーター (SP10ins) (配列番号29)、3xSP10ins (配列番号30)、WPRE3 (配列番号31)、BGHpA (配列番号32)、P2A (配列番号33)、T2A (配列番号34)、E2A (配列番号35)、F2A (配列番号36)、例示的なプラスミドバックボーン1-左ITR (配列番号124)、例示的なプラスミドバックボーン1-右ITR (配列番号125)、例示的なプラスミドバックボーン2-左ITR (配列番号126)、例示的なプラスミドバックボーン2-右ITR (配列番号127)、PHP.eBカプシド (配列番号37)、AAV9 VP1カプシドタンパク質 (配列番号38)、tTA2 (配列番号39)、プラスミドバックボーン1 (配列番号40)、プラスミドバックボーン2 (配列番号41)、AiP1146 (T502-047、vAi30.0) (配列番号43)、AiP1113 (T502-053、vAi30.1) (配列番号44)、AiP1147 (T502-048、vAi31.0) (配列番号45)、AiP989 (TG989 vAi11.0、) (配列番号46)、AiP1013 (TG1013、vAi12.0) (配列番号47)、AiP1012 (TG1012、vAi14.0) (配列番号48)、CN1525 (vAi115.0) (配列番号49)、CN1528 (vAi116.0) (配列番号50)、CN1532 (vAi117.0) (配列番号51)、CN1621 (vAi119.0) (配列番号52)、CN1633 (vAi120.0) (配列番号53)、CN1259 (vAi104.0) (配列番号54)、CN2045 (配列番号55)、CN1255 (vAi101.0) (配列番号56)、CN1408 (vAi110.0) (配列番号57)である。

10

20

30

40

50

号57)、CN1258(vAi103.0)(配列番号58)、CN1279(vAi102.0)(配列番号59)、CN1253(vAi100.0)(配列番号60)、CN1274(配列番号61)、ラクターゼ(配列番号62)、リパーゼ(配列番号63)、ヘリカーゼ(配列番号64)、アミラーゼ(配列番号65)、 α -グルコシダーゼ(配列番号66)、転写因子SP1(配列番号67)、転写因子AP-1(配列番号68)、熱ショック因子タンパク質1(配列番号69)、CCAAT/エンハンサー結合タンパク質(C/EBP) β アイソフォームa(配列番号70)、44105(配列番号71)、トランスフォーミング増殖因子受容体 β 1(配列番号72)、血小板由来成長因子受容体(配列番号73)、上皮増殖因子受容体(配列番号74)、血管内皮増殖因子受容体(配列番号75)、インターロイキン8受容体 α (配列番号76)、カベオリン(配列番号77)、ダイナミン(配列番号78)、クラスリン重鎖1アイソフォーム1(配列番号79)、クラスリン重鎖2アイソフォーム1(配列番号80)、クラスリン軽鎖Aアイソフォームa(配列番号81)、クラスリン軽鎖Bアイソフォームa(配列番号82)、Ras関連タンパク質Rab-4Aアイソフォーム1(配列番号83)、Ras関連タンパク質Rab-11A、UniProtKB/Swiss-Prot:P62491.3:(配列番号84)、血小板由来成長因子(配列番号85)、トランスフォーミング増殖因子- β 3(配列番号86)、神経成長因子(配列番号87)、上皮増殖因子(EGF)(配列番号88)、GTPアーゼHRas(配列番号89)、コカイン及びアンフェタミン調節転写物(鎖A)(配列番号90)、プロタキニン-1(配列番号91)、プロタキニン-1(配列番号92)、オキシトシン-ニューロフィジン1(配列番号93)、オキシトシン-ニューロフィジン1の20~28位であるオキシトシン(配列番号94)、ソマトスタチン(配列番号95)、ミオシン軽鎖キナーゼ、緑色蛍光タンパク質、カルモジュリンキメラ(鎖A)(配列番号96)、遺伝的にコードされた緑色カルシウム指示薬NTnC(鎖A)(配列番号97)、カルシウム指示薬TN-XXL(配列番号98)、BRETベースの自動発光性カルシウム指示薬(配列番号99)、カルシウム指示薬タンパク質OeNL(Ca²⁺)-18u(配列番号100)、GCaMP6m(配列番号101)、GCaMP6s(配列番号102)、GCaMP6f(配列番号103)、チャネルロブシン1(配列番号104及び105)、チャネルロブシン-2(配列番号106及び107)、CRISPR関連タンパク質(Cas)(配列番号108)、Cas9(配列番号109)、CRISPR関連エンドヌクレアーゼCpf1(配列番号110)、リボヌクレアーゼ4(配列番号111)、デオキシリボヌクレアーゼII β (配列番号112)、ナトリウムチャネルタンパク質タイプ1サブユニット α (配列番号113)、カリウム電位依存性チャネルサブファミリーKQTメンバー2(配列番号114)、及び電位依存性L型カルシウムチャネルサブユニット α -1C(配列番号115)である。

【図22-39】本開示を補足する配列。配列は、エンハンサーGrik1__enhGad2-1(eAi12.0、MGT__E31)(配列番号1及び42)、エンハンサーGrik1__enhGad2-2(eAi13.0、MGT__E65)(配列番号2)、エンハンサーmscRE5(eAi4.0、MGT__E5)(配列番号3)、エンハンサーmscRE8(eAi5.0、MGT__E8)(配列番号4)、エンハンサーeHGT__079h(eAi115.0)(配列番号5)、エンハンサーeHGT__082h(eAi116.0)(配列番号6)、エンハンサーeHGT__086h(eAi117.0)(配列番号7)、エンハンサーeHGT__128h(eAi119.0)(配列番号8)、エンハンサーeHGT__140h(eAi120.0)(配列番号9)、エンハンサーeHGT__023h(eAi104.0)(配列番号10)、エンハンサーeHGT__359h(配列番号11)、エンハンサーeHGT__019h(eAi101.0)(配列番号12)、エンハンサーeHGT__064h(eAi110.0)(配列番号13)、エンハンサーeHGT__022h(eAi103.0)(配列番号14)、エンハンサーeHGT__022m(eAi102.0)(配列番号15)、エンハンサーeHGT__017h(eAi100.0)(配列番号16)、エンハンサーeHGT__017m(配列番号17)、hsA2(配列番号18)、 β -グロビン最小プロモーター(pBGmin

10

20

30

40

50

／minBGlobin／minBGprom) (配列番号19)、minCMVプロモーター (配列番号20)、変異minCMVプロモーター (SacI RE部位除去) (配列番号21)、minRhoプロモーター (配列番号22)、minRho*プロモーター (配列番号23)、Hsp68最小プロモーター (proHSP68) (配列番号24)、SYFP2 (配列番号25)、EGFP (配列番号26)、最適化Flpリコンビナーゼ (FlpO) (配列番号27)、改良型Creリコンビナーゼ (iCre) (配列番号28)、SP10インスレーター (SP10ins) (配列番号29)、3xSP10ins (配列番号30)、WPRE3 (配列番号31)、BGHpA (配列番号32)、P2A (配列番号33)、T2A (配列番号34)、E2A (配列番号35)、F2A (配列番号36)、例示的なプラスミドバックボーン1-左ITR (配列番号124)、例示的なプラスミドバックボーン1-右ITR (配列番号125)、例示的なプラスミドバックボーン2-左ITR (配列番号126)、例示的なプラスミドバックボーン2-右ITR (配列番号127)、PHP.eBカプシド (配列番号37)、AAV9 VP1カプシドタンパク質 (配列番号38)、tTA2 (配列番号39)、プラスミドバックボーン1 (配列番号40)、プラスミドバックボーン2 (配列番号41)、AiP1146 (T502-047、vAi30.0) (配列番号43)、AiP1113 (T502-053、vAi30.1) (配列番号44)、AiP1147 (T502-048、vAi31.0) (配列番号45)、AiP989 (TG989 vAi11.0、) (配列番号46)、AiP1013 (TG1013、vAi12.0) (配列番号47)、AiP1012 (TG1012、vAi14.0) (配列番号48)、CN1525 (vAi115.0) (配列番号49)、CN1528 (vAi116.0) (配列番号50)、CN1532 (vAi117.0) (配列番号51)、CN1621 (vAi119.0) (配列番号52)、CN1633 (vAi120.0) (配列番号53)、CN1259 (vAi104.0) (配列番号54)、CN2045 (配列番号55)、CN1255 (vAi101.0) (配列番号56)、CN1408 (vAi110.0) (配列番号57)、CN1258 (vAi103.0) (配列番号58)、CN1279 (vAi102.0) (配列番号59)、CN1253 (vAi100.0) (配列番号60)、CN1274 (配列番号61)、ラクターゼ (配列番号62)、リパーゼ (配列番号63)、ヘリカーゼ (配列番号64)、アミラーゼ (配列番号65)、 α -グルコシダーゼ (配列番号66)、転写因子SP1 (配列番号67)、転写因子AP-1 (配列番号68)、熱ショック因子タンパク質1 (配列番号69)、CCAAT/エンハンサー結合タンパク質 (C/EBP) β アイソフォームa (配列番号70)、44105 (配列番号71)、トランスフォーミング増殖因子受容体 β 1 (配列番号72)、血小板由来成長因子受容体 (配列番号73)、上皮増殖因子受容体 (配列番号74)、血管内皮増殖因子受容体 (配列番号75)、インターロイキン8受容体 α (配列番号76)、カベオリン (配列番号77)、ダイナミン (配列番号78)、クラスリン重鎖1アイソフォーム1 (配列番号79)、クラスリン重鎖2アイソフォーム1 (配列番号80)、クラスリン軽鎖Aアイソフォームa (配列番号81)、クラスリン軽鎖Bアイソフォームa (配列番号82)、Ras関連タンパク質Rab-4Aアイソフォーム1 (配列番号83)、Ras関連タンパク質Rab-11A、UniProtKB/Swiss-Prot:P62491.3: (配列番号84)、血小板由来成長因子 (配列番号85)、トランスフォーミング増殖因子- β 3 (配列番号86)、神経成長因子 (配列番号87)、上皮増殖因子 (EGF) (配列番号88)、GTPアーゼHRas (配列番号89)、コカイン及びアンフェタミン調節転写物 (鎖A) (配列番号90)、プロタキニン-1 (配列番号91)、プロタキニン-1 (配列番号92)、オキシトシン-ニューロフィジン1 (配列番号93)、オキシトシン-ニューロフィジン1の20~28位であるオキシトシン (配列番号94)、ソマトスタチン (配列番号95)、ミオシン軽鎖キナーゼ、緑色蛍光タンパク質、カルモジュリンキメラ (鎖A) (配列番号96)、遺伝的にコードされた緑色カルシウム指示薬NTnC (鎖A) (配列番号97)、カルシウム指示薬TN-XXL (配列番号98)、BRETベースの自動発光性カルシウム指示薬 (配列番号99)、カルシウム指示薬タンパ

10

20

30

40

50

ク質OeNL (Ca²⁺) - 18u (配列番号100)、GCAMP6m (配列番号101)、GCAMP6s (配列番号102)、GCAMP6f (配列番号103)、チャネルロブシン1 (配列番号104及び105)、チャネルロブシン-2 (配列番号106及び107)、CRISPR関連タンパク質(Cas) (配列番号108)、Cas9 (配列番号109)、CRISPR関連エンドヌクレアーゼCpf1 (配列番号110)、リボヌクレアーゼ4 (配列番号111)、デオキシリボヌクレアーゼIIβ (配列番号112)、ナトリウムチャネルタンパク質タイプ1サブユニットα (配列番号113)、カリウム電位依存性チャネルサブファミリーKQTメンバー2 (配列番号114)、及び電位依存性L型カルシウムチャネルサブユニットα-1C (配列番号115)である。

【図22-40】本開示を補足する配列。配列は、エンハンサーGrik1__enhGad2-1 (eAi12.0、MGT__E31) (配列番号1及び42)、エンハンサーGrik1__enhGad2-2 (eAi13.0、MGT__E65) (配列番号2)、エンハンサーmscRE5 (eAi4.0、MGT__E5) (配列番号3)、エンハンサーmscRE8 (eAi5.0、MGT__E8) (配列番号4)、エンハンサーeHGT__079h (eAi115.0) (配列番号5)、エンハンサーeHGT__082h (eAi116.0) (配列番号6)、エンハンサーeHGT__086h (eAi117.0) (配列番号7)、エンハンサーeHGT__128h (eAi119.0) (配列番号8)、エンハンサーeHGT__140h (eAi120.0) (配列番号9)、エンハンサーeHGT__023h (eAi104.0) (配列番号10)、エンハンサーeHGT__359h (配列番号11)、エンハンサーeHGT__019h (eAi101.0) (配列番号12)、エンハンサーeHGT__064h (eAi110.0) (配列番号13)、エンハンサーeHGT__022h (eAi103.0) (配列番号14)、エンハンサーeHGT__022m (eAi102.0) (配列番号15)、エンハンサーeHGT__017h (eAi100.0) (配列番号16)、エンハンサーeHGT__017m (配列番号17)、hsA2 (配列番号18)、β-グロビン最小プロモーター (pBGmin/minBGlobin/minBGprom) (配列番号19)、minCMVプロモーター (配列番号20)、変異minCMVプロモーター (SacI RE部位除去) (配列番号21)、minRhoプロモーター (配列番号22)、minRho*プロモーター (配列番号23)、Hsp68最小プロモーター (proHSP68) (配列番号24)、SYFP2 (配列番号25)、EGFP (配列番号26)、最適化Flpリコンビナーゼ (FlpO) (配列番号27)、改良型Creリコンビナーゼ (iCre) (配列番号28)、SP10インスレーター (SP10ins) (配列番号29)、3xSP10ins (配列番号30)、WPRE3 (配列番号31)、BGHpA (配列番号32)、P2A (配列番号33)、T2A (配列番号34)、E2A (配列番号35)、F2A (配列番号36)、例示的なプラスミドバックボーン1-左ITR (配列番号124)、例示的なプラスミドバックボーン1-右ITR (配列番号125)、例示的なプラスミドバックボーン2-左ITR (配列番号126)、例示的なプラスミドバックボーン2-右ITR (配列番号127)、PHP.eBカプシド (配列番号37)、AAV9 VP1カプシドタンパク質 (配列番号38)、tTA2 (配列番号39)、プラスミドバックボーン1 (配列番号40)、プラスミドバックボーン2 (配列番号41)、AiP1146 (T502-047、vAi30.0) (配列番号43)、AiP1113 (T502-053、vAi30.1) (配列番号44)、AiP1147 (T502-048、vAi31.0) (配列番号45)、AiP989 (TG989 vAi11.0、) (配列番号46)、AiP1013 (TG1013、vAi12.0) (配列番号47)、AiP1012 (TG1012、vAi14.0) (配列番号48)、CN1525 (vAi115.0) (配列番号49)、CN1528 (vAi116.0) (配列番号50)、CN1532 (vAi117.0) (配列番号51)、CN1621 (vAi119.0) (配列番号52)、CN1633 (vAi120.0) (配列番号53)、CN1259 (vAi104.0) (配列番号54)、CN2045 (配列番号55)、CN1255 (vAi101.0) (配列番号56)、CN1408 (vAi110.0) (配列番号57)である。

10

20

30

40

50

号57)、CN1258(vAi103.0)(配列番号58)、CN1279(vAi102.0)(配列番号59)、CN1253(vAi100.0)(配列番号60)、CN1274(配列番号61)、ラクターゼ(配列番号62)、リパーゼ(配列番号63)、ヘリカーゼ(配列番号64)、アミラーゼ(配列番号65)、 α -グルコシダーゼ(配列番号66)、転写因子SP1(配列番号67)、転写因子AP-1(配列番号68)、熱ショック因子タンパク質1(配列番号69)、CCAAT/エンハンサー結合タンパク質(C/EBP) β アイソフォームa(配列番号70)、44105(配列番号71)、トランスフォーミング増殖因子受容体 β 1(配列番号72)、血小板由来成長因子受容体(配列番号73)、上皮増殖因子受容体(配列番号74)、血管内皮増殖因子受容体(配列番号75)、インターロイキン8受容体 α (配列番号76)、カベオリン(配列番号77)、ダイナミン(配列番号78)、クラスリン重鎖1アイソフォーム1(配列番号79)、クラスリン重鎖2アイソフォーム1(配列番号80)、クラスリン軽鎖Aアイソフォームa(配列番号81)、クラスリン軽鎖Bアイソフォームa(配列番号82)、Ras関連タンパク質Rab-4Aアイソフォーム1(配列番号83)、Ras関連タンパク質Rab-11A、UniProtKB/Swiss-Prot:P62491.3:(配列番号84)、血小板由来成長因子(配列番号85)、トランスフォーミング増殖因子- β 3(配列番号86)、神経成長因子(配列番号87)、上皮増殖因子(EGF)(配列番号88)、GTPアーゼHRas(配列番号89)、コカイン及びアンフェタミン調節転写物(鎖A)(配列番号90)、プロタキニン-1(配列番号91)、プロタキニン-1(配列番号92)、オキシトシン-ニューロフィジン1(配列番号93)、オキシトシン-ニューロフィジン1の20~28位であるオキシトシン(配列番号94)、ソマトスタチン(配列番号95)、ミオシン軽鎖キナーゼ、緑色蛍光タンパク質、カルモジュリンキメラ(鎖A)(配列番号96)、遺伝的にコードされた緑色カルシウム指示薬NTnC(鎖A)(配列番号97)、カルシウム指示薬TN-XXL(配列番号98)、BRETベースの自動発光性カルシウム指示薬(配列番号99)、カルシウム指示薬タンパク質OeNL(Ca²⁺)-18u(配列番号100)、GCaMP6m(配列番号101)、GCaMP6s(配列番号102)、GCaMP6f(配列番号103)、チャネルロブシン1(配列番号104及び105)、チャネルロブシン-2(配列番号106及び107)、CRISPR関連タンパク質(Cas)(配列番号108)、Cas9(配列番号109)、CRISPR関連エンドヌクレアーゼCpf1(配列番号110)、リボヌクレアーゼ4(配列番号111)、デオキシリボヌクレアーゼII β (配列番号112)、ナトリウムチャネルタンパク質タイプ1サブユニット α (配列番号113)、カリウム電位依存性チャネルサブファミリーKQTメンバー2(配列番号114)、及び電位依存性L型カルシウムチャネルサブユニット α -1C(配列番号115)である。

【図22-41】本開示を補足する配列。配列は、エンハンサーGrik1__enhGad2-1(eAi12.0、MGT__E31)(配列番号1及び42)、エンハンサーGrik1__enhGad2-2(eAi13.0、MGT__E65)(配列番号2)、エンハンサーmscRE5(eAi4.0、MGT__E5)(配列番号3)、エンハンサーmscRE8(eAi5.0、MGT__E8)(配列番号4)、エンハンサーeHGT__079h(eAi115.0)(配列番号5)、エンハンサーeHGT__082h(eAi116.0)(配列番号6)、エンハンサーeHGT__086h(eAi117.0)(配列番号7)、エンハンサーeHGT__128h(eAi119.0)(配列番号8)、エンハンサーeHGT__140h(eAi120.0)(配列番号9)、エンハンサーeHGT__023h(eAi104.0)(配列番号10)、エンハンサーeHGT__359h(配列番号11)、エンハンサーeHGT__019h(eAi101.0)(配列番号12)、エンハンサーeHGT__064h(eAi110.0)(配列番号13)、エンハンサーeHGT__022h(eAi103.0)(配列番号14)、エンハンサーeHGT__022m(eAi102.0)(配列番号15)、エンハンサーeHGT__017h(eAi100.0)(配列番号16)、エンハンサーeHGT__017m(配列番号17)、hsA2(配列番号18)、 β -グロビン最小プロモーター(pBGmin

10

20

30

40

50

/minBGlobin/minBGprom) (配列番号19)、minCMVプロモーター (配列番号20)、変異minCMVプロモーター (SacI RE部位除去) (配列番号21)、minRhoプロモーター (配列番号22)、minRho*プロモーター (配列番号23)、Hsp68最小プロモーター (proHSP68) (配列番号24)、SYFP2 (配列番号25)、EGFP (配列番号26)、最適化Flpリコンビナーゼ (FlpO) (配列番号27)、改良型Creリコンビナーゼ (iCre) (配列番号28)、SP10インスレーター (SP10ins) (配列番号29)、3xSP10ins (配列番号30)、WPRE3 (配列番号31)、BGHpA (配列番号32)、P2A (配列番号33)、T2A (配列番号34)、E2A (配列番号35)、F2A (配列番号36)、例示的なプラスミドバックボーン1-左ITR (配列番号124)、例示的なプラスミドバックボーン1-右ITR (配列番号125)、例示的なプラスミドバックボーン2-左ITR (配列番号126)、例示的なプラスミドバックボーン2-右ITR (配列番号127)、PHP.eBカプシド (配列番号37)、AAV9 VP1カプシドタンパク質 (配列番号38)、tTA2 (配列番号39)、プラスミドバックボーン1 (配列番号40)、プラスミドバックボーン2 (配列番号41)、AiP1146 (T502-047、vAi30.0) (配列番号43)、AiP1113 (T502-053、vAi30.1) (配列番号44)、AiP1147 (T502-048、vAi31.0) (配列番号45)、AiP989 (TG989 vAi11.0、) (配列番号46)、AiP1013 (TG1013、vAi12.0) (配列番号47)、AiP1012 (TG1012、vAi14.0) (配列番号48)、CN1525 (vAi115.0) (配列番号49)、CN1528 (vAi116.0) (配列番号50)、CN1532 (vAi117.0) (配列番号51)、CN1621 (vAi119.0) (配列番号52)、CN1633 (vAi120.0) (配列番号53)、CN1259 (vAi104.0) (配列番号54)、CN2045 (配列番号55)、CN1255 (vAi101.0) (配列番号56)、CN1408 (vAi110.0) (配列番号57)、CN1258 (vAi103.0) (配列番号58)、CN1279 (vAi102.0) (配列番号59)、CN1253 (vAi100.0) (配列番号60)、CN1274 (配列番号61)、ラクターゼ (配列番号62)、リパーゼ (配列番号63)、ヘリカーゼ (配列番号64)、アミラーゼ (配列番号65)、 α -グルコシダーゼ (配列番号66)、転写因子SP1 (配列番号67)、転写因子AP-1 (配列番号68)、熱ショック因子タンパク質1 (配列番号69)、CCAAT/エンハンサー結合タンパク質 (C/EBP) β アイソフォームa (配列番号70)、44105 (配列番号71)、トランスフォーミング増殖因子受容体 β 1 (配列番号72)、血小板由来成長因子受容体 (配列番号73)、上皮増殖因子受容体 (配列番号74)、血管内皮増殖因子受容体 (配列番号75)、インターロイキン8受容体 α (配列番号76)、カベオリン (配列番号77)、ダイナミン (配列番号78)、クラスリン重鎖1アイソフォーム1 (配列番号79)、クラスリン重鎖2アイソフォーム1 (配列番号80)、クラスリン軽鎖Aアイソフォームa (配列番号81)、クラスリン軽鎖Bアイソフォームa (配列番号82)、Ras関連タンパク質Rab-4Aアイソフォーム1 (配列番号83)、Ras関連タンパク質Rab-11A、UniProtKB/Swiss-Prot:P62491.3: (配列番号84)、血小板由来成長因子 (配列番号85)、トランスフォーミング増殖因子- β 3 (配列番号86)、神経成長因子 (配列番号87)、上皮増殖因子 (EGF) (配列番号88)、GTPアーゼHRas (配列番号89)、コカイン及びアンフェタミン調節転写物 (鎖A) (配列番号90)、プロタキニン-1 (配列番号91)、プロタキニン-1 (配列番号92)、オキシトシン-ニューロフィジン1 (配列番号93)、オキシトシン-ニューロフィジン1の20~28位であるオキシトシン (配列番号94)、ソマトスタチン (配列番号95)、ミオシン軽鎖キナーゼ、緑色蛍光タンパク質、カルモジュリンキメラ (鎖A) (配列番号96)、遺伝的にコードされた緑色カルシウム指示薬NTnC (鎖A) (配列番号97)、カルシウム指示薬TN-XXL (配列番号98)、BRETベースの自動発光性カルシウム指示薬 (配列番号99)、カルシウム指示薬タンパ

10

20

30

40

50

ク質OeNL (Ca²⁺)-18u (配列番号100)、GCAMP6m (配列番号101)、GCAMP6s (配列番号102)、GCAMP6f (配列番号103)、チャネルロブシン1 (配列番号104及び105)、チャネルロブシン-2 (配列番号106及び107)、CRISPR関連タンパク質(Cas) (配列番号108)、Cas9 (配列番号109)、CRISPR関連エンドヌクレアーゼCpf1 (配列番号110)、リボヌクレアーゼ4 (配列番号111)、デオキシリボヌクレアーゼIIβ (配列番号112)、ナトリウムチャネルタンパク質タイプ1サブユニットα (配列番号113)、カリウム電位依存性チャネルサブファミリーKQTメンバー2 (配列番号114)、及び電位依存性L型カルシウムチャネルサブユニットα-1C (配列番号115)である。

【図22-42】本開示を補足する配列。配列は、エンハンサーGrik1__enhGad2-1 (eAi12.0、MGT__E31) (配列番号1及び42)、エンハンサーGrik1__enhGad2-2 (eAi13.0、MGT__E65) (配列番号2)、エンハンサーmscRE5 (eAi4.0、MGT__E5) (配列番号3)、エンハンサーmscRE8 (eAi5.0、MGT__E8) (配列番号4)、エンハンサーeHGT__079h (eAi115.0) (配列番号5)、エンハンサーeHGT__082h (eAi116.0) (配列番号6)、エンハンサーeHGT__086h (eAi117.0) (配列番号7)、エンハンサーeHGT__128h (eAi119.0) (配列番号8)、エンハンサーeHGT__140h (eAi120.0) (配列番号9)、エンハンサーeHGT__023h (eAi104.0) (配列番号10)、エンハンサーeHGT__359h (配列番号11)、エンハンサーeHGT__019h (eAi101.0) (配列番号12)、エンハンサーeHGT__064h (eAi110.0) (配列番号13)、エンハンサーeHGT__022h (eAi103.0) (配列番号14)、エンハンサーeHGT__022m (eAi102.0) (配列番号15)、エンハンサーeHGT__017h (eAi100.0) (配列番号16)、エンハンサーeHGT__017m (配列番号17)、hsA2 (配列番号18)、β-グロビン最小プロモーター (pBGmin/minBGlobin/minBGprom) (配列番号19)、minCMVプロモーター (配列番号20)、変異minCMVプロモーター (SacI RE部位除去) (配列番号21)、minRhoプロモーター (配列番号22)、minRho*プロモーター (配列番号23)、Hsp68最小プロモーター (proHSP68) (配列番号24)、SYFP2 (配列番号25)、EGFP (配列番号26)、最適化Flpリコンビナーゼ (FlpO) (配列番号27)、改良型Creリコンビナーゼ (iCre) (配列番号28)、SP10インスレーター (SP10ins) (配列番号29)、3xSP10ins (配列番号30)、WPRE3 (配列番号31)、BGHpA (配列番号32)、P2A (配列番号33)、T2A (配列番号34)、E2A (配列番号35)、F2A (配列番号36)、例示的なプラスミドバックボーン1-左ITR (配列番号124)、例示的なプラスミドバックボーン1-右ITR (配列番号125)、例示的なプラスミドバックボーン2-左ITR (配列番号126)、例示的なプラスミドバックボーン2-右ITR (配列番号127)、PHP.eBカプシド (配列番号37)、AAV9 VP1カプシドタンパク質 (配列番号38)、tTA2 (配列番号39)、プラスミドバックボーン1 (配列番号40)、プラスミドバックボーン2 (配列番号41)、AiP1146 (T502-047、vAi30.0) (配列番号43)、AiP1113 (T502-053、vAi30.1) (配列番号44)、AiP1147 (T502-048、vAi31.0) (配列番号45)、AiP989 (TG989 vAi11.0、) (配列番号46)、AiP1013 (TG1013、vAi12.0) (配列番号47)、AiP1012 (TG1012、vAi14.0) (配列番号48)、CN1525 (vAi115.0) (配列番号49)、CN1528 (vAi116.0) (配列番号50)、CN1532 (vAi117.0) (配列番号51)、CN1621 (vAi119.0) (配列番号52)、CN1633 (vAi120.0) (配列番号53)、CN1259 (vAi104.0) (配列番号54)、CN2045 (配列番号55)、CN1255 (vAi101.0) (配列番号56)、CN1408 (vAi110.0) (配列番号57)である。

10

20

30

40

50

号57)、CN1258(vAi103.0)(配列番号58)、CN1279(vAi102.0)(配列番号59)、CN1253(vAi100.0)(配列番号60)、CN1274(配列番号61)、ラクターゼ(配列番号62)、リパーゼ(配列番号63)、ヘリカーゼ(配列番号64)、アミラーゼ(配列番号65)、 α -グルコシダーゼ(配列番号66)、転写因子SP1(配列番号67)、転写因子AP-1(配列番号68)、熱ショック因子タンパク質1(配列番号69)、CCAAT/エンハンサー結合タンパク質(C/EBP) β アイソフォームa(配列番号70)、44105(配列番号71)、トランスフォーミング増殖因子受容体 β 1(配列番号72)、血小板由来成長因子受容体(配列番号73)、上皮増殖因子受容体(配列番号74)、血管内皮増殖因子受容体(配列番号75)、インターロイキン8受容体 α (配列番号76)、カベオリン(配列番号77)、ダイナミン(配列番号78)、クラスリン重鎖1アイソフォーム1(配列番号79)、クラスリン重鎖2アイソフォーム1(配列番号80)、クラスリン軽鎖Aアイソフォームa(配列番号81)、クラスリン軽鎖Bアイソフォームa(配列番号82)、Ras関連タンパク質Rab-4Aアイソフォーム1(配列番号83)、Ras関連タンパク質Rab-11A、UniProtKB/Swiss-Prot:P62491.3:(配列番号84)、血小板由来成長因子(配列番号85)、トランスフォーミング増殖因子- β 3(配列番号86)、神経成長因子(配列番号87)、上皮増殖因子(EGF)(配列番号88)、GTPアーゼHRas(配列番号89)、コカイン及びアンフェタミン調節転写物(鎖A)(配列番号90)、プロタキニン-1(配列番号91)、プロタキニン-1(配列番号92)、オキシトシン-ニューロフィジン1(配列番号93)、オキシトシン-ニューロフィジン1の20~28位であるオキシトシン(配列番号94)、ソマトスタチン(配列番号95)、ミオシン軽鎖キナーゼ、緑色蛍光タンパク質、カルモジュリンキメラ(鎖A)(配列番号96)、遺伝的にコードされた緑色カルシウム指示薬NTnC(鎖A)(配列番号97)、カルシウム指示薬TN-XXL(配列番号98)、BRETベースの自動発光性カルシウム指示薬(配列番号99)、カルシウム指示薬タンパク質OeNL(Ca²⁺)-18u(配列番号100)、GCaMP6m(配列番号101)、GCaMP6s(配列番号102)、GCaMP6f(配列番号103)、チャネルロブシン1(配列番号104及び105)、チャネルロブシン-2(配列番号106及び107)、CRISPR関連タンパク質(Cas)(配列番号108)、Cas9(配列番号109)、CRISPR関連エンドヌクレアーゼCpf1(配列番号110)、リボヌクレアーゼ4(配列番号111)、デオキシリボヌクレアーゼII β (配列番号112)、ナトリウムチャネルタンパク質タイプ1サブユニット α (配列番号113)、カリウム電位依存性チャネルサブファミリーKQTメンバー2(配列番号114)、及び電位依存性L型カルシウムチャネルサブユニット α -1C(配列番号115)である。

【図22-43】本開示を補足する配列。配列は、エンハンサーGrik1__enhGad2-1(eAi12.0、MGT__E31)(配列番号1及び42)、エンハンサーGrik1__enhGad2-2(eAi13.0、MGT__E65)(配列番号2)、エンハンサーmscRE5(eAi4.0、MGT__E5)(配列番号3)、エンハンサーmscRE8(eAi5.0、MGT__E8)(配列番号4)、エンハンサーeHGT__079h(eAi115.0)(配列番号5)、エンハンサーeHGT__082h(eAi116.0)(配列番号6)、エンハンサーeHGT__086h(eAi117.0)(配列番号7)、エンハンサーeHGT__128h(eAi119.0)(配列番号8)、エンハンサーeHGT__140h(eAi120.0)(配列番号9)、エンハンサーeHGT__023h(eAi104.0)(配列番号10)、エンハンサーeHGT__359h(配列番号11)、エンハンサーeHGT__019h(eAi101.0)(配列番号12)、エンハンサーeHGT__064h(eAi110.0)(配列番号13)、エンハンサーeHGT__022h(eAi103.0)(配列番号14)、エンハンサーeHGT__022m(eAi102.0)(配列番号15)、エンハンサーeHGT__017h(eAi100.0)(配列番号16)、エンハンサーeHGT__017m(配列番号17)、hsA2(配列番号18)、 β -グロビン最小プロモーター(pBGmin

10

20

30

40

50

／minBGlobin／minBGprom) (配列番号19)、minCMVプロモーター (配列番号20)、変異minCMVプロモーター (SacI RE部位除去) (配列番号21)、minRhoプロモーター (配列番号22)、minRho*プロモーター (配列番号23)、Hsp68最小プロモーター (proHSP68) (配列番号24)、SYFP2 (配列番号25)、EGFP (配列番号26)、最適化Flpリコンビナーゼ (FlpO) (配列番号27)、改良型Creリコンビナーゼ (iCre) (配列番号28)、SP10インスレーター (SP10ins) (配列番号29)、3xSP10ins (配列番号30)、WPRE3 (配列番号31)、BGHpA (配列番号32)、P2A (配列番号33)、T2A (配列番号34)、E2A (配列番号35)、F2A (配列番号36)、例示的なプラスミドバックボーン1-左ITR (配列番号124)、例示的なプラスミドバックボーン1-右ITR (配列番号125)、例示的なプラスミドバックボーン2-左ITR (配列番号126)、例示的なプラスミドバックボーン2-右ITR (配列番号127)、PHP.eBカプシド (配列番号37)、AAV9 VP1カプシドタンパク質 (配列番号38)、tTA2 (配列番号39)、プラスミドバックボーン1 (配列番号40)、プラスミドバックボーン2 (配列番号41)、AiP1146 (T502-047、vAi30.0) (配列番号43)、AiP1113 (T502-053、vAi30.1) (配列番号44)、AiP1147 (T502-048、vAi31.0) (配列番号45)、AiP989 (TG989 vAi11.0、) (配列番号46)、AiP1013 (TG1013、vAi12.0) (配列番号47)、AiP1012 (TG1012、vAi14.0) (配列番号48)、CN1525 (vAi115.0) (配列番号49)、CN1528 (vAi116.0) (配列番号50)、CN1532 (vAi117.0) (配列番号51)、CN1621 (vAi119.0) (配列番号52)、CN1633 (vAi120.0) (配列番号53)、CN1259 (vAi104.0) (配列番号54)、CN2045 (配列番号55)、CN1255 (vAi101.0) (配列番号56)、CN1408 (vAi110.0) (配列番号57)、CN1258 (vAi103.0) (配列番号58)、CN1279 (vAi102.0) (配列番号59)、CN1253 (vAi100.0) (配列番号60)、CN1274 (配列番号61)、ラクターゼ (配列番号62)、リパーゼ (配列番号63)、ヘリカーゼ (配列番号64)、アミラーゼ (配列番号65)、 α -グルコシダーゼ (配列番号66)、転写因子SP1 (配列番号67)、転写因子AP-1 (配列番号68)、熱ショック因子タンパク質1 (配列番号69)、CCAAT/エンハンサー結合タンパク質 (C/EBP) β アイソフォームa (配列番号70)、44105 (配列番号71)、トランスフォーミング増殖因子受容体 β 1 (配列番号72)、血小板由来成長因子受容体 (配列番号73)、上皮増殖因子受容体 (配列番号74)、血管内皮増殖因子受容体 (配列番号75)、インターロイキン8受容体 α (配列番号76)、カベオリン (配列番号77)、ダイナミン (配列番号78)、クラスリン重鎖1アイソフォーム1 (配列番号79)、クラスリン重鎖2アイソフォーム1 (配列番号80)、クラスリン軽鎖Aアイソフォームa (配列番号81)、クラスリン軽鎖Bアイソフォームa (配列番号82)、Ras関連タンパク質Rab-4Aアイソフォーム1 (配列番号83)、Ras関連タンパク質Rab-11A、UniProtKB/Swiss-Prot:P62491.3: (配列番号84)、血小板由来成長因子 (配列番号85)、トランスフォーミング増殖因子- β 3 (配列番号86)、神経成長因子 (配列番号87)、上皮増殖因子 (EGF) (配列番号88)、GTPアーゼHRas (配列番号89)、コカイン及びアンフェタミン調節転写物 (鎖A) (配列番号90)、プロタキニン-1 (配列番号91)、プロタキニン-1 (配列番号92)、オキシトシン-ニューロフィジン1 (配列番号93)、オキシトシン-ニューロフィジン1の20~28位であるオキシトシン (配列番号94)、ソマトスタチン (配列番号95)、ミオシン軽鎖キナーゼ、緑色蛍光タンパク質、カルモジュリンキメラ (鎖A) (配列番号96)、遺伝的にコードされた緑色カルシウム指示薬NTnC (鎖A) (配列番号97)、カルシウム指示薬TN-XXL (配列番号98)、BRETベースの自動発光性カルシウム指示薬 (配列番号99)、カルシウム指示薬タンパ

10

20

30

40

50

ク質OeNL (Ca²⁺) - 18u (配列番号100)、GCAMP6m (配列番号101)、GCAMP6s (配列番号102)、GCAMP6f (配列番号103)、チャネルロブシン1 (配列番号104及び105)、チャネルロブシン-2 (配列番号106及び107)、CRISPR関連タンパク質(Cas) (配列番号108)、Cas9 (配列番号109)、CRISPR関連エンドヌクレアーゼCpf1 (配列番号110)、リボヌクレアーゼ4 (配列番号111)、デオキシリボヌクレアーゼIIβ (配列番号112)、ナトリウムチャネルタンパク質タイプ1サブユニットα (配列番号113)、カリウム電位依存性チャネルサブファミリーKQTメンバー2 (配列番号114)、及び電位依存性L型カルシウムチャネルサブユニットα-1C (配列番号115)である。

【図22-44】本開示を補足する配列。配列は、エンハンサーGrik1__enhGad2-1 (eAi12.0、MGT__E31) (配列番号1及び42)、エンハンサーGrik1__enhGad2-2 (eAi13.0、MGT__E65) (配列番号2)、エンハンサーmscRE5 (eAi4.0、MGT__E5) (配列番号3)、エンハンサーmscRE8 (eAi5.0、MGT__E8) (配列番号4)、エンハンサーeHGT__079h (eAi115.0) (配列番号5)、エンハンサーeHGT__082h (eAi116.0) (配列番号6)、エンハンサーeHGT__086h (eAi117.0) (配列番号7)、エンハンサーeHGT__128h (eAi119.0) (配列番号8)、エンハンサーeHGT__140h (eAi120.0) (配列番号9)、エンハンサーeHGT__023h (eAi104.0) (配列番号10)、エンハンサーeHGT__359h (配列番号11)、エンハンサーeHGT__019h (eAi101.0) (配列番号12)、エンハンサーeHGT__064h (eAi110.0) (配列番号13)、エンハンサーeHGT__022h (eAi103.0) (配列番号14)、エンハンサーeHGT__022m (eAi102.0) (配列番号15)、エンハンサーeHGT__017h (eAi100.0) (配列番号16)、エンハンサーeHGT__017m (配列番号17)、hsA2 (配列番号18)、β-グロビン最小プロモーター (pBGmin/minBGlobin/minBGprom) (配列番号19)、minCMVプロモーター (配列番号20)、変異minCMVプロモーター (SacI RE部位除去) (配列番号21)、minRhoプロモーター (配列番号22)、minRho*プロモーター (配列番号23)、Hsp68最小プロモーター (proHSP68) (配列番号24)、SYFP2 (配列番号25)、EGFP (配列番号26)、最適化Flpリコンビナーゼ (FlpO) (配列番号27)、改良型Creリコンビナーゼ (iCre) (配列番号28)、SP10インスレーター (SP10ins) (配列番号29)、3xSP10ins (配列番号30)、WPRE3 (配列番号31)、BGHPA (配列番号32)、P2A (配列番号33)、T2A (配列番号34)、E2A (配列番号35)、F2A (配列番号36)、例示的なプラスミドバックボーン1-左ITR (配列番号124)、例示的なプラスミドバックボーン1-右ITR (配列番号125)、例示的なプラスミドバックボーン2-左ITR (配列番号126)、例示的なプラスミドバックボーン2-右ITR (配列番号127)、PHP.eBカプシド (配列番号37)、AAV9 VP1カプシドタンパク質 (配列番号38)、tTA2 (配列番号39)、プラスミドバックボーン1 (配列番号40)、プラスミドバックボーン2 (配列番号41)、AiP1146 (T502-047、vAi30.0) (配列番号43)、AiP1113 (T502-053、vAi30.1) (配列番号44)、AiP1147 (T502-048、vAi31.0) (配列番号45)、AiP989 (TG989 vAi11.0、) (配列番号46)、AiP1013 (TG1013、vAi12.0) (配列番号47)、AiP1012 (TG1012、vAi14.0) (配列番号48)、CN1525 (vAi115.0) (配列番号49)、CN1528 (vAi116.0) (配列番号50)、CN1532 (vAi117.0) (配列番号51)、CN1621 (vAi119.0) (配列番号52)、CN1633 (vAi120.0) (配列番号53)、CN1259 (vAi104.0) (配列番号54)、CN2045 (配列番号55)、CN1255 (vAi101.0) (配列番号56)、CN1408 (vAi110.0) (配列番

10

20

30

40

50

号57)、CN1258(vAi103.0)(配列番号58)、CN1279(vAi102.0)(配列番号59)、CN1253(vAi100.0)(配列番号60)、CN1274(配列番号61)、ラクターゼ(配列番号62)、リパーゼ(配列番号63)、ヘリカーゼ(配列番号64)、アミラーゼ(配列番号65)、 α -グルコシダーゼ(配列番号66)、転写因子SP1(配列番号67)、転写因子AP-1(配列番号68)、熱ショック因子タンパク質1(配列番号69)、CCAAT/エンハンサー結合タンパク質(C/EBP) β アイソフォームa(配列番号70)、44105(配列番号71)、トランスフォーミング増殖因子受容体 β 1(配列番号72)、血小板由来成長因子受容体(配列番号73)、上皮増殖因子受容体(配列番号74)、血管内皮増殖因子受容体(配列番号75)、インターロイキン8受容体 α (配列番号76)、カベオリン(配列番号77)、ダイナミン(配列番号78)、クラスリン重鎖1アイソフォーム1(配列番号79)、クラスリン重鎖2アイソフォーム1(配列番号80)、クラスリン軽鎖Aアイソフォームa(配列番号81)、クラスリン軽鎖Bアイソフォームa(配列番号82)、Ras関連タンパク質Rab-4Aアイソフォーム1(配列番号83)、Ras関連タンパク質Rab-11A、UniProtKB/Swiss-Prot:P62491.3:(配列番号84)、血小板由来成長因子(配列番号85)、トランスフォーミング増殖因子- β 3(配列番号86)、神経成長因子(配列番号87)、上皮増殖因子(EGF)(配列番号88)、GTPアーゼHRas(配列番号89)、コカイン及びアンフェタミン調節転写物(鎖A)(配列番号90)、プロタキニン-1(配列番号91)、プロタキニン-1(配列番号92)、オキシトシン-ニューロフィジン1(配列番号93)、オキシトシン-ニューロフィジン1の20~28位であるオキシトシン(配列番号94)、ソマトスタチン(配列番号95)、ミオシン軽鎖キナーゼ、緑色蛍光タンパク質、カルモジュリンキメラ(鎖A)(配列番号96)、遺伝的にコードされた緑色カルシウム指示薬NTnC(鎖A)(配列番号97)、カルシウム指示薬TN-XXL(配列番号98)、BRETベースの自動発光性カルシウム指示薬(配列番号99)、カルシウム指示薬タンパク質OeNL(Ca²⁺)-18u(配列番号100)、GCaMP6m(配列番号101)、GCaMP6s(配列番号102)、GCaMP6f(配列番号103)、チャネルロブシン1(配列番号104及び105)、チャネルロブシン-2(配列番号106及び107)、CRISPR関連タンパク質(Cas)(配列番号108)、Cas9(配列番号109)、CRISPR関連エンドヌクレアーゼCpf1(配列番号110)、リボヌクレアーゼ4(配列番号111)、デオキシリボヌクレアーゼII β (配列番号112)、ナトリウムチャネルタンパク質タイプ1サブユニット α (配列番号113)、カリウム電位依存性チャネルサブファミリーKQTメンバー2(配列番号114)、及び電位依存性L型カルシウムチャネルサブユニット α -1C(配列番号115)である。

【図22-45】本開示を補足する配列。配列は、エンハンサーGrik1__enhGad2-1(eAi12.0、MGT__E31)(配列番号1及び42)、エンハンサーGrik1__enhGad2-2(eAi13.0、MGT__E65)(配列番号2)、エンハンサーmscRE5(eAi4.0、MGT__E5)(配列番号3)、エンハンサーmscRE8(eAi5.0、MGT__E8)(配列番号4)、エンハンサーeHGT__079h(eAi115.0)(配列番号5)、エンハンサーeHGT__082h(eAi116.0)(配列番号6)、エンハンサーeHGT__086h(eAi117.0)(配列番号7)、エンハンサーeHGT__128h(eAi119.0)(配列番号8)、エンハンサーeHGT__140h(eAi120.0)(配列番号9)、エンハンサーeHGT__023h(eAi104.0)(配列番号10)、エンハンサーeHGT__359h(配列番号11)、エンハンサーeHGT__019h(eAi101.0)(配列番号12)、エンハンサーeHGT__064h(eAi110.0)(配列番号13)、エンハンサーeHGT__022h(eAi103.0)(配列番号14)、エンハンサーeHGT__022m(eAi102.0)(配列番号15)、エンハンサーeHGT__017h(eAi100.0)(配列番号16)、エンハンサーeHGT__017m(配列番号17)、hsA2(配列番号18)、 β -グロビン最小プロモーター(pBGmin

10

20

30

40

50

/minBGlobin/minBGprom) (配列番号19)、minCMVプロモーター (配列番号20)、変異minCMVプロモーター (SacI RE部位除去) (配列番号21)、minRhoプロモーター (配列番号22)、minRho*プロモーター (配列番号23)、Hsp68最小プロモーター (proHSP68) (配列番号24)、SYFP2 (配列番号25)、EGFP (配列番号26)、最適化Flpリコンビナーゼ (FlpO) (配列番号27)、改良型Creリコンビナーゼ (iCre) (配列番号28)、SP10インスレーター (SP10ins) (配列番号29)、3xSP10ins (配列番号30)、WPRE3 (配列番号31)、BGHpA (配列番号32)、P2A (配列番号33)、T2A (配列番号34)、E2A (配列番号35)、F2A (配列番号36)、例示的なプラスミドバックボーン1-左ITR (配列番号124)、例示的なプラスミドバックボーン1-右ITR (配列番号125)、例示的なプラスミドバックボーン2-左ITR (配列番号126)、例示的なプラスミドバックボーン2-右ITR (配列番号127)、PHP.eBカプシド (配列番号37)、AAV9 VP1カプシドタンパク質 (配列番号38)、tTA2 (配列番号39)、プラスミドバックボーン1 (配列番号40)、プラスミドバックボーン2 (配列番号41)、AiP1146 (T502-047、vAi30.0) (配列番号43)、AiP1113 (T502-053、vAi30.1) (配列番号44)、AiP1147 (T502-048、vAi31.0) (配列番号45)、AiP989 (TG989 vAi11.0、) (配列番号46)、AiP1013 (TG1013、vAi12.0) (配列番号47)、AiP1012 (TG1012、vAi14.0) (配列番号48)、CN1525 (vAi115.0) (配列番号49)、CN1528 (vAi116.0) (配列番号50)、CN1532 (vAi117.0) (配列番号51)、CN1621 (vAi119.0) (配列番号52)、CN1633 (vAi120.0) (配列番号53)、CN1259 (vAi104.0) (配列番号54)、CN2045 (配列番号55)、CN1255 (vAi101.0) (配列番号56)、CN1408 (vAi110.0) (配列番号57)、CN1258 (vAi103.0) (配列番号58)、CN1279 (vAi102.0) (配列番号59)、CN1253 (vAi100.0) (配列番号60)、CN1274 (配列番号61)、ラクターゼ (配列番号62)、リパーゼ (配列番号63)、ヘリカーゼ (配列番号64)、アミラーゼ (配列番号65)、 α -グルコシダーゼ (配列番号66)、転写因子SP1 (配列番号67)、転写因子AP-1 (配列番号68)、熱ショック因子タンパク質1 (配列番号69)、CCAAT/エンハンサー結合タンパク質 (C/EBP) β アイソフォームa (配列番号70)、44105 (配列番号71)、トランスフォーミング増殖因子受容体 β 1 (配列番号72)、血小板由来成長因子受容体 (配列番号73)、上皮増殖因子受容体 (配列番号74)、血管内皮増殖因子受容体 (配列番号75)、インターロイキン8受容体 α (配列番号76)、カベオリン (配列番号77)、ダイナミン (配列番号78)、クラスリン重鎖1アイソフォーム1 (配列番号79)、クラスリン重鎖2アイソフォーム1 (配列番号80)、クラスリン軽鎖Aアイソフォームa (配列番号81)、クラスリン軽鎖Bアイソフォームa (配列番号82)、Ras関連タンパク質Rab-4Aアイソフォーム1 (配列番号83)、Ras関連タンパク質Rab-11A、UniProtKB/Swiss-Prot:P62491.3: (配列番号84)、血小板由来成長因子 (配列番号85)、トランスフォーミング増殖因子- β 3 (配列番号86)、神経成長因子 (配列番号87)、上皮増殖因子 (EGF) (配列番号88)、GTPアーゼHRas (配列番号89)、コカイン及びアンフェタミン調節転写物 (鎖A) (配列番号90)、プロタキニン-1 (配列番号91)、プロタキニン-1 (配列番号92)、オキシトシン-ニューロフィジン1 (配列番号93)、オキシトシン-ニューロフィジン1の20~28位であるオキシトシン (配列番号94)、ソマトスタチン (配列番号95)、ミオシン軽鎖キナーゼ、緑色蛍光タンパク質、カルモジュリンキメラ (鎖A) (配列番号96)、遺伝的にコードされた緑色カルシウム指示薬NTnC (鎖A) (配列番号97)、カルシウム指示薬TN-XXL (配列番号98)、BRETベースの自動発光性カルシウム指示薬 (配列番号99)、カルシウム指示薬タンパ

10

20

30

40

50

ク質OeNL (Ca²⁺) - 18u (配列番号100)、GCAMP6m (配列番号101)、GCAMP6s (配列番号102)、GCAMP6f (配列番号103)、チャネルロブシン1 (配列番号104及び105)、チャネルロブシン-2 (配列番号106及び107)、CRISPR関連タンパク質(Cas) (配列番号108)、Cas9 (配列番号109)、CRISPR関連エンドヌクレアーゼCpf1 (配列番号110)、リボヌクレアーゼ4 (配列番号111)、デオキシリボヌクレアーゼIIβ (配列番号112)、ナトリウムチャネルタンパク質タイプ1サブユニットα (配列番号113)、カリウム電位依存性チャネルサブファミリーKQTメンバー2 (配列番号114)、及び電位依存性L型カルシウムチャネルサブユニットα-1C (配列番号115)である。

【図22-46】本開示を補足する配列。配列は、エンハンサーGrik1__enhGad2-1 (eAi12.0、MGT__E31) (配列番号1及び42)、エンハンサーGrik1__enhGad2-2 (eAi13.0、MGT__E65) (配列番号2)、エンハンサーmscRE5 (eAi4.0、MGT__E5) (配列番号3)、エンハンサーmscRE8 (eAi5.0、MGT__E8) (配列番号4)、エンハンサーeHGT__079h (eAi115.0) (配列番号5)、エンハンサーeHGT__082h (eAi116.0) (配列番号6)、エンハンサーeHGT__086h (eAi117.0) (配列番号7)、エンハンサーeHGT__128h (eAi119.0) (配列番号8)、エンハンサーeHGT__140h (eAi120.0) (配列番号9)、エンハンサーeHGT__023h (eAi104.0) (配列番号10)、エンハンサーeHGT__359h (配列番号11)、エンハンサーeHGT__019h (eAi101.0) (配列番号12)、エンハンサーeHGT__064h (eAi110.0) (配列番号13)、エンハンサーeHGT__022h (eAi103.0) (配列番号14)、エンハンサーeHGT__022m (eAi102.0) (配列番号15)、エンハンサーeHGT__017h (eAi100.0) (配列番号16)、エンハンサーeHGT__017m (配列番号17)、hsA2 (配列番号18)、β-グロビン最小プロモーター (pBGmin/minBGlobin/minBGprom) (配列番号19)、minCMVプロモーター (配列番号20)、変異minCMVプロモーター (SacI RE部位除去) (配列番号21)、minRhoプロモーター (配列番号22)、minRho*プロモーター (配列番号23)、Hsp68最小プロモーター (proHSP68) (配列番号24)、SYFP2 (配列番号25)、EGFP (配列番号26)、最適化Flpリコンビナーゼ (FlpO) (配列番号27)、改良型Creリコンビナーゼ (iCre) (配列番号28)、SP10インスレーター (SP10ins) (配列番号29)、3xSP10ins (配列番号30)、WPRE3 (配列番号31)、BGHpA (配列番号32)、P2A (配列番号33)、T2A (配列番号34)、E2A (配列番号35)、F2A (配列番号36)、例示的なプラスミドバックボーン1-左ITR (配列番号124)、例示的なプラスミドバックボーン1-右ITR (配列番号125)、例示的なプラスミドバックボーン2-左ITR (配列番号126)、例示的なプラスミドバックボーン2-右ITR (配列番号127)、PHP.eBカプシド (配列番号37)、AAV9 VP1カプシドタンパク質 (配列番号38)、tTA2 (配列番号39)、プラスミドバックボーン1 (配列番号40)、プラスミドバックボーン2 (配列番号41)、AiP1146 (T502-047、vAi30.0) (配列番号43)、AiP1113 (T502-053、vAi30.1) (配列番号44)、AiP1147 (T502-048、vAi31.0) (配列番号45)、AiP989 (TG989 vAi11.0、) (配列番号46)、AiP1013 (TG1013、vAi12.0) (配列番号47)、AiP1012 (TG1012、vAi14.0) (配列番号48)、CN1525 (vAi115.0) (配列番号49)、CN1528 (vAi116.0) (配列番号50)、CN1532 (vAi117.0) (配列番号51)、CN1621 (vAi119.0) (配列番号52)、CN1633 (vAi120.0) (配列番号53)、CN1259 (vAi104.0) (配列番号54)、CN2045 (配列番号55)、CN1255 (vAi101.0) (配列番号56)、CN1408 (vAi110.0) (配列番号57)である。

10

20

30

40

50

号57)、CN1258(vAi103.0)(配列番号58)、CN1279(vAi102.0)(配列番号59)、CN1253(vAi100.0)(配列番号60)、CN1274(配列番号61)、ラクターゼ(配列番号62)、リパーゼ(配列番号63)、ヘリカーゼ(配列番号64)、アミラーゼ(配列番号65)、 α -グルコシダーゼ(配列番号66)、転写因子SP1(配列番号67)、転写因子AP-1(配列番号68)、熱ショック因子タンパク質1(配列番号69)、CCAAT/エンハンサー結合タンパク質(C/EBP) β アイソフォームa(配列番号70)、44105(配列番号71)、トランスフォーミング増殖因子受容体 β 1(配列番号72)、血小板由来成長因子受容体(配列番号73)、上皮増殖因子受容体(配列番号74)、血管内皮増殖因子受容体(配列番号75)、インターロイキン8受容体 α (配列番号76)、カベオリン(配列番号77)、ダイナミン(配列番号78)、クラスリン重鎖1アイソフォーム1(配列番号79)、クラスリン重鎖2アイソフォーム1(配列番号80)、クラスリン軽鎖Aアイソフォームa(配列番号81)、クラスリン軽鎖Bアイソフォームa(配列番号82)、Ras関連タンパク質Rab-4Aアイソフォーム1(配列番号83)、Ras関連タンパク質Rab-11A、UniProtKB/Swiss-Prot:P62491.3:(配列番号84)、血小板由来成長因子(配列番号85)、トランスフォーミング増殖因子- β 3(配列番号86)、神経成長因子(配列番号87)、上皮増殖因子(EGF)(配列番号88)、GTPアーゼHRas(配列番号89)、コカイン及びアンフェタミン調節転写物(鎖A)(配列番号90)、プロタキニン-1(配列番号91)、プロタキニン-1(配列番号92)、オキシトシン-ニューロフィジン1(配列番号93)、オキシトシン-ニューロフィジン1の20~28位であるオキシトシン(配列番号94)、ソマトスタチン(配列番号95)、ミオシン軽鎖キナーゼ、緑色蛍光タンパク質、カルモジュリンキメラ(鎖A)(配列番号96)、遺伝的にコードされた緑色カルシウム指示薬NTnC(鎖A)(配列番号97)、カルシウム指示薬TN-XXL(配列番号98)、BRETベースの自動発光性カルシウム指示薬(配列番号99)、カルシウム指示薬タンパク質OeNL(Ca²⁺)-18u(配列番号100)、GCaMP6m(配列番号101)、GCaMP6s(配列番号102)、GCaMP6f(配列番号103)、チャネルロブシン1(配列番号104及び105)、チャネルロブシン-2(配列番号106及び107)、CRISPR関連タンパク質(Cas)(配列番号108)、Cas9(配列番号109)、CRISPR関連エンドヌクレアーゼCpf1(配列番号110)、リボヌクレアーゼ4(配列番号111)、デオキシリボヌクレアーゼII β (配列番号112)、ナトリウムチャネルタンパク質タイプ1サブユニット α (配列番号113)、カリウム電位依存性チャネルサブファミリーKQTメンバー2(配列番号114)、及び電位依存性L型カルシウムチャネルサブユニット α -1C(配列番号115)である。

【図22-47】本開示を補足する配列。配列は、エンハンサーGrik1__enhGad2-1(eAi12.0、MGT__E31)(配列番号1及び42)、エンハンサーGrik1__enhGad2-2(eAi13.0、MGT__E65)(配列番号2)、エンハンサーmscRE5(eAi4.0、MGT__E5)(配列番号3)、エンハンサーmscRE8(eAi5.0、MGT__E8)(配列番号4)、エンハンサーeHGT__079h(eAi115.0)(配列番号5)、エンハンサーeHGT__082h(eAi116.0)(配列番号6)、エンハンサーeHGT__086h(eAi117.0)(配列番号7)、エンハンサーeHGT__128h(eAi119.0)(配列番号8)、エンハンサーeHGT__140h(eAi120.0)(配列番号9)、エンハンサーeHGT__023h(eAi104.0)(配列番号10)、エンハンサーeHGT__359h(配列番号11)、エンハンサーeHGT__019h(eAi101.0)(配列番号12)、エンハンサーeHGT__064h(eAi110.0)(配列番号13)、エンハンサーeHGT__022h(eAi103.0)(配列番号14)、エンハンサーeHGT__022m(eAi102.0)(配列番号15)、エンハンサーeHGT__017h(eAi100.0)(配列番号16)、エンハンサーeHGT__017m(配列番号17)、hsA2(配列番号18)、 β -グロビン最小プロモーター(pBGmin

10

20

30

40

50

／minBGlobin／minBGprom) (配列番号19)、minCMVプロモーター (配列番号20)、変異minCMVプロモーター (SacI RE部位除去) (配列番号21)、minRhoプロモーター (配列番号22)、minRho*プロモーター (配列番号23)、Hsp68最小プロモーター (proHSP68) (配列番号24)、SYFP2 (配列番号25)、EGFP (配列番号26)、最適化Flpリコンビナーゼ (FlpO) (配列番号27)、改良型Creリコンビナーゼ (iCre) (配列番号28)、SP10インスレーター (SP10ins) (配列番号29)、3xSP10ins (配列番号30)、WPRE3 (配列番号31)、BGHpA (配列番号32)、P2A (配列番号33)、T2A (配列番号34)、E2A (配列番号35)、F2A (配列番号36)、例示的なプラスミドバックボーン1-左ITR (配列番号124)、例示的なプラスミドバックボーン1-右ITR (配列番号125)、例示的なプラスミドバックボーン2-左ITR (配列番号126)、例示的なプラスミドバックボーン2-右ITR (配列番号127)、PHP.eBカプシド (配列番号37)、AAV9 VP1カプシドタンパク質 (配列番号38)、tTA2 (配列番号39)、プラスミドバックボーン1 (配列番号40)、プラスミドバックボーン2 (配列番号41)、AiP1146 (T502-047、vAi30.0) (配列番号43)、AiP1113 (T502-053、vAi30.1) (配列番号44)、AiP1147 (T502-048、vAi31.0) (配列番号45)、AiP989 (TG989 vAi11.0、) (配列番号46)、AiP1013 (TG1013、vAi12.0) (配列番号47)、AiP1012 (TG1012、vAi14.0) (配列番号48)、CN1525 (vAi115.0) (配列番号49)、CN1528 (vAi116.0) (配列番号50)、CN1532 (vAi117.0) (配列番号51)、CN1621 (vAi119.0) (配列番号52)、CN1633 (vAi120.0) (配列番号53)、CN1259 (vAi104.0) (配列番号54)、CN2045 (配列番号55)、CN1255 (vAi101.0) (配列番号56)、CN1408 (vAi110.0) (配列番号57)、CN1258 (vAi103.0) (配列番号58)、CN1279 (vAi102.0) (配列番号59)、CN1253 (vAi100.0) (配列番号60)、CN1274 (配列番号61)、ラクターゼ (配列番号62)、リパーゼ (配列番号63)、ヘリカーゼ (配列番号64)、アミラーゼ (配列番号65)、 α -グルコシダーゼ (配列番号66)、転写因子SP1 (配列番号67)、転写因子AP-1 (配列番号68)、熱ショック因子タンパク質1 (配列番号69)、CCAAT/エンハンサー結合タンパク質 (C/EBP) β アイソフォームa (配列番号70)、44105 (配列番号71)、トランスフォーミング増殖因子受容体 β 1 (配列番号72)、血小板由来成長因子受容体 (配列番号73)、上皮増殖因子受容体 (配列番号74)、血管内皮増殖因子受容体 (配列番号75)、インターロイキン8受容体 α (配列番号76)、カベオリン (配列番号77)、ダイナミン (配列番号78)、クラスリン重鎖1アイソフォーム1 (配列番号79)、クラスリン重鎖2アイソフォーム1 (配列番号80)、クラスリン軽鎖Aアイソフォームa (配列番号81)、クラスリン軽鎖Bアイソフォームa (配列番号82)、Ras関連タンパク質Rab-4Aアイソフォーム1 (配列番号83)、Ras関連タンパク質Rab-11A、UniProtKB/Swiss-Prot:P62491.3: (配列番号84)、血小板由来成長因子 (配列番号85)、トランスフォーミング増殖因子- β 3 (配列番号86)、神経成長因子 (配列番号87)、上皮増殖因子 (EGF) (配列番号88)、GTPアーゼHRas (配列番号89)、コカイン及びアンフェタミン調節転写物 (鎖A) (配列番号90)、プロタキニン-1 (配列番号91)、プロタキニン-1 (配列番号92)、オキシトシン-ニューロフィジン1 (配列番号93)、オキシトシン-ニューロフィジン1の20~28位であるオキシトシン (配列番号94)、ソマトスタチン (配列番号95)、ミオシン軽鎖キナーゼ、緑色蛍光タンパク質、カルモジュリンキメラ (鎖A) (配列番号96)、遺伝的にコードされた緑色カルシウム指示薬NTnC (鎖A) (配列番号97)、カルシウム指示薬TN-XXL (配列番号98)、BRETベースの自動発光性カルシウム指示薬 (配列番号99)、カルシウム指示薬タンパ

10

20

30

40

50

ク質 $OeNL(Ca^{2+})-18u$ (配列番号100)、 $GCaMP6m$ (配列番号101)、 $GCaMP6s$ (配列番号102)、 $GCaMP6f$ (配列番号103)、チャネルロブシン1 (配列番号104及び105)、チャネルロブシン-2 (配列番号106及び107)、 $CRISPR$ 関連タンパク質 (Cas) (配列番号108)、 $Cas9$ (配列番号109)、 $CRISPR$ 関連エンドヌクレアーゼ $Cpf1$ (配列番号110)、リボヌクレアーゼ4 (配列番号111)、デオキシリボヌクレアーゼ $II\beta$ (配列番号112)、ナトリウムチャネルタンパク質タイプ1サブユニット α (配列番号113)、カリウム電位依存性チャネルサブファミリー KQT メンバー2 (配列番号114)、及び電位依存性 L 型カルシウムチャネルサブユニット $\alpha-1C$ (配列番号115) である。

【発明を実施するための形態】

【0011】

脳の生物学を完全に理解するために、種々の細胞型を区別し、定義する必要がある、それらをさらに研究するために、それらを選択的に標識し、乱すことができる人工発現コンストラクトを特定する必要がある。*Tasic, Curr. Opin. Neurobiol.* 50, 242-249 (2018)、*Zeng & Sanes, Nat. Rev. Neurosci.* 18, 530-546 (2017)。マウスでは、リコンビナーゼ駆動系統 (*recombinase driver line*) が、マーカー遺伝子発現を共有する細胞集団を標識するのに大きな効果をもたらすために使用されてきた。*Daigle et al., Cell* 174, 465-480. e22 (2018)、*Taniguchi et al., Neuron* 71, 995-1013 (2011)、*Gong et al., J. Neurosci.* 27, 9817-9823 (2007)。しかしながら、細胞型を高い特異性で標識するような系統の作製、維持及び使用は、費用がかかる可能性があり、頻繁にトリプルトランスジェニック交配を必要とし、これは低頻度の実験動物を生み出す。さらに、これらのツールは生殖系列トランスジェニック動物を必要とするため、ヒトには適用できない。

【0012】

本開示は、標的中枢神経系細胞集団における遺伝子発現を選択的に駆動する人工発現コンストラクトを提供する。標的中枢神経系細胞集団には、 γ -アミノ酪酸 ($GABA$) 作動性ニューロン一般、及び／又はリソソーム膜タンパク質5 ($Lamp5$) ニューロン、血管作動性腸管ポリペプチド発現 (Vip) ニューロン、ソマトスタチン (Sst) ニューロン及びパルブアルブミン ($Pvalb$) ニューロン細胞型などの $GABA$ 作動性ニューロン細胞型が含まれる。層4 ($L4$) 及び／若しくは層5 ($L5$) の終脳内 (IT) ニューロン、深部小脳核ニューロン、又は小脳プルキンエ細胞も、選択的遺伝子発現の標的とすることができる。

【0013】

人工発現コンストラクトの特定の実施形態は、以下のエンハンサーを利用して、以下のように標的中枢神経系細胞集団内の遺伝子発現を選択的に駆動する (エンハンサー／標的細胞集団) : $Grik1_enhGad2-1 / GABA$ 作動性ニューロン一般、 $Grik1_enhGad2-2 / GABA$ 作動性ニューロン一般、 $mscRE5 / GABA$ 作動性ニューロン一般、 $mscRE8 / GABA$ 作動性ニューロン一般、 $eHGT_019h / Lamp5$ ニューロン、 $eHGT_022h / Lamp5$ 及び Vip ニューロン、 $eHGT_022m / Lamp5$ 及び Vip ニューロン、 $eHGT_017h / Lamp5$ 、 Vip 及び Sst ニューロン、 $eHGT_17m / Lamp5$ 、 Vip 及び Sst ニューロン、 $eHGT_079h / パルブアルブミン (Pvalb)$ ニューロン細胞型、 $eHGT_082h / Pvalb$ ニューロン細胞型及び深部小脳核細胞、 $eHGT_086h / Pvalb$ ニューロン細胞型、 $eHGT_128h / Pvalb$ ニューロン細胞型、 $eHGT_140h / Pvalb$ ニューロン細胞型、 $eHGT_064h / Pvalb$ 及び Sst ニューロン細胞型、 $eHGT_023h / Pvalb$ 細胞型、 $L4$ 及び $L5$ IT ニューロン、小脳プルキンエ細胞、並びに $eHGT_359 / Pvalb$ 細胞型及び小脳プルキンエ細胞。特定の実施形態では、特に明記しない限り、標的細胞型は新皮質細胞型

10

20

30

40

50

である。

【0014】

特定の実施形態は、ベクター：A i P 1 1 4 6、A i P 1 1 1 3、A i P 1 1 4 7、A i P 1 1 4 7、A i P 1 0 1 3、A i P 1 0 1 2、C N 1 5 2 5、C N 1 5 2 8、C N 1 5 3 2、C N 1 6 2 1、C N 1 6 3 3、C N 1 2 5 9、C N 2 0 4 5、C N 1 2 5 5、C N 1 4 0 8、C N 1 2 5 8、C N 1 2 7 9、C N 1 2 5 3 及び C N 1 2 7 4 を含む本明細書に記載のベクターの特徴を含む人工発現コンストラクトを提供する。

【0015】

ここで、本開示の態様を、以下の追加の選択肢及び詳細である、(i) 選択された細胞型における遺伝子の選択的発現のための人工発現コンストラクト及びベクター、(i i) 投与用組成物、(i i i) 人工発現コンストラクトを含む細胞株、(i v) トランスジェニック動物、(v) 使用方法、(v i) キット及び市販パッケージ、(v i i) 例示の実施形態、(v i i i) 実験例並びに (i x) 最終段落を用いて説明する。

【0016】

(i) 選択された細胞型における遺伝子の選択的発現のための人工発現コンストラクト及びベクター。本明細書に開示される人工発現コンストラクトは、(i) 標的中枢神経系細胞型内のコード配列の選択的発現をもたらすエンハンサー配列と、(i i) 発現されるコード配列と、(i i i) プロモーターとを含む。人工発現コンストラクトはまた、必要又は有益である場合、他の調節エレメントを含むことができる。

【0017】

特定の実施形態では、「エンハンサー」又は「エンハンサーエレメント」は、プロモーターに関連する転写レベルを増加させ、プロモーター及び転写されるコード配列に対していずれかの向きで機能することができ、プロモーター又は転写されるコード配列に対して上流又は下流に位置することができるシス作用配列である。エンハンサーエレメント配列の機能を測定するための当該分野で認識されている方法及び技術がある。本明細書に開示される人工発現コンストラクト内で利用されるエンハンサー配列の特定の例としては、G r i k 1 _ e n h G a d 2 - 1、G r i k 1 _ e n h G a d 2 - 2、m s c R E 5、m s c R E 8、e H G T _ 0 1 9 h、e H G T _ 0 2 2 h、e H G T _ 0 2 2 m、e H G T _ 0 1 7 h、e H G T _ 1 7 m、e H G T _ 0 7 9 h、e H G T _ 0 8 2 h、e H G T _ 0 8 6 h、e H G T _ 1 2 8 h、e H G T _ 1 4 0 h、e H G T _ 0 6 4 h、e H G T _ 0 2 3 h 及び e H G T _ 3 5 9 が挙げられる。

【0018】

特定の実施形態では、標的中枢神経系細胞型エンハンサーは、標的中枢神経系細胞型によって固有に又は主に利用されるエンハンサーである。標的中枢神経系細胞型エンハンサーは、標的中枢神経系細胞型における遺伝子の発現を増強するが、他の非標的細胞型における遺伝子の発現を実質的に指示せず、したがって神経特異的転写活性を有する。

【0019】

コード配列が選択された細胞において選択的に発現され、他の細胞型において実質的に発現されない場合、コード配列の産物は、選択された細胞型において優先的に発現される。特定の実施形態では、優先的発現は、参照細胞型と比較して50%を超える発現、参照細胞型と比較して60%を超える発現、参照細胞型と比較して70%を超える発現、参照細胞型と比較して80%を超える発現、又は参照細胞型と比較して90%を超える発現である。特定の実施形態では、参照細胞型は、非標的細胞を指す。非標的細胞は、標的細胞と同じ解剖学的構造内にあり得、及び／又は共通の解剖学的領域に突出し得る。特定の実施形態では、参照細胞型は、標的細胞型を含む解剖学的構造に隣接する解剖学的構造内にある。特定の実施形態では、参照細胞型は、標的細胞とは異なる遺伝子発現プロファイルを有する非標的GABA作動性細胞である。

【0020】

特定の実施形態では、コード配列の産物は、選択されていない細胞型において低レベルで、例えば、産物が選択された細胞において発現されるレベルの1%未満又は1%、2%

10

20

30

40

50

、3%、5%、10%、15%若しくは20%で発現され得る。特定の実施形態では、標的中枢神経系細胞型は、遺伝子発現を駆動するために本明細書に開示されるエンハンサーに結合する転写因子の正しい組み合わせを発現する唯一の細胞型である。したがって、特定の実施形態では、発現は標的細胞型内でのみ起こる。

【0021】

特定の実施形態では、標的細胞型（例えば、神経、ニューロン及び／又は非ニューロン）は、Tasic et al., Nature 563, 72–78 (2018) 及び Hodgson et al., Nature 573, 61–68 (2019) に記載されているような転写プロファイルに基づいて同定することができる。参考のために、神経細胞型及び際立った特徴についての以下の説明も提供される。

10

【0022】

新皮質GABA作動性サブクラス：

- ・すべて：GABA合成遺伝子Gad1／GAD1及びGad2／GAD2を発現する。

【0023】

・Lamp5、Sncg、Serpinf1及びVip：発生的に尾側神経節隆起（CGE）又は視索前野（POA）のニューロン前駆細胞に由来する。

【0024】

・Sst及びPvalb：発生的に内側基底核原基（MGE）のニューロン前駆細胞に由来する。

【0025】

・Lamp5：多くの新皮質層、特に上部（L1～L2／3）に見られ、主にニューログリアフォーム及びシングルブーケ形態を有する。

20

【0026】

・Sncg：多くの新皮質層に見られ、Lamp5及びVip細胞と分子的重複を有するが、Lamp5又はVipの発現は一貫性がなく、Sncgの発現はより一貫性がある。

【0027】

・Serpinf1：多くの新皮質層に見られ、Sncg及びVip細胞と分子的重複を有するが、Sncg又はVipの発現は一貫性がなく、Serpinf1の発現はより一貫性がある。

【0028】

・Vip：多くの新皮質層に見られるが、特に上層（L1～L4）に頻繁に見られ、神経伝達物質の血管作動性腸管ペプチド（Vip）を高度に発現する。

30

【0029】

・Sst：多くの新皮質層に見られるが、特に下層（L5～L6）で頻繁に見られる。それらは、神経伝達物質ソマトスタチン（Sst）を高度に発現し、シナプス後ニューロンへの樹状突起入力を頻繁にブロックする。このサブクラスには、他のSstニューロンとは非常に異なるが、Sstを含むいくつかの共有マーカー遺伝子が発現する睡眠活性Sst-Chodlニューロン（Nos1及びTacrlも発現する）が含まれる。ヒトでは、SST遺伝子発現は、多くの場合、層1のLamp5+細胞で検出される。

【0030】

・Pvalb：多くの新皮質層に見られるが、特に下層（L5～L6）で頻繁に見られる。それらは、カルシウム結合タンパク質パルブアルブミン（Pvalb）を高度に発現し、神経ペプチドTac1を発現し、シナプス後ニューロンの出力を頻繁に抑制する。ほとんどの高速スパイクGABA作動性細胞はPvalbを強く発現する。このサブクラスには、明確なシャンデリア様形態を有し、マウスにおいてマーカーCpne5及びVipr2を発現し、ヒトにおいてNOG及びUNC5Bを発現するシャンデリア細胞が含まれる。

40

【0031】

・Meis2：Meis2遺伝子が発現し、他のすべての新皮質GABA作動性型（例えば、Thy1及びScn2b）によって発現されるいくつかの他の遺伝子が発現しない

50

、新皮質GABA作動性型のみという単一の型によって定義される別個のサブクラス。この型は、L6b及び皮質下白質に見られる。

【0032】

新皮質グルタミン酸作動性サブクラス：

・すべて：グルタミン酸伝達物質Slc17a6及び／又はSlc17a7を発現する。それらはすべて、Snap25を発現し、Gad1／Gad2の発現を欠き、Slc1A3の発現を欠く。

【0033】

・L2／3 IT：主に層2／3に存在し、主に終脳内（皮質皮質間）投射を有する。

【0034】

・L4 IT：主に層4に存在し、主に局所的又は終脳内（皮質皮質間）投射を有する。

【0035】

・L5 IT：主に層5に存在し、主に終脳内（皮質皮質間）投射を有する。L5aとも呼ばれる。

【0036】

・L5 PT：主に層5に存在し、主に皮質皮質下（錐体路又は皮質遠心）投射を有する。L5b又はL5 CF（皮質遠心）又はL5 ET（終脳外）とも呼ばれる。このサブクラスには、一次運動野及び隣接領域に位置し、皮質脊髄投射ニューロンである細胞が含まれ、これらはALSなどの運動ニューロン／運動疾患に関連する。このサブクラスには、太い房状の錐体ニューロンが含まれ、これには、特殊化された領域にのみ見られる特有の細胞型、例えば、ベッツ細胞、マイネルト細胞及びフォンエコノモ細胞が含まれる。

【0037】

・L5 NP：主に層5に存在し、主に近くに投射を有する。

【0038】

・L6 CT：主に層6に存在し、主に皮質視床投射を有する。

【0039】

・L6 IT：主に層6に存在し、主に終脳内（皮質皮質間）投射を有する。このサブクラスに含まれるのはL6 IT Car3細胞であり、これらは、前障の皮質内投射細胞と非常に類似している。

【0040】

・L6b：主に新皮質サブプレート（L6b）に存在し、局所（細胞体の近く）投射及びVISpから前帯状回へのいくつかの皮質皮質間投射、並びに視床への皮質皮質下投射を有する。

【0041】

・CR：L1の単一の型によって定義される別個のサブクラスであるカハール レチウス細胞は、別個の分子マーカーLhx5及びTrp73を発現する。

【0042】

小脳プルキンエ細胞：唯一の投射ニューロンであり、小脳からの唯一の出力である大きなGABA作動性ニューロン。それらの細胞体は単層、いわゆる「プルキンエ細胞層」を形成し、それらはパルブアルブミンを発現する。

【0043】

深部小脳核ニューロン：深部小脳核構造に位置するニューロン。これらには、遺伝子Pvalbを発現する興奮性細胞及びGABA作動性細胞が含まれる。

【0044】

非ニューロンサブクラス：

・星状膠細胞：マーカーAqp4及び多くの場合GFAPを発現するが、ニューロンマーカーSNAP25を発現しない神経外胚葉由来グリア細胞。それらは、明確な星形の形態を有することができ、脳内の他の細胞の代謝サポートに関与している。複数の星状膠細胞の形態がマウス及びヒトにおいて観察される。

【0045】

10

20

30

40

50

・乏突起膠細胞：マーカー *Sox10* を発現する神経外胚葉由来グリア細胞。このカテゴリには、乏突起膠細胞前駆細胞（OPC）が含まれる。乏突起膠細胞は、主にニューロンの髄鞘形成に参与するサブクラスである。

【0046】

・VLMC：血管軟膜細胞（VLMC）は、皮質の外層を取り囲む髄膜の一部であり、マーカー遺伝子 *Lum* 及び *Col1a1* を発現する。

【0047】

・周皮細胞：マーカー遺伝子 *Kcnj8* 及び *Abcc9* を発現する血管関連細胞。周皮細胞は内皮細胞を包み、毛細血管血流の調節に重要であり、血液脳関門透過性に参与する。

【0048】

・SMC：マーカー遺伝子 *Acta2* を発現する血管関連細胞である特殊平滑筋細胞。SMCは脳の細動脈を覆い、血液脳関門透過性に参与する。

【0049】

・内皮細胞：脳の血管を裏打ちする細胞。内皮細胞は、マーカー *Tek* 及び *PDGF-B* を発現する。

【0050】

・ミクログリア：脳に常在するマクロファージである造血由来免疫細胞であり、脳組織に一時的に関連するか、又は脳切開法の副産物として含まれ得る血管周囲マクロファージ（PVM）。ミクログリアは、*Cx3cr1*、*Tmem119* 及び *PTPRC*（*CD45*）を発現することが知られている。

【0051】

特定の実施形態では、コード配列は、エフェクターエレメントをコードする異種コード配列である。エフェクターエレメントは、意図された効果を達成するために発現され、実際に意図された効果を達成する配列である。エフェクターエレメントの例としては、レポーター遺伝子／タンパク質及び機能遺伝子／タンパク質が挙げられる。

【0052】

例示的なレポーター遺伝子／タンパク質としては、*Addgene ID#83894*（*pAAV-hDlx-Flex-dTomato-Fishell_7*）、*83895*（*pAAV-hDlx-Flex-GFP-Fishell_6*）、*83896*（*pAAV-hDlx-GiDREADD-dTomato-Fishell-5*）、*83898*（*pAAV-mDlx-ChR2-mCherry-Fishell-3*）、*83899*（*pAAV-mDlx-GCaMP6f-Fishell-2*）、*83900*（*pAAV-mDlx-GFP-Fishell-1*）及び *89897*（*pcDNA3-FLAG-mTET2(N500)*）によって発現されるものが挙げられる。例示的なレポーター遺伝子としては、特に、発現可能な蛍光タンパク質又は発現可能なビオチンをコードする、青色蛍光タンパク質（例えば、*eBFP*、*eBFP2*、*Azurite*、*mKalamal*、*GFPuv*、*Sapphire*、*T-sapphire*）、シアン蛍光タンパク質（例えば、*eCFP*、*Cerulean*、*Cypet*、*AmCyan1*、*Midoriishii-Cyan*、*mTurquoise*）、緑色蛍光タンパク質（例えば、*GFP*、*GFP-2*、*tagGFP*、*turboGFP*、*EGFP*、*Emerald*、*Azami Green*、*Monomeric Azami Green*（*mAzamigreen*）、*CoopGFP*、*AceGFP*、*avGFP*、*ZsGreen1*、*Oregon Green*（商標）（*Thermo Fisher Scientific*社））、ルシフェラーゼ、オレンジ色蛍光タンパク質（*mOrange*、*mKO*、*Kusabira-Orange*、*Monomeric Kusabira-Orange*、*mTangerine*、*tdTomato*、*dTomato*）、赤色蛍光タンパク質（*mKate*、*mKate2*、*mPlum*、*DsRed monomer*、*mCherry*、*mRuby*、*mRFP1*、*DsRed-Express*、*DsRed2*、*DsRed-Monomer*、*HcRed-Tandem*、*HcRed1*、*AsRed2*、*eqFP611*、*mRaspberry*、*mStrawberry*、*Jred*、*Texas Red*（商標）（*Thermo Fis*

10

20

30

40

50

her Scientific社))、遠赤色蛍光タンパク質(例えば、mPlum及びmNeptune)、黄色蛍光タンパク質(例えば、YFP、eYFP、Citrine、SYFP2、Venus、YPet、PhiYFP、ZsYellow1)及びタンデムコンジュゲートを挙げることができる。

【0053】

GFPは238個のアミノ酸(26.9kDa)から構成され、元々は青色光に曝露されると緑色蛍光を発するクラゲ*Aequorea victoria*/*Aequorea aequorea*/*Aequorea forskalea*から単離された。*A. victoria*由来のGFPは、395nmの波長に主要な励起ピークを有し、475nmにマイナーな励起ピークを有する。その発光ピークは509nmにあり、これは可視スペクトルの低波長側緑色部分にある。ウミシイタケ(*Renilla reniformis*)由来のGFPは、498nmに単一の主要な励起ピークを有する。広範な使用の可能性及び研究者の進化するニーズのために、GFPの多くの異なる変異体が遺伝子操作されている。最初の主要な改善は、1995年にNatureでRoger Tsienによって報告された単一点突然変異(S65T)であった。この突然変異は、GFPのスペクトル特性を劇的に改善し、蛍光、光安定性の増加及びピーク発光を509nmに維持した状態での主要な励起ピークの488nmへのシフトをもたらした。37℃フォールディング効率(F64L)点変異体を、このスキュフォールドに付加することにより、高感度GFP(EGFP)が産出された。EGFPは、その光学断面積としても知られている $9.13 \times 10^{-21} \text{ m}^2$ /分子の吸光係数(ϵ で示される)を有し、55,000L/(mol·cm)とも引用される。スーパーフォルダーGFP、すなわちGFPが完全にフォールディングしていないペプチドに融合されたとしても、迅速にフォールディング及び成熟することを可能にする一連の変異が、2006年に報告された。

【0054】

「黄色蛍光タンパク質」(YFP)は、*Aequorea victoria*に由来する緑色蛍光タンパク質の遺伝子変異体である。その励起ピークは514nmであり、その発光ピークは527nmである。

【0055】

例示的な機能性分子としては、機能性イオントランスポーター、細胞輸送タンパク質、酵素、転写因子、神経伝達物質、カルシウムレポーター、チャネルロドプシン、ガイドRNA、ヌクレアーゼ、又はデザイナードラッグによって排他的に活性化されるデザイナー受容体(DREADD)が挙げられる。

【0056】

イオントランスポーターは、細胞膜を通過するイオンの輸送を媒介する膜貫通タンパク質である。これらの輸送体は、ほとんどの細胞型にわたって広く存在し、細胞の興奮性及び恒常性を調節するために重要である。イオントランスポーターは、活動電位、シナプス伝達、ホルモン分泌及び筋収縮などの多数の細胞過程に関与する。生細胞における多くの重要な生物学的過程は、そのようなイオンチャネルを介したカルシウム(Ca^{2+})、カリウム(K^{+})及びナトリウム(Na^{+})イオンなどのカチオンの移動を伴う。特定の実施形態では、イオントランスポーターは、電位依存性ナトリウムチャネル(例えば、SCN1A)、カリウムチャネル(例えば、KCNQ2)及びカルシウムチャネル(例えば、CACNA1C))を含む。

【0057】

例示的な酵素、転写因子、受容体、膜タンパク質、細胞輸送タンパク質、シグナル伝達分子及び神経伝達物質としては、ラクターゼ、リパーゼ、ヘリカーゼ、 α -グルコシダーゼ、アミラーゼなどの酵素、SP1、AP-1、熱ショック因子タンパク質1、C/EBP(CCAA-T/エンハンサー結合タンパク質)及びOct-1などの転写因子、トランスフォーミング増殖因子受容体 β 1、血小板由来成長因子受容体、上皮増殖因子受容体、血管内皮増殖因子受容体及びインターロイキン8受容体 α などの受容体、膜タンパク質、クラスリン、ダイナミン、カベオリン、Rab-4A及びRab-11Aなどの細胞輸

送タンパク質、神経成長因子（NGF）、血小板由来成長因子（PDGF）、トランスフォーミング増殖因子 β （TGF β ）、上皮増殖因子（EGF）、GTPアーゼ及びH Rasなどのシグナル伝達分子、並びにコカイン及びアンフェタミン調節転写物、サブスタンスP、オキシトシン及びソマトスタチンなどの神経伝達物質が挙げられる。

【0058】

特定の実施形態では、機能性分子は、神経機能及び状態のレポーター、例えばカルシウムレポーターを含む。細胞内カルシウム濃度は、ニューロン活性化、筋細胞収縮及びセカンドメッセンジャーシグナル伝達を含む多数の細胞活性の重要な予測因子である。細胞内カルシウムレベルをモニターするための高感度で簡便な技術は、遺伝的にコードされたカルシウム指示薬（GECI）によるものである。GECIの中でも、GCaMPと呼ばれる緑色蛍光タンパク質（GFP）ベースのカルシウムセンサは、効率的で広く使用されているツールである。GCaMPは、循環置換GFPのN末端及びC末端へのM13及びカルモジュリンタンパク質の融合によって形成される。いくつかのGCaMPは、異なる蛍光発光スペクトルを生じる（Zhao et al., Science, 2011, 333（6051）：1888-1891）。緑色蛍光を有する例示的なGECIとしては、GCaMP3、GCaMP5G、GCaMP6s、GCaMP6m、GCaMP6f、jGCaMP7s、jGCaMP7c、jGCaMP7b及びjGCaMP7fが挙げられる。さらに、赤色蛍光を有するGECIとしては、jRGECO1a及びjRGECO1bが挙げられる。GECIを含有するAAV製品は市販されている。例えば、Vigene Biosciences社は、AAV8-CAG-GCaMP3（カタログ番号：BS4-CX3AAV8）、AAV8-Syn-FLEX-GCaMP6s-WPRE（カタログ番号：BS1-NXSAAV8）、AAV8-Syn-FLEX-GCaMP6s-WPRE（カタログ番号：BS1-NXSAAV8）、AAV9-CAG-FLEX-GCaMP6m-WPRE（カタログ番号：BS2-CXMAAV9）、AAV9-Syn-FLEX-jGCaMP7s-WPRE（カタログ番号：BS12-NXSAAV9）、AAV9-CAG-FLEX-jGCaMP7f-WPRE（カタログ番号：BS12-CXFAAV9）、AAV9-Syn-FLEX-jGCaMP7b-WPRE（カタログ番号：BS12-NXBAAV9）、AAV9-Syn-FLEX-jGCaMP7c-WPRE（カタログ番号：BS12-NXCAAV9）、AAV9-Syn-FLEX-NES-jRGECO1a-WPRE（カタログ番号：BS8-NXAAAV9）及びAAV8-Syn-FLEX-NES-jRCaMP1b-WPRE（カタログ番号：BS7-NXBAAV8）を含むAAV製品を提供している。

【0059】

特定の実施形態では、カルシウムレポーターは、遺伝的にコードされたカルシウム指示薬GECI、NTnC；ミオシン軽鎖キナーゼ、GFP、カルモジュリンキメラ；カルシウム指示薬TN-XXL；BRETベースの自動発光性カルシウム指示薬；及び／又はカルシウム指示薬タンパク質OeNL（Ca²⁺）-18uを含む。

【0060】

特定の実施形態では、機能性分子は、チャネルロドプシン（例えば、チャネルロドプシン-1、チャネルロドプシン-2及びそれらの変異体）のようなニューロン活性のモジュレーターを含む。チャネルロドプシンは、光駆動性イオンチャネルとして機能するレチニリデンタンパク質（ロドプシン）のサブファミリーである。チャネルロドプシン1（ChR1）及びチャネルロドプシン2（ChR2）に加えて、チャネルロドプシンのいくつかの変異体が開発されてきた。例えば、Linら（Biophys J, 2009, 96（5）：1803-14）は、部位特異的突然変異誘発と組み合わせでChR1及びChR2の膜貫通ドメインのキメラを作製することを記載している。Zhangら（Nat Neurosci, 2008, 11（6）：631-3）は、赤色シフトしたチャネルロドプシン変異体であるVChR1について記載している。他の既知のチャネルロドプシン変異体には、Nagel, et al., Proc Natl Acad Sci USA, 2003, 100（24）：13940-5）に記載されているChR2、ChR2/H

134R (Nagel, G., et al., Curr Biol, 2005, 15 (24) : 2279-84)、及びChD/ChEF/ChIEF (Lin, J. Y., et al., Biophys J, 2009, 96 (5) : 1803-14)が含まれ、これらは青色光 (470nm) によって活性化されるが、オレンジ色/赤色光に対しては感受性を示さない。さらなる変異体は、Lin, Experimental Physiology, 2010, 96. 1: 19-25及びKnopfel et al., The Journal of Neuroscience, 2010, 30 (45) : 14998-15004に記載されている。

【0061】

特定の実施形態では、機能性分子は、CRISPR/CASなどのDNA及びRNA編集ツール (例えば、ガイドRNA及びCas、Cas9又はcpf1などのヌクレアーゼ) を含む。機能性分子はまた、US2018/0030425、US2016/0208243、WO/2017/184768及びZetsche et al. (2015) Cell 163: 759-771に記載されているような遺伝子操作されたCpf1、単一のgRNA (例えば、Jinek et al. (2012) Science 337: 816-821、Jinek et al. (2013) eLife 2: e00471、Segal (2013) eLife 2: e00563を参照のこと) 又はエディターゼ、ガイドRNA分子又は相同組換えドナーカセットを含むことができる。

【0062】

さらなるエフェクターエレメントには、Cre、iCre、dGCre、FlpO及びtTA2が含まれる。iCreは、コドンを改良したCreを指す。dGCreは、G67S変異を含み、R12Y/Y100I不安定化ドメイン変異も含むように改変されたEscherichia coli K-12株の染色体ジヒドロ葉酸レダクターゼ遺伝子 (DHFR又はfolA) の最初の159個のアミノ酸のN末端融合を有する高感度GFP/Creリコンビナーゼ融合遺伝子を指す。FlpOは、マウス細胞におけるタンパク質発現及びFRT組換え効率を大幅に増加させるFLPeのコドン最適化形態を指す。Cre/LoxPシステムと同様に、FLP/FRTシステムは遺伝子発現 (及びFLP/FRTシステムによって媒介されるコンディショナルノックアウトマウスの作製) に広く使用されている。tTA2は、テトラサイクリントランス活性化因子を指す。

【0063】

例示的な発現可能エレメントは、エフェクターエレメント、例えば、非機能性又は欠陥タンパク質を含まない発現産物である。特定の実施形態では、発現可能エレメントは、それらの機能する対応物の効果を研究するための方法を提供することができる。特定の実施形態では、発現可能エレメントは、それらを機能しないように遺伝子操作した突然変異に基づいて、非機能性であるか又は欠陥がある。これらの態様では、非発現可能エレメントは、それらの機能する対応物と可能な限り構造が類似している。

【0064】

例示的な自己切断性ペプチドには、1つのmRNAから2つのタンパク質の産生をもたらす2Aペプチドが含まれる。2A配列は短く (例えば、20個のアミノ酸)、サイズ制限されたコンストラクトでのより多くの使用が可能となる。特定の例としては、P2A、T2A、E2A及びF2Aが挙げられる。特定の実施形態では、人工発現コンストラクトには、内部リボソーム侵入部位 (IRES) 配列が含まれる。IRESは、リボソームがmRNA分子の第2の内部部位で翻訳を開始することを可能にし、1つのmRNAから2つのタンパク質の産生をもたらす。

【0065】

本明細書に記載の分子 (例えば、RNA、タンパク質) をコードするコード配列は、公的に利用可能なデータベース及び刊行物から得ることができる。コード配列は、様々な配列多型、突然変異、及び/又は配列変異型をさらに含むことができ、そのような変化は、コードされた分子の機能に影響を及ぼさない。「コードする (encode)」又は「コードする (encoding)」という用語は、タンパク質などの他の分子の合成のため

10

20

30

40

50

の鋳型として機能する、ベクター、プラスミド、遺伝子、cDNA、mRNAなどの核酸の配列の特性を指す。

【0066】

「遺伝子」という用語は、コード配列だけでなく、プロモーター、エンハンサー、インスレーターなどの調節領域、及び／又は終結領域などの後調節エレメントも含み得る。この用語はさらに、選択的スプライシング部位から生じる変異体とともに、mRNA転写物からスプライシングされたすべてのイントロン及び他のDNA配列を含むことができる。配列はまた、特定の生物又は細胞型においてコドン選択を提供するために導入され得る参照配列又は配列の縮重コドンを含み得る。

【0067】

プロモーターには、一般的プロモーター、組織特異的プロモーター、細胞特異的プロモーター、及び／又は細胞質に特異的なプロモーターが含まれ得る。プロモーターには、強力なプロモーター、弱いプロモーター、構成的発現プロモーター、及び／又は誘導性プロモーターが含まれ得る。誘導性プロモーターは、特定の条件、シグナル又は細胞事象にตอบสนองして発現を誘導する。例えば、プロモーターは、プロモーターからの転写を行うために、特定のリガンド、小分子、転写因子又はホルモタンパク質を必要とする誘導性プロモーターであり得る。プロモーターの特定の例としては、minBglobin、CMV、minCMV、変異minCMV* (minCMV*はSacI制限部位が除去されたminCMVである)、minRho、minRho* (minRho*はSacI制限部位が除去されたminRhoである)、SV40即時型プロモーター、Hsp68最小プロモーター (proHSP68) 及びラウス肉腫ウイルス (RSV) 長末端反復 (LTR) プロモーターが挙げられる。最小プロモーターは、それ自体で遺伝子発現を駆動する活性を有さないが、近位エンハンサーエレメントに連結されると、遺伝子発現を駆動するように活性化することができる。

【0068】

特定の実施形態では、発現コンストラクトはベクター内に提供される。ベクターという用語は、発現コンストラクトなどの別の核酸分子を移入又は輸送することができる核酸分子を指す。移入された核酸は、一般に、ベクター核酸分子に連結、例えば、挿入される。ベクターは、細胞内で自律複製を指示する配列を含み得るか、又は宿主細胞DNAへの組み込みを可能にする配列を含み得る。有用なベクターとしては、例えば、プラスミド (例えば、DNAプラスミド又はRNAプラスミド)、トランスポゾン、コスミド、細菌人工染色体及びウイルスベクターが挙げられる。

【0069】

ウイルスベクターは、細胞内での非天然核酸分子の移入及び発現を促進するウイルス由来成分要素を含む核酸分子を指すために広く使用されている。アデノ随伴ウイルスベクターという用語は、主にAAVに由来する構造的及び機能的遺伝要素又はそれらの一部を含むウイルスベクター又はプラスミドを指す。「レトロウイルスベクター」という用語は、主にレトロウイルスに由来する構造的及び機能的遺伝要素又はそれらの一部を含むウイルスベクター又はプラスミドを指す。「レンチウイルスベクター」という用語は、主にレンチウイルスなどに由来する構造的及び機能的遺伝要素又はそれらの一部を含むウイルスベクター又はプラスミドを指す。「ハイブリッドベクター」という用語は、複数のウイルス型に由来する構造的及び／又は機能的遺伝要素を含むベクターを指す。

【0070】

アデノウイルスベクターは、(a) 発現コンストラクトのパッケージ化をサポートし、(b) センス又はアンチセンス方向でそこにクローニングされたコード配列を発現するのに十分なアデノウイルス配列を含むコンストラクトを指す。組換えアデノウイルスベクターは、遺伝子操作された形態のアデノウイルスを含む。36kbの線状二本鎖DNAウイルスであるアデノウイルスの遺伝子構成に関する知見は、アデノウイルスDNAの大きな断片を最大7kbの外來配列で置換することを可能にする。レトロウイルスとは対照的に、アデノウイルスDNAは、遺伝毒性の可能性を伴うことがないエピソーム様式で複製す

10

20

30

40

50

ることができるため、宿主細胞のアデノウイルス感染は染色体への組み込みを生じさせない。また、アデノウイルスは構造的に安定しており、大規模な増幅後にゲノム再配列は検出されていない。

【0071】

アデノウイルスは、その中サイズのゲノム、操作の容易さ、高力価、標的細胞の範囲の広さ及び高い感染力のために、遺伝子導入ベクターとしての使用に特に適している。ウイルスゲノムの両端には、ウイルスDNAの複製及びパッケージ化に必要なシスエレメントである100～200塩基対の逆方向反復（ITR）が含まれる。ゲノムの初期（E）及び後期（L）領域には、ウイルスDNA複製の開始によって分割される異なる転写単位が含まれる。E1領域（E1A及びE1B）は、ウイルスゲノム及びいくつかの細胞遺伝子の転写の調節に関与するタンパク質をコードする。E2領域（E2A及びE2B）の発現は、ウイルスDNA複製のためのタンパク質の合成をもたらす。これらのタンパク質は、DNA複製、後期遺伝子発現及び宿主細胞のシャットオフに関与する。ウイルスカプシドタンパク質の大部分を含む後期遺伝子の産物は、主要後期プロモーター（MLP）によって生じる単一の一次転写物の重要なプロセッシング後にのみ発現される。MLPは感染後期において特に効率的であり、このプロモーターから生じたすべてのmRNAは5'ートリパータイトリダー（TPL）配列を有し、これにより翻訳に好ましいプロモーターとなる。

【0072】

アデノウイルスベクターが複製欠損である、又は少なくとも条件付きで欠陥があるという要件を除いて、アデノウイルスベクターの性質は、本明細書に開示される特定の実施形態の成功した実施にとって重要であるとは考えられていない。アデノウイルスは、42の異なる既知の血清型又はサブグループA～Fのいずれかであってもよい。特定の実施形態では、サブグループCのアデノウイルス5型は、特定の実施形態で使用するための条件付き複製欠損アデノウイルスベクターを得るための好ましい出発材料であり、これは、アデノウイルス5型が、多くの生化学的及び遺伝的情報について知られているヒトアデノウイルスであり、アデノウイルスをベクターとして用いるほとんどのコンストラクトに歴史的に使用されてきたためである。

【0073】

示されるように、典型的なベクターは複製欠損であり、アデノウイルスE1領域を有しない。したがって、E1コード配列が除去された位置に目的の遺伝子をコードするポリヌクレオチドを導入することが最も簡便であろう。しかしながら、アデノウイルス配列内のコンストラクトの挿入位置は重要ではない。目的の遺伝子をコードするポリヌクレオチドはまた、E3置換ベクター中の欠失E3領域の代わりに、又はヘルパー細胞株若しくはヘルパーウイルスがE4欠損を補完するE4領域に挿入され得る。

【0074】

アデノ随伴ウイルス（AAV）は、アデノウイルスストックの混入物として発見されたパルボウイルスである。これは、いかなる疾患とも関連付けられていない遍在性ウイルスである（米国のヒト集団の85%に抗体が存在する）。これは、その複製がアデノウイルスなどのヘルパーウイルスの存在に依存するため、ディペンドウイルスとしても分類される。様々な血清型が単離されており、そのうちのAAV-2が最もよく特徴付けられている。AAVは、直径20～24nmの正二十面体ビリオンを形成するようにカプシドタンパク質VP1、VP2及びVP3にカプシド化された一本鎖線状DNAを有する。

【0075】

AAVのDNAは4.7キロベース長である。それは2つのオープン・リーディング・フレームを含み、2つのITRによって隣接される。AAVゲノムには2つの主要な遺伝子であるrep及びcapが存在する。rep遺伝子は、ウイルスの複製に関与するタンパク質をコードするのに対し、capは、カプシドタンパク質VP1～3をコードする。各ITRは、T型のヘアピン構造を形成する。これらの末端反復は、染色体組み込みに必須の唯一のAAVのシス成分である。したがって、AAVは、すべてのウイルスコード配列が除去され、送達用遺伝子のカセットによって置き換えられたベクターとして使用する

10

20

30

40

50

ことができる。3つのAAVウイルスプロモーターが同定され、それらのマップ位置に従ってp5、p19及びp40と命名された。p5及びp19からの転写はrepタンパク質の産生をもたらし、p40からの転写はカプシドタンパク質を産生する。

【0076】

AAVは、それらの優れた安全性プロファイルのため、並びに選択された細胞集団での発現を可能にするようにそれらのカプシド及びゲノムを調整することができるため、本開示内での使用において際立っている。scAAVは自己相補的AAVを指す。pAAVはプラスミドアデノ随伴ウイルスを指す。rAAVは、組換えアデノ随伴ウイルスを指す。

【0077】

他のウイルスベクターも使用することができる。例えば、ワクシニアウイルス、ポリオウイルス及びヘルペスウイルスなどのウイルスに由来するベクターを使用することができる。それらは、様々な哺乳動物細胞にいくつかの魅力的な特徴を提供する。

【0078】

レトロウイルスは、遺伝子送達のための一般的なツールである。「レトロウイルス」は、そのゲノムRNAを直鎖状の二本鎖DNAコピーに逆転写し、続いてそのゲノムDNAを共有結合により宿主ゲノムに組み込むRNAウイルスを指す。一旦ウイルスが宿主ゲノムに組み込まれると、それは「プロウイルス」と呼ばれる。プロウイルスは、RNAポリメラーゼIIの鋳型として機能し、新しいウイルス粒子を産生するのに必要な構造タンパク質及び酵素をコードするRNA分子の発現を指示する。

【0079】

特定の実施形態での使用に適した例示的なレトロウイルスとしては、モロニー Maus 白血病ウイルス (MoMuLV)、モロニー Maus 肉腫ウイルス (MoMSV)、ハーベイ Maus 肉腫ウイルス (HaMuSV)、Maus 乳癌ウイルス (MuMTV)、テナガザル白血病ウイルス (GaLV)、ネコ白血病ウイルス (FeLV)、スプーマウイルス、フレンド Maus 白血病ウイルス、Maus 幹細胞ウイルス (MSCV)、ラウス肉腫ウイルス (RSV) 及びレンチウイルスが挙げられる。

【0080】

「レンチウイルス」は、複合レトロウイルスの群 (又は属) を指す。例示的なレンチウイルスとしては、HIV (HIV 1 型及び HIV 2 型を含むヒト免疫不全ウイルス)、ビスナ・マエディウイルス (VMV)、ヤギ関節炎脳炎ウイルス (CAEV)、ウマ伝染性貧血ウイルス (EIAV)、ネコ免疫不全ウイルス (FIV)、ウシ免疫不全ウイルス (BIV) 及びサル免疫不全ウイルス (SIV) が挙げられる。特定の実施形態では、HIV ベースのベクターバックボーン (すなわち、HIV シス作用配列エレメント) を使用することができる。

【0081】

いくつかのベクターの使用のための安全性の強化は、ウイルス粒子の産生中にウイルスゲノムの転写を駆動するために、5'LTRのU3領域を異種プロモーターで置き換えることによって提供することができる。この目的のために使用され得る異種プロモーターの例としては、例えば、ウイルス性シミアンウイルス40 (SV40) (例えば、初期又は後期)、サイトメガロウイルス (CMV) (例えば、即時)、モロニー Maus 白血病ウイルス (MoMLV)、ラウス肉腫ウイルス (RSV) 及び単純ヘルペスウイルス (HSV) (チミジンキナーゼ) プロモーターが挙げられる。典型的なプロモーターは、Tat 非依存性様式で高レベルの転写を駆動することができる。この置き換えは、ウイルス産生系に完全なU3配列が存在しないため、組換えによって複製能を有するウイルスを産生する可能性を低下させる。特定の実施形態では、異種プロモーターは、ウイルスゲノムが転写される様式を制御する上でさらなる利点を有する。例えば、異種プロモーターは、誘導因子が存在する場合にのみウイルスゲノムのすべて又は一部の転写が起こるように、誘導性であり得る。誘導因子には、宿主細胞が培養される1つ以上の化合物又は温度若しくはpHなどの生理学的条件が含まれる。

【0082】

特定の実施形態では、ウイルスベクターはTARエレメントを含む。「TAR」という用語は、レンチウイルスLTRのR領域に位置する「トランス活性化応答」遺伝子エレメントを指す。このエレメントは、レンチウイルストランス活性化因子(tat)遺伝子エレメントと相互作用してウイルス複製を増強する。しかしながら、このエレメントは、5'LTRのU3領域が異種プロモーターによって置き換えられる実施形態では必要とされない。

【0083】

「R領域」は、キャッピング基の開始点(すなわち、転写の開始点)で始まり、ポリ(A)トラクトの開始点の直前で終わる、レトロウイルスLTR内の領域を指す。R領域はまた、U3及びU5領域によって隣接されているものとして定義される。R領域は、逆転写中に、ゲノムの一方の末端から他方の末端への新生DNAの移入を可能にする役割を果たす。

【0084】

特定の実施形態では、ウイルスベクターにおける異種配列の発現は、転写後調節エレメント、効率的なポリアデニル化部位、及び任意選択的に、転写終結シグナルをベクターに組み込むことによって増加する。様々な転写後調節エレメントは、異種核酸の発現を増加させることができる。例としては、ウッドチャック肝炎ウイルス転写後調節エレメント(WPRE、Zufferey et al., 1999, J. Virol., 73:2886)、B型肝炎ウイルスに存在する転写後調節エレメント(HPRE)(Smith et al., Nucleic Acids Res. 26(21):4818-4827, 1998)、(Liu et al., 1995, Genes Dev., 9:1766)などが挙げられる。特定の実施形態では、ベクターは、WPRE又はHPREなどの転写後調節エレメントを含む。特定の実施形態では、ベクターは、WPRE又はHPREなどの転写後調節エレメントを欠くか又は含まない。

【0085】

異種核酸転写物の効率的な終結及びポリアデニル化を指示するエレメントは、異種遺伝子発現を増加させることができる。転写終結シグナルは、一般に、ポリアデニル化シグナルの下流に見られる。特定の実施形態では、ベクターは、発現される分子(例えば、タンパク質)をコードするポリヌクレオチドのポリアデニル化シグナル3'を含む。「ポリ(A)部位」又は「ポリ(A)配列」という用語は、RNAポリメラーゼIIによる新生RNA転写物の終結及びポリアデニル化の両方を指示するDNA配列を意味する。ポリアデニル化配列は、コード配列の3'末端にポリ(A)尾部を付加することによってmRNAの安定性を促進することができ、したがって翻訳効率の向上に寄与する。特定の実施形態は、BGHpA又はSV40pAを利用することができる。特定の実施形態では、発現コンストラクトの好ましい実施形態は、ターミネーターエレメントを含む。これらのエレメントは、転写物レベルを高め、コンストラクトから他のプラスミド配列への読み取りを最小限に抑えるのに役立つ。

【0086】

特定の実施形態では、ウイルスベクターは、1つ以上のインスレーターエレメントをさらに含む。インスレーターエレメントは、ウイルスベクター発現配列、例えば、エフェクターエレメント又は発現可能エレメントを、ゲノムDNAに存在するシス作用エレメントによって媒介され、移入された配列の調節解除された発現をもたらす得る組み込み部位効果から保護することに寄与し得る(すなわち、位置効果、例えば、Burgess-Busse et al., PNAS, USA, 99:16433, 2002及びZhan et al., Hum. Genet., 109:471, 2001を参照のこと)。特定の実施形態では、ウイルス移入ベクターは、3'LTRに1つ以上のインスレーターエレメントを含み、プロウイルスが宿主ゲノムに組み込まれると、プロウイルスは、3'LTRを複製することにより、5'LTR及び3'LTRの両方に1つ以上のインスレーターを含む。特定の実施形態で使用するのに適したインスレーターとしては、ニワトリβ-グロビンインスレーター(Chung et al., Cell 74:505, 1993、Chun

10

20

30

40

50

g et al., PNAS USA 94:575, 1997及びBell et al., Cell 98:387, 1999を参照のこと)、SP10インスレーター (Abhyankar et al., JBC 282:36143, 2007)、又はエンハンサーをブロックするインスレーターとして機能する他の小さなCTCF認識配列 (Liu et al., Nature Biotechnology, 33:198, 2015) が挙げられる。

【0087】

前述の説明を超えて、広範囲の適切な発現ベクタータイプが当業者に知られている。これらには、一般的な組換え手順のために設計された市販の発現ベクター、例えば、1つ以上のレポーター遺伝子及び細胞におけるレポーター遺伝子の発現に必要な調節エレメントを含むプラスミドが含まれ得る。多数のベクターが、例えば、Invitrogen社、Stratagene社、Clontech社などから市販されており、多数の関連するガイドに記載されている。特定の実施形態では、適切な発現ベクターは、哺乳動物細胞におけるコードされた遺伝子の発現をサポートすることができる任意のプラスミド、コスミド又はファージコンストラクト、例えばpUC又はBluescriptプラスミドシリーズを含む。

【0088】

本明細書に開示されるベクターの特定の実施形態には、以下が含まれる。

【0089】

【表1】

ベクター名	ベクターの特性
AiP1146	rAAV-Grik1_enhGad2-1-Hsp68-EGFP-WPRE3-BGHpA
AiP1113	rAAV-Grik1_enhGad2-1-pBGmin-EGFP-WPRE3-BGHpA
AiP1147	rAAV-Grik1_enhGad2-2-Hsp68-EGFP-WPRE3-BGHpA
AiP1013	rAAV-mscRE5-pBGmin-EGFP-WPRE3-BGHpA
AiP1013	rAAV-mscRE5-pBGmin-FlpO-WPRE3-BGHpA
AiP1012	rAAV-mscRE8-pBGmin-FlpO-WPRE3-BGHpA
CN1525	rAAV-hsA2-eHGT_079h-minRho-SYFP2-WPRE3-BGHpA
CN1528	rAAV-hsA2-eHGT_082h-minRho-SYFP2-WPRE3-BGHpA
CN1532	rAAV-hsA2-eHGT_086h-minRho-SYFP2-WPRE3-BGHpA
CN1621	rAAV-hsA2-eHGT_128h-minRho-SYFP2-WPRE3-BGHpA
CN1633	rAAV-hsA2-eHGT_140h-minRho-SYFP2-WPRE3-BGHpA
CN1259	scAAV-eHGT_023h-minBGlobin-SYFP2-WPRE3-BGHpA
CN2045	rAAV-3xSP10ins-eHGT_359h-minRho*-SYFP2-WPRE3-BGHpA
CN1255	scAAV-eHGT_019h-minBGlobin-SYFP2-WPRE3-BGHpA
CN1408	rAAV-eHGT_064h-minBGlobin-SYFP2-WPRE3-BGHpA
CN1258	scAAV-eHGT_022h-minBGlobin-SYFP2-WPRE3-BGHpA
CN1279	scAAV-eHGT_022m-minBGlobin-SYFP2-WPRE3-BGHpA
CN1253	scAAV-eHGT_017h-minBGlobin-SYFP2-WPRE3-BGHpA
CN1274	scAAV-eHGT_017m-minBGlobin-SYFP2-WPRE3-BGHpA

【0090】

より大きなベクター配列内のサブコンポーネント配列は、当業者によって、本開示の内容に基づいて容易に同定することができる (図22を参照のこと)。同定可能なサブコンポーネントと列挙されたサブコンポーネントとの間のヌクレオチドは、コンストラクトのアセンブリ (クローニング) に使用される制限酵素認識部位を反映し、場合によっては、追加のヌクレオチドは同定可能な機能を伝達しない。完全なベクター配列のこれらのセグメントは、異なるクローニング戦略及び／又はベクターの使用に基づいて調整することができる。一般に、短い6ヌクレオチドのパリンドローム配列は、ベクター機能にとって重要ではないベクター構築アーチファクトを反映する。

【0091】

特定の実施形態では、血液脳関門 (BBB) を通過するカプシドを有するベクター (例

例えば、AAV）が選択される。特定の実施形態では、ベクターは、BBBを通過するカプシドを含むように改変される。血液脳関門を通過するウイルスカプシドを有するAAVの例としては、AAV9（Gombash et al., Front Mol Neurosci. 2014; 7: 81）、AAVrh. 10（Yang, et al., Mol Ther. 2014; 22 (7): 1299-1309）、AAV1R6、AAV1R7（Albright et al., Mol Ther. 2018; 26 (2): 510）、rAAVrh. 8（Yang, et al., supra）、AAV-BR1（Marchio et al., EMBO Mol Med. 2016; 8 (6): 592）、AAV-PHP.S（Chan et al., Nat Neurosci. 2017; 20 (8): 1172）、AAV-PHP.B（Deverman et al., Nat Biotechnol. 2016; 34 (2): 204）、AAV-PPS（Chen et al., Nat Med. 2009; 15: 1215）及びPHP.eB. が挙げられる。特定の実施形態では、PHP.eBカプシドは、AAV9を参照として使用すると、残基586: S-AQ-A（配列番号116）で始まるアミノ酸がS-DGTLAVPFK-A（配列番号117）に変更されるように、AAV9とは異なる。特定の実施形態では、PHP.ebは配列番号37を指す。

【0092】

AAV9は天然に存在するAAV血清型であり、他の多くの天然に存在する血清型とは異なり、静脈内注射後にBBBを通過することができる。それは、中枢神経系（CNS）の大部分を形質導入し、したがって、例えば、AveXis社による脊髄性筋萎縮症（SMA）症候群の治療（AVXS-101、NCT03505099）及びCLN3遺伝子関連神経セロイドリポフスチン症の治療（NCT03770572）の臨床試験に関連して記載されるような低侵襲治療（Naso et al., BioDrugs. 2017; 31 (4): 317）を可能にする。

【0093】

AAVrh. 10は、元々アカゲザルから単離され、遺伝子送達用途に使用される他の一般的な血清型と比較した場合、ヒトにおいて低い血清陽性を示し（Selot et al., Front Pharmacol. 2017; 8: 441）、臨床試験LYS-SAF302、LYSOGENE及びNCT03612869において評価されている。

【0094】

キメラAAVベクターのライブラリーから単離された2つの変異体であるAAV1R6及びAAV1R7（AAVrh. 10にスワッピングしたAAV1カプシドドメイン）は、BBBを通過し、CNSを形質導入する能力を保持する一方で、肝臓及び血管内皮の形質導入の顕著な低下を示す。

【0095】

rAAVrh. 8もまたアカゲザルから単離され、末梢投与後の臨床的に重要な領域におけるグリア細胞型及びニューロン細胞型の全体的な形質導入を示し、他のベクターと比較して末梢組織向性の低下も示す。

【0096】

AAV-BR1は、ランダムAAVディスプレイペプチドライブラリーのインビボスクリーニング中に単離されたNRGTEDWD（配列番号118）エピトープを示すAAV2変異体である。それは、最小のオフターゲットアフィニティで脳における高い導入遺伝子発現を伴う高い特異性を示す（肝臓を含む）（Korbelin et al., EMBO Mol Med. 2016; 8 (6): 609）。

【0097】

AAV-PHP.S（Addgene、マサチューセッツ州ウォータータウン）はCREATE法で作製されたAAV9の変異体であり、7量体配列QAVRTSL（配列番号119）をコードし、腸神経系のニューロンを形質導入し、脊髄及び脳幹に入る末梢感覚求心性神経を強く形質導入する。

【0098】

AAV-PHP.B (Addgene、マサチューセッツ州ウォータータウン) は CRE EATE 法で作製された AAV9 の変異体であり、7 量体配列 TLAVPFK (配列番号 120) をコードする。これは、AAV9 よりも高い効率で CNS 全体に遺伝子を移入し、複数の CNS 領域にわたって星状膠細胞及びニューロンの大部分を形質導入する。

【0099】

AAV2 のカプシドへの DSPAHP S (配列番号 121) エピトープの挿入によって作製された AAV2 変異体である AAV-PPS は、AAV2 と比較して劇的に改善された脳向性を示す。

【0100】

血液脳関門を通過するカプシドに関する追加情報については、Chan et al., Nat. Neurosci. 2017 Aug: 20 (8): 1172-1179 を参照されたい。

【0101】

(ii) 投与用組成物。本開示の人工発現コンストラクト及びベクター (本明細書では生理活性成分と呼ばれる) は、細胞、組織切片、動物 (例えば、マウス、非ヒト霊長類) 又はヒトへの投与に適した担体とともに処方することができる。本明細書に記載の組成物中の生理活性成分は、中性型で、遊離塩基として、又は薬理学的に許容される塩として調製することができる。

【0102】

薬学的に許容される塩には、酸付加塩 (タンパク質の遊離アミノ基で形成される) が含まれ、これらは、例えば、塩酸若しくはリン酸などの無機酸、又は酢酸、シュウ酸、酒石酸、マンデル酸などのような有機酸で形成される。遊離カルボキシル基で形成される塩は、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化アンモニウム、水酸化カルシウム、又は水酸化第二鉄などの無機塩基、及びイソプロピルアミン、トリメチルアミン、ヒスチジン、プロカインなどのような有機塩基から誘導することもできる。

【0103】

生理活性成分の担体には、溶媒、分散媒、ビヒクル、コーティング、希釈剤、等張剤及び吸収遅延剤、緩衝液、溶液、懸濁液、コロイドなどが含まれ得る。生理活性成分のためのそのような担体の使用は、当技術分野で周知である。任意の従来の媒体又は薬剤が生理活性成分と不適合である場合を除いて、本明細書に記載の組成物とともに使用することができる。

【0104】

「薬学的に許容される担体」という語句は、ヒトに投与した場合、特に実施形態において静脈内 (例えば、後眼窩神経叢) に投与した場合に、アレルギー又は類似の有害反応を生じない担体を指す。

【0105】

特定の実施形態では、組成物は、静脈内、実質内、眼内、硝子体内、非経口、皮下、脳室内、筋肉内、髄腔内、脊髄内、腹腔内、経口又は鼻腔吸入のために、又は 1 つ以上の細胞、組織又は器官への直接注射又は適用によって処方することができる。

【0106】

組成物は、リポソーム、脂質、脂質複合体、ミクロスフェア、微粒子、ナノスフェア、及び／又はナノ粒子を含み得る。

【0107】

リポソームの形成及び使用は、一般に当業者に知られている。血清安定性及び循環半減期が改善されたリポソームが開発されている (例えば、米国特許第 5,741,516 号明細書を参照のこと)。さらに、潜在的な薬物担体としてのリポソーム及びリポソーム様調製物の様々な方法が記載されている (例えば、米国特許第 5,567,434 号明細書、5,552,157 号明細書、5,565,213 号明細書、5,738,868 号明細書及び 5,795,587 号明細書を参照されたい)。

【0108】

本開示はまた、生理活性成分の薬学的に許容されるナノカプセル製剤を提供する。ナノカプセルは、一般に、安定した再現可能な方法で化合物を捕捉することができる（Quintanar-Guerrero et al., Drug Dev Ind Pharm 24 (12) : 1113-1128, 1998、Quintanar-Guerrero et al., Pharm Res. 15 (7) : 1056-1062, 1998、Quintanar-Guerrero et al., J. Microencapsul. 15 (1) : 107-119, 1998、Douglas et al., Crit Rev Ther Drug Carrier Syst 3 (3) : 233-261, 1987）。細胞内ポリマー過負荷による副作用を回避するために、そのような超微粒子は、インビボで分解することができるポリマーを使用して設計することができる。これらの要件を満たす生分解性ポリアルキル-シアノアクリレートナノ粒子は、本開示における使用が企図される。そのような粒子は、Couvreur et al., J Pharm Sci 69 (2) : 199-202, 1980、Couvreur et al., Crit Rev Ther Drug Carrier Syst. 5 (1) 1-20, 1988、zur Muhlen et al., Eur J Pharm Biopharm, 45 (2) : 149-155, 1998、Zambaux et al., J Control Release 50 (1-3) : 31-40, 1998及び米国特許第5, 145, 684号明細書に記載されているように、容易に作製することができる。

【0109】

注射用組成物は、滅菌水溶液又は分散体、及び滅菌注射用溶液又は分散体の即時調製のための滅菌粉末を含むことができる（米国特許第5, 466, 468号明細書）。注射による送達の場合、形態は、無菌であり、シリンジによって送達させることができる程度の流体である。特定の実施形態では、それは、製造及び貯蔵の条件下で安定であり、任意選択的に、細菌及び真菌などの微生物の汚染作用に対する1つ以上の防腐剤化合物を含む。担体は、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール及び液体ポリエチレングリコールなど）、それらの適切な混合物、及び／又は植物油を含む溶媒又は分散媒であり得る。適切な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティングの使用によって、分散体の場合には必要な粒径の維持によって、及び／又は界面活性剤の使用によって維持され得る。微生物の作用の防止は、様々な抗菌剤及び／又は抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、チメロサルなどによってもたらされ得る。各種実施形態では、調製物は、等張剤、例えば、糖又は塩化ナトリウムを含む。注射用組成物の持続的吸収は、吸収を遅延させる薬剤、例えば、モノステアリン酸アルミニウム及びゼラチンを組成物中に含めることによって達成することができる。注射用組成物は、必要に応じて適切に緩衝化することができ、液体希釈剤は、最初に十分な生理食塩水又はグルコースで等張にする。

【0110】

分散体はまた、グリセロール、液体ポリエチレングリコール及びそれらの混合物並びに油中で調製することができる。示されるように、通常の貯蔵及び使用の条件下で、これらの調製物は、微生物の増殖を防ぐために防腐剤を含むことができる。

【0111】

滅菌組成物は、生理活性成分を適切な量の溶媒に他の任意成分（例えば、上に列挙したように）とともに混合し、続いて濾過滅菌することによって調製することができる。一般に、分散体は、様々な滅菌生理活性成分を、基本的な分散媒及び必要とされる他の成分（例えば、上に列挙したもの）を含む滅菌ビヒクルに混合することによって調製される。滅菌注射用溶液の調製のための滅菌粉末の場合、好ましい調製方法は、真空乾燥及び凍結乾燥技術であり得、これは、生理活性成分に加え任意のさらなる所望の成分の粉末を、予め滅菌濾過されたその溶液から生成する。

【0112】

経口用組成物は、例えば、溶液、シロップ剤又は懸濁液として液状であってもよく、又は使用前に水又は他の適切なビヒクルで再構成するための製剤として提示されてもよい。

そのような液体調製物は、懸濁化剤（例えば、ソルビトールシロップ、セルロース誘導体又は水素化食用脂肪）、乳化剤（例えば、レシチン又はアカシア）、非水性ビヒクル（例えば、アーモンド油、油性エステル、又は分留植物油）及び防腐剤（例えば、メチル又はプロピル-p-ヒドロキシベンゾエート又はソルビン酸）などの薬学的に許容される添加剤を用いて従来手段によって調製することができる。組成物は、例えば、結合剤（例えば、アルファ化トウモロコシデンプン、ポリビニルピロリドン又はヒドロキシプロピルメチルセルロース）、充填剤（例えば、ラクトース、微結晶性セルロース又はリン酸水素カルシウム）、潤滑剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク又はシリカ）、崩壊剤（例えば、ジャガイモデンプン又はデンプングリコール酸ナトリウム）、又は湿潤剤（例えば、ラウリル硫酸ナトリウム）などの薬学的に許容される賦形剤を用いて従来手段によって調製された錠剤又はカプセルの形態をとることができる。錠剤は、当技術分野で周知の方法によってコーティングすることができる。

10

【0113】

吸入用組成物は、適切な噴射剤、例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素又は他の適切なガスを使用して、加圧パック又はネブライザからエアロゾルスプレー提示の形態で送達することができる。加圧エアロゾルの場合、投与単位は、計量された量を送達するための弁を設けることによって決定することができる。吸入器又は吹送器で使用するための、例えば、ゼラチンのカプセル及びカートリッジは、化合物と、ラクトース又はデンプンなどの適切な粉末基剤との粉末混合物を含むように処方することができる。

20

【0114】

組成物はまた、マイクロチップデバイス（米国特許第5,797,898号明細書）、眼科用製剤（Bourlais et al., Prog Retin Eye Res, 17(1):33-58, 1998）、経皮マトリックス（米国特許第5,770,219号明細書及び米国特許第5,783,208号明細書）及びフィードバック制御送達（米国特許第5,697,899号明細書）を含むことができる。

【0115】

補助的な活性成分も組成物に組み込むことができる。

【0116】

典型的には、組成物は、少なくとも0.1%以上の生理活性成分を含むことができるが、もちろん、生理活性成分の割合は変動してもよく、好都合には、全組成物の重量又は体積の1若しくは2%~70%若しくは80%以上又は0.5~99%であってもよい。当然のことながら、各生理学的に有用な組成物中の生理活性成分の量は、化合物の任意の所与の単位用量において適切な投与量が得られるような方法で調製することができる。溶解度、生物学的利用能、生物学的半減期、投与経路、製品貯蔵寿命と同様に他の薬理学的考慮事項などの要因は、そのような医薬製剤を調製する当業者によって企図され、したがって、様々な組成物及び投与量が望ましい場合がある。

30

【0117】

特定の実施形態では、ヒトへの投与の場合、組成物は、米国食品医薬品局（FDA）又は他の国の他の該当する監督官庁によって要求される無菌性、発熱性、並びに一般的な安全性及び純度の基準を満たさなければならない。

40

【0118】

(iii) 人工発現コンストラクトを含む細胞株。本開示は、本明細書に記載の人工発現コンストラクトを含む細胞を含む。人工発現コンストラクトで形質転換された細胞は、神経解剖学的研究、機能性及び／又は非機能性タンパク質の評価、及びエンハンサーの調節特性を評価する薬物スクリーニングを含む多くの目的に使用することができる。

【0119】

様々な宿主細胞株を使用することができるが、特定の実施形態では、細胞は哺乳動物神経細胞である。特定の実施形態では、人工発現コンストラクトは、Gr i k 1__e n h G a d 2-1、Gr i k 1__e n h G a d 2-2、m s c R E 5、m s c R E 8、e H G T

50

__019h、eHGT__022h、eHGT__022m、eHGT__017h、eHGT__17m、eHGT__079h、eHGT__082h、eHGT__086h、eHGT__128h、eHGT__140h、eHGT__064h、eHGT__023h及びeHGT__359のエンハンサー及び／若しくはベクター配列、並びに／又はAiP1146、AiP1113、AiP1147、AiP1147、AiP1013、AiP1012、CN1525、CN1528、CN1532、CN1621、CN1633、CN1259、CN2045、CN1255、CN1408、CN1258、CN1279、CN1253及びCN1274のベクター配列を含み、細胞株はヒト、霊長類又はマウスの神経細胞である。本開示において遺伝子導入に利用することができる細胞株には、ラット又はマウスの脳などの生体組織に由来する初代細胞株、及びラット又はマウスなどの動物由来の脳切片を含む器官型細胞培養物も含まれる。PC12細胞株（American Type Culture Collection、ATCC、バージニア州マナッサスから入手可能）は、神経成長因子（NGF）に応答して多数のニューロンマーカートンパク質を発現することが示されている。PC12細胞株は、ニューロン細胞株であると考えられ、本開示での使用に適用可能である。JAR細胞（ATCCから入手可能）は、セロトニントランスポーター遺伝子などのいくつかのニューロン遺伝子を発現する血小板由来細胞株であり、本明細書に記載の実施形態で使用する事ができる。

【0120】

WO91／13150には、ニューロン細胞株を含む様々な細胞株、及びそれらを作製する方法が記載されている。同様に、WO97／39117には、ニューロン細胞株及びそのような細胞株を作製する方法が記載されている。これらの特許出願に開示されているニューロン細胞株は、本開示における使用に適用可能である。

【0121】

特定の実施形態では、「神経細胞」は、中枢神経系内に位置する1つ以上の細胞を指し、ニューロン及びグリア、並びにニューロン又はグリアに由来する新生物細胞及び腫瘍細胞を含む、ニューロン及びグリアに由来する細胞を含む。「神経細胞に由来する細胞」は、神経細胞に由来するか、又は神経細胞から生じたか、又は神経細胞から分化した細胞を指す。

【0122】

特定の実施形態では、「ニューロンの（neuronal）」は、ニューロン細胞のもの、ニューロン細胞に関連するもの、又はニューロン細胞を含むものを説明する。ニューロン細胞は、軸索及び樹状突起の存在によって定義される。「ニューロン特異的」という用語は、ニューロン細胞又はニューロン細胞に由来する細胞に見られるか又は生じる活性であるが、非ニューロン細胞又はニューロン細胞に由来しない細胞、例えば、星状膠細胞又は乏突起膠細胞などのグリア細胞において見られないか若しくは生じない、又は実質的に見られないか若しくは実質的に生じないものを指す。

【0123】

特定の実施形態では、マウス胚性幹細胞を含む非ニューロン細胞株を使用することができる。培養マウス胚性幹細胞は、プラスミドコンストラクトによる一過性トランスフェクションを使用して遺伝子コンストラクトの発現を分析するために使用することができる。マウス胚性幹細胞は多能性であり、未分化である。これらの細胞は、白血病抑制因子（LIF）によってこの未分化状態に維持することができる。LIFの除去は胚性幹細胞の分化を誘導する。培養において、幹細胞は様々な分化細胞型を形成する。分化は、組織特異的転写因子の発現によって引き起こされ、エンハンサー配列の機能を評価することを可能にする。（例えば、Fiskerstrand et al., FEBS Lett 458:171-174, 1999を参照されたい。）

【0124】

幹細胞をニューロン細胞に分化させる方法には、幹細胞培養培地を、塩基性線維芽細胞増殖因子（bFGF）ヘパリン、N2サプリメント（例えば、トランスフェリン、インスリン、プロゲステロン、プトレシン及びセレナイト）、ラミニン及びポリオルニチンを含

10

20

30

40

50

む培地に置き換えることが含まれる。幹細胞からミエリン形成乏突起膠細胞を作製するための工程は、Hu, et al., 2009, Nat. Protoc. 4:1614-22に記載されている。Bibel, et al., 2007, Nat. Protoc. 2:1034-43には、幹細胞からグルタミン酸作動性ニューロンを作製するためのプロトコルが記載され、一方、Chatzi, et al., 2009, Exp. Neurol. 217:407-16には、GABA作動性ニューロンを作製するための手順が記載されている。この手順には、幹細胞を全トランス型レチノイン酸 (all-trans-RA) に3日間曝露することが含まれる。その後、B27、bFGF及びEGFを添加したNeurobasal培地を含む無血清ニューロン誘導培地で培養すると、95%のGABAニューロンが発生する。

10

【0125】

米国特許出願公開第2012/0329714号明細書には、神経幹細胞数を増加させるためのプロラクチンの使用が記載され、一方、米国特許出願公開第2012/0308530号明細書には、ニューロン、星状膠細胞及び乏突起膠細胞へのニューロン分化を促進するアミノ基を有する培養表面が記載されている。したがって、神経幹細胞の運命は、様々な細胞外因子によって制御することができる。一般に使用される因子としては、脳由来成長因子 (BDNF; Shetty and Turner, 1998, J Neurobiol. 35:395-425)、線維芽細胞増殖因子 (bFGF; 米国特許第5,766,948号明細書; FGF-1、FGF-2)、ニューロトロフィン-3 (NT-3) 及びニューロトロフィン-4 (NT-4); Caldwell, et al., 2001, Nat. Biotechnol. 19:475-9)、毛様体神経栄養因子 (CNTF)、BMP-2 (米国特許第5,948,428号明細書及び米国特許第6,001,654号明細書)、イソブチル3-メチルキサンチン、白血病抑制成長因子 (LIF; 米国特許第6,103,530号明細書)、ソマトスタチン、アンフィレグリン、ニューロトロフィン (例えば、環状アデノシンモノリン酸、上皮増殖因子 (EGF)、デキサメタゾン (糖質コルチコイドホルモン)、フォルスコリン、GDNFファミリー受容体リガンド、カリウム、レチノイン酸 (米国特許第6,395,546号明細書)、破傷風毒素、並びにトランスフォーミング増殖因子- α 及びTGF- β (米国特許第5,851,832号明細書及び米国特許第5,753,506号明細書) が挙げられる。

20

【0126】

特定の実施形態では、酵母ワンハイブリッドシステムを使用して、特定のタンパク質/DNA相互作用を阻害する化合物、例えばGrik1__enhGad2-1、Grik1__enhGad2-2、mscRE5、mscRE8、eHGT__019h、eHGT__022h、eHGT__022m、eHGT__017h、eHGT__17m、eHGT__079h、eHGT__082h、eHGT__086h、eHGT__128h、eHGT__140h、eHGT__064h、eHGT__023h又はeHGT__359の転写因子を同定することもできる。

30

【0127】

トランスジェニック動物について以下に記載する。細胞株はまた、そのようなトランスジェニック動物に由来してもよい。例えば、トランスジェニックマウス由来の初代組織培養物 (例えば、以下にも記載される) は、ゲノムに既に組み込まれた人工発現コンストラクトを有する細胞株を提供することができる。 (例については、MacKenzie & Quinn, Proc Natl Acad Sci USA 96:15251-15255, 1999を参照されたい)。

40

【0128】

(iv) トランスジェニック動物。本開示の別の態様は、トランスジェニック動物を含み、そのゲノムは、異種コード配列に作動可能に連結されたGrik1__enhGad2-1; Grik1__enhGad2-1、Grik1__enhGad2-2、mscRE5、mscRE8、eHGT__019h、eHGT__022h、eHGT__022m、eHGT__017h、eHGT__17m、eHGT__079h、eHGT__082h、eH

50

GT_086h、eHGT_128h、eHGT_140h、eHGT_064h、eHGT_023h及び／又はeHGT_359を含む人工発現コンストラクトを含む。特定の
の実施形態では、トランスジェニック動物のゲノムは、AiP1146、AiP1113、
AiP1147、AiP1147、AiP1013、AiP1012、CN1525、
CN1528、CN1532、CN1621、CN1633、CN1259、CN204
5、CN1255、CN1408、CN1258、CN1279、CN1253及び／又
はCN1274を含む。特定の実施形態では、非組み込みベクターが利用される場合、ト
ランスジェニック動物は、その細胞のうち1つ以上の中にGrik1__enhGad2-
1、Grik1__enhGad2-2、mscRE5、mscRE8、eHGT_019
h、eHGT_022h、eHGT_022m、eHGT_017h、eHGT_17m
、eHGT_079h、eHGT_082h、eHGT_086h、eHGT_128h
、eHGT_140h、eHGT_064h、eHGT_023h、eHGT_359、
AiP1146、AiP1113、AiP1147、AiP1147、AiP1013、
AiP1012、CN1525、CN1528、CN1532、CN1621、CN16
33、CN1259、CN2045、CN1255、CN1408、CN1258、CN
1279、CN1253及び／又はCN1274を含む人工発現コンストラクトを含む。

【0129】

トランスジェニック動物を作製するための詳細な方法は、米国特許第4,736,86
6号明細書に記載されている。トランスジェニック動物は、任意の非ヒト種であり得るが
、好ましくは、非ヒト霊長類（NHP）、ヒツジ、ウマ、ウシ、ブタ、ヤギ、イヌ、ネコ
、ウサギ、ニワトリ、並びにモルモット、ハムスター、アレチネズミ、ラット、マウス及
びフェレットなどのげっ歯類を含む。

【0130】

特定の実施形態では、トランスジェニック動物の構築は、同じゲノム組み込み部位のす
べての細胞中に存在する操作されたコンストラクトを有する生物をもたらす。したがって
、そのようなトランスジェニック動物に由来する細胞株は、操作されたコンストラクトが
すべての細胞において同じゲノム組み込み部位にあり、したがって、同じ位置効果による
多様化を被る程度に一致する。それに対し、遺伝子を細胞株又は初代細胞培養物に導入す
ると、コンストラクトの異種発現が生じ得る。このアプローチの欠点は、導入されたDN
Aの発現が宿主動物の特定の遺伝的背景によって影響を受ける可能性があることである。

【0131】

細胞株に関して上記で示されるように、本開示の人工発現コンストラクトは、当技術分
野で周知の技術を使用してマウス胚性幹細胞を遺伝子改変するために使用することができ
る。典型的には、人工発現コンストラクトは、培養マウス胚性幹細胞に導入される。次に
、形質転換されたES細胞を宿主母の胚盤胞に注入し、宿主胚を宿主母に再移植する。こ
れにより、培養細胞株に存在する胚性幹細胞と、宿主胚に存在する胚性幹細胞との両方に
由来する細胞から組織が構成されるキメラマウスが得られる。通常、遺伝子組換えに使用
される培養ES細胞の由来となるマウスは、形質転換細胞が注入される胚を有する宿主マ
ウスとは異なる毛色を有するように選択される。そして、キメラマウスは、まだらな毛色
を有する。生殖細胞系組織が、少なくとも部分的に遺伝子改変された細胞に由来する限り
、キメラマウスを適切な系統と交配して、導入遺伝子を有する子孫を産生する。

【0132】

上記の送達方法に加えて、以下の技術もまた、人工発現コンストラクトを動物の標的細
胞又は選択された組織及び器官、特に脊椎動物哺乳類の細胞、器官又は組織に送達する代
替方法として企図される。超音波導入（例えば、米国特許第5,656,016号明細書
に記載されているような超音波）、骨内注射（米国特許第5,779,708号明細書）
、マイクロチップデバイス（米国特許第5,797,898号明細書）、眼科用製剤（B
ourlais et al., Prog Retin Eye Res, 17(1):3
3-58, 1998）、経皮マトリックス（米国特許第5,770,219号明細書及び
米国特許第5,783,208号明細書）、フィードバック制御送達（米国特許第5,6

97, 899号明細書)、並びに本開示の他の箇所で利用可能及び／又は記載されている他の任意の送達方法。

【0133】

(v) 使用方法。特定の実施形態では、本明細書に記載の生理活性成分を含む組成物は、生理学的効果をもたらすために対象に投与される。

【0134】

特定の実施形態では、本開示は、操作された配列においてそのエンハンサーの下流の位置に部分的又は全体的にコードされている異種遺伝子の発現を調節するための本明細書に記載の人工発現コンストラクトの使用を含む。したがって、本明細書では、疾患、機能不全、又は障害の症状を予防、治療又は改善するための医薬品の調査、研究及び潜在的開発における開示された人工発現コンストラクトの使用方法が提供される。

【0135】

特定の実施形態は、選択された細胞型における遺伝子の選択的発現を駆動するために、本明細書に記載のGrik1__enhGad2-1、Grik1__enhGad2-2、mscRE5、mscRE8、eHGT_019h、eHGT_022h、eHGT_022m、eHGT_017h、eHGT_17m、eHGT_079h、eHGT_082h、eHGT_086h、eHGT_128h、eHGT_140h、eHGT_064h、eHGT_023h、eHGT_359、AiP1146、AiP1113、AiP1147、AiP1147、AiP1013、AiP1012、CN1525、CN1528、CN1532、CN1621、CN1633、CN1259、CN2045、CN1255、CN1408、CN1258、CN1279、CN1253及び／又はCN1274を含む人工発現コンストラクトを対象に投与する方法を含む。対象は、単離された細胞、細胞のネットワーク、組織切片、実験動物、獣医動物、又はヒトであり得る。

【0136】

医学分野で周知のように、任意の一対象への投与量は、対象のサイズ、表面積、年齢、投与される特定の化合物、性別、投与時間及び投与経路、全体的な健康状態、並びに同時に投与される他の薬物を含む多くの因子に依存する。本開示の化合物の投与量は変動するが、特定の実施形態では、投与量は、本開示の人工発現コンストラクトの $10^5 \sim 10^{10}$ コピーであり得る。特定の実施形態では、静脈内、実質内、脊髄内、後眼窩、又は髄腔内投与を受けている患者に、人工発現コンストラクトの $10^6 \sim 10^{22}$ コピーを注入することができる。

【0137】

「有効量」は、対象において所望の生理学的変化をもたらすのに必要な組成物の量である。有効量は、多くの場合、研究目的で投与される。本明細書に開示される有効量は、動物モデル又はインビトロアッセイにおいて統計的に有意な効果を引き起こすことがある。

【0138】

発現コンストラクトの量及びそのような組成物の投与時間は、本教示の利益を有する当業者の管理権限内である。しかしながら、開示された組成物の有効量の投与は、例えば、対象における効果を提供するのに十分な数の感染性粒子の単回注射などの単回投与によって達成され得る可能性がある。又は、状況によっては、人工発現コンストラクト組成物又は他の遺伝子コンストラクトの複数回又は連続的な投与を、そのような組成物の投与を個々の監督者によって決定され得るように、比較的短期間か、又は比較的長期間にわたって提供することが望ましい場合がある。例えば、哺乳類に投与される感染性粒子の数は、単回投与量として与えられるか、又は意図された効果を得るために必要となる場合があるように2回以上の投与に分割されるかのいずれかとして、 10^7 、 10^8 、 10^9 、 10^{10} 、 10^{11} 、 10^{12} 、 10^{13} 、又はさらにそれ以上の感染性粒子／mlであり得る。実際、特定の実施形態では、所望の効果をj得るために、2つ以上の異なる発現コンストラクトを組み合わせて投与することが望ましい場合がある。

【0139】

特定の状況では、本明細書に開示される適切に処方された組成物中の人工発現コンスト

ラクトを、ピペットによって、後眼窩注射、皮下、眼内、硝子体内、非経口、皮下、静脈内、実質内、脳室内、筋肉内、髄腔内、脊髄内、腹腔内に、経口若しくは鼻腔吸入によって、又は1つ以上の細胞、組織若しくは器官への直接適用若しくは注射のいずれかによって、送達することが望ましいであろう。投与方法はまた、米国特許第5,543,158号明細書、米国特許第5,641,515号明細書及び米国特許第5,399,363号明細書に記載されているようなモダリティを含み得る。

【0140】

(v i) キット及び市販パッケージ。キット及び市販パッケージは、本明細書に記載の人工発現コンストラクトを含む。人工発現コンストラクトを単離することができる。特定の実施形態では、発現産物の成分を互いに単離することができる。特定の実施形態では、発現産物は、ベクター内、ウイルスベクター内、細胞内、組織切片若しくは試料内、及び／又はトランスジェニック動物内にあり得る。そのようなキットは、1つ以上の試薬、制限酵素、ペプチド、治療薬、医薬化合物、又はシリンジ、注射剤などの組成物の送達手段をさらに含み得る。

【0141】

キット又は市販パッケージの実施形態はまた、例えば、基礎研究、電気生理学的研究、神経解剖学的研究、並びに／又は障害、疾患若しくは状態の研究及び／若しくは治療における、含まれる成分の使用に関する指示を含む。

【0142】

以下の例示の実施形態及び実験例は、本開示の特定の実施形態を実証するために含まれる。当業者は、本開示に照らして、本明細書に開示される特定の実施形態に多くの変更を加えることができ、本開示の精神及び範囲から逸脱することなく同様又は類似の結果を依然として得ることができることを認識すべきである。

【0143】

(v i i) 例示の実施形態。

【0144】

1. (i) G r i k 1 _ e n h G a d 2 - 1、G r i k 1 _ e n h G a d 2 - 1、G r i k 1 _ e n h G a d 2 - 2、m s c R E 5、m s c R E 8、e H G T _ 0 1 9 h、e H G T _ 0 2 2 h、e H G T _ 0 2 2 m、e H G T _ 0 1 7 h、e H G T _ 1 7 m、e H G T _ 0 7 9 h、e H G T _ 0 8 2 h、e H G T _ 0 8 6 h、e H G T _ 1 2 8 h、e H G T _ 1 4 0 h、e H G T _ 0 6 4 h、e H G T _ 0 2 3 h及びe H G T _ 3 5 9から選択されるエンハンサーと、(i i) プロモーターと、(i i i) 異種コード配列とを含む、人工発現コンストラクト。

【0145】

2. 異種コード配列は、エフェクターエレメント又は発現可能エレメントをコードする、実施形態1の人工発現コンストラクト。

【0146】

3. エフェクターエレメントは、レポータータンパク質又は機能性分子を含む、実施形態1又は2の人工発現コンストラクト。

【0147】

4. レポータータンパク質は、蛍光タンパク質を含む、実施形態3の人工発現コンストラクト。

【0148】

5. 機能性分子は、機能性イオントランスポーター、酵素、転写因子、受容体、膜タンパク質、細胞輸送タンパク質、シグナル伝達分子、神経伝達物質、カルシウムレポーター、チャネルロドプシン、C R I S P R / C A S分子、エディターゼ、ガイドRNA分子、相同組換えドナーカセット、又はデザイナードラッグによって排他的に活性化されるデザイナー受容体(D R E A D D)を含む、実施形態1又は3の人工発現コンストラクト。

【0149】

6. 発現可能エレメントは、非機能性分子を含む、実施形態1～5のいずれかの人工発

10

20

30

40

50

現コンストラクト。

【0150】

7. 非機能性分子は、非機能性イオンランスポーター、酵素、転写因子、受容体、膜タンパク質、細胞輸送タンパク質、シグナル伝達分子、神経伝達物質、カルシウムレポーター、チャネルロドプシン、CRISPR/CAS分子、エディターゼ、ガイドRNA分子、相同組換えドナーカセット、又はDREADDを含む、実施形態6の人工発現コンストラクト。

【0151】

8. 人工発現コンストラクトは、血液脳関門を通過するカプシドと結合している、実施形態1～7のいずれかの人工発現コンストラクト。

【0152】

9. カプシドは、PHP.eB、AAV-BR1、AAV-PHP.S、AAV-PHP.B、又はAAV-PPSを含む、実施形態8の人工発現コンストラクト。

【0153】

10. 人工発現コンストラクトは、スキッピングエレメントを含むか又はコードする、実施形態1～9のいずれかの人工発現コンストラクト。

【0154】

11. スキッピングエレメントは、2Aペプチド及び／又は内部リボソーム侵入部位(IRES)を含む、実施形態10の人工発現コンストラクト。

【0155】

12. 2Aペプチドは、T2A、P2A、E2A又はF2Aを含む、実施形態11の人工発現コンストラクト。

【0156】

13. 人工発現コンストラクトは、Grik1__enhGad2-1、Grik1__enhGad2-2、mscRE5、mscRE8、eHGT__019h、eHGT__022h、eHGT__022m、eHGT__017h、eHGT__17m、eHGT__079h、eHGT__082h、eHGT__086h、eHGT__128h、eHGT__140h、eHGT__064h、eHGT__023h及びeHGT__359、AAV、scAAV、rAAV、minBglobin、CMV、minCMV、minRho、minRho*、蛍光タンパク質（例えば、EGFP、SYFP、GFP）、Cre、iCre、dgCre、FlpO、tTA2、SP10、WPRE、並びに／又はBGHPAから選択される特徴の組を含むか又はコードする、実施形態1～12のいずれかの人工発現コンストラクト。

【0157】

14. 人工発現コンストラクトは、
Grik1__enhGad2-1-Hsp68-EGFP-WPRE3-BGHPA、
Grik1__enhGad2-1-pBGmin-EGFP-WPRE3-BGHPA、
Grik1__enhGad2-2-Hsp68-EGFP-WPRE3-BGHPA、
mscRE5-pBGmin-EGFP-WPRE3-BGHPA、
mscRE5-pBGmin-FlpO-WPRE3-BGHPA、
mscRE8-pBGmin-EGFP-WPRE3-BGHPA、
mscRE8-pBGmin-FlpO-WPRE3-BGHPA、
scAAV-eHGT__019h-minBglobin-SYFP2-WPRE3-BGHPA、
scAAV-eHGT__022h-minBglobin-SYFP2-WPRE3-BGHPA、
scAAV-eHGT__022m-minBglobin-SYFP2-WPRE3-BGHPA、
scAAV-eHGT__017h-minBglobin-SYFP2-WPRE3-BGHPA、

10

20

30

40

50

h s A 2 - e H G T _ 0 7 9 h - m i n R h o - S Y F P 2 - W P R E 3 - B G H p A 、
 h s A 2 - e H G T _ 0 8 2 h - m i n R h o - S Y F P 2 - W P R E 3 - B G H p A 、
 h s A 2 - e H G T _ 0 8 6 h - m i n R h o - S Y F P 2 - W P R E 3 - B G H p A 、
 h s A 2 - e H G T _ 1 2 8 h - m i n R h o - S Y F P 2 - W P R E 3 - B G H p A 、
 h s A 2 - e H G T _ 1 4 0 h - m i n R h o - S Y F P 2 - W P R E 3 - B G H p A 、
 e H G T _ 0 6 4 h - m i n B g l o b i n - S Y F P 2 - W P R E 3 - B G H p A 、

又は

s c A A V - e H G T _ 0 2 3 h - m i n B G l o b i n - S Y F P 2 - W P R E 3 -
 B G H p A

から選択される特徴の組を含むか又はコードする、実施形態 1 ～ 1 3 のいずれかの人工
 発現コンストラクト。

10

【0158】

15. 実施形態 1 ～ 1 4 のいずれかの人工発現コンストラクトを含む、ベクター。

【0159】

16. ベクターは、ウイルスベクターを含む、実施形態 15 のベクター。

【0160】

17. ウイルスベクターは、組換えアデノ随伴ウイルス (A A V) ベクターを含む、実
 施形態 15 又は 1 6 のベクター。

【0161】

18. 少なくとも 1 つの異種コード配列を含むアデノ随伴ウイルス (A A V) ベクター
 であって、この異種コード配列は、プロモーターと、G r i k 1 _ e n h G a d 2 - 1 、
 G r i k 1 _ e n h G a d 2 - 2 、m s c R E 5 、m s c R E 8 、e H G T _ 0 1 9 h 、
 e H G T _ 0 2 2 h 、e H G T _ 0 2 2 m 、e H G T _ 0 1 7 h 、e H G T _ 1 7 m 、e
 H G T _ 0 7 9 h 、e H G T _ 0 8 2 h 、e H G T _ 0 8 6 h 、e H G T _ 1 2 8 h 、e
 H G T _ 1 4 0 h 、e H G T _ 0 6 4 h 、e H G T _ 0 2 3 h 及び e H G T _ 3 5 9 から
 選択されるエンハンサーとの転写制御下にある、アデノ随伴ウイルスベクター。

20

【0162】

19. A A V ベクターは、複製能を有する、実施形態 18 の A A V ベクター。

【0163】

20. 実施形態 1 ～ 1 9 のいずれかの発現コンストラクト又はベクターを含む、トラン
 スジェニック細胞。

30

【0164】

21. トランスジェニック細胞は、G A B A 作動性ニューロンである、実施形態 20 の
 トランスジェニック細胞。

【0165】

22. トランスジェニック細胞は、リソソーム膜タンパク質 5 (L a m p 5) ニューロ
 ン (例えば、新皮質)、血管作動性腸管ポリペプチド発現 (V i i p) ニューロン (例え
 ば、新皮質)、ソマトスタチン (S s t) ニューロン (例えば、新皮質)、パルブアルブ
 ミン (P v a l b) ニューロン (例えば、新皮質)、層 4 (L 4) 終脳内 (I T) ニュー
 ロン、層 5 (L 5) I T ニューロン、深部小脳核ニューロン又は小脳プルキンエ細胞であ
 る、実施形態 20 のトランスジェニック細胞。

40

【0166】

23. 実施形態 1 ～ 2 2 のいずれかの発現コンストラクト、ベクター、又はトランスジ
 エニック細胞を含む、非ヒトトランスジェニック動物。

【0167】

24. 非ヒトトランスジェニック動物は、マウス又は非ヒト霊長類である、実施形態 2
 4 の非ヒトトランスジェニック動物。

【0168】

25. 実施形態 1 ～ 2 4 のいずれかの発現コンストラクト、ベクター、又はトランスジ
 エニック細胞を含む、投与可能な組成物。

50

【0169】

26. 実施形態1～25のいずれかの発現コンストラクト、ベクター、トランスジェニック細胞、トランスジェニック動物、及び／又は投与可能な組成物を含む、キット。

【0170】

27. インビボ又はインビトロで神経細胞集団内の異種遺伝子を選択的に発現させるための方法であって、実施形態25の投与可能な組成物を、当該神経細胞集団を含む試料又は対象に十分な投与量及び十分な時間で提供することによって、当該神経細胞集団内の当該遺伝子を選択的に発現させることを含む、方法。

【0171】

28. 異種遺伝子は、エフェクターエレメント又は発現可能エレメントをコードする、実施形態27の方法。

10

【0172】

29. エフェクターエレメントは、レポータータンパク質又は機能性分子を含む、実施形態28の方法。

【0173】

30. レポータータンパク質は、蛍光タンパク質を含む、実施形態29の方法。

【0174】

31. 機能性分子は、機能性イオントランスポーター、酵素、転写因子、受容体、膜タンパク質、細胞輸送タンパク質、シグナル伝達分子、神経伝達物質、カルシウムレポーター、チャンネルロドプシン、CRISPR/CAS分子、エディターゼ、ガイドRNA分子、相同組換えドナーカセット、又はDREADDを含む、実施形態29又は30の方法。

20

【0175】

32. 発現可能エレメントは、非機能性分子を含む、実施形態28の方法。

【0176】

33. 非機能性分子は、非機能性イオントランスポーター、酵素、転写因子、受容体、膜タンパク質、細胞輸送タンパク質、シグナル伝達分子、神経伝達物質、カルシウムレポーター、チャンネルロドプシン、CRISPR/CAS分子、エディターゼ、ガイドRNA分子、相同組換えドナーカセット、又はDREADDを含む、実施形態32の方法。

【0177】

34. 提供することは、ピペット操作を含む、実施形態27～33のいずれかの方法。

30

【0178】

35. ピペット操作は、脳切片に対するものである、実施形態34の方法。

【0179】

36. 脳切片は、GABA作動性ニューロンを含む、実施形態35の方法。

【0180】

37. 脳切片は、Lamp5ニューロン、Vipニューロン、Sstニューロン、Pvalbニューロン、L4ITニューロン、L5ITニューロン、深部小脳核細胞及び／又は小脳プルキンエ細胞を含む、実施形態35の方法。

【0181】

38. 脳切片は、マウス、ヒト、又は非ヒト霊長類のものである、実施形態35～37のいずれかの方法。

40

【0182】

39. 提供することは、生きている対象に投与することを含む、実施形態27～33のいずれかの方法。

【0183】

40. 生きている対象は、ヒト、非ヒト霊長類、又はマウスである、実施形態39の方法。

【0184】

41. 生きている対象に投与することは、注射によるものである、実施形態39又は40の方法。

50

【0185】

42. 注射は、静脈内注射、脳組織への実質内注射、脳室内（ICV）注射、大槽内（ICM）注射、又は髄腔内注射を含む、実施形態41の方法。

【0186】

43. A i P 1 1 4 6、A i P 1 1 1 3、A i P 1 1 4 7、A i P 1 1 4 7、A i P 1 0 1 3、A i P 1 0 1 2、C N 1 5 2 5、C N 1 5 2 8、C N 1 5 3 2、C N 1 6 2 1、C N 1 6 3 3、C N 1 2 5 9、C N 2 0 4 5、C N 1 2 5 5、C N 1 4 0 8、C N 1 2 5 8、C N 1 2 7 9、C N 1 2 5 3、又はC N 1 2 7 4を含む、人工発現コンストラクト。

【0187】

（v i i i）実験例。エンハンサーMGT__E31（eA i 1 2 . 0）、MGT__E65（eA i 1 3 . 0）、MGT__E5（eA i 4 . 0）及びMGT__E8（eA i 5 . 0）の実験方法。ウイルスゲノムのクローニング。エンハンサー特異的プライマー及びP h u s i o n 高忠実度ポリメラーゼ（M0530S；NEB）を使用して、C57BL/6JゲノムDNAからエンハンサーをクローニングした。次いで、個々のエンハンサーを、標準的な分子クローニングアプローチを使用して、最小β-グロビンプロモーター又は最小Hsp68プロモーター、遺伝子、ウッドチャック転写後調節エレメント（WPRE）及びウシ成長ホルモンpoly Aを含むrAAVバックボーンに挿入した。プラスミドの完全性をサンガー配列決定によって検証し、制限消化を実施して、インタクトな末端逆位配列（ITR）部位を確認した。

【0188】

ウイルスのパッケージ化及び力価測定。トランスフェクションの前に、 $10^5 \mu\text{g}$ のAAVウイルスゲノムプラスミド、 $190 \mu\text{g}$ のpHelper、及び $105 \mu\text{g}$ のAAV-PHP.eBを、5mLのOpti-MEM I培地（低血清、GlutaMAX；ThermoFisher Scientific社）及び1.1mLの 1mg/mL の 25kDa 線状ポリエチレンイミン（Polysciences社）のPBS溶液とpH4～5で混合した。このコトランスフェクション混合物を室温で10分間インキュベートした。0.61mLのこのコトランスフェクション混合物を、10枚の 15cm ディッシュのHEK293T細胞（ATCC）の各々に70～80%コンフルエンスで添加することによって、PHP.eB血清型の組換えAAVを作製した。トランスフェクションの24時間後、細胞培地を、4%FBS（Hyclone社）及び1%抗生物質抗真菌溶液を含むDMEM（高グルコース、L-グルタミン及びビルビン酸ナトリウムを含む；ThermoFisher Scientific社）に交換した。トランスフェクションの72時間後に、細胞を5mLの培地中で掻き取ることによって回収し、 1500rpm で4℃で15分間ペレット化した。ペレットを、 150mM NaCl、 10mM Tris及び 10mM MgCl₂、pH7.6を含む緩衝液に懸濁し、ドライアイス中で凍結させた。細胞ペレットを 37°C の水浴中で素早く融解させ、次いで、細胞含有培地を21～23G針を備えたシリンジに5回通し、続いてさらに3回凍結／融解し、 37°C で 50U/mL Benzonase（Sigma-Aldrich社）を用いて30分間インキュベートした。次いで、懸濁液を $3,000\times g$ で遠心分離して細胞破片をペレット化し、上清を、層状イオジキサノール段階勾配（15%、25%、40%及び60%）を使用して、Beckman 70Tiローターで 18°C で90分間、 $58,000\text{rpm}$ で遠心分離することによってさらに精製した。ウイルス含有画分を、40～60%勾配層界面の下全体の抽出によって精製した。ウイルスを、Amicon Ultra-15 centrifugal filter unitを使用して、 $3,000\text{rpm}$ で4℃で遠心分離することによって濃縮し、5%グリセロール及び 35mM NaClを含むPBS中で再構成した後、 -80°C で保存した。

【0189】

ウイルス力価を、AAV2 ITRにおける 117bp の領域を認識するプライマー対（Forward：GGAACCCCTAGTGATGGAGTT（配列番号122）、Reverse：CGGCCTCAGTGAGCGA（配列番号123）を用いた定量P

10

20

30

40

50

CR (qPCR) を使用して測定した。qPCR反応を、Quantitect SYBR Green PCR Master Mix (Qiagen社) 及び500nM プライマーを使用して実施した。ウイルス力価を決定するために、既知の力価を有するポジティブコントロールAAV及び未知の力価を有する新たに作製されたウイルスをDNase Iで処理した。ポジティブコントロール及び新たに作製したウイルスの両方の段階希釈 (1/10、1/100、1/500、1/2500、1/12500及び1/62500) を同じqPCRプレートに充填した。ポジティブコントロールウイルスに基づいてウイルス粒子濃度対C_q値の検量線を作成し、検量線に基づいて新しいウイルスの力価を計算した。

【0190】

後眼窩注射。AAVウイルスを脳に導入するために、21日齢以上のC57BL/6J、Ai14、又はAi65Fマウスをイソフルランで短時間麻酔し、 1×10^{10} – 1×10^{11} ウイルスゲノムコピー (gc) を最大容量50 µL以下で後眼窩洞に送達した。Madisen et al., Neuron 85, 942–958 (2015)。このアプローチは、血液脳関門を通過してマウス脳に高効率でAAVウイルスを送達するために以前に利用されてきた。Chan et al., Nat. Neurosci. 20 11 72–1179 (2017). doi:10.1038/nn.4593。複数のAAVの送達のために、ウイルスを事前に混合し、次いで、後眼窩洞に同時に送達した。脳内にウイルス導入された導入遺伝子を分析するために、動物を回復させ、次いで、感染後1～3週間で 殺した。

【0191】

定位注射。ウイルスDNAをPHP.eB血清型にパッケージ化して、上記のように組換えアデノ随伴ウイルス (rAAV) を作製した。 1.0×10^{13} gc/mlの力価を有する各精製ウイルスを、圧力注入システム (Nanoject II、Drummond Scientific Company製、カタログ番号3-000-204) を使用して、C57BL/6Jマウス又はヘテロ接合Ai65F若しくは両方の対立遺伝子でヘテロ接合のGad2-IRES-Cre; Ai14マウスの一次視覚野 (VISp; 座標: A/P: -3.8、ML: -2.5、DV: 0.6) に250及び50 nL又は50及び25 nLで両側に送達した。すべてのウイルスの発現を注射後14日で分析した。組織処理のために、マウスを4%パラホルムアルデヒド (PFA) で経心的に灌流し、1～2日間30%スクロースで後固定した。凍結ミクロトームを使用して50 µmの切片を調製し、Nikon Eclipse TI落射蛍光顕微鏡又はFV3000共焦点顕微鏡を使用して、マウントした切片から注入物の蛍光画像をキャプチャした。

【0192】

エンハンサーeHGT_019h、eHGT_017h、eHGT_017m、eHGT_022h、eHGT_022m、eHGT_023h、eHGT_64h、eHGT_079h、eHGT_082h、eHGT_086h、eHGT_128h、eHGT_140h、eHGT_359hの実験方法。エンハンサーのクロニング。AAV ITRを含むベクターバックボーンの供給源として、p scAAV-MCS (Cell Biolabs社カタログ番号VPK-430) 又はpAAV-hSyn1-GCaMP6s-P2A-nls-dTomato (Addgeneプラスミド番号51084; <https://www.addgene.org/51084/>) のいずれかの誘導体であるAAV発現ベクターにエンハンサーをクロニングした。エンハンサーを、Pfu polymeraseを使用して雄性のヒトゲノムDNA又はマウスC57BL/6JゲノムDNAから増幅し、標準的なギブソン・アセンブリアプローチによって、最小β-グロビンプロモーター及びニューロンにおいて良好な耐容性を示したより明るいEGFPの代替物であるSYFP2 (Kremers, et al., Biochemistry. 45, 6570–6580, 2006) の上流に挿入した。NEB細胞 (New England Biolabs社番号C3040I) を形質転換に使用した。scAAVプラスミドを、左ITRの時折の(10%)組換えについて制限分析及びサンガー配列決定によっ

10

20

30

40

50

てモニターした。

【0193】

ウイルス産生。エンハンサーAAVプラスミドをマキシプレップし、1プレートのAAV-293細胞(Cell Biolabs社カタログ番号AAV-100)に、ヘルパープラスミド及びPHP.eB rep/capパッケージ化ベクターとともにポリエチレンiminmaxでトランスフェクトした。翌日、培地を1%FBSに交換し、次いで、5日後に細胞及び上清を回収し、AAV粒子を3回の凍結融解サイクルによって放出させた。凍結融解後に溶解物をベンゾナーゼで処理して遊離DNAを分解し(2μLベンゾナーゼ、37℃で30分、MilliporeSigma社カタログ番号E8263-25KU)、次いで細胞破片を低速スピンの(1500g10分)で事前に除去し、最後に粗ウイルスを100kDa分子量カットオフCentriconカラム(MilliporeSigma社カタログ番号Z648043)で濃縮して最終容量を150μLにした。この粗ウイルス調製物は、マウス及びヒトの両方のウイルス試験に有用であった。

【0194】

マウスのウイルス試験。マウスに、100μLのPBSで希釈した10μL(1E11ゲノムコピー)の粗ウイルス調製物をP42~P49で後眼窩注射し、次いで、感染後18~28日で 殺した。ライブ落射蛍光については、マウスをACSF-7で灌流し、生きた350μmの生理学的切片を一方の脳半球からコンプレストームで切り出してレポーター発現を分析した。抗体染色については、他方の脳半球をPBS中の4%PFAで4℃で4~6時間滴下固定し、次いでPBS中の30%スクロースで48~72時間かけて凍結保護し、次いで室温で3時間OCTに包埋し、次いでドライアイス上で凍結し、標準的方法を使用して抗体染色する前に10μmの厚さで切片化した。単一細胞RNA-seqを、Tasic et al., Nat Neurosci. 19, 335-346, 2016及びTasic et al., Nature. 563, 72, 2018のように行った。

【0195】

ハイブリダイゼーション連鎖反応(HCR)ベースの多重蛍光in situハイブリダイゼーション法(mFISH)による細胞型特異性の試験。この技術を、1xPBS中の4%PFAに0~4℃で4~6時間浸漬することによって固定したマウスの脳半球に対して実施した。固定後、脳半球をPBSですすぎ、1xPBS中に4℃で1~28日間保存した。切片化のために、脳半球を1xPBS中の1%低融点アガロースに包埋し、冷1xPBS緩衝液中のLeica VT1000Sビブラトームで50~100μmの矢状切片を切り出した。切片化後、矢状切片を2時間にわたって1xPBS中の4%PFAで後固定し、室温にて1xPBS中ですすいだ。染色前に、切片を70%エタノール水溶液で4℃で1~28日間脱水した。染色当日、切片を1xPBS中の8%SDSで室温にて2時間透徹し、次いで2xSSC中でそれぞれ1時間3回洗浄した。その後、切片を、*Hybridization Buffer(*はMolecular Instruments社の製品を表す)を含む異なるウェルに移した後、*HCR Probeを含むHybridization Bufferに置き換え、37℃で一晩ハイブリダイズさせた。翌日、ハイブリダイゼーション混合物を取り出し、*30%Probe Wash Bufferで37℃で1時間洗浄し、次いで2xSSCですすいだ。プローブ洗浄中、蛍光標識した*HCR Hairpinを95℃で90秒間変性させ、次いで室温のアルミニウムブロックチューブホルダで30分間急冷した。次いで、この変性したヘアピンを*Amplification Bufferに添加した後、暗所で室温にて2時間組織切片に添加した。増幅混合物をPBS/0.1%TritonX-100で15分間洗浄した後、切片を1xPBS/0.1%TritonX-100中の5%正常ヤギ血清で1時間プレブロックした。次いで、切片を1:1000ウサギ抗GFP抗体(Abcam社番号ab290)で一晩染色し、1xPBS/0.1%TritonX-100で2回洗浄し、1:500 488-ヤギ抗ウサギIgG(Thermo Fisher Scientific社番号A11034)で2時間検出し、次いで1xPBS/0.1%Trit

onX-100で2回洗浄し、次いで10 µg/mL DAPI/2xSSCで室温にて1時間染色した。すべての抗体染色及び洗浄工程は、穏やかに揺動攪拌しながら室温で実施した。切片をProlong Glass Mounting medium (Thermo Fisher Scientific社番号P36980)を用いてSuperfrost Plusスライドにマウントし、メーカーのソフトウェアを使用してOlympus FV3000共焦点顕微鏡でHCR/抗体染色を画像化した。Molecular Instruments社が設計したプローブには以下の寄託番号が付与されている: Rorb NM_001043354.2、Lamp5 NM_029530.2、Vip NM_011702.3、Pvalb NM_001330686.1、Sst NM_009215.1、Slc17a7 NM_182993.2、Gad1 NM_008077.5。

10

【0196】

ヒトのウイルス試験。側頭皮質神経外科試料を冷ACSF.7中でバブリングし、処理全体を通して滅菌状態を維持した。組織のブロックを厚さ350 µmでスライスし、次いで、白質及び軟膜を切除した。典型的には、すべての層は皮質切片で表される。次いで、切片を復温(ACSF.7を30℃で15分間バブリングした)し、続いてナトリウムを再導入した(表2の配合でACSF.8を室温で30分間バブリングした。Ting et al., Scientific Reports. 8, 8407, 2018)。次いで、切片を6ウェルディッシュ中のMillicell PTFE細胞培養インサート(MilliporeSigma社番号PICM03050)上のガス界面にて、1mLの切片培地(表2の配合)にプレーティングした。30分後、高力価AAV2/PHP.eBウイルス調製物を切片の表面に1 µL/切片で直接適用することによって、切片を感染させた。切片培地を2日ごとに補充し、レポーター発現をモニターした。

20

【0197】

30

40

50

【表 2】

表2. 緩衝液の配合

プロテイナーゼK洗 浄緩衝液	EDTA	50 mM
	塩化ナトリウム	5 mM
	ドデシル硫酸ナトリウム	1.25% (w/v)
	プロテイナーゼK (Qiagen社番号19131)	5 mg/mL
細胞核単離培地	スクロース	250 mM
	塩化カリウム	25 mM
	塩化マグネシウム	5 mM
	Tris-HCl	10 mM
	pH8. 0及び滅菌濾過。冷蔵保存。	
均質化緩衝液	10mL 細胞核単離培地 0. 1% (w/v) TritonX-100 1錠 Roche社Mini cOmplete(商標)EDTAフリー (Sigma社カタログ番号4693159001) 実験当日に新たに調製する。	
ブロッキング緩衝液	PBS	
	BSA (Millipore Sigma社カタログ番号A2058)	0.5% (w/v)
	TritonX-100	0.1% (w/v)
ACSF.7	HEPES	20 mM
	ピルビン酸ナトリウム	3 mM
	タウリン	10 μM
	チオウレア	2 mM
	D-(+)-グルコース	25 mM
	Myo-イノシトール	3 mM
	重炭酸ナトリウム	30 mM
	塩化カルシウム二水和物	0.5 mM
	硫酸マグネシウム	10 mM
	塩化カリウム	2.5 mM
	リン酸ナトリウム	1.25 mM
	HCl	92 mM
	N-メチル-D-(+)-グルカミン	92 mM
	L-アスコルビン酸	5.0 mM
	N-アセチル-L-システイン	12 mM
	HClでpHを7. 3〜7. 4に調整し、次いで浸透圧を295〜305に調整する。滅菌濾過し、次いで100mLのアリコートを作成し凍結する。解凍したアリコートを黄色になるまで4℃で2〜3か月間保存する。使用前に少なくとも10〜15分、使用中は連続的にカルボゲンで通気する。	

10

20

30

40

50

ACSF.8	HEPES	20 mM
	タウリン	10 μM
	チオウレア	2 mM
	D-(+)-グルコース	25 mM
	Myo-イノシトール	3 mM
	重炭酸ナトリウム	30 mM
	塩化カルシウム二水和物	2.0 mM
	硫酸マグネシウム	2.0 mM
	塩化カリウム	2.5 mM
	リン酸一ナトリウム	1.25 mM
	塩化ナトリウム	92 mM
	L-アスコルビン酸	5.0 mM
	N-アセチル-L-システイン	12 mM
	HClでpHを7.3~7.4に調整し、次いで浸透圧を295~305に調整する。滅菌濾過し、次いで100mLのアリコートを作成し凍結する。解凍したアリコートを黄色になるまで4℃で2~3か月間保存する。使用前に少なくとも10~15分、使用中は連続的にカルボゲンで通気する。	
	切片培地	MEMイーグル培地粉末
(MilliporeSigma社カタログ番号M4642)		
L-アスコルビン酸粉末		36 mg
CaCl ₂ 、2.0M		100 μL
MgSO ₄ 、2.0M		200 μL
HEPES、1.0M		6.0 mL
重炭酸ナトリウム、893mM		3.36 mL
D-(+)-グルコース、1.11M		2.25 mL
Pen/Strep 100x(5k U/mL)		1.0 mL
(Thermo社カタログ番号15070063)		
Trisベース、1.0M		260 μL
GlutaMAX 200mM		0.5 mL
(Thermo社カタログ番号35050061)		
ウシ膵臓インスリン、10mg/mL		20 μL
(MilliporeSigma社カタログ番号I0516)		
加熱不活性化ウマ血清	40 mL	
(Thermo社カタログ番号26050088)		
脱イオン水で250mLにする。		
HClでpHを7.3~7.4に調整し、次いで浸透圧を300~305に調整する。滅菌濾過し、最長で1~2か月冷蔵保存する。		

10

20

30

40

50

ACSF. 1／トレハ ロース	HEPES	20 mM
	ピルビン酸ナトリウム	3 mM
	タウリン	10 μ M
	チオウレア	2 mM
	D-(+)-グルコース	25 mM
	Myo-イノシトール	3 mM
	重炭酸ナトリウム	25 mM
	塩化カルシウム二水和物	0.5 mM
	硫酸マグネシウム	10 mM
	塩化カリウム	2.5 mM
	リン酸ナトリウム	1.25 mM
	トレハロース二水和物	132 mM
	N-メチル-D-(+)-グルカミン	30 mM
	L-アスコルビン酸	5.0 mM
	N-アセチル-L-システイン1	2 mM
	HClでpHを7. 3～7. 4に調整し、浸透圧を295～305に調整する。滅菌 濾過し、次いで100mLのアリコートを凍結する。解凍したアリコートを黄色 になるまで4℃で2～3か月間保存する。	
ACSF. 1／トレハ ロース+ブロッカー	ACSF. 1／トレハロース	50 mL
	100 μ M TTX(最終的に0. 1 μ M)	50 μ L
	25mM DL-AP5(最終的に50 μ M)	100 μ L
	60mM DNQX(最終的に20 μ M)	15 μ L
	100mM (+)-MK801(最終的に10 μ M)	5 μ L
ACSF. 1／トレハ ロース+ブロッカー +パパイン	ACSF. 1／トレハロース+ブロッカー	15 mL
	1バイアル Worthington社PAP2試薬(150U、最終的に10U／mL)	
	10kU／mL DNase I(Roche社)	15 μ L
低BSAクエンチ緩 衝液	ACSF. 1／トレハロース+ブロッカー	15 mL
	10kU／mL DNase I(Roche社)	15 μ L
	20%BSA水溶液(最終濃度2mg／mL)	150 μ L
	10mg／mL オボムコイド阻害剤	150 μ L
	(Sigma社T9253、最終濃度0. 1mg／mL)	
高BSAクエンチ緩 衝液	ACSF. 1／トレハロース+ブロッカー	15 mL
	10kU／mL DNase I(Roche社)	15 μ L
	20%BSA水溶液(最終濃度10mg／mL)	750 μ L
	10mg／mL オボムコイド阻害剤	150 μ L
	(Sigma社T9253、最終濃度0. 1mg／mL)	

10

20

30

40

50

ACSF. 1／トレハロース+EDTA	HEPES	20 mM
	ピルビン酸ナトリウム	3 mM
	タウリン	10 μ M
	チオウレア	2 mM
	D-(+)-グルコース	25 mM
	Myo-イノシトール	3 mM
	重炭酸ナトリウム	25 mM
	塩化カリウム	2.5 mM
	リン酸ナトリウム	1.25 mM
	トレハロース	132 mM
	HCl	2.9 mM
	EDTA	0.25 mM
	N-メチル-D-(+)-グルカミン	30 mM
	L-アスコルビン酸	5.0 mM
	N-アセチル-L-システイン	12 mM
	HClでpHを7.3～7.4に調整し、浸透圧を295～305に調整する。滅菌濾過し、次いで100mLのアリコートを作成し凍結する(−20)。解凍したアリコートを黄色になるまで4℃で2～3か月間保存する。	
細胞再懸濁緩衝液	ACSF. 1／トレハロース+EDTA	50 mL
	100 μ M TTX(最終的に0.1 μ M)	50 μ L
	25mM DL-AP5(最終的に50 μ M)	100 μ L
	60mM DNQX(最終的に20 μ M)	15 μ L
	100mM (+)-MK801(最終的に10 μ M)	5 μ L
	20%BSA水溶液(最終濃度2mg/mL)	150 μ L
	4'-ジアミノフェニルインダゾール(DAPI)	1 μ g/mL

【0198】

(ix) 最終段落。本明細書に開示及び参照される配列の変異体も含まれる。生物活性を損なうことなくどのアミノ酸残基を置換、挿入、又は欠損させることができるかを決定するための指針は、DNASTAR(商標)(ウィスコンシン州マディソン)ソフトウェアなどの当技術分野で周知のコンピュータプログラムを使用して見出すことができる。好ましくは、本明細書に開示されるタンパク質変異体におけるアミノ酸変化は、保存的アミノ酸変化、すなわち、同様に荷電又は非荷電アミノ酸の置換である。保存的アミノ酸変化は、それらの側鎖において関連する一群のアミノ酸のうちの1つの置換を含む。

【0199】

ペプチド又はタンパク質では、アミノ酸の適切な保存的置換は当業者に知られており、一般に、得られる分子の生物活性を変化させることなく行うことができる。当業者は、一般に、ポリペプチドの非必須領域における単一のアミノ酸置換が生物活性を実質的に変化させないことを認識している(例えば、Watson et al. Molecular Biology of the Gene, 4th Edition, 1987, The Benjamin/Cummings Pub. Co., p. 224を参照されたい)。天然に存在するアミノ酸は、一般的に次のように保存的置換ファミリーに分けられる。グループ1:アラニン(Ala)、グリシン(Gly)、セリン(Ser)及びスレオニン(Thr)、グループ2:(酸性):アスパラギン酸(Asp)及びグルタミン酸(Glu)、グループ3:(酸性;極性の負に帯電した残基及びそれらのアミドとしても分類される):アスパラギン(Asn)、グルタミン(Gln)、Asp及びGlu、グループ

4 : G l n 及び A s n、グループ 5 : (塩基性 ; 極性の正に帯電した残基としても分類される) : アルギニン (A r g)、リジン (L y s) 及びヒスチジン (H i s)、グループ 6 (大きな脂肪族、非極性残基) : イソロイシン (I l e)、ロイシン (L e u)、メチオニン (M e t)、バリン (V a l) 及びシステイン (C y s)、グループ 7 (非荷電極性) : チロシン (T y r)、G l y、A s n、G l n、C y s、S e r 及び T h r、グループ 8 (大きな芳香族残基) : フェニルアラニン (P h e)、トリプトファン (T r p) 及び T y r、グループ 9 (非極性) : プロリン (P r o)、A l a、V a l、L e u、I l e、P h e、M e t 及び T r p、グループ 11 (脂肪族) : G l y、A l a、V a l、L e u 及び I l e、グループ 10 (小さな脂肪族、非極性、又はわずかに極性の残基) : A l a、S e r、T h r、P r o 及び G l y、並びにグループ 12 (硫黄含有) : M e t 及び C y s。さらなる情報は、C r e i g h t o n (1984) P r o t e i n s, W. H. F r e e m a n a n d C o m p a n yに見出すことができる。

10

【0200】

そのような変更を行う際に、アミノ酸のハイドロパシー指標が考慮され得る。タンパク質に相互作用的な生物学的機能を付与する際のハイドロパシーアミノ酸指標の重要性は、当技術分野で一般的に理解されている (K y t e a n d D o o l i t t l e, 1982, J. M o l. B i o l. 157 (1), 105-32)。各アミノ酸には、その疎水性及び荷電特徴に基づいてハイドロパシー指標が割り当てられている (K y t e a n d D o o l i t t l e, 1982)。これらの値は次の通りである。I l e (+4.5)、V a l (+4.2)、L e u (+3.8)、P h e (+2.8)、C y s (+2.5)、M e t (+1.9)、A l a (+1.8)、G l y (-0.4)、T h r (-0.7)、S e r (-0.8)、T r p (-0.9)、T y r (-1.3)、P r o (-1.6)、H i s (-3.2)、グルタメート (-3.5)、G l n (-3.5)、アスパルテート (-3.5)、A s n (-3.5)、L y s (-3.9) 及び A r g (-4.5)。

20

【0201】

特定のアミノ酸は、類似のハイドロパシー指標又はスコアを有する他のアミノ酸で置換されても類似の生物活性を有するタンパク質をもたらす、すなわち、生物学的に機能的に同等のタンパク質を依然として得ることができることが当技術分野で知られている。そのような変更を行う際に、ハイドロパシー指標が、±2以内であるアミノ酸の置換が好ましく、±1以内のアミノ酸の置換が特に好ましく、±0.5以内のアミノ酸の置換がさらにより特に好ましい。同様のアミノ酸の置換は、親水性に基づいて効果的に行うことができることも当技術分野で理解されている。

30

【0202】

米国特許第 4, 554, 101号明細書に詳述されているように、以下の親水性値がアミノ酸残基に割り当てられている。A r g (+3.0)、L y s (+3.0)、アスパルテート (+3.0±1)、グルタメート (+3.0±1)、S e r (+0.3)、A s n (+0.2)、G l n (+0.2)、G l y (0)、T h r (-0.4)、P r o (-0.5±1)、A l a (-0.5)、H i s (-0.5)、C y s (-1.0)、M e t (-1.3)、V a l (-1.5)、L e u (-1.8)、I l e (-1.8)、T y r (-2.3)、P h e (-2.5)、T r p (-3.4)。アミノ酸は、類似の親水性値を有する別のアミノ酸で置換されても生物学的に同等の、特に免疫学的に同等のタンパク質を得ることができることが理解されている。そのような変化において、親水性値が、±2以内であるアミノ酸の置換が好ましく、±1以内のアミノ酸の置換が特に好ましく、±0.5以内のアミノ酸の置換がさらにより特に好ましい。

40

【0203】

上記で概説したように、アミノ酸置換は、アミノ酸側鎖置換基の相対的類似性、例えば、それらの疎水性、親水性、電荷、サイズなどに基づいてもよい。

【0204】

他の箇所に示されるように、遺伝子配列の変異体は、コードされた産物の機能に統計的に有意な程度に影響を及ぼさないコドン最適化変異体、配列多型、スプライス変異体、及

50

び／又は突然変異を含み得る。

【0205】

本明細書に開示されるタンパク質、核酸及び遺伝子配列の変異体はまた、本明細書に開示されるタンパク質、核酸、又は遺伝子配列と少なくとも70%の配列同一性、80%の配列同一性、85%の配列同一性、90%の配列同一性、95%の配列同一性、96%の配列同一性、97%の配列同一性、98%の配列同一性、又は99%の配列同一性を有する配列を含む。

【0206】

「配列同一性%」は、配列を比較することによって決定される、2つ以上の配列間の関係を指す。当技術分野では、「同一性」はまた、タンパク質、核酸、又は遺伝子配列間の配列関連性の程度を意味し、そのような配列のストリング間の一致によって決定される。

「同一性」（多くの場合「類似性」と呼ばれる）は、以下に記載されているものを含む既知の方法によって容易に計算することができる。Computational Molecular Biology (Lesk, A. M., ed.) Oxford University Press, N (1988)、Biocomputing: Informatics and Genome Projects (Smith, D. W., ed.) Academic Press, NY (1994)、Computer Analysis of Sequence Data, Part I (Griffin, A. M., and Griffin, H. G., eds.) Humana Press, NJ (1994)、Sequence Analysis in Molecular Biology (Von Heijne, G., ed.) Academic Press (1987) 及び Sequence Analysis Primer (Gribskov, M. and Devereux, J., eds.) Oxford University Press, NY (1992)。同一性を決定するための好ましい方法は、試験される配列間の最良の一致を与えるように設計される。同一性及び類似性を決定するための方法は、公的に利用可能なコンピュータプログラムに体系化されている。配列アラインメント及び同一性パーセントの計算は、LASERGENEバイオインフォマティクス・コンピューティング・スイート (DNASTAR, Inc.、ウィスコンシン州マディソン) のMegalignプログラムを使用して実行することができる。配列の多重アラインメントは、アラインメントClustal法 (Higgins and Sharp CABIOS, 5, 151-153 (1989) を使用し、デフォルトパラメータ (GAP PENALTY=10、GAP LENGTH PENALTY=10) で実行することもできる。関連プログラムには、GCGのプログラム一式 (Wisconsin Package Version 9.0、Genetics Computer Group (GCG)、ウィスコンシン州マディソン)、BLASTP、BLASTN、BLASTX (Altschul, et al., J. Mol. Biol. 215:403-410 (1990)、DNASTAR (DNA STAR, Inc.、ウィスコンシン州マディソン)、及びSmith-Watermanアルゴリズムを組み込んだFASTAプログラム (Pearson, Comput. Methods Genome Res., [Proc. Int. Symp.] (1994), Meeting Date 1992, 111-20. Editor(s): Suhai, Sandor. Publisher: Plenum, New York, N. Y. も含まれる。本開示の文脈内で、配列分析ソフトウェアが分析に使用される場合、分析の結果は参照されるプログラムの「デフォルト値」に基づくことが理解されるであろう。本明細書で使用する場合、「デフォルト値」は、最初に初期化されたときにソフトウェアに元々ロードされる値又はパラメータの任意のセットを意味する。

【0207】

変異体はまた、ストリンジェントなハイブリダイゼーション条件下で本明細書に開示される配列にハイブリダイズし、参照配列と同じ機能を提供する核酸分子を含む。例示的なストリンジェントなハイブリダイゼーション条件としては、50%ホルムアミド、5X SSC (750mM NaCl、75mMクエン酸三ナトリウム)、50mMリン酸ナトリ

10

20

30

40

50

ウム (pH 7.6)、5Xデンハルト溶液、10%硫酸デキストラン、及び20 µg/mlの変性剪断サケ精子DNAを含む溶液中、42℃で一晩インキュベートし、続いてフィルターを50℃で0.1XSSC中で洗浄することが挙げられる。ハイブリダイゼーション及びシグナル検出のストリンジェンシーの変化は、主にホルムアミド濃度（ホルムアミドの割合が低いほどストリンジェンシーが低下する）、塩の状態、又は温度の操作によって達成される。例えば、中程度に高いストリンジェンシー条件としては、6XSSPE (20XSSPE=3M NaCl; 0.2M NaH₂PO₄; 0.02M EDTA、pH 7.4)、0.5% SDS、30%ホルムアミド、100 µg/mlサケ精子ブロッキングDNAを含む溶液中、37℃で一晩インキュベートし、続いて50℃で1XSSPE、0.1% SDSで洗浄することが挙げられる。また、さらにより低いストリンジェンシーを達成するために、ストリンジェントなハイブリダイゼーションに続いて行われる洗浄は、より高い塩濃度（例えば、5XSSC）で行うことができる。上記条件における変動は、ハイブリダイゼーション実験においてバックグラウンドを抑制するために使用される代替のブロッキング試薬の含有及び／又は置換によって達成され得る。典型的なブロッキング試薬としては、デンハルト試薬、BLOTTING、ヘパリン、変性サケ精子DNA及び市販の専用製剤が挙げられる。特定のブロッキング試薬の含有は、適合性の問題のために、上記のハイブリダイゼーション条件の変更を必要とする場合がある。

【0208】

当業者によって理解されるように、本明細書に開示される各実施形態は、その特定の記載された要素、工程、成分又は構成要素を含むか、それから本質的になるか、又はそれらからなることができる。したがって、「含む (include)」又は「含む (including)」という用語は、「含む、からなる、又はから本質的になる」と列挙するように解釈されるべきである。「含む (comprise)」又は「含む (comprises)」という移行用語は、不特定の要素、工程、成分、又は構成要素を、たとえ大量であっても、含むが、これらに限定されず、これらを含めることを可能にすることを意味する。「からなる」という移行句は、指定されていないあらゆる要素、工程、成分又は構成要素を除外する。「から本質的になる」という移行句は、実施形態の範囲を、指定された要素、工程、成分又は構成要素、及び実施形態に実質的に影響を及ぼさないものに限定する。物質的な影響は、scRNA-seq及び以下のエンハンサー／標的細胞集団の組み合わせ (Grik1__enhGad2-1/GABA作動性ニューロン一般、Grik1__enhGad2-2/GABA作動性ニューロン一般、mscRE5/GABA作動性ニューロン一般、mscRE8/GABA作動性ニューロン一般、eHGT__019h/リソソーム膜タンパク質5 (Lamp5) ニューロン、eHGT__022h (本明細書ではeHGT__022mとも呼ばれる)/Lamp5及びVipニューロン、eHGT__017h/Lamp5、Vip及びソマトスタチン (Sst) ニューロン、eHGT__17m/Lamp5、Vip及びSstニューロン、eHGT__079h/パルブアルブミン (Pvalb) ニューロン細胞型、eHGT__082h/Pvalbニューロン細胞型及び深部小脳核ニューロン、eHGT__086h/Pvalbニューロン細胞型、eHGT__128h/Pvalbニューロン細胞型、eHGT__140h/Pvalbニューロン細胞型、eHGT__064h/Pvalb及びSstニューロン細胞型、eHGT__023h/Pvalb細胞型及び小脳プルキンエ細胞、並びにeHGT__359/Pvalb細胞型及び小脳プルキンエ細胞) によって決定されるように、標的細胞集団における選択的発現の統計的に有意な減少を引き起こす。

【0209】

特定の実施形態では、人工とは、天然に存在しないことを意味する。

【0210】

特に指示がない限り、本明細書及び本特許請求の範囲で使用される成分の量、分子量などの特性、反応条件などを表すすべての数字は、すべての場合において「約」という用語によって修飾されるものとして理解されるべきである。したがって、特に異議を唱えない限り、本明細書及び添付の特許請求の範囲に記載される数値パラメータは、本発明によっ

て得ようとする所望の特性に応じて変化し得る近似値である。少なくとも、各数値パラメータは、特許請求の範囲に対する均等論の適用を制限する試みとしてではなく、少なくとも報告された有効桁数に照らし、通常の丸め手法を適用することによって解釈されるべきである。さらに明確にする必要がある場合、「約」という用語は、記載された数値又は範囲とともに使用される場合、当業者によって合理的だとされる意味を有し、すなわち、記載された値又は範囲よりもいくらか大きい又はいくらか小さいことを示し、記載された値の±20%、記載された値の±19%、記載された値の±18%、記載された値の±17%、記載された値の±16%、記載された値の±15%、記載された値の±14%、記載された値の±13%、記載された値の±12%、記載された値の±11%、記載された値の±10%、記載された値の±9%、記載された値の±8%、記載された値の±7%、記載された値の±6%、記載された値の±5%、記載された値の±4%、記載された値の±3%、記載された値の±2%、又は記載された値の±1%の範囲内である。

【0211】

本発明の広い範囲を示す数値範囲及びパラメータは近似値であるにもかかわらず、特定の実施例に示される数値は可能な限り正確に報告される。しかしながら、任意の数値は本質的に、それぞれの試験測定値に見られる標準偏差から必然的に生じる特定の誤差を含む。

【0212】

本発明を説明する文脈で（特に以下の特許請求の範囲の文脈で）使用される用語「a」、「an」、「the」及び同様の指示対象は、本明細書で特に指示されない限り、又は文脈と明らかに矛盾しない限り、単数及び複数の両方を包含すると解釈されるべきである。本明細書における値の範囲の列举は、単に、その範囲内に含まれる各別個の値を個別に参照する簡略方法として機能することを意図している。本明細書に特に指示がない限り、各個々の値は、本明細書に個別に列举されているかのように本明細書に組み込まれる。本明細書に記載のすべての方法は、本明細書に特に指示がない限り、又は文脈と明らかに矛盾しない限り、任意の適切な順序で実施することができる。本明細書で提供されるありとあらゆる例、又は例示的な言語（例えば、「など」）の使用は、単に本発明をよりよく明らかにすることを意図しており、他の方法で特許請求される本発明の範囲を限定するものではない。本明細書のいかなる文言も、本発明の実施に不可欠な特許請求されていない要素を示すものとして解釈されるべきではない。

【0213】

本明細書に開示される本発明の代替的な要素又は実施形態のグループ化は、限定として解釈されるべきではない。各グループメンバーは、個別に、又はグループの他のメンバー若しくは本明細書に見られる他の要素との任意の組み合わせで参照及び特許請求することができる。グループの1つ以上のメンバーは、利便性及び／又は特許性の理由により、グループに含まれ得るか、又はグループから削除され得ることが予想される。そのような包含又は削除が生じる場合、本明細書は、修正されたグループを含み、したがって、添付の特許請求の範囲で使用されるすべてのマークッシュグループの明細書記載を満たすとみなされる。

【0214】

本発明を実施するための本願発明者らに知られている最良の様式を含む、本発明の特定の実施形態を本明細書に記載する。当然ながら、前述の説明を読めば、これらの記載された実施形態の変形は当業者には明らかになるであろう。本願発明者は、当業者が適宜そのような変形を用いることを期待しており、本願発明者らは、本発明が本明細書に具体的に記載されている以外の方法で実施されることを意図している。したがって、本発明は、適用法によって許容されるように、本明細書に添付の特許請求の範囲に列举された主題のすべての修正及び等価物を含む。さらに、本明細書に特に指示がない限り、又は文脈と明らかに矛盾しない限り、そのすべての可能な変形における上述の要素の任意の組み合わせが本発明に包含される。

【0215】

さらに、本明細書全体を通して、特許、印刷出版物、学術論文及び他の文書（本明細書

の参照資料)が多数参照されている。参照資料の各々は、参照される教示のためにそれら全体が参照により本明細書に個別に組み込まれる。

【0216】

最後に、本明細書に開示される本発明の実施形態は、本発明の原理を例示するものであることを理解されたい。使用することができる他の修正は、本発明の範囲内である。したがって、限定ではないが例として、本明細書の教示に従って本発明の代替構成を利用することができる。したがって、本発明は、正確に示され、説明されたものに限定されない。

【0217】

本明細書に示される詳細は、例としてのものであり、本発明の好ましい実施形態の例示的な説明のためのものにすぎず、本発明の各種実施形態の原理及び概念的態様の最も有用で容易に理解される説明であると考えられるものを提供するために提示される。これに関連して、本発明の基本的な理解のために必要なものよりも詳細に本発明の構造的詳細を示す試みはなされておらず、図面及び／又は実施例を用いた説明は、本発明のいくつかの形態が実際にどのように具現化され得るかを当業者に明らかにする。

【0218】

本開示で使用される定義及び説明は、以下の実施例において明確及び明白に修正されない限り、又は意味の適用によりいかなる構成も無意味又は本質的に無意味となる場合を除いて、将来のあらゆる構成を制御することを意味及び意図している。用語の構成によってそれが無意味又は本質的に無意味となる場合、この定義は、Webster's Dictionary, 3rd Edition又はOxford Dictionary of Biochemistry and Molecular Biology (Ed. Anthony Smith, Oxford University Press, Oxford, 2004)などの当業者に知られている辞書から解釈されるべきである。

10

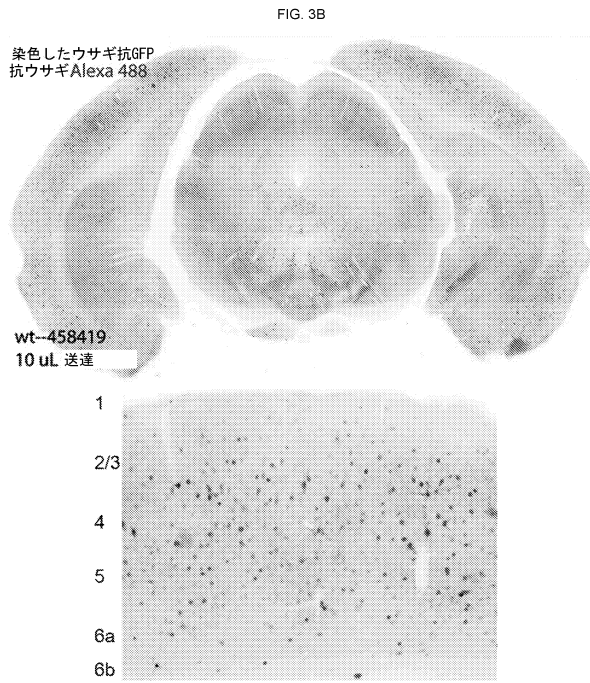
20

30

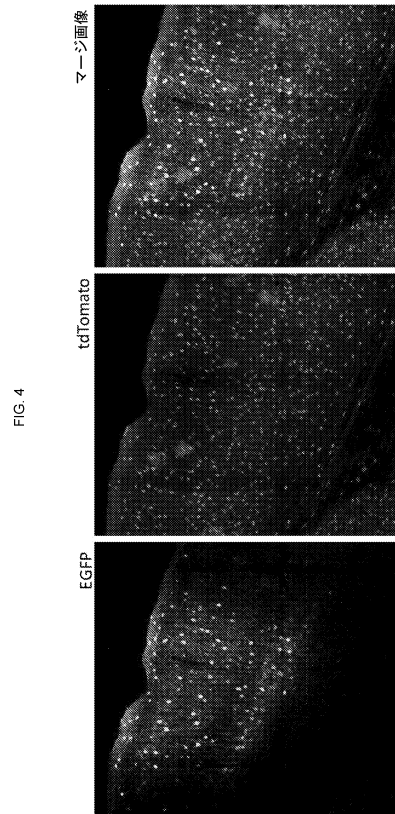
40

50

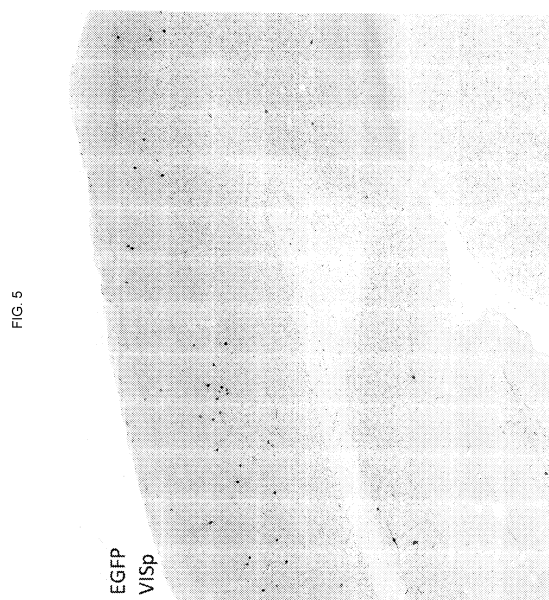
【図 3 B】



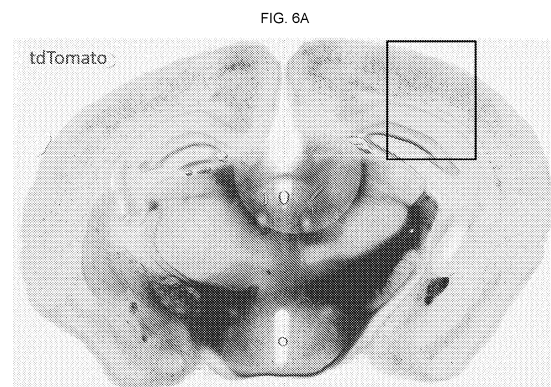
【図 4】



【図 5】



【図 6 A】



10

20

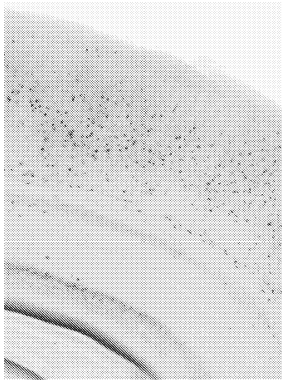
30

40

50

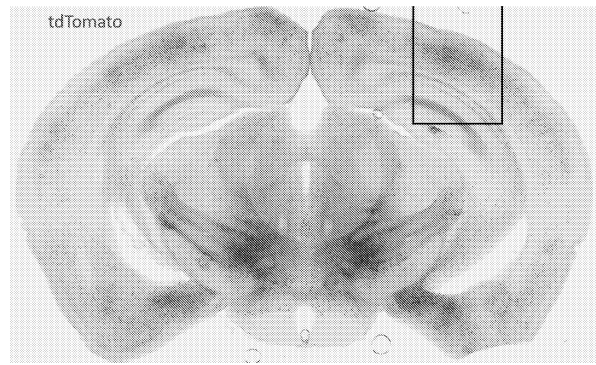
【図 6 B】

FIG. 6B



【図 7 A】

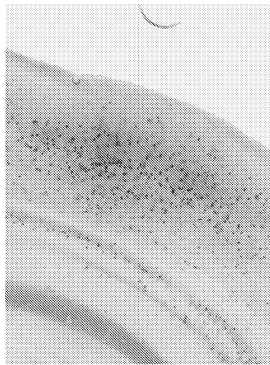
FIG. 7A



10

【図 7 B】

FIG. 7B



【図 8 A】



FIG. 8A

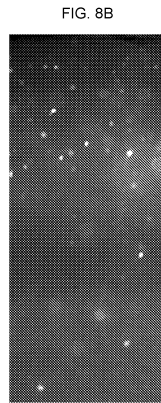
20

30

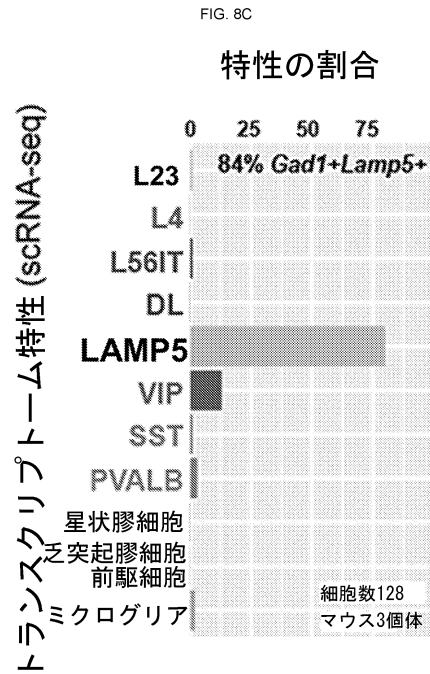
40

50

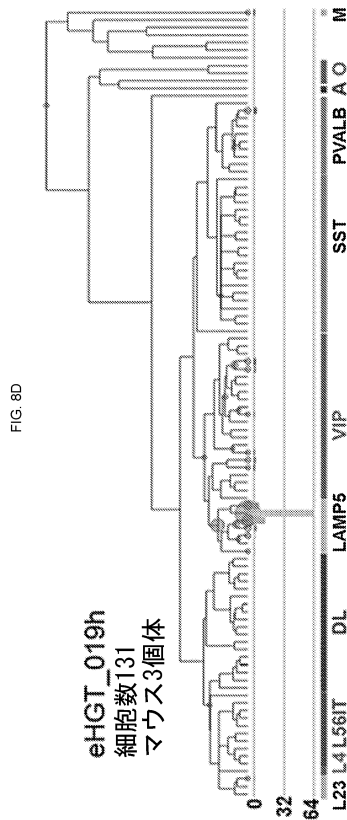
【図 8 B】



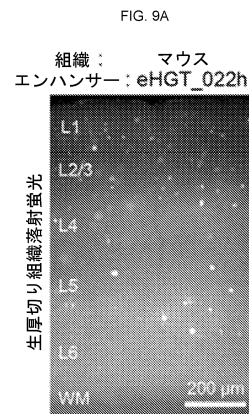
【図 8 C】



【図 8 D】



【図 9 A】



10

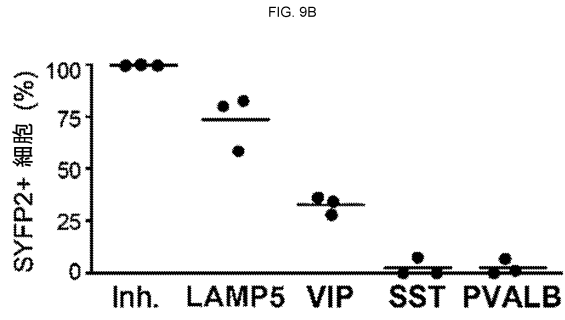
20

30

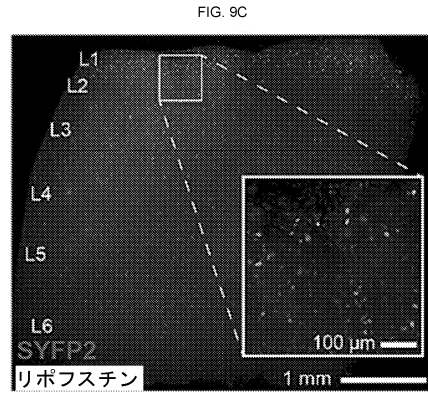
40

50

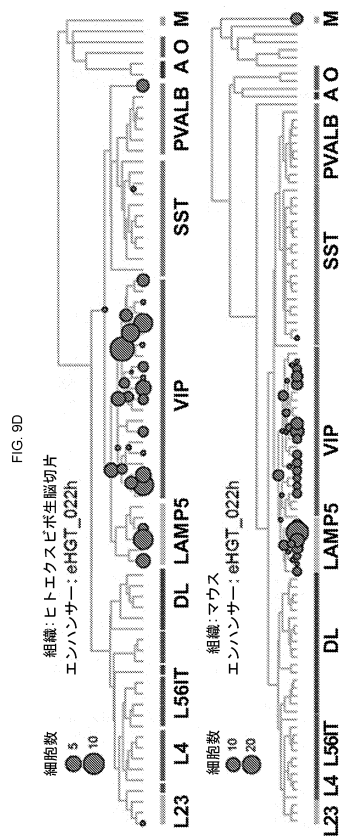
【図 9 B】



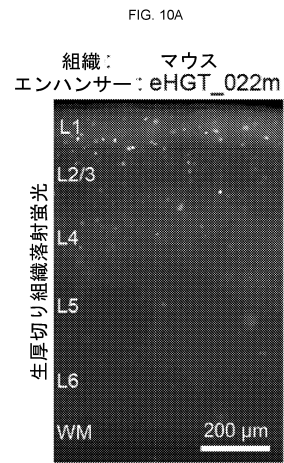
【図 9 C】



【図 9 D】



【図 10 A】



10

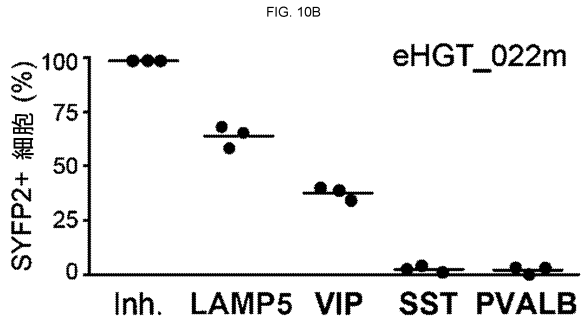
20

30

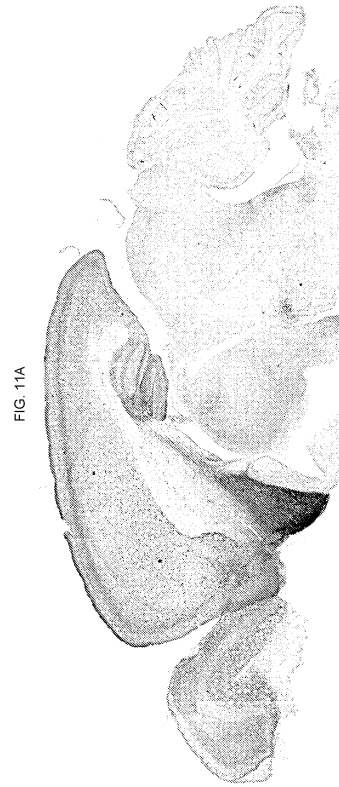
40

50

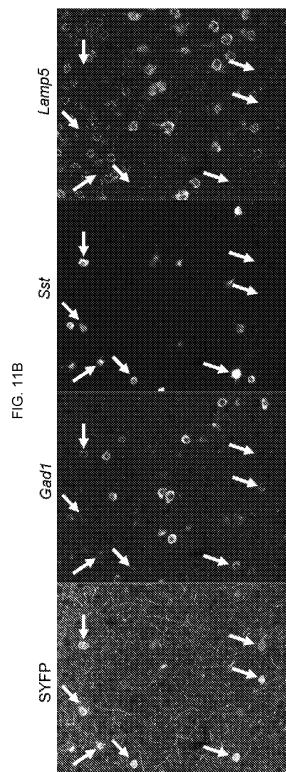
【図 1 0 B】



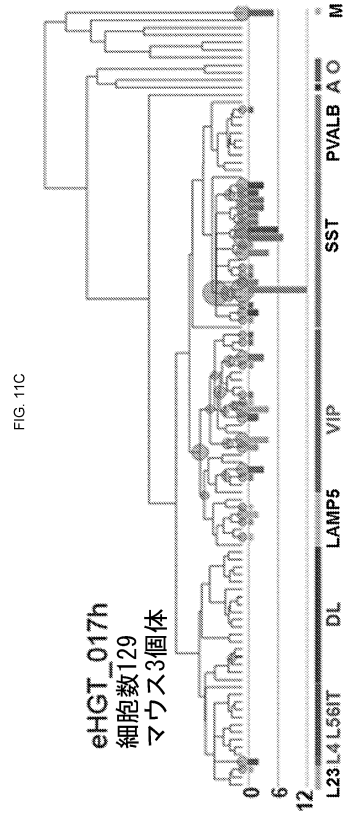
【図 1 1 A】



【図 1 1 B】



【図 1 1 C】



10

20

30

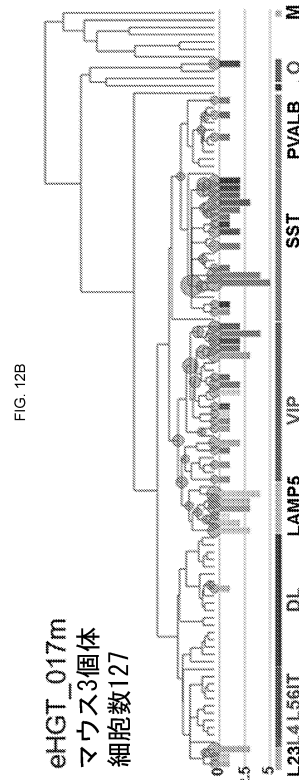
40

50

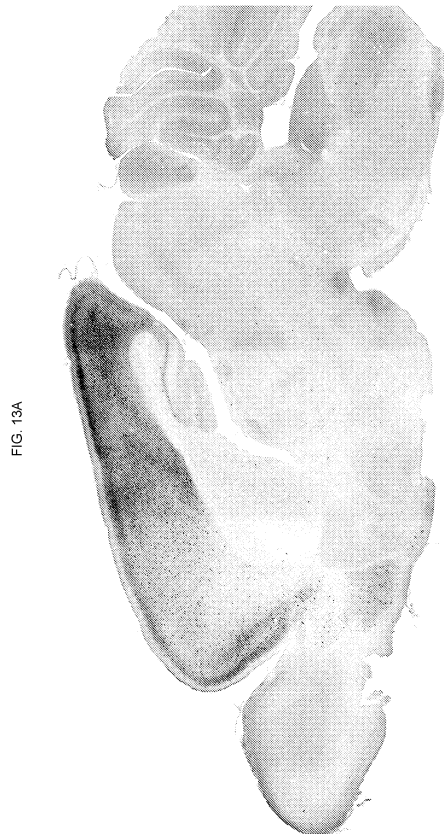
【図 1 2 A】



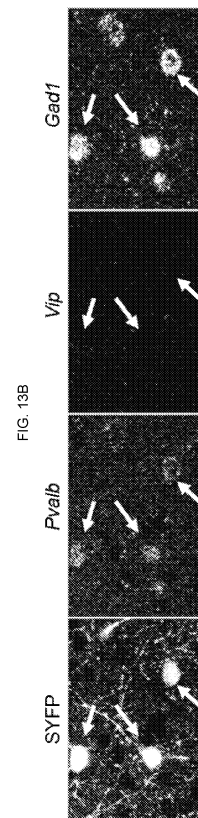
【図 1 2 B】



【図 1 3 A】



【図 1 3 B】



10

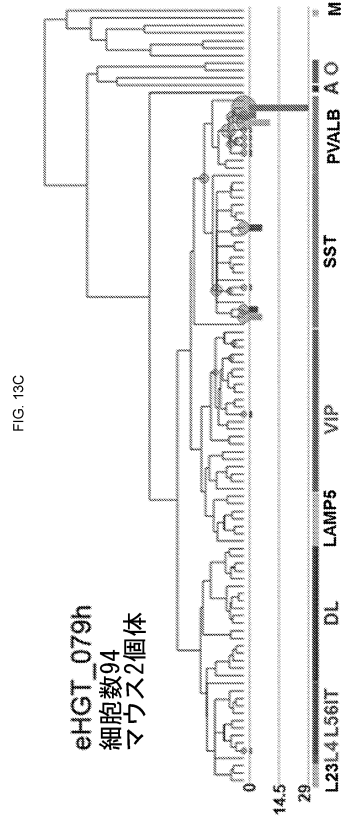
20

30

40

50

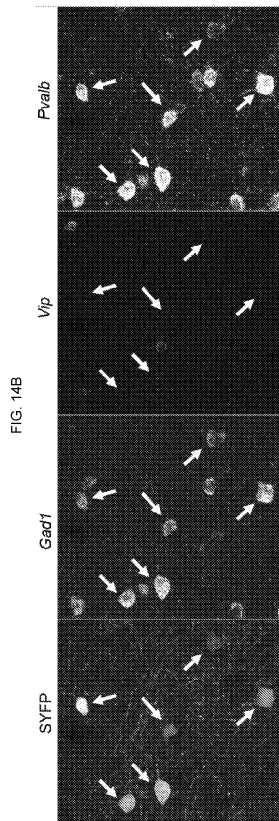
【図 1 3 C】



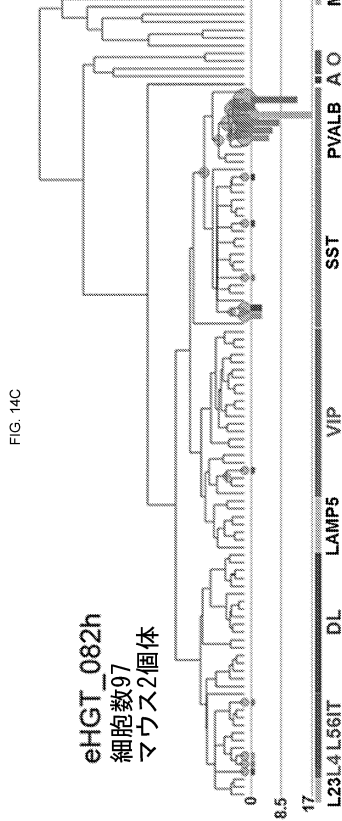
【図 1 4 A】



【図 1 4 B】



【図 1 4 C】



10

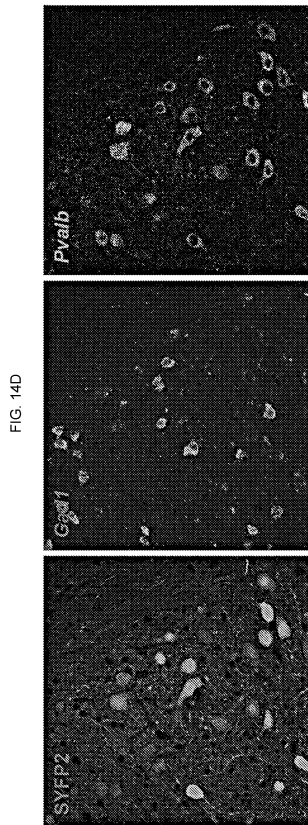
20

30

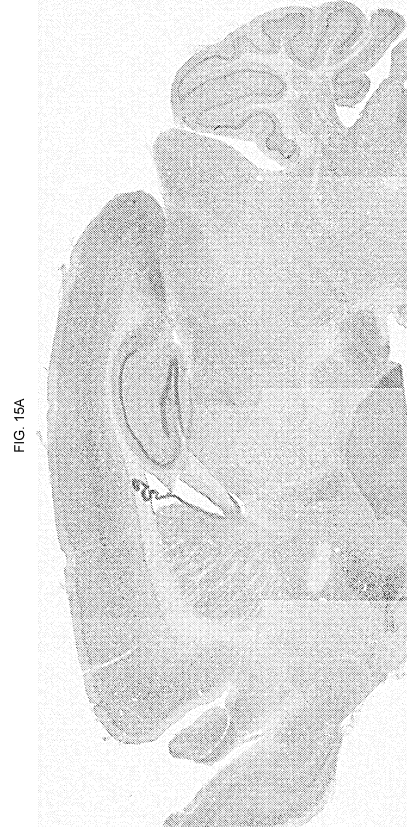
40

50

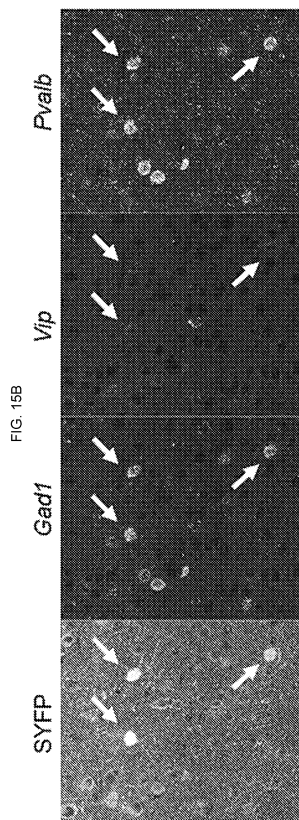
【図 14 D】



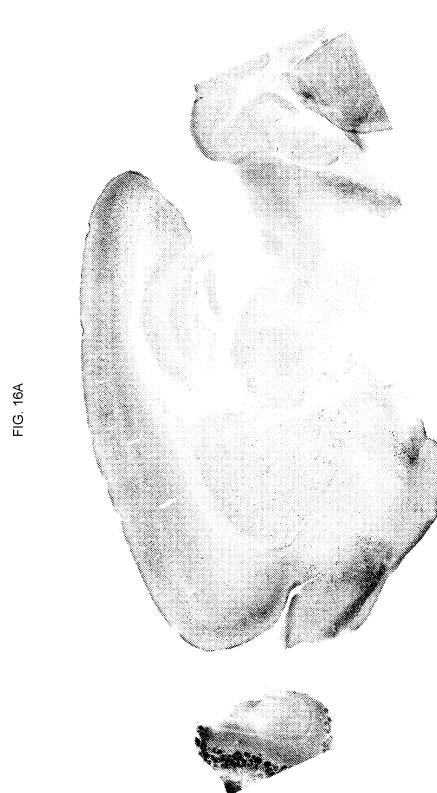
【図 15 A】



【図 15 B】



【図 16 A】



10

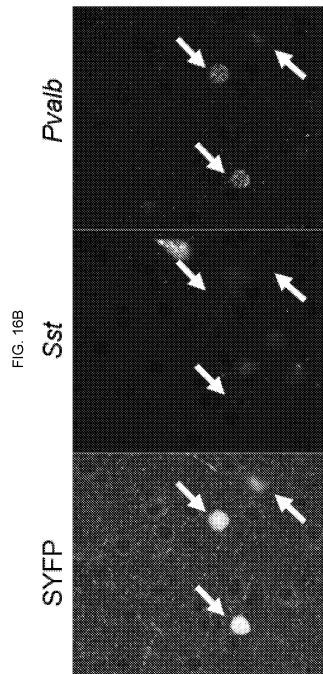
20

30

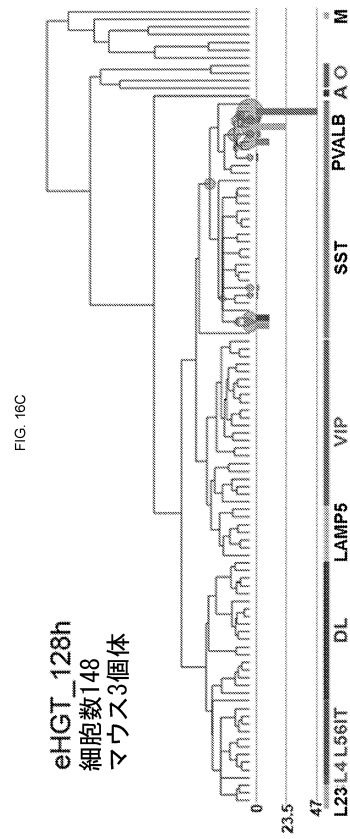
40

50

【図 16 B】



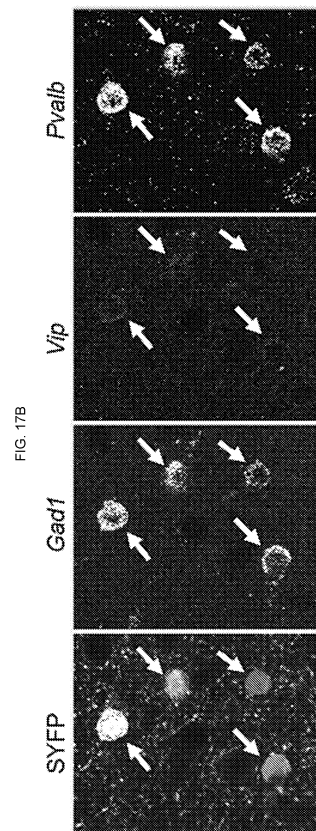
【図 16 C】



【図 17 A】



【図 17 B】



10

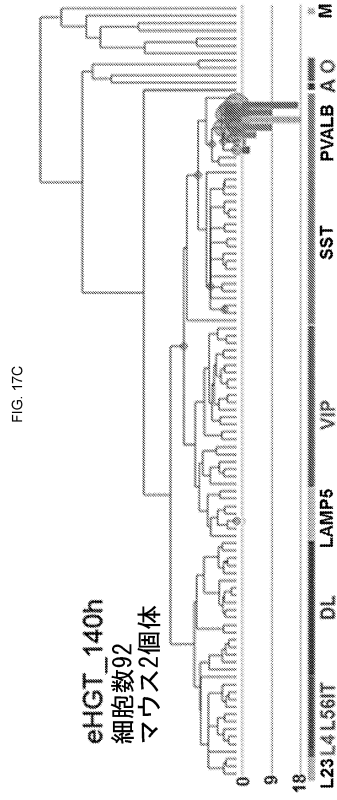
20

30

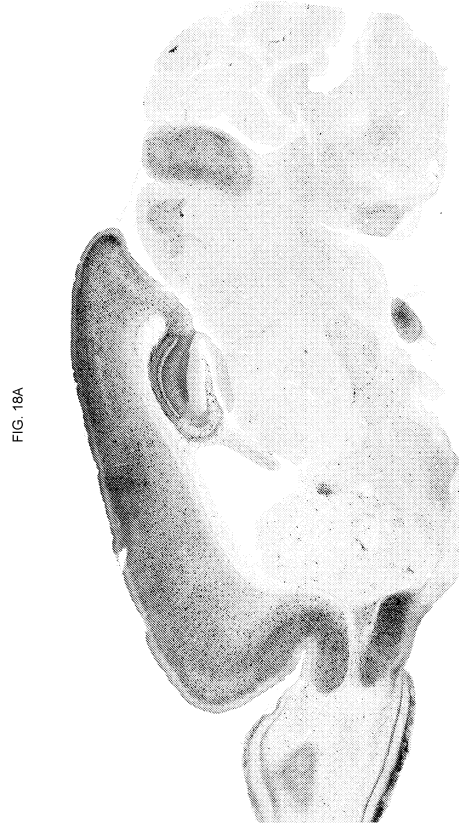
40

50

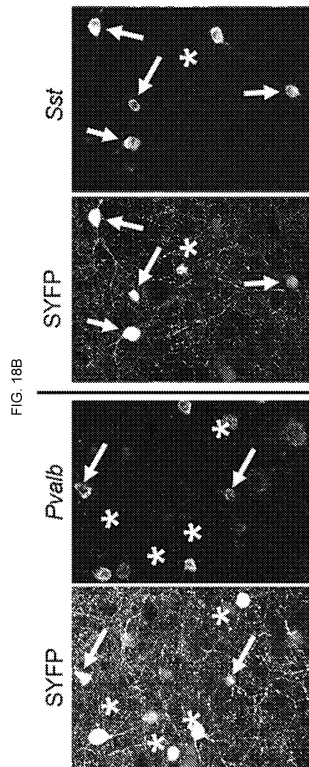
【図 17 C】



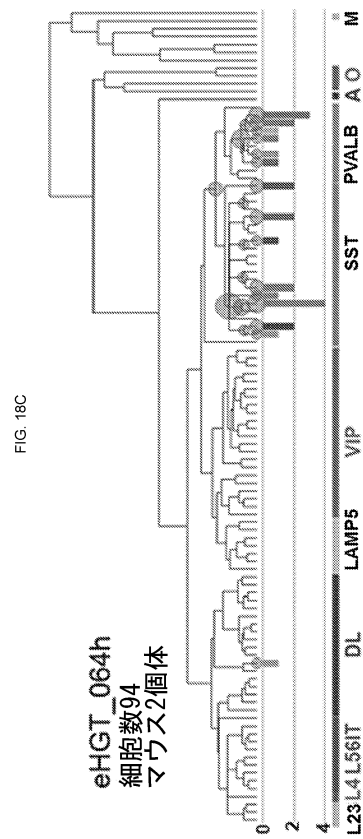
【図 18 A】



【図 18 B】



【図 18 C】



10

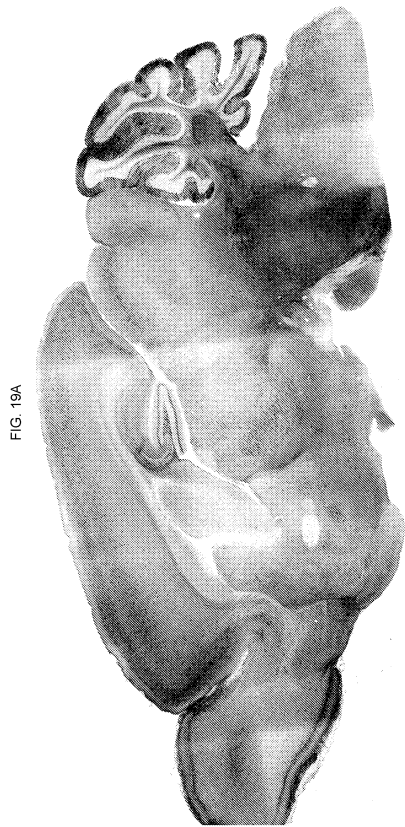
20

30

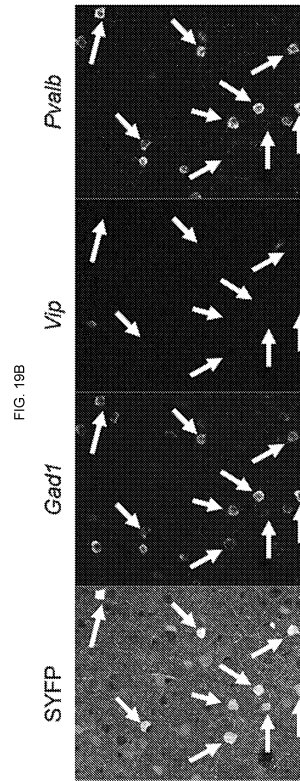
40

50

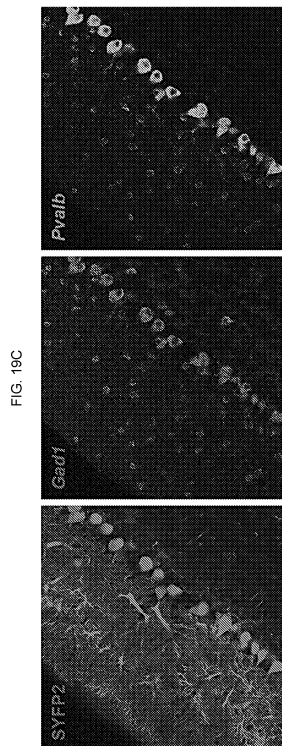
【図 19 A】



【図 19 B】



【図 19 C】



【図 20】



10

20

30

40

50

【図 2 1 A - 1】

FIG. 21A

ベクター名 (プラスミドID)	エンハンサー名 (エンハンサーID)	起源種	GABA作動性	Lamp5	Vip	Sst	Pvalb	L4 IT	L5 IT	検証方法
AIPI146 (VA130.0)	Grik1_ennGad2-1- (eAI12.0)	M	S ^A							TG
AIPI113 (VA130.1)	Grik1_ennGad2-1- (eAI12.0)	M	S ^A							TG
AIPI147 (VA131.0)	Grik1_ennGad2-2- (eAI13.0)	M	S ^A							TG
AIp989 (VA111.0)	mscRE5 (eAI4.0)	M	S ⁺							T
AIPI013 (VA112.0)	mscRE5 (eAI4.0)	M	S ⁺							T
AIPI012 (VA114.0)	mscRE8 (eAI5.0)	M	S ⁺							T
CN1525 (VA115.0)	eHGT_079h (eAI115.0)	H	S [~]			S [~]				T, R, I
CN1528 (VA116.0)	eHGT_082h (eAI116.0)	H	S [~]			S [~]				T, R, I
CN1532 (VA117.0)	eHGT_086h (eAI117.0)	H	S ⁺			S ⁺				T, R, I
CN1621 (VA119.0)	eHGT_128h (eAI119.0)	H	S [~]				S [~]			T, R, I
CN1633 (VA120.0)	eHGT_140h (eAI120.0)	H	S ⁺			S ⁺				T, R, I
CN1259 (VA104.0)	eHGT_023h (eAI104.0)	H	S ⁺			S ⁺	S ⁺		S ⁺	T, I
CN2045 (VA101.0)	eHGT_359h (eAI101.0)	H	S ⁺	A ⁺			S ⁺			T
CN1408 (VA110.0)	eHGT_064h (eAI110.0)	H	S ⁺			S ⁺				T, R, I
CN1258 (VA103.0)	eHGT_022h (eAI103.0)	H	S [~]	A [~]		A [~]				T, R, I
CN1279 (VA102.0)	eHGT_022m (eAI102.0)	M	S ⁺	A ⁺		A ⁺				T, R, I

【図 2 1 B - 1】

FIG. 21B

ベクター名 (プラスミドID)	エンハンサー名 (エンハンサーID)	起源種	GABA作動性	Lamp5	Vip	Sst	Pvalb	L4 IT	L5 IT	検証方法
AIPI146 (VA130.0)	Grik1_ennGad2-1- (eAI12.0)	M	S ^A							TG
AIPI113 (VA130.1)	Grik1_ennGad2-1- (eAI12.0)	M	S ^A							TG
AIPI147 (VA131.0)	Grik1_ennGad2-2- (eAI13.0)	M	S ^A							TG
AIp989 (VA111.0)	mscRE5 (eAI4.0)	M	S ⁺							T
AIPI013 (VA112.0)	mscRE5 (eAI4.0)	M	S ⁺							T
AIPI012 (VA114.0)	mscRE8 (eAI5.0)	M	S ⁺							T
CN1525 (VA115.0)	eHGT_079h (eAI115.0)	H	S [~]				S [~]			T, R, I
CN1528 (VA116.0)	eHGT_082h (eAI116.0)	H	S [~]				S [~]			T, R, I
CN1532 (VA117.0)	eHGT_086h (eAI117.0)	H	S ⁺				S ⁺			T, R, I
CN1621 (VA119.0)	eHGT_128h (eAI119.0)	H	S [~]				S [~]			T, R, I
CN1633 (VA120.0)	eHGT_140h (eAI120.0)	H	S ⁺				S ⁺			T, R, I
CN1259 (VA104.0)	eHGT_023h (eAI104.0)	H	S ⁺				S ⁺	S ⁺	S ⁺	T, I
CN2045 (VA101.0)	eHGT_359h (eAI101.0)	H	S ⁺	A ⁺			S ⁺			T
CN1408 (VA110.0)	eHGT_064h (eAI110.0)	H	S ⁺			S ⁺				T, R, I
CN1258 (VA103.0)	eHGT_022h (eAI103.0)	H	S [~]	A [~]		A [~]				T, R, I
CN1279 (VA102.0)	eHGT_022m (eAI102.0)	M	S ⁺	A ⁺		A ⁺				T, R, I

【図 2 1 A - 2】

FIG. 21A 続き

配列	配列名	ITR間の配列長 (bp)	エンハンサーID 及び プロモーター	産物クラス	一次産物	他の構成成分
RAAV_hsa2-eHGT_140h- minRho-SYFP2-WPRE3- BGHpA	CN1633 (VA120.0)	2011	eHGT_140h (eAI120.0) minRho	フルオロフォア	SYFP2	hsa2 WPRE3 BGHpA
scAAV_eHGT_023h- minBGlobin-SYFP2-WPRE3- BGHpA	CN1259 (VA104.0)	1956	eHGT_023h (eAI104.0) minBGlobin	フルオロフォア	SYFP2	WPRE3 BGHpA
RAAV_3xSP10ins- WPRES3-BGHPA	CN2045	2073	eHGT_359h minRho	フルオロフォア	SYFP2	3xSP10ins WPRES3 BGHPA
scAAV_eHGT_019h- minBGlobin-SYFP2-WPRE3- BGHpA	CN1255 (VA101.0)	1903	eHGT_019h (eAI101.0) minBGlobin	フルオロフォア	SYFP2	WPRES3 BGHPA
RAAV_eHGT_084h- minBGlobin-SYFP2-WPRE3- BGHpA	CN1408 (VA110.0)	1951	eHGT_084h (eAI110.0) minBGlobin	フルオロフォア	SYFP2	WPRES3 BGHPA
scAAV_eHGT_022h- minBGlobin-SYFP2-WPRE3- BGHpA	CN1258 (VA103.0)	1743	eHGT_022h (eAI103.0) minBGlobin	フルオロフォア	SYFP2	WPRES3 BGHPA
scAAV_eHGT_022m- minBGlobin-SYFP2-WPRE3- BGHpA	CN1279 (VA102.0)	1708	eHGT_022m (eAI102.0) minBGlobin	フルオロフォア	SYFP2	WPRES3 BGHPA
scAAV_eHGT_017h- minBGlobin-SYFP2-WPRE3- BGHpA	CN1253 (VA100.0)	1751	eHGT_017h (eAI100.0) minBGlobin	フルオロフォア	SYFP2	WPRES3 BGHPA
scAAV_eHGT_017m- minBGlobin-SYFP2-WPRE3- BGHpA	CN1274	1635	eHGT_017m minBGlobin	フルオロフォア	SYFP2	WPRES3 BGHPA

【図 2 1 B - 2】

FIG. 21B 続き

ベクター名 (プラスミドID)	エンハンサー名 (エンハンサーID)	起源種	GABA作動性	Lamp5	Vip	Sst	Pvalb	L4 IT	L5 IT	検証方法
CN1253 (VA100.0)	eHGT_017h (eAI100.0)	H	S ⁺	A ⁺	A ⁺	A ⁺				T, R, I
CN1274	eHGT_017m	M	S ⁺	A ⁺	A ⁺	A ⁺				T, R, I

【図 2 2 - 1】

FIG. 22

エンハンサー-eAi12.0 (MGT_E31, Grik1_enhGad2-1) スクレオチド配列 1 (923 bp):

CTAGGACACTGATTACACACCTTTGGAGTTTTCTCACCACCTCACATTTTCATCCAGAAAAAAA
AAAAATCCTGCAGTGCCTAAGCATTTCTCAAGGTATTGGATCTCCCTGAGACGTGTCTCTTCAC
AGGTGACCTGATGCAAGACCTCGCTTGGTGGCTTGCCAAATCTGGTGGCTTTGCCAAATC
CCAGTCTGCAAAAGCTATTCTGCTCTAACATTTCTGCTTGAAGTACAAAAGAACTGAAAGT
TCATTTCCCAGAGGGTGGGGGGAACCTGGAGCTCTGTCTAAACCTGGATTTTATTGGGTGA
CGCTTCAAAAGCACTCACTTAGCATTTCTGCTAACAGAGCTGAACGTTTCAGCCAAAATATTG
GAAAAGGAAATGCTCAGGCAGCATGAAAAGACAGAGGAGGCTGGCAAAGCAGGGAAGCC
AAGCCAAAGGGTGACAAAAATCGAAGGGGAATGTTCCAGAAAAAGGCATGAAAAGGAACTG
TTTCAAGCACAGCGGTTAGAGCCTTATCCACAGACACATCCACATCTTGAAAAAAGTAGT
CGTTGGAGTTAAGAGTGAGTGTATTCTCTGATATACTCACTCACAGTCTTATGCCAGTGCA
TCACAGATTTTGGCAGCCCTTCTGAACATGATAGGCTCATCCACACATCGGCAGTTAGCA
ATTGATGSCAGGAATCTGATGAGCTTGGACCTCGAAACCCACGGTGGGGATCCTGTGAAT
ATTTTATCTCCCTCAGTTTCAGGGGGCTGAGAAATAAACAGCTTTAGTGTCCACACAGCGAAC
CACTATATATCTGAGAGATATTCTTATTGAGCATAGTTGTCACTCGAAACATAAGTCTGG
GTGATTTTATAGGTTCTACGACGTGGCTTTGAGAATGTACTTATCTGTCTCCCACCAGGTTTC
CACGTG (配列番号 1)

エンハンサー-eAi12.0 (MGT_E31, Grik1_enhGad2-1) スクレオチド配列 2 (930 bp):

ACGCGTCACTCATTCACACCTTTGGAGTTTTCTCACCACCTCACATTTTCATCCAGAAAAAAA
AAAAATCCTGCAGTGCCTAACATTTCTCAAGGTATTGGATCTCCCTGAGACGTGTCTCTTCA
CAGGTGACCTGATGCAAGACCTCGCTTGGTGGCTTGCCAAATCTGGTGGCTTTGCCAAAT
CCGAGTCTGCAAGCATTTCTGTCTTAACATTTCTGCTTGGAGTACAAAGAAACTGAAAG
TTGATTTCCCGCAAGGGTGGGGGGAACCTGGAGCTCTGTCTAAACCTGGATTTTATTGGGTG
ACGCTTCAAAGCACTCACTTAGCATTTCTGCTAACAGAGCTGAACGTTTCAGCCAAAATATTG
GAAAAGGAAATGCTCAGGCAGCATGAAAAGACAGAGGAGGCTGGCAAAGCAGGGAAGCC
AAGCCAAAGGGTGACAAAAATCGAAGGGGAATGTTCCAGAAAAAGGCATGAAAAGGAACTG
TTTCAAGCACAGCGGTTAGAGCCTTATCCACAGACACATCCACATCTTGAAAAAAGTAGT
CGTTGGAGTTAAGAGTGAGTGTATTCTCTGATATACTCACTCACAGTCTTATGCCAGTGCA
TCACAGATTTTGGCAGCCCTTCTGAACATGATAGGCTCATCCCAACATCGGCAGTTAGCA
ATTGATGGCAGGAATCTGATGAGCTTGGACCTCGAAACCCACGGTGGGGATCCTGTGAAT
ATTTTATCCCTCCAGTTTCAGGGGGCTGAGAAATAAACAGCTTTAGTGTCCACACAGCGAAC
CACTATATATCTGAGAGATATTCTTATTGAGCATAGTTGTCACTCGAAACATAAGTCTGG
GTGATTTTATAGGTTCTACGACGTGGCTTTGAGAATGTACTTATCTGTCTCCCACCAGGTTTC
CTTAAGGAGCTC (配列番号 42)

エンハンサー-eAi13.0 (MGT_E65, Grik1_enhGad2-2) スクレオチド配列 (945 bp):

CTAGGAGAGGAGGCAATATTTGGGAGTGTAAATAAAATAAGTAATTAATTAATAAAAAATAGAT
ACTATAAAACAAACTAAGCCAAACAAACCTGAACTACAAAGGCTAAGGGTGTGTGCTTTG
GAAGAGCTAACCAAGAAAGTAACTTTCAAAGGTTTTGAAAGTAGAAGGCAAGCGCCTTTG
AGACGCCAGGGGTAATGGCGAGGAGTAATGAATTTTGGAAACAGCATGCTTCAATAGA
GTTGTATCAAAATCAGGAGTGAGAGAGAGATGTTTCTATTATGTGGAGGGAGGAATAAT
GGAAGAGAGATTTTAAACCTGTAATTAGGAACCTGGAATTGATACAAAGCAGAATTGGGAGA
ATCGATTGATGTGAATTAAACACAGCAGTGATGAGTCCCACTGCTGGCGGGGATGGGATT
GGCAGGCCTTGGGCTTTTGGCTGTCTACAAAGCAGGCAGAGTGGTACCGCCAGATCAGT

【図 2 2 - 3】

FIG. 22 続き

エンハンサー-eHGT_082h スクレオチド配列 (699 bp):

CGTTTGGCCGGCAGGAGCAGCCTGATTTTGTGACTCGTTCAGAAAGGAGGTGCGAGCTGG
AAGGTTGTGTTTATTAAAGCCCAAGTGACTGGAAGGTAATGCAAGGTGTGGTCAGGAAATGT
AGCTGCTTGCACCTCTCAGTAGGCACAGGGCCAAAGTCAGCCGACTTGCAGATGTGAATGC
CGGTTCTCCCAACCCAGAGGTTTGTGAGTTTCTCAGCAGCTGCAAGCTGAGCAGAAATGCTGC
AGTCAAGGTTGACACCAATGCGAACTGGAGCCATGTCTCAAGTGCAATGCCAATCAAACCAAC
TTTAAACCTTGCCTGTTTGTGGCTGCTGACCTAGAGAGGAATTTGTTATGTGGTCAAGTGC
CTGTCTCACTTAAGCCAGACTCCAGTGCAAAAAAAAATCCTGTCAGATGCGCCTCTTCTT
CTCTGCTCACTCTCCCTCTCTGCGCTCCGCTTCTCCCTTTACTCTTACTGTAGTTGGGCT
GGGTTCTCTGGCTGAAAGTGGAATTTCCCTCTGTCTCCGTGTGTTTGTCTGCTCTGTTTGC
TCTTCTTCCAGGGGCCCTTGGTAAAGAAAGAGCTGCTGACAGGGTAGAGTGGAAGTGGGG
AAGTAGCCACAGACTGGGAGTGATGTAGGTTGTGGTCAATGATGTAGGTTGCTGTCA
CCAGGACACTCAAATCAGCTGTGACCAGAG (配列番号 6)

エンハンサー-eHGT_086h スクレオチド配列 (355 bp):

TCCCTCTGCTCCTTGGCCGAGCCATCCTCTGTACCTTCACTGTTTCCACTAGGTTATTGA
GGCCTTTTGGTCAATGAGCTCCTGCCACCAATCAGTGCCTGAGGCTGCTGCATAACCAATCT
CCTTCTTGTATTAGAGCATCTTAATTATGCTCCAGGAATTTGCTTAAACGATTAACTCATCT
GGAGGACAGATTTGAAGCTGTGCTAGCTGAGGGATCTGCTCTGAGTGTCCCCGGGGAGA
TTCTGTGTGACAAACCGCCTGTTGGGCTTGTGCCAAGGCCTTGGGTGCTCGGAGACTCGGA
CACTGGCTGGAAGCTCTACGACCCCCGAGGCTTCTCTTGTGCTCCTCTG (配列番号 7)

エンハンサー-eHGT_128h スクレオチド配列 (428 bp):

CTAGTATCATGAGGAGGATCTCAAAGCAGGGGAAGGCCAGCTGAGGGACCCCTGAG
AGGAGATCAGGGGATAAATACTTTGCAACAGAAATCCCATGGGAAACATGACAAAAATTAGT
AACAGGAATGGAGCCTCCCTCAGAGGATACATGAATCGTTGAGTTGAAAAATACCCACAAGG
TCATCAAAATCCAGCTGCCACCAACTGCCTGAATATTTTCAACAAAAATTTTGAACAAGCAGTC
CTCCAGCCTCTCTCAGCTGCATCCAGCAGCTCAGTGCTCCACCTGACAGCCTCTTCTGATA
GCSTGAAGGCTCAGAAAGGCCCTGTGGGGCCAGCAGATCCTGGGGCAGGCCTCTAGTG
GGCAGAGGGCAGCATCTGGGGTCTGGATCTAACACACTCCTCCATCCAGGTGGTATATT
TATAG (配列番号 8)

エンハンサー-eHGT_140h スクレオチド配列 (304 bp):

TGTGTGTGAAGATTAAAGCCCTTTCTTGCTCTATGATTTTGAAGCTAGAAAAAGACACACTCC
CAAGAAATTAGATAAAGGGAACAAATGACTTTGAAGTGATCTTTCTTAAATAACATCTGAAGTA
ATGACCGCATGAGCCAGCTGATGGGTTTTTAAATGGATACGTTTCTACAGCCTGCTGCTT
GATGGCAGAGGCAATATATATGGAGTGATATATACATATCCTGTAGGCAGGAGACTGTT
GGGCGATTGGGGGACTTAGAGAGGTGAAGTGGCAGGCTTGGCACAGGAATTAACAGCA
(配列番号 9)

エンハンサー-eHGT_023h スクレオチド配列 (629 bp):

CCCTAAGCTGAGCTGAGAGCTTTTAGTTATAAATGGCTTCTGTGCTTAGCAATCTGCTCTTT
TTATTTCCCGTGTGAGACTTTCCCTAGCTCTGGCCCTATGCTGCACTAGAAAAGATTAGCAAG
GGGAGAGGAAGCAGCCTTCCCTACATACTGGCCCTCTGTGAAAGGGAGCAGCTGCTTGG
TGGAAAAAGACATTTCCCTCCATGCATCCCTCTCCTTCTGCTCTGGGGTTGCAGCTTGA

【図 2 2 - 2】

FIG. 22 続き

TGCCAGCAGTGGTATAGTGTGCCAAGTCAAAAGAAATGTGACTGAGATAGGATCCACCAATC
TGAGCAATGGCTCCAGCCTCCTCTCCAGCCTTCCAAGAAACCCCATGAGTAATCTCCTAAA
ACCCCTTTTGTCTTTCTCCGCTCTTATCTTTGAAACATCGTTTTTCCAGTAGAAGCTGCATGT
GATATATTTGGACATGAAGTAGTGATTGTTTTCTCACTAAATCATCTAGAGCCAAATGAAAG
CGGGTGTTATTGAAAAGAAATAAATTTTAAACATCAAAATAAATATATAAATATATAGTTTG
AGGGGAGAAACATTAAGATAATCCTGCCATTTATCACACATATGAAACTGGACTAGAAATGA
TTCTGTTCATCTGCATTTTATTTCGGCATAAGATGAATCCTTCTATATATAATGTGGCTAAC
TTCAGGAAATCACCACGTG (配列番号 2)

エンハンサー-eAi4.0 (MGT_E5, mscRE5) スクレオチド配列 (501 bp):

AGTTTTATTCTTTTCCCTCATTTTGATCCAGCTTCAGTTTGAAGCATGGAATGTCATGCTTTCT
GTGGATGGCAGAAGATGCAACTCTGTGACAGTGTGCTCCTTATTAAATCCAAACATTTCCAC
ATTGCTGTGCTGAGTGCATACATGGGCTTGGCATATGAGCTGTTTACACATTGAAACCCAG
TTCTGAAAGCTAGCAAAGTGACAGGTGCACATCCAGAAGGATATGCAGTAATTAATTTTTTG
TGCAATACCTTTTGTGTTTTTCCACAAATTCCTCCCTAACGTCGTACATCAAGCTACACCA
CCCAAGTAATTTGCTATTATGCCTTGCCTCAGAAATCCTCACCTTTTTTGTGCTTGTGATTGAT
GTGAATCAGCATATTTGGAACAGCAGCAAAATACACCATTTTGTGCTTTTCCAGGCTCTTAGC
TCTTCCGTTTGCATTTTAAAGATTTTTCTTACATAAAAGTCAGGATATCAAAATATTTCATCC
AAGT (配列番号 3)

エンハンサー-eAi5.0 (MGT_E8, mscRE8) スクレオチド配列 (501 bp):

AGACACCTGGAGATTCAAGCTTACATGCAACAAAGGAAAGTACTTAAAAATCTAGCAA
GTTAACAAATAGCCATTTAATCCCTTGTACGATCAATTTCCCTATTACATCTAAGATGCCAAAT
TTCAACTCATATAAATAAGAAATAAAGAGATTCTATTCTCAAGGCATCATAACTCTTCTC
TAGACCTTTGGTGATGTAATGAAGTCTCTGAGACTGTCTACTAGTGAAGATGATGTTACAC
TCCATTGTGTGAAATCTGGGCTCTACATTTCTGTGATTTATGATGCAAAATGCTAGCAGGCA
AGTGCAAGTGAAATCAATATGATTTTATTAGTATTCAGGCCAACAGGCTCCATCTGTACAAAT
ATTTCTCAAGATGATATTTAACAGAACTATAGAAACTAATGACTGCTCAGATATAAATGACA
CTTGATTTTAACTGAAAAGCAATCTTACACACCCAAAGAGTGCCAGTCTATTTCATTTCTAAC
GAA (配列番号 4)

エンハンサー-eHGT_079h スクレオチド配列 (602 bp):

AGGTGAATTAAGATACCCAGGATATGAAATTTTAAAGAGCATTCACTTTCCAGAGCTCTGCAAA
TGCACTACATAAGTAGTGAGTGCCTCTTTTAAATTTTGTACTCTAATTGACTCACTTCACTTCAIT
CTGCTGCACCTGAGCTTTGAAAGGACAGAAAACGAGCCTAGCAGCCAAAGATTTGTGGGTG
CGCTCGGAAAGCTATATCTCAGCTGACAGCCAGCAAGGAATGAGGACCTCAGTAGA
ATAACGCTGGAACTGAAATTTACCAATAGCAAGAGTGATTTGGAAGTGGGATTCATCTT
AGAATCTCCAGAAAAGGAATACAGCCTGCCTGCGACTTCTATTTCAATACTGTGGCACTCTA
AGCAGAGGACTCCACTGAACCAACCCGTACCCATAAACAGGAAGTCTTTTATGAGCAGCTGGT
ATTTATGGGAATTTGAAATTTTGACCTACACAGCTGTGAGATATAAATGGGTGCTGTTTTTA
AGCCACTAAAATTTTTTATTTTTTAAATTTATTTTAAATTTCCATAGGTTTTTTGGGGAACAGG
GGTATTTGGTTACATGAGTAAGTTCTTTAGTGGTATTGGTGAGATT (配列番号 5)

【図 2 2 - 4】

FIG. 22 続き

GTCAGAACCCAGGACCATTTAACTCCAACCTTTGAGGAAGAGACGACCCCTGGCCCCAGCC
ACGCGCTGTGAATCTTCTAGCTGAGTGACACAGTGACACTCAGCCTCAGTTTCTCTGTA
AACCAAAATGAAGATAAGAGAGCCGACGAGGATGAAATGGAATAACACACCCGTCGGGTGCC
TGGTACAGAGTGAGCCCCAGAACTGTTGACGGGGCTCCTTTGGCTGTCTGGCTTGACCC
CGGAGTGACTGTGCCCTCCAGTTCTCCGGGATGGGAGTGGATCCCTGTTGATGAGATACCA
ATTTATAAGAAACCGAGCCCGGAGCTATTAGAGGTGAGGTGATAAACCCAGGAGGCCGG
CTCCTTCATCCCGGTCTACACGA (配列番号 10)

エンハンサー-eHGT_359h スクレオチド配列 (485 bp):

TCACAGCTCCTTGGCTGAACTGGTACCCAGGATCAAGATGTCCCTCCCATGATTCTAATC
TCCAGGCCCTTACACCATAGTCACTTCCAAACTCTGGATTCTTAAACATTGCAGTTTGTCT
CCAAAAAAATTAAAAAAAAACCTCATCTGGGCATTAGAAGTCATCTTGAAGAGGCTGTC
CTATATCTCAGTGCAATTTCTACTTATCCACTCCGACTATACCTGCTTTTCATCAGATT
CACTGACCTAAATTTGTAAGACCTTCAAGTGAAGAGCCCTATTAAAAAGCCTTCACTCTTTT
TGACAGCCTCTTCTTCCCTCCCTCAAAATGATCCAGGTCAGAATGGCCCAATAAAAAATAGCTGG
GAAATTAACAAAGTCACTCAAGACTCTGCCAGGATAGAGATTTTAAGAAATTAGTGACAGA
CATATAGTCTTAGGAGTAGGGTGGGAGTGGGTTGCATGGCTTAGGGACATAGA (配列番号
11)

エンハンサー-eHGT_019h スクレオチド配列 (576 bp):

TCCATCCACAGTCTGTCACTTCTCCCTTGTACAGATTGGCTGCGCTCCCCACTTGAAATC
ACTATTAAACTGCAGAGATAAGTCCCGCTTAGGGCTGCACTCTCCACATAACCTGAA
GCCACTGCCATTTGTCAACACAGATCATTTCTTGAACCTGACAGCCAGCCTTGGAAAGCAG
GAGCATAGTCTATTTTCTCACCCTGCCGGAGCTTCAGAAAGAACTCAGCTCAAAATAGAC
GTTATTGAAGCAGGAGACACATGAGGAGGTTACACAGCTTCAATACCTCAACACTGGCCCT
CTCCTCGCCCTCCAACTCTATTGACTGTCATGAGAGCCACTGCTGAAGGCTTTGTAATCCAA
AACCATTAAAGTATTCATGGGGCTGGCAACCCACAAATAGAAAATGAAATGGATTGCTCCCTTT
CAAAATTAGTATAATGACATTATCTGGGAAATGATGATTTAAAAAATAGTTCAAAACATGGGTT
TGAATTTTCTCTACTGTTCTGCCCCAGGCTCCTCTCTGTTTTTACAATAGAGAAGAGGCC
TCTGTGTGCTGGAGACATTCCT (配列番号 12)

エンハンサー-eHGT_064h スクレオチド配列 (567 bp):

TTTCCCTAGCTGCTTTGACTAACCCCTCTTCTATTTAGATTATGCGGGCAAGTTGCATAC
CAGGTGCCCTCTGACTACTTGAATACTTTCCCTGTGATGTAAGAAGTGTTTTCAATTGGT
AAAGTTGTGGTATATAATTACAAATGAACTCTTGTGACTGTGCTCTTTTCAAAAAATTTCTC
CCTAGCAGAACGTAGTGAGTCACTACACAGCTGTTTTTCTGATTATGGAATTTTCTTTT
GACATGAAGGAAGTATCTCATTGACAGAACTGCGTTGTGAAGGAGTGCTAAGTATGATGATA
AATACAAAAATTTGGAATTTTTAGTTGCAAAATACAGTAAGAGTTTGAAGAAATTTTGGCATGA
CATTTAAGCTCAATACATTTTGCCTAAAAAATATTAGCCAAAGAACCCCTATCAACTTTGTTT
AATAAATCTGTATGGAGCTTAAAAATCATGCTGAGTTTGTACCCGATTTTCTTGCACGTGGT
AGCATTTTCCCTCTGAGTCACTCCTCATTTCTTCTTACTTTCTACATGACTAGGTTAAGATAA
CTCAT (配列番号 13)

【図 2 2 - 9】

FIG. 22 続き

T2A:
(GSG)EGRGSLLTGCDVEENPGP (配列番号 34)

E2A:
(GSG)QCTNYALLKLAGDVESNPGPP (配列番号 35)

F2A:
(GSG)VKQTLNFDLLKLAGDVESNPGP (配列番号 36)

例示的なプラスミドバックボーン 1 - 左 **ITR:**
GGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAAGGTCGCCCG
GACGCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGAGT
GGCCAACTCCATCACTAGGGGGTTCTGGAGGGGTGGAGTCTGA (配列番号 124)

例示的なプラスミドバックボーン 1 - 右 **ITR:**
CCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAAGGTCGCCCGA
CGCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGA (配列
番号 125)

例示的なプラスミドバックボーン 2 - 左 **ITR:**
CCTGCAAGGCAGCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAGCCCCGGGCG
TCGGGCGACCTTTGGTCGCGCGGCCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAATG
GCCAACTCCATCACTAGGGGGTTCT (配列番号 126)

例示的なプラスミドバックボーン 2 - 右 **ITR:**
AGGAAACCCCTAGTGAGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGG
CCGGCGACCAAGGTCGCCCGACGCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCCTCAGTGAGCGA
CGAGCGCGCAGCTGCCCTGCAGG (配列番号 127)

Plp: eBカシド:
MAADGYLPDWLEDNLSEGIREWALKPGAPQPKANQQHQDNARGLVLPGYKYLPGNGNLDK
GEPVNAADAAAEHDKAYDQQLKAGDNPYLYKNHADAEFERLKDTSFGGNLGRAVFAQAK
RLLEPLGLVEEAAKTPGKKRPVEQSPQEPDSSAGIGKSGAQPAKKRLNFGQTGDTESVDP
QPIGEPPAAPSGVGSGLTMASSGGGAPVADNNEGADGVSSSNWCHDSQWLGDRIITSTRT
WALPTYYNNHLYKQISNSTSGSSNDNAYFYGYSTPWGYFDNRFHCHFSRDPWQRLINNNWG
FRPKRLNFKLNIQKVEVDNNGVNKTIANNLSTVQVFTDSYQLPYVLGSAHEGCLPPFPADV
FMIPQYGYLTLDNGSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTGNNFQFSYEFENVFPHSSYAHQSOLD
RLMNPDIQDLYLXSKTINGSGGQNNQTLKFSVAGPSNMAVQGRNYIPGPSYRQORVSTVTQ
NNSEFAWPGASSWALNGRNSLMNPGPAMASHKEGEDRFFLSGSLIFGKQGTGRDNVADK
VMITNEEIKTTNPVATESYQVATNHQSDGLAVPFKAQAAQTGWQNGQILPGMWVQDRDVL
YLGQPIWAKIPIHTDGNFHSPLMGGFGMKHPPQILKNTVPADPPTAFNKDLNSFITQYST
QGVSVIEWELQKENSKRWNPEIQYTSNNYKSNNEFAVNTGVSSEPRPIGTRYLTRNL
(配列番号 37)

【図 2 2 - 1 1】

FIG. 22 続き

AAATACATTCAAATATGTATCCGCTCATGAGACAATAACCCCTGATAAATGCTTCAATAATATT
GAAAGAGGAAGAGTATGAGTATCAACATTTCCGCTGCGCCCTTATCCCTTTTTTGCGGCGA
TITTCGCTTCTCGTGTITTCGTCACCCAGAAAGCGTGGTGAAGATAAAGATGCTGAAGATCA
GTTGGGTGCACGAGTGGGTTACATCGAATGGATCTCAACAGCGGTAAGATCCTTGAAGAG
TITTCGCCCGGAAGAAGCTTTTCCAATGATGAGCAACTTTTAAAGTTCTGTGCGCGCG
GTATTTATCCCGTATTGACGCGCGGCGAAGAGCAACTCGCTCGCGCATACACTATTTCAAGA
ATGACTTGGTTGAGTACTACCAAGTACAGAGAAAGCATCTTACGGATGGCATGACAGTAAG
AGAAATATGCAAGTGCTGCCATAACCATGAGTGATAACACTGCGGCCAACTTACTTCTGACA
ACGATCGGAGGACCGAAGGAGCTAACCGCTTTTTGCAACAACATGGGGGATCATGTAAT
CGCCTTGATCGTTGGGAACCGGAGCTGAATGAAGCCATACCAAAACGACGAGCGTGACACC
ACGATGCTGTAGCAATGGCAACACGTTGCGCAAACTATTAACCTGGCGAATCACTTACTC
TAGCTTCCCGGCAACAATTAATAGACTGGATGGAAGCGGATAAAGTTGCAAGGACCACTTCT
CGCCTCGCGCCTTCCGGCTGGCTGGTTATTGCTGATAAATCTGGAGCGCGTGAGCGTGG
GTCTCGCGGTATCAATTGACGACTGGGGCCAGATGGTAAGCCCTCCCGTATCGTAGTTAT
CTACACGACGGGGAGCTCAGGCAACTATGGAATGAACGAATAAGACAGATGCTGAGATAGG
TGCCCTCACTGAATTAAGCATTTGTAACGTGTCAAGCAAGTTTACTCATATACTTTAGATTG
ATTTAAACCTTCATTTTTAATTTAAAGGATCTAGTGGAAGATCCTTTTTGATAATCTCATGA
CCAAAATCGCTTAACGTGAGTTTTCGTTCCACTGAGCGTCAAGCCCGTAGAAAAAGATCAAA
AGGATCTCTTGAGATCCTTTTTTTCGCGGTAATCTGCTGCTTGCAAAACAAAAAACCCAC
CGCTACCGAGCGGTGGTTGTTTGCCGGATCAAGAGCTACCAACTCTTTTTCCGAAGGTAAC
TGCTTTCAGCAGAGCGCAGATACCAAAATGCTTCTTCTAGTGTAAGCCGATGTTAGGCCAC
CACTTCAAGAACTCTGTAGCACCGCCTACATACCTCGCTTGCTAATCCTGTTACCACTGG
CTGCTGCCAGTGCGCGATAAGTCTGTCTTACCGGTTGGACTCAAGACATAGTTACCGG
ATAAGGCGCAGCGGTGCGGCTGAACCGGGGGTCTGTGCACACAGCCGAGCTTGAAGCGA
ACGACCTACACCGAAGTGAATACCTACAGCGTGAGCTATGAGAAAGCGCGCCAGCTTCCC
GAAGGGAGAAAGGCGGACAGGTATCCGCTAAGCGCGGAGGTCGGAACAGGAGAGAGCAGA
CGAGGGAGCTTCCAGGGGGGAACGCGCTGGTATCTTTATAGTCTCTGCGGTTTTCGCCACC
TCTGACTTGAGCGCTGATTTTTGTGATGCTCGTCAGGGGGGCGGAAGCCTATGAAAAAGC
CCAGCACTGCGGCCTTTTACGGTTCTGGCCTTTTGTGCGCCTTTTGTCTCACATGTTCTT
CTGCGGTTATCCCTGATGCTGTGATAAAGCTATTACCGCTTTTGAAGTGAAGTGAACCG
CTGCGCGCAGCGCAAGCAGCGGCGAGCGAGTCAAGTGAAGCGGAAGCGGGAAGAGCG
CCCAATGCAACACCGCCTCTCCCGCGCGTGTGGCGGATTCATTAATGACAGTGGCAGCA
CAGGTTTCCGACCTGGAAGAGCGGCGAGTGAAGCGCAACGCAATTAATGTGAGTTAGCTCAG
TCATTTAGGACCCCAAGGCTTGTGCTTCCGGCTCGTATGTTGTGGTAATGTTG
AGCGGATAACAATTTACACAGGAACAGCTATGACCATGATTACGCCAAGCTCTCGAGAT
CTAGAAAGCTTTCCCGGGGGGATCTGGGCGCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTG
AGGCGCGGGCGACCAAAAGGTCGCCCGACGCCCGGGCTTTGCCCGGCGCGCCTCAGTGAG
CGAGCGCGCGCAGAGAGGAGTGGCCAACTCCATCACTAGGGGTTCTGAGAGGGGT
GAGTCTGTA (配列番号 40)

【図 2 2 - 1 0】

FIG. 22 続き

AW9 VPiカシドタンパク質:

MAADGYLPDWLEDNLSEGIREWALKPGAPQPKANQQHQDNARGLVLPGYKYLPGNGNLDK
GEPVNAADAAAEHDKAYDQQLKAGDNPYLYKNHADAEFERLKDTSFGGNLGRAVFAQAK
RLLEPLGLVEEAAKTPGKKRPVEQSPQEPDSSAGIGKSGAQPAKKRLNFGQTGDTESVDP
QPIGEPPAAPSGVGSGLTMASSGGGAPVADNNEGADGVSSSSNWHCDSQLWGDRIITSTRT
WALPTYYNNHLYKQISNSTSGSSNDNAYFYGYSTPWGYFDNRFHCHFSRDPWQRLINNNWG
FRPKRLNFKLNIQKVEVDNNGVNKTIANNLSTVQVFTDSYQLPYVLGSAHEGCLPPFPADV
FMIPQYGYLTLDNGSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTGNNFQFSYEFENVFPHSSYAHQSOLD
RLMNPDIQDLYLXSKTINGSGGQNNQTLKFSVAGPSNMAVQGRNYIPGPSYRQORVSTVTQ
NNSEFAWPGASSWALNGRNSLMNPGPAMASHKEGEDRFFLSGSLIFGKQGTGRDNVADK
VMITNEEIKTTNPVATESYQVATNHQSDQAQAAQTGWQNGQILPGMWVQDRDVLQYLGQPIW
AKIPIHTDGNFHSPLMGGFGMKHPPQILKNTVPADPPTAFNKDLNSFITQYSTQGVSVIE
WELQKENSKRWNPEIQYTSNNYKSNNEFAVNTGVSSEPRPIGTRYLTRNL (配列番号 38)

tel-トランス活性化因子バージョン2 (tTA2):

ATGCTCTAGACTGGACAAGAGCAAAAGTCATAAACTCGTCTGGAATTACTCAATGAAGTCG
GTATCGAAGGCGCTGACGACAAGGAAACTCGCTCAAAAGCTGGGAGTTGAGCAGCCTACCC
TGTACTGGCAGCTGAAGAACAAAGCGGCCCTCGCTCGATGCCCTGGCAATCGAGTGCCTGG
ACAGGCATCATACCCACTTCTGCCCCCTGGAAGGCGAGTCATGGCAAGACTTTCTCGGGA
ACAACGCCAAGTCATTCGCGTGTGCTCTCCTCTACATCGGAGCGGGGCTAAAGTGRDNVADK
CGGCACCCGCCCAACAGAGAAACAGTACGAAACCCCTGGAAAACTAGCTCGCGTTCCTGTG
TCAGCAAGGCTTCTCCCTGGAGAACGCACTGTACGCTCTGTCGCCCGTGGGCCACTTTAC
ACTGGGCTCGCTATTGGAGGATCAGGAGCATCAAGTAGCAAAAGAGGAAAGAGAGACACC
TACCACCGATTCTATGCCCCCACTTCTGAGACAAGCAATTTGAGCTGTTCAGCATCAGGGA
GCCGAACCTGCTTCTCTTTTCCGCGCTGGAACATATCATATGTGCCCTGGAGAAACAGCTAA
AGTGCAGAAAGCGGCGGCGCGCGCGCACTTGAACGATTTGACGATTTAGACATGCTCCGAC
CGATGCCCTTGACGACTTTGACCTTGATATGCTGCTGCTGACGCTCTTGACGACGATTTGA
CCTTGACATGCTCCCCGGGTAA (配列番号 39)

プラスミドバックボーン1 (ITRを含む; R-ITRは太字 (配列の開始)), L-ITRには下線が引かれてい
(配列の終わり): コンストラクト配列はプラスミドバックボーン2のL-ITRとR-ITRとの間に挿入される):
CCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAAGGTCGCCCGA
CGCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCCTCAGTGAGCGAGCGGAGCGCGAGAGGAGACAG
ATCCCGGGCCGCGATGCGCTCGACAATTCACTGGCGCTGCTTTTACAACGCTCGTGACGGA
AAACCCCTGGCGTTACCCAACTTAATCGCTTGCAGCACATCCCCCTTTTCGCCACGCTGGCGT
AATAGCGAAAGAGGCGCGCACCGCTCGCCCTTCCCAACAGTTGCGCAGCGCTGAATGGCGAA
TGCGCGCTGATGCGGATTTTTCTCCTTACGCGATCTGTGCGGATTTTACACCGCATATGTT
GACTCTCAGTACAATCTGCTGATGCGCGATGTTAAGCCAGCCCGCACACCCGATCGGTA
CACCCGCTGAGCGGCCCTGACGGGCTGTGCTGCTCCGGCATCCGCTTACAGACAAGCTGA
TGACCGCTTCCGGGAGCTGCATGTGCAGAGGTTTTCACCGCATCTACCGCAACCGCGCA
GACGAAAGGGCCTCGTGATACGCCCTATTTTTATAGTTAATGTCATGATAAATAGGTTTCT
TAGACGTGACGTTGCGCACTTTTCCGGGAAATGTGCGCGGAACCCCTATTTGTATTATTTCT

【図 2 2 - 1 2】

FIG. 22 続き

プラスミドバックボーン2 (ITRを含む; R-ITRは太字 (配列の開始)), L-ITRには下線が引かれてい
(配列の終わり): コンストラクト配列はプラスミドバックボーン2のL-ITRとR-ITRとの間に挿入される):
AGGAACCCCTAGTGATGGAAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAG
GCGGGCGACCAAAAGGTCGCCCGACGCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCCTCAGTGAGCG
AGCGAGCGCGCAGCTGCCTCGACGGGGCGCTGATGCGGATTTTCTCCTTACGATGAGGCT
GCGGTATTTACACCGCATACGTCAAAGCAACCATAGTACGCGCCCTGTAGCGGCGCAT
AAGCGGGCGGGGTGTGGTGGTTACGCGCAGCGTGACCGGTACACTTGCAGAGCGCCCTAG
CGCCCGCTCCTTTGCGTTTTCTCCCTTCTCCTTCTCGCCACGTTGCGCGGCTTTCCCGTCA
GCTCTTAAATCGGGGCTCCCTTTAGGGTTCCGATTTAGTGCTTACGTCGCGCATCTGACCCC
AAAAACCTTGATTTGGGTGATGGTTACGATGAGTGCGCCATCGCCCTGATAGACGGTTTTTC
CGCCTTGACGTTGGAATGCCAGTCTCTTTTAAAGTGGAATCTGTTGCAAACTGAACCAAC
ACTCAACCCATCTCGGCGTATCTTTTGAATTTAAGGAGATTTTGGCGATTTTGGCGCTAT
GTTAAAAAATGAGCTGATTTTAAACAAAAATTAACGCGAATTTTAAACAAATATTAACTGTTA
CAATTTATGGTGACCTCTCAGTACAACTTGCTGCTGATGCGCGATAGTTAAGCCAGCCCGG
ACACCCGCCAACACCGCTGACCGCGCCCTGACGGGCTGTGCTGCTCCGCGCATCGGCTTCA
CAGCAAGCTGTGACCGCTCGCGGAGCTGCATGTGTACGAGATTTTTCACCGTCATCGCTCAG
GAAACGCGCGAGACGAAAGGGCCTCGTATACGCCCTATTTTTATAGGTTAATGTCTGATGA
ATAATGGTTTTCTTAGACGTCAAGTGCGCACTTTTCGGGGAATGTGCGCGGAACCCCTATTT
GTTATTTTTCTAAATACATTCAAATATGTATCCGCTCATGAGACAATAACCCCTGATAAATGG
TTCATAATATGAAAAAGGAAGAGTATGAGTATTAACCATTTCCGCTGCGCCCTTATTCGCC
TTTTTTCGGCATTTTGCCCTTCTGTTTTGCTACCCAGAAACGCTGGTGAAGAGTAAAAAGA
TGCTGAAGACTCAGTTGGGTGCAAGAGTGGGTTACATGCAACTGGATCTCAACAGCGGTTAA
GATCCTTGAGAGTTTTTCGCCCGGAAGAACGTTTCCAATGATGAGCACTTTTAAAGTCTCTGC
TATGTGCGCGGATATTATCCCGTATTGACGCCGGGCAAGCAACTCGGTCGCCGCATAC
ACTATTCTCAGAATGACTTGGTTGAGTACTCACCAGTCAAGAAAAAGCATCTTACGGAATGG
CATGACAGTAAGAGAATTATGCAAGTCTGCCATAACCATGAGTGATAACACTGCGGCGCAAC
TTACTTCTGACAACGATCGGAAGGACCGAAGGAGCTAACCGCTTTTTTGACAACATGAGGGG
GATCATGTAACTCGCCTGATCGTTGGGAAGCCGAGCTGAATGAAGGCATACCAACAGCAG
GAGCGTGACACCAAGTGCCTGATGCAATGGCAACCACTTTGCGCAAACTATTAAGTGGC
GAACCTACTTACTGACTTCCCGGCAACAATTAAGAGCTGGAAGGAGCGGATGAAGAGTTG
CAGGACCACTTCTGCGCTCGGCCCTTCCGGCTGAGCAACTGAGTATTTGCTGATTAACCTGGAG
CGGTTGAGCGGTGGGTCTCGCGGTATCATGTGACGACTGGGCGCAGATGGTAAGCGCCCTCC
CCTGTGATGATTATCTACACGACGCGGGAGTCAAGCAACTGGAATGAACCGAAATGACAGA
TGCTTGAGATAGGTGCTCACTGATTAAAGCATTTGTTAAGCTGATGAGTACGAGTCTTATAT
TACTTTAGATGATTGATTTTAAACCTCATTTTAAATTTAAAGGATCTAGGTGAAGATCTCTTAT
ATAACTCTCATGACAAAAATCCCTTAAGCTGAGTTTTGCTTCCACTGACGCGTACAGCCCGGTA
GAAAGATCAAAAGGATCTTCTTGAGATGTTTTTTCTGCGGTAACTCGCTGCTTGCATCAAC
AAAAAACCCCGCTACCGCGGTGGTTGTTTGGCGATCAAGAGCTACCAACTCTTTTTT
CCGAAGGTAAGTGGCTTACGACGAGCGCAGATACCAAAATACTGTCCTTCTAGTGTAGCCCT
AGTTAGGCCCAACCTTCAAGAACTCTGTAGCACCGCCTACATCTCGCTCTGCTAATCGCT
GTTACCAAGTGGCTGCTGCCAGTGGCGATAAGTCTGTCTTACCGGGTTGCACTCAAGACG
ATAGTTACCGGATAAGGCGCAGCGGTGCGGCTGAACGGGGGTTGTTGACACACAGCCCA
GCTTGGAGCGAACGACCTACACCGAATGAGATACCTACAGCGTGAGCTATGAGAAAGCG
CCACGCTTCCGGAAGGAGAAAGGCGGACAGGTATCCCGTAAAGCGGCGGCTCGGAACA

【図 2 2 - 1 3】

FIG. 22 続き

GGAGAGCGCAGCAGGGAGCTTCCAGGGGGAACCGCTGGTATCTTTATAGTCCTGTCCG
GTTTCGCCACCTCTGACTTGAGCGTCGATTTTGTGATGCTCGTCAGGGGGCGGAGCCCT
ATGGAAAAACGCCAGCAACGGCGCCTTTTACGGTTCTGCGCCTTTTGTGGCCTTTTGTCT
CAGATGTGCTTGCAGGCGAGCTGCGCGCTCGCTCGCTCAGTCAGGCGCGCGGGGCAAGGCC
CGGGCGTTCGGCGACCTTTTGTCTCGCCGGGCTCAGTGAAGCGAGCGCGCGCAGAGAG
GGAGTGGCCAACTCCATCACTAGGGGTTTCT (配列番号 41)

コンストラクトのヌクレオチド配列を太字のエンハンサー配列とともに以下に示す。

コンストラクト vAi30.0 スクレオチド配列: rAAV: Grik1_enhGad2-1-Hsp68-EGFP-WPRE3-

BGHpA (1TRの間の配列):

CGCGCCGCGACGCGTTCTAGACAGGAACATCCAAACTGAGCAGCGCGGGTCCCCCCACC
CCCCACCCCGCCACGCGGCAACTTTGAGCCTGTGCTGGGACAGGCCTCTAGTTTCCTA
AATTAGTCCATGAGGTCAAGGCGAGCACTGCCATTGTAAACGCGATTGGAGAGGATCAGGT
CACCGGACACGCCGCCAGGCATCTCCCTGGGTCTCCCTAAACTTTGGCGGGGAGAGTTTGA
GCCCTTAAGTTTTAGCCTTTAAACCCCATATTTCAGAACTGTGCGAGTTGGCGAAACCCAC
AAATCACAACAACTGTACACAAACCGAGCTAGAGGTGATCTTTCTTGTCCATTCCACACA
GGCCTTAGTAATGCGTCGCCATAGCAACAGTGTCACTAGTAGCACACGACCTTCCCCACAC
CCTCCCCCTCAGGAATCCGCTACTTCCAGTGAACCCAGAAACCTCTGGAGAGTCTTGGA
CAAGGGCGGAACCCACAACCTCGATTACTCAAGGGAGCGGGGAAGCTCCACCAAGCGC
GAAACTGCTGGAAGATTCTTGGCCCAAGGCCTCTCCCGGCTCGCTGATTGGCCAGCGC
GAGAGTGGCGGGGGCGCGGTGAAGACTCTTAAAGGGCGCAGGGCGGCGAGCATGCC
AGACGCTGACAGCTACTCAGAACCAATCTGGTTCCATCCAGAGACAAGCGAAGACAAGA
GAAGCAGAGCGAGCGGCGCGCTTCCGATCTCTCGGCCAGGACCAAGCCTTCCCCAGAGCAT
CCCTGCCCGCGAGCGCAACCTTCCAGGAGACATCCCTGCCGCGGAGCGCAACTTTCCCC
GGAGCATACGCCCGCGGAGCGCTTCCAGAACGAGCGCGGGGAACTGGAGCTTAGTGGC
GCGCCACCATGTGTGAGCAAGGGCAGGAGCTGTTCACCGGGTGGTGCCCATCTCGTGT
CGAGCTGAACCGGACGATTAACCGCCACAAGTTTCAGCGTGTCCGGCAGCGGAGCGGC
GATGCCACCTACGGCAAGCTGACCCCTGAAGTTTCACTGCACCACCGGCAAGCTGCCCGTG
CCTCGGCCCACTCGTGACACCCCTGACCTACGGCGTGCAGTCTTACGCGCTACCCC
GACCATCAAGTCAGCAGCACTTCTTCAAGTCGCGCATGCCCGAAGGCTACGCTCAGGAG
CGCAACCATCTTCTTCAAGGACGACGGCAACTTACAAGACCCCGCGCGAGGTGAAGTTCGAG
GGCGACACCCCTGGTGAACCGCATCGAGTGAAGGGCATCGACTTCAAGGAGGACGGCA
CATCTCTGGGGCACAAGCTGGAGTACAACCTACAACAGCCACCAACGCTCTATATCATGGCCGA
CAAGCAGAAAGAACGGCATCAAGGTGAACCTCAAGATCCGCCACAACATCGAGAGCGAG
CGTGCAGCTCGCCGACCATACCAAGCAGAAACACCCCATCGCGCAGCGGCCCGTCTGCTGC
TGCCCGACAACCACTACCTGACGACCCAGTCCGCGCTGAGCAAAAGACCCCAACGAGAAGC
GCGATCACAATGGTCTGTGGAGTTGCTGACCGCGCGCGGGATCACTCTCGGCATGGAC
GAGCTCTCAAGTGTAAATTAATCTCATATAACCTCTGGAATACAATAATTTGTGAAAG
ATTGACTGGTATTCTTAATATTGTGCTCCTTTTACGCTATGTGGAATACGCTGCTTTAATGC
CTTTGTATCACTGCTATTCTCCGATATGGCTTTTCACTTTTCTCCTCTTGTATAAATCTGGT
TAGTCTTTCGCCACGGCGGAACCTCATCGCCGCTGCCCTTGCCTGCTGTCGAGCAGGGGCTC
GGCTGTTGGGCACTGACAAATCGTGGCTCGACTGTGCCCTTCTAGTTCGACGCTCATGTT
GTTTGCCTTCCCGCTGCCCTTCTTGAACCTGGAAGGTGCCACTCCCACTGTCTTTTCT
ATAAAATGAGGAAATTGCAATGCAATTGTCTGAGTAGGTGTCACTTCTATTCTGGGGGTGG

【図 2 2 - 1 5】

FIG. 22 続き

ACAACCTACAACAGCCACAACGCTATATCATGCGCCACAAGCAGAAAGACGGCATCAAGGT
GAACCTCAAGATCCGCCACAACATCGAGGACGGCAGCGTGCAGCTCGCGGACCACTAGCA
CGAGAAACCCCATCGGCGAGCGGCCGCTGCTGCTGCCGCAACCACTACCTGAGCA
CCGAGCTCGCCCTGAGCAAGAACCCCAACGAGAAGCGCGCATCACATGGTCTCGTGGAGT
TCGTGACCGCGCGCGGAGCTCACTCTCGGCATGGAAGGGCATCGACTTCAAGGAGGACGGCA
TCAAGCTTATCGATAATCAACCTCTGGAATACAATAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTTTA
ACTATTGTGCTCCTTTTACGCTATGTTGGATACGCTGCTTTAATGCCCTTTGTATCATGCTATT
GCTTCCCGTATGCTCCTTTCATTTTCTCCTCTGTATAAATCCTGGTGTGCTGTCTTTATGA
GGAGTTGTGGCCCGGCTGTGAGGCAACGTGGCGTGGTGTGCACTGTGTTTGTCTGACGCAAC
CCCCACTGGTTGGGGCAATTGCCACCACTGTCAAGCTCCTTCCGGGACCTTTCGCTTTCC
CCTCCCTATTGCCACCGCGGGAACCTTCTCCCGGCCCTGCTGCCCGCTGCTGGAACGGG
CTCGGCTGTGGGCACTGACAAATCCGTTGGTGTGTCGGGGAATCATCGCTCTTTCCTTG
GCTGCTCGCCTATGTTGCCACCTGGATCTGCGCGGGGACGTCTTCTGCTACGCTCCCTTC
CGCCCTCAATAGTGGGGAACCTTCTTCCCGGCCCTGCTGCCGGCTCTGCGGCACTCTTCC
GCGTCTTCCGCTTCCGCTCAGAGCAGTGGGATCTCCCTTTGGGCCGCTTCCCCGCATCG
ATACCGAGCGCTGCTCGAGAGCTACAGGGTGGCATCCCTGTGACCCCTCCCCAGTGGCT
CTCCTGGGCCCTGGAAGTTGCCACTCGAGTGCACCACAGCCTTGTCTTAATAAAATTAAGTT
GCATCAATTTTGTCTGACTAGTGTCTGCTTCTATAATATTAATGGGGTGGAGGGGGTGGTATG
GAGCAAGGGGCAAGTTGGGAAGACAACCTGTAGGGCCTCGCGGGTCTATTGGGAAGCCAA
GCTGGAGTGCAGTGGCAACAATCTTGGCTCACTGCAATCTCCGCTCCTGGGTCAACGCA
TTCTCCTGCCCTCAGCCTCCCGAGTTGTTGGGATTCCAGGCAATGATGACCAAGGCTCAGCT
AATTTTTGTTTTTTTGGTAGAGACGGGTTTACCATAATTGGCCAGGCTGGTCTCCCACTCC
TAATCTCAGTGATCTACCCACCTTGGCCTCCCAAAATGTGGGATTACAGGCGTGAACCA
CTGCTCCCTTCCCTGTCTTCTGATTTTGTAGGTAACACAGTGCAGGACCGAGCGGCCGCG
(配列番号 44)

コンストラクト vAi31.0 スクレオチド配列: rAAV: Grik1_enhGad2-2-Hsp68-EGFP-WPRE3-

BGHpA (1TRの間の配列):

CGCGCCGCGACGCGTTCTAGACAGGAACATCCAAACTGAGCAGCGCGGGTCCCCCCACC
CCCCACCCCGCCACGCGGCAACTTTGAGCCTGTGCTGGGACAGAGCCTCTAGTTTCCTA
AATTAGTCCATGAGGTCAAGGCGAGCACTGCCATTGTAAACGCGATTGGAGAGGATCAGGT
CACCGGACACGCCGCCAGGCATCTCCCTGGGTCTCCCTAAACTTTGGCGGGGAGAGTTTGA
GCCCTTAAGTTTTAGCCTTTAAACCCCATATTTCAGAACTGTGCGAGTTGGCGAAACCCAC
AAATCACAACAACTGTACACAAACCGAGCTAGAGGTGATCTTTCTTGTCCATTCCACACA
GGCCTTAGTAATGCGTCGCCATAGCAACAGTGTCACTAGTAGCACACGACCTTCCCCACAC
CCTCCCCCTCAGGAATCCGTACTTCCAGTGAACCCAGAAACCTCTGGAGAGTCTTGGA
CAAGGGCGGAACCCACAACCTCGAATTCAAGGGAGCGGGGAAGCTTCCACAGACGCG
GAAACTGCTGGAAGATTCTTGGCCCAAGGCCCTCTCCGGCTCGCTGATTGGCCGAGCG
GAGAGTGGCGGGCGGGTGAAGACTCTTAAAGGGCGAGGGCGGCGAGCAGTCAAC
AGACGCTGACAGCTACTCAGAACCAAACTCGTTTCCATCCAGAGACAAGCAGACAAGA
GAAGAGCGAGCGAGCGCGGCTTCCGATCTCGGCCAGGACCACTCTCCCCAGGCAT
CCCTGCCGCGAGCGCAACCTTCCAGGACATCCCTGCCGCGAGCGCAACTTTCC
GGAGCATCACCGCGCGGAGCGCAGCCTTCCAGAAAGCAGAGCGCGCGCGACATATGCC
GCCGCAACCATGTGTCGAGGAGGCGAGGAGCTGTTACCGGGGTGGTGCCCATCTGGT
CGAGCTGGAACGGCGACGTAAACGGCCACAAGTTACAGCTGTCCGGCAGGGCGAGGGG

【図 2 2 - 1 4】

FIG. 22 続き

GGTGGGCGCAGCAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGACTTGCTGC
TATCCCCTAGGCACTCATTCACACCTTTGGAGTTTTCTCACCACCTCACATTTTCACGA
ATAAAAAAAAATCCTCGAGTGCCTAACTTTCTCAAGGTTATGGATCTCCCTGAGAGCGTG
TCCTTTCACAGGTGACCTGATGCAAGACCTCGCTTGGTTGGCTTGGCAAATCTGTTGGCT
TGCCAAATCCAGTCTGCAAAAGCATTTTGTCTCTAACTTTTGTCTGGAGTACAAAG
AAACTGAAAGTTCAATTTCCAGAGGGTGGGGGGAACCTGGAGCTGTGCTATAAACTGGA
TTTTATTGGGTGACGCTTCAAAGCACTCACTTAGCATTTTCTGCTAACAGAGCTGAACGTTT
AGCCAAAAATATGGAAAGAGAAATGCTCAGGCAGCAAGAAAGACAGAGGAGGCTGGC
AAAGCAGGGAAAGCCAAAGCCAAAGGTGACAAAACTGAAGGGGAAATGTTCCAGAAAAAGG
CATGAAAGGAAACCTGTTTCAAGCAGCAGCGGTTAGAGCCTTATCCACAGACACATCCA
CATCTTGAATAAAGTAGCGTTGGAGTTAAGAGTGAAGTGTATTCTCTGTATATCTCACTC
ACAGTCTTATGCCAGTGACATCACAGATTTTGCCAGCCCTTCTGAACATGATAGGCTCATC
CCACAACATGCGAGTTAGCAATTGATGGCAGGAATCTGATGAGCTTGGACCTCGAAACC
CACGGTGGGGATCTCTGTAATATTTATCCCTCCAGTTCAGGGGGTGAATAAATAAACA
GTTTGTAGTCTCCACACAGCAACCATATATTTAGTGTCTAGCAGCTGGCTTTGAGAAT
GTACTTATCTGTCTCCACCAAGTTTCCACGTGTGCGGACCGAGCGGCCGCG (配列番号
43)

コンストラクト vAi30.1 スクレオチド配列: rAAV: Grik1_enhGad2-1-pBGmin-EGFP-WPRE3-

BGHpA (1TRの間の配列):

CGCGCCGCGACGCGTACACTCATTACACCTTTGGAGTTTTCTCACCACCTCACATTTTCATC
CAGAAAAAATAAATACTCGCAGTGCCATAACTTTCTCAAGGTTATGGATCTCCCTGAGA
CGTGCTTTTTCACAGGTGACCTGATGCAAGACCTCGCTTGGTTGGCTTGCCTTGCCTGCT
CGTGTTCGCAAAATCCAGTCTCGCAAGCATTTCTGTCTCTAACTTTCTGCTTGGAGTAC
AAGAAACTGAAAGTTCACTTTCCCAAGGGTGGGGGAACTGGAGCTGTGTGATAAAC
TGGAATTTTATGGGTGACGCTTCAAAGCACTCACTTAGCATTTCTGCTAACAGAGCTGAA
CGTTACGCAAAAAATATTGGAAGAGAAATGCTCAGGCAAGCAAGAAAGACAGGAGGAG
CTGGCAAAAGCAGGGAAGCCAAAGCCAAAGGGTGACAAAACTGAAGGGGAATGTCCAGAA
AAGGGCATGAAGAGGAACTGTTTCAAGCAGGAGGTTAGAGCTTATCCCAACAGACAT
ATCCACATCTTGAAAAATAAGTAGCGTTGGAGTTAGAGGATGGATTTCTCTGTATATACT
CCTACAGCTCTTAGCCAGTGACATCACAGATTTTGCCAGCCCTTCTGAAACATGATAGG
TACTCCCAACATATGGCAGTTAGCAATTGATGGCAGGAAATCTGATGAAGATTTGACCTCG
AAACCCACGTTGGGGATCTCTGTAATATTTTATCCCTCAGGTTTCAAGGGGCTAGGAATAA
AAGGAGCTTAGTGTGTCACACAGCGAAACCATATATTTCTAGAAAGATATTTCTATTGAG
CATAGTTGTGCTATGAAACATAAGTCTGGGTGATTTTATAGGTTCTACGACGTGGCTTTGAG
AATGACTTATCTGTCTCCCAACAGGTTTCCCTTAAGGAGCTCGGGCTGGGCAATAAATGCA
GGGACAGGCATCTATTGCTTACATTTGCTTCTGGGATCCGCCACCATGGTGTGAGCAAGGG
CGAGGAGCTGTTACCGGGGTGGTGGCCATCTCGTCTGAGCTGGACGGCAGCTAAAGC
GCCACAAGTTCAAGCTGTCCGGCGAGGGGAGGGGCGATGCCACATCGGCAAGCTGACCT
CTGAAGTTCTGTGCAACACCGGCAAGCTGCCGCTGCCCTGAGCCACCCCTGTGACCAAC
CTCAAGCTACGGCTGCAAGTGTCTCAGCGCTACCCCGACCATCAAGCAGCAAGCACTTC
TCAAGTCCGCCATGCCCGAAGGCTACGTGACGAAGCGCAACCTTCTTCAAGGACGAC
GGCAACTACAAGACCCGCGCCGAGGTGAAGTTCGAGGCGGACACCCCTGGTGAACCGCAT
CGAGCTGAAGGGCATCGACTCAAGGAGGACCGGCAACATCTTGGGCAACAGCTGGAGT

【図 2 2 - 1 6】

FIG. 22 続き

GATGCCACCTACGGCAAGCTGACCCCTGAAGTTTCACTGCAACCAACCGGCAAGCTGCCGCTG
CCCTGGCCCAACCCCTGTGACCAACCTGACCTACGGCGTGCAGTGTCTGACGCGCTACCCC
GACCATCAAGCAGCAGCACTTCTTCAAGTCTCGCCATCGCCGAAAGGCTACGCTCCAGGAG
CGCACCATCTTCTTCAAGGACGACGGCAACTCAAGACCCGCGCGGAGGTGAAGTTGCGAG
GCGGACACCCCTGGTGAACCGCATCGAGCTGAAGGGCATCGACTTCAAGGAGGACGGCA
CATCTCTGGGGCACAAGCTGGAGTACAACCTACAACGCCACAACGCTTATATCATGGCCGA
CAAGCAGAAAGAACGGCATCAAGGTGAACCTTCAAGTTCGCCACAACATCGAGGACGGCAG
CGTGCAGCTCGCCGACCACTACCAAGCAGAAACACCCCATCGCGCAGCGGCCCGTCTGCTGC
TGCCCGACAACCACTACCTGAGCAGCCAGTCCGCCCTGAGCCCTGAGCCACCCCTGTGACCA
GCGATCACAATGGTCTGTGAGTTCGTGACCGCGCGCGGGATCACTCTCGGCATGGAG
GAGCTGACAAAGTAAATTAATATCTCATATAAGTGTGATTAACAAATTTGTGAAG
ATTGACTGATTTCTTAACATGTTGCTCCTTTTACGCTATGTGGATACGCTGCTTAAATGC
TTTGTATCATCTGATTGCTTCCGCTATGCTTTTCTCTCTTCTGCTGTTATAAATCGCTGGT
TAGTCTTGTGCCACGGCGGAACCTCATCGCGGCTGCTGCCGCTGTGCGGACAGGGGCTG
GGCTGTTGGGCACGTGACAATTCGTGGCTGCACTGTGCTCTGATTTGCCAGGCATCTGTT
GTGTGCCCTTCCCGCTGCTTCTTTCAGCTCGGAAGGTGCCAGCTCCCACTGCTCTTCTCT
ATAAAATGAGGAAATTGCAATGCAATTGTCTGAGTAGGTGTCACTTATTTCTGGGGGGTG
GGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGACTTGTGCTG
TATCCCCTAGGAGAGGAGGCAATTTTGGGATGTTAAATAAATAAGGTAATTAATAATAA
AAATAGATACATAAATAAACAACCTACAAGCAAAACCACTAGAACATCAAAAGGCCATAAGG
GTGTTGCTTTGGAAGAGCTAACCAGAAAGAAAGTAACCTTCAAAAGGTTTGAAGTAGAAG
GCAAGGCTTTGAGACGCCAGGGGGTAATGCGAGGAGGTAAATGAAATTTCTTGAACCA
GCATGTTTATAGAGTTGATATCAAAATCAGGGAGTGAGAAAGATGTTTCTATTATGTG
GAGGAGGAAATAATTGGAAGAGAGATTTTAAACCTGTAATTAGGAACCTGGAAATGATAC
AAGCAGAAATGGGAGAAATCGATTGATGTAATTAACACGAGCTGATGATGTCACCA
CTGGGCGGGGATGGAATTGGCAGGCTGGGCCCTTTCAGCTGTACAAAGCAGGCA
GTGGTACCAAGCCAGATCAAGTTGCCAGCATGGTATCTGTGCCAAGTCAAGAAATGTG
ACTGAGATAGGATCCACCAATCTGAGCAATGCTGCCAGCTCTCTCCAGCTTCCCAAG
AAACCCCATAGATTAATCTCCATAAACCCCTTTTGTCTTCTTCCGCTCTATTTCTGAAACAT
CGTTTTTTCAGTAGAACCTGCAATGTAATATTTGGACATGAAGTAGTATGTTTGTCTCA
CTAAATCTAGAGCCAAATGAAGCGGGGTGATTATTGAAAGAAAAATAAATTTTAACT
ATCAAAATAAATATATAAATATATAGTTTGGGGGAGAAACATTAAGATAATCTGTGCCA
TTTATGACACTATGAACCTGGACTTAGAATGATTTCTGTCTGCAATTTTATGCGCATAT
AGTAGTAGGCTCTTCTATATATAATGTGGCTAACTTACGAAAAATCAACACGCTGTGCGG
ACCGAGCGGCCGCG (配列番号 45)

コンストラクト vAi11.0 スクレオチド配列: rAAV: mscRE5-pBGmin-EGFP-WPRE3-BGHpA

(1TRの間の配列):

CGCGCCGCGACGCGTTTGGCAACAGAGAAGCACTCAGTTTATTTCTTTTCTCATTTGTATC
CAGCTTCAGTTGAAAGCAATGGATTGATGCTTTTCTGTGGATGGCAGAGTAGCAACCTCT
GTGACAGTTGCTGCTTATTAATTTCAACATTTTCTGCTGTGCTGAGTCGTGCTGACACAT
GGGCTTGGCATATGAGCTGTTACACATTTGAACCACTGTGAAACAGTAGCAAAAGTGAC
AGGTCGCATCCAGAAAGGATATGACAGTAAATTTTGTGCAAAATCACTTTGTCTTTCT
CCCAAAATTTCTCCTTAACGCTGTACATCAAGCTACACCCAGGTAATTTTGTATATG
CCTTGGCTCAGAAATCTCACCTTTTTTATGTTGCTTGAATTGATGGAACCTCACACTTTTGG

【図 2 2 - 1 7】

FIG. 22 続き

AAACAGCACAAATACACCATTGTGCTTTTCCAGGCTTTAGCTCTTCCGTTTGCACTTTT
AAAGATTTTTCTACATAAAAGTCAGGATATTCAAATATTCATCCAAGTTTATATAGTCTCTT
GGTTGGCTTTATCTTTCACTCATCTCTGGGAGCTCGGGCTGGGCATAAAAGTCAGGGCAGAG
CCATCTATTGCTTTACATTTTGCTTCTGGGATCCGCCACCATGGTAGCAAGAGGGCGAGGAGC
TGTTCCAGCGGGTGGTGCCCATCTCTGGTGAGCTGGACGGCGACGTAAAGCGGCACAAG
TTACAGCGTGTCCGGCGAGGGCGAGGGCGATGCCACCTACGGCAAGCTGACCCTGAAGTT
CATCTGCACCCAGCGCAAGCTGGCCGTGCCCTGGCCACCCCTCGTGACCAACCTTGACCTA
CGGCGTGCAGTGCTTCAGCCGCTACCCCGACCCATGAAGCAGCAGCACTTCTTCAAGTC
CGCCATGCCCGAAGGCTACGTCCAGGAGCGCACCATCTTCTTCAAGCAGCAGGGCAACTA
CAAGACCCGCGCCGAGGTGAAGTTCTGAGGGCGACACCCCTGGTGAACCGCATCTGAGCTGA
AGGGCATCGACTTCAAGGAGGACGGCAACATCTCTGGGGCACAAGCTGGAGTACAACATACA
ACAGGCCACAACGTCTATATCATGGCCGACAGCAGAAAGACGGCATCAAGGTGAACTTCAA
GATCCGCCACAACATCGAGGACGGCAGCGTGCAGCTCGCCGACCACTACCAGCAGAACCA
CCCCATCGGGCAGCGGCCGTGCTGCTGCCGACAACTACCTGAGCACCCAGTCC
GCCCTGACCAAGAACCCCAAGCAAGCGCGATCACATGGTCTCTGGAGTTGCTGACC
CGCCCGGGGATCACTCTCGGCATGGACGAGCTGTACAAGTAAGAAATCGATATCAAGCTT
ATCGATAATCAACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAGATTGACTGGTATTTAACTATGTT
GCTCCTTTTGGCTAGTGTGATACGCTGCTTTAATGCCCTTGTATCATGCTATTGCTTCCCG
TATGGCTTTCATTTTCTCCTCTGTATAAATCCTGGTTGCTGTCTCTTATGAGGAGTTGTG
GCCGTTGTCAAGGCAACGTGGCGTGGCTGTGTCACGTGTGTTGCTGACGCCAACCCCACTGG
TTGGGCGATTGCCACCACCTGTGACGTCCTTTCCGGGACCTTTCGCTTTCCCCCTCCCTATT
GCCACCGGGCAACTCATCGCCGCTGCTTGGCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTT
GGGCATCTGACAAATTCGGTGGTTGTGCGGGAAATCATCGTCTTTCCTTGGCTGCTCGC
CTATGTTGCCACCGGATTCTCGCGGGGACGCTCCTTCTGCTACGTCCTTCGGCCCTCAAT
CCAGCGGACCTCTCTTCCCGGGGCTGCTGCCGGCTCTGCGGCCTCTTCCGCGCTCTTCG
CCTTCCGCTCAGACGAGTCTCGGATCTCCCTTTGGGCCGCTCCCGGCATCGATACCGAGC
GCTGCTCGAGAGATCTACGGGTGGCATCCCTGTGACCCCTCCCGAGCTCTCTGCTGGCC
CTGGAAGTTGCCACTCCAGTCCGACCCAGCCTTGTCTTAATAAAATTAAGTTGCATCAATTT
GCTCGACTAGGTGTCTCTTATAATTTATGGGGTGGAGGGGGGTGGTATGGAGCAAGGG
CGAAGTTGGGAAGACCACTGTGGGATTCAGGCGATCGATACCGAGCTGAGCTGAGTG
CAGTGGCAACAATCTGGCTCATGCAATCTCCGCCCTCTGGGTTCAAGCGATTCTCGCTGCC
TCAGCTCCCGAGTGTGGGATTCAGGCGATCGATACCGAGCTGACCTAATTTGTTT
TTTTGGTAGACGGGGTTTCCACCATATTGGCCAGGCTGGCTCCAACCTCTAATCTCAGG
TGATCTACCCACCTTGGGCTCCCAATGCTGGGATACAGGCGTGAACCACTGCTCCCTT
CGCTGTCTCTGATTTTGTAGTTAACCACTGCGGACCGAGCGGCCG (配列番号 46)

コンストラクト vAi12.0 クレオド配列: rAAV: mscRE5-pBGMin-FlpO-WPRE3-BGHpA

(1TRの間の配列):

GCGGCGCGACGCGTTTGGCAACAGAGAAGCACTCAGTTTTATTCTTTTCCCTCATTGTATC
CAGCTTCAGTTTGAAAGCATGGATTGCATGCTTTCTGTGGATGGCAGAAGATGCAACCTCT
GTGACAGTGTGCTCCTTAAATTTTCAACATTTCCACATTTGCTGTGCTGATGCTGCATACAT
GGGCTTGGCATATGAGCTGTTTACAGCATTTGAACCAAGTTGTGAAAACGTAGCAAGGTGAC
AGGTGGACATCCGAGGATTCAGACATTAATTTTTTGTGCAAAATACCTTTGTGTTTCT
CCACAAATTCCTCCCTAACGCTGCTACATCAAGCTACACCACCCAGTTAAATTTGCTATTATG
CCTTGGCTCAGAATCCTCACCTTTTTTATGTTGCTTGATTGATGTGAACCTCACATATTTGG

【図 2 2 - 1 9】

FIG. 22 続き

コンストラクト vAi14.0 クレオド配列: rAAV: mscRE8-pBGMIn-FlpO-WPRE3-BGHpA

(1TRの間の配列):

GCGGCGCGACGCGTCTTGAGGCTTGAGCTAGACACCTGGAGATTTCAAGCTTACATGCAA
GCAACAAAGGAAGTACTTAAATTTTCAACAAAGTACCAAAATTTACATTTTCCCTGCTG
AGCATAAATTTCTTATTCACATCTAAGATGGCAATTTTCAATCATATAAATATAAGAAATAAA
GAGATTCTTATCTCTCAAGGCACTCAATACTCTCTAGACCTTTTGGTGATTTGATGATGAAG
TCTCTGAGACTGTCTACTAGGAAATGATGTTTACACCTCCATTTGTGAAATCTTGGGCTC
TACATTCTGATGATTATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGAT
ATATTTATTTAGTATTTAGGCAACAGGCTGCCATCTGTGACAAATATTTCTCCAAGATGATATTTA
ACAGAACTATACAACTTGAATGACTGCTCAGATATAAATGACACTTGATTTTAACTGAAAA
GCAATCTTACAAACACCAAGGAAGTGGCAGTCAATTTTCAATCTTAAAGAAATGCCCTGTGATT
TAAAGCAAGGAGCTTGGGCTGGGCATAAAGTCAAGGCGAGGCCATCATTTGCTGTACA
TTTGCTTCTGGCGTGGCCACCATGGCTCTAAGAAAGAGGGAAGGTGATGAGCCAGTTT
GACATCTGTGCAAGAGCCCCCAAGGTTGCTGGTGGCGAGTTCTGTGGAGAGATTCTGA
GAGGCCACCGGAGAGAGATCGCCAGCTGTGCCGCCGAGCTGACCTACCTGTCTGTGA
TGATCACCCACAACCGGACCGGCCATCAAGAGGGGCCACCTTCATGAGCTACAACACCATCA
TCAGCAACAGCCTGAGCTTCGACATCTGGAACAAAGCCTGCAAGTTCAAGTACAAGACCC
AGAAGGCCACCATCTTGGAGGCCAGCCTGAAGAAAGCTGATCCCCGCTGGGAGTTTCAAC
ATCATCCCTTACAACGGCCACAAGCACAGAGCGACATCACCGACATCTGTGTCACGCTG
CAGCTGCAAGTTCTGAGAGCAGCGAGGAGGCCGACAAGGGCACAAGCCACAGCAAGAAAT
GCTGGAAGGCCCTGCTGTCCGAGGGCGAGGATCTGGGAGATCACCGAGAAGATCTCTGA
ACAGCTTCGAGTACACCAAGAGGTTTCAACAAGACCAAGCCCTGTACCAAGTTCTCTGTTCT
GGCCACATTTCACTCAACTGGCGGAGGTTGTAGCGACATCAAGAACGTGGACCCCAAGAGCT
CAAGCTGGTGCAGAACCAATGACTTGGGCGTGATCATTCAGTGCCTGGTGAACCGAGCAAA
GACAAGCGTGTCTCAGGCACTACTTACTTTTTCAGCGCCAGAGGCAAGATCGACCCCTGGT
GTACCTGGACAGATTCTGAGGAACAGCGACGCCGTGCTGAAGAGAGTGAACAGGACCG
GCAACAGCAGCAAGCAACAGCAGGATACCCAGCTGCTGAAGGACAACCTGGTGGCGAGC
TACAACAAGGCCCTGAAGAAAGACGCCCTTACCCCATCTTCGCTATCAAGAACGGCCCT
AAGAGGCCATCTCGCAGGCGACCTGATGACCAGCTTTCTGAGCATGAAGGGCCTTGACCGAG
CTGACAAACGTGTGGTGGCAACTGGAGCGACAAGGAGGCCCTCGCCGTGGCCACGAGCCAC
CTACACCCACAGATCACCGCCATCCCGGACCACTACTTCGCCCTGGTGTCCAGGTA
CGGCTACGACCCCATCAGCAAGGAGATGATCGCCCTGAAGGACGAGACCAACCCCATCGA
GAGTGGCAGCATCTGAGCAGCTGAAGGCGCAGCGCCGAGGGCAGCATCAGATACCCCG
CTGTGGAACGGCATCATCAAGGAGGTGCTGAGCTACCTGAGCAGTACATCAACAGGCG
GGATTCTGAGAAATTCGATATCAAGCTTATCGATATAACCACTCTGGATTACAAAATTTGTGA
AGTGAAGTGAATTTTAACTATTGCTCCTTTTACGCTATGTGATACGCTGCTTTAAT
GCCTTTGTATGCTGCTATTGCTTCCGTTATGGCTTTCATTTTCTCCTCTGTGATATGCTG
GTTGCTGCTCTTTATGAGGATTTTGGCCGTTGTGACGCAACGTGGCGCTGATGTGAC
TGTGTTGCTGAGCAACCCCACTGTTTGGGGCATTTGCCACCACTGTGACGCTCTTTCG
GGGACTTTCGCTTTTCCCTCCCTTGTGCCAGCGGGAACCTTCCGCCCTGCTGCTGCG
CGCTGCTGACAGAGGGCTGCGGCTTGTGGCACTGCAAAATTCGCTGCTGTGCTGGGAA
ATCATCTGCTCTTCTGCTGGCTGCTGCTATGTTGCCACTTGAATTCGCGCGGACCTCT
TCTGCTACGTCCTTCTGGCCCTCAATCCAGCGACCTTCTTCCCGCGGCTGCTGCGG
GCTCTGCGGCGCTTCTCGGCGTCTTGGCTTGGCCCTCAGACGAGTGGGATCTCCCTTTGG

【図 2 2 - 1 8】

FIG. 22 続き

AAACAGCACAAATACACCATTGTGCTTTTCCAGGCTTTAGCTCTTCCGTTTGCACTTTT
AAAGATTTTTCTACATAAAAGTCAGGATATTCAAATATTCATCCAAGTTTATATAGTCTCTT
GGTTGGCTTTATCTTTCACTCATCTCTGGGAGCTCGGGCTGGGCATAAAAGTCAGGGCAGAG
CCATCTATTGCTTTACATTTTGCTTCTGGCGTGGCCACCATGGCTCTAAGAAAGAGGAGGAG
GTGATGAGCCAGTTTCGACATCTCTGTGCAAGAGCCCGCCCAAGGCTGCTGGTGGCGGAGTTC
GTGGAGAGATTTCGAGAGGGCCACGGCGGAGAAAGATCGCCAGCTGTGCCGCCGAGCTGAC
CTACCTGTGCTGGATGATCACCCACAACGGCACCGCCATCAAGAGGGCGACCTTCATGAG
CTACAACACCATCATCAGCAACAGCCTGAGCTTCGACATCTGTAACAAGAGCCTGCAAGTTC
AAGTACAAGACCCAGAAGGCCACCATCTCTGGAGGCCAGCTTGAAGAAGCTGATCCCGGCC
TGGGAGTTCCACATCATCCCTTACAACGGCCAGAAGCAGCAAGCAGCATCACCGACATCT
GTGTCCAGCCTTCGAGCTGCAAGTTTCGAGAGCAGCGAGGAGGCCACAAGGGCAACAGCCA
CAGCAAGAGATGCTGAAGGCCCTGCTGTCCGAGGGCGAGAGCATCTGGGAGATCACCG
AGAAGATCTCGAACAGCTTCGAGTACACCAGCAGGTTCCAAGCAAGAACGCTGTACC
AGTTCTGCTTCTGGCCACATTCATCAACTGCGGCAAGGTTCAAGCAGCATCAAGAAGCTGGA
CCCCAAGAGCTTCAAGCTGGTGGCAACAAGTACCTGGGCGTGATCAATTCAGTGCCTGCT
GACCGAGACCAAGACAAGCGTGTCCAGGCACATCTACTTTTTCAGCGCCAGAGGCAAGGAT
CGACCCCTCTGGTGACCTGGACGAGTTCTCTGAGGAACAGCGAGCCGCTGCTGAAGAGAG
TGAACAGGACCGGCAACGACAGCAGCAACAGCAGGAGTACCAGCTGCTGAAGGACAAC
CTGGTGGCGAGCTACACAAGGCCCTGAAGAAAGAACGCCCTTACCCCATCTTCGCTATC
AAGAAGCGGCCCTAAGAGCCCATCGGCAGGCACCTGATGACAGCTTTCTGAGCATGAAG
GGCTCAGCCAGCTGACAAACGTTGGTGGGCACTGGAGCGACAAGAGGGCCCTCGCGCT
GGCCAGGACACCTTACACCCACAGATCACCGCCATCCCGGACCACTCTTCGCCCTGGT
GTCCAGGTACTACGCCACGACCCCATCAGCAAGGAGATGATCGCCCTGAAGGACGAGAC
CAACCCCATCGAGGAGTGGCAGCAGATCAGCAGCTGAAGGGCAGCGCCAGGGGACGCA
TCAGATACCCCGCTGGAACGGCATCATCAGCCAGGAGGTGCTGGACTACCTGAGCAGCT
ACATCAACCGGCGGATCTGAGAATTTCGATATCAAGCTTATCGATTAACCTTATGCTATTAC
AAAATTTGTGAAGAGATTGACTGGTATTCTTAACATTTGTGCTCCTTTTACGCTATGTGGATAC
GCTGCTTTAATGCCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCGATTTGGCTTTTCAATTTTCTCCTTTG
TATAAATCTGGTTGCTGTCTTTATGAGGAGATTGGGCGGCTGTGACGGAACGCTGGCG
TGATTGTGCACTGTGTTTGTGACGCAACCCCACTGAGTTGGGCAATTCGCCACCTGTGCT
AGCTCCTTTCGGGACCTTTCGCTTTCGCCCTCCCTATTGGCAGCGCGAAGCTCATCGCCG
CCTGCTTGGCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCATGCAAAATTCGCTGGTGT
TCTGGGGAATCATGCTCCTTTCCTTGGCTGCTCGCCTATTGTTGCCACCTGGAATTTGCG
CGGAGCGTCTTCTGCTACGTCCTTTCGCCCTCAATACCGGAGCCTCTCTTCCCGCGCG
CTGCTGTCGCGGCTCTGCGGCTCTTCCGCTCTTTCGCTTTCGCGCTCAGCAGATCTCGGAT
CTCCTTTTGGGCGCCTCCCGCATCGATACCGAGGCTGAGTTCGAGAGATCTCAGGGGT
GCATCCCTGTGACCCCTCCCAAGTGCCTCTCTCGGCCCTGGAAGTTGGCACTCAGTGGC
CACCGACCTGTCTTAATAAAATTAAGTTGCAATCATTTTGTCTGACTAGGTGCTCTTCTATA
TATTAAGGGGTGGAGGGGGGTGGTATGGAGCAAGGGGCAAGTTGGGAAGCAACCTGTAA
GGGCTCGCGGGTCTATTGGGAACCAAGCTGGAGTGCAGTGGCAACATCTTGGCTCAGCTC
CATGCTCGCCCTCTGGGTTCAGGCGATTCTCTGCTCAGCCTCCGAGTCTTGGGATTTGGAAT
CCAGGATTCGATGACCAAGGCTCAGCTAAATTTTGTTTTTTGGTAGAGACGGGGTTTACCC
AATTCAGGCGCTGGTGTCTCCAACCTCTAATCTCAGGATGATCTACCCACCTTGGGCTCCCAAT
AATTCAGGCGCTGAAACAGCTGCTCCTTCCCTGCTCTGATTTTGTAGTAAACACGCTGCG
AGCCAGGCGGCCG (配列番号 47)

【図 2 2 - 2 0】

FIG. 22 続き

GCCGCTCCCGCATCGATACCGAGCGCTGCTCGAGAGATCTACGGGTGGCATCCCTGT
GACCCCTCCCCAGTGCCTCTCTGGCCCTGGAAGTTGCCACTCCAGTGGCCACAGCGCTT
GCTCTAATAAAATTAAGTTGCACTATTTTGTCTGACTAGGTGCTCTTCAATATTATGGGG
TGAGAGGGGGTGGTATGGAGCAAGGGGCAAGTTGGGAAGACAACCTGTAGGGGCTCGCG
GGTCTATTGGGAACCAAGCTGGAGTGCAGTGGCAACATCTTGGCTCACTGCAATCTCGCG
CTCCTGGGTTCAGGCGATTCTCCTGCCTCAGCCTCCGAGTGTGTTGGATTTCAGGCAATG
CATGACCAAGGCTCAGCTAATTTTGTTTTTTGGTAGAGCGGGGTTTACCATTATTGGCCA
GGCTGGTCTCCAACCTCTAATCTCAGGATGATCTACCCACCTTGGGCTCCCAATTTGCTGGG
ATTACAGGCTGAAACAGCTGCTCCTTCCCTGCTCTGATTTTGTAGTAAACACGCTGCG
GGACGAGCGGCCG (配列番号 48)

コンストラクト CN1525 クレオド配列: rAAV: hsA2-eHGT_079h-minRho-SYFP2-

WPRE3-BGHpA (1TRの間の配列):

GCGGCGCAACGCGTTTGAACAATGGCTGGCCCATAGTAAATGCCGTGTTAGTGTGTTA
GTTCGTGTTTCTCCACGTCAAGAGAGGCGACAGACAAATACCAACAGGTGGCGCTCAGAG
TCTGGGAGGACATCAACAAGCCCTGAATTTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTG
CCTTTACTACCTGACTAGCTGTTTGTGATTTTAGGTGTTTGTCTGCAAGTGGGTCAGG
AGTAAGTGGGTGAATAAGATACCCAGGATATGAAATTTAAGAGGGCATTCACCTTCAGAG
GTCTGCAAAATGCACCTACATAAGTGAAGTGGCTCTTTAATTTTGTACTCTAATGACTCA
CTTCATCTCAATTCGTCCTCACTGCTAGCTTTGAAGGCAAGAAACAGCTGACATGAGCCAA
AGATTGTGGGTGGCCTCCGAAAGCTATATATCCTGAGCTGACAGCCAGCAAGGAATAAG
GAGGCTCAGTAGAATAACCAATGGAATTCATCAATCAAGTGAAGTGAATTTGG
AAGTGGATTCAATCTTGAAGACTCCCAAGAAAGGAATACAGCCTGCTGGCAGCTTCTATTTC
AATACTTGGGCACTCTAAGCAGAGGACTCCACTGAACCAACAGCTGACCAATAACAGGA
AGTCTTTTATGCAAGTGGTATTTATGGAAGTTTGAACCTACACAGCTGTGAGAT
ATAAAATGGGTGCTGTTTAAAGCCACTAAAAATTTTTTATTTTAAATTTTATTTTAAATTC
CATAGGTTTTTGGGGAACAGGGGTATTTGGTTACATGAGTAAGTTCTTTAGTGGGATTGG
GTGAGATTTTTGGTGCACCTATCAACCAAGCAGTATACACTGAACCAATTTTATGCTTTT
TCCTCTACTCCCTCCTACGAATTCGATATCATATCAACCATAGTACCAGCTCGGGAT
TCAGCGGAGGCTTAGGGAAGGGAGGTCACTTATAAGGGCCTGGGGGGGAGTTGGAG
CCACAGTCTGTCAGCGGAGCGCCGTGTGCTGAGCTCCGGCCTCAGAAGCATCCCCG
GGTTGGATCTTCAAGGCTAGCGCTACCGCTGCGCCACCATGGTGAAGCAAGGCGAGGAG
CTTCTACCGGGGTGGTGCATCTGCTGCTGAGCTGAGCGGCAAGTAAACGGCCACA
GTTGAGCTGTCCGGCGAGGGCGAGGGGAGTGCACCTACGGCAAGCTGACCCCTGAAGC
TGATCTGCACCAACGGCAAGCTGCCGTGGCTGGCCCACTGCTTCAAGGACGACGGCAAC
TAGCGGCTGCAAGTGTCTGCGCCGCTACCCGACCACTAGAGCAGCAGCAGCTTCTTCAAG
TCGCCATCGCCGGAAGGCTACGTCCAGGAGCGGCAACCTGCTTCAAGGACGACGGCAAC
TACAAGACCCGCGCCGAGGTGAAGTTTCAGAGGCGCAACCCCTGGTGAACCCGATCGAGT
GAGGGCATGCACTTCAAGGAGGACGGCAACATCTGCGGCAAGCTGAGGATGACACTA
CAACAGCCACAACGTCTATATCAGCCGCGCAAGCAGAGAAGAACGGCATCAAGGGCAACT
CAAGATCGCCCAACAATCAGGAGGAGCGGCGCTGCTGCGGCAACCTACCGACGAGCA
ACACCCCATCGCGCAGCGGCCGCTGCTGCTGCCGCAACCACTACCTGAGCTACCAAT
CCAGCTCAGGCAAGAACCCCAACGAGAACGCGCATACATGCTGCTGCTGAGTTCTGTGA
CCGCGCGCGGATCACTCTCGGCATGAGCAGCTGTACAAGTAAGTCGACATCATATCA
ACCTCTGATTACAAAATTTGTGAAGAGTGAAGTGAATTTCAACTGATTGCTCCTTTTAC

10

20

30

40

50

【図 2 2 - 2 1】

FIG. 22 続き

GCTATGTGGATACGCTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTATGGCTTTCA
TTTTCTGCTCCTTGTATATAAATCCTGGTAGTTCTTGCCACCGCGGAACCTCATCGCCGCGCTG
CCTTGCCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACGTGACAAATCCGTGGCTCGAG
AGATCTTCGACTGTGCCCTTCTAGTTTGCCAGCCATCTGTGTTTGCCCTCCCCCGTGCCTT
CCTTGACCTGGAAAGGTGCCACTCCCACTGCTCCTTCCATAATAAATGAGGAAATGCATC
GCATTGTCTGAGTAGGTGTCAATCTTCTGGGGGGTGGGTGGGGCAGGACAGCAAGG
GGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGCACGTGCGGACCGAGCGGCCGC (配列番号
49)

コンストラクト **CN1528** スクレオチド配列: **rAAV: hsA2-eHGT_082h-minRho-SYFP2-**

WPRE3-BGHpA (1TRの間の配列):

GCGGCCGCAACCGCTTTAGAACAAATGGCTGGCCCATAGTAAATGCCGTGTTAGTGTGTTA
GTTGCTGTTCTTCCACGTGAGAAAGGCGACAGACAAATACCAACAGGTGGCGCTCAGAG
TCTGGCGGAGGCATCACAACAGCCCTGAATTTGAATCCTGCTCGCCACTGCCTAGTTGAGA
CCTTTTACTACCTGACTAGCTGTTTGTGATTTTAGGTGTTTGTGTTGACTCCTTTGGCCGG
CAGGAGCAGCCTGATTTTAGTGACTCGTTGAGAAAGGAGGTGCACGTGGAAGGTTGTGT
TTATTAAGGCCAAAGTGACTGGAGGTAATGCAGGTGTGGTCAGGAAATGTAAGTGTGTT
CAGCTCTCAGTAGGCCACAAGGCCAAAGTCAGCCGACTTGCAGATTGTAATGCCGGTCT
CCCACCCAGAGGTTATTGAGTTTCATCCAGCACTGCAGCTGAGCAGAAATGCTGCAGTCA
GGGTGACACAATGCAAACTGGAGCCATGTCCCTCAAGTGCAATGCCAATCAAAACCAACTT
AACTCTTCGCTGGTTTGTGGCTGCTGACCTAGAGAGGAAATTTGTTATATGGCTGAGGTCT
GTCTTACCTACGCCAGACTCCAGTGCAAAAAATAATCCTGTGAGATGCGCCTCTTCTTC
TCTGTCTCCATCTCCCTCTCGCTCCCGCTTTCCCTTTTACTCTTTACTGTTAGTTGGCGCT
GGGTCTTGGGCTGAAAGTGAGTTTCCCTCTGCTCCGTGTTTGTGCTGCTCTGGTTTGCT
CTTCTTCCAGGGCCCCCTGGTGAAGAAAGAGCTGCTGCACAGGATAGAGTGGAAGGTGGG
GAAGTGACACCCAGACTGGGATGAGTTAGGTTTGGTGTCACTAATGATGTAGGTTGCTG
TCACCGAGCACTCAAATCAGCTGTGACCCAGAGCCTGCAATGACAACTGGAATTCGATA
TCATAATCAACCATAGGTACCGAGCTCGGGATTACGCCGGGAGCTTAGGGAGGGGAGGTC
ACTTCATAAGGGCTGTGGGGGGGAGTTGAGAGCCAGAGTCTGCCACGCCGAGAGCCCGTG
TGCGTGAGCTCCCGCTCAGAAGCATCCCGGGTGTGATCCTTCGAAGCTACGCCATCCG
GTCCGCACTGTGAGCAAGGCGAGGAGTGTTCACCGGGGTGTGCCATCTGTGT
CGAGCTGGAACCGGACGATCAAGCGCCAAAGTTACGCGTGTCCGCGAGGAGCGAGGC
GATGCCACCTACGGCAAGCTGACCTTGAAGCTGATCTGCACCACCGGCAAGCTGCCGTG
CCCTGGCCCACTCGTGACCACTCTGGGCTACGGCGTGCAGTGTCTCGCCGCTTACCC
GCACACATAGACCGACACGATTTCTCAAGTCCGCGATCGCGAAGGCTACGTCCAGGA
GCGCACCATCTTCTTCAAGGACGAGGGCACTACAAGACCCGCGCCGAGGTGAAGTTTGA
GGCGGACACCCCTGGTGAACCGCATCGAGCTGAAGGGCATCGACTTCAAGGAGGACGGCA
ACATCTGGGGCACAAGCTGGAGTACAACATCAACAGCCACAACGCTATATACCCGCGC
ACAAGCAGAAGAACCGCATCAAGGCCAATCTCAAGATCCGCCACAACATCGAGGACGGCG
CGGTGCACTCGCCGACCACTACCCAGCAGAAACACCCCACTCGCGCAGCGGCCGCTGCTG
CTCGCCGACAAACCACTGCTGAGCTACCAAGCTGCAAGCTGAGCAAAAGACCCCAACGAGAG
CGCGATACATGTGCTGCTGGAGTTGCTGACCGCGCGCGGATCACTCTCGGCATGGA
CGAGCTGTACAAAGTGCACATCAATCAACCTCTGGATTACAAAATTTGTGGAAGCTT
GACTGGTATTCTTAACATGTTGTGCTCTTTACGCTATGTGGATACGCTGCTTTAATGCCTT
TGATATCATGCTATTGCTTCCCGTATGCTCTTCAATTTCTCCTCCTGTATAAACTCGGTTAG

【図 2 2 - 2 3】

FIG. 22 続き

コンストラクト **CN1621** スクレオチド配列: **rAAV: hsA2-eHGT_128h-minRho-SYFP2-**

WPRE3-BGHpA (1TRの間の配列):

GCGGCCGCAACCGCTTTAGAACAAATGGCTGGCCCATAGTAAATGCCGTGTTAGTGTGTTA
GTTGCTGTTCTTCCACGTGAGAAAGGCGACAGACAAATACCAACAGGTGGCGCTCAGAG
TCTGGCGGAGGCATCACAACAGCCCTGAATTTGAATCCTGCTCGCCACTGCCTAGTTGAGA
CCTTTTACTACCTGACTAGCTGTTTGTGATTTTAGGTGTTTGTGTTTCAATCAAGTCAAGGGC
CTTACCTCTCTAGTATCATGAGGAGGATCTCAAAGCAGGGGAGGGAAAGCCAGCTGAGG
GACCCCTGAGAGGAGCATCGGGATATAAATCTTTGCAACAGAAATCCCAATGGGAAACAT
GACAAAAATAGTAAACAGGAATGGAGCCTCCCTCAGAGGATACATGAATCGTTGAGTTGA
AAATAACCAACAGGTCATCAAATCCAGCTGCCACCACTGCCTGSAATTTTGAACAAAT
TTTTGAACAAAGGCTCCTCAAGCTCCTCGCCACTCGACGACCTGACTGCTCCACCT
GACAGCCTCTTCTGATAGCGTGAAGGGCTCAGAAAGCCCTGTGGGGCCACGCACATCTCT
GGGGCAGGCCCTAGTAGGGCAGAGGGCAGCATACCTGGGGTCTGGATCTAACACACTCC
TCCATCCAGGTTGGTATATTTATAGCCCTGTGCTTTACAGAAAAAGACTTCTGATGAGATCAA
GACTTTTAGGCTGTTTAGTGGCTTCTTTCATGAGCCAACTGAAITTCGATATCATATAACGAC
ATAGGTACCGAGCTCGGGATTCAAGCCGGGAGCTTAGGGAAGGGGAGGTCACTTCATAAGG
GCCTTGGGGGGGAGTTGGAGCCACAGTCTCCAGCCGGAGGCCCTGTGTGGCTGAGCT
CCGGCTCAGAAAGCATCCCGGGTGTGATCCTTCGAAGCTAGCGCTACCGGTGCGCCACCA
TGTTGAGCAAGGGCGAGGAGCTGTTTACCGGGGTGGTGCCATCCTGTGTCAGCTGGAC
GGCGACGTAAACGGCCACAAGTTACGCGTGTCCGGCAGGGCGAGGGCGATGCCACCTA
CGGCAAGCTGACCTGAACTGATCTGACACACCGGCAAGCTGCGCGTGCCTTGGCCCA
CCCTGTGACCAACCTGGGCTACCGGTGCGAGTGTCTCGCCGCTACCCCGACCCATGT
AAGCAGCAGCACTCTTCAAGTCCGCCATGCCGAAGGCTACGTTCCAAGGAGCGCACCATC
TCTTTCAGGAAGCAGCGCAACTACAAGACCCGCGCCGAGGTGAAGTTGAGGGCGACAC
CTCGTGTGAACCCGATCGAGCTGAAGGGCATCGACTTCAAGGAGGACGCAACATCTGG
GGCACAAGCTGGAGTACAACATCAACAGCCACAACGTCTATATACCCGCGCAGAAGCAGA
AGAACGGCATCAAGGCCAATTCAGATCGCCCAACATCGAGGACGGCGCGCTGCAG
CTCGCCGACCACTACGAGCAGACAACCCCACTCGCGCAGCGGCCGCTGCTGTGCCGA
CAACCACTACCTGAGCTACCAAGTCCAAGCTGAGCAAGACCCCAACGAGAAAGCGCATCA
CATGGTCTGCTGGAGTGTGAGCCGCGCCGGGATCACTCTGGGCATGGACGAGCTGTA
CAAGTAAGTCGACATCAATCAACCTCTCGGATTACAAAATTTGTGAAGATTGACTGTGAT
TCTTAACTATGTTGCTCCTTTTACGCTATGTGGATACGCTGCTTTAATGCCCTTGTATCATC
TATTGCTTCCCGTATGGCTTCAATTTCTCCTCCTTGTATAAATCCTGGTAGTCTTGGCCAC
CGCGGAACCTCATCGCCGCTGCTTGGCCGCTGCTGGACAGGGGCTGTTGGGCGA
CTGACAAATTCGCTGGCTCGAGAGATCTTCACTGTGCTCTTCAAGTTCGCAACCCATCTGTTG
TCTTCCCGCTCCCGCTGCTTGTGACCTTGGAAAGTGGCACTGCCACTGCCATCTGCTTCCCTA
ATAAAATGAGGAAATTCATCGCATTTGCTGAGTAGGTGTCAATCTTCTGGGGGGTGGG
GTGGGCGAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGCACGTGCGGA
CCGAGCGGCCGC (配列番号 52)

コンストラクト **CN1633** スクレオチド配列: **rAAV: hsA2-eHGT_140h-minRho-SYFP2-**

WPRE3-BGHpA (1TRの間の配列):

GCGGCCGCAACCGCTTTAGAACAAATGGCTGGCCCATAGTAAATGCCGTGTTAGTGTGTTA
GTTGCTGTTCTTCCACGTGAGAAAGGCGACAGACAAATACCAACAGGTGGCGCTCAGAG

【図 2 2 - 2 2】

FIG. 22 続き

TTCTTGCCACGGCGGAACCTCATCGCCGCTGCTTGCCTGCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGG
CTGTGGGCACTGACAAATTCGTGGCTCGAGAGATCTTCGACTGTGCCCTCTAGTTGTTCCAG
CATCTGTTGTTTGGCCCTCCCGCTGCTTCCGTGACCTGTGAAGGTGCCAGCTGCCACTG
TCCTTTCTCATAAAAAAGAGGAAATTCATCGCATTTGTCTGAGTAGGTGTCAATCTTATCTTG
GGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATG
CACGTGCGGACCGAGCGGCCGC (配列番号 50)

コンストラクト **CN1532** スクレオチド配列: **rAAV: hsA2-eHGT_086h-minRho-SYFP2-**

WPRE3-BGHpA (1TRの間の配列):

GCGGCCGCAACCGCTTTAGAACAAATGGCTGGCCCATAGTAAATGCCGTGTTAGTGTGTTA
GTTGCTGTTCTTCCACGTGAGAAAGGCGACAGACAAATACCAACAGGTGGCGCTCAGAG
TCTGGCGGAGGCATCACAACAGCCCTGAATTTGAATCCTGCTCTGCCACTGCCTAGTTGAGA
CCTTTTACTACCTGACTAGCTGTTTGTGATTTTAGGTGTTTGTTCCTGACCTCCCGCTG
GCCTGCGCTTCCCTGTCTCCTTGGCCGAGGCCATCCTCTGTCACTTCACTGTTTCCACTAG
GTTATTAGGCGCTTTTGGTCAAGAGCTCCTGCCACCAAAATCAGTGCCCTGAGGCTGCTGCA
TTAACTACTCCTTCTTGTATTAGAGCACTTAAATATGCTCCAGGAATTTGCTTAAACAGA
TTAATCATTTCTGGAGGACAGATTTTGAAGCTGTGCTAGCTGAAGTGTGCTGTAGGTGT
CCCCGGGAGATTTCTGTTGACAACCGCCTGTTGGGCCCTTTGCCAAGGCCCTTGGGTGCCT
CGGAGACTCGGACACTGGCTGGAAGCTCTACGCACCCCCGAAGGCTTCTTGTGCTCT
CTGGCCCTGTAGAGCAGGCTCTGAAACTCTTGGATGTGAAACGTGGCGAGGAGTTTGAAG
TAAGAGAGGCCCTGTGTGTCCTCTTCCCTTCCAGCGGAATCGGAATTCGATATCATATAAC
CAATAGGATCCGAGCTCGGGATTACGCGGGGAGCTTAGGGAGGGGAGGTCACTTCATAA
GGGGCTGGGGGGGAGTTGAGGCCACGAGTCTGCCAGCCGAGGCCGCTGTGGCTGAG
CTCCGCGCTCAGAAAGCATCCCGGGTGTGATCCTTCGAAGCTAGCGCTACCGGTGCCAC
CATGGTGAGCAAGGGCGAGGAGCTGTACCGGGGTGGTGCCCATCTGTGTGAGCTGG
ACGGCAGCACTAAACGGGCCACAAGTTACGCGTGTCCGGCAGGGCGAGGCCAGTCCACC
TAGGCCAAGCTGACCTGAAAGCTGATCTGCACACCGGCCAAGCTGCCCTGTGCCCTGGCC
CACCTCTGTACCAACCTTGGGCTACGGCTGTCAGTGTCTGCGCCGTACCCCGACCCAT
GAAGCAGCAGCACTTCTTCAAGTCCGCCATGCCCGAAGGCTACGCTCAGGAGCGCACCAT
CTTCTTCAAGGACGACGCGCAACTACAAGACCCGCGCATGCTATATCACCGCCAGCAG
CCTTGTTGAACCGCATCGAGCTGAAGGGCATCGACTTCAAGGAGGAGCGCAATCTGCTG
GGGCACTGAGTGAAGTACAACATCAACAGCCACAACGCTGATATACCGCCGACGAG
AAGAAGCGGCATCAAGGCCAATCTCAAGATCGCCACAACATCGAGGACGCGCGCTGCCA
CTCGCCGACCACTACCAAGCAAGAACCCCACTCGCGCAGGCCGCGCTGCTGCTCGCCG
ACAAACCACTACTGTGAGTACCAAGTCCAAGCTGAGCAAAAGCCCAACGAGAAAGCGCATC
ACATGAGCTGCTGAGGAGTTGTGAGCCGCGCCGAGGACTCACTCTGAGCATGGAGCGAGTGT
ACAAGTAGTCTGACATCATAACTCAACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTA
TTCTTAACATATGTTGCTCCTTTTACGCTATGTGATACCGCTGCTTAAATGCCCTTGTATCATG
CTATTGCTTCCGATGGCTTTTCAATTTCTCCTCCTTGTATAAATCCTGGTGTAGTCTTGCCA
CGCGGAACTCATCGCCGCTGCCTTGGCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTGGT
AGTGACAAATTCGCTGGCTGAGGATCTTCGACTGTGCTTCTTGTGTTGCCAGGCATCTG
GTTTGGCCCTCCCGCTGCTTCCCTGACCTGGAAGGTGCCACTCCCACTGCTCCTTTCTG
AATAAAATGAGGAAATTCGATCGCATTTGCTGAGTAGGTGTCAATCTTATCTGGGCGGTGG
GGTGGGCGAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGCACGTGCG
GACCGAGCGGCCGC (配列番号 51)

【図 2 2 - 2 4】

FIG. 22 続き

TCTGCGGAGGCATCACAACAGCCCTGAATTTGAATCCTGCTCTGCCACTGCCTAGTTGAGA
CCTTTTACTACCTGACTAGCTGTTTGTGATTTTAGGTGTTTGTATATACCTCTGAGAA
AGCCATTTTTTTTTAACATGAAGAGATAAAAAATTTGTTGTGAAGATTAAGCCCTTTCTTGTG
CTATGTGTTTGAAGCTAGAAAAAGACACGACTCCCAAGAAATAGAAATAAAGGGAAAAA
ATGCTTTTGAAGTGTACTTCTTTTAAAAATAACTGACGATTAAGCCGATGAGCCAGCTGTG
GGGTTTAAAAATGGATACGTTTCTATCAGCCTGCTGCTTGAATGCCAGGACCAAAATATATA
GAGGTGTATATATCATATCCTGTAGGCAAGAGACTGTGGGGCAATTTGGGGCACTTGA
GAGGTGAAGTTGGCAGGCTTGGCAGAGGAATTAACAGCATGGCTACCGTCAACCAAGAAAT
CGATATCATATAACCATAGGTACCGAGCTCGGGATTCAAGCCGGGAGGCTTAGGGAGGGG
AGGTCACTTCAATAGGGGCTGGGGGGGAGTTGAGGCCACGAGTGTGTCAGCCGAGGCC
CCGTGTGGGCTGAGCTCGCGCTCAGAAAGCATCCCGGGTGTGAATCTTCAAGCTAGCG
CTACCGGTGCGCCACCATGTGTGAGCAAGGGCGAGGAGCTGTTACCGCGGGTGGTCCCAT
CTCGTGTGAGCTGGACGGCGACGTAAACGGCCACAAGTTACGCTGCTGAGGAGGCGGCG
AGGGCATGCCAATCAGCGCAAGCTGACCTGAAGCTGATCTGCACCAACCGGCAAGCTG
CCCGTCCCTGGCCACCCCTCGTACCCACCTGGGCTACGGCTGCACTGCTCGCCCG
CTACCCGACCACTAGGAGCAGACGACTTTCTTACCGCTCAGCATGCCCGAAGGCTACGT
CCAGGAGCGCACCATCTTCTTCAAGGACGAGCGGCACTACAAGACCCGCGCGAGGTGAA
GTTCGAGGGCGACACCCCTGGTGAACCCGATCGAGCTGAAGGGATCGACTTCAAGGAG
ACGGCAACATCTTGGGGCACAAGCTGGAGTACAACATACAAGCCACAACGCTTATATCA
CCGCCGACAAGCAGAAAGACGGCATCAAGGCCAATCTCAAGATCCGCCACAACATCGAGG
ACGGCGCGCTGACGCTCGCCGACCACTACCAAGCAGAAACCCCACTCGGCGACGGCCCC
GTGCTGCTGCCCGACAACCACTACCTGAGCTACCAAGCTGAAGCTGAGCAAAAGCCCAAC
GAGAAGCGCGATACATGTGCTGCTGGAGTTGCTGACCGCGCGCGGATCACTCTCGG
CATGAGCAGCTGTACAAGTAAAGTGCACATCAATCAACCTCTGGATTACAAAAATTTGTA
AAGATTGACTGGTATTCTTAACATGTTGCTCCTTTTACGCTATGTGGATACGCTGCTTAAT
GCTTTTGTATCATGCTATTGCTTCCGCTATGGCTTTTCTCTCTCTGTGATATAAAATCCTG
GTTAGTTCTTGGCACGGCGGAACCTACGCGCGCTGCTTGGCCGCTGCTGGACAGGGG
CTCGGCTGTTGGGCACTGACAAATTCGCTGGCTCGAGAGATCTTCACTGTGCTGCTTCTAGTT
GCCAGCATCTGTTGTTTGGCCCTCCCGCTGCCCTTCTTGACCTGGAAGGTGCCACTG
CCACTGTCTTCTTAATAAAATGAGGAAATTCGATCGCATTTGCTGAGTAGGTGTCAATCT
ATCTGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCA
GGCATGCACGTGCGGACCGAGCGGCCGC (配列番号 53)

コンストラクト **CN1259** スクレオチド配列: **scAAV: eHGT_023h-minHBlobin-SYFP2-WPRE3-**

BGHpA (1TRの間の配列):

CCTAGGACGCGTCCCTAAGCTGAGCTGAGACGTTTTAGTTATAAATGGCTTCTGTGCTTA
GCAACTCTGCTCTTTTATTTCCCGGTGGACTTCTTCCATGCTTCTGGCCTTATGCTGCAC
AAAAGTTTGAAGAGGGGAGAGGAAGCAGCCCTCTTACATTAATCTGGCCTCTTGTGAAA
GGAAGACAGCTGCTTGTGGGAAAAAGACATTTCCCTTCAATGCTTCTCTCTCTCTGCTC
TGGGGGTGCACTTGAAGTCAGAAACAGGACCAATTAATCCAACTTTGAGGAAAGAGA
CGACCTTGGCCCCAGCCACGCGCTGTGAAGTCTTCAAGTCTGAGTGTGCTTCTGACAT
TGACCTCAGTTTCTCTGTAAACAAAAATGAAGATGAAGAGAGCCGACGAGGATGAAGTGG
AATAACACACCGTGGGCTGCTGGTACAGAGTAGAGGCCCGGAGCTGTGACGCGGCCCT
CTTGTGGCTGTCTGGCTTGACCCGGAGTGAATCTGCTGCCCTCCAGTTCTCTCGGATGGGAA
GGTGATCCCTGTTTGAATACCAATTTATAAGAAACCGGACCCGGGAGCTATTAGAGGT

【図 2 2 - 2 5】

FIG. 22 続き

GAGGTTGATAAAACAGGAGGCGCGCTCCTTCACTCCCGGTATCACGAGAGCTCGGGCTG
GGCATATAAAGTCAGGCGAGGCCATCTATTGCTTACATTTGCTCTCGGGATCCAGATCTTT
CGAAGCTAGCCGTACCGGTTCGGCCACCATGGTGAGCAAGGGCGAGGAGCTTTCACCGGG
GTGGTGGCCATCTCGTGTGAGCTGGACGGCGACGTAACGGGCCACAAGTTCAAGCGTGTG
CGCGCAGGGCGAGGCGCATGCCCACCTACGGCAAGCTGACCTGAACTGATCTTGACACA
CGGGCAAGCTGCCCGTGCCTGGCCACCCCTCGTGACCAACCTTGGGCTACGGCGTGCAG
TGCTTCGCCCGCTACCCCGACACATGAAGCAGCAGCACTTCTTCAAGTCGCCATGCCC
GAAGGCTACGTCAGGAGCGCACCATCTTCTTCAAGGACGACGGCACTACAAGACCCCG
GCCGAGGTGAAGTTGAGGGCGACACCTTGGTAACCGCATCGAGCTGAAGGGCATCGA
CTTCAAGGAGGACGGCAACATCTCTGGGGCACAAGCTGGAGTACAACATACAAGCCACAA
CGTCTATATCACCGCCGACAGAAGCAAGAACGGCATCAAGGCCAACTTCAAGATCCCGCA
CAACATCGAGGACGGCGGCTGCAGCTCGCCGACCACTACCAAGCAAGAACCCCATCG
CGACGGCGCCGTGCTGCTGCCCGACAAACCACTACCTGAGCTACCAAGTCCAAAGCTGAGC
AAAGACCCCAACGAGAAGCGCGATCACATGGTCTGCTGGAGTCTGTGACCGCGCGCGG
GATCACTCTCGGATGGACGAGCTGTACAAGTAAGTGACAGCGCGCGCGCGCGCGGAA
TTGCATATCAATAACCACTCTGGATTGATACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTAACT
ATGTTGCTCCTTTACGCTATGTGATACGCTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTT
CCGCTATGGCTTTTCTCCTCCTTTGTATATAACTCTGGTTAGTTCTTGCCACGGCGGAA
CTCATCGCCGCGCTGCCCTGGCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCATCGACAA
TTCCGTGGCTCGAGCACTGTGCCCTTGTGCTTGGCAGCCATCTGTTGTTTGGCCCTCGCCC
GTGCTTCTTGAACCTGAAGAGTGCCACTCCCACCTGTCTTTCTTAATAAAATGAGGAAA
TTGCATCGCATTTGCTGATGAGTGTCTTACTTATCTGGGGGGTGGGCTGGGCGAGGACA
GCAAGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGACTAGT (配列番号 54)

コンストラクト CN2045 スクレオチド配列: rAAV: 3xSP10ins-eHGT_359h-minRho⁺-SYFP2-

WPRE3-BGHPa (11Rの間の配列):

CGGGCGCACGCGCGCGGTACCGAAGCTACCCCTAACACATATCTACACACAGAAAATG
CTCTTCACTAGGAAGCTACCCCTAACACACTATTCTACACACAGAAAATGCTTCTCACTAGG
AAGCTACCCCTAACACACTATTCTACACACAGAAAATGCTTCTCACTAGACGCGTTTCACAG
CTCCTTGSTCTGAAGCTGTGATCCGAGGATCAAGATGTCCTTCCCATGATTCTAATCTCCAG
CCCCCTTACACCAATAGTCACTTCCAACCTCTGGATTCTTAACTATTGCAAGTTTGTCTCCAA
AAAAAAATTAATAAAAAAACCTCATCTGGGCACTTAGAAGTACTTCTGAAGAGGCTGTCCCT
ATATCTCAGTGGCTTCTCACTTATCCACTCCGAGTATACCTGTGCTTTTCACTGAGTGGC
AACTGACCTAATTTTGAAGAGCTTCAGTGAAAAGAGCGCTCAATTAAGAGCTCTCATCTCTTT
TGACGCTCTTCTTCCCTCCATAATGATCCAGGTCAGGATGGCCCAATAAAATAAGTCTG
GGAAAATTACAAAAGTCACTCAAGACTCTGCCAGGAGTAGAGATTTTAAAGAAATAGTGACA
GACATATACTGCTTAGGATAGGAGTGGGATGGGTTGCTGAGCTTAGGACATAGAGAG
CTCGATTCAAGCGGGAGCTTAGGGAGGGGAGGTCATTCTATAAGGGCTTGGGGGGGAG
CTGGTACCGACAGTGTCTGACCGCGGAGCCCGCTGTGGCTGTGCTCGCGCTCAGAAAGCA
TCCCGGGATCCAGATCTTTGGAAGCTAGCGCTACCGGTGCGCCACCATGTTGAGCAAGGGC
GAGGAGCTTCTACCGGGGTGTGCCATCTGCTGTGAGCTGGACGGCGAAGTAAACGG
CCAAAGTATCAGGCTGTCCGGCAGGGCGAGGGCGATGCCACCTACGCCAAGCTGACCC
TGAAGCTATCTGCACCAACCGCAAGCTGCCGTGCCCTGGCCACCTGCTGTGACCGCACT
CTGGGCTACGGCTGCACTGCTTCCCGCTACCCCGACCATGAAGCAGCACGACTTC
TTCAAGTCCGCCATGCCGAAGGCTACGTCCAGGAGCGCACCATCTTCTTCAAGGACGAC

【図 2 2 - 2 7】

FIG. 22 続き

CCCGTATGGCTTTTCAATTTCTCCTCCTTGTATAAATCCTGGTTAGTTCTTGCCACGGCGGAA
CTCATCGCGCGCTGCCCTGCCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCATGACAA
TTCCGTGGCTCGAGCGACTGTGCCCTTGTATGTTGCCAGCCATCTGTTTGTGCCCTCGCCC
GTGCTTCCCTTGAACCTGGAAAGTGCCACTCCCACTGTCTTTCTTAATAAAATGAGGAAA
TTGCATCGCATTTGCTCAGTAGGTGTCTTACTTCTGGGGGTGGGCTGGGCGAGGACA
GCAAGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGACTAGT (配列番号 56)

コンストラクト CN1408 スクレオチド配列: rAAV: eHGT_064h-minBglobin-SYFP2-WPRE3-

BGHPa (11Rの間の配列):

CGGGCGCACGCGTATGAACCTCTAAATCTCAAATGTGTTTGGCCTAGCTGCTTTGACTAA
CCCCCTGCTTATTTCAGTTATGCGGCAAGTTGCACTACGAGTGCCCTCTTCACTACTT
GAATACCTTCCCTGTGATGTGAAGAGTGTTTTCAAATTTGGTAAAGTTGTGATATATAATCA
AATTGAACCTCTCTTGATCTGCTCTTTTACAAAAATTTCTCCTAGCAGAACTAGTGTG
AGTATCTATCACAGCTGTTTTCGTATTGTGGAATTTTCTTTGACATGAAGGAAGTATCT
CATGTACAGAAGTGCCTGTGGAAGAGTGTCACTGTAGCATAAAAATCAAAAATTTGATT
TTTAGATTGCAAAATACAGTAAAGCTTTGAAAAGTATTGGCATGACATTTAACTCAATAC
ATTTTGCCTAAAAAATATAGCAAGAAGCCCTATCAACTTTGTTTGAATAAACTCTGT
ATGGACCTTAAAAATTCATGCTGAGTTTGACCGCATTTTCTTGCACTGGTAGCATTTTCCCT
CTGAGTCACTCTCATTTCCCTTCACTTTCTCACAATGACTAGGTTAAGATAAECTCATGATT
GCGAGCTCGGGCTGGGCATAAAAGTCAAGGCGAGGCCATCTATTGCTTACATTGTTCTT
GGGATCCAGATCTTTTCAAGCTACGCGCTACCGGTGCGCCACCATGGTGAGCAAGGGCGAG
GAGCTGTTTACCGGGGTGTGCCATCTCCTGCTGAGCTGGACGGCGACGTAAACGGCCA
CAAGTTCAAGCTGTCCGGCGAGGGCGAGGGCGATGCCACCTACGGCAAGCTGACCCCTGA
AGCTGATCTGCACCAACGGCAAGCTGCCGTGCCCTGGCCCACTCTGTTGACCAACCTG
GGCTACGGCGTGCAGTGCTTGCCTGCTACCCGACCACTGAAGCAGCAGCACTTCTT
AAGTCCGCCATGCCCGAAGGCTACGTCAGGAGCGCACCATCTTCTTCAAGGACGACGGC
AACTACAAGACCCGCGCGGAGGTGAAGTTGAGGGGCGACACCTTGGTGAACCGCATCGA
GCTGAAGGGCATCGACTTCAAGGAGGACGGCAACATCTTGGGGCACAAGCTGGAATACA
ACTACAACAGCCACACGCTCTATATCACCGCGCGACAAGCAGAAAGACGGCATCAAGGCCA
ACTTCAAGATTCGGCGACAACATCGAGGACGGCGGCTGCACTGCGCGACCACTAGCCAG
CAGAAGCCCCATCGGCGAGGGCCCCGTGCTGCTGCCGACAACCACTACCTGAGGCTA
CAGTCCAAAGCTGAGCAAGACCCCAAGGAGAGCGCGATCACATGGTCTCTGTGAATT
CTGTACCGCGCGCGGATCACTCTCGGCATGACGAGCTGTACAAGTAAGTCGACGGCG
GACCGCGCGCGCGGATCTGATATCAATAACCACTCTGGATTACAAAATTTGTGAAGAGT
CGCTGGATTCTTAACTATGTTGCTCCTTTTACGCTATGTGGATACGCTGCTTTAATGCTT
TGATATCGCTATTGCTTCCGATAGGCTTTCATTCTTCCCTCCTTGTATAAATCTGGTTAG
TTCTTCAAGCGGCAAGCTCATGCCCGCTGCTTGGCGCTGCTGGACAGGGGCTGCG
CTGTTGGGCACTGACAATTCGTGGCTCGAGAGATCTTCACTGTTGCCCTTCAATTGCGCAG
CCATCTGTGTTTGGCCCTCCCGGTGCTTCTTGAACCTGGAAGGTGCACTCCCACCTG
TCCTTTCTTAATAAAATGAGGAAATTGCAATGCAATTGTCTGAGTAGGTGTCTATTCTTCTG
GGGGGTGGGTTGGGCGACGACAAGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATG
CACGTGCGGACCGACGCGCGG (配列番号 57)

コンストラクト CN1258 スクレオチド配列: scAAV: eHGT_022h-minBglobin-SYFP2-WPRE3-

BGHPa (11Rの間の配列):

【図 2 2 - 2 6】

FIG. 22 続き

GGCAACTACAAGACCCGCGCGAGGTTGAAGTTCGAGGGCGCACACCTTGGTGAACCGCAT
CGAGCTGAAGGGCATCGACTTCAAGGAGGACGGCAACATCTCTGGGGCACAAGCTGGAGT
ACAACCTACAACAGCCACAACGCTCTATATCACCGCGCAAGCAAGAAAGCGGCATCAAGG
CCAACCTCAAGATCCGCCACAACATCGAGGACGGCGGCGTGCAGCTCGCCGACCACTACCG
AGCAGAAACCCCCCATCGCGACGCGCCGCTGCTGCTGCTGCCGACCAACCACTCACTGAGC
TACCAGTCCAAGCTGAGCAAGACCCCAACGAGAAAGCGCGATACATGGTCTGCTGGAG
TTCTGTGACCGCGCGGGATCACTCTCGGCATGGACGAGCTGTACAAGTAAGTGCAGCGC
GCGCGCGCGCGCGGAATTCGATATCAATAACAACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAGAT
TGACTGGTATTCTTAACATATGTTGCTCCTTTTACGCTATGGGATACGCTGCTTTAATGCCT
TTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTATGGCTTTTCACTTTTCTCCTCCTGTATATAATCTGGTTA
GTCTTGTGCCACGGCGGAACCTCATCGCGCGCTGCCCTGCGCGCTGCTGGACAGGGGCTG
GCTGTTGGGCACTGACAAATTCGTGGCTCGAGAGATTTCTGACTGTGGCTTCTAGTTGCCA
GGCCTATGTTGTTTGGCCCTCCCGGTGCTTCTTGAACCTGGAAGGTGCCACTCCCACT
GTCTTTCTTAATAAAATGAGGAAATTGATCGCATTTGCTGAGTAGGTGTCTATTCTATTCT
GGGGGTGGGTTGGGCGACGACGAAGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCAT
GAGATCTCAGTTCGCGACCGACGCGCGC (配列番号 55)

コンストラクト CN1255 スクレオチド配列: scAAV: eHGT_019h-minBglobin-SYFP2-WPRE3-

BGHPa (11Rの間の配列):

CCTAGGACGCGTTCATGCCACAGTCTGTCACTTCCCCTTGTACAGATTGGCTGCCCTCC
CCCACTTGAATCACTATTAACCTGCAGAGATAACTGCCCGCTTATAGGCTGCACTGCTTC
CCACATTAACCTGAAGCCACTGCCATTTGTACACAAAGCATCTTTCTTCAAGCTCTGACACG
CAGCCTTGGAAAGCAGGAAGCATGTCTCAATTTTCTCCTACCCCTGCCGGAGCTTCAGAAAGAA
CTCAGCTCAAAAATAGACGCTATTGAAGCAGAGACACATGAGGAGGTACACAGCTTATC
AATACCTCAACACTGGCCTCTCCTCGCCCTCCAATCCTTATGACTGCATGAGAGCCACTG
CTGAGGCTTTTGAATTCACAAAACCATTAAGTATTCTACGGGCTGGCAACCAACAATAGAA
AATGAATTTGGAATGCTCCTCTTCAAATTAGTATATAGACATATCTGGGAAATGATGATT
AAAAAATAGTTTCAAAAATAGGTTTGAATGTTCTTCTACTGTTCTGCCAGGGCTCTCTC
TGTTTTTACAATAGAGAAGAGCCCTCCTGGTGCTGTGGAGACAATCCGAGCTCGGGCTG
GGCATAAAAGTCAGGGCAGAGCCATCTATTGCTTACATTTGCTTCCGATCCAGATCTT
CGAAGTACAGGCTACCGGTGCCACCATGGTGACAAAGGGCGAGGAGCTGTCCCGGG
GTGGTGGCCATCTGTGTCGAGCTGGACGGCAGCTTAACGGCCCAAGTTCAGCGTGTCT
CGCGAGGGCGAGGGCGATGCCACCTACGGCAAGCTGACCTGAAGCTGATCTGCACCA
CGGCAAGCTGCCCTGCCCTGGCCCACTGTCGACCCAGCTGGGCTACGGGTGCGAG
TGCTTGCCTCGCTACCCCGACACATGAAGAGCAGCAGCATCTTCAAGTCCGAGCTGCC
GAAGGCTACGTCAGGAGCGCACCATCTTCTTCAAGGACGACGGCAATCAAGAGCCCGC
GCGGATGTTGAAGTTTCAAGGGCGACACCTGTCAGGCGGACGAGCTTCAAGTCCGAGTCA
CTTCAAGGAGGACGGCAACATCTCGGGGCAAGCTGGAAGTACAACATCAACACGCCACAA
CGTCTATATCACCGCGGACAGGACGAAGAAGCGCTCAAGGCCAAGTTCAAGATCGGCCA
CAACATCGAGGACGGCGGCTGCAAGCTCGCGGACCACTACGACGACAAGAACCCCATCG
GACGCGGCGCGTGTGCTGTCGCCGACAACCACTCACTGAGTACCACTGCTGAGCTGAGC
AAAGACCCCAACGAGAAGCGCGATCACATGCTCCTGCTGGAATTCGTGACCGCGCGCG
GTACTCTCGGCTGAGCAGCTGTACAAGTAACTGACGCGCGCGCGCGCGCGCGGCGAA
TTGCATATCAATAACAACCTTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAACT
ATGTTGCTCCTTTTACGCTATGTGGATACGCTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTT

【図 2 2 - 2 8】

FIG. 22 続き

CCTAGGACGCGTAGTCTGTGGATACCATCTGAGCCTGTGCCCTTTTCTCTACTCTTGA
GCAAGTGGCCATCAGGAGGCCAATTTGAGTCAGGACCTGCCAAGAGCAATTTTCACTCACT
CTCAGTGTCCCTTTTGTCTGGAAAGCTACGCTATGAGTTTCTATGAGATCGTAGGCCAGG
TTTGACCAAAACCACTCTGCACACATGTTGTTTGAAGATTAGCACAAGAAATCCAACACA
ACATTTCCCTTGGATTCACTTTTCAAGCCAAAGAGGAGTATTTCCAAGAAATAATAA
CAGATTTATAACCAATGAATAAGAGCCAAAGAAACAATGTAGCCAGCATATTTATTCCAA
ACACTTTTGTGAAGTTGCAAAATTGCAAAATACATCTATTTCACCCGGCTTTTGGGGAAC
CATGTGTGAGCTCGGGCTGGGCAATAAAGTCAGGGCAGAGCCATCTATTGCTTCAATTTG
CTTCTGGAGTCCAGATCTTTTGAAGCTAGGCTACCGGTGCCACCATGGTGACGAAGG
CGAGGAGCTGTTTACCGGGGTGGTGCCATCTCGTGTGAGCTGGACGGCGACGCTAAAGC
GCCACAAGTTTCAAGCTGTCCGGCGAGGGCGAGGGGATGCCACCTACGGCAAGCTGACC
CTGAAGCTGATCTGCACACCGCGCAAGCTGCGCGTGCCTGCGCCACCCCTGCTGACCA
CTGTGGCTACGGCTGCAAGTGTCTGCGCGCTACCCGCGACCATGAAGCAGCAGCACTT
CTTCAAGTCCGCTGCGCCGAAGGCTACGTCGAGGACGGCACCATCTTCTTCAAGGACGA
CGCAACTTACAAGACCCGCGCGAGGTGAAGTTTCAAGGGCGACCACTGTGACCGCGCA
TCGAGCTGAAGGGCATCGACTTCAAGGAGCAGCGCAACATCTTGGGCGACAAGCTGGAG
TACAACATACAAGGCCACAACGCTTATATCACCGCGCAGCAAGCAGAAAGCGCATCAAG
GCCAATTTCAAGATCCGCGCAACATCGAGGACGGCGGCTGCGAGCTCGCGCGCAACCTA
CCAGCAGAACACCCCATCGCGCGACGGCCCGTGTGCTGCCGCAACCACTACCTGCA
GTACCCAGTCCAAGCTGAGCAAGACGCCCAACGAGAAGGGCGATACATGGTCTGTGG
AGTTGCTGACCGCGCGCGGATCACTCTCGGCATGGACGAGCTGTACAAGTAAGTCGAGC
GCGCGCGCGCGCGCGAATTCGATATCAATAACAACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAG
ATTGATGGTATTCTTAACTATGTTGCTCCTTTTACGCTATGTGGATACGCTGCTTTAATG
CTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTATGGCTTTTCTCCTCCTTTGTATAAATCTGGT
TAGTTCTTGGCACGGCGGAACCTCATCGCGCTGCTGCTTCCGCTGCTGGACAGGGCGCT
GGCTGTGGGCACTGACAATTCGTGGCTCGAGGCACTGCGCTTCTTGAAGTCCAGCCAT
CTGTTGTTTGGCCCTCCCGGTGCTTCTTGAACCTGGAAGGTGCCACTCCCACCTGTCT
TTCTTAATAAAATGAGGAAATTGATCGCAATGTCTGAGTAGGTGTCTATTCTTGGGG
GTGGGTGGGCGAGGACGAAGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGACTAG
T (配列番号 58)

コンストラクト CN1279 スクレオチド配列: scAAV: eHGT_022m-minBglobin-SYFP2-

WPRES-BGHPa (11Rの間の配列):

CCTAGGACGCGTGTGCTCCAGAGTCCGTGGGCTGCTGATCCCTTGTCTCCATTTCAATG
TGCTCATCAGAAAGGCACTATTTGAAGCAGCATCTACCATGATGGTCCACCTCTGTCTGG
ATCCACCCATTTAGGAAACCATATCTCTTGTGACCCAGTCACTCTGCACAGCTGTTGCT
TTTGAATTTAGCAGCAGGATTCAGCATGACATTTCTTGGATTCTCCTTTCTGAGCGCAAGA
GCTAGGAGGCTATTTCCCAAAAAACAACACATATTTAACAATAAGAAAGGCAAGA
AAACATATACGCCAGCAATTTTGAAGTCCACGCAAGCTGTTTGAATAACAAATGCAAAATG
TATTTAATTCACAAGGCTCTTGGGGAACCTTTCGAGCTCGGGCTGGGCAATAAAGTCAAG
GCTGACCACTATTGCTTACATTTTGTCTTGGGATCCAGTCTTTTGAAGTACGGCTACGCT
CGGTGCCACCATGGTGAGCAAGGGCGAGGAGCTTTCACCGGGGTGGTGCCATCCTG
CTGAGCTGGACGGCGACGTAACCGGCCAAGTTACAGCTGCTGCGGCGAGGGCGAGG
GCGATGCCACCTACGGCAAGCTGACCTGAGCTGATCTGCACACCGCGCAAGCTGCC
GTGCCCTGGCCACCCCTGTCGACACCTGGGCTACGGCGTGCAGTGTCTGCCCGCTA

【図 2 2 - 2 9】

FIG. 22 続き

CCCCGACCACATGAAGCAGCAGCACTTCTTCAAGTCCGCCATGCCCGAAGGCTACGTCCA
GGAGCGCACCATCTTCTTCAAGGACGACGGGCACTACAAGACCCGCGCGAGGTTGAAGTT
CGAGGCGGACACCCCTGGTGGAACCGCATCGAGCTGAAGGGCATCGACTTCAAGGAGGACG
GCAACATCCTGGGGGCAACAGCTGGAGTTACAACTACAACAGCCACAACGCTCTATATCACCCG
CGACACAAGCAAGAAGGGCATCAAGGCGCAACTTCAAGATCCGCGACAACATCGAGGACG
CGCGCGTGCAGCTCGCCGACCACTACCAGCAGAAACCCCCATCGGCGACGCGCCCGTG
CTGCTGCCCGACAACCACTACTGAGCTACCAGTCCAAGCTGAGCAAAAGACCCCAACGAG
AAGCGCGATACATGGTCTGCTGGAGTTCTGTACCCGCGCGCGGATCACTCTCGGCATG
GACGAGCTGTACAAGTAAGTCGACGCGCGCGCGCGCGGAATTGATATCATATAATCAA
CCTCTGGATTACAAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAACATATTGTGCTCTTTTACG
CTATGTGGATACGCTGCTTTAATGCCCTTGTATCATGCTATTGCTCCGATAGGCTTTTAT
TTTCTCCTCCTGTATAAAATCCTGGTAGTTCTTGGCCACGGCGGAATCATCGCCGCTGC
CTTGCCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACTGACAATTCGCTGGCTCGAGC
GAGCTGTGCTCTTAGTTGGCAGCATCTGTTGTTGCCCTCCCGCGCTCCTCTTGGACC
CTGGAAGGTGCCACTCCCACGTTCCTTTCCTAATAAAATGAGGAAATTCATCGCATTTGTC
TGAGTAGGTGTCAATTCATTCTTGGGGGTGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGAT
TGGGAAGACAATAGCAGCATGACTAGT (配列番号 59)

コンストラクト **CN1253** スクレオチド配列： **scAAV: eHGT_017h-minBGlobin-SYFP2-WPRE3-BGHpA** (11TRの間の配列):
CCTAGGACGCGTGGTAACAGCCTGAGGGCTGCAGGTCAACCCACAGGGCCAAGGGGT
GGGCAGCATGGAAGGTGGCAGGGACCTGGGCGGGGGCGGCACAGCTGTGCG
GGAGGCTGGGCTGCTGGCATCAGCAGGCGCCCCCTCCTCCCCCTCGCTAAACAATCAT
TGCAAAAAATATCAAAATGGTATAATGTTTATTTGTTTTCGATATAAGTTGTTGAA
ATGCAAAATGTCAAGTTTGGGCGCCTCATTTTTTCAACCCCTCTCACCCGGACATTTGCAA
GTTTAGTGAAGTTGTTCTGCTTGAAGGAGGAGGAGGAGCTGCCCCCAACCCGCAAGGG
TGCCAGGGGAGTGAGTCCAGCTGGCAGCCGCCACTTGCTGCCGAGGGCAGCTGCTGG
GCCCCCTTCGACGGCACAAGTACGCTCGGCTGGGCATAAAAGTCAGGGCAGACC
ATCTATTGCTTACATTTGCTTGGGATCCAGATCTTTGGAAGTACGCTACGCGTCCGCTGCC
ACCATGGTGAGCAAGGGCGAGGAGCTGTTCAACGGGGTGGTGCCCATCCTGCTCGAGCT
GGACGGGACAGCTGAAGCGGCAAGTTTCAAGCTGTCGGCGAGGGCGAGCGCATGCC
ACCTACGGCAAGCTGACCTGAAGCTGATCTGCACCACCGGCAAGCTGCGCGTGCCTCT
GCCACCCCTCGTGACCCAGTGGGCTACGGCGTGCAGTCTTCGCCCGCTACCCGACCC
ACATGAAGCAGCAGCACTTCTCAAGTCGGCCATGCCCGAAGGCTACGTCCAGGAGCGCA
CTCATCTTCTTCAAGGACGACGGCACTACAAGACCCGCGCGGAGTGAAGTTTTCAGGGCG
ACACCTCGGTGAACCGCATCGAGCTGAAGGGCATCGACTTCAAGGAGGACGCGCAACATCC
TGGGGCACAAGCTGGAGTACAACCTACAACGCCACAACGCTCATATACCCGCGACAAGC
AGAAGAAGCGGCATCAAGGCCAACTTCAAGATCCGCCACAACATCGAGGACGCGCGCGTG
CAGCTCGCCGACCACTACCAGCAGAACACCCCATCGCGCAGCGCCCGCTGCTGTGCC
CGACAACCACTACCTGAGCTACCAAGCTCCAAGCTGAGCAAAAGCCCAACGAGAAGCGGCA
TCACATGCTGCTGCTGGAGTTCTGTACCGCGCGCGGGATCACTCTCGGCATGAGCAGCT
GTACAAATGAGTCGACGCGCGCGCGCGCGCGGAATTCGATATCATATAACCTCTGGA
TTACAAAATTTGTGAAGAGTCTGATGCTATTCTTAACATATTGCTCCTTTTACCGTATGGG
ATACGCTGCTTAAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCGATAGGCTTTTCAATTTTCTCTC
CTTGATAAAATCCTGGTTAGTTCTTGCCACGGGCACTCATCGCCGCTGCTGCTTGGCCCG

【図 2 2 - 3 1】

FIG. 22 続き

AQVYKFSISWSRIFPMHGSSSPSPGVAYYNKLIQDLQDAGIEPMATLFWHDLQALQDHGGW
QNESVVDADFIDYAAFCSFTFGDRVKLWTFHEPVMWSYAGYGTGQHPGPISDPGVASFVKAH
LVLKAHARTVWHYNSHHRPQQQGHVGVILNDSWAEPSPERPEDLRASERFLHFMGWAFAH
PVFDGVDYPATLRITQIQMNRQCSHPVAQLPEFTEAEKQLLKGSADFLGLSHYTSRLISNAPQ
NTCIPSYDTIGGFSQVNHVWPQTSSSWIRVVPWGIRLLQFVLSLEYTRGKVPILAGNMPIG
ESENLFDDSLRDVDFNQYINEVLKAIKEDSDVRSYIARSLIDGFEGPSGYSQRFGLHHVNFSD
SSKSRTPRKSAYFTTSIEKNGLFTGAKRLLPNTVNLSPKVRATFPSEVPKSAKVVWKEFSS
QPKFERDLFVYHGTFRDDLFWGVSSSAYQIEGAWDADGKGPSIWDNFTHTPGSNVKDNATGDI
ACDSYHLQDLADLMRLALKVYARFSISWSRIFPTGRNSSINSHGVDDYNNRLINGLVASNIFFM
VTLFWHDLQALQDQIGWENPALUDLDSYADFQCTFGDRVKVWMTFNPEMYLAWLGYGSG
EFPFGVDPGWAPYRIAHAVIKAHARVYHTYDEKYRQEQKGVISLSLSTHWAEPKSPGVPRDV
EADRMLOFSLGWAFHPIRNRGDPDPTMKWKVGNRSELQHLATSRLPSTFEEKRFRIRATADV
FLCNTYYSRIVOHKTPLRNPSPYEDDOEMAEEDPSPWPTAMNRAAPWGTRRLNWKIEEY
DIPIYITENGVLTPNPNTEDTRIFRYHYKTYINEALKAYRLDIDLGRYVYWSLMDNFVEMNGYTV
KFGLYHYDFNNTNRPRATASARYTEVITNNGMPLAREDEFYGRFPEGFIWSAASAAAYQIE
GAWRADGKGLSINDFTSHTRPVENDIAGDVACDSYKHIAEDLVTLQNLGVSHRYFSISWRIL
PDGTRYINEAGLNNYVRIDTLAASIQPQVTIYHWDLPQTLQDVGWVENETIVQRKFEYADVL
FQRLGDVKVFWITLNEPFIAYQGYGYGTAAAPGVSNRPGTAPYIVGHNLKAHAEAWHLYNDVY
RASGGGVISITISSDWAEPDPSNQDEVEAARYVQFMGWFAPHFKNGDYNEVMKTRIRD
SLAAGLNKSRLEPFTSEKRRINGTYDFFGFNHYTTVLAYNLNYATAISSFDADRQVASIADR
WPDSSGSFWLKMTPFGFRRLNLWKEEYNDPIIYITENGVSQREETLNDTARIYYLRTYINEAL
KAVQDKVDLRGTYVWSAMDNEFWATGFSERFGLHFVNYSDPSLPRIPKASAKFYASVVRNCG
FYDPATGPACHLHQDAPGTPISPVQEEVQLGLMLGTTEAQTALVYVLSVLLGVCGLAFLSY
KPKCRSKQKGTQRSQELSPVSSF (配列番号 62)

リパーゼ [Homo sapiens], GenBank: AAA60129.1:
MLPLWTLSELLGAVAGKEVCYERLGCFSDDSPWSGITERPLHLPLWSPKDVNTRFLLYTNENPN
NFOEVAADSSSISGNSFKNTRKTRFIHGFIDKGEENWLANVCKNLFKVESVNCICVDWKGGS
RGTYTQASQNIQVGAEEVAYFVEFLQSAFGYSPSNVHVGHSLGAHAAGEAGRRTNTGIRITGL
DPAEPCFGQTEPLVRLDPSDAKFDVFIHTDGAIPVNLGFGMSQVVGHLDDFFPNGGVEMPCG
KKNILSQIVDQIGWEGTRDFAACNHLRSYKYVTDISVNPDPGAFGPPCASYNVFTANKCFPCPS
GGCPQMGHYADRPKGTNDVGGKYFLDTGDASFARWRKYSVTLSGKKVTHILVSLFGNK
GNSKQYEIFKATGSDVDSHNEFSDVDGLQMVKFIWYNNVINPLTRPVGASKVHNENVGK
QNFNCSPEYVREEVLLTTPC (配列番号 63)

ヘリナーゼ [Homo sapiens], GenBank: AMD82207.1:
MISSLFGGRYDNKFLNMSSAPKIELVDKVASLSEGRLEGRLPEDWFRHIMDPETEFNSEFA
DALCIGIDFEAQPLPLFPKALLVTGTAGAGKNTSIQTLAANLDQIVATTISAAQNLVSVLNRSKS
AQVKTFIKFTFGNNSHVMSEKRSYSIANDERSQIQKQDLSIYWNVISDIADRLAGVACKTKE
LPDLCESSEVIDEAGVILRHILHTVVFVWFYNYALYKTPLEDYGDIVPCIVCGSPPTQSNALVTFN
PLTKNQDKVRGIDVLSALICDDVLSKYCEVDNNWIFVNNKRCADHAFGDLFKHIEFGLPKLEPI
EYVDQFKVPAISYRNPMEIETRLFLSHNEVKNYFRSLHEQVEVTNRNMLFVPVYFLJKNKTF
EYDKSEIGNFSLEIEPWFKSNHRLNTYSQFADQDLSKTVLQEEVLEDGSVEETLTLCHKHIRN
SSIGVTSKIKASTVFGSGTYEKFVELLQSDLFIEKTSQDQTIHAYSFLSGLMFGMGYFSCCKFT
TPEVLMEIKNIKMPSIEFLESEMSRMSPDVQTVETDERYDFGLVDDGLSDVDLLEIDPCGDPFFT

【図 2 2 - 3 0】

FIG. 22 続き

TGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACTGACAATTCGCTGGCTCGAGCGACTGTGCC
TTCTAGTTTGGCAGCCATCTGTTGTTGCCCTTCCCCCTGCCTTCTTGAACCTGGAAAGGT
GCCACTCCCACCTGCTCTTCTCTAAATAAAATGAGGAAATTGCATCGCATTTGCTGATAGGT
GTGATCTTATTTCTGGGGGGTGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGAC
AATGACGGCATGACTAGT (配列番号 60)

コンストラクト **CN1274** スクレオチド配列： **scAAV: eHGT_017m-minBGlobin-SYFP2-WPRE3-BGHpA** (11TRの間の配列):
CCTAGGACGCGTGTGTGTGGTCTTAGGGACAGGGGGTGCTGGCAGGCAGGCAGTGG
CGGGAGGCACAGCTGTGCAGGAGGACGGACTGCTGGCATCAGCAAGCGCCCTCTCTCC
CCCCACACTAAACAATCACGGGCACAAATATGCAAAATGGTATAAATTAAGTTTATTTGTTT
GCTGATATAAGTTGTTGAAATGCAAAATGTCAACTCTGGGCGCTGTGGTTTTTCCACCCC
CTCTCTCCGGCAGATTGCAAGTCGATCAGTGAGCCCTCATCTCTGGGAACAATAGGGGT
GCCTCCTCTTGACAGACTTGGAGCGAGCTCGGCTGGGCATAAAAGTCAGGGCAGAGCC
ATCTATTGCTTACATTTGCTTCTGGATCCAGATCTTTCGAAGCTACGCTACCGCTCGCC
ACCATGGTGAGCAAGGGCAGGAGCTGTTACCGGGTGGTGCCCATCCTGGTGCAGCT
GGACGGCGACGTAAACGGCCACAAGTTGACGCTGTCCGGCGAGGGCGAGGGCGATGCC
ACCTACGGCAAGCTGACCCTGAAGCTGATCTGCACCAACCGGCAAGCTCGCCCTGCGCTG
GCCACCCCTCGTGACCACCTGGGCTACGGCGTGCAGTGCTTCGCCCTGACCCGACCC
ACATGAACGACGACGACTTCTTCAAGTCGCCCATGCCCGAAGGCTACCATCAGGAGCGCA
CCATCTTCTTCAAGGACGACGGCACTACAAGACCCGCGCGCGAGGTGAAGTTTCAGGGGCG
ACAACCTGGTGAACCGCATCGAGCTGAAGGGCATCGACTTCAAGGAGGACGGCAACATCC
TGGGGCACAAGCTGGAGTACAACATAACAGCCACAACGCTCTATATCACCCGCCACAAGC
AGAAGAAGCGGCATCAAGGCCAATTTCAAGATCCGCCACAACATCGAGGACGCGCGCGCTG
CAGCTCGCCGACCACTACCAGCAGAACACCCCATCGGCCAGCGGCCCGCTGCTGCTGCC
GCACAAACCACTACCTGAGCTACCAAGTCCAAGCTGAGCAAAAGCCCAACGAGAAGCGCGA
TCACATGTCCTGCTGGAGTTCTGTACCGCGCGCGGATCGACTCTCGGCATGGACGAGCT
GTACAAATGAGTGCAGCGCGCGCGCGCGCGGAATTCGATATCATATAACACCTCTGGA
TACAAAATTTGTGAAGATTGACTGGTATTCTTAACATATTGCTCCTTTTACGCTATGGTGG
ATACGCTGCTTAAATGCCCTTTGTATCATGCTATTGCTCCGATAGGCTTTCATTTTCTCTC
CTTGATAAAATCCTGGTTAGTCTTGGCCACGGCGGAATCATCGCCGCTGCTTGGCCCG
TCTGTCGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACTGCAATTCGCGGCTCGAGGACGATGGCG
TTCTAGTTGCGACGCATCTGTTGTTTGGCTTCCCGCTCCCGCTGCTTCTTGAAGTGGAGT
GCCACTCCCACCTGCTCTTCTCTAATAAAATGAGGAAATTCGATCGCATTTGCTGAGTAGGT
GTGATTTATTTCTGGAAGTGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGAGGAGGATTGGGAAGAC
AATGACGGCATGACTAGT (配列番号 61)

ラクターゼ [Homo sapiens], GenBank: EAX11622.1:
MELSWHVFIALLSFSCWGSWDWSDRNFISTAGPLNDLLHNSGLLDQSSNFVAGDKMYV
CHOPLPFTLPEYFSSHLHAQSQIHYKVLVSWAQLLPAGSTQNPDEKTVQCYYRLLKALKTARLQP
MVLHHQTLTPASTLRRTEADFLADYATFAFHSQVGTQIWFVDSLEEVIKLPHQESRASQL
QTLSDAHRKAYEYIHESYAFQGGKLSVVLRAEDIPELLLEPPISALAQDVTDFLSLDIYEQNE
AIRNQLKSLKTIQPIKVFIFNLKPDPCSTMKNPASLLFSFAINKDQVLTIGFDINEFLSCSS
SSKXSMSCSLTGSALQPDQDQDHETDSSPASAYQRVWEAFANQSAERDAFLQDTFPEGF
LWGASTGAFNVEGGWAEGGRGVSIVDPRRLNTEGQATLEVASDSYHKVASDVALLCGLR

【図 2 2 - 3 2】

FIG. 22 続き

RYSKPLTNLSLFEEISLLYTFKIDIFISFALQKHTKGFGKTLTVYNNRNVSRKQCGEIYSHL
KIDYGMULTYAIAPANNTYLEGYTNDNVVHLGTQDLQPLIYKGLPRLVIKDEMGFISVLNDNVSK
FSFVNVGGSFHLCTTVDYATSVKVSMTITKSQGLSIQKVAIDFGSDPKNLKSIIYVGMSTRVDP
NNLIMNVNPLRLNYENDNFIAPIHVKALKNENTMLIF (配列番号 64)

アミラーゼ [Homo sapiens], GenBank: AAA51724.1:
MKFFLLFTIGFCWAQYSPNTQQGRTSIVHLFEVWVDIALECERYLAPKFGGVQVSPNPEN
VAIYNPFRPVMERYQPVSYKLCRTSGNEDEFRNMVTRCANNVGRYIYDVAIVHMCNGNAVSA
TSGTGSYFNPGRSDFFAPVPSGWDVNDGCKTGGSDGIENYNDLQVAPLQTLGLLDLAEK
DYRYSKIAEYMNHLIDIGVAGFRLDASKHMMWPGDIKAILDKLHNLNSWVFPAGSKPFIYQEVIL
GGEPIKSSDYFNGNRVTEFYKAKLGTVIRKWNKEMSYLKNWNGWGFVPSDRALVFVDN
HDNORGHGAGGASILTFWDARLYKMAVGFMALHPYGFTRVMSSYRWPRGQFNQNDVNDVW
GPPNNNGVIKEVTINPDTTGNDWVCEHRWRQIRNMVIFRNVVDGQPFNTWYDNGSNQVAF
GRNRGFIENFNDWVSFSLTLQTLGPAQTYCDVISGDKNGCTGKIYVSDDGKAHFSISNSA
EDPFIHAESKL (配列番号 65)

α-βグロビン [Homo sapiens], GenBank: ABI53718.1:
MGVRHPPCSHLLAVCALVSLATAALLGHILLHDFLLVPRELSSGSPVLEETHPAHQQASRPG
PRDAQAHGPRPRAVPTQCDVPPNSRFDPCAPDKAITQECCARGCCYIPAKQGLQGAQMGPQ
WCFFFPSPYSYKLENLSSSEMGYTALTRTPTTFPKDILTLLRDMMETENRHLFTIKDPANR
RYEVPLETPRVHRSAPSPLYSVFESEEPFGVIVHRQLDGRVLLNTTVAFLFFADQFLQLSTSLP
SQYITGLAEHLSPLMLSTSWTRITLWNRDLAPTGANLYGSHPFYLAEDGGSAHGVFLLNSNA
MSTVLOQSPALSWRSTGGLDVIYFLGPEPKSVVQYQLDVVGYPFMPYPWGLGFHLRCRWGS
JAITRVQVDMTRAHFPLDVQWNLQYMDSRDRFTFNKDGKDRFDPAPQELHQGGRYMM
IVDPAISSGSPAGSYRLYDEGLRRGVFITNETGQPLIGKVPWGSTATFPDFTNPALAWWEDMV
AEFDQVPFGMDWMNEPNSFIRGSEDCGPNNELENPPYVPGVGGTLQAAITCASSHOFL
STHYNLHNLVGLTEAISHRALVKARGTRPFVISRSTFAGHGRYAGHWTDGVWSSWEQLASS
VPEILQFLLGVPLVGADVCGFLGNTSEELCVRWTLQGAFFYPMRHNHNSLSLPQEPYSFSEP
AQAMRKALTRYALLPHLYTLFHAQHAVAGETVARPLFLEFPKDSSTVWTDHQLLWGEALLITP
VLQAGKAEVGTGYFPLGTWYDLQTPIEALGSLPPPPAAPREPAIHSEGWVWTLPAPLDINVL
RAGYIIPLQGPGLTTTESRQQPMALAVALTKGGEARGELFVDDGESLEVERGAYTVFIFLARN
NTIVNELVRVTSAGAGLQQLQKVTVLGVATAPQVQLSNGVVPVSFNFTYSPDYTKLVDICVLLMGEQ
FLVSWC (配列番号 66)

転写因子 SP1 [Homo sapiens], UniProtKB/Swiss-Prot: P08047.3:
MSDDQDHSMDEMTAVVKEKGVGGNNGGNGGGAGFSQARSSTGSSSSTGGGGQESQSPS
LALLATCSRIEPPNENSNQSPQSQSGGTGELDLTATQLSGAANGVQIISGSGATPTSKEQ
SGSSTNGSNGSESSKNRTVSGGGYVVAAPNLNQVQLTGLPQVMPNIQYQVPOQFQVDDGQ
QLQOAFATQVQDQGGQIQIIPGANQOIIITNRSGGNIIAMNLLQVAPLQGLANVLSGQ
TQVYTNVPVALNGNITLVPVNSVSAALTTPSSQAVTISSSGQSQESGSPQVTSGTTISSASVSSQ
ASSSSFTNNANSYSTTTTTSNMGIMNFTTSGSGSTNSQSQGTPTGSDPQLGQGNQNTS
GGSLQAGQKQKEQEQNQQTQQOQILIQPLQVQGGQALQALQAAPLSGQTFTTQAISQETLQNL
QLQAVPNSGPIIIRTPVTPNGQVSWQTLQLQLNQVQNQPAQTILAPMQGVSLGQTSSSNT
TLPIAASIASIPAGTVVNAQLSSMPGLQTINLSALGTSIGQVPIQGLPLAIANAPGHDGAQLGL
HGAGGGDGHDDTAGGEEGENSPDAQPAQGRTRREACTCPYKDSSEGRGSDGPKKKQHIC

【図 2 2 - 3 3】

FIG. 22 続き

HIQGGCKVYGKTSHLRAHLRWHGTGERPFMCTWSYCGKGRFTRSDELQRHKRHTHTEKKFACP
ECPKRFMRSDHLSKHIKTHQNKQKGGPVALSVGLTPLDSSAGSESGTATPSALITTNMVAIME
AICPEGIARLANSJQNMVQADLQSNISNGGF (配列番号 67)

転写因子AP-1 [Homo sapiens], NP_002219.1:

MTAKMETTFYDDALNASFLPSESGBPYGYSNPKILQKSMTLNLADPVGSLKPHLRAKNSDLTSTP
DVGLLKLASPELERLIQSSNGHITTTTTPTQFLCPKNVTDEQEGFAEGFVRALAEHLSQNTLPS
VTSAAQPVNAGMVPAPAVASVAGGSGSGGSFASLHSEPPVYANLSNFPNPGALSGGGAPSY
GAAGLAFFAPQPPQQQPPHLPQQMPVQHPRLQALKKEEPQTVPEMPGETPLPSPIDMESQE
RIKAERKMRNRRIAASKCRKRKLERIALEEKVKTLKAQNSELASTANMLREQVAQLKQKVMN
HVNSGCOLMLTQQLQTF (配列番号 68)

熱ショック因子タンパク質 1, UniProtKB/Swiss-Prot: Q00613.1:

MDLPLVGPGAAGPSNVPAFLTGLWTLVSDPDTDALICWSPSGNSHFHVDQGGQFAKEVLPKYFK
HNNMASFVRQLNNMYGFRKVVHIEQGGLVKPERDDTEFQHPCLFRGQEQLLENIKRKVTSVSTL
KSEDIKIRQDSVTKLLTDVQMLKHGKQCAEMDSKLLAMKHENEALWREVASLRQKHAQQQKVVN
KLIQFLISLVQSNRILGVKRKIPMLMLNDSGSAHSMPKYSRQFSLFHVHSGSPYSAPSAPYSSSSL
YAPDAVASSGPIISDITELAPASPMASPGSGSIDERPLSSSPLVRVKEEPPSPQSPRVEEASPR
PSSVDTLTSPITALDISILRESEPPASVTALTDAARGHTDTEGRPPSPPTSTPEKCLSVACLDKN
ELSDHLDAMDSNLLDQTMLSHSHGFSVDTALLDLFSPSVTPVPMDSLPLDSSLASIQELSPQ
EPPRPPEAENSSPDSGKQLVHYTAQPLFLDLPGSVDTGSNDLPVLFELGEGSYFSEGDFAE
PTISLTLGSEPPKAKDPTVS (配列番号 69)

cCMA/エンハンサー結合タンパク質 (C/EBP) β アイソフォーム a [Homo sapiens], NP_005185.2:

MQRLLVAWDPACLLPPLPPPAFKSMEVANYFYEADCLAAAYGGKAAAPAPPAARPGPRPPPAGE
LGSIGDHERAIDFSPLYELGAPAAPAPATADTFEAAPAPAPAPASSGQHHDFLSDLFSDDY
GGKNCKKPAEYGYVSLGRLLGAAGKALHPGCFAPLHPPPPPPPPAAELKAEQFEPADCKRKE
EAGAPGGGAGMAAGFPYALRAYLGYQAVPSGSSGSLSTSSSSSPGTPSPADAKAPPTACYA
GAAPAPSQVKSAAKKTVDKHSHDEYKIRRRERNIAVRKSRDAKMRNLETQHKVLELTAENERL
QKKVEQLSRELSTLRNLFQKLPEPLASSGHC (配列番号 70)

8亜型結合タンパク質 1 (Oct-1), UniProtKB/Swiss-Prot: P14859.2:

MNPNPSTSKPMESGDGNTGTQTNGLDFQKQPVVGGAISTAQAQAFGLHGLHQVLAGTSLQ
AAAQSLNVQSKSNEESGDSQQPSQPSQQPSQQAIPQTQLMLLAGGQITGLTLTPAQQQLLQL
QAQAQQLLAAVAQQAHSASQQAAGATISASAATPMTQIPLSQPIAQDLQQLQQQLNQLN
NLQQVFLVHPPTNLQPAQFIISQTPGQGQGLLQAQNLTLQLPQQSOANLLQSQPSITLTSQATP
PRTTIAATPIQTLPGSQSTPKRIDTFSLEEPSDLLEEQFAKTFKQRRKILGFTQGQDVGLAMGKL
YGNDFSQTTISRFEALNLSFKNMCKLPLLEKVLNDAENLSSDSSSPSALNSPGIEGLSRRR
KKRTSIETNRVALEKSFLENQKPTSEIETMIADQLNMEKEVIRWFWCNRQKQKRIANPPSSGGT
SSSPIKAIFPSPTLSVATTPSLTSSAATTLTVSPVPLTSSAAVTNLSVTGSDTTSNNATVISTA
PPASSAVTSPSLSPSPSASASTSEASSASETSTTQTSTPLSSPLGTSQVMVTASGLQTAAAAA
LQGAQAQPANASLAAMAAAAAGLNPSLMAPSQFAAGGALLSNPGTSLGALSALMSNSTLATI
QALASGGSLPITSLDATGNLFWANAGAGPNIVTAPLFPNLQNLSLTNSPNVSLVAAAAAAGNSA
PVASLHATSTSAESIQNSLFTVASASGAASTTTTASAKQ (配列番号 71)

【図 2 2 - 3 5】

FIG. 22 続き

RRLVHRDLAARNVLKTPQHVKITDFGLAKLLGAEKEEYHAEGGKVPKWMALLESILHRIYTHQS
DVWYSYGVTVWELMTFGSKFPYDIPASEISSILEKGERLPQPPICTIDVYIMIMVKWMIDASRP
KFRELIEFSKMAKDPQRYLVQIGDERMHLPSPSTDNSFYRALMDEEDMDVDVDADEYLPPQGF
FSSPSTSRTPLLSSLSASTSNNSTVACIDRNGLQSCPIKEDSFQRYSSDPTGALTEDISDDTFLP
VPEYINQSVKPRPAGSQVNPVHNPQLNPASRDRPHQVSTAVGNPEYLNVTQPTCVNST
FDSPAHWAQKSGSHQISLDNPDYQDQFFPKAKPNIGFKGSTAENAEYLRVAPQSSEFIGA
(配列番号 74)

血管内皮増殖因子受容体 [Homo sapiens], GenBank: AAC16449.2:

MVSYWDTGVLLCALSCLLTGSSSGSKLPDELSLKGTHQIMQAQGTQLHLQCRGEAAHKWSL
PEMVSKESERLSITKACACRNGKQFCSTLTLNTAQANHTGFYSQSKYLAVPTSKKKKETESAIFYI
SDTGRFPVEMYSEIPEIHMETQGRELVIPCRVTPSNITVTLKKFPLDTLIPDGKRIIWDNRKGFISN
ATYKEIGLLTCEATVNGHLKTYNTLTHRQTNITIDVQISTPRPVKLLRGHTLVLNCTATTPLNTRV
QMTVSYSPDEKNKRASVRRRIDQSNSHANIFYSVLTDIKMQNKDKGLYTCRVRSGPSFKSVNTS
VHIYDKAFITVHKRQQVLETVAGKRSYRLSMVKAFKPSPEVWVLKDGLPATEKSARYLTRGYS
LIJKDVEEDAGNYTILLSIKQSNVFNKLTATLVNVVKPQIYEKAVSSFPDPALPLGSRQILTCTAY
GIQOPTIKWFWHPCNNHNSHSEARCDFCNSNEESSILDASNMGNRIESITQRMALIEGKNKMAST
LVVADSRISGIYCIASNKGVTGVRNISFYITDVPNGFHVNLKMPTEGEDLKLSCTVNKFLYRDV
TWLLRTVNNRNMTHYSIKSQKMAITKEHSITLNLTIMNVLQDSGTYACRARNVYTGEEILQKKEI
TIRDOEAPYLLRNLSOHTVIAISSSTLTDCHANGVPEPOITWFKNNHKIQOQEGILPGSSTLIE
RVTEDEGVYHCKATNKGQSVESSAYLTVQGTSDKSNLELTLTCTCVAATFLWLLTLFRKMK
RSSSEKICTDYSIIMDDPEVPLDEQECRLPYDASKWFEARERLKLGKSLGRGAFGKQVQASAF
IKKSPTCRTVAVKMKLEGATASEYKALMETELKILTHIGHLNVNLLGACTKGQGLPMVIVEYCK
YGNLSNLYKSKRDLFFLNKDAALHMEPKKEKMEPGLQEGQKPRLDSVTSSESFASFGQEDKS
LSDVEEEEEDSGGYKEPITMEDLISYSFQVARGMEFLSSRKCIHRDLAARNILLSENNWNKICDF
GLARDIYKNPDVVRKGDTRLPLKVMAPESIFDKIYSTKSDVWSYGVLLWEIFSLGGSPYPGVQ
MDEDFCSLRREGMRMRAPEYSTPEIYQIMLDOWHRDPKERPRFAELVEKLDGLLQANVQQDG
KDYIPINAILTGNSGFTYSTPAFSEDFKESIAPKFNSGSSDDVRYVNAFKFMSLERIKTFEELL
PNATSMFDDYQGDSTLLASPMKRFWTWDSKPKASKLIDLRTVSKSKESGLSDVSRPSFCHS
SCGHVSEGKRRFRYDHAELERKACCSPPPDYNSVVLYSTPPI (配列番号 75)

インターロイキン8受容体 a [Homo sapiens], GenBank: AAB59436.1:

MSNIDTQOMWDDDLNFTGMPPADELFTSPCMLETETLNKYVVIAYLVLLSLGNSLVMVLV
YSRVGRSVTDVYLLNLALADLLFALTPIWAASKVNGWIFGFLCKVSVLLKEVNFYSIGILLACI
SDVRYLAIWHTLTQKRHLVKVFCWGLCSMNLSPFFLFRQAYHPNNNSQCYEVLGND
TAKWRMVLRLPHFTGFIVPLFVLMFCYGTFLRTLKFAHMGQKHARAMRVIAVVLIFLLCWLPYN
LVLLADLHRTQVQIESCERNNIGRALDAIELGFLHSLNPIYAFIQNFRHGFLKILAMHGLV
SEKFLARLHVTSYSSSSVNSNL (配列番号 76)

【図 2 2 - 3 4】

FIG. 22 続き

トランスフォーミング増殖因子受容体 β 1 [Homo sapiens], GenBank: CAF02096.2:

MEAAVAAPRRPRLLLLVLAAAAAAAALLPGATALQCFCHLCTKDNTCTVDGLCFVSVTETTDK
VIHNSMCIAEIDLIPDRPFVCAPSKTSKTSVTTTYCNDQDHKNKIELPTTGPFPSVKSSPGLGPVE
LAAVIAGPVCVFCISLMLMVYICHNRTVIHHRVNEEDPSLDRPFISEGTTLKDLIYDMTTSGSGS
GLPLLVQRITARTIVLQESIGKGRFGEVWRGKWREGEAVKVFSSRREWSWFRAEIYQTVMLR
HENILGFIAADNKDNGVTQWLVLVSDYHEHGSGLFDYLNRYTVTVEGMIKLALSTASGLAHLHME
IVGTQGKPAIAHRDLKSKNILVKKNGTCCIALDLGLAVRHDSATDTIDIAPNHRVGTGRYMAPEVL
DDSINMKHFESFKRADIYAMGLVFWEIARRCSIGGIHEDYQLPPYDLVPSDSPVEEMRKVKVCEQ
KLRPNIPNRWQSCLEARVMAKIMRECWYANGAARLTALRIKTLSQLSQQEGIKM (配列番号 72)

血小板由来成長因子受容体 [Homo sapiens], GenBank: AAA60049.1:

MRLPGAMPALAKGELLLLSTLLELPQISQGLVVTPPGPPELVNVSSTFVLTCGSGAPVWVER
MSQEPPOEMAQAQDQTFSSVLTLTNLTGLDTGEYFCTHNDSRGLETDERKRLYIFVPDPTVGF
LPNDAEELFILTEITIPCRVTDPOQLVTLHEKKGDVALPVYPDQHRGFGSIFEDRSYICKTTI
GDREVDSDAYVYVYRLQVSSINVSNAVQTVVROGENTLMCIVIGNEVWFWEVTPRKESGRL
VEPVTDFLLDMPYHIRSILHPSAELEDSGTYTCONVTESVNDHQDEKAINITVESGYVRLLGVEV
GTQLFAELHRSRTLQVVFEAYPPPTLVWFKDNRLTLDGSSADNLTSTRNVSPTRYVELTLVRV
KVAAEGHYTMRAFHEDAIEVQLSFQQLINPVVRVLELSHSPDSGEQTVCRCGRGMQPNIIWS
ACRDLKRCPRELPPTLLGNSSEESQLETNVTYWEEEQEFVSVSTRLQHRDVRPLSTRCTLRN
AVGDQDTQEVIVVPHSLPFKVVVISAILALVVLTIISLIIMLWQKKPRYEURWKVIESVSSDGHEYIY
VDPMLPYDSTWELPRDQVLVGRTLGSGAFGQVVEATAHGLSADKTMKVAVKMLKSTARSS
EKQALMSELKIMSHLGPLNVNVLGACTGGGPIIYITEYCRYGDLVDYLHRNKHTFLQHHSDK
RRPPSAELYSNALPVGLPLPSHVSLTGESDGGYMDMSKDESVDYVPLMDKMGDPVKYADIES
NYMAPYDNYVPSAPERTCRATLINESPVLSYMVLGFSYQVANGMEFLASKNCVHRDLAARN
VLICEGKLVKICDFGLARDIMRDSNYSKGSTFLPLKWMAPESITRYLTTLSHDVWSFGILLWEIF
TLGGTYPYELPMNEQFYNAIKRGYRMAQPAHASDEIYEMQKCKWEEKFEIRPPFSQLVLLLEIF
LGEQYKKYQQVDEEFLRSDHPAILRSQARLPFGHGLRSPDLTSSVLYTAVQNEGDNDYIPL
PDPKPEVADEGLEGSPLASSTLNEVNTSSTISCDSPLEPQDEPEPEPQLELQVEPEPELEQL
PDSGCPAPRAEAEDSFL (配列番号 73)

上皮増殖因子受容体 [Homo sapiens], GenBank: CAA25240.1:

MRPMSGTAGAALLALLAALCPASRALEKKVKCGTSNKLTLQGTGFEDHFLSLQRMFNNCVEVLG
NLEITYVQRNYDLSFLKTIQEVAGYVLIALNTVERIPELNLQIRGNMYYENSVALVLSNYDANKT
GLKELPMRNLQEIHLGAVRFSNNPALCNCVNSDFLNSMMDFNHGLSGCQKCDPS
CPNGSGWAGAEENQCKLTKIIACAQCCSGRCRGKSPSDCCHCNQCAAGCTGPRESDCLVCRKF
RDTEATCKDTCPLMLYNPTTYQMDVNPEGKYSFGATCVKCPRNVYVTDVKGCSVRACDAS
YEMEEDGVKRCCKCEGPCRKVCNCGIGEGFKDSLINATNIKHFKNCTISISDGLHILPVAFRGDS
FHTTLPDLPQELDLKTVKEITGFLIIQAWPENRTDLHFAENLEIRGRTKQHGOFSLAWVSNLITS
LGLRSLKEISDGDVVISGNKNLCYANTINWKKLFGTSGGQTKIISNGENSCSAGTQGVCHALCSP
EGCWGVEPRDCVSCRNVSRGRECVDKCKLLEGEPRFEVNSECIQCHPECLPQAMNITCTGR
GPDNCIQCAHYIDGPHCVKTCPAGVMGENNTLVWYKADAGHVCHLCHPNCTYCTGTPGLEG
CPNTNGPKIISIATGMVGAALLLLVLAGLIGLFMRRRHVYKRTLRLRLQERLEPLTSPGEAPN
QALLRLIKETEFKKIKVLGSGAFGTVYKGLWIPEGEVKIPVAIKELREATSPKANKELDEAYYM
ASVDNPHVCRLLGICLTSTVQLITQLMPFGCLLDYVREHKDNIGSQYLLNWCVQIAKGMNYLED

【図 2 2 - 3 6】

FIG. 22 続き

カボオリン [Homo sapiens], GenBank: CAA79476.1:

MSGGQVYDESEGHLYTVPIREQGNYKPNKNKAMADELSEKQVYDAHTKEIDLVNRPDKHLNDDV
VLEFDIEDVIAEPEGTHSFHGIWKAFTTFTTVTKYVFWLLSALFGIPMALWGIYFAILSFLHIWAV
VPCIKSFLIEIQTSRVSYSYVHTVCDPLFEAVGKFSNVNRINLQKEI (配列番号 77)

ダイナミン [Homo sapiens], GenBank: AAA88025.1:

MGNRGMEEIPLVNLKQDAFSSIGQSCHLDPQIAVVGQGSAGKSSVLENFVGRDPLPRGSGI
VTRRPLILQILKSKEHAELHCKSKKFTDFDEVRQEIAEATDRVTGNTKNSIPVINLRVYSPIV
NLNLTLDLPGITKVPVPGDQPPDIEYRVKMDILQFISRESSLIAVTPANMDLANSDALKLAKEVDP
QGLRTIGVITKLDLMDGETDARDVLENKLLPRRGYIGVVNRSQDIIEGKDIDRAALLAERKFFL
SHPAYRHMAADRMTGPHLQKTLNQQLTNHIRESLPALRSKLQSQLLSLEKEVEEYKIFRPDDPTP
KTKALLMQQSGFQGVDFEKRIEGSGDQVDVTLSSGGAQRINRIHFRRFFLEKDEKLRLREI
SYAIKNVQIDVGTGLTFLPDFAFEAIVKKQVVKLEKPCCLKVDVLQIELINTVROQCTSKLSSYPRLRE
ETERIVHTYIREREGRTKDQILLIDIEQSYINTNHDEIFGFAENDEGAENDEGAENDEGAENDE
LTNNISMLKGGSKKEYWVFLTAESLSWYKDEEEKKEYMLPLDNLKIRDEVEGFMSNKNHVPAL
TEQRNVYKDLRQIELACDSQEDVDWSKASFRLRAGVYKEDQAENDEGAENDEGAENDEGAENDE
QVETIRNLVDYSVAIINKSIRDLMPKTIHMLMINNTKAFIHELLALYLYSSADQSSLMEEASDAQ
RQDMDLRYMHALKALNIIGDIDISTVSTPVPVPPVTLTQDQSSASHSPTRQRRPVSIIHPPGRP
PAVRGPTPGPPLPIPVPGAAASFSAPIPSRPGPSVFSANDSLFAPPQIPSRPVRPIPPGIPPGV
PSRRPPAAPSRRPTIIRPAEPSLLD (配列番号 78)

クラスリン重鎖1アイソフォーム I [Homo sapiens], NP_004850.1:

MAQILPIRQFHEHLQNLGINPANIGFSTLTMESDKFICIREKVGAEQQAQVVIIDMNDPSNPIRRPIS
ADSAIMNPASKVIALKAGKTLQIFNIEMKSKMKAHTMTDDVTFWKWSLNTVALVTDNAVYHWS
MEGESQPVKMFDRHSSLACGQIINYRTDAKQKWLTLTGISAQQNVRVYGAMQLYSVDRKVSQPI
EGHAASFAQFKMEGNAEESTLFCFAVRGQAAGGKLHIEVGTPTPGNQPFPKKAVDVFFPPEAQ
NDPFAAMQISEKHEDVVFLITKYGYIHLVDELTGTCIYMNRISETGIFVTAPEHATAGIIGVNRKGO
VLSVCVEEENIPIYITNVLQNPDLARMAVRNNLGAEEELFARKFNALFAQGNYSAAKVAANAP
KGLRTPDITIRRFQSVPAQPGOTSPLLQYFGILLDQGLNKYSELSLRCRPLVQQGRKQLLEKWL
KEDKLECESEGLDVKSVDPITALSVYLRANVPNKVQICQFAETGGQVQVILYAKKYGYTPDWIFL
LRNVMRISPDQGGQFAQLMVQDEEPLADITQIVDMFEYNLIOQCTAFILLDALKNRNPSEGPLQ
TRLLEMLNLHAPQVADAILGNQMFTHYDRAHIAQLCEKAGLLQRALEHSTDLVDIKRAVVHTHL
LNPEWLVNYPGSADESLCLRAMLANSIRONQLQCVQVASKYHEQLSTQSLLESFESKFE
GLFYFLGSIWNFSQDQDPVHFKYIAQACKTGQIKEVERICRESNCDPERVKNFLEAKLTDQLPL
IIVCDRDFVFDHDLVLYVRNMLQKYEIYVQKVNPSRLPVIGLLDVCSEDEVKNLILVVRGQFS
VDELVAEVEKRNRLKLLPWLARHIEGCEEPATHNALAKIYDMSNREYKFLRENPYYDSRVV
GKYCEKRDPHLACVAYERGGQDLELINVCNENSLFKLSRYLVRRKDPELVGSSVLESNPSYRR
PLIDQVQVTLSETQDPEEVSVTKAFMTADLPNELNIELLEKVLIDVNSVFEHRLNQNLILTAIKA
DTRVMEYINLRDNYDAPDIAIANISNELFEEAFIRKFDVNTSAVQVLEHIGNLDRAYPEAFER
CNEPVAWSQLAKAQKQGMVKEAIDSYKADDPSSYMEVVQAANTSGNWEELVLYKQAMARKK
ARESYVETELIFALAKTNRLAELEEFINGPNNAHIQQVGDRCYDEKMYDAKLLYNNVSNFGRLL
ASTLVHLGEYQAADVGAARKANSTRTWKEVCFACVDGKEFRLAGCMGLHIVHDADEELINYV
QDRGYFEELITMLEALGLERAHMGMFTELAILYSKFKPQKMRHEHLFWSRVNIPKVLRAAQE
AHLWAEELVLDKYEEDYDIAITMMNHPTDAWKEGQFKDIITKAVNELYQIFLEYLFKPLL
NDLLMLVSPRLDHTRAVNYFSVKQLPLVKPYLRSVQNHNHNSVNESLNNLITEEDYQALRTS

【図 2 2 - 3 7】

FIG. 22 続き

IDAYDNFDNISLARQLEKHLEHIEFFRIAAIYLFKGNNRWKQSVELCKKDSLYKDAMQYASESKDT
ELAEELLQWFLQEEKRECFCACLFCTYDILLRPDVVLETAWRHNIMDFAMPFYIQVMKEYLTKV
DKLDASESLRKEEEQATETQPIVYGGPQLMLTAGPSVAVPPQAFPGYGYTAPPYGGPQPGFG
YSM (配列番号 79)

クラスリン重鎖2アイソフォーム1 [Homo sapiens], NP_009029.3:
MAQILPVRFQEHFQLQNLGINPANI¹GFSTLT²MESDKFICIREKVG³GEQAQVITIDMSDPMAPIRRPI
SAESAIMNPASKVIALKAGKTLQIFNIEMKSKMKHA⁴TMAEEVIFW⁵KWWSVNTVALVTETAVYHW
SMEGDSQPMKMFDRH⁶TL⁷SLVGCQVIHYRTDEYQ⁸KWLLLVGISAQQNRVV⁹GAMQLYSVDRKVS
QPIEGHAAFAEFKMEGNAK¹⁰PATLFCFAVRNP¹¹TGGKLIHIEVGQPAAGNQPFV¹²KKAVDVFFPPE
AQNDFFPAMQIGAKHGVIY¹³UTKYGLYHL¹⁴YDLESGVICMNRISAD¹⁵TIFVTA¹⁶PHKPTSGIIGVNNK
GOVLSVCVEEDNIVN¹⁷YATNVLQNPDLGLRLAVRSN¹⁸LGAAEKLFVRKFNTLFAQGSYAEAAKVA
ASAPKGILRTRET¹⁹VQKFSQIPAGSGQASPL²⁰QYF²¹GILLDQGGQLNKLESLCH²²LVLQQGRKQLL
EKWLKEDKLECESEELGDLVKT²³DPMLALS²⁴VYLRANVP²⁵SKVIQCF²⁶AE²⁷TGGQKIVLYAKKVGYTP
DWFLLLRGVMKISPEQGLQFSRMLVQDEEPLANISQ²⁸IVDIFMENS²⁹LIQCC³⁰TSFLDLALKNNRPAE
GLLQ³¹TWLL³²EMNLVHAPQVADAILGNKM³³FTHYDRAHIAQLCEKAGLLQQA³⁴LEHYTLDYDIKRAV
HTHLLNPEWLVNFFGSLSVEDSVECLHAML³⁵SANIRQNLQ³⁶LCVQVASKYHEQLGTQALVELFES
FKSYKGLFYFLGSIVNFSDQDPVHLKYIA³⁷ACKTGOIKEVERICRESSYNPERVKNFLKEAKLT
DQLPLIIVCDRFGFVHDLVLYLRNNLQRYE³⁸IVYQKVNP³⁹SRTPAVIGGLLDVDCSEEVIKHILMAV
RGQFSTDELVAEVEKRNRLKLLPWLESQIQEGCEEPATH⁴⁰NALAKIYDSNNSPECF⁴¹RENAYY
DSSVVG⁴²GRYCEKRDPHLACVAYERGQCDLEL⁴³KVKNENS⁴⁴LFKSEARYLVCRKDPELWAH⁴⁵VLEET
NPSRRQLIDQVQGTALSETRDPEEISV⁴⁶TVAKMTADLPNEUJELLEKIVL⁴⁷DNSVSEHNRNLQ⁴⁸LLI
LTAIKADRTRVMEYISRLDNYDALD⁴⁹IASIVSSALYEEAF⁵⁰TVFHKFDMNASAIQV⁵¹IEHIGNLDRAY
EFAERCNEPAVWSQLAAQLQKDLVKEA⁵²INSYIRGDDPSSYLEV⁵³VQSSASRSNNWEDLVKFLQ
MARKKGRESYIETELFALAKTSR⁵⁴VSELEDFINGPNAHIQ⁵⁵QVGDRCYEEGMYAAKLLYSNV
NFARLASTLVHLGEYQAADVNSRKAS⁵⁶TRTWKEVCFACMDGQEFRAQLCGLH⁵⁷IAHDELEE
LMCYYQDRGYFEELULLEAALGLERAHMG⁵⁸FTELAILYSKFKPKMKLEHLFWSRVNIPKVL
RAEAQH⁵⁹LWAEVLFYDYKYEYD⁶⁰NAVLTMMSHPT⁶¹EAWKEGQFKDIITKANVELCYRALQFYLD
YKPLINDLLLVLS⁶²PRLDHTWTVSFFSKAGQLPV⁶³KYLR⁶⁴SVQSHNNKSVNEALNHL⁶⁵TEEDY
QG⁶⁶LRASIDAYDNFDNISLAQLEKHLM⁶⁷EFREICAA⁶⁸YLYKGN⁶⁹NNWAQSVELCKD⁷⁰HL⁷¹YKDAMQ
HAAESDAELAQKLLQWFL⁷²EEGKRECFAAC⁷³CLFTCYD⁷⁴LLRPDMVLELAWRHN⁷⁵LDLAMPFYIQV
MREYLSKVYDKLDALES⁷⁶LRKQEEH⁷⁷TEPA⁷⁸PVLFDFD⁷⁹GH (配列番号 80)

クラスリン軽鎖Aアイソフォームa [Homo sapiens], NP_001824.1:
MAELDPFGAPAGGPGPALGNGVAGAGEEDPAA¹AA²LQAQ³QSEIAGIENDEA⁴FAILDGGAPGQ
PHGEP⁵PPGPD⁶AVDGVMMGEY⁷QESNGPT⁸SYAAISQVDR⁹LQSE¹⁰PESIRK¹¹WREEQMERLEAL
DANSRKQAEAEWK¹²EAWKEE¹³WYARQDEQLQ¹⁴KTKAN¹⁵NRAAEEAFVNDI¹⁶ESSPGTEW¹⁷ERVAR
LCDFNPKSSKQAKDVSRMRSVLISLQAPLVH (配列番号 81)

クラスリン軽鎖Bアイソフォームb [Homo sapiens], NP_001825.1:
MADDGFFSSSESQGAPEAAEEDPAA¹AA²LQAQ³QSEIAGIENDEG⁴FGAPAGSHAAPAGP⁵GTSGA
QSEDMGTTVNGVDVQ⁶EA⁷NGPADG⁸YAAIAQADRL⁹TQEPESIRK¹⁰WREEQ¹¹RKRLQELDA¹²ASKVTE
QEWREKAKKDL¹³EEVNWQ¹⁴RQSE¹⁵QVEKNKINNRA¹⁶SEAFV¹⁷KESKEET¹⁸PGTEWEKVAQLCDFNPK
SSKQCKDVSRLSRVLSLQKTPLSR (配列番号 82)

【図 2 2 - 3 9】

FIG. 22 続き

コカイン及びアンフェタミン調節転写物 (鎖A) [Homo sapiens], PDB: 1HY9_A:
YGVQVPMCDAGEQCAVRRKARIGKLCDCPRGTSCNSFLLKCL (配列番号 90)

プロタキニン-1 [Homo sapiens], UniProtKB - P20366:
MKILVALAVFLVSTQLFAEEIGANDDLNYSWDVYDSDQIKEELPEPF¹ELLQRIAR²RPKQ³QFF
GLM⁴GKR⁵DA⁶DSIEK⁷QVALLKALYGHGQISHK⁸RKHTDSFVGLMGKRALNSVAYERSAMQNYER
RR (配列番号 91)

プロタキニン-1 (58～68位)であるサブスタンスP [Homo sapiens]:
RPKPQQFFGLM (配列番号 92)

オキシトシン-ニューロフィジン1 [Homo sapiens], UniProtKB - P01178:
MAGPSLACCLLLGALLTSA¹CYIQN²CLPG³GKRAAPDL⁴VRKCLPCGPGGKGR⁵CFGNICCAEEL
GCFVGTAEALRQ⁶EEENYLPSPCQSQKACGSGGRCAVLGLCCSPDGCHADPACDAEATFSQ
R (配列番号 93)

オキシトシン-ニューロフィジン1 (20～28位)であるオキシトシン [Homo sapiens]:
CYIQNCLPG (配列番号 94)

ソマトスタチン [Homo sapiens], GenBank: AAH32625.1:
MLSCRLQCALAALSIVLALGCVTGAPSDPRLQFLQKSLAA¹AAGKQELAKYFLAELLSEPNQTE
NDALEPEDLSQA²AEQDEMRL³ELQRSANSNPAMAPRERKAGCKNFFWKTFTSC (配列番号 95)

ミオシン軽鎖キナーゼ、緑色蛍光タンパク質、カルモジュリンキメラ (鎖A) [合成コンストラクト], PDB: 3EKJ_A:
MRGSHHHHHHGMASMTGGQMQGRDLYDDDDKDLATMVDSSRRKW¹NKTHGAVRAIGRLSSL
ENVYIMADKQKNGIKANFKIRHNIEDGGVQLAYHYQQNTPIG²DGPVLLPDNHYLSTQSKLSD³PD
NEKRDHMLVLEFVTAAGITLGMDEL⁴YKGGTGGSMVSKGEELFTGVVPIVLVDGDVNGHKFV
SGEGEGDATY⁵GKLT⁶LKFICTTGKLPVWP⁷TLVTLLXVCQFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYIQ
ERTIFFKDDGNYKTRA⁸EVKFEGD⁹TLVNRIELKGIDFKEDGNILGHKLEYNTRDQLEETEEQIAEFKE
AFSLFDKDGDDG¹⁰GTIKQLGTVMRSLGONPTEAELQDMINEV¹¹GADGNGTIDFPOFLTMMARKMK
D¹²TDEEIEIREAFR¹³VFGKDGNGYISAAQLRHVM¹⁴TNLGEKLTDEEVDEMI¹⁵REAGIDGDGQVNYEQ
FVQMMTAK (配列番号 96)

遺伝的にコードされた緑色カルシウム指示薬mCherry (鎖A) [合成コンストラクト], PDB: 5MWC_A:
MVSKEEDNMA¹SLPATHELHIFGSINGVDFDMVGGQSGNPNVGYEELNLKSTKQDLQFSPWL
VPHIXFHQYLPYDGMSPFQAAMVDGSGYQVHRTYQFEDGASLT²VNYRYTEGSHIKGEA³QV
KGTGFPADGPVMA⁴NSL⁵TAMVPS⁶EEELSECFRTFDKDG⁷GDG⁸IDREEFGIIRLTGEQTLDEDDP
EIFGDSOTDKNGID⁹DEFKLMKVENVQLSMADWCRSKMACPN¹⁰DKTLSTLK¹¹YVSTTGN¹²GKRYR
STAR¹³TTYTFAK¹⁴PMAAN¹⁵LYKNQPMYVFRKTELKHSKTELNFKEWQKAFTDVMGMDELYK (配列
番号 97)

【図 2 2 - 3 8】

FIG. 22 続き

Ras関連タンパク質Rab-4Aアイソフォーム1 [Homo sapiens], NP_004569.2:
MSQTAMSETYD¹FLKFLVIGNAGT²GKSCLLHQFIEKKFKDDSNH³TIEVEFGSGKIINVGGKYVKQLI
MTRSHGGERFSRV⁴TRSYRGAAGALLVYDITSRETYNALT⁵NWMLDARMLASQNIIVILCGN⁶KKDL
DADREV⁷TLEAS⁸RFQAENELMFLETSALTGENVEAFVQCARKILNKIESGELDPERMGS⁹GIQY
GDAALLRLSPRRAQAPNAQCEGC (配列番号 83)

Ras関連タンパク質Rab-11A, UniProtKB/Swiss-Prot: P62491.3:
MGTRDDEYD¹LYFKVVLIGDSGVGKSNLLSRFTRNEFNLESKSTIGVEFATRSIQVDGKTIKAQIW
DTAGQERYRAITSAYYRGAVGALLVYDIAKHLTYENVERWLKELRDHADSNIVIMLVGNK²SLR
HLRAVPTDEARAF³AEKNGLSFIET⁴SALDSTNV⁵EEA⁶FQ⁷TLTEIYRVSQKQMSDRREN⁸DSPSN
V⁹PIHVPPTTENKPKVQCCQNI (配列番号 84)

血小板由来成長因子 [Homo sapiens], GenBank: AAA60552.1:
MNR¹CWALFSLCCYLR²LVSAEGDPIPEELYEMLSDHSIRS³FD⁴DLQRL⁵LHGD⁶PGEEDGAEL⁷DLN
EAPR⁸SGGELES⁹LARGRRSLGSLTIAEPAMIAE¹⁰CKTRTEVEFISRR¹¹LD¹²RNTANFLVWPPC¹³VEV
QRCSGGCCN¹⁴NRNVQCRPTQVQLRPVQVRKIEIVRKKPIFKATV¹⁵TLED¹⁶HLAC¹⁷KCETVAAARPV¹⁸T
RSPGSGQE¹⁹RAKTP²⁰TRVTRTVRVRPPK²¹GK²²HRKFK²³THDK²⁴TALKETLGA (配列番号 85)

トランスフォーミング増殖因子-β3 [Homo sapiens], GenBank: AAA61161.1:
MKMHLQ¹RALVVALLNFA²TVLSLSTCTTLD³FGHIKKR⁴VEAIRGQILSKRLT⁵SPPEPTVM⁶THV
PYQV⁷ALY⁸NSTRELLEEMHG⁹ERE¹⁰EGCTQ¹¹ENTSEY¹²YAKEIHK¹³FD¹⁴MIQGLAEHNELAV¹⁵CPKGITS
KFRFN¹⁶VN¹⁷SVSEK¹⁸NRNTNL¹⁹FRAE²⁰FRVL²¹RVPNPSSK²²NRNEQRIEL²³FQILRPDEHIAKQRYIG²⁴KNL²⁵PT
GTAEWL²⁶SDVTD²⁷TVREVLLR²⁸RESNLGEIS²⁹HC³⁰PCH³¹TFQ³²PN³³GDI³⁴LENHVEIK³⁵FGV³⁶DNEDD
HGRGDL³⁷RLK³⁸QKQDHHNPHLILMMIP³⁹PHRLDN⁴⁰PGQGGQ⁴¹RK⁴²RALD⁴³NIH⁴⁴CFNLEENCC⁴⁵VRPL
YID⁴⁶FRQDLG⁴⁷WKWVHEPK⁴⁸GY⁴⁹ANFC⁵⁰SGPC⁵¹PLY⁵²RSAD⁵³TTHT⁵⁴VLG⁵⁵LYNTLNPEASAP⁵⁶CCV⁵⁷PQD
LEPL⁵⁸TL⁵⁹YVGT⁶⁰PKPEQLSNM⁶¹VVSKCKS (配列番号 86)

神経成長因子 [Homo sapiens], GenBank: CAA37703.1:
MSILFYVIFL¹AYLRIGIQGN²MDQRSLPEDSLNLI³LQIADIL⁴KNKLSKQMV⁵DV⁶KENYQSTLPKA
EAPR⁷EPREGGPAKSAFQ⁸PIAM⁹DTELLRQ¹⁰RRYNSPRVLLSDSTPLEPP¹¹LYLMED¹²GVSPV
AN¹³TRSR¹⁴RYK¹⁵AEHSHRGEYS¹⁶VCDS¹⁷ESLW¹⁸TDKSSAID¹⁹RGHQ²⁰VT²¹LG²²EIK²³TGNS²⁴PKVGY²⁵FE
TRCKEAR²⁶VN²⁷GCGRGIDDKH²⁸WNSQCKTSQ²⁹TYV³⁰RALTSENNKL³¹VGWR³²IRWIDTSCV³³CALSRKIG
RT (配列番号 87)

上皮増殖因子 (EGF) [Homo sapiens], GenBank: CAA34902.2:
MRPSGTAGAALLALLAALCPASRALEEK¹GKGVSRRLPRR²PRIPARTPQAPQRTGAPARARA
PARPFLFP (配列番号 88)

GTPアーゼHras [Homo sapiens]:
MTEYKL¹VYVAGGVGKSA²LTQIQNH³FVDEYDPTIEDSYR⁴KQV⁵WIDGETCL⁶DLIDTA⁷GQEEYS
AMRDQY⁸MRTGEG⁹LCVFAIN¹⁰TKSFEDIHQYREQI¹¹RVKSDSDVPMVLVGNKCDLAART¹²VESR
QAQDLARSYGIPYI¹³ETSAK¹⁴TRQGVEDAFYTLVREIRQ¹⁵HKRLKRLNPPDES¹⁶GGPGCMSC¹⁷KCVLS
(配列番号 89)

【図 2 2 - 4 0】

FIG. 22 続き

カルシウム指示薬TN-XXL [合成コンストラクト], GenBank: ACF93133.1:
MVSKEELFTGVVPIVLVDGDVNGHKFSVRGEGEGDATNGKLT¹LKFICTTGKLPVWP²TLVT
LTWVGQCF³SRYPDHMKQHDF⁴FKSAMPEGYVQERTIFFKDDGNYKTRA⁵EVKFEGD⁶TLVNRIELK
GIDFKEDGNILGHKLEYN⁷ISHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGGVQLADHYQQNTPIG⁸D
PVLLPDNHYLSYQSKLSKDPNEKRDH⁹MLLEFVTAARM¹⁰LSEELANCFRIFDKDANGFIDIEELG
EIL¹¹RATGEH¹²VEEDIEDL¹³MKDS¹⁴DKNNDGRIDFDEFK¹⁵MMEGVQELMGGVQLADHYQ
NIEELGELIRATGEH¹⁶VEEDIEDL¹⁷MKDS¹⁸DKNNDGRIDFDEFK¹⁹MMEGVQELMGGVQLADHYQ
NTPIGDGPVLLPDNHYLSYQSKLSKDPNEKRDH²⁰MLLEFVTAAGITLGMDEL²¹YKGGTGGSMVS
KGELFTGVVPIVLVDGDVNGHKFSVRGEGEGDATNGKLT²²LKFICTTGKLPVWP²³TLVTLLGY
GLMCFARYPDHMKQHDF²⁴FKSAMPEGYVQERTIFFKDDGNYKTRA²⁵EVKFEGD²⁶TLVNRIELKID
FKEDGNILGHKLEYN²⁷SHNVYIMADKQKNGIKANFKIRHNIED (配列番号 98)

BRETベースの自動発光性カルシウム指示薬 [合成コンストラクト], GenBank: ADF42668.1:
MVSKEELFTGVVPIVLVDGDVNGHKFSVSGEGEGDATY¹GKLT²LKFICTTGKLPVWP³TLVT
LYGLQCFARYPDHMKQHDF⁴FKSAMPEGYVQERTIFFKDDGNYKTRA⁵EVKFEGD⁶TLVNRIELK
GIDFKEDGNILGHKLEYN⁷SHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGGVQLADHYQQNTPIG⁸D
PVLLPDNHYLSYQSKLSKDPNEKRDH⁹MLLEFVTAAGITLGMDEL¹⁰YKRMHMQLT¹¹EEQIAEFKEA
FSLFDKDGDDGTTITKELGTVMRSLGQN¹²PTAEALQDMINEVADAGNGTIYFPEFLTMMARKMKD
TDEEIEIREAFRVFDKDGNGYISAAQLRHVM¹³TNLGEKLTDEEVDEMI¹⁴READIDGDGQVNYEEFV
QMMTAKGKRRWKNFIAVSAANRFK¹⁵KISSGALELMTSKVYDPEQ¹⁶KRKRMTGPQVWARCK
QMNVLD¹⁷SFINYYDSEKHAENAVIFLHGNATSSYLVRHV¹⁸VPHIEPVARCIIPDLIGMGKSGKSGN
GSYRLD¹⁹HYKYLTAWFELNL²⁰PKKIVFGHDWGAALAFHYAYEHODRIKAI²¹VHMSVSDV²²VIESW
DEW²³PDIEEDIALKSEEGEK²⁴MLENNFFVETVLPSKIMR²⁵KLPEEFAALYEPFKEKGEVRRP²⁶TL
WPIEPIVLVGGKPDVQIVRNYNAYL²⁷RASD²⁸DLK²⁹LFIESDPGFFSSNAIVEGAKKFPNTEFV³⁰KV
GHFLQEDAPDEMGKYK³¹SFVERVLKNEQ (配列番号 99)

カルシウム指示薬タンパク質DmN¹ (Dm2+) -18u [合成コンストラクト], GenBank: BBB18812.1:
MVSVIKPEMKMRY¹YMDG²SVNGHEFTIEGEGTRPYEGHQEMTLRV³TMAEGGPMPPFA⁴DLVS
HVFYCGHRVFTKYPEEIPDYFKAQAFPEGLSWERSLEFEDGGASVS⁵AHLSRGN⁶TFYHKSKFT
GVNFPADGPIMQ⁷QSVSDWE⁸PSTEKITASDGV⁹LKGDV¹⁰MYLKEGGGNHKCQ¹¹FKTTYKAKEIL
EMPGDHYIGHRLVRKTEGNITEQVEDAVAHS¹²GTLEDFVGDWRQTAGYNLDQY¹³LEQGGVSSLF
QLGVS¹⁴VTPIQ¹⁵IRVL¹⁶SGENGLKID¹⁷HWIYEGPVM¹⁸HDQLTEEQIAEFKEA¹⁹FLDKDGDGTTITK
ELGTVMRSLGQN²⁰PTAEALQDMINEVADAGNGTIYFPDFLTMMARKMKD²¹TDEEIEIREAFRV²²D
KNGYISAIADLRHVM²³TNLGEKLTDEEVDEMI²⁴READIDGEGVNYEEFVQMMTAKGKRRW²⁵K
KNFIAVSAANRFK²⁶KISSGALELLSGDGMQIEKIFV²⁷VPVDDH²⁸HFVILHYGTL²⁹LDVGT³⁰PNMI
VD³¹FGRPYEGIAVFDGKKTIVTGTGLWNGKID³²ERLINPDGSL³³LFRTINGVTRW³⁴LCERILA (配列
番号 100)

GCAMP6m:
ATGGGTTCTCATCATCATCATCATCGGTATGGCATGCATGACTGGTGGACAGCAATGG
GTGCGGATCTGTACGACGATGACGATAAGGATCTCGCCACCATGGTCGACTCATCACGCTC
GTAAAGTGAATAAGACAGGTACGCGAGTCAGCATAGTCTCGGCTGAGCTCAGCTCAGCAG
ACGTCTATATCAAGGCCGACAAAGCAGAAACGGCATCAAGGCCGAAC¹CTCAAGATCCGCC
ACAACATCGAGGACGGCGCGCTGCAGCTCGCCTACCACTACCAAGCAGAAACCCCCCATC

【図 2 2 - 4 1】

FIG. 22 続き

AGGACGCGCCGCCGCTGCTGCTGCCGACACCACTACCTTGACGGCTGCATGCCAACTTCG
AAGAACCCCAAGCGAAGACGCGATCATGTCCTCGTGGAATGTGCTGACCGCCGGCG
GATCACTCTCCGCATGACGACAGCTGTACAAGGGCGCTGACGGAGGACATGGTGAGCA.
AGCGCGAGAGGCTGTTTACCGGGGTGGCCCATCTGGCTCGAGCTGCACGCGACGT
AACGCGCACAAAGTTACAGCTGTCTCGGCGAGGGTGCTGCGCGCATGCCACTACGGCAAGCT
GACCCTGAAGTTCTATGCACCAACCGGACAGCTGCCCGTCCCTGCCCCAACCGCTGTGATG
CACTCCGATCCATACCGGCTGCGAGTGGTTCAAGCGCTACCCCGACCAAGAAGACGACGCA
CTTTCTCAAGTCCGCCATCGCCGAAGGCTACATCCAGGAGGCGACATCTTGTAACGAG
CAGCGCAACTACAAGACCGCCGGAGGTAAGTTGAGGTCGAGGCGCAACCTGTGTGAAGCC
CATCGAGCTGAGGAGGCATCGACTTCAAGGAGGCGGCAACATCTCGTGGGCGCAAGCTGT
AGTACAACCTCGGCGGCAACTCAAGTAAGAGCAGATGTCGACGAATTAAGAGAGTTTCTC
CCTATTACAAGGACGGGGATGGGCAATAACAACCAAGGAGCTGGGCGAGGGTGATGC
GTGTTCTGGGGCAAAACCACAGACAGCAAGCTGCAGACATGACATGAAGTAGATG
CCGACGGTGACGGCAATCGACTTCTGAGTTGCGCAACATGATGCGCAAGAAAGGGA
CTACAGGGGACCGGAGAAAGATTTAGAGAAGCTGTGGTGTGTTGATGAAGATGGCA
ATGGCTACATCATGTGACGAGAGCTCGGCCACGTGATGACAAACCTGGAGAGGAAGTTA
CAGATGAAGAAGTGATGAAGATGACAGGGAGCAGACATCGATGGGGATGGTCAAGGTA
ACTCAGAAAGATTGTACATAGATGACACGCAAGTGA (配列番号101)

GCaMP6s:

ATGGGTGTTTCATCATCTTCATCATCATGTGATGGCTAGACAGCTGAGTGGTGGAACAGCAAAATGG
TGCGGGATCTGTACAGCAGATGACGATAAAGATCTGCGCCAACTGGTGCACTGACATCAAGTG
GTAACTGGAAATCAAGCAGAGTGCAGCGATCAGAGACTATAGTTCGGCTGAGCTCACTCGAGA
AGCTCATATAAAGGCCGACAAGCAGACAAAGCGCATACGGCGAACTTCACCTACCGCG
ACCACTCAGAGGAGCGGGCGGTGCGAGCTGCGCTACCTACCTACACGAGCAAGAACCCCCAT
GGCGCAGCGCCCGGTGCTGCTGCCCAACAACCACTAGCTGAGCTGCGATCCAAACTTTCG
AAGAAGCCCCAACGAGAAAGCGCATCATGAGTGTCTCGTGGAGTTCGTGACCGCCGCGCG
GTACATCTCTCGCATGAGCAGACTGTATAAGGGCGGTGACCCGAGGAGCATCGTGGAGCA
AGGGCGAGGAGCTGTTTACCGGGGTGTGCCCACTCTGTTGTCAGCTGAGCGGAGCGACGTA
ACGCCGACAAGTTGACGCTGTCCGGCGAGGTGAGGCGGTGACCCACTCCGCGAAGCT
GACCCTGAAGTTCACTGCACACCCGGAAGCTGCCGCTGCCCTGCCCCACCCCTGTGTGAC
CACCTCGACTACCGGTGTCAGTGTCTGACCGCTACCCGACACATGAAGCAGCAGACA
CTTCTTCAAGTCCGCCATGCCCGAAGGTACTACATCCAGGAGCGCAACATCTTCTTCAAGAG
GACGCGCACTACAGAGCGCGGAGCGCGAGTGAAGTTGACGGGCGACACCTGTGTGAACCG
CATCGAGCTGAAGGGCATCGACTTCAAGGAGGACGGCAACATCTCTGGGGCACAAGCTGG
AGTCAACAGCTCCGGCAGCCAACTGACTGAAGCAGAGTATCGCAGAAATTAAGAGGGGTTCTT
CTCATTTTGAAGAAGCGGGATGGGACAATACAAACCAAGGAGTGGGGAGCGGTGATCG
CGTCTTGGGGCAGAAACCCCAAGAGCAGAGCTGCAGGACATGATCAATGAATGATGATG
GGCGCGGTGACCGGCAATCGACTTCCGTAGTGTGATGCAATGATGCGCAAGAAATGAT
AATACAGGGAACCGGAAGAGAAATATAGAAGAGCTGTCGGTGTGTTTGAATGAAGGATGCA
ATGGCTACATCAGTGACAGAGAGCTCGGCCAGCTGATGACAAACCTTGGAGAGGAATTA
CAGATGAAGAAGTGTGTAAGATGATCAGGGAAGCAGACATCGATGGGATGGTCAAGTTA
ACTCAGGAAGATTTGTACAAATGATGACAGCGAAGTGA (配列番号102)

【図 2 2 - 4 3】

FIG. 22 続き

QAMQLGLDFVLVHPEFLDRDSQNGLVSRLKMTGHGVCAFVGWVPSPGPMREIESAGVDGW
LDGPSFGTDGDQEQLIELIGYMQAKRFKGMRFGGGASKAGYSSDGGFGKGMLEMQPSMS
QGSGVPLLLQSNMMRAPPPMGPANMANNGNMPNMNNPMMGGGAVMMTSMGSMQQ
AANPLYGAPPSLSSQPAGMYGAQPMQMGSGSHMSGMYGGSQQHQHPQAAAAAPA
AADGGSEAEMLKQLMSEINRLKAELGES (配列番号 105)

チャネルロドプシン-2 [Volvox carteri f. nagariensis], UniProtKB - B4Y105:

MDHPATVRLSSIGSSITLNLNGSIVPSDCAFCEMKVLKSGKSPVAKMLALQWAAFLVASILLVYI
 AYATWRTTCQWEEVYVYCCVELTXXVIIIEFFHDEPFGMLVLANGNRVLKWLQVGEWLTCTPVL
 HSLNLTLGLDKDNYKRMTRMLLVSDGTIVGWAQVGLVYIFLLGCGKATGFNTFFAAKVCY
 SYHTYKPCQLRQLRYAMWLVFVSDGMPFVLFLGPEGFHSLVYSGTIGHTIIDLNNKWS
 LGHFRLFHEHILYLDGIDRQVKIRFARLEVEETLMTAEAPTVLTKSTAYDANREFSLTMR
 KLKEKFEVRLHSDNSGDIVKHNHNNYNALANALAAVXKPGKMSLKQHVAAANAGMGDIA
 DHVATTSGAISGRVILAVPDISMVDYFRFEQALQPVQYEVFVPLGADNAVQLVVOAAGLGG
 DFLVLPEFLDRKSTSLPARLSIGORVAAGFQSLVPVPRVDRUESAGLDWLGELGSGFLGSL
 PNVLASLVRMQHARKSMALLGGMGMGLGSLNLSMGSGGGVGLMGAGSPGGGGGMSGMVMTG
 MCMGVNLTAMRGVAGVNSVANASMGGSGAGMGMMGMGMVAGVGGQQMGAGMGGPT
 GLQSNPLNTAYPSLSPSGGDDASAAAGAAAAAATAAASNNMNAQVQSGVNSRLGALGL
 LSGMMGGPPGAPAAATAAATAAPVYTMGAPGGGGGAAASEAMLQLQMAEINRLKSELGE (配列
 番号 106)

チャンネルドランジ(合成ペストクラクト), GenBank: AB064386.1
MDYGGASVAGRELLFVTPNPPVNVSGSLVPEDQCYCCAGWESRGNTGAQTSASNLQWLAAAGS
LISMLFFAYQTKWTEVWYVIEACMMVLKVEFFKFNPSMLYLATHGRVQWLRYAEWLL
TCPVLIIHLSNLGLSNDVSRRTMGLLVSIDGITWAGTASAMATGYVVFIFCLGLCYANTFIH
AKAYIEGHTYVTPKGRCCQVVTGMWLFFSVSGMFPFILGLPEGFGVLSVSGTGHITDHL
SKNCWGLGYHLRLVUIHEIHLIGDRKTLKLTNIGGTEIETVLVEDEAEAGAV (配列番号107)

CRISPR関連タンパク質 (Cas) [*Streptococcus pyogenes*], GenBank: AKG27598.1:

MLEHEDFMLEYILEVKEANANGDPLNGENMPRIIDAKGYGVMSDVSKIRKRIKRLQDGMGSKYFVQA
NERIEDDFSMVIRFSQHFTAKTPOKEIEKANALWFDVRAFGVQYTYRLKKSJGVPSVPSVISA
KSLPEIVISLLQITRSTNGMEAKNNSGRSDVTMTGTHKFVDYGVVYVLKGSINAYFAEKTFGSOED
AEAIEKVELVSLFENDASSARPEGMSRVCEVFTHTSSKLGNVSSARVFDLLEYHQSIIEEKSTYD
AYQIHLNQEKLAFAGEKLTLEILEGL (配列番号108)

Cas9[合成コンストラクト], GenBank: AST09977.1:

MDKRYSGIGLGLNINSAWVAITUEYKVPKSGKVLGNDHFKHSAHIAQCLPDSGEI|AEV|KCA
TARRRYTRRRKRIKYLQEIFENEMKVDSSFFHREESLFVEEDKHRRHPHFINDEAF
EKNYPIHHLRKLVDKADLRLSLRLAAHMKFGHFLIEGLDNPNDSVDLGLVLQVQNY
FEEYPTSSGVDAKILASRLSKSRRLNIEALQKPEGKNLFGNLIALSLTKPNFKNSFLDAE
AKQLKSDLVDDDLNQLKQIGQYADLFLAAKNLNLADLSLIRVNVEITKAPLSAMKIRYK
HQHDLTKLALVQRLPEKYKEIKDQSGYAGYIDGASGEYFKFIPKLEMDTEELVYK
LNREDLRLKORTFDNGSPHIGLHGAIRSGFEDYFPLMDNREKIEIKLPIFYPPYGLTV
NSRFAWQKTRSEETIIPWFEEDKGAASQRIEMFDNFKNLPEKVLKPHSLYYEFTV

【図 22-42】

FIG. 22 続き

GCaMP6f:

ATGGGTTCTCATCATCTCATCATCATCTGTTATGGCTAGCATGACTGTTGACAGGACGCAAAATGG
TGCCGGATCTGTGACGACGATGACGATGAAGGATCTGCCACCATGTTGTCGACTCATCACTG
GTAAGTGGAATTAACGACAGGTGACGCACTCAGAGCATATAGTTCGGCTGAGTCTCATCGAGA
ACGCTCTATCAACGGCCGACAACGACGAACGCGCATACCGGAACTTCAAGATCCGCC
ACCAACATCGAGGAGCGCGGGCTGCAGCTGCCTACCACTACCGACGAACAAACCCCCAT
GCGACGGCCGGCCGTCTCTGCTGCCCAACAACCACTCTGAGCGTGTCAGCTCCAAATTTTG
AAAGACCCCAACGAGAAAGCGGATCATGTTCTGCTGGAGTTCTGTGACGCGCGCGG
GTACATCTTCGGCATGACGACGCTGTACAAAGGGCGCTGACGAGGAGACATGTTGAGCA
AGGGCGAGGAGCTGTTCTGACGGGTGTCGCCATCTGCTGACAGCTGACGCGACGAGTA
AACCGCGCAAGTTGACGCTGTCCGGCAGGATGAGGGCATGCCCACTACGCGAAGCT
GACCTGAAGTTTACTGCACCAACGGCAAGCTGCCCTGCCCTGCCCCACCTGTCGAG
CACTCGTGAACTCAGCGCTGCACTGTTCAAGCGCTACCCGACACATGAAGACACGCA
CTTCTGCTCGCATCGCCGACCGCGGAGGCTACATCCAGGAGCGCACCTCTTCTCAAGGAC
GACGGCACTACAAGACCGCGCGGAGTGAACTTGAGGGCGACACCTGTGTAGCG
CATCGACTGAAGGGCATGCACTTCAAGGAGGCGGCACATCTGGGGGCAAGCTGTG
AGTCAACCTCTCGGGACCACTGACGAAGACAGATCGCAGAAATTTAAAGAGGAAATTTCT
CTCATTTGACAGAGCGGGATGGGACATAACAACCAAGAGGCTGGGGGCGGTGTATCG
TGCTCTTGGGGGACAAACCCCAACGACAGACGATCGAGGAATGATCAATGAAGTAGATG
CGCGCGTGAACGCGCAATCGACTTCCTGAGTTCTGACAAATGATGCGAAAGAAATGA
AATACAGGACGACGGAAGAGAAATAGAGAAGCGCTCGGTTGTTTGAATGAAGTAGGCA
ATGCTCATCATGTGACGACGAGCTCTGCCACGTGATGACAAACCTGGAGAGGAATTA
CAGATGAAGAGGTGTGATGAATGATCAGGGAAGCAGACATCGATGGAGGTGTCAGGTAA
ACTCAGGAAGGATTTGATCAATGATGACACGGAAGTGA (配列番号103)

チャネロプシン 1 [*Mesostigma viride*], UniProtKB - F8UVI5:

[illegible]

チャネロブシン 1 [*Chlamydomonas yellowstonensis*], GenBank: AER58217.1:

[illegible]

【図 22-44】

FIG. 22 続き

NELTKVYVYETGMKRKFLSGEQKAVLDLLFTKTRKYVTKQKDEYFKKIECFDSVEISGVEDR
NASLGTGYHLLKIKDQDFLDNEEDIDVLLTLFLFDEMERIERLKYAHLDFDKVMKQL
RRRYTGWGRLSRLKINGRIDSGKGTILDKSDGFANRNFQMLIHDDSLTFKEDIQAQVSGQ
GDLSEHANLANSQGAIPKAIQGTQKVVDVLYKMYGRHKNPIVENIAMRNTQTQOGKONSRRR
MKRIEIGELQSGLIQLKHPVENTQLQNEKLVLVYLLONGRMDYVQDELINRSLDVVDHVIPQ
SFLDKDSIDNKVLTRSDKRNKSNPNVSEEVKMMKNYRQLLNKVLTOKFNDLTKAERGSG
LSDLKAQFKOLQVRETQRTKHQAIGLDLRMNTQYDENDKLREKVLTKSLKVSDFRDKDFQY
KYREINNYHHADLAVNAGVTALAKYKPLESEFVYQYKYVDVRKMAKSEVQIEKATQYFF
YSNMIMFFHTEIDLANGEIKRPLIETGETGEIYVLDGRDFAVTRKVLSPMPOVNIQIGTAYQY
GFSKESILPKRNSDKLIARKDQDPKKYGGDFSPTVAYSVLVAVKEGKSXKLLKSVKELLGITI
MERSSFEPKNDIFLEAKGYKEVKKDLIKHQLPSYLFELENGKRMLASAGELQKNELASPKYV
NFLYASHYELQKSGPEDNEQGLFVEHQHYLYDEIIEQSEFSKRVILADANLQDKLAYSXNHR
DKPIRQAEQNIHLFTLNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLDATLHQISGTLYETRIDLSQLG

DP (配列番号109)

CRISPR関連エンドヌクレアーゼCpf1 [Acidaminococcus sp. BV3L6], UniProtKB/Swiss-

Prot: U2UMQ6.1:

Q P Q E G F L N Y V S Y T F I P O G K T L K H I Q E Q G F I E D E K A R N D Y H X E L P K I D R I V Y T Q D Q L
 M L V O L D W E N L S A D S Y R K E T E E T N R A L I E Q Q A Y R N A I H D F I G R T D N I D A I N K R H A E Y K G L
 P K F E L F N G V L K O L G T V T T E H E N A L L R S K D F T T Y S F G E Y N K R N U S F A E D I S A T I P H R V O D
 P P K A L C H E M I F T R I L A V P S L R E H E N V K A I G V T S I E E V S F P Y N Q L L T O I D Y N L L G G I
 S R A E G T E K I K E L N E V L N A I Q N D E T H I A I L F H P R I F L K Q L S D R N T L S I E E F K S D E E I V S Q
 C R Y K T L R N E V N L T A E A L F N Q N D I T H I F I S H K P L T I S S A L Q D H W T L R N A Y R E S I E T G K
 S A K E V O R S H E L D I N L Q I S A A G K S E A F Q K T S E L S H A A A L Q D P L T L K K Q E E K L
 S Q S D L S V L Y L L H D V A D S E N V D P E F S A R T I G K L E M P S I F Y N K A R Y A N K K P Y S V E K
 L H N F M P T L A S G W D V N K E N N G I A L F V N G Y L L G M I P E K Q G R Y K A L S E P T E K S E G D K M
 Y D N F P M A K P I K S T Q L K A V T H F Q T T L P I L L S N I L L G E P K I E T Y L N N P E K P K Q T A Y

IAEKEIMDAVETGKLYLFQIYNKDFAKGHHGKPNLHTLYWTGLFSPENLAKTSIKLN

PKSRMKRMAHRL

TSRGIKURR|S|IDRKFHHV|L|NY|QAANS|SKF|NQRNA|V|K|E|P|H|I|P|I|G|D|R|G|R|N|D|I|Y|V|D|S|
H|K|E|L|Q|S|R|N|L|D|Q|Y|O|K|D|L|N|E|R|K|E|V|A|R|Q|A|W|S|V|G|T|K|D|L|K|G|Y|S|Q|V|H|E|I|D|V|L|H|Y|I|
F|V|V|L|E|N|L|G|F|G|K|S|R|G|T|A|E|K|A|V|Y|Q|F|E|K|I|D|L|N|C|L|V|K|D|Y|P|A|E|K|G|V|L|N|Y|D|L|T|Q|D|T|S|
A|A|K|W|Q|S|G|L|F|V|P|A|Y|T|S|I|D|P|L|T|F|V|P|V|F|W|K|T|I|N|H|S|R|K|H|E|G|F|D|L|H|Y|D|K|T|G|D|F|
L|K|F|M|N|R|N|L|S|F|O|R|G|D|S|N|P|A|L|V|E|F|K|N|E|T|D|F|A|K|T|P|I|A|G|R|K|I|N|V|I|E|N|R|H|T|G|Y|R|D|L|P|A|
N|E|L|I|A|L|E|K|G|I|V|R|D|G|N|L|P|K|L|E|D|D|S|H|A|I|T|M|Q|V|R|D|L|Q|W|R|N|S|N|A|E|G|D|Y|I|N|S|P|R|D|L|
G|V|C|D|S|R|O|N|E|P|W|M|D|A|D|A|G|A|Y|H|A|L|G|Q|L|L|N|H|K|S|E|K|D|L|Q|N|S|I|D|D|W|L|A|Y|I|Q|E|L|R|N|

リボヌクレアーゼ4又はリボヌクレアーゼL [Homo sapiens], UniProtKB/Swiss-Prot: Q05823.2:

MESRDHNNPQEQ

PLPNVAQMSREDIVELLRLKHGADPVLKRNKKAIPFLIAAIGSVLKKLFLSKGADVNECDY-YGF
TAFMEAAYGVKVKALFKYLRKANVNRLLKTKEDQERLKRGGATALMDAAEKHVEVLKILL
ERMADVNACNDNMGRNALHLLSSDSDVEATHLLLDHGDVNVNRGERKTPULIAVEKCHKHLG
LVQRLLQEHEIENDTSDGKATALLAVELKLLKIAELLCKRGASTDCGDLVMTARRNYDHSLVK

【図 2 2 - 4 5】

FIG. 22 続き

VLLSHGAKEDFHPPAEDWKPQSSHWGAALKDLHRIYRPMIGKLFKFIDEKYKIADTSEGGIYLG
FYEKQEVAVKTFCEGSPRAQREVSCLOQSSRENSHLTVFYGSESHRGHLFVCVTLCEQTLAEACL
DVHHRGEDVENEEDFARNVLSSIFKAVQELHLSCGYTHQDLQPONILIDSKAAHLADFDSKSIK
WAGDPQDEVKRDLEDLGRVLVYVVKGSI SFEDLKAQSNEEVVQLSPDEETKDLIHLRHPGHE
VRDCLSDLGHPPFWTWESRYRTLNVGNESDIKTRKSESEILRLLOPGPSEHSKFDKWTTKI
NECVMKMKNFYEKRGNFYQNTVGDLLKFIRNLGEHIDEEEKHKMKLKI G DPSLYFKQTFPDVL
IVVYTKLQNTYEYRKHFPQTHTSPNKQCDGAGGASGLASPGC (配列番号 111)

デオキシリボヌクレアーゼⅡβ [Homo sapiens], GenBank: AAF76893.1:
MMARLLRTSFALLFLGLFVLGAATISCRNEEGKAVDWFTFYKLPKRQNKESGETGLELYLDS
TTRSWRKSEQLMNDTKSVLGRTLQQLYEAYASKSNNTAYLIYNDGVPKPVNYSRKYGHTKGLL
LWNRVQGFWLHISIPQFPPIPEGGYDYPPTGRRNGQSGICITKYKNQYEAIDSQLLVCNPNVYS
CSIPATFHQELHMPQLCTRASSSEIPGRLLTLQSAQGGKFLHFAKSDSFLLDDIFAAMMAQRKLK
THLLTETWQRKQDELPSNCSLPYHYVNIKAIKLSRHSYFSSYQDHAKWKCISQKGTKNRWTCIG
DLNRSPHQAFRRSGGFCITQNWQIYQAFQGLVLVYESCK (配列番号 112)

ナトリウムチャネルタンパク質タイプⅢサブユニットα [Homo sapiens], UniProtKB - P35498:
MEQTVLVPVPGPDSNFNFTRESLAAIERIAEEKAKNPKPKDKDDDENGPKPNSDL EAGKNLPFI
YGDIPPEMVSPELDELDPYYINKKTFIVLNKGKAIFRFSATSALYILTPFNPLRKIAIKLHVLSFMSL
IMCTILTNCVFMTMSNPDPWTKNVEYTFGTGIYTFESLIKIAIRGFCLEDTFLRDPWNWLDFTVIT
FAYVTFEVDLGNVSALRTFRVLRAKLTISVIPGLKTIVGALIQGVKKLSDVMILTVCLSVFAFIGLQ
LFMGNLRNKCQWPPNTASLEEHSIEKNITVNYNGTLINETVFEDWKSYYIQDSRYHYFLEGFLD
ALLCGNSSDAGQCPEGYMCVKAGRNPNYGYTSFDTFSWAFLSLFRMLTQDFWENLYQLTLRA
AGKTYMIFFLVLFVILGSAFYUNILIAVVAMAYEEQNAQTLEAEQKEAEFQOMIEQLKKQEEAAQ
QAATATASEHSREPSAAGRLSDSSSEASKLSSKAKERNRRKKRQKEQSGGEEKDEDEFQ
KSESDSIRRKGFRRFSIEGNRLTYEKRYSSPHQSLLSIRGSLFSPPRRNSRTLFSFRGRAKDVVG
SENDFADEHSTFEDNESRRDLSFVPRRHGERRNSNLSQTSRSSRMLAVFPANGKMHSTVD
CNGVSVLVGGPSVPTSPVQGQLPEVIDKPATDNGTQTETEMKRSSSFHVMDFLEDPSQ
RQRAMSIASILTNTVEELESERQKCPWCYKFNISFLWDCSPYWLKHKVHVNVLVMDPFDVLA
ITICIVLNTLFMAMEHYPMTDHFNNVLTVGNLVFTGIFTAEMFLKIAMDPYYIFYQEGVNIIDGFI
TSLSLVELGLANVEGLSVLRSMFLRVFKLAKSWPTLNLMLIKIIGNSVGA LGNLTLVLAIIVFIAVVG
MQLFGKSYKDCVCKIASDQCLPRWHMNDFFHSFLVFRVLGCEVETMWDCMEVAGQAMCLT
VFMMVMVIGNLVVLNLFLALLSSFSADNLAAATDDNEMNNLQIAVDRMHKGVAYVKKRIYEFI
QQSFIRKQKILDEIKPLDDLNNKDCMSNHTAEIGKLDLYLKDVNGTTSIGIGTSSVEKYIDES
DYMSFINNPSLTVTVPIAVGESDFENLNTEDFSSESDELESKEKLNESSSSESGSTVDIGAPVEE
QPVVEPEETLEPEACFTEGCVQRKCCQINVEEGRGQVWNLRRTRCFRIVEHNVFETIFVFMIL
LLSSGALAFEDIYIDQRKTIKTMLEYADKVFTYIFILEMLLKWWAYGYQTYFTNAWCWLDFLVDV
SLVSLTANALGYSELGAIKSLRTLRLALRPLRALS RFEGMRVVVNNLLGAIPSIMNVLLVCLIFWJF
SIMGVNLFAAGFYHCINTTTGDRFDIEDVNNHTDCLKIERNETARWKNVKNVFNFDNVGFGYLSL
LQVATFKGWMDIMYAAVDSRNVELQPKY EESLYMYLYVIFIFIIGSFFTLLNLFGIIVIDNFNQKK
KFGGQDIFMTTEQKKYYNAMKMLGSKKPQKPIPRPGNKFGQMVDFVTRVQVFDISIMUCLNM
VTMMVETSDQSEVYTTILSRINLVFIWLTGECVLKLISLRHYTYTIGWNIIDFVVILSIVGMFLAE
LIEKYFVPTPLFRVIRLARIGRLKAGKIGRTLLFALMMSLPALFNIGLILLFLVMFIAYIFGMSNF
AYYKRVGIDDMFNFETFGNSMICLQITTSAGWDGLLAPILNSKPPDCDPNKVPNGSSYFGDC
GNPSVGIFFFVSYIIISFLVVVNMYIAVILENFVSATEESAELSEDDFEMFYEVWEKFPDPATQF

【図 2 2 - 4 7】

FIG. 22 続き

RVMRLVKLLSRGEGIRTLTWTFIKSFQALPYVALLVLMFFIYAVIGMQVFGKIALNDTTEINRNN
FQTFFQAVLLLFRCATGEAWQDIMLACMPGKKCAPESEPSNSTEGETPCGSSFAVFYFISFYM
LCAFLIINLFVAVIMDNFDYLTRDWSILGPHHLEDFKRIWA EYDPEAKGRIKHLDVTLRLRIQPLP
GFGKLCPHRVACKRLVSMNMPLNSDGTVMFNATLFALVRTLARIKTEGNLEQANEELRAIIKKI
WKRTSMKLLDQVVPAGDDEVTVGKFYATFLIQEYFRKFKRKEQGLVGKPSQRNALSLQAGL
RTLHDIGPEIRRAISGDLTAEELDKAMKEAVSAASEDDIFRRAGGLFGNHVSYYYQSDGRSAFP
QTFTTQRPLHINKAGSSQGDTESPSHEKLVDSFTTPSSYSSTGSNANINNNANTALGRLPRA
GYPSTVSTVEGHGPPLSPAIRVQEVAWKSSNRERHVPMECELELRDRDSGSAGTQAHCLLLR
KANPSRCHSRESQAAMAGQEETSQDETYEVKMNHDTEACSEPSLLSTEMLSYQDDENRQLTL
PEEDKRDIRQSPKRGFLRSASLGRRAS FHLECLRKQKDRGGDISQKTVLPLHLVHHQALAVAG
LSPLLQRSHSPASFPRPFA TPATPGSRGWPPQPVPTLRLEGVESSEKLNSSFP SICHGSAWE
TTPGGGSSSARRVRPVS LMMVPSQAAGFGRQFHGSSASSLVEAVLISEGLGQFAQDPKFI E VTT
QELADACDMTIEEMESAADNILSGGAPQSPNGALLPFVNCRDAGQDRAGGEEDAGCVRAROR
PSEELQDSRVVYSSL (配列番号 115)

【配列表】

0007608348000001.app

【図 2 2 - 4 6】

FIG. 22 続き

MEFEKLSQFAAALEPPLNLPQPNKLQLJAMDLPMVSGDRIHCLDILFAFTKRVLGSEGM DALRI
QMEERFMA SNPSKVSYQPITTTLLKRKQEEVSAVILQRAYRRHLLKRTVVKQASFTYTNKNKIKGGA
NLLLIKEDMI DRINENSITEKTDLTMTSAACPPSYDRVTKPIVEKHEQEGKDEKAGK (配列番号
113)

カリウム電位依存性チャネルサブファミリーKQTメンバー2 [Homo sapiens], UniProtKB - Q43526:
MVQKSRNGGVYPGPSGEKKLVGVGLDPLDGPADSDTRDGALLIAGSEAPKRG SILSPRAGGA
GAGKPPKRNAFYRKLNQFLYNVLERPRGWAFIYHAYVILLVFSCLVLSVFSTIKEYESSE GAL
YILEITIVVFGVEYFVRIWAAGCCCRYRGWRGRLKFARKPCFVIDIMVLIASIAVL AAGSQGNVF
ATSARLSRLFLQLRMIRMDRRRGGTWKL LGSVVYHSHKELVTAWYIGFLCILASFLVYLA EKG
NDHFDTYADALWGLLITLTIGYGDKYPTQWNGRLLAATFTLIGVSFFALPAGILGSGFALKVQE
QHRQKHFEKRRNPAAGLIQSAWRFYATNL SRTLHSTWQYIYERTVTVPMYSSQTQTYGASRL
IPPLNQLLELLRN LKSKSGLAFRKDPPPEPSPSKGSPCRGPLCGCCPGRSSQKVSLKDRVFSFP
RGVAAKKGKGSQAQTVRRSPSADQSLDESPSKVPKSWSF GDRSRARQAARFIKGAASRONSE
EASLPGEDIVDDKSCPCFEVTEDLTPGLKVSI RAVCYMRFVSKRKFESLRPYDVMDVIEQYS
AGHLDMLSRIKSLQSRVDQIVGRGPAITDKDRTKGPAEALPEDPSMMGR LGKVEKQVLSMEK
KLDFLVNIYMQRMGIPPTETEA YFGAKEPEPAPPYHSPEDSREHYDRHGCIKIVIRSSSSGTQK
NFSAPPAAPVQCPPTSWQ PQSHPRQGHGTSVPVGDHGLSVRIPPPAHERSLSA YGGG NR
ASMEFLRQEDTPGCRPPEGNL RDSDTISISPSVDHEELERSFGFSISQSKENLDALNSCYA AV
APCAKVRPYIAEGESD TSDCLTCPGPPRSATGEGPFGDVGWAGPRK (配列番号 114)

電位依存性I型カルシウムチャネルサブユニットα-1C [Homo sapiens], UniProtKB - Q13936:
MVNENTRMYP IPEENHQQGSNYGSPRPAHANMNANAAAGLAPEHIPTPGAALS WQAAIDAARQA
KLMGSAGNATISTVSSTQRKRQQY GKKPKQGSTYATRRPRALLCLTLKNPIRRACISIVEWKPF
EIILLTIFANCVALAIYIPFPEDDSNATNSLNERVEYLFILIFTVEAFKLVIAYGLLFHPNAYLRNGW
NLLDPIVVVGLFSAILEQATKADGANALGGKGAGGDFVKALVRPLRLRVLSGVPSLQVVLNSI
IKAMVPLLIALLVLVFI IYAIIGLELFMGKMHKTCYNQEGIADVPAEDDSPCAELTGHRQCQN
GTVCYKPGWDPGPKHGITNFDNFAFAMLT VFGCITMEGVTDLVYWNDAVGRDWPWYVFTLIII
GSFFVLNLVLGVLSGEFSKEREKAKARGDFQ LREKQQLLEEDLKGYLDWITQAEDIDPENED
GMDEEKPRNMSMPTSETESVNTENVAGGDI EGENCGARLAHRISKSKFSRYWRWRNRFRR
KCRAAVKS NVFYWL VFLVFLNTLTIASEHYNQPNWLTVEQDTANKALLAFTAEMLLKMYSLGL
QAYFVSLNFRDFC VVCGGILETILVETKIMSLGISVLRVCVRLRIKFITRYWNSLSNLVASLLNS
VRSIASLLLLLFLFIIFSL LGMQLFGGKFNFDQMTRRSTFDNFPQSLLT VFGILTGEDWNSVMY
DGIMAYGGPSFPGMLVCIYFIILFCIGNYILLNVFLAIAVDNLADAE S LTSAQKEEEEEKERRKLAR
TASPEKQELVEKPAVGESKEEKIELKSITADGESPPATKINMDDLPQPNENEDKSPYNPETTG
EEDEEEPEMPVGP RPRLSELHLKEKAVMPPEASAFFIFSSNNRFR LQCHIRVNDTIFTNLILFFI
LLSSISLAAEDPVQHTSFRNHILFYFDIVFTTIFTIEIALKILGNADYVFTSIFTLEILKMTAYGAFH
KGSFCRNYFNILDLVVVSLSISFGIOSSAINVVKILRVLRLRPLRAINRAKLGKHHVQC VFVAIR
TIGNIVITVTTLOFMFACIGVQLFKGKLYTCS DSSKQTEAECKGN YITYKDGDEVDPHPIQPRSWEN
SKDFDNVLAAMMALFTVTSFEGWPELLYRSIDSHTEDKGPIYNYRVEISIFFIYIIIIAFFMNMIFV
GFVIVTFQEOGEOEYKNCELDKNQRQCV EYALKARPLRRYIPKNQHOYKVVYVNNSTYFEYL
MFVLILLNTICLAMQHYGQSC LFIAMNILNMLFTGLFTVEMILKLI AFKPKGYFSDFPWNVDFDLV
IGSIDVILSETNHYFCDANWNTFDALIVVGSIVDIAITEVNP AEHTQCSPSMNAEENSIRISITFRFLF

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 K 35/76 (2015.01)
A 6 1 P 43/00 (2006.01)

F I

A 6 1 K 35/76
A 6 1 P 43/00 1 0 5

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/874,859

(32)優先日 令和1年7月16日(2019.7.16)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(72)発明者 タシッチ, ボシリカ

アメリカ合衆国、ワシントン・9 8 1 0 9、シアトル、ウェストレイク・アベニュー・ノース・6
1 5

(72)発明者 ミッチ, ジョン・ケイ

アメリカ合衆国、ワシントン・9 8 1 0 9、シアトル、ウェストレイク・アベニュー・ノース・6
1 5

(72)発明者 ヘス, エリック

アメリカ合衆国、ワシントン・9 8 1 0 9、シアトル、ウェストレイク・アベニュー・ノース・6
1 5

(72)発明者 レイン, エドワード・セバスチャン

アメリカ合衆国、ワシントン・9 8 1 0 9、シアトル、ウェストレイク・アベニュー・ノース・6
1 5

(72)発明者 グレイバック, ルーカス・ティー

アメリカ合衆国、ワシントン・9 8 1 0 9、シアトル、ウェストレイク・アベニュー・ノース・6
1 5

(72)発明者 デイグル, ターニャ

アメリカ合衆国、ワシントン・9 8 1 0 9、シアトル、ウェストレイク・アベニュー・ノース・6
1 5

(72)発明者 ゼン, ホンクイ

アメリカ合衆国、ワシントン・9 8 1 0 9、シアトル、ウェストレイク・アベニュー・ノース・6
1 5

審査官 坂崎 恵美子

(56)参考文献 国際公開第2 0 1 7 / 1 0 0 6 7 1 (WO, A 1)

特表2 0 2 2 - 5 1 3 4 2 6 (JP, A)

Graybuck Lucas T. et al., Prospective, brain-wide labeling of neuronal subclasses with enhancer-driven AAVs, bioRxiv, 2019年01月31日, doi:10.1101/525014

NATURE NEUROSCIENCE, 2016年, Vol.19, No.2, p.1743-1749, ONLINE METHODS, doi:10.1038/nn.4430

公益財団法人 東レ科学振興会 第60回事業報告書(令和元年度), 2019年, p.66-67, 16-5704

公益財団法人 東レ科学振興会 第57回事業報告書(平成28年度), 2016年, p.49, 16-5704

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C 1 2 N 1 5 / 8 6 4

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)

C A p l u s / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)