(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-520367
(P2025-520367A)
(43)公表日　令和7年7月3日(2025.7.3)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ｃ１２Ｎ　15/09　(2006.01)		Ｃ１２Ｎ	15/09	１００	４Ｂ０６５
Ｃ１２Ｎ　15/11　(2006.01)		Ｃ１２Ｎ	15/09	１１０	
Ｃ１２Ｎ　15/88　(2006.01)		Ｃ１２Ｎ	15/11	Ｚ ＺＮＡ	
Ｃ１２Ｎ　15/52　(2006.01)		Ｃ１２Ｎ	15/88	Ｚ	
Ｃ１２Ｎ　5/10　(2006.01)		Ｃ１２Ｎ	15/52	Ｚ	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全578頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-573146(P2024-573146)
(86)(22)出願日　令和5年6月15日(2023.6.15)
(85)翻訳文提出日　令和7年2月10日(2025.2.10)
(86)国際出願番号　PCT/US2023/068507
(87)国際公開番号　WO2023/245113
(87)国際公開日　令和5年12月21日(2023.12.21)
(31)優先権主張番号　63/353,008
(32)優先日　令和4年6月16日(2022.6.16)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV
最終頁に続く

(71)出願人　518196169
インテリア セラピューティクス，イン
コーポレイテッド
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ０２１３９，ケンブリッジ，エリー スト
リート ４０，スイート １３０
(74)代理人　100092783
弁理士　小林 浩
(74)代理人　100093676
弁理士　小林 純子
(74)代理人　100120134
弁理士　大森 規雄
(74)代理人　100153693
弁理士　岩田 耕一
(72)発明者　シュルテス，ビルギット
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　細胞を遺伝子改変するための方法及び組成物

(57)【要約】
細胞を遺伝子改変するための方法及び組成物が提供される。
【選択図】なし

10

20

【特許請求の範囲】
【請求項１】
細胞を遺伝子改変する方法であって、
（ａ）前記細胞を第１のゲノム編集ツールと接触させることであって、前記第１のゲノム編集ツールが、第１のゲノムエディター、及び少なくとも１つのゲノム遺伝子座を標的としかつ前記第１のゲノムエディターに対応している少なくとも１つのガイドＲＮＡ（ｇＲＮＡ）を含む、前記接触させることと、
（ｂ）前記細胞を第２のゲノム編集ツールと接触させることであって、前記第２のゲノム編集ツールが、第２のゲノムエディター、及び少なくとも１つのゲノム遺伝子座を標的としかつ前記第２のゲノムエディターに対応している少なくとも１つのｇＲＮＡを含み、前記第１のゲノムエディターが、前記第２のゲノムエディターに対して直交性である、前記接触させることとを含み、
それによって前記細胞において少なくとも２つのゲノム編集をもたらす、前記方法。
【請求項２】
前記第１のゲノムエディターまたは前記第２のゲノムエディターが、少なくとも１つのポリペプチド、または前記ポリペプチドをコードする少なくとも１つのポリヌクレオチドとして前記細胞に送達される、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
前記少なくとも１つのポリヌクレオチドが、少なくとも１つのｍＲＮＡである、請求項２に記載の方法。
【請求項４】
前記少なくとも１つのｇＲＮＡが、前記ｇＲＮＡをコードする少なくとも１つのポリヌクレオチドとして前記細胞に送達される、請求項１～３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項５】
前記第１のゲノムエディターが、クリバーゼ、ニッカーゼ、触媒的に不活性なヌクレアーゼ、塩基エディター、任意選択でＣからＴ塩基エディターもしくはＡからＧ塩基エディター、またはＤＮＡポリメラーゼとニッカーゼとを含む融合タンパク質を含む、請求項１～４のいずれか１項に記載の方法。
【請求項６】
前記第２のゲノムエディターが、クリバーゼ、ニッカーゼ、触媒的に不活性なヌクレアーゼ、塩基エディター、任意選択でＣからＴ塩基エディターもしくはＡからＧ塩基エディター、またはＤＮＡポリメラーゼとニッカーゼとを含む融合タンパク質を含む、請求項１～５のいずれか１項に記載の方法。
【請求項７】
前記第１のゲノムエディター及び前記第２のゲノムエディターのうちの一方が、塩基エディター、任意選択でＣからＴ塩基エディターまたはＡからＧ塩基エディターを含み、前記第１のゲノムエディター及び前記第２のゲノムエディターのうちの他方が、クリバーゼを含む、請求項１～６のいずれか１項に記載の方法。
【請求項８】
前記細胞を、外来遺伝子をコードする核酸と接触させることをさらに含む、請求項７に記載の方法。
【請求項９】
前記第１のゲノムエディター及び前記第２のゲノムエディターのうちの一方が、Ｎ．ｍｅｎｉｎｇｉｔｉｄｉｓ（Ｎｍｅ）ＲＮＡ誘導型ニッカーゼまたはクリバーゼを含み、前記第１のゲノムエディター及び前記第２のゲノムエディターのうちの他方が、Ｓ．ｐｙｏｇｅｎｅｓ（Ｓｐｙ）ＲＮＡ誘導型ニッカーゼまたはクリバーゼを含む、請求項１～８のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１０】
前記第１のゲノムエディターまたは前記第２のゲノムエディターが、Ｎｍｅ１Ｃａｓ９、Ｎｍｅ２Ｃａｓ９、Ｎｍｅ３Ｃａｓ９、またはＳｐｙＣａｓ９を含む、請求項１～９の

いずれか１項に記載の方法。
【請求項１１】
細胞を遺伝子改変する方法であって、
（ａ）前記細胞を第１のゲノム編集ツールと接触させることであって、前記第１のゲノム編集ツールが、塩基エディターを含む第１のゲノムエディター、及び少なくとも１つのゲノム遺伝子座を標的としかつ前記塩基エディターに対応している少なくとも１つのガイドＲＮＡ（ｇＲＮＡ）を含む、前記接触させることと、
（ｂ）前記細胞を第２のゲノム編集ツールと接触させることであって、前記第２のゲノム編集ツールが、ＲＮＡ誘導型クリバーゼを含む第２のゲノムエディター、及び少なくとも１つのゲノム遺伝子座を標的としかつ前記ＲＮＡ誘導型クリバーゼに対応している少なくとも１つのｇＲＮＡを含み、前記塩基エディターが、前記ＲＮＡ誘導型クリバーゼに対して直交性である、前記接触させることとを含み、
それによって前記細胞において少なくとも２つのゲノム編集をもたらす、前記方法。
【請求項１２】
編集された細胞を含む細胞の集団を作製する方法であって、
（ａ）前記細胞を第１のゲノム編集ツールと接触させることであって、前記第１のゲノム編集ツールが、塩基エディターを含む第１のゲノムエディター、及び少なくとも１つのゲノム遺伝子座を標的としかつ前記塩基エディターに対応している少なくとも１つのガイドＲＮＡ（ｇＲＮＡ）を含む、前記接触させることと、
（ｂ）前記細胞を第２のゲノム編集ツールと接触させることであって、前記第２のゲノム編集ツールが、ＲＮＡ誘導型クリバーゼを含む第２のゲノムエディター、及び少なくとも１つのゲノム遺伝子座を標的としかつ前記ＲＮＡ誘導型クリバーゼに対応している少なくとも１つのｇＲＮＡを含み、前記塩基エディターが、前記ＲＮＡ誘導型クリバーゼに対して直交性である、前記接触させることと、
（ｃ）前記細胞を培養し、それによって細胞当たり少なくとも２つのゲノム編集を含む編集された細胞を含む前記細胞の集団を作製することとを含む、前記方法。
【請求項１３】
前記塩基エディターが、任意選択でシチジンデアミナーゼを含むＣからＴ塩基エディターであるか、または任意選択でアデノシンデアミナーゼを含むＡからＧ塩基エディターである、請求項１１または１２に記載の方法。
【請求項１４】
前記少なくとも２つのゲノム編集のうちの１つが、二本鎖切断を含み、前記少なくとも２つのゲノム編集のうちの別の１つが、転位または塩基編集（例えば、ＡからＧもしくはＣからＴ）を含む、請求項１～１３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１５】
前記第１のゲノム編集ツールまたは前記第２のゲノム編集ツールが、少なくとも１つの脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）によって前記細胞に送達される、請求項１～１４のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１６】
ステップ（ａ）及びステップ（ｂ）が、同時に行われる、請求項１～１５に記載の方法。
【請求項１７】
前記第１のゲノムエディターが、配列番号３、１４６、または３１１と少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９８％、または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、請求項１～１６のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１８】
前記第１のゲノムエディターが、配列番号１と少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９８％、または１００％同一であるヌクレオチド配列を含む核酸として前記細胞に送達され、前記第２のゲノムエディターが、配列番号１８０～１９０のうちのいずれか１つと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９８％、または１００％同一であるヌ

クレオチド配列を含む核酸として前記細胞に送達される、請求項１～１７のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１９】
前記第１のゲノムエディターが、配列番号１４７または３１０と少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９８％、または１００％同一であるヌクレオチド配列を含む核酸として前記細胞に送達され、前記第２のゲノムエディターが、配列番号２９３または２９５と少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９８％、または１００％同一であるヌクレオチド配列を含む核酸として前記細胞に送達される、請求項１～１８のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２０】
前記第１のゲノムエディターまたは前記塩基エディターが、配列番号９、１２、１８、及び２１のうちのいずれか１つと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９８％、または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、請求項１～１６のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２１】
前記第１のゲノムエディターまたは前記塩基エディターが、シチジンデアミナーゼを含み、前記シチジンデアミナーゼが、配列番号２２と少なくとも８０％、８５％、８７％、９０％、９５％、９８％、９９％、または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、請求項１～２０のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２２】
前記シチジンデアミナーゼが、ＡＰＯＢＥＣ３Ａデアミナーゼ（Ａ３Ａ）を含む、請求項２１に記載の方法。
【請求項２３】
前記第１のゲノムエディターまたは前記塩基エディターが、Ｃａｓ９ニッカーゼを含む、請求項１～２２のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２４】
前記第１のゲノムエディターまたは前記塩基エディターが、Ｎ．ｍｅｎｉｎｇｉｔｉｄｉｓ（Ｎｍｅ）Ｃａｓ９ニッカーゼを含む、請求項１～２３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２５】
前記第１のゲノムエディターまたは前記塩基エディターが、Ｄ１６Ａ　ＮｍｅＣａｓ９ニッカーゼ、任意選択でＤ１６Ａ　Ｎｍｅ２Ｃａｓ９を含む、請求項１～２４のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２６】
前記第２のゲノムエディターまたは前記ＲＮＡ誘導型クリバーゼが、Ｃａｓ９クリバーゼを含む、請求項１～２５のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２７】
前記第２のゲノムエディターまたは前記ＲＮＡ誘導型クリバーゼが、Ｓ．ｐｙｏｇｅｎｅｓ（Ｓｐｙ）Ｃａｓ９クリバーゼを含む、請求項１～２６のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２８】
前記第１のゲノムエディターまたは前記塩基エディターが、Ｓ．ｐｙｏｇｅｎｅｓ（Ｓｐｙ）Ｃａｓ９ニッカーゼを含む、請求項１～２３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２９】
前記第１のゲノムエディターまたは前記塩基エディターが、Ｄ１０Ａ　ＳｐｙＣａｓ９ニッカーゼを含む、請求項１～２３及び２８のいずれか１項に記載の方法。
【請求項３０】
前記第２のゲノムエディターまたは前記ＲＮＡ誘導型クリバーゼが、Ｎ．ｍｅｎｉｎｇｉｔｉｄｉｓ（Ｎｍｅ）Ｃａｓ９クリバーゼを含む、請求項１～２３及び２９のいずれか１項に記載の方法。

【請求項３１】
前記第１のゲノムエディターまたは前記塩基エディターに対応している少なくとも１つのｇＲＮＡが、前記第２のゲノムエディターまたは前記ＲＮＡ誘導型クリバーゼに対応していない、請求項１～３０のいずれか１項に記載の方法。
【請求項３２】
前記第２のゲノムエディターまたは前記ＲＮＡ誘導型クリバーゼに対応している少なくとも１つのｇＲＮＡが、前記第１のゲノムエディターまたは前記塩基エディターに対応していない、請求項１～３１のいずれか１項に記載の方法。
【請求項３３】
前記第１のゲノムエディターまたは前記塩基エディターに対応している前記少なくとも１つのｇＲＮＡが、少なくとも２つの異なるゲノム遺伝子座を標的とする少なくとも２つのｇＲＮＡを含む、請求項１～３２のいずれか１項に記載の方法。
【請求項３４】
前記第１のゲノムエディターまたは前記塩基エディターに対応している前記少なくとも１つのｇＲＮＡが、少なくとも３つの異なるゲノム遺伝子座を標的とする少なくとも３つのｇＲＮＡを含む、請求項１～３３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項３５】
前記第１のゲノムエディターまたは前記塩基エディターに対応している前記少なくとも１つのｇＲＮＡが、少なくとも４つの異なるゲノム遺伝子座を標的とする少なくとも４つのｇＲＮＡを含む、請求項１～３４のいずれか１項に記載の方法。
【請求項３６】
前記第１のゲノムエディターまたは前記塩基エディターに対応している前記少なくとも１つのｇＲＮＡが、少なくとも５つの異なるゲノム遺伝子座を標的とする少なくとも５つのｇＲＮＡを含む、請求項１～３５のいずれか１項に記載の方法。
【請求項３７】
組成物であって、
（ａ）第１のゲノム編集ツールであって、第１のゲノムエディター、及び少なくとも１つのゲノム遺伝子座を標的としかつ前記第１のゲノムエディターに対応している少なくとも１つのガイドＲＮＡ（ｇＲＮＡ）を含む、前記第１のゲノム編集ツールと、
（ｂ）第２のゲノム編集ツールであって、第２のゲノムエディター、及び少なくとも１つのゲノム遺伝子座を標的としかつ前記第２のゲノムエディターに対応している少なくとも１つのｇＲＮＡを含み、前記第１のゲノムエディターが、前記第２のゲノムエディターに対して直交性である、前記第２のゲノム編集ツールとを含む、前記組成物。
【請求項３８】
前記第１のゲノムエディターまたは前記第２のゲノムエディターが、少なくとも１つのポリペプチドまたは少なくとも１つのｍＲＮＡを含む、請求項３７に記載の組成物。
【請求項３９】
前記少なくとも１つのｇＲＮＡが、前記ｇＲＮＡをコードする少なくとも１つのポリヌクレオチドを含む、請求項３７または３８に記載の組成物。
【請求項４０】
前記第１のゲノムエディターが、クリバーゼ、ニッカーゼ、触媒的に不活性なヌクレアーゼ、塩基エディター、任意選択でＣからＴ塩基エディターもしくはＡからＧ塩基エディター、またはＤＮＡポリメラーゼとニッカーゼとを含む融合タンパク質を含む、請求項３７～３９のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項４１】
前記第２のゲノムエディターが、クリバーゼ、ニッカーゼ、触媒的に不活性なヌクレアーゼ、塩基エディター、任意選択でＣからＴ塩基エディターもしくはＡからＧ塩基エディター、またはＤＮＡポリメラーゼとニッカーゼとを含む融合タンパク質を含む、請求項３７～４０のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項４２】

前記第１のゲノムエディター及び前記第２のゲノムエディターのうちの一方が、塩基エディター、任意選択でＣからＴ塩基エディターまたはＡからＧ塩基エディターを含み、前記第１のゲノムエディター及び前記第２のゲノムエディターのうちの他方が、クリバーゼを含む、請求項３７～４１のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項４３】

外来遺伝子をコードする核酸をさらに含む、請求項４２に記載の組成物。

【請求項４４】

前記第１のゲノムエディター及び前記第２のゲノムエディターのうちの一方が、ＣからＴ塩基エディターを含み、前記第１のゲノムエディター及び前記第２のゲノムエディターのうちの他方が、ＡからＧ塩基エディターを含む、請求項３７～４１のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項４５】

前記第１のゲノムエディター及び前記第２のゲノムエディターのうちの一方が、Ｎ．ｍｅｎｉｎｇｉｔｉｄｉｓ（Ｎｍｅ）ＲＮＡ誘導型ニッカーゼを含み、前記第１のゲノムエディター及び前記第２のゲノムエディターのうちの他方が、Ｓ．ｐｙｏｇｅｎｅｓ（Ｓｐｙ）ＲＮＡ誘導型ニッカーゼを含む、請求項３７～４４のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項４６】

前記第１のゲノムエディターまたは前記第２のゲノムエディターが、Ｎｍｅ１Ｃａｓ９、Ｎｍｅ２Ｃａｓ９、Ｎｍｅ３Ｃａｓ９、またはＳｐｙＣａｓ９である、請求項３７～４５のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項４７】

組成物であって、

（ａ）第１のゲノム編集ツールであって、塩基エディターを含む第１のゲノムエディター、及び少なくとも１つのゲノム遺伝子座を標的としかつ前記塩基エディターに対応している少なくとも１つのガイドＲＮＡ（ｇＲＮＡ）を含む、前記第１のゲノム編集ツールと、

（ｂ）第２のゲノム編集ツールであって、ＲＮＡ誘導型クリバーゼを含む第２のゲノムエディター、及び少なくとも１つのゲノム遺伝子座を標的としかつ前記ＲＮＡ誘導型クリバーゼに対応している少なくとも１つのｇＲＮＡを含み、前記塩基エディターが、前記ＲＮＡ誘導型クリバーゼに対して直交性である、前記第２のゲノム編集ツールとを含む、前記組成物。

【請求項４８】

前記塩基エディターが、任意選択でシチジンデアミナーゼを含むＣからＴ塩基エディターであるか、または任意選択でアデノシンデアミナーゼを含むＡからＧ塩基エディターである、請求項４７に記載の組成物。

【請求項４９】

前記第１のゲノム編集ツールまたは前記第２のゲノム編集ツールが、少なくとも１つの脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）に含有されている、請求項３７～４８のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項５０】

前記第１のゲノムエディターが、配列番号３、１４６、または３１１と少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９８％、または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、請求項３７～４９のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項５１】

前記第１のゲノムエディターが、配列番号１と少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９８％、または１００％同一であるヌクレオチド配列を含む核酸として細胞に送達され、前記第２のゲノムエディターが、配列番号１８０～１９０のうちのいずれか１つと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９８％、または１００％同一であるヌクレオチド配列を含む核酸として細胞に送達される、請求項３７～５０のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項５２】
前記第１のゲノムエディターが、配列番号１４７または３１０と少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９８％、または１００％同一であるヌクレオチド配列を含む核酸として細胞に送達され、前記第２のゲノムエディターが、配列番号２９３または２９５と少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９８％、または１００％同一であるヌクレオチド配列を含む核酸として細胞に送達される、請求項３７～５１のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項５３】
前記第１のゲノムエディターまたは前記塩基エディターが、配列番号９、１２、１８、及び２１のうちのいずれか１つと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９８％、または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、請求項３７～４９のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項５４】
前記第１のゲノムエディターまたは前記塩基エディターが、シチジンデアミナーゼを含み、前記シチジンデアミナーゼが、配列番号２２と少なくとも８０％、８５％、８７％、９０％、９５％、９８％、９９％、または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、請求項３７～５３のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項５５】
前記シチジンデアミナーゼが、ＡＰＯＢＥＣ３Ａデアミナーゼ（Ａ３Ａ）を含む、請求項５４に記載の組成物。
【請求項５６】
前記第１のゲノムエディターまたは前記塩基エディターが、Ｃａｓ９ニッカーゼを含む、請求項３７～５５のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項５７】
前記第１のゲノムエディターまたは前記塩基エディターが、Ｎ．ｍｅｎｉｎｇｉｔｉｄｉｓ（Ｎｍｅ）Ｃａｓ９ニッカーゼを含む、請求項３７～５６のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項５８】
前記第１のゲノムエディターまたは前記塩基エディターが、Ｄ１６Ａ　ＮｍｅＣａｓ９ニッカーゼ、任意選択でＤ１６Ａ　Ｎｍｅ２Ｃａｓ９を含む、請求項３７～５７のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項５９】
前記第２のゲノムエディターまたは前記ＲＮＡ誘導型クリバーゼが、Ｃａｓ９クリバーゼを含む、請求項３７～５８のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項６０】
前記第２のゲノムエディターまたは前記ＲＮＡ誘導型クリバーゼが、Ｓ．ｐｙｏｇｅｎｅｓ（Ｓｐｙ）Ｃａｓ９クリバーゼを含む、請求項３７～５９のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項６１】
前記第１のゲノムエディターまたは前記塩基エディターが、Ｓ．ｐｙｏｇｅｎｅｓ（Ｓｐｙ）Ｃａｓ９ニッカーゼを含む、請求項３７～５６のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項６２】
前記第１のゲノムエディターまたは前記塩基エディターが、Ｄ１０Ａ　ＳｐｙＣａｓ９ニッカーゼを含む、請求項３７～５６及び６１のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項６３】
前記第２のゲノムエディターまたは前記ＲＮＡ誘導型クリバーゼが、Ｎ．ｍｅｎｉｎｇｉｔｉｄｉｓ（Ｎｍｅ）Ｃａｓ９クリバーゼを含む、請求項３７～５６、６１、及び６２のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項６４】
前記第１のゲノムエディターまたは前記塩基エディターに対応している前記少なくとも

１つのｇＲＮＡが、前記第２のゲノムエディターまたは前記ＲＮＡ誘導型クリバーゼに対応していない、請求項３７～６３のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項６５】
前記第２のゲノムエディターまたは前記ＲＮＡ誘導型クリバーゼに対応している前記少なくとも１つのｇＲＮＡが、前記第１のゲノムエディターまたは前記塩基エディターに対応していない、請求項３７～６４のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項６６】
前記少なくとも１つのｇＲＮＡが、少なくとも１つの単一のガイドＲＮＡ（ｓｇＲＮＡ）を含む、請求項３７～６５のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項６７】
前記第１のゲノムエディターまたは前記塩基エディターに対応している前記少なくとも１つのｇＲＮＡが、少なくとも２つの異なるゲノム遺伝子座を標的とする少なくとも２つのｇＲＮＡを含む、請求項３７～６６のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項６８】
前記第１のゲノムエディターまたは前記塩基エディターに対応している前記少なくとも１つのｇＲＮＡが、少なくとも３つの異なるゲノム遺伝子座を標的とする少なくとも３つのｇＲＮＡを含む、請求項３７～６７のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項６９】
前記第１のゲノムエディターまたは前記塩基エディターに対応している前記少なくとも１つのｇＲＮＡが、少なくとも４つの異なるゲノム遺伝子座を標的とする少なくとも４つのｇＲＮＡを含む、請求項３７～６８のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項７０】
前記第１のゲノムエディターまたは前記塩基エディターに対応している前記少なくとも１つのｇＲＮＡが、少なくとも５つの異なるゲノム遺伝子座を標的とする少なくとも５つのｇＲＮＡを含む、請求項３７～６９のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項７１】
前記第１のゲノムエディターと、前記第１のゲノムエディターまたは前記塩基エディターに対応しかつ異なるゲノム遺伝子座を標的とする前記少なくとも１つのｇＲＮＡのうちの１、２、３、４、５、または６個とが、同じ脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）に含有されている、請求項６８～７０のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項７２】
前記ＬＮＰが、イオン化脂質を含む、請求項１５～３６及び４９～７１のいずれか１項に記載の方法または組成物。
【請求項７３】
前記イオン化脂質が、生分解性イオン化脂質を含む、請求項７２に記載の方法または組成物。
【請求項７４】
前記ＬＮＰが、脂質成分を含み、前記脂質成分が、約５０～６０モル％のリピドＡなどのアミン脂質と、約８～１０モル％の中性脂質と、約２．５～４モル％のステルス脂質（例えば、ＰＥＧ脂質）とを含み、前記脂質成分の残りが、ヘルパー脂質であり、脂質ＬＮＰのＮ／Ｐ比が、約３～７である、請求項１５～３６及び４９～７３のいずれか１項に記載の方法または組成物。
【請求項７５】
前記ＬＮＰが、脂質成分を含み、前記脂質成分が、約２５～４５モル％のリピドＡなどのアミン脂質と、約１０～３０モル％の中性脂質と、約２５～６５モル％のヘルパー脂質と、約１．５～３．５モル％のステルス脂質（例えば、ＰＥＧ脂質）とを含み、前記ＬＮＰのＮ／Ｐ比が、約３～７である、請求項１５～３６及び４９～７４のいずれか１項に記載の方法または組成物。
【請求項７６】
請求項１～７５のいずれか１項に記載の方法または組成物によりインビトロで処理され

ている、細胞。
【請求項７７】
前記細胞が、ヒト細胞である、請求項７６に記載の細胞。
【請求項７８】
前記細胞が、間葉系幹細胞、造血幹細胞（ＨＳＣ）、単核球、内皮前駆細胞（ＥＰＣ）、神経幹細胞（ＮＳＣ）、角膜輪部幹細胞（ＬＳＣ）、組織特異的初代細胞またはそれに由来する細胞（ＴＳＣ）、誘導多能性幹細胞（ｉＰＳＣ）、眼幹細胞、多能性幹細胞（ＰＳＣ）、胚性幹細胞（ＥＳＣ）、及び臓器または組織移植用の細胞、ならびに任意選択でＡＣＴ療法に使用するための細胞から選択される、請求項７６または７７に記載の細胞。
【請求項７９】
前記細胞が、免疫細胞である、請求項７６～７８のいずれか１項に記載の細胞。
【請求項８０】
請求項７６～７９のいずれか１項に記載の細胞を含む、細胞の集団。
【請求項８１】
前記細胞をエクスビボで培養するか、拡大増殖させるか、または増殖させる、請求項８０に記載の細胞の集団。
【請求項８２】
がんの治療で使用するための、請求項３７～８１のいずれか１項に記載の細胞、細胞の集団、または組成物。
【請求項８３】
がんを治療するための薬剤の調製のための、請求項３７～８２のいずれか１項に記載の細胞、細胞の集団、または組成物の使用。
【請求項８４】
少なくとも３つのゲノム遺伝子座における少なくとも３つの塩基編集と、少なくとも１つの外来遺伝子とを含む、操作された細胞。
【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、米国特許法第１１９条（ｅ）項に基づき２０２２年６月１６日に出願された米国特許仮出願第６３／３５３，００８号の利益を主張し、その内容全体を参照として本明細書に組み込むものとする。
【０００２】
配列表
本出願は、ＸＭＬファイル形式で電子的に提出された配列表を含み、その全体を参照により本明細書に組み込むものとする。当該ＸＭＬファイルは、２０２３年６月１３日に作成され、「０１１５５－００６０－００ＰＣＴ＿ＳＬ．ｘｍｌ」と名付けられ、サイズは２，７１８，６３２バイトである。
【０００３】
緒言及び概要
細胞に複数の遺伝子編集を導入できることは、遺伝子編集及び臨床治療的な応用のために重要である。例えば、遺伝子改変された免疫細胞を使用する養子細胞療法アプローチは、がんを含む様々な病態及び疾患を治療して、細胞系統及び免疫系防御を再構成するための魅力的なモダリティとなっている。しかしながら、複雑な遺伝子操作要件を一部の理由として、細胞製剤療法の臨床的な応用には課題がある。単一の細胞に複数の属性を導入できるかどうかは、生存率及び所望の細胞表現型を保持しながら、ノックアウト及び遺伝子座への挿入など複数の標的遺伝子において効率的な編集を行うことができるかに依存する。
【０００４】
ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ９ゲノム編集は、極めて効率的であることが実証されている。し

かしながら、異なる遺伝子座における同時編集によって、細胞の生存率不良、細胞製剤の品質及び安全性を損なう可能性がある転座の増加、ならびに編集の数の増加に伴う遺伝子編集効率の低下をもたらすことが報告されている。既存の細胞操作技術では、逐次的な編集プロセスを使用して必要とされる細胞の品質及び収率を提供する上で細胞への毒性が蓄積するために制限がある。

【０００５】

したがって、例えばより少ないステップで、またはより短時間内で複数のゲノム編集ツールを細胞に送達するための、かつ多重化遺伝子編集を行うための、より安全で効率的なプロセスが必要とされている。

【０００６】

本明細書で提供される方法は、多重ゲノム編集用途のために少なくとも２つのゲノム編集ツールを使用することを含み、従来の方法に勝る大きな利点をもたらす。

【０００７】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される方法によって、高い編集率を維持しながら生存率及び拡大増殖が増加した細胞が作製され、それによって製造に必要とされる時間が短縮され、収率が増加する。

【図面の簡単な説明】

【０００８】

【図１Ａ】３ドナーにおける同時の挿入及び塩基編集後のＨＬＡ－Ａ表面発現を欠いたＴ細胞の割合を示す。

【図１Ｂ】３ドナーにおける同時の挿入及び塩基編集後のＨＬＡ－Ａ表面発現を欠いたＴ細胞の割合を示す。

【図１Ｃ】３ドナーにおける同時の挿入及び塩基編集後のＨＬＡ－Ａ表面発現を欠いたＴ細胞の割合を示す。

【図２Ａ】３ドナーにおける同時の挿入及び塩基編集後のＣＤ３表面発現を欠いたＴ細胞の割合を示す。

【図２Ｂ】３ドナーにおける同時の挿入及び塩基編集後のＣＤ３表面発現を欠いたＴ細胞の割合を示す。

【図２Ｃ】３ドナーにおける同時の挿入及び塩基編集後のＣＤ３表面発現を欠いたＴ細胞の割合を示す。

【図３Ａ】３ドナーにおける同時の挿入及び塩基編集後のトランスジェニックＴ細胞受容体を発現するＴ細胞の割合を示す。

【図３Ｂ】３ドナーにおける同時の挿入及び塩基編集後のトランスジェニックＴ細胞受容体を発現するＴ細胞の割合を示す。

【図３Ｃ】３ドナーにおける同時の挿入及び塩基編集後のトランスジェニックＴ細胞受容体を発現するＴ細胞の割合を示す。

【図４Ａ】３ドナーにおける同時の挿入及び塩基編集後のＴ細胞における編集の割合を示す。

【図４Ｂ】３ドナーにおける同時の挿入及び塩基編集後のＴ細胞における編集の割合を示す。

【図４Ｃ】３ドナーにおける同時の挿入及び塩基編集後のＴ細胞における編集の割合を示す。

【図４Ｄ】３ドナーにおける同時の挿入及び塩基編集後のＴ細胞における編集の割合を示す。

【図４Ｅ】３ドナーにおける同時の挿入及び塩基編集後のＴ細胞における編集の割合を示す。

【図４Ｆ】３ドナーにおける同時の挿入及び塩基編集後のＴ細胞における編集の割合を示す。

【図４Ｇ】３ドナーにおける同時の挿入及び塩基編集後のＴ細胞における編集の割合を示す。

【図４Ｈ】３ドナーにおける同時の挿入及び塩基編集後のＴ細胞における編集の割合を示す。
【図５Ａ】４ドナーにおける脂質ナノ粒子を使用した同時の挿入及び塩基編集後の全ての編集マーカーを示すＴ細胞の割合を示す。
【図５Ｂ】４ドナーにおける脂質ナノ粒子を使用した同時の挿入及び塩基編集後のＣＤ３表面発現を欠いたＴ細胞の割合を示す。
【図５Ｃ】４ドナーにおける脂質ナノ粒子を使用した同時の挿入及び塩基編集後のＨＬＡ－Ａ２表面発現、ＨＬＡ－Ａ３表面発現、またはそれらの両方を欠いたＴ細胞の割合を示す。
【図５Ｄ】４ドナーにおける脂質ナノ粒子を使用した同時の挿入及び塩基編集後のＨＬＡ－ＤＰ、ＤＱ、ＤＲ表面発現を欠いたＴ細胞の割合を示す。
【図５Ｅ】４ドナーにおける脂質ナノ粒子を使用した同時の挿入及び塩基編集後のトランスジェニックＴＣＲの表面発現が陽性であるＴ細胞の割合を示す。
【図６Ａ】初代マウス肝細胞におけるアルブミン遺伝子座での編集の割合及び相対発光を示す。
【図６Ｂ】初代マウス肝細胞におけるＴＴＲ遺伝子座での編集の平均割合を示す。
【図７Ａ】マウス肝臓におけるＴＴＲ遺伝子座での編集の割合を示す。
【図７Ｂ】マウス肝臓におけるアルブミン遺伝子座での編集の割合を示す。
【図７Ｃ】血清中Ａ１ＡＴレベルを示す。
【図８Ａ】ＡＡＶＳ１での挿入後のドナー１のＧＦＰ陽性Ｔ細胞の割合を示す。
【図８Ｂ】ＡＡＶＳ１での挿入後のドナー２のＧＦＰ陽性Ｔ細胞の割合を示す。
【図９】示された日数後の拡大増殖培地における細胞集団の増加倍率を示す。
【図１０Ａ】完全に編集されたＴ細胞の平均割合をＣＤ４＋及びＣＤ８＋亜集団でそれぞれ示す。
【図１０Ｂ】完全に編集されたＴ細胞の平均割合をＣＤ４＋及びＣＤ８＋亜集団でそれぞれ示す。
【図１１Ａ】塩基編集後のＴＲＡＣ、ＴＲＢＣ１、ＴＲＢＣ２及びＣＩＩＴＡ遺伝子座の編集の平均割合を示す。
【図１１Ｂ】塩基編集後のＴＲＡＣ、ＴＲＢＣ１、ＴＲＢＣ２及びＣＩＩＴＡ遺伝子座の編集の平均割合を示す。
【図１１Ｃ】塩基編集後のＴＲＡＣ、ＴＲＢＣ１、ＴＲＢＣ２及びＣＩＩＴＡ遺伝子座の編集の平均割合を示す。
【図１２Ａ】フローサイトメトリーによってＣＤ３－またはＶｂ８＋としてスコアリングされたＣＤ８＋Ｔ細胞の平均割合を示す。
【図１２Ｂ】フローサイトメトリーによってＨＬＡ－ＤＰ、ＤＱ、ＤＲ、ＨＬＡ－Ａ２またはＨＬＡ－Ａ３表面マーカー陰性としてスコアリングされたＣＤ８＋Ｔ細胞の平均割合を示す。
【図１３Ａ】セントラルメモリー幹細胞表現型を示す、ＣＤ８＋の操作されたＴ細胞の平均割合を示す。
【図１３Ｂ】セントラルメモリー細胞表現型のマーカーを示す、ＣＤ８＋の操作されたＴ細胞の平均割合を示す。
【図１３Ｃ】エフェクターメモリー細胞表現型のマーカーを示す、ＣＤ８＋の操作されたＴ細胞の平均割合を示す。
【図１４】操作されたＴ細胞による標的細胞の死滅の平均割合を示す。
【図１５】１．０ｕｇ／ｍｌまたは０．５ｕｇ．ｍｌの塩基エディターｍＲＮＡによる処理後の編集の平均割合を示す。
【図１６】示された表面タンパク質発現が陰性であるＴ細胞の平均割合を示す。
【発明を実施するための形態】
【０００９】

【表１－１】

開示される配列の簡単な説明

配列番号	説明
1	SpyCas9 BC22n をコードする mRNA
2	Sp BC22n のオープンリーディングフレーム
3	Sp BC22n のアミノ酸配列
4	Hibit タグを有する Sp BC22n をコードする mRNA
5	Hibit タグを有する Sp BC22n のオープンリーディングフレーム
6	Hibit タグを有する Sp BC22n のアミノ酸配列
7	BE3 をコードする mRNA
8	BE3 のオープンリーディングフレーム
9	BE3 のアミノ酸配列
10	BE3 をコードする mRNA
11	BE3 のオープンリーディングフレーム
12	BE3 のアミノ酸配列
13	UGI をコードする mRNA
14	UGI のオープンリーディングフレーム
15	UGI のアミノ酸配列
16	2 つの UGI を有する Sp BC22 をコードする mRNA
17	2 つの UGI を有する Sp BC22 のオープンリーディングフレーム
18	2 つの UGI を有する Sp BC22 のアミノ酸配列
19	BE4MAX タンパク質をコードする mRNA
20	BE4MAX タンパク質のオープンリーディングフレーム
21	BE4MAX タンパク質のアミノ酸配列
22	H.サピエンス APOBEC3A デアミナーゼ(A3A)のアミノ酸配列、BC22 を参照のこと。
23	
24	例示的な UGI
25	例示的な XTEN
26	例示的な XTEN
27	例示的な XTEN
28	例示的なリンカーのアミノ酸配列
29	例示的なリンカーのアミノ酸配列
30	例示的なリンカーのアミノ酸配列
31	例示的なリンカーのアミノ酸配列
32	例示的なリンカーのアミノ酸配列
33	例示的なリンカーのアミノ酸配列

【表１－２】

配列番号	説明
34	例示的なリンカーのアミノ酸配列
35	例示的なリンカーのアミノ酸配列
36	例示的なリンカーのアミノ酸配列
37	例示的なリンカーのアミノ酸配列
38	例示的なリンカーのアミノ酸配列
39	例示的なリンカーSGGS のアミノ酸配列
40	SV40 NLS のアミノ酸配列
41	C 末端の 7 アミノ酸として 1 つの NLS を有する Sp Cas9 ニッカーゼ(D10A)のアミノ酸配列
42	表 3 に列挙される最小ウリジンコドンを使用した Sp Cas9 ニッカーゼ(D10A)mRNA コード配列(開始コドン及び終止コドンなし、融合タンパク質コード配列に含めるのに好適)
43	Sp Cas9 ニッカーゼのアミノ酸配列(NLS なし)
44	表 3 に列挙される最小ウリジンコドンを使用した、配列番号 43 をコードする Cas9 ニッカーゼコード配列(開始コドン及び終止コドンなし、融合タンパク質コード配列に含めるのに好適)
45	C 末端アミノ酸として 2 つの核局在化シグナルを有する Sp Cas9 ニッカーゼのアミノ酸配列
46	表 3 に列挙される最小ウリジンコドンを使用した、配列番号 45 をコードする Sp Cas9 ニッカーゼコード配列(開始コドン及び終止コドンなし、融合タンパク質コード配列に含めるのに好適)
47	表 4 の低 A コドンを使用した Sp Cas9 ニッカーゼ ORF で、開始コドン及び終止コドンあり
48	表 4 の低 A コドンを使用した Sp Cas9 ニッカーゼ ORF で、開始コドン及び終止コドンあり、NLS なし
49	表 4 の低 A コドンを使用した Sp Cas9 ニッカーゼ ORF で、2 つの C 末端 NLS 配列あり、開始コドン及び終止コドンあり
50	表 4 の低 A/U コドンを使用した Sp Cas9 ニッカーゼ ORF で、開始コドン及び終止コドンあり
51	表 4 の低 A/U コドンを使用した Sp Cas9 ニッカーゼ ORF で、2 つの C 末端 NLS 配列あり、開始コドン及び終止コドンあり
52	表 4 の低 A/U コドンを使用した Sp Cas9 ニッカーゼ ORF で、開始コドン及び終止コドンあり、NLS なし

【表１－３】

配列番号	説明
53	表 4 の低 A コドンを使用した Sp Cas9 ニッカーゼ ORF(開始コドン及び終止コドンなし、融合タンパク質コード配列に含めるのに好適)
54	表 4 の低 A コドンを使用した Sp Cas9 ニッカーゼ ORF(NLS なし、開始コドン及び終止コドンなし、融合タンパク質コード配列に含めるのに好適)
55	表 4 の低 A コドンを使用した Sp Cas9 ニッカーゼ ORF で、2 つの C 末端 NLS 配列あり(開始コドン及び終止コドンなし、融合タンパク質コード配列に含めるのに好適)
56	表 4 の低 A/U コドンを使用した Sp Cas9 ニッカーゼ ORF(開始コドン及び終止コドンなし、融合タンパク質コード配列に含めるのに好適)
57	表 4 の低 A/U コドンを使用した Sp Cas9 ニッカーゼ ORF で、2 つの C 末端 NLS 配列あり(開始コドン及び終止コドンなし、融合タンパク質コード配列に含めるのに好適)
58	表 4 の低 A/U コドンを使用した Sp Cas9 ニッカーゼ ORF(NLS なし、開始コドン及び終止コドンなし、融合タンパク質コード配列に含めるのに好適)
59	例示的な NLS1
60	例示的な NLS2
61	例示的な NLS3
62	例示的な NLS4
63	例示的な NLS5
64	例示的な NLS6
65	例示的な NLS7
66	例示的な NLS8
67	例示的な NLS9
68	例示的な NLS10
69	例示的な NLS11
70	代替的な SV40 NLS
71	ヌクレオプラスミン NLS
72	例示的なリンカーのアミノ酸配列
73	例示的なリンカーのアミノ酸配列
74	例示的なリンカーのアミノ酸配列
75	例示的なリンカーのアミノ酸配列
76	例示的なリンカーのアミノ酸配列
77	例示的なリンカーのアミノ酸配列
78	例示的なリンカーのアミノ酸配列
79	例示的なリンカーのアミノ酸配列
80	例示的なリンカーのアミノ酸配列
81	例示的なリンカーのアミノ酸配列

【表１－４】

配列番号	説明
82	例示的なリンカーのアミノ酸配列
83	例示的なリンカーのアミノ酸配列
84	例示的なリンカーのアミノ酸配列
85	例示的なリンカーのアミノ酸配列
86	例示的なリンカーのアミノ酸配列
87	例示的なリンカーのアミノ酸配列
88	例示的なリンカーのアミノ酸配列
89	例示的なリンカーのアミノ酸配列
90	例示的なリンカーのアミノ酸配列
91	例示的なリンカーのアミノ酸配列
92	例示的なリンカーのアミノ酸配列
93	例示的なリンカーのアミノ酸配列
94	例示的なリンカーのアミノ酸配列
95	例示的なリンカーのアミノ酸配列
96	例示的なリンカーのアミノ酸配列
97	例示的なリンカーのアミノ酸配列
98	例示的なリンカーのアミノ酸配列
99	例示的なリンカーのアミノ酸配列
100	例示的なリンカーのアミノ酸配列
101	例示的なリンカーのアミノ酸配列
102	例示的なリンカーのアミノ酸配列
103	例示的なリンカーのアミノ酸配列
104	例示的なリンカーのアミノ酸配列
105	例示的なリンカーのアミノ酸配列
106	例示的なリンカーのアミノ酸配列
107	例示的なリンカーのアミノ酸配列
108	例示的なリンカーのアミノ酸配列
109	例示的なリンカーのアミノ酸配列
110	例示的なリンカーのアミノ酸配列
111	例示的なリンカーのアミノ酸配列
112	例示的なリンカーのアミノ酸配列
113	例示的なリンカーのアミノ酸配列
114	例示的なリンカーのアミノ酸配列
115	例示的なリンカーのアミノ酸配列

【表１－５】

配列番号	説明
116	例示的なリンカーのアミノ酸配列
117	例示的なリンカーのアミノ酸配列
118	例示的なリンカーのアミノ酸配列
119	例示的なリンカーのアミノ酸配列
120	例示的なリンカーのアミノ酸配列
121	例示的なリンカーのアミノ酸配列
122	例示的なリンカーのアミノ酸配列
123	例示的なリンカーのアミノ酸配列
124	例示的なリンカーのアミノ酸配列
125	例示的なリンカーのアミノ酸配列
126	例示的なリンカーのアミノ酸配列
127	例示的なリンカーのアミノ酸配列
128	例示的なリンカーのアミノ酸配列
129	例示的なリンカーのアミノ酸配列
130	例示的なリンカーのアミノ酸配列
131	例示的なリンカーのアミノ酸配列
132	例示的なリンカーのアミノ酸配列
133	例示的なリンカーのアミノ酸配列
134	APOBEC3A-Nme2D16A をコードする例示的な mRNA
135	APOBEC3A-Nme2D16A の例示的なオープンリーディングフレーム
136	APOBEC3A-Nme2D16A の例示的なアミノ酸配列
137	APOBEC3A-Nme2D16A をコードする例示的な mRNA
138	APOBEC3A-Nme2D16A の例示的なオープンリーディングフレーム
139	APOBEC3A-Nme2D16A の例示的なアミノ酸配列
140	APOBEC3A-Nme2D16A をコードする例示的な mRNA
141	APOBEC3A-Nme2D16A の例示的なオープンリーディングフレーム
142	APOBEC3A-Nme2D16A の例示的なアミノ酸配列
143	APOBEC3A-NME2D16A をコードする例示的な mRNA
144	APOBEC3A-Nme2D16A の例示的なオープンリーディングフレーム
145	APOBEC3A-Nme2D16A の例示的なアミノ酸配列
146	NLS-NLS-APOBEC3A-L070-Nme2D16A の例示的なアミノ酸配列
147	BC22-Nme2D16A(Nme2 BC22n)をコードする mRNA
148	リンカーL070 を有する塩基エディターのアミノ酸配列
149	D16A Nme2Cas9 ニッカーゼのアミノ酸配列

【表１－６】

配列番号	説明
150	D16A Nme2Cas9 ニッカーゼのコード配列
151	D16A Nme2Cas9 ニッカーゼのコード配列
152	D16A Nme2Cas9 ニッカーゼのコード配列
153	D16A Nme2Cas9 ニッカーゼのオープンリーディングフレーム
154	D16A Nme2Cas9 ニッカーゼのオープンリーディングフレーム
155	D16A Nme2Cas9 ニッカーゼのオープンリーディングフレーム
156	Cas9 アミノ酸配列
157	mRNA C によってコードされる Nme2Cas9 のアミノ酸配列
158	mRNA H によってコードされる Nme2Cas9 のアミノ酸配列
159	mRNA I によってコードされる Nme2Cas9 のアミノ酸配列
160	mRNA J によってコードされる Nme2Cas9 のアミノ酸配列
161	mRNA K によってコードされる Nme2Cas9 のアミノ酸配列
162	mRNA L によってコードされる Nme2Cas9 のアミノ酸配列
163	mRNA M によってコードされる、HiBiT タグを有する Nme2Cas9 のアミノ酸配列
164	mRNA N によってコードされる Nme2Cas9 のアミノ酸配列
165	mRNA O によってコードされる Nme2Cas9 のアミノ酸配列
166	mRNA P によってコードされる、HiBiT タグを有する Nme2Cas9 のアミノ酸配列
167	mRNA Q によってコードされる Nme2Cas9 のアミノ酸配列
168	Nme2Cas9 をコードする mRNA C
169	Nme2Cas9 をコードする mRNA H
170	Nme2Cas9 をコードする mRNA I
171	Nme2Cas9 をコードする mRNA J
172	Nme2Cas9 をコードする mRNA K
173	Nme2Cas9 をコードする mRNA L
174	HiBiT タグを有する Nme2Cas9 をコードする mRNA M
175	Nme2Cas9 をコードする mRNA N
176	Nme2Cas9 をコードする mRNA O
177	HiBiT タグを有する Nme2Cas9 をコードする mRNA P
178	Nme2Cas9 をコードする mRNA Q
179	Nme2Cas9 塩基エディターをコードする mRNA S
180	mRNA C によってコードされる Nme2Cas9 のオープンリーディングフレーム
181	mRNA H によってコードされる Nme2Cas9 のオープンリーディングフレーム
182	mRNA I によってコードされる Nme2Cas9 のオープンリーディングフレーム

【表１－７】

配列番号	説明
183	mRNA J によってコードされる Nme2Cas9 のオープンリーディングフレーム
184	mRNA K によってコードされる Nme2Cas9 のオープンリーディングフレーム
185	mRNA L によってコードされる Nme2Cas9 のオープンリーディングフレーム
186	mRNA M によってコードされる、HiBiT タグを有する Nme2Cas9 のオープンリーディングフレーム
187	mRNA N によってコードされる Nme2Cas9 のオープンリーディングフレーム
188	mRNA O によってコードされる Nme2Cas9 のオープンリーディングフレーム
189	mRNA P によってコードされる、HiBiT タグを有する Nme2Cas9 のオープンリーディングフレーム
190	mRNA Q によってコードされる Nme2Cas9 のオープンリーディングフレーム
191	Nme1Cas9 クリバーゼの例示的なアミノ酸配列
192	Nme1Cas9 クリバーゼをコードする例示的なコード配列
193	Nme1Cas9 クリバーゼをコードする例示的なコード配列
194	Nme1Cas9 クリバーゼをコードする例示的なコード配列
195	Nme1Cas9 クリバーゼの例示的なオープンリーディングフレーム
196	Nme1Cas9 クリバーゼの例示的なオープンリーディングフレーム
197	Nme1Cas9 クリバーゼの例示的なオープンリーディングフレーム
198	Nme1Cas9 HNH ニッカーゼの例示的なアミノ酸配列
199	Nme1Cas9 HNH ニッカーゼをコードする例示的なコード配列
200	Nme1Cas9 HNH ニッカーゼをコードする例示的なコード配列
201	Nme1Cas9 HNH ニッカーゼをコードする例示的なコード配列
202	Nme1Cas9 HNH ニッカーゼの例示的なオープンリーディングフレーム
203	Nme1Cas9 HNH ニッカーゼの例示的なオープンリーディングフレーム
204	Nme1Cas9 HNH ニッカーゼの例示的なオープンリーディングフレーム
205	Nme2Cas9 クリバーゼの例示的なアミノ酸配列
206	Nme2Cas9 クリバーゼをコードする例示的なコード配列
207	Nme2Cas9 クリバーゼをコードする例示的なコード配列
208	Nme2Cas9 クリバーゼをコードする例示的なコード配列
209	Nme2Cas9 クリバーゼの例示的なオープンリーディングフレーム
210	Nme2Cas9 クリバーゼの例示的なオープンリーディングフレーム
211	Nme2Cas9 クリバーゼの例示的なオープンリーディングフレーム
212	Nme3Cas9 クリバーゼの例示的なアミノ酸配列
213	Nme3Cas9 クリバーゼをコードする例示的なコード配列
214	Nme3Cas9 クリバーゼをコードする例示的なコード配列

【表１－８】

配列番号	説明
215	Nme3Cas9 クリバーゼをコードする例示的なコード配列
216	Nme3Cas9 クリバーゼの例示的なオープンリーディングフレーム
217	Nme3Cas9 クリバーゼの例示的なオープンリーディングフレーム
218	Nme3Cas9 クリバーゼの例示的なオープンリーディングフレーム
219	Nme3Cas9 HNH ニッカーゼの例示的なアミノ酸配列
220	Nme3Cas9 HNH ニッカーゼをコードする例示的なコード配列
221	Nme3Cas9 HNH ニッカーゼをコードする例示的なコード配列
222	Nme3Cas9 HNH ニッカーゼをコードする例示的なコード配列
223	Nme3Cas9 HNH ニッカーゼの例示的なオープンリーディングフレーム
224	Nme3Cas9 HNH ニッカーゼの例示的なオープンリーディングフレーム
225	Nme3Cas9 HNH ニッカーゼの例示的なオープンリーディングフレーム
226	例示的な SpyCas9 sgRNA-1
227	ガイド配列の 3’末端に続く例示的なヌクレオチド配列
228	例示的な修飾 SpyCas9 モチーフ
229	例示的な修飾 SpyCas9 保存部分モチーフ
230	例示的な修飾 SpyCas9 保存部分モチーフ
231	例示的な修飾 SpyCas9 保存部分モチーフ
232	例示的な修飾 SpyCas9 保存部分モチーフ
233	例示的な修飾 SpyCas9 保存部分モチーフ
234	例示的な修飾 SpyCas9 保存部分モチーフ
235	例示的な修飾 SpyCas9 保存部分モチーフ
236	例示的な修飾 SpyCas9 保存部分モチーフ
237	例示的な修飾 SpyCas9 保存部分モチーフ
238	例示的な修飾 SpyCas9 保存部分モチーフ
239	例示的な修飾 SpyCas9 保存部分モチーフ
240	例示的な修飾 SpyCas9 保存部分モチーフ
241	例示的な修飾 SpyCas9 保存部分モチーフ
242	例示的な修飾 SpyCas9 保存部分モチーフ
243	例示的な非修飾保存部分ヌクレオチド配列
244	例示的な非修飾保存部分ヌクレオチド配列
245	例示的な非修飾保存部分ヌクレオチド配列
246	例示的な修飾保存部分モチーフ
247	例示的な修飾保存部分モチーフ
248	例示的な修飾保存部分モチーフ

【表１－９】

配列番号	説明
249	例示的な修飾保存部分モチーフ
250	例示的な修飾保存部分モチーフ
251	G000562
252	G013515
253	G013519
254	G013520
255	G013523
256	G013533
257	G013543
258	G013559
259	G013562
260	G013563
261	G013564
262	G013565
263	G013582
264	G013584
265	G000562(例示的な全配列)
266	G013515(例示的な全配列)
267	G013519(例示的な全配列)
268	G013520(例示的な全配列)
269	G013523(例示的な全配列)
270	G013533(例示的な全配列)
271	G013543(例示的な全配列)
272	G013559(例示的な全配列)
273	G013562(例示的な全配列)
274	G013563(例示的な全配列)
275	G013564(例示的な全配列)
276	G013565(例示的な全配列)
277	G013582(例示的な全配列)
278	G013584(例示的な全配列)
279	G000562(例示的な修飾配列)
280	G013515(例示的な修飾配列)
281	G013519(例示的な修飾配列)
282	G013520(例示的な修飾配列)

【表１－１０】

配列番号	説明
283	G013523(例示的な修飾配列)
284	G013533(例示的な修飾配列)
285	G013543(例示的な修飾配列)
286	G013559(例示的な修飾配列)
287	G013562(例示的な修飾配列)
288	G013563(例示的な修飾配列)
289	G013564(例示的な修飾配列)
290	G013565(例示的な修飾配列)
291	G013582(例示的な修飾配列)
292	G013584(例示的な修飾配列)
293	Cas9 のオープンリーディングフレーム
294	Cas9 のアミノ酸配列
295	Cas9 のオープンリーディングフレーム
296	Cas9-NLS のアミノ酸配列
297	TRAC G013006 切断部位を挟むホモロジーアームを有する TCR 挿入構築物-ITR を含む
298	双方向 SERPINA 挿入構築物
299	マウス AAVS1 に対するホモロジーアームを有する鋳型 A eGFP 挿入構築物
300	マウス AAVS1 に対するホモロジーアームを有する鋳型 B eGFP 挿入構築物
301	マウス AAVS1 に対するホモロジーアームを有する鋳型 C eGFP 挿入構築物
302	マウス AAVS1 に対するホモロジーアームを有する鋳型 D eGFP 挿入構築物
303	マウス AAVS1 に対するホモロジーアームを有する鋳型 OG eGFP 挿入構築物
304	双方向 NanoLuc 挿入構築物
305	Nme2 Cas9 のオープンリーディングフレーム
306	Sp 塩基エディターBC22n のオープンリーディングフレーム
307	Sp Cas9 のオープンリーディングフレーム
308	Nme2 塩基エディターBC22n のオープンリーディングフレーム
309	ウラシルグリコシラーゼ阻害剤(UGI)のオープンリーディングフレーム
310	Nme2 塩基エディターをコードするオープンリーディングフレーム
311	Nme2 塩基エディターのアミノ酸配列
312	例示的な修飾 Nme ガイド sgRNA
313	例示的な修飾 Nme ガイド sgRNA
314	例示的な修飾 Nme ガイド sgRNA

【表１－１１】

配列番号	説明
315-399	ガイド配列またはガイドRNAの全配列または修飾配列(表21を参照のこと)
400	例示的なNmeCas9 sgRNA-1

【００１０】
本開示は、例えば、細胞を少なくとも２つのゲノム編集ツールと接触させる、多重ゲノム編集のためのプラットフォームとなる方法を提供する。本方法は、例えば、細胞の重大な副作用を起こすことなく細胞における多重ゲノム編集を提供する。また、本方法は、より少ないステップで細胞に複数のゲノム編集ツールを送達することを提供し、より短時間で複数の編集を行うことを可能にする。
【００１１】
いくつかの実施形態では、本プラットフォームは、対象への後の治療的投与のために、細胞をインビトロで調製する製造方法に関する。いくつかの実施形態では、本プラットフォームは、少なくとも２つのゲノム編集ツールを含む脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）の同時または逐次投与による多重ゲノム編集に関する。本プラットフォームはあらゆる細胞型を対象とするが、十分な治療への適用のために複数のゲノム編集を必要とする細胞、例えば、初代免疫細胞の調製において特に有利である。本方法は、従来の送達技術と比較して改善された特性を示し得る。例えば、本方法は、少なくとも２つのゲノム編集ツールなどの核酸の効率的な送達を提供する一方で、細胞の生存率及び拡大増殖を増加させる。本明細書で提供される場合、プラットフォーム方法は、「細胞」または「細胞集団」（または「細胞の集団」）に適用される。本明細書において「細胞」に対する送達または遺伝子編集方法について言及する場合、本方法が、「細胞集団」に対する送達または遺伝子編集のために使用され得ることが理解される。
【００１２】
いくつかの実施形態では、細胞を遺伝子改変する方法が本明細書で提供され、本方法は、（ａ）細胞を第１のゲノム編集ツールと接触させることであって、第１のゲノム編集ツールが、第１のゲノムエディター、及び少なくとも１つのゲノム遺伝子座を標的としかつ第１のゲノムエディターに対応している（ｃｏｇｎａｔｅ）少なくとも１つのガイドＲＮＡ（ｇＲＮＡ）を含む、接触させることと、（ｂ）細胞を第２のゲノム編集ツールと接触させることであって、第２のゲノム編集ツールが、第２のゲノムエディター、及び少なくとも１つのゲノム遺伝子座を標的としかつ第２のゲノムエディターに対応している少なくとも１つのｇＲＮＡを含み、第１のゲノムエディターが、第２のゲノムエディターに対して直交性である、接触させることとを含み、それによって細胞において少なくとも２つのゲノム編集をもたらす。
【００１３】
いくつかの実施形態では、細胞を遺伝子改変する方法が本明細書で提供され、本方法は、（ａ）細胞を第１のゲノム編集ツールと接触させることであって、第１のゲノム編集ツールが、塩基エディターを含む第１のゲノムエディター、及び少なくとも１つのゲノム遺伝子座を標的としかつ塩基エディターに対応している少なくとも１つのガイドＲＮＡ（ｇＲＮＡ）を含む、接触させることと、（ｂ）細胞を第２のゲノム編集ツールと接触させることであって、第２のゲノム編集ツールが、ＲＮＡ誘導型クリバーゼを含む第２のゲノムエディター、及び少なくとも１つのゲノム遺伝子座を標的としかつＲＮＡ誘導型クリバーゼに対応している少なくとも１つのｇＲＮＡを含み、塩基エディターが、ＲＮＡ誘導型クリバーゼに対して直交性である、接触させることとを含み、それによって細胞において少

なくとも２つのゲノム編集をもたらす。

【００１４】

いくつかの実施形態では、編集された細胞を含む細胞の集団を作製する方法が本明細書で提供され、本方法は、（ａ）細胞を第１のゲノム編集ツールと接触させることであって、第１のゲノム編集ツールが、塩基エディターを含む第１のゲノムエディター、及び少なくとも１つのゲノム遺伝子座を標的としかつ塩基エディターに対応している少なくとも１つのガイドＲＮＡ（ｇＲＮＡ）を含む、接触させることと、（ｂ）細胞を第２のゲノム編集ツールと接触させることであって、第２のゲノム編集ツールが、ＲＮＡ誘導型クリバーゼを含む第２のゲノムエディター、及び少なくとも１つのゲノム遺伝子座を標的としかつＲＮＡ誘導型クリバーゼに対応している少なくとも１つのｇＲＮＡを含み、塩基エディターが、ＲＮＡ誘導型クリバーゼに対して直交性である、接触させることと、（ｃ）細胞を培養し、それによって細胞当たり少なくとも２つのゲノム編集を含む編集された細胞を含む細胞の集団を作製することとを含む。

【００１５】

いくつかの実施形態では、組成物が本明細書で提供され、本組成物は、（ａ）第１のゲノム編集ツールであって、第１のゲノムエディター、及び少なくとも１つのゲノム遺伝子座を標的としかつ第１のゲノムエディターに対応している少なくとも１つのガイドＲＮＡ（ｇＲＮＡ）を含む、第１のゲノム編集ツールと、（ｂ）第２のゲノム編集ツールであって、第２のゲノムエディター、及び少なくとも１つのゲノム遺伝子座を標的としかつ第２のゲノムエディターに対応している少なくとも１つのｇＲＮＡを含み、第１のゲノムエディターが、第２のゲノムエディターに対して直交性である、第２のゲノム編集ツールとを含む。

【００１６】

いくつかの実施形態では、組成物が本明細書で提供され、本組成物は、（ａ）第１のゲノム編集ツールであって、塩基エディターを含む第１のゲノムエディター、及び少なくとも１つのゲノム遺伝子座を標的としかつ塩基エディターに対応している少なくとも１つのガイドＲＮＡ（ｇＲＮＡ）を含む、第１のゲノム編集ツールと、（ｂ）第２のゲノム編集ツールであって、ＲＮＡ誘導型クリバーゼを含む第２のゲノムエディター、及び少なくとも１つのゲノム遺伝子座を標的としかつＲＮＡ誘導型クリバーゼに対応している少なくとも１つのｇＲＮＡを含み、塩基エディターが、ＲＮＡ誘導型クリバーゼに対して直交性である、第２のゲノム編集ツールとを含む。

【００１７】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される任意の方法または組成物によりインビトロで処理された細胞が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される任意の方法または組成物によりインビボで処理された細胞が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される任意の細胞を含む細胞の集団が本明細書で提供される。

【００１８】

いくつかの実施形態では、がんを治療するための、本明細書に開示される任意の細胞、細胞の集団、または組成物の使用が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、がんを治療するための薬剤の調製のための、本明細書に開示される任意の細胞、細胞の集団、または組成物の使用が本明細書で提供される。

【００１９】

いくつかの実施形態では、少なくとも３つのゲノム遺伝子座における少なくとも３つの塩基編集と、少なくとも１つの外来遺伝子とを含む操作された細胞が本明細書で提供される。

【００２０】

いくつかの実施形態では、組成物が本明細書で提供され、本組成物は、ａ．ｉ）配列番号２５１～２６４、ｉｉ）配列番号２５１～２６４から選択される配列の少なくとも１７、１８、１９、もしくは２０個の連続するヌクレオチド、ｉｉｉ）配列番号２５１～２６

４から選択される配列と少なくとも９５％、９０％、もしくは８５％同一であるガイド配列、ｉｖ）表５に列挙されるゲノム座標±１０ヌクレオチドにおける１０個の連続するヌクレオチドを含む配列、ｖ）（ｉｖ）の配列の少なくとも１７、１８、１９、もしくは２０個の連続するヌクレオチド、またはｖｉ）（ｖ）から選択される配列と少なくとも９５％、９０％、もしくは８５％同一であるガイド配列、から選択されるガイド配列を含むｇＲＮＡか、あるいはｂ．（ａ．）のｇＲＮＡをコードする核酸を含む。

【００２１】

いくつかの実施形態では、ＡＡＶＳ１遺伝子内でＤＮＡ配列を改変する方法が本明細書で提供され、本方法は、細胞に、ａ．ｉ）配列番号２５１～２６４、ｉｉ）配列番号２５１～２６４から選択される配列の少なくとも１７、１８、１９、もしくは２０個の連続するヌクレオチド、ｉｉｉ）配列番号２５１～２６４から選択される配列と少なくとも９５％、９０％、もしくは８５％同一であるガイド配列、ｉｖ）表５に列挙されるゲノム座標±１０ヌクレオチドにおける１０個の連続するヌクレオチドを含む配列、ｖ）（ｉｖ）の配列の少なくとも１７、１８、１９、もしくは２０個の連続するヌクレオチド、またはｖｉ）（ｖ）から選択される配列と少なくとも９５％、９０％、もしくは８５％同一であるガイド配列、から選択されるガイド配列を含むｇＲＮＡか、あるいはｂ．（ａ．）のｇＲＮＡをコードする核酸を送達することを含む。

【００２２】

いくつかの実施形態では、免疫療法の方法が本明細書で提供され、本方法は、操作された細胞を含む組成物を対象に投与することを含み、細胞は、ＡＡＶＳ１遺伝子にゲノム修飾を含み、遺伝子修飾は、ｃｈｒ１９：５５１１５６９５～５５１１５７１５、ｃｈｒ１９：５５１１５５８８～５５１１５６０８、ｃｈｒ１９：５５１１５６１６～５５１１５６３６、ｃｈｒ１９：５５１１５６２３～５５１１５６４３、ｃｈｒ１９：５５１１５６３７～５５１１５６５７、ｃｈｒ１９：５５１１５６９１～５５１１５７１１、ｃｈｒ１９：５５１１５７５５～５５１１５７７５、ｃｈｒ１９：５５１１５８２３～５５１１５８４３、ｃｈｒ１９：５５１１５８３４～５５１１５８５４、ｃｈｒ１９：５５１１５８３５～５５１１５８５５、ｃｈｒ１９：５５１１５８３６～５５１１５８５６、ｃｈｒ１９：５５１１５８５０～５５１１５８７０、ｃｈｒ１９：５５１１５９５１～５５１１５９７１、及びｃｈｒ１９：５５１１５９４９～５５１１５９６９から選択されるゲノム座標内の挿入を含む；あるいは細胞は、ａ．ｉ）配列番号２５１～２６４、ｉｉ）配列番号２５１～２６４から選択される配列の少なくとも１７、１８、１９、もしくは２０個の連続するヌクレオチド、ｉｉｉ）配列番号２５１～２６４から選択される配列と少なくとも９５％、９０％、もしくは８５％同一であるガイド配列、ｉｖ）表５に列挙されるゲノム座標±１０ヌクレオチドにおける１０個の連続するヌクレオチドを含む配列、ｖ）（ｉｖ）の配列の少なくとも１７、１８、１９、もしくは２０個の連続するヌクレオチド、またはｖｉ）（ｖ）から選択される配列と少なくとも９５％、９０％、もしくは８５％同一であるガイド配列、から選択されるガイド配列を含むｇＲＮＡか、またはｂ．（ａ．）のｇＲＮＡをコードする核酸を細胞に送達することによって操作される。

【００２３】

いくつかの実施形態では、ＡＡＶＳ１遺伝子に遺伝子修飾を含む操作された細胞が本明細書で提供され、遺伝子修飾は、ｃｈｒ１９：５５１１５６９５～５５１１５７１５、ｃｈｒ１９：５５１１５５８８～５５１１５６０８、ｃｈｒ１９：５５１１５６１６～５５１１５６３６、ｃｈｒ１９：５５１１５６２３～５５１１５６４３、ｃｈｒ１９：５５１１５６３７～５５１１５６５７、ｃｈｒ１９：５５１１５６９１～５５１１５７１１、ｃｈｒ１９：５５１１５７５５～５５１１５７７５、ｃｈｒ１９：５５１１５８２３～５５１１５８４３、ｃｈｒ１９：５５１１５８３４～５５１１５８５４、ｃｈｒ１９：５５１１５８３５～５５１１５８５５、ｃｈｒ１９：５５１１５８３６～５５１１５８５６、ｃｈｒ１９：５５１１５８５０～５５１１５８７０、ｃｈｒ１９：５５１１５９５１～５５１１５９７１、及びｃｈｒ１９：５５１１５９４９～５５１１５９６９から選択されるゲノム座標内の挿入を含む。

【００２４】
以下の番号が付された実施形態が本明細書で提供される。
【００２５】
実施形態１は、細胞を遺伝子改変する方法であって、
（ａ）前記細胞を第１のゲノム編集ツールと接触させることであって、前記第１のゲノム編集ツールが、第１のゲノムエディター、及び少なくとも１つのゲノム遺伝子座を標的としかつ前記第１のゲノムエディターに対応している少なくとも１つのガイドＲＮＡ（ｇＲＮＡ）を含む、前記接触させることと、
（ｂ）前記細胞を第２のゲノム編集ツールと接触させることであって、前記第２のゲノム編集ツールが、第２のゲノムエディター、及び少なくとも１つのゲノム遺伝子座を標的としかつ前記第２のゲノムエディターに対応している少なくとも１つのｇＲＮＡを含み、前記第１のゲノムエディターが、前記第２のゲノムエディターに対して直交性である、前記接触させることとを含み、
それによって前記細胞において少なくとも２つのゲノム編集をもたらす、前記方法である。
【００２６】
実施形態２は、実施形態１に記載の方法であって、前記第１のゲノムエディターまたは前記第２のゲノムエディターが、少なくとも１つのポリペプチド、または前記ポリペプチドをコードする少なくとも１つのポリヌクレオチドとして前記細胞に送達される、前記方法である。
【００２７】
実施形態３は、実施形態２に記載の方法であって、前記少なくとも１つのポリヌクレオチドが、少なくとも１つのｍＲＮＡである、前記方法である。
【００２８】
実施形態４は、実施形態１～３のいずれか１つに記載の方法であって、前記少なくとも１つのｇＲＮＡが、前記ｇＲＮＡをコードする少なくとも１つのポリヌクレオチドとして前記細胞に送達される、前記方法である。
【００２９】
実施形態５は、実施形態１～４のいずれか１つに記載の方法であって、前記第１のゲノムエディターが、クリバーゼ、ニッカーゼ、触媒的に不活性なヌクレアーゼ、塩基エディター、任意選択でＣからＴ塩基エディターもしくはＡからＧ塩基エディター、またはＤＮＡポリメラーゼとニッカーゼとを含む融合タンパク質を含む、前記方法である。
【００３０】
実施形態６は、実施形態１～５のいずれか１つに記載の方法であって、前記第２のゲノムエディターが、クリバーゼ、ニッカーゼ、触媒的に不活性なヌクレアーゼ、塩基エディター、任意選択でＣからＴ塩基エディターもしくはＡからＧ塩基エディター、またはＤＮＡポリメラーゼとニッカーゼとを含む融合タンパク質を含む、前記方法である。
【００３１】
実施形態７は、実施形態１～６のいずれか１つに記載の方法であって、前記第１のゲノムエディター及び前記第２のゲノムエディターのうちの一方が、塩基エディター、任意選択でＣからＴ塩基エディターまたはＡからＧ塩基エディターを含み、前記第１のゲノムエディター及び前記第２のゲノムエディターのうちの他方が、クリバーゼを含む、前記方法である。
【００３２】
実施形態８は、実施形態７に記載の方法であって、前記細胞を、外来遺伝子をコードする核酸と接触させることをさらに含む、前記方法である。
【００３３】
実施形態９は、実施形態１～６のいずれか１つに記載の方法であって、前記第１のゲノムエディター及び前記第２のゲノムエディターのうちの一方が、ＣからＴ塩基エディターを含み、前記第１のゲノムエディター及び前記第２のゲノムエディターのうちの他方が、

ＡからＧ塩基エディターを含む、前記方法である。
【００３４】
実施形態１０は、実施形態１～９のいずれか１つに記載の方法であって、前記第１のゲノムエディター及び前記第２のゲノムエディターのうちの一方が、Ｎ．ｍｅｎｉｎｇｉｔｉｄｉｓ（Ｎｍｅ）ＲＮＡ誘導型ニッカーゼまたはクリバーゼを含み、前記第１のゲノムエディター及び前記第２のゲノムエディターのうちの他方が、Ｓ．ｐｙｏｇｅｎｅｓ（Ｓｐｙ）ＲＮＡ誘導型ニッカーゼまたはクリバーゼを含む、前記方法である。
【００３５】
実施形態１１は、実施形態１～１０のいずれか１つに記載の方法であって、前記第１のゲノムエディターまたは前記第２のゲノムエディターが、ＣａｓヌクレアーゼをＮ含む、前記方法である。
【００３６】
実施形態１２は、実施形態１１に記載の方法であって、前記ＣａｓヌクレアーゼがＮ、クラス２　ＣａｓヌクレアーゼＮである、前記方法である。
【００３７】
実施形態１３は、実施形態１１に記載の方法であって、前記ＣａｓヌクレアーゼがＮ、Ｃａｓ９である、前記方法である。
【００３８】
実施形態１４は、実施形態１３に記載の方法であって、前記Ｃａｓ９がＮ、Ｓ．ｐｙｏｇｅｎｅｓ　Ｃａｓ９（ＳｐｙＣａｓ９）、Ｓ．ａｕｒｅｕｓ　Ｃａｓ９（ＳａｕＣａｓ９）、Ｃ．ｄｉｐｈｔｈｅｒｉａｅ　Ｃａｓ９（ＣｄｉＣａｓ９）、Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｔｈｅｒｍｏｐｈｉｌｕｓ　Ｃａｓ９（Ｓｔ１Ｃａｓ９）、Ａ．ｃｅｌｌｕｌｏｌｙｔｉｃｕｓ　Ｃａｓ９（ＡｃｅＣａｓ９）、Ｃ．ｊｅｊｕｎｉ　Ｃａｓ９（ＣｊｅＣａｓ９）、Ｒ．ｐａｌｕｓｔｒｉｓ　Ｃａｓ９（ＲｐａＣａｓ９）、Ｒ．ｒｕｂｒｕｍ　Ｃａｓ９（ＲｒｕＣａｓ９）、Ａ．ｎａｅｓｌｕｎｄｉｉ　Ｃａｓ９（ＡｎａＣａｓ９）、Ｆｒａｎｃｉｓｅｌｌａ　ｎｏｖｉｃｉｄａ　Ｃａｓ９（ＦｎｏＣａｓ９）、またはＮ．ｍｅｎｉｎｇｉｔｉｄｉｓ（ＮｍｅＣａｓ９）である、前記方法である。
【００３９】
実施形態１５は、実施形態１３または１４に記載の方法であって、前記Ｃａｓ９が、Ｎｍｅ１Ｃａｓ９、Ｎｍｅ２Ｃａｓ９、Ｎｍｅ３Ｃａｓ９、またはＳｐｙＣａｓ９である、前記方法である。
【００４０】
実施形態１６は、細胞を遺伝子改変する方法であって、
（ａ）前記細胞を第１のゲノム編集ツールと接触させることであって、前記第１のゲノム編集ツールが、塩基エディターを含む第１のゲノムエディター、及び少なくとも１つのゲノム遺伝子座を標的としかつ前記塩基エディターに対応している少なくとも１つのガイドＲＮＡ（ｇＲＮＡ）を含む、前記接触させることと、
（ｂ）前記細胞を第２のゲノム編集ツールと接触させることであって、前記第２のゲノム編集ツールが、ＲＮＡ誘導型クリバーゼを含む第２のゲノムエディター、及び少なくとも１つのゲノム遺伝子座を標的としかつ前記ＲＮＡ誘導型クリバーゼに対応している少なくとも１つのｇＲＮＡを含み、前記塩基エディターが、前記ＲＮＡ誘導型クリバーゼに対して直交性である、前記接触させることとを含み、
それによって前記細胞において少なくとも２つのゲノム編集をもたらす、前記方法である。
【００４１】
実施形態１７は、編集された細胞を含む細胞の集団を作製する方法であって、
（ａ）前記細胞を第１のゲノム編集ツールと接触させることであって、前記第１のゲノム編集ツールが、塩基エディターを含む第１のゲノムエディター、及び少なくとも１つのゲノム遺伝子座を標的としかつ前記塩基エディターに対応している少なくとも１つのガイドＲＮＡ（ｇＲＮＡ）を含む、前記接触させることと、

（ｂ）前記細胞を第２のゲノム編集ツールと接触させることであって、前記第２のゲノム編集ツールが、ＲＮＡ誘導型クリバーゼを含む第２のゲノムエディター、及び少なくとも１つのゲノム遺伝子座を標的としかつ前記ＲＮＡ誘導型クリバーゼに対応している少なくとも１つのｇＲＮＡを含み、前記塩基エディターが、前記ＲＮＡ誘導型クリバーゼに対して直交性である、前記接触させることと、

（ｃ）前記細胞を培養し、それによって細胞当たり少なくとも２つのゲノム編集を含む編集された細胞を含む前記細胞の集団を作製することとを含む、前記方法である。

【００４２】

実施形態１８は、実施形態１６または１７に記載の方法であって、前記塩基エディターが、任意選択でシチジンデアミナーゼを含むＣからＴ塩基エディターであるか、または任意選択でアデノシンデアミナーゼを含むＡからＧ塩基エディターである、前記方法である。

【００４３】

実施形態１９は、実施形態１～１８のいずれか１つに記載の方法であって、前記少なくとも２つのゲノム編集のうちの１つが二本鎖切断を含み、前記少なくとも２つのゲノム編集のうちの別の１つが転位（例えば、ＡからＧまたはＣからＴ）を含む、前記方法である。

【００４４】

実施形態２０は、実施形態１～１９のいずれか１つに記載の方法であって、前記第１のゲノム編集ツールまたは前記第２のゲノム編集ツールが、エレクトロポレーションによって前記細胞に送達される、前記方法である。

【００４５】

実施形態２１は、実施形態１～２０のいずれか１つに記載の方法であって、前記第１のゲノム編集ツールまたは前記第２のゲノム編集ツールが、少なくとも１つの脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）によって前記細胞に送達される、前記方法である。

【００４６】

実施形態２２は、実施形態１～２１のいずれか１つに記載の方法であって、前記第１のゲノム編集ツールまたは前記第２のゲノム編集ツールが、少なくとも１つのベクターに搭載されて前記細胞に送達される、前記方法である。

【００４７】

実施形態２３は、実施形態１～２２のいずれか１つに記載の方法であって、前記第１のゲノム編集ツールまたは前記第２のゲノム編集ツールが、前記第１のゲノム編集ツールまたは前記第２のゲノム編集ツールをコードする少なくとも１つの核酸として送達される、前記方法である。

【００４８】

実施形態２４は、実施形態２３に記載の方法であって、前記少なくとも１つの核酸が、少なくとも１つのｍＲＮＡを含む、前記方法である。

【００４９】

実施形態２５は、実施形態１～２４に記載の方法であって、ステップ（ａ）及びステップ（ｂ）が、同時に行われる、前記方法である。

【００５０】

実施形態２６は、実施形態１～２５のいずれか１つに記載の方法であって、ステップ（ａ）及びステップ（ｂ）が、約５分、１０分、１５分、３０分、１時間、２時間、３時間、４時間、５時間、６時間、７時間、８時間、９時間、１０時間、１１時間、１２時間、１３時間、１４時間、１５時間、１６時間、１７時間、１８時間、１９時間、２０時間、２１時間、２２時間、２３時間、または２４時間の時間をかけて任意の順序で行われる、前記方法である。

【００５１】

実施形態２７は、実施形態１～２６のいずれか１つに記載の方法であって、ステップ（ａ）及びステップ（ｂ）の各々が、約５分、１０分、１５分、３０分、１時間、２時間、

３時間、４時間、５時間、６時間、７時間、８時間、９時間、１０時間、１１時間、１２時間、１３時間、１４時間、１５時間、１６時間、１７時間、１８時間、１９時間、２０時間、２１時間、２２時間、２３時間、または２４時間の時間をかけて独立して行われる、前記方法である。

【００５２】

実施形態２８は、実施形態１６～２７のいずれか１つに記載の方法であって、前記第１のゲノム編集ツールが、ウラシルグリコシラーゼ阻害剤（ＵＧＩ）を含み、前記ＵＧＩ及び前記塩基エディターが、単一のポリペプチドに含まれる、前記方法である。

【００５３】

実施形態２９は、実施形態１６～２７のいずれか１つに記載の方法であって、前記第１のゲノム編集ツールが、ウラシルグリコシラーゼ阻害剤（ＵＧＩ）を含み、前記ＵＧＩ及び前記塩基エディターが、異なるポリペプチドに含まれる、前記方法である。

【００５４】

実施形態３０は、実施形態２８または２９に記載の方法であって、前記塩基エディターが、シチジンデアミナーゼとＲＮＡ誘導型ニッカーゼとを含む、前記方法である。

【００５５】

実施形態３１は、実施形態３０に記載の方法であって、前記シチジンデアミナーゼ、前記ＲＮＡ誘導型ニッカーゼ、及び前記ＵＧＩが、単一のポリペプチドに含まれる、前記方法である。

【００５６】

実施形態３２は、実施形態３０に記載の方法であって、前記シチジンデアミナーゼ、前記ＲＮＡ誘導型ニッカーゼ、及び前記ＵＧＩが、異なるポリペプチドに含まれる、前記方法である。

【００５７】

実施形態３３は、実施形態３０に記載の方法であって、前記シチジンデアミナーゼ及び前記ＲＮＡ誘導型ニッカーゼが、単一のポリペプチドに含まれ、前記ＵＧＩが、異なるポリペプチドに含まれる、前記方法である。

【００５８】

実施形態３４は、実施形態１～３３のいずれか１つに記載の方法であって、前記第１のゲノムエディターが、配列番号３、１４６、または３１１と少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９８％、または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、前記方法である。

【００５９】

実施形態３５は、実施形態１～３４のいずれか１つに記載の方法であって、前記第１のゲノムエディターが、配列番号１と少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９８％、または１００％同一であるヌクレオチド配列を含む核酸として前記細胞に送達され、前記第２のゲノムエディターが、配列番号１８０～１９０のうちのいずれか１つと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９８％、または１００％同一であるヌクレオチド配列を含む核酸として前記細胞に送達される、前記方法である。

【００６０】

実施形態３６は、実施形態１～３５のいずれか１つに記載の方法であって、前記第１のゲノムエディターが、配列番号１４７または３１０と少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９８％、または１００％同一であるヌクレオチド配列を含む核酸として前記細胞に送達され、前記第２のゲノムエディターが、配列番号２９３または２９５と少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９８％、または１００％同一であるヌクレオチド配列を含む核酸として前記細胞に送達される、前記方法である。

【００６１】

実施形態３７は、実施形態１～３３のいずれか１つに記載の方法であって、前記第１のゲノムエディターまたは前記塩基エディターが、配列番号９、１２、１８、及び２１のうちのいずれか１つと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９８％、または１００

％同一であるアミノ酸配列を含む、前記方法である。
【００６２】
実施形態３８は、実施形態１～３７のいずれか１つに記載の方法であって、前記第１のゲノムエディターまたは前記塩基エディターが、シチジンデアミナーゼを含み、前記シチジンデアミナーゼが、配列番号２２と少なくとも８０％、８５％、８７％、９０％、９５％、９８％、９９％、または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、前記方法である。
【００６３】
実施形態３９は、実施形態３８に記載の方法であって、前記シチジンデアミナーゼが、ＡＰＯＢＥＣ３Ａデアミナーゼ（Ａ３Ａ）を含む、前記方法である。
【００６４】
実施形態４０は、実施形態３９に記載の方法であって、前記Ａ３Ａが、配列番号２２のアミノ酸配列、または配列番号２２と少なくとも８７％、９０％、９５％、９８％、または９９％同一であるアミノ酸配列を含む、前記方法である。
【００６５】
実施形態４１は、実施形態３９または４０に記載の方法であって、前記Ａ３Ａが、ヒトＡ３Ａである、前記方法である。
【００６６】
実施形態４２は、実施形態３９～４１のいずれか１つに記載の方法であって、前記Ａ３Ａが、野生型Ａ３Ａである、前記方法である。
【００６７】
実施形態４３は、実施形態１～４２のいずれか１つに記載の方法であって、前記第１のゲノムエディターまたは前記塩基エディターが、Ｃａｓ９ニッカーゼを含む、前記方法である。
【００６８】
実施形態４４は、実施形態１～４３のいずれか１つに記載の方法であって、前記第１のゲノムエディターまたは前記塩基エディターが、Ｎ．ｍｅｎｉｎｇｉｔｉｄｉｓ（Ｎｍｅ）Ｃａｓ９ニッカーゼを含む、前記方法である。
【００６９】
実施形態４５は、実施形態１～４４のいずれか１つに記載の方法であって、前記第１のゲノムエディターまたは前記塩基エディターが、Ｄ１６Ａ　ＮｍｅＣａｓ９ニッカーゼ、任意選択でＤ１６Ａ　Ｎｍｅ２Ｃａｓ９を含む、前記方法である。
【００７０】
実施形態４６は、実施形態１～４５のいずれか１つに記載の方法であって、前記第１のゲノムエディターまたは前記塩基エディターが、配列番号１４９のアミノ酸配列を含む、前記方法である。
【００７１】
実施形態４７は、実施形態１～４６のいずれか１つに記載の方法であって、前記第１のゲノムエディターまたは前記塩基エディターが、配列番号１４６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９８％、９９％、または１００％同一である配列を含む、前記方法である。
【００７２】
実施形態４８は、実施形態１～４７のいずれか１つに記載の方法であって、前記第２のゲノムエディターまたは前記ＲＮＡ誘導型クリバーゼが、Ｃａｓ９クリバーゼを含む、前記方法である。
【００７３】
実施形態４９は、実施形態１～４８のいずれか１つに記載の方法であって、前記第２のゲノムエディターまたは前記ＲＮＡ誘導型クリバーゼが、Ｓ．ｐｙｏｇｅｎｅｓ（Ｓｐｙ）Ｃａｓ９クリバーゼを含む、前記方法である。
【００７４】
実施形態５０は、実施形態１～４９のいずれか１つに記載の方法であって、前記第２の

ゲノムエディターまたは前記ＲＮＡ誘導型クリバーゼが、配列番号１５６と少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む、前記方法である。

【００７５】

実施形態５１は、実施形態１～５０のいずれか１つに記載の方法であって、前記第２のゲノムエディターまたは前記ＲＮＡ誘導型クリバーゼが、配列番号１５６のアミノ酸配列を含む、前記方法である。

【００７６】

実施形態５２は、実施形態１～４３のいずれか１つに記載の方法であって、前記第１のゲノムエディターまたは前記塩基エディターが、Ｓ．ｐｙｏｇｅｎｅｓ（Ｓｐｙ）Ｃａｓ９ニッカーゼを含む、前記方法である。

【００７７】

実施形態５３は、実施形態１～４３及び５２のいずれか１つに記載の方法であって、前記第１のゲノムエディターまたは前記塩基エディターが、Ｄ１０Ａ　ＳｐｙＣａｓ９ニッカーゼを含む、前記方法である。

【００７８】

実施形態５４は、実施形態１～４３、５２、及び５３のいずれか１つに記載の方法であって、前記第１のゲノムエディターまたは前記塩基エディターが、配列番号４１、４３、及び４５のうちのいずれか１つのアミノ酸配列、または配列番号４１、４３、及び４５のうちのいずれか１つと少なくとも８０％、９０％、９５％、９８％、もしくは９９％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、前記方法である。

【００７９】

実施形態５５は、実施形態１～４３及び５２～５４のいずれか１つに記載の方法であって、前記第１のゲノムエディターまたは前記塩基エディターが、配列番号４２、４４、及び４６のうちのいずれか１つのヌクレオチド配列、または配列番号４２、４４、及び４６のうちのいずれか１つと少なくとも８０％、９０％、９５％、９８％、もしくは９９％の同一性を有するヌクレオチド配列を含む核酸として前記細胞に送達される、前記方法である。

【００８０】

実施形態５６は、実施形態１～４３及び５２～５４のいずれか１つに記載の方法であって、前記第１のゲノムエディターまたは前記塩基エディターが、配列番号４２、４４、及び４６～５８のうちのいずれか１つのヌクレオチド配列を含む核酸として前記細胞に送達される、前記方法である。

【００８１】

実施形態５７は、実施形態１～４３及び５２～５４のいずれか１つに記載の方法であって、前記第１のゲノムエディターまたは前記塩基エディターが、配列番号１と少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９８％、または１００％同一であるヌクレオチド配列を含む核酸として前記細胞に送達される、前記方法である。

【００８２】

実施形態５８は、実施形態１～４３及び５２～５４のいずれか１つに記載の方法であって、前記第１のゲノムエディターまたは前記塩基エディターが、配列番号４と少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９８％、または１００％同一であるヌクレオチド配列を含む核酸として前記細胞に送達される、前記方法である。

【００８３】

実施形態５９は、実施形態１～４３及び５２～５６のいずれか１つに記載の方法であって、前記第１のゲノムエディターまたは前記塩基エディターが、配列番号１４８と少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９８％、または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、前記方法である。

【００８４】

実施形態６０は、実施形態１～４３及び５２～５９のいずれか１つに記載の方法であって、前記第２のゲノムエディターまたは前記ＲＮＡ誘導型クリバーゼが、Ｎ．ｍｅｎｉｎ

ｇｉｔｉｄｉｓ（Ｎｍｅ）Ｃａｓ９クリバーゼを含む、前記方法である。
【００８５】
実施形態６１は、実施形態１～４３及び５２～６０のいずれか１つに記載の方法であって、前記第２のゲノムエディターまたは前記ＲＮＡ誘導型クリバーゼが、配列番号１５７～１６７、１９１、１９８、２０５、２１２、及び２１９のうちのいずれか１つと少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるアミノ酸配列を含む、前記方法である。
【００８６】
実施形態６２は、実施形態１～４３及び５２～６１のいずれか１つに記載の方法であって、前記第２のゲノムエディターまたは前記ＲＮＡ誘導型クリバーゼが、配列番号１５７～１６７、１９１、１９８、２０５、２１２、及び２１９のうちのいずれか１つのアミノ酸配列を含む、前記方法である。
【００８７】
実施形態６３は、実施形態１～４３及び５２～６１のいずれか１つに記載の方法であって、前記第２のゲノムエディターまたは前記ＲＮＡ誘導型クリバーゼが、配列番号１６８～１９０、１９２～１９７、１９９～２０４、２０６～２１１、２１３～２１８、及び２２０～２２５のうちのいずれか１つと少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるヌクレオチド配列を含む核酸として前記細胞に送達される、前記方法である。
【００８８】
実施形態６４は、実施形態１～４３及び５２～６１のいずれか１つに記載の方法であって、前記第２のゲノムエディターまたは前記ＲＮＡ誘導型クリバーゼが、配列番号１６８～１９０、１９２～１９７、１９９～２０４、２０６～２１１、２１３～２１８、及び２２０～２２５のうちのいずれか１つのヌクレオチド配列を含む核酸として前記細胞に送達される、前記方法である。
【００８９】
実施形態６５は、実施形態１～６４のいずれか１つに記載の方法であって、前記第１のゲノムエディターまたは前記塩基エディターに対応している少なくとも１つのｇＲＮＡが、前記第２のゲノムエディターまたは前記ＲＮＡ誘導型クリバーゼに対応していない、前記方法である。
【００９０】
実施形態６６は、実施形態１～６５のいずれか１つに記載の方法であって、前記第２のゲノムエディターまたは前記ＲＮＡ誘導型クリバーゼに対応している少なくとも１つのｇＲＮＡが、前記第１のゲノムエディターまたは前記塩基エディターに対応していない、前記方法である。
【００９１】
実施形態６７は、実施形態１～６６のいずれか１つに記載の方法であって、前記少なくとも１つのｇＲＮＡが、少なくとも１つの単一のガイドＲＮＡ（ｓｇＲＮＡ）を含む、前記方法である。
【００９２】
実施形態６８は、実施形態６７に記載の方法であって、前記少なくとも１つのｓｇＲＮＡが、ヘアピン領域を含むｓｇＲＮＡの保存部分を含む短い単一のガイドＲＮＡ（ｓｈｏｒｔ－ｓｇＲＮＡ）を含み、前記ヘアピン領域が、少なくとも５～１０個のヌクレオチドを欠いており、前記ｓｈｏｒｔ－ｓｇＲＮＡが、５’末端修飾もしくは３’末端修飾、またはそれらの両方を含む、前記方法である。
【００９３】
実施形態６９は、実施形態１～６８のいずれか１つに記載の方法であって、前記第１のゲノムエディターまたは前記塩基エディターに対応している前記少なくとも１つのｇＲＮＡが、少なくとも２つの異なるゲノム遺伝子座を標的とする少なくとも２つのｇＲＮＡを含む、前記方法である。

【００９４】
実施形態７０は、実施形態１～６９のいずれか１つに記載の方法であって、前記第２のゲノムエディターまたは前記ＲＮＡ誘導型クリバーゼに対応している前記少なくとも１つのｇＲＮＡが、少なくとも２つの異なるゲノム遺伝子座を標的とする少なくとも２つのｇＲＮＡを含む、前記方法である。
【００９５】
実施形態７１は、実施形態１～７０のいずれか１つに記載の方法であって、前記第１のゲノムエディターまたは前記塩基エディターに対応している前記少なくとも１つのｇＲＮＡが、少なくとも３つの異なるゲノム遺伝子座を標的とする少なくとも３つのｇＲＮＡを含む、前記方法である。
【００９６】
実施形態７２は、実施形態１～７１のいずれか１つに記載の方法であって、前記第２のゲノムエディターまたは前記ＲＮＡ誘導型クリバーゼに対応している前記少なくとも１つのｇＲＮＡが、少なくとも３つの異なるゲノム遺伝子座を標的とする少なくとも３つのｇＲＮＡを含む、前記方法である。
【００９７】
実施形態７３は、実施形態１～７２のいずれか１つに記載の方法であって、前記第１のゲノムエディターまたは前記塩基エディターに対応している前記少なくとも１つのｇＲＮＡが、少なくとも４つの異なるゲノム遺伝子座を標的とする少なくとも４つのｇＲＮＡを含む、前記方法である。
【００９８】
実施形態７４は、実施形態１～７３のいずれか１つに記載の方法であって、前記第２のゲノムエディターまたは前記ＲＮＡ誘導型クリバーゼに対応している前記少なくとも１つのｇＲＮＡが、少なくとも４つの異なるゲノム遺伝子座を標的とする少なくとも４つのｇＲＮＡを含む、前記方法である。
【００９９】
実施形態７５は、実施形態１～７４のいずれか１つに記載の方法であって、前記第１のゲノムエディターまたは前記塩基エディターに対応している前記少なくとも１つのｇＲＮＡが、少なくとも５つの異なるゲノム遺伝子座を標的とする少なくとも５つのｇＲＮＡを含む、前記方法である。
【０１００】
実施形態７６は、実施形態１～７５のいずれか１つに記載の方法であって、前記第２のゲノムエディターまたは前記ＲＮＡ誘導型クリバーゼに対応している前記少なくとも１つのｇＲＮＡが、少なくとも５つの異なるゲノム遺伝子座を標的とする少なくとも５つのｇＲＮＡを含む、前記方法である。
【０１０１】
実施形態７７は、実施形態１～７６のいずれか１つに記載の方法であって、前記第１のゲノムエディターまたは前記塩基エディターに対応している前記少なくとも１つのｇＲＮＡが、少なくとも６つの異なるゲノム遺伝子座を標的とする少なくとも６つのｇＲＮＡを含む、前記方法である。
【０１０２】
実施形態７８は、実施形態１～７７のいずれか１つに記載の方法であって、前記第２のゲノムエディターまたは前記ＲＮＡ誘導型クリバーゼに対応している前記少なくとも１つのｇＲＮＡが、少なくとも６つの異なるゲノム遺伝子座を標的とする少なくとも６つのｇＲＮＡを含む、前記方法である。
【０１０３】
実施形態７９は、実施形態１～７８のいずれか１つに記載の方法であって、前記第１のゲノムエディターまたは前記塩基エディターに対応している前記少なくとも１つのｇＲＮＡが、ＴＲＢＣ遺伝子座、ＨＬＡ－Ａ遺伝子座、ＨＬＡ－Ｂ遺伝子座、ＣＩＩＴＡ遺伝子座、ＨＬＡ－ＤＲ遺伝子座、ＨＬＡ－ＤＱ遺伝子座、及びＨＬＡ－ＤＰ遺伝子座から選択

される１つ以上のゲノム遺伝子座を標的とする、前記方法である。
【０１０４】
実施形態８０は、実施形態１～７９のいずれか１つに記載の方法であって、前記第２のゲノムエディターまたは前記ＲＮＡ誘導型クリバーゼに対応している前記少なくとも１つのｇＲＮＡが、ＴＲＡＣ遺伝子座、ＡＡＶＳ１遺伝子座、及びＣＩＩＴＡ遺伝子座から選択される１つ以上のゲノム遺伝子座を標的とする、前記方法である。
【０１０５】
実施形態８１は、実施形態１～８０のいずれか１つに記載の方法であって、
（ｉ）前記第１のゲノムエディターもしくは前記塩基エディターに対応している前記少なくとも１つのｇＲＮＡが、ＨＬＡ－Ａ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡと、ＣＩＩＴＡ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡとを含み、前記第２のゲノムエディターもしくは前記ＲＮＡ誘導型クリバーゼに対応している前記少なくとも１つのｇＲＮＡが、ＴＲＡＣ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡを含むか、
（ｉｉ）前記第１のゲノムエディターもしくは前記塩基エディターに対応している前記少なくとも１つのｇＲＮＡが、ＴＲＢＣ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡと、ＨＬＡ－Ａ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡと、ＣＩＩＴＡ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡとを含み、前記第２のゲノムエディターもしくは前記ＲＮＡ誘導型クリバーゼに対応している前記少なくとも１つのｇＲＮＡが、ＴＲＡＣ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡを含むか、
（ｉｉｉ）前記第１のゲノムエディターもしくは前記塩基エディターに対応している前記少なくとも１つのｇＲＮＡが、ＨＬＡ－Ａ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡと、ＨＬＡ－Ｂ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡと、ＣＩＩＴＡ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡとを含み、前記第２のゲノムエディターもしくは前記ＲＮＡ誘導型クリバーゼに対応している前記少なくとも１つのｇＲＮＡが、ＴＲＡＣ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡを含むか、
（ｉｖ）前記第１のゲノムエディターもしくは前記塩基エディターに対応している前記少なくとも１つのｇＲＮＡが、ＴＲＢＣ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡと、ＨＬＡ－Ａ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡと、ＨＬＡ－Ｂ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡと、ＣＩＩＴＡ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡとを含み、前記第２のゲノムエディターもしくは前記ＲＮＡ誘導型クリバーゼに対応している前記少なくとも１つのｇＲＮＡが、ＴＲＡＣ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡを含むか、
（ｖ）前記第１のゲノムエディターもしくは前記塩基エディターに対応している前記少なくとも１つのｇＲＮＡが、ＨＬＡ－Ａ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡと、ＨＬＡ－ＤＲ遺伝子座、ＨＬＡ－ＤＱ遺伝子座、もしくはＨＬＡ－ＤＰ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡとを含み、前記第２のゲノムエディターもしくは前記ＲＮＡ誘導型クリバーゼに対応している前記少なくとも１つのｇＲＮＡが、ＴＲＡＣ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡを含むか、
（ｖｉ）前記第１のゲノムエディターもしくは前記塩基エディターに対応している前記少なくとも１つのｇＲＮＡが、ＴＲＢＣ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡと、ＨＬＡ－Ａ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡと、ＨＬＡ－ＤＲ遺伝子座、ＨＬＡ－ＤＱ遺伝子座、もしくはＨＬＡ－ＤＰ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡとを含み、前記第２のゲノムエディターもしくは前記ＲＮＡ誘導型クリバーゼに対応している前記少なくとも１つのｇＲＮＡが、ＴＲＡＣ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡを含むか、
（ｖｉｉ）前記第１のゲノムエディターもしくは前記塩基エディターに対応している前記少なくとも１つのｇＲＮＡが、ＨＬＡ－Ａ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡと、ＨＬＡ－Ｂ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡと、ＨＬＡ－ＤＲ遺伝子座、ＨＬＡ－ＤＱ遺伝子座、もしくはＨＬＡ－ＤＰ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡとを含み、前記第２のゲノムエディターもしくは前記ＲＮＡ誘導型クリバーゼに対応している前記少なくとも１つのｇＲＮＡが、ＴＲＡＣ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡを含むか、
（ｖｉｉｉ）前記第１のゲノムエディターもしくは前記塩基エディターに対応している前記少なくとも１つのｇＲＮＡが、ＴＲＢＣ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡと、ＨＬＡ－Ａ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡと、ＨＬＡ－Ｂ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡと、Ｈ

ＬＡ－ＤＲ遺伝子座、ＨＬＡ－ＤＱ遺伝子座、もしくはＨＬＡ－ＤＰ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡとを含み、前記第２のゲノムエディターもしくは前記ＲＮＡ誘導型クリバーゼに対応している前記少なくとも１つのｇＲＮＡが、ＴＲＡＣ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡを含むか、

（ｉｘ）前記第１のゲノムエディターもしくは前記塩基エディターに対応している前記少なくとも１つのｇＲＮＡが、ＴＲＡＣ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡと、ＴＲＢＣ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡと、ＣＩＩＴＡ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡと、ＨＬＡ－Ａ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡとを含み、前記第２のゲノムエディターもしくは前記ＲＮＡ誘導型クリバーゼに対応している前記少なくとも１つのｇＲＮＡが、ＴＲＡＣ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡを含むか、

（ｘ）前記第１のゲノムエディターもしくは前記塩基エディターに対応している前記少なくとも１つのｇＲＮＡが、ＴＲＢＣ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡと、ＨＬＡ－Ａ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡと、ＣＩＩＴＡ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡとを含み、前記第２のゲノムエディターもしくは前記ＲＮＡ誘導型クリバーゼに対応している前記少なくとも１つのｇＲＮＡが、ＡＡＶＳ１遺伝子座を標的とするｇＲＮＡを含むか、

（ｘｉ）前記第１のゲノムエディターもしくは前記塩基エディターに対応している前記少なくとも１つのｇＲＮＡが、ＴＲＢＣ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡと、ＨＬＡ－Ａ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡと、ＨＬＡ－Ｂ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡと、ＣＩＩＴＡ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡとを含み、前記第２のゲノムエディターもしくは前記ＲＮＡ誘導型クリバーゼに対応している前記少なくとも１つのｇＲＮＡが、ＡＡＶＳ１遺伝子座を標的とするｇＲＮＡを含むか、

（ｘｉｉ）前記第１のゲノムエディターもしくは前記塩基エディターに対応している前記少なくとも１つのｇＲＮＡが、ＴＲＢＣ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡと、ＨＬＡ－Ａ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡと、ＨＬＡ－ＤＲ遺伝子座、ＨＬＡ－ＤＱ遺伝子座、もしくはＨＬＡ－ＤＰ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡとを含み、前記第２のゲノムエディターもしくは前記ＲＮＡ誘導型クリバーゼに対応している前記少なくとも１つのｇＲＮＡが、ＡＡＶＳ１遺伝子座を標的とするｇＲＮＡを含むか、または

（ｘｉｉｉ）前記第１のゲノムエディターもしくは前記塩基エディターに対応している前記少なくとも１つのｇＲＮＡが、ＴＲＢＣ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡと、ＨＬＡ－Ａ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡと、ＨＬＡ－Ｂ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡと、ＨＬＡ－ＤＲ遺伝子座、ＨＬＡ－ＤＱ遺伝子座、もしくはＨＬＡ－ＤＰ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡとを含み、前記第２のゲノムエディターもしくは前記ＲＮＡ誘導型クリバーゼに対応している前記少なくとも１つのｇＲＮＡが、ＡＡＶＳ１遺伝子座を標的とするｇＲＮＡを含む、前記方法である。

【０１０６】

実施形態８２は、実施形態１～８１のいずれか１つに記載の方法であって、前記細胞を、ＴＲＡＣまたはＡＡＶＳ１遺伝子座に挿入するための外来遺伝子をコードする核酸と接触させることをさらに含む、前記方法である。

【０１０７】

実施形態８３は、実施形態８２に記載の方法であって、サブパート（ｉ）～（ｉｘ）のうちのいずれか１つにおいて、前記第２のゲノムエディターまたは前記ＲＮＡ誘導型クリバーゼに対応している前記少なくとも１つのｇＲＮＡが、ＡＡＶＳ１遺伝子座を標的とするさらなるｇＲＮＡを含む、前記方法である。

【０１０８】

実施形態８４は、実施形態８２に記載の方法であって、サブパート（ｘ）～（ｘｉｉｉ）のうちのいずれか１つにおいて、前記第２のゲノムエディターまたは前記ＲＮＡ誘導型クリバーゼに対応している前記少なくとも１つのｇＲＮＡが、ＴＲＡＣ遺伝子座を標的とするさらなるｇＲＮＡを含む、前記方法である。

【０１０９】

実施形態８５は、実施形態８４に記載の方法であって、ＴＲＡＣ遺伝子座を標的とする

前記ｇＲＮＡと前記細胞を接触させた後に、ＡＡＶＳ１遺伝子座を標的とするさらなるｇＲＮＡと前記細胞を接触させる、前記方法である。

【０１１０】

実施形態８６は、実施形態８５に記載の方法であって、ＡＡＶＳ１遺伝子座を標的とする前記ｇＲＮＡと前記細胞を接触させた後に、ＴＲＡＣ遺伝子座を標的とするさらなるｇＲＮＡと前記細胞を接触させる、前記方法である。

【０１１１】

実施形態８７は、組成物であって、

（ａ）第１のゲノム編集ツールであって、第１のゲノムエディター、及び少なくとも１つのゲノム遺伝子座を標的としかつ前記第１のゲノムエディターに対応している少なくとも１つのガイドＲＮＡ（ｇＲＮＡ）を含む、前記第１のゲノム編集ツールと、

（ｂ）第２のゲノム編集ツールであって、第２のゲノムエディター、及び少なくとも１つのゲノム遺伝子座を標的としかつ前記第２のゲノムエディターに対応している少なくとも１つのｇＲＮＡを含み、前記第１のゲノムエディターが、前記第２のゲノムエディターに対して直交性である、前記第２のゲノム編集ツールとを含む、前記組成物である。

【０１１２】

実施形態８８は、実施形態８７に記載の組成物であって、前記第１のゲノムエディターまたは前記第２のゲノムエディターが、少なくとも１つのポリペプチドまたは少なくとも１つのｍＲＮＡを含む、前記組成物である。

【０１１３】

実施形態８９は、実施形態８７または８８に記載の組成物であって、前記少なくとも１つのｇＲＮＡが、前記ｇＲＮＡをコードする少なくとも１つのポリヌクレオチドを含む、前記組成物である。

【０１１４】

実施形態９０は、実施形態８７～８９のいずれか１つに記載の組成物であって、前記第１のゲノムエディターが、クリバーゼ、ニッカーゼ、触媒的に不活性なヌクレアーゼ、塩基エディター、任意選択でＣからＴ塩基エディターもしくはＡからＧ塩基エディター、またはＤＮＡポリメラーゼとニッカーゼとを含む融合タンパク質を含む、前記組成物である。

【０１１５】

実施形態９１は、実施形態８７～９０のいずれか１つに記載の組成物であって、前記第２のゲノムエディターが、クリバーゼ、ニッカーゼ、触媒的に不活性なヌクレアーゼ、塩基エディター、任意選択でＣからＴ塩基エディターもしくはＡからＧ塩基エディター、またはＤＮＡポリメラーゼとニッカーゼとを含む融合タンパク質を含む、前記組成物である。

【０１１６】

実施形態９２は、実施形態８７～９１のいずれか１つに記載の組成物であって、前記第１のゲノムエディター及び前記第２のゲノムエディターのうちの一方が、塩基エディター、任意選択でＣからＴ塩基エディターもしくはＡからＧ塩基エディターを含み、前記第１のゲノムエディター及び前記第２のゲノムエディターのうちの他方が、クリバーゼを含む、前記組成物である。

【０１１７】

実施形態９３は、実施形態９２に記載の組成物であって、外来遺伝子をコードする核酸をさらに含む、前記組成物である。

【０１１８】

実施形態９４は、実施形態８７～９１のいずれか１つに記載の組成物であって、前記第１のゲノムエディター及び前記第２のゲノムエディターのうちの一方が、ＣからＴ塩基エディターを含み、前記第１のゲノムエディター及び前記第２のゲノムエディターのうちの他方が、ＡからＧ塩基エディターを含む、前記組成物である。

【０１１９】

実施形態９５は、実施形態８７～９４のいずれか１つに記載の組成物であって、前記第１のゲノムエディター及び前記第２のゲノムエディターのうちの一方が、Ｎ．ｍｅｎｉｎｇｉｔｉｄｉｓ（Ｎｍｅ）ＲＮＡ誘導型ニッカーゼを含み、前記第１のゲノムエディター及び前記第２のゲノムエディターのうちの他方が、Ｓ．ｐｙｏｇｅｎｅｓ（Ｓｐｙ）ＲＮＡ誘導型ニッカーゼを含む、前記組成物である。

【０１２０】

実施形態９６は、実施形態８７～９５のいずれか１つに記載の組成物であって、前記第１のゲノムエディターまたは前記第２のゲノムエディターが、Ｃａｓヌクレアーゼであるである、前記組成物である。

【０１２１】

実施形態９７は、実施形態９６に記載の組成物であって、前記Ｃａｓヌクレアーゼがクラス２　Ｃａｓヌクレアーゼであるである、前記組成物である。

【０１２２】

実施形態９８は、実施形態９６に記載の組成物であって、前記ＣａｓヌクレアーゼがＣａｓ９であるである、前記組成物である。

【０１２３】

実施形態９９は、実施形態９８に記載の組成物であって、前記Ｃａｓ９が、Ｓ．ｐｙｏｇｅｎｅｓ　Ｃａｓ９（ＳｐｙＣａｓ９）、Ｓ．ａｕｒｅｕｓ　Ｃａｓ９（ＳａｕＣａｓ９）、Ｃ．ｄｉｐｈｔｈｅｒｉａｅ　Ｃａｓ９（ＣｄｉＣａｓ９）、Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｔｈｅｒｍｏｐｈｉｌｕｓ　Ｃａｓ９（Ｓｔ１Ｃａｓ９）、Ａ．ｃｅｌｌｕｌｏｌｙｔｉｃｕｓ　Ｃａｓ９（ＡｃｅＣａｓ９）、Ｃ．ｊｅｊｕｎｉ　Ｃａｓ９（ＣｊｅＣａｓ９）、Ｒ．ｐａｌｕｓｔｒｉｓ　Ｃａｓ９（ＲｐａＣａｓ９）、Ｒ．ｒｕｂｒｕｍ　Ｃａｓ９（ＲｒｕＣａｓ９）、Ａ．ｎａｅｓｌｕｎｄｉｉ　Ｃａｓ９（ＡｎａＣａｓ９）、Ｆｒａｎｃｉｓｅｌｌａ　ｎｏｖｉｃｉｄａ　Ｃａｓ９（ＦｎｏＣａｓ９）、またはＮ．ｍｅｎｉｎｇｉｔｉｄｉｓ（ＮｍｅＣａｓ９）である、前記組成物である。

【０１２４】

実施形態１００は、実施形態９８または９９に記載の組成物であって、前記Ｃａｓ９が、Ｎｍｅ１Ｃａｓ９、Ｎｍｅ２Ｃａｓ９、Ｎｍｅ３Ｃａｓ９、またはＳｐｙＣａｓ９である、前記組成物である。

【０１２５】

実施形態１０１は、組成物であって、

（ａ）第１のゲノム編集ツールであって、塩基エディターを含む第１のゲノムエディター、及び少なくとも１つのゲノム遺伝子座を標的としかつ前記塩基エディターに対応している少なくとも１つのガイドＲＮＡ（ｇＲＮＡ）を含む、前記第１のゲノム編集ツールと、

（ｂ）第２のゲノム編集ツールであって、ＲＮＡ誘導型クリバーゼを含む第２のゲノムエディター、及び少なくとも１つのゲノム遺伝子座を標的としかつ前記ＲＮＡ誘導型クリバーゼに対応している少なくとも１つのｇＲＮＡを含み、前記塩基エディターが、前記ＲＮＡ誘導型クリバーゼに対して直交性である、前記第２のゲノム編集ツールとを含む、前記組成物である。

【０１２６】

実施形態１０２は、実施形態１０１に記載の組成物であって、前記塩基エディターが、任意選択でシチジンデアミナーゼを含むＣからＴ塩基エディターであるか、または任意選択でアデノシンデアミナーゼを含むＡからＧ塩基エディターである、前記組成物である。

【０１２７】

実施形態１０３は、実施形態８７～１０２のいずれか１つに記載の組成物であって、前記第１のゲノム編集ツールまたは前記第２のゲノム編集ツールが、エレクトロポレーションによって細胞に送達される、前記組成物である。

【０１２８】

実施形態１０４は、実施形態８７～１０３のいずれか１つに記載の組成物であって、前

記第１のゲノム編集ツールまたは前記第２のゲノム編集ツールが、少なくとも１つの脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）に含有されている、前記組成物である。

【０１２９】

実施形態１０５は、実施形態８７～１０４のいずれか１つに記載の組成物であって、前記第１のゲノム編集ツールまたは前記第２のゲノム編集ツールが、少なくとも１つのベクターを含む、前記組成物である。

【０１３０】

実施形態１０６は、実施形態８７～１０５のいずれか１つに記載の組成物であって、前記第１のゲノム編集ツールまたは前記第２のゲノム編集ツールが、少なくとも１つのポリペプチド、または前記第１のゲノム編集ツールもしくは前記第２のゲノム編集ツールをコードする少なくとも１つの核酸を含む、前記組成物である。

【０１３１】

実施形態１０７は、実施形態８７～１０６のいずれか１つに記載の組成物であって、前記第１のゲノム編集ツールが、前記第１のゲノム編集ツールを含む少なくとも１つのポリペプチド、または前記第１のゲノム編集ツールをコードする少なくとも１つの核酸を含む、前記組成物である。

【０１３２】

実施形態１０８は、実施形態８７～１０７のいずれか１つに記載の組成物であって、前記第２のゲノム編集ツールが、前記第２のゲノム編集ツールを含む少なくとも１つのポリペプチド、または前記第２のゲノム編集ツールをコードする少なくとも１つの核酸を含む、前記組成物である。

【０１３３】

実施形態１０９は、実施形態１０６～１０８のいずれか１つに記載の組成物であって、前記少なくとも１つの核酸が、少なくとも１つのｍＲＮＡを含む、前記組成物である。

【０１３４】

実施形態１１０は、実施形態１０１～１０９のいずれか１つに記載の組成物であって、前記第１のゲノム編集ツールが、ウラシルグリコシラーゼ阻害剤（ＵＧＩ）を含み、前記ＵＧＩ及び前記塩基エディターが、単一のポリペプチドに含まれる、前記組成物である。

【０１３５】

実施形態１１１は、実施形態１０１～１０９のいずれか１つに記載の組成物であって、前記第１のゲノム編集ツールが、ウラシルグリコシラーゼ阻害剤（ＵＧＩ）を含み、前記ＵＧＩ及び前記塩基エディターが、異なるポリペプチドに含まれる、前記組成物である。

【０１３６】

実施形態１１２は、実施形態１１０または１１１に記載の組成物であって、前記塩基エディターが、シチジンデアミナーゼとＲＮＡ誘導型ニッカーゼとを含む、前記組成物である。

【０１３７】

実施形態１１３は、実施形態１１２に記載の組成物であって、前記シチジンデアミナーゼ、前記ＲＮＡ誘導型ニッカーゼ、及び前記ＵＧＩが、単一のポリペプチドに含まれる、前記組成物である。

【０１３８】

実施形態１１４は、実施形態１１２に記載の組成物であって、前記シチジンデアミナーゼ、前記ＲＮＡ誘導型ニッカーゼ、及び前記ＵＧＩが、異なるポリペプチドに含まれる、前記組成物である。

【０１３９】

実施形態１１５は、実施形態１１２に記載の組成物であって、前記シチジンデアミナーゼ及び前記ＲＮＡ誘導型ニッカーゼが、単一のポリペプチドに含まれ、前記ＵＧＩが、異なるポリペプチドに含まれる、前記組成物である。

【０１４０】

実施形態１１６は、実施形態８７～１１５のいずれか１つに記載の組成物であって、前

記第１のゲノムエディターが、配列番号３、１４６、または３１１と少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９８％、または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、前記組成物である。

【０１４１】

実施形態１１７は、実施形態８７～１１６のいずれか１つに記載の組成物であって、前記第１のゲノムエディターが、配列番号１と少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９８％、または１００％同一であるヌクレオチド配列を含む核酸として細胞に送達され、前記第２のゲノムエディターが、配列番号１８０～１９０のうちのいずれか１つと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９８％、または１００％同一であるヌクレオチド配列を含む核酸として細胞に送達される、前記組成物である。

【０１４２】

実施形態１１８は、実施形態８７～１１７のいずれか１つに記載の組成物であって、前記第１のゲノムエディターが、配列番号１４７または３１０と少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９８％、または１００％同一であるヌクレオチド配列を含む核酸として細胞に送達され、前記第２のゲノムエディターが、配列番号２９３または２９５と少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９８％、または１００％同一であるヌクレオチド配列を含む核酸として細胞に送達される、前記組成物である。

【０１４３】

実施形態１１９は、実施形態８７～１１５のいずれか１つに記載の組成物であって、前記第１のゲノムエディターまたは前記塩基エディターが、配列番号９、１２、１８、及び２１のうちのいずれか１つと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９８％、または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、前記組成物である。

【０１４４】

実施形態１２０は、実施形態８７～１１９のいずれか１つに記載の組成物であって、前記第１のゲノムエディターまたは前記塩基エディターが、シチジンデアミナーゼを含み、前記シチジンデアミナーゼが、配列番号２２と少なくとも８０％、８５％、８７％、９０％、９５％、９８％、９９％、または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、前記組成物である。

【０１４５】

実施形態１２１は、実施形態１２０に記載の組成物であって、前記シチジンデアミナーゼが、ＡＰＯＢＥＣ３Ａデアミナーゼ（Ａ３Ａ）を含む、前記組成物である。

【０１４６】

実施形態１２２は、実施形態１２１に記載の組成物であって、前記Ａ３Ａが、配列番号２２のアミノ酸配列、または配列番号２２と少なくとも８７％、９０％、９５％、９８％、または９９％同一であるアミノ酸配列を含む、前記組成物である。

【０１４７】

実施形態１２３は、実施形態１２１または１２２に記載の組成物であって、前記Ａ３Ａが、ヒトＡ３Ａである、前記組成物である。

【０１４８】

実施形態１２４は、実施形態１２１～１２３のいずれか１つに記載の組成物であって、前記Ａ３Ａが、野生型Ａ３Ａである、前記組成物である。

【０１４９】

実施形態１２５は、実施形態８７～１２４のいずれか１つに記載の組成物であって、前記第１のゲノムエディターまたは前記塩基エディターが、Ｃａｓ９ニッカーゼを含む、前記組成物である。

【０１５０】

実施形態１２６は、実施形態８７～１２５のいずれか１つに記載の組成物であって、前記第１のゲノムエディターまたは前記塩基エディターが、Ｎ．ｍｅｎｉｎｇｉｔｉｄｉｓ（Ｎｍｅ）Ｃａｓ９ニッカーゼを含む、前記組成物である。

【０１５１】

実施形態１２７は、実施形態８７～１２６のいずれか１つに記載の組成物であって、前記第１のゲノムエディターまたは前記塩基エディターが、Ｄ１６Ａ　ＮｍｅＣａｓ９ニッカーゼ、任意選択でＤ１６Ａ　Ｎｍｅ２Ｃａｓ９を含む、前記組成物である。

【０１５２】

実施形態１２８は、実施形態８７～１２７のいずれか１つに記載の組成物であって、前記第１のゲノムエディターまたは前記塩基エディターが、配列番号１４９のアミノ酸配列を含む、前記組成物である。

【０１５３】

実施形態１２９は、実施形態８７～１２８のいずれか１つに記載の組成物であって、前記第１のゲノムエディターまたは前記塩基エディターが、配列番号１４６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９８％、９９％、または１００％同一である配列を含む、前記組成物である。

【０１５４】

実施形態１３０は、実施形態８７～１２９のいずれか１つに記載の組成物であって、前記第２のゲノムエディターまたは前記ＲＮＡ誘導型クリバーゼが、Ｃａｓ９クリバーゼを含む、前記組成物である。

【０１５５】

実施形態１３１は、実施形態８７～１３０のいずれか１つに記載の組成物であって、前記第２のゲノムエディターまたは前記ＲＮＡ誘導型クリバーゼが、Ｓ．ｐｙｏｇｅｎｅｓ（Ｓｐｙ）Ｃａｓ９クリバーゼを含む、前記組成物である。

【０１５６】

実施形態１３２は、実施形態８７～１３１のいずれか１つに記載の組成物であって、前記第２のゲノムエディターまたは前記ＲＮＡ誘導型クリバーゼが、配列番号１５６と少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む、前記組成物である。

【０１５７】

実施形態１３３は、実施形態８７～１３２のいずれか１つに記載の組成物であって、前記第２のゲノムエディターまたは前記ＲＮＡ誘導型クリバーゼが、配列番号１５６のアミノ酸配列を含む、前記組成物である。

【０１５８】

実施形態１３４は、実施形態８７～１２５のいずれか１つに記載の組成物であって、前記第１のゲノムエディターまたは前記塩基エディターが、Ｓ．ｐｙｏｇｅｎｅｓ（Ｓｐｙ）Ｃａｓ９ニッカーゼを含む、前記組成物である。

【０１５９】

実施形態１３５は、実施形態８７～１２５及び１３４のいずれか１つに記載の組成物であって、前記第１のゲノムエディターまたは前記塩基エディターが、Ｄ１０Ａ　ＳｐｙＣａｓ９ニッカーゼを含む、前記組成物である。

【０１６０】

実施形態１３６は、実施形態８７～１２５、１３４、及び１３５のいずれか１つに記載の組成物であって、前記第１のゲノムエディターまたは前記塩基エディターが、配列番号４１、４３、及び４５のうちのいずれか１つのアミノ酸配列、または配列番号４１、４３、及び４５のうちのいずれか１つと少なくとも８０％、９０％、９５％、９８％、もしくは９９％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、前記組成物である。

【０１６１】

実施形態１３７は、実施形態８７～１２５及び１３４～１３６のいずれか１つに記載の組成物であって、前記第１のゲノムエディターまたは前記塩基エディターが、配列番号４２、４４、及び４６のうちのいずれか１つのヌクレオチド配列、または配列番号４２、４４、及び４６のうちのいずれか１つと少なくとも８０％、９０％、９５％、９８％、もしくは９９％の同一性を有するヌクレオチド配列を含む核酸として細胞に送達される、前記組成物である。

【０１６２】

実施形態１３８は、実施形態８７～１２５及び１３４～１３７のいずれか１つに記載の組成物であって、前記第１のゲノムエディターまたは前記塩基エディターが、配列番号４２、４４、及び４６～５８のうちのいずれか１つのヌクレオチド配列を含む核酸として細胞に送達される、前記組成物である。

【０１６３】

実施形態１３９は、実施形態８７～１２５及び１３４～１３８のいずれか１つに記載の組成物であって、前記第１のゲノムエディターまたは前記塩基エディターが、配列番号１と少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９８％、または１００％同一であるヌクレオチド配列を含む核酸として細胞に送達される、前記組成物である。

【０１６４】

実施形態１４０は、実施形態８７～１２５及び１３４～１３８のいずれか１つに記載の組成物であって、前記第１のゲノムエディターまたは前記塩基エディターが、配列番号４と少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９８％、または１００％同一であるヌクレオチド配列を含む核酸として細胞に送達される、前記組成物である。

【０１６５】

実施形態１４１は、実施形態８７～１２５及び１３４～１３８のいずれか１つに記載の組成物であって、前記第１のゲノムエディターまたは前記塩基エディターが、配列番号１４８と少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９８％、または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、前記組成物である。

【０１６６】

実施形態１４２は、実施形態８７～１２５及び１３４～１４１のいずれか１つに記載の組成物であって、前記第２のゲノムエディターまたは前記ＲＮＡ誘導型クリバーゼが、Ｎ．ｍｅｎｉｎｇｉｔｉｄｉｓ（Ｎｍｅ）Ｃａｓ９クリバーゼを含む、前記組成物である。

【０１６７】

実施形態１４３は、実施形態８７～１２５及び１３４～１４２のいずれか１つに記載の組成物であって、前記第２のゲノムエディターまたは前記ＲＮＡ誘導型クリバーゼが、配列番号１５７～１６７、１９１、１９８、２０５、２１２、及び２１９のうちのいずれか１つと少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるアミノ酸配列を含む、前記組成物である。

【０１６８】

実施形態１４４は、実施形態８７～１２４及び１３４～１４３のいずれか１つに記載の組成物であって、前記第２のゲノムエディターまたは前記ＲＮＡ誘導型クリバーゼが、配列番号１５７～１６７、１９１、１９８、２０５、２１２、及び２１９のうちのいずれか１つのアミノ酸配列を含む、前記組成物である。

【０１６９】

実施形態１４５は、実施形態８７～１２４及び１３４～１４４のいずれか１つに記載の組成物であって、前記第２のゲノムエディターまたは前記ＲＮＡ誘導型クリバーゼが、配列番号１６８～１９０、１９２～１９７、１９９～２０４、２０６～２１１、２１３～２１８、及び２２０～２２５のうちのいずれか１つと少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるヌクレオチド配列を含む核酸として細胞に送達される、前記組成物である。

【０１７０】

実施形態１４６は、実施形態８７～１２４及び１３４～１４４のいずれか１つに記載の組成物であって、前記第２のゲノムエディターまたは前記ＲＮＡ誘導型クリバーゼが、配列番号１６８～１９０、１９２～１９７、１９９～２０４、２０６～２１１、２１３～２１８、及び２２０～２２５のうちのいずれか１つのヌクレオチド配列を含む核酸として前記細胞に送達される、前記組成物である。

【０１７１】

実施形態１４７は、実施形態８７～１４６のいずれか１つに記載の組成物であって、前記第１のゲノムエディターまたは前記塩基エディターに対応している前記少なくとも１つ

のｇＲＮＡが、前記第２のゲノムエディターまたは前記ＲＮＡ誘導型クリバーゼに対応していない、前記組成物である。

【０１７２】

実施形態１４８は、実施形態８７～１４７のいずれか１つに記載の組成物であって、前記第２のゲノムエディターまたは前記ＲＮＡ誘導型クリバーゼに対応している前記少なくとも１つのｇＲＮＡが、前記第１のゲノムエディターまたは前記塩基エディターに対応していない、前記組成物である。

【０１７３】

実施形態１４９は、実施形態８７～１４８のいずれか１つに記載の組成物であって、前記少なくとも１つのｇＲＮＡが、少なくとも１つの単一のガイドＲＮＡ（ｓｇＲＮＡ）を含む、前記組成物である。

【０１７４】

実施形態１５０は、実施形態１４９に記載の組成物であって、前記少なくとも１つのｓｇＲＮＡが、ヘアピン領域を含むｓｇＲＮＡの保存部分を含む短い単一のガイドＲＮＡ（ｓｈｏｒｔ－ｓｇＲＮＡ）を含み、前記ヘアピン領域が、少なくとも５～１０個のヌクレオチドを欠いており、前記ｓｈｏｒｔ－ｓｇＲＮＡが、５’末端修飾もしくは３’末端修飾、またはそれらの両方を含む、前記組成物である。

【０１７５】

実施形態１５１は、実施形態８７～１５０のいずれか１つに記載の組成物であって、前記第１のゲノムエディターまたは前記塩基エディターに対応している前記少なくとも１つのｇＲＮＡが、少なくとも２つの異なるゲノム遺伝子座を標的とする少なくとも２つのｇＲＮＡを含む、前記組成物である。

【０１７６】

実施形態１５２は、実施形態８７～１５１のいずれか１つに記載の組成物であって、前記第２のゲノムエディターまたは前記ＲＮＡ誘導型クリバーゼに対応している前記少なくとも１つのｇＲＮＡが、少なくとも２つの異なるゲノム遺伝子座を標的とする少なくとも２つのｇＲＮＡを含む、前記組成物である。

【０１７７】

実施形態１５３は、実施形態８７～１５２のいずれか１つに記載の組成物であって、前記第１のゲノムエディターまたは前記塩基エディターに対応している前記少なくとも１つのｇＲＮＡが、少なくとも３つの異なるゲノム遺伝子座を標的とする少なくとも３つのｇＲＮＡを含む、前記組成物である。

【０１７８】

実施形態１５４は、実施形態８７～１５３のいずれか１つに記載の組成物であって、前記第２のゲノムエディターまたは前記ＲＮＡ誘導型クリバーゼに対応している前記少なくとも１つのｇＲＮＡが、少なくとも３つの異なるゲノム遺伝子座を標的とする少なくとも３つのｇＲＮＡを含む、前記組成物である。

【０１７９】

実施形態１５５は、実施形態８７～１５４のいずれか１つに記載の組成物であって、前記第１のゲノムエディターまたは前記塩基エディターに対応している前記少なくとも１つのｇＲＮＡが、少なくとも４つの異なるゲノム遺伝子座を標的とする少なくとも４つのｇＲＮＡを含む、前記組成物である。

【０１８０】

実施形態１５６は、実施形態８７～１５５のいずれか１つに記載の組成物であって、前記第２のゲノムエディターまたは前記ＲＮＡ誘導型クリバーゼに対応している前記少なくとも１つのｇＲＮＡが、少なくとも４つの異なるゲノム遺伝子座を標的とする少なくとも４つのｇＲＮＡを含む、前記組成物である。

【０１８１】

実施形態１５７は、実施形態８７～１５６のいずれか１つに記載の組成物であって、前記第１のゲノムエディターまたは前記塩基エディターに対応している前記少なくとも１つ

のｇＲＮＡが、少なくとも５つの異なるゲノム遺伝子座を標的とする少なくとも５つのｇＲＮＡを含む、前記組成物である。

【０１８２】

実施形態１５８は、実施形態８７～１５７のいずれか１つに記載の組成物であって、前記第２のゲノムエディターまたは前記ＲＮＡ誘導型クリバーゼに対応している前記少なくとも１つのｇＲＮＡが、少なくとも５つの異なるゲノム遺伝子座を標的とする少なくとも５つのｇＲＮＡを含む、前記組成物である。

【０１８３】

実施形態１５９は、実施形態８７～１５８のいずれか１つに記載の組成物であって、前記第１のゲノムエディターまたは前記塩基エディターに対応している前記少なくとも１つのｇＲＮＡが、少なくとも６つの異なるゲノム遺伝子座を標的とする少なくとも６つのｇＲＮＡを含む、前記組成物である。

【０１８４】

実施形態１６０は、実施形態８７～１５９のいずれか１つに記載の組成物であって、前記第２のゲノムエディターまたは前記ＲＮＡ誘導型クリバーゼに対応している前記少なくとも１つのｇＲＮＡが、少なくとも６つの異なるゲノム遺伝子座を標的とする少なくとも６つのｇＲＮＡを含む、前記組成物である。

【０１８５】

実施形態１６１は、実施形態１５１～１６０のいずれか１つに記載の組成物であって、前記第１のゲノムエディターと、前記第１のゲノムエディターまたは前記塩基エディターに対応しかつ異なるゲノム遺伝子座を標的とする前記少なくとも１つのｇＲＮＡのうちの１、２、３、４、５、または６個とが、同じ脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）に含有されている、前記組成物である。

【０１８６】

実施形態１６２は、実施形態８７～１６１のいずれか１つに記載の組成物であって、前記第１のゲノムエディターまたは前記塩基エディターに対応している前記少なくとも１つのｇＲＮＡが、ＴＲＢＣ遺伝子座、ＨＬＡ－Ａ遺伝子座、ＨＬＡ－Ｂ遺伝子座、ＣＩＩＴＡ遺伝子座、ＨＬＡ－ＤＲ遺伝子座、ＨＬＡ－ＤＱ遺伝子座、及びＨＬＡ－ＤＰ遺伝子座から選択される１つ以上のゲノム遺伝子座を標的とする、前記組成物である。

【０１８７】

実施形態１６３は、実施形態８７～１６２のいずれか１つに記載の組成物であって、前記第２のゲノムエディターまたは前記ＲＮＡ誘導型クリバーゼに対応している前記少なくとも１つのｇＲＮＡが、ＴＲＡＣ遺伝子座、ＡＡＶＳ１遺伝子座、及びＣＩＩＴＡ遺伝子座から選択される１つ以上のゲノム遺伝子座を標的とする、前記組成物である。

【０１８８】

実施形態１６４は、実施形態８７～１６３のいずれか１つに記載の組成物であって、

（ｉ）前記第１のゲノムエディターもしくは前記塩基エディターに対応している前記少なくとも１つのｇＲＮＡが、ＨＬＡ－Ａ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡと、ＣＩＩＴＡ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡとを含み、前記第２のゲノムエディターもしくは前記ＲＮＡ誘導型クリバーゼに対応している前記少なくとも１つのｇＲＮＡが、ＴＲＡＣ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡを含むか、

（ｉｉ）前記第１のゲノムエディターもしくは前記塩基エディターに対応している前記少なくとも１つのｇＲＮＡが、ＴＲＢＣ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡと、ＨＬＡ－Ａ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡと、ＣＩＩＴＡ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡとを含み、前記第２のゲノムエディターもしくは前記ＲＮＡ誘導型クリバーゼに対応している前記少なくとも１つのｇＲＮＡが、ＴＲＡＣ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡを含むか、

（ｉｉｉ）前記第１のゲノムエディターもしくは前記塩基エディターに対応している前記少なくとも１つのｇＲＮＡが、ＨＬＡ－Ａ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡと、ＨＬＡ－Ｂ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡと、ＣＩＩＴＡ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡとを含み、前記第２のゲノムエディターもしくは前記ＲＮＡ誘導型クリバーゼに対応している前

記少なくとも１つのｇＲＮＡが、ＴＲＡＣ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡを含むか、
（ｉｖ）前記第１のゲノムエディターもしくは前記塩基エディターに対応している前記少なくとも１つのｇＲＮＡが、ＴＲＢＣ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡと、ＨＬＡ－Ａ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡと、ＨＬＡ－Ｂ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡと、ＣＩＩＴＡ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡとを含み、前記第２のゲノムエディターもしくは前記ＲＮＡ誘導型クリバーゼに対応している前記少なくとも１つのｇＲＮＡが、ＴＲＡＣ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡを含むか、
（ｖ）前記第１のゲノムエディターもしくは前記塩基エディターに対応している前記少なくとも１つのｇＲＮＡが、ＨＬＡ－Ａ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡと、ＨＬＡ－ＤＲ遺伝子座、ＨＬＡ－ＤＱ遺伝子座、もしくはＨＬＡ－ＤＰ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡとを含み、前記第２のゲノムエディターもしくは前記ＲＮＡ誘導型クリバーゼに対応している前記少なくとも１つのｇＲＮＡが、ＴＲＡＣ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡを含むか、
（ｖｉ）前記第１のゲノムエディターもしくは前記塩基エディターに対応している前記少なくとも１つのｇＲＮＡが、ＴＲＢＣ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡと、ＨＬＡ－Ａ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡと、ＨＬＡ－ＤＲ遺伝子座、ＨＬＡ－ＤＱ遺伝子座、もしくはＨＬＡ－ＤＰ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡとを含み、前記第２のゲノムエディターもしくは前記ＲＮＡ誘導型クリバーゼに対応している前記少なくとも１つのｇＲＮＡが、ＴＲＡＣ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡを含むか、
（ｖｉｉ）前記第１のゲノムエディターもしくは前記塩基エディターに対応している前記少なくとも１つのｇＲＮＡが、ＨＬＡ－Ａ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡと、ＨＬＡ－Ｂ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡと、ＨＬＡ－ＤＲ遺伝子座、ＨＬＡ－ＤＱ遺伝子座、もしくはＨＬＡ－ＤＰ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡとを含み、前記第２のゲノムエディターもしくは前記ＲＮＡ誘導型クリバーゼに対応している前記少なくとも１つのｇＲＮＡが、ＴＲＡＣ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡを含むか、
（ｖｉｉｉ）前記第１のゲノムエディターもしくは前記塩基エディターに対応している前記少なくとも１つのｇＲＮＡが、ＴＲＢＣ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡと、ＨＬＡ－Ａ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡと、ＨＬＡ－Ｂ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡと、ＨＬＡ－ＤＲ遺伝子座、ＨＬＡ－ＤＱ遺伝子座、もしくはＨＬＡ－ＤＰ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡとを含み、前記第２のゲノムエディターもしくは前記ＲＮＡ誘導型クリバーゼに対応している前記少なくとも１つのｇＲＮＡが、ＴＲＡＣ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡを含むか、
（ｉｘ）前記第１のゲノムエディターもしくは前記塩基エディターに対応している前記少なくとも１つのｇＲＮＡが、ＴＲＡＣ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡと、ＴＲＢＣ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡと、ＣＩＩＴＡ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡと、ＨＬＡ－Ａ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡとを含み、前記第２のゲノムエディターもしくは前記ＲＮＡ誘導型クリバーゼに対応している前記少なくとも１つのｇＲＮＡが、ＴＲＡＣ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡを含むか、
（ｘ）前記第１のゲノムエディターもしくは前記塩基エディターに対応している前記少なくとも１つのｇＲＮＡが、ＴＲＢＣ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡと、ＨＬＡ－Ａ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡと、ＣＩＩＴＡ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡとを含み、前記第２のゲノムエディターもしくは前記ＲＮＡ誘導型クリバーゼに対応している前記少なくとも１つのｇＲＮＡが、ＡＡＶＳ１遺伝子座を標的とするｇＲＮＡを含むか、
（ｘｉ）前記第１のゲノムエディターもしくは前記塩基エディターに対応している前記少なくとも１つのｇＲＮＡが、ＴＲＢＣ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡと、ＨＬＡ－Ａ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡと、ＨＬＡ－Ｂ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡと、ＣＩＩＴＡ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡとを含み、前記第２のゲノムエディターもしくは前記ＲＮＡ誘導型クリバーゼに対応している前記少なくとも１つのｇＲＮＡが、ＡＡＶＳ１遺伝子座を標的とするｇＲＮＡを含むか、
（ｘｉｉ）前記第１のゲノムエディターもしくは前記塩基エディターに対応している

前記少なくとも１つのｇＲＮＡが、ＴＲＢＣ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡと、ＨＬＡ－Ａ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡと、ＨＬＡ－ＤＲ遺伝子座、ＨＬＡ－ＤＱ遺伝子座、もしくはＨＬＡ－ＤＰ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡとを含み、前記第２のゲノムエディターもしくは前記ＲＮＡ誘導型クリバーゼに対応している前記少なくとも１つのｇＲＮＡが、ＡＡＶＳ１遺伝子座を標的とするｇＲＮＡを含むか、または

（ｘｉｉｉ）前記第１のゲノムエディターもしくは前記塩基エディターに対応している前記少なくとも１つのｇＲＮＡが、ＴＲＢＣ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡと、ＨＬＡ－Ａ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡと、ＨＬＡ－Ｂ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡと、ＨＬＡ－ＤＲ遺伝子座、ＨＬＡ－ＤＱ遺伝子座、もしくはＨＬＡ－ＤＰ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡとを含み、前記第２のゲノムエディターもしくは前記ＲＮＡ誘導型クリバーゼに対応している前記少なくとも１つのｇＲＮＡが、ＡＡＶＳ１遺伝子座を標的とするｇＲＮＡを含む、前記組成物である。

【０１８９】

実施形態１６５は、実施形態８７～１６４のいずれか１つに記載の組成物であって、ＴＲＡＣまたはＡＡＶＳ１遺伝子座に挿入するための外来遺伝子をコードする核酸をさらに含む、前記組成物である。

【０１９０】

実施形態１６６は、実施形態１６４に記載の組成物であって、サブパート（ｉ）～（ｉｘ）のうちのいずれか１つにおいて、前記第２のゲノムエディターまたは前記ＲＮＡ誘導型クリバーゼに対応している前記少なくとも１つのｇＲＮＡが、ＡＡＶＳ１遺伝子座を標的とするさらなるｇＲＮＡを含む、前記組成物である。

【０１９１】

実施形態１６７は、実施形態１６４に記載の組成物であって、サブパート（ｘ）～（ｘｉｉｉ）のうちのいずれか１つにおいて、前記第２のゲノムエディターまたは前記ＲＮＡ誘導型クリバーゼに対応している前記少なくとも１つのｇＲＮＡが、ＴＲＡＣ遺伝子座を標的とするさらなるｇＲＮＡを含む、前記組成物である。

【０１９２】

実施形態１６８は、実施形態１、１６、１７、８７、及び１０１のいずれか１つに記載の方法または組成物であって、前記第１のゲノム編集ツール、前記第２のゲノム編集ツール、及び前記ｇＲＮＡが、（ｉ）前記第２のゲノムエディターと第１のｇＲＮＡとを含む第１の脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）、（ｉｉ）前記第１のゲノムエディターまたは前記塩基エディターを含む第２のＬＮＰ、（ｉｉｉ）ウラシルグリコシラーゼ阻害剤（ＵＧＩ）を含む第３のＬＮＰ、（ｉｖ）第２のｇＲＮＡを含む第４のＬＮＰ、（ｖ）第３のｇＲＮＡを含む第５のＬＮＰ、及び（ｖｉ）第４のｇＲＮＡを含む第６のＬＮＰにまとめて含有されている、前記方法または前記組成物である。

【０１９３】

実施形態１６９は、実施形態１、１６、１７、８７、及び１０１のいずれか１つに記載の方法または組成物であって、前記第１のゲノム編集ツール、前記第２のゲノム編集ツール、及び前記ｇＲＮＡが、（ｉ）前記第２のゲノムエディターと第１のｇＲＮＡとを含む第１の脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）、（ｉｉ）前記第１のゲノムエディターまたは前記塩基エディターを含む第２のＬＮＰ、（ｉｉｉ）ウラシルグリコシラーゼ阻害剤（ＵＧＩ）を含む第３のＬＮＰ、（ｉｖ）第２のｇＲＮＡと第３のｇＲＮＡとを含む第４のＬＮＰ、及び（ｖ）第４のｇＲＮＡを含む第５のＬＮＰにまとめて含有されている、前記方法または前記組成物である。

【０１９４】

実施形態１７０は、実施形態１、１６、１７、８７、及び１０１のいずれか１つに記載の方法または組成物であって、前記第１のゲノム編集ツール、前記第２のゲノム編集ツール、及び前記ｇＲＮＡが、（ｉ）前記第２のゲノムエディターと第１のｇＲＮＡとを含む第１の脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）、（ｉｉ）前記第１のゲノムエディターまたは前記塩基エディターを含み、かつウラシルグリコシラーゼ阻害剤（ＵＧＩ）を含む第２のＬＮＰ、（

ｉｉｉ）第２のｇＲＮＡを含む第３のＬＮＰ、（ｉｖ）第３のｇＲＮＡを含む第４のＬＮＰ、及び（ｖ）第４のｇＲＮＡを含む第５のＬＮＰにまとめて含有されている、前記方法または前記組成物である。

【０１９５】

実施形態１７１は、実施形態１、１６、１７、８７、及び１０１のいずれか１つに記載の方法または組成物であって、前記第１のゲノム編集ツール、前記第２のゲノム編集ツール、及び前記ｇＲＮＡが、（ｉ）前記第２のゲノムエディターと第１のｇＲＮＡとを含む第１の脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）、（ｉｉ）前記第１のゲノムエディターまたは前記塩基エディターを含み、かつウラシルグリコシラーゼ阻害剤（ＵＧＩ）を含む第２のＬＮＰ、（ｉｉｉ）第２のｇＲＮＡと第３のｇＲＮＡとを含む第３のＬＮＰ、及び（ｉｖ）第４のｇＲＮＡを含む第４のＬＮＰにまとめて含有されている、前記方法または前記組成物である。

【０１９６】

実施形態１７２は、実施形態１、１６、１７、８７、及び１０１のいずれか１つに記載の方法または組成物であって、前記第１のゲノム編集ツール、前記第２のゲノム編集ツール、及び前記ｇＲＮＡが、（ｉ）前記第２のゲノムエディターと第１のｇＲＮＡとを含む第１の脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）、（ｉｉ）前記第１のゲノムエディターまたは前記塩基エディターを含む第２のＬＮＰ、（ｉｉｉ）ウラシルグリコシラーゼ阻害剤（ＵＧＩ）を含む第３のＬＮＰ、（ｉｖ）第２のｇＲＮＡと、第３のｇＲＮＡと、第４のｇＲＮＡとを含む第４のＬＮＰにまとめて含有されている、前記方法または前記組成物である。

【０１９７】

実施形態１７３は、実施形態１、１６、１７、８７、及び１０１のいずれか１つに記載の方法または組成物であって、前記第１のゲノム編集ツール、前記第２のゲノム編集ツール、及び前記ｇＲＮＡが、（ｉ）前記第２のゲノムエディターと第１のｇＲＮＡとを含む第１の脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）、（ｉｉ）ウラシルグリコシラーゼ阻害剤（ＵＧＩ）を含む第２のＬＮＰ、（ｉｉｉ）前記第１のゲノムエディターまたは前記塩基エディターを含み、かつ第２のｇＲＮＡを含む第３のＬＮＰ、（ｉｖ）前記第１のゲノムエディターまたは前記塩基エディターを含み、かつ第３のｇＲＮＡを含む第４のＬＮＰ、及び（ｖ）前記第１のゲノムエディターまたは前記塩基エディターを含み、かつ第４のｇＲＮＡを含む第５のＬＮＰにまとめて含有されている、前記方法または前記組成物である。

【０１９８】

実施形態１７４は、実施形態１、１６、１７、８７、及び１０１のいずれか１つに記載の方法または組成物であって、前記第１のゲノム編集ツール、前記第２のゲノム編集ツール、及び前記ｇＲＮＡが、（ｉ）前記第２のゲノムエディターと第１のｇＲＮＡとを含む第１の脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）、（ｉｉ）ウラシルグリコシラーゼ阻害剤（ＵＧＩ）を含む第２のＬＮＰ、（ｉｉｉ）前記第１のゲノムエディターまたは前記塩基エディターを含み、かつ第２のｇＲＮＡと第３のｇＲＮＡとを含む第３のＬＮＰ、及び（ｉｖ）前記第１のゲノムエディターまたは前記塩基エディターを含み、かつ第４のｇＲＮＡを含む第４のＬＮＰにまとめて含有されている、前記方法または前記組成物である。

【０１９９】

実施形態１７５は、実施形態１６８～１７４のいずれか１つに記載の方法または組成物であって、前記第１のゲノム編集ツール、前記第２のゲノム編集ツール、及び前記ｇＲＮＡが、前記第１のＬＮＰから前記第４のＬＮＰ、前記第１のＬＮＰから前記第５のＬＮＰ、または前記第１のＬＮＰから前記第６のＬＮＰ、及び第５のｇＲＮＡを含む１つ以上の追加のＬＮＰにまとめて含有されている、前記方法または前記組成物である。

【０２００】

実施形態１７６は、実施形態１７５に記載の方法または組成物であって、前記１つ以上の追加のＬＮＰが、第６のｇＲＮＡをさらに含む、前記方法または前記組成物である。

【０２０１】

実施形態１７７は、実施形態１７６に記載の方法または組成物であって、前記１つ以上

の追加のＬＮＰが、第７のｇＲＮＡをさらに含む、前記方法または前記組成物である。
【０２０２】
実施形態１７８は、実施形態１７７に記載の方法または組成物であって、前記１つ以上の追加のＬＮＰが、第８のｇＲＮＡをさらに含む、前記方法または前記組成物である。
【０２０３】
実施形態１７９は、実施形態１７８に記載の方法または組成物であって、前記１つ以上の追加のＬＮＰが、第９のｇＲＮＡをさらに含む、前記方法または前記組成物である。
【０２０４】
実施形態１８０は、実施形態１７９に記載の方法または組成物であって、前記１つ以上の追加のＬＮＰが、第１０のｇＲＮＡをさらに含む、前記方法または前記組成物である。
【０２０５】
実施形態１８１は、実施形態１６８～１８０のいずれか１つに記載の方法または組成物であって、前記第２のゲノムエディターが、Ｓ．ｐｙｏｇｅｎｅｓ（Ｓｐｙ）Ｃａｓ９クリバーゼを含み、前記第１のゲノムエディターまたは前記塩基エディターが、Ｎ．ｍｅｎｉｎｇｉｔｉｄｉｓ（Ｎｍｅ）Ｃａｓ９ニッカーゼを含み、前記第１のｇＲＮＡが、ＴＲＡＣ遺伝子座を標的とし、前記第２のｇＲＮＡが、ＨＬＡ－Ａ遺伝子座を標的とし、前記第３のｇＲＮＡが、ＣＩＩＴＡ遺伝子座を標的とし、前記第４のｇＲＮＡが、ＨＬＡ－Ｂ遺伝子座を標的とし、前記第５のｇＲＮＡが、ＴＲＢＣ遺伝子座を標的とし、前記１つ以上の追加のｇＲＮＡが、各々ＴＲＡＣ遺伝子座、ＨＬＡ－Ａ遺伝子座、ＨＬＡ－Ｂ遺伝子座、ＣＩＩＴＡ遺伝子座、及びＴＲＢＣ遺伝子座とは異なる遺伝子座を標的とする、前記方法または前記組成物である。
【０２０６】
実施形態１８２は、実施形態１８１に記載の方法または組成物であって、前記第１のｇＲＮＡが、配列番号３７４もしくは３７８の配列、または配列番号３７４もしくは３７８と少なくとも９５％、９０％、もしくは８５％同一である配列を含み、前記第２のｇＲＮＡが、配列番号３６６もしくは３７０の配列、または配列番号３６６もしくは３７０と少なくとも９５％、９０％、もしくは８５％同一である配列を含み、前記第３のｇＲＮＡが、配列番号３４５もしくは３８４の配列、または配列番号３４５もしくは３８４と少なくとも９５％、９０％、もしくは８５％同一である配列を含み、前記第４のｇＲＮＡが、配列番号３６３の配列、または配列番号３６３と少なくとも９５％、９０％、もしくは８５％同一である配列を含む、前記方法または前記組成物である。
【０２０７】
実施形態１８３は、実施形態１～１６７のいずれか１つに記載の方法または組成物であって、前記第１のゲノム編集ツール、前記第２のゲノム編集ツール、及び前記ｇＲＮＡが、各々が異なる核酸成分を含む少なくとも２、３、４、５、６、７、８、９、または１０個の異なる脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）にまとめて含有されている、前記方法または前記組成物である。
【０２０８】
実施形態１８４は、実施形態１８３に記載の方法または組成物であって、前記第１のゲノム編集ツール、前記第２のゲノム編集ツール、及び前記ｇＲＮＡが、各々が異なる核酸成分を含む４、５、６、または７つの異なる脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）にまとめて含有されている、前記方法または前記組成物である。
【０２０９】
実施形態１８５は、実施形態１８３に記載の方法または組成物であって、前記第１のゲノム編集ツール、前記第２のゲノム編集ツール、及び前記ｇＲＮＡが、各々が異なる核酸成分を含む４つの異なるＬＮＰにまとめて含有されている、前記方法または前記組成物である。
【０２１０】
実施形態１８６は、実施形態１８３に記載の方法または組成物であって、前記第１のゲノム編集ツール、前記第２のゲノム編集ツール、及び前記ｇＲＮＡが、各々が異なる核酸

成分を含む５つの異なるＬＮＰにまとめて含有されている、前記方法または前記組成物である。

【０２１１】

実施形態１８７は、実施形態１８３に記載の方法または組成物であって、前記第１のゲノム編集ツール、前記第２のゲノム編集ツール、及び前記ｇＲＮＡが、各々が異なる核酸成分を含む６つの異なるＬＮＰにまとめて含有されている、前記方法または前記組成物である。

【０２１２】

実施形態１８８は、実施形態１８３に記載の方法または組成物であって、前記第１のゲノム編集ツール、前記第２のゲノム編集ツール、及び前記ｇＲＮＡが、各々が異なる核酸成分を含む７つの異なるＬＮＰにまとめて含有されている、前記方法または前記組成物である。

【０２１３】

実施形態１８９は、実施形態１～１６７のいずれか１つに記載の方法または組成物であって、前記第１のゲノムエディターまたは前記塩基エディターに対応している前記少なくとも１つのｇＲＮＡと、前記第２のゲノムエディターに対応している前記少なくとも１つのｇＲＮＡとが、合わせて少なくとも２つのｇＲＮＡを含み、異なるゲノム遺伝子座を標的とする前記ｇＲＮＡのうちの２つが同じ脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）に含有されている、前記方法または前記組成物である。

【０２１４】

実施形態１９０は、実施形態１～１６７及び１８９のいずれか１つに記載の方法または組成物であって、前記第１のゲノムエディターまたは前記塩基エディターに対応している前記少なくとも１つのｇＲＮＡと、前記第２のゲノムエディターに対応している前記少なくとも１つのｇＲＮＡとが、合わせて少なくとも３つのｇＲＮＡを含み、異なるゲノム遺伝子座を標的とする前記ｇＲＮＡのうちの３つが同じ脂質ナノ粒子に含有されている、前記方法または前記組成物である。

【０２１５】

実施形態１９１は、実施形態１～１６７、１８９、及び１９０のいずれか１つに記載の方法または組成物であって、前記第１のゲノムエディターまたは前記塩基エディターに対応している前記少なくとも１つのｇＲＮＡと、前記第２のゲノムエディターに対応している前記少なくとも１つのｇＲＮＡとが、合わせて少なくとも４つのｇＲＮＡを含み、異なるゲノム遺伝子座を標的とする前記ｇＲＮＡのうちの４つが同じ脂質ナノ粒子に含有されている、前記方法または前記組成物である。

【０２１６】

実施形態１９２は、実施形態１８９～１９１のいずれか１つに記載の方法または組成物であって、他のｇＲＮＡの各々が、異なるＬＮＰに含有されている、前記方法または前記組成物である。

【０２１７】

実施形態１９３は、実施形態１～１６７のいずれか１つに記載の方法または組成物であって、前記ｇＲＮＡの各々が、異なるＬＮＰに含有されている、前記方法または前記組成物である。

【０２１８】

実施形態１９４は、実施形態１～１６７のいずれか１つに記載の方法または組成物であって、前記第１のゲノムエディターまたは前記塩基エディターに対応している前記少なくとも１つのｇＲＮＡが、異なるゲノム遺伝子座を標的とする２つ以上のｇＲＮＡを含み、前記第１のゲノムエディターまたは前記塩基エディターが、前記２つ以上のｇＲＮＡのうち少なくとも１つと同じＬＮＰに含有されている、前記方法または前記組成物である。

【０２１９】

実施形態１９５は、実施形態１９４に記載の方法または組成物であって、前記第１のゲノムエディターまたは前記塩基エディターと前記ｇＲＮＡのうちの１つとが、同じＬＮＰ

に含有されている、前記方法または前記組成物である。
【０２２０】
実施形態１９６は、実施形態１９４または１９５に記載の方法または組成物であって、前記第１のゲノムエディターまたは前記塩基エディターと前記ｇＲＮＡのうちの２つとが、同じＬＮＰに含有されている、前記方法または前記組成物である。
【０２２１】
実施形態１９７は、実施形態１９４～１９６のいずれか１つに記載の方法または組成物であって、前記第１のゲノムエディターまたは前記塩基エディターと前記ｇＲＮＡのうちの３つとが、同じＬＮＰに含有されている、前記方法または前記組成物である。
【０２２２】
実施形態１９８は、実施形態１９４～１９７のいずれか１つに記載の方法または組成物であって、前記第１のゲノムエディターまたは前記塩基エディターと前記ｇＲＮＡのうちの４つとが、同じＬＮＰに含有されている、前記方法または前記組成物である。
【０２２３】
実施形態１９９は、実施形態１～１６７のいずれか１つに記載の方法または組成物であって、前記第１のゲノムエディターまたは前記塩基エディターが、前記第１のゲノムエディターまたは前記塩基エディターに対応している前記少なくとも１つのｇＲＮＡの各々とは異なるＬＮＰに含有されている、前記方法または前記組成物である。
【０２２４】
実施形態２００は、実施形態１～１６７のいずれか１つに記載の方法または組成物であって、前記第１のゲノムエディターまたは前記塩基エディターに対応している前記少なくとも１つのｇＲＮＡが、異なるゲノム遺伝子座を標的とする２つ以上のｇＲＮＡを含み、前記２つ以上のｇＲＮＡの各々が、異なるＬＮＰに含有されている、前記方法または前記組成物である。
【０２２５】
実施形態２０１は、実施形態２００に記載の方法または組成物であって、前記第１のゲノムエディターまたは前記塩基エディターに対応している前記ｇＲＮＡのうちの１つを含む前記ＬＮＰの各々が、前記第１のゲノムエディターまたは前記塩基エディターをさらに含む、前記方法または前記組成物である。
【０２２６】
実施形態２０２は、実施形態１～１６７のいずれか１つに記載の方法または組成物であって、前記第２のゲノムエディターと、前記第２のゲノムエディターに対応している前記少なくとも１つのｇＲＮＡとが、同じＬＮＰに含有されている、前記方法または前記組成物である。
【０２２７】
実施形態２０３は、実施形態２０２に記載の方法または組成物であって、前記第２のゲノムエディターが、前記ｇＲＮＡのうちの１つと同じＬＮＰに含有されている、前記方法または前記組成物である。
【０２２８】
実施形態２０４は、実施形態１～１６７のいずれか１つに記載の方法または組成物であって、前記第１のゲノム編集ツールが、ウラシルグリコシラーゼ阻害剤（ＵＧＩ）を含み、前記ＵＧＩが、前記ｇＲＮＡの各々とは異なるＬＮＰに含有されている、前記方法または前記組成物である。
【０２２９】
実施形態２０５は、実施形態１～２０４のいずれか１つに記載の方法または組成物であって、前記ＬＮＰが、異なるＬＮＰの第１の群と、異なるＬＮＰの第２の群と、任意選択で異なるＬＮＰの第３の群とを含む、前記方法または前記組成物である。
【０２３０】
実施形態２０６は、実施形態２０５に記載の方法または組成物であって、前記異なるＬＮＰの第１の群が、２、３、４、または５個のＬＮＰを含み、前記異なるＬＮＰの第２の

群が、２、３、４、または５個のＬＮＰを含み、前記異なるＬＮＰの第３の群が、存在する場合、２、３、４、または５個のＬＮＰを含む、前記方法または前記組成物である。

【０２３１】

実施形態２０７は、実施形態２０５または２０６に記載の方法または組成物であって、前記異なるＬＮＰの第１の群が、３または４つのＬＮＰを含み、前記異なるＬＮＰの第２の群が、３または４つのＬＮＰを含む、前記方法または前記組成物である。

【０２３２】

実施形態２０８は、実施形態２０５～２０７のいずれか１つに記載の方法または組成物であって、前記異なるＬＮＰの第１の群と、前記異なるＬＮＰの第２の群と、存在する場合は前記異なるＬＮＰの第３の群とが、逐次的に前記細胞に送達される、前記方法または前記組成物である。

【０２３３】

実施形態２０９は、実施形態２０５～２０８のいずれか１つに記載の方法または組成物であって、前記異なるＬＮＰの第１の群が前記細胞に送達された１、２、または３日後に、前記異なるＬＮＰの第２の群が前記細胞に送達され、前記異なるＬＮＰの第２の群が前記細胞に送達された１、２、または３日後に、存在する場合は前記異なるＬＮＰの第３の群が前記細胞に送達される、前記方法または前記組成物である。

【０２３４】

実施形態２１０は、実施形態２０５～２０９のいずれか１つに記載の方法または組成物であって、前記異なるＬＮＰの第１の群が前記細胞に送達された１日後に、前記異なるＬＮＰの第２の群が前記細胞に送達される、前記方法または前記組成物である。

【０２３５】

実施形態２１１は、実施形態２１～８６及び１０４～２１０のいずれか１つに記載の方法または組成物であって、前記ＬＮＰが、１～２５０ｎｍ、１０～２００ｎｍ、２０～１５０ｎｍ、約３５～１５０ｎｍ、５０～１５０ｎｍ、５０～１００ｎｍ、５０～１２０ｎｍ、６０～１００ｎｍ、７５～１５０ｎｍ、７５～１２０ｎｍ、または７５～１００ｎｍの直径を有する、前記方法または前記組成物である。

【０２３６】

実施形態２１２は、実施形態２１１に記載の方法または組成物であって、前記ＬＮＰが、１００ｎｍ未満の直径を有する、前記方法または前記組成物である。

【０２３７】

実施形態２１３は、実施形態２１～８６及び１０４～２１１のいずれか１つに記載の方法または組成物であって、前記ＬＮＰが、イオン化脂質を含む、前記方法または前記組成物である。

【０２３８】

実施形態２１４は、実施形態２１３に記載の方法または組成物であって、前記イオン化脂質が、生分解性イオン化脂質を含む、前記方法または前記組成物である。

【０２３９】

実施形態２１５は、実施形態２１３または２１４に記載の方法または組成物であって、前記イオン化脂質が、約５．１～約７．４、例えば、約５．５～約６．６、約５．６～約６．４、約５．８～約６．２、または約５．８～約６．５の範囲のｐＫａの範囲のＰＫ値を有する、前記方法または前記組成物である。

【０２４０】

実施形態２１６は、実施形態２１３～２１５のいずれか１つに記載の方法または組成物であって、前記イオン化脂質が、アミン脂質を含む、前記方法または前記組成物である。

【０２４１】

実施形態２１７は、実施形態２１６に記載の方法または組成物であって、前記アミン脂質が、リピドＡもしくはそのアセタール類似体、またはリピドＤである、前記方法または前記組成物である。

【０２４２】

実施形態２１８は、実施形態２１～８６及び１０４～２１７のいずれか１つに記載の方法または組成物であって、前記ＬＮＰが、ヘルパー脂質を含む、前記方法または前記組成物である。

【０２４３】

実施形態２１９は、実施形態２１～８６及び１０４～２１８のいずれか１つに記載の方法または組成物であって、前記ＬＮＰのＮ／Ｐ比が、約６である、前記方法または前記組成物である。

【０２４４】

実施形態２２０は、実施形態２１～８６及び１０４～２１９のいずれか１つに記載の方法または組成物であって、前記ＬＮＰが、アミン脂質と、ヘルパー脂質と、ＰＥＧ脂質とを含む、前記方法または前記組成物である。

【０２４５】

実施形態２２１は、実施形態２１～８６及び１０４～２２０のいずれか１つに記載の方法または組成物であって、前記ＬＮＰが、アミン脂質と、ヘルパー脂質と、中性脂質と、ＰＥＧ脂質とを含む、前記方法または前記組成物である。

【０２４６】

実施形態２２２は、実施形態２１～８６及び１０４～２２１のいずれか１つに記載の方法または組成物であって、前記ＬＮＰが、脂質成分を含み、前記脂質成分が、約５０～６０モル％のリピドＡなどのアミン脂質と、約８～１０モル％の中性脂質と、約２．５～４モル％のステルス脂質（例えば、ＰＥＧ脂質）とを含み、前記脂質成分の残りが、ヘルパー脂質であり、脂質ＬＮＰのＮ／Ｐ比が、約３～７である、前記方法または前記組成物である。

【０２４７】

実施形態２２３は、実施形態２１～８６及び１０４～２２２のいずれか１つに記載の方法または組成物であって、前記ＬＮＰが、脂質成分を含み、前記脂質成分が、約２５～４５モル％のリピドＡなどのアミン脂質と、約１０～３０モル％の中性脂質と、約２５～６５モル％のヘルパー脂質と、約１．５～３．５モル％のステルス脂質（例えば、ＰＥＧ脂質）とを含み、前記ＬＮＰの前記Ｎ／Ｐ比が、約３～７である、前記方法または前記組成物である。

【０２４８】

実施形態２２４は、実施形態２２３に記載の方法または組成物であって、前記アミン脂質の量が、前記脂質成分の約２９～３８モル％、前記脂質成分の約３０～４３モル％、または前記脂質成分の約２５～３４モル％、任意選択で前記脂質成分の約３３モル％、約３５モル％、または前記脂質成分の約３８モル％である、前記方法または前記組成物である。

【０２４９】

実施形態２２５は、２２３または２２４に記載の方法または組成物であって、前記中性脂質の量が、前記脂質成分の約１１～２０モル％、任意選択で前記脂質成分の約１５モル％である、前記方法または前記組成物である。

【０２５０】

実施形態２２６は、実施形態２２３～２２５のいずれか１つに記載の方法または組成物であって、前記ヘルパー脂質の量が、前記脂質成分の約４３～６５モル％、または前記脂質成分の約４３～５５モル％、任意選択で前記脂質成分の約４７．５モル％、または前記脂質成分の約４９モル％である、前記方法または前記組成物である。

【０２５１】

実施形態２２７は、実施形態２２３～２２６のいずれか１つに記載の方法または組成物であって、前記ＰＥＧ脂質の量が、前記脂質成分の約２．０～３．５モル％、前記脂質成分の約２．３～３．５モル％、または前記脂質成分の約２．３～２．７モル％、任意選択で前記脂質成分の約２．５モル％、または前記脂質成分の約２．７モル％である、前記方法または前記組成物である。

【０２５２】
実施形態２２８は、実施形態２２３～２３７のいずれか１つに記載の方法または組成物であって、
ａ．前記アミン脂質の量が、前記脂質成分の約２９～４４モル％であり、前記中性脂質の量が、前記脂質成分の約１１～２８モル％であり、前記ヘルパー脂質の量が、前記脂質成分の約２８～５５モル％であり、前記ＰＥＧ脂質の量が、前記脂質成分の約２．３～３．５モル％であるか
ｂ．前記アミン脂質の量が、前記脂質成分の約２９～３８モル％であり、前記中性脂質の量が、前記脂質成分の約１１～２０モル％であり、前記ヘルパー脂質の量が、前記脂質成分の約４３～５５モル％であり、前記ＰＥＧ脂質の量が、前記脂質成分の約２．３～２．７モル％であるか、
ｃ．前記アミン脂質の量が、前記脂質成分の約２５～３４モル％であり、前記中性脂質の量が、前記脂質成分の約１０～２０モル％であり、前記ヘルパー脂質の量が、前記脂質成分の約４５～６５モル％であり、前記ＰＥＧ脂質の量が、前記脂質成分の約２．５～３．５モル％であるか、または
ｄ．前記アミン脂質の量が、前記脂質成分の約３０～４３モル％であり、前記中性脂質の量が、前記脂質成分の約１０～１７モル％であり、前記ヘルパー脂質の量が、前記脂質成分の約４３．５～５６モル％であり、前記ＰＥＧ脂質の量が、前記脂質成分の約１．５～３モル％である、前記方法または前記組成物である。
【０２５３】
実施形態２２９は、実施形態２１～８６及び１０４～２２８のいずれか１つに記載の方法または組成物であって、前記ＬＮＰが、脂質成分を含み、前記脂質成分が、約２５～５０モル％のリピドＤなどのアミン脂質と、約７～２５モル％の中性脂質と、約３９～６５モル％のヘルパー脂質と、約０．５～１．８モル％のステルス脂質（例えば、ＰＥＧ脂質）とを含み、前記ＬＮＰの前記Ｎ／Ｐ比が、約３～７である、前記方法または前記組成物である。
【０２５４】
実施形態２３０は、実施形態２２９に記載の方法または組成物であって、前記アミン脂質の量が、前記脂質成分の約３０～４５モル％、または前記脂質成分の約３０～４０モル％、任意選択で前記脂質成分の約３０モル％、４０モル％、または５０モル％である、前記方法または前記組成物である。
【０２５５】
実施形態２３１は、実施形態２２９または２３０に記載の方法または組成物であって、前記中性脂質の量が、前記脂質成分の約１０～２０モル％、または前記脂質成分の約１０～１５モル％、任意選択で前記脂質成分の約１０モル％または１５モル％である、前記方法または前記組成物である。
【０２５６】
実施形態２３２は、実施形態２２９～２３１のいずれか１つに記載の方法または組成物であって、前記ヘルパー脂質の量が、前記脂質成分の約５０～６０モル％、前記脂質成分の約３９～５９モル％、または前記脂質成分の約４３．５～５９モル％、任意選択で前記脂質成分の約５９モル％、前記脂質成分の約４３．５モル％、または前記脂質成分の約３９モル％である、前記方法または前記組成物である。
【０２５７】
実施形態２３３は、実施形態２２９～２３２のいずれか１つに記載の方法または組成物であって、前記ＰＥＧ脂質の量が、前記脂質成分の約０．９～１．６モル％、または前記脂質成分の約１～１．５モル％、任意選択で前記脂質成分の約１モル％、または前記脂質成分の約１．５モル％である、前記方法または前記組成物である。
【０２５８】
実施形態２３４は、実施形態２２９～２３３のいずれか１つに記載の方法または組成物であって、

ａ．前記イオン化脂質の量が、前記脂質成分の約２７～４０モル％であり、前記中性脂質の量が、前記脂質成分の約１０～２０モル％であり、前記ヘルパー脂質の量が、前記脂質成分の約５０～６０モル％であり、前記ＰＥＧ脂質の量が、前記脂質成分の約０．９～１．６モル％であるか、

ｂ．前記イオン化脂質の量が、前記脂質成分の約３０～４５モル％であり、前記中性脂質の量が、前記脂質成分の約１０～１５モル％であり、前記ヘルパー脂質の量が、前記脂質成分の約３９～５９モル％であり、前記ＰＥＧ脂質の量が、前記脂質成分の約１～１．５モル％であるか、

ｃ．前記イオン化脂質の量が、前記脂質成分の約３０モル％であり、前記中性脂質の量が、前記脂質成分の約１０モル％であり、前記ヘルパー脂質の量が、前記脂質成分の約５９モル％であり、前記ＰＥＧ脂質の量が、前記脂質成分の約１モル％であるか、

ｄ．前記イオン化脂質の量が、前記脂質成分の約４０モル％であり、前記中性脂質の量が、前記脂質成分の約１５モル％であり、前記ヘルパー脂質の量が、前記脂質成分の約４３．５モル％であり、前記ＰＥＧ脂質の量が、前記脂質成分の約１．５モル％であるか、または

ｅ．前記イオン化脂質の量が、前記脂質成分の約５０モル％であり、前記中性脂質の量が、前記脂質成分の約１０モル％であり、前記ヘルパー脂質の量が、前記脂質成分の約３９モル％であり、前記ＰＥＧ脂質の量が、前記脂質成分の約１モル％である、前記方法または前記組成物である。

【０２５９】

実施形態２３５は、実施形態２１６～２３４のいずれか１つに記載の方法または組成物であって、前記アミン脂質が、リピドＡである、前記方法または前記組成物である。

【０２６０】

実施形態２３６は、実施形態２１６～２３４のいずれか１つに記載の方法または組成物であって、前記アミン脂質が、リピドＤである、前記方法または前記組成物である。

【０２６１】

実施形態２３７は、実施形態２２１～２３６のいずれか１つに記載の方法または組成物であって、前記中性脂質が、ＤＳＰＣである、前記方法または前記組成物である。

【０２６２】

実施形態２３８は、実施形態２２２～２３７のいずれか１つに記載の方法または組成物であって、前記ステルス脂質が、ＰＥＧ－ジミリストイルグリセロール（ＰＥＧ－ＤＭＧ）である、前記方法または前記組成物である。

【０２６３】

実施形態２３９は、実施形態２１８～２３８のいずれか１つに記載の方法または組成物であって、前記ヘルパー脂質が、コレステロールである、前記方法または前記組成物である。

【０２６４】

実施形態２４０は、実施形態２１～８６及び１０４～２３９のいずれか１つに記載の方法または組成物であって、前記ＬＮＰを、前記細胞と接触させる前に血清因子で前処理し、任意選択で前記血清因子が、霊長類の血清因子、任意選択でヒト血清因子である、前記方法または前記組成物である。

【０２６５】

実施形態２４１は、実施形態２１～８６及び１０４～２４０のいずれか１つに記載の方法または組成物であって、前記ＬＮＰを、前記細胞と接触させる前にヒト血清で前処理する、前記方法または前記組成物である。

【０２６６】

実施形態２４２は、実施形態２１～８６及び１０４～２４１のいずれか１つに記載の方法または組成物であって、前記ＬＮＰを、前記細胞と接触させる前にＡｐｏＥで前処理し、任意選択で前記ＡｐｏＥが、ヒトＡｐｏＥである、前記方法または前記組成物である。

【０２６７】

実施形態２４３は、実施形態２１～８６及び１０４～２４２のいずれか１つに記載の方法または組成物であって、前記ＬＮＰを、前記細胞と接触させる前に組換えＡｐｏＥ３またはＡｐｏＥ４で前処理し、任意選択で前記ＡｐｏＥ３またはＡｐｏＥ４が、ヒトＡｐｏＥ３またはＡｐｏＥ４である、前記方法または前記組成物である。

【０２６８】

実施形態２４４は、実施形態１～２４３のいずれか１つに記載の方法または組成物によりインビトロで処理されている、細胞である。

【０２６９】

実施形態２４５は、実施形態１～２４３のいずれか１つに記載の方法または組成物によりインビボで処理されている、細胞である。

【０２７０】

実施形態２４６は、実施形態２４４または２４５に記載の細胞であって、ヒト細胞である、前記細胞である。

【０２７１】

実施形態２４７は、実施形態２４４～２４６のいずれか１つに記載の細胞であって、間葉系幹細胞、造血幹細胞（ＨＳＣ）、単核球、内皮前駆細胞（ＥＰＣ）、神経幹細胞（ＮＳＣ）、角膜輪部幹細胞（ＬＳＣ）、組織特異的初代細胞またはそれに由来する細胞（ＴＳＣ）、誘導多能性幹細胞（ｉＰＳＣ）、眼幹細胞、多能性幹細胞（ＰＳＣ）、胚性幹細胞（ＥＳＣ）、及び臓器または組織移植用の細胞、ならびに任意選択でＡＣＴ療法に使用するための細胞から選択される、前記細胞である。

【０２７２】

実施形態２４８は、実施形態２４４～２４７のいずれか１つに記載の細胞であって、免疫細胞である、前記細胞である。

【０２７３】

実施形態２４９は、実施形態２４８に記載の細胞であって、前記免疫細胞が、リンパ球（例えば、Ｔ細胞、Ｂ細胞、ナチュラルキラー細胞（「ＮＫ細胞」、及びＮＫＴ細胞、またはｉＮＫＴ細胞））、単球、マクロファージ、肥満細胞、樹状細胞、顆粒球（例えば、好中球、好酸球、及び好塩基球）、初代免疫細胞、ＣＤ３＋細胞、ＣＤ４＋細胞、ＣＤ８＋Ｔ細胞、制御性Ｔ細胞（Ｔｒｅｇ）、Ｂ細胞、ならびに樹状細胞（ＤＣ）から選択される、前記細胞である。

【０２７４】

実施形態２５０は、実施形態２４８に記載の細胞であって、前記免疫細胞が、末梢血単核球（ＰＢＭＣ）、リンパ球、Ｔ細胞、任意選択でＣＤ４＋細胞、ＣＤ８＋細胞、メモリーＴ細胞、ナイーブＴ細胞、幹細胞メモリーＴ細胞、またはＢ細胞、任意選択でメモリーＢ細胞、ナイーブＢ細胞、及び初代細胞から選択される、前記細胞である。

【０２７５】

実施形態２５１は、実施形態２５０に記載の細胞であって、Ｔ細胞である、前記細胞である。

【０２７６】

実施形態２５２は、実施形態２５１に記載の細胞であって、前記Ｔ細胞が、腫瘍浸潤リンパ球（ＴＩＬ）、アルファ－ベータＴＣＲを発現するＴ細胞、ガンマ－デルタＴＣＲを発現するＴ細胞、制御性Ｔ細胞（Ｔｒｅｇ）、メモリーＴ細胞、及び初期幹細胞メモリーＴ細胞（Ｔｓｃｍ、ＣＤ２７＋／ＣＤ４５＋）から選択される、前記細胞である。

【０２７７】

実施形態２５３は、実施形態２４４～２５２のいずれか１つに記載の細胞であって、編集前にヒトドナーＰＢＭＣまたはｌｅｕｋｏｐａｋから単離される、前記細胞である。

【０２７８】

実施形態２５４は、実施形態２４４～２５３のいずれか１つに記載の細胞であって、編集前に前駆細胞から誘導される、前記細胞である。

【０２７９】

実施形態２５５は、実施形態２４４～２５４のいずれか１つに記載の細胞を含む、細胞の集団である。

【０２８０】

実施形態２５６は、実施形態２５５に記載の細胞の集団であって、前記集団が、編集されたＴ細胞を含み、前記集団の前記細胞の少なくとも３０％、４０％、５０％、５５％、６０％、６５％が、メモリー表現型（ＣＤ２７＋、ＣＤ４５ＲＡ＋）を有する、前記細胞の集団である。

【０２８１】

実施形態２５７は、実施形態２５５または２５６に記載の細胞の集団であって、前記細胞が、非活性化免疫細胞である、前記細胞の集団である。

【０２８２】

実施形態２５８は、実施形態２５５～２５７のいずれか１つに記載の細胞の集団であって、前記細胞が、活性化免疫細胞である、前記細胞の集団である。

【０２８３】

実施形態２５９は、実施形態２５５～２５８のいずれか１つに記載の細胞の集団であって、前記細胞が、Ｔ細胞であり、かつ前記細胞が、編集後に再刺激に対して応答性を示す、前記細胞の集団である。

【０２８４】

実施形態２６０は、実施形態２５５～２５９のいずれか１つに記載の細胞の集団であって、前記細胞をエクスビボで培養するか、拡大増殖させるか、または増殖させる、前記細胞の集団である。

【０２８５】

実施形態２６１は、がんの治療で使用するための、実施形態８７～２６０のいずれか１つに記載の細胞、細胞の集団、または組成物である。

【０２８６】

実施形態２６２は、がんを治療するための薬剤の調製のための、実施形態８７～２６１のいずれか一つに記載の細胞、細胞の集団、または組成物の使用である。

【０２８７】

実施形態２６３は、少なくとも３つのゲノム遺伝子座における少なくとも３つの塩基編集と、少なくとも１つの外来遺伝子とを含む操作された細胞である。

実施形態２６４は、組成物であって、

ａ．ｉ）配列番号２５１～２６４、ｉｉ）配列番号２５１～２６４から選択される配列の少なくとも１７、１８、１９、もしくは２０個の連続するヌクレオチド、ｉｉｉ）配列番号２５１～２６４から選択される配列と少なくとも９５％、９０％、もしくは８５％同一であるガイド配列、ｉｖ）表５に列挙されるゲノム座標±１０ヌクレオチドにおける１０個の連続するヌクレオチドを含む配列、ｖ）（ｉｖ）の配列の少なくとも１７、１８、１９、もしくは２０個の連続するヌクレオチド、またはｖｉ）（ｖ）から選択される配列と少なくとも９５％、９０％、もしくは８５％同一であるガイド配列、から選択されるガイド配列を含むｇＲＮＡか、あるいは

ｂ．（ａ．）のｇＲＮＡをコードする核酸を含む、前記組成物である。

【０２８８】

実施形態２６５は、ＡＡＶＳ１遺伝子内のＤＮＡ配列を改変する方法であって、

ａ．ｉ）配列番号２５１～２６４、ｉｉ）配列番号２５１～２６４から選択される配列の少なくとも１７、１８、１９、もしくは２０個の連続するヌクレオチド、ｉｉｉ）配列番号２５１～２６４から選択される配列と少なくとも９５％、９０％、もしくは８５％同一であるガイド配列、ｉｖ）表５に列挙されるゲノム座標±１０ヌクレオチドにおける１０個の連続するヌクレオチドを含む配列、ｖ）（ｉｖ）の配列の少なくとも１７、１８、１９、もしくは２０個の連続するヌクレオチド、またはｖｉ）（ｖ）から選択される配列と少なくとも９５％、９０％、もしくは８５％同一であるガイド配列、から選択されるガイド配列を含むｇＲＮＡか、あるいは

ｂ．（ａ．）のｇＲＮＡをコードする核酸を細胞に送達することを含む、前記方法である。

【０２８９】

実施形態２６６は、免疫療法の方法であって、操作された細胞を含む組成物を対象に投与することを含み、

前記細胞が、ＡＡＶＳ１遺伝子にゲノム修飾を含み、遺伝子修飾が、ｃｈｒ１９：５５１１５６９５～５５１１５７１５、ｃｈｒ１９：５５１１５５８８～５５１１５６０８、ｃｈｒ１９：５５１１５６１６～５５１１５６３６、ｃｈｒ１９：５５１１５６２３～５５１１５６４３、ｃｈｒ１９：５５１１５６３７～５５１１５６５７、ｃｈｒ１９：５５１１５６９１～５５１１５７１１、ｃｈｒ１９：５５１１５７５５～５５１１５７７５、ｃｈｒ１９：５５１１５８２３～５５１１５８４３、ｃｈｒ１９：５５１１５８３４～５５１１５８５４、ｃｈｒ１９：５５１１５８３５～５５１１５８５５、ｃｈｒ１９：５５１１５８３６～５５１１５８５６、ｃｈｒ１９：５５１１５８５０～５５１１５８７０、ｃｈｒ１９：５５１１５９５１～５５１１５９７１、及びｃｈｒ１９：５５１１５９４９～５５１１５９６９から選択されるゲノム座標内の挿入を含む；あるいは

前記細胞が、

ａ．ｉ）配列番号２５１～２６４、ｉｉ）配列番号２５１～２６４から選択される配列の少なくとも１７、１８、１９、もしくは２０個の連続するヌクレオチド、ｉｉｉ）配列番号２５１～２６４から選択される配列と少なくとも９５％、９０％、もしくは８５％同一であるガイド配列、ｉｖ）表５に列挙されるゲノム座標±１０ヌクレオチドにおける１０個の連続するヌクレオチドを含む配列、ｖ）（ｉｖ）の配列の少なくとも１７、１８、１９、もしくは２０個の連続するヌクレオチド、またはｖｉ）（ｖ）から選択される配列と少なくとも９５％、９０％、もしくは８５％同一であるガイド配列、から選択されるガイド配列を含むｇＲＮＡか、または

ｂ．（ａ．）のｇＲＮＡをコードする核酸を前記細胞に送達することによって操作される、前記方法である。

【０２９０】

実施形態２６７は、ＡＡＶＳ１遺伝子に遺伝子修飾を含む操作された細胞であって、前記遺伝子修飾が、ｃｈｒ１９：５５１１５６９５～５５１１５７１５、ｃｈｒ１９：５５１１５５８８～５５１１５６０８、ｃｈｒ１９：５５１１５６１６～５５１１５６３６、ｃｈｒ１９：５５１１５６２３～５５１１５６４３、ｃｈｒ１９：５５１１５６３７～５５１１５６５７、ｃｈｒ１９：５５１１５６９１～５５１１５７１１、ｃｈｒ１９：５５１１５７５５～５５１１５７７５、ｃｈｒ１９：５５１１５８２３～５５１１５８４３、ｃｈｒ１９：５５１１５８３４～５５１１５８５４、ｃｈｒ１９：５５１１５８３５～５５１１５８５５、ｃｈｒ１９：５５１１５８３６～５５１１５８５６、ｃｈｒ１９：５５１１５８５０～５５１１５８７０、ｃｈｒ１９：５５１１５９５１～５５１１５９７１、及びｃｈｒ１９：５５１１５９４９～５５１１５９６９から選択されるゲノム座標内の挿入を含む、前記操作された細胞である。

【０２９１】

実施形態２６８は、実施形態１、１６、１７、８７、及び１０１のいずれか１つに記載の方法または組成物であって、前記第１のゲノム編集ツール、前記第２のゲノム編集ツール、及び前記ｇＲＮＡが、

（ａ）

（ｉ）ウラシルグリコシラーゼ阻害剤（ＵＧＩ）を含む第１の脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）、（ｉｉ）前記第１のゲノムエディターまたは前記塩基エディターを含み、かつ第２のｇＲＮＡを含む第２のＬＮＰ、（ｉｉｉ）前記第１のゲノムエディターまたは前記塩基エディターを含み、かつ第３のｇＲＮＡを含む第３のＬＮＰ、及び（ｉｖ）前記第１のゲノムエディターまたは前記塩基エディターを含み、かつ第４のｇＲＮＡを含む第４のＬＮＰ、及び

（ｂ）

（ｉ）ウラシルグリコシラーゼ阻害剤（ＵＧＩ）を含む第５のＬＮＰ、（ｉｉ）前記第２のゲノムエディターと第１のｇＲＮＡとを含む第６のＬＮＰ、（ｉｉｉ）第１のｇＲＮＡの編集部位に挿入するための外来遺伝子をコードする核酸、（ｉｖ）任意選択で、前記第１のゲノムエディターまたは前記塩基エディターを含み、かつ第５のｇＲＮＡを含む第７のＬＮＰ、（ｖ）任意選択で、前記第１のゲノムエディターまたは前記塩基エディターを含み、かつ第６のｇＲＮＡを含む第８のＬＮＰ、（ｖｉ）任意選択で、前記第１のゲノムエディターまたは前記塩基エディターを含み、かつ第７のｇＲＮＡを含む第９のＬＮＰにまとめて含有されている、前記方法または前記組成物である。

【０２９２】

Ｉ．定義

特に明記されない限り、本明細書に使用される以下の用語及び語句は、以下の意味を有することが意図される。

【０２９３】

「ポリヌクレオチド」及び「核酸」は、本明細書では、従来的なＲＮＡ、ＤＮＡ、混合ＲＮＡ－ＤＮＡ、及びそれらの類似体であるポリマーを含む、骨格に沿ってともに連結している窒素含有複素環の塩基または塩基類似体を有するヌクレオシドまたはヌクレオシド類似体を含む多量体化合物を指すために使用される。核酸「骨格」は、糖ホスホジエステル連結、ペプチド－核酸結合（「ペプチド核酸」またはＰＮＡ、ＰＣＴ第ＷＯ９５／３２３０５号）、ホスホロチオエート連結、メチルホスホネート連結、またはそれらの組み合わせのうちの１つ以上を含む、様々な連結から構成され得る。核酸の糖部分は、リボース、デオキシリボース、または置換、例えば、２’メトキシ、２’ハライド、もしくは２’－Ｏ－（２－メトキシエチル）（２’－Ｏ－ｍｏｅ）置換を有する類似化合物であり得る。窒素系塩基は、従来の塩基（Ａ、Ｇ、Ｃ、Ｔ、Ｕ）、それらの類似体（例えば、５－メトキシウリジン、シュードウリジン、もしくはＮ１－メチルシュードウリジンなどの修飾ウリジン）、イノシン、プリンまたはピリミジンの誘導体（例えば、$Ｎ^{4}$－メチルデオキシグアノシン、デアザ－もしくはアザ－プリン、デアザ－もしくはアザ－ピリミジン、５位もしくは６位に置換基を有するピリミジン塩基（例えば、５－メチルシトシン）、２位、６位、または８位に置換基を有するプリン塩基、２－アミノ－６－メチルアミノプリン、$Ｏ^{6}$－メチルグアニン、４－チオ－ピリミジン、４－アミノ－ピリミジン、４－ジメチルヒドラジン－ピリミジン、及び$Ｏ^{4}$－アルキル－ピリミジン、米国特許第５，３７８，８２５号及びＰＣＴ第ＷＯ９３／１３１２１号）であり得る。一般的な考察については、Ｔｈｅ Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ｏｆ ｔｈｅ Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ ５－３６、Ａｄａｍｓ ｅｔ ａｌ．，ｅｄ．，１１^{ｔｈ} ｅｄ．，１９９２を参照のこと）。核酸は、骨格がポリマーの位置（複数可）に窒素系塩基を含まない１つ以上の「脱塩基」残基を含み得る（米国特許第５，５８５，４８１号）。核酸は、従来のＲＮＡもしくはＤＮＡ糖、塩基及び連結のみを含んでいてもよく、または従来の構成要素及び置換の両方（例えば、２’メトキシ連結を有する従来の塩基、または従来の塩基及び１つ以上の塩基類似体の両方を含有するポリマー）を含むことができる。核酸は、ＲＮＡ模倣糖構造にロックされた二環式フラノース単位を有し、相補的なＲＮＡ及びＤＮＡ配列に対するハイブリダイゼーション親和性を向上させる、１つ以上のＬＮＡヌクレオチドモノマーを含有する類似体である「ロックド核酸」（ＬＮＡ）を含む（Ｖｅｓｔｅｒ ａｎｄ Ｗｅｎｇｅｌ，２００４，Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ４３（４２）：１３２３３－４１）。核酸は、「ロックされていない核酸」を含み、これにより熱力学的安定性の調節が可能となり、またヌクレアーゼ安定性がもたらされる。ＲＮＡとＤＮＡは、異なる糖部分を有し、ＲＮＡには、ウラシルまたはその類似体が存在し、ＤＮＡには、チミンまたはその類似体が存在することによって、異なることができる。

【０２９４】

本明細書で使用される場合、「ポリペプチド」は、三次元構造をとることができるアミノ酸残基を含む多量体化合物を指す。ポリペプチドには、酵素、酵素前駆体タンパク質、制御タンパク質、構造タンパク質、受容体、核酸結合タンパク質、抗体などが含まれるが

、これらに限定されない。ポリペプチドには、翻訳後修飾、非天然アミノ酸、補欠分子族などが含まれ得るが、必ずしもこれらが含まれるというわけではない。

【０２９５】

本明細書で使用される場合、「リボ核タンパク質」（ＲＮＰ）または「ＲＮＰ複合体」は、Ｃａｓヌクレアーゼ、例えば、Ｃａｓクリバーゼ、Ｃａｓニッカーゼまたはｄ Ｃａｓ ＤＮＡ結合剤（例えばＣａｓ９）などのＲＮＡ誘導型ＤＮＡ結合剤と一緒になったガイドＲＮＡを指す。いくつかの実施形態では、ガイドＲＮＡは、Ｃａｓ９などのＲＮＡ誘導型ＤＮＡ結合剤を標的配列に誘導し、ガイドＲＮＡが、標的配列とハイブリダイズし、薬剤が、標的配列に結合し、薬剤がクリバーゼまたはニッカーゼである場合には、結合の後に、切断またはニッキングを行うことができる。

【０２９６】

本明細書で使用される場合、「ＲＮＡ誘導型ＤＮＡ結合剤」は、ＲＮＡ及びＤＮＡ結合活性を有するポリペプチドもしくはポリペプチドの複合体、またはそのような複合体のＤＮＡ結合サブユニットを意味し、ＤＮＡ結合活性は、配列特異的であり、ＰＡＭの存在及びガイドＲＮＡの配列に依存する。例示的なＲＮＡ誘導型ＤＮＡ結合剤としては、Ｃａｓクリバーゼ／Ｃａｓニッカーゼ、及びそれらの不活化形態（「ｄＣａｓ　ＤＮＡ結合剤」）が挙げられる。本明細書で使用される場合、「Ｃａｓヌクレアーゼ」（「Ｃａｓタンパク質」ともいう）には、Ｃａｓクリバーゼ、Ｃａｓニッカーゼ及びｄＣａｓ　ＤＮＡ結合剤が含まれる。Ｃａｓクリバーゼ／Ｃａｓニッカーゼ及びｄＣａｓ　ＤＮＡ結合剤は、タイプＩＩＩ　ＣＲＩＳＰＲシステムのＣｓｍ複合体またはＣｍｒ複合体、それらのＣａｓ１０サブユニット、Ｃｓｍ１サブユニットまたはＣｍｒ２サブユニット、タイプＩ　ＣＲＩＳＰＲシステムのＣａｓｃａｄｅ複合体、そのＣａｓ３サブユニット、及びクラス２　Ｃａｓヌクレアーゼを含む。本明細書で使用される場合、「クラス２　Ｃａｓヌクレアーゼ」は、ＲＮＡ誘導型ＤＮＡ結合活性を有する一本鎖ポリペプチドである。クラス２　Ｃａｓヌクレアーゼとしては、ＲＮＡ誘導型ＤＮＡクリバーゼ活性またはＤＮＡニッカーゼ活性をさらに有する、クラス２　Ｃａｓクリバーゼ／Ｃａｓニッカーゼ（例えば、Ｈ８４０Ａバリアント、Ｄ１０ＡバリアントまたはＮ８６３Ａバリアント）と、クリバーゼ活性／ニッカーゼ活性が不活化されている、クラス２　ｄＣａｓ　ＤＮＡ結合剤が挙げられる。クラス２　Ｃａｓヌクレアーゼとしては、例えば、Ｃａｓ９、Ｃｐｆ１、Ｃ２ｃ１、Ｃ２ｃ２、Ｃ２ｃ３、ＨＦ　Ｃａｓ９（例えば、Ｎ４９７Ａバリアント、Ｒ６６１Ａバリアント、Ｑ６９５Ａバリアント、Ｑ９２６Ａバリアント）、ＨｙｐａＣａｓ９（例えば、Ｎ６９２Ａバリアント、Ｍ６９４Ａバリアント、Ｑ６９５Ａバリアント、Ｈ６９８Ａバリアント）、ｅＳＰＣａｓ９（１．０）（例えば、Ｋ８１０Ａバリアント、Ｋ１００３Ａバリアント、Ｒ１０６０Ａバリアント）、及びｅＳＰＣａｓ９（１．１）（例えば、Ｋ８４８Ａバリアント、Ｋ１００３Ａバリアント、Ｒ１０６０Ａバリアント）というタンパク質、ならびにそれらの修飾体が挙げられる。Ｃｐｆ１タンパク質、Ｚｅｔｓｃｈｅ　ｅｔ　ａｌ．，Ｃｅｌｌ，１６３：１－１３（２０１５）は、Ｃａｓ９と相同であり、ＲｕｖＣ様ヌクレアーゼドメインを含む。ＺｅｔｓｃｈｅのＣｐｆ１配列は、その全体が参照により組み込まれる。例えば、Ｚｅｔｓｃｈｅの文献の表Ｓ１及びＳ３を参照のこと。例えば、Ｍａｋａｒｏｖａ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎａｔ　Ｒｅｖ　Ｍｉｃｒｏｂｉｏｌ，１３（１１）：７２２－３６（２０１５）、Ｓｈｍａｋｏｖ　ｅｔ　ａｌ．，Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｃｅｌｌ，６０：３８５－３９７（２０１５）を参照のこと。

【０２９７】

本明細書で使用される場合、「ゲノムエディター」または「エディター」という用語は、核酸配列（例えば、ＤＮＡまたはＲＮＡ）内に修飾を行うことができるポリペプチドを含む物質を指す。いくつかの実施形態では、エディターは、Ｃａｓ９クリバーゼなどのクリバーゼである。いくつかの実施形態では、エディターは、核酸内の塩基を脱アミノ化することができ、塩基エディターと呼ぶ場合がある。いくつかの実施形態では、エディターは、ＤＮＡ分子内の塩基を脱アミノ化できる。いくつかの実施形態では、エディターは、ＤＮＡにおけるシトシン（Ｃ）を脱アミノ化できる。いくつかの実施形態では、エディタ

ーは、シチジンデアミナーゼに融合したＲＮＡ誘導型ニッカーゼを含む融合タンパク質である。いくつかの実施形態では、エディターは、ＲＮＡ誘導型ニッカーゼ及びシチジンデアミナーゼドメインの組み合わせである。いくつかの実施形態では、エディターは、デアミナーゼＡＰＯＢＥＣ３Ａ（Ａ３Ａ）に融合したＲＮＡ誘導型ニッカーゼを含む融合タンパク質である。いくつかの実施形態では、エディターは、デアミナーゼＡＰＯＢＥＣ３Ａ（Ａ３Ａ）に融合したＣａｓ９ニッカーゼを含む。いくつかの実施形態では、エディターは、シチジンデアミナーゼドメインに融合した酵素的に不活性なＲＮＡ誘導型ＤＮＡ結合タンパク質を含む融合タンパク質である。いくつかの実施形態では、エディターは、ＤＮＡポリメラーゼに融合したニッカーゼである。

【０２９８】

本明細書で使用される場合、「ゲノム編集ツール」という用語は、ゲノムエディターと、このゲノムエディターのヌクレアーゼまたはニッカーゼ成分に対応している少なくとも１つのガイドＲＮＡとを含む物質を指す。

【０２９９】

ゲノムエディターは、例えば、ＣからＴ塩基エディターを含んでもよく、ウラシルグリコシラーゼ阻害剤（ＵＧＩ）を含んでいても含んでいなくてもよい。ゲノムエディターは、例えば、シチジンデアミナーゼと、ＲＮＡ誘導型ニッカーゼと、ＵＧＩとを含んでもよく、シチジンデアミナーゼと、ＲＮＡ誘導型ニッカーゼと、ＵＧＩとが単一のポリペプチドに含まれるか、シチジンデアミナーゼと、ＲＮＡ誘導型ニッカーゼと、ＵＧＩとが異なるポリペプチドに含まれるか、またはデアミナーゼとＲＮＡ誘導型ニッカーゼとが単一のポリペプチドに含まれ、ＵＧＩが異なるポリペプチドに含まれる。いくつかの実施形態では、デアミナーゼは、シチジンデアミナーゼを含む。

【０３００】

本明細書で使用される場合、「直交性」という用語は、あらゆる２つのゲノムエディター（例えば、塩基エディター、ヌクレアーゼ、ニッカーゼ、またはクリバーゼ）を指し、各々がそれに対応するガイドＲＮＡ（複数可）を介してそれらの標的（複数可）を認識することができるが、他のゲノムエディターに対応しているガイドＲＮＡ（複数可）には適合せず、例えば、各々は、他のゲノムエディターに対応しているガイドＲＮＡ（複数可）を介して他のゲノムエディターの標的（複数可）を認識することはできない。例えば、Ｎ．ｍｅｎｉｎｇｉｔｉｄｉｓ Ｃａｓ９（ＮｍｅＣａｓ９）ニッカーゼは、ＮｍｅＣａｓ９ニッカーゼに対応しているガイドＲＮＡを介してあるゲノム遺伝子座を認識することが可能であり得、Ｓ．ｐｙｏｇｅｎｅｓ Ｃａｓ９（ＳｐｙＣａｓ９）クリバーゼは、ＳｐｙＣａｓ９クリバーゼに対応しているガイドＲＮＡを介して別のゲノム遺伝子座を認識することが可能であり得る。この例では、ＮｍｅＣａｓ９ニッカーゼ及びＳｐｙＣａｓ９クリバーゼは、互いに直交性である。ゲノムエディターまたはゲノム編集成分は、直交性であるように操作され得る。この例では、ＮｍｅＣａｓ９ニッカーゼ及びＳｐｙＣａｓ９クリバーゼは異なる生物に由来するが、２つのゲノムエディターは、互いに直交性であるように異なる生物に由来する必要はない。

【０３０１】

本明細書で使用される場合、「シチジンデアミナーゼ」とは、シチジンまたはデオキシシチジンの、加水分解による脱アミノ化を触媒して、典型的には、ウリジンまたはデオキシウリジンをもたらすシチジンデアミナーゼ活性が可能であるポリペプチドまたはポリペプチド複合体を意味する。シチジンデアミナーゼは、シチジンデアミナーゼスーパーファミリー内の酵素、特に、ＡＰＯＢＥＣファミリーの酵素（酵素のＡＰＯＢＥＣ１、ＡＰＯＢＥＣ２、ＡＰＯＢＥＣ４、及びＡＰＯＢＥＣ３下位群）、活性化誘導シチジンデアミナーゼ（ＡＩＤまたはＡＩＣＤＡ）、ならびにＣＭＰデアミナーゼを包含する（例えば、Ｃｏｎｔｉｃｅｌｌｏ ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．Ｅｖｏｌ．２２：３６７－７７，２００５、Ｃｏｎｔｉｃｅｌｌｏ，Ｇｅｎｏｍｅ Ｂｉｏｌ．９：２２９，２００８、Ｍｕｒａｍａｔｓｕ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２７４：１８４７０－６，１９９９）、Ｃａｒｒｉｎｇｔｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ｃｅｌｌｓ ９：１６９０（２０

２０）を参照のこと）。いくつかの実施形態では、任意の既知のシチジンデアミナーゼまたはＡＰＯＢＥＣタンパク質のバリアントが包含される。バリアントとしては、１つまたは複数の一点置換などの１つまたは複数の変異（すなわち、置換、欠失、挿入）によって野生型タンパク質とは異なる配列を有するタンパク質が挙げられる。例えば、Ｎ末端、Ｃ末端、または内部のアミノ酸を欠失させることによって、好ましくは配列のＣ末端で１～４つのアミノ酸を欠失させることによって短縮された配列が使用され得る。本明細書で使用される場合、「バリアント」という用語は、アレルバリアント、スプライシングバリアント、及び天然または人工の変異体を指し、これらは、参照配列と相同である。バリアントは、ＤＮＡ編集の触媒活性を示すという点で「機能的」である。

【０３０２】

本明細書で使用される場合、「ＡＰＯＢＥＣ３Ａ」という用語は、シチジンデアミナーゼ、例えば、ヒトＡ３Ａ遺伝子によって発現されるタンパク質を指す。ＡＰＯＢＥＣ３Ａは、触媒的なＤＮＡ編集活性を有し得る。ＡＰＯＢＥＣ３Ａのアミノ酸配列は、記載されており（ＵｎｉＰＲＯＴ受託ＩＤ：ｐ３１９４１）、配列番号２２として本明細書に含まれる。いくつかの実施形態では、ＡＰＯＢＥＣ３Ａタンパク質は、ヒトＡＰＯＢＥＣ３Ａタンパク質または野生型タンパク質である。バリアントとしては、１つまたは複数の変異（すなわち、置換、欠失、挿入）によって野生型ＡＰＯＢＥＣ３Ａタンパク質とは異なる配列、例えば、１つまたは複数の一点置換を有するタンパク質が挙げられる。例えば、Ｎ末端、Ｃ末端、または内部のアミノ酸を欠失させることによって、好ましくは配列のＣ末端で１～４つのアミノ酸を欠失させることによって短縮されたＡＰＯＢＥＣ３Ａ配列が使用され得る。本明細書で使用される場合、「バリアント」という用語は、アレルバリアント、スプライシングバリアント、及び天然または人工の変異体を指し、これらは、ＡＰＯＢＥＣ３Ａ参照配列と相同である。バリアントは、ＤＮＡ編集の触媒活性を示すという点で「機能的」である。いくつかの実施形態では、ＡＰＯＢＥＣ３Ａ（ヒトＡＰＯＢＥＣ３Ａなど）は、野生型アミノ酸の５７位（野生型配列でナンバリングした場合）を有する。いくつかの実施形態では、ＡＰＯＢＥＣ３Ａ（ヒトＡＰＯＢＥＣ３Ａなど）は、アミノ酸の５７位（野生型配列でナンバリングした場合）に、アスパラギンを有する。

【０３０３】

本明細書で使用される場合、「ニッカーゼ」は、二本鎖ＤＮＡ内で一本鎖切断（「ニック」としても既知）を作成する酵素であり、すなわち、ＤＮＡ二重らせんの一方の鎖を切断するが、他方の鎖は切断しない。本明細書で使用される場合、「ＲＮＡ誘導型ニッカーゼ」は、ＤＮＡニッカーゼ活性を有するポリペプチドまたはポリペプチドの複合体を意味し、ＤＮＡニッカーゼ活性は、配列特異的であり、ＲＮＡの配列に依存する。例示的なＲＮＡ誘導型ニッカーゼとしては、Ｃａｓニッカーゼが挙げられる。Ｃａｓニッカーゼとしては、タイプＩＩＩ　ＣＲＩＳＰＲシステムのＣｓｍ複合体またはＣｍｒ複合体、それらのＣａｓ１０サブユニット、Ｃｓｍ１サブユニットまたはＣｍｒ２サブユニット、タイプＩ　ＣＲＩＳＰＲシステムのＣａｓｃａｄｅ複合体、そのＣａｓ３サブユニット、及びクラス２　Ｃａｓヌクレアーゼのニッカーゼ形態が挙げられるが、これらに限定されない。クラス２　Ｃａｓニッカーゼには、ＨＮＨかＲｕｖＣのいずれかの触媒ドメインが不活化されたポリペプチド、例えば、Ｃａｓ９（例えば、ＳｐｙＣａｓ９のＨ８４０Ａ、Ｄ１０Ａ、もしくはＮ８６３Ａバリアント、またはＮｍｅＣａｓ９のＤ１６Ａバリアント）が含まれる。Ｎ．ｍｅｎｉｎｇｉｔｉｄｉｓのＨＮＨもしくはＨＮＨ様ヌクレアーゼドメイン、またはＲｕｖＣもしくはＲｕｖＣ様ドメインの例示的なアミノ酸置換としては、Ｎｍｅ２Ｃａｓ９Ｄ１６Ａ（ＨＮＨニッカーゼ）及びＮｍｅ２Ｃａｓ９Ｈ５８８Ａ（ＲｕｖＣニッカーゼ）が挙げられる。クラス２　Ｃａｓニッカーゼには、例えば、Ｃａｓ９（例えば、ＳｐｙＣａｓ９のＨ８４０Ａ、Ｄ１０Ａ、またはＮ８６３Ａバリアント）、Ｃｐｆ１、Ｃ２ｃ１、Ｃ２ｃ２、Ｃ２ｃ３、ＨＦ　Ｃａｓ９（例えば、Ｎ４９７Ａ、Ｒ６６１Ａ、Ｑ６９５Ａ、Ｑ９２６Ａバリアント）、ＨｙｐａＣａｓ９（例えば、Ｎ６９２Ａ、Ｍ６９４Ａ、Ｑ６９５Ａ、Ｈ６９８Ａバリアント）、ｅＳＰＣａｓ９（１．０）（例えば、Ｋ８１０Ａ、Ｋ１００３Ａ、Ｒ１０６０Ａバリアント）、及びｅＳＰＣａｓ９（１．１）（例え

ば、Ｋ８４８Ａ、Ｋ１００３Ａ、Ｒ１０６０Ａバリアント）タンパク質、ならびにそれらの修飾物が含まれる。Ｃｐｆ１タンパク質、Ｚｅｔｓｃｈｅ ｅｔ ａｌ．，Ｃｅｌｌ，１６３：１－１３（２０１５）は、Ｃａｓ９と相同であり、ＲｕｖＣ様タンパク質ドメインを含有する。ＺｅｔｓｃｈｅのＣｐｆ１配列は、その全体が参照により組み込まれる。例えば、Ｚｅｔｓｃｈｅの文献の表Ｓ１及びＳ３を参照のこと。「Ｃａｓ９」には、Ｓ．ｐｙｏｇｅｎｅｓ（Ｓｐｙ）Ｃａｓ９、本明細書に列挙されているＣａｓ９バリアント、及びそれらの等価物が含まれる。例えば、Ｍａｋａｒｏｖａ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔ Ｒｅｖ Ｍｉｃｒｏｂｉｏｌ，１３（１１）：７２２－３６（２０１５）、Ｓｈｍａｋｏｖ ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｅｌｌ，６０：３８５－３９７（２０１５）を参照のこと。

【０３０４】

本明細書で使用される場合、「融合タンパク質」という用語は、少なくとも２つの異なるタンパク質または供給源に由来するポリペプチドを含むハイブリッドポリペプチドを指す。１つのポリペプチドは、融合タンパク質のアミノ末端（Ｎ末端）部分またはカルボキシ末端（Ｃ末端）タンパク質に位置するので、それぞれ、「アミノ末端融合タンパク質」または「カルボキシ末端融合タンパク質」を形成し得る。本明細書で提供されるタンパク質のうちのいずれかは、当技術分野において既知の任意の方法によって産生され得る。例えば、本明細書で提供されるタンパク質は、ペプチドリンカーを含む融合タンパク質に特に適した組換えタンパク質発現及び精製を介して産生され得る。組換えタンパク質発現及び精製の方法は周知であり、Ｇｒｅｅｎ ａｎｄ Ｓａｍｂｒｏｏｋ，Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ（４ｔｈ ｅｄ．，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ，Ｎ．Ｙ．（２０１２））（その全内容は、参照により本明細書に組み込まれる）によって記載されるものを含む。

【０３０５】

「リンカー」という用語は、本明細書で使用される場合、２つの隣接する分子または部分を連結する化学基または分子を指す。典型的には、リンカーは、２つの基、分子または他の部分の間に位置するか、またはこれらに挟まれ、共有結合によって、各自に連結されている。いくつかの実施形態では、リンカーは、アミノ酸、または１６アミノ酸残基「ＸＴＥＮ」リンカーなどの複数のアミノ酸（例えば、ペプチドもしくはタンパク質）、またはそのバリアントである（例えば、実施例、及びＳｃｈｅｌｌｅｎｂｅｒｇｅｒ ｅｔ ａｌ．Ａ ｒｅｃｏｍｂｉｎａｎｔ ｐｏｌｙｐｅｐｔｉｄｅ ｅｘｔｅｎｄｓ ｔｈｅ ｉｎ ｖｉｖｏ ｈａｌｆ－ｌｉｆｅ ｏｆ ｐｅｐｔｉｄｅｓ ａｎｄ ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｉｎ ａ ｔｕｎａｂｌｅ ｍａｎｎｅｒ．Ｎａｔ．Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．２７，１１８６－１１９０（２００９）を参照のこと）。いくつかの実施形態では、ＸＴＥＮリンカーは、配列ＳＧＳＥＴＰＧＴＳＥＳＡＴＰＥＳ（配列番号２５）、ＳＧＳＥＴＰＧＴＳＥＳＡ（配列番号２６）、またはＳＧＳＥＴＰＧＴＳＥＳＡＴＰＥＧＧＳＧＧＳ（配列番号２７）を含む。いくつかの実施形態では、リンカーは、配列番号２５～３９及び７２～１３３から選択される１つ以上の配列を含む。

【０３０６】

本明細書で使用される場合、「ウラシルグリコシラーゼ阻害剤」、「ウラシル－ＤＮＡグリコシラーゼ阻害剤」、または「ＵＧＩ」という用語は、塩基除去修復酵素ウラシル－ＤＮＡグリコシラーゼ（ＵＤＧ）を阻害することができるタンパク質を指す（例えば、ＵｎｉＰＲＯＴ ＩＤ：Ｐ１４７３９、配列番号１５、配列番号２４）。

【０３０７】

本明細書で使用される場合、「核局在化シグナル」（ＮＬＳ）または「核局在化配列」という用語は、そのような配列を含むかまたはそのような配列に連結された分子を真核細胞の核へと輸送するよう誘導するアミノ酸配列を指す。核局在化シグナルは、輸送される分子の一部を形成し得る。いくつかの実施形態では、ＮＬＳは、共有結合、水素結合、またはイオン相互作用によって分子に融合され得る。いくつかの実施形態では、ＮＬＳは、

リンカーを介して分子に融合され得る。
【０３０８】
本明細書で使用される場合、遺伝子の「オープンリーディングフレーム」または「ＯＲＦ」とは、その遺伝子がコードするタンパク質のアミノ酸配列を指定する一連のコドンからなる配列を指す。ＯＲＦは、一般的に、開始コドン（例えば、ＤＮＡ中のＡＴＧまたはＲＮＡ中のＡＵＧ）で始まり、終止コドン、例えば、ＤＮＡ中のＴＡＡ、ＴＡＧもしくはＴＧＡ、またはＲＮＡ中のＵＡＡ、ＵＡＧもしくはＵＧＡで終わる。
【０３０９】
「ガイドＲＮＡ」、「ｇＲＮＡ」、及び「ガイド」は、ｃｒＲＮＡ（ＣＲＩＳＰＲ ＲＮＡとしても既知）か、ｃｒＲＮＡとｔｒＲＮＡ（ｔｒａｃｒＲＮＡとしても既知）との組み合わせのいずれかを指すために、本明細書で互換的に使用される。ｃｒＲＮＡ及びｔｒＲＮＡは、単一のＲＮＡ分子（単一のガイドＲＮＡ、ｓｇＲＮＡ）として、または２つの別々のＲＮＡ分子（デュアルガイドＲＮＡ、ｄｇＲＮＡ）で会合してもよい。「ガイドＲＮＡ」または「ｇＲＮＡ」は各々のタイプを指す。ｔｒＲＮＡは、天然発生の配列でもよいし、天然発生の配列と比較して修飾または差異を有するｔｒＲＮＡ配列でもよい。
【０３１０】
本明細書で使用される場合、「ガイド配列」または「ガイド領域」または「標的化配列」または「スペーサー」または「スペーサー配列」などは、標的配列に相補的であり、ＲＮＡ誘導型ニッカーゼによる結合または改変（例えば、切断）のためにｇＲＮＡを標的配列に誘導するように機能するｇＲＮＡ内の配列を指す。ガイド配列は、例えば、Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ ｐｙｏｇｅｎｅｓ（すなわち、Ｓｐｙ Ｃａｓ９（ＳｐＣａｓ９とも称される））及び関連するＣａｓ９ホモログ／オルソログの場合は２０ヌクレオチド長であり得る。より短いまたはより長い配列、例えば長さ１５、１６、１７、１８、１９、２１、２２、２３、２４、または２５ヌクレオチドもガイドとして使用することができる。ガイド配列は、例えば、Ｎｍｅ Ｃａｓ９の場合は２０～２５ヌクレオチド長、例えば２０、２１、２２、２３、２４、または２５ヌクレオチド長であり得る。例えば、２４ヌクレオチド長のガイド配列を、Ｎｍｅ Ｃａｓ９、例えば、Ｎｍｅ２ Ｃａｓ９とともに使用してもよい。
【０３１１】
いくつかの実施形態では、標的配列は、例えばゲノム遺伝子座内または染色体上にあり、ガイド配列に相補的である。いくつかの実施形態では、ガイド配列とその対応する標的配列との間の相補性または同一性の程度は、約７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、または１００％であり得る。いくつかの実施形態では、ガイド配列及び標的領域は、１００％相補的または同一であり得る。他の実施形態では、ガイド配列及び標的領域は、少なくとも１つのミスマッチを含んでいてもよい。例えば、ガイド配列及び標的配列は、１、２、３、または４個のミスマッチを含んでいてもよく、その場合、標的配列の全長は、少なくとも１７、１８、１９、２０、またはそれ以上の塩基対である。いくつかの実施形態では、ガイド配列及び標的領域は、１～４個のミスマッチを含んでいてもよく、その場合、ガイド配列は、少なくとも１７、１８、１９、２０個、またはそれ以上のヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、ガイド配列と標的領域は、ガイド配列が２０個のヌクレオチドを含む場合、１、２、３、または４個のミスマッチを含んでいてもよい。いくつかの実施形態では、例えばガイド配列が２４個の連続したヌクレオチドを含む場合、ガイド配列とその対応する標的配列との間の相補性または同一性の程度は、少なくとも８０％、８５％、９０％、または９５％である。いくつかの実施形態では、ガイド配列及び標的領域は、１００％相補的または同一であり得る。他の実施形態では、ガイド配列及び標的領域とは、参照配列に応じて、少なくとも１つのミスマッチ、すなわち、同一ではないか、または相補的ではない１つのヌクレオチドを含有していてもよい。例えば、ガイド配列及び標的配列は、１～２個、好ましくは１つ以下のミスマッチを含んでいてもよく、標的配列の全長は、１９、２０、２１、２２、２３もしくは２４個、またはそれ以上のヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、ガイド配列及び標的領域は、１～２個のミス

マッチを含んでいてもよく、ガイド配列は、少なくとも２４個、またはそれ以上のヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、ガイド配列及び標的領域は、１～２個のミスマッチを含んでいてもよく、ガイド配列は、２４個のヌクレオチドを含む。

【０３１２】

本明細書で使用される場合、「標的配列」または「ゲノム標的配列」は、ｇＲＮＡのガイド配列に対する相補性を有する、すなわち、標的配列に対するガイドの特異的結合を可能にするには十分な程度にｇＲＮＡのガイド配列に相補的である、プラス鎖かマイナス鎖のいずれかの標的ゲノム遺伝子座における核酸の配列を指す。標的配列とガイド配列との相互作用により、ＲＮＡ誘導型ＤＮＡ結合剤が、その標的配列に結合して、（その結合剤の活性に応じて、）その標的配列内に潜在的にニックを入れるか、または切断するように誘導される。標的配列の具体的な長さ、及び標的配列とガイド配列との間に生じ得るミスマッチの数は、例えば、ｇＲＮＡにより誘導されるＣａｓ９ヌクレアーゼが何であるかによって異なる。Ｃａｓタンパク質の核酸基質は二本鎖の核酸であるため、Ｃａｓタンパク質の標的配列は、ゲノムＤＮＡのプラス鎖とマイナス鎖（すなわち、所与の配列とその配列の逆相補配列）との両方を含む。したがって、ガイド配列が「標的配列に相補的」であると言われる場合、そのガイド配列は、標的配列の逆相補配列に結合するようにＲＮＡ誘導型ＤＮＡ結剤（例えば、ｄＣａｓ９または活性を低下させたＣａｓ９）を誘導し得ることを理解すべきである。したがって、いくつかの実施形態では、ガイド配列が、標的配列の逆相補体に結合する場合、ガイド配列は、ガイド配列におけるＴからＵへの置換を除いて、標的配列のある特定のヌクレオチド（例えばＰＡＭを含まない標的配列）と同一である。

【０３１３】

本明細書で使用される場合、第１の配列の第２の配列へのアラインメントにより、全体で第２の配列の位置のＸ％以上が第１の配列にマッチすることが示される場合、第１の配列は、第２の配列「に対し少なくともＸ％の同一性を有する配列を含む」とみなされる。例えば、配列ＡＡＧＡは、配列ＡＡＧに対して１００％の同一性を有する配列を含むが、その理由は、アラインメントが、第２の配列の３つの全ての位置において一致があるという点で１００％の同一性を与えるからである。ＲＮＡとＤＮＡとの間の違い（一般的に、ウリジンからチミジンへの交換またはその逆）、及び修飾ウリジンなどのヌクレオシド類似体の存在は、関連ヌクレオチド（チミジン、ウリジン、または修飾ウリジンなど）が同じ相補体（例えば、チミジン、ウリジン、または修飾ウリジンの全てに対するアデノシン、別例は、シトシン及び５－メチルシトシンであり、これらはともに、相補体としてグアノシンまたは修飾グアノシンを有する）を有する限り、ポリヌクレオチド間の同一性または相補性の違いに寄与しない。したがって、例えば、配列５’－ＡＸＧにおいて、Ｘが任意の修飾ウリジン、例えば、シュードウリジン、Ｎ１－メチルシュードウリジン、または５－メトキシウリジンである場合、いずれも同じ配列（５’－ＣＡＵ）に対し完全に相補的であることから、ＡＵＧに対して１００％同一であるとみなされる。例示的なアラインメントアルゴリズムは、当技術分野において周知である、Ｓｍｉｔｈ－Ｗａｔｅｒｍａｎ及びＮｅｅｄｌｅｍａｎ－Ｗｕｎｓｃｈアルゴリズムである。当業者は、アラインメントされる配列の所与の対について、どのようなアルゴリズム及びパラメータ設定の設定が適切であることを理解するであろう。一般的に類似する長さ及び予想される同一性がアミノ酸については５０％超の配列、またはヌクレオチドについては７５％超の配列に関して、ｗｗｗ．ｅｂｉ．ａｃ．ｕｋウェブサーバでＥＢＩによって提供されるＮｅｅｄｌｅｍａｎ－Ｗｕｎｓｃｈアルゴリズムインターフェースのデフォルト設定を用いたＮｅｅｄｌｅｍａｎ－Ｗｕｎｓｃｈアルゴリズムが一般的に適切である。

【０３１４】

「ｍＲＮＡ」は、ＤＮＡではなく、かつポリペプチドに翻訳され得る（すなわち、リボゾーム及びアミノアシル化ｔＲＮＡによる翻訳のための基質として機能し得る）オープンリーディングフレームを含むポリヌクレオチドを指すために本明細書で使用される。ｍＲＮＡは、例えば以下に提供されるような１つ以上の修飾を含み得る。一般に、ｍＲＮＡは

、相当量のチミジン残基を含有しない（例えば、０個の残基または３０、２０、１０、５、４、３、もしくは２個未満のチミジン残基、または１０％、９％、８％、７％、６％、５％、４％、４％、３％、２％、１％、０．５％、０．２％、もしくは０．１％未満のチミジン含有量）。ｍＲＮＡは、そのウリジン位置の一部または全部に修飾ウリジンを含むことができる。

【０３１５】

「修飾ウリジン」は、ウリジンと同じ水素結合アクセプター及びウリジンとの１つ以上の構造差を有するチミジン以外のヌクレオシドを指すために本明細書で使用される。いくつかの実施形態では、修飾ウリジンは、置換ウリジン、すなわち、プロトンが、１つ以上の非プロトン置換基（例えば、メトキシなどのアルコキシ）に置き替えられているウリジンである。いくつかの実施形態では、修飾ウリジンはシュードウリジンである。いくつかの実施形態では、修飾ウリジンは、置換シュードウリジン、すなわち、プロトンが、１つ以上の非プロトン置換基（例えば、メチルなどのアルキル）に置き替えられているシュードウリジンである。いくつかの実施形態では、修飾ウリジンは、置換ウリジン、シュードウリジン、または置換シュードウリジンのうちのいずれかである。

【０３１６】

本明細書で使用される場合、「ウリジン位置」は、ウリジンまたは修飾ウリジンが占めるポリヌクレオチドの位置を指す。したがって、例えば、「ウリジン位置の１００％が修飾ウリジンである」ポリヌクレオチドは、それと同じ配列の従来的なＲＮＡ（全塩基が標準的なＡ、Ｕ、Ｃ、またはＧ塩基である）ではウリジンであるはずの全て位置に修飾ウリジンを含む。特に指示されない限り、本開示の、または本開示に添付する配列表（ｓｅｑｕｅｎｃｅ　ｔａｂｌｅ）または配列表（ｓｅｑｕｅｎｃｅ　ｌｉｓｔｉｎｇ）のポリヌクレオチド配列中のＵは、ウリジンまたは修飾ウリジンであり得る。

【０３１７】

本明細書で使用される場合、所与のアミノ酸の「最小ウリジンコドン（複数可）」は、ウリジンが最も少ないコドン（複数可）である（通常、最小ウリジンコドンがウリジン２つであるフェニルアラニンのコドンを除いて０または１つ）。修飾ウリジン残基は、ウリジン含有量を評価する目的ではウリジンと同等であるとみなされる。

【０３１８】

本明細書で使用される場合、ＯＲＦの「ウリジンジヌクレオチド（ＵＵ）含有量」は、ＯＲＦ中のＵＵジヌクレオチドの計数として絶対値で表現され得るか、またはウリジンジヌクレオチドのウリジンが占める位置のパーセンテージとして率で表現され得る（例えば、ＡＵＵＡＵでは、ウリジンジヌクレオチドのウリジンが５つ中２つの位置を占めるため、４０％のウリジンジヌクレオチド含有量を有する）。修飾ウリジン残基は、ウリジンジヌクレオチド含有量を評価する目的ではウリジンと同等であるとみなされる。

【０３１９】

本明細書で使用される場合、所与のアミノ酸の「最小アデニンコドン（複数可）」は、アデニンが最も少ないコドン（複数可）である（通常、最小アデニンコドンがアデニン２つであるリジン及びアスパラギンのコドンを除いて０または１つ）。修飾アデニン残基は、アデニン含有量を評価する目的ではアデニンと同等であるとみなされる。

【０３２０】

本明細書で使用される場合、ＯＲＦの「アデニンジヌクレオチド含有量」は、ＯＲＦ中のＡＡジヌクレオチドの計数として絶対値で表現され得るか、またはアデニンジヌクレオチドのアデニンが占める位置のパーセンテージとして率で表現され得る（例えば、ＵＡＡＵＡでは、アデニンジヌクレオチドのアデニンが５つ中２つの位置を占めるため、４０％のアデニンジヌクレオチド含有量を有する）。修飾アデニン残基は、アデニンジヌクレオチド含有量を評価する目的ではアデニンと同等であるとみなされる。

【０３２１】

本明細書で使用される場合、「ゲノム遺伝子座」という用語は、ガイドＲＮＡが標的とするゲノム遺伝子座に関して使用される場合、ゲノムの１つ以上の部分を含み、その標的

化は、その遺伝子座に関連する遺伝子の発現に影響を与える。例えば、ゲノム遺伝子座は、遺伝子のコード配列、遺伝子のイントロン配列、調節配列、遺伝子の転写制御配列、遺伝子の翻訳制御配列、スプライシング部位、または遺伝子間の非コード配列（例えば、遺伝子間スペース）を含み得る。

【０３２２】

本明細書で使用される場合、「接触」という用語は、少なくとも１つの成分を、その成分が細胞に物理的に接触するように提供することを指し、細胞表面、細胞質ゾル、及び／または細胞核に物理的に接触させることを含む。細胞をポリペプチドと「接触させる」ことは、例えば、細胞をそのポリペプチドをコードする核酸と接触させ、細胞がそのポリペプチドを発現できるようにすることを包含する。

【０３２３】

本明細書で使用される場合、「同時」という用語は、細胞を少なくとも２つのゲノム編集ツール（例えば、組成物、ポリペプチド、核酸、またはそれらの組み合わせ）と接触させることに関連して使用される場合、細胞と少なくとも２つのゲノム編集ツールのうちの一方との接触が、細胞と少なくとも２つのゲノム編集ツールのうちの他方との接触から４８時間以内であることを指す。いくつかの実施形態では、細胞と少なくとも２つのゲノム編集ツールのうちの一方との接触は、細胞と少なくとも２つのゲノム編集ツールのうちの他方との接触から３６時間以内である。いくつかの実施形態では、細胞と少なくとも２つのゲノム編集ツールのうちの一方との接触は、細胞と少なくとも２つのゲノム編集ツールのうちの他方との接触から２４時間以内である。いくつかの実施形態では、細胞と少なくとも２つのゲノム編集ツールのうちの一方との接触は、細胞と少なくとも２つのゲノム編集ツールのうちの他方との接触から１８時間以内である。いくつかの実施形態では、細胞と少なくとも２つのゲノム編集ツールのうちの一方との接触は、細胞と少なくとも２つのゲノム編集ツールのうちの他方との接触から１２時間以内である。いくつかの実施形態では、細胞と少なくとも２つのゲノム編集ツールのうちの一方との接触は、細胞と少なくとも２つのゲノム編集ツールのうちの他方との接触から６時間以内である。いくつかの実施形態では、細胞と少なくとも２つのゲノム編集ツールのうちの一方との接触は、細胞と少なくとも２つのゲノム編集ツールのうちの他方との接触から４時間以内である。いくつかの実施形態では、細胞と少なくとも２つのゲノム編集ツールのうちの一方との接触は、細胞と少なくとも２つのゲノム編集ツールのうちの他方との接触から３時間以内である。いくつかの実施形態では、細胞と少なくとも２つのゲノム編集ツールのうちの一方との接触は、細胞と少なくとも２つのゲノム編集ツールのうちの他方との接触から２時間以内である。いくつかの実施形態では、細胞と少なくとも２つのゲノム編集ツールのうちの一方との接触は、細胞と少なくとも２つのゲノム編集ツールのうちの他方との接触から１時間以内である。いくつかの実施形態では、細胞と少なくとも２つのゲノム編集ツールのうちの一方との接触は、細胞と少なくとも２つのゲノム編集ツールのうちの他方との接触から３０分以内である。いくつかの実施形態では、細胞と少なくとも２つのゲノム編集ツールのうちの一方との接触は、細胞と少なくとも２つのゲノム編集ツールのうちの他方との接触から１５分以内である。いくつかの実施形態では、細胞と少なくとも２つのゲノム編集ツールのうちの一方との接触は、細胞と少なくとも２つのゲノム編集ツールのうちの他方との接触から１０分以内である。いくつかの実施形態では、細胞と少なくとも２つのゲノム編集ツールのうちの一方との接触は、細胞と少なくとも２つのゲノム編集ツールのうちの他方との接触から５分以内である。いくつかの実施形態では、細胞と少なくとも２つのゲノム編集ツールのうちの一方との接触は、細胞と少なくとも２つのゲノム編集ツールのうちの他方との接触と同時である。いくつかの実施形態では、２つのゲノム編集ツールは、細胞に接触させる前に予め混合される。

【０３２４】

本明細書で使用される場合、「インデル」は、例えば標的核酸の二本鎖切断（ＤＳＢ）部位で挿入された、欠失された、または挿入されかつ欠失されたいくつかのヌクレオチドからなる挿入または欠失変異を指す。本明細書で使用される場合、インデル形成により挿

入が生じた場合、この挿入は、ＤＳＢ部位におけるランダムな挿入であり、一般的に、鋳型配列によって誘導されるものでも鋳型配列に基づくものでもない。

【０３２５】

本明細書で使用される場合、「ノックダウン」は、特定の遺伝子産物（例えば、タンパク質、ｍＲＮＡ、またはその両方）の発現の減少を指す。タンパク質のノックダウンは、組織もしくは細胞の集団によって（例えば、血清または細胞培地において）分泌されたタンパク質を検出することによって、または目的の組織もしくは細胞集団からのタンパク質の総細胞量を検出することによってのいずれかで測定され得る。ｍＲＮＡのノックダウンを測定する方法は既知であり、目的とする組織または細胞集団から単離されたｍＲＮＡのシークエンシングが挙げられる。いくつかの実施形態では、「ノックダウン」は、特定の遺伝子産物の発現のいくつかの喪失、例えば、転写されるｍＲＮＡの量の減少、または細胞の集団（組織に見出されるものなどのインビボ集団を含む）によって発現もしくは分泌されるタンパク質の量の減少を指し得る。

【０３２６】

本明細書で使用される場合、「ノックアウト」は、細胞内の特定のタンパク質の発現の喪失を指す。ノックアウトは、組織もしくは細胞の集団（例えば、血清もしくは細胞培地中）からのタンパク質分泌量を検出すること、または組織もしくは細胞の集団からのタンパク質の総細胞量を検出することのいずれかによって測定され得る。いくつかの実施形態では、本開示の方法により、１つ以上の細胞（例えば、組織に見出されるものなどのインビボ集団を含む細胞の集団）において標的タンパク質を「ノックアウト」する。いくつかの実施形態では、ノックアウトは、例えばインデルによって作り出される標的タンパク質の変異体を形成することではなく、細胞における標的タンパク質の発現を完全に消失させること、すなわち、使用されるアッセイの検出レベル未満まで発現を減少させることである。

【０３２７】

本明細書で使用される場合、「編集された細胞を含む細胞集団」、または「編集された細胞を含む細胞の集団」などは、編集された細胞を含む細胞集団を指すが、その集団の全ての細胞が編集されていなければならないわけではない。編集された細胞を含む細胞集団は、編集されていない細胞も含み得る。編集された細胞を含む細胞集団内の編集された細胞のパーセンテージは、その集団において編集された集団内細胞数を計数することによって決定することができ、これは、標準的な細胞計数法によって決定される。例えば、いくつかの実施形態では、単一のゲノム編集を含む編集された細胞を含む細胞集団では、その集団の少なくとも２０％、３０％、４０％、好ましくは少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９５％、または９９％の細胞が単一の編集を有する。いくつかの実施形態では、少なくとも２つのゲノム編集を含む編集された細胞を含む細胞集団では、その集団の少なくとも２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、または９５％の細胞が少なくとも２つのゲノム編集を有する。

【０３２８】

「β２Ｍ」または「Ｂ２Ｍ」は、本明細書で使用される場合、「β－２ミクログロブリン」の核酸配列またはタンパク質配列を指し、ヒト遺伝子は、受託番号ＮＣ＿０００００１５（範囲４４７１１４９２．．４４７１８８７７）、参照ＧＲＣｈ３８．ｐ１３を有する。Ｂ２Ｍタンパク質は、有核細胞の表面上で、ＭＨＣクラスＩ分子とヘテロ二量体として会合し、ＭＨＣクラスＩタンパク質の発現に必要とされる。

【０３２９】

「ＣＩＩＴＡ」または「ＣＩＩＴＡ」または「Ｃ２ＴＡ」は、本明細書で使用される場合、「クラスＩＩ主要組織適合性複合体トランスアクチベーター」の核酸配列またはタンパク質配列を指し、ヒト遺伝子は、受託番号ＮＣ＿０００００１６．１０（範囲１０８６６２０８．．１０９４１５６２）、参照ＧＲＣｈ３８．ｐ１３を有する。核内のＣＩＩＴＡタンパク質は、ＭＨＣクラスＩＩ遺伝子の転写の正の調節遺伝子として機能し、ＭＨＣクラスＩＩタンパク質の発現に必要とされる。

【０３３０】
本明細書で使用される場合、「ＭＨＣ」または「ＭＨＣ分子（複数可）」または「ＭＨＣタンパク質」または「ＭＨＣ複合体（複数可）」は、主要組織適合性複合体分子（または複数）を指し、例えば、ＭＨＣクラスＩ及びＭＨＣクラスＩＩ分子を含む。ヒトでは、ＭＨＣ分子は、「ヒト白血球抗原」複合体、「ＨＬＡ分子」または「ＨＬＡタンパク質」という。「ＭＨＣ」及び「ＨＬＡ」という用語の使用は、限定することを意味するものではなく、本明細書で使用される場合、「ＭＨＣ」という用語は、ヒトＭＨＣ分子、すなわち、ＨＬＡ分子を指すために使用され得る。したがって、「ＭＨＣ」及び「ＨＬＡ」という用語は、本明細書において交換可能に使用される。

【０３３１】
「ＨＬＡ－Ａ」という用語は、ＨＬＡ－Ａタンパク質の文脈において本明細書で使用される場合、重鎖（ＨＬＡ－Ａ遺伝子によってコードされる）及び軽鎖（すなわち、ベータ－２ミクログロブリン）からなるヘテロ二量体である、ＭＨＣクラスＩタンパク質分子を指す。「ＨＬＡ－Ａ」または「ＨＬＡ－Ａ遺伝子」という用語は、本明細書で使用される場合、核酸の文脈では、ＨＬＡ－Ａタンパク質分子の重鎖をコードする遺伝子を指す。ＨＬＡ－Ａ遺伝子は、「ＨＬＡクラスＩ組織適合性、Ａアルファ鎖」とも称され、ヒト遺伝子は、受託番号ＮＣ＿０００００６．１２（２９９４２５３２．．２９９４５８７０）を有する。ＨＬＡ－Ａ遺伝子は、その集団にわたって、何千もの異なる型（「アレル」ともいう）があることが既知の（個体は、ＨＬＡ－Ａ遺伝子の、２つの異なるアレルを受け取ることができる）。配列情報を含むＨＬＡ－Ａアレルの公開データベースは、ＩＰＤ－ＩＭＧＴ／ＨＬＡ：ｈｔｔｐｓ：／／ｗｗｗ．ｅｂｉ．ａｃ．ｕｋ／ｉｐｄ／ｉｍｇｔ／ｈｌａ／でアクセスすることができる。ＨＬＡ－Ａの全てのアレルは、「ＨＬＡ－Ａ」及び「ＨＬＡ－Ａ遺伝子」という用語によって包含される。

【０３３２】
「ＨＬＡ－Ｂ」は、本明細書で使用される場合、核酸の文脈では、ＨＬＡ－Ｂタンパク質分子の重鎖をコードする遺伝子を指す。ＨＬＡ－Ｂは、「ＨＬＡクラスＩ組織適合性、Ｂアルファ鎖」とも称され、ヒト遺伝子は、受託番号ＮＣ＿０００００６．１２（３１３５３８７５．．３１３５７１７９）を有する。

【０３３３】
「ＨＬＡ－Ｃ」は、核酸の文脈で本明細書で使用される場合、ＨＬＡ－Ｃタンパク質分子の重鎖をコードする遺伝子を指す。ＨＬＡ－Ｃは、「ＨＬＡクラスＩ組織適合性、Ｃアルファ鎖」とも称され、ヒト遺伝子は、受託番号ＮＣ＿０００００６．１２（３１２６８７４９．．３１２７２０９２）を有する。

【０３３４】
「ＴＲＢＣ１」及び「ＴＲＢＣ２」は、核酸に関連して本明細書で使用される場合、Ｔ細胞受容体β鎖をコードする２つの相同遺伝子を指す。「ＴＲＢＣ」または「ＴＲＢＣ１／２」は、ＴＲＢＣ１及びＴＲＢＣ２を指すために本明細書で使用される。ヒト野生型ＴＲＢＣ１配列は、ＮＣＢＩ　Ｇｅｎｅ　ＩＤ：２８６３９；Ｅｎｓｅｍｂｌ：ＥＮＳＧ００００００２１１７５１で利用可能である。Ｔ細胞受容体ベータコンスタント、Ｖ＿セグメント翻訳産物、ＢＶ０５Ｓ１Ｊ２．２、ＴＣＲＢＣ１、及びＴＣＲＢは、ＴＲＢＣ１の遺伝子同義語である。ヒト野生型ＴＲＢＣ２配列は、ＮＣＢＩ　Ｇｅｎｅ　ＩＤ：２８６３８；Ｅｎｓｅｍｂｌ：ＥＮＳＧ００００００２１１７７２で利用可能である。Ｔ細胞受容体ベータコンスタント、Ｖ＿セグメント翻訳産物、及びＴＣＲＢＣ２は、ＴＲＢＣ２の遺伝子同義語である。

【０３３５】
「ＴＲＡＣ」は、「Ｔ細胞受容体アルファ鎖」の核酸配列またはアミノ酸配列を指すために使用される。ヒト野生型ＴＲＡＣ配列は、ＮＣＢＩ　Ｇｅｎｅ　ＩＤ：２８７５５；Ｅｎｓｅｍｂｌ：ＥＮＳＧ００００００２７７７３４で利用可能である。Ｔ細胞受容体アルファコンスタント、ＴＣＲＡ、ＩＭＤ７、ＴＲＣＡ、及びＴＲＡは、ＴＲＡＣの遺伝子同義語である。

【０３３６】
「ＴＲＢＣ」は、「Ｔ細胞受容体ベータ鎖」、例えば、ＴＲＢＣ１及びＴＲＢＣ２の核酸配列またはアミノ酸配列を指すために使用される。「ＴＲＢＣ１」及び「ＴＲＢＣ２」とは、ＴＲＢＣ１またはＴＲＢＣ２遺伝子の遺伝子産物であるＴ細胞受容体β鎖をコードする２つの相同遺伝子を指す。
【０３３７】
ヒト野生型ＴＲＢＣ１配列は、ＮＣＢＩ　Ｇｅｎｅ　ＩＤ：２８６３９；Ｅｎｓｅｍｂｌ：ＥＮＳＧ００００００２１１７５１で利用可能である。Ｔ細胞受容体ベータコンスタント、Ｖ＿セグメント翻訳産物、ＢＶ０５Ｓ１Ｊ２．２、ＴＣＲＢＣ１、及びＴＣＲＢは、ＴＲＢＣ１の遺伝子同義語である。
【０３３８】
ヒト野生型ＴＲＢＣ２配列は、ＮＣＢＩ　Ｇｅｎｅ　ＩＤ：２８６３８；Ｅｎｓｅｍｂｌ：ＥＮＳＧ００００００２１１７７２で利用可能である。Ｔ細胞受容体ベータコンスタント、Ｖ＿セグメント翻訳産物、及びＴＣＲＢＣ２は、ＴＲＢＣ２の遺伝子同義語である。
【０３３９】
本明細書で使用される場合、「ホモ接合型」という用語は、特定の遺伝子の同一アレルを２つ有することを指す。
【０３４０】
本明細書で使用される場合、「治療」は、対象における疾患または障害のための治療の任意の投与または適用を指し、その疾患を阻害すること、その進行を止めること、その疾患の１つ以上の症状を緩和すること、その疾患を治癒させること、または症状の再発生を含む、その疾患の１つ以上の症状を予防することを含む。
【０３４１】
本明細書で使用される場合、「送達する」及び「投与する」は、交換可能に使用され、エクスビボ及びインビボでの適用を含む。
【０３４２】
本明細書で使用される場合、併用投与とは、複数の物質が、これらの物質がともに作用するように十分に近接した時間に投与されることを意味する。併用投与は、複数の物質を単一製剤としてともに投与することと、複数の物質を別の製剤としてこれらの物質がともに作用するように十分に近接した時間で投与することとを包含する。
【０３４３】
本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される」という表現は、一般的に非毒性であり、生物学的に望ましくないものではなく、それ以外の点でも薬学的用途に許容されないものではない、薬学的組成物を調製するのに有用であることを意味する。薬学的に許容されるものは、一般的に、非発熱性の物質を指す。薬学的に許容されるものは、特に注射または注入用の薬学的物質については無菌の物質を指す場合がある。
【０３４４】
本明細書で使用される場合、「対象」は、動物界の任意のメンバーを指す。いくつかの実施形態では、「対象」は、ヒトを指す。いくつかの実施形態では、「対象」は、非ヒト動物を指す。いくつかの実施形態では、「対象」は、霊長類を指す。いくつかの実施形態では、対象には、哺乳動物、鳥類、爬虫類、両生類、魚類、昆虫、または蠕虫が含まれるが、これらに限定されない。ある特定の実施形態では、非ヒト対象は、哺乳動物（例えば、齧歯類、マウス、ラット、ウサギ、サル、イヌ、ネコ、ヒツジ、ウシ、霊長類、またはブタ）である。いくつかの実施形態では、対象は、トランスジェニック動物、遺伝子操作動物、またはクローンであり得る。本発明のある特定の実施形態では、対象は、成体、青年期、または乳児である。いくつかの実施形態では、「個体」または「患者」という用語が使用され、「対象」と交換可能であることが意図される。
【０３４５】
本明細書で使用される場合、細胞でのタンパク質の発現の「低減または排除」とは、そのタンパク質の発現が、非改変細胞と比べて部分的または完全に欠損することを指す。い

くつかの実施形態では、細胞上のタンパク質の表面発現は、フローサイトメトリーによって測定され、タンパク質に対する同じ抗体で染色したときの蛍光シグナルの低減によって証明されるように、非改変細胞と比較して「低減または排除された」表面発現を有する。非改変細胞と比較してフローサイトメトリーによってタンパク質の表面発現を「低減または排除」した細胞は、アイソタイプ対照抗体で染色された細胞と同様の蛍光シグナルによって証明されるように、そのタンパク質の発現について「陰性」と称され得る。タンパク質発現の「低減または排除」は、当業者に既知の適切な制御を用いて、当分野における他の既知の技法によって測定することができる。本明細書で使用される場合、「排除された」発現は、使用される方法によるタンパク質の検出レベル未満まで発現が低減することとして理解される。

【０３４６】

「約」または「およそ」という用語は、当業者によって決定される、特定の数値に対する許容される誤差を意味し、これは、値の測定もしくは決定方法に部分的に依存する。または、記載される対象物の特性に実質的に影響を与えない変動の程度、または当技術分野で認められている許容範囲内、例えば、１０％、５％、２％、もしくは１％以内、もしくは一連の値の２標準偏差以内を意味する。従って、特に指示されない限り、以下の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、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。各数値パラメータは、最低限でも、かつ、特許請求の範囲への均等論の適用を制限する試みとしてではなく、報告されている有効数字の数を考慮して、かつ通常の四捨五入の技法を適用することによって、少なくとも解釈しなければならない。

【０３４７】

ここで、本発明のある特定の実施形態について詳細に説明する。その例は添付の図面に示す。本発明は例示される実施形態と併せて説明されるが、それらは、本発明をそれらの実施形態に限定することを意図するものではないことが理解されるであろう。逆に、本発明は、添付の特許請求の範囲によって定義され、含まれる実施形態によって本発明内に含まれ得る全ての代替物、改変物、及び均等物を網羅することが意図される。

【０３４８】

本発明の教示を詳細に説明する前に、所定の組成物またはプロセスステップは変動し得るので、本開示が、それらに限定されないことを理解されたい。本明細書及び添付の特許請求の範囲で使用されるように、単数形「ａ」、「ａｎ」、及び「ｔｈｅ」は、文脈が特に明確に指示しない限り、複数の参照物を含めることに留意されたい。したがって、例えば、「コンジュゲート（ａ　ｃｏｎｊｕｇａｔｅ）」への言及は、複数のコンジュゲートを含み、「細胞（ａ　ｃｅｌｌ）」への言及は、複数の細胞を含むなどである。

【０３４９】

数値範囲は、その範囲を画定する数字を含む。測定値及び測定可能値は、有効数字及び測定に伴う誤差を考慮した概算値であると理解される。また、「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅ）」、「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅｓ）」、「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」、「含有する（ｃｏｎｔａｉｎ）」、「含有する（ｃｏｎｔａｉｎｓ）」、「含有する（ｃｏｎｔａｉｎｉｎｇ）」、「含む（ｉｎｃｌｕｄｅ）」、「含む（ｉｎｃｌｕｄｅｓ）」、及び「含む（ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ）」の使用は、限定することを意図するものではない。前述の全般的説明及び発明を実施するための形態は、いずれも例示的かつ説明的なものに過ぎず、本教示を制限するものではないことを理解されたい。

【０３５０】

本明細書内で特に注記しない限り、本明細書内で、様々な構成要素を「含む」と記載している実施形態は、記載された構成要素から「なる」または「本質的になる」ことも企図されており、本明細書内で様々な構成要素から「なる」と記載されている実施形態は、記載された構成要素を「含む」またはそれから「本質的になる」ことも企図されている。また、本明細書内で、様々な構成要素から「本質的になる」と記載している実施形態は、記載された構成要素から「なる」またはそれを「含む」ことも企図されている（この互換性

は、特許請求の範囲におけるこれらの用語の使用には適用されない）。
【０３５１】
「または」という用語は、文脈が特に明確に指示されない限り、包括的な意味で、すなわち、「及び／または」に等しい意味で使用される。
【０３５２】
本明細書で用いられている、節の見出しは、系統立てるためのものに過ぎず、いかなる場合も、所望の主題を限定するものと解釈すべきではない。参照により組み込まれる任意の材料が、本明細書で定義される任意の用語または本明細書の任意の他の明示的な内容と矛盾する場合、本明細書が優先する。本教示を様々な実施形態と併せて説明しているが、これは本教示がそのような実施形態に限定されることを意図するものではない。逆に、本教示は、当業者によって理解されるように、様々な代替物、改変物、及び均等物を包含する。
【０３５３】
ＩＩ．第１のゲノム編集ツール
いくつかの実施形態では、第１のゲノム編集ツールは、第１のゲノムエディターと、少なくとも１つのゲノム遺伝子座を標的としかつ第１のゲノムエディターに対応している少なくとも１つのガイドＲＮＡ（ｇＲＮＡ）とを含む。いくつかの実施形態では、第１のゲノム編集ツールは、塩基エディターを含む第１のゲノムエディターと、少なくとも１つのゲノム遺伝子座を標的としかつ塩基エディターに対応している少なくとも１つのガイドＲＮＡ（ｇＲＮＡ）とを含む。
【０３５４】
いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターは、少なくとも１つのポリペプチドまたは少なくとも１つのｍＲＮＡとして細胞に送達される。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターは、少なくとも１つのポリペプチドまたは少なくとも１つのｍＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターは、クリバーゼ、ニッカーゼ、触媒的に不活性なヌクレアーゼ、塩基エディター、任意選択でＣからＴ塩基エディターもしくはＡからＧ塩基エディター、またはＤＮＡポリメラーゼとニッカーゼとを含む融合タンパク質を含む。
【０３５５】
いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターは、Ｃａｓヌクレアーゼを含む。いくつかの実施形態では、Ｃａｓヌクレアーゼは、Ｃａｓ９である。いくつかの実施形態では、Ｃａｓ９は、Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ ｐｙｏｇｅｎｅｓ Ｃａｓ９（ＳｐｙＣａｓ９）、Ｓ．ａｕｒｅｕｓ Ｃａｓ９（ＳａｕＣａｓ９）、Ｃ．ｄｉｐｈｔｈｅｒｉａｅ Ｃａｓ９（ＣｄｉＣａｓ９）、Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ ｔｈｅｒｍｏｐｈｉｌｕｓ Ｃａｓ９（Ｓｔ１Ｃａｓ９）、Ａ．ｃｅｌｌｕｌｏｌｙｔｉｃｕｓ Ｃａｓ９（ＡｃｅＣａｓ９）、Ｃ．ｊｅｊｕｎｉ Ｃａｓ９（ＣｊｅＣａｓ９）、Ｒ．ｐａｌｕｓｔｒｉｓ Ｃａｓ９（ＲｐａＣａｓ９）、Ｒ．ｒｕｂｒｕｍ Ｃａｓ９（ＲｒｕＣａｓ９）、Ａ．ｎａｅｓｌｕｎｄｉｉ Ｃａｓ９（ＡｎａＣａｓ９）、Ｆｒａｎｃｉｓｅｌｌａ ｎｏｖｉｃｉｄａ Ｃａｓ９（ＦｎｏＣａｓ９）、またはＮ．ｍｅｎｉｎｇｉｔｉｄｉｓ（ＮｍｅＣａｓ９）である。いくつかの実施形態では、Ｃａｓ９は、Ｎｍｅ１Ｃａｓ９、Ｎｍｅ２Ｃａｓ９、Ｎｍｅ３Ｃａｓ９、またはＳｐｙＣａｓ９である。いくつかの実施形態では、Ｃａｓヌクレアーゼは、クラス２ Ｃａｓヌクレアーゼである。いくつかの実施形態では、Ｃａｓヌクレアーゼは、Ｃａｓ１２である。いくつかの実施形態では、Ｃａｓ１２は、Ｌａｃｈｎｏｓｐｉｒａｃｅａｅ ｂａｃｔｅｒｉｕｍ Ｃａｓ１２ａ（ＬｂＣａｓ１２ａ）であるか、またはＣａｓ１２は、Ａｃｉｄａｍｉｎｏｃｏｃｃｕｓ ｓｐ．Ｃａｓ１２ａ（ＡｓＣａｓ１２ａ）である。いくつかの実施形態では、Ｃａｓヌクレアーゼは、Ｅｕｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｓｉｒａｅｕｍ Ｃａｓ１３ｄ（ＥｓＣａｓ１３ｄ）である。
【０３５６】
いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターまたは塩基エディターは、シチジン

デアミナーゼ（例えば、Ａ３Ａ）を含む。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターまたは塩基エディターは、シチジンデアミナーゼ（本明細書に開示されるシチジンデアミナーゼのうちのいずれか１つ、例えばＡ３Ａを含む）と、ＲＮＡ誘導型ニッカーゼ（本明細書に開示されるＲＮＡ誘導型ニッカーゼのうちのいずれか１つを含む）とを含む。いくつかの実施形態では、塩基エディターは、任意選択でシチジンデアミナーゼを含むＣからＴ塩基エディターであるか、または任意選択でアデノシンデアミナーゼを含むＡからＧ塩基エディターである。

【０３５７】

いくつかの実施形態では、第１のゲノム編集ツールは、本明細書に開示される任意の第２のゲノム編集ツールと組み合わせてもよい。

【０３５８】

Ａ．ＵＧＩ

いくつかの実施形態では、第１のゲノム編集ツールは、ウラシルグリコシラーゼ阻害剤（ＵＧＩ）を含み、ＵＧＩ及び塩基エディターは、単一のポリペプチドに含まれる。いくつかの実施形態では、第１のゲノム編集ツールは、ＵＧＩを含み、ＵＧＩ及び塩基エディターは、異なるポリペプチドに含まれる。いくつかの実施形態では、塩基エディターは、シチジンデアミナーゼ及びＲＮＡ誘導型ニッカーゼを含む。いくつかの実施形態では、シチジンデアミナーゼ、ＲＮＡ誘導型ニッカーゼ、及びＵＧＩは、単一のポリペプチドに含まれる。いくつかの実施形態では、シチジンデアミナーゼ、ＲＮＡ誘導型ニッカーゼ、及びＵＧＩは、異なるポリペプチドに含まれる。いくつかの実施形態では、シチジンデアミナーゼ及びＲＮＡ誘導型ニッカーゼは、単一のポリペプチドに含まれ、ＵＧＩは、異なるポリペプチドに含まれる。

【０３５９】

いかなる理論にも束縛されるものではないが、ＵＧＩとデアミナーゼを含むポリペプチドとをともに提供することは、ＤＮＡのウラシルをＤＮＡ損傷の一形態として認識するか、そうでなければウラシル及び／またはその周囲のヌクレオチドを除去または修飾する細胞のＤＮＡ修復機構（例えば、ＵＤＧ及び下流の修復エフェクター）を阻害することによって、本明細書に記載の方法において役立つ場合がある。ＵＧＩを使用することによって、Ｃ残基を脱アミノ化することができる酵素の編集効率が増加し得ることが理解されよう。

【０３６０】

好適なＵＧＩタンパク質及びヌクレオチド配列は、本明細書で提供されている。追加の好適なＵＧＩ配列が当業者には既知であり、例えば、Ｗａｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｕｒａｃｉｌ－ＤＮＡ ｇｌｙｃｏｓｙｌａｓｅ ｉｎｈｉｂｉｔｏｒ ｇｅｎｅ ｏｆ ｂａｃｔｅｒｉｏｐｈａｇｅ ＰＢＳ２ ｅｎｃｏｄｅｓ ａ ｂｉｎｄｉｎｇ ｐｒｏｔｅｉｎ ｓｐｅｃｉｆｉｃ ｆｏｒ ｕｒａｃｉｌ－ＤＮＡ ｇｌｙｃｏｓｙｌａｓｅ．Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２６４：１１６３－１１７１（１９８９）、Ｌｕｎｄｑｕｉｓｔ ｅｔ ａｌ．，Ｓｉｔｅ－ｄｉｒｅｃｔｅｄ ｍｕｔａｇｅｎｅｓｉｓ ａｎｄ ｃｈａｒａｃｔｅｒｉｚａｔｉｏｎ ｏｆ ｕｒａｃｉｌ－ＤＮＡ ｇｌｙｃｏｓｙｌａｓｅ ｉｎｈｉｂｉｔｏｒ ｐｒｏｔｅｉｎ．Ｒｏｌｅ ｏｆ ｓｐｅｃｉｆｉｃ ｃａｒｂｏｘｙｌｉｃ ａｍｉｎｏ ａｃｉｄｓ ｉｎ ｃｏｍｐｌｅｘ ｆｏｒｍａｔｉｏｎ ｗｉｔｈ Ｅｓｃｈｅｒｉｃｈｉａ ｃｏｌｉ ｕｒａｃｉｌ－ＤＮＡ ｇｌｙｃｏｓｙｌａｓｅ．Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２７２：２１４０８－２１４１９（１９９７）、Ｒａｖｉｓｈａｎｋａｒ ｅｔ ａｌ．，Ｘ－ｒａｙ ａｎａｌｙｓｉｓ ｏｆ ａ ｃｏｍｐｌｅｘ ｏｆ Ｅｓｃｈｅｒｉｃｈｉａ ｃｏｌｉ ｕｒａｃｉｌ ＤＮＡ ｇｌｙｃｏｓｙｌａｓｅ（ＥｃＵＤＧ）ｗｉｔｈ ａ ｐｒｏｔｅｉｎａｃｅｏｕｓ ｉｎｈｉｂｉｔｏｒ．Ｔｈｅ ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ ｅｌｕｃｉｄａｔｉｏｎ ｏｆ ａ ｐｒｏｋａｒｙｏｔｉｃ ＵＤＧ．Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．２６：４８８０－４８８７（１９９８）、及びＰｕｔｎａｍ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｔｅｉｎ ｍｉｍｉｃｒｙ ｏｆ ＤＮＡ ｆｒｏｍ ｃｒｙｓｔａｌ ｓｔｒｕｃｔｕｒｅｓ ｏｆ ｔｈｅ ｕｒａ

ｃｉｌ－ＤＮＡ ｇｌｙｃｏｓｙｌａｓｅ ｉｎｈｉｂｉｔｏｒ ｐｒｏｔｅｉｎ ａｎｄ ｉｔｓ ｃｏｍｐｌｅｘ ｗｉｔｈ Ｅｓｃｈｅｒｉｃｈｉａ ｃｏｌｉ ｕｒａｃｉｌ－ＤＮＡ ｇｌｙｃｏｓｙｌａｓｅ．Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２８７：３３１－３４６（１９９９）に公開されているものを含み、各々の内容全体を参照として本明細書に組み込むものとする。ウラシル－ＤＮＡグリコシラーゼ塩基除去修復酵素を阻害することができるあらゆるタンパク質が本開示の範囲内にあることを理解されたい。さらに、塩基除去修復を遮断または阻害するあらゆるタンパク質もまた本開示の範囲内にある。いくつかの実施形態では、ウラシルグリコシラーゼ阻害剤は、ウラシルに結合するタンパク質である。いくつかの実施形態では、ウラシルグリコシラーゼ阻害剤は、ＤＮＡ中のウラシルに結合するタンパク質である。いくつかの実施形態では、ウラシルグリコシラーゼ阻害剤は、一本鎖結合タンパク質である。いくつかの実施形態では、ウラシルグリコシラーゼ阻害剤は、触媒的に不活性なウラシルＤＮＡ－グリコシラーゼタンパク質である。いくつかの実施形態では、ウラシルグリコシラーゼ阻害剤は、ＤＮＡからウラシルを除去しない触媒的に不活性なウラシルＤＮＡ－グリコシラーゼタンパク質である。いくつかの実施形態では、ウラシルグリコシラーゼ阻害剤は、触媒的に不活性なＵＤＧである。

【０３６１】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるウラシルグリコシラーゼ阻害剤（ＵＧＩ）は、配列番号１５または２４と少なくとも８０％のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、前述の同一性のレベルのうちいずれかは、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％である。いくつかの実施形態では、ＵＧＩは、配列番号１５または２４と少なくとも９０％の同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＵＧＩは、配列番号１５または２４と少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＵＧＩは、配列番号１５または２４と少なくとも９８％の同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＵＧＩは、配列番号１５または２４と少なくとも９９％の同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＵＧＩは、配列番号１５または２４のアミノ酸配列を含む。

【０３６２】

Ｂ．シチジンデアミナーゼ

シチジンデアミナーゼは、シチジンデアミナーゼスーパーファミリー内の酵素、特に、ＡＰＯＢＥＣファミリーの酵素（酵素のＡＰＯＢＥＣ１、ＡＰＯＢＥＣ２、ＡＰＯＢＥＣ４、及びＡＰＯＢＥＣ３下位群）、活性化誘導シチジンデアミナーゼ（ＡＩＤまたはＡＩＣＤＡ）、ならびにＣＭＰデアミナーゼを包含する（例えば、Ｃｏｎｔｉｃｅｌｌｏ ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．Ｅｖｏｌ．２２：３６７－７７，２００５、Ｃｏｎｔｉｃｅｌｌｏ，Ｇｅｎｏｍｅ Ｂｉｏｌ．９：２２９，２００８、Ｍｕｒａｍａｔｓｕ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２７４：１８４７０－６，１９９９）；及びＣａｒｒｉｎｇｔｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ｃｅｌｌｓ ９：１６９０（２０２０）を参照のこと）。

【０３６３】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるシチジンデアミナーゼは、ＡＰＯＢＥＣファミリーの酵素である。いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるシチジンデアミナーゼは、ＡＰＯＢＥＣ１、ＡＰＯＢＥＣ２、ＡＰＯＢＥＣ４、及びＡＰＯＢＥＣ３下位群の酵素である。いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるシチジンデアミナーゼは、ＡＰＯＢＥＣ３下位群の酵素である。いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるシチジンデアミナーゼは、ＡＰＯＢＥＣ３Ａデアミナーゼ（Ａ３Ａ）である。

【０３６４】

いくつかの実施形態では、シチジンデアミナーゼは、配列番号２２と少なくとも８０％、８５％、８７％、９０％、９５％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有するアミノ酸配列を含むシチジンデアミナーゼである。

【０３６５】

１．ＡＰＯＢＥＣ３Ａデアミナーゼ

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるＡＰＯＢＥＣ３Ａデアミナーゼ（Ａ３Ａ）は、ヒトＡ３Ａである。いくつかの実施形態では、Ａ３Ａは、野生型Ａ３Ａである。

【０３６６】

いくつかの実施形態では、Ａ３Ａは、Ａ３Ａバリアントである。Ａ３Ａバリアントは、野生型Ａ３Ａまたはその断片に対する相同性を共通して有する。いくつかの実施形態では、Ａ３Ａバリアントは、野生型Ａ３Ａと少なくとも約８０％の同一性、少なくとも約８５％の同一性、少なくとも約９０％の同一性、少なくとも約９５％の同一性、少なくとも約９６％の同一性、少なくとも約９７％の同一性、少なくとも約９８％の同一性、少なくとも約９９％の同一性、少なくとも約９９．５％の同一性、または少なくとも約９９．９％の同一性を有する。いくつかの実施形態では、Ａ３Ａバリアントは、野生型Ａ３Ａと比較して、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２１、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０個またはそれ以上のアミノ酸の変化を有し得る。いくつかの実施形態では、Ａ３Ａバリアントは、野生型Ａ３Ａの対応する断片と少なくとも約８０％の同一性、少なくとも約９０％の同一性、少なくとも約９５％の同一性、少なくとも約９６％の同一性、少なくとも約９７％の同一性、少なくとも約９８％の同一性、少なくとも約９９％の同一性、少なくとも約９９．５％の同一性、または少なくとも約９９．９％の同一性を有するようなＡ３Ａの断片を含む。

【０３６７】

いくつかの実施形態では、Ａ３Ａバリアントは、置換、欠失、挿入、１つまたは複数の一点置換などの１つまたは複数の変異によって、野生型Ａ３Ａタンパク質とは異なる配列を有するタンパク質である。いくつかの実施形態では、Ｎ末端、Ｃ末端、または内部のアミノ酸を欠失させることによって、短縮されたＡ３Ａ配列が使用され得る。いくつかの実施形態では、配列のＣ末端で１～４つのアミノ酸を欠失させた、短縮されたＡ３Ａ配列が使用される。いくつかの実施形態では、ＡＰＯＢＥＣ３Ａ（ヒトＡＰＯＢＥＣ３Ａなど）は、野生型アミノ酸の５７位（野生型配列でナンバリングした場合）を有する。いくつかの実施形態では、ＡＰＯＢＥＣ３Ａ（ヒトＡＰＯＢＥＣ３Ａなど）は、アミノ酸の５７位（野生型配列でナンバリングした場合）に、アスパラギンを有する。

【０３６８】

いくつかの実施形態では、野生型Ａ３Ａは、ヒトＡ３Ａ（ＵｎｉＰＲＯＴ受託ＩＤ：ｐ３１９４１１、配列番号２２）である。

【０３６９】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるＡ３Ａは、配列番号２２と少なくとも８０％の同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、同一性のレベルは、少なくとも８５％、少なくとも８７％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％である。いくつかの実施形態では、Ａ３Ａは、配列番号２２と少なくとも８７％の同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、Ａ３Ａは、配列番号２２と少なくとも９０％の同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、Ａ３Ａは、配列番号２２と少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、Ａ３Ａは、配列番号２２と少なくとも９８％の同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、Ａ３Ａは、Ａ３Ａ配列番号２２と少なくとも９９％の同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、Ａ３Ａは、配列番号２２のアミノ酸配列を含む。

【０３７０】

Ｃ．リンカー

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の第１のゲノムエディターまたは塩基エディターは、デアミナーゼとＲＮＡ誘導型ニッカーゼとを連結するリンカーをさらに含む。いくつかの実施形態では、リンカーは、有機分子、ポリマー、または化学部分である。いくつかの実施形態では、そのリンカーは、ペプチドリンカーである。いくつかの実施形態で

は、デアミナーゼとＲＮＡ誘導型ニッカーゼとを含むポリペプチドをコードする核酸は、ペプチドリンカーをコードする配列をさらに含む。デアミナーゼ－リンカー－ＲＮＡ誘導型ニッカーゼ融合タンパク質をコードするｍＲＮＡが提供される。

【０３７１】

いくつかの実施形態では、そのペプチドリンカーは、少なくとも１つ、少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも７つ、少なくとも８つ、少なくとも９つ、少なくとも１０個、少なくとも１５個、少なくとも２０個、少なくとも２５個、少なくとも３０個、少なくとも４０個または少なくとも５０個以上のアミノ酸を有するいずれかのアミノ酸領域である。

【０３７２】

いくつかの実施形態では、ペプチドリンカーは、１６残基「ＸＴＥＮ」リンカー、またはそのバリアントである（例えば、Ｓｃｈｅｌｌｅｎｂｅｒｇｅｒ ｅｔ ａｌ．Ａ ｒｅｃｏｍｂｉｎａｎｔ ｐｏｌｙｐｅｐｔｉｄｅ ｅｘｔｅｎｄｓ ｔｈｅ ｉｎ ｖｉｖｏ ｈａｌｆ－ｌｉｆｅ ｏｆ ｐｅｐｔｉｄｅｓ ａｎｄ ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｉｎ ａ ｔｕｎａｂｌｅ ｍａｎｎｅｒ．Ｎａｔ．Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．２７，１１８６－１１９０（２００９）を参照のこと）。いくつかの実施形態では、ＸＴＥＮリンカーは、ＳＧＳＥＴＰＧＴＳＥＳＡＴＰＥＳ（配列番号２５）、ＳＧＳＥＴＰＧＴＳＥＳＡ（配列番号２６）、またはＳＧＳＥＴＰＧＴＳＥＳＡＴＰＥＧＧＳＧＧＳ（配列番号２７）のうちのいずれか１つである配列を含む。いくつかの実施形態では、ＸＴＥＮリンカーは、配列ＳＧＳＥＴＰＧＴＳＥＳＡＴＰＥＳ（配列番号２５）、ＳＧＳＥＴＰＧＴＳＥＳＡ（配列番号２６）、またはＳＧＳＥＴＰＧＴＳＥＳＡＴＰＥＧＧＳＧＧＳ（配列番号２７）からなる。

【０３７３】

いくつかの実施形態では、ペプチドリンカーは、$(GGGGS)_n$（例えば、配列番号７３、７７、８２、１０１）、$(G)_n$、$(EAAAK)_n$（例えば、配列番号７４、８０、１２８）、$(GGS)_n$、ＳＧＳＥＴＰＧＴＳＥＳＡＴＰＥＳ（配列番号２５）モチーフを含む（例えば、内容全体が参照として本明細書に組み込まれるＧｕｉｌｉｎｇｅｒ Ｊ Ｐ，Ｔｈｏｍｐｓｏｎ Ｄ Ｂ，Ｌｉｕ Ｄ Ｒ．Ｆｕｓｉｏｎ ｏｆ ｃａｔａｌｙｔｉｃａｌｌｙ ｉｎａｃｔｉｖｅ Ｃａｓ９ ｔｏ ＦｏｋＩ ｎｕｃｌｅａｓｅ ｉｍｐｒｏｖｅｓ ｔｈｅ ｓｐｅｃｉｆｉｃｉｔｙ ｏｆ ｇｅｎｏｍｅ ｍｏｄｉｆｉｃａｔｉｏｎ．Ｎａｔ．Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．２０１４；３２（６）：５７７－８２を参照のこと）か、もしくは$(XP)_n$モチーフ（配列番号４０７）、またはこれらの任意の組み合わせを含み、式中、ｎは、独立して１～３０の整数である。内容全体が参照として本明細書に組み込まれる、ＷＯ２０１５０８９４０６、例えば、段落［００１２］を参照のこと。

【０３７４】

いくつかの実施形態では、ペプチドリンカーは、配列番号２５～３９及び７２～１３３から選択される１つ以上の配列を含む。いくつかの実施形態では、ペプチドリンカーは、配列番号２５、配列番号２６、配列番号２７、配列番号１２９、配列番号１３０、配列番号１３１、配列番号１３２、及び配列番号１３３から選択される１つ以上の配列を含む。いくつかの実施形態では、ペプチドリンカーは、配列番号１２９の配列を含む。

【０３７５】

Ｄ．ＲＮＡ誘導型ニッカーゼ

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるＲＮＡ誘導型ニッカーゼは、Ｃａｓニッカーゼである。いくつかの実施形態では、ＲＮＡ誘導型ニッカーゼは、触媒ドメイン（複数可）が不活化された特定のＣａｓヌクレアーゼ由来のものである。いくつかの実施形態では、ＲＮＡ誘導型ニッカーゼは、Ｃａｓ９ニッカーゼまたはＣｐｆ１ニッカーゼなどのクラス２ Ｃａｓニッカーゼである。いくつかの実施形態では、ＲＮＡ誘導型ニッカーゼは、Ｓ．ｐｙｏｇｅｎｅｓ Ｃａｓ９ニッカーゼである。いくつかの実施形態では、ＲＮＡ誘導型ニッカーゼは、Ｎｅｉｓｓｅｒｉａ ｍｅｎｉｎｇｉｔｉｄｉｓ Ｃａｓ９ニ

ッカーゼである。
【０３７６】
いくつかの実施形態では、ＲＮＡ誘導型ニッカーゼは、改変されたクラス２　Ｃａｓタンパク質であるか、またはクラス２　Ｃａｓタンパク質に由来する。いくつかの実施形態では、ＲＮＡ誘導型ニッカーゼは、修飾されるか、またはＣａｓタンパク質、例えば、クラス２　ＣａｓヌクレアーゼＣａｓヌクレアーゼ（例えば、タイプＩＩ、Ｖ、もしくはＶＩのＣａｓヌクレアーゼであってもよい）に由来する。クラス２　Ｃａｓヌクレアーゼとしては、例えば、Ｃａｓ９、Ｃｐｆ１（Ｃａｓ１２ａ）、Ｃ２ｃ１、Ｃ２ｃ２、及びＣ２ｃ３タンパク質、ならびにそれらの修飾物が挙げられる。Ｃａｓ９ヌクレアーゼの例としては、Ｓ．ｐｙｏｇｅｎｅｓ、Ｓ．ａｕｒｅｕｓ、及び他の原核生物のＩＩ型ＣＲＩＳＰＲ系のもの（例えば、次の段落のリストを参照のこと）、ならびにそれらの修飾（例えば、操作型または変異体）態様が挙げられる。例えば、参照により全体が組み込まれる、ＵＳ２０１６／０３１２１９８　Ａ１、ＵＳ２０１６／０３１２１９９　Ａ１を参照のこと。Ｃａｓヌクレアーゼの他の例は、タイプＩＩＩ　ＣＲＩＳＰＲシステムのＣｓｍ複合体もしくはＣｍｒ複合体、またはそれらのＣａｓ１０サブユニット、Ｃｓｍ１サブユニットもしくはＣｍｒ２サブユニット、及びタイプＩ　ＣＲＩＳＰＲシステムのＣａｓｃａｄｅ複合体、またはそのＣａｓ３サブユニットを含む。いくつかの実施形態では、Ｃａｓヌクレアーゼは、タイプＩＩＡ、タイプＩＩＢ、またはタイプＩＩＣシステムに由来するものであり得る。様々なＣＲＩＳＰＲシステム及びＣａｓヌクレアーゼの考察については、例えば、Ｍａｋａｒｏｖａ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎａｔ．Ｒｅｖ．Ｍｉｃｒｏｂｉｏｌ．９：４６７－４７７（２０１１）；Ｍａｋａｒｏｖａ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎａｔ．Ｒｅｖ．Ｍｉｃｒｏｂｉｏｌ，１３：７２２－３６（２０１５）、Ｓｈｍａｋｏｖ　ｅｔ　ａｌ．，Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｃｅｌｌ，６０：３８５－３９７（２０１５）を参照のこと。
【０３７７】
本明細書に記載のＣａｓニッカーゼは、Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｐｙｏｇｅｎｅｓ、Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｔｈｅｒｍｏｐｈｉｌｕｓ、Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｓｐ．、Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ　ａｕｒｅｕｓ、Ｌｉｓｔｅｒｉａ　ｉｎｎｏｃｕａ、Ｌａｃｔｏｂａｃｉｌｌｕｓ　ｇａｓｓｅｒｉ、Ｆｒａｎｃｉｓｅｌｌａ　ｎｏｖｉｃｉｄａ、Ｗｏｌｉｎｅｌｌａ　ｓｕｃｃｉｎｏｇｅｎｅｓ、Ｓｕｔｔｅｒｅｌｌａ　ｗａｄｓｗｏｒｔｈｅｎｓｉｓ、Ｇａｍｍａｐｒｏｔｅｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ、Ｎｅｉｓｓｅｒｉａ　ｍｅｎｉｎｇｉｔｉｄｉｓ、Ｃａｍｐｙｌｏｂａｃｔｅｒ　ｊｅｊｕｎｉ、Ｐａｓｔｅｕｒｅｌｌａ　ｍｕｌｔｏｃｉｄａ、Ｆｉｂｒｏｂａｃｔｅｒ　ｓｕｃｃｉｎｏｇｅｎｅ、Ｒｈｏｄｏｓｐｉｒｉｌｌｕｍ　ｒｕｂｒｕｍ、Ｎｏｃａｒｄｉｏｐｓｉｓ　ｄａｓｓｏｎｖｉｌｌｅｉ、Ｓｔｒｅｐｔｏｍｙｃｅｓ　ｐｒｉｓｔｉｎａｅｓｐｉｒａｌｉｓ、Ｓｔｒｅｐｔｏｍｙｃｅｓ　ｖｉｒｉｄｏｃｈｒｏｍｏｇｅｎｅｓ、Ｓｔｒｅｐｔｏｍｙｃｅｓ　ｖｉｒｉｄｏｃｈｒｏｍｏｇｅｎｅｓ、Ｓｔｒｅｐｔｏｓｐｏｒａｎｇｉｕｍ　ｒｏｓｅｕｍ、Ｓｔｒｅｐｔｏｓｐｏｒａｎｇｉｕｍ　ｒｏｓｅｕｍ、Ａｌｉｃｙｃｌｏｂａｃｉｌｌｕｓ　ａｃｉｄｏｃａｌｄａｒｉｕｓ、Ｂａｃｉｌｌｕｓ　ｐｓｅｕｄｏｍｙｃｏｉｄｅｓ、Ｂａｃｉｌｌｕｓ　ｓｅｌｅｎｉｔｉｒｅｄｕｃｅｎｓ、Ｅｘｉｇｕｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ　ｓｉｂｉｒｉｃｕｍ、Ｌａｃｔｏｂａｃｉｌｌｕｓ　ｄｅｌｂｒｕｅｃｋｉｉ、Ｌａｃｔｏｂａｃｉｌｌｕｓ　ｓａｌｉｖａｒｉｕｓ、Ｌａｃｔｏｂａｃｉｌｌｕｓ　ｂｕｃｈｎｅｒｉ、Ｔｒｅｐｏｎｅｍａ　ｄｅｎｔｉｃｏｌａ、Ｍｉｃｒｏｓｃｉｌｌａ　ｍａｒｉｎａ、Ｂｕｒｋｈｏｌｄｅｒｉａｌｅｓ　ｂａｃｔｅｒｉｕｍ、Ｐｏｌａｒｏｍｏｎａｓ　ｎａｐｈｔｈａｌｅｎｉｖｏｒａｎｓ、Ｐｏｌａｒｏｍｏｎａｓ　ｓｐ．、Ｃｒｏｃｏｓｐｈａｅｒａ　ｗａｔｓｏｎｉｉ、Ｃｙａｎｏｔｈｅｃｅ　ｓｐ．、Ｍｉｃｒｏｃｙｓｔｉｓ　ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ、Ｓｙｎｅｃｈｏｃｏｃｃｕｓ　ｓｐ．、Ａｃｅｔｏｈａｌｏｂｉｕｍ　ａｒａｂａｔｉｃｕｍ、Ａｍｍｏｎｉｆｅｘ　ｄｅｇｅｎｓｉｉ、Ｃａｌｄｉｃｅｌｕｌｏｓｉｒｕｐｔｏｒ　ｂｅｃｓｃｉｉ、Ｃａｎｄｉｄａｔｕｓ　Ｄｅｓｕｌｆｏｒｕｄｉｓ、Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ　ｂｏｔｕｌｉｎｕｍ、Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ　ｄｉｆｆｉｃｉｌｅ、Ｆｉｎｅｇｏｌｄｉａ

magna、Natranaerobius thermophilus、Pelotomaculum thermopropionicum、Acidithiobacillus caldus、Acidithiobacillus ferrooxidans、Allochromatium vinosum、Marinobacter sp.、Nitrosococcus halophilus、Nitrosococcus watsoni、Pseudoalteromonas haloplanktis、Ktedonobacter racemifer、Methanohalobium evestigatum、Anabaena variabilis、Nodularia spumigena、Nostoc sp.、Arthrospira maxima、Arthrospira platensis、Arthrospira sp.、Lyngbya sp.、Microcoleus chthonoplastes、Oscillatoria sp.、Petrotoga mobilis、Thermosipho africanus、Streptococcus pasteurianus、Neisseria cinerea、Campylobacter lari、Parvibaculum lavamentivorans、Corynebacterium diphtheria、Acidaminococcus sp.、Lachnospiraceae bacterium ND2006、またはAcaryochloris marinaを含むがこれらに限定されない種由来のCasヌクレアーゼのニッカーゼ形態であり得る。

【0378】

いくつかの実施形態では、Casニッカーゼは、Streptococcus pyogenes由来のCas9ヌクレアーゼのニッカーゼ形態である。いくつかの実施形態では、Casニッカーゼは、Streptococcus thermophilus由来のCas9ヌクレアーゼのニッカーゼ形態である。いくつかの実施形態では、Casニッカーゼは、Neisseria meningitidis由来のCas9ヌクレアーゼのニッカーゼ形態である。例えば、Nme2Cas9 D16Aニッカーゼについて記載しているWO／2020081568を参照のこと。いくつかの実施形態では、Casニッカーゼは、Staphylococcus aureus由来のCas9ヌクレアーゼのニッカーゼ形態である。いくつかの実施形態では、Casニッカーゼは、Francisella novicida由来のCpf1ヌクレアーゼのニッカーゼ形態である。いくつかの実施形態では、Casニッカーゼは、Acidaminococcus sp.由来のCpf1ヌクレアーゼのニッカーゼ形態である。いくつかの実施形態では、Casニッカーゼは、Lachnospiraceae bacterium ND2006由来のCpf1ヌクレアーゼのニッカーゼ形態である。さらなる実施形態では、Casニッカーゼは、Francisella tularensis、Lachnospiraceae bacterium、Butyrivibrio proteoclasticus、Peregrinibacteria bacterium、Parcubacteria bacterium、Smithella、Acidaminococcus、Candidatus Methanoplasma termitum、Eubacterium eligens、Moraxella bovoculi、Leptospira inadai、Porphyromonas crevioricanis、Prevotella disiens、またはPorphyromonas macacae由来のCpf1ヌクレアーゼのニッカーゼ形態である。ある特定の実施形態では、Casニッカーゼは、AcidaminococcusまたはLachnospiraceae由来のCpf1ヌクレアーゼのニッカーゼ形態である。他の箇所で説明されるように、ニッカーゼは、例えばSpy Cas9のD10、H840、またはN863などの、核酸分解（nucleolysis）に重要な活性部位残基を変異させることによって2つの触媒ドメインのうちの1つが不活化されたヌクレアーゼの一形態であることから、ニッカーゼは、特定のCasヌクレアーゼに由来し（すなわち、関連し）得る。当業者は、他のCasタンパク質における対応する残基を簡単に同定する技法（下に詳細に論じら

れている配列アラインメント及び構造的アラインメントなど）に精通しているであろう。
【０３７９】
他の実施形態では、Ｃａｓニッカーゼは、タイプＩ　ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓシステムに関連し得る。いくつかの実施形態では、Ｃａｓニッカーゼは、タイプＩ　ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓシステムのカスケード複合体の構成要素であり得る。いくつかの実施形態では、Ｃａｓニッカーゼは、Ｃａｓ３タンパク質であり得る。いくつかの実施形態では、Ｃａｓニッカーゼは、タイプＩＩＩ　ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓシステム由来であり得る。
【０３８０】
いくつかの実施形態では、Ｃａｓニッカーゼは、例えば触媒ドメインにおける１つ以上の改変（例えば、点変異）によってヌクレオチド鎖切断活性部位が不活化されたＣａｓヌクレアーゼまたは修飾されたＣａｓヌクレアーゼのニッカーゼ形態である。例えば、Ｃａｓニッカーゼ及び例示的な触媒ドメイン改変の考察については、米国特許第８，８８９，３５６号を参照のこと。
【０３８１】
野生型Ｓ．ｐｙｏｇｅｎｅｓ　Ｃａｓ９は、２つの触媒ドメイン、ＲｕｖＣ及びＨＮＨを有する。ＲｕｖＣドメインは、非標的ＤＮＡ鎖を切断し、ＨＮＨドメインは、ＤＮＡの標的鎖を切断する。いくつかの実施形態では、Ｃａｓヌクレアーゼは、ＲｕｖＣまたはＲｕｖＣ様ヌクレアーゼドメインにアミノ酸置換を含み得る。ＲｕｖＣまたはＲｕｖＣ様ヌクレアーゼドメインにおける例示的なアミノ酸置換としては、Ｄ１０Ａ（Ｓ．ｐｙｏｇｅｎｅｓ　Ｃａｓ９タンパク質に基づく）が挙げられる。例えば、Ｚｅｔｓｃｈｅ　ｅｔ　ａｌ．（２０１５）Ｃｅｌｌ　Ｏｃｔ　２２：１６３（３）：７５９－７７１を参照のこと。いくつかの実施形態では、Ｃａｓヌクレアーゼは、ＨＮＨまたはＨＮＨ様ヌクレアーゼドメインにアミノ酸置換を含み得る。ＨＮＨまたはＨＮＨ様ヌクレアーゼドメインにおける例示的なアミノ酸置換としては、Ｅ７６２Ａ、Ｈ８４０Ａ、Ｎ８６３Ａ、Ｈ９８３Ａ、及びＤ９８６Ａ（Ｓ．ｐｙｏｇｅｎｅｓのＣａｓ９タンパク質に基づく）が挙げられる。例えば、Ｚｅｔｓｃｈｅ　ｅｔ　ａｌ．（２０１５）を参照のこと。Ｎ．ｍｅｎｉｎｇｉｔｉｄｉｓのＨＮＨもしくはＨＮＨ様ヌクレアーゼドメイン、またはＲｕｖＣもしくはＲｕｖＣ様ドメインの例示的なアミノ酸置換としては、Ｎｍｅ２Ｃａｓ９Ｄ１６Ａ（ＨＮＨニッカーゼ）及びＮｍｅ２Ｃａｓ９Ｈ５８８Ａ（ＲｕｖＣニッカーゼ）が挙げられる。さらなる例示的なアミノ酸置換としては、Ｄ９１７Ａ、Ｅ１００６Ａ、及びＤ１２５５Ａ（Ｆｒａｎｃｉｓｅｌｌａ　ｎｏｖｉｃｉｄａ　Ｕ１１２　Ｃｐｆ１（ＦｎＣｐｆ１）配列（ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ－Ａ０Ｑ７Ｑ２（ＣＰＦ１＿ＦＲＡＴＮ）に基づく）が挙げられる。
【０３８２】
いくつかの実施形態では、Ｃａｓニッカーゼ（例えば、Ｃａｓ９ニッカーゼ）は、不活化ＲｕｖＣまたはＨＮＨドメインを有する。いくつかの実施形態では、活性が低減したＲｕｖＣドメインを有するニッカーゼが使用される。いくつかの実施形態では、不活性ＲｕｖＣドメインを有するニッカーゼが使用される。いくつかの実施形態では、活性が低減したＨＮＨドメインを有するニッカーゼが使用される。いくつかの実施形態では、不活性ＨＮＨドメインを有するニッカーゼが使用される。
【０３８３】
いくつかの実施形態では、Ｃａｓ９ニッカーゼは、活性なＨＮＨヌクレアーゼドメインを有し、ＤＮＡの非標的鎖、すなわちｇＲＮＡが結合する鎖を切断することができる。また、不活性なＲｕｖＣヌクレアーゼドメインを有し、ＤＮＡの標的鎖、すなわちデアミナーゼによる塩基編集が所望される鎖を切断することができない。
【０３８４】
例示的なＣａｓ９ニッカーゼアミノ酸配列は、配列番号４１として提供される。融合タンパク質に含めるのに好適な、例示的なＣａｓ９ニッカーゼｍＲＮＡコード配列は、配列番号４２として提供される。
【０３８５】

いくつかの実施形態では、ＲＮＡ誘導型ニッカーゼは、本明細書に記載のクラス２　Ｃａｓニッカーゼである。いくつかの実施形態では、ＲＮＡ誘導型ニッカーゼは、本明細書に記載のＣａｓ９ニッカーゼである。

【０３８６】

いくつかの実施形態では、ＲＮＡ誘導型ニッカーゼは、本明細書に記載のＳ．ｐｙｏｇｅｎｅｓ　Ｃａｓ９ニッカーゼである。

【０３８７】

いくつかの実施形態では、ＲＮＡ誘導型ニッカーゼは、本明細書に記載のＤ１０Ａ　ＳｐｙＣａｓ９ニッカーゼである。いくつかの実施形態では、ＲＮＡ誘導型ニッカーゼは、配列番号４１、４３、または４５のうちのいずれか１つと少なくとも８０％、９０％、９５％、９８％、または９９％の同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＲＮＡ誘導型ニッカーゼは、配列番号４１のアミノ酸配列を含む。

【０３８８】

いくつかの実施形態では、ポリペプチドをコードする核酸または第１のＯＲＦは、配列番号４２、４４、または４６のうちのいずれか１つのヌクレオチド配列と少なくとも８０％、９０％、９５％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有するヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態では、ポリペプチドをコードする核酸または第１のＯＲＦは、配列番号４２、４４、及び４６～５８のうちのいずれか１つのヌクレオチド配列と少なくとも８０％、９０％、９５％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有するヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態では、同一性のレベルは、少なくとも９０％である。いくつかの実施形態では、同一性のレベルは、少なくとも９５％である。いくつかの実施形態では、同一性のレベルは、少なくとも９８％である。いくつかの実施形態では、同一性のレベルは、少なくとも９９％である。いくつかの実施形態では、同一性のレベルは、少なくとも１００％である。いくつかの実施形態では、ＲＮＡ誘導型ニッカーゼをコードする配列は、配列番号４２、４４、及び４６のうちのいずれか１つのヌクレオチド配列を含む。

【０３８９】

いくつかの実施形態では、ＲＮＡ誘導型ニッカーゼは、本明細書に記載のＮｅｉｓｓｅｒｉａ　ｍｅｎｉｎｇｉｔｉｄｉｓ（Ｎｍｅ）Ｃａｓ９ニッカーゼである。

【０３９０】

いくつかの実施形態では、ＲＮＡ誘導型ニッカーゼは、本明細書に記載のＤ１６Ａ　ＮｍｅＣａｓ９ニッカーゼである。いくつかの実施形態では、Ｄ１６Ａ　ＮｍｅＣａｓ９ニッカーゼは、Ｄ１６Ａ　Ｎｍｅ２Ｃａｓ９ニッカーゼである。いくつかの実施形態では、Ｄ１６Ａ　Ｎｍｅ２Ｃａｓ９ニッカーゼは、配列番号１４９と少なくとも８０％、９０％、９５％、９８％、９９％、または１００％同一であるアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、Ｄ１６Ａ　Ｎｍｅ２Ｃａｓ９をコードする配列は、配列番号１５０～１５５のうちのいずれか１つと少なくとも８０％、９０％、９５％、９８％、９９％、または１００％同一であるヌクレオチド配列を含む。

【０３９１】

Ｅ．シチジンデアミナーゼとＲＮＡ誘導型ニッカーゼとを含む組成物

いくつかの実施形態では、第１のゲノム編集ツールは、第１のゲノムエディターと、少なくとも１つのゲノム遺伝子座を標的としかつ第１のゲノムエディターに対応している少なくとも１つのガイドＲＮＡ（ｇＲＮＡ）とを含む。いくつかの実施形態では、第１のゲノム編集ツールは、塩基エディターを含む第１のゲノムエディターと、少なくとも１つのゲノム遺伝子座を標的としかつ塩基エディターに対応している少なくとも１つのガイドＲＮＡ（ｇＲＮＡ）とを含む。

【０３９２】

いくつかの実施形態では、第１のゲノム編集ツールは、ウラシルグリコシラーゼ阻害剤（ＵＧＩ）を含み、ＵＧＩ及び塩基エディターは、単一のポリペプチドに含まれる。いくつかの実施形態では、第１のゲノム編集ツールは、ＵＧＩを含み、ＵＧＩ及び塩基エディ

ターは、異なるポリペプチドに含まれる。いくつかの実施形態では、塩基エディターは、シチジンデアミナーゼ及びＲＮＡ誘導型ニッカーゼを含む。いくつかの実施形態では、シチジンデアミナーゼ、ＲＮＡ誘導型ニッカーゼ、及びＵＧＩは、単一のポリペプチドに含まれる。いくつかの実施形態では、シチジンデアミナーゼ、ＲＮＡ誘導型ニッカーゼ、及びＵＧＩは、異なるポリペプチドに含まれる。いくつかの実施形態では、シチジンデアミナーゼ及びＲＮＡ誘導型ニッカーゼは、単一のポリペプチドに含まれ、ＵＧＩは、異なるポリペプチドに含まれる。

【０３９３】

１．例示的組成物

いつかの実施形態では、デアミナーゼ（例えば、シチジンデアミナーゼ）とＲＮＡ誘導型ニッカーゼとを含む第１のゲノムエディター（例えば、塩基エディター）が提供される。いくつかの実施形態では、ＡＰＯＢＥＣファミリーの酵素及びＲＮＡ誘導型ニッカーゼが提供される。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターは、ＡＰＯＢＥＣ１下位群の酵素とＲＮＡ誘導型ニッカーゼとを含む。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターは、ＡＰＯＢＥＣ２下位群の酵素とＲＮＡ誘導型ニッカーゼとを含む。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターは、ＡＰＯＢＥＣ４下位群の酵素とＲＮＡ誘導型ニッカーゼとを含む。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターは、ＡＰＯＢＥＣ３下位群の酵素とＲＮＡ誘導型ニッカーゼとを含む。

【０３９４】

いくつかの実施形態では、デアミナーゼ（例えば、シチジンデアミナーゼ）とＲＮＡ誘導型ニッカーゼとを含む第１のゲノムエディターまたは塩基エディターが提供される。いくつかの実施形態では、ＡＰＯＢＥＣファミリーの酵素及びＤ１０Ａ　ＳｐｙＣａｓ９ニッカーゼが提供される。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターは、ＡＰＯＢＥＣ１下位群の酵素とＤ１０Ａ　ＳｐｙＣａｓ９ニッカーゼとを含む。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターは、ＡＰＯＢＥＣ２下位群の酵素とＤ１０Ａ　ＳｐｙＣａｓ９ニッカーゼとを含む。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターは、ＡＰＯＢＥＣ４下位群の酵素とＤ１０Ａ　ＳｐｙＣａｓ９ニッカーゼとを含む。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターは、ＡＰＯＢＥＣ３下位群の酵素とＤ１０Ａ　ＳｐｙＣａｓ９ニッカーゼとを含む。

【０３９５】

いくつかの実施形態では、デアミナーゼ（例えば、シチジンデアミナーゼ）とＲＮＡ誘導型ニッカーゼとを含む第１のゲノムエディターまたは塩基エディターが提供される。いくつかの実施形態では、ＡＰＯＢＥＣファミリーの酵素及びＤ１６Ａ　ＮｍｅＣａｓ９ニッカーゼが提供される。いくつかの実施形態では、ＡＰＯＢＥＣファミリーの酵素及びＤ１６Ａ　Ｎｍｅ２Ｃａｓ９ニッカーゼが提供される。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターは、ＡＰＯＢＥＣ１下位群の酵素とＤ１６Ａ　Ｎｍｅ２Ｃａｓ９ニッカーゼとを含む。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターは、ＡＰＯＢＥＣ２下位群の酵素とＤ１６Ａ　Ｎｍｅ２Ｃａｓ９ニッカーゼとを含む。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターは、ＡＰＯＢＥＣ４下位群の酵素とＤ１６Ａ　Ｎｍｅ２Ｃａｓ９ニッカーゼとを含む。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターは、ＡＰＯＢＥＣ３下位群の酵素とＤ１６Ａ　Ｎｍｅ２Ｃａｓ９ニッカーゼとを含む。

【０３９６】

いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターは、ＵＧＩを欠いている。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターは、１つ以上のＵＧＩを含む。

【０３９７】

いくつかの実施形態では、シチジンデアミナーゼ及びＲＮＡ誘導型ニッカーゼは、リンカーを介して連結されている。いくつかの実施形態では、シチジンデアミナーゼ及びＲＮＡ誘導型ニッカーゼは、ペプチドリンカーを介して連結されている。いくつかの実施形態では、ペプチドリンカーは、配列番号２５～３９及び７２～１３３から選択される１つ以上の配列を含む。

【０３９８】
いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターは、１つ以上の追加の異種機能ドメインをさらに含む。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターは、ポリペプチドのＣ末端またはポリペプチドのＮ末端に、（本明細書に記載の）１つ以上の核局在化配列（ＮＬＳ）をさらに含む。
【０３９９】
いくつかの実施形態では、デアミナーゼ（例えば、シチジンデアミナーゼ）とＲＮＡ誘導型ニッカーゼとを含む第１のゲノムエディターまたは塩基エディターが提供される。いくつかの実施形態では、ＡＰＯＢＥＣファミリーの酵素及びＲＮＡ誘導型ニッカーゼが提供される。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターは、ＡＰＯＢＥＣ１下位群の酵素とＲＮＡ誘導型ニッカーゼとを含む。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターは、ＡＰＯＢＥＣ２下位群の酵素とＲＮＡ誘導型ニッカーゼとを含む。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターは、ＡＰＯＢＥＣ４下位群の酵素とＲＮＡ誘導型ニッカーゼとを含む。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターは、ＡＰＯＢＥＣ３下位群の酵素とＲＮＡ誘導型ニッカーゼとを含む。
【０４００】
いくつかの実施形態では、デアミナーゼ（例えば、シチジンデアミナーゼ）とＲＮＡ誘導型ニッカーゼとを含む第１のゲノムエディターまたは塩基エディターが提供される。いくつかの実施形態では、ＡＰＯＢＥＣファミリーの酵素及びＤ１０Ａ　ＳｐｙＣａｓ９ニッカーゼであって、ＡＰＯＢＥＣファミリーの酵素及びＤ１０Ａ　ＳｐｙＣａｓ９ニッカーゼは、リンカーを介して融合している。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターは、ＡＰＯＢＥＣファミリーの酵素とＤ１０Ａ　ＳｐｙＣａｓ９ニッカーゼとを含み、かつこの融合ポリペプチドのＣ末端に、核局在化配列（ＮＬＳ）を含む。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターは、ＡＰＯＢＥＣファミリーの酵素とＤ１０Ａ　ＳｐｙＣａｓ９ニッカーゼとを含み、かつこの融合ポリペプチドのＮ末端に、ＮＬＳを含む。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターは、ＡＰＯＢＥＣファミリーの酵素とＤ１０Ａ　ＳｐｙＣａｓ９ニッカーゼとを含み、このＡＰＯＢＥＣファミリーの酵素及びＤ１０Ａ　ＳｐｙＣａｓ９ニッカーゼは、リンカーを介して融合している。また、第１のゲノムエディターは、Ｄ１０Ａ　ＳｐｙＣａｓ９ニッカーゼのＣ末端に任意選択でリンカーを介して融合したＮＬＳを含む。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターは、ＡＰＯＢＥＣファミリーの酵素とＤ１０Ａ　ＳｐｙＣａｓ９ニッカーゼとを含み、このＡＰＯＢＥＣファミリーの酵素及びＤ１０Ａ　ＳｐｙＣａｓ９ニッカーゼは、リンカーを介して融合している。また、第１のゲノムエディターは、Ｄ１０Ａ　ＳｐｙＣａｓ９ニッカーゼのＣ末端に任意選択でリンカーを介して融合したＮＬＳを含む。
【０４０１】
いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターは、ＡＰＯＢＥＣファミリーの酵素とＤ１６Ａ　ＮｍｅＣａｓ９ニッカーゼとを含み、このＡＰＯＢＥＣファミリーの酵素及びＤ１６Ａ　ＮｍｅＣａｓ９ニッカーゼは、リンカーを介して融合している。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターは、ＡＰＯＢＥＣファミリーの酵素とＤ１６Ａ　Ｎｍｅ２Ｃａｓ９ニッカーゼとを含み、このＡＰＯＢＥＣファミリーの酵素及びＤ１６Ａ　Ｎｍｅ２Ｃａｓ９ニッカーゼは、リンカーを介して融合している。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターは、ＡＰＯＢＥＣファミリーの酵素とＤ１６Ａ　Ｎｍｅ２Ｃａｓ９ニッカーゼとを含み、かつこの融合ポリペプチドのＣ末端に、核局在化配列（ＮＬＳ）を含む。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターは、ＡＰＯＢＥＣファミリーの酵素とＤ１６Ａ　Ｎｍｅ２Ｃａｓ９ニッカーゼとを含み、かつこの融合ポリペプチドのＮ末端に、ＮＬＳを含む。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターは、ＡＰＯＢＥＣファミリーの酵素とＤ１６Ａ　Ｎｍｅ２Ｃａｓ９ニッカーゼとを含み、このＡＰＯＢＥＣファミリーの酵素及びＤ１６Ａ　Ｎｍｅ２Ｃａｓ９ニッカーゼは、リンカーを介して融合している。また、第１のゲノムエディターは、Ｄ１６Ａ　Ｎｍｅ２Ｃａｓ９ニッカーゼのＣ末端に任意選択でリンカーを介して融合したＮＬＳを含む。いくつかの実施

形態では、第１のゲノムエディターは、ＡＰＯＢＥＣファミリーの酵素とＤ１６Ａ　Ｎｍｅ２Ｃａｓ９ニッカーゼとを含み、このＡＰＯＢＥＣファミリーの酵素及びＤ１６Ａ　Ｎｍｅ２Ｃａｓ９ニッカーゼは、リンカーを介して融合している。また、第１のゲノムエディターは、Ｄ１６Ａ　Ｎｍｅ２Ｃａｓ９ニッカーゼのＣ末端に任意選択でリンカーを介して融合したＮＬＳを含む。

【０４０２】

いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターは、ＡＰＯＢＥＣ１下位群の酵素とＤ１０Ａ　ＳｐｙＣａｓ９ニッカーゼとを含み、このＡＰＯＢＥＣ１下位群の酵素及びＤ１０Ａ　ＳｐｙＣａｓ９ニッカーゼは、リンカーを介して融合している。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターは、ＡＰＯＢＥＣ１下位群の酵素とＤ１０Ａ　ＳｐｙＣａｓ９ニッカーゼとを含み、かつこの融合ポリペプチドのＣ末端に、核局在化配列（ＮＬＳ）を含む。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターは、ＡＰＯＢＥＣ１下位群の酵素とＤ１０Ａ　ＳｐｙＣａｓ９ニッカーゼとを含み、かつ融合ポリペプチドのＮ末端に、ＮＬＳを含む。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターは、ＡＰＯＢＥＣ１下位群の酵素とＤ１０Ａ　ＳｐｙＣａｓ９ニッカーゼとを含み、このＡＰＯＢＥＣ１下位群の酵素及びＤ１０Ａ　ＳｐｙＣａｓ９ニッカーゼは、リンカーを介して融合している。また、第１のゲノムエディターは、Ｄ１０Ａ　ＳｐｙＣａｓ９ニッカーゼのＣ末端に任意選択でリンカーを介して融合したＮＬＳを含む。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターは、ＡＰＯＢＥＣ１下位群の酵素とＤ１０Ａ　ＳｐｙＣａｓ９ニッカーゼとを含み、このＡＰＯＢＥＣ１下位群の酵素及びＤ１０Ａ　ＳｐｙＣａｓ９ニッカーゼは、リンカーを介して融合している。また、第１のゲノムエディターは、Ｄ１０Ａ　ＳｐｙＣａｓ９ニッカーゼのＣ末端に任意選択でリンカーを介して融合したＮＬＳを含む。

【０４０３】

いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターは、ＡＰＯＢＥＣ１下位群の酵素とＤ１６Ａ　Ｎｍｅ２Ｃａｓ９ニッカーゼとを含み、このＡＰＯＢＥＣ１下位群の酵素及びＤ１６Ａ　Ｎｍｅ２Ｃａｓ９ニッカーゼは、リンカーを介して融合している。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターは、ＡＰＯＢＥＣ１下位群の酵素とＤ１６Ａ　Ｎｍｅ２Ｃａｓ９ニッカーゼとを含み、このＡＰＯＢＥＣ１下位群の酵素及びＤ１６Ａ　Ｎｍｅ２Ｃａｓ９ニッカーゼは、リンカーを介して融合している。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターは、ＡＰＯＢＥＣ１下位群の酵素とＤ１６Ａ　Ｎｍｅ２Ｃａｓ９ニッカーゼとを含み、かつこの融合ポリペプチドのＣ末端に、核局在化配列（ＮＬＳ）を含む。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターは、ＡＰＯＢＥＣ１下位群の酵素とＤ１６Ａ　Ｎｍｅ２Ｃａｓ９ニッカーゼを含み、かつこの融合ポリペプチドのＮ末端に、ＮＬＳを含む。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターは、ＡＰＯＢＥＣ１下位群の酵素とＤ１６Ａ　Ｎｍｅ２Ｃａｓ９ニッカーゼとを含み、このＡＰＯＢＥＣ１下位群の酵素及びＤ１６Ａ　Ｎｍｅ２Ｃａｓ９ニッカーゼは、リンカーを介して融合している。また、第１のゲノムエディターは、Ｄ１６Ａ　Ｎｍｅ２Ｃａｓ９ニッカーゼのＣ末端に任意選択でリンカーを介して融合したＮＬＳを含む。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターは、ＡＰＯＢＥＣ１下位群の酵素とＤ１６Ａ　Ｎｍｅ２Ｃａｓ９ニッカーゼとを含み、このＡＰＯＢＥＣ１下位群の酵素及びＤ１６Ａ　Ｎｍｅ２Ｃａｓ９ニッカーゼは、リンカーを介して融合している。また、第１のゲノムエディターは、Ｄ１６Ａ　Ｎｍｅ２Ｃａｓ９ニッカーゼのＣ末端に任意選択でリンカーを介して融合したＮＬＳを含む。

【０４０４】

いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターは、ＡＰＯＢＥＣ３下位群の酵素とＤ１０Ａ　ＳｐｙＣａｓ９ニッカーゼとを含み、このＡＰＯＢＥＣ３下位群の酵素及びＤ１０Ａ　ＳｐｙＣａｓ９ニッカーゼは、リンカーを介して融合している。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターは、ＡＰＯＢＥＣ３下位群の酵素とＤ１０Ａ　ＳｐｙＣａｓ９ニッカーゼとを含み、かつこの融合ポリペプチドのＣ末端に、核局在化配列（ＮＬＳ）を含む。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターは、ＡＰＯＢＥＣ３下

位群の酵素とＤ１０Ａ　ＳｐｙＣａｓ９ニッカーゼとを含み、かつこの融合ポリペプチドのＮ末端に、ＮＬＳを含む。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターは、ＡＰＯＢＥＣ３下位群の酵素とＤ１０Ａ　ＳｐｙＣａｓ９ニッカーゼとを含み、このＡＰＯＢＥＣ３下位群の酵素及びＤ１０Ａ　ＳｐｙＣａｓ９ニッカーゼは、リンカーを介して融合している。また、第１のゲノムエディターは、Ｄ１０Ａ　ＳｐｙＣａｓ９ニッカーゼのＣ末端に任意選択でリンカーを介して融合したＮＬＳを含む。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターは、ＡＰＯＢＥＣ３下位群の酵素とＤ１０Ａ　ＳｐｙＣａｓ９ニッカーゼとを含み、このＡＰＯＢＥＣ３下位群の酵素及びＤ１０Ａ　ＳｐｙＣａｓ９ニッカーゼは、リンカーを介して融合している。また、第１のゲノムエディターは、Ｄ１０Ａ　ＳｐｙＣａｓ９ニッカーゼのＣ末端に任意選択でリンカーを介して融合したＮＬＳを含む。

【０４０５】

いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターは、ＡＰＯＢＥＣ３下位群の酵素とＤ１６Ａ　Ｎｍｅ２Ｃａｓ９ニッカーゼとを含み、このＡＰＯＢＥＣ３下位群の酵素及びＤ１６Ａ　Ｎｍｅ２Ｃａｓ９ニッカーゼは、リンカーを介して融合している。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターは、ＡＰＯＢＥＣ３下位群の酵素とＤ１６Ａ　Ｎｍｅ２Ｃａｓ９ニッカーゼとを含み、このＡＰＯＢＥＣ３下位群の酵素及びＤ１６Ａ　Ｎｍｅ２Ｃａｓ９ニッカーゼは、リンカーを介して融合している。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターは、ＡＰＯＢＥＣ３下位群の酵素とＤ１６Ａ　Ｎｍｅ２Ｃａｓ９ニッカーゼとを含み、かつこの融合ポリペプチドのＣ末端に、核局在化配列（ＮＬＳ）を含む。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターは、ＡＰＯＢＥＣ３下位群の酵素とＤ１６Ａ　Ｎｍｅ２Ｃａｓ９ニッカーゼとを含み、かつこの融合ポリペプチドのＮ末端に、ＮＬＳを含む。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターは、ＡＰＯＢＥＣ３下位群の酵素とＤ１６Ａ　Ｎｍｅ２Ｃａｓ９ニッカーゼとを含み、このＡＰＯＢＥＣ３下位群の酵素及びＤ１６Ａ　Ｎｍｅ２Ｃａｓ９ニッカーゼは、リンカーを介して融合している。また、第１のゲノムエディターは、Ｄ１６Ａ　Ｎｍｅ２Ｃａｓ９ニッカーゼのＣ末端に任意選択でリンカーを介して融合したＮＬＳを含む。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターは、ＡＰＯＢＥＣ３下位群の酵素とＤ１６Ａ　Ｎｍｅ２Ｃａｓ９ニッカーゼとを含み、このＡＰＯＢＥＣ３下位群の酵素及びＤ１６Ａ　Ｎｍｅ２Ｃａｓ９ニッカーゼは、リンカーを介して融合している。また、第１のゲノムエディターは、Ｄ１６Ａ　Ｎｍｅ２Ｃａｓ９ニッカーゼのＣ末端に任意選択でリンカーを介して融合したＮＬＳを含む。

【０４０６】

いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターは、Ｄ１０Ａ　ＳｐｙＣａｓ９ニッカーゼと、配列番号１２９のアミノ酸配列を含むリンカーと、配列番号２２と少なくとも８５％同一であるアミノ酸配列を含むシチジンデアミナーゼとを含む。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターは、Ｄ１０Ａ　ＳｐｙＣａｓ９ニッカーゼと、配列番号１３０のアミノ酸配列を含むリンカーと、配列番号２２と少なくとも８５％同一であるアミノ酸配列を含むシチジンデアミナーゼとを含む。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターは、Ｄ１０Ａ　ＳｐｙＣａｓ９ニッカーゼと、配列番号１３１のアミノ酸配列を含むリンカーと、配列番号２２と少なくとも８５％同一であるアミノ酸配列を含むシチジンデアミナーゼとを含む。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターは、Ｄ１０Ａ　ＳｐｙＣａｓ９ニッカーゼと、配列番号１３２のアミノ酸配列を含むリンカーと、配列番号２２と少なくとも８５％同一であるアミノ酸配列を含むシチジンデアミナーゼとを含む。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターは、Ｄ１０Ａ　ＳｐｙＣａｓ９ニッカーゼと、配列番号１３３のアミノ酸配列を含むリンカーと、配列番号２２と少なくとも８５％同一であるアミノ酸配列を含むシチジンデアミナーゼとを含む。前述の実施形態のいずれかでは、Ｄ１０Ａ　ＳｐｙＣａｓ９ニッカーゼは、配列番号４１、４３、及び４５のうちのいずれか１つと少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一であるアミノ酸配列を含

み得る。

【０４０７】

いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターは、Ｄ１６Ａ　Ｎｍｅ２Ｃａｓ９ニッカーゼと、配列番号１２９のアミノ酸配列を含むリンカーと、配列番号２２と少なくとも８５％同一であるアミノ酸配列を含むシチジンデアミナーゼとを含む。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターは、Ｄ１６Ａ　Ｎｍｅ２Ｃａｓ９ニッカーゼと、配列番号１３０のアミノ酸配列を含むリンカーと、配列番号２２と少なくとも８５％同一であるアミノ酸配列を含むシチジンデアミナーゼとを含む。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターは、Ｄ１６Ａ　Ｎｍｅ２Ｃａｓ９ニッカーゼと、配列番号１３１のアミノ酸配列を含むリンカーと、配列番号２２と少なくとも８５％同一であるアミノ酸配列を含むシチジンデアミナーゼとを含む。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターは、Ｄ１６Ａ　Ｎｍｅ２Ｃａｓ９ニッカーゼと、配列番号１３２のアミノ酸配列を含むリンカーと、配列番号２２と少なくとも８５％同一であるアミノ酸配列を含むシチジンデアミナーゼとを含む。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターは、Ｄ１６Ａ　Ｎｍｅ２Ｃａｓ９ニッカーゼと、配列番号１３３のアミノ酸配列を含むリンカーと、配列番号２２と少なくとも８５％同一であるアミノ酸配列を含むシチジンデアミナーゼとを含む。前述の実施形態のいずれかでは、Ｄ１６Ａ　Ｎｍｅ２Ｃａｓ９ニッカーゼは、配列番号１４９と少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一であるアミノ酸配列を含み得る。

【０４０８】

いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターは、Ｄ１０Ａ　ＳｐｙＣａｓ９ニッカーゼと、配列番号１２９のアミノ酸配列を含むリンカーと、配列番号２２のアミノ酸配列を含むシチジンデアミナーゼとを含む。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターは、Ｄ１０Ａ　ＳｐｙＣａｓ９ニッカーゼと、配列番号１３０のアミノ酸配列を含むリンカーと、配列番号２２のアミノ酸配列を含むシチジンデアミナーゼとを含む。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターは、Ｄ１０Ａ　ＳｐｙＣａｓ９ニッカーゼと、配列番号１３１のアミノ酸配列を含むリンカーと、配列番号２２のアミノ酸配列を含むシチジンデアミナーゼとを含む。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターは、Ｄ１０Ａ　ＳｐｙＣａｓ９ニッカーゼと、配列番号１３２のアミノ酸配列を含むリンカーと、配列番号２２のアミノ酸配列を含むシチジンデアミナーゼとを含む。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターは、Ｄ１０Ａ　ＳｐｙＣａｓ９ニッカーゼと、配列番号１３３のアミノ酸配列を含むリンカーと、配列番号２２のアミノ酸配列を含むシチジンデアミナーゼとを含む。前述の実施形態のいずれかでは、Ｄ１０Ａ　ＳｐｙＣａｓ９は、配列番号４１、４３、及び４５のうちのいずれか１つと少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一であるアミノ酸配列を含む。

【０４０９】

いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターは、Ｄ１６Ａ　Ｎｍｅ２Ｃａｓ９ニッカーゼと、配列番号１２９のアミノ酸配列を含むリンカーと、配列番号２２のアミノ酸配列を含むシチジンデアミナーゼとを含む。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターは、Ｄ１６Ａ　Ｎｍｅ２Ｃａｓ９ニッカーゼと、配列番号１３０のアミノ酸配列を含むリンカーと、配列番号２２のアミノ酸配列を含むシチジンデアミナーゼとを含む。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターは、Ｄ１６Ａ　Ｎｍｅ２Ｃａｓ９ニッカーゼと、配列番号１３１のアミノ酸配列を含むリンカーと、配列番号２２のアミノ酸配列を含むシチジンデアミナーゼとを含む。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターは、Ｄ１６Ａ　Ｎｍｅ２Ｃａｓ９ニッカーゼと、配列番号１３２のアミノ酸配列を含むリンカーと、配列番号２２のアミノ酸配列を含むシチジンデアミナーゼとを含む。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターは、Ｄ１６Ａ　Ｎｍｅ２Ｃａｓ９ニッカーゼと、配列番号１３３のアミノ酸配列を含むリンカーと、配列番号２２のアミノ酸配列を含むシチジンデアミナーゼとを含む。前述の実施形態のいずれかでは、Ｄ１６Ａ　Ｎｍｅ２

Ｃａｓ９ニッカーゼは、配列番号１４９と少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一であるアミノ酸配列を含む。

【０４１０】

第１のゲノムエディターは、単鎖を形成するためのあらゆる手段で構成され得る。ＮＬＳは、Ｎ末端もしくはＣ末端、またはＮ末端とＣ末端との両方であってよく、シチジンデアミナーゼは、ＲＮＡ誘導型ニッカーゼに対してＮ末端側またはＣ末端側であってよい。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターは、Ｎ末端からＣ末端に向かって、シチジンデアミナーゼと、任意選択でリンカーと、ＲＮＡ誘導型ニッカーゼと、任意選択でＮＬＳとを含む。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターは、Ｎ末端からＣ末端に向かって、ＲＮＡ誘導型ニッカーゼと、任意選択でリンカーと、シチジンデアミナーゼと、任意選択でＮＬＳとを含む。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターは、Ｎ末端からＣ末端に向かって、任意選択でＮＬＳと、ＲＮＡ誘導型ニッカーゼと、任意選択でリンカーと、シチジンデアミナーゼとを含む。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターは、Ｎ末端からＣ末端に向かって、任意選択でＮＬＳと、ＲＮＡ誘導型ニッカーゼと、任意選択でリンカーと、シチジンデアミナーゼと、任意選択でＮＬＳとを含む。

【０４１１】

いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターは、Ｎ末端からＣ末端に向かって、任意選択でＮＬＳと、ＡＰＯＢＥＣファミリーの酵素と、任意選択でリンカーと、ＲＮＡ誘導型ニッカーゼと、任意選択でＮＬＳとを含む。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターは、Ｎ末端からＣ末端に向かって、任意選択でＮＬＳと、ＲＮＡ誘導型ニッカーゼと、任意選択でリンカーと、ＡＰＯＢＥＣファミリーの酵素と、任意選択でＮＬＳとを含む。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターは、Ｎ末端からＣ末端に向かって、任意選択でＮＬＳと、ＲＮＡ誘導型ニッカーゼと、任意選択でリンカーと、ＡＰＯＢＥＣファミリーの酵素と、任意選択でＮＬＳとを含む。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターは、Ｎ末端からＣ末端に向かって、任意選択でＮＬＳと、ＲＮＡ誘導型ニッカーゼと、任意選択でリンカーと、ＡＰＯＢＥＣファミリーの酵素と、任意選択でＮＬＳとを含む。

【０４１２】

いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターは、Ｎ末端からＣ末端に向かって、任意選択でＮＬＳと、ＡＰＯＢＥＣ３下位群の酵素と、任意選択でリンカーと、ＲＮＡ誘導型ニッカーゼと、任意選択でＮＬＳとを含む。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターは、Ｎ末端からＣ末端に向かって、任意選択でＮＬＳと、ＲＮＡ誘導型ニッカーゼと、任意選択でリンカーと、ＡＰＯＢＥＣ３下位群の酵素と、任意選択でＮＬＳとを含む。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターは、Ｎ末端からＣ末端に向かって、任意選択でＮＬＳと、ＲＮＡ誘導型ニッカーゼと、任意選択でリンカーと、ＡＰＯＢＥＣ３下位群の酵素と、任意選択でＮＬＳとを含む。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターは、Ｎ末端からＣ末端に向かって、任意選択でＮＬＳと、ＡＰＯＢＥＣファミリーの酵素と、任意選択でリンカーと、ＡＰＯＢＥＣ３下位群の酵素と、任意選択でＮＬＳとを含む。

【０４１３】

いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターは、Ｎ末端からＣ末端に向かって、任意選択でＮＬＳと、ＡＰＯＢＥＣファミリーの酵素と、任意選択でリンカーと、Ｄ１０Ａ　ＳｐｙＣａｓ９ニッカーゼまたはＤ１６Ａ　Ｎｍｅ２Ｃａｓ９ニッカーゼと、任意選択でＮＬＳとを含む。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターは、Ｎ末端からＣ末端に向かって、任意選択でＮＬＳと、Ｄ１０Ａ　ＳｐｙＣａｓ９ニッカーゼまたはＤ１６Ａ　Ｎｍｅ２Ｃａｓ９ニッカーゼと、任意選択でリンカーと、ＡＰＯＢＥＣファミリーの酵素と、任意選択でＮＬＳとを含む。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターは、Ｎ末端からＣ末端に向かって、任意選択でＮＬＳと、Ｄ１０Ａ　ＳｐｙＣａｓ９

ニッカーゼまたはＤ１６Ａ　Ｎｍｅ２Ｃａｓ９ニッカーゼと、任意選択でリンカーと、ＡＰＯＢＥＣファミリーの酵素と、任意選択でＮＬＳとを含む。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターは、Ｎ末端からＣ末端に向かって、任意選択でＮＬＳと、Ｄ１０Ａ　ＳｐｙＣａｓ９ニッカーゼまたはＤ１６Ａ　Ｎｍｅ２Ｃａｓ９ニッカーゼと、任意選択でリンカーと、ＡＰＯＢＥＣファミリーの酵素と、任意選択でＮＬＳとを含む。

【０４１４】

いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターは、Ｎ末端からＣ末端に向かって、任意選択でＮＬＳと、ＡＰＯＢＥＣ３下位群の酵素と、任意選択でリンカーと、Ｄ１０Ａ　ＳｐｙＣａｓ９ニッカーゼまたはＤ１６Ａ　Ｎｍｅ２Ｃａｓ９ニッカーゼと、任意選択でＮＬＳとを含む。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターは、Ｎ末端からＣ末端に向かって、任意選択でＮＬＳと、Ｄ１０Ａ　ＳｐｙＣａｓ９ニッカーゼまたはＤ１６Ａ　Ｎｍｅ２Ｃａｓ９ニッカーゼと、任意選択でリンカーと、ＡＰＯＢＥＣ３下位群の酵素と、任意選択でＮＬＳとを含む。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターは、Ｎ末端からＣ末端に向かって、任意選択でＮＬＳと、Ｄ１０Ａ　ＳｐｙＣａｓ９ニッカーゼまたはＤ１６Ａ　Ｎｍｅ２Ｃａｓ９ニッカーゼと、任意選択でリンカーと、ＡＰＯＢＥＣ３下位群の酵素と、任意選択でＮＬＳとを含む。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターは、Ｎ末端からＣ末端に向かって、任意選択でＮＬＳと、Ｄ１０Ａ　ＳｐｙＣａｓ９ニッカーゼまたはＤ１６Ａ　Ｎｍｅ２Ｃａｓ９ニッカーゼと、任意選択でリンカーと、ＡＰＯＢＥＣ３下位群の酵素と、任意選択でＮＬＳとを含む。

【０４１５】

いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターは、Ｎ末端からＣ末端に向かって、任意選択でＮＬＳと、ＡＰＯＢＥＣ３下位群の酵素と、任意選択でリンカーと、Ｄ１６Ａ　Ｎｍｅ２Ｃａｓ９ニッカーゼとを含む。

【０４１６】

いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターは、Ｎ末端からＣ末端に向かって、（ｉ）任意選択でＮＬＳと、（ｉｉ）配列番号２２と少なくとも８０％同一であるアミノ酸配列を含むシチジンデアミナーゼと、（ｉｉｉ）配列番号２５～３８、３９及び７２～１３３から選択される１つ以上の配列を含むリンカーと、（ｉｖ）Ｄ１０Ａ　ＳｐｙＣａｓ９ニッカーゼまたはＤ１６Ａ　Ｎｍｅ２Ｃａｓ９ニッカーゼと、（ｖ）任意選択でＮＬＳとを含む。

【０４１７】

いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターは、Ｎ末端からＣ末端に向かって、（ｉ）任意選択でＮＬＳと、（ｉｉ）Ｄ１０Ａ　ＳｐｙＣａｓ９ニッカーゼまたはＤ１６Ａ　Ｎｍｅ２Ｃａｓ９ニッカーゼと、（ｉｉｉ）配列番号２５～３８、３９及び７２～１３３から選択される１つ以上の配列を含むリンカーと、（ｉｖ）配列番号２２と少なくとも８０％同一であるアミノ酸配列を含むシチジンデアミナーゼと、（ｖ）任意選択でＮＬＳとを含む。

【０４１８】

いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターは、Ｎ末端からＣ末端に向かって、（ｉ）任意選択でＮＬＳと、（ｉｉ）Ｄ１０Ａ　ＳｐｙＣａｓ９ニッカーゼまたはＤ１６Ａ　Ｎｍｅ２Ｃａｓ９ニッカーゼと、（ｉｉｉ）配列番号２５～３８、３９及び７２～１３３から選択される１つ以上の配列を含むリンカーと、（ｉｖ）配列番号２２と少なくとも８０％同一であるアミノ酸配列を含むシチジンデアミナーゼと、（ｖ）任意選択でＮＬＳとを含む。

【０４１９】

いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターは、Ｎ末端からＣ末端に向かって、（ｉ）任意選択でＮＬＳと、（ｉｉ）Ｄ１０Ａ　ＳｐｙＣａｓ９ニッカーゼまたはＤ１６Ａ　Ｎｍｅ２Ｃａｓ９ニッカーゼと、（ｉｉｉ）配列番号２５～３８、３９及び７２～１３３から選択される１つ以上の配列を含むリンカーと、（ｉｖ）配列番号２２と少なくとも８０％同一であるアミノ酸配列を含むシチジンデアミナーゼと、（ｖ）任意選択でＮＬ

Ｓとを含む。
【０４２０】
いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターは、Ｎ末端からＣ末端に向かって、（ｉ）任意選択でＮＬＳと、（ｉｉ）配列番号２２と少なくとも８０％同一であるアミノ酸配列を含むシチジンデアミナーゼと、（ｉｉｉ）配列番号２５～３８、３９及び７２～１３３から選択される１つ以上の配列を含むリンカーと、（ｉｖ）Ｄ１０Ａ　ＳｐｙＣａｓ９ニッカーゼまたはＤ１６Ａ　Ｎｍｅ２Ｃａｓ９ニッカーゼと、（ｖ）任意選択でＮＬＳとを含む。
【０４２１】
いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターは、Ｎ末端からＣ末端に向かって、（ｉ）任意選択でＮＬＳと、（ｉｉ）Ｄ１０Ａ　ＳｐｙＣａｓ９ニッカーゼまたはＤ１６Ａ　Ｎｍｅ２Ｃａｓ９ニッカーゼと、（ｉｉｉ）配列番号２５～３８、３９及び７２～１３３から選択される１つ以上の配列を含むリンカーと、（ｉｖ）配列番号２２と少なくとも８０％同一であるアミノ酸配列を含むシチジンデアミナーゼと、（ｖ）任意選択でＮＬＳとを含む。
【０４２２】
いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターは、Ｎ末端からＣ末端に向かって、（ｉ）任意選択でＮＬＳと、（ｉｉ）Ｄ１０Ａ　ＳｐｙＣａｓ９ニッカーゼまたはＤ１６Ａ　Ｎｍｅ２Ｃａｓ９ニッカーゼと、（ｉｉｉ）配列番号２５～３８、３９及び７２～１３３から選択される１つ以上の配列を含むリンカーと、（ｉｖ）配列番号２２と少なくとも８０％同一であるアミノ酸配列を含むシチジンデアミナーゼと、（ｖ）任意選択でＮＬＳとを含む。
【０４２３】
いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターは、Ｎ末端からＣ末端に向かって、（ｉ）任意選択でＮＬＳと、（ｉｉ）Ｄ１０Ａ　ＳｐｙＣａｓ９ニッカーゼまたはＤ１６Ａ　Ｎｍｅ２Ｃａｓ９ニッカーゼと、（ｉｉｉ）配列番号２５～３８、３９及び７２～１３３から選択される１つ以上の配列を含むリンカーと、（ｉｖ）配列番号２２と少なくとも８０％同一であるアミノ酸配列を含むシチジンデアミナーゼと、（ｖ）任意選択でＮＬＳとを含む。
【０４２４】
２．ＡＰＯＢＥＣ３ＡデアミナーゼとｒＮＡ誘導型ニッカーゼとを含む組成物
いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターを含む第１のゲノム編集ツールが提供される。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターは、塩基エディターを含む。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターまたは塩基エディターは、ヒトＡ３ＡとｒＮＡ誘導型ニッカーゼとを含む。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターまたは塩基エディターは、野生型Ａ３ＡとｒＮＡ誘導型ニッカーゼとを含む。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターまたは塩基エディターは、Ａ３Ａバリアントとｒ
ＮＡ誘導型ニッカーゼとを含む。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターまたは塩基エディターは、Ａ３ＡとＣａｓ９ニッカーゼとを含む。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターまたは塩基エディターは、Ａ３ＡとＤ１０Ａ　ＳｐｙＣａｓ９ニッカーゼとを含む。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターまたは塩基エディターは、ヒトＡ３ＡとＤ１０Ａ　ＳｐｙＣａｓ９ニッカーゼとを含む。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターまたは塩基エディターは、Ａ３ＡバリアントとＤ１０Ａ　ＳｐｙＣａｓ９ニッカーゼとを含む。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターまたは塩基エディターは、ＵＧＩを欠いている。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターまたは塩基エディターは、１つ以上のＵＧＩを含む。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターまたは塩基エディターは、２つのＵＧＩを含む。いくつかの実施形態では、Ａ３Ａ及びｒＮＡ誘導型ニッカーゼは、リンカーを介して連結されている。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターまたは塩基エディターは、１つ以上の追加の異種機能ドメインをさらに含む。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエデ

ィターまたは塩基エディターは、ポリペプチドのＣ末端またはポリペプチドのＮ末端に、（本明細書に記載の）核局在化配列（ＮＬＳ）をさらに含む。

【０４２５】

いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターまたは塩基エディターは、ヒトＡ３ＡとＤ１０Ａ　ＳｐｙＣａｓ９ニッカーゼとを含み、このヒトＡ３Ａ及びＤ１０Ａ　ＳｐｙＣａｓ９ニッカーゼは、リンカーを介して融合している。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターまたは塩基エディターは、ヒトＡ３ＡとＤ１０Ａ　ＳｐｙＣａｓ９ニッカーゼとを含み、かつこの融合ポリペプチドのＣ末端に、核局在化配列（ＮＬＳ）を含む。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターまたは塩基エディターは、ヒトＡ３ＡとＤ１０Ａ　ＳｐｙＣａｓ９ニッカーゼとを含み、かつこの融合ポリペプチドのＮ末端に、ＮＬＳを含む。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターまたは塩基エディターは、ヒトＡ３ＡとＤ１０Ａ　ＳｐｙＣａｓ９ニッカーゼとを含み、このヒトＡ３Ａ及びＤ１０Ａ　ＳｐｙＣａｓ９ニッカーゼは、リンカーを介して融合している。また、第１のゲノムエディターまたは塩基エディターは、Ｄ１０Ａ　ＳｐｙＣａｓ９ニッカーゼのＣ末端に任意選択でリンカーを介して融合したＮＬＳを含む。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターまたは塩基エディターは、ヒトＡ３ＡとＤ１０Ａ　ＳｐｙＣａｓ９ニッカーゼとを含み、このヒトＡ３Ａ及びＤ１０Ａ　ＳｐｙＣａｓ９ニッカーゼは、リンカーを介して融合している。また、第１のゲノムエディターまたは塩基エディターは、Ｄ１０Ａ　ＳｐｙＣａｓ９ニッカーゼのＣ末端に任意選択でリンカーを介して融合したＮＬＳを含む。

【０４２６】

いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターまたは塩基エディターは、ヒトＡ３ＡとＤ１６Ａ　ＮｍｅＣａｓ９ニッカーゼとを含み、このヒトＡ３Ａ及びＤ１６Ａ　ＮｍｅＣａｓ９ニッカーゼは、リンカーを介して融合している。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターまたは塩基エディターは、ヒトＡ３ＡとＤ１６Ａ　ＮｍｅＣａｓ９ニッカーゼとを含み、かつこの融合ポリペプチドのＣ末端に、核局在化配列（ＮＬＳ）を含む。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターまたは塩基エディターは、ヒトＡ３ＡとＤ１６Ａ　ＮｍｅＣａｓ９ニッカーゼとを含み、かつこの融合ポリペプチドのＮ末端に、ＮＬＳを含む。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターまたは塩基エディターは、ヒトＡ３ＡとＤ１６Ａ　ＮｍｅＣａｓ９ニッカーゼとを含み、このヒトＡ３Ａ及びＤ１６Ａ　ＮｍｅＣａｓ９ニッカーゼは、リンカーを介して融合している。また、第１のゲノムエディターまたは塩基エディターは、Ｄ１６Ａ　ＮｍｅＣａｓ９ニッカーゼのＣ末端に任意選択でリンカーを介して融合したＮＬＳを含む。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターまたは塩基エディターは、ヒトＡ３ＡとＤ１６Ａ　ＮｍｅＣａｓ９ニッカーゼとを含み、このヒトＡ３Ａ及びＤ１６Ａ　ＮｍｅＣａｓ９ニッカーゼは、リンカーを介して融合している。また、第１のゲノムエディターまたは塩基エディターは、Ｄ１６Ａ　ＮｍｅＣａｓ９ニッカーゼのＣ末端に任意選択でリンカーを介して融合したＮＬＳを含む。

【０４２７】

第１のゲノムエディターまたは塩基エディターは、単鎖を形成するためのあらゆる手段で構成され得る。ＮＬＳは、Ｎ末端もしくはＣ末端、またはＮ末端とＣ末端との両方であってよく、Ａ３Ａは、ＲＮＡ誘導型ニッカーゼに対してＮ末端側またはＣ末端側であってよい。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターまたは塩基エディターは、Ｎ末端からＣ末端に向かって、Ａ３Ａと、任意選択でリンカーと、ＲＮＡ誘導型ニッカーゼと、任意選択でＮＬＳとを含む。いくつかの第１のゲノムエディターまたは塩基エディターでは、ポリペプチドは、Ｎ末端からＣ末端に向かって、ＲＮＡ誘導型ニッカーゼと、任意選択でリンカーと、Ａ３Ａと、任意選択でＮＬＳとを含む。いくつかの第１のゲノムエディターまたは塩基エディターでは、ポリペプチドは、Ｎ末端からＣ末端に向かって、任意選択でＮＬＳと、ＲＮＡ誘導型ニッカーゼと、任意選択でリンカーと、Ａ３Ａとを含む。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターまたは塩基エディターは、Ｎ末端から

Ｃ末端に向かって、任意選択でＮＬＳと、ＲＮＡ誘導型ニッカーゼと、任意選択でリンカーと、Ａ３Ａと、任意選択でＮＬＳとを含む。

【０４２８】

前述の実施形態のいずれかでは、第１のゲノムエディターまたは塩基エディターは、配列番号３、６、または１４６と少なくとも８０％の同一性を有するアミノ酸配列を含み得る。いくつかの実施形態では、前述の同一性のレベルのうちいずれかは、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％である。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される第１のゲノムエディターまたは塩基エディターは、配列番号３、６、または１４６と少なくとも９０％の同一性を有するアミノ酸配列を含み得る。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される第１のゲノムエディターまたは塩基エディターは、配列番号３、６、または１４６と少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含み得る。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される第１のゲノムエディターまたは塩基エディターは、配列番号３、６、または１４６と少なくとも９８％の同一性を有するアミノ酸配列を含み得る。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される第１のゲノムエディターまたは塩基エディターは、配列番号３、６、または１４６と少なくとも９９％の同一性を有するアミノ酸配列を含み得る。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される第１のゲノムエディターまたは塩基エディターは、配列番号３、６、または１４６のアミノ酸配列を含み得る。

【０４２９】

前述の実施形態のいずれかでは、本明細書に開示される第１のゲノムエディターまたは塩基エディターをコードする核酸またはＯＲＦは、配列番号２、５、または１４７と少なくとも８０％の同一性を有する核酸配列を含み得る。いくつかの実施形態では、前述の同一性のレベルのうちいずれかは、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％である。

【０４３０】

前述の実施形態のいずれかでは、本明細書に開示される第１のゲノムエディターまたは塩基エディターをコードする核酸またはＯＲＦは、配列番号１または４と少なくとも８０％の同一性を有する核酸配列を含み得る。いくつかの実施形態では、前述の同一性のレベルのうちいずれかは、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％である。

【０４３１】

前述の実施形態のいずれかでは、第１のゲノムエディターまたは塩基エディターは、配列番号９、１２、１８、及び２１のうちのいずれか１つと少なくとも８０％の同一性を有するアミノ酸配列を含み得る。いくつかの実施形態では、前述の同一性のレベルのうちいずれかは、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％である。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される第１のゲノムエディターまたは塩基エディターは、配列番号９、１２、１８、及び２１のうちのいずれか１つと少なくとも９０％の同一性を有するアミノ酸配列を含み得る。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される第１のゲノムエディターまたは塩基エディターは、配列番号９、１２、１８、及び２１のうちのいずれか１つと少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含み得る。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される第１のゲノムエディターまたは塩基エディターは、配列番号９、１２、１８、及び２１のうちのいずれか１つと少なくとも９８％の同一性を有するアミノ酸配列を含み得る。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される第１のゲノムエディターまたは塩基エディターは、配列番号９、１２、１８、及び２１のうちのいずれか１つと少なくとも９９％の同一性を有するアミノ酸配列を含み得る。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される第１のゲノムエディターまたは塩基エディターは、配列番号９、１２、１８、及び２１のうちのいずれか１つのアミノ酸配列を含み得る。

【０４３２】

前述の実施形態のいずれかでは、本明細書に開示される第１のゲノムエディターまたは

塩基エディターをコードする核酸またはＯＲＦは、配列番号８、１１、１７、及び２０のうちのいずれか１つと少なくとも８０％の同一性を有する核酸配列を含み得る。いくつかの実施形態では、前述の同一性のレベルのうちいずれかは、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％である。

【０４３３】

前述の実施形態のいずれかでは、本明細書に開示される第１のゲノムエディターまたは塩基エディターをコードする核酸またはＯＲＦは、配列番号７、１０、１６、及び１９のうちのいずれか１つと少なくとも８０％の同一性を有する核酸配列を含み得る。いくつかの実施形態では、前述の同一性のレベルのうちいずれかは、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％である。

【０４３４】

前述の実施形態のいずれかでは、第１のゲノムエディターまたは塩基エディターは、配列番号１３６、１３９、１４２、または１４５と少なくとも８０％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％の同一性を有するアミノ酸配列を含み得る。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される第１のゲノムエディターまたは塩基エディターは、配列番号１３６、１３９、１４２、または１４５のアミノ酸配列を含み得る。前述の実施形態のうちのいずれかでは、本明細書に開示される第１のゲノムエディターまたは塩基エディターをコードする核酸またはＯＲＦは、配列番号１３５、１３８、１４１、または１４４と少なくとも８０％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％の同一性を有する核酸配列を含み得る。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される第１のゲノムエディターまたは塩基エディターをコードする核酸またはＯＲＦは、配列番号１３５、１３８、１４１、または１４４の核酸配列を含む。前述の実施形態のいずれかでは、本明細書に開示される第１のゲノムエディターまたは塩基エディターをコードする核酸またはＯＲＦは、配列番号１３４、１３７、１４０、または１４３と少なくとも８０％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％の同一性を有する核酸配列を含み得る。前述の実施形態のいずれかでは、本明細書に開示される第１のゲノムエディターまたは塩基エディターをコードする核酸またはＯＲＦは、配列番号１３４、１３７、１４０、または１４３の核酸配列を含み得る。

【０４３５】

前述の実施形態のいずれかでは、Ａ３Ａは、配列番号２２と少なくとも８０％の同一性を有するアミノ酸配列を含み得る。いくつかの実施形態では、同一性のレベルは、少なくとも８５％、少なくとも８７％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％である。いくつかの実施形態では、Ａ３Ａは、配列番号２２のアミノ酸配列を含む。

【０４３６】

前述の実施形態のいずれかでは、ＲＮＡ誘導型ニッカーゼは、配列番号４１、４３、または４５のうちのいずれか１つと少なくとも８０％、９０％、９５％、９８％、または９９％の同一性を有するアミノ酸配列を含み得る。いくつかの実施形態では、同一性のレベルは、少なくとも８５％、少なくとも８７％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％である。いくつかの実施形態では、ＲＮＡ誘導型ニッカーゼは、配列番号４１のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＲＮＡ誘導型ニッカーゼは、配列番号４３のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＲＮＡ誘導型ニッカーゼは、配列番号４５のアミノ酸配列を含む。

【０４３７】

前述の実施形態のいずれかでは、Ａ３Ａは、配列番号２２と少なくとも８０％の同一性を有するアミノ酸配列を含み得、ＲＮＡ誘導型ニッカーゼは、配列番号４１、４３、または４５のうちのいずれか１つと少なくとも８０％、９０％、９５％、９８％、または９９

％の同一性を有するアミノ酸配列を含み得る。いくつかの実施形態では、Ａ３Ａは、配列番号２２のアミノ酸配列を含み、ＲＮＡ誘導型ニッカーゼは、配列番号４１のアミノ酸配列を含む。

【０４３８】

前述の実施形態のいずれかでは、第１のゲノムエディターまたは塩基エディターをコードするＯＲＦの核酸は、配列番号１と少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９８％、または１００％同一であるヌクレオチド配列を含む。前述の実施形態のいずれかでは、第１のゲノムエディターまたは塩基エディターをコードするＯＲＦの核酸は、配列番号１４７と少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９８％、または１００％同一であるヌクレオチド配列を含む。前述の実施形態のうちのいずれかでは、第１のゲノムエディターまたは塩基エディターをコードするＯＲＦの核酸は、配列番号３１０と少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９８％、または１００％同一であるヌクレオチド配列を含む。

【０４３９】

ＩＩＩ．第２のゲノム編集ツール

いくつかの実施形態では、第２のゲノム編集ツールは、第２のゲノムエディターと、少なくとも１つのゲノム遺伝子座を標的としかつ第２のゲノムエディターに対応している少なくとも１つのｇＲＮＡとを含み、第１のゲノムエディターは、第２のゲノムエディターに対して直交性である。いくつかの実施形態では、第２のゲノム編集ツールは、ＲＮＡ誘導型クリバーゼを含む第２のゲノムエディターと、少なくとも１つのゲノム遺伝子座を標的としかつＲＮＡ誘導型クリバーゼに対応している少なくとも１つのｇＲＮＡとを含み、塩基エディターは、ＲＮＡ誘導型クリバーゼに対して直交性である。

【０４４０】

いくつかの実施形態では、第２のゲノムエディターは、少なくとも１つのポリペプチドまたは少なくとも１つのｍＲＮＡとして細胞に送達される。いくつかの実施形態では、第２のゲノムエディターは、少なくとも１つのポリペプチドまたは少なくとも１つのｍＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、第２のゲノムエディターは、クリバーゼ、ニッカーゼ、触媒的に不活性なヌクレアーゼ、塩基エディター、任意選択でＣからＴ塩基エディターもしくはＡからＧ塩基エディター、またはＤＮＡポリメラーゼとニッカーゼとを含む融合タンパク質を含む。

【０４４１】

いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディター及び第２のゲノムエディターのうちの一方は、塩基エディター、任意選択でＣからＴ塩基エディターまたはＡからＧ塩基エディターを含み、第１のゲノムエディター及び第２のゲノムエディターのうちの他方は、クリバーゼを含む。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディター及び第２のゲノムエディターのうちの一方は、ＣからＴ塩基エディターを含み、第１のゲノムエディター及び第２のゲノムエディターのうちの他方は、ＡからＧ塩基エディターを含む。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディター及び第２のゲノムエディターのうちの一方は、Ｎ．ｍｅｎｉｎｇｉｔｉｄｉｓ（Ｎｍｅ）ＲＮＡ誘導型ニッカーゼまたはクリバーゼを含み、第１のゲノムエディター及び第２のゲノムエディターのうちの他方は、Ｓ．ｐｙｏｇｅｎｅｓ（Ｓｐｙ）ＲＮＡ誘導型ニッカーゼまたはクリバーゼを含む。

【０４４２】

いくつかの実施形態では、第２のゲノムエディターまたはＲＮＡ誘導型クリバーゼは、Ｃａｓヌクレアーゼである。いくつかの実施形態では、Ｃａｓヌクレアーゼは、Ｃａｓ９である。いくつかの実施形態では、Ｃａｓ９は、Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ ｐｙｏｇｅｎｅｓ Ｃａｓ９（ＳｐｙＣａｓ９）、Ｓ．ａｕｒｅｕｓ Ｃａｓ９（ＳａｕＣａｓ９）、Ｃ．ｄｉｐｈｔｈｅｒｉａｅ Ｃａｓ９（ＣｄｉＣａｓ９）、Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ ｔｈｅｒｍｏｐｈｉｌｕｓ Ｃａｓ９（Ｓｔ１Ｃａｓ９）、Ａ．ｃｅｌｌｕｌｏｌｙｔｉｃｕｓ Ｃａｓ９（ＡｃｅＣａｓ９）、Ｃ．ｊｅｊｕｎｉ Ｃａｓ９（ＣｊｅＣａｓ９）、Ｒ．ｐａｌｕｓｔｒｉｓ Ｃａｓ９（ＲｐａＣａｓ９）、Ｒ．ｒｕｂｒｕｍ

Ｃａｓ９（ＲｒｕＣａｓ９）、Ａ．ｎａｅｓｌｕｎｄｉｉ Ｃａｓ９（ＡｎａＣａｓ９）、Ｆｒａｎｃｉｓｅｌｌａ ｎｏｖｉｃｉｄａ Ｃａｓ９（ＦｎｏＣａｓ９）、またはＮ．ｍｅｎｉｎｇｉｔｉｄｉｓ（ＮｍｅＣａｓ９）である。いくつかの実施形態では、Ｃａｓ９は、Ｎｍｅ１Ｃａｓ９、Ｎｍｅ２Ｃａｓ９、Ｎｍｅ３Ｃａｓ９、またはＳｐｙＣａｓ９である。いくつかの実施形態では、Ｃａｓヌクレアーゼはクラス２ ＣａｓヌクレアーゼＣａｓヌクレアーゼである。いくつかの実施形態では、Ｃａｓ１２である。いくつかの実施形態では、Ｃａｓ１２は、Ｌａｃｈｎｏｓｐｉｒａｃｅａｅ ｂａｃｔｅｒｉｕｍ Ｃａｓ１２ａ（ＬｂＣａｓ１２ａ）であるか、またはＣａｓ１２は、Ａｃｉｄａｍｉｎｏｃｏｃｃｕｓ ｓｐ．Ｃａｓ１２ａ（ＡｓＣａｓ１２ａ）である。いくつかの実施形態では、ＣａｓヌクレアーゼはＥｕｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｓｉｒａｅｕｍ Ｃａｓ１３ｄ（ＥｓＣａｓ１３ｄ）である。

【０４４３】

いくつかの実施形態では、第２のゲノムエディターまたはＲＮＡ誘導型クリバーゼは、Ｃａｓ９クリバーゼである。いくつかの実施形態では、第２のゲノムエディターまたはＲＮＡ誘導型クリバーゼは、Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ ｐｙｏｇｅｎｅｓ Ｃａｓ９（ＳｐｙＣａｓ９）クリバーゼである。いくつかの実施形態では、ＳｐｙＣａｓ９クリバーゼは、配列番号１５６と少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＳｐｙＣａｓ９クリバーゼは、配列番号１５６のアミノ酸配列を含む。

【０４４４】

いくつかの実施形態では、第２のゲノムエディターまたはＲＮＡ誘導型クリバーゼは、Ｃａｓ９クリバーゼである。いくつかの実施形態では、第２のゲノムエディターまたはＲＮＡ誘導型クリバーゼは、Ｎ．ｍｅｎｉｎｇｉｔｉｄｉｓ Ｃａｓ９（ＮｍｅＣａｓ９）クリバーゼである。いくつかの実施形態では、ＮｍｅＣａｓ９クリバーゼは、配列番号１５７、１５８～１６７、１９１、１９８、２０５、２１２、及び２１９のうちのいずれか１つと少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一であるアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＮｍｅＣａｓ９クリバーゼは、配列番号１５７、１５８～１６７、１９１、１９８、２０５、２１２、及び２１９のうちのいずれか１つのアミノ酸配列を含む。

【０４４５】

いくつかの実施形態では、第２のゲノム編集ツール、ＲＮＡ誘導型クリバーゼをコードする核酸、第２のＯＲＦを含む第２の核酸、または第２のＯＲＦは、配列番号１６８、１６９～１７８、１８０、１８１～１９０、１９２～１９７、１９９～２０４、２０６～２１１、２１３～２１８、及び２２０～２２５のうちのいずれか１つと少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一であるポリヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態では、第２のゲノム編集ツール、ＲＮＡ誘導型クリバーゼをコードする核酸、第２のＯＲＦを含む第２の核酸、または第２のＯＲＦは、配列番号１６８、１６９～１７８、１８０、１８１～１９０、１９２～１９７、１９９～２０４、２０６～２１１、２１３～２１８、及び２２０～２２５のうちのいずれか１つのポリヌクレオチド配列を含む。

【０４４６】

いくつかの実施形態では、第２のゲノム編集ツールは、ＲＮＡ誘導型クリバーゼを含む。いくつかの実施形態では、ＲＮＡ誘導型クリバーゼは、このクリバーゼに対応している少なくとも１つのｇＲＮＡとともに使用される場合、少なくとも１つのｇＲＮＡが標的とするゲノム遺伝子座のノックアウトと、外来遺伝子のノックインとを同時にもたらす。

【０４４７】

いくつかの実施形態では、第２のゲノム編集ツールは、ＤＮＡポリメラーゼとニッカーゼとを含む融合タンパク質を含む。いくつかの実施形態では、ＤＮＡポリメラーゼとニッカーゼとを含む融合タンパク質は、ニッカーゼに対応している少なくとも１つのｇＲＮＡとともに使用される場合、外来核酸の標的ノックインをもたらす。

【０４４８】

いくつかの実施形態では、第２のゲノム編集ツールを、本明細書に開示される任意の第１のゲノム編集ツールと組み合わせてもよい。いくつかの実施形態では、任意の第２のＯＲＦを含む第２の核酸を、本明細書に開示される任意の第１のＯＲＦを含む任意の第１の核酸と組み合わせてもよい。第１のゲノム編集ツール及び第２のゲノム編集ツールにおいて互いにオルソログであるＣａｓ９ニッカーゼ及びＣａｓ９クリバーゼを使用することにより、相互利用を防止することができる。

【０４４９】

いくつかの実施形態では、第１のゲノム編集ツールは、ＡＰＯＢＥＣファミリーのデアミナーゼ（例えば、シチジンデアミナーゼ）及びＤ１６Ａ　ＮｍｅＣａｓ９ニッカーゼを含む第１のゲノムエディターまたは塩基エディターと、少なくとも１つのゲノム遺伝子座を標的としかつニッカーゼに対応している少なくとも１つのｇＲＮＡとを含む。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターまたは塩基エディターは、１つ以上のＵＧＩを含む。いくつかの実施形態では、第２のゲノム編集ツールは、Ｓ．ｐｙｏｇｅｎｅｓ　Ｃａｓ９（ＳｐｙＣａｓ９）クリバーゼと、少なくとも１つのゲノム遺伝子座を標的としかつＳｐｙＣａｓ９クリバーゼに対応している少なくとも１つのｇＲＮＡとを含む。

【０４５０】

いくつかの実施形態では、第１のゲノム編集ツールは、ＡＰＯＢＥＣファミリーのデアミナーゼ（例えば、シチジンデアミナーゼ）及びＤ１６Ａ　ＮｍｅＣａｓ９ニッカーゼを含む第１のゲノムエディターまたは塩基エディターと、少なくとも１つのゲノム遺伝子座を標的としかつニッカーゼに対応している少なくとも１つのｇＲＮＡとを含む。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターまたは塩基エディターは、ＵＧＩを含まない。いくつかの実施形態では、第１のゲノム編集ツールは、第１のゲノムエディターまたは塩基エディターとは異なるポリペプチドに少なくとも１つのＵＧＩをさらに含む。いくつかの実施形態では、第２のゲノム編集ツールは、Ｓ．ｐｙｏｇｅｎｅｓ　Ｃａｓ９（ＳｐｙＣａｓ９）クリバーゼと、少なくとも１つのゲノム遺伝子座を標的としかつＳｐｙＣａｓ９クリバーゼに対応している少なくとも１つのｇＲＮＡとを含む。

【０４５１】

いくつかの実施形態では、第１のゲノム編集ツールは、ＡＰＯＢＥＣファミリーのデアミナーゼ（例えば、シチジンデアミナーゼ）及びＤ１０Ａ　ＳｐｙＣａｓ９ニッカーゼを含む第１のゲノムエディターまたは塩基エディターと、少なくとも１つのゲノム遺伝子座を標的としかつニッカーゼに対応している少なくとも１つのｇＲＮＡとを含む。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターまたは塩基エディターは、１つ以上のＵＧＩを含む。いくつかの実施形態では、第２のゲノム編集ツールは、ＮｍｅＣａｓ９クリバーゼと、少なくとも１つのゲノム遺伝子座を標的としかつＮｍｅＣａｓ９クリバーゼに対応している少なくとも１つのｇＲＮＡとを含む。

【０４５２】

いくつかの実施形態では、第１のゲノム編集ツールは、ＡＰＯＢＥＣファミリーのデアミナーゼ（例えば、シチジンデアミナーゼ）及びＤ１０Ａ　ＳｐｙＣａｓ９ニッカーゼを含む第１のゲノムエディターまたは塩基エディターと、少なくとも１つのゲノム遺伝子座を標的としかつニッカーゼに対応している少なくとも１つのｇＲＮＡとを含む。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターまたは塩基エディターは、ＵＧＩを含まない。いくつかの実施形態では、第１のゲノム編集ツールは、第１のゲノムエディターまたは塩基エディターとは異なるポリペプチドに少なくとも１つのＵＧＩをさらに含む。いくつかの実施形態では、第２のゲノム編集ツールは、ＮｍｅＣａｓ９クリバーゼと、少なくとも１つのゲノム遺伝子座を標的としかつＮｍｅＣａｓ９クリバーゼに対応している少なくとも１つのｇＲＮＡとを含む。

【０４５３】

ＩＶ．追加の特徴

以下の節では、第１のゲノムエディター、塩基エディター、第２のゲノムエディター、及びそれらをコードする核酸の追加の特徴を提供する。本明細書に記載の実施形態のいず

れかでは、核酸は、本明細書に開示される第１のゲノムエディター、塩基エディター、または第２のゲノムエディターをコードするＯＲＦに作動可能に連結されたプロモーターを含む発現構成体であり得る。

【０４５４】

Ａ．コドン最適化

いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディター、塩基エディター、または第２のゲノムエディターをコードする核酸は、コドン最適化した核酸配列を含むＯＲＦを含む。いくつかの実施形態では、コドン最適化した核酸配列は、最小アデニンコドン及び／または最小ウリジンコドンを含む。

【０４５５】

所与のＯＲＦでは、例えば十分な画分のＯＲＦにおいて最小ウリジンコドンを使用することによって、ウリジン含有量またはウリジンジヌクレオチド含有量を低減することができる。例えば、本明細書に記載の第１のゲノムエディター、塩基エディター、または第２のゲノムエディターのアミノ酸配列は、アミノ酸をコドンに変換することによってＯＲＦ配列に逆翻訳することができ、その際、ＯＲＦの一部または全てにおいて以下に示す例示的な最小ウリジンコドンを使用する。いくつかの実施形態では、ＯＲＦのコドンの少なくとも約５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９８％、９９％、または１００％は、表１に列挙されているコドンである。

【表２】

表１．例示的な最小ウリジンコドン

	アミノ酸	最小ウリジンコドン
A	アラニン	GCA または GCC または GCG
G	グリシン	GGA または GGC または GGG
V	バリン	GUC または GUA または GUG
D	アスパラギン酸	GAC
E	グルタミン酸	GAA または GAG
I	イソロイシン	AUC または AUA
T	スレオニン	ACA または ACC または ACG
N	アスパラギン	AAC
K	リジン	AAG または AAA
S	セリン	AGC
R	アルギニン	AGA または AGG
L	ロイシン	CUG または CUA または CUC
P	プロリン	CCG または CCA または CCC
H	ヒスチジン	CAC
Q	グルタミン	CAG または CAA
F	フェニルアラニン	UUC
Y	チロシン	UAC
C	システイン	UGC
W	トリプトファン	UGG
M	メチオニン	AUG

【０４５６】
いくつかの実施形態では、ＯＲＦは、コドンの少なくとも約７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９８％、９９％、または１００％が表１に列挙されているコドンである一連のコドンからなり得る。
【０４５７】
所与のＯＲＦでは、例えば十分な画分のＯＲＦにおいて最小アデニンコドンを使用することによって、アデニン含有量またはアデニンジヌクレオチド含有量を低減することができる。例えば、本明細書に記載の第１のゲノムエディター、塩基エディター、または第２のゲノムエディターのアミノ酸配列は、アミノ酸をコドンに変換することによってＯＲＦ配列に逆翻訳することができ、その際、ＯＲＦの一部または全てにおいて以下に示す例示的な最小アデニンコドンを使用する。いくつかの実施形態では、ＯＲＦのコドンの少なくとも約５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９８％、９９％、または１００％は、表２に列挙されているコドンである。
【表３】

表２．例示的な最小アデニンコドン

	アミノ酸	最小アデニンコドン
A	アラニン	GCU または GCC または GCG
G	グリシン	GGU または GGC または GGG
V	バリン	GUC または GUU または GUG
D	アスパラギン酸	GAC または GAU
E	グルタミン酸	GAG
I	イソロイシン	AUC または AUU
T	スレオニン	ACU または ACC または ACG
N	アスパラギン	AAC または AAU
K	リジン	AAG
S	セリン	UCU または UCC または UCG
R	アルギニン	CGU または CGC または CGG
L	ロイシン	CUG または CUC または CUU
P	プロリン	CCG または CCU または CCC
H	ヒスチジン	CAC または CAU
Q	グルタミン	CAG
F	フェニルアラニン	UUC または UUU
Y	チロシン	UAC または UAU
C	システイン	UGC または UGU
W	トリプトファン	UGG
M	メチオニン	AUG

【０４５８】
いくつかの実施形態では、ＯＲＦは、コドンの少なくとも約７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９８％、９９％、または１００％が表２に列挙されているコドンである一連のコドンからなり得る。
【０４５９】

実施可能な範囲で、低アデニン含有量に関する上記の特徴のうちいずれかを、低ウリジン含有量に関する上記の特徴のうちいずれかと組み合わせることができる。これは、ウリジン及びアデニンジヌクレオチドについても同様である。同様に、ＯＲＦ中のウリジンヌクレオチド及びアデニンジヌクレオチドの含有量も、上述のとおりであってよい。同様に、ＯＲＦ中のウリジンジヌクレオチド及びアデニンヌクレオチドの含有量も、上述のとおりであってよい。

【０４６０】

所与のＯＲＦでは、例えば十分な画分のＯＲＦにおいて最小ウリジン及びアデニンコドンを使用することによって、ウリジン及びアデニンヌクレオチドまたはジヌクレオチド含有量を低減することができる。例えば、本明細書に記載のポリペプチド、第２のゲノムエディター、またはＲＮＡ誘導型クリバーゼのアミノ酸配列は、アミノ酸をコドンに変換することによってＯＲＦ配列に逆翻訳することができ、その際、ＯＲＦの一部または全てにおいて以下に示す例示的な最小ウリジン及びアデニンコドンを使用する。いくつかの実施形態では、ＯＲＦのコドンの少なくとも約５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９８％、９９％、または１００％は、表３に列挙されているコドンである。

【表４】

表３．例示的な最小ウリジン及びアデニンコドン

	アミノ酸	最小ウリジン及びアデニンコドン
A	アラニン	GCC または GCG
G	グリシン	GGC または GGG
V	バリン	GUC または GUG
D	アスパラギン酸	GAC
E	グルタミン酸	GAG
I	イソロイシン	AUC
T	スレオニン	ACC または ACG
N	アスパラギン	AAC
K	リジン	AAG
S	セリン	AGC または UCC または UCG
R	アルギニン	CGC または CGG
L	ロイシン	CUG または CUC
P	プロリン	CCG または CCC
H	ヒスチジン	CAC
Q	グルタミン	CAG
F	フェニルアラニン	UUC
Y	チロシン	UAC
C	システイン	UGC
W	トリプトファン	UGG
M	メチオニン	AUG

【０４６１】

いくつかの実施形態では、ＯＲＦは、コドンの少なくとも約７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９８％、９９％、または１００％が表３に列挙されているコドンである一連のコドンからなり得る。表３から分かるように、列挙された３つのセリンコドンの各々は、１つのＡまたは１つのＵのいずれかを含む。いくつかの実施形態では、セリンではＡＧＣコドンを使用することによってウリジンを最小にすることが優先される。いくつかの実施形態では、セリンではＵＣＣまたはＵＣＧコドンを使用することによってアデニンを最小にすることが優先される。

【０４６２】

いくつかの実施形態では、ＯＲＦは、ヒトなどの哺乳動物における翻訳を増加させるコドンを有し得る。さらなる実施形態では、ＯＲＦは、ｍＲＮＡであり、哺乳動物、例えばヒトの肝臓などの臓器における翻訳を増加させるコドンを含む。さらなる実施形態では、ＯＲＦは、哺乳動物、例えばヒトの肝細胞などの細胞型における翻訳を増加させるコドンを有し得る。哺乳動物、細胞型、哺乳動物の臓器、ヒト、ヒトの臓器などにおける翻訳の増加は、ＯＲＦの野生型配列の翻訳の程度と比較して決定され得るか、またはＯＲＦが由来する生物のコドン分布もしくはアミノ酸レベルで最も類似したＯＲＦを含む生物のコドン分布と一致するコドン分布を有するＯＲＦと比較して決定され得る。代替的に、いくつかの実施形態では、哺乳動物、細胞型、哺乳動物の臓器、ヒト、ヒトの臓器などにおけるＣａｓ９配列の翻訳の増加は、配列番号２または５の配列を有しかつあらゆる適用可能な点変異、異種ドメインなどの他の条件が全て同じであるＯＲＦの翻訳と比較して決定される。いくつかの実施形態では、ＯＲＦ内のコドンの少なくとも約７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％が、ヒトなどの哺乳動物において高度に発現されるｔＲＮＡ（例えば、各アミノ酸について最も高度に発現されるｔＲＮＡ）に対応するコドンである。いくつかの実施形態では、ＯＲＦ内のコドンの少なくとも７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％が、ヒトの臓器などの哺乳動物の臓器において高度に発現されるｔＲＮＡ（例えば、各アミノ酸について最も高度に発現されるｔＲＮＡ）に対応するコドンである。

【０４６３】

代替的に、生物（例えば、ヒト）全般で高度に発現されるｔＲＮＡに対応するコドンを使用してもよい。

【０４６４】

コドン選択に対する前述のアプローチのうちいずれかを、上に示す最小ウリジンまたはアデニンコドンと組み合わせてもよく、これは、例えば、表１、表２、または表３のコドンから開始して、次に２つ以上の選択肢が利用可能である場合は、生物（例えば、ヒト）全般で、または目的の臓器もしくは細胞型（例えば、ヒト肝臓またはヒト肝細胞）のいずれかにおいてより高度に発現するｔＲＮＡに対応するコドンを使用することによって行う。

【０４６５】

いくつかの実施形態では、ＯＲＦのコドンの少なくとも約７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％は、表４に示すコドンセットからのコドンである（例えば、低Ｕ１、低Ａ、または低Ａ／Ｕコドンセット）。低Ｕ１、低Ｇ、低Ａ、及び低Ａ／Ｕセットのコドンでは、示されたヌクレオチドを最小限にするコドンが使用されながら、２つ以上の選択肢が利用可能である場合は高度に発現するｔＲＮＡに対応するコドンも使用される。いくつかの実施形態では、ＯＲＦのコドンの少なくとも約７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％は、表４に示す低Ｕ１コドンセットからのコドンである。いくつかの実施形態では、ＯＲＦのコドンの少なくとも約７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％は、表４に示す低Ａコドンセットからのコドンである。いくつかの実施形態では、ＯＲＦのコドンの少なくとも約７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％は、表

４に示す低Ａ／Ｕコドンセットからのコドンである。
【表５】

表４．例示的なコドンセット。

アミノ酸	低 U1	低 U2	低 A	低 A/U
Gly	GGC	GGG	GGC	GGC
Glu	GAG	GAA	GAG	GAG
Asp	GAC	GAC	GAC	GAC
Val	GTG	GTA	GTG	GTG
Ala	GCC	GCG	GCC	GCC
Arg	AGA	CGA	CGG	CGG
Ser	AGC	AGC	TCC	AGC
Lys	AAG	AAA	AAG	AAG
Asn	AAC	AAC	AAC	AAC
Met	ATG	ATG	ATG	ATG
Ile	ATC	ATA	ATC	ATC
Thr	ACC	ACG	ACC	ACC
Trp	TGG	TGG	TGG	TGG
Cys	TGC	TGC	TGC	TGC
Tyr	TAC	TAC	TAC	TAC
Leu	CTG	CTA	CTG	CTG
Phe	TTC	TTC	TTC	TTC
Gln	CAG	CAA	CAG	CAG
His	CAC	CAC	CAC	CAC

【０４６６】
Ｂ．異種機能ドメイン、核局在化シグナル（ＮＬＳ）
いくつかの実施形態では、本明細書に開示される第１のゲノムエディター、塩基エディター、または第２のゲノムエディターは、１つ以上の追加の異種機能ドメインをさらに含む（例えば、３成分（ｔｅｒｎａｒｙ）またはより高次の融合ポリペプチドであるか、またはそれを含む）。
【０４６７】
いくつかの実施形態では、異種機能ドメインにより、第１のゲノムエディター、塩基エ

ディター、または第２のゲノムエディターの細胞核への輸送が容易となり得る。例えば、異種機能ドメインは、核局在化シグナル（ＮＬＳ）であり得る。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディター、塩基エディター、または第２のゲノムエディターは、１～１０個のＮＬＳ（複数可）と融合され得る。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディター、塩基エディター、または第２のゲノムエディターは、１～５個のＮＬＳ（複数可）と融合され得る。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディター、塩基エディター、または第２のゲノムエディターは、１つのＮＬＳと融合され得る。１つのＮＬＳが使用される場合、ＮＬＳは、第１のゲノムエディター、塩基エディター、または第２のゲノムエディターの配列のＮ末端またはＣ末端で融合され得る。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディター、塩基エディター、または第２のゲノムエディターは、Ｃ末端で少なくとも１つのＮＬＳに融合され得る。ＮＬＳを、ポリペプチド、第２のゲノムエディター、またはＲＮＡ誘導型クリバーゼの配列内に挿入してもよい。他の実施形態では、第１のゲノムエディター、塩基エディター、または第２のゲノムエディターは、２つ以上のＮＬＳと融合され得る。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディター、塩基エディター、または第２のゲノムエディターは、２、３、４、または５個のＮＬＳと融合され得る。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディター、塩基エディター、または第２のゲノムエディターは、２つのＮＬＳと融合され得る。ある特定の状況では、２つのＮＬＳは、同じである（例えば、２つのＳＶ４０　ＮＬＳ）か、または異なってもよい。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディター、塩基エディター、または第２のゲノムエディターは、カルボキシ末端で２つのＳＶ４０　ＮＬＳ配列に融合される。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディター、塩基エディター、または第２のゲノムエディターは、２つのＮＬＳと、１つはＮ末端で、もう１つはＣ末端で融合され得る。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディター、塩基エディター、または第２のゲノムエディターは、３つのＮＬＳと融合され得る。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディター、塩基エディター、または第２のゲノムエディターは、ＮＬＳと融合されなくてもよい。いくつかの実施形態では、ＮＬＳは、単節型配列、例えば、ＳＶ４０　ＮＬＳ、ＰＫＫＫＲＫＶ（配列番号４０）またはＰＫＫＫＲＲＶ（配列番号７０）であってもよい。いくつかの実施形態では、ＮＬＳは、双節型配列、例えば、ヌクレオプラスミンのＮＬＳであるＫＲＰＡＡＴＫＫＡＧＱＡＫＫＫＫ（配列番号７１）であってもよい。特定の実施形態では、単一のＰＫＫＫＲＫＶ（配列番号４０）ＮＬＳが、第１のゲノムエディター、塩基エディター、または第２のゲノムエディターのＣ末端で融合され得る。１つ以上のリンカーが、融合部位（例えば、第１のゲノムエディター、塩基エディター、または第２のゲノムエディターとＮＬＳとの間）に任意選択で含まれる。いくつかの実施形態では、前述の実施形態のいずれかによる１つ以上のＮＬＳ（複数可）は、１つ以上の追加の異種機能ドメイン、例えば、後述する異種機能ドメインのうちいずれかと組み合わせて、第１のゲノムエディター、塩基エディター、または第２のゲノムエディターに存在する。

【０４６８】

いくつかの実施形態では、シチジンデアミナーゼ（例えば、Ａ３Ａ）は、第１のゲノムエディターまたは塩基エディターにおいてＲＮＡ誘導型ニッカーゼに対してＮ末端側に位置する。いくつかの実施形態では、ＲＮＡ誘導型ニッカーゼは、核局在化シグナル（ＮＬＳ）を含む。いくつかの実施形態では、ＮＬＳは、ＲＮＡ誘導型ニッカーゼのＣ末端に融合される。いくつかの実施形態では、ＮＬＳは、リンカーを介してＲＮＡ誘導型ニッカーゼのＣ末端に融合される。いくつかの実施形態では、ＮＬＳは、ＲＮＡ誘導型ニッカーゼのＮ末端に融合される。いくつかの実施形態では、ＮＬＳは、リンカー（例えば、配列番号３９）を介してＲＮＡ誘導型ニッカーゼのＮ末端に融合される。いくつかの実施形態では、ＮＬＳは、配列番号４０及び５９～７１のうちのいずれか１つと少なくとも８０％、８５％、９０％、または９５％の同一性を有する配列を含む。いくつかの実施形態では、ＮＬＳは、配列番号４０及び５９～７１のうちのいずれか１つの配列を含む。いくつかの実施形態では、ＮＬＳは、配列番号４０及び５９～７１のうちのいずれか１つの配列と少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９８％、または１００％の同一性を有する配

列によってコードされる。

【０４６９】

いくつかの実施形態では、異種機能ドメインは、第１のゲノムエディターまたは塩基エディターにおけるＡ３ＡまたはＲＮＡ誘導型ニッカーゼの細胞内半減期を改変することができ得る。いくつかの実施形態では、ポリペプチドにおけるＡ３ＡまたはＲＮＡ誘導型ニッカーゼの半減期が、増加し得る。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターまたは塩基エディターにおけるＡ３ＡまたはＲＮＡ誘導型ニッカーゼの半減期が、低減し得る。いくつかの実施形態では、異種機能ドメインは、第１のゲノムエディターまたは塩基エディターにおけるＡ３ＡまたはＲＮＡ誘導型ニッカーゼの安定性を増加させることができ得る。いくつかの実施形態では、異種機能ドメインは、第１のゲノムエディターまたは塩基エディターにおけるＡ３ＡまたはＲＮＡ誘導型ニッカーゼの安定性を低減させることができ得る。いくつかの実施形態では、異種機能ドメインは、タンパク質分解のためのシグナルペプチドとして機能し得る。いくつかの実施形態では、タンパク質分解は、例えば、プロテアソーム、リソソームプロテアーゼ、またはカルパインプロテアーゼなどのタンパク質分解酵素によって媒介され得る。いくつかの実施形態では、異種機能ドメインは、ＰＥＳＴ配列を含み得る。いくつかの実施形態では、このポリペプチドは、ユビキチンまたはポリユビキチン鎖の付加によって修飾され得る。いくつかの実施形態では、ユビキチンは、ユビキチン様タンパク質（ＵＢＬ）であってもよい。ユビキチン様タンパク質の非限定的な例としては、小さなユビキチン様修飾因子（ＳＵＭＯ）、ユビキチン交差反応性タンパク質（ＵＣＲＰ、インターフェロン刺激遺伝子－１５（ＩＳＧ１５）としても既知である）、ユビキチン関連修飾因子－１（ＵＲＭ１）、神経前駆細胞が発現する発達的に下方制御されたタンパク質－８（ＮＥＤＤ８、Ｓ．ｃｅｒｅｖｉｓｉａｅにおいてＲｕｂ１とも呼ばれる）、ヒト白血球抗原Ｆ関連（ＦＡＴ１０）、オートファジー－８（ＡＴＧ８）及び－１２（ＡＴＧ１２）、Ｆａｕユビキチン様タンパク質（ＦＵＢ１）、膜固定ＵＢＬ（ＭＵＢ）、ユビキチン折り畳み修飾因子－１（ＵＦＭ１）、及びユビキチン様タンパク質－５（ＵＢＬ５）が挙げられる。

【０４７０】

いくつかの実施形態では、異種の機能的ドメインは、マーカードメインであり得る。マーカードメインの非限定的な例としては、蛍光タンパク質、精製タグ、エピトープタグ、及びレポーター遺伝子配列が挙げられる。いくつかの実施形態では、マーカードメインは、蛍光タンパク質であり得る。任意の既知の蛍光タンパク質、例えば、ＧＦＰ、ＹＦＰ、ＥＢＦＰ、ＥＣＦＰ、ＤｓＲｅｄ、または任意の他の好適な蛍光タンパク質をマーカードメインとして使用してもよい。他の実施形態では、マーカードメインは、精製タグまたはエピトープタグであってもよい。非限定的な例示的タグには、グルタチオン－Ｓ－トランスフェラーゼ（ＧＳＴ）、キチン結合タンパク質（ＣＢＰ）、マルトース結合タンパク質（ＭＢＰ）、チオレドキシン（ＴＲＸ）、ポリ（ＮＡＮＰ）、タンデムアフィニティ精製（ＴＡＰ）タグ、ｍｙｃ、ＡｃＶ５、ＡＵ１、ＡＵ５、Ｅ、ＥＣＳ、Ｅ２、ＦＬＡＧ、ＨＡ、ｎｕｓ、Ｓｏｆｔａｇ　１、Ｓｏｆｔａｇ　３、Ｓｔｒｅｐ、ＳＢＰ、Ｇｌｕ－Ｇｌｕ、ＨＳＶ、ＫＴ３、Ｓ、Ｓ１、Ｔ７、Ｖ５、ＶＳＶ－Ｇ、６×Ｈｉｓ（配列番号４０１）、８×Ｈｉｓ（配列番号４０２）、ビオチンカルボキシル担体タンパク質（ＢＣＣＰ）、ポリ－Ｈｉｓ、及びカルモジュリンが挙げられる。いくつかの実施形態では、マーカードメインは、レポーター遺伝子であり得る。非限定的な例示的レポーター遺伝子としては、グルタチオン－Ｓ－トランスフェラーゼ（ＧＳＴ）、西洋ワサビペルオキシダーゼ（ＨＲＰ）、クロラムフェニコールアセチルトランスフェラーゼ（ＣＡＴ）、ベータ－ガラクトシダーゼ、ベータ－グルクロニダーゼ、ルシフェラーゼ、または蛍光タンパク質が挙げられる。

【０４７１】

追加の実施形態では、異種機能ドメインは、第１のゲノムエディター、塩基エディター、または第２のゲノムエディターを特定のオルガネラ、細胞型、組織、または臓器に標的化させることができる。いくつかの実施形態では、異種機能ドメインは、第１のゲノムエ

ディター、塩基エディター、または第２のゲノムエディターをミトコンドリアに標的化させることができる。

【０４７２】

Ｃ．ＵＴＲ、コザック配列

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される核酸（例えば、ｍＲＮＡ）は、ヒドロキシステロイド１７－ベータデヒドロゲナーゼ４（ＨＳＤ１７Ｂ４もしくはＨＳＤ）、またはヒトアルファグロビン（ＨＢＡ）、ヒトベータグロビン（ＨＢＢ）、アフリカツメガエルベータグロビン（ＸＢＧ）などのグロビン、ウシ成長ホルモン、サイトメガロウイルス（ＣＭＶ）、マウスＨｂａ－ａｌ、熱ショックタンパク質９０（Ｈｓｐ９０）、グリセルアルデヒド３－リン酸デヒドロゲナーゼ（ＧＡＰＤＨ）、ベーター－アクチン、アルファ－チュブリン、腫瘍タンパク質（ｐ５３）、または上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）に由来する５’ＵＴＲ、３’ＵＴＲ、もしくは５’ＵＴＲと３’ＵＴＲとを含む。

【０４７３】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の核酸は、５’ＵＴＲを含まず、例えば、５’キャップと開始コドンとの間に追加のヌクレオチドが存在しない。いくつかの実施形態では、核酸は、５’キャップと開始コドンとの間にコザック配列（後述）を含むが、追加の５’ＵＴＲを有しない。いくつかの実施形態では、核酸は、３’ＵＴＲを含まず、例えば、終止コドンとポリＡ尾部との間に追加のヌクレオチドが存在しない。

【０４７４】

いくつかの実施形態では、本明細書の核酸は、コザック配列を含む。コザック配列は、翻訳開始及びｍＲＮＡから翻訳されるポリペプチドの全体としての収率に影響を与え得る。コザック配列には、開始コドンとして機能することができるメチオニンコドンが含まれる。最小Ｋｏｚａｋ配列はＮＮＮＲＵＧＮであり、ここで、次のうちの少なくとも１つが真である：第１のＮはＡまたはＧである、及び第２のＮはＧである。ヌクレオチド配列との関連において、Ｒはプリン（ＡまたはＧ）を意味する。いくつかの実施形態では、コザック配列は、ＲＮＮＲＵＧＮ、ＮＮＮＲＵＧＧ、ＲＮＮＲＵＧＧ、ＲＮＮＡＵＧＮ、ＮＮＮＡＵＧＧ、ＲＮＮＡＵＧＧ、またはＧＣＣＡＣＣＡＵＧである。

【０４７５】

Ｄ．ポリＡ尾部

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される核酸は、ポリアデニル化（ポリＡ）尾部をさらに含む。ポリＡ尾部は、少なくとも８個の連続するアデニンヌクレオチドを含み得るが、１つ以上の非アデニンヌクレオチドも含み得る。本明細書で使用される場合、「非アデニンヌクレオチド」とは、アデニンを含まない任意の天然または非天然のヌクレオチドを指す。グアニンヌクレオチド、チミンヌクレオチド、及びシトシンヌクレオチドは、例示的な非アデニンヌクレオチドである。したがって、本明細書に記載の核酸上のポリＡ尾部は、目的のポリペプチドをコードするヌクレオチドの３’側に位置する連続するアデニンヌクレオチドを含み得る。場合によっては、核酸上のポリＡ尾部は、ポリペプチドをコードするヌクレオチドの３’側に位置する連続していないアデニンヌクレオチドを含み、非アデニンヌクレオチドが、規則的にまたは不規則的に離れた間隔でアデニンヌクレオチドの間に介在している。

【０４７６】

いくつかの実施形態では、ポリＡ尾部は、ｍＲＮＡのインビトロ転写に使用されるプラスミドにコードされており、転写産物の一部となる。プラスミドにコードされるポリＡ配列、すなわち、ポリＡ配列中の連続するアデニンヌクレオチドの数は、厳密ではない場合があり、例えば、プラスミドの１００個のポリＡ配列（配列番号４０３）は、転写されたｍＲＮＡにおいて正確に１００個のポリＡ配列（配列番号４０３）とならない場合がある。いくつかの実施形態では、ポリＡ尾部は、プラスミドにコードされておらず、ＰＣＲテーリングまたは酵素テーリングによって、例えばＥ．ｃｏｌｉ ポリ（Ａ）ポリメラーゼを使用して付加される。

【０４７７】

いくつかの実施形態では、１つ以上の非アデニンヌクレオチドは、ポリ（Ａ）結合タンパク質がひと続きの連続するアデニンヌクレオチドに結合することができるように、連続したアデニンヌクレオチドを中断するように配置される。いくつかの実施形態では、１つ以上の非アデニンヌクレオチド（複数可）は、少なくとも８、９、１０、１１、または１２個の連続するアデニンヌクレオチドの後に位置する（配列番号４０４）。いくつかの実施形態では、１つ以上の非アデニンヌクレオチドは、８～５０個の連続するアデニンヌクレオチドの後に位置する（配列番号４０５）。いくつかの実施形態では、１つ以上の非アデニンヌクレオチドは、８～１００個の連続するアデニンヌクレオチドの後に位置する（配列番号４０６）。

【０４７８】

いくつかの実施形態では、ポリＡ尾部は、１つの非アデニンヌクレオチドまたは１つの連続するひと続きの２～１０個の非アデニンヌクレオチドを、構成するかまたは含有する。

【０４７９】

いくつかの実施形態では、非アデニンヌクレオチドは、グアニン、シトシン、またはチミンである。場合によっては、２つ以上の非アデニンヌクレオチドが存在する場合、非アデニンヌクレオチドは、ａ）グアニン及びチミンヌクレオチド、ｂ）グアニン及びシトシンヌクレオチド、ｃ）チミン及びシトシンヌクレオチド、またはｄ）グアニン、チミン及びシトシンヌクレオチドから選択されてもよい。

【０４８０】

Ｅ．修飾ヌクレオチド

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される核酸は、一部または全てのウリジン位置に修飾ウリジンを含む。いくつかの実施形態では、修飾ウリジンは、例えば、ハロゲンまたはＣ１～Ｃ３アルコキシで、５位で修飾されたウリジンである。いくつかの実施形態では、修飾ウリジンは、１位において、例えば、Ｃ１～Ｃ３アルキルで修飾されているシュードウリジンである。修飾ウリジンは、例えば、シュードウリジン、Ｎ１－メチル－シュードウリジン、５－メトキシウリジン、５－ヨードウリジン、またはそれらの組み合わせであり得る。

【０４８１】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される核酸のウリジン位置の少なくとも１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９８％、９９％、または１００％は、修飾ウリジンである。いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるｍＲＮＡのウリジン位置の１０％～２５％、１５～２５％、２５～３５％、３５～４５％、４５～５５％、５５～６５％、６５～７５％、７５～８５％、８５～９５％、または９０～１００％は、修飾ウリジン、例えば、５－メトキシウリジン、５－ヨードウリジン、Ｎ１－メチルシュードウリジン、シュードウリジン、またはそれらの組み合わせである。

【０４８２】

いくつかの実施形態では、ウリジンの少なくとも１０％は、修飾ウリジンで置換されている。いくつかの実施形態では、ウリジンの１５％～４５％は、修飾ウリジンで置換されている。いくつかの実施形態では、ウリジンの少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも９０％、または１００％は、修飾ウリジンで置換されている。

【０４８３】

Ｆ．５’キャップ

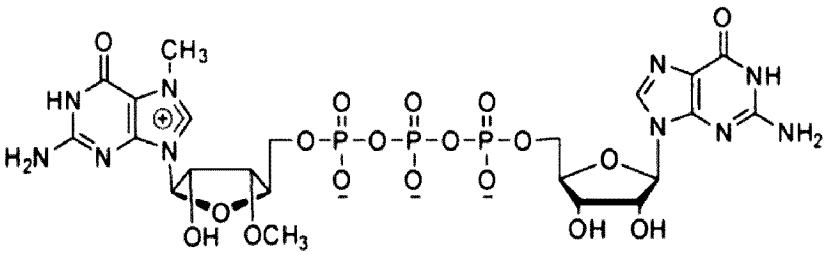
いくつかの実施形態では、本明細書に開示される核酸は、Ｃａｐ０、Ｃａｐ１、またはＣａｐ２などの５’キャップを含む。５’キャップは、一般的、核酸の５’－３’鎖の第１のヌクレオチド、すなわち、第１のキャップ近位のヌクレオチドの５’位に対して５’－トリホスフェートを介して連結した７－メチルグアニンリボヌクレオチド（例えば、ＡＲＣＡに関して、以下に考察されるようにさらに修飾されてもよい）である。Ｃａｐ０では、ｍ

ＲＮＡの第１と第２のキャップ近位ヌクレオチドのリボースがいずれも２’－ヒドロキシルを含む。Ｃａｐ１において、核酸の第１及び第２の転写ヌクレオチドのリボースは、それぞれ、２’－メトキシ及び２’－ヒドロキシルを含む。Ｃａｐ２では、核酸の第１及び第２のキャップ近位ヌクレオチドのリボースが、いずれも２’－メトキシを含む。例えば、Ｋａｔｉｂａｈ ｅｔ ａｌ．（２０１４）Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ ＵＳＡ １１１（３３）：１２０２５－３０、Ａｂｂａｓ ｅｔ ａｌ．（２０１７）Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ ＵＳＡ １１４（１１）：Ｅ２１０６－Ｅ２１１５を参照のこと。ヒト核酸などの哺乳動物の核酸を含め、ほとんどの高等真核生物の内在性核酸は、Ｃａｐ１またはＣａｐ２を含む。Ｃａｐ０、ならびにＣａｐ１及びＣａｐ２とは異なる他のキャップ構造は、ヒトなどの哺乳動物では、ＩＦＩＴ－１及びＩＦＩＴ－５などの自然免疫系の成分によって「非自己」として認識されるために免疫原性の可能性があり、これによりＩ型インターフェロンなどのサイトカイン濃度の上昇が生じ得る。また、ＩＦＩＴ－１及びＩＦＩＴ－５などの自然免疫系の成分は、Ｃａｐ１またはＣａｐ２以外のキャップを有する核酸との結合を巡ってｅＩＦ４Ｅと競合する場合があり、核酸の翻訳を阻害する可能性がある。

【０４８４】

キャップは、共転写により含めることができる。例えば、ＡＲＣＡ（抗逆キャップ類似体、Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃカタログ番号ＡＭ８０４５）は、グアニンリボヌクレオチドの５’位に連結する７－メチルグアニン３’－メトキシ－５’－トリホスフェートを含むキャップ類似体であり、開始時にインビトロで転写産物に組み込むことができる。ＡＲＣＡにより、第１のキャップ近位ヌクレオチドの２’位がヒドロキシルであるＣａｐ０キャップまたはＣａｐ０様キャップが生成される。例えば、Ｓｔｅｐｉｎｓｋｉ ｅｔ ａｌ．，（２００１）“Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ ａｎｄ ｐｒｏｐｅｒｔｉｅｓ ｏｆ ｍＲＮＡｓ ｃｏｎｔａｉｎｉｎｇ ｔｈｅ ｎｏｖｅｌ‘ａｎｔｉ－ｒｅｖｅｒｓｅ’ｃａｐ ａｎａｌｏｇｓ ７－ｍｅｔｈｙｌ（３’－Ｏ－ｍｅｔｈｙｌ）ＧｐｐｐＧ ａｎｄ ７－ｍｅｔｈｙｌ（３’ｄｅｏｘｙ）ＧｐｐｐＧ，”ＲＮＡ７：１４８６－１４９５を参照のこと。ＡＲＣＡの構造を以下に示す。

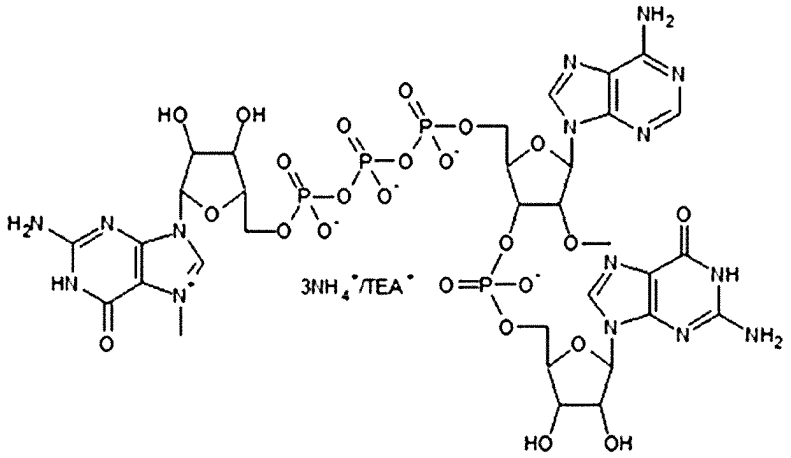
【化１】



【０４８５】

ＣｌｅａｎＣａｐ（商標）ＡＧ（ｍ７Ｇ（５’）ｐｐｐ（５’）（２’ＯＭｅＡ）ｐＧ、ＴｒｉＬｉｎｋ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓカタログ番号Ｎ－７１１３）またはＣｌｅａｎＣａｐ（商標）ＧＧ（ｍ７Ｇ（５’）ｐｐｐ（５’）（２’ＯＭｅＧ）ｐＧ、ＴｒｉＬｉｎｋ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓカタログ番号Ｎ－７１３３）を使用して、Ｃａｐ１構造を共転写的に提供することができる。ＣｌｅａｎＣａｐ（商標）ＡＧ及びＣｌｅａｎＣａｐ（商標）ＧＧの３’－Ｏ－メチル化態様も、それぞれ、カタログ番号Ｎ－７４１３及びＮ－７４３３としてＴｒｉＬｉｎｋ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓから入手可能である。ＣｌｅａｎＣａｐ（商標）ＡＧの構造を以下に示す。ＣｌｅａｎＣａｐ（商標）の構造は、本明細書では上に列挙されたカタログ番号の最後の３桁を使用して言及されることがある（例えば、ＴｒｉＬｉｎｋ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓカタログ番号Ｎ－７１１３は、「ＣｌｅａｎＣａｐ（商標）１１３」）。

【化２】



【０４８６】

代替的に、キャップを転写後にＲＮＡに付加することもできる。例えば、Ｖａｃｃｉｎｉａキャッピング酵素は市販されており（Ｎｅｗ Ｅｎｇｌａｎｄ Ｂｉｏｌａｂｓ カタログ番号Ｍ２０８０Ｓ）、そのＤ１サブユニットによって与えられるＲＮＡトリホスファターゼ及びグアニリルトランスフェラーゼ活性、ならびにそのＤ１２サブユニットによって与えられるグアニンメチルトランスフェラーゼを有する。そのため、Ｓ－アデノシルメチオニンとＧＴＰの存在下で、ＲＮＡに７－メチルグアニンを追加してＣａｐ０を与えることができる。例えば、Ｇｕｏ，Ｐ．ａｎｄ Ｍｏｓｓ，Ｂ．（１９９０）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８７，４０２３－４０２７、Ｍａｏ，Ｘ．ａｎｄ Ｓｈｕｍａｎ，Ｓ．（１９９４）Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２６９，２４４７２－２４４７９を参照のこと。キャップ及びキャッピングアプローチに関するさらなる考察については、例えば、ＷＯ２０１７／０５３２９７、及びＩｓｈｉｋａｗａ ｅｔ ａｌ．，Ｎｕｃｌ．Ａｃｉｄｓ．Ｓｙｍｐ．Ｓｅｒ．（２００９）Ｎｏ．５３，１２９－１３０を参照のこと。

【０４８７】

Ｖ．細胞

いくつかの実施形態では、第１のゲノム編集ツールまたは第２のゲノム編集ツールと接触させる細胞は、ヒト細胞である。

【０４８８】

いくつかの実施形態では、細胞を、（ａ）第１のゲノム編集ツールであって、第１のゲノムエディター、及び少なくとも１つのゲノム遺伝子座を標的としかつ第１のゲノムエディターに対応している少なくとも１つのガイドＲＮＡ（ｇＲＮＡ）を含む、第１のゲノム編集ツールと、（ｂ）第２のゲノム編集ツールであって、第２のゲノムエディター、及び少なくとも１つのゲノム遺伝子座を標的としかつ第２のゲノムエディターに対応している少なくとも１つのｇＲＮＡを含み、第１のゲノムエディターが、第２のゲノムエディターに対して直交性である、第２のゲノム編集ツールと、と接触させ、それによって細胞において少なくとも２つのゲノム編集をもたらす。

【０４８９】

いくつかの実施形態では、細胞を、（ａ）第１のゲノム編集ツールであって、塩基エディターを含む第１のゲノムエディター、及び少なくとも１つのゲノム遺伝子座を標的としかつ塩基エディターに対応している少なくとも１つのガイドＲＮＡ（ｇＲＮＡ）を含む、第１のゲノム編集ツールと、（ｂ）第２のゲノム編集ツールであって、ＲＮＡ誘導型クリバーゼを含む第２のゲノムエディター、及び少なくとも１つのゲノム遺伝子座を標的としかつＲＮＡ誘導型クリバーゼに対応している少なくとも１つのｇＲＮＡを含み、塩基エディターが、ＲＮＡ誘導型クリバーゼに対して直交性である、第２のゲノム編集ツールと、

と接触させ、それによって細胞において少なくとも２つのゲノム編集をもたらす。

【０４９０】

いくつかの実施形態では、細胞を、（ａ）第１のゲノム編集ツールであって、塩基エディターを含む第１のゲノムエディター、及び少なくとも１つのゲノム遺伝子座を標的としかつ塩基エディターに対応している少なくとも１つのガイドＲＮＡ（ｇＲＮＡ）を含む、第１のゲノム編集ツールと、（ｂ）第２のゲノム編集ツールであって、ＲＮＡ誘導型クリバーゼを含む第２のゲノムエディター、及び少なくとも１つのゲノム遺伝子座を標的としかつＲＮＡ誘導型クリバーゼに対応している少なくとも１つのｇＲＮＡを含み、塩基エディターが、ＲＮＡ誘導型クリバーゼに対して直交性である、第２のゲノム編集ツールと、と接触させ、いくつかの実施形態では、細胞を（ｃ）培養し、それによって細胞当たり少なくとも２つのゲノム編集を含む編集された細胞を含む細胞の集団を作製する。

【０４９１】

いくつかの実施形態では、細胞は、本明細書に開示される任意の方法または組成物によりインビトロで処理される。いくつかの実施形態では、細胞は、本明細書に開示される任意の方法または組成物によりインビボで処理される。

【０４９２】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される実施形態のうちいずれかの細胞は、第１のゲノム編集ツール及び第２のゲノム編集ツールによって操作される。いくつかの実施形態では、第１のゲノム編集ツールは、ＣからＴ塩基エディター、またはＡからＧ塩基エディターを含む。いくつかの実施形態では、第１のゲノム編集ツールは、シチジンデアミナーゼとＲＮＡ誘導型ニッカーゼとを含む第１のゲノムエディター、またはそのポリペプチドをコードする核酸を含む。いくつかの実施形態では、シチジンデアミナーゼは、ＡＰＯＢＥＣ３Ａデアミナーゼ（Ａ３Ａ）である。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターは、配列番号３、配列番号１４６、または配列番号３１１と少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９８％、または１００％同一であるアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターをコードする核酸は、配列番号１、配列番号１４７、または配列番号３１０と少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９８％、または１００％同一である配列を含む。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターは、配列番号９、１２、１８、及び２１のうちのいずれか１つと少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９８％、または１００％同一であるアミノ酸配列を含む。

【０４９３】

いくつかの実施形態では、第１のゲノム編集ツールまたは第２のゲノム編集ツールは、エレクトロポレーションによって細胞に送達される。いくつかの実施形態では、第１のゲノム編集ツールまたは第２のゲノム編集ツールは、少なくとも１つの脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）によって細胞に送達される。いくつかの実施形態では、第１のゲノム編集ツールまたは第２のゲノム編集ツールは、少なくとも１つのＬＮＰに含有されている。いくつかの実施形態では、第１のゲノム編集ツールまたは第２のゲノム編集ツールは、少なくとも１つのベクターに搭載されて細胞に送達される。いくつかの実施形態では、第１のゲノム編集ツールまたは第２のゲノム編集ツールは、少なくとも１つのベクターを含む。いくつかの実施形態では、第１のゲノム編集ツールまたは第２のゲノム編集ツールは、第１のゲノム編集ツールまたは第２のゲノム編集ツールをコードする少なくとも１つの核酸として送達される。いくつかの実施形態では、第１のゲノム編集ツールまたは第２のゲノム編集ツールは、第１のゲノム編集ツールまたは第２のゲノム編集ツールをコードする少なくとも１つの核酸を含む。いくつかの実施形態では、第１のゲノム編集ツールは、第１のゲノム編集ツールを含む少なくとも１つのポリペプチド、または第１のゲノム編集ツールをコードする少なくとも１つの核酸を含む。いくつかの実施形態では、第２のゲノム編集ツールは、第２のゲノム編集ツールを含む少なくとも１つのポリペプチド、または第２のゲノム編集ツールをコードする少なくとも１つの核酸を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの核酸は、少なくとも１つのｍＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターまたは第２のゲノムエディターは、少なくとも１つのポリペプチドまたは

少なくとも１つのｍＲＮＡとして細胞に送達される。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターまたは第２のゲノムエディターは、少なくとも１つのポリペプチドまたは少なくとも１つのｍＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのｇＲＮＡは、このｇＲＮＡをコードする少なくとも１つのポリヌクレオチドとして細胞に送達される。いくつかの実施形態では、細胞を、ゲノム遺伝子座に挿入するための外来遺伝子をコードする核酸と接触させる。いくつかの実施形態では、細胞を、ＴＲＡＣまたはＡＡＶＳ１遺伝子座に挿入するための外来遺伝子をコードする核酸と接触させる。

【０４９４】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示される方法のいずれかにおいて、細胞を接触させるステップ（ａ）及びステップ（ｂ）は、同時に行われる。いくつかの実施形態では、細胞を接触させるステップ（ａ）及びステップ（ｂ）は、約５分、１０分、１５分、３０分、１時間、２時間、３時間、４時間、５時間、６時間、７時間、８時間、９時間、１０時間、１１時間、１２時間、１３時間、１４時間、１５時間、１６時間、１７時間、１８時間、１９時間、２０時間、２１時間、２２時間、２３時間、２４時間、３０時間、３６時間、または４８時間の時間をかけて任意の順序で行われる。いくつかの実施形態では、ステップ（ａ）及びステップ（ｂ）の各々は、約５分、１０分、１５分、３０分、１時間、２時間、３時間、４時間、５時間、６時間、７時間、８時間、９時間、１０時間、１１時間、１２時間、１３時間、１４時間、１５時間、１６時間、１７時間、１８時間、１９時間、２０時間、２１時間、２２時間、２３時間、２４時間、３０時間、３６時間、または４８時間の時間をかけて独立して行われる。

【０４９５】

いくつかの実施形態では、細胞は、免疫細胞である。本明細書で使用される場合、「免疫細胞」は、例えば、リンパ球（例えば、Ｔ細胞、Ｂ細胞、ナチュラルキラー細胞（「ＮＫ細胞」、及びＮＫＴ細胞、またはｉＮＫＴ細胞））、単球、マクロファージ、肥満細胞、樹状細胞、または顆粒球（例えば、好中球、好酸球、及び好塩基球）を含む、免疫系の細胞を指す。いくつかの実施形態では、細胞は、初代免疫細胞である。いくつかの実施形態では、その免疫系細胞は、ＣＤ３$^{+}$Ｔ細胞、ＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞及びＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞、制御性Ｔ細胞（Ｔｒｅｇ）、Ｂ細胞、ＮＫ細胞、ならびに樹状細胞（ＤＣ）から選択してよい。いくつかの実施形態では、免疫細胞は同種である。

【０４９６】

いくつかの実施形態では、細胞は、リンパ球である。いくつかの実施形態では、細胞は、適応免疫細胞である。いくつかの実施形態では、細胞はＴ細胞である。いくつかの実施形態では、細胞はＢ細胞である。いくつかの実施形態では、細胞はＮＫ細胞である。

【０４９７】

本明細書で使用される場合、Ｔ細胞は、Ｔ細胞受容体（「ＴＣＲ」または「αβ　ＴＣＲ」または「γδ　ＴＣＲ」）を発現する細胞として定義され得るが、いくつかの実施形態では、Ｔ細胞のＴＣＲは、その発現を低減させるために（例えば、ＴＲＡＣまたはＴＲＢＣ遺伝子への遺伝子修飾によって）遺伝子修飾されてもよく、したがって、タンパク質ＣＤ３の発現は、標準的なフローサイトメトリー法によってＴ細胞を同定するためのマーカーとして使用されてもよい。ＣＤ３は、ＴＣＲと会合するマルチサブユニットのシグナル伝達複合体である。したがって、Ｔ細胞は、ＣＤ３＋と呼ばれ得る。いくつかの実施形態では、Ｔ細胞は、ＣＤ３＋マーカー及びＣＤ４＋かＣＤ８＋のいずれかのマーカーを発現する細胞である。

【０４９８】

いくつかの実施形態では、そのＴ細胞は、糖タンパク質ＣＤ８を発現し、したがって、標準的なフローサイトメトリー法によってはＣＤ８＋であり、「細胞傷害性」Ｔ細胞と称することがある。いくつかの実施形態では、Ｔ細胞は、糖タンパク質ＣＤ４を発現するため、標準的なフローサイトメトリー法によるＣＤ４＋であり、これは、「ヘルパー」Ｔ細胞と呼ばれ得る。ＣＤ４＋Ｔ細胞はサブセットに分化することができ、Ｔｈ１細胞、Ｔｈ２細胞、Ｔｈ９細胞、Ｔｈ１７細胞、Ｔｈ２２細胞、制御性Ｔ（「Ｔｒｅｇ」）細胞、ま

たは濾胞性ヘルパーＴ細胞（「Ｔｆｈ」）と呼ばれ得る。各ＣＤ４＋サブセットは、炎症誘発性機能または抗炎症機能、生存機能または保護機能のいずれかを有することができる、特定のサイトカインを放出する。Ｔ細胞は、ＣＤ４＋またはＣＤ８＋の選択法によって対象から分離され得る。

【０４９９】

いくつかの実施形態では、そのＴ細胞は、メモリーＴ細胞である。体内では、メモリーＴ細胞は抗原に遭遇したことがある。メモリーＴ細胞は、二次リンパ器官内（セントラルメモリーＴ細胞）または最近感染した組織内（エフェクターメモリーＴ細胞）に位置し得る。メモリーＴ細胞は、ＣＤ８＋Ｔ細胞であり得る。メモリーＴ細胞は、ＣＤ４＋Ｔ細胞であり得る。

【０５００】

本明細書で使用される場合、「セントラルメモリーＴ細胞」は、抗原経験Ｔ細胞として定義することができ、例えば、ＣＤ６２Ｌ及びＣＤ４５ＲＯを発現し得る。セントラルメモリーＴ細胞は、セントラルメモリーＴ細胞によってＣＤ６２Ｌ＋及びＣＤ４５ＲＯ＋として検出されてもよく、ＣＣＲ７も発現し、したがって、標準的なフローサイトメトリー法によってＣＣＲ７＋として検出されてもよい。

【０５０１】

本明細書で使用される場合、「初期幹細胞メモリーＴ細胞」（または「Ｔｓｃｍ」）は、ＣＤ２７及びＣＤ４５ＲＡを発現するＴ細胞として定義できるので、標準的なフローサイトメトリー法によっては、ＣＤ２７＋及びＣＤ４５ＲＡ＋である。Ｔｓｃｍは、ＣＤ４５のアイソフォームであるＣＤ４５ＲＯを発現しないため、このアイソフォームについて染色した場合、Ｔｓｃｍはさらには、標準的なフローサイトメトリー法によるＣＤ４５ＲＯ－となる。したがって、ＣＤ４５ＲＯ－ＣＤ２７＋細胞は、初期幹細胞メモリーＴ細胞でもある。Ｔｓｃｍ細胞は、さらにＣＤ６２Ｌ及びＣＣＲ７を発現するため、標準的なフローサイトメトリー法によってＣＤ６２Ｌ＋及びＣＣＲ７＋として検出され得る。初期幹細胞メモリーＴ細胞は、細胞療法製品の持続性及び治療有効性の増加と相関することが示されている。

【０５０２】

いくつかの実施形態では、細胞はＢ細胞である。本明細書で使用される場合、「Ｂ細胞」は、ＣＤ１９もしくはＣＤ２０、またはＢ細胞成熟抗原（「ＢＣＭＡ」）を発現する細胞として定義され得、したがって、Ｂ細胞は、標準的なフローサイトメトリー法によって、ＣＤ１９＋、もしくはＣＤ２０＋、またはＢＣＭＡ＋である。Ｂ細胞はさらに、標準的なフローサイトメトリー法によるＣＤ３陰性及びＣＤ５６陰性である。Ｂ細胞は、形質細胞であり得る。Ｂ細胞は、メモリーＢ細胞であり得る。Ｂ細胞は、ナイーブＢ細胞であり得る。Ｂ細胞は、ＩｇＭ＋であり得るか、またはクラススイッチＢ細胞受容体（例えば、ＩｇＧ＋またはＩｇＡ＋）を有する。

【０５０３】

いくつかの実施形態では、その細胞は、骨髄または末梢血に由来するような単核球である。いくつかの実施形態では、細胞は、末梢血単核球（「ＰＢＭＣ」）である。いくつかの実施形態では、細胞は、ＰＢＭＣ、例えば、リンパ球または単球である。いくつかの実施形態では、細胞は、末梢血リンパ球（「ＰＢＬ」）である。

【０５０４】

いくつかの実施形態では、細胞は、編集前に前駆細胞から誘導される。いくつかの実施形態では、細胞は、誘導多能性幹細胞（ｉＰＳＣ）である。

【０５０５】

ＡＣＴ療法で使用される細胞には、例えば、間葉系幹細胞（例えば、骨髄（ＢＭ）、末梢血（ＰＢ）、胎盤、臍帯（ＵＣ）、もしくは脂肪から単離される）、造血幹細胞（ＨＳＣ）（例えば、ＢＭから単離される）、単核球（例えば、ＢＭもしくはＰＢから単離される）、内皮前駆細胞（ＥＰＣ）（ＢＭ、ＰＢ、及びＵＣから単離される）、神経幹細胞（ＮＳＣ）、角膜輪部幹細胞（ＬＳＣ）、または組織特異的初代細胞もしくはそれに由来す

る細胞（ＴＳＣ）が含まれる。ＡＣＴ療法で使用される細胞には、例えば、膵島細胞、ニューロン、及び血液細胞などの他の細胞型に分化するよう誘導され得る誘導多能性幹細胞（ｉＰＳＣ）（例えば、Ｍａｈｌａ，Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｊ．Ｃｅｌｌ Ｂｉｏｌ．２０１６（Ａｒｔｉｃｌｅ ＩＤ６９４０２８３）：１－２４（２０１６）を参照のこと）、眼幹細胞、多能性幹細胞（ＰＳＣ）、胚性幹細胞（ＥＳＣ）、臓器または組織移植用の細胞、例えば、膵島細胞、心筋細胞、甲状腺細胞、胸腺細胞、神経細胞、皮膚細胞、網膜細胞、軟骨細胞、筋細胞、及び角化細胞がさらに含まれる。

【０５０６】

いくつかの実施形態では、細胞は、対象からの細胞などのヒト細胞である。いくつかの実施形態では、細胞は、ヒト対象から単離される。いくつかの実施形態では、細胞は、患者から単離される。いくつかの実施形態では、細胞は、ドナーから単離される。いくつかの実施形態では、細胞は、ヒトドナーのＰＢＭＣまたはｌｅｕｋｏｐａｋから分離される。いくつかの実施形態では、細胞は、病態、障害、または疾患のある対象からのものである。いくつかの実施形態では、細胞は、エプスタイン－バーウイルス（「ＥＢＶ」）を有するヒトドナーからのものである。

【０５０７】

いくつかの実施形態では、細胞は、ＨＬＡ－Ｂに対してホモ接合性であり、ＨＬＡ－Ｃに対してホモ接合性である。いくつかの実施形態では、細胞は、ＨＬＡ－Ａ遺伝子に遺伝子改変を含み、ＨＬＡ－Ｂに対してホモ接合性であり、ＨＬＡ－Ｃに対してホモ接合性である。いくつかの実施形態では、細胞は、ＨＬＡ－Ａに対してホモ接合性であり、ＨＬＡ－Ｃに対してホモ接合性である。いくつかの実施形態では、細胞は、ＨＬＡ－Ｂ遺伝子に遺伝子改変を含み、ＨＬＡ－Ａに対してホモ接合性であり、ＨＬＡ－Ｃに対してホモ接合性である。いくつかの実施形態では、細胞は、ＨＬＡ－Ｃに対してホモ接合性である。いくつかの実施形態では、細胞は、ＨＬＡ－Ａ遺伝子に遺伝子改変を含み、ＨＬＡ－Ｂ遺伝子に遺伝子改変を含み、ＨＬＡ－Ｃに対してホモ接合性である。

【０５０８】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、エクスビボで実施される。本明細書で使用される場合、「エクスビボ」は、細胞を対象に移すことが可能であるインビトロ方法、例えば、ＡＣＴ療法を指す。いくつかの実施形態では、エクスビボ法は、ＡＣＴ療法細胞または細胞集団を含むインビトロ法である。

【０５０９】

いくつかの実施形態では、細胞は、培養で維持される。いくつかの実施形態では、細胞は、患者に移植される。いくつかの実施形態では、細胞は、対象から除去され、エクスビボで遺伝子修飾され、次いで、同じ患者に投与し戻される。いくつかの実施形態では、細胞は、対象から除去され、エクスビボで遺伝子修飾され、次いで、細胞を除去した対象以外の対象に投与される。

【０５１０】

いくつかの実施形態では、その細胞は、細胞株に由来する。いくつかの実施形態では、細胞株は、ヒト対象に由来する。いくつかの実施形態では、細胞株は、リンパ芽球様細胞株（「ＬＣＬ」）である。細胞は、凍結保存され、解凍され得る。細胞は、それまで凍結保存されていない場合がある。

【０５１１】

いくつかの実施形態では、その細胞は、細胞バンクに由来する。いくつかの実施形態では、細胞は、遺伝子修飾され、次いで、細胞バンクへ移される。いくつかの実施形態では、細胞は、対象から除去され、エクスビボで遺伝子修飾され、細胞バンクに移される。いくつかの実施形態では、遺伝子修飾された細胞の集団は、細胞バンクへ移される。いくつかの実施形態では、遺伝子修飾された免疫細胞の集団は、細胞バンクへ移される。いくつかの実施形態では、第１及び第２の亜集団を含む、遺伝子修飾された免疫細胞の集団であって、第１及び第２の亜集団が、少なくとも１つの共通する遺伝子改変及び少なくとも１つの異なる遺伝子修飾を有する、免疫細胞の集団が、細胞バンクへ移される。

【０５１２】
いくつかの実施形態では、細胞の集団は、本明細書に開示される任意の方法または組成物を使用して編集されたあらゆる細胞を含む。
【０５１３】
いくつかの実施形態では、細胞の集団は、編集されたＴ細胞を含み、集団の細胞の少なくとも３０％、４０％、５０％、５５％、６０％、６５％は、メモリー表現型（ＣＤ２７＋、ＣＤ４５ＲＡ＋）を有する。
【０５１４】
いくつかの実施形態では、細胞の集団は、非活性化免疫細胞を含む。いくつかの実施形態では、細胞の集団は、活性化免疫細胞を含む。
【０５１５】
いくつかの実施形態では、細胞の集団は、Ｔ細胞を含み、編集後に再刺激に対して応答性を示す。いくつかの実施形態では、細胞の集団をエクスビボで培養するか、拡大増殖させるか、分化させるか、または増殖させる。
【０５１６】
ＶＩ．ガイドＲＮＡ及びドナー核酸
いくつかの実施形態では、第１のゲノム編集ツールは、第１のゲノムエディターと、少なくとも１つのゲノム遺伝子座を標的としかつ第１のゲノムエディターに対応している少なくとも１つのガイドＲＮＡ（ｇＲＮＡ）とを含む。いくつかの実施形態では、第１のゲノム編集ツールは、塩基エディターを含む第１のゲノムエディターと、少なくとも１つのゲノム遺伝子座を標的としかつ塩基エディターに対応している少なくとも１つのガイドＲＮＡ（ｇＲＮＡ）とを含む。
【０５１７】
いくつかの実施形態では、第２のゲノム編集ツールは、第２のゲノムエディターと、少なくとも１つのゲノム遺伝子座を標的としかつ第２のゲノムエディターに対応している少なくとも１つのｇＲＮＡとを含み、第１のゲノムエディターは、第２のゲノムエディターに対して直交性である。いくつかの実施形態では、第２のゲノム編集ツールは、ＲＮＡ誘導型クリバーゼを含む第２のゲノムエディターと、少なくとも１つのゲノム遺伝子座を標的としかつＲＮＡ誘導型クリバーゼに対応している少なくとも１つのｇＲＮＡとを含み、塩基エディターは、ＲＮＡ誘導型クリバーゼに対して直交性である。
【０５１８】
いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターまたは塩基エディターに対応している少なくとも１つのｇＲＮＡは、第２のゲノムエディターまたはＲＮＡ誘導型クリバーゼに対応していない。いくつかの実施形態では、第２のゲノムエディターまたはＲＮＡ誘導型クリバーゼに対応している少なくとも１つのｇＲＮＡは、第１のゲノムエディターまたは塩基エディターに対応していない。
【０５１９】
いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターまたは塩基エディターに対応している少なくとも１つのｇＲＮＡは、少なくとも２つの異なるゲノム遺伝子座を標的とする少なくとも２つのｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、第２のゲノムエディターまたはＲＮＡ誘導型クリバーゼに対応している少なくとも１つのｇＲＮＡは、少なくとも２つの異なるゲノム遺伝子座を標的とする少なくとも２つのｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターまたは塩基エディターに対応している少なくとも１つのｇＲＮＡは、少なくとも３つの異なるゲノム遺伝子座を標的とする少なくとも３つのｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、第２のゲノムエディターまたはＲＮＡ誘導型クリバーゼに対応している少なくとも１つのｇＲＮＡは、少なくとも３つの異なるゲノム遺伝子座を標的とする少なくとも３つのｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターまたは塩基エディターに対応している少なくとも１つのｇＲＮＡは、少なくとも４つの異なるゲノム遺伝子座を標的とする少なくとも４つのｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、第２のゲノムエディターまたはＲＮＡ誘導型クリバーゼに対応し

ている少なくとも１つのｇＲＮＡは、少なくとも４つの異なるゲノム遺伝子座を標的とする少なくとも４つのｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターまたは塩基エディターに対応している少なくとも１つのｇＲＮＡは、少なくとも５つの異なるゲノム遺伝子座を標的とする少なくとも５つのｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、第２のゲノムエディターまたはＲＮＡ誘導型クリバーゼに対応している少なくとも１つのｇＲＮＡは、少なくとも５つの異なるゲノム遺伝子座を標的とする少なくとも５つのｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターまたは塩基エディターに対応している少なくとも１つのｇＲＮＡは、少なくとも６つの異なるゲノム遺伝子座を標的とする少なくとも６つのｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターと、第１のゲノムエディターまたは塩基エディターに対応しかつ異なるゲノム遺伝子座を標的とする少なくとも１つのｇＲＮＡのうちの１、２、３、４、５、または６個とが、同じ脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）に含有されている。いくつかの実施形態では、塩基エディター、または第２のゲノムエディターもしくはＲＮＡ誘導型クリバーゼに対応している少なくとも１つのｇＲＮＡは、少なくとも６つの異なるゲノム遺伝子座を標的とする少なくとも６つのｇＲＮＡを含む。

【０５２０】

Ａ．標的配列及び遺伝子

いくつかの実施形態では、本開示の方法及び組成物は、ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓシステムを利用して、ガイドＲＮＡが標的とする少なくとも１つのゲノム遺伝子座の標的配列を切断する。例えば、標的配列は、Ｃａｓヌクレアーゼによって認識されて切断され得る。いくつかの実施形態では、Ｃａｓヌクレアーゼの標的配列は、このヌクレアーゼの対応するＰＡＭ配列付近に位置する。いくつかの実施形態では、クラス２　Ｃａｓヌクレアーゼは、ｇＲＮＡによって遺伝子の標的配列に誘導され得、このｇＲＮＡが標的配列にハイブリダイズして、クラス２　Ｃａｓタンパク質が標的配列を切断する。いくつかの実施形態では、ガイドＲＮＡが、標的配列にハイブリダイズして、クラス２　Ｃａｓヌクレアーゼが、その対応するＰＡＭに隣接するかまたはそれを含む標的配列を切断する。いくつかの実施形態では、標的配列は、ガイドＲＮＡの標的化配列に相補的であり得る。いくつかの実施形態では、ガイドＲＮＡの標的化配列と、そのガイドＲＮＡにハイブリダイズする対応する標的配列の部分との間の相補性の程度は、約８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％、または１００％であり得る。いくつかの実施形態では、ガイドＲＮＡの標的化配列と、そのガイドＲＮＡにハイブリダイズする対応する標的配列の部分との間の同一性パーセントは、約５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％、または１００％であり得る。いくつかの実施形態では、標的の相同性領域は、対応するＰＡＭ配列に隣接している。いくつかの実施形態では、標的配列は、ガイドＲＮＡの標的化配列と１００％相補的である配列を含み得る。他の実施形態では、標的配列は、ガイドＲＮＡの標的化配列と比較して、少なくとも１つのミスマッチ、欠失、または挿入を含み得る。

【０５２１】

標的配列の長さは、使用されるヌクレアーゼシステムに依存し得る。例えば、ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓシステムのガイドの標的化配列は、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３５、４０、４５、５０、または５０を超えるヌクレオチド長を含んでもよく、標的配列は、対応する長さであり、任意選択でＰＡＭ配列に隣接している。いくつかの実施形態では、標的配列は、１５～２４ヌクレオチド長を含み得る。いくつかの実施形態では、標的配列は、１７～２１ヌクレオチド長を含み得る。いくつかの実施形態では、標的配列は、２０ヌクレオチド長を含み得る。いくつかの実施形態では、標的配列は、２４ヌクレオチド長を含み得る。ニッカーゼが使用される場合、標的配列は、ＤＮＡ分子の反対側の鎖を切断する一対のニッカーゼにより認識される一対の標的配列を含み得る。いくつかの実施形態では、標的配列は、ＤＮＡ分子の同じ鎖を切断する一対のニッカーゼにより認識される一対の標的配列を含み得る。いくつかの実施形態では、標的配列は、

１つ以上のＣａｓヌクレアーゼにより認識される標的配列の一部を含み得る。
【０５２２】
標的核酸分子は、細胞に対して内在性であるかまたは外来である、あらゆるＤＮＡまたはＲＮＡ分子であり得る。いくつかの実施形態では、標的核酸分子は、エピソームＤＮＡ、プラスミド、ゲノムＤＮＡ、ウイルスゲノム、または染色体ＤＮＡであり得る。いくつかの実施形態では、遺伝子の標的配列は、ヒト細胞を含む細胞からのまたは細胞内のゲノム配列であり得る。
【０５２３】
さらなる実施形態では、標的配列は、ウイルスの配列であり得る。さらなる実施形態では、標的配列は、病原体の配列であり得る。さらに他の実施形態では、標的配列は、合成配列であり得る。さらなる実施形態では、標的配列は、染色体の配列であり得る。ある特定の実施形態では、標的配列は、転座、例えばがんに関連する転座の接合部を含み得る。いくつかの実施形態では、標的配列は、真核生物染色体、例えば、ヒト染色体上にあり得る。
【０５２４】
いくつかの実施形態では、標的配列は、ゲノム遺伝子座に位置し得る。例えば、標的配列は、遺伝子のコード配列、遺伝子のイントロン配列、調節配列、遺伝子の転写制御配列、遺伝子の翻訳制御配列、スプライシング部位、または遺伝子間の非コード配列（例えば、遺伝子間スペース）に位置し得る。いくつかの実施形態では、遺伝子は、タンパク質をコードする遺伝子であり得る。他の実施形態では、遺伝子は、ノンコーディングＲＮＡ遺伝子であり得る。いくつかの実施形態では、標的配列は、疾患関連遺伝子の全てまたは一部を含み得る。いくつかの実施形態では、標的配列は、ゲノムの非遺伝子機能部位、例えば、足場部位または遺伝子座制御領域などのクロマチン構造形成の態様を制御する部位に位置し得る。
【０５２５】
クラス２　ＣａｓヌクレアーゼなどのＣａｓヌクレアーゼに関するいくつかの実施形態では、標的配列は、プロトスペーサー隣接モチーフ（「ＰＡＭ」）に隣接し得る。いくつかの実施形態では、ＰＡＭは、標的配列の３’末端に隣接するか、またはその１、２、３、もしくは４ヌクレオチド内にあってよい。ＰＡＭの長さ及び配列は、使用されるＣａｓタンパク質に依存し得る。例えば、ＰＡＭは、特定のＳｐｙ　Ｃａｓ９タンパク質またはＳｐｙ　Ｃａｓ９オルソログのコンセンサスＰＡＭ配列または特定のＰＡＭ配列から選択されてもよく、Ｒａｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ，５２０：１８６－１９１（２０１５）の図１及びＺｅｔｓｃｈｅ　２０１５の図Ｓ５に開示されているものを含み、これらの各々の関連する開示は、参照により本明細書に組み込まれる。いくつかの実施形態では、ＰＡＭは、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０ヌクレオチド長であり得る。非限定的な例示的ＰＡＭ配列には、ＮＧＧ、ＮＧＧＮＧ、ＮＧ、ＮＡＡＡＡＮ、ＮＮＡＡＡＡＷ、ＮＮＮＮＡＣＡ、ＧＮＮＮＣＮＮＡ、ＴＴＮ、及びＮＮＮＮＧＡＴＴ（Ｎは、任意のヌクレオチドとして定義され、Ｗは、ＡまたはＴのいずれかとして定義される）が含まれる。いくつかの実施形態では、ＰＡＭ配列は、ＮＧＧであり得る。いくつかの実施形態では、ＰＡＭ配列は、ＮＧＧＮＧであり得る。いくつかの実施形態では、ＰＡＭ配列は、ＴＴＮであり得る。いくつかの実施形態では、ＰＡＭ配列は、ＮＮＡＡＡＡＷであり得る。
【０５２６】
いくつかの実施形態では、ＰＡＭは、特定のＮｍｅ　Ｃａｓ９タンパク質またはＮｍｅ　Ｃａｓ９オルソログのコンセンサスＰＡＭ配列または特定のＰＡＭ配列から選択され得る（Ｅｄｒａｋｉ　ｅｔ　ａｌ．，２０１９）。いくつかの実施形態では、Ｎｍｅ　Ｃａｓ９　ＰＡＭは、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０ヌクレオチド長を含み得る。非限定的な例示的ＰＡＭ配列には、ＮＣＣ、Ｎ４ＧＡＹＷ、Ｎ４ＧＹＴＴ、Ｎ４ＧＴＣＴ、ＮＮＮＮＣＣ（ａ）、ＮＮＮＮＣＡＡＡ（Ｎは、任意のヌクレオチドとして定義され、Ｗは、ＡまたはＴのいずれかとして定義され、（ａ）は、２つ目のＣの後のＡであるこ

とが好ましいが必ずしも必要ではない）が含まれる。いくつかの実施形態では、ＰＡＭ配列は、ＮＣＣであり得る。

【０５２７】

いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターもしくは塩基エディターに対応している少なくとも１つのｇＲＮＡ、または第２のゲノムエディターもしくはＲＮＡ誘導型クリバーゼに対応している少なくとも１つのｇＲＮＡは、少なくとも１つの単一のガイドＲＮＡ（ｓｇＲＮＡ）を含む。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターもしくは塩基エディターに対応している少なくとも１つのｇＲＮＡ、または第２のゲノムエディターもしくはＲＮＡ誘導型クリバーゼに対応している少なくとも１つのｇＲＮＡは、ヘアピン領域を含むｓｇＲＮＡの保存された部分を含む短い単一のガイドＲＮＡ（ｓｈｏｒｔ－ｓｇＲＮＡ）であり、ヘアピン領域は、少なくとも５～１０ヌクレオチドを欠いており、ｓｈｏｒｔ－ｓｇＲＮＡは、５’末端修飾もしくは３’末端修飾、またはそれらの両方を含む。

【０５２８】

いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターまたは塩基エディターに対応している少なくとも１つのｇＲＮＡは、ＴＲＢＣ遺伝子座、ＨＬＡ－Ａ遺伝子座、ＨＬＡ－Ｂ遺伝子座、ＣＩＩＴＡ遺伝子座、ＨＬＡ－ＤＲ遺伝子座、ＨＬＡ－ＤＱ遺伝子座、及びＨＬＡ－ＤＰ遺伝子座から選択される１つ以上の遺伝子を標的とする。いくつかの実施形態では、第２のゲノムエディターまたはＲＮＡ誘導型クリバーゼに対応している少なくとも１つのｇＲＮＡは、ＴＲＡＣ遺伝子座、ＡＡＶＳ１遺伝子座、及びＣＩＩＴＡ遺伝子座から選択される１つ以上のゲノム遺伝子座を標的とする。

【０５２９】

いくつかの実施形態では、（ｉ）第１のゲノムエディターまたは塩基エディターに対応している少なくとも１つのｇＲＮＡは、ＨＬＡ－Ａ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡと、ＣＩＩＴＡ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡとを含み、第２のゲノムエディターまたはＲＮＡ誘導型クリバーゼに対応している少なくとも１つのｇＲＮＡは、ＴＲＡＣ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡを含む；（ｉｉ）第１のゲノムエディターまたは塩基エディターに対応している少なくとも１つのｇＲＮＡは、ＴＲＢＣ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡと、ＨＬＡ－Ａ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡと、ＣＩＩＴＡ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡとを含み、第２のゲノムエディターまたはＲＮＡ誘導型クリバーゼに対応している少なくとも１つのｇＲＮＡは、ＴＲＡＣ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡを含む；（ｉｉｉ）第１のゲノムエディターまたは塩基エディターに対応している少なくとも１つのｇＲＮＡは、ＨＬＡ－Ａ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡと、ＨＬＡ－Ｂ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡと、ＣＩＩＴＡ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡとを含み、第２のゲノムエディターまたはＲＮＡ誘導型クリバーゼに対応している少なくとも１つのｇＲＮＡは、ＴＲＡＣ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡを含む；（ｉｖ）第１のゲノムエディターまたは塩基エディターに対応している少なくとも１つのｇＲＮＡは、ＴＲＢＣ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡと、ＨＬＡ－Ａ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡと、ＨＬＡ－Ｂ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡと、ＣＩＩＴＡ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡとを含み、第２のゲノムエディターまたはＲＮＡ誘導型クリバーゼに対応している少なくとも１つのｇＲＮＡは、ＴＲＡＣ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡを含む；（ｖ）第１のゲノムエディターまたは塩基エディターに対応している少なくとも１つのｇＲＮＡは、ＨＬＡ－Ａ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡと、ＨＬＡ－ＤＲ遺伝子座、ＨＬＡ－ＤＱ遺伝子座、もしくはＨＬＡ－ＤＰ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡとを含み、第２のゲノムエディターまたはＲＮＡ誘導型クリバーゼに対応している少なくとも１つのｇＲＮＡは、ＴＲＡＣ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡを含む；（ｖｉ）第１のゲノムエディターまたは塩基エディターに対応している少なくとも１つのｇＲＮＡは、ＴＲＢＣ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡと、ＨＬＡ－Ａ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡと、ＨＬＡ－ＤＲ遺伝子座、ＨＬＡ－ＤＱ遺伝子座、もしくはＨＬＡ－ＤＰ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡとを含み、第２のゲノムエディターまたはＲＮＡ誘導型クリバーゼに対応している少なくとも１つのｇＲＮＡは、ＴＲＡＣ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡを含

む；（ｖｉｉ）第１のゲノムエディターまたは塩基エディターに対応している少なくとも１つのｇＲＮＡは、ＨＬＡ－Ａ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡと、ＨＬＡ－Ｂ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡと、ＨＬＡ－ＤＲ遺伝子座、ＨＬＡ－ＤＱ遺伝子座、もしくはＨＬＡ－ＤＰ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡとを含み、第２のゲノムエディターまたはＲＮＡ誘導型クリバーゼに対応している少なくとも１つのｇＲＮＡは、ＴＲＡＣ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡを含む；（ｖｉｉｉ）第１のゲノムエディターまたは塩基エディターに対応している少なくとも１つのｇＲＮＡは、ＴＲＢＣ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡと、ＨＬＡ－Ａ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡと、ＨＬＡ－Ｂ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡと、ＨＬＡ－ＤＲ遺伝子座、ＨＬＡ－ＤＱ遺伝子座、もしくはＨＬＡ－ＤＰ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡとを含み、第２のゲノムエディターまたはＲＮＡ誘導型クリバーゼに対応している少なくとも１つのｇＲＮＡは、ＴＲＡＣ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡを含む；（ｉｘ）第１のゲノムエディターまたは塩基エディターに対応している少なくとも１つのｇＲＮＡは、ＴＲＡＣ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡと、ＴＲＢＣ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡと、ＣＩＩＴＡ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡと、ＨＬＡ－Ａ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡとを含み、第２のゲノムエディターまたはＲＮＡ誘導型クリバーゼに対応している少なくとも１つのｇＲＮＡは、ＴＲＡＣ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡを含む；（ｘ）第１のゲノムエディターまたは塩基エディターに対応している少なくとも１つのｇＲＮＡは、ＴＲＢＣ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡと、ＨＬＡ－Ａ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡと、ＣＩＩＴＡ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡとを含み、第２のゲノムエディターまたはＲＮＡ誘導型クリバーゼに対応している少なくとも１つのｇＲＮＡは、ＡＡＶＳ１遺伝子座を標的とするｇＲＮＡを含む；（ｘｉ）第１のゲノムエディターまたは塩基エディターに対応している少なくとも１つのｇＲＮＡは、ＴＲＢＣ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡと、ＨＬＡ－Ａ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡと、ＨＬＡ－ＤＲ遺伝子座、ＨＬＡ－ＤＱ遺伝子座、もしくはＨＬＡ－ＤＰ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡとを含み、第２のゲノムエディターまたはＲＮＡ誘導型クリバーゼに対応している少なくとも１つのｇＲＮＡは、ＡＡＶＳ１遺伝子座を標的とするｇＲＮＡを含む；（ｘｉｉ）第１のゲノムエディターまたは塩基エディターに対応している少なくとも１つのｇＲＮＡは、ＴＲＢＣ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡと、ＨＬＡ－Ａ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡと、ＨＬＡ－Ｂ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡと、ＨＬＡ－ＤＲ遺伝子座、ＨＬＡ－ＤＱ遺伝子座、もしくはＨＬＡ－ＤＰ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡとを含み、第２のゲノムエディターまたはＲＮＡ誘導型クリバーゼに対応している少なくとも１つのｇＲＮＡは、ＡＡＶＳ１遺伝子座を標的とするｇＲＮＡを含む。

【０５３０】

いくつかの実施形態では、上のサブパート（ｉ）～（ｉｘ）のうちのいずれか１つにおいて、第２のゲノムエディターまたはＲＮＡ誘導型クリバーゼに対応している少なくとも１つのｇＲＮＡは、ＡＡＶＳ１遺伝子座を標的とするさらなるｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、上のサブパート（ｘ）～（ｘｉｉｉ）のうちのいずれか１つにおいて、第２のゲノムエディターまたはＲＮＡ誘導型クリバーゼに対応している少なくとも１つのｇＲＮＡは、ＴＲＡＣ遺伝子座を標的とするさらなるｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＴＲＡＣ遺伝子座を標的とするｇＲＮＡと細胞を接触させた後に、ＡＡＶＳ１遺伝子座を標的とするさらなるｇＲＮＡと細胞を接触させる。いくつかの実施形態では、ＡＡＶＳ１遺伝子座を標的とするｇＲＮＡと細胞を接触させた後に、ＴＲＡＣ遺伝子座を標的とするさらなるｇＲＮＡと細胞を接触させる。

【０５３１】

Ｂ．修飾ｇＲＮＡ

ｓｇＲＮＡの場合、上のガイド配列は、ｓｇＲＮＡを形成するための追加のヌクレオチドをさらに含んでいてもよく、例えば、ガイド配列の３’末端に続く以下の例示的なヌクレオチド配列を有する。５’から３’への配向で、ＧＵＵＵＵＡＧＡＧＣＵＡＧＡＡＡＵＡＧＣＡＡＧＵＵＡＡＡＡＵＡＡＧＧＣＵＡＧＵＣＣＧＵＵＡＵＣＡＡＣＵＵＧＡＡＡＡＡＧＵＧＧＣＡＣＣＧＡＧＵＣＧＧＵＧＣ（配列番号２２６）。

【０５３２】

ｓｇＲＮＡの場合、上のガイド配列は、ｓｇＲＮＡを形成するための追加のヌクレオチドをさらに含んでいてもよく、例えば、ガイド配列の３’末端に続く以下の例示的なヌクレオチド配列を有する。５’から３’への配向で、ＧＵＵＵＵＡＧＡＧＣＵＡＧＡＡＡＵＡＧＣＡＡＧＵＵＡＡＡＡＵＡＡＧＧＣＵＡＧＵＣＣＧＵＵＡＵＣＡＡＣＵＵＧＡＡＡＡＡＧＵＧＧＣＡＣＣＧＡＧＵＣＧＧＵＧＣＵＵＵＵ（配列番号２２７）。

【０５３３】

ｓｇＲＮＡの場合、ガイド配列は、以下の修飾モチーフｍＮ＊ｍＮ＊ｍＮ＊ＮＮＮＮＮＮＮＮＮＮＮＮＮＮＮＮＮＮＧＵＵＵＵＡＧＡｍＧｍＣｍＵｍＡｍＧｍＡｍＡｍＡｍＵｍＡｍＧｍＣＡＡＧＵＵＡＡＡＡＵＡＡＧＧＣＵＡＧＵＣＣＧＵＵＡＵＣＡｍＡｍＣｍＵｍＵｍＧｍＡｍＡｍＡｍＡｍＡｍＧｍＵｍＧｍＧｍＣｍＡｍＣｍＣｍＧｍＡｍＧｍＵｍＣｍＧｍＧｍＵｍＧｍＣｍＵ＊ｍＵ＊ｍＵ＊ｍＵ（配列番号２２８）に組み込まれてもよく、ここで、「Ｎ」は、任意の天然または非天然ヌクレオチド、好ましくはＲＮＡヌクレオチドであり得、ヌクレオチドの糖部分は、リボース、デオキシリボース、または置換を有する同様の化合物であり得、ｍは、２’－Ｏ－メチル修飾ヌクレオチドであり、＊は、隣接するヌクレオチド残基へのホスホロチオエート連結であり、Ｎは、まとめてガイド配列のヌクレオチド配列である。修飾配列に関しては、特に指示されない限り、Ａ、Ｃ、Ｇ、Ｎ、及びＵは、非修飾ＲＮＡヌクレオチド、すなわち、隣接するヌクレオチド残基へのホスホジエステラーゼ結合を有する２’－ＯＨ糖部分、または５’－末端ＰＯ４である。

【０５３４】

ｓｇＲＮＡの場合、ガイド配列はＳｐｙＣａｓ９　ｓｇＲＮＡ配列をさらに含み得る。ＳｐｙＣａｓ９　ｓｇＲＮＡ配列の一例は、表ＹＹに示されており（配列番号２２６：ＧＵＵＵＵＡＧＡＧＣ　ＵＡＧＡＡＡＵＡＧＣ　ＡＡＧＵＵＡＡＡＡＵ　ＡＡＧＧＣＵＡＧＵＣ　ＣＧＵＵＡＵＣＡＡＣ　ＵＵＧＡＡＡＡＡＡＧＵ　ＧＧＣＡＣＣＧＡＧＵ　ＣＧＧＵＧＣ、「例示的なＳｐｙＣａｓ９　ｓｇＲＮＡ－１」）、ガイド配列の３’末端に含まれ、以下の表ＹＹに示されるようなドメインとともに提供される。ＬＳは下部ステムである。Ｂはバルジである。ＵＳは上部ステムである。Ｈ１とＨ２は、それぞれヘアピン１とヘアピン２である。Ｈ１とＨ２をまとめてヘアピン領域と称する。構造のモデルは、参照により本明細書に組み込まれるＷＯ２０１９２３７０６９の図１０Ａに提供される。

【０５３５】

例示的なＳｐｙＣａｓ９　ｓｇＲＮＡ－１のヌクレオチド配列は、特定の化学修飾、配列置換及び切断のための鋳型配列として機能し得る。

【０５３６】

ある特定の実施形態では、ｇＲＮＡは、例えばｓｇＲＮＡまたはｄｇＲＮＡであり、任意選択で化学修飾を含む。いくつかの実施形態では、修飾ｓｇＲＮＡは、ガイド配列及びＳｐｙＣａｓ９　ｓｇＲＮＡ配列、例えば、例示的なＳｐｙＣａｓ９　ｓｇＲＮＡ－１を含む。ｓｇＲＮＡなどのｇＲＮＡは、ガイド配列の５’末端またはＳｐｙＣａｓ９　ｓｇＲＮＡ配列の３’末端、例えば、１つ以上の末端ヌクレオチド、例えば、３’末端または５’末端のヌクレオチドの１、２、３、または４における例示的なＳｐｙＣａｓ９　ｓｇＲＮＡ－１の修飾を含み得る。ある特定の実施形態では、その修飾ヌクレオチドは、２’－Ｏ－メチル（２’－ＯＭｅ）修飾ヌクレオチド、２’－Ｏ－（２－メトキシエチル）（２’－Ｏ－ｍｏｅ）修飾ヌクレオチド、２’－フルオロ（２’－Ｆ）修飾ヌクレオチド、ヌクレオチド間のホスホロチオエート（ＰＳ）連結、もしくは逆位脱塩基修飾ヌクレオチド、またはそれらの組み合わせから選択される。ある特定の実施形態では、その修飾ヌクレオチドは、２’－ＯＭｅ修飾ヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態では、その修飾ヌクレ

オチドは、ＰＳ連結を含む。ある特定の実施形態では、その修飾ヌクレオチドは、２’－ＯＭｅ修飾ヌクレオチドとＰＳ連結を含む。

【０５３７】

ある特定の実施形態では、配列番号２２６（「例示的なＳｐｙＣａｓ９　ｓｇＲＮＡ－１」）を例として使用して、例示的なＳｐｙＣａｓ９　ｓｇＲＮＡ－１は、以下のうちの１つ以上をさらに含む。（Ａ）短縮されたヘアピン１領域、または置換されかつ任意選択で短縮されたヘアピン１領域であって、（１）Ｈ１－１及びＨ１－１２、Ｈ１－２及びＨ１－１１、Ｈ１－３及びＨ１－１０、またはＨ１－４及びＨ１－９のヌクレオチド対のうち少なくとも１つが、ヘアピン１においてワトソン－クリック対合ヌクレオチドで置換され、ヘアピン１領域が、任意選択で（ａ）Ｈ１－５からＨ１－８のいずれか１つもしくは２つ、（ｂ）Ｈ１－１及びＨ１－１２、Ｈ１－２及びＨ１－１１、Ｈ１－３及びＨ１－１０、ならびにＨ１－４及びＨ１－９のヌクレオチド対のうち１、２、もしくは３個、もしくは（ｃ）ヘアピン１領域の１～８ヌクレオチドを欠いている；または（２）短縮されたヘアピン１領域が、４～８ヌクレオチド、好ましくは４～６ヌクレオチドを欠いており、（ａ）Ｈ１－１、Ｈ１－２、もしくはＨ１－３の位置のうちの１つ以上が、例示的なＳｐｙＣａｓ９　ｓｇＲＮＡ－１（配列番号２２６）に対して欠失もしくは置換されているか、もしくは（ｂ）Ｈ１－６からＨ１－１０の位置のうちの１つ以上が、例示的なＳｐｙＣａｓ９　ｓｇＲＮＡ－１（配列番号２２６）に対して置換されている；または（３）短縮されたヘアピン１領域が、５～１０ヌクレオチド、好ましくは５～６ヌクレオチドを欠いており、Ｎ１８、Ｈ１－１２、もしくはｎの位置のうちの１つ以上が、例示的なＳｐｙＣａｓ９　ｓｇＲＮＡ－１（配列番号２２６）に対して置換されている、短縮されたヘアピン１領域、または置換されかつ任意選択で短縮されたヘアピン１領域；あるいは（Ｂ）短縮された上部ステム領域であって、１～６ヌクレオチドを欠いており、この短縮された上部ステム領域の６、７、８、９、１０、または１１ヌクレオチドが、例示的なＳｐｙＣａｓ９　ｓｇＲＮＡ－１（配列番号２２６）に対して４つ以下の置換を含む、短縮された上部ステム領域；あるいは（Ｃ）例示的なＳｐｙＣａｓ９　ｓｇＲＮＡ－１（配列番号２２６）に対してＬＳ６、ＬＳ７、ＵＳ３、ＵＳ１０、Ｂ３、Ｎ７、Ｎ１５、Ｎ１７、Ｈ２－２、及びＨ２－１４のうちのいずれか１つ以上における置換であって、置換ヌクレオチドは、アデニンが後に続くピリミジンではなく、ピリミジンが前に存在するアデニンでもない、置換；あるいは（Ｄ）上部ステム領域を有する例示的なＳｐｙＣａｓ９　ｓｇＲＮＡ－１（配列番号２２６）であって、上部ステム修飾が、この上部ステム領域におけるＵＳ１～ＵＳ１２のうちのいずれか１つ以上に対する修飾を含み、（１）修飾ヌクレオチドは、任意選択で２’－Ｏ－メチル（２’－ＯＭｅ）修飾ヌクレオチド、２’－Ｏ－（２－メトキシエチル）（２’－Ｏ－ｍｏｅ）修飾ヌクレオチド、２’－フルオロ（２’－Ｆ）修飾ヌクレオチド、ヌクレオチド間のホスホロチオエート（ＰＳ）結合、逆位脱塩基修飾ヌクレオチド、もしくはそれらの組み合わせから選択されるか、または（２）修飾ヌクレオチドは、任意選択で２’－ＯＭｅ修飾ヌクレオチドを含む、例示的なＳｐｙＣａｓ９　ｓｇＲＮＡ－１（配列番号２２６）。

【０５３８】

いくつかの実施形態では、ｓｇＲＮＡは、配列番号２２８～２４２及び２４６～２５０、３１２～３１４のうちのいずれか１つの修飾モチーフ、または配列表に示す任意の他の修飾モチーフなどの本明細書に開示される修飾モチーフを含み、ここで、「Ｎ」は、任意の天然または非天然ヌクレオチド、好ましくはＲＮＡヌクレオチドであってよく、ヌクレオチドの糖部分は、リボース、デオキシリボース、または置換を有する類似化合物であってよく、ｍは、２’－Ｏ－メチル修飾ヌクレオチドであり、＊は、隣接するヌクレオチド残基へのホスホロチオエート結合であり、Ｎ’は、まとめてガイド配列のヌクレオチド配列である。

【０５３９】

ある特定の実施形態では、配列番号４００（表２０に示す「例示的なＮｍｅＣａｓ９　ｓｇＲＮＡ－１」）を一例として使用すると、例示的なＮｍｅＣａｓ９　ｓｇＲＮＡ－１

は、（Ａ）ガイド領域と保存領域とを含むガイドＲＮＡ（ｇＲＮＡ）であって、保存領域が、（ａ）短縮されたリピート／アンチリピート領域であって、２～２４個のヌクレオチドを欠いており、（ｉ）配列番号４００に対してヌクレオチド３７～４８及び５３～６４のうちの１つ以上が欠失し、任意選択でヌクレオチド３７～６４のうちの１つ以上が置換されており、（ｉｉ）ヌクレオチド３６が少なくとも２つのヌクレオチドによってヌクレオチド６５に連結されている、短縮されたリピート／アンチリピート領域；または（ｂ）短縮されたヘアピン１領域であって、２～１０個、任意選択で２～８個のヌクレオチドを欠いており、（ｉ）配列番号４００に対してヌクレオチド８２～８６及び９１～９５のうちの１つ以上が欠失し、任意選択で８２～９６位のうちの１つ以上が置換されており、（ｉｉ）ヌクレオチド８１が少なくとも４つのヌクレオチドによってヌクレオチド９６に連結されている、短縮されたヘアピン１領域；または（ｃ）短縮されたヘアピン２領域であって、２～１８個、任意選択で２～１６個のヌクレオチドを欠いており、（ｉ）配列番号４００に対してヌクレオチド１１３～１２１及び１２６～１３４のうちの１つ以上が欠失し、任意選択でヌクレオチド１１３～１３４のうちの１つ以上が置換されており、（ｉｉ）ヌクレオチド１１２が少なくとも４つのヌクレオチドによってヌクレオチド１３５に連結されている、短縮されたヘアピン２領域；のうちの１つ以上を含み、配列番号４００に対してヌクレオチド１４４～１４５の一方または両方が任意選択で欠失しており、任意選択で少なくとも１０個のヌクレオチドが修飾ヌクレオチドである、ガイドＲＮＡ（ｇＲＮＡ）を含む。

【０５４０】

例示的な非修飾保存部分ヌクレオチド配列には、ＧＵＵＧＵＡＧＣＵＣＣＣＵＵＵＣＵＣＡＵＵＵＣＧＧＡＡＡＣＧＡＡＡＵＧＡＧＡＡＣＣＧＵＵＧＣＵＡＣＡＡＵＡＡＧＧＣＣＧＵＣＵＧＡＡＡＡＧＡＵＧＵＧＣＣＧＣＡＡＣＧＣＵＣＵＧＣＣＣＣＵＵＡＡＡＧＣＵＵＣＵＧＣＵＵＵＡＡＧＧＧＧＣＡＵＣＧＵＵＵＡ（配列番号２４３）、ＧＵＵＧＵＡＧＣＵＣＣＣＵＧＡＡＡＣＣＧＵＵＧＣＵＡＣＡＡＵＡＡＧＧＣＣＧＵＣＧＡＡＡＧＡＵＧＵＧＣＣＧＣＡＡＣＧＣＵＣＵＧＣＣＵＵＣＵＧＧＣＡＵＣＧＵＵ（配列番号２４４）、及びＧＵＵＧＵＡＧＣＵＣＣＣＵＧＧＡＡＡＣＣＣＧＵＵＧＣＵＡＣＡＡＵＡＡＧＧＣＣＧＵＣＧＡＡＡＧＡＵＧＵＧＣＣＧＣＡＡＣＧＣＵＣＵＧＣＣＵＵＣＵＧＧＣＡＵＣＧＵＵＵＡＵＵ（配列番号２４５）が含まれる。

【０５４１】

ｓｇＲＮＡの場合、ガイド配列は、以下の例示的な修飾保存部分モチーフのうちの１つに組み込まれ得る。ＧＵＵＧｍＵｍＡｍＧｍＣＵＣＣＣｍＵｍＧｍＡｍＡｍＡｍＣｍＣＧＵＵｍＧｍＣＵＡｍＣＡＡＵ＊ＡＡＧｍＧｍＣＣｍＧｍＵｍＣｍＧｍＡｍＡｍＡｍＧｍＡｍＵＧＵＧＣｍＣＧＣｍＡｍＡｍＣｍＧＣＵＣＵｍＧｍＣＣｍＵｍＵｍＣｍＵＧｍＧＣｍＡｍＵＣ＊ｍＧ＊ｍＵ＊ｍＵ（配列番号２４６）、及びＧＵＵＧｍＵｍＡｍＧｍＣＵＣＣＣｍＵｍＧｍＡｍＡｍＡｍＣｍＣＧＵＵｍＧｍＣＵＡｍＣＡＡＵ＊ＡＡＧｍＧｍＣＣｍＧｍＵｍＣｍＧｍＡｍＡｍＡｍＧｍＡｍＵＧＵＧＣｍＣＧｍＣＡＡｍＣＧＣＵＣＵｍＧｍＣＣｍＵｍＵｍＣｍＵＧＧＣＡＵＣＧ＊ｍＵ＊ｍＵ（配列番号２４７）。

【０５４２】

ある特定の実施形態では、ガイド配列は、２０～２５ヌクレオチド長（（Ｎ）２０～２５）であり、各ヌクレオチドは、独立して修飾され得る。ある特定の実施形態では、ガイドの５’末端のヌクレオチド１～３の各々が、独立して修飾される。ある特定の実施形態では、ガイドの５’末端のヌクレオチド１～３の各々が、独立して２’－ＯＭｅ修飾で修飾される。ある特定の実施形態では、ガイドの５’末端のヌクレオチド１～３の各々が、独立して、隣接するヌクレオチド残基へのホスホロチオエート結合で修飾される。ある特定の実施形態では、ガイドの５’末端のヌクレオチド１～３の各々が、独立して、２’－ＯＭｅ修飾及び隣接するヌクレオチド残基へのホスホロチオエート結合で修飾される。

【０５４３】

ｓｇＲＮＡの場合、修飾ガイド配列は、以下の例示的な修飾保存部分モチーフのうちの１つに組み込まれ得る。ｍＮ＊ｍＮＮＮＮＮＮＮＮｍＮＮＮｍＮＮＮＮＮＮＮＮＮＮＮ

ｍＧＵＵＧｍＵｍＡｍＧｍＣＵＣＣＣｍＵｍＧｍＡｍＡｍＡｍＣｍＣＧＵＵｍＧｍＣＵＡｍＣＡＡＵ＊ＡＡＧｍＧｍＣＣｍＧｍＵｍＣｍＧｍＡｍＡｍＡｍＧｍＡｍＵＧＵＧＣｍＣＧＣｍＡｍＡｍＣｍＧＣＵＣＵｍＧｍＣＣｍＵｍＵｍＣｍＵＧｍＧＣｍＡｍＵＣ＊ｍＧ＊ｍＵ＊ｍＵ（配列番号２４８）、

（Ｎ）２０－２５　ＧＵＵＧｍＵｍＡｍＧｍＣＵＣＣＣｍＵｍＧｍＡｍＡｍＡｍＣｍＣＧＵＵｍＧｍＣＵＡｍＣＡＡＵ＊ＡＡ　ＧｍＧｍＣＣｍＧｍＵｍＣｍＧｍ　ＡｍＡｍＡｍＧｍＡｍＵＧＵＧＣ　ｍＣＧＣｍＡｍＡｍＣｍＧＣＵＣＵｍＧｍＣＣｍＵｍＵｍＣｍＵＧｍＧＣｍＡｍＵＣ＊ｍＧ＊ｍＵ＊ｍＵ（配列番号２４９）、ｍＮ＊ｍＮ＊ｍＮ＊ｍＮｍＮＮＮｍＮｍＮＮｍＮＮｍＮＮＮＮＮｍＮＮＮＮｍＮＮＮｍＧＵＵＧｍＵｍＡｍＧｍＣＵＣＣＣｍＵｍＧｍＡｍＡｍＡｍＣｍＣＧＵＵｍＧｍＣＵＡｍＣＡＡＵ＊ＡＡＧｍＧｍＣＣｍＧｍＵｍＣｍＧｍＡｍＡｍＡｍＧｍＡｍＵＧＵＧＣｍＣＧｍＣＡＡｍＣＧＣＵＣＵｍＧｍＣＣｍＵｍＵｍＣｍＵＧＧＣＡＵＣＧ＊ｍＵ＊ｍＵ（配列番号２５０）、またはｍＮ＊ｍＮ＊ｍＮ＊ｍＮｍＮＮＮｍＮｍＮＮｍＮＮｍＮＮＮＮＮｍＮＮＮＮｍＮＮＮｍＧＵＵＧｍＵｍＡｍＧｍＣＵＣＣＣｍＵｍＧｍＡｍＡｍＡｍＣｍＣＧＵＵｍＧｍＣＵＡｍＣＡＡＵＡＡＧｍＧｍＣＣｍＧｍＵｍＣｍＧｍＡｍＡｍＡｍＧｍＡｍＵＧＵＧＣｍＣＧｍＣＡＡｍＣＧＣＵＣＵｍＧｍＣＣｍＵｍＵｍＣｍＵＧＧＣＡＵＣＧ＊ｍＵ＊ｍＵ（配列番号３１２）、ｍＮ＊ｍＮ＊ｍＮ＊ｍＮｍＮＮＮｍＮｍＮＮｍＮＮｍＮＮＮＮＮｍＮＮＮＮｍＮＮＮｍＧＵＵＧｍＵｍＡｍＧｍＣＵＣＣＣｍＵｍＧｍＡｍＡｍＡｍＣｍＣＧＵＵｍＧｍＣＵＡｍＣＡＡＵ＊ＡＡＧｍＧｍＣＣｍＧｍＵｍＣｍＧｍＡｍＡｍＡｍＧｍＡｍＵＧＵＧＣｍＣＧｍＣＡＡｍＣＧｍＣｍＵｍＣｍＵｍＧｍＣＣｍＵｍＵｍＣｍＵＧＧＣＡＵＣＧ＊ｍＵ＊ｍＵ（配列番号３１３）、ｍＮ＊ｍＮ＊ｍＮ＊ｍＮｍＮＮＮｍＮｍＮＮｍＮＮｍＮＮＮＮＮｍＮＮＮＮｍＮＮＮｍＧＵＵＧｍＵｍＡｍＧｍＣＵＣＣＣｍＵｍＧｍＡｍＡｍＡｍＣｍＣＧＵＵｍＧｍＣＵＡｍＣＡＡＵＡＡＧｍＧｍＣＣｍＧｍＵｍＣｍＧｍＡｍＡｍＡｍＧｍＡｍＵＧＵＧＣｍＣＧｍＣＡＡｍＣＧｍＣｍＵｍＣｍＵｍＧｍＣＣｍＵｍＵｍＣｍＵＧＧＣＡＵＣＧ＊ｍＵ＊ｍＵ（配列番号３１４）のうちのいずれか１つ。

【０５４４】

ある特定の実施形態では、例示的なＳｐｙＣａｓ９　ｓｇＲＮＡ－１、または例示的なＳｐｙＣａｓ９　ｓｇＲＮＡ－１を含むｓｇＲＮＡなどのｓｇＲＮＡは、３’テール、例えば、１、２、３、４、またはそれ以上のヌクレオチドの３’テールをさらに含む。ある特定の実施形態では、そのテールは、１つ以上の修飾ヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態では、修飾ヌクレオチドは、２’－Ｏ－メチル（２’－ＯＭｅ）修飾ヌクレオチド、２’－Ｏ－（２－メトキシエチル）（２’－Ｏ－ｍｏｅ）修飾ヌクレオチド、２’－フルオロ（２’－Ｆ）修飾ヌクレオチド、ヌクレオチド間ホスホロチオエート（ＰＳ）連結、逆位脱塩基修飾ヌクレオチド、またはそれらの組み合わせから選択される。ある特定の実施形態では、その修飾ヌクレオチドは、２’－ＯＭｅ修飾ヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態では、その修飾ヌクレオチドは、ヌクレオチド間のＰＳ結合を含む。ある特定の実施形態では、その修飾ヌクレオチドは、２’－ＯＭｅ修飾ヌクレオチド、及びヌクレオチド間のＰＳ連結を含む。

【０５４５】

ある特定の実施形態では、ヘアピン領域は、１つ以上の修飾ヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態では、その修飾ヌクレオチドは、２’－Ｏ－メチル（２’－ＯＭｅ）修飾ヌクレオチド、２’－Ｏ－（２－メトキシエチル）（２’－Ｏ－ｍｏｅ）修飾ヌクレオチド、２’－フルオロ（２’－Ｆ）修飾ヌクレオチド、ヌクレオチド間のホスホロチオエート（ＰＳ）連結、逆位脱塩基修飾ヌクレオチド、またはそれらの組み合わせから選択される。ある特定の実施形態では、その修飾ヌクレオチドは、２’－ＯＭｅ修飾ヌクレオチドを含む。

【０５４６】

ある特定の実施形態では、上部ステム領域は、１つ以上の修飾ヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態では、その修飾ヌクレオチドは、２’－Ｏ－メチル（２’－ＯＭｅ）修飾ヌクレオチド、２’－Ｏ－（２－メトキシエチル）（２’－Ｏ－ｍｏｅ）修飾ヌクレオチド

、２’－フルオロ（２’－Ｆ）修飾ヌクレオチド、ヌクレオチド間のホスホロチオエート（ＰＳ）連結、逆位脱塩基修飾ヌクレオチド、またはそれらの組み合わせから選択される。ある特定の実施形態では、その修飾ヌクレオチドは、２’－ＯＭｅ修飾ヌクレオチドを含む。

【０５４７】

ある特定の実施形態では、例示的なＳｐｙＣａｓ９　ｓｇＲＮＡ－１は、１つ以上のＹＡジヌクレオチドを含み、Ｙはピリミジンであり、ＹＡジヌクレオチドは修飾ヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態では、その修飾ヌクレオチドは、２’－Ｏ－メチル（２’－ＯＭｅ）修飾ヌクレオチド、２’－Ｏ－（２－メトキシエチル）（２’－Ｏ－ｍｏｅ）修飾ヌクレオチド、２’－フルオロ（２’－Ｆ）修飾ヌクレオチド、ヌクレオチド間のホスホロチオエート（ＰＳ）連結、逆位脱塩基修飾ヌクレオチド、またはそれらの組み合わせから選択される。ある特定の実施形態では、その修飾ヌクレオチドは、２’－ＯＭｅ修飾ヌクレオチドを含む。

【０５４８】

ある特定の実施形態では、例示的なＳｐｙＣａｓ９　ｓｇＲＮＡ－１は、１つ以上のＹＡジヌクレオチドを含み、Ｙは、ピリミジンであり、ＹＡジヌクレオチドは、配列置換ヌクレオチドを含み、ピリミジンは、プリンに代わって置換されている。ある特定の実施形態では、ピリミジンが単一ガイド内でワトソン－クリック塩基対を形成する場合、配列置換ピリミジンヌクレオチドのワトソン－クリックベースのヌクレオチドが置換され、ワトソン－クリック塩基対が維持される。

【０５４９】

いくつかの実施形態では、そのｇＲＮＡは、化学修飾される。１つ以上の修飾ヌクレオシドまたはヌクレオチドを含むｇＲＮＡは、カノニカルなＡ、Ｇ、Ｃ、及びＵ残基の代わりに、またはそれに加えて使用される１つ以上の非天然または天然に存在する構成要素または構成の存在を説明するために、「修飾」ｇＲＮＡまたは「化学修飾」ｇＲＮＡと呼ばれる。いくつかの実施形態では、修飾ｇＲＮＡは、ノンカノニカルなヌクレオシドまたはヌクレオチドで合成され、ここでは「修飾」と呼ばれる。修飾ヌクレオシド及びヌクレオチドは、（ｉ）ホスホジエステル骨格結合における、結合していないリン酸酸素の一方もしくは両方、または結合しているリン酸酸素の一方もしくは両方の変更、例えば、置き換え（例示的な骨格修飾）（ｉｉ）リボース糖の構成要素、例えば、リボース糖の２’ヒドロキシルの変更、例えば、置き換え（例示的な糖修飾）、（ｉｉｉ）天然に存在する核酸塩基の、ノンカノニカルな核酸塩基などによる修飾または置き換え（例示的な塩基修飾）、及び（ｉｖ）エキソヌクレアーゼ安定性をもたらすためのオリゴヌクレオチドの３’末端もしくは５’側末端の修飾、例えば、２’Ｏ－ｍｅ、２’ハライド、もしくは２’デオキシ置換リボースによるもの、または逆位脱塩基末端ヌクレオチド、またはホスホチオエートによるホスホジエステルの置き換えのうちの１つ以上を含み得る。

【０５５０】

上に列挙されたような化学修飾を組み合わせて、２、３、４個、またはそれ以上の修飾を有し得るヌクレオシド及びヌクレオチド（総称して「残基」）を含む修飾ｇＲＮＡまたはｍＲＮＡを得ることができる。例えば、修飾残基は、修飾糖及び修飾核酸塩基を有することができる。ある特定の実施形態では、ｇＲＮＡ分子のリン酸基の全て、または実質的に全てがホスホロチオエート基で置き換えられる。いくつかの実施形態では、修飾ｇＲＮＡは、ＲＮＡの５’末端またはその近傍に少なくとも１つの修飾残基を含む。いくつかの実施形態では、修飾ｇＲＮＡは、ＲＮＡの３’末端またはその近傍に少なくとも１つの修飾残基を含む。

【０５５１】

いくつかの実施形態では、ｇＲＮＡは、１、２、３またはそれ以上の修飾残基を含む。いくつかの実施形態では、修飾ｇＲＮＡにおける位置の少なくとも５％（例えば、少なくとも５％、１０％、１５％、好ましくは少なくとも２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、または５０％）は、修飾ヌクレオシドまたはヌクレオチドである。いくつ

かの実施形態では、修飾ガイドＲＮＡにおける位置の少なくとも５％は、修飾ヌクレオチドまたはヌクレオシドである。いくつかの実施形態では、修飾ガイドＲＮＡにおける位置の少なくとも１０％は、修飾ヌクレオチドまたはヌクレオシドである。いくつかの実施形態では、修飾ｇＲＮＡにおける位置の少なくとも１５％は、修飾ヌクレオチドまたはヌクレオシドである。いくつかの実施形態では、修飾ｇＲＮＡにおける位置の少なくとも２０％は、修飾ヌクレオチドまたはヌクレオシドであることが好ましい。いくつかの実施形態では、修飾ｇＲＮＡにおける位置の６５％以下は、修飾ヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、修飾ｇＲＮＡにおける位置の５５％以下は、修飾ヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、修飾ｇＲＮＡにおける位置の５０％以下は、修飾ヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、修飾ｇＲＮＡにおける位置の１０～７０％は、修飾ヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、修飾ｇＲＮＡにおける位置の２０～７０％は、修飾ヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、修飾ｇＲＮＡにおける位置の２０～５０％は、修飾ヌクレオチドであり、ヌクレアーゼは、ＳｐｙＣａｓ９ヌクレアーゼである。いくつかの実施形態では、修飾ｇＲＮＡにおける位置の３０～７０％は、修飾ヌクレオチドであり、ヌクレアーゼは、ＮｍｅＣａｓ９ヌクレアーゼである。

【０５５２】

未修飾核酸は、例えば、細胞内ヌクレアーゼまたは血清中に見られるヌクレアーゼによって分解されやすい可能性がある。例えば、ヌクレアーゼは、核酸のホスホジエステル結合を加水分解することができる。したがって、一態様では、本明細書に記載のｇＲＮＡは、例えば、細胞内または血清にあるヌクレアーゼに対する安定性を導入するために、１つ以上の修飾ヌクレオシドまたは修飾ヌクレオチドを含有することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の修飾ｇＲＮＡ分子は、インビボとエクスビボの両方において細胞の集団に導入されるとき、低減した自然免疫応答を示し得る。「自然免疫応答」という用語には、サイトカイン、特にインターフェロンの発現及び放出、ならびに細胞死の誘導を伴う、一本鎖核酸などの外来核酸に対する細胞応答が含まれる。

【０５５３】

骨格修飾のいくつかの実施形態では、修飾残基のリン酸基は、酸素のうちの１つ以上を異なる置換基で置き換えることによって修飾され得る。さらに、修飾残基、例えば、修飾核酸中に存在する修飾残基には、未修飾リン酸部分を本明細書に記載のような修飾リン酸基で置き換えることが含まれ得る。いくつかの実施形態では、リン酸骨格の骨格修飾には、非荷電リンカーまたは電荷分布が非対称的な荷電リンカーのいずれかをもたらす改変が含まれ得る。

【０５５４】

修飾リン酸基の例としては、ホスホロチオエート、ボラノリン酸エステル、メチルホスホネート、ホスホロアミデート、ホスホジチオエート、アルキルまたはアリールホスホネート、及びホスホトリエステルが挙げられる。非修飾リン酸基中のリン酸原子は、アキラルである。しかしながら、非架橋酸素のうちの１つの、上の原子または原子群のうちの１つによる置き換えは、リン原子をキラルにすることができる。立体リン原子は、「Ｒ」配置（本明細書においてＲｐ）または「Ｓ」配置（本明細書においてＳｐ）のいずれかを有し得る。骨格はまた、架橋酸素（すなわち、ヌクレオシドにリン酸を連結する酸素）を、窒素（架橋ホスホロアミダート）、硫黄（架橋ホスホロチオエート）及び炭素（架橋メチレンホスホナート）で置き換えることによっても修飾され得る。置き換えは、連結酸素のいずれか、または連結酸素の両方において起こり得る。

【０５５５】

ある特定の骨格修飾では、リン酸基をリン不含コネクター、例えば、アミド結合によって置き換えることができる。いくつかの実施形態では、荷電リン酸基を中性部分によって置き換えることができる。リン酸基を置き換えることができる部分の例としては、非限定的に、例えば、メチルホスホネート、カルボキシメチル、カルバメート、アミド、チオエーテルが挙げられ得る。リン酸基を置き換えることができる部分のさらなる例としては、非限定的に、例えば、エチレンオキシドリンカー、スルホネート、スルホンアミド、チオ

ホルムアセタール、ホルムアセタール、メチレンイミノ、メチレンメチルイミノ、メチレンヒドラゾ、メチレンジメチルヒドラゾ、及びメチレンオキシメチルイミノが挙げられ得る。

【０５５６】

リン酸リンカー及びリボース糖がヌクレアーゼ耐性ヌクレオシドまたはヌクレオチド代替物によって置き換えられる、核酸を模倣することができる足場を構築することもできる。そのような修飾は、骨格及び糖の修飾を含み得る。いくつかの実施形態では、核酸塩基は代理骨格によって繋がれている可能性がある。例は、非限定的に、モルホリノ、シクロブチル、ピロリジン、及びペプチド核酸（ＰＮＡ）ヌクレオシド代替物を含み得る。

【０５５７】

修飾ヌクレオシド及び修飾ヌクレオチドは、糖基に対する１つ以上の修飾、すなわち糖修飾を含み得る。例えば、２’ヒドロキシル基（ＯＨ）は、修飾されていてもよく、例えば、多くの異なる「オキシ」または「デオキシ」置換基によって置き換えることができる。いくつかの実施形態では、２’ヒドロキシル基を修飾すると、ヒドロキシルが脱プロトン化されて２’－アルコキシドイオンを形成できなくなるため、核酸の安定性が向上する。

【０５５８】

２’ヒドロキシル基修飾の例は、アルコキシまたはアリールオキシ（ＯＲ、「Ｒ」は、例えば、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリールまたは糖であり得る）、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）、Ｏ（ＣＨ２ＣＨ２Ｏ）ｎＣＨ２ＣＨ２ＯＲを含み得、Ｒは、例えば、Ｈまたは任意選択で置換されたアルキルであることができ、ｎは０から２０の整数（例えば、０～４、０～８、０～１０、０～１６、１～４、１～８、１～１０、１～１６、１～２０、２～４、２～８、２～１０、２～１６、２～２０、４～８、４～１０、４～１６、４～２０）であり得る。いくつかの実施形態では、２’ヒドロキシル基修飾は２’－Ｏ－Ｍｅであり得る。いくつかの実施形態では、２’ヒドロキシル基の修飾は、２’ヒドロキシル基をフッ化物で置き換える２’－フルオロ修飾とすることができる。いくつかの実施形態では、２’ヒドロキシル基修飾は、２’ヒドロキシルが、例えばＣ１～６アルキレンまたはＣ１～６ヘテロアルキレン架橋を介して同一のリボース糖の４’炭素に連結され得る「ロックド」核酸（ＬＮＡ）を含んでいてもよく、例示的な架橋としては、メチレン、プロピレン、エーテル、またはアミノ架橋、Ｏ－アミノ（ここで、アミノは、例えば、ＮＨ２、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロシクリル、アリールアミノ、ジアリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、もしくはジヘテロアリールアミノ、エチレンジアミン、もしくはポリアミノであり得る）、及びアミノアルコキシ、Ｏ（ＣＨ２）ｎ－アミノ（ここで、アミノは、例えば、ＮＨ２、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロシクリル、アリールアミノ、ジアリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、もしくはジヘテロアリールアミノ、エチレンジアミン、もしくはポリアミノであり得る）を含み得る。いくつかの実施形態では、２’ヒドロキシル基修飾は、リボース環にＣ２’－Ｃ３’結合がない「ロックされない」核酸（ＵＮＡ）を含み得る。いくつかの実施形態では、２’ヒドロキシル基修飾は、メトキシエチル基（ＭＯＥ）、（ＯＣＨ２ＣＨ２ＯＣＨ３、例えば、ＰＥＧ誘導体）を含み得る。２’修飾は、水素（すなわち、デオキシリボース糖）；ハロ（例えば、ブロモ、クロロ、フルオロ、またはヨード）；アミノ（ここでアミノは、例えば、ＮＨ２；アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロシクリル、アリールアミノ、ジアリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、ジヘテロアリールアミノ、またはアミノ酸であり得る）；ＮＨ（ＣＨ２ＣＨ２ＮＨ）ｎＣＨ２ＣＨ２－アミノ（ここでアミノは、例えば、本明細書に記載のようなものであり得る）、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ（ここでＲは、例えば、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、または糖であり得る）、シアノ；メルカプト；アルキル－チオ－アルキル；チオアルコキシ；ならびにアルキル、シクロアルキル、アリール、アルケニル及びアルキニルを含み得、任意選択で、例えば本明細書に記載のようなアミノによって置換されていてもよい。

【０５５９】

糖修飾は、リボースの対応する炭素の立体化学的配置とは逆の立体化学的配置を有する

１つ以上の炭素も含有し得る糖基を含み得る。したがって、修飾核酸は、糖として例えばアラビノースを含有するヌクレオチドを含み得る。修飾核酸は、脱塩基糖も含み得る。これらの脱塩基糖は、構成要素である糖原子の１つ以上において、さらに修飾されていることができる。修飾核酸はまた、Ｌ型である１つ以上の糖、例えばＬ－ヌクレオシドを含み得る。本明細書で使用される場合、単一の脱塩基糖が二重鎖の不連続性をもたらすとは理解されない。

【０５６０】

ある特定の実施形態では、２’修飾は、例えば、２’－ＯＭｅ、２’－Ｆ、２’－Ｈ、任意選択で２’－Ｏ－Ｍｅを含む修飾を含む。

【０５６１】

修飾核酸に組み込むことができる本明細書に記載の修飾ヌクレオシド及び修飾ヌクレオチドは、核酸塩基とも呼ばれる修飾塩基を含み得る。核酸塩基の例は、アデニン（Ａ）、グアニン（Ｇ）、シトシン（Ｃ）、及びウラシル（Ｕ）を含むが、これらに限定されない。これらの核酸塩基は、修飾されるか、または完全に置き換えられて、修飾核酸に組み込むことができる修飾残基を提供することができる。ヌクレオチドの核酸塩基は、プリン、ピリミジン、プリン類似体、またはピリミジン類似体から独立して選択することができる。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、例えば、塩基の天然誘導体及び合成誘導体を含み得る。

【０５６２】

実施形態では、二重ガイドＲＮＡを使用すると、ｃｒＲＮＡとｔｒａｃｒ　ＲＮＡの各々に修飾を含めることができる。そのような修飾は、ｃｒＲＮＡまたはｔｒａｃｒ　ＲＮＡの一方または両方の末端にあり得る。ｓｇＲＮＡを含む実施形態では、ｓｇＲＮＡの一端または両端の１つ以上の残基が化学修飾され得るか、または内部ヌクレオシドが修飾され得るか、またはｓｇＲＮＡが全体で化学修飾され得る。ある特定の実施形態は、５’末端修飾を含む。ある特定の実施形態は、３’末端修飾を含む。ある特定の実施形態は、５’末端修飾及び３’末端修飾を含む。

【０５６３】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるガイドＲＮＡは、ＷＯ２０１８／１０７０２８に開示される修飾パターンのうちの１つを含み、その内容全体が参照により本明細書に組み込まれる。いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるガイドＲＮＡは、ＵＳ２０１７０１１４３３４に開示される構造／修飾パターンの１つを含み、その内容全体が参照により本明細書に組み込まれる。いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるガイドＲＮＡは、ＷＯ２０１７／１３６７９４に開示される構造／修飾パターンの１つを含み、その内容全体が参照により本明細書に組み込まれる。いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるガイドＲＮＡは、ＷＯ２０１９／２３７０６９に開示される構造／修飾パターンの１つを含み、その内容全体が参照により本明細書に組み込まれる。いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるガイドＲＮＡは、ＷＯ２０２１／１１９２７５に開示される構造／修飾パターンの１つを含み、その内容全体が参照により本明細書に組み込まれる。いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるガイドＲＮＡは、米国出願第６３／２７５４２６号に開示される構造／修飾パターンのうちの１つを含み、その内容全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【０５６４】

Ｃ．ＡＡＶＳ１編集のための例示的なガイドＲＮＡ、組成物、方法、及び操作された細胞

本開示は、ＡＡＶＳ１遺伝子座を標的とするガイドＲＮＡを提供する。ＡＡＶＳ１遺伝子座を標的とするガイド配列を、表５に配列番号２５１～２６４で示す。

【０５６５】

いくつかの実施形態では、ガイド配列は、ヒト参照ゲノムｈｇ３８の座標に従い以下の表５に示される対応するゲノム領域に相補的である。さらなる実施形態のガイド配列は、表５に列挙されるゲノム座標に近接する配列に相補的であり得る。例えば、さらなる実施形態のガイド配列は、表５に列挙されるゲノム座標の１５個の連続するヌクレオチド±１

０個のヌクレオチドを含む配列に対して相補的であり得る。
【０５６６】
いくつかの実施形態では、ガイド配列は、ｓｇＲＮＡを形成するための追加のヌクレオチドをさらに含んでいてもよく、例えば、ガイド配列の３’末端に続く以下の例示的なヌクレオチド配列を有する。５’から３’への配向で、ＧＵＵＵＵＡＧＡＧＣＵＡＧＡＡＡＵＡＧＣＡＡＧＵＵＡＡＡＡＵＡＡＧＧＣＵＡＧＵＣＣＧＵＵＡＵＣＡＡＣＵＵＧＡＡＡＡＡＧＵＧＧＣＡＣＣＧＡＧＵＣＧＧＵＧＣＵＵＵＵ（配列番号２２７）。ガイド配列は、ｓｇＲＮＡを形成するための追加のヌクレオチドをさらに含み得る。
【０５６７】
いくつかの実施形態では、ｓｇＲＮＡは、以下の配列番号１４１に示される修飾パターンを含み、Ｎは、任意の天然または非天然ヌクレオチドであり、Ｎの全体は、本明細書に記載のガイド配列を含み、修飾ｓｇＲＮＡは、以下の配列を含む。
ｍＮ＊ｍＮ＊ｍＮ＊ＮＮＮＮＮＮＮＮＮＮＮＮＮＮＮＮＮＮＧＵＵＵＵＡＧＡｍＧｍＣｍＵｍＡｍＧｍＡｍＡｍＡｍＵｍＡｍＧｍＣＡＡＧＵＵＡＡＡＡＵＡＡＧＧＣＵＡＧＵＣＣＧＵＵＡＵＣＡｍＡｍＣｍＵｍＵｍＧｍＡｍＡｍＡｍＡｍＡｍＧｍＵｍＧｍＧｍＣｍＡｍＣｍＣｍＧｍＡｍＧｍＵｍＣｍＧｍＧｍＵｍＧｍＣｍＵ＊ｍＵ＊ｍＵ＊ｍＵ（配列番号２２８）、ここで、「Ｎ」は、任意の天然または非天然ヌクレオチドであり得る。例えば、配列番号２２８が本明細書に包含され、Ｎは、本明細書に開示されるガイド配列のうちのいずれかで置き換えられる。修飾は、ガイドのヌクレオチドのＮの置換にかかわらず、配列番号１４１に示されるままである。すなわち、ガイドのヌクレオチドが「Ｎ」に置き換わるが、最初の３つのヌクレオチドは２’ＯＭｅ修飾されており、第１及び第２のヌクレオチド、第２及び第３のヌクレオチド、ならびに第３及び第４のヌクレオチドの間にはホスホロチオエート結合がある。
【０５６８】
いくつかの実施形態では、ＴＲＡＣを標的とするｇＲＮＡは、ｉ）配列番号２５１～２６４、ｉｉ）配列番号２５１～２６４から選択される配列の少なくとも１７、１８、１９、もしくは２０個の連続するヌクレオチド、ｉｉｉ）配列番号２５１～２６４から選択される配列と少なくとも９５％、９０％、もしくは８５％同一であるガイド配列、ｉｖ）表５に列挙されるゲノム座標±１０ヌクレオチドにおける１０個の連続するヌクレオチドを含む配列、ｖ）（ｉｖ）の配列の少なくとも１７、１８、１９、もしくは２０個の連続するヌクレオチド、またはｖｉ）（ｖ）から選択される配列と少なくとも９５％、９０％、もしくは８５％同一であるガイド配列、から選択されるガイド配列を含む。
【０５６９】
いくつかの実施形態では、ガイド配列は、配列番号２５１を含む。いくつかの実施形態では、ガイド配列は、配列番号２５２を含む。いくつかの実施形態では、ガイド配列は、配列番号２５３を含む。いくつかの実施形態では、ガイド配列は、配列番号２５４を含む。いくつかの実施形態では、ガイド配列は、配列番号２５５を含む。いくつかの実施形態では、ガイド配列は、配列番号２５６を含む。いくつかの実施形態では、ガイド配列は、配列番号２５７を含む。いくつかの実施形態では、ガイド配列は、配列番号２５８を含む。いくつかの実施形態では、ガイド配列は、配列番号２５９を含む。いくつかの実施形態では、ガイド配列は、配列番号２６０を含む。いくつかの実施形態では、ガイド配列は、配列番号２６１を含む。いくつかの実施形態では、ガイド配列は、配列番号２６２を含む。いくつかの実施形態では、ガイド配列は、配列番号２６３を含む。いくつかの実施形態では、ガイド配列は、配列番号２６４を含む。いくつかの実施形態では、ガイド配列は、配列番号２６５を含む。いくつかの実施形態では、ガイド配列は、配列番号２６６を含む。いくつかの実施形態では、ガイド配列は、配列番号２６７を含む。いくつかの実施形態では、ガイド配列は、配列番号２６８を含む。いくつかの実施形態では、ガイド配列は、配列番号２６９を含む。いくつかの実施形態では、ガイド配列は、配列番号２７０を含む。いくつかの実施形態では、ガイド配列は、配列番号２７１を含む。いくつかの実施形態では、ガイド配列は、配列番号２７２を含む。いくつかの実施形態では、ガイド配列は、

配列番号２７３を含む。いくつかの実施形態では、ガイド配列は、配列番号２７４を含む。いくつかの実施形態では、ガイド配列は、配列番号２７５を含む。いくつかの実施形態では、ガイド配列は、配列番号２７６を含む。いくつかの実施形態では、ガイド配列は、配列番号２７７を含む。いくつかの実施形態では、ガイド配列は、配列番号２７８を含む。いくつかの実施形態では、ガイド配列は、配列番号２７９を含む。いくつかの実施形態では、ガイド配列は、配列番号２８０を含む。いくつかの実施形態では、ガイド配列は、配列番号２８１を含む。いくつかの実施形態では、ガイド配列は、配列番号２８２を含む。いくつかの実施形態では、ガイド配列は、配列番号２８３を含む。いくつかの実施形態では、ガイド配列は、配列番号２８４を含む。いくつかの実施形態では、ガイド配列は、配列番号２８５を含む。いくつかの実施形態では、ガイド配列は、配列番号２８６を含む。いくつかの実施形態では、ガイド配列は、配列番号２８７を含む。いくつかの実施形態では、ガイド配列は、配列番号２８８を含む。いくつかの実施形態では、ガイド配列は、配列番号２８９を含む。いくつかの実施形態では、ガイド配列は、配列番号２９０を含む。いくつかの実施形態では、ガイド配列は、配列番号２９１を含む。いくつかの実施形態では、ガイド配列は、配列番号２９２を含む。

【表６－１】

表５．ＡＡＶＳ１ガイド配列、ガイドＲＮＡ配列、及び染色体座標

ガイドID	ガイド配列に対する配列番号	ガイド配列	例示的な全配列(配列番号 265-278)	例示的な修飾配列(配列番号 279-292)	ゲノム座標(hg38)
G000562	251	CCAAUAUCAGGAGACUAGGA	CCAAUAUCAGGAGACUAGGAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mC*mC*mA*AUAUCAGGAGACUAGGAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	chr19:55115695-55115715
G013515	252	CCAUCGUAAGCAAACCUUAG	CCAUCGUAAGCAAACCUUAGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mC*mC*mA*UCGUAAGCAAACCUUAGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	chr19:55115588-55115608

【表６－２】

ガイドID	ガイド配列に対する配列番号	ガイド配列	例示的な全配列(配列番号 265-278)	例示的な修飾配列(配列番号 279-292)	ゲノム座標(hg38)
G013519	253	GCAAGGAGAGAGAUGGCUCC	GCAAGGAGAGAGAUGGCUCCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mG*mC*mA*AGGAGAGAGAUGGCUCCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	chr19:55115616-55115636
G013520	254	GAGAGAUGGCUCCAGGAAAU	GAGAGAUGGCUCCAGGAAAUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mG*mA*mG*AGAUGGCUCCAGGAAAUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	chr19:55115623-55115643
G013523	255	GGUGACACACCCCCAUUUCC	GGUGACACACCCCCAUUUCCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mG*mG*mU*GACACACCCCCCAUUUCCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	chr19:55115637-55115657

【表６－３】

ガイドID	ガイド配列に対する配列番号	ガイド配列	例示的な全配列(配列番号 265-278)	例示的な修飾配列(配列番号 279-292)	ゲノム座標(hg38)
G013533	256	AGACCCAAUAUCAGGAGACU	AGACCCAAUAUCAGGAGACUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mA*mG*mA*CCCAAUAUCAGGAGACUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	chr19:55115691-55115711
G013543	257	UGUCCCUAGUGGCCCCACUG	UGUCCCUAGUGGCCCCACUGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mU*mG*mU*CCCUAGUGGCCCCACUGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	chr19:55115755-55115775
G013559	258	CCGGCCCUGGGAAUAUAAGG	CCGGCCCUGGGAAUAUAAGGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mC*mC*mG*GCCCUGGGAAUAUAAGGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	chr19:55115823-55115843

【表６－４】

ガイドID	ガイド配列に対する配列番号	ガイド配列	例示的な全配列(配列番号 265-278)	例示的な修飾配列(配列番号 279-292)	ゲノム座標(hg38)
G013562	259	AAUAUAAGGUGGUCCCAGCU	AAUAUAAGGUGGUCCCAGCUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mA*mA*mU*AUAAGGUGGUCCCAGCUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	chr19:55115834-55115854
G013563	260	AUAUAAGGUGGUCCCAGCUC	AUAUAAGGUGGUCCCAGCUCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mA*mU*mA*UAAGGUGGUCCCAGCUCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	chr19:55115835-55115855
G013564	261	UAUAAGGUGGUCCCAGCUCG	UAUAAGGUGGUCCCAGCUCGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mU*mA*mU*AAGGUGGUCCCAGCUCGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	chr19:55115836-55115856

【表６－５】

ガイドID	ガイド配列に対する配列番号	ガイド配列	例示的な全配列(配列番号 265-278)	例示的な修飾配列(配列番号 279-292)	ゲノム座標(hg38)
G013565	262	GGAUCCUGUGUCCCCGAGCU	GGAUCCUGUGUCCCCGAGCUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mG*mG*mA*UCCUGUGUCCCCGAGCUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	chr19:55115850-55115870
G013582	263	CCUGUCAUGGCAUCUUCCAG	CCUGUCAUGGCAUCUUCCAGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mC*mC*mU*GUCAUGGCAUCUUCCAGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	chr19:55115951-55115971
G013584	264	CCCUGGAAGAUGCCAUGACA	CCCUGGAAGAUGCCAUGACAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mC*mC*mC*UGGAAGAUGCCAUGACAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	chr19:55115949-55115969

【０５７０】

本明細書で使用される場合、「ｍＡ」、「ｍＣ」、「ｍＵ」、または「ｍＧ」という用語は、２’－Ｏ－Ｍｅで修飾されたヌクレオチドを示し、「＊」は、ＰＳ修飾を示し、Ａ＊、Ｃ＊、Ｕ＊、またはＧ＊という用語は、ＰＳ結合で次の（例えば、３’）ヌクレオチドに連結されているヌクレオチドを示す。

【０５７１】

いくつかの実施形態では、組成物が本明細書で提供され、本組成物は、ａ．ｉ）配列番号２５１～２６４、ｉｉ）配列番号２５１～２６４から選択される配列の少なくとも１７、１８、１９、もしくは２０個の連続するヌクレオチド、ｉｉｉ）配列番号２５１～２６

４から選択される配列と少なくとも９５％、９０％、もしくは８５％同一であるガイド配列、ｉｖ）表５に列挙されるゲノム座標±１０ヌクレオチドにおける１０個の連続するヌクレオチドを含む配列、ｖ）（ｉｖ）の配列の少なくとも１７、１８、１９、もしくは２０個の連続するヌクレオチド、またはｖｉ）（ｖ）から選択される配列と少なくとも９５％、９０％、もしくは８５％同一であるガイド配列、から選択されるガイド配列を含むｇＲＮＡか、あるいはｂ．（ａ．）のｇＲＮＡをコードする核酸を含む。

【０５７２】

いくつかの実施形態では、ＡＡＶＳ１遺伝子内でＤＮＡ配列を改変する方法が本明細書で提供され、本方法は、細胞に、ａ．ｉ）配列番号２５１～２６４、ｉｉ）配列番号２５１～２６４から選択される配列の少なくとも１７、１８、１９、もしくは２０個の連続するヌクレオチド、ｉｉｉ）配列番号２５１～２６４から選択される配列と少なくとも９５％、９０％、もしくは８５％同一であるガイド配列、ｉｖ）表５に列挙されるゲノム座標±１０ヌクレオチドにおける１０個の連続するヌクレオチドを含む配列、ｖ）（ｉｖ）の配列の少なくとも１７、１８、１９、もしくは２０個の連続するヌクレオチド、またはｖｉ）（ｖ）から選択される配列と少なくとも９５％、９０％、もしくは８５％同一であるガイド配列、から選択されるガイド配列を含むｇＲＮＡか、あるいはｂ．（ａ．）のｇＲＮＡをコードする核酸を送達することを含む。

【０５７３】

いくつかの実施形態では、免疫療法の方法が本明細書で提供され、本方法は、操作された細胞を含む組成物を対象に投与することを含み、細胞は、ＡＡＶＳ１遺伝子にゲノム修飾を含み、遺伝子修飾が、ｃｈｒ１９：５５１１５６９５～５５１１５７１５、ｃｈｒ１９：５５１１５５８８～５５１１５６０８、ｃｈｒ１９：５５１１５６１６～５５１１５６３６、ｃｈｒ１９：５５１１５６２３～５５１１５６４３、ｃｈｒ１９：５５１１５６３７～５５１１５６５７、ｃｈｒ１９：５５１１５６９１～５５１１５７１１、ｃｈｒ１９：５５１１５７５５～５５１１５７７５、ｃｈｒ１９：５５１１５８２３～５５１１５８４３、ｃｈｒ１９：５５１１５８３４～５５１１５８５４、ｃｈｒ１９：５５１１５８３５～５５１１５８５５、ｃｈｒ１９：５５１１５８３６～５５１１５８５６、ｃｈｒ１９：５５１１５８５０～５５１１５８７０、ｃｈｒ１９：５５１１５９５１～５５１１５９７１、及びｃｈｒ１９：５５１１５９４９～５５１１５９６９から選択されるゲノム座標内の挿入を含む；あるいは細胞は、ａ．ｉ）配列番号２５１～２６４、ｉｉ）配列番号２５１～２６４から選択される配列の少なくとも１７、１８、１９、もしくは２０個の連続するヌクレオチド、ｉｉｉ）配列番号２５１～２６４から選択される配列と少なくとも９５％、９０％、もしくは８５％同一であるガイド配列、ｉｖ）表５に列挙されるゲノム座標±１０ヌクレオチドにおける１０個の連続するヌクレオチドを含む配列、ｖ）（ｉｖ）の配列の少なくとも１７、１８、１９、もしくは２０個の連続するヌクレオチド、またはｖｉ）（ｖ）から選択される配列と少なくとも９５％、９０％、もしくは８５％同一であるガイド配列、から選択されるガイド配列を含むｇＲＮＡか、またはｂ．（ａ．）のｇＲＮＡをコードする核酸を細胞に送達することによって操作される。

【０５７４】

いくつかの実施形態では、ＡＡＶＳ１遺伝子に遺伝子修飾を含む操作された細胞が本明細書で提供され、遺伝子修飾は、ｃｈｒ１９：５５１１５６９５～５５１１５７１５、ｃｈｒ１９：５５１１５５８８～５５１１５６０８、ｃｈｒ１９：５５１１５６１６～５５１１５６３６、ｃｈｒ１９：５５１１５６２３～５５１１５６４３、ｃｈｒ１９：５５１１５６３７～５５１１５６５７、ｃｈｒ１９：５５１１５６９１～５５１１５７１１、ｃｈｒ１９：５５１１５７５５～５５１１５７７５、ｃｈｒ１９：５５１１５８２３～５５１１５８４３、ｃｈｒ１９：５５１１５８３４～５５１１５８５４、ｃｈｒ１９：５５１１５８３５～５５１１５８５５、ｃｈｒ１９：５５１１５８３６～５５１１５８５６、ｃｈｒ１９：５５１１５８５０～５５１１５８７０、ｃｈｒ１９：５５１１５９５１～５５１１５９７１、及びｃｈｒ１９：５５１１５９４９～５５１１５９６９から選択されるゲノム座標内の挿入を含む。

【０５７５】
Ｄ．ドナー核酸
本明細書に開示される組成物及び方法は、ドナー核酸、すなわち、外来遺伝子をコードする鋳型核酸を含み得る。ドナー／鋳型核酸は、遺伝子座などのＣａｓヌクレアーゼの標的部位またはその付近における外来遺伝子による改変または挿入のために使用され得る。いくつかの実施形態では、本方法は、鋳型を細胞に導入することを含む。いくつかの実施形態では、単一の鋳型が、提供されてもよい。他の実施形態では、編集が２つ以上の標的部位で生じ得るように、２つ以上の鋳型が提供されてもよい。例えば、異なる鋳型が、細胞内の単一の遺伝子、または細胞内の２つの異なる遺伝子を編集するために提供されてもよい。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される組成物及び方法は、ＴＲＡＣ、ＡＡＶＳ１、またはＣＩＩＴＡ遺伝子座に挿入するための外来遺伝子をコードする鋳型核酸を含む。
【０５７６】
いくつかの実施形態では、鋳型は、相同組換えで使用され得る。いくつかの実施形態では、相同組換えにより、鋳型配列または鋳型配列の一部が標的配列に組み込まれ得る。他の実施形態では、鋳型は、標的配列の切断部位におけるＤＮＡ鎖の侵入を伴う相同組換え修復に使用され得る。いくつかの実施形態では、相同組換え修復により、編集された標的配列に鋳型配列が含まれるようになってもよい。さらに他の実施形態では、鋳型は、非相同末端結合によって媒介される遺伝子編集において使用されてもよい。いくつかの実施形態では、鋳型配列は、切断部位付近の標的配列に対する類似性を有しない。いくつかの実施形態では、鋳型または鋳型配列の一部分が組み込まれる。いくつかの実施形態では、鋳型は、隣接する末端逆位リピート（ＩＴＲ）配列を含む。
【０５７７】
いくつかの実施形態では、鋳型は、切断部位の上流及び下流に位置する配列にそれぞれ相補的な、第１のホモロジーアーム及び第２のホモロジーアーム（第１のヌクレオチド配列及び第２のヌクレオチド配列とも呼ばれる）を含み得る。鋳型が２つのホモロジーアームを含有する場合、各アームは同じ長さであるか、または異なる長さであってもよく、ホモロジーアームの間の配列は、ホモロジーアームの間の標的配列と実質的に類似しているかもしくは同一であり得るか、または全く無関係であり得る。いくつかの実施形態では、鋳型上の第１のヌクレオチド配列と切断部位の上流の配列との間、及び鋳型上の第２のヌクレオチド配列と切断部位の下流の配列との間の相補性または同一性パーセントの程度によって、鋳型と標的核酸分子との間の相同組換え、例えば、高忠実度の相同組換えなどが可能となり得る。いくつかの実施形態では、相補性の程度は、約５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％、または１００％であり得る。いくつかの実施形態では、相補性の程度は、約９５％、９７％、９８％、９９％、または１００％であり得る。いくつかの実施形態では、相補性の程度は、少なくとも９８％、９９％、または１００％であり得る。いくつかの実施形態では、相補性の程度は１００％であり得る。いくつかの実施形態では、同一性パーセントは、約５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％、または１００％であり得る。いくつかの実施形態では、同一性パーセントは、約９５％、９７％、９８％、９９％、または１００％であり得る。いくつかの実施形態では、同一性パーセントは、少なくとも９８％、９９％、または１００％であり得る。いくつかの実施形態では、同一性パーセントは１００％であり得る。
【０５７８】
いくつかの実施形態では、鋳型配列は、標的細胞の内在性配列に対応するか、それを含むか、またはそれからなり得る。鋳型配列はまた、または代替的に、標的細胞の外来配列に対応するか、それを含むか、またはそれからなってもよい。本明細書で使用される場合、「内在性配列」という用語は、細胞にとって天然である配列を指す。「外来配列」という用語は、細胞にとって天然ではない配列、または細胞のゲノムにおける天然での位置が別の異なる位置にある配列を指す。いくつかの実施形態では、内在性配列は、細胞のゲノ

ム配列であってもよい。いくつかの実施形態では、内在性配列は、染色体配列であるか、または染色体外配列であってもよい。いくつかの実施形態では、内在性配列は、細胞のプラスミド配列であってもよい。いくつかの実施形態では、鋳型配列は、切断部位またはその近傍において細胞の内在性配列の一部分と実質的に同一であり得るが、少なくとも１つのヌクレオチドの変化を含み得る。いくつかの実施形態では、切断された標的配列を、鋳型を用いて編集することによって、標的配列の１つ以上のヌクレオチドの挿入、欠失、または置換を含む変異がもたらされ得る。いくつかの実施形態では、変異は、標的配列を含む遺伝子から発現されたタンパク質に１つ以上のアミノ酸変化をもたらし得る。

【０５７９】

いくつかの実施形態では、変異は、標的挿入部位から発現されるＲＮＡに１つ以上のヌクレオチド変化をもたらし得る。いくつかの実施形態では、変異は、標的遺伝子の発現レベルを変化させ得る。いくつかの実施形態では、変異は、標的遺伝子の発現の増加または減少をもたらし得る。いくつかの実施形態では、変異は、遺伝子ノックダウンをもたらし得る。いくつかの実施形態では、変異は、遺伝子ノックアウトをもたらし得る。いくつかの実施形態では、変異は、遺伝子機能の回復をもたらし得る。いくつかの実施形態では、切断された標的核酸分子を鋳型で編集することにより、ＤＮＡなどの標的核酸分子の、エクソン配列、イントロン配列、調節配列、転写制御配列、翻訳制御配列、スプライシング部位、または非コード配列の変化がもたらされ得る。

【０５８０】

他の実施形態では、鋳型配列は、外来配列を含み得る。いくつかの実施形態では、外来配列は、コード配列を含み得る。いくつかの実施形態では、外来配列は、外来プロモーター配列に作動可能に連結されたタンパク質またはＲＮＡのコード配列（例えば、ＯＲＦ）を含んでもよく、この外来配列が標的配列に組み込まれると、細胞が、組み込まれた配列によってコードされるタンパク質またはＲＮＡを発現することができるようにする。他の実施形態では、標的核酸分子への外来配列の組み込み時、組み込まれた配列の発現は、内在性プロモーター配列によって調節され得る。いくつかの実施形態では、外来配列は、タンパク質または該タンパク質の一部分をコードするｃＤＮＡ配列を提供し得る。さらに別の実施形態では、外来配列は、エクソン配列、イントロン配列、調節配列、転写制御配列、翻訳制御配列、スプライシング部位、または非コード配列を含むか、またはそれらからなり得る。いくつかの実施形態では、外来配列の組み込みは、遺伝子機能の回復をもたらし得る。いくつかの実施形態では、外来配列の組み込みは、遺伝子ノックインをもたらし得る。いくつかの実施形態では、外来配列の組み込みは、遺伝子ノックアウトをもたらし得る。

【０５８１】

鋳型は、任意の好適な長さであってよい。いくつかの実施形態では、鋳型は、１０、１５、２０、２５、５０、７５、１００、１５０、２００、５００、１０００、１５００、２０００、２５００、３０００、３５００、４０００、４５００、５０００、５５００、６０００、またはそれ以上のヌクレオチド長を含み得る。鋳型は、一本鎖核酸であってよい。鋳型は、二本鎖または部分的に二本鎖の核酸であり得る。いくつかの実施形態では、一本鎖鋳型は、２０、３０、４０、５０、７５、１００、１２５、１５０、１７５、または２００ヌクレオチド長である。いくつかの実施形態では、鋳型は、標的配列を含む標的配列の一部に相補的なヌクレオチド配列（すなわち、「ホモロジーアーム」）を含み得る。いくつかの実施形態では、鋳型は、標的配列上の切断部位の上流または下流に位置する配列に相補的なホモロジーアームを含み得る。

【０５８２】

いくつかの実施形態では、鋳型は、末端逆位リピート（ＩＴＲ）配列が隣接して含有されるｓｓＤＮＡまたはｄｓＤＮＡを含有する。いくつかの実施形態では、鋳型は、ベクター、プラスミド、ミニサークル、ナノサークル、またはＰＣＲ産物として提供される。

【０５８３】

ＶＩＩ．脂質核酸アセンブリ

以下の節は、第１のゲノム編集ツール、第２のゲノム編集ツール、またはそれらをコードする核酸のための、脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）及びリポプレックスを含む脂質ベースの送達組成物の追加の特徴を提供する。いくつかの実施形態では、第１のゲノム編集ツール、第２のゲノム編集ツール、またはそれらをコードする核酸は、少なくとも１つの脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）によって細胞に送達される。いくつかの実施形態では、第１のゲノム編集ツール、第２のゲノム編集ツール、またはそれらをコードする核酸は、少なくとも１つのＬＮＰに含有されている。

【０５８４】

いくつかの実施形態では、ＬＮＰは、動的光散乱法による測定で１００ｎｍ未満の直径を有する脂質ナノ粒、または１００ｎｍ未満の平均直径を有するＬＮＰの集団を指す。いくつかの実施形態では、粒径は、数平均である。いくつかの実施形態では、粒径は、Ｚ平均である。ある特定の実施形態では、ＬＮＰは、約１～２５０ｎｍ、１０～２００ｎｍ、約２０～１５０ｎｍ、約３５～１５０ｎｍ、約５０～１５０ｎｍ、約５０～１００ｎｍ、約５０～１２０ｎｍ、約６０～１００ｎｍ、約７５～１５０ｎｍ、約７５～１２０ｎｍ、もしくは約７５～１００ｎｍの直径を有するか、または動的光散乱法の測定で、約１０～２００ｎｍ、約２０～１５０ｎｍ、約３５～１５０ｎｍ、約５０～１５０ｎｍ、約５０～１００ｎｍ、約５０～１２０ｎｍ、約６０～１００ｎｍ、約７５～１５０ｎｍ、約７５～１２０ｎｍ、もしくは約７５～１００ｎｍの平均直径を有するＬＮＰの集団を有する。好ましい実施形態では、ＬＮＰ組成物は、７５～１５０ｎｍの直径を有する。

【０５８５】

ＬＮＰは、水性核酸成分と脂質成分（例えば、エタノール中）とを正確に混合することによって形成され、かつＬＮＰは、サイズが均一である。リポプレックスは、脂質と核酸成分とをバルク混合することによって形成される粒子であり、サイズは、約１００ｎｍ～１ミクロンである。ある特定の実施形態では、脂質核酸アセンブリは、ＬＮＰである。本明細書で使用される場合、「脂質核酸アセンブリ」は、分子間力によって互いに物理的に会合する複数の（すなわち、２つ以上の）脂質分子を含む。脂質核酸アセンブリは、７．５未満または７未満のｐＫａ値を有する生体利用可能な脂質を含み得る。脂質核酸アセンブリは、核酸含有水溶液を有機溶媒系脂質溶液、例えば、１００％エタノールと混合することによって形成される。好適な溶液または溶媒は、水、ＰＢＳ、Ｔｒｉｓ緩衝液、ＮａＣｌ、クエン酸緩衝液、エタノール、クロロホルム、ジエチルエーテル、シクロヘキサン、テトラヒドロフラン、メタノール、イソプロパノールを含むか、またはそれらを含有し得る。薬学的に許容される緩衝液が、例えば、エクスビボでのＡＣＴ療法のために、脂質核酸アセンブリを含む医薬製剤中に任意選択で含まれ得る。いくつかの実施形態では、水溶液は、ｍＲＮＡまたはｇＲＮＡなどのＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、水溶液は、Ｃａｓ９などのＲＮＡ誘導型ＤＮＡ結合剤をコードするｍＲＮＡを含む。

【０５８６】

いくつかの実施形態では、脂質核酸アセンブリ製剤には、任意選択の「ヘルパー脂質」、「中性脂質」、及びＰＥＧ脂質などのステルス脂質とともに、「アミン脂質」（本明細書または他の箇所では、「イオン化脂質」または「生分解性脂質」として記載されることがある）が含まれる。いくつかの実施形態では、アミン脂質またはイオン化脂質は、ｐＨに応じてカチオン性である。

【０５８７】

Ａ．アミン脂質

いくつかの実施形態では、ＬＮＰは、例えば、リピドＡ、もしくはリピドＤ、またはそれらのアセタール類似体を含むリピドＡもしくはリピドＤの等価物などのイオン化脂質である「アミン脂質」を含む。

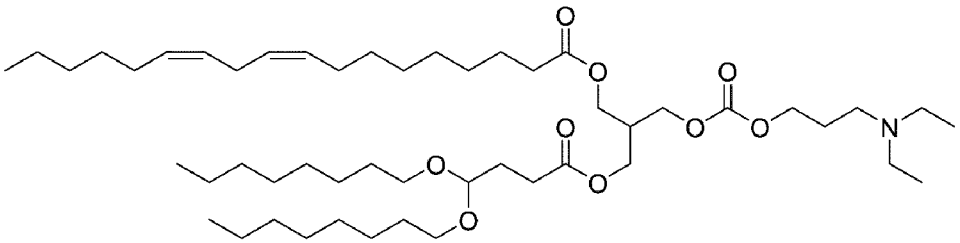
【０５８８】

いくつかの実施形態では、アミン脂質は、リピドＡであり、これは、（９Ｚ，１２Ｚ）－３－（（４，４－ビス（オクチルオキシ）ブタノイル）オキシ）－２－（（（（３－（ジエチルアミノ）プロポキシ）カルボニル）オキシ）メチル）プロピルオクタデカ－９，

１２－ジエノエートであり、３－（（４，４－ビス（オクチルオキシ）ブタノイル）オキシ）－２－（（（（３－（ジエチルアミノ）プロポキシ）カルボニル）オキシ）メチル）プロピル（９Ｚ，１２Ｚ）－オクタデカ－９，１２－ジエノエートとも呼ばれる。リピドＡは、以下のように示され得る。

【０５８９】

【化３】



【０５９０】

リピドＡは、ＷＯ２０１５／０９５３４０（例えば、８４～８６頁）に従って合成され得る。いくつかの実施形態では、アミン脂質は、リピドＡ、または参照により本明細書に組み込まれるＷＯ２０２０／２１９８７６に提供されるアミン脂質である。

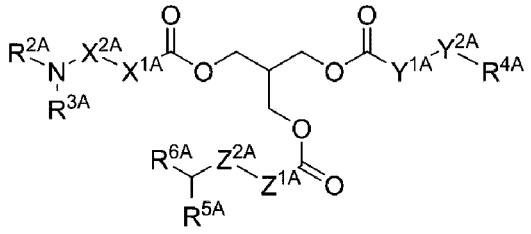
【０５９１】

いくつかの実施形態では、アミン脂質は、リピドＡの類似体である。いくつかの実施形態では、リピドＡ類似体は、リピドＡのアセタール類似体である。特定のＬＮＰにおいて、アセタール類似体は、Ｃ４～Ｃ１２アセタール類似体である。いくつかの実施形態では、アセタール類似体は、Ｃ５～Ｃ１２アセタール類似体である。追加の実施形態では、アセタール類似体は、Ｃ５～Ｃ１０アセタール類似体である。さらなる実施形態では、アセタール類似体は、Ｃ４、Ｃ５、Ｃ６、Ｃ７、Ｃ９、Ｃ１０、Ｃ１１、及びＣ１２アセタール類似体から選択される。

【０５９２】

いくつかの実施形態では、アミン脂質は、式ＩＡの構造を有する化合物であって、

【化４】



（ＩＡ）

式中、

Ｘ１Ａは、Ｏ、ＮＨ、または直接結合であり、

Ｘ２Ａは、Ｃ２～３アルキレンであり、

Ｒ３Ａは、Ｃ１～３アルキルであり、

Ｒ２Ａは、Ｃ１～３アルキルであるか、または

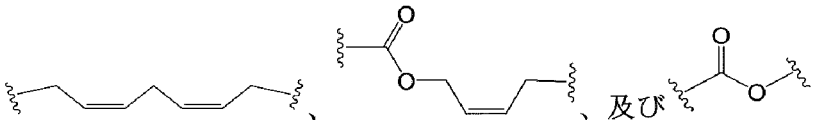
Ｒ２Ａは、それが結合している窒素原子、及びＸ２Ａの２～３個の炭素原子とともに、５もしくは６員環を形成するか、または

Ｒ２Ａは、Ｒ３Ａ及びそれらが結合している窒素原子とともに、５員環を形成し、

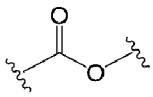
Ｙ１Ａは、Ｃ６～１０アルキレンであり、

Ｙ２Ａは、

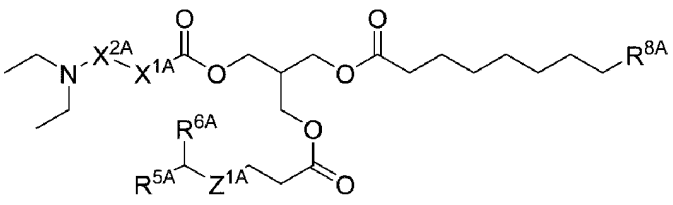
【化５】



から選択され、
Ｒ４Ａは、Ｃ４～１１アルキルであり、
Ｚ１Ａは、Ｃ２～５アルキレンであり、
Ｚ２Ａは、
【化６】

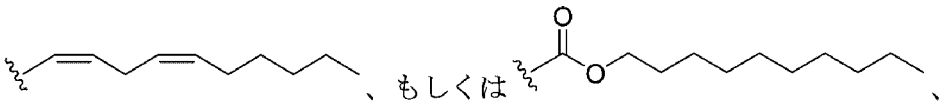


であるか、または存在せず、
Ｒ５Ａは、Ｃ６～８アルキルまたはＣ６～８アルコキシであり、
Ｒ６Ａは、Ｃ６～８アルキルもしくはＣ６～８アルコキシ、
またはその塩である、化合物である。
【０５９３】
いくつかの実施形態では、アミン脂質は、式（ＩＩＡ）の化合物であって、
【化７】



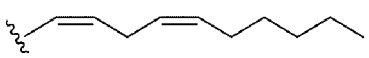
（ＩＩＡ）

式中、
Ｘ１Ａは、Ｏ、ＮＨ、または直接結合であり、
Ｘ２Ａは、Ｃ２～３アルキレンであり、
Ｚ１Ａは、Ｃ３アルキレンであり、Ｒ５Ａ及びＲ６Ａは、各々Ｃ６アルキルであるか、またはＺ１Ａは、直接結合であり、Ｒ５Ａ及びＲ６Ａは、各々Ｃ８アルコキシであり、
Ｒ８Ａは、
【化８】

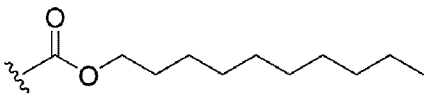


またはその塩である、化合物である。
【０５９４】
ある特定の実施形態では、Ｘ１Ａは、Ｏである。他の実施形態では、Ｘ１Ａは、ＮＨである。さらに他の実施形態では、Ｘ１Ａは、直接結合である。
【０５９５】
ある特定の実施形態では、Ｘ２Ａは、Ｃ３アルキレンである。特定の実施形態では、Ｘ

２Ａは、Ｃ２アルキレンである。
【０５９６】
ある特定の実施形態では、Ｚ１Ａは、直接結合であり、Ｒ５Ａ及びＲ６Ａは、各々Ｃ８アルコキシである。他の実施形態では、Ｚ１Ａは、Ｃ３アルキレンであり、Ｒ５Ａ及びＲ６Ａは、各々Ｃ６アルキルである。
【０５９７】
ある特定の実施形態では、Ｒ８Ａは、
【化９】

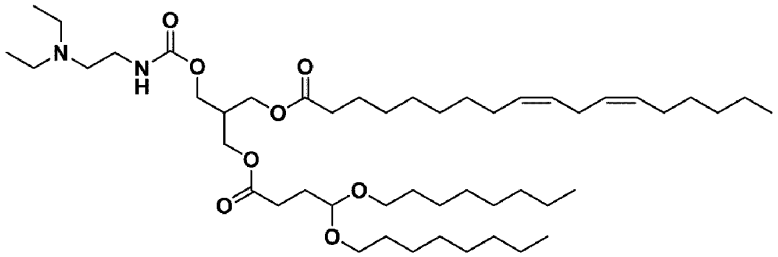
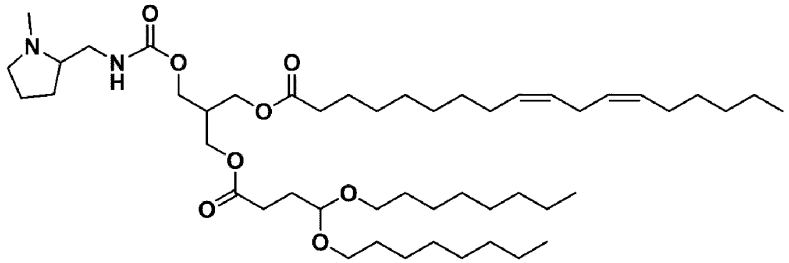
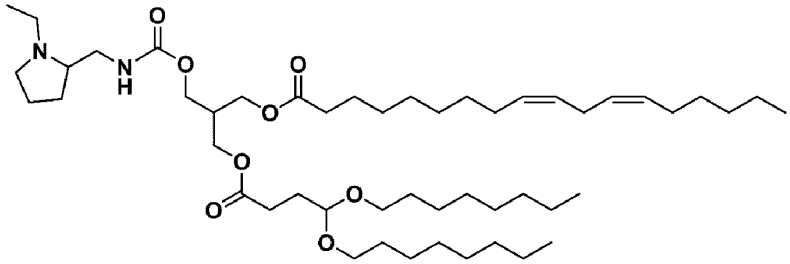
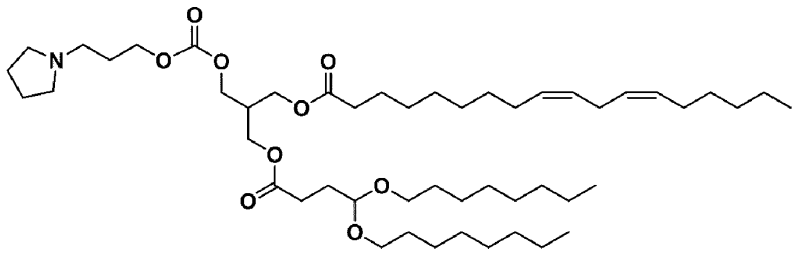
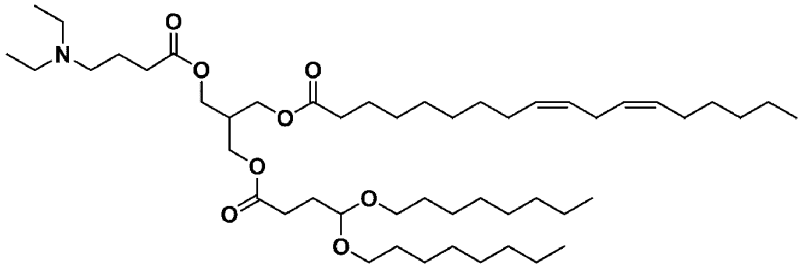


である。他の実施形態では、Ｒ８Ａは、
【化１０】

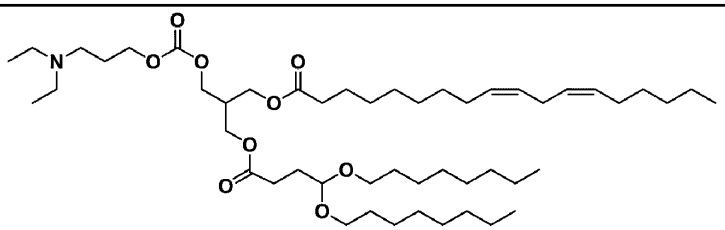
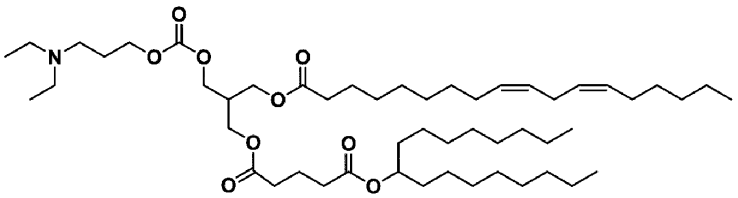
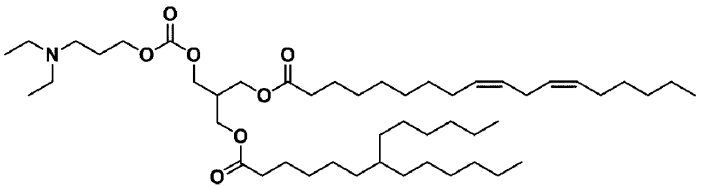
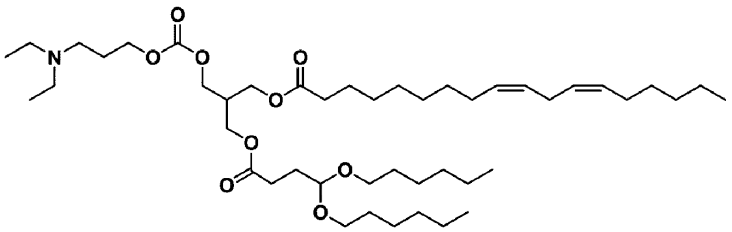
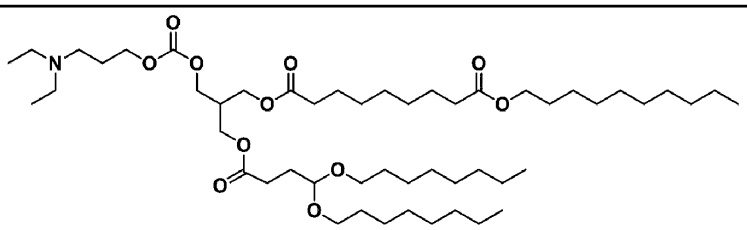
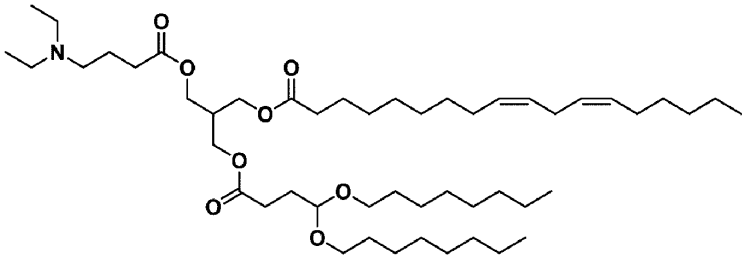


である。
【０５９８】
ある特定の実施形態では、アミン脂質は、塩である。
【０５９９】
式（ＩＡ）の代表的な化合物には、

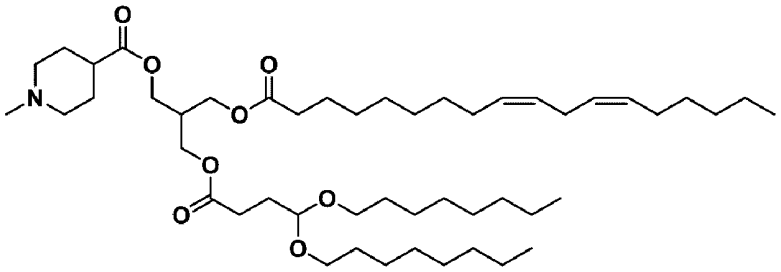
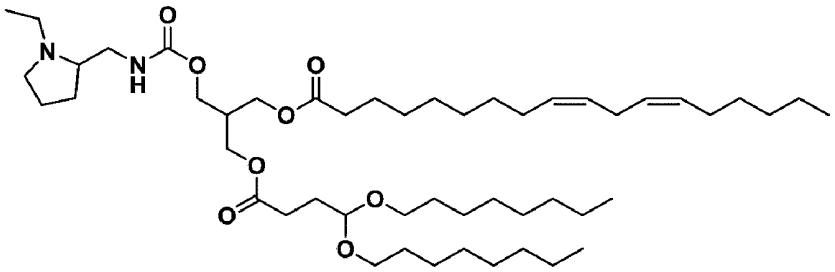
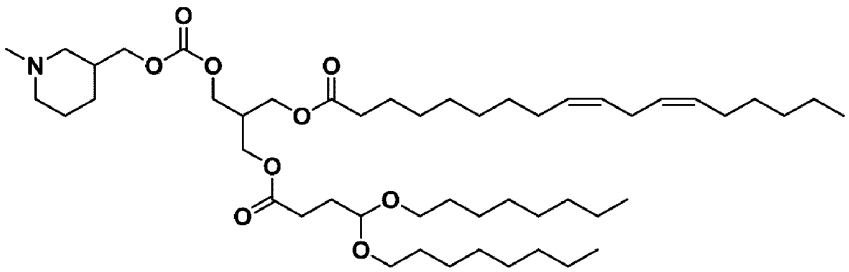
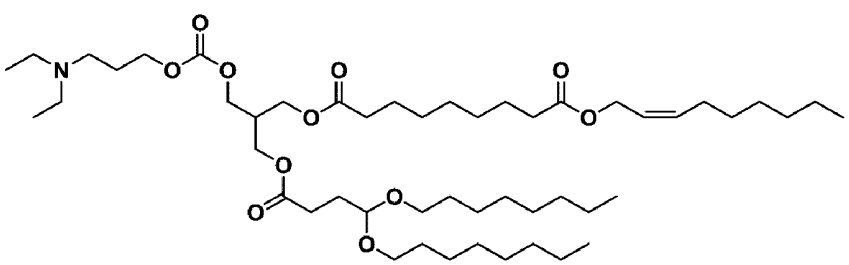
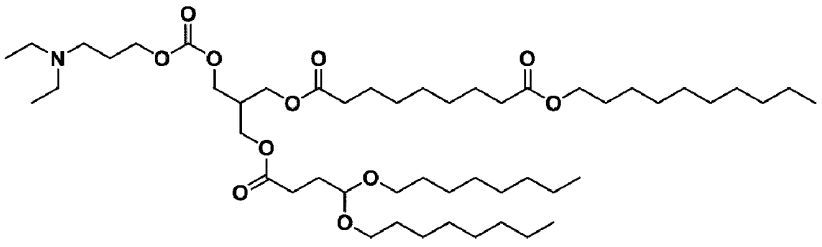
【表７－１】

化合物番号	化合物
1A	
2A	
3A	
4A	
5A	

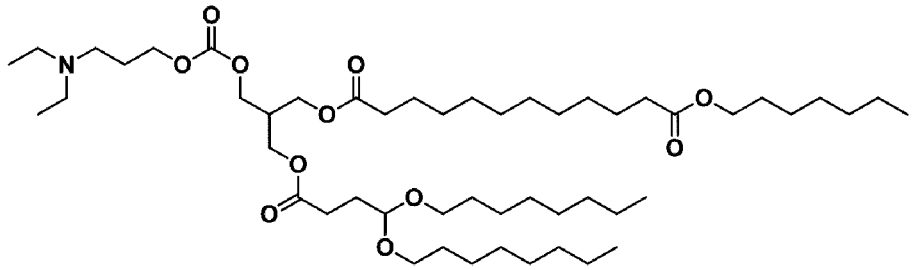
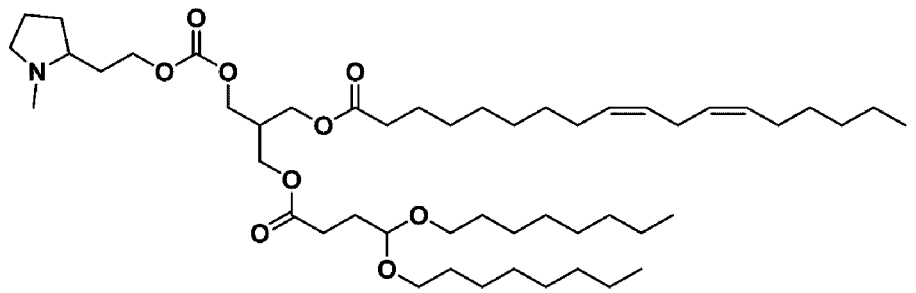
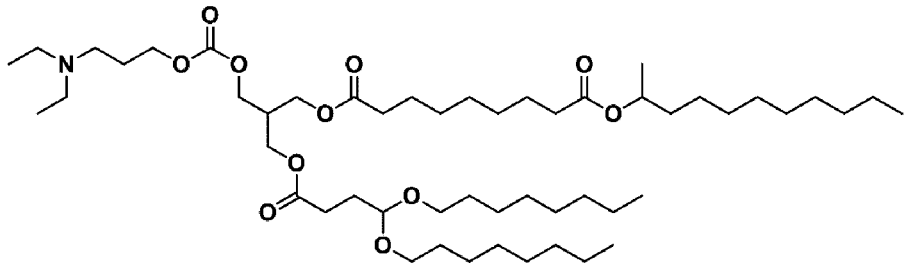
【表７－２】

6A	
7A	
8A	
9A	
10A	
11A	

【表７－３】

12A	
13A	
14A	
15A	
16A	

【表７－４】

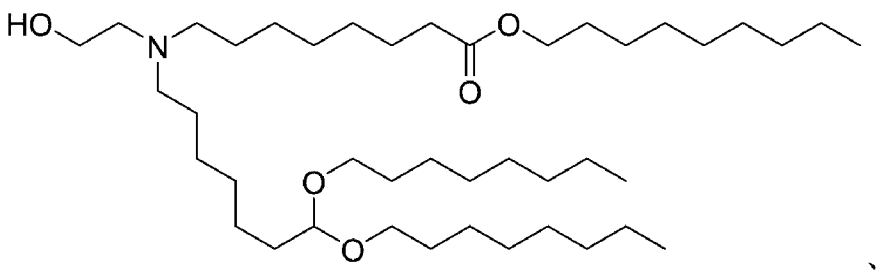
17A	
18A	
19A	

またはその薬学的に許容される塩などのその塩が含まれる。

【０６００】

いくつかの実施形態では、アミン脂質は、リピドＤであり、これは、ノニル８－（（７，７－ビス（オクチルオキシ）ヘプチル）（２－ヒドロキシエチル）アミノ）オクタノエート：

【化１１】



またはその塩である。

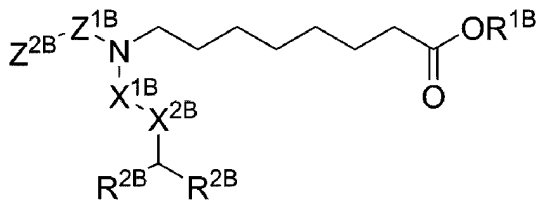
【０６０１】

リピドＤは、ＷＯ２０２００７２６０５、及びＭｏｌ．Ｔｈｅｒ．２０１８，２６（６），１５０９－１５１９（“Ｓａｂｎｉｓ”）に従って合成することができ、それらの全体が参照により組み込まれる。いくつかの実施形態では、アミン脂質リピドＤ、または参照により本明細書に組み込まれるＷＯ２０２００７２６０５に提供されるアミン脂質。

【０６０２】

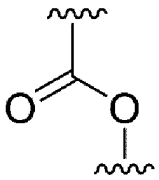
いくつかの実施形態では、アミン脂質は、式ＩＢの構造を有する化合物であって、

【化１２】

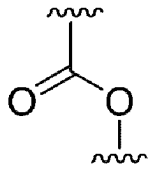


（ＩＢ）

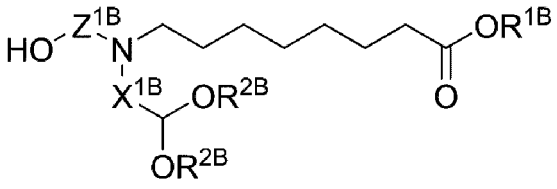
式中、
Ｘ^{1B}は、Ｃ$_{6-7}$アルキレンであり、
Ｘ^{2B}は、
【化１３】



であるかまたは存在しないが、但し、Ｘ^{2B}が
【化１４】



である場合、Ｒ^{2B}は、アルコキシでないことを条件とし、
Ｚ^{1B}は、Ｃ$_{2-3}$アルキレンであり、
Ｚ^{2B}は、－ＯＨ、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＯＣＨ$_3$、及び－ＮＨＳ（＝Ｏ）$_2$ＣＨ$_3$から選択され、
Ｒ^{1B}は、Ｃ$_{7-9}$非分岐アルキルであり、
各Ｒ^{2B}は、独立して、Ｃ$_8$アルキルもしくはＣ$_8$アルコキシ、
またはその塩である、化合物である。
【０６０３】
いくつかの実施形態では、アミン脂質は、式（ＩＩＢ）の化合物であって、
【化１５】



（ＩＩＢ）

式中、
Ｘ^{1B}は、Ｃ$_{6-7}$アルキレンであり、
Ｚ^{1B}は、Ｃ$_{2-3}$アルキレンであり、

R^{1B}は、C_{7-9}非分岐アルキルであり、
各R^{2B}は、C_8アルキル、
またはその塩である、化合物である。

【０６０４】

ある特定の実施形態では、X^{1B}は、C_6アルキレンである。他の実施形態では、X^{1B}は、C_7アルキレンである。

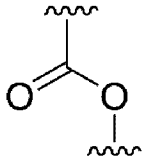
【０６０５】

ある特定の実施形態では、Z^{1B}は、直接結合であり、R^{5B}及びR^{6B}は、各々C_8アルコキシである。他の実施形態では、Z^{1B}は、C_3アルキレンであり、R^{5B}及びR^{6B}は、各々C_6アルキルである。

【０６０６】

ある特定の実施形態では、X^{2B}は、

【化１６】



であり、R^{2B}は、アルコキシではない。他の実施形態では、X^{2B}は、存在しない。

【０６０７】

ある特定の実施形態では、Z^{1B}は、C_2アルキレンであり、他の実施形態では、Z^{1B}は、C_3アルキレンである。

【０６０８】

ある特定の実施形態では、Z^{2B}は、－ＯＨである。他の実施形態では、Z^{2B}は、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＯＣＨ$_3$である。他の実施形態では、Z^{2B}は、－ＮＨＳ（＝Ｏ）$_2$ＣＨ$_3$である。

【０６０９】

ある特定の実施形態では、R^{1B}は、C_7非分岐アルキレンである。他の実施形態では、R^{1B}は、C_8分岐または非分岐アルキレンである。他の実施形態では、R^{1B}は、C_9分岐または非分岐アルキレンである。

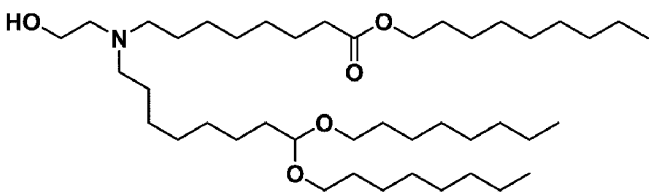
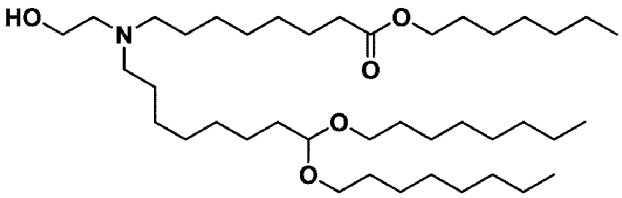
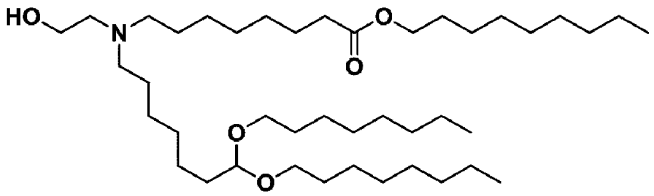
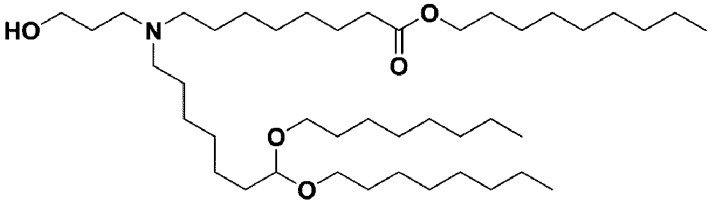
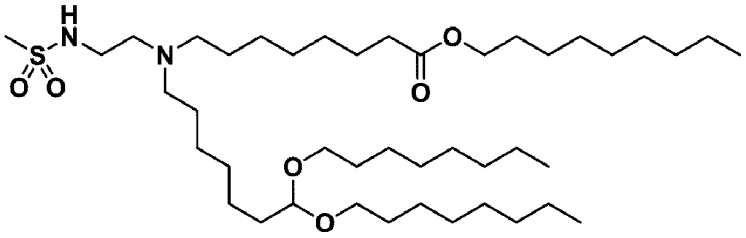
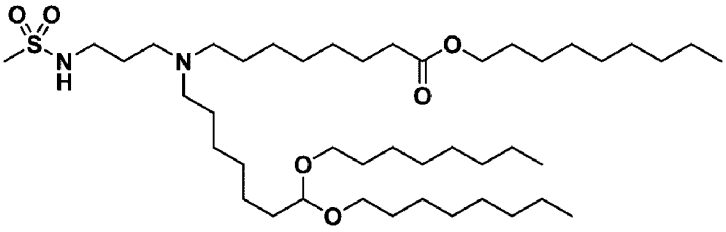
【０６１０】

ある特定の実施形態では、アミン脂質は、塩である。

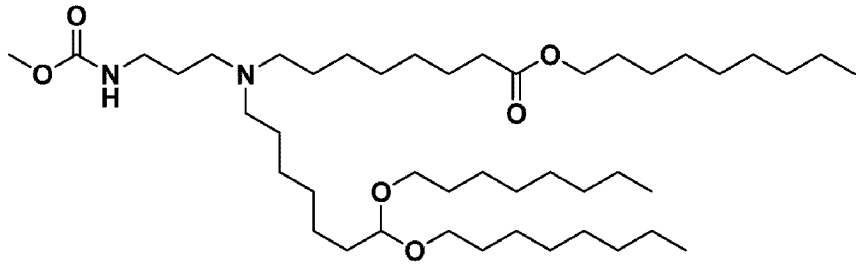
【０６１１】

式（ＩＢ）の代表的な化合物には、

【表８－１】

化合物番号	化合物
1B	
2B	
3B	
4B	
5B	
6B	

【表８－２】

7B	

またはその薬学的に許容される塩などのその塩が含まれる。

【０６１２】

本明細書に記載の脂質核酸アセンブリにおいて使用するのに好適なアミン脂質及び他の「生分解性脂質」は、インビボまたはエクスビボで生分解可能である。アミン脂質は、低毒性である（例えば、動物モデルにおいて１０ｍｇ／ｋｇ以上の量で有害作用がなく忍容性がある）。いくつかの実施形態では、アミン脂質を含む脂質核酸アセンブリには、アミン脂質の少なくとも７５％が、８、１０、１２、２４、もしくは４８時間以内、または３、４、５、６、７、もしくは１０日以内に血漿または操作された細胞から除去されるものが含まれる。いくつかの実施形態では、アミン脂質を含む脂質核酸アセンブリには、核酸、例えばｍＲＮＡまたはｇＲＮＡの少なくとも５０％が、８、１０、１２、２４、もしくは４８時間以内、または３、４、５、６、７、もしくは１０日以内に血漿から除去されるものが含まれる。いくつかの実施形態では、アミン脂質を含む脂質核酸アセンブリには、例えば、脂質（例えば、アミン脂質）、核酸、例えば、ＲＮＡ／ｍＲＮＡ、または他の成分の測定により、脂質核酸アセンブリの少なくとも５０％が、８、１０、１２、２４、もしくは４８時間以内、または３、４、５、６、７、もしくは１０日以内に血漿から除去されるものが含まれる。いくつかの実施形態では、脂質核酸アセンブリの脂質カプセル化対遊離脂質、ＲＮＡ、または核酸成分が測定される。

【０６１３】

生分解性脂質としては、例えば、ＷＯ２０２０／２１９８７６（例えば、１３～３３頁、６６～８７頁）、ＷＯ２０２０／１１８０４１、ＷＯ２０２０／０７２６０５（例えば、５～１２頁、２１～２９頁、６１～６８頁、ＷＯ２０１９／０６７９９２、ＷＯ２０１７／１７３０５４、ＷＯ２０１５／０９５３４０、及びＷＯ２０１４／１３６０８６の生分解性脂質が挙げられ、ＬＮＰには、その中に記載されるＬＮＰ組成物が含まれ、これらの脂質及び組成物は、参照により本明細書に組み込まれる。

【０６１４】

脂質クリアランスは、文献に記載されているように測定されてもよい。Ｍａｉｅｒ，Ｍ．Ａ．，ｅｔ ａｌ．Ｂｉｏｄｅｇｒａｄａｂｌｅ Ｌｉｐｉｄｓ Ｅｎａｂｌｉｎｇ Ｒａｐｉｄｌｙ Ｅｌｉｍｉｎａｔｅｄ Ｌｉｐｉｄ Ｎａｎｏｐａｒｔｉｃｌｅｓ ｆｏｒ Ｓｙｓｔｅｍｉｃ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ ｏｆ ＲＮＡｉ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ．Ｍｏｌ．Ｔｈｅｒ．２０１３，２１（８），１５７０－７８（「Ｍａｉｅｒ」）を参照のこと。例えば、Ｍａｉｅｒでは、ルシフェラーゼを標的とするｓｉＲＮＡを含有するＬＮＰ－ｓｉＲＮＡシステムが、６～８週齢の雄Ｃ５７Ｂｌ／６マウスに０．３ｍｇ／ｋｇで、外側尾静脈からの静脈内ボーラス注射によって投与された。血液、肝臓、及び脾臓の試料は、投与後０．０８３、０．２５、０．５、１、２、４、８、２４、４８、９６、及び１６８時間に収集された。組織収集の前にマウスを生理食塩水で灌流し、血液試料を処理して血漿を得た。全ての試料は、ＬＣ－ＭＳによって処理及び分析された。さらに、Ｍａｉｅｒは、ＬＮＰ－ｓｉＲＮＡ製剤の投与後の毒性を評価するための手順を記載している。例えば、ルシフェラーゼを標的とするｓｉＲＮＡが、雄のＳｐｒａｇｕｅ－Ｄａｗ

ｌｅｙラットに５ｍＬ／ｋｇの用量の単回静脈内ボーラス注射により、０、１、３、５、及び１０ｍｇ／ｋｇ（５匹の動物／群）で投与された。２４時間後、意識のある動物の頸静脈から約１ｍＬの血液が得られ、血清が単離された。投与後７２時間で、全ての動物を剖検のために安楽死させた。臨床徴候、体重、血清化学、臓器重量、及び組織病理学の評価が行われた。Ｍａｉｅｒは、ｓｉＲＮＡ－ＬＮＰ製剤を評価するための方法を記載しているが、これらの方法は、本開示のＬＮＰの投与のクリアランス、薬物動態、及び毒性の評価に適用され得る。

【０６１５】

当技術分野において既知の核酸をＬＮＰ送達するためのイオン化脂質及び生体利用可能な脂質が好適である。脂質は、それらが存在する媒体のｐＨに応じてイオン化可能であり得る。例えば、弱酸性の媒体において、アミン脂質などの脂質はプロトン化され、それにより正電荷を帯びる場合がある。逆に、例えば、ｐＨがおよそ７．３５である血液などの弱塩基性の媒体において、アミン脂質などの脂質はプロトン化されず、そのため電荷を帯びない場合がある。

【０６１６】

電荷を帯びる脂質の能力は、その固有のｐＫａに関連する。いくつかの実施形態では、本開示のアミン脂質は、各々独立して、約５．１～約７．４の範囲のｐＫａを有し得る。いくつかの実施形態では、本開示の生体利用可能な脂質は、各々独立して、約５．１～約７．４、例えば、約５．５～約６．６、約５．６～約６．４、約５．８～約６．２、または約５．８～約６．５の範囲のｐＫａを有し得る。例えば、本開示のアミン脂質は、各々独立して、約５．８～約６．５の範囲のｐＫａを有し得る。約５．１～約７．４の範囲のｐＫａを有する脂質は、インビボで、例えば肝臓にカーゴを送達するのに有効である。さらに、約５．３～約６．４の範囲のｐＫａを有する脂質は、インビボで、例えば腫瘍への送達に有効であることが見出されている。例えば、ＷＯ２０１４／１３６０８６を参照のこと。

【０６１７】

Ｂ．追加の脂質

本開示の脂質組成物における使用に好適な「中性脂質」としては、例えば、様々な中性脂質、非荷電脂質または双性イオン脂質が挙げられる。本開示における使用に好適な中性リン脂質の例は、５－ヘプタデシルベンゼン－１，３－ジオール（レゾルシノール）、ジパルミトイルホスファチジルコリン（ＤＰＰＣ）、ジステアロイルホスファチジルコリン（ＤＳＰＣ）、ポスホコリン（ｐｏｈｓｐｈｏｃｈｏｌｉｎｅ）（ＤＯＰＣ）、ジミリストイルホスファチジルコリン（ＤＭＰＣ）、ホスファチジルコリン（ＰＬＰＣ）、１，２－ジステアロイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン（ＤＡＰＣ）、ホスファチジルエタノールアミン（ＰＥ）、卵ホスファチジルコリン（ＥＰＣ）、ジラウリロイルホスファチジルコリン（ＤＬＰＣ）、ジミリストイルホスファチジルコリン（ＤＭＰＣ）、１－ミリストイル－２－パルミトイルホスファチジルコリン（ＭＰＰＣ）、１－パルミトイル－２－ミリストイルホスファチジルコリン（ＰＭＰＣ）、１－パルミトイル－２－ステアロイルホスファチジルコリン（ＰＳＰＣ）、１，２－ジアラキドイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン（ＤＢＰＣ）、１－ステアロイル－２－パルミトイルホスファチジルコリン（ＳＰＰＣ）、１，２－ジエイコセノイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン（ＤＥＰＣ）、パルミトイルオレオイルホスファチジルコリン（ＰＯＰＣ）、リゾホスファチジルコリン、ジオレオイルホスファチジルエタノールアミン（ＤＯＰＥ）、ジリノレオイルホスファチジルコリンジステアロイルホスファチジルエタノールアミン（ＤＳＰＥ）、ジミリストイルホスファチジルエタノールアミン（ＤＭＰＥ）、ジパルミトイルホスファチジルエタノールアミン（ＤＰＰＥ）、パルミトイルオレオイルホスファチジルエタノールアミン（ＰＯＰＥ）、リゾホスファチジルエタノールアミン、及びそれらの組み合わせを含むが、これらに限定されない。一実施形態では、中性リン脂質は、ジステアロイルホスファチジルコリン（ＤＳＰＣ）及びジミリストイルホスファチジルエタノールアミン（ＤＭＰＥ）からなる群から選択され得る。別の実施形態では、中性リン脂質は、ジステアロ

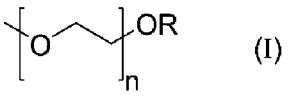
イルホスファチジルコリン（ＤＳＰＣ）であり得る。
【０６１８】
「ヘルパー脂質」には、ステロイド、ステロール、及びアルキルレゾルシノールが含まれる。本開示での使用に好適なヘルパー脂質としては、コレステロール、５－ヘプタデシルレゾルシノール、及びコレステロールヘミスクシナートが挙げられるが、これらに限定されない。一実施形態では、ヘルパー脂質は、コレステロールであり得る。一実施形態では、ヘルパー脂質は、コレステロールヘミスクシナートであり得る。
【０６１９】
「ステルス脂質」は、ナノ粒子がインビボ（例えば、血液中）で存在し得る時間の長さを変化させる脂質である。ステルス脂質は、例えば、粒子凝集を低減させ、粒径を制御することにより、製剤プロセスを補助し得る。本明細書で使用されるステルス脂質は、脂質核酸アセンブリの薬物動態特性を調節し得るか、またはエクスビボでのナノ粒子の安定性を補助し得る。本開示の脂質組成物における使用に好適なステルス脂質としては、限定されないが、脂質部分に連結した親水性頭部基を有するステルス脂質が挙げられる。本開示の脂質組成物における使用に好適なステルス脂質、及びそのような脂質の生化学に関する情報は、Ｒｏｍｂｅｒｇ ｅｔ ａｌ．，Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｒｅｓｅａｒｃｈ，Ｖｏｌ．２５，Ｎｏ．１，２００８，ｐｇ．５５－７１ ａｎｄ Ｈｏｅｋｓｔｒａ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｃｈｉｍｉｃａ ｅｔ Ｂｉｏｐｈｙｓｉｃａ Ａｃｔａ １６６０（２００４）４１－５２に見出すことができる。追加の好適なＰＥＧ脂質は、例えば、ＷＯ２００６／００７７１２に開示されている。
【０６２０】
一実施形態では、ステルス脂質の親水性頭部基は、ＰＥＧをベースにしたポリマーから選択されるポリマー部分を含む。ステルス脂質は、脂質部分を含み得る。いくつかの実施形態では、ステルス脂質は、ＰＥＧ脂質である。
【０６２１】
一実施形態では、ステルス脂質は、ＰＥＧ（ポリ（エチレンオキシド）と呼ばれることもある）、ポリ（オキサゾリン）、ポリ（ビニルアルコール）、ポリ（グリセロール）、ポリ（Ｎ－ビニルピロリドン）、ポリアミノ酸、及びポリ［Ｎ－（２－ヒドロキシプロピル）メタクリルアミド］をベースにしたポリマーから選択されるポリマー部分を含む。
【０６２２】
一実施形態では、ＰＥＧ脂質は、ＰＥＧ（ポリ（エチレンオキシド）と呼ばれることもある）をベースにしたポリマー部分を含む。
【０６２３】
ＰＥＧ脂質は、脂質部分をさらに含む。いくつかの実施形態では、脂質部分は、独立して約Ｃ４～約Ｃ４０の飽和または不飽和の炭素原子を含むアルキル鎖長を有するジアルキルグリセロールまたはジアルキルグリカミド基を含むものを含むジアシルグリセロールまたはジアシルグリカミドから由来してもよく、ここで、鎖は、例えばアミドまたはエステルなどの１つ以上の官能基を含んでもよい。いくつかの実施形態では、アルキル鎖長は、約Ｃ１０～Ｃ２０を含む。ジアルキルグリセロールまたはジアルキルグリカミド基は、１つ以上の置換アルキル基をさらに含み得る。鎖長は、対称または非対称であり得る。
【０６２４】
特に指示されない限り、「ＰＥＧ」という用語は、本明細書で使用される場合、任意のポリエチレングリコールまたは他のポリアルキレンエーテルポリマーを意味する。一実施形態では、ＰＥＧは、任意選択で置換されたエチレングリコールまたはエチレンオキシドの直鎖または分岐鎖のポリマーである。一実施形態では、ＰＥＧは、置換されていない。一実施形態では、ＰＥＧは、例えば、１つ以上のアルキル、アルコキシ、アシル、ヒドロキシ、またはアリール基によって置換される。一実施形態では、この用語は、ＰＥＧ－ポリウレタンまたはＰＥＧ－ポリプロピレンなどのＰＥＧコポリマーを含む（例えば、Ｊ．Ｍｉｌｔｏｎ Ｈａｒｒｉｓ，Ｐｏｌｙ（ｅｔｈｙｌｅｎｅ ｇｌｙｃｏｌ）ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ：ｂｉｏｔｅｃｈｎｉｃａｌ ａｎｄ ｂｉｏｍｅｄｉｃａｌ ａｐｐｌｉｃａ

ｔｉｏｎｓ（１９９２）を参照のこと）。別の実施形態では、この用語は、ＰＥＧコポリマーを含まない。一実施形態では、ＰＥＧは、約１３０～約５０，０００、副次的な実施形態（ｓｕｂ－ｅｍｂｏｄｉｍｅｎｔ）では、約１５０～約３０，０００、副次的な実施形態では、約１５０～約２０，０００、副次的な実施形態では、約１５０～約１５，０００、副次的な実施形態では、約１５０～約１０，０００、副次的な実施形態では、約１５０～約６，０００、副次的な実施形態では、約１５０～約５，０００、副次的な実施形態では、約１５０～約４，０００、副次的な実施形態では、約１５０～約３，０００、副次的な実施形態では、約３００～約３，０００、副次的な実施形態では、約１，０００～約３，０００、及び副次的な実施形態では、約１，５００～約２，５００の分子量を有する。

【０６２５】

いくつかの実施形態では、ＰＥＧ（例えば、ステルス脂質などの脂質部分または脂質に結合する）は、「ＰＥＧ－２Ｋ」であり、「ＰＥＧ２０００」とも称され、これは、約２，０００ダルトンの平均分子量を有する。ＰＥＧ－２Ｋは、本明細書では、以下の式（ＩＶ）によって表され、式中、ｎは、４５であり、これは、数平均重合度が約４５のサブユニットを含むことを意味する

【化１７】



(I)

。

しかしながら、例えば、数平均重合度が約２３サブユニット（ｎ＝２３）、または６８サブユニット（ｎ＝６８）を含む、当技術分野において既知の他のＰＥＧの実施形態を使用してもよい。いくつかの実施形態では、ｎは、約３０～約６０の範囲であってもよい。いくつかの実施形態では、ｎは、約３５～約５５の範囲であってもよい。いくつかの実施形態では、ｎは、約４０～約５０の範囲であってもよい。いくつかの実施形態では、ｎは、約４２～約４８の範囲であってもよい。いくつかの実施形態では、ｎは、４５であってもよい。いくつかの実施形態では、Ｒは、Ｈ、置換アルキル、及び非置換アルキルから選択されてもよい。いくつかの実施形態では、Ｒは、非置換アルキルであってもよい。いくつかの実施形態では、Ｒは、メチルであってもよい。

【０６２６】

本明細書に記載の実施形態のいずれかでは、ＰＥＧ脂質は、ＰＥＧ－ジラウロイルグリセロール、ＰＥＧ－ジミリストイルグリセロール（ＰＥＧ－ＤＭＧ）（ＮＯＦ、Ｔｏｋｙｏ，Ｊａｐａｎのカタログ番号ＧＭ－０２０）、例えば、１，２－ジミリストイル－ｒａｃ－グリセロ－３－メチルポリオキシエチレングリコール２０００（ＰＥＧ２ｋ－ＤＭＧ）、ＰＥＧ－ジパルミトイルグリセロール、ＰＥＧ－ジステアロイルグリセロール（ＰＥＧ－ＤＳＰＥ）（カタログ番号ＤＳＰＥ－０２０ＣＮ、ＮＯＦ、Ｔｏｋｙｏ，Ｊａｐａｎ）、ＰＥＧ－ジラウリルグリカミド、ＰＥＧ－ジミリスチルグリカミド、ＰＥＧ－ジパルミトイルグリカミド、及びＰＥＧ－ジステアロイルグリカミド、ＰＥＧ－コレステロール（１－［８’－（コレスト－５－エン－３［ベータ］－オキシ）カルボキサミド－３’，６’－ジオキサオクタニル］カルバモイル－［オメガ］－メチル－ポリ（エチレングリコール）、ＰＥＧ－ＤＭＢ（３，４－ジテトラデコキシルベンジル－［オメガ］－メチル－ポリ（エチレングリコール）エーテル）、１，２－ジミリストイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホエタノールアミン－Ｎ－［メトキシ（ポリエチレングリコール）－２０００］（ＰＥＧ２ｋ－ＤＭＰＥ）（Ａｖａｎｔｉ Ｐｏｌａｒ Ｌｉｐｉｄｓ、Ａｌａｂａｓｔｅｒ，Ａｌａｂａｍａ，ＵＳＡのカタログ番号８８０１５０Ｐ）、１，２－ジステアロイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホエタノールアミン－Ｎ－［メトキシ（ポリエチレングリコール）－２０００］（ＰＥＧ２ｋ－ＤＳＰＥ）（Ａｖａｎｔｉ Ｐｏｌａｒ Ｌｉｐｉｄｓ

、Ａｌａｂａｓｔｅｒ，Ａｌａｂａｍａ，ＵＳＡのカタログ番号８８０１２０Ｃ）、１，２－ジステアロイル－ｓｎ－グリセロール、メトキシポリエチレングリコール（ＰＥＧ２ｋ－ＤＳＧ；ＧＳ－０２０、ＮＯＦ　Ｔｏｋｙｏ，Ｊａｐａｎ）、ポリ（エチレングリコール）－２０００－ジメタクリレート（ＰＥＧ２ｋ－ＤＭＡ）、及び１，２－ジステアリルオキシプロピル－３－アミン－Ｎ－［メトキシ（ポリエチレングリコール）－２０００］（ＰＥＧ２ｋ－ＤＳＡ）から選択され得る。一実施形態では、ＰＥＧ脂質は、１，２－ジミリストイル－ｒａｃ－グリセロ－３－メチルポリオキシエチレングリコール２０００であり得る。一実施形態では、ＰＥＧ脂質は、ＰＥＧ２ｋ－ＤＭＧであり得る。いくつかの実施形態では、ＰＥＧ脂質は、ＰＥＧ２ｋ－ＤＳＧであってもよい。一実施形態では、ＰＥＧ脂質は、ＰＥＧ２ｋ－ＤＳＰＥであり得る。一実施形態では、ＰＥＧ脂質は、ＰＥＧ２ｋ－ＤＭＡであり得る。一実施形態では、ＰＥＧ脂質は、ＰＥＧ２ｋ－Ｃ－ＤＭＡであり得る。一実施形態では、ＰＥＧ脂質は、ＷＯ２０１６／０１０８４０（段落［００２４０］～［００２４４］）に開示されている化合物Ｓ０２７であってもよい。一実施形態では、ＰＥＧ脂質は、ＰＥＧ２ｋ－ＤＳＡであり得る。一実施形態では、ＰＥＧ脂質は、ＰＥＧ２ｋ－Ｃ１１であり得る。いくつかの実施形態では、ＰＥＧ脂質は、ＰＥＧ２ｋ－Ｃ１４であってもよい。いくつかの実施形態では、ＰＥＧ脂質は、ＰＥＧ２ｋ－Ｃ１６であってもよい。いくつかの実施形態では、ＰＥＧ脂質は、ＰＥＧ２ｋ－Ｃ１８であってもよい。

【０６２７】

Ｃ．脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）

ＬＮＰは、（ｉ）生分解性脂質と、（ｉｉ）任意選択の中性脂質と、（ｉｉｉ）ヘルパー脂質と、（ｉｖ）ＰＥＧ脂質などのステルス脂質とを含有し得る。脂質核酸アセンブリは、生分解性脂質と、中性脂質、ヘルパー脂質、及びＰＥＧ脂質などのステルス脂質のうちの１つ以上とを含有し得る。

【０６２８】

脂質核酸アセンブリは、（ｉ）カプセル化及びエンドソーム脱出のためのアミン脂質と、（ｉｉ）安定化のための中性脂質と、（ｉｉｉ）同じく安定化のためのヘルパー脂質と、（ｉｖ）ＰＥＧ脂質などのステルス脂質とを含有し得る。脂質核酸アセンブリは、アミン脂質と、中性脂質、同じく安定化のためのヘルパー脂質、及びＰＥＧ脂質のなどのステルス脂質のうちの１つ以上とを含有し得る。

【０６２９】

ＬＮＰは、ＲＮＡ誘導型ＤＮＡ結合剤、ＣａｓヌクレアーゼｍＲＮＡ、クラス２　ＣａｓヌクレアーゼｍＲＮＡ、Ｃａｓ９　ｍＲＮＡ、及びｇＲＮＡのうちの１つ以上を含む核酸、例えば、ＲＮＡ成分を含み得る。いくつかの実施形態では、ＬＮＰは、ＲＮＡ成分としてクラス２　ＣａｓヌクレアーゼとｇＲＮＡとを含み得る。いくつかの実施形態では、ＬＮＰは、ＲＮＡ成分と、アミン脂質と、ヘルパー脂質と、中性脂質と、ステルス脂質とを含み得る。ある特定のＬＮＰでは、ヘルパー脂質は、コレステロールである。他の組成物では、中性脂質は、ＤＳＰＣである。追加の実施形態では、ステルス脂質は、ＰＥＧ２ｋ－ＤＭＧまたはＰＥＧ２ｋ－Ｃ１１である。いくつかの実施形態では、ＬＮＰは、リピドＡまたはリピドＡの等価物と、ヘルパー脂質と、中性脂質と、ステルス脂質と、ｇＲＮＡなどのＲＮＡとを含む。いくつかの実施形態では、ＬＮＰは、リピドＡまたはリピドＡの等価物と、ヘルパー脂質と、ステルス脂質と、ｇＲＮＡなどのＲＮＡとを含む。いくつかの組成物では、アミン脂質は、リピドＡである。いくつかの組成物では、アミン脂質は、リピドＡまたはそのアセタール類似体であり、ヘルパー脂質は、コレステロールであり、中性脂質は、ＤＳＰＣであり、ステルス脂質は、ＰＥＧ２ｋ－ＤＭＧである。

【０６３０】

いくつかの実施形態では、脂質組成物は、製剤中の成分脂質のそれぞれのモル比に従って記載される。本開示の実施形態は、製剤中の成分脂質のそれぞれのモル比に従って記載される脂質組成物を提供する。一実施形態では、アミン脂質のモル％は、約３０モル％～約６０モル％であってもよい。一実施形態では、アミン脂質のモル％は、約４０モル％～

約６０モル％であってもよい。一実施形態では、アミン脂質のモル％は、約４５モル％～約６０モル％であってもよい。一実施形態では、アミン脂質のモル％は、約５０モル％～約６０モル％であってもよい。一実施形態では、アミン脂質のモル％は、約５５モル％～約６０モル％であってもよい。一実施形態では、アミン脂質のモル％は、約５０モル％～約５５モル％であってもよい。一実施形態では、アミン脂質のモル％は、約５０モル％であってもよい。一実施形態では、アミン脂質のモル％は、約５５モル％であってもよい。いくつかの実施形態では、脂質核酸アセンブリバッチのアミン脂質のモル％は、目標モル％の±３０％、±２５％、±２０％、±１５％、±１０％、±５％、または±２．５％である。いくつかの実施形態では、脂質核酸アセンブリバッチのアミン脂質のモル％は、目標モル％の±４モル％、±３モル％、±２モル％、±１．５モル％、±１モル％、±０．５モル％、または±０．２５モル％である。全てのモル％数は、ＬＮＰの脂質成分の分率として示される。いくつかの実施形態では、脂質核酸アセンブリロット間のアミン脂質のモル％の変動性は、１５％未満、１０％未満、または５％未満である。

【０６３１】

一実施形態では、中性脂質のモル％は、約５モル％～約１５モル％であってもよい。一実施形態では、中性脂質のモル％は、約７モル％～約１２モル％であってもよい。一実施形態では、中性脂質のモル％は、約９モル％であってもよい。いくつかの実施形態では、脂質核酸アセンブリバッチの中性脂質のモル％は、目標中性脂質モル％の±３０％、±２５％、±２０％、±１５％、±１０％、±５％、または±２．５％である。いくつかの実施形態では、脂質核酸アセンブリのロット間の変動性は、１５％未満、１０％未満、または５％未満である。

【０６３２】

一実施形態では、ヘルパー脂質のモル％は、約２０モル％～約６０モル％であってもよい。一実施形態では、ヘルパー脂質のモル％は、約２５モル％～約５５モル％であってもよい。一実施形態では、ヘルパー脂質のモル％は、約２５モル％～約５０モル％であってもよい。一実施形態では、ヘルパー脂質のモル％は、約２５モル％～約４０モル％であってもよい。一実施形態では、ヘルパー脂質のモル％は、約３０モル％～約５０モル％であってもよい。一実施形態では、ヘルパー脂質のモル％は、約３０モル％～約４０モル％であってもよい。一実施形態では、ヘルパー脂質のモル％は、脂質成分が１００モル％となるように、アミン脂質、中性脂質、及びＰＥＧ脂質濃度に基づいて調整される。いくつかの実施形態では、脂質核酸アセンブリバッチのヘルパーのモル％は、目標モル％の±３０％、±２５％、±２０％、±１５％、±１０％、±５％、または±２．５％である。いくつかの実施形態では、脂質核酸アセンブリのロット間の変動性は、１５％未満、１０％未満、または５％未満である。

【０６３３】

一実施形態では、ＰＥＧ脂質のモル％は、約１モル％～約１０モル％であってもよい。一実施形態では、ＰＥＧ脂質のモル％は、約２モル％～約１０モル％であってもよい。一実施形態では、ＰＥＧ脂質のモル％は、約１モル％～約３モル％であってもよい。一実施形態では、ＰＥＧ脂質のモル％は、約２モル％～約４モル％であってもよい。一実施形態では、ＰＥＧ脂質のモル％は、約１．５モル％～約２モル％であってもよい。一実施形態では、ＰＥＧ脂質のモル％は、約２．５モル％～約４モル％であってもよい。一実施形態では、ＰＥＧ脂質のモル％は、約３モル％であってもよい。一実施形態では、ＰＥＧ脂質のモル％は、約２．５モル％であってもよい。一実施形態では、ＰＥＧ脂質のモル％は、約２モル％であってもよい。一実施形態では、ＰＥＧ脂質のモル％は、約１．５モル％であってもよい。いくつかの実施形態では、脂質核酸アセンブリバッチのＰＥＧ脂質のモル％は、目標ＰＥＧ脂質モル％の±３０％、±２５％、±２０％、±１５％、±１０％、±５％、または±２．５％である。いくつかの実施形態では、ＬＮＰ、例えばＬＮＰ組成物のロット間の変動性は、１５％未満、１０％未満、または５％未満である。

【０６３４】

本開示の実施形態は、製剤中の成分脂質のそれぞれのモル比に従って記載されるＬＮＰ

組成物、例えば、イオン化脂質（例えば、リピドＡまたはその類似体のうちの１つ）と、ヘルパー脂質と、ヘルパー脂質と、ＰＥＧ脂質とを含むＬＮＰ組成物を提供する。ある特定の実施形態では、イオン化脂質の量は、約２５モル％～約４５モル％であり、中性脂質の量は、約１０モル％～約３０モル％であり、ヘルパー脂質の量は、約２５モル％～約６５モル％であり、ＰＥＧ脂質の量は、約１．５モル％～約３．５モル％である。ある特定の実施形態では、イオン化脂質の量は、脂質成分の約２９～４４モル％であり、中性脂質の量は、脂質成分の約１１～２８モル％であり、ヘルパー脂質の量は、脂質成分の約２８～５５モル％であり、ＰＥＧ脂質の量は、脂質成分の約２．３～３．５モル％である。ある特定の実施形態では、イオン化脂質の量は、脂質成分の約２９～３８モル％であり、中性脂質の量は、脂質成分の約１１～２０モル％であり、ヘルパー脂質の量は、脂質成分の約４３～５５モル％であり、ＰＥＧ脂質の量は、脂質成分の約２．３～２．７モル％である。ある特定の実施形態では、イオン化脂質の量は、脂質成分の約２５～３４モル％であり、中性脂質の量は、脂質成分の約１０～２０モル％であり、ヘルパー脂質の量は、脂質成分の約４５～６５モル％であり、ＰＥＧ脂質の量は、脂質成分の約２．５～３．５モル％である。ある特定の実施形態では、イオン化脂質は、脂質成分の約３０～４３モル％％であり、中性脂質の量は、脂質成分の約１０～１７モル％であり、ヘルパー脂質の量は、脂質成分の約４３．５～５６モル％であり、ＰＥＧ脂質の量は、脂質成分の約１．５～３モル％である。ある特定の実施形態では、イオン化脂質は、脂質成分の約３３モル％であり、中性脂質の量は、脂質成分の約１５モル％であり、ヘルパー脂質の量は、脂質成分の約４９モル％であり、ＰＥＧ脂質の量は、脂質成分の約３モル％である。ある特定の実施形態では、イオン化脂質の量は、脂質成分の約３２．９モル％であり、中性脂質の量は、脂質成分の約１５．２モル％であり、ヘルパー脂質の量は、脂質成分の約４９．２モル％であり、ＰＥＧ脂質の量は、脂質成分の約２．７モル％である。

【０６３５】

ある特定の実施形態では、イオン化脂質（例えば、リピドＡまたはその類似体のうちの１つ）の量は、約２０～５０モル％、約２５～３４モル％、約２５～３８モル％、約２５～４５モル％、約２９～３８モル％、約２９～４３モル％、約２９～３４モル％、約３０～３４モル％、約３０～３８モル％、約３０～４３モル％、約３０～４３モル％、または約３３モル％である。ある特定の実施形態では、中性脂質の量は、約１０～３０モル％、約１１～３０モル％、約１１～２０モル％、約１３～１７モル％、または約１５モル％である。ある特定の実施形態では、ヘルパー脂質の量は、約３５～５０モル％、約３５～６５モル％、約３５～５５モル％、約３８～５０モル％、約３８～５５モル％、約３８～６５モル％、約４０～５０モル％、約４０～６５モル％、約４３～６５モル％、約４３～５５モル％、または約４９モル％である。ある特定の実施形態では、ＰＥＧ脂質の量は、約１．５～３．５モル％、約２．０～２．７モル％、約２．０～３．５モル％、約２．３～３．５モル％、約２．３～２．７モル％、約２．５～３．５モル％、約２．５～２．７モル％、約２．９～３．５モル％、または約２．７モル％である。

【０６３６】

本開示の他の実施形態は、製剤中の成分脂質のそれぞれのモル比に従って記載されるＬＮＰ組成物、例えば、イオン化脂質（例えば、リピドＤまたはその類似体のうちの１つ）と、ヘルパー脂質と、ヘルパー脂質と、ＰＥＧ脂質とを含むＬＮＰ組成物を提供する。ある特定の実施形態では、イオン化脂質の量は、約２５モル％～約５０モル％であり、中性脂質の量は、約７モル％～約２５モル％であり、ヘルパー脂質の量は、約３９モル％～約６５モル％であり、ＰＥＧ脂質の量は、約０．５モル％～約１．８モル％である。ある特定の実施形態では、イオン化脂質の量は、脂質成分の約２７～４０モル％であり、中性脂質の量は、脂質成分の約１０～２０モル％であり、ヘルパー脂質の量は、脂質成分の約５０～６０モル％であり、ＰＥＧ脂質の量は、脂質成分の約０．９～１．６モル％である。ある特定の実施形態では、イオン化脂質の量は、脂質成分の約３０～４５モル％であり、中性脂質の量は、脂質成分の約１０～１５モル％であり、ヘルパー脂質の量は、脂質成分の約３９～５９モル％であり、ＰＥＧ脂質の量は、脂質成分の約１～１．５モル％である

。ある特定の実施形態では、イオン化脂質の量は、脂質成分の約３０～４５モル％であり、中性脂質の量は、脂質成分の約１０～１５モル％であり、ヘルパー脂質の量は、脂質成分の約３９～５９モル％であり、ＰＥＧ脂質の量は、脂質成分の約１～１．５モル％である。ある特定の実施形態では、イオン化脂質は、脂質成分の約３０モル％であり、中性脂質の量は、脂質成分の約１０モル％であり、ヘルパー脂質の量は、脂質成分の約５９モル％であり、ＰＥＧ脂質の量は、脂質成分の約１～１．５モル％である。ある特定の実施形態では、イオン化脂質の量は、脂質成分の約４０モル％であり、中性脂質の量は、脂質成分の約１５モル％であり、ヘルパー脂質の量は、脂質成分の約４３．５モル％であり、ＰＥＧ脂質の量は、脂質成分の約１．５モル％である。ある特定の実施形態では、イオン化脂質の量は、脂質成分の約５０モル％であり、中性脂質の量は、脂質成分の約１０モル％であり、ヘルパー脂質の量は、脂質成分の約３９モル％であり、ＰＥＧ脂質の量は、脂質成分の約１モル％である。

【０６３７】

ある特定の実施形態では、イオン化脂質（例えば、リピドＤまたはその類似体のうちの１つ）の量は、約２０～５５モル％、約２０～４５モル％、約２０～４０モル％、約２７～４０モル％、約２７～４５モル％、約２７～５５モル％、約３０～４０モル％、約３０～４５モル％、約３０～５５モル％、約３０モル％、約４０モル％、または約５０モル％である。ある特定の実施形態では、中性脂質の量は、約７～２５モル％、約１０～２５モル％、約１０～２０モル％、約１５～２０モル％、約８～１５モル％、約１０～１５モル％、約１０モル％、または約１５モル％である。ある特定の実施形態では、ヘルパー脂質の量は、約３９～６５モル％、約３９～５９モル％、約４０～６０モル％、約４０～６５モル％、約４０～５９モル％、約４３～６５モル％、約４３～６０モル％、約４３～５９モル％、または約５０～６５モル％、約５０～５９モル％、約５９モル％、または約４３．５モル％である。ある特定の実施形態では、ＰＥＧ脂質の量は、約０．５～１．８モル％、約０．８～１．６モル％、約０．８～１．５モル％、０．９～１．８モル％、約０．９～１．６モル％、約０．９～１．５モル％、１～１．８モル％、約１～１．６モル％、約１～１．５モル％、約１モル％、または約１．５モル％である。

【０６３８】

いくつかの実施形態では、カーゴには、ＲＮＡ誘導型ＤＮＡ結合剤（例えば、Ｃａｓヌクレアーゼ、クラス２　ＣａｓヌクレアーゼまたはＣａｓ９）をコードするｍＲＮＡ、またはｇＲＮＡもしくはｇＲＮＡをコードする核酸、またはｍＲＮＡとｇＲＮＡとの組み合わせが含まれる。一実施形態では、ＬＮＰは、リピドＡもしくはその等価物、またはＷＯ２０２０２１９８７６に提供されるアミン脂質、またはＷＯ２０２０／０７２６０５に提供されるリピドＤもしくはアミン脂質を含み得る。いくつかの態様では、アミン脂質は、リピドＡまたはリピドＤである、いくつかの態様では、アミン脂質は、リピドＡ等価物、例えば、リピドＡの類似体、またはＷＯ２０２０／２１９８７６に提供されるアミン脂質である。ある特定の態様では、アミン脂質は、リピドＡのアセタール類似体であり、任意選択で、ＷＯ２０２０／２１９８７６に提供されるアミン脂質である。いくつかの態様では、アミン脂質は、リピドＤ、またはＷ２０２００７２６０５に見出されるアミン脂質である。様々な実施形態では、ＬＮＰは、アミン脂質と、中性脂質と、ヘルパー脂質と、ＰＥＧ脂質とを含む。いくつかの実施形態では、ヘルパー脂質は、コレステロールである。いくつかの実施形態では、中性脂質は、ＤＳＰＣである。特定の実施形態では、ＰＥＧ脂質はＰＥＧ２ｋ－ＤＭＧである。いくつかの実施形態では、ＬＮＰは、リピドＡと、ヘルパー脂質と、中性脂質と、ＰＥＧ脂質とを含み得る。いくつかの実施形態では、ＬＮＰは、アミン脂質と、ＤＳＰＣと、コレステロールと、ＰＥＧ脂質とを含む。いくつかの実施形態では、ＬＮＰは、ＤＭＧを含むＰＥＧ脂質を含む。いくつかの実施形態では、アミン脂質は、リピドＡ、及びリピドＡのアセタール類似体を含むリピドＡの等価物、もしくはＷＯ２０２０／２１９８７６に提供されるアミン脂質、またはＷＯ２０２０／０７２６０５に提供されるリピドＤもしくはアミン脂質から選択される。追加の実施形態では、ＬＮＰは、リピドＡと、コレステロールと、ＤＳＰＣと、ＰＥＧ２ｋ－ＤＭＧとを含む。追

加の実施形態では、ＬＮＰは、リピドＤと、コレステロールと、ＤＳＰＣと、ＰＥＧ２ｋ－ＤＭＧとを含む。

【０６３９】

また、本開示の実施形態は、アミン脂質の正電荷を帯びたアミン基（Ｎ）とカプセル化される核酸の負電荷を帯びたリン酸基（Ｐ）との間のモル比に従って記載される脂質組成物を提供する。これは、式Ｎ／Ｐによって数学的に表され得る。いくつかの実施形態では、ＬＮＰは、アミン脂質、ヘルパー脂質、中性脂質、及びヘルパー脂質を含む脂質成分と核酸成分とを含んでもよく、Ｎ／Ｐ比は、約３～１０である。いくつかの実施形態では、ＬＮＰは、約４．５、５．０、５．５、６．０、または６．５のアミン脂質対ＲＮＡ／ＤＮＡホスフェート（Ｎ：Ｐ）のモル比を含む。いくつかの実施形態では、ＬＮＰは、アミン脂質、ヘルパー脂質、中性脂質、及びヘルパー脂質を含む脂質成分とＲＮＡ成分とを含んでもよく、Ｎ／Ｐ比は、約３～１０である。一実施形態では、Ｎ／Ｐ比は、約５～７であってもよい。一実施形態では、Ｎ／Ｐ比は、約４．５～８であってもよい。一実施形態では、Ｎ／Ｐ比は、約６であってもよい。一実施形態では、Ｎ／Ｐ比は、６±１であってもよい。一実施形態では、Ｎ／Ｐ比は、約６±０．５であってもよい。いくつかの実施形態では、Ｎ／Ｐ比は、ターゲットＮ／Ｐ比の±３０％、±２５％、±２０％、±１５％、±１０％、±５％、または±２．５％となる。いくつかの実施形態では、脂質核酸アセンブリのロット間の変動性は、１５％未満、１０％未満、または５％未満である。

【０６４０】

いくつかの実施形態では、脂質核酸アセンブリは、ＲＮＡ成分を含み、これは、ＣａｓヌクレアーゼをコードするｍＲＮＡなどのｍＲＮＡを含み得る。一実施形態では、ＲＮＡ成分は、Ｃａｓ９　ｍＲＮＡを含み得る。ＣａｓヌクレアーゼをコードするｍＲＮＡを含むいくつかの組成物において、脂質核酸アセンブリは、ｇＲＮＡなどのｇＲＮＡ核酸をさらに含む。いくつかの実施形態では、ＲＮＡ成分は、ＣａｓヌクレアーゼｍＲＮＡ及びｇＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＲＮＡ成分は、クラス２　ＣａｓヌクレアーゼｍＲＮＡ及びｇＲＮＡを含む。

【０６４１】

いくつかの実施形態では、ＬＮＰは、クラス２　Ｃａｓヌクレアーゼなどの ＣａｓヌクレアーゼをコードするｍＲＮＡと、アミン脂質と、ヘルパー脂質と、中性脂質と、ＰＥＧ脂質とを含んでもよい。クラス２　Ｃａｓヌクレアーゼなどの ＣａｓヌクレアーゼをコードするｍＲＮＡを含むある特定のＬＮＰにおいて、ヘルパー脂質は、コレステロールである。クラス２　Ｃａｓヌクレアーゼなどの ＣａｓヌクレアーゼをコードするｍＲＮＡを含む他の組成物において、中性脂質は、ＤＳＰＣである。クラス２　Ｃａｓヌクレアーゼなどの ＣａｓヌクレアーゼをコードするｍＲＮＡを含む追加の実施形態では、ＰＥＧ脂質は、ＰＥＧ２ｋ－ＤＭＧまたはＰＥＧ２ｋ－Ｃ１１である。クラス２　Ｃａｓヌクレアーゼなどの ＣａｓヌクレアーゼをコードするｍＲＮＡを含む特定の組成物において、アミン脂質は、リピドＡ、及びリピドＡのアセタール類似体を含むリピドＡの等価物、もしくはＷＯ２０２０／２１９８７６に提供されるアミン脂質、またはＷＯ２０２０／０７２６０５に提供されるリピドＤ及びアミン脂質から選択される。

【０６４２】

いくつかの実施形態では、ＬＮＰは、ｇＲＮＡを含んでもよい。いくつかの実施形態では、ＬＮＰは、アミン脂質と、ｇＲＮＡと、ヘルパー脂質と、中性脂質と、ＰＥＧ脂質とを含んでもよい。ｇＲＮＡを含むある特定のＬＮＰにおいて、ヘルパー脂質は、コレステロールである。ｇＲＮＡを含むいくつかの組成物において、中性脂質は、ＤＳＰＣである。ｇＲＮＡを含む追加の実施形態では、ＰＥＧ脂質は、ＰＥＧ２ｋ－ＤＭＧまたはＰＥＧ２ｋ－Ｃ１１である。いくつかの実施形態では、アミン脂質は、リピドＡ、及びリピドＡのアセタール類似体を含むリピドＡの等価物、もしくはＷＯ２０２０／２１９８７６に提供されるアミン脂質及びそれらの等価物、またはＷＯ２０２０／０７２６０５に提供されるリピドＤ及びアミン脂質ならびにそれらの等価物から選択される。

【０６４３】

一実施形態では、ＬＮＰは、ｓｇＲＮＡを含み得る。一実施形態では、ＬＮＰは、Ｃａｓ９　ｓｇＲＮＡを含み得る。一実施形態では、ＬＮＰは、Ｃｐｆ１　ｓｇＲＮＡを含み得る。ｓｇＲＮＡを含むいくつかの組成物において、脂質核酸アセンブリは、アミン脂質と、ヘルパー脂質と、中性脂質と、ＰＥＧ脂質とを含む。ｓｇＲＮＡを含むある特定の組成物において、ヘルパー脂質は、コレステロールである。ｓｇＲＮＡを含む他の組成物において、中性脂質は、ＤＳＰＣである。ｓｇＲＮＡを含む追加の実施形態では、ＰＥＧ脂質は、ＰＥＧ２ｋ－ＤＭＧまたはＰＥＧ２ｋ－Ｃ１１である。いくつかの実施形態では、アミン脂質は、リピドＡ、及びその等価物、例えば、リピドＡのアセタール類似体、もしくはＷＯ２０２０／２１９８７６に提供されるアミン脂質、またはＷＯ２０２０／０７２６０５に提供されるリピドＤ及びアミン脂質から選択される。

【０６４４】

いくつかの実施形態では、ＬＮＰは、ＣａｓヌクレアーゼをコードするｍＲＮＡと、ｇＲＮＡとを含み、ｇＲＮＡは、ｓｇＲＮＡであってもよい。一実施形態では、ＬＮＰは、アミン脂質と、ＣａｓヌクレアーゼをコードするｍＲＮＡと、ｇＲＮＡと、ヘルパー脂質と、中性脂質と、ＰＥＧ脂質とを含んでもよい。ＣａｓヌクレアーゼをコードするｍＲＮＡ及びｇＲＮＡを含むある特定の組成物において、ヘルパー脂質は、コレステロールである。ＣａｓヌクレアーゼをコードするｍＲＮＡ及びｇＲＮＡを含むいくつかの組成物において、中性脂質は、ＤＳＰＣである。ＣａｓヌクレアーゼをコードするｍＲＮＡとｇＲＮＡとを含む追加の実施形態では、ＰＥＧ脂質は、ＰＥＧ２ｋ－ＤＭＧまたはＰＥＧ２ｋ－Ｃ１１である。いくつかの実施形態では、アミン脂質は、リピドＡ、及びその等価物、例えば、リピドＡのアセタール類似体、もしくはＷＯ２０２０／２１９８７６に提供されるアミン脂質、またはＷＯ２０２０／０７２６０５に提供されるリピドＤ及びアミン脂質から選択される。

【０６４５】

いくつかの実施形態では、ＬＮＰは、クラス２　Ｃａｓ　ｍＲＮＡなどのＣａｓヌクレアーゼｍＲＮＡと少なくとも１つのｇＲＮＡとを含む。いくつかの実施形態では、ＬＮＰは、約２５：１～約１：２５ｗｔ／ｗｔのｇＲＮＡ対クラス２　ＣａｓヌクレアーゼｍＲＮＡなどのＣａｓヌクレアーゼｍＲＮＡの比を含む。いくつかの実施形態では、脂質核酸アセンブリ製剤は、約１０：１～約１：１０のｇＲＮＡ対クラス２　ＣａｓヌクレアーゼｍＲＮＡなどのＣａｓヌクレアーゼｍＲＮＡの比を含む。いくつかの実施形態では、脂質核酸アセンブリ製剤は、約８：１～約１：８のｇＲＮＡ対クラス２　ＣａｓヌクレアーゼｍＲＮＡなどのＣａｓヌクレアーゼｍＲＮＡの比を含む。本明細書で測定される場合、比は、重量による。いくつかの実施形態では、脂質核酸アセンブリ製剤は、約５：１～約１：５のｇＲＮＡ対クラス２　Ｃａｓ　ｍＲＮＡなどのＣａｓヌクレアーゼｍＲＮＡの比を含む。いくつかの実施形態では、比の範囲は、約３：１～１：３、約２：１～１：２、約５：１～１：２、約５：１～１：１、約３：１～１：２、約３：１～１：１、約３：１、約２：１～１：１である。いくつかの実施形態では、ｇＲＮＡ対ｍＲＮＡの比は、約３：１または約２：１である。いくつかの実施形態では、ｇＲＮＡ対クラス２　ＣａｓヌクレアーゼなどのＣａｓヌクレアーゼｍＲＮＡの比は、約１：１である。いくつかの実施形態では、ｇＲＮＡ対クラス２　ＣａｓヌクレアーゼなどのＣａｓヌクレアーゼｍＲＮＡの比は、約１：２である。この比は、約２５：１、１０：１、５：１、３：１、２：１、１：１、１：２、１：３、１：５、１：１０、または１：２５であってもよい。

【０６４６】

本明細書に開示されるＬＮＰは、鋳型核酸を含み得る。鋳型核酸は、クラス２　ＣａｓヌクレアーゼｍＲＮＡなどのＣａｓヌクレアーゼをコードするｍＲＮＡと合剤にされ得る。いくつかの実施形態では、鋳型核酸は、ガイドＲＮＡと合剤にされ得る。いくつかの実施形態では、鋳型核酸は、ＣａｓヌクレアーゼをコードするｍＲＮＡとガイドＲＮＡとの両方と合剤にされ得る。いくつかの実施形態では、鋳型核酸は、ＣａｓヌクレアーゼをコードするｍＲＮＡまたはガイドＲＮＡとは別に製剤化され得る。鋳型核酸は、ＬＮＰとともに、またはＬＮＰとは別に送達され得る。いくつかの実施形態では、鋳型核酸は、所望

の修復機序に応じて、一本鎖であるか、または二本鎖であってもよい。鋳型は、標的ＤＮＡ、または標的ＤＮＡに隣接する配列と相同性のある領域を有してもよい。

【０６４７】

いくつかの実施形態では、脂質核酸アセンブリは、ＲＮＡ水溶液を有機溶媒系脂質溶液、例えば、１００％エタノールと混合することによって形成される。好適な溶液または溶媒は、水、ＰＢＳ、Ｔｒｉｓ緩衝液、ＮａＣｌ、クエン酸緩衝液、エタノール、クロロホルム、ジエチルエーテル、シクロヘキサン、テトラヒドロフラン、メタノール、イソプロパノールを含むか、またはそれらを含有し得る。例えば、脂質核酸アセンブリのインビボ投与のための薬学的に許容される緩衝液を使用してもよい。いくつかの実施形態では、緩衝液は、脂質核酸アセンブリを含む組成物のｐＨをｐＨ６．５以上に維持するために使用される。いくつかの実施形態では、緩衝液は、脂質核酸アセンブリを含む組成物のｐＨをｐＨ７．０以上に維持するために使用される。いくつかの実施形態では、組成物は、約７．２～約７．７の範囲のｐＨを有する。追加の実施形態では、本組成物は、約７．３～約７．７の範囲または約７．４～約７．６の範囲のｐＨを有する。さらなる実施形態では、本組成物は、約７．２、７．３、７．４、７．５、７．６、または７．７のｐＨを有する。組成物のｐＨは、マイクロｐＨプローブで測定されてもよい。いくつかの実施形態では、凍結保護剤が、組成物に含まれる。凍結保護剤の非限定的な例としては、スクロース、トレハロース、グリセロール、ＤＭＳＯ、及びエチレングリコールが挙げられる。例示的な組成物は、例えばスクロースなどの凍結保護剤を最大１０％含んでもよい。いくつかの実施形態では、ＬＮＰは、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０％の凍結保護剤を含んでもよい。いくつかの実施形態では、ＬＮＰは、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０％のスクロースを含んでもよい。いくつかの実施形態では、ＬＮＰは、緩衝液を含んでもよい。いくつかの実施形態では、緩衝液は、リン酸緩衝液（ＰＢＳ）、Ｔｒｉｓ緩衝液、クエン酸緩衝液、及びそれらの混合物を含んでもよい。いくつかの例示的な実施形態では、緩衝液は、ＮａＣｌを含む。いくつかの実施形態では、ＮａＣｌは、除外される。ＮａＣｌの例示的な量は、約２０ｍＭ～約４５ｍＭの範囲であってもよい。ＮａＣｌの例示的な量は、約４０ｍＭ～約５０ｍＭの範囲であってもよい。いくつかの実施形態では、ＮａＣｌの量は、約４５ｍＭである。いくつかの実施形態では、緩衝液は、Ｔｒｉｓ緩衝液である。Ｔｒｉｓの例示的な量は、約２０ｍＭ～約６０ｍＭの範囲であってもよい。Ｔｒｉｓの例示的な量は、約４０ｍＭ～約６０ｍＭの範囲であってもよい。いくつかの実施形態では、Ｔｒｉｓの量は、約５０ｍＭである。いくつかの実施形態では、緩衝液は、ＮａＣｌ及びＴｒｉｓを含む。ＬＮＰのある特定の例示的な実施形態では、Ｔｒｉｓ緩衝液中に５％のスクロースと４５ｍＭのＮａＣｌとを含有する。他の例示的な実施形態では、本組成物は、約５％ｗ／ｖの量のスクロース、約４５ｍＭのＮａＣｌ、及び約５０ｍＭのＴｒｉｓをｐＨ７．５で含有する。塩、緩衝液、及び凍結保護剤の量は、製剤全体の浸透圧が維持されるように変化させてもよい。例えば、最終浸透圧は、４５０ｍＯｓｍ／Ｌ未満に維持され得る。さらなる実施形態では、浸透圧は、３５０～２５０ｍＯｓｍ／Ｌである。ある特定の実施形態は、３００＋／－２０ｍＯｓｍ／Ｌの最終浸透圧を有する。

【０６４８】

いくつかの実施形態では、マイクロ流体混合、Ｔ字混合、または交差混合が使用される。ある特定の態様では、流速、接合部のサイズ、接合部の幾何、接合部の形状、管の直径、溶液、またはＲＮＡ及び脂質の濃度を変化させてもよい。脂質核酸アセンブリまたはＬＮＰは、例えば、透析、タンジェンシャルフロー濾過、またはクロマトグラフィーによって濃縮または精製され得る。脂質核酸アセンブリは、例えば、懸濁液、エマルション、または凍結乾燥粉末として保存され得る。いくつかの実施形態では、ＬＮＰは、２～８℃で保存され、ある特定の態様では、ＬＮＰは、室温で保存される。追加の実施形態では、ＬＮＰは、例えば、－２０℃または－８０℃で凍結保存される。他の実施形態では、ＬＮＰは、約０℃～約－８０℃の範囲の温度で保存される。凍結されたＬＮＰは、使用前に、例えば氷上で、４℃で、室温で、または２５℃で解凍され得る。凍結されたＬＮＰは、様々

な温度で、例えば氷上で、４℃で、室温で、２５℃で、または３７℃で維持され得る。
【０６４９】
いくつかの実施形態では、ＬＮＰ組成物中のＬＮＰの濃度は、約１～１０ｕｇ／ｍＬ、約２～１０ｕｇ／ｍＬ、約２．５～１０ｕｇ／ｍＬ、約１～５ｕｇ／ｍＬ、約２～５ｕｇ／ｍＬ、約２．５～５ｕｇ／ｍＬ、約０．０４ｕｇ／ｍＬ、約０．０８ｕｇ／ｍＬ、約０．１６ｕｇ／ｍＬ、約０．２５ｕｇ／ｍＬ、約０．６３ｕｇ／ｍＬ、約１．２５ｕｇ／ｍＬ、約２．５ｕｇ／ｍＬ、または約５ｕｇ／ｍＬである。
【０６５０】
いくつかの実施形態では、ＬＮＰは、ステルス脂質を含み、任意選択で、
（ｉ）ＬＮＰは、脂質成分を含み、脂質成分は、約５０～６０モル％のリピドＡもしくはリピドＤなどのアミン脂質と、約８～１０モル％の中性脂質と、約２．５～４モル％のステルス脂質（例えば、ＰＥＧ脂質）とを含み、脂質成分の残りは、ヘルパー脂質であり、ＬＮＰのＮ／Ｐ比は、約６であるか、
（ｉｉ）ＬＮＰは、約５０～６０モル％のリピドＡもしくはリピドＤなどのアミン脂質と、約２７～３９．５モル％のヘルパー脂質と、約８～１０モル％の中性脂質と、約２．５～４モル％のステルス脂質（例えば、ＰＥＧ脂質）とを含み、ＬＮＰのＮ／Ｐ比は、約５～７（例えば、約６）であるか、
（ｉｉｉ）ＬＮＰは、脂質成分を含み、脂質成分は、約５０～６０モル％のリピドＡもしくはリピドＤなどのアミン脂質と、約５～１５モル％の中性脂質と、約２．５～４モル％のステルス脂質（例えば、ＰＥＧ脂質）とを含み、脂質成分の残りは、ヘルパー脂質であり、ＬＮＰのＮ／Ｐ比は、約３～１０であるか、
（ｉｖ）ＬＮＰは、脂質成分を含み、脂質成分は、約４０～６０モル％のリピドＡもしくはリピドＤなどのアミン脂質と、約５～１５モル％の中性脂質と、約２．５～４モル％のステルス脂質（例えば、ＰＥＧ脂質）とを含み、脂質成分の残りは、ヘルパー脂質であり、ＬＮＰのＮ／Ｐ比は、約６であるか、
（ｖ）ＬＮＰは、脂質成分を含み、脂質成分は、約５０～６０モル％のリピドＡもしくはリピドＤなどのアミン脂質と、約５～１５モル％の中性脂質と、約１．５～１０モル％のステルス脂質（例えば、ＰＥＧ脂質）とを含み、脂質成分の残りは、ヘルパー脂質であり、ＬＮＰのＮ／Ｐ比は、約６であるか、
（ｖｉ）ＬＮＰは、脂質成分を含み、脂質成分は、約４０～６０モル％のリピドＡもしくはリピドＤなどのアミン脂質と、約０～１０モル％の中性脂質と、約１．５～１０モル％のステルス脂質（例えば、ＰＥＧ脂質）とを含み、脂質成分の残りは、ヘルパー脂質であり、ＬＮＰのＮ／Ｐ比は、約３～１０であるか、
（ｖｉｉ）ＬＮＰは、脂質成分を含み、脂質成分は、約４０～６０モル％のリピドＡもしくはリピドＤなどのアミン脂質と、約１モル％未満の中性脂質と、約１．５～１０モル％のステルス脂質（例えば、ＰＥＧ脂質）とを含み、脂質成分の残りは、ヘルパー脂質であり、ＬＮＰのＮ／Ｐ比は、約３～１０であるか、
（ｖｉｉｉ）ＬＮＰは、脂質成分を含み、脂質成分は、約４０～６０モル％のリピドＡもしくはリピドＤなどのアミン脂質と、約１．５～１０モル％のステルス脂質（例えば、ＰＥＧ脂質）とを含み、脂質成分の残りは、ヘルパー脂質であり、ＬＮＰ組成物のＮ／Ｐ比は、約３～１０であり、ＬＮＰは、中性リン脂質を本質的に含まないかもしくは含まないか、または
（ｉｘ）ＬＮＰは、脂質成分を含み、脂質成分は、約５０～６０モル％のリピドＡもしくはリピドＤなどのアミン脂質と、約８～１０モル％の中性脂質と、約２．５～４モル％のステルス脂質（例えば、ＰＥＧ脂質）とを含み、脂質成分の残りは、ヘルパー脂質であり、ＬＮＰのＮ／Ｐ比は、約３～７である。
【０６５１】
いくつかの実施形態では、ＬＮＰは、脂質成分を含み、脂質成分は、約５０モル％のリピドＡもしくはリピドＤなどのアミン脂質と、約９モル％のＤＳＰＣなどの中性脂質と、約３モル％のＰＥＧ脂質、例えばＰＥＧ２ｋ－ＤＭＧなどのステルス脂質とを含み、脂質

成分の残りは、コレステロールなどのヘルパー脂質であり、ＬＮＰのＮ／Ｐ比は、約６である。

【０６５２】

いくつかの実施形態では、ＬＮＰは、脂質成分を含み、脂質成分は、約５０モル％のリピドＡと、約９モル％のＤＳＰＣと、約３モル％のＰＥＧ２ｋ－ＤＭＧとを含み、脂質成分の残りは、コレステロールであり、ＬＮＰのＮ／Ｐ比は、約６である。

【０６５３】

いくつかの実施形態では、ＬＮＰは、脂質成分を含み、脂質成分は、約３５モル％のリピドＡと、約１５モル％の中性脂質と、約４７．５モル％のヘルパー脂質と、約２．５モル％のステルス脂質（例えば、ＰＥＧ脂質）とを含み、ＬＮＰ組成物のＮ／Ｐ比は、約３～７である。

【０６５４】

いくつかの実施形態では、ＬＮＰは、脂質成分を含み、脂質成分は、約３５モル％のリピドＤと、約１５モル％の中性脂質と、約４７．５モル％のヘルパー脂質と、約２．５モル％のステルス脂質（例えば、ＰＥＧ脂質）とを含み、ＬＮＰ組成物のＮ／Ｐ比は、約３～７である。

【０６５５】

いくつかの実施形態では、ＬＮＰは、脂質成分を含み、脂質成分は、約２５～４５モル％のリピドＡなどのアミン脂質と、約１０～３０モル％の中性脂質と、約２５～６５モル％のヘルパー脂質と、約１．５～３．５モル％のステルス脂質（例えば、ＰＥＧ脂質）とを含み、ＬＮＰ組成物のＮ／Ｐ比は、約３～７である。

【０６５６】

いくつかの実施形態では、ＬＮＰは、脂質成分を含み、

ａ．アミン脂質の量は、脂質成分の約２９～４４モル％であり、中性脂質の量は、脂質成分の約１１～２８モル％であり、ヘルパー脂質の量は、脂質成分の約２８～５５モル％であり、ＰＥＧ脂質の量は、脂質成分の約２．３～３．５モル％である；

ｂ．アミン脂質の量は、脂質成分の約２９～３８モル％であり、中性脂質の量は、脂質成分の約１１～２０モル％であり、ヘルパー脂質の量は、脂質成分の約４３～５５モル％であり、ＰＥＧ脂質の量は、脂質成分の約２．３～２．７モル％である；

ｃ．アミン脂質の量は、脂質成分の約２５～３４モル％であり、中性脂質の量は、脂質成分の約１０～２０モル％であり、ヘルパー脂質の量は、脂質成分の約４５～６５モル％であり、ＰＥＧ脂質の量は、脂質成分の約２．５～３．５モル％である；または

ｄ．アミン脂質の量は、脂質成分の約３０～４３モル％であり、中性脂質の量は、脂質成分の約１０～１７モル％であり、ヘルパー脂質の量は、脂質成分の約４３．５～５６モル％であり、ＰＥＧ脂質の量は、脂質成分の約１．５～３モル％である。

【０６５７】

いくつかの実施形態では、ＬＮＰは、脂質成分を含み、脂質成分は、約２５～５０モル％のリピドＤなどのアミン脂質と、約７～２５モル％の中性脂質と、約３９～６５モル％のヘルパー脂質と、約０．５～１．８モル％のステルス脂質（例えば、ＰＥＧ脂質）とを含み、ＬＮＰ組成物のＮ／Ｐ比は、約３～７である。

【０６５８】

いくつかの実施形態では、ＬＮＰは、脂質成分を含み、アミン脂質の量は、脂質成分の約３０～４５モル％、または脂質成分の約３０～４０モル％、任意選択で脂質成分の約３０モル％、４０モル％、または５０モル％である。いくつかの実施形態では、ＬＮＰは、脂質成分を含み、中性脂質の量は、脂質成分の約１０～２０モル％、または脂質成分の約１０～１５モル％、任意選択で脂質成分の約１０モル％または１５モル％である。いくつかの実施形態では、ＬＮＰは、脂質成分を含み、ヘルパー脂質の量は、脂質成分の約５０～６０モル％、脂質成分の約３９～５９モル％、または脂質成分の約４３．５～５９モル％、任意選択で脂質成分の約５９モル％、脂質成分の約４３．５モル％、または脂質成分の約３９モル％である。いくつかの実施形態では、ＬＮＰは、脂質成分を含み、ＰＥＧ脂

質の量は、脂質成分の約０．９～１．６モル％、または脂質成分の約１～１．５モル％、任意選択で脂質成分の約１モル％、または脂質成分の約１．５モル％である。

【０６５９】

いくつかの実施形態では、ＬＮＰは、脂質成分を含み、

ａ．イオン化脂質の量は、脂質成分の約２７～４０モル％であり、中性脂質の量は、脂質成分の約１０～２０モル％であり、ヘルパー脂質の量は、脂質成分の約５０～６０モル％であり、ＰＥＧ脂質の量は、脂質成分の約０．９～１．６モル％であるか、

ｂ．イオン化脂質の量は、脂質成分の約３０～４５モル％であり、中性脂質の量は、脂質成分の約１０～１５モル％であり、ヘルパー脂質の量は、脂質成分の約３９～５９モル％であり、ＰＥＧ脂質の量は、脂質成分の約１～１．５モル％であるか、

ｃ．イオン化脂質の量は、脂質成分の約３０モル％であり、中性脂質の量は、脂質成分の約１０モル％であり、ヘルパー脂質の量は、脂質成分の約５９モル％であり、ＰＥＧ脂質の量は、脂質成分の約１～１．５モル％であるか、

ｄ．イオン化脂質の量は、脂質成分の約４０モル％であり、中性脂質の量は、脂質成分の約１５モル％であり、ヘルパー脂質の量は、脂質成分の約４３．５モル％であり、ＰＥＧ脂質の量は、脂質成分の約１．５モル％であるか、または

ｅ．イオン化脂質の量は、脂質成分の約５０モル％であり、中性脂質の量は、脂質成分の約１０モル％であり、ヘルパー脂質の量は、脂質成分の約３９モル％であり、ＰＥＧ脂質の量は、脂質成分の約１モル％である。

【０６６０】

いくつかの実施形態では、ＬＮＰは、約１～２５０ｎｍ、１０～２００ｎｍ、約２０～１５０ｎｍ、約５０～１５０ｎｍ、約５０～１００ｎｍ、約５０～１２０ｎｍ、約６０～１００ｎｍ、約７５～１５０ｎｍ、約７５～１２０ｎｍ、または約７５～１００ｎｍの直径を有する。いくつかの実施形態では、ＬＮＰは、１００ｎｍ未満の直径を有する。いくつかの実施形態では、ＬＮＰ組成物は、約１０～２００ｎｍ、約２０～１５０ｎｍ、約５０～１５０ｎｍ、約５０～１００ｎｍ、約５０～１２０ｎｍ、約６０～１００ｎｍ、約７５～１５０ｎｍ、約７５～１２０ｎｍ、または約７５～１００ｎｍの平均直径を有するＬＮＰの集団を含む。いくつかの実施形態では、ＬＮＰは、１００ｎｍ未満の平均直径を有する。

【０６６１】

いくつかの実施形態では、ＬＮＰは、約４０～６０モル％のアミン脂質と、約５～１５モル％の中性脂質と、約１．５～１０モル％のＰＥＧ脂質とを含み、脂質成分の残りは、ヘルパー脂質であり、ＬＮＰ組成物のＮ／Ｐ比は、約３～１０である。いくつかの実施形態では、ＬＮＰは、約５０～６０モル％のアミン脂質と、約８～１０モル％の中性脂質と、約２．５～４モル％のＰＥＧ脂質とを含み、脂質成分の残りは、ヘルパー脂質であり、ＬＮＰ組成物のＮ／Ｐ比は、約３～８である。いくつかの実施形態では、ＬＮＰは、約５０～６０モル％のアミン脂質と、約５～１５モル％のＤＳＰＣと、約２．５～４モル％のＰＥＧ脂質とを含み、脂質成分の残りは、コレステロールであり、ＬＮＰ組成物のＮ／Ｐ比は、約３～８±０．２である。

【０６６２】

実施形態では、平均直径は、Ｚ平均直径である。ある特定の実施形態では、Ｚ平均直径は、当技術分野において既知の方法を使用して動的光散乱法（ＤＬＳ）によって測定される。例えば、平均粒径及び多分散性は、Ｍａｌｖｅｒｎ　Ｚｅｔａｓｉｚｅｒ　ＤＬＳ装置を使用して動的光散乱法（ＤＬＳ）によって測定され得る。ＬＮＰ試料をＰＢＳ緩衝液で希釈した後、ＤＬＳにより測定する。多分散指数（ｐｄｉ）とともにＺ平均直径及び数平均直径を決定することができる。Ｚ平均は、粒子のアンサンブル集合体の強度加重平均流体力学的サイズである。数平均は、粒子のアンサンブル集合体の粒子数加重平均流体力学的サイズである。Ｍａｌｖｅｒｎ　Ｚｅｔａｓｉｚｅｒ装置は、当技術分野において既知の方法を使用してＬＮＰのゼータ電位を測定するためにも使用され得る。

【０６６３】

Ｄ．ＬＮＰ内の成分の構成

いくつかの実施形態では、第１のゲノム編集ツール、第２のゲノム編集ツール、または少なくとも１つのｇＲＮＡは、少なくとも１つのＬＮＰに含有されている。いくつかの実施形態では、第１のゲノム編集ツール、第２のゲノム編集ツール、及びｇＲＮＡは、（ｉ）第２のゲノムエディターと第１のｇＲＮＡとを含む第１の脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）、（ｉｉ）第１のゲノムエディターまたは塩基エディターを含む第２のＬＮＰ、（ｉｉｉ）ウラシルグリコシラーゼ阻害剤（ＵＧＩ）を含む第３のＬＮＰ、（ｉｖ）第２のｇＲＮＡを含む第４のＬＮＰ、（ｖ）第３のｇＲＮＡを含む第５のＬＮＰ、及び（ｖｉ）第４のｇＲＮＡを含む第６のＬＮＰにまとめて含有されている。いくつかの実施形態では、第１のゲノム編集ツール、第２のゲノム編集ツール、及びｇＲＮＡは、（ｉ）第２のゲノムエディターと第１のｇＲＮＡとを含む第１の脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）、（ｉｉ）第１のゲノムエディターまたは塩基エディターを含む第２のＬＮＰ、（ｉｉｉ）ウラシルグリコシラーゼ阻害剤（ＵＧＩ）を含む第３のＬＮＰ、（ｉｖ）第２のｇＲＮＡと第３のｇＲＮＡとを含む第４のＬＮＰ、及び（ｖ）第４のｇＲＮＡを含む第５のＬＮＰにまとめて含有されている。いくつかの実施形態では、第１のゲノム編集ツール、第２のゲノム編集ツール、及びｇＲＮＡは、（ｉ）第２のゲノムエディターと第１のｇＲＮＡとを含む第１の脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）、（ｉｉ）第１のゲノムエディターまたは塩基エディターを含み、かつウラシルグリコシラーゼ阻害剤（ＵＧＩ）を含む第２のＬＮＰ、（ｉｉｉ）第２のｇＲＮＡと第３のｇＲＮＡとを含む第３のＬＮＰ、及び（ｉｖ）第４のｇＲＮＡを含む第４のＬＮＰにまとめて含有されている。いくつかの実施形態では、第１のゲノム編集ツール、第２のゲノム編集ツール、及びｇＲＮＡは、（ｉ）第２のゲノムエディターと第１のｇＲＮＡとを含む第１の脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）、（ｉｉ）第１のゲノムエディターまたは塩基エディターを含む第２のＬＮＰ、（ｉｉｉ）ウラシルグリコシラーゼ阻害剤（ＵＧＩ）を含む第３のＬＮＰ、（ｉｖ）第２のｇＲＮＡと、第３のｇＲＮＡと、第４のｇＲＮＡとを含む第４のＬＮＰにまとめて含有されている。いくつかの実施形態では、第１のゲノム編集ツール、第２のゲノム編集ツール、及びｇＲＮＡは、（ｉ）第２のゲノムエディターと第１のｇＲＮＡとを含む第１の脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）、（ｉｉ）ウラシルグリコシラーゼ阻害剤（ＵＧＩ）を含む第２のＬＮＰ、（ｉｉｉ）第１のゲノムエディターまたは塩基エディターを含み、かつ第２のｇＲＮＡを含む第３のＬＮＰ、（ｉｖ）第１のゲノムエディターまたは塩基エディターを含み、かつ第３のｇＲＮＡを含む第４のＬＮＰ、及び（ｖ）第１のゲノムエディターまたは塩基エディターを含み、かつ第４のｇＲＮＡを含む第５のＬＮＰにまとめて含有されている。いくつかの実施形態では、第１のゲノム編集ツール、第２のゲノム編集ツール、及びｇＲＮＡは、（ｉ）第２のゲノムエディターと第１のｇＲＮＡとを含む第１の脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）、（ｉｉ）ウラシルグリコシラーゼ阻害剤（ＵＧＩ）を含む第２のＬＮＰ、（ｉｉｉ）第１のゲノムエディターまたは塩基エディターを含み、かつ第２のｇＲＮＡと第３のｇＲＮＡとを含む第３のＬＮＰ、及び（ｉｖ）第１のゲノムエディターまたは塩基エディターを含み、かつ第４のｇＲＮＡを含む第４のＬＮＰにまとめて含有されている。いくつかの実施形態では、第１のゲノム編集ツール、第２のゲノム編集ツール、及びｇＲＮＡは、第１のＬＮＰから第４のＬＮＰ、第１のＬＮＰから第５のＬＮＰ、または第１のＬＮＰから第６のＬＮＰ、及び第５のｇＲＮＡを含む１つ以上の追加のＬＮＰにまとめて含有されている。いくつかの実施形態では、１つ以上の追加のＬＮＰは、第６のｇＲＮＡをさらに含む。いくつかの実施形態では、１つ以上の追加のＬＮＰは、第７のｇＲＮＡをさらに含む。いくつかの実施形態では、１つ以上の追加のＬＮＰは、第８のｇＲＮＡをさらに含む。いくつかの実施形態では、１つ以上の追加のＬＮＰは、第９のｇＲＮＡをさらに含む。い

くつかの実施形態では、１つ以上の追加のＬＮＰは、第１０のｇＲＮＡをさらに含む。
【０６６４】
いくつかの実施形態では、第２のゲノムエディターは、Ｓ．ｐｙｏｇｅｎｅｓ（Ｓｐｙ）Ｃａｓ９クリバーゼを含み、第１のゲノムエディターまたは塩基エディターは、Ｎ．ｍｅｎｉｎｇｉｔｉｄｉｓ（Ｎｍｅ）Ｃａｓ９ニッカーゼを含み、第１のｇＲＮＡは、ＴＲＡＣ遺伝子座を標的とし、第２のｇＲＮＡは、ＨＬＡ－Ａ遺伝子座を標的とし、第３のｇＲＮＡは、ＣＩＩＴＡ遺伝子座を標的とし、第４のｇＲＮＡは、ＨＬＡ－Ｂ遺伝子座を標的とし、第５のｇＲＮＡは、ＴＲＢＣ遺伝子座を標的とし、１つ以上の追加のｇＲＮＡは、各々ＴＲＡＣ遺伝子座、ＨＬＡ－Ａ遺伝子座、ＨＬＡ－Ｂ遺伝子座、ＣＩＩＴＡ遺伝子座、及びＴＲＢＣ遺伝子座とは異なる遺伝子座を標的とする。
【０６６５】
いくつかの実施形態では、第２のゲノムエディターは、Ｓ．ｐｙｏｇｅｎｅｓ（Ｓｐｙ）Ｃａｓ９クリバーゼを含み、第１のゲノムエディターまたは塩基エディターは、Ｎ．ｍｅｎｉｎｇｉｔｉｄｉｓ（Ｎｍｅ）Ｃａｓ９ニッカーゼを含み、第１のｇＲＮＡは、ＴＲＡＣ遺伝子座を標的とし、第２のｇＲＮＡは、ＨＬＡ－Ａ遺伝子座を標的とし、第３のｇＲＮＡは、ＣＩＩＴＡ遺伝子座を標的とし、第４のｇＲＮＡは、ＨＬＡ－Ｂ遺伝子座を標的とし、１つ以上の追加のｇＲＮＡは、各々ＴＲＡＣ遺伝子座、ＨＬＡ－Ａ遺伝子座、ＨＬＡ－Ｂ遺伝子座、及びＣＩＩＴＡ遺伝子座とは異なる遺伝子座を標的とする。
【０６６６】
いくつかの実施形態では、第１のｇＲＮＡは、配列番号３７４もしくは３７８の配列、または配列番号３７４もしくは３７８と少なくとも９５％、９０％、もしくは８５％同一である配列を含み、第２のｇＲＮＡは、配列番号３６６もしくは３７０の配列、または配列番号３６６もしくは３７０と少なくとも９５％、９０％、もしくは８５％同一である配列を含み、第３のｇＲＮＡは、配列番号３４５もしくは３８４の配列、または配列番号３４５もしくは３８４と少なくとも９５％、９０％、もしくは８５％同一である配列を含み、第４のｇＲＮＡは、配列番号３６３の配列、または配列番号３６３と少なくとも９５％、９０％、もしくは８５％同一である配列を含む。
【０６６７】
いくつかの実施形態では、第１のゲノム編集ツール、第２のゲノム編集ツール、及びｇＲＮＡは、各々が異なる核酸成分を含む少なくとも２、３、４、５、６、７、８、９、または１０個の異なる脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）にまとめて含有されている。いくつかの実施形態では、第１のゲノム編集ツール、第２のゲノム編集ツール、及びｇＲＮＡは、各々が異なる核酸成分を含む４、５、６、または７つの異なる脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）にまとめて含有されている。いくつかの実施形態では、第１のゲノム編集ツール、第２のゲノム編集ツール、及びｇＲＮＡは、各々が異なる核酸成分を含む４つの異なるＬＮＰにまとめて含有されている。いくつかの実施形態では、第１のゲノム編集ツール、第２のゲノム編集ツール、及びｇＲＮＡは、各々が異なる核酸成分を含む５つの異なるＬＮＰにまとめて含有されている。いくつかの実施形態では、第１のゲノム編集ツール、第２のゲノム編集ツール、及びｇＲＮＡは、各々が異なる核酸成分を含む６つの異なるＬＮＰにまとめて含有されている。いくつかの実施形態では、第１のゲノム編集ツール、第２のゲノム編集ツール、及びｇＲＮＡは、各々が異なる核酸成分を含む７つの異なるＬＮＰにまとめて含有されている。
【０６６８】
いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターまたは塩基エディターに対応している少なくとも１つのｇＲＮＡと、第２のゲノムエディターに対応している少なくとも１つのｇＲＮＡとが、合わせて少なくとも２つのｇＲＮＡを含み、異なるゲノム遺伝子座を標的とするこれらｇＲＮＡのうちの２つが同じ脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）に含有されている。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターまたは塩基エディターに対応している少なくとも１つのｇＲＮＡと、第２のゲノムエディターに対応している少なくとも１つのｇＲＮＡとが、合わせて少なくとも３つのｇＲＮＡを含み、異なるゲノム遺伝子座を標的

とするこれらｇＲＮＡのうちの３つが同じ脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）に含有されている。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターまたは塩基エディターに対応している少なくとも１つのｇＲＮＡと、第２のゲノムエディターに対応している少なくとも１つのｇＲＮＡとが、合わせて少なくとも４つのｇＲＮＡを含み、異なるゲノム遺伝子座を標的とするこれらｇＲＮＡのうちの４つが同じ脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）に含有されている。

【０６６９】

いくつかの実施形態では、他のｇＲＮＡの各々は、異なるＬＮＰに含有されている。いくつかの実施形態では、ｇＲＮＡの各々は、異なるＬＮＰに含有されている。

【０６７０】

いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターまたは塩基エディターに対応している少なくとも１つのｇＲＮＡは、異なるゲノム遺伝子座を標的とする２つ以上のｇＲＮＡを含み、第１のゲノムエディターまたは塩基エディターは、この２つ以上のｇＲＮＡのうち少なくとも１つと同じＬＮＰに含有されている。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターまたは塩基エディターと、ｇＲＮＡのうちの１つとが同じＬＮＰに含有されている。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターまたは塩基エディターと、ｇＲＮＡのうちの２つとが同じＬＮＰに含有されている。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターまたは塩基エディターと、ｇＲＮＡのうちの３つとが同じＬＮＰに含有されている。いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターまたは塩基エディターと、ｇＲＮＡのうちの４つとが同じＬＮＰに含有されている。

【０６７１】

いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターまたは塩基エディターは、第１のゲノムエディターまたは塩基エディターに対応している少なくとも１つのｇＲＮＡの各々とは異なるＬＮＰに含有されている。

【０６７２】

いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターまたは塩基エディターに対応している少なくとも１つのｇＲＮＡは、異なるゲノム遺伝子座を標的とする２つ以上のｇＲＮＡを含み、これら２つ以上のｇＲＮＡの各々は、異なるＬＮＰに含有されている。

【０６７３】

いくつかの実施形態では、第１のゲノムエディターまたは塩基エディターに対応しているｇＲＮＡのうちの１つを含むＬＮＰの各々は、第１のゲノムエディターまたは塩基エディターをさらに含む。

【０６７４】

いくつかの実施形態では、第２のゲノムエディター、及び第２のゲノムエディターに対応している少なくとも１つのｇＲＮＡは、同じＬＮＰに含有されている。いくつかの実施形態では、第２のゲノムエディターは、ｇＲＮＡのうちの１つと同じＬＮＰに含有されている。

【０６７５】

いくつかの実施形態では、第１のゲノム編集ツールは、ウラシルグリコシラーゼ阻害剤（ＵＧＩ）を含み、ＵＧＩは、ｇＲＮＡの各々とは異なるＬＮＰに含有されている。

【０６７６】

いくつかの実施形態では、ＬＮＰは、異なるＬＮＰの第１の群と、異なるＬＮＰの第２の群と、任意選択で異なるＬＮＰの第３の群とを含む。いくつかの実施形態では、異なるＬＮＰの第１の群は、２、３、４、または５個のＬＮＰを含み、異なるＬＮＰの第２の群は、２、３、４、または５個のＬＮＰを含み、異なるＬＮＰの第３の群は、存在する場合、２、３、４、または５個のＬＮＰを含む。いくつかの実施形態では、異なるＬＮＰの第１の群は、３または４つのＬＮＰを含み、異なるＬＮＰの第２の群は、３または４つのＬＮＰを含む。いくつかの実施形態では、異なるＬＮＰの第１の群、異なるＬＮＰの第２の群、及び存在する場合、異なるＬＮＰの第３の群は、逐次的に細胞に送達される。いくつかの実施形態では、異なるＬＮＰの第１の群が細胞に送達された１、２、または３日後に異なるＬＮＰの第２の群が細胞に送達され、異なるＬＮＰの第２の群が細胞に送達された

１、２、または３日後に、存在する場合は異なるＬＮＰの第３の群が細胞に送達される。
【０６７７】
いくつかの実施形態では、第１のゲノム編集ツール、第２のゲノム編集ツール、及びｇＲＮＡは、（ａ）（ｉ）ウラシルグリコシラーゼ阻害剤（ＵＧＩ）を含む第１の脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）、（ｉｉ）第１のゲノムエディターまたは塩基エディターを含み、かつ第２のｇＲＮＡを含む第２のＬＮＰ、（ｉｉｉ）第１のゲノムエディターまたは塩基エディターを含み、かつ第３のｇＲＮＡを含む第３のＬＮＰ、及び（ｉｖ）第１のゲノムエディターまたは塩基エディターを含み、かつ第４のｇＲＮＡを含む第４のＬＮＰ、ならびに（ｂ）（ｉ）ウラシルグリコシラーゼ阻害剤（ＵＧＩ）を含む第５のＬＮＰ、（ｉｉ）第２のゲノムエディターと第１のｇＲＮＡとを含む第６のＬＮＰ、（ｉｉｉ）第１のｇＲＮＡの編集部位に挿入するための外来遺伝子をコードする核酸、（ｉｖ）任意選択で、第１のゲノムエディターまたは塩基エディターを含み、かつ第５のｇＲＮＡを含む第７のＬＮＰ、（ｖ）任意選択で、第１のゲノムエディターまたは塩基エディターを含み、かつ第６のｇＲＮＡを含む第８のＬＮＰ、（ｖｉ）任意選択で、第１のゲノムエディターまたは塩基エディターを含み、かつ第７のｇＲＮＡを含む第９のＬＮＰにまとめて含有されている。
【０６７８】
Ｅ．細胞とＬＮＰとの接触
いくつかの実施形態では、ＬＮＰを、細胞に接触させる前に血清因子で前処理する。いくつかの実施形態では、ＬＮＰを、細胞に接触させる前に霊長類の血清因子で前処理する。いくつかの実施形態では、ＬＮＰを、細胞に接触させる前にヒト血清因子で前処理する。いくつかの実施形態では、ＬＮＰを、細胞に接触させる前にＡｐｏＥで前処理する。いくつかの実施形態では、ＬＮＰを、細胞に接触させる前に組換えＡｐｏＥ３またはＡｐｏＥ４で前処理する。いくつかの実施形態では、細胞を、ＬＮＰと接触させる前に血清飢餓状態にする。
【０６７９】
いくつかの実施形態では、多重方法は、血清因子及びＬＮＰを約３０秒から一晩プレインキュベートすることを含む。いくつかの実施形態では、プレインキュベーションステップは、血清因子及びＬＮＰを約１分～１時間プレインキュベートすることを含む。いくつかの実施形態では、プレインキュベーションステップは、約１～３０分間プレインキュベートすることを含む。他の実施形態では、プレインキュベーションステップは、約１～１０プレインキュベートすることを含む。
【０６８０】
いくつかの実施形態では、ＬＮＰ組成物は、逐次的に投与される。いくつかの実施形態では、ＬＮＰ組成物は、同時に投与される。いくつかの実施形態では、細胞の集団を、２～１２個のＬＮＰ組成物と接触させる。いくつかの実施形態では、細胞の集団を、２～８個のＬＮＰ組成物と接触させる。いくつかの実施形態では、細胞の集団を、２～６個のＬＮＰ組成物と接触させる。いくつかの実施形態では、細胞の集団を、３～８個のＬＮＰ組成物と接触させる。いくつかの実施形態では、細胞の集団を、３～６個のＬＮＰ組成物と接触させる。いくつかの実施形態では、細胞の集団を、４～６個のＬＮＰ組成物と接触させる。いくつかの実施形態では、細胞の集団を、６～１２個のＬＮＰ組成物と接触させる。いくつかの実施形態では、細胞の集団を、３つのＬＮＰ組成物と接触させる。いくつかの実施形態では、細胞の集団を、４つのＬＮＰ組成物と接触させる。いくつかの実施形態では、細胞の集団を、６つのＬＮＰ組成物と接触させる。いくつかの実施形態では、細胞の集団を、３つのＬＮＰ組成物と接触させる。いくつかの実施形態では、細胞の集団を、ＬＮＰ組成物と同時に接触させる。いくつかの実施形態では、細胞の集団を、６つ以下のＬＮＰ組成物と同時に接触させる。いくつかの実施形態では、細胞の集団を、２つ以下のＬＮＰ組成物と同時に接触させる。
【０６８１】
いくつかの実施形態では、細胞を、逐次的な接触または編集ステップ間に凍結する。
【０６８２】

いくつかの実施形態では、ＬＮＰを、細胞に接触させる前に血清因子で前処理する。いくつかの実施形態では、ＬＮＰを、細胞に接触させる前にヒト血清で前処理する。いくつかの実施形態では、ＬＮＰを、血清代替物、例えば市販の血清代替物で前処理し、この血清代替物は、エクスビボでの使用に適切であることが好ましい。いくつかの実施形態では、ＬＮＰを、細胞に接触させる前にＡｐｏＥで前処理する。いくつかの実施形態では、ＬＮＰを、細胞に接触させる前に組換えＡｐｏＥ３またはＡｐｏＥ４で前処理する。いくつかの実施形態では、細胞を、ＬＮＰと接触させる前に血清飢餓状態にする。

【０６８３】

いくつかの実施形態では、多重方法は、血清因子及びＬＮＰを約３０秒から一晩プレインキュベートすることを含む。いくつかの実施形態では、プレインキュベーションステップは、血清因子及びＬＮＰを約１分～１時間プレインキュベートすることを含む。いくつかの実施形態では、プレインキュベーションステップは、約１～３０分間プレインキュベートすることを含む。他の実施形態では、プレインキュベーションステップは、約１～１０分間プレインキュベートすることを含む。なおさらなる実施形態は、約５分間プレインキュベートすることを含む。

【０６８４】

いくつかの実施形態では、プレインキュベートするステップを約４℃で行う。いくつかの実施形態では、プレインキュベートするステップを約２５℃で行う。いくつかの実施形態では、プレインキュベートするステップを約３７℃で行う。プレインキュベートするステップは、重炭酸ナトリウムまたはＨＥＰＥＳなどの緩衝液を含み得る。

【０６８５】

いくつかの実施形態では、ＬＮＰは、「非活性化」細胞に提供される。「非活性化」細胞は、インビトロで刺激されていない細胞を指す。いくつかの実施形態では、「非活性化」Ｔ細胞は、体内にある間に（例えば、抗原によって）インビボで刺激されている可能性があるが、当該細胞が培養においてインビトロで刺激されていない場合、当該細胞を本明細書では非活性化と称する場合がある。また、「活性化」細胞も、本明細書に開示される方法において有用であり、インビトロで刺激されている細胞を指すことができる。インビトロで細胞を活性化するための物質が本明細書で提供され、特にＴ細胞またはＢ細胞の活性化については当技術分野において既知である。

【０６８６】

いくつかの実施形態では、Ｔ細胞を、ＬＮＰと接触させる前に培養培地で培養する。いくつかの実施形態では、Ｔ細胞を、１つ以上の増殖性サイトカイン、例えば、ＩＬ－２、ＩＬ－１５、ＩＬ－７、及びＩＬ－２１のうち１以上もしくは全て、またはＣＤ３もしくはＣＤ２８を介して活性化をもたらす１つ以上の物質とともに培養する。

【０６８７】

いくつかの実施形態では、Ｔ細胞を、ＬＮＰとの接触前に活性化させるか、ＬＮＰとの接触間に活性化させるか、またはＬＮＰとの接触後に活性化させる。

【０６８８】

いくつかの実施形態では、細胞は、Ｔ細胞であり、本方法は、第１の接触ステップと第２の接触ステップとの間に活性化ステップをさらに含む。いくつかの実施形態では、非活性化Ｔ細胞を、１、２、または３個の核酸アセンブリ組成物と接触させる。いくつかの実施形態では、活性化Ｔ細胞を、１～８個のＬＮＰ、任意選択で１～４個のＬＮＰと接触させる。いくつかの実施形態では、Ｔ細胞を、少なくとも６つのＬＮＰと接触させる。いくつかの実施形態では、Ｔ細胞を、１２個以下のＬＮＰと接触させる。いくつかの実施形態では、Ｔ細胞を、２～１２個のＬＮＰと接触させる。いくつかの実施形態では、Ｔ細胞を、２～８個のＬＮＰと接触させる。いくつかの実施形態では、Ｔ細胞を、２～６個のＬＮＰと接触させる。いくつかの実施形態では、Ｔ細胞を、３～８個のＬＮＰと接触させる。いくつかの実施形態では、Ｔ細胞を、３～６個のＬＮＰと接触させる。いくつかの実施形態では、Ｔ細胞を、４～６個のＬＮＰと接触させる。いくつかの実施形態では、Ｔ細胞を、４～１２個のＬＮＰと接触させる。いくつかの実施形態では、Ｔ細胞を、４～８個のＬ

ＮＰと接触させる。いくつかの実施形態では、Ｔ細胞を、６～１２個のＬＮＰと接触させる。いくつかの実施形態では、Ｔ細胞を、３、４、５、または６個のＬＮＰと接触させる。いくつかの実施形態では、Ｔ細胞を、８つ以下のＬＮＰと同時に接触させる。いくつかの実施形態では、Ｔ細胞を、６つ以下のＬＮＰと同時に接触させる。いくつかの実施形態では、活性化Ｔ細胞を、少なくとも６つのＬＮＰと接触させる。いくつかの実施形態では、活性化Ｔ細胞を、１２個以下のＬＮＰと接触させる。いくつかの実施形態では、活性化Ｔ細胞を、２～１２個のＬＮＰと接触させる。いくつかの実施形態では、活性化Ｔ細胞を、４～１２個のＬＮＰと接触させる。いくつかの実施形態では、活性化Ｔ細胞を、４～８個のＬＮＰと接触させる。いくつかの実施形態では、活性化Ｔ細胞を、８つ以下のＬＮＰと同時に接触させる。いくつかの実施形態では、活性化Ｔ細胞を、６つ以下のＬＮＰと同時に接触させる。

【０６８９】

ＶＩＩＩ．さらなる例示的な実施形態

本発明は例示される実施形態と併せて説明されるが、それらは、本発明をそれらの実施形態に限定することを意図するものではないことが理解される。逆に、本発明は、添付の特許請求の範囲によって定義される本発明の範囲内に含まれ得る全ての代替形、修正形、及び特定の特徴の同等物を含む同等物を網羅することが意図されている。

【０６９０】

前述の全般的説明及び発明を実施するための形態の両方、ならびに以下の実施例は、例示的及び説明的なものに過ぎず、本教示を限定するものではない。本明細書で使用される節の見出しは、系統立てるためのものに過ぎず、いかなる場合も、所望の主題を限定するものと解釈すべきではない。参照により組み込まれた文献が本明細書で定義された用語と矛盾する場合、本明細書が優先する。本出願に記載される全ての範囲には、特に明記されない限り、端点が包含される。

【実施例】

【０６９１】

ＩＸ．実施例

実施例１．材料及び方法

実施例１．１．次世代シークエンシング（「ＮＧＳ」）及びオンターゲット切断効率の分析

ゲノムＤＮＡは、ＱｕｉｃｋＥｘｔｒａｃｔ（商標）ＤＮＡ　Ｅｘｔｒａｃｔｉｏｎ　Ｓｏｌｕｔｉｏｎ（Ｌｕｃｉｇｅｎ、カタログ番号ＱＥ０９０５０）を使用して、製造者のプロトコールに従って抽出した。

【０６９２】

ゲノム中の標的位置における編集効率を定量的に決定するために、ディープシークエンシングを利用して、遺伝子編集によって導入された挿入、欠失、及び置換の存在を同定した。目的の遺伝子（例えば、ＨＬＡ－Ａ）内の標的部位の周辺でＰＣＲプライマーを設計し、目的のゲノム領域を増幅した。プライマー配列の設計は、当分野で標準的であるようにして行った。

【０６９３】

製造業者（Ｉｌｌｕｍｉｎａ）のプロトコールに従って追加のＰＣＲを行い、シークエンシングのための化学反応を加えた。Ｉｌｌｕｍｉｎａ　ＭｉＳｅｑ装置でアンプリコンに配列決定を行った。品質スコアが低いリードを排除した後、リードをヒト参照ゲノム（例えば、ｈｇ３８）に対しアラインメントした。目的の標的領域と重なり合う読み取りを、アラインメントを改善するために、局所ゲノム配列に再アラインメントした。次いで、Ｃ－Ｔ変異、Ｃ－Ａ／Ｇ変異またはインデルを含む読み取りの数に対する、野生型読み取りの数を計算した。予測されるＣａｓ９切断部位を中心とする２０ｂｐ領域において、挿入及び欠失をスコア化した。インデルパーセンテージは、２０ｂｐスコア領域内に１つ以上の塩基が挿入または欠失された配列読み取りの総数を、野生型を含むシークエンシング読み取りの総数で割ったものとして定義される。Ｃ－Ｔ変異またはＣ－Ａ／Ｇ変異を、２

０ｂｐ　ｓｇＲＮＡ標的配列の１０ｂｐ上流及び１０ｂｐ下流を含む４０ｂｐ領域でスコア化した。Ｃ－Ｔ編集パーセンテージは、４０ｂｐ領域内に１つまたは複数のＣ－Ｔ変異を有するシークエンシング読み取りの総数を、野生型を含むシークエンシング読み取りの総数で割ったものとして定義される。Ｃ－Ａ／Ｇ変異のパーセンテージは、同様に計算される。

【０６９４】

実施例１．２．脂質ナノ粒子の調製。

脂質成分を様々なモル比で１００％エタノールに溶解した。ＲＮＡカーゴ（例えば、Ｃａｓ９　ｍＲＮＡ及びｓｇＲＮＡ）を２５ｍＭのクエン酸緩衝液、１００ｍＭのＮａＣｌ（ｐＨ５．０）に溶解し、およそ０．４５ｍｇ／ｍＬのＲＮＡカーゴの濃度を得た。

【０６９５】

脂質核酸アセンブリは、３－（（４，４－ビス（オクチルオキシ）ブタノイル）オキシ）－２－（（（（３－（ジエチルアミノ）プロポキシ）カルボニル）オキシ）メチル）プロピル（９Ｚ，１２Ｚ）－オクタデカ－９，１２－ジエノエート）とも呼ばれる、イオン化可能なリピドＡ（（９Ｚ，１２Ｚ）－３－（（４，４－ビス（オクチルオキシ）ブタノイル）オキシ）－２－（（（（３－（ジエチルアミノ）プロポキシ）カルボニル）オキシ）メチル）プロピルオクタデカ－９，１２－ジエノエートと、コレステロールと、ＤＳＰＣと、ＰＥＧ２ｋ－ＤＭＧとを、以下の実施例に列挙されるモル比で含んでいた。約６の脂質アミン対ＲＮＡホスフェートの（Ｎ：Ｐ）モル比、及び１：１または１：２のｇＲＮＡ対ｍＲＮＡの重量比で、脂質核酸アセンブリを製剤化した。

【０６９６】

クロスフロー技法を使用し、エタノール中の脂質を２体積のＲＮＡ溶液及び１体積の水と衝突噴流混合することによって、脂質ナノ粒子（ＬＮＰ組成物）を調製した。脂質含有エタノールを、２体積のＲＮＡ溶液との混合十字部を介して混合した。第４の水の流れを、直列のティー（ｔｅｅ）を通る交差の出口流と混合した（ＷＯ２０１６０１０８４０の図２を参照のこと）。ＬＮＰ組成物を室温（ＲＴ）で１時間保持し、さらに水で希釈した（およそ１：１ｖ／ｖ）。ＬＮＰ組成物を、フラットシートカートリッジ（Ｓａｒｔｏｒｉｕｓ、１００ｋＤ　ＭＷＣＯ）でタンジェンシャルフロー濾過を使用して濃縮し、ＰＤ－１０脱塩カラム（ＧＥ）を用い、緩衝液を５０ｍＭのＴｒｉｓ、４５ｍＭのＮａＣｌ、５％（ｗ／ｖ）のスクロース、ｐＨ７．５（ＴＳＳ）に交換した。代替的に、ＬＮＰを、任意選択で、１００ｋＤａのアミコンスピンフィルターを使用して濃縮し、ＰＤ－１０脱塩カラム（ＧＥ）を使用して緩衝液をＴＳＳに交換した。次いで、０．２μｍの無菌フィルターを用いて得られた混合物を濾過した。最終的なＬＮＰを、さらに使用するまで４℃または－８０℃で保存した。

【０６９７】

実施例１．３．ｍＲＮＡのインビトロ転写（「ＩＶＴ」）

Ｎ１－メチルシュード－Ｕを含むキャップされポリアデニル化されたｍＲＮＡは、線状化プラスミドＤＮＡ鋳型とＴ７　ＲＮＡポリメラーゼを使用したインビトロ転写によって生成された。Ｔ７プロモーター、転写のための配列、及びポリアデニル化配列を含有するプラスミドＤＮＡを、以下の条件下、ＸｂａＩと３７°Ｃで２時間インキュベートすることによって線状化した。２００ｎｇ／μＬのプラスミド、２Ｕ／μＬのＸｂａＩ（ＮＥＢ）、及び１ｘ反応緩衝液の条件で、ＸｂａＩとともに３７℃で２時間インキュベートすることによって線状化する。ＸｂａＩを、反応物を６５℃で２０分間加熱することによって不活化した。線状化されたプラスミドを酵素及び緩衝塩から精製した。修飾ｍＲＮＡを生成するためのＩＶＴ反応を、以下の条件下、３７℃で１．５～４時間インキュベートすることによって行った。５０ｎｇ／μＬの線状化プラスミド、ＧＴＰ、ＡＴＰ、ＣＴＰ、及びＮ１－メチルシュードＵＴＰ（Ｔｒｉｌｉｎｋ）の各々、２～５ｍＭ、１０～２５ｍＭのＡＲＣＡ（Ｔｒｉｌｉｎｋ）、５Ｕ／μＬのＴ７　ＲＮＡポリメラーゼ（ＮＥＢ）、１Ｕ／μＬのマウスＲＮａｓｅ阻害剤（ＮＥＢ）、０．００４Ｕ／μＬの無機Ｅ．ｃｏｌｉピロホスファターゼ（ＮＥＢ）、ならびに１ｘ反応緩衝液。ＴＵＲＢＯ　ＤＮａｓｅ（Ｔ

ｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ）を加えて最終濃度を０．０１Ｕ／μＬとし、反応物をさらに３０分間インキュベートしてＤＮＡ鋳型を除去した。ｍＲＮＡを、ＭｅｇａＣｌｅａｒ Ｔｒａｎｓｃｒｉｐｔｉｏｎ Ｃｌｅａｎ－ｕｐキット（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ）またはＲＮｅａｓｙ Ｍａｘｉキット（Ｑｉａｇｅｎ）を製造者の操作手順に従って使用して精製した。代替的に、沈降プロトコールを用いて、ｍＲＮＡを精製した（場合によっては、その後に、ＨＰＬＣベースの精製を行った）。簡単に言えば、ＤＮａｓｅ消化の後、ＬｉＣｌ沈殿、酢酸アンモニウム沈殿及び酢酸ナトリウム沈殿を使用してｍＲＮＡを精製する。ＨＰＬＣ精製ｍＲＮＡについて、ＬｉＣｌ沈殿及び再構成後、ｍＲＮＡをＲＰ－ＩＰＨＰＬＣによって精製した（例えば、Ｋａｒｉｋｏ，ｅｔ ａｌ．Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓｅａｒｃｈ，２０１１，Ｖｏｌ．３９，Ｎｏ．２１ ｅ１４２を参照のこと）。プーリングのために選択された画分を合わせ、上記のように、酢酸ナトリウム／エタノール沈殿により脱塩した。さらなる代替的な方法では、ＬｉＣｌによる沈降法でｍＲＮＡを精製してから、タンジェンシャルフロー濾過によってさらに精製した。２６０ｎｍでの吸光度を測定することによって（Ｎａｎｏｄｒｏｐ）ＲＮＡ濃度を決定し、転写産物を、Ｂｉｏａｎｌａｙｚｅｒ（Ａｇｉｌｅｎｔ）によるキャピラリー電気泳動によって分析した。

【０６９８】

配列番号３０７に従って、オープンリーディングフレームをコードするプラスミドＤＮＡからＳｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ ｐｙｏｇｅｎｅｓ（「Ｓｐｙ」）Ｃａｓ９ ｍＲＮＡを生成した（配列表の配列を参照のこと）。配列番号３０６に従って、オープンリーディングフレームをコードするプラスミドＤＮＡからＳｐ ＢＣ２２ｎ ｍＲＮＡを生成した。配列番号３０９に従って、オープンリーディングフレームをコードするプラスミドＤＮＡからＵＧＩ ｍＲＮＡを生成した。配列番号３０５に従って、オープンリーディングフレームをコードするプラスミドＤＮＡからＮｅｓｓｅｒｉａ ｍｅｎｉｎｇｉｔｉｄｉｓ（Ｎｍｅ２）Ｃａｓ９ ｍＲＮＡを生成した。配列番号３０８に従って、オープンリーディングフレームをコードするプラスミドＤＮＡからＮｍｅ２ ＢＣ２２ｎ ｍＲＮＡを生成した。ＲＮＡに関しては、Ｔは、Ｕ（上記のようなＮ１－メチルシュードウリジンであった）で置き換えられるべきであることが理解される。実施例で使用されるメッセンジャーＲＮＡは、５’キャップ及び３’ポリアデニル化領域、例えば、最大１００ｎｔを含み、配列表の配列番号１４７に記載されている。ガイドＲＮＡを、当技術分野において既知の方法によって化学合成した。

【０６９９】

実施例２．エレクトロポレーションを使用したワンポット法

ＳｐＢＣ２２ｎ（配列番号３０６）及びＵＧＩ（配列番号３０９）、またはＮｍｅ２ＢＣ２２ｎ（配列番号３０８）及びＵＧＩ（配列番号３０９）のいずれかをコードする対応するｍＲＮＡの混合物を含有する溶液を、Ｓｐｙ Ｃａｓ９（配列番号３０７）またはＮｍｅ２ Ｃａｓ９（配列番号３０５）ｍＲＮＡ含有または非含有で、Ｐ３緩衝液中で調製した。この研究で使用される各ガイドを、最初に９５℃で２分間熱変性させ、続いて室温で５分間インキュベートし、氷上で冷却した。健康なヒトドナーのアフェレーシスを商業的に入手した（Ｈｅｍａｃａｒｅ）。製造業者の指示に従って、ＥａｓｙＳｅｐヒトＴ細胞単離キット（Ｓｔｅｍｃｅｌｌ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ、カタログ１７９５１）を使用して、陰性選択によってＴ細胞を単離した。Ｔ細胞を、将来の使用のために、Ｃｒｙｏｓｔｏｒ ＣＳ１０凍結培地（Ｓｔｅｍｃｅｌｌ、カタログ０７９３０）中で凍結保存した。この研究の開始時に（０日目）、凍結保存されたＴ細胞を解凍し、ＩＬ－１５（５ｎｇ／ｍＬ）、ＩＬ－７（５ｎｇ／ｍＬ）、及びＩＬ－２（２００Ｕ／ｍＬ）を含むＣＴＳ ＯｐＴｍｉｚｅｒ ＳＦＭ（Ｇｉｂｃｏ、Ａ３７０５００１）からなる１×サイトカインＴ細胞成長培地中で一晩培養した。翌日、Ｔ細胞を、Ｔｒａｎｓａｃｔ（Ｍｉｌｔｅｎｙｉ、カタログ１３０－１１１－１６０）によって活性化した。

【０７００】

活性化の４８時間後、Ｔ細胞を採取し、遠心分離し、Ｐ３エレクトロポレーション緩衝

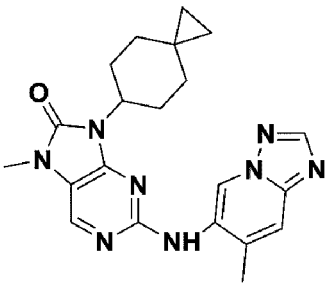
液（Ｌｏｎｚａ）中に再懸濁した。エレクトロポレーションする各ウェルについて、１×１０＾５個のＴ細胞を、表６及び７に示される試薬と混合した。示される場合、試料に、２０μＬのＰ３エレクトロポレーション緩衝液の最終容量において、Ｃａｓ９または塩基エディター（ＢＥ）をコードするｍＲＮＡ　１６０ｎｇ、ＵＧＩをコードするｍＲＮＡ　１６０ｎｇ、及び各ｓｇＲＮＡ　２ｕＭを加えた。製造者のパルスコードを使用して、この混合物をエレクトロポレーションした。エレクトロポレーションしたＴ細胞を、サイトカインを含まないＴ細胞基礎培地中で直ちに１０分間静置した後、洗浄し、ＩＬ１５（５ｎｇ／ｍＬ）、ＩＬ７（５ｎｇ／ｍＬ）、及びＩＬ２（２００Ｕ／ｍＬ）、ならびに０．５μＭの化合物１を含む１００μＬのＴ細胞基礎培地中に再懸濁した。

【０７０１】

化合物１は、ＤＮＡ依存性タンパク質キナーゼの小分子阻害剤である。この阻害剤は、９－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－７－メチル－２－（（７－メチル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）アミノ）－７，９－ジヒドロ－８Ｈ－プリン－８－オンであり、以下のようにも示される。

【０７０２】

【化１８】



ＤＮＡＰＫＩ化合物１を、以下のように調製した。

【０７０３】

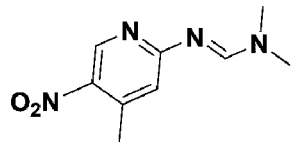
一般情報

全ての試薬及び溶媒を購入し、商業ベンダーから受け取った状態のまま使用するかまたは引用されている手順に従って合成した。全ての中間体及び最終化合物は、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用して精製した。ＮＭＲスペクトルは、ＢｒｕｋｅｒまたはＶａｒｉａｎ４００ＭＨｚ分光計で記録され、ＮＭＲデータは、ＣＤＣｌ３中で雰囲気温度にて収集された。化学シフトは、ＣＤＣｌ３（７．２６）に対する百万分率（ｐｐｍ）で報告される。１Ｈ　ＮＭＲのデータは以下として報告される：化学シフト、多重度（ｂｒ＝幅広線、ｓ＝一重線、ｄ＝二重線、ｔ＝三重線、ｑ＝四重線、ｄｄ＝二重の二重線、ｄｔ＝二重の三重線、ｍ＝多重線）、結合定数、及び積分。ＭＳデータは、エレクトロスプレーイオン化（ＥＳＩ）イオン源を用いてＷａｔｅｒｓ　ＳＱＤ２質量分析計で記録された。最終化合物の純度は、ＳＱＤ２質量分析計を備えたＷａｔｅｒｓ　Ａｃｑｕｉｔｙ　Ｈ－Ｃｌａｓｓ液体クロマトグラフィー装置をフォトダイオードアレイ（ＰＤＡ）検出器及び蒸発光散乱（ＥＬＳ）検出器とともに使用して、ＵＰＬＣ－ＭＳ－ＥＬＳにより決定された。

【０７０４】

中間体１ａ：（Ｅ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－Ｎ’－（４－メチル－５－ニトロピリジン－２－イル）ホルムイミドアミド

【化１９】

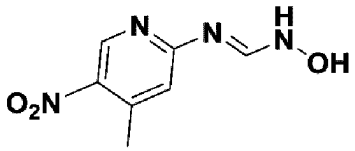


４－メチル－５－ニトロ－ピリジン－２－アミン（５ｇ、１．０当量）のトルエン溶液（０．３Ｍ）に、ＤＭＦ－ＤＭＡ（３．０当量）を加えた。混合物を１１０℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残留物を得て、カラムクロマトグラフィーにより精製して、黄色固体の生成物を得た（５９％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，（ＣＤ$_3$）$_2$ＳＯ）δ ８．８２（ｓ，１Ｈ），８．６３（ｓ，１Ｈ），６．７４（ｓ，１Ｈ），３．２１（ｍ，６Ｈ）．

【０７０５】

中間体１ｂ：（Ｅ）－Ｎ－ヒドロキシ－Ｎ’－（４－メチル－５－ニトロピリジン－２－イル）ホルムイミドアミド

【化２０】

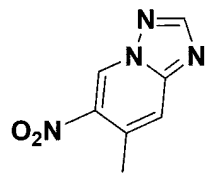


中間体１ａ（４ｇ、１．０当量）のＭｅＯＨ溶液（０．２Ｍ）に、ＮＨ$_2$ＯＨ・ＨＣｌ（２．０当量）を加えた。反応混合物を８０℃で１時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、残留物を得た。残渣を、Ｈ$_2$ＯとＥｔＯＡｃに分配し、ＥｔＯＡｃで抽出を２回行った。有機相を減圧下で濃縮して残留物を得て、カラムクロマトグラフィーにより精製して、白色固体の生成物を得た（６６％）。１Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，（ＣＤ$_3$）$_2$ＳＯ）δ １０．５２（ｄ，Ｊ＝３．８Ｈｚ，１Ｈ），１０．０８（ｄｄ，Ｊ＝９．９，３．７Ｈｚ，１Ｈ），８．８４（ｄ，Ｊ＝３．８Ｈｚ，１Ｈ），７．８５（ｄｄ，Ｊ＝９．７，３．８Ｈｚ，１Ｈ），７．０１（ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ，１Ｈ），３．３６（ｓ，３Ｈ）．

【０７０６】

中間体１ｃ：７－メチル－６－ニトロ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン

【化２１】

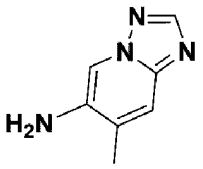


ＴＨＦ（０．４Ｍ）中の中間体１ｂ（２．５ｇ、１．０当量）の溶液に、トリフルオロ酢酸無水物（１．０当量）を０℃で添加した。混合物を２５℃で１８時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、白色固体の生成物を得た（４４％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ９．５３（ｓ，１Ｈ），８．４９（ｓ，１Ｈ），７．６９（ｓ，１Ｈ），２．７８（ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，３Ｈ）．

【０７０７】

中間体１ｄ：７－メチル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－アミン

【化２２】

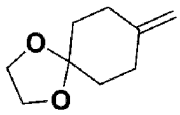


Ｐｄ／Ｃ（１０ｗ／ｗ％、０．２当量）の混合物のＥｔＯＨ溶液（０．１Ｍ）に、中間体１ｃ（１．０当量）及びギ酸アンモニウム（５．０当量）を加えた。混合物を１０５℃で２時間加熱した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、薄茶色固体の生成物を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，（ＣＤ$_{3}$）$_{2}$ＳＯ）δ ８．４１（ｓ，２Ｈ），８．０７（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，２Ｈ），７．４３（ｓ，１Ｈ），２．２２（ｓ，３Ｈ）．

【０７０８】

中間体１ｅ：８－メチレン－１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン

【化２３】

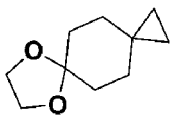


ＴＨＦ（０．６Ｍ）中のメチル（トリフェニル）ホスホニウムブロミド（１．１５当量）の溶液に、ｎ－ＢｕＬｉ（１．１当量）を－７８℃で滴下添加し、混合物を０℃で１時間撹拌した。次いで、１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン－８－オン（５０ｇ、１．０当量）を反応混合物に添加した。混合物を２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を、ＮＨ$_{4}$Ｃｌ水溶液中に０℃で注ぎ、Ｈ$_{2}$Ｏで希釈し、ＥｔＯＡｃで３回抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮して残留物を得て、カラムクロマトグラフィーにより精製して、無色油状の生成物を得た（５１％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ ４．６７（ｓ，１Ｈ），３．９６（ｓ，４Ｈ），２．８２（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，４Ｈ），１．７０（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，４Ｈ）．

【０７０９】

中間体１ｆ：７，１０－ジオキサジスピロ［２．２．４^{6}．２^{3}］ドデカン

【化２４】

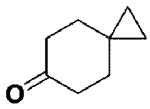


トルエン（３Ｍ）中の中間体４ａ（５ｇ、１．０当量）の溶液に、ＺｎＥｔ$_{2}$（２．５７当量）を－４０℃で滴下添加し、混合物を－４０℃で１時間撹拌した。次いで、ジヨードメタン（６．０当量）を、Ｎ$_{2}$下、－４０℃で混合物に滴下添加した。次いで、混合物をＮ$_{2}$雰囲気下、２０℃で１７時間撹拌した。反応混合物をＮＨ$_{4}$Ｃｌ水溶液に０℃で注ぎ、ＥｔＯＡｃで２回抽出した。合わせた有機相をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させて濾過し、濾液を真空濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、淡黄色油状の生成物を得た（７３％）。

【０７１０】

中間体１ｇ：スピロ［２．５］オクタン－６－オン

【化２５】

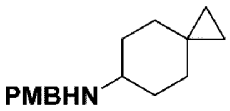


中間体４ｂ（４ｇ、１．０当量）のＴＨＦ／H_2O（１：１）溶液（１．０Ｍ）に、ＴＦＡ（３．０当量）を加えた。混合物をN_2雰囲気下、２０℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮してＴＨＦを除去し、残渣を２Ｍ　ＮａＯＨ（水溶液）でｐＨ７に調整した。混合物を水に注ぎ、ＥｔＯＡｃで３回抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させて濾過し、濾液を真空濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、淡黄色油状の生成物を得た（６８％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　２．３５（ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，４Ｈ），１．６２（ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，４Ｈ），０．４２（ｓ，４Ｈ）．

【０７１１】

中間体１ｈ：Ｎ－（４－メトキシベンジル）スピロ［２．５］オクタン－６－アミン

【化２６】

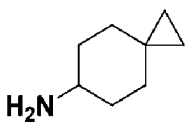


中間体４ｃ（２ｇ、１．０当量）及び（４－メトキシフェニル）メタンアミン（１．１当量）の混合物のＤＣＭ溶液（０．３Ｍ）に、ＡｃＯＨ（１．３当量）を加えた。混合物をN_2雰囲気下、２０℃で１時間撹拌した。次いで、混合物に、ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（３．３当量）を０℃で加え、混合物をN_2雰囲気下、２０℃で１７時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮してＤＣＭを除去し、得られた残渣をH_2Oで希釈し、ＥｔＯＡｃで３回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させて濾過し、濾液を減圧下で濃縮して残渣を得た。残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、灰色固体の生成物を得た（５１％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，（ＣＤ$_3$）$_2$ＳＯ）δ　７．１５－７．０７（ｍ，２Ｈ），６．７７－６．６８（ｍ，２Ｈ），３．５８（ｓ，３Ｈ），３．５４（ｓ，２Ｈ），２．３０（ｄｄｔ，Ｊ＝１０．１，７．３，３．７Ｈｚ，１Ｈ），１．６９－１．６２（ｍ，２Ｈ），１．３７（ｔｄ，Ｊ＝１２．６，３．５Ｈｚ，２Ｈ），１．１２－１．０２（ｍ，２Ｈ），０．８７－０．７８（ｍ，２Ｈ），０．１３－０．０４（ｍ，２Ｈ）．

【０７１２】

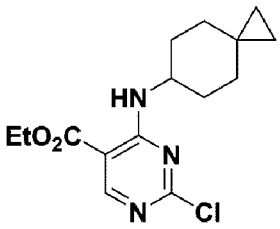
中間体１ｉ：スピロ［２．５］オクタン－６－アミン

【化２７】



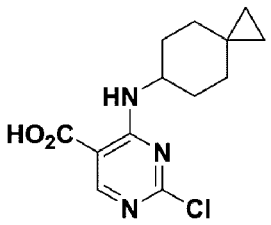
Ｐｄ／Ｃ（１０ｗ／ｗ％、１．０当量）のＭｅＯＨ懸濁液（０．２５Ｍ）に中間体４ｄ（２ｇ、１．０当量）を加え、混合物をH_2雰囲気下、８０℃、５０Ｐｓｉで２４時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して残留物を得て、これをカラムクロマトグラフィーにより精製して、白色固体の生成物を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，（ＣＤ$_3$）$_2$ＳＯ）δ　２．６１（ｔｔ，Ｊ＝１０．８，３．９Ｈｚ，１Ｈ），１．６３（ｄｄｄ，Ｊ＝９．６，５．１，２．２Ｈｚ，２Ｈ），１．４７（ｔｄ，Ｊ＝１２．８，３．５Ｈｚ，２Ｈ），１．２１－１．０６（ｍ，２Ｈ），０．８２－０．７２（ｍ，２Ｈ），０．１４－０．０５（ｍ，２Ｈ）．

【０７１３】
中間体１ｊ：２－クロロ－４－（スピロ［２．５］オクタン－６－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボン酸エチル
【化２８】



ＡＣＮ（０．５～０．６Ｍ）中の２，４－ジクロロピリミジン－５－カルボン酸エチル（２．７ｇ、１．０当量）及び中間体１ｉ（１．０当量）の混合物に、K_2CO_3（２．５当量）をN_2下で一度に添加した。混合物を２０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、白色固体の生成物を得た（５４％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，（CD_3）$_2$ＳＯ）δ ８．６４（ｓ，１Ｈ），８．４１（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），４．３３（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），４．０８（ｄ，Ｊ＝９．８Ｈｚ，１Ｈ），１．９０（ｄｄ，Ｊ＝１２．７，４．８Ｈｚ，２Ｈ），１．６４（ｔ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ，２Ｈ），１．５２（ｑ，Ｊ＝１０．７，９．１Ｈｚ，２Ｈ），１．３３（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ），１．１２（ｄ，Ｊ＝１３．０Ｈｚ，２Ｈ），０．４０－０．２１（ｍ，４Ｈ）．

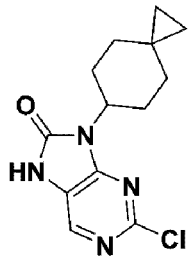
【０７１４】
中間体１ｋ：２－クロロ－４－（スピロ［２．５］オクタン－６－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボン酸
【化２９】



１：１のＴＨＦ／H_2O（０．３Ｍ）中の中間体１ｊ（２ｇ、１．０当量）の溶液に、ＬｉＯＨ（２．０当量）を添加した。混合物を２０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を２ＭのＨＣｌでｐＨ２に調整し、沈殿物を濾過によって収集し、水で洗浄し、真空下で試した。生成物を、追加で精製することなく直接次のステップに使用した（８２％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，（CD_3）$_2$ＳＯ）δ １３．５４（ｓ，１Ｈ），８．３８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），８．３５（ｓ，１Ｈ），３．８２（ｑｔ，Ｊ＝８．２，３．７Ｈｚ，１Ｈ），１．６６（ｄｑ，Ｊ＝１２．８，４．１Ｈｚ，２Ｈ），１．４７－１．３４（ｍ，２Ｈ），１．３３－１．２０（ｍ，２Ｈ），０．８６（ｄｔ，Ｊ＝１３．６，４．２Ｈｚ，２Ｈ），０．０８（ｄｄ，Ｊ＝８．３，４．８Ｈｚ，４Ｈ）．

【０７１５】
中間体１ｌ：２－クロロ－９－（スピロ［２．５］オクタン－６－イル）－７，９－ジヒドロ－８Ｈ－プリン－８－オン

【化３０】

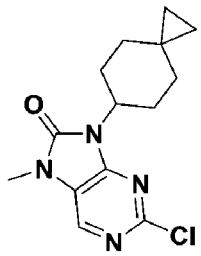


ＤＭＦ（０．３Ｍ）中の中間体１ｋ（１．５ｇ、１．０当量）及びＥｔ$_3$Ｎ（１．０当量）の混合物に、ＤＰＰＡ（１．０当量）を添加した。混合物をＮ$_2$雰囲気下、１２０℃で８時間攪拌した。反応混合物を水に注いだ。沈殿物を濾過により収集し、水で洗浄し、真空下で乾燥させて残留物を得て、これを追加で精製することなく、次のステップに直接使用した（６７％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，（ＣＤ$_3$）$_2$ＳＯ）δ １１．６８（ｓ，１Ｈ），８．１８（ｓ，１Ｈ），４．２６（ｄｄｔ，Ｊ＝１２．３，７．５，３．７Ｈｚ，１Ｈ），２．４２（ｑｄ，Ｊ＝１２．６，３．７Ｈｚ，２Ｈ），１．９５（ｔｄ，Ｊ＝１３．３，３．５Ｈｚ，２Ｈ），１．８２－１．６９（ｍ，２Ｈ），１．０８－０．９５（ｍ，２Ｈ），０．３９（ｔｄｑ，Ｊ＝１１．６，８．７，４．２，３．５Ｈｚ，４Ｈ）．

【０７１６】

中間体１ｍ：２－クロロ－７－メチル－９－（スピロ［２．５］オクタン－６－イル）－７，９－ジヒドロ－８Ｈ－プリン－８－オン

【化３１】

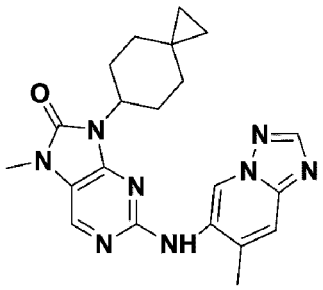


１：１のＴＨＦ／Ｈ$_2$Ｏ（０．３～０．５Ｍ）中の中間体１ｌ（１．０ｇ、１．０当量）及びＮａＯＨ（５．０当量）の混合物に、ＭｅＩ（２．０当量）を添加した。混合物をＮ$_2$雰囲気下、２０℃で１２時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残留物を得て、これをカラムクロマトグラフィーにより精製して、薄黄色固体の生成物を得た（６７％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ７．５７（ｓ，１Ｈ），４．０３（ｔｔ，Ｊ＝１２．５，３．９Ｈｚ，１Ｈ），３．０３（ｓ，３Ｈ），２．１７（ｑｄ，Ｊ＝１２．６，３．８Ｈｚ，２Ｈ），１．６０（ｔｄ，Ｊ＝１３．４，３．６Ｈｚ，２Ｈ），１．４７－１．３４（ｍ，２Ｈ），１．０７（ｓ，１Ｈ），０．６３（ｄｐ，Ｊ＝１４．０，２．５Ｈｚ，２Ｈ），－０．０５（ｓ，４Ｈ）．

【０７１７】

ＤＮＡＰＫＩ化合物４：７－メチル－２－（（７－メチル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）アミノ）－９－（スピロ［２．５］オクタン－６－イル）－７，９－ジヒドロ－８Ｈ－プリン－８－オン

【化３２】



中間体１ｍ（１．０当量）及び中間体１ｄ（１．０当量）の混合物に、ＤＭＦ（０．２～０．３Ｍ）中のＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（０．２当量）、ＸａｎｔＰｈｏｓ（０．４当量）、及びＣｓ$_2$ＣＯ$_3$（２．０当量）を脱気し、Ｎ$_2$で３回パージし、混合物をＮ$_2$雰囲気下、１３０℃で１２時間撹拌した。次いで、混合物を水に注ぎ、ＤＣＭで３回抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過し、濾液を真空濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、オフホワイト固体の生成物を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，（ＣＤ$_3$）$_2$ＳＯ）δ ９．０９（ｓ，１Ｈ），８．７３（ｓ，１Ｈ），８．４４（ｓ，１Ｈ），８．１６（ｓ，１Ｈ），７．７８（ｓ，１Ｈ），４．２１（ｔ，Ｊ＝１２．５Ｈｚ，１Ｈ），３．３６（ｓ，３Ｈ），２．４３（ｓ，３Ｈ），２．３４（ｄｔ，Ｊ＝１３．０，６．５Ｈｚ，２Ｈ），１．９３－１．７７（ｍ，２Ｈ），１．７７－１．６２（ｍ，２Ｈ），０．９１（ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，２Ｈ），０．３１（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ）．ＭＳ：４０５．５ ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］．

【０７１８】

ＡＡＶで処理した細胞を、ＳｐＣａｓ９Ｇ０１３００６切断部位（配列番号２９７）に対して設計されたホモロジーアームに挟まれたＴＣＲをコードするＡＡＶ６で、３×１０^５感染多重度（ＭＯＩ）で処理した。翌日、サイトカインを含む追加のＴ細胞基礎培地１００μＬを、Ｔ細胞に加えた。その後、エレクトロポレーションしたＴ細胞をさらに４日間培養し、実施例１に記載したＮＧＳシークエンシングのために細胞ペレットを収集した。解凍後１０日目に、フローサイトメトリーでＴ細胞の表現型を決定して、編集によって細胞表面タンパク質の消失を引き起こしたかどうかを決定した。

【表９】

表６－編集処理

処理	sgRNA	mRNA
Nme2 Cas9	G021469 TRAC	配列番号 305
Sp Cas9	G013006 TRAC	配列番号 307
Nme2 塩基エディター	G028935 TRAC G028986 TRBC G028907 HLA-A	塩基エディター 配列番号 308 UGI 配列番号 309
Sp 塩基エディター	G023520 TRAC G023524 TRBC G023523 HLA-A	塩基エディター 配列番号 306 UGI 配列番号 309

【０７１９】

フローサイトメトリー分析のために、細胞を、ＦＡＣＳ緩衝液（ＰＢＳ＋２％ ＦＢＳ＋２ｍＭ ＥＤＴＡ）中で洗浄した。操作されたＴ細胞を、ＨＬＡ－Ａ２（Ｂｉｏｌｅｇｅｎｄ、３４３３２０）、ＣＤ３（Ｂｉｏｌｅｇｅｎｄ、３００４３０）、ＣＤ４（Ｂｉｏｌｅｇｅｎｄ、３１７４３４）、ＣＤ８（Ｂｉｏｌｅｇｅｎｄ、３０１０４６）、Ｖｂ８（Ｂｉｏｌｅｇｅｎｄ、３４８１０４）及びＶｉａＫｒｏｍｅ ８０８ Ｆｉｘａｂｌｅ Ｖｉａｂｉｌｉｔｙ Ｄｙｅ（Ｂｅｃｋｍａｎ Ｃｏｕｌｔｅｒ、Ｃ３６６２８）を標的とする抗体のカクテル中でインキュベートした。その後、Ｔ細胞を洗浄し、Ｃｙｔｏｆｌｅｘ装置（Ｂｅｃｋｍａｎ Ｃｏｕｌｔｅｒ）で分析した。ＦｌｏｗＪｏソフトウェアパッケージ（ｖ．１０．６．１）を使用して、データ分析を行った。Ｔ細胞を、サイズ、生存率、ＣＤ４またはＣＤ８発現、及び表７に示されるマーカーの発現でゲートした。表７及び図１Ａ～２Ｃのフローサイトメトリーデータは、ＣＤ３＋Ｖｂ８－ではない細胞のパーセンテージとして表される、破壊された内在性ＴＲＡＣ、ＴＲＢＣ１、またはＴＲＢＣ２遺伝子座を有する全ての細胞を示す。同様に、表７及び図２Ａ～２Ｃのフローサイトメトリーデータは、ＨＬＡ－Ａ２発現を破壊した塩基編集を示す。トランスジェニックＴＣＲ（Ｖｂ８＋）を発現する細胞のパーセンテージを表７及び図３Ａ～３Ｃに示す。表８及び図４Ａ～４Ｈに示されるＮＧＳデータの結果は、互いに直交性であるＣａｓ９種を使用した場合のＴＲＡＣ、ＴＲＢＣ１、及びＴＲＢＣ２遺伝子座における編集も示す。

【表１０－１】

表７．細胞表面表現型を示すＴ細胞の平均割合

マーカー	処理	ドナー 45127		ドナー 3410		ドナー 3786	
		平均	SD	平均	SD	平均	SD
HLA-A-100-(CD3+Vb8-)	ＲＮＡなし、ＡＡＶなし	3.11	1.01	2.41	0.77	0.31	0.32
	ＡＡＶのみ	1.28	1.33	3.52	2.66	0.50	0.18
	Ｎｍｅ２　ＢＥ、ガイドなし	0.58	0.39	5.73	2.02	0.18	0.16
	Ｓｐｙ　ＢＥ、ガイドなし	0.64	0.47	1.46	1.04	0.19	0.16
	Nme2Cas9	3.32	3.22	2.55	2.51	0.35	0.31
	SpyCas9	3.28	3.75	2.43	1.16	0.37	0.31
	Nme2Cas9 + AAV	5.48	5.45	1.62	1.31	0.00	0.00
	SpyCas9 + AAV	3.94	4.05	1.26	1.64	0.28	0.49
	Nme2 BE	91.18	3.72	85.81	3.25	87.66	2.35
	Nme2 BE + Nme2Cas9	86.95	4.04	76.65	0.97	85.61	2.58
	Nme2 BE + SpyCas9	92.14	1.76	77.24	12.68	84.80	1.98
	Nme2 BE + Nme2Cas9 + AAV	96.17	0.86	89.47	3.07	91.14	2.99
	Nme2 BE + SpyCas9+ AAV	96.83	0.52	94.57	2.28	91.23	0.66
	Spy BE	96.17	0.35	93.77	2.33	96.37	0.72
	Spy BE + Nme2Cas9	96.85	0.86	89.84	3.15	91.58	3.17
	Spy BE + SpyCas9	88.39	3.19	90.08	2.81	85.05	4.59
	Spy BE + Nme2Cas9 + AAV	99.13	0.60	98.18	0.70	99.52	0.28
	Spy BE + SpyCas9 + AAV	95.90	3.57	94.33	6.33	85.08	15.10
	ＲＮＡなし、ＡＡＶなし	5.43	1.57	8.77	4.76	4.90	0.53
	ＡＡＶのみ	5.47	2.10	8.93	1.12	5.59	0.19
	Ｎｍｅ２　ＢＥ、ガイドなし	4.95	0.87	7.37	0.87	5.20	0.80
	Ｓｐｙ　ＢＥ、ガイドなし	5.06	0.68	6.30	0.28	4.60	0.71
	Nme2Cas9	95.40	0.33	38.61	4.83	93.38	1.33
	SpyCas9	95.69	1.07	96.87	1.86	95.40	1.21

【表１０－２】

マーカー	処理	ドナー45127		ドナー3410		ドナー3786	
		平均	SD	平均	SD	平均	SD
Vb8+	Nme2Cas9 + AAV	55.60	4.17	52.36	7.23	64.49	3.87
	SpyCas9 + AAV	55.21	3.59	70.55	2.78	68.82	6.50
	Nme2 BE	96.86	2.85	92.80	6.16	92.87	1.17
	Nme2 BE + Nme2Cas9	93.62	2.26	89.74	2.27	93.45	3.39
	Nme2 BE + SpyCas9	97.11	2.00	86.25	12.98	95.45	0.87
	Nme2 BE + Nme2Cas9 + AAV	96.07	1.53	97.14	0.56	97.75	1.08
	Nme2 BE + SpyCas9+ AAV	96.37	0.59	97.69	0.18	97.27	1.15
	Spy BE	97.84	1.13	97.01	1.20	96.03	0.20
	Spy BE + Nme2Cas9	98.85	0.51	97.79	0.82	93.99	1.57
	Spy BE + SpyCas9	92.26	3.62	92.97	2.36	85.78	5.33
	Spy BE + Nme2Cas9 + AAV	99.66	0.59	98.58	0.80	99.63	0.21
	Spy BE + SpyCas9 + AAV	95.39	4.32	94.63	6.43	86.04	14.58
	RNAなし、AAVなし	4.52	2.28	7.85	3.41	4.30	0.76
	AAVのみ	5.37	2.12	8.57	1.15	4.81	0.24
	Nme2 BE、ガイドなし	3.94	1.70	6.93	0.70	4.69	0.74
	Spy BE、ガイドなし	4.58	0.81	6.02	0.18	4.21	0.62
	Nme2Cas9	0.28	0.16	3.59	1.46	0.23	0.23
	SpyCas9	0.34	0.31	0.48	0.83	0.14	0.09
	Nme2Cas9 + AAV	49.49	5.74	49.23	8.00	59.70	6.46
	SpyCas9 + AAV	49.72	3.83	66.90	3.45	63.34	7.86
	Nme2 BE	0.05	0.09	0.35	0.61	0.13	0.07
	Nme2 BE + Nme2Cas9	0.60	1.05	0.26	0.46	0.12	0.15
	Nme2 BE + SpyCas9	0.22	0.19	0.90	0.90	0.05	0.04
	Nme2 BE + Nme2Cas9 + AAV	56.65	4.77	57.19	2.78	65.74	3.66
	Nme2 BE + SpyCas9+ AAV	79.48	2.27	80.11	2.56	81.06	1.35
	Spy BE	0.06	0.05	0.33	0.13	0.09	0.02

【表１０－３】

マーカー	処理	ドナー 45127		ドナー 3410		ドナー 3786	
		平均	SD	平均	SD	平均	SD
	Spy BE + Nme2Cas9	0.05	0.08	0.38	0.05	0.26	0.34
	Spy BE + SpyCas9	0.58	0.60	0.42	0.26	0.11	0.19
	Spy BE + Nme2Cas9 + AAV	93.65	1.49	82.46	4.70	93.43	4.20
	Spy BE + SpyCas9 + AAV	59.29	10.60	62.74	10.82	57.84	9.70

【表１１－１】

表８－Ｔ細胞における編集の平均割合

遺伝子座	ドナー	処理	ＣからＴ			ＣからＡ／Ｇ			インデル		
			平均	SD	n	平均	SD	n	平均	SD	n
Spy BE TRAC G023520	ドナー3410	ＲＮＡなし、ＡＡＶなし	0.22	0.21	3	0.47	0.41	3	0.14	0.13	3
		Spy BE	82.54	5.70	3	1.18	0.07	3	4.71	4.56	3
		Spy BE + Nme2Cas9	83.08	6.03	3	2.92	2.64	3	0.89	0.78	3
		Spy BE + SpyCas9	58.58	2.58	3	1.04	0.27	3	22.05	0.76	3
	ドナー3786	ＲＮＡなし、ＡＡＶなし	0.31	0.19	3	0.63	0.00	3	0.19	0.02	3
		Spy BE	91.66	0.95	3	1.11	0.08	3	1.18	0.20	3
		Spy BE + Nme2Cas9	92.07	2.22	3	1.37	0.19	3	0.94	0.15	3
		Spy BE + SpyCas9	63.28	0.72	3	1.11	0.28	3	28.98	0.27	3
	ドナー45127	ＲＮＡなし、ＡＡＶなし	17.82	17.45	3	1.00	0.29	3	0.55	0.48	3
		Spy BE	93.89	0.94	3	1.08	0.12	3	0.63	0.11	3
		Spy BE + Nme2Cas9	94.05	1.12	3	1.14	0.09	3	0.71	0.24	3
		Spy BE + SpyCas9	62.68	1.62	3	1.00	0.09	3	28.64	0.96	3
Spy BE TRBC1 G023524	ドナー3410	ＲＮＡなし、ＡＡＶなし	0.30	0.02	3	1.58	0.17	3	0.32	0.12	3
		Spy BE	41.64	16.02	3	2.78	0.72	3	37.83	26.97	3
		Spy BE + Nme2Cas9	85.43	5.60	3	4.94	0.40	3	3.36	3.54	3
		Spy BE + SpyCas9	45.07	6.66	3	2.77	0.33	3	40.63	6.14	3

【表１１－２】

遺伝子座	ドナー	処理	CからT 平均	CからT SD	CからT n	CからA／G 平均	CからA／G SD	CからA／G n	インデル 平均	インデル SD	インデル n
Spy BE TRBC2 G023524	ドナー 3786	RNAなし、AAVなし	1.31	0.93	3	1.70	0.10	3	0.53	0.07	3
		Spy BE	84.95	5.87	2	4.76	0.25	2	3.50	2.12	2
		Spy BE + Nme2Cas9	89.15	1.66	3	4.56	0.16	3	1.26	0.10	3
		Spy BE + SpyCas9	50.70	2.37	3	2.66	0.17	3	40.24	0.94	3
	ドナー 45127	RNAなし、AAVなし	0.59	0.05	3	1.58	0.28	3	0.51	0.09	3
		Spy BE	84.82	4.62	3	4.20	0.45	3	1.55	0.23	3
		Spy BE + Nme2Cas9	90.59	0.74	3	4.36	0.30	3	1.12	0.08	3
		Spy BE + SpyCas9	49.44	6.79	3	2.74	0.43	3	36.66	4.32	3
	ドナー 3410	RNAなし、AAVなし	1.82	0.56	3	2.22	0.18	3	0.33	0.02	3
		Nme2 BE	81.25	2.37	3	6.25	0.27	3	2.38	0.17	3
		Nme2 BE + Nme2Cas9	28.93	2.87	3	2.90	0.16	3	45.04	1.57	3
		Spy BE + Nme2Cas9	77.18	7.55	3	6.58	1.17	3	2.37	0.68	3
	ドナー 3786	RNAなし、AAVなし	2.58	0.26	2	2.23	0.00	2	0.39	0.05	2
		Nme2 BE	53.46	46.30	3	38.01	53.69	3	1.83	1.70	3
		Nme2 BE + Nme2Cas9	34.59	1.87	3	2.77	0.25	3	53.90	1.70	3
		Spy BE + Nme2Cas9	84.02	2.41	3	7.17	0.61	3	2.43	0.51	3
	ドナー 45127	RNAなし、AAVなし	1.89	0.86	3	2.28	0.09	3	0.29	0.10	3
		Nme2 BE	83.00	0.98	3	6.36	0.29	3	2.39	0.94	3
		Nme2 BE + Nme2Cas9	33.53	5.09	3	2.78	0.32	3	49.17	7.44	3
		Spy BE + Nme2Cas9	87.88	0.75	3	5.97	0.28	3	1.77	0.04	3
SpyCas9 TRAC G013006	ドナー 3410	RNAなし、AAVなし	0.16	0.03	3	0.73	0.06	3	0.44	0.11	3
		SpyCas9	0.01	0.01	3	0.13	0.03	3	96.11	0.27	3
		Nme2 BE + SpyCas9	6.54	0.68	3	0.45	0.13	3	83.37	9.38	3
		Spy BE + SpyCas9	66.13	1.10	3	2.77	0.23	3	23.59	0.94	3
	ドナー 3786	RNAなし、AAVなし	0.18	0.04	3	0.79	0.04	3	0.46	0.21	3
		SpyCas9	0.03	0.01	3	0.06	0.01	3	97.47	0.41	3

【表１１－３】

遺伝子座	ドナー	処理	CからT 平均	CからT SD	CからT n	CからA／G 平均	CからA／G SD	CからA／G n	インデル 平均	インデル SD	インデル n
Nme2 BE TRAC G028935	ドナー 45127	Nme2 BE + SpyCas9	5.19	0.80	3	0.30	0.03	3	91.86	0.43	3
		Spy BE + SpyCas9	64.38	1.16	3	2.78	0.18	3	27.24	0.77	3
		ＲＮＡなし、ＡＡＶなし	0.22	0.04	3	0.76	0.16	3	0.32	0.08	3
		SpyCas9	0.03	0.02	3	0.11	0.03	3	96.72	0.54	3
		Nme2 BE + SpyCas9	7.57	0.50	3	0.33	0.01	3	89.96	0.66	3
		Spy BE + SpyCas9	67.08	0.48	3	2.69	0.33	3	24.13	0.13	3
		ＲＮＡなし、ＡＡＶなし	0.24	0.00	1	1.18	0.00	1	0.13	0.00	1
	ドナー 3410	Nme2 BE	60.14	14.46	3	2.24	1.07	3	9.63	13.65	3
		Nme2 BE + Nme2Cas9	20.74	0.91	2	2.03	0.01	2	44.67	1.31	2
		Spy BE + Nme2Cas9	22.62	14.01	3	1.78	0.32	3	1.45	0.99	3
		ＲＮＡなし、ＡＡＶなし	0.30	0.05	3	1.19	0.17	3	0.15	0.02	3
	ドナー 3786	Nme2 BE	86.81	1.57	3	3.18	0.55	3	2.69	1.25	3
		Nme2 BE + Nme2Cas9	21.13	3.19	3	1.55	0.25	3	69.11	6.71	3
		Spy BE + Nme2Cas9	83.36	2.74	3	3.51	0.26	3	4.50	0.36	3
		ＲＮＡなし、ＡＡＶなし	0.34	0.04	2	1.28	0.13	2	0.10	0.01	2
	ドナー 45127	Nme2 BE	69.26	16.30	3	2.86	0.43	3	3.04	1.83	3
		Nme2 BE + Nme2Cas9	24.18	1.65	3	1.85	0.16	3	51.95	2.75	3
		Spy BE + Nme2Cas9	58.64	6.57	3	2.29	0.06	3	3.31	1.68	3
Nme2 BE TRBC1 G028986	ドナー 3410	ＲＮＡなし、ＡＡＶなし	0.67	0.02	3	2.14	0.06	3	0.19	0.02	3
		Nme2 BE	80.76	1.87	3	5.96	0.12	3	2.19	0.06	3
		Nme2 BE + Nme2Cas9	33.74	3.05	3	3.25	0.22	3	39.30	2.37	3
		Spy BE + Nme2Cas9	76.48	10.05	3	6.76	1.27	3	2.18	0.38	3
	ドナー 3786	ＲＮＡなし、ＡＡＶなし	2.08	0.88	3	2.10	0.26	3	0.29	0.15	3
		Nme2 BE	83.13	0.88	3	7.15	0.50	3	2.89	1.48	3
		Nme2 BE + Nme2Cas9	32.96	6.88	3	2.87	0.62	3	53.89	5.17	3
		Spy BE + Nme2Cas9	81.49	2.92	3	7.34	0.52	3	3.14	1.18	3

【表１１－４】

遺伝子座	ドナー	処理	CからT			CからA／G			インデル		
			平均	SD	n	平均	SD	n	平均	SD	n
Nme2 BE TRBC2 G028986	ドナー 45127	RNAなし、AAVなし	1.30	0.17	3	2.23	0.24	3	0.23	0.01	3
		Nme2 BE	77.77	10.90	3	5.68	1.10	3	1.60	0.30	3
		Nme2 BE + Nme2Cas9	32.22	0.92	3	2.76	0.30	3	49.49	1.83	3
		Spy BE + Nme2Cas9	86.16	1.21	3	5.91	0.29	3	2.21	0.14	3
	ドナー 3410	RNAなし、AAVなし	1.82	0.56	3	2.22	0.18	3	0.33	0.02	3
		Nme2 BE	81.25	2.37	3	6.25	0.27	3	2.38	0.17	3
		Nme2 BE + Nme2Cas9	28.93	2.87	3	2.90	0.16	3	45.04	1.57	3
		Spy BE + Nme2Cas9	77.18	7.55	3	6.58	1.17	3	2.37	0.68	3
	ドナー 3786	RNAなし、AAVなし	2.58	0.26	2	2.23	0.00	2	0.39	0.05	2
		Nme2 BE	53.46	46.30	3	38.01	53.69	3	1.83	1.70	3
		Nme2 BE + Nme2Cas9	34.59	1.87	3	2.77	0.25	3	53.90	1.70	3
		Spy BE + Nme2Cas9	84.02	2.41	3	7.17	0.61	3	2.43	0.51	3
	ドナー 45127	RNAなし、AAVなし	1.89	0.86	3	2.28	0.09	3	0.29	0.10	3
		Nme2 BE	83.00	0.98	3	6.36	0.29	3	2.39	0.94	3
		Nme2 BE + Nme2Cas9	33.53	5.09	3	2.78	0.32	3	49.17	7.44	3
		Spy BE + Nme2Cas9	87.88	0.75	3	5.97	0.28	3	1.77	0.04	3
Nme2Cas9 TRAC G021469	ドナー 3410	RNAなし、AAVなし	0.17	0.03	3	0.75	0.14	3	0.57	0.09	3
		Nme2 BE	0.10	0.01	3	0.63	0.23	3	41.21	1.82	3
		Nme2 BE + Nme2Cas9	0.37	0.02	3	0.73	0.07	3	13.32	0.64	3
		Spy BE + Nme2Cas9	0.10	0.02	3	0.55	0.04	3	34.91	0.39	3
	ドナー 3786	RNAなし、AAVなし	0.19	0.08	3	0.72	0.05	3	0.47	0.21	3
		Nme2 BE	0.02	0.04	3	0.04	0.04	3	98.31	2.79	3
		Nme2 BE + Nme2Cas9	0.00	0.00	3	0.00	0.00	3	33.83	57.30	3
		Spy BE + Nme2Cas9	0.05	0.02	3	0.14	0.05	3	89.85	4.22	3
	ドナー 45127	RNAなし、AAVなし	0.21	0.05	3	0.78	0.08	3	0.41	0.10	3
		Nme2 BE	0.03	0.01	3	0.08	0.01	3	95.24	0.85	3

【表１１－５】

遺伝子座	ドナー	処理	CからT			CからA／G			インデル		
			平均	SD	n	平均	SD	n	平均	SD	n
		Nme2 BE + Nme2Cas9	0.27	0.07	3	0.50	0.07	3	37.49	1.05	3
		Spy BE + Nme2Cas9	0.04	0.01	3	0.11	0.02	3	95.29	0.22	3

【０７２０】

実施例３．脂質ナノ粒子を使用したワンポット法

実施例３．１．Ｔ細胞の調製

健康なヒトドナーのアフェレーシスを商業的に入手し（Ｈｅｍａｃａｒｅ）、細胞を洗浄し、ＣｌｉｎｉＭＡＣＳ（登録商標）ＰＢＳ／ＥＤＴＡ緩衝液（Ｍｉｌｔｅｎｙｉ Ｂｉｏｔｅｃカタログ１３０－０７０－５２５）中に再懸濁し、ＭｕｌｔｉＭＡＣＳ（商標）Ｃｅｌｌ ２４ Ｓｅｐａｒａｔｏｒ Ｐｌｕｓデバイス（Ｍｉｌｔｅｎｙｉ Ｂｉｏｔｅｃ）中で処理した。Ｌｅｕｋｏｐａｋ（登録商標）ＣＤ４／ＣＤ８ ＭｉｃｒｏＢｅａｄキット、ヒト（Ｍｉｌｔｅｎｙｉ Ｂｉｏｔｅｃカタログ１３０－１２２－３５２）

を使用して、陽性選択を介してＴ細胞を単離した。Ｔ細胞を分取し、Ｃｒｙｏｓｔｏｒ（登録商標）ＣＳ１０（ＳｔｅｍＣｅｌｌ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ、カタログ０７９３０）において将来の使用のために凍結保存した。

【０７２１】

解凍時に、ＣＴＳ　ＯｐＴｍｉｚｅｒ　Ｔ細胞拡大増殖ＳＦＭ及びＴ細胞拡大増殖サプリメント（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ、カタログＡ１０４８５０１）、５％ヒトＡＢ血清（ＧｅｍｉｎｉＢｉｏ、カタログ１００－５１２）、１Ｘペニシリン－ストレプトマイシン、１Ｘ　Ｇｌｕｔａｍａｘ、１０ｍＭのＨＥＰＥＳ、２００Ｕ／ｍＬの組換えヒトインターロイキン－２（Ｐｅｐｒｏｔｅｃｈ、カタログ２００－０２）、５ｎｇ／ｍＬの組換えヒトインターロイキン７（Ｐｅｐｒｏｔｅｃｈ、カタログ２００－０７）、及び５ｎｇ／ｍＬの組換えヒトインターロイキン１５（Ｐｅｐｒｏｔｅｃｈ、カタログ２００－１５）で構成されたＴ細胞成長培地（ＴＣＧＭ）に、Ｔ細胞を１．０×１０＾６細胞／ｍＬの密度でプレーティングした。Ｔ細胞をこの培地中に２４時間静置し、その時点で、１：１００の体積比で添加されたヒト試薬であるＴ細胞ＴｒａｎｓＡｃｔ（商標）（Ｍｉｌｔｅｎｙｉ、カタログ１３０－１１１－１６０）で活性化した。Ｔ細胞をＬＮＰ処理の前に４８時間活性化させた。

【０７２２】

実施例３．２．Ｔ細胞処理及び拡大増殖

活性化の４８時間後、Ｔ細胞を採取し、５００ｇで５分間遠心分離し、Ｔ細胞プレーティング培地（ＴＣＰＭ）：４００Ｕ／ｍＬの組換えヒトインターロイキン－２（Ｐｅｐｒｏｔｅｃｈ、カタログ２００－０２）、１０ｎｇ／ｍｌの組換えヒトインターロイキン－７（Ｐｅｐｒｏｔｅｃｈ、カタログ２００－０７）、及び１０ｎｇ／ｍｌの組換えヒトインターロイキン１５（Ｐｅｐｒｏｔｅｃｈ、カタログ２００－１５）を含有するＴＣＧＭの無血清バージョン中に１×１０＾６　Ｔ細胞／ｍＬの濃度で再懸濁した。ＴＣＰＭ中のＴ細胞を、平底９６ウェルプレートにウェル当たり５×１０＾４個の細胞で播種した。

【０７２３】

ＬＮＰを、実施例１に記載されるように、リピドＡ　３５／コレステロール　４７．５／ＤＳＰＣ　１５／ＰＥＧ２ｋ－ＤＭＧ　２．５のモル比で生成した。メッセンジャーＲＮＡ配列は、実施例１に記載されるとおりである。Ｔ細胞処理の前に、ＬＮＰの異なる混合物を、Ｔ細胞処理培地（ＴＣＴＭ）：インターロイキン２、７、または１５の非存在下で２０ｕｇ／ｍＬのｒｈＡｐｏＥ３を含有するＴＣＧＭのバージョン中で調製した。各処理群における各ＬＮＰの最終濃度を表９に示す。ＬＮＰ混合物を３７℃で１５分間インキュベートし、次に、９６ウェルプレートに事前に播種した５×１０＾４個のＴ細胞に加えた。

【０７２４】

次に、化合物１、及びＴＣＲ（配列番号２９７）をコードするアデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）形態の修復鋳型をＴＣＴＭ中で希釈し、それぞれ、０．５μＭ及び３×１０＾５ゲノムコピー／細胞の最終濃度でＴ細胞に加えた。Ｔ細胞を３７℃で２４時間インキュベートし、その時点でそれらを５００ｇで５分間遠心分離し、新鮮なＴＣＧＭ中に再懸濁し、インキュベーターに戻した。処理後４日目に、Ｔ細胞を、ＴＣＧＭ中で１：４の比（ｖ／ｖ）で継代培養した。処理後７日目に、フローサイトメトリーを行い、Ｓｐ塩基エディターによって標的化された遺伝子がコードする異なる表面受容体のノックアウト効率、及びＳｐＣａｓ９またはＮｍｅ２　Ｃａｓ９によるＴＲＡＣ遺伝子座におけるＴＣＲの挿入効率を評価した。

【表１２】

表９．各処理群におけるＬＮＰ混合物の組成物。各ＬＮＰの最終濃度は、μｇ／ｍＬで示す

LNP 組成物	処理群						
	未処理	AAV のみ	SpBC22n のみ	SpCas9 のみ	Nme2 Cas9 のみ	SpBC22n +SpCas9	SpBC22n+ Nme2 Cas9
SpBC22n mRNA	-	-	0.83	-	-	0.83	0.83
UGI mRNA	-	-	0.4175	-	-	0.4175	0.4175
TRAC G023520 SpBC22n ガイド	-	-	0.15	-	-	0.15	0.15
TRBC1/2 G023524 SpBC22n ガイド	-	-	0.29	-	-	0.29	0.29
CIITA G023521 SpBC22n ガイド	-	-	0.715	-	-	0.715	0.715
HLA-A G023524 SpBC22n ガイド	-	-	2.185	-	-	2.185	2.185
SpCas9 mRNA	-	-	-	0.4175	-	0.4175	-
TRAC G013006 Spy Cas9 ガイド	-	-	-	0.83	-	0.83	-
Nme2 Cas9 mRNA	-	-	-	-	0.4175	-	0.4175
TRAC G021469 Nme2 Cas9 ガイド	-	-	-	-	0.83	-	0.83
HD1 TCR AAV	-	+	-	+	+	+	+

【０７２５】

実施例３．３．フローサイトメトリー

ＬＮＰ処理後７日目に、Ｔ細胞をＵ底９６ウェルプレートに移し、５００ｇで５分間スピンダウンした。上清を廃棄し、細胞を、Ｖｉａｋｒｏｍｅ８０８（Ｂｅｃｋｍａｎ Ｃｏｕｌｔｅｒ、カタログＣ３６６２８）（１：１００）、ＰＣ５．５抗ヒトＣＤ３（Ｂｉｏｌｅｇｅｎｄ、カタログ３００４３０）（１：１００）、ＢＶ４２１抗ヒトＣＤ４（Ｂｉｏｌｅｇｅｎｄ、カタログ３１７４３４）（１：１００）、ＢＶ７８５抗ヒトＣＤ８（Ｂｉｏｌｅｇｅｎｄ、カタログ３０１０４６）（１：１００）、ＡＰＣ／Ｆｉｒｅ７５０抗ヒトＨＬＡ－ＤＲ、ＤＰ、ＤＱ（Ｂｉｏｌｅｇｅｎｄ、カタログ３６１７１２）（１：５０）、ＢＶ５１０抗ヒトＨＬＡ－Ａ２（Ｂｉｏｌｅｇｅｎｄ、カタログ３４３３２０）（１：１００）、ＦＩＴＣ抗ヒトＨＬＡ－Ａ３（ｅＢｉｏｓｃｉｅｎｃｅ カタログ１１－５７５４－４２）（１：１００）、及びＰＥ抗ヒトＴＣＲ Ｖβ８（Ｂｉｏｌｅｇｅｎｄ、カタログ３４８１０４）（１：１００）を含有するＦＡＣＳ緩衝液中に再懸濁した。Ｔ細胞を、暗所にて４℃で３０分間染色した。細胞を１回洗浄し、ＦＡＣＳ緩衝液中に再懸濁し、Ｃｙｔｏｆｌｅｘ ＬＸフローサイトメーター（Ｂｅｃｋｍａｎ Ｃｏｕｌｔｅｒ）で処理した。フローサイトメトリーデータを、ＦｌｏｗＪｏバージョン１０．８．１（ＢＤ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）で処理した。全Ｔ細胞を、サイズ、単一性（ｓｉｎｇ

ｕｌａｒｉｔｙ）、及び生存率、及びＣＤ８＋発現についてゲートした。特異的抗原が陰性及び／またはＴＣＲ挿入が陽性であるＣＤ８＋Ｔ細胞のパーセンテージを表１０及び図５Ａ～５Ｅに示す。

【表１３－１】

表１０－異なる抗原が陰性及び／またはＨＤ１　ＴＣＲ挿入が陽性である細胞のパーセンテージ。

マーカー	処理群	ドナー1			ドナー2			ドナー3			ドナー4		
		平均	SD	n	平均	SD	n	平均	SD	n	平均	SD	n
CD3-	未処理	0.7	0.2	3	0.3	0.1	3	0.3	0.1	3	0.3	0.0	3
	AAVのみ	0.5	0.2	3	0.2	0.1	3	0.1	0.1	3	0.2	0.1	3
	SpBC22nのみ	99.7	0.0	3	98.5	0.2	3	99.4	0.1	3	99.4	0.1	2
	SpCas9のみ	11.3	3.6	3	6.4	1.0	3	12.1	0.2	3	12.3	0.4	3
	Nme2 Cas9のみ	5.8	3.1	3	4.1	0.1	3	7.0	0.6	3	7.9	0.6	3
	SpBC22n + SpCas9	46.0	7.3	3	56.8	1.4	3	52.6	0.5	3	58.2	6.4	3
	SpBC22n + Nme2 Cas9	10.1	1.5	3	17.9	0.8	3	9.8	0.3	3	16.8	1.0	3
HLA-DR, DP, DQ-	未処理	52.2	7.3	3	47.2	3.2	3	64.7	1.0	3	57.8	1.6	3
	AAVのみ	53.6	4.1	3	48.3	1.3	3	63.4	1.7	3	60.6	2.1	3
	SpBC22nのみ	97.8	0.4	3	96.4	0.4	3	98.2	0.1	3	98.0	0.4	2
	SpCas9のみ	53.7	3.5	3	63.7	0.7	3	74.5	1.3	3	60.9	1.2	3
	Nme2 Cas9のみ	44.9	9.2	3	54.8	1.8	3	62.6	1.1	3	52.5	0.6	3
	SpBC22n + SpCas9	95.7	2.3	3	91.4	0.3	3	97.7	0.1	3	93.3	2.7	3
	SpBC22n + Nme2 Cas9	98.7	0.1	3	96.2	0.6	3	99.0	0.2	3	98.0	0.3	3
HLA－A２－及びHLA－A３－統合	未処理	1.2	0.2	3	0.8	0.2	3	1.2	0.4	3	1.1	0.2	3
	AAVのみ	1.2	0.1	3	0.2	0.1	3	0.2	0.1	3	0.4	0.2	3
	SpBC22nのみ	98.6	0.2	3	98.8	0.2	3	99.4	0.1	3	99.3	0.4	2
	SpCas9のみ	1.2	0.2	3	0.6	0.2	3	0.5	0.2	3	0.5	0.2	3
	Nme2 Cas9のみ	0.7	0.2	3	0.1	0.0	3	0.2	0.0	3	0.4	0.3	3
	SpBC22n + SpCas9	98.7	0.6	3	95.2	1.2	3	99.5	0.1	3	98.5	0.8	3
	SpBC22n + Nme2 Cas9	99.9	0.1	3	98.5	0.2	3	99.9	0.0	3	99.9	0.0	3
CD3+ Vb8+	未処理	4.4	0.5	3	6.6	1.1	3	7.3	0.6	3	7.5	4.5	3
	AAVのみ	5.8	1.5	3	6.5	0.3	3	6.2	0.6	3	4.4	1.0	3
	SpBC22nのみ	0.0	0.0	3	0.1	0.0	3	0.0	0.0	3	0.0	0.0	2
	SpCas9のみ	84.2	3.3	3	85.8	0.6	3	83.9	0.4	3	81.6	0.2	3
	Nme2 Cas9のみ	90.0	3.9	3	89.8	1.2	3	88.3	1.0	3	87.8	1.1	3

【表１３－２】

マーカー	処理群	ドナー1			ドナー2			ドナー3			ドナー4		
		平均	SD	n	平均	SD	n	平均	SD	n	平均	SD	n
CD3+, Vb8+, HLA-DR, DP, DQ-, [HLA-A2-/HLA-A A3-]	SpBC22n + SpCas9	55.6	7.2	3	41.9	1.1	3	48.2	0.7	3	41.8	6.3	3
	SpBC22n + Nme2 Cas9	90.5	1.5	3	81.8	0.6	3	90.5	0.2	3	83.7	0.9	3
	未処理	0.1	0.2	3	0.5	0.1	3	0.8	0.4	3	0.6	0.2	3
	AAV のみ	0.1	0.1	3	0.0	0.0	3	0.0	0.0	3	0.0	0.0	3
	SpBC22n のみ	0.0	0.0	3	0.0	0.0	3	0.0	0.0	3	0.0	0.0	3
	SpCas9 のみ	0.6	0.2	3	0.1	0.0	3	0.2	0.1	3	0.2	0.1	3
	Nme2 Cas9 のみ	0.5	0.1	3	0.1	0.0	3	0.1	0.0	3	0.2	0.1	3
	SpBC22n + SpCas9	53.5	7.6	3	37.1	0.4	3	46.7	0.4	3	38.2	4.8	3
	SpBC22n + Nme2 Cas9	89.6	1.3	3	79.2	0.6	3	89.8	0.2	3	82.5	0.6	3

【０７２６】

実施例４．初代マウス肝細胞におけるＮｍｅ２Ｃａｓ９及びＳｐＢＣ２２ｎによる同時複数編集

初代マウス肝細胞（ＰＭＨ）を、ＮｍｅＣａｓ９を使用してアルブミン遺伝子座で、かつＳｐＣａｓ９またはＳｐＢＣ２２ｎ塩基エディターを使用してＴＴＲ遺伝子座で同時に編集した。ＰＭＨ（Ｇｉｂｃｏ、ロットＭＣ９３１）を解凍し、播種サプリメント含有肝細胞解凍培地（Ｗｉｌｌｉａｍ’ｓ　Ｅ培地（Ｇｉｂｃｏ、カタログＡ１２１７６－０１））にデキサメサゾン＋カクテルサプリメント（Ｇｉｂｃｏ、カタログＡ１５５６３、ロット２０１９８４２）、及びＦＢＳ含有播種サプリメント（Ｇｉｂｃｏ、カタログＡ１３

４５０、ロット１９７０６９８）を添加したものに再懸濁し、続いて遠心分離した。上清を廃棄し、ペレット化細胞を肝細胞播種培地及びサプリメントパック（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ、カタログＡ１２１７６０１及びＧｉｂｃｏ、カタログＣＭ３０００）に再懸濁した。細胞を計数し、Ｂｉｏ－ｃｏａｔコラーゲンＩでコーティングした９６ウェルプレート（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ、カタログ８７７２７２）に２０，０００個の細胞／ウェルの濃度で播種した。播種した細胞を、３７℃及び５％　ＣＯ２雰囲気での組織培養インキュベーター中で４～６時間放置し、接着させた。インキュベーション後、細胞を単層形成について調べ、肝細胞維持培地（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ、カタログＡ１２１７６０１及びＧｉｂｃｏ、カタログＣＭ４０００）で１回洗浄した。各条件を、技術的二重反復試料（ｔｅｃｈｎｉｃａｌ　ｄｕｐｌｉｃａｔｅ　ｓａｍｐｌｅｓ）で試験した。Ｃｅｌｌａｒｔｉｓ　ＰｏｗｅｒＨＥＰ培地（Ｔａｋａｒａ　Ｂｉｏ、Ｙ２００２０）を加え、各プレートの総体積を１００ｕＬとした。

【０７２７】

ＬＮＰを、概して実施例１に記載されるように、カーゴとして単一のＲＮＡ種、またはｇＲＮＡとｍＲＮＡとの共配合物のいずれかとともに調製した。ＬＮＰを、リピドＡ　５０：コレステロール　３８：９のモル比で調製した。ＬＮＰを、リピドＡ　５０：コレステロール　３８：ＤＳＰＣ　９：ＰＥＧ２ｋ－ＤＭＧ　３のモル比で調製した。メッセンジャーＲＮＡ配列は、実施例１に記載されるとおりである。約６の脂質アミン対ＲＮＡホスフェートの（Ｎ：Ｐ）のモル比で、ＬＮＰを配合した。Ｎｍｅ２Ｃａｓ９　ｍＲＮＡ及びアルブミンガイド共配合物については、ＬＮＰを、ｇＲＮＡ対エディターｍＲＮＡカーゴの重量比を２：１として調製した。ＳｐｙＣａｓ９及びＳｐｙＣａｓ９塩基エディターｍＲＮＡとＴＴＲガイドとの単一配合物については、ＬＮＰを、カーゴとしての単一のＲＮＡ種とともに調製し、処理前に、ｇＲＮＡカーゴ対エディターｍＲＮＡカーゴの重量比を１：２としてＬＮＰを混合した。

【０７２８】

細胞を、表１１に示される用量でＬＮＰを用いて処理した。希釈系列は、ガイド及びエディターｍＲＮＡを組み合わせた３００ｎｇの高濃度から開始して、８ポイントの３倍希釈系列の用量を使用したことを示す。各試料を、ＵＧＩ　ｍＲＮＡを含有する追加のＬＮＰ　５ｎｇで処理した。挿入効率を、ＮａｎｏＬｕｃ鋳型（配列番号３０４）をコードするＡＡＶベクターにより感染多重度（ＭＯＩ）５Ｅ５で処理した細胞において試験し、Ｎａｎｏ－Ｇｌｏ　Ｌｕｃｉｆｅｒａｓｅアッセイを使用してＮａｎｏＬｕｃ鋳型の発現により定量化した。編集効率は、ＡＡＶ処理を行わなかった細胞で試験した。送達された全ての成分の総体積は、１００ｕＬ／ウェルであった。

【表１４】

表１１

群	処理	mRNA	gRNA	用量
Nme2Cas9 挿入のみ	LNP	Nme2Cas9	G023805 (アルブミン)	希釈系列
SpCas9 挿入のみ	LNP 混合物	SpCas9	G025427(TTR)	希釈系列
Spy 塩基編集のみ	LNP 混合物	Sp BE	G025427(TTR)	希釈系列
SpCas9+固定 A1AT 挿入	LNP	Nme2Cas9	G023805 (アルブミン)	RNA 合わせて 100ng
	LNP 混合物	SpCas9	G025427(TTR)	希釈系列
Spy 塩基編集+固定 A1AT 挿入	LNP	Nme2Cas9	G023805 (アルブミン)	RNA 合わせて 100ng
	LNP 混合物	Sp BE	G025427(TTR)	希釈系列
挿入+固定 SpCas9	LNP	Nme2Cas9	G023805 (アルブミン)	希釈系列
	LNP 混合物	SpCas9	G025427(TTR)	RNA 合わせて 100ng
挿入+固定塩基編集	LNP	Nme2Cas9	G023805 (アルブミン)	希釈系列
	LNP 混合物	Sp BE	G025427(TTR)	RNA 合わせて 100ng

【０７２９】

実施例１に記載されるように、処理の７２時間後に、編集読み取りのためのトランスフェクションプレートに対して、溶解、ＴＴＲ及びアルブミン遺伝子座のＰＣＲ増幅、及びその後のＮＧＳ分析を行った。全ての実験は、生物学的複製（ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ ｄｕｐｌｉｃａｔｅｓ）で行った。表１２及び図６Ｂは、ＴＴＲ遺伝子座における編集の平均割合を示す。

【表１５－１】

表１２．ＳｐＣａｓ９またはＳｐ塩基エディターによる処理後のＴＴＲ遺伝子座における編集の平均割合。

処理	エディター+gRNA(ng)	C から T%		C から A/G%		インデル%	
		平均	SD	平均	SD	平均	SD
挿入のみ	300.0	0.78	0.20	1.32	0.39	0.73	0.33
	100.0	0.54	0.16	0.91	0.11	0.36	0.09
	33.0	0.73	0.24	1.02	0.01	0.66	0.28
	11.0	0.90	0.05	1.04	0.18	0.50	0.03
	3.7	0.87	0.17	1.22	0.08	0.98	0.18
	1.2	0.98	0.57	0.92	0.10	0.66	0.00
	0.4	0.83	0.27	1.00	0.03	0.50	0.04
	0.0	0.80	0.19	1.20	0.34	0.53	0.06
SpCas9	300.0	0.02	0.01	0.14	0.00	99.24	0.08
	100.0	0.02	0.01	0.06	0.02	97.71	0.97
	33.0	0.13	0.14	0.11	0.01	95.67	1.62
	11.0	0.31	0.14	0.28	0.04	89.06	1.26
	3.7	0.53	0.22	0.27	0.10	84.35	1.10
	1.2	0.70	0.23	0.46	0.02	60.17	0.15
	0.4	1.14	0.62	0.70	0.01	28.28	0.45
	0.0	1.09	0.12	1.27	0.54	9.10	0.90
塩基編集のみ	300.0	61.27	1.27	11.00	1.52	26.68	0.06
	100.0	56.74	3.40	10.98	0.58	30.52	3.01
	33.0	50.56	2.71	10.34	1.34	36.02	0.31
	11.0	48.79	2.79	10.21	1.28	32.73	1.03
	3.7	49.46	1.84	8.27	0.01	32.07	0.98
	1.2	51.11	2.84	5.88	1.07	26.28	3.16
	0.4	45.89	1.17	4.56	0.98	17.27	5.70
	0.0	23.53	3.66	2.10	0.13	9.93	0.98
SpCas9+固定挿入	300.0	0.02	0.01	0.14	0.17	98.60	0.13
	100.0	0.06	0.04	0.21	0.21	97.61	0.33
	33.0	0.10	0.12	0.09	0.01	94.67	1.82
	11.0	0.36	0.26	0.44	0.35	86.53	0.54
	3.7	0.46	0.08	0.24	0.07	81.06	0.50
	1.2	0.65	0.14	0.60	0.11	56.78	2.21
	0.4	1.25	0.36	1.03	0.18	18.66	0.18
	0.0	0.71	0.00	0.98	0.21	4.06	0.59

【表１５－２】

処理	エディター +gRNA(ng)	C から T%		C から A/G%		インデル%	
		平均	SD	平均	SD	平均	SD
塩基編集+固定挿入	300.0	58.44	1.05	11.80	0.70	28.44	1.27
	100.0	57.96	3.20	11.30	0.78	29.11	2.28
	33.0	57.80	1.62	9.39	0.35	30.47	2.81
	11.0	48.69	0.37	9.39	0.64	34.05	3.43
	3.7	51.81	1.75	10.39	0.33	31.84	0.18
	1.2	54.91	2.76	9.05	0.78	29.69	3.90
	0.4	46.13	2.51	3.35	0.29	16.98	1.49
	0.0	42.78	1.66	3.08	0.32	11.53	1.87
挿入+固定 SpCas9	300.0	0.07	0.04	0.17	0.01	90.88	0.01
	100.0	0.05	0.00	0.11	0.04	92.86	0.14
	33.0	0.02	0.01	0.14	0.00	96.98	0.27
	11.0	0.03	0.00	0.08	0.02	98.17	0.10
	3.7	0.04	0.01	0.10	0.01	97.99	0.02
	1.2	0.06	0.02	0.11	0.02	98.02	0.36
	0.4	0.03	0.03	0.10	0.03	98.12	0.67
	0.0	0.04	0.00	0.12	0.06	97.56	0.01
挿入+固定塩基編集	300.0	60.82	0.62	9.31	0.81	28.69	0.45
	100.0	61.26	3.13	10.58	2.28	26.73	1.34
	33.0	54.48	2.86	11.08	0.12	32.86	2.55
	11.0	48.15	1.58	10.69	0.21	36.16	0.78
	3.7	50.37	2.72	11.11	1.00	33.73	0.52
	1.2	57.19	1.63	10.77	0.29	30.94	1.10
	0.4	59.47	7.16	9.58	2.93	29.58	3.70
	0.0	60.91	0.45	10.56	0.89	27.46	0.06

【０７３０】

挿入読み取りのためのトランスフェクションプレートでは、製造業者の指示に従って、各ウェルの５０ｕＬの培地を等量の調製したＮａｎｏ－Ｇｌｏ Ｌｕｃｉｆｅｒａｓｅアッセイ試薬（Ｐｒｏｍｅｇａ Ｎ１１１０）に加え、ＮａｎｏＬｕｃシグナルを定量化し、Ｂｉｏｔｅｋ Ｎｅｏ２プレートリーダーで読み取った。残った培地を挿入読み取りプレートから吸引し、１００ｕＬの調製したＣｅｌｌ ＴｉｔｅｒＧｌｏ試薬（Ｐｒｏｍｅｇａ Ｇ９２４１）を用いて細胞生存率を定量化し、Ｂｉｏｔｅｋ Ｎｅｏ２プレートリーダーで読み取った。ＮａｎｏＬｕｃシグナルは、ＮａｎｏＬｕｃシグナルを細胞生存率のシグナルで除算することによって、細胞生存率により正規化した。表１３及び図６Ａは、ＡＡＶなしの試料においてアッセイしたアルブミン遺伝子座におけるインデルの平均割合を示す。また、表１３及び図６Ａは、集団全体での相対的挿入効率の読み取りとして細胞生存率によって正規化された平均蛍光も示す。

【表１６－１】

表１３．細胞生存率に正規化された発光（ＲＬＵ）として表されるアルブミン遺伝子座におけるＮａｎｏＬｕｃの挿入

処理	エディター+gRNA(ng)	インデル%			挿入 (RLU/細胞生存率)		
		平均	SD	n	平均	SD	n
挿入のみ	300	90.66	4.91	2	32.80	5.15	2
	100	91.46	2.06	2	22.40	1.51	2
	33	82.17	1.06	2	19.80	1.10	2
	11	43.08	15.62	2	13.73	0.70	2
	3.7	34.69	1.10	2	4.91	2.43	2
	1.2	10.32	1.81	2	1.47	1.01	2
	0.4	4.26	1.78	2	0.74	0.59	2
	0	1.91	0.88	2	0.20	0.00	2
SpCas9	300	1.18	0.25	2	0.22	0.00	2
	100	0.93	0.18	2	0.10	0.04	2
	33	1.55	0.26	2	0.08	0.01	2
	11	0.93	0.31	2	0.07	0.01	2
	3.7	1.07	0.50	2	0.10	0.00	2
	1.2	1.40	0.34	2	0.09	0.01	2
	0.4	1.30	0.64	2	0.06	0.02	2
	0	0.94	0.13	2	0.06	0.01	2
塩基編集のみ	300	0.40	0.30	2	0.12	0.03	2
	100	0.95	0.17	2	0.09	0.01	2
	33	1.03	0.59	2	0.07	0.01	2
	11	0.73	0.28	2	0.05	0.02	2
	3.7	0.80	0.00	2	0.06	0.02	2
	1.2	0.70	0.10	2	0.07	0.02	2
	0.4	1.03	0.14	2	0.07	0.02	2
	0	0.88	0.18	2	0.07	0.01	2

【表１６－２】

処理	エディター+gRNA(ng)	インデル%			挿入 (RLU/細胞生存率)		
		平均	SD	n	平均	SD	n
SpCas9+固定挿入	300	67.04	5.35	2	33.10	0.00	1
	100	82.16	1.43	2	25.01	3.47	2
	33	87.32	1.43	2	22.74	1.18	2
	11	77.77	0.17	2	20.69	1.50	2
	3.7	82.93	4.74	2	18.82	2.77	2
	1.2	86.97	2.58	2	19.41	6.97	2
	0.4	86.17	2.09	2	17.86	0.65	2
	0	91.25	0.08	2	24.70	1.05	2
塩基編集+固定挿入	300	76.37	2.74	2	20.16	8.66	2
	100	83.83	0.07	2	27.76	2.00	2
	33	88.91	0.28	2	19.82	11.09	2
	11	80.21	6.44	2	21.19	1.43	2
	3.7	88.42	1.23	2	19.94	1.25	2
	1.2	90.44	1.06	2	24.31	3.64	2
	0.4	89.96	2.22	2	18.80	0.53	2
	0	92.06	4.89	2	26.27	0.57	2
挿入+固定 SpCas9	300	88.20	3.05	2	33.10	2.95	2
	100	84.11	0.16	2	31.97	0.94	2
	33	78.36	5.41	2	26.88	1.38	2
	11	44.14	7.61	2	15.93	7.78	2
	3.7	18.85	5.05	2	8.73	1.91	2
	1.2	6.70	2.71	2	2.09	1.04	2
	0.4	2.15	1.27	2	0.82	1.06	2
	0	1.11	0.06	2	0.30	0.08	2
挿入+固定塩基編集	300	95.57	0.00	2	33.11	0.00	1
	100	84.00	0.10	2	25.21	0.51	2
	33	71.87	2.41	2	20.12	0.83	2
	11	44.47	8.35	2	12.13	1.68	2
	3.7	24.06	1.23	2	3.01	0.75	2
	1.2	4.01	1.13	2	1.45	0.53	2
	0.4	1.74	0.38	2	0.38	0.01	2
	0	1.16	0.22	2	0.17	0.01	2

【０７３１】

実施例５．インビボ直交編集及び挿入

ＬＮＰ送達後のマウスモデルにおいて、ＮｍｅＣａｓ９とＳｐＣａｓ９またはＳｐ塩基エディターとを使用したＴＴＲ遺伝子座での同時編集の効率、及びアルブミン遺伝子座へのＡ１ＡＴタンパク質をコードするＳＥＲＰＩＮＡ１の挿入の効率を評価するために、実施例４で試験したｓｇＲＮＡをインビボで評価した。

【０７３２】

この実験で使用されるＬＮＰを、実施例４に記載されるように製剤化及び調製し、カーゴとして単一のＲＮＡ種、またはｇＲＮＡとｍＲＮＡとの共配合物を含有させた。使用し

たメッセンジャーＲＮＡは、実施例１に記載されるものである。製剤化したＬＮＰを、表１４に示されるようにｓｇＲＮＡ及びｍＲＮＡを含有させて投与した。ＬＮＰを、１×リン酸緩衝生理食塩水＋０．０００１％　ＰＦ－６８中で希釈した１００ｕＬのＡＡＶ（配列番号２９８）とともに送達した。

【表１７】

表１４．インビボで送達されるＬＮＰ製剤

群	LNP カーゴ	カーゴ比 (sgRNA: mRNA)	ガイド ID	mRNA	用量 (mg/kg)
1	TSS				
2	共配合物	2:1	G23805	Nme2 Cas9	0.50
3	単一カーゴ		G25427		0.10
				Sp BC22n BE	0.20
				UGI	0.10
4	共配合物	2:1	G23805	Nme2 Ca9	0.50
	単一カーゴ		G25427		0.10
				Sp BC22n BE	0.20
				UGI	0.10
5	共配合物	1:2	G25427		0.10
				Sp Cas9	0.20
6	共配合物	1:2	G23805	Nme2 Cas9	0.50
	単一カーゴ		G25427		0.10
				Sp Cas9	0.20
				UGI	0.10

【０７３３】

マウスを用いた各研究で、６～１０週齢のＣ５ＢＬ／６雄マウスを使用した（ＴＳＳ対照ｎ＝４を除き、１群当たりｎ＝５）。ＬＮＰ及びＡＡＶを、表１４に示される用量で尾静脈注射により静脈内投与した。投与後少なくとも２４時間、動物を有害作用について定期的に観察した。投与後１、２、及び４週間で生存状態での中間尾部採血を行い、ＥＬＩＳＡ分析によってマウス血清中のｈＡ１ＡＴタンパク質を定量化した。簡潔に述べると、ｈＡ１ＡＴ血清レベルを、Ａｖｉｖａ　Ａｌｐｈａ　１－抗トリプシンＥＬＩＳＡキット、Ｈｕｍａｎ（カタログ番号ＯＫＩＡ０００４８）を使用して、製造業者のプロトコールに従って決定した。マウス血清を、１×アッセイ希釈液で１０，０００倍の最終希釈となるように希釈した。これは、２回の連続５０倍希釈を行って２５００倍希釈を得ることによって行った。最終的に４倍希釈ステップを実施し、全体の試料の希釈倍率を１０，０００倍とした。捕捉抗体でプレコーティングされたＥＬＩＳＡプレートの各ウェルに、標準曲線希釈液（各々１００μＬ）及び希釈した血清試料の両方を加えた。プレートを室温で３０分間インキュベートした後、洗浄した。酵素－抗体コンジュゲート（１ウェル当たり１００μＬ）を加えて２０分インキュベートした。未結合の抗体コンジュゲートを除去し、プレートを再び洗浄した後、発色基質溶液を加えた。プレートを１０分間インキュベートした後、１００ｕＬの停止溶液、例えば硫酸（およそ０．３Ｍ）を加えた。プレートを、ＳｐｅｃｔｒａＭａｘ　Ｍ５またはＣｌａｒｉｏｓｔａｒプレートリーダーで４５０ｎ

ｍの吸光度で読み取った。血清ＴＴＲレベルを、標準曲線に基づく４パラメータロジスティック曲線フィッティングによって、ＳｏｆｔＭａｘ　Ｐｒｏソフトウェアｖｅｒ．６．４．２またはＭａｒｓソフトウェアｖｅｒ．３．３１によって計算した。最終血清値をアッセイ希釈で補正した。特に指示されない限り、タンパク質ノックダウン割合（ＫＤ％）の値は、一般的にビヒクル（ＴＳＳ）偽処置動物である対照と比較して決定した。

【０７３４】

動物を、イソフルラン麻酔下での心臓穿刺による注射の５週間後に安楽死させ、肝臓組織を、下流の分析のために収集した。ゲノムＤＮＡ及び総ＲＮＡの単離のために、５～１５ｍｇの重量の肝臓パンチを収集した。ゲノムＤＮＡを、ＤＮＡ単離キット（ＺｙｍｏＲｅｓｅａｒｃｈ、Ｄ３０１０）を使用して抽出し、実施例１に記載されるようにＮＧＳシークエンシングで試料を分析した。示されているｇＲＮＡを含有するＬＮＰでのＴＴＲ編集効率を表１５及び図７Ａに示す。アルブミン編集効率を表１６及び図７Ｂに示す。ｈＡ１ＡＴの血清タンパク質レベルを表１７及び図７Ｃに示す。

【表１８】

表１５－マウス肝臓におけるＴＴＲ編集の平均割合。

	C から T%		C から A/G%		インデル%		n
	平均	SD	平均	SD	平均	SD	
TSS	0.12	0.25	1.97	0.16	0.10	0.10	5
Nme2Cas9 挿入のみ	24.67	0.05	1.93	0.25	0.09	0.12	5
Spy BE のみ	49.24	1.16	4.90	0.22	17.29	0.88	5
Nme2Cas9 挿入+Spy BE	21.86	1.68	4.94	0.22	17.41	1.23	4
SpyCas9 のみ	0.03	0.01	0.62	0.08	70.75	1.23	5
Nme2Cas9 挿入+SpyCas9	0.05	0.03	0.67	0.15	71.99	2.77	5

【表１９】

表１６－マウス肝臓におけるアルブミン編集の平均割合。

	C から T%			C から A/G%			インデル%		
	平均	SD	n	平均	SD	n	平均	SD	n
TSS	0.05	0.04	5	1.49	0.22	5	0.13	0.21	5
Nme2Cas9 挿入のみ	0.02	0.01	5	0.65	0.08	5	46.58	0.60	5
Spy BE のみ	0.06	0.02	5	1.29	0.07	5	0.07	0.04	5
Nme2Cas9 挿入+Spy BE	0.03	0.03	5	0.85	0.37	5	51.42	3.02	4
SpyCas9 のみ	0.07	0.02	5	1.30	0.08	5	0.03	0.02	5
Nme2Cas9 挿入+SpyCas9	0.01	0.01	3	0.57	0.16	3	51.44	3.75	3

【表２０】

表１７－ｈＡ１ＡＴの血清タンパク質レベル。

	週	平均	SD	n
TSS	1	0	0	5
	2	0	0	5
	4	0	0	5
Nme2Cas9 挿入のみ	1	2179.22	326.30	5
	2	2220.62	333.81	5
	4	3619.96	598.05	5
Spy BE のみ	1	0	0	5
	2	0	0	5
	4	0	0	5
Nme2Cas9 挿入 +Spy BE	1	2347.69	188.48	5
	2	2158.60	196.80	4
	4	3183.90	709.25	4
SpyCas9 のみ	1	0	0	5
	2	0	0	5
	4	0	0	5
Nme2Cas9 挿入 +SpyCas9	1	2486.46	271.82	5
	2	2629.86	238.45	5
	4	4201.42	582.27	5

【０７３５】

実施例６．ギャップ付きＡＡＶ鋳型及びＳｐｙＣａｓ９を用いた挿入用ガイドＲＮＡのスクリーニング

ＡＡＶＳ１ガイドＲＮＡを設計してスクリーニングし、ガイドＲＮＡのサブセットに対して各々設計された一連のギャップ付きＡＡＶ　ＧＦＰ鋳型（Ａ、Ｂ、Ｃ、Ｄ、ＯＧ）を使用して、挿入用ＳｐｙＣａｓ９ガイドを同定した。Ｔ細胞における挿入有効性を、フローサイトメトリーによってＧＦＰ発現を評価することによって調べた。ｍＲＮＡ及びＡＡＶ送達によるＡＡＶＳ１編集後、緑色蛍光タンパク質が陽性であるＴ細胞のパーセンテージ（「ＧＦＰ＋％」）を、フローサイトメトリーによってアッセイした。

【０７３６】

実施例６．１．Ｔ細胞の調製

健康なヒトドナーアフェレーシスを２人のドナー（＃１１００４２８６３及び＃１１００４０３７７）から商業的に入手し（Ｈｅｍａｃａｒｅ）、細胞を洗浄し、ＰＢＳ中に２ｍＭのＥＤＴＡ及び０．５％のウシ胎児血清（ＦＢＳ）を含有するＭＡＣＳ緩衝液中に再懸濁した。細胞を、遠心分離により２回洗浄し、続いてＥａｓｙ　ＳｅｐヒトＴ細胞単離キット（Ｓｔｅｍｃｅｌｌ、カタログ１００－０６９５）を使用してＣＤ３を陰性選択し、Ｅａｓｙ　Ｓｅｐマグネット（Ｓｔｅｍｃｅｌｌ、カタログ１８０００）を使用して単離した。Ｔ細胞を分取し、Ｃｒｙｏｓｔｏｒ（登録商標）ＣＳ１０（ＳｔｅｍＣｅｌｌ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ、カタログ０７９３０）において将来の使用のために凍結保存した。

【０７３７】

実施例６．２．Ｔ細胞のＲＮＰエレクトロポレーション

ＡＡＶＳ１ガイドＲＮＡを、フローサイトメトリーによってＧＦＰ発現を評価することによって、Ｔ細胞における挿入有効性について評価した。ｍＲＮＡ及びＡＡＶ送達によるＡＡＶＳ１編集後、緑色蛍光タンパク質が陽性であるＴ細胞のパーセンテージ（「ＧＦＰ＋％」）を、フローサイトメトリーによってアッセイした。

【０７３８】

ギャップ鋳型Ａ、Ｂ、Ｃ、Ｄ、及びＯＧ（配列番号２９９～３０３）の隣接相同性領域に対応するＡＡＶＳ１標的化ｓｇＲＮＡを、それらの保管プレートから取り出し、９５℃で２分間変性させた後、室温で１０分間冷却した。２０μＭのｓｇＲＮＡと１０μＭのＣａｓ９－ＮＬＳタンパク質（配列番号２９６）のＲＮＰ混合物を調製し、２５℃で１０分間インキュベートした。２．５μＬのＲＮＰ混合物を、２０μＬのＰ３エレクトロポレーション緩衝液（Ｌｏｎｚａ）中で２５０，０００個の細胞と組み合わせた。２２μＬのＲＮＰ／細胞混合物を、Ｌｏｎｚａシャトル９６ウェルエレクトロポレーションプレートの対応するウェルに移した。細胞を、製造者のパルスコードを用いて二重にエレクトロポレーションした。サイトカインを含まない上記のＴ細胞培地を、エレクトロポレーション直後に細胞に添加した。Ｔ細胞を３７℃で１０分間静置した。ギャップ鋳型ＡＡＶを、２×サイトカイン、４００Ｕ／ｍＬの組換えヒトインターロイキン－２（Ｐｅｐｒｏｔｅｃｈ、カタログ２００－０２）、１０ｎｇ／ｍｌの組換えヒトインターロイキン７（Ｐｅｐｒｏｔｅｃｈ、カタログ２００－０７）、及び１０ｎｇ／ｍｌの組換えヒトインターロイキン１５（Ｐｅｐｒｏｔｅｃｈ、カタログ２００－１５）サイトカインを含有する上記のＴ細胞培地を含む４８ウェルプレート（Ｃｏｒｎｉｎｇ、カタログ３５３０７８）で調製した。ＡＡＶの感染多重度（ＭＯＩ）は、３×１０＾５であった。エレクトロポレーション後１５分以内にＡＡＶをＴ細胞に添加し、３７℃で４８時間インキュベートした。ＡＡＶ－６ベクターには、ＡＡＶＳ１鋳型Ａ、Ｂ、Ｃ、ＤまたはＯＧがコードされていた。エレクトロポレーションの２日後、細胞を、上記の１×サイトカインを含むＴ細胞培地を補充した４８ウェルプレートに１：２に分割した。ｓｇＲＮＡを、ＡＡＶ構築物及びギャップ付き鋳型で各々試験した。

【０７３９】

実施例６．３．フローサイトメトリー

編集後７日目に、ＡＡＶのギャップ鋳型部位の組み込みを確認するのにＧＦＰ発現を測定するため、フローサイトメトリーで細胞の表現型を決定した。簡潔に述べると、Ｔ細胞を、ＰＢＳ中の２ｍＭのＥＤＴＡ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ、カタログ１５５７５０２０）及び１％のＦＢＳを含有するＦＡＣＳ緩衝液中で洗浄し、続いて、１：１０，０００希釈のＤＡＰＩ（Ｂｉｏｌｅｇｅｎｄ、カタログ４２２８０１）核染色剤を含有するＦＡＣＳ緩衝液に再懸濁した。次いで、細胞をＣｙｔｏｆｌｅｘフローサイトメーター（Ｂｅｃｋｍａｎ　Ｃｏｕｌｔｅｒ）で処理し、ＦｌｏｗＪｏソフトウェアパッケージを使用して分析した。Ｔ細胞を、サイズ、形状、生存率、及びＧＦＰ発現に基づいてゲートした。フローサイトメーターによって決定されなかった値を「不検出」と表した。表１８及び図８Ａ～８Ｂは、ＧＦＰ発現が陽性であるＴ細胞の平均パーセンテージを示す。

【表２１】

表１８－ＳｐｙＣａｓ９及びＡＡＶを用いたＡＡＶＳ１のゲノム編集後のＧＦＰ発現が陽性であるＴ細胞の平均パーセンテージ

	ガイド ID	ドナー1			ドナー2		
		平均	SD	N	平均	SD	N
対照	EP のみ	0.03	不検出	1	0.04	不検出	1
	AAV のみ	6.81	0.18	2	8.31	0.785	2
	TRAC	52.05	1.95	2	不検出	不検出	不検出
鋳型 A	G000562	30.60	0.10	2	41.20	13.6	2
	G013562	65.75	0.45	2	62.35	0.95	2
	G013563	73.15	0.25	2	69.40	0.9	2
	G013564	65.95	0.45	2	61.20	0	2
	G013582	66.30	0.10	2	61.00	0.3	2
	G013584	69.15	0.15	2	62.95	3.95	2
鋳型 B	AAV のみ	8.44	1.07	2	9.74	0.23	2
	G000562	34.00	0.10	2	32.75	2.35	2
	G013559	65.55	0.35	2	64.05	2.65	2
	G013562	63.60	0.90	2	65.40	0.2	2
	G013563	69.15	0.65	2	71.35	0.35	2
	G013564	61.50	1.10	2	63.45	0.55	2
	G013565	63.50	0.40	2	65.00	1.1	2
鋳型 C	AAV のみ	7.98	不検出	1	10.10	不検出	1
	G000562	57.95	0.15	2	59.10	0.9	2
	G013515	61.15	0.65	2	60.95	1.15	2
	G013533	65.65	0.35	2	65.15	0.25	2
鋳型 D	AAV のみ	7.12	不検出	1	10.70	不検出	1
	G000562	29.65	1.15	2	27.50	0.7	2
	G013519	73.35	0.45	2	72.10	0.9	2
	G013520	71.80	0.20	2	72.20	1.3	2
	G013523	70.50	0.60	2	72.05	0.55	2
鋳型 OG	AAV のみ	6.32	不検出	1	6.87	不検出	1
	G000562	41.75	0.15	2	37.80	0.4	2
	G013543	65.25	0.05	2	64.40	0.2	2

【０７４０】

実施例７．直交または非直交複数編集

互いに直交性であるエディターまたは他の編集スキームを使用して同時に複数の編集を行う細胞の編集プロファイル及び細胞挙動を評価するために、Ｔ細胞を、脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）を用いて処理し、細胞の拡大増殖、編集、及び表面タンパク質発現について分析した。

【０７４１】

実施例７．１．Ｔ細胞の調製

単離し、凍結保存したＴ細胞を、０日目に水浴にて解凍し、ＣＴＳ　ＯｐＴｍｉｚｅｒ

Ｔ細胞拡大増殖ＳＦＭ及びＴ細胞拡大増殖サプリメント（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ、カタログＡ１０４８５０１）、１×ペニシリン－ストレプトマイシン、１×Ｇｌｕｔａｍａｘ、１０ｍＭのＨＥＰＥＳ、２００Ｕ／ｍＬの組換えヒトインターロイキン－２（Ｐｅｐｒｏｔｅｃｈ、カタログ２００－０２）、５ｎｇ／ｍｌの組換えヒトインターロイキン７（Ｐｅｐｒｏｔｅｃｈ、カタログ２００－０７）、及び５ｎｇ／ｍｌの組換えヒトインターロイキン１５（Ｐｅｐｒｏｔｅｃｈ、カタログ２００－１５）、ならびに２．５％のヒトＡＢ血清（ＧｅｍｉｎｉＢｉｏ、カタログ１００－５１２）を含有するＴＣＡＭ培地に、１．５×１０＾６細胞／ｍＬの密度で播種した。３人のドナーから単離されたＴ細胞を使用して、生物学的反復を行った。

【０７４２】

実施例７．２．ＬＮＰ処理及びＴ細胞の拡大増殖

ＬＮＰを、概して実施例１に記載されるように調製した。この実施例における脂質ナノ粒子を、リピドＡ　３５：コレステロール　４７．５：ＤＳＰＣ　１５：ＰＥＧ２ｋ－ＤＭＧ　２．５のモル比で調製した。約６の脂質アミン対ＲＮＡホスフェート（Ｎ：Ｐ）のモル比で、ＬＮＰを作製した。ＬＮＰを、表２２に記載のように、単一のＲＮＡカーゴと製剤化するか、または複数のＲＮＡ種と合剤にした。ＬＮＰを、表２３及び以下に記載されるように、ＡｐｏＥ３（Ｐｅｐｒｏｔｅｃｈ、カタログ３５０－０２）を含有するＴＣＡＭ培地中のＴ細胞に送達した。

【表２２】

表２２．脂質ナノ粒子。カーゴ質量比は、カーゴの列の順にそれぞれ列挙されている。
用量は、単位体積当たりの総ＲＮＡカーゴの質量として測定する。

LNP	用量(ug/ml)	カーゴ	カーゴ質量比
1	0.84	SpBC22n mRNA	該当なし
2	0.42	UGI mRNA	該当なし
3	1.67	TRAC G023520+ TRBC G023524+ HLA-A G023523+ CIITA G023521	1:1.9:14.5:4.8
4	1.25	Nme2Cas9 mRNA+TRAC G021469	1:2
5	0.65	SpCas9 mRNA+ CIITA G013675	1:1
6	1.00	SpCas9 mRNA+ TRAC G013006	1:1
7	0.65	SpCas9 mRNA+ HLA-A G018995	1:1
8	1.00	SpCas9 mRNA+ TRBC G016239	1:1

【０７４３】

解凍の２４時間後に（１日目）、細胞を採取し、ＴｒａｎｓＡｃｔ（商標）（１：１００希釈、Ｍｉｌｔｅｎｙｉ　Ｂｉｏｔｅｃ）で活性化させた。表２３に提供されるスケジュールで、表２２に列挙される用量でＬＮＰを適用した。処理間に、細胞を３７℃でイン

キュベートした。表２３に示されるように、３日目に、群Ｃ、群Ｄ、及び群Ｅを、３×１０^{5}ＧＣ／細胞のＡＡＶで処理して、ＬＮＰ処理及び０．２５ｕＭの化合物１と同時に、トランスジェニックＴ細胞受容体をコードする相同組換え修復鋳型を送達した。Ｔ細胞を、活性化のために１Ｅ６細胞／ｍＬの密度で播種し（１日目）、３～５日目の編集を通して０．５×１０^{6}／細胞／ｍＬの密度で維持した。

【表２３】

表２３．Ｔ細胞操作のための編集の順序

処理	1日目	3日目	4日目	5日目
群A 非編集	無	無	無	無
群B 同時 Sp塩基エディター	無	LNP1	無	無
	無	LNP2	無	無
	無	LNP3	無	無
群C 同時 Sp塩基エディター +Nme2Cas9 挿入	無	LNP1	無	無
	無	LNP2	無	無
	無	LNP3	無	無
	無	LNP4	無	無
	無	AVV:TCR	無	無
群D 同時 SpCas9	無	LNP5	無	無
	無	LNP6	無	無
	無	LNP7	無	無
	無	LNP8	無	無
	無	AAV:TCR	無	無
群E 逐次 SpCas9	LNP5	LNP6	LNP7	LNP8
	無	AAV:TCR	無	無

【０７４４】

群Ａ、Ｂ、Ｃ、及びＤについては５日目、群Ｅについては６日目に細胞を洗浄し、６ウェルＧＲＥＸプレート（Ｗｉｌｓｏｎ　Ｗｏｌｆ）に移した。７日目及び１０日目に新しい培地に交換した。細胞を、Ｃｅｌｌａｃａ　ＭＸ（Ｎｅｘｃｅｌｏｍ）を使用して計数し、細胞収率を１日目に活性化させた出発物質で除算することによって拡大増殖倍率を計算した。表２４及び図９は、活性化後の細胞拡大増殖を示す。拡大増殖の９日後、塩基編集による４つの遺伝子破壊及び挿入のための単一ＤＮＡ切断を行った群Ｃは、同時複数切断の群Ｄ及び逐次複数切断の群Ｅと比較して、約５倍良好な細胞拡大増殖を示した。

【表２４】

表２４－拡大増殖培地における示された成長期間後の細胞集団の拡大増殖。

日数	群 A		群 B		群 C		群 D		群 E	
	平均	SD	平均	SD	平均	SD	平均	SD	平均	SD
1	1.0	0.0	1.0	0.0	1.0	0.0	1.0	0.0	1.0	0.0
3	1.5	0.1	1.5	0.1	1.5	0.2	1.4	0.0	1.2	0.1
5	10.8	1.2	8.0	0.8	4.0	0.7	2.7	0.5	2.9	0.6
8	118.8	13.6	108.4	20.2	57.6	7.6	13.1	4.2	10.6	7.0
9	202.2	9.9	186.2	28.9	120.4	17.2	24.4	6.6	22.1	13.9
11							54.0	16.1	63.4	38.9

【０７４５】

拡大増殖成長の９日目または１１日目に細胞を採取し、フローサイトメトリーによって分析した。フローサイトメトリー分析のために、細胞を、ＦＡＣＳ緩衝液（ＰＢＳ＋２％ＦＢＳ＋２ｍＭ　ＥＤＴＡ）中で洗浄した。操作されたＴ細胞を、ＣＤ４（Ｂｉｏｌｅｇｅｎｄ、３１７４３４）、ＣＤ８（Ｂｉｏｌｅｇｅｎｄ、３０１０４６）、ＣＤ３（Ｂｉｏｌｅｇｅｎｄ、３００４３０）、Ｖｂ８（Ｂｉｏｌｅｇｅｎｄ　３４８１０４）、ＨＬＡ－Ａ２（Ｂｉｏｌｅｇｅｎｄ、３４３３２０）またはＨＬＡ－Ａ３（Ｆｉｓｈｅｒ　５０－１１２－３１３６）、及びＨＬＡ－ＤＲ、ＤＰ、ＤＱ（Ｂｉｏｌｅｇｅｎｄ　３６１７１２）を標的とする抗体のカクテル中でインキュベートした。その後、Ｔ細胞を洗浄し、Ｃｙｔｏｆｌｅｘ装置（Ｂｅｃｋｍａｎ　Ｃｏｕｌｔｅｒ）で分析した。ＦｌｏｗＪｏソフトウェアパッケージ（ｖ．１０．６．１）を使用して、データ分析を行った。Ｔ細胞を、サイズ、単一細胞、ＣＤ４またはＣＤ８発現、及び表２５に示されるマーカーの発現でゲートした。フローサイトメトリーデータを表２５及び図１０Ａ～１０Ｂに示す。Ｖｂ８＋レベルは、群Ｃ、群Ｄ、及び群Ｅにおけるトランスジェニックｔｃｒの挿入及び発現を示す。群Ｂ、群Ｃ、群Ｄ、及び群Ｅにおける効率的なＣＩＩＴＡ破壊が、ＨＬＡ－ＤＲ、ＤＰ、ＤＱ－細胞が群Ａと比較して増加していることによって示されている。これは、ＣＩＩＴＡがこれらの表面タンパク質の発現を制御する転写因子であるためである。効率的なＨＬＡ－Ａ破壊は、群Ａと比較して、群Ｂ、群Ｃ、群Ｄ、及び群ＥにおいてＨＬＡ－Ａ－集団が増加していることによって示される。ＴＲＡＣ及びＴＲＢＣ遺伝子座の効率的な破壊は、群Ａと比較して、群Ｂ、群Ｃ、群Ｄ、及び群ＥにおいてＣＤ３＋Ｖｂ８－が減少していることによって示される。完全に編集された生成物の割合は、ＨＬＡ－Ａ－、ＨＬＡ－ＤＲ／ＤＰ／ＤＱ－、ＣＤ３＋、Ｖｂ８＋としてゲートした。

【表２５】

表２５．細胞表面表現型を示すT細胞の平均割合

細胞型	追加のマーカー	群A		群B		群C		群D		群E	
		平均	SD	平均	SD	平均	SD	平均	SD	平均	SD
CD4+	HLA-A-	0.3	0.3	99.5	0.3	99.9	0.2	95.0	5.1	95.4	4.7
	HLA-DR/DP/DQ-	50.5	15.2	97.6	1.0	98.7	0.8	97.8	0.4	98.9	0.4
	CD3+Vb8-	93.7	0.9	0.4	0.5	0.1	0.1	0.2	0.1	0.2	0.3
	Vb8+	6.0	1.0	0.0	0.0	83.9	7.9	90.6	1.7	88.0	1.9
	HLA-A-、HLA-DR/DP/DQ-、Vb8+、CD3+	0.0	0.0	0.0	0.0	83.2	8.1	84.9	6.8	83.5	6.0
CD8+	HLA-A-	0.3	0.5	99.3	0.3	99.7	0.5	93.6	9.1	95.7	6.1
	HLA-DR/DP/DQ-	23.8	15.3	94.7	3.3	96.6	3.0	94.5	2.2	97.8	0.8
	CD3+Vb8-	94.7	1.5	0.8	0.6	0.1	0.1	0.2	0.3	0.0	0.1
	Vb8+	5.1	1.4	0.1	0.1	82.7	8.4	90.2	1.8	87.1	4.3
	HLA-A-、HLA-DR/DP/DQ-、Vb8+、CD3+	0.0	0.0	0.0	0.1	80.2	9.4	81.2	7.1	82.2	8.6

【０７４６】

実施例８．直交操作されたＴ細胞の機能的特徴付け

互いに直交性であるエディターを用いて操作した細胞の機能を評価するために、細胞を、編集、表面タンパク質発現、及び細胞毒性について分析した。

【０７４７】

実施例８．１．Ｔ細胞の調製

単離し、凍結保存したＴ細胞を、水浴にて解凍し、ＣＴＳ　ＯｐＴｍｉｚｅｒ　Ｔ細胞増殖ＳＦＭ及びＴ細胞増殖サプリメント（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ　カタログＡ１０４８５０１）、１×ペニシリン－ストレプトマイシン、１×Ｇｌｕｔａｍａｘ、１０ｍＭのＨＥＰＥＳ、２００Ｕ／ｍＬの組換えヒトインターロイキン－２（Ｐｅｐｒｏｔｅｃｈ、カタログ２００－０２）、５ｎｇ／ｍｌの組換えヒトインターロイキン７（Ｐｅｐｒｏｔｅｃｈ、カタログ２００－０７）、及び５ｎｇ／ｍｌの組換えヒトインターロイキン１５（Ｐｅｐｒｏｔｅｃｈ、カタログ２００－１５）、ならびに２．５％のヒトＡＢ血清（ＧｅｍｉｎｉＢｉｏ、カタログ１００－５１２）を含有するＴＣＡＭ培地に、１．５×10^6細胞／ｍＬの密度で播種した。

【０７４８】

実施例８．２．Ｔ細胞の操作

ＬＮＰを、概して実施例１に記載されるように調製した。この実施例における脂質ナノ

粒子を、リピドＡ　３５：コレステロール　４７．５：ＤＳＰＣ　１５：ＰＥＧ２ｋ－ＤＭＧ　２．５のモル比で調製した。約６の脂質アミン対ＲＮＡホスフェート（Ｎ：Ｐ）のモル比で、ＬＮＰを作製した。ＬＮＰを、表２６に記載のように、単一のＲＮＡ種と製剤化するか、または複数のＲＮＡ種と合剤にした。ＬＮＰを、表２７及び以下に記載されるように、ＡｐｏＥ３（Ｐｅｐｒｏｔｅｃｈ、カタログ３５０－０２）を含有するＴＣＡＭ培地中のＴ細胞に送達した。

【表２６】

表２６．脂質ナノ粒子。カーゴ質量比は、カーゴの列の順にそれぞれ列挙されている。用量は、単位体積当たりの総ＲＮＡカーゴの質量として測定する。

LNP	用量(ug/ml)	カーゴ	カーゴ質量比
1	0.25	Spy BC22 mRNA	該当なし
2	0.5	UGI mRNA	該当なし
3	1.67	TRAC G027891 TRBC G027904 CIITA G028535 HLA-A G028536	4.5/8.7/21.4/65.4
4	1.25	Nme2Cas9 mRNA+TRAC G021469	1:2

【０７４９】

１日目（例えば、解凍の２４時間後）に、細胞を採取し、ＴｒａｎｓＡｃｔ（商標）（１：１００希釈、Ｍｉｌｔｅｎｙｉ　Ｂｉｏｔｅｃ）で活性化させた。表２７に列挙されるように、３日目に表２６に列挙される用量で処理群にＬＮＰを適用した。群Ｃの試料を、トランスジェニックＴ細胞受容体をコードする３Ｅ＋５　ＧＣ／ｍＬのＡＡＶ（ＨＤ１インサートを有するＡＡＶ　１７６０）、及び０．５ｕＭの化合物１で、ＬＮＰ処理と同時に処理した。

【表２７】

表２７－Ｔ細胞操作のための編集レジーム

処理	3 日目
群 A 非編集	無
群 B Sp 塩基エディター	LNP1
	LNP2
	LNP3
群 C Sp 塩基エディター +Nme2 Cas9 挿入	LNP1
	LNP2
	LNP3
	LNP4
	AAV

【０７５０】
４日目に、細胞を、Ｔ細胞拡大増殖培地（ＴＣＥＭ）：ＣＴＳ　ＯｐＴｍｉｚｅｒ（Ｔｈｅｒｍｏｆｉｓｈｅｒ、カタログＡ３７０５００１）に、５％のヒトＡＢ血清、１×ＧｌｕｔａＭＡＸ（Ｔｈｅｒｍｏｆｉｓｈｅｒ、カタログ３５０５００６１）、１０ｍＭのＨＥＰＥＳ、２００Ｕ／ｍＬのＩＬ－２（Ｐｅｐｒｏｔｅｃｈ、カタログ２００－０２）、ＩＬ－７（Ｐｅｐｒｏｔｅｃｈ、カタログ２００－０７）、及びＩＬ－１５（Ｐｅｐｒｏｔｅｃｈ、カタログ２００－１５）を補充したものを含む６ウェルＧＲＥＸプレート（Ｗｉｌｓｏｎ　Ｗｏｌｆ）に移した。培地を、定期的に新しい培地に交換した。７日目に、細胞の一部を、ＴＲＢＣ１、ＴＲＢＣ２及びＣＩＩＴＡ遺伝子座でのシークエンシング分析のために採取した。ＮＧＳ分析を、実施例１に記載されるように技術的三重反復（ｔｅｃｈｎｉｃａｌ　ｔｒｉｐｌｉｃａｔｅｓ）で行った。表２８及び図１１Ａ～１１Ｃは、これらの細胞の編集の平均割合を示す。
【表２８】

表２８．編集の平均割合。「Ｃａｓ９」は、Ｎｍｅ２Ｃａｓ９に特有のガイドを示す。「ＢＥ」は、ＳｐｙＢＣ２２ｎ塩基エディター用に設計されたガイドを示す。「該当なし」は、標準偏差の該当がないことを示す。

編集	処理	CからT			CからA/G			インデル		
		平均	SD	n	平均	SD	n	平均	SD	n
G027891 TRAC BE	群A	0.3	0.1	5	0.7	0.1	5	0.2	0.0	5
	群B	94.5	0.8	5	2.2	0.2	5	1.8	0.5	5
	群C	95.3	1.0	6	1.9	0.4	6	0.9	0.2	6
G027904 TRBC1 BE	群A	0.3	0.1	3	1.6	0.1	3	0.2	0.0	3
	群B	92.9	1.2	3	5.6	0.5	3	1.2	0.7	3
	群C	90.8	3.1	4	6.5	3.1	4	1.6	1.9	4
G027904 TRBC2 BE	群A	0.3	0.3	4	1.9	0.2	3	0.2	0.0	3
	群B	89.6	1.8	4	7.0	3.0	4	1.5	0.8	4
	群C	90.5	3.9	5	6.9	2.8	5	1.6	1.7	5
G028535 CIITA BE	群A	0.3	該当なし	1	2.8	1.4	3	1.2	1.0	3
	群B	92.3	0.1	2	2.6	1.6	4	1.3	1.4	4
	群C	92.9	0.6	3	3.9	0.1	3	1.6	0.6	3

【０７５１】
１１日目に、Ｃｅｌｌａｃａ　ＭＸ（Ｎｅｘｃｅｌｏｍ）を使用して、細胞を技術的三重反復で計数し、細胞収率を３日目の編集細胞量で除算することによって拡大増殖倍率を計算した。表２９は、細胞の拡大増殖倍率を示す。

【表２９】

表２９．細胞集団の拡大増殖倍率。

処理	倍率	SD	n
群A	218	12	6
群B	173	9	6
群C	110	4	6

【０７５２】

実施例８．３　フローサイトメトリー

１１日目に、フローサイトメトリーによる分析のために細胞を採取した（技術的三重反復）。フローサイトメトリー分析のために、細胞を、ＦＡＣＳ緩衝液（ＰＢＳ＋２％　ＦＢＳ＋２ｍＭ　ＥＤＴＡ）中で洗浄した。操作されたＴ細胞を、ＣＤ４（Ｂｉｏｌｅｇｅｎｄ、３１７４３４）、ＣＤ８（Ｂｉｏｌｅｇｅｎｄ、３０１０４６）、ＣＤ３（Ｂｉｏｌｅｇｅｎｄ、３００４３０）、Ｖｂ８（Ｂｉｏｌｅｇｅｎｄ、３４８１０４）、ＨＬＡ－Ａ２（Ｂｉｏｌｅｇｅｎｄ、３４３３２０）、ＨＬＡ－Ａ３（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ、５０１１２２１３６）、ＨＬＡ－ＤＲ、ＤＰ、ＤＱ（Ｂｉｏｌｅｇｅｎｄ　３６１７１２）、ＣＤ４５ＲＡ（Ｂｉｏｌｅｇｅｎｄ、３０４１３４）、ＣＤ４５ＲＯ（Ｂｉｏｌｅｇｅｎｄ、３０４２３０）、ＣＤ６２Ｌ（Ｂｉｏｌｅｇｅｎｄ、３０４８２０）、ＣＣＲ７（Ｂｉｏｌｅｇｅｎｄ、３５３２１４）、及びＶｉａＫｒｏｍｅ　８０８　Ｆｉｘａｂｌｅ　Ｖｉａｂｌｉｌｉｔｙ　Ｄｙｅ（Ｂｅｃｋｍａｎ　Ｃｏｕｌｔｅｒ、Ｃ３６６２８）を標的とする抗体のカクテル中でインキュベートした。その後、Ｔ細胞を洗浄し、Ｃｙｔｏｆｌｅｘ装置（Ｂｅｃｋｍａｎ　Ｃｏｕｌｔｅｒ）で分析した。ＦｌｏｗＪｏソフトウェアパッケージ（ｖ．１０．６．１）を使用して、データ分析を行った。Ｔ細胞を、サイズ、生存率、ＣＤ４またはＣＤ８発現、及び表３０に示されるマーカーの発現でゲートした。ＣＤ８＋細胞のフローサイトメトリーデータを、表３０ならびに図１２Ａ～１２Ｂ及び図１３Ａ～１３Ｃに示す。ＣＤ４＋細胞の結果は、ＣＤ８＋細胞と同様であった。ＨＬＡ－Ａ２－、ＨＬＡ－Ａ３－、及びＨＬＡ－ＤＰ、ＤＱ、ＤＱ－細胞集団は、それぞれ、未編集の対照群Ａと比較して群Ｂ及び群ＣにおけるＨＬＡ－Ａ遺伝子座、及びＣＩＩＴＡ遺伝子座の効率的な破壊を示している。ＴＲＡＣ及びＴＲＢＣ遺伝子座編集に起因する内在性ＴＣＲの破壊（表３０及び図１２Ａでは「ＣＤ３－」と称される）を測定するために、内在性ＴＣＲを発現する細胞（ＣＤ３＋Ｖｂ８－）の％を１００％から差し引いた。群Ａ及び群Ｂと比較した群ＣにおけるＶｂ８＋細胞集団の増加は、トランスジェニックＴＣＲの有効な挿入を示す。表３０及び図１３Ａ～１３Ｃに示される群Ａと群Ｃとの間のＣＤ４５ＲＡ＋及びＣＤ４５ＲＯ＋表現型の類似性は、操作された細胞において、セントラルメモリー細胞、セントラルメモリー幹細胞、及びエフェクターメモリー表現型がそのまま保持されていることを示す。

【表３０】

表３０．細胞表面表現型を示すＣＤ８＋Ｔ細胞の平均割合。

表現型	処理	平均	SD	n
「CD3-」(100%-CD3+Vb8-)	群 A	4.1	2.5	6
	群 B	99.1	0.1	6
	群 C	99.5	0.0	6
HLA-DP、DQ、DR-	群 A	29.2	2.8	6
	群 B	94.9	0.3	6
	群 C	95.9	0.1	6
HLA-A2-	群 A	1.5	0.4	6
	群 B	98.2	0.2	6
	群 C	100.0	0.0	6
HLA-A3-	群 A	2.4	1.5	6
	群 B	98.5	0.1	6
	群 C	99.2	0.1	6
Vb8+	群 A	5.6	0.3	6
	群 B	0.0	0.0	6
	群 C	76.4	0.3	6
CD45RA+CCR7-CD62L+	群 A	12.8	1.3	6
	群 B	4.4	5.2	6
	群 C	12.1	0.3	6
CD45RA+CCR7+CD62L+	群 A	32.1	2.9	6
	群 B	36.9	24.1	6
	群 C	39.9	1.3	6
CD45RO+CCR7-CD62L+	群 A	29.2	1.0	6
	群 B	16.3	14.0	6
	群 C	18.5	0.4	6
CD45RO+CCR7+CD62L+	群 A	17.7	1.5	6
	群 B	22.3	17.6	6
	群 C	22.8	0.7	6
CD45RO+CCR7+CD62L-	群 A	0.5	0.2	6
	群 B	5.1	8.4	6
	群 C	1.3	0.1	6
CD45RO+CCR7-CD62L-	群 A	1.4	0.5	6
	群 B	2.6	4.3	6
	群 C	3.3	0.1	6

【０７５３】

実施例８．４．ルシフェラーゼによる細胞傷害性分析

処理群Ｃの細胞を解凍し、一晩培養した。細胞を、表３１に示されるエフェクター対標的比で、Ｌｕｃ　ＧＦＰ＋の６９７細胞と共培養した。共培養を、ＣＴＳ　ＯｐＴｍｉｚｅｒ　Ｔ細胞拡大増殖ＳＦＭ及びＴ細胞拡大増殖サプリメント（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ、カタログＡ１０４８５０１）、２．５％のヒトＡＢ血清（ＧｅｍｉｎｉＢｉｏ、カタログ１００－５１２）、１×ペニシリン－ストレプトマイシン、１×Ｇｌｕｔａｍａｘ、及び１０ｍＭのＨＥＰＥＳで構成されたサイトカインフリー培地で行った。

【０７５４】

４８時間後、操作されたＴ細胞傷害性に反比例する、生存する６９７個の細胞によって産生されたルシフェラーゼ酵素の量を、Ｂｒｉｇｈｔ－Ｇｌｏアッセイ（Ｐｒｏｍｅｇａカタログ Ｅ２６２０）によって製造業者の指示に従って測定した。ＣＬＡＲＩＯｓｔａｒ Ｐｌｕｓ（ＢＭＧ ＬａｂＴｅｃｈ Ｓｒ．Ｎｏ．４３０－４３４６）プレートリーダーを使用して、発光を測定した。特異的に死滅させたパーセンテージを、１００％－（１００＊実験ウェルの発光値／標的のみのウェルの平均発光値）として計算した。表３１及び図１４は、様々なエフェクター対標的比における細胞死滅の平均割合を示す。

【表３１】

表３１．操作されたＴ細胞による標的細胞死滅の平均割合

E:T	24 時間			48 時間		
	平均	SD	n	平均	SD	n
4:1	79.7	0.7	3	98.2	9.6	3
2:1	65.4	2.2	3	95.4	4.3	3
1:1	46.1	2.1	3	82.2	5.9	3
1:2	41.1	2.2	3	65.0	2.8	3
1:4	35.6	1.2	3	59.7	6.1	3
1:8	12.2	0.9	3	38.2	1.6	3
1:16	10.3	1.1	3	34.7	1.2	3
1:32	3.9	2.1	3	28.7	1.3	3
標的のみ	1.5	1.7	3	-0.3	2.0	3

【０７５５】

実施例９．ＳｐＣａｓ９及びＮｍｅ２塩基エディターを使用した選択したガイドによる編集

ＳｐｙＣａｓ９及びＮｍｅ２塩基エディターを使用した、選択したガイドによる編集を評価するために、操作された細胞を、フローサイトメトリー及びＮＧＳによって評価した。この実施例は、選択されたガイド濃度及びＮｍｅ２ ＢＣ２２ ｍＲＮＡ濃度を含む。

【０７５６】

実施例９．１．Ｔ細胞の調製

単離し、凍結保存したＴ細胞を、水浴にて解凍し、ＣＴＳ ＯｐＴｍｉｚｅｒ Ｔ細胞拡大増殖ＳＦＭ及びＴ細胞拡大増殖サプリメント（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ、カタログＡ１０４８５０１）、１×ペニシリン－ストレプトマイシン、１×Ｇｌｕｔａｍａｘ、１０ｍＭのＨＥＰＥＳ、２００Ｕ／ｍＬの組換えヒトインターロイキン－２（Ｐｅｐｒｏｔｅｃｈ、カタログ２００－０２）、５ｎｇ／ｍＬの組換えヒトインターロイキン７（Ｐｅｐｒｏｔｅｃｈ、カタログ２００－０７）、及び５ｎｇ／ｍＬの組換えヒトインターロイキン１５（Ｐｅｐｒｏｔｅｃｈ、カタログ２００－１５）、ならびに２．５％のヒトＡＢ血清（ＧｅｍｉｎｉＢｉｏ、カタログ１００－５１２）を含有するＴＣＡＭ培地に、１×10^6細胞／ｍＬの密度で播種した。複数のドナーから単離されたＴ細胞を使用して、技術的反復用に調製した。示されるデータは、選択されたドナーのものである。

【０７５７】

実施例９．２．Ｔ細胞の操作

ＬＮＰを、概して実施例１に記載されるように調製した。この実施例における脂質ナノ粒子を、リピドＡ ３５：コレステロール ４７．５：ＤＳＰＣ １５：ＰＥＧ２ｋ－ＤＭＧ ２．５のモル比で調製した。約６の脂質アミン対ＲＮＡホスフェート（Ｎ：Ｐ）のモル比で、ＬＮＰを作製した。ＬＮＰを、表３２に記載のように、単一のＲＮＡ種と製剤

化するか、または複数のＲＮＡ種と合剤にした。ＬＮＰを、表３２に記載されるように、ＡｐｏＥ３（Ｐｅｐｒｏｔｅｃｈ、カタログ３５０－０２）を含有するＴＣＡＭ培地中のＴ細胞に送達した。

【表３２】

表３２．脂質ナノ粒子。カーゴ質量比は、カーゴの列の順にそれぞれ列挙されている。用量は、単位体積当たりの総ＲＮＡカーゴの質量として測定する。

LNP	用量(ug/ml)	カーゴ	カーゴ質量比
1	-	NmeBC22n mRNA	該当なし
2	0.5	UGI mRNA	該当なし
3	0.32	G028986(TRBC)	該当なし
4	0.68	G026584(CIITA)	該当なし
5	0.21	G028907(HLA-A/HLA-B)	該当なし
6	1	SpyCas9 mRNA+ G013006(TRAC)	1:1

【０７５８】

１日目（例えば、解凍の約２４時間後）に、細胞を採取し、ＴｒａｎｓＡｃｔ（商標）（１：１００希釈、Ｍｉｌｔｅｎｙｉ　Ｂｉｏｔｅｃ）で活性化させた。ＬＮＰを、０．５ｕＭの化合物１とともに、表３２に列挙される用量で３日目に適用した。

【０７５９】

４日目から、細胞を分割し、培地を定期的に新しい培地に交換した。７日目に、細胞の一部を、ＴＲＡＣ、ＴＲＢＣ１、ＴＲＢＣ２及びＣＩＩＴＡ遺伝子座でのシークエンシング分析のために採取した。ＮＧＳ分析を、実施例１に記載されるように行った。表３３及び図１５は、これらの細胞の編集の平均割合を示す。

【表３３】

表３３．編集の平均割合

ガイド	BE mRNA	CからT			CからA/G			インデル		
		平均	SD	n	平均	SD	n	平均	SD	n
G013006 TRAC Cas9	1.0ug/mL	4.9	0.6	3	0.2	0.1	3	91.4	1.9	3
	0.5ug/mL	5.0	3.4	3	0.2	0.1	3	87.2	12.0	3
G028986 TRBC1 BE	1.0ug/mL	93.3	1.5	3	0.9	0.5	3	1.0	1.4	3
	0.5ug/mL	94.4	0.2	3	1.0	0.6	3	0.3	0.3	3
G026584 CIITA BE	1.0ug/mL	91.6	0.8	3	1.4	0.2	3	0.6	0.3	3
	0.5ug/mL	91.8	1.3	3	1.2	0.3	3	0.9	0.2	3

【０７６０】

実施例９．３　フローサイトメトリー

９日目に、フローサイトメトリーによる分析のために細胞を採取した。フローサイトメトリー分析のために、細胞を、ＦＡＣＳ緩衝液（ＰＢＳ＋２％　ＦＢＳ＋２ｍＭ　ＥＤＴＡ）中で洗浄した。操作されたＴ細胞を、ＣＤ４（Ｂｉｏｌｅｇｅｎｄ、３１７４３４）

、ＣＤ８（Ｂｉｏｌｅｇｅｎｄ、３０１０４６）、ＣＤ３（Ｂｉｏｌｅｇｅｎｄ、３００４３０）、ＨＬＡ－Ａ２（Ｂｉｏｌｅｇｅｎｄ、３４３３２０）、ＨＬＡ－Ｂ７（Ｍｉｌｔｅｎｙｉ Ｂｉｏｔｅｃ、１３０－１２０－２３４）、ＨＬＡ－ＤＲ、ＤＰ、ＤＱ（Ｂｉｏｌｅｇｅｎｄ ３６１７１２）、及びＶｉａＫｒｏｍｅ ８０８ Ｆｉｘａｂｌｅ Ｖｉａｂｌｉｌｉｔｙ Ｄｙｅ（Ｂｅｃｋｍａｎ Ｃｏｕｌｔｅｒ、Ｃ３６６２８）を標的とする抗体のカクテル中でインキュベートした。その後、Ｔ細胞を洗浄し、Ｃｙｔｏｆｌｅｘ装置（Ｂｅｃｋｍａｎ Ｃｏｕｌｔｅｒ）で分析した。ＦｌｏｗＪｏソフトウェアパッケージ（ｖ．１０．６．１）を使用して、データ分析を行った。Ｔ細胞を、単一の生細胞、ＣＤ８＋発現、及び表３４に示されるマーカーの発現でゲートした。ＣＤ８＋細胞のフローサイトメトリーデータを表３４及び図１６に示す。ＣＤ３－、ＨＬＡ－Ａ２－、ＨＬＡ－Ｂ７－、及びＨＬＡ－ＤＰ、ＤＱ、ＤＱ－細胞集団は、それぞれ、ＴＲＡＣ、ＴＲＢＣ１、及びＴＲＢＣ２遺伝子座、ＨＬＡ－Ａ遺伝子座、ＨＬＡ－Ｂ遺伝子座、及びＣＩＩＴＡ遺伝子座の効率的な破壊を示している。

【表３４】

表３４．表面タンパク質発現が陰性であるＣＤ８＋Ｔ細胞の平均割合。

	0.5ug/ml の Nme2 BC22 mRNA			1.0ug/ml の Nme2 BC22 mRNA		
表現型	平均	SD	n	平均	SD	n
CD3-	99	0	3	99	0	3
HLA-A-	95	1	3	94	0	3
HLA-B7-	60	1	3	58	1	3
HLA-DP、DQ、DR-	98	1	3	98	0	3

【０７６１】

配列表

以下の表において、「ｍＡ」、「ｍＣ」、「ｍＵ」、または「ｍＧ」という用語は、２’－Ｏ－Ｍｅで修飾されているヌクレオチドを示すために使用される。

【０７６２】

以下の表において、各「Ｎ」は、独立して、任意のヌクレオチド（例えば、Ａ、Ｕ、Ｔ、Ｃ、Ｇ）を示すために使用される。ある特定の実施形態では、ヌクレオチドは、未修飾ＲＮＡヌクレオチド残基、すなわち、リボース糖とホスホジエステル骨格である。

【０７６３】

以下の表において、「＊」は、ＰＳ修飾を示すために使用される。本出願では、Ａ＊、Ｃ＊、Ｕ＊、またはＧ＊という用語は、以下の（例えば、３’）ヌクレオチドにＰＳ結合で連結されるヌクレオチドを示すために使用され得る。

【０７６４】

ＤＮＡ配列（Ｔを含む）がＲＮＡに関して言及される場合、Ｔは、Ｕ（内容に応じて修飾されていても修飾されていなくてもよい）で置き換えられるべきであり、逆もまた同様であると理解される。

【０７６５】

下記の表では、ペプチド配列を示すのに、１文字のアミノ酸略号が用いられている。

【表３５－１】

配列番号	説明	配列
1	SpyCas9 BC22n をコードする mRNA	GGGAAGCUCAGAAUAAACGCUCAACUUUGGCCGGAUCUGCCA CCAUGGAGGCCUCCCCCCGCCUCCGGCCCCCGGCACCUGAUGG ACCCCCACAUCUUCACCUCCAACUUCAACAACGGCAUCGGCC GGCACAAGACCUACCUGUGCUACGAGGUGGAGCGGCUGGACA ACGGCACCUCCGUGAAGAUGGACCAGCACCGGGGCUUCCUGC ACAACCAGGCCAAGAACCUGCUGUGCGGCUUCUACGGCCGGC ACGCCGAGCUGCGGUUCCUGGACCUGGUGCCCUCCCUGCAGC UGGACCCCGCCCAGAUCUACCGGGUGACCUGGUUCAUCUCCU GGUCCCCCUGCUUCUCCUGGGGCUGCGCCGGCGAGGUGCGGG CCUUCCUGCAGGAGAACACCCACGUGCGGCUGCGGAUCUUCG CCGCCCGGAUCUACGACUACGACCCCCUGUACAAGGAGGCCC UGCAGAUGCUGCGGGACGCCGGCGCCCAGGUGUCCAUCAUGA CCUACGACGAGUUCAAGCACUGCUGGGACACCUUCGUGGACC ACCAGGGCUGCCCCUUCCAGCCCUGGGACGGCCUGGACGAGC ACUCCCAGGCCCUGUCCGGCCGGCUGCGGGCCAUCCUGCAGA ACCAGGGCAACUCCGGCUCCGAGACCCCCGGCACCUCCGAGU CCGCCACCCCCGAGUCCGACAAGAAGUACUCCAUCGGCCUGG CCAUCGGCACCAACUCCGUGGGCUGGGCCGUGAUCACCGACG AGUACAAGGUGCCCUCCAAGAAGUUCAAGGUGCUGGGCAACA CCGACCGGCACUCCAUCAAGAAGAACCUGAUCGGCGCCCUGC UGUUCGACUCCGGCGAGACCGCCGAGGCCACCCGGCUGAAGC GGACCGCCCGGCGGCGGUACACCCGGCGGAAGAACCGGAUCU GCUACCUGCAGGAGAUCUUCUCCAACGAGAUGGCCAAGGUGG ACGACUCCUUCUUCCACCGGCUGGAGGAGUCCUUCCUGGUGG AGGAGGACAAGAAGCACGAGCGGCACCCCAUCUUCGGCAACA UCGUGGACGAGGUGGCCUACCACGAGAAGUACCCCACCAUCU ACCACCUGCGGAAGAAGCUGGUGGACUCCACCGACAAGGCCG ACCUGCGGCUGAUCUACCUGGCCCUGGCCCACAUGAUCAAGU UCCGGGGCCACUUCCUGAUCGAGGGCGACCUGAACCCCGACA ACUCCGACGUGGACAAGCUGUUCAUCCAGCUGGUGCAGACCU ACAACCAGCUGUUCGAGGAGAACCCCAUCAACGCCUCCGGCG UGGACGCCAAGGCCAUCCUGUCCGCCCGGCUGUCCAAGUCCC GGCGGCUGGAGAACCUGAUCGCCCAGCUGCCCGGCGAGAAGA AGAACGGCCUGUUCGGCAACCUGAUCGCCCUGUCCCUGGGCC UGACCCCCAACUUCAAGUCCAACUUCGACCUGGCCGAGGACG

【表３５－２】

配列番号	説明	配列
		CCAAGCUGCAGCUGUCCAAGGACACCUACGACGACGACCUGGAC AACCUGCUGGCCCAGAUCGGCGACCAGUACGCCGACCUGUUCCU GGCCGCCAAGAACCUGUCCGACGCCAUCCUGCUGUCCGACAUCC UGCGGGUGAACACCGAGAUCACCAAGGCCCCCCUGUCCGCCUCC AUGAUCAAGCGGUACGACGAGCACCACCAGGACCUGACCCUGCU GAAGGCCCUGGUGCGGCAGCAGCUGCCCGAGAAGUACAAGGAGA UCUUCUUCGACCAGUCCAAGAACGGCUACGCCGGCUACAUCGAC GGCGGCGCCUCCCAGGAGGAGUUCUACAAGUUCAUCAAGCCCAU CCUGGAGAAGAUGGACGGCACCGAGGAGCUGCUGGUGAAGCUG AACCGGGAGGACCUGCUGCGGAAGCAGCGGACCUUCGACAACGG CUCCAUCCCCCACCAGAUCCACCUGGGCGAGCUGCACGCCAUCC UGCGGCGGCAGGAGGACUUCUACCCCUUCCUGAAGGACAACCGG GAGAAGAUCGAGAAGAUCCUGACCUUCCGGAUCCCCUACUACGU GGGCCCCCUGGCCCGGGGCAACUCCCGGUUCGCCUGGAUGACCC GGAAGUCCGAGGAGACCAUCACCCCCUGGAACUUCGAGGAGGUG GUGGACAAGGGCGCCUCCGCCCAGUCCUUCAUCGAGCGGAUGAC CAACUUCGACAAGAACCUGCCCAACGAGAAGGUGCUGCCCAAGC ACUCCCUGCUGUACGAGUACUUCACCGUGUACAACGAGCUGACC AAGGUGAAGUACGUGACCGAGGGCAUGCGGAAGCCCGCCUUCCU GUCCGGCGAGCAGAAGAAGGCCAUCGUGGACCUGCUGUUCAAGA CCAACCGGAAGGUGACCGUGAAGCAGCUGAAGGAGGACUACUUC AAGAAGAUCGAGUGCUUCGACUCCGUGGAGAUCUCCGGCGUGGA GGACCGGUUCAACGCCUCCCUGGGCACCUACCACGACCUGCUGA AGAUCAUCAAGGACAAGGACUUCCUGGACAACGAGGAGAACGA GGACAUCCUGGAGGACAUCGUGCUGACCCUGACCCUGUUCGAGG ACCGGGAGAUGAUCGAGGAGCGGCUGAAGACCUACGCCCACCUG UUCGACGACAAGGUGAUGAAGCAGCUGAAGCGGCGGCGGUACAC CGGCUGGGGCCGGCUGUCCCGGAAGCUGAUCAACGGCAUCCGGG ACAAGCAGUCCGGCAAGACCAUCCUGGACUUCCUGAAGUCCGAC GGCUUCGCCAACCGGAACUUCAUGCAGCUGAUCCACGACGACUC CCUGACCUUCAAGGAGGACAUCCAGAAGGCCCAGGUGUCCGGCC AGGGCGACUCCCUGCACGAGCACAUCGCCAACCUGGCCGGCUCC CCCGCCAUCAAGAAGGGCAUCCUGCAGACCGUGAAGGUGGUGGA CGAGCUGGUGAAGGUG

10 20 30 40 50

【表３５－３】

配列番号	説明	配列
		AUGGGCCGGCACAAGCCCGAGAACAUCGUGAUCGAGAUGGCCC GGGAGAACCAGACCACCCAGAAGGGCCAGAAGAACUCCCGGGA GCGGAUGAAGCGGAUCGAGGAGGGCAUCAAGGAGCUGGGCUCC CAGAUCCUGAAGGAGCACCCCGUGGAGAACACCCAGCUGCAGA ACGAGAAGCUGUACCUGUACUACCUGCAGAACGGCCGGGACAU GUACGUGGACCAGGAGCUGGACAUCAACCGGCUGUCCGACUAC GACGUGGACCACAUCGUGCCCCAGUCCUUCCUGAAGGACGACU CCAUCGACAACAAGGUGCUGACCCGGUCCGACAAGAACCGGGG CAAGUCCGACAACGUGCCCUCCGAGGAGGUGGUGAAGAAGAUG AAGAACUACUGGCGGCAGCUGCUGAACGCCAAGCUGAUCACCC AGCGGAAGUUCGACAACCUGACCAAGGCCGAGCGGGGCGGCCU GUCCGAGCUGGACAAGGCCGGCUUCAUCAAGCGGCAGCUGGUG GAGACCCGGCAGAUCACCAAGCACGUGGCCCAGAUCCUGGACU CCCGGAUGAACACCAAGUACGACGAGAACGACAAGCUGAUCCG GGAGGUGAAGGUGAUCACCCUGAAGUCCAAGCUGGUGUCCGAC UUCCGGAAGGACUUCCAGUUCUACAAGGUGCGGGAGAUCAACA ACUACCACCACGCCCACGACGCCUACCUGAACGCCGUGGUGGG CACCGCCCUGAUCAAGAAGUACCCCAAGCUGGAGUCCGAGUUC GUGUACGGCGACUACAAGGUGUACGACGUGCGGAAGAUGAUC GCCAAGUCCGAGCAGGAGAUCGGCAAGGCCACCGCCAAGUACU UCUUCUACUCCAACAUCAUGAACUUCUUCAAGACCGAGAUCAC CCUGGCCAACGGCGAGAUCCGGAAGCGGCCCCUGAUCGAGACC AACGGCGAGACCGGCGAGAUCGUGUGGGACAAGGGCCGGGACU UCGCCACCGUGCGGAAGGUGCUGUCCAUGCCCCAGGUGAACAU CGUGAAGAAGACCGAGGUGCAGACCGGCGGCUUCUCCAAGGAG UCCAUCCUGCCCAAGCGGAACUCCGACAAGCUGAUCGCCCGGA AGAAGGACUGGGACCCCAAGAAGUACGGCGGCUUCGACUCCCC CACCGUGGCCUACUCCGUGCUGGUGGUGGCCAAGGUGGAGAAG GGCAAGUCCAAGAAGCUGAAGUCCGUGAAGGAGCUGCUGGGCA UCACCAUCAUGGAGCGGUCCUCCUUCGAGAAGAACCCCAUCGA CUUCCUGGAGGCCAAGGGCUACAAGGAGGUGAAGAAGGACCUG AUCAUCAAGCUGCCCAAGUACUCCCUGUUCGAGCUGGAGAACG GCCGGAAGCGGAUGCUGGCCUCCGCCGGCGAGCUGCAGAAGGG CAACGAGCUGGCCCUGCCCUCCAAGUACGUGAACUUCCUGUAC CUGG

【表３５－４】

配列番号	説明	配列
		CCUCCCACUACGAGAAGCUGAAGGGCUCCCCCGAGGACAACGA GCAGAAGCAGCUGUUCGUGGAGCAGCACAAGCACUACCUGGAC GAGAUCAUCGAGCAGAUCUCCGAGUUCUCCAAGCGGGUGAUCC UGGCCGACGCCAACCUGGACAAGGUGCUGUCCGCCUACAACAA GCACCGGGACAAGCCCAUCCGGGAGCAGGCCGAGAACAUCAUC CACCUGUUCACCCUGACCAACCUGGGCGCCCCCGCCGCCUUCAA GUACUUCGACACCACCAUCGACCGGAAGCGGUACACCUCCACC AAGGAGGUGCUGGACGCCACCCUGAUCCACCAGUCCAUCACCG GCCUGUACGAGACCCGGAUCGACCUGUCCCAGCUGGGCGGCGA CGGCGGCGGCUCCCCCAAGAAGAAGCGGAAGGUGUGACUAGCA CCAGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCUAAGCUACAUAAU ACCAACUUACACUUUACAAAAUGUUGUCCCCCAAAAUGUAGCC AUUCGUAUCUGCUCCUAAUAAAAAGAAAGUUUCUUCACAUUCU CUCGAGAAAAAAAAAAAAUGGAAAAAAAAAAAAACGGAAAAAA AAAAAAGGUAAAAAAAAAAAAUAUAAAAAAAAAAAAACAUAAA AAAAAAAAACGAAAAAAAAAAAAACGUAAAAAAAAAAAAACUCA AAAAAAAAAAAGAUAAAAAAAAAAAAACCUAAAAAAAAAAAAU GUAAAAAAAAAAAAAGGGAAAAAAAAAAAACGCAAAAAAAAAA AACACAAAAAAAAAAAAUGCAAAAAAAAAAAAUCGAAAAAAA AAAAAUCUAAAAAAAAAAAAACGAAAAAAAAAAAACCCAAAAA AAAAAAAGACAAAAAAAAAAAAUAGAAAAAAAAAAAAGUUAA AAAAAAAAAACUGAAAAAAAAAAAAUUUAAAAAAAAAAAAUC UAG

【表３５－５】

配列番号	説明	配列
2	BC22n のオープンリーディングフレーム	AUGGAGGCCUCCCCCGCCUCCGGCCCCCGGCACCUGAUGGACC CCCACAUCUUCACCUCCAACUUCAACAACGGCAUCGGCCGGC ACAAGACCUACCUGUGCUACGAGGUGGAGCGGCUGGACAACG GCACCUCCGUGAAGAUGGACCAGCACCGGGGCUUCCUGCACA ACCAGGCCAAGAACCUGCUGUGCGGCUUCUACGGCCGGCACG CCGAGCUGCGGUUCCUGGACCUGGUGCCCUCCCUGCAGCUGG ACCCCGCCCAGAUCUACCGGGUGACCUGGUUCAUCUCCUGGU CCCCCUGCUUCUCCUGGGGCUGCGCCGGCGAGGUGCGGGCCU UCCUGCAGGAGAACACCCACGUGCGGCUGCGGAUCUUCGCCG CCCGGAUCUACGACUACGACCCCCUGUACAAGGAGGCCCUGC AGAUGCUGCGGGACGCCGGCGCCCAGGUGUCCAUCAUGACCU ACGACGAGUUCAAGCACUGCUGGGACACCUUCGUGGACCACC AGGGCUGCCCCUUCCAGCCCUGGGACGGCCUGGACGAGCACU CCCAGGCCCUGUCCGGCCGGCUGCGGGCCAUCCUGCAGAACC AGGGCAACUCCGGCUCCGAGACCCCCGGCACCUCCGAGUCCG CCACCCCCGAGUCCGACAAGAAGUACUCCAUCGGCCUGGCCA UCGGCACCAACUCCGUGGGCUGGGCCGUGAUCACCGACGAGU ACAAGGUGCCCUCCAAGAAGUUCAAGGUGCUGGGCAACACCG ACCGGCACUCCAUCAAGAAGAACCUGAUCGGCGCCCUGCUGU UCGACUCCGGCGAGACCGCCGAGGCCACCCGGCUGAAGCGGA CCGCCCGGCGGCGGUACACCCGGCGGAAGAACCGGAUCUGCU ACCUGCAGGAGAUCUUCUCCAACGAGAUGGCCAAGGUGGACG ACUCCUUCUUCCACCGGCUGGAGGAGUCCUUCCUGGUGGAGG AGGACAAGAAGCACGAGCGGCACCCCAUCUUCGGCAACAUCG UGGACGAGGUGGCCUACCACGAGAAGUACCCCACCAUCUACC ACCUGCGGAAGAAGCUGGUGGACUCCACCGACAAGGCCGACC UGCGGCUGAUCUACCUGGCCCUGGCCCACAUGAUCAAGUUCC GGGGCCACUUCCUGAUCGAGGGCGACCUGAACCCCGACAACU CCGACGUGGACAAGCUGUUCAUCCAGCUGGUGCAGACCUACA ACCAGCUGUUCGAGGAGAACCCCAUCAACGCCUCCGGCGUGG ACGCCAAGGCCAUCCUGUCCGCCCGGCUGUCCAAGUCCCGGC GGCUGGAGAACCUGAUCGCCCAGCUGCCCGGCGAGAAGAAGA ACGGCCUGUUCGGCAACCUGAUCGCCCUGUCCCUGGGCCUGA CCCCCAACUUCAAGUCCAACUUCGACCUGGCCGAGGACGCCA AGCUGCAGCUGUCCAAGGACACCUACGACGACGACCUGGAC

【表３５－６】

配列番号	説明	配列
		AACCUGCUGGCCCAGAUCGGCGACCAGUACGCCGACCUGUUCC UGGCCGCCAAGAACCUGUCCGACGCCAUCCUGCUGUCCGACAU CCUGCGGGUGAACACCGAGAUCACCAAGGCCCCCCUGUCCGCC UCCAUGAUCAAGCGGUACGACGAGCACCACCAGGACCUGACCC UGCUGAAGGCCCUGGUGCGGCAGCAGCUGCCCGAGAAGUACAA GGAGAUCUUCUUCGACCAGUCCAAGAACGGCUACGCCGGCUAC AUCGACGGCGGCGCCUCCCAGGAGGAGUUCUACAAGUUCAUCA AGCCCAUCCUGGAGAAGAUGGACGGCACCGAGGAGCUGCUGGU GAAGCUGAACCGGGAGGACCUGCUGCGGAAGCAGCGGACCUUC GACAACGGCUCCAUCCCCCACCAGAUCCACCUGGGCGAGCUGC ACGCCAUCCUGCGGCGGCAGGAGGACUUCUACCCCUUCCUGAA GGACAACCGGGAGAAGAUCGAGAAGAUCCUGACCUUCCGGAUC CCCUACUACGUGGGCCCCCUGGCCCGGGGCAACUCCCGGUUCG CCUGGAUGACCCGGAAGUCCGAGGAGACCAUCACCCCCUGGAA CUUCGAGGAGGUGGUGGACAAGGGCGCCUCCGCCCAGUCCUUC AUCGAGCGGAUGACCAACUUCGACAAGAACCUGCCCAACGAGA AGGUGCUGCCCAAGCACUCCCUGCUGUACGAGUACUUCACCGU GUACAACGAGCUGACCAAGGUGAAGUACGUGACCGAGGGCAUG CGGAAGCCCGCCUUCCUGUCCGGCGAGCAGAAGAAGGCCAUCG UGGACCUGCUGUUCAAGACCAACCGGAAGGUGACCGUGAAGCA GCUGAAGGAGGACUACUUCAAGAAGAUCGAGUGCUUCGACUCC GUGGAGAUCUCCGGCGUGGAGGACCGGUUCAACGCCUCCCUGG GCACCUACCACGACCUGCUGAAGAUCAUCAAGGACAAGGACUU CCUGGACAACGAGGAGAACGAGGACAUCCUGGAGGACAUCGUG CUGACCCUGACCCUGUUCGAGGACCGGGAGAUGAUCGAGGAGC GGCUGAAGACCUACGCCCACCUGUUCGACGACAAGGUGAUGAA GCAGCUGAAGCGGCGGCGGUACACCGGCUGGGGCCGGCUGUCC CGGAAGCUGAUCAACGGCAUCCGGGACAAGCAGUCCGGCAAGA CCAUCCUGGACUUCCUGAAGUCCGACGGCUUCGCCAACCGGAA CUUCAUGCAGCUGAUCCACGACGACUCCCUGACCUUCAAGGAG GACAUCCAGAAGGCCCAGGUGUCCGGCCAGGGCGACUCCCUGC ACGAGCACAUCGCCAACCUGGCCGGCUCCCCCGCCAUCAAGAA GGGCAUCCUGCAGACCGUGAAGGUGGUGGACGAGCUGGUGAA GGUGAU

【表３５－７】

配列番号	説明	配列
		GGGCCGGCACAAGCCCGAGAACAUCGUGAUCGAGAUGGCCCGGG AGAACCAGACCACCCAGAAGGGCCAGAAGAACUCCCGGGAGCGG AUGAAGCGGAUCGAGGAGGGCAUCAAGGAGCUGGGCUCCCAGA UCCUGAAGGAGCACCCCGUGGAGAACACCCAGCUGCAGAACGAG AAGCUGUACCUGUACUACCUGCAGAACGGCCGGGACAUGUACGU GGACCAGGAGCUGGACAUCAACCGGCUGUCCGACUACGACGUGG ACCACAUCGUGCCCCAGUCCUUCCUGAAGGACGACUCCAUCGAC AACAAGGUGCUGACCCGGUCCGACAAGAACCGGGGCAAGUCCGA CAACGUGCCCUCCGAGGAGGUGGUGAAGAAGAUGAAGAACUAC UGGCGGCAGCUGCUGAACGCCAAGCUGAUCACCCAGCGGAAGUU CGACAACCUGACCAAGGCCGAGCGGGGCGGCCUGUCCGAGCUGG ACAAGGCCGGCUUCAUCAAGCGGCAGCUGGUGGAGACCCGGCAG AUCACCAAGCACGUGGCCCAGAUCCUGGACUCCCGGAUGAACAC CAAGUACGACGAGAACGACAAGCUGAUCCGGGAGGUGAAGGUG AUCACCCUGAAGUCCAAGCUGGUGUCCGACUUCCGGAAGGACUU CCAGUUCUACAAGGUGCGGGAGAUCAACAACUACCACCACGCCC ACGACGCCUACCUGAACGCCGUGGUGGGCACCGCCCUGAUCAAG AAGUACCCCAAGCUGGAGUCCGAGUUCGUGUACGGCGACUACAA GGUGUACGACGUGCGGAAGAUGAUCGCCAAGUCCGAGCAGGAG AUCGGCAAGGCCACCGCCAAGUACUUCUUCUACUCCAACAUCAU GAACUUCUUCAAGACCGAGAUCACCCUGGCCAACGGCGAGAUCC GGAAGCGGCCCCUGAUCGAGACCAACGGCGAGACCGGCGAGAUC GUGUGGGACAAGGGCCGGGACUUCGCCACCGUGCGGAAGGUGCU GUCCAUGCCCCAGGUGAACAUCGUGAAGAAGACCGAGGUGCAGA CCGGCGGCUUCUCCAAGGAGUCCAUCCUGCCCAAGCGGAACUCC GACAAGCUGAUCGCCCGGAAGAAGGACUGGGACCCCAAGAAGUA CGGCGGCUUCGACUCCCCCACCGUGGCCUACUCCGUGCUGGUGG UGGCCAAGGUGGAGAAGGGCAAGUCCAAGAAGCUGAAGUCCGU GAAGGAGCUGCUGGGCAUCACCAUCAUGGAGCGGUCCUCCUUCG AGAAGAACCCCAUCGACUUCCUGGAGGCCAAGGGCUACAAGGAG GUGAAGAAGGACCUGAUCAUCAAGCUGCCCAAGUACUCCCUGUU CGAGCUGGAGAACGGCCGGAAGCGGAUGCUGGCCUCCGCCGGCG AGCUGCAGAAGGGCAACGAGCUGGCCCUGCCCUCCAAGUACGUG AACUUCCUGUACCUGGCCUCCCACUACGAGAAGCUGAAGGGCUC CCCCGAGGACAACGAGC

【表３５－８】

配列番号	説明	配列
		AGAAGCAGCUGUUCGUGGAGCAGCACAAGCACUACCUGGACG AGAUCAUCGAGCAGAUCUCCGAGUUCUCCAAGCGGGUGAUCC UGGCCGACGCCAACCUGGACAAGGUGCUGUCCGCCUACAACA AGCACCGGGACAAGCCCAUCCGGGAGCAGGCCGAGAACAUCA UCCACCUGUUCACCCUGACCAACCUGGGCGCCCCCGCCGCCUU CAAGUACUUCGACACCACCAUCGACCGGAAGCGGUACACCUC CACCAAGGAGGUGCUGGACGCCACCCUGAUCCACCAGUCCAU CACCGGCCUGUACGAGACCCGGAUCGACCUGUCCCAGCUGGG CGGCGACGGCGGCGGCUCCCCCAAGAAGAAGCGGAAGGUGUG A

【表３５－９】

配列番号	説明	配列
3	BC22n のアミノ酸配列	MEASPASGPRHLMDPHIFTSNFNNGIGRHKTYLCYEVERLDNGTS VKMDQHRGFLHNQAKNLLCGFYGRHAELRFLDLVPSLQLDPAQI YRVTWFISWSPCFSWGCAGEVRAFLQENTHVRLRIFAARIYDYDP LYKEALQMLRDAGAQVSIMTYDEFKHCWDTFVDHQGCPFQPWD GLDEHSQALSGRLRAILQNQGNSGSETPGTSESATPESDKKYSIGL AIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKKNLIGALLFDS GETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEMAKVDDSFFHR LEESFLVEEDKKHERHPIFGNIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDST DKADLRLIYLALAHMIKFRGHFLIEGDLNPDNSDVDKLFIQLVQTY NQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRRLENLIAQLPGEKKNGLF GNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLDNLLAQIG DQYADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITKAPLSASMIKRYDEHH QDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSKNGYAGYIDGGASQEEFYK FIKPILEKMDGTEELLVKLNREDLLRKQRTFDNGSIPHQIHLGELHA ILRRQEDFYPFLKDNREKIEKILTFRIPYYVGPLARGNSRFAWMTR KSEETITPWNFEEVVDKGASAQSFIERMTNFDKNLPNEKVLPKHSL LYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFLSGEQKKAIVDLLFKTNRK VTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDLLKIIKDK DFLDNEENEDILEDIVLTLTLFEDREMIEERLKTYAHLFDDKVMKQ LKRRRYTGWGRLSRKLINGIRDKQSGKTILDFLKSDGFANRNFMQ LIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQGDSLHEHIANLAGSPAIKKGILQTV KVVDELVKVMGRHKPENIVIEMARENQTTQKGQKNSRERMKRIE EGIKELGSQILKEHPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDI NRLSDYDVDHIVPQSFLKDDSIDNKVLTRSDKNRGKSDNVPSEEV VKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGGLSELDKAGFIKR QLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDENDKLIREVKVITLKSKLVSD FRKDFQFYKVREINNYHHAHDAYLNAVVGTALIKKYPKLESEFVY GDYKVYDVRKMIAKSEQEIGKATAKYFFYSNIMNFFKTEITLANG EIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQVNIVKKTEVQ TGGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFDSPTVAYSVLVV AKVEKGKSKKLKSVKELLGITIMERSSFEKNPIDFLEAKGYKEVKK DLIIKLPKYSLFELENGRKRMLASAGELQKGNELALPSKYVNFLYL ASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVEQHKHYLDEIIEQISEFSKRVILADA NLDKVLSAYNKHRDKPIREQAENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTI DRKRYTSTKEVLDATLIHQSITGLYETRIDLSQLGGDGGGSPKKKR KV

【表３５－１０】

配列番号	説明	配列
4	Hibit タグを有する BC22n をコードする mRNA	GGGAAGCUCAGAAUAAACGCUCAACUUUGGCCGGAUCUGCCA CCAUGGAGGCCUCCCCCGCCUCCGGCCCCCGGCACCUGAUGGA CCCCCACAUCUUCACCUCCAACUUCAACAACGGCAUCGGCCG GCACAAGACCUACCUGUGCUACGAGGUGGAGCGGCUGGACAA CGGCACCUCCGUGAAGAUGGACCAGCACCGGGGCUUCCUGCA CAACCAGGCCAAGAACCUGCUGUGCGGCUUCUACGGCCGGCA CGCCGAGCUGCGGUUCCUGGACCUGGUGCCCUCCCUGCAGCU GGACCCCGCCCAGAUCUACCGGGUGACCUGGUUCAUCUCCUG GUCCCCCUGCUUCUCCUGGGGCUGCGCCGGCGAGGUGCGGGC CUUCCUGCAGGAGAACACCCACGUGCGGCUGCGGAUCUUCGC CGCCCGGAUCUACGACUACGACCCCCUGUACAAGGAGGCCCU GCAGAUGCUGCGGGACGCCGGCGCCCAGGUGUCCAUCAUGAC CUACGACGAGUUCAAGCACUGCUGGGACACCUUCGUGGACCA CCAGGGCUGCCCCUUCCAGCCCUGGGACGGCCUGGACGAGCA CUCCCAGGCCCUGUCCGGCCGGCUGCGGGCCAUCCUGCAGAA CCAGGGCAACUCCGGCUCCGAGACCCCCGGCACCUCCGAGUCC GCCACCCCCGAGUCCGACAAGAAGUACUCCAUCGGCCUGGCC AUCGGCACCAACUCCGUGGGCUGGGCCGUGAUCACCGACGAG UACAAGGUGCCCUCCAAGAAGUUCAAGGUGCUGGGCAACACC GACCGGCACUCCAUCAAGAAGAACCUGAUCGGCGCCCUGCUG UUCGACUCCGGCGAGACCGCCGAGGCCACCCGGCUGAAGCGG ACCGCCCGGCGGCGGUACACCCGGCGGAAGAACCGGAUCUGC UACCUGCAGGAGAUCUUCUCCAACGAGAUGGCCAAGGUGGAC GACUCCUUCUUCCACCGGCUGGAGGAGUCCUUCCUGGUGGAG GAGGACAAGAAGCACGAGCGGCACCCCAUCUUCGGCAACAUC GUGGACGAGGUGGCCUACCACGAGAAGUACCCCACCAUCUAC CACCUGCGGAAGAAGCUGGUGGACUCCACCGACAAGGCCGAC CUGCGGCUGAUCUACCUGGCCCUGGCCCACAUGAUCAAGUUC CGGGGCCACUUCCUGAUCGAGGGCGACCUGAACCCCGACAAC UCCGACGUGGACAAGCUGUUCAUCCAGCUGGUGCAGACCUAC AACCAGCUGUUCGAGGAGAACCCCAUCAACGCCUCCGGCGUG GACGCCAAGGCCAUCCUGUCCGCCCGGCUGUCCAAGUCCCGG CGGCUGGAGAACCUGAUCGCCCAGCUGCCCGGCGAGAAGAAG AACGGCCUGUUCGGCAACCUGAUCGCCCUGUCCCUGGGCCUG ACCCCCAACUUCAAGUCCAACUUCGACCUGGCCGAGGACG

【表３５－１１】

配列番号	説明	配列
		CCAAGCUGCAGCUGUCCAAGGACACCUACGACGACGACCUGGAC AACCUGCUGGCCCAGAUCGGCGACCAGUACGCCGACCUGUUCCU GGCCGCCAAGAACCUGUCCGACGCCAUCCUGCUGUCCGACAUCC UGCGGGUGAACACCGAGAUCACCAAGGCCCCCCUGUCCGCCUCC AUGAUCAAGCGGUACGACGAGCACCACCAGGACCUGACCCUGCU GAAGGCCCUGGUGCGGCAGCAGCUGCCCGAGAAGUACAAGGAGA UCUUCUUCGACCAGUCCAAGAACGGCUACGCCGGCUACAUCGAC GGCGGCGCCUCCCAGGAGGAGUUCUACAAGUUCAUCAAGCCCAU CCUGGAGAAGAUGGACGGCACCGAGGAGCUGCUGGUGAAGCUG AACCGGGAGGACCUGCUGCGGAAGCAGCGGACCUUCGACAACGG CUCCAUCCCCCACCAGAUCCACCUGGGCGAGCUGCACGCCAUCC UGCGGCGGCAGGAGGACUUCUACCCCUUCCUGAAGGACAACCGG GAGAAGAUCGAGAAGAUCCUGACCUUCCGGAUCCCCUACUACGU GGGCCCCCUGGCCCGGGGCAACUCCCGGUUCGCCUGGAUGACCC GGAAGUCCGAGGAGACCAUCACCCCCUGGAACUUCGAGGAGGUG GUGGACAAGGGCGCCUCCGCCCAGUCCUUCAUCGAGCGGAUGAC CAACUUCGACAAGAACCUGCCCAACGAGAAGGUGCUGCCCAAGC ACUCCCUGCUGUACGAGUACUUCACCGUGUACAACGAGCUGACC AAGGUGAAGUACGUGACCGAGGGCAUGCGGAAGCCCGCCUUCCU GUCCGGCGAGCAGAAGAAGGCCAUCGUGGACCUGCUGUUCAAGA CCAACCGGAAGGUGACCGUGAAGCAGCUGAAGGAGGACUACUUC AAGAAGAUCGAGUGCUUCGACUCCGUGGAGAUCUCCGGCGUGGA GGACCGGUUCAACGCCUCCCUGGGCACCUACCACGACCUGCUGA AGAUCAUCAAGGACAAGGACUUCCUGGACAACGAGGAGAACGA GGACAUCCUGGAGGACAUCGUGCUGACCCUGACCCUGUUCGAGG ACCGGGAGAUGAUCGAGGAGCGGCUGAAGACCUACGCCCACCUG UUCGACGACAAGGUGAUGAAGCAGCUGAAGCGGCGGCGGUACAC CGGCUGGGGCCGGCUGUCCCGGAAGCUGAUCAACGGCAUCCGGG ACAAGCAGUCCGGCAAGACCAUCCUGGACUUCCUGAAGUCCGAC GGCUUCGCCAACCGGAACUUCAUGCAGCUGAUCCACGACGACUC CCUGACCUUCAAGGAGGACAUCCAGAAGGCCCAGGUGUCCGGCC AGGGCGACUCCCUGCACGAGCACAUCGCCAACCUGGCCGGCUCC CCCGCCAUCAAGAAGGGCAUCCUGCAGACCGUGAAGGUGGUGGA CGAGCUGGUGAAGGUG

10 20 30 40 50

【表３５－１２】

配列番号	説明	配列
		AUGGGCCGGCACAAGCCCGAGAACAUCGUGAUCGAGAUGGCCC GGGAGAACCAGACCACCCAGAAGGGCCAGAAGAACUCCCGGGA GCGGAUGAAGCGGAUCGAGGAGGGCAUCAAGGAGCUGGGCUCC CAGAUCCUGAAGGAGCACCCCGUGGAGAACACCCAGCUGCAGA ACGAGAAGCUGUACCUGUACUACCUGCAGAACGGCCGGGACAU GUACGUGGACCAGGAGCUGGACAUCAACCGGCUGUCCGACUAC GACGUGGACCACAUCGUGCCCCAGUCCUUCCUGAAGGACGACU CCAUCGACAACAAGGUGCUGACCCGGUCCGACAAGAACCGGGG CAAGUCCGACAACGUGCCCUCCGAGGAGGUGGUGAAGAAGAUG AAGAACUACUGGCGGCAGCUGCUGAACGCCAAGCUGAUCACCC AGCGGAAGUUCGACAACCUGACCAAGGCCGAGCGGGGCGGCCU GUCCGAGCUGGACAAGGCCGGCUUCAUCAAGCGGCAGCUGGUG GAGACCCGGCAGAUCACCAAGCACGUGGCCCAGAUCCUGGACU CCCGGAUGAACACCAAGUACGACGAGAACGACAAGCUGAUCCG GGAGGUGAAGGUGAUCACCCUGAAGUCCAAGCUGGUGUCCGAC UUCCGGAAGGACUUCCAGUUCUACAAGGUGCGGGAGAUCAACA ACUACCACCACGCCCACGACGCCUACCUGAACGCCGUGGUGGG CACCGCCCUGAUCAAGAAGUACCCCAAGCUGGAGUCCGAGUUC GUGUACGGCGACUACAAGGUGUACGACGUGCGGAAGAUGAUC GCCAAGUCCGAGCAGGAGAUCGGCAAGGCCACCGCCAAGUACU UCUUCUACUCCAACAUCAUGAACUUCUUCAAGACCGAGAUCAC CCUGGCCAACGGCGAGAUCCGGAAGCGGCCCCUGAUCGAGACC AACGGCGAGACCGGCGAGAUCGUGUGGGACAAGGGCCGGGACU UCGCCACCGUGCGGAAGGUGCUGUCCAUGCCCCAGGUGAACAU CGUGAAGAAGACCGAGGUGCAGACCGGCGGCUUCUCCAAGGAG UCCAUCCUGCCCAAGCGGAACUCCGACAAGCUGAUCGCCCGGA AGAAGGACUGGGACCCCAAGAAGUACGGCGGCUUCGACUCCCC CACCGUGGCCUACUCCGUGCUGGUGGUGGCCAAGGUGGAGAAG GGCAAGUCCAAGAAGCUGAAGUCCGUGAAGGAGCUGCUGGGCA UCACCAUCAUGGAGCGGUCCUCCUUCGAGAAGAACCCCAUCGA CUUCCUGGAGGCCAAGGGCUACAAGGAGGUGAAGAAGGACCUG AUCAUCAAGCUGCCCAAGUACUCCCUGUUCGAGCUGGAGAACG GCCGGAAGCGGAUGCUGGCCUCCGCCGGCGAGCUGCAGAAGGG CAACGAGCUGGCCCUGCCCUCCAAGUACGUGAACUUCCUGUAC CUGGCCUCCCACUACGAGAAGCUGAAGGGCUCCCCCGAGGACA ACG

【表３５－１３】

配列番号	説明	配列
		AGCAGAAGCAGCUGUUCGUGGAGCAGCACAAGCACUACCUGG ACGAGAUCAUCGAGCAGAUCUCCGAGUUCUCCAAGCGGGUGA UCCUGGCCGACGCCAACCUGGACAAGGUGCUGUCCGCCUACA ACAAGCACCGGGACAAGCCCAUCCGGGAGCAGGCCGAGAACA UCAUCCACCUGUUCACCCUGACCAACCUGGGCGCCCCCGCCGC CUUCAAGUACUUCGACACCACCAUCGACCGGAAGCGGUACAC CUCCACCAAGGAGGUGCUGGACGCCACCCUGAUCCACCAGUC CAUCACCGGCCUGUACGAGACCCGGAUCGACCUGUCCCAGCU GGGCGGCGACGGCGGCGGCUCCCCCAAGAAGAAGCGGAAGGU GUCCGAGUCCGCCACCCCCGAGUCCGUGUCCGGCUGGCGGCU GUUCAAGAAGAUCUCCUGACUAGCACCAGCCUCAAGAACACC CGAAUGGAGUCUCUAAGCUACAUAAUACCAACUUACACUUUA CAAAAUGUUGUCCCCCAAAAUGUAGCCAUUCGUAUCUGCUCC UAAUAAAAAGAAAGUUUCUUCACAUUCUCUCGAGAAAAAAA AAAAAUGGAAAAAAAAAAAACGGAAAAAAAAAAAAGGUAAA AAAAAAAAAUAUAAAAAAAAAAAAACAUAAAAAAAAAAAACG AAAAAAAAAAAACGUAAAAAAAAAAAAACUCAAAAAAAAAAA AGAUAAAAAAAAAAAAACCUAAAAAAAAAAAAAUGUAAAAAAA AAAAAGGGAAAAAAAAAAAACGCAAAAAAAAAAAAACACAAA AAAAAAAAAUGCAAAAAAAAAAAAUCGAAAAAAAAAAAAUC UAAAAAAAAAAAACGAAAAAAAAAAAACCCAAAAAAAAAAA AGACAAAAAAAAAAAAUAGAAAAAAAAAAAAGUUAAAAAAA AAAAACUGAAAAAAAAAAAAUUUAAAAAAAAAAAAUCUAG

【表３５－１４】

配列番号	説明	配列
5	Hibit タグを有する BC22n のオープンリーディングフレーム	AUGGAGGCCUCCCCCGCCUCCGGCCCCCGGCACCUGAUGGA CCCCCACAUCUUCACCUCCAACUUCAACAACGGCAUCGGCC GGCACAAGACCUACCUGUGCUACGAGGUGGAGCGGCUGGA CAACGGCACCUCCGUGAAGAUGGACCAGCACCGGGGCUUC CUGCACAACCAGGCCAAGAACCUGCUGUGCGGCUUCUACG GCCGGCACGCCGAGCUGCGGUUCCUGGACCUGGUGCCCUC CCUGCAGCUGGACCCCGCCCAGAUCUACCGGGUGACCUGG UUCAUCUCCUGGUCCCCCUGCUUCUCCUGGGGCUGCGCCG GCGAGGUGCGGGCCUUCCUGCAGGAGAACACCCACGUGCG GCUGCGGAUCUUCGCCGCCCGGAUCUACGACUACGACCCCC UGUACAAGGAGGCCCUGCAGAUGCUGCGGGACGCCGGCGC CCAGGUGUCCAUCAUGACCUACGACGAGUUCAAGCACUGC UGGGACACCUUCGUGGACCACCAGGGCUGCCCCUUCCAGC CCUGGGACGGCCUGGACGAGCACUCCCAGGCCCUGUCCGG CCGGCUGCGGGCCAUCCUGCAGAACCAGGGCAACUCCGGC UCCGAGACCCCCGGCACCUCCGAGUCCGCCACCCCCGAGUC CGACAAGAAGUACUCCAUCGGCCUGGCCAUCGGCACCAAC UCCGUGGGCUGGGCCGUGAUCACCGACGAGUACAAGGUGC CCUCCAAGAAGUUCAAGGUGCUGGGCAACACCGACCGGCA CUCCAUCAAGAAGAACCUGAUCGGCGCCCUGCUGUUCGAC UCCGGCGAGACCGCCGAGGCCACCCGGCUGAAGCGGACCG CCCGGCGGCGGUACACCCGGCGGAAGAACCGGAUCUGCUA CCUGCAGGAGAUCUUCUCCAACGAGAUGGCCAAGGUGGAC GACUCCUUCUUCCACCGGCUGGAGGAGUCCUUCCUGGUGG AGGAGGACAAGAAGCACGAGCGGCACCCCAUCUUCGGCAA CAUCGUGGACGAGGUGGCCUACCACGAGAAGUACCCCACC AUCUACCACCUGCGGAAGAAGCUGGUGGACUCCACCGACA AGGCCGACCUGCGGCUGAUCUACCUGGCCCUGGCCCACAU GAUCAAGUUCCGGGGCCACUUCCUGAUCGAGGGCGACCUG AACCCCGACAACUCCGACGUGGACAAGCUGUUCAUCCAGC UGGUGCAGACCUACAACCAGCUGUUCGAGGAGAACCCCAU CAACGCCUCCGGCGUGGACGCCAAGGCCAUCCUGUCCGCCC GGCUGUCCAAGUCCCGGCGGCUGGAGAACCUGAUCGCCCA GCUGCCCGGCGAGAAGAAGAACGGCCUGUUCGGCAACCUG AUCGCCCUGUCCCUGGGCCUGACCCCCAACUUCAAGUCCAA CUUCGACCUGGCCGAGGACGCCAAGCUGCAGCUGUCCAAG GACACCUACGACGACGACCUGGAC

【表３５－１５】

配列番号	説明	配列
		AACCUGCUGGCCCAGAUCGGCGACCAGUACGCCGACCUGUUC CUGGCCGCCAAGAACCUGUCCGACGCCAUCCUGCUGUCCGAC AUCCUGCGGGUGAACACCGAGAUCACCAAGGCCCCCCUGUCC GCCUCCAUGAUCAAGCGGUACGACGAGCACCACCAGGACCUG ACCCUGCUGAAGGCCCUGGUGCGGCAGCAGCUGCCCGAGAAG UACAAGGAGAUCUUCUUCGACCAGUCCAAGAACGGCUACGCC GGCUACAUCGACGGCGGCGCCUCCCAGGAGGAGUUCUACAAG UUCAUCAAGCCCAUCCUGGAGAAGAUGGACGGCACCGAGGAG CUGCUGGUGAAGCUGAACCGGGAGGACCUGCUGCGGAAGCAG CGGACCUUCGACAACGGCUCCAUCCCCCACCAGAUCCACCUG GGCGAGCUGCACGCCAUCCUGCGGCGGCAGGAGGACUUCUAC CCCUUCCUGAAGGACAACCGGGAGAAGAUCGAGAAGAUCCUG ACCUUCCGGAUCCCCUACUACGUGGGCCCCCUGGCCCGGGGC AACUCCCGGUUCGCCUGGAUGACCCGGAAGUCCGAGGAGACC AUCACCCCCUGGAACUUCGAGGAGGUGGUGGACAAGGGCGCC UCCGCCCAGUCCUUCAUCGAGCGGAUGACCAACUUCGACAAG AACCUGCCCAACGAGAAGGUGCUGCCCAAGCACUCCCUGCUG UACGAGUACUUCACCGUGUACAACGAGCUGACCAAGGUGAAG UACGUGACCGAGGGCAUGCGGAAGCCCGCCUUCCUGUCCGGC GAGCAGAAGAAGGCCAUCGUGGACCUGCUGUUCAAGACCAAC CGGAAGGUGACCGUGAAGCAGCUGAAGGAGGACUACUUCAAG AAGAUCGAGUGCUUCGACUCCGUGGAGAUCUCCGGCGUGGAG GACCGGUUCAACGCCUCCCUGGGCACCUACCACGACCUGCUG AAGAUCAUCAAGGACAAGGACUUCCUGGACAACGAGGAGAAC GAGGACAUCCUGGAGGACAUCGUGCUGACCCUGACCCUGUUC GAGGACCGGGAGAUGAUCGAGGAGCGGCUGAAGACCUACGCC CACCUGUUCGACGACAAGGUGAUGAAGCAGCUGAAGCGGCGG CGGUACACCGGCUGGGGCCGGCUGUCCCGGAAGCUGAUCAAC GGCAUCCGGGACAAGCAGUCCGGCAAGACCAUCCUGGACUUC CUGAAGUCCGACGGCUUCGCCAACCGGAACUUCAUGCAGCUG AUCCACGACGACUCCCUGACCUUCAAGGAGGACAUCCAGAAG GCCCAGGUGUCCGGCCAGGGCGACUCCCUGCACGAGCACAUC GCCAACCUGGCCGGCUCCCCCGCCAUCAAGAAGGGCAUCCUG CAGACCGUGAAGGUGGUGGACGAGCUGGUGAAGGUGAU

10 20 30 40 50

【表３５－１６】

配列番号	説明	配列
		GGGCCGGCACAAGCCCGAGAACAUCGUGAUCGAGAUGGCCCGGG AGAACCAGACCACCCAGAAGGGCCAGAAGAACUCCCGGGAGCGG AUGAAGCGGAUCGAGGAGGGCAUCAAGGAGCUGGGCUCCCAGA UCCUGAAGGAGCACCCCGUGGAGAACACCCAGCUGCAGAACGAG AAGCUGUACCUGUACUACCUGCAGAACGGCCGGGACAUGUACGU GGACCAGGAGCUGGACAUCAACCGGCUGUCCGACUACGACGUGG ACCACAUCGUGCCCCAGUCCUUCCUGAAGGACGACUCCAUCGAC AACAAGGUGCUGACCCGGUCCGACAAGAACCGGGGCAAGUCCGA CAACGUGCCCUCCGAGGAGGUGGUGAAGAAGAUGAAGAACUAC UGGCGGCAGCUGCUGAACGCCAAGCUGAUCACCCAGCGGAAGUU CGACAACCUGACCAAGGCCGAGCGGGGCGGCCUGUCCGAGCUGG ACAAGGCCGGCUUCAUCAAGCGGCAGCUGGUGGAGACCCGGCAG AUCACCAAGCACGUGGCCCAGAUCCUGGACUCCCGGAUGAACAC CAAGUACGACGAGAACGACAAGCUGAUCCGGGAGGUGAAGGUG AUCACCCUGAAGUCCAAGCUGGUGUCCGACUUCCGGAAGGACUU CCAGUUCUACAAGGUGCGGGAGAUCAACAACUACCACCACGCCC ACGACGCCUACCUGAACGCCGUGGUGGGCACCGCCCUGAUCAAG AAGUACCCCAAGCUGGAGUCCGAGUUCGUGUACGGCGACUACAA GGUGUACGACGUGCGGAAGAUGAUCGCCAAGUCCGAGCAGGAG AUCGGCAAGGCCACCGCCAAGUACUUCUUCUACUCCAACAUCAU GAACUUCUUCAAGACCGAGAUCACCCUGGCCAACGGCGAGAUCC GGAAGCGGCCCCUGAUCGAGACCAACGGCGAGACCGGCGAGAUC GUGUGGGACAAGGGCCGGGACUUCGCCACCGUGCGGAAGGUGCU GUCCAUGCCCCAGGUGAACAUCGUGAAGAAGACCGAGGUGCAGA CCGGCGGCUUCUCCAAGGAGUCCAUCCUGCCCAAGCGGAACUCC GACAAGCUGAUCGCCCGGAAGAAGGACUGGGACCCCAAGAAGUA CGGCGGCUUCGACUCCCCCACCGUGGCCUACUCCGUGCUGGUGG UGGCCAAGGUGGAGAAGGGCAAGUCCAAGAAGCUGAAGUCCGU GAAGGAGCUGCUGGGCAUCACCAUCAUGGAGCGGUCCUCCUUCG AGAAGAACCCCAUCGACUUCCUGGAGGCCAAGGGCUACAAGGAG GUGAAGAAGGACCUGAUCAUCAAGCUGCCCAAGUACUCCCUGUU CGAGCUGGAGAACGGCCGGAAGCGGAUGCUGGCCUCCGCCGGCG AGCUGCAGAAGGGCAACGAGCUGGCCCUGCCCUCCAAGUACGUG AACUUCCUGUACCUGGCCUCCCACUACGAGAAGCUGAAGGGCUC CCCCGAGGACAACGAGC

10 20 30 40 50

【表３５－１７】

配列番号	説明	配列
		AGAAGCAGCUGUUCGUGGAGCAGCACAAGCACUACCUGGACG AGAUCAUCGAGCAGAUCUCCGAGUUCUCCAAGCGGGUGAUCC UGGCCGACGCCAACCUGGACAAGGUGCUGUCCGCCUACAACA AGCACCGGGACAAGCCCAUCCGGGAGCAGGCCGAGAACAUCA UCCACCUGUUCACCCUGACCAACCUGGGCGCCCCCGCCGCCUU CAAGUACUUCGACACCACCAUCGACCGGAAGCGGUACACCUC CACCAAGGAGGUGCUGGACGCCACCCUGAUCCACCAGUCCAU CACCGGCCUGUACGAGACCCGGAUCGACCUGUCCCAGCUGGG CGGCGACGGCGGCGGCUCCCCCAAGAAGAAGCGGAAGGUGUC CGAGUCCGCCACCCCCGAGUCCGUGUCCGGCUGGCGGCUGUU CAAGAAGAUCUCCUGA

【表３５－１８】

配列番号	説明	配列
6	Hibit タグを有する BC22n のアミノ酸配列	MEASPASGPRHLMDPHIFTSNFNNGIGRHKTYLCYEVERLDNGTS VKMDQHRGFLHNQAKNLLCGFYGRHAELRFLDLVPSLQLDPAQI YRVTWFISWSPCFSWGCAGEVRAFLQENTHVRLRIFAARIYDYDP LYKEALQMLRDAGAQVSIMTYDEFKHCWDTFVDHQGCPFQPWD GLDEHSQALSGRLRAILQNQGNSGSETPGTSESATPESDKKYSIGL AIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKKNLIGALLFDS GETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEMAKVDDSFFHR LEESFLVEEDKKHERHPIFGNIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDST DKADLRLIYLALAHMIKFRGHFLIEGDLNPDNSDVDKLFIQLVQTY NQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRRLENLIAQLPGEKKNGLF GNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLDNLLAQIG DQYADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITKAPLSASMIKRYDEHH QDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSKNGYAGYIDGGASQEEFYK FIKPILEKMDGTEELLVKLNREDLLRKQRTFDNGSIPHQIHLGELHA ILRRQEDFYPFLKDNREKIEKILTFRIPYYVGPLARGNSRFAWMTR KSEETITPWNFEEVVDKGASAQSFIERMTNFDKNLPNEKVLPKHSL LYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFLSGEQKKAIVDLLFKTNRK VTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDLLKIIKDK DFLDNEENEDILEDIVLTLTLFEDREMIEERLKTYAHLFDDKVMKQ LKRRRYTGWGRLSRKLINGIRDKQSGKTILDFLKSDGFANRNFMQ LIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQGDSLHEHIANLAGSPAIKKGILQTV KVVDELVKVMGRHKPENIVIEMARENQTTQKGQKNSRERMKRIE EGIKELGSQILKEHPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDI NRLSDYDVDHIVPQSFLKDDSIDNKVLTRSDKNRGKSDNVPSEEV VKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGGLSELDKAGFIKR QLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDENDKLIREVKVITLKSKLVSD FRKDFQFYKVREINNYHHAHDAYLNAVVGTALIKKYPKLESEFVY GDYKVYDVRKMIAKSEQEIGKATAKYFFYSNIMNFFKTEITLANG EIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQVNIVKKTEVQ TGGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFDSPTVAYSVLVV AKVEKGKSKKLKSVKELLGITIMERSSFEKNPIDFLEAKGYKEVKK DLIIKLPKYSLFELENGRKRMLASAGELQKGNELALPSKYVNFLYL ASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVEQHKHYLDEIIEQISEFSKRVILADA NLDKVLSAYNKHRDKPIREQAENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTI DRKRYTSTKEVLDATLIHQSITGLYETRIDLSQLGGDGGGSPKKKR KVSESATPESVSGWRLFKKIS

【表３５－１９】

配列番号	説明	配列
7	BE3 をコードするmRNA	GGGAGACCCAAGCUGGCUAGCGUUUAAACUUAAGCUUUCCCG CAGUCGGCGUCCAGCGGCUCUGCUUGUUCGUGUGUGUGUCGU UGCAGGCCUUAUUCGGAUCCGCCACCAUGAGCAGCGAAACAG GACCGGUCGCAGUCGACCCGACACUGAGAAGAAGAAUCGAAC CGCACGAAUUCGAAGUCUUCUUCGACCCGAGAGAACUGAGAA AGGAAACAUGCCUGCUGUACGAAAUCAACUGGGGAGGAAGAC ACAGCAUCUGGAGACACACAAGCCAGAACACAAACAAGCACG UCGAAGUCAACUUCAUCGAAAAGUUCACAACAGAAAGAUACU UCUGCCCGAACACAAGAUGCAGCAUCACAUGGUUCCUGAGCU GGAGCCCGUGCGGAGAAUGCAGCAGAGCAAUCACAGAAUUCC UGAGCAGAUACCCGCACGUCACACUGUUCAUCUACAUCGCAA GACUGUACCACCACGCAGACCCGAGAAACAGACAGGGACUGA GAGACCUGAUCAGCAGCGGAGUCACAAUCCAGAUCAUGACAG AACAGGAAAGCGGAUACUGCUGGAGAAACUUCGUCAACUACA GCCCGAGCAACGAAGCACACUGGCCGAGAUACCCGCACCUGU GGGUCAGACUGUACGUCCUGGAACUGUACUGCAUCAUCCUGG GACUGCCGCCGUGCCUGAACAUCCUGAGAAGAAAGCAGCCGC AGCUGACAUUCUUCACAAUCGCACUGCAGAGCUGCCACUACC AGAGACUGCCGCCGCACAUCCUGUGGGCAACAGGACUGAAGA GCGGAAGCGAAACACCGGGAACAAGCGAAAGCGCAACACCGG AAAGCGACAAGAAGUACAGCAUCGGACUGGCCAUCGGAACAA ACAGCGUCGGAUGGGCAGUCAUCACAGACGAAUACAAGGUCC CGAGCAAGAAGUUCAAGGUCCUGGGAAACACAGACAGACACA GCAUCAAGAAGAACCUGAUCGGAGCACUGCUGUUCGACAGCG GAGAAACAGCAGAAGCAACAAGACUGAAGAGAACAGCAAGAA GAAGAUACACAAGAAGAAAGAACAGAAUCUGCUACCUGCAGG AAAUCUUCAGCAACGAAAUGGCAAAGGUCGACGACAGCUUCU UCCACAGACUGGAAGAAAGCUUCCUGGUCGAAGAAGACAAGA AGCACGAAAGACACCCGAUCUUCGGAAACAUCGUCGACGAAG UCGCAUACCACGAAAAGUACCCGACAAUCUACCACCUGAGAA AGAAGCUGGUCGACAGCACAGACAAGGCAGACCUGAGACUGA UCUACCUGGCACUGGCACACAUGAUCAAGUUCAGAGGACACU UCCUGAUCGAAGGAGACCUGAACCCGGACAACAGCGACGUCG ACAAGCUGUUCAUCCAGCUGGUCCAGACAUACAACCAGCUGU UCGAAGAAAACCCGAUCAACGCAAGCGGAGUCGAC

【表３５－２０】

配列番号	説明	配列
		GCAAAGGCAAUCCUGAGCGCAAGACUGAGCAAGAGCAGAAGAC UGGAAAACCUGAUCGCACAGCUGCCGGGAGAAAAGAAGAACGG ACUGUUCGGAAACCUGAUCGCACUGAGCCUGGGACUGACACCG AACUUCAAGAGCAACUUCGACCUGGCAGAAGACGCAAAGCUGC AGCUGAGCAAGGACACAUACGACGACGACCUGGACAACCUGCU GGCACAGAUCGGAGACCAGUACGCAGACCUGUUCCUGGCAGCA AAGAACCUGAGCGACGCAAUCCUGCUGAGCGACAUCCUGAGAG UCAACACAGAAAUCACAAAGGCACCGCUGAGCGCAAGCAUGAU CAAGAGAUACGACGAACACCACCAGGACCUGACACUGCUGAAG GCACUGGUCAGACAGCAGCUGCCGGAAAAGUACAAGGAAAUCU UCUUCGACCAGAGCAAGAACGGAUACGCAGGAUACAUCGACGG AGGAGCAAGCCAGGAAGAAUUCUACAAGUUCAUCAAGCCGAUC CUGGAAAAGAUGGACGGAACAGAAGAACUGCUGGUCAAGCUG AACAGAGAAGACCUGCUGAGAAAGCAGAGAACAUUCGACAACG GAAGCAUCCCGCACCAGAUCCACCUGGGAGAACUGCACGCAAU CCUGAGAAGACAGGAAGACUUCUACCCGUUCCUGAAGGACAAC AGAGAAAAGAUCGAAAAGAUCCUGACAUUCAGAAUCCCGUACU ACGUCGGACCGCUGGCAAGAGGAAACAGCAGAUUCGCAUGGAU GACAAGAAAGAGCGAAGAAACAAUCACACCGUGGAACUUCGAA GAAGUCGUCGACAAGGGAGCAAGCGCACAGAGCUUCAUCGAAA GAAUGACAAACUUCGACAAGAACCUGCCGAACGAAAAGGUCCU GCCGAAGCACAGCCUGCUGUACGAAUACUUCACAGUCUACAAC GAACUGACAAAGGUCAAGUACGUCACAGAAGGAAUGAGAAAG CCGGCAUUCCUGAGCGGAGAACAGAAGAAGGCAAUCGUCGACC UGCUGUUCAAGACAAACAGAAAGGUCACAGUCAAGCAGCUGAA GGAAGACUACUUCAAGAAGAUCGAAUGCUUCGACAGCGUCGAA AUCAGCGGAGUCGAAGACAGAUUCAACGCAAGCCUGGGAACAU ACCACGACCUGCUGAAGAUCAUCAAGGACAAGGACUUCCUGGA CAACGAAGAAAACGAAGACAUCCUGGAAGACAUCGUCCUGACA CUGACACUGUUCGAAGACAGAGAAAUGAUCGAAGAAAGACUG AAGACAUACGCACACCUGUUCGACGACAAGGUCAUGAAGCAGC UGAAGAGAAGAAGAUACACAGGAUGGGGAAGACUGAGCAGAA AGCUGAUCAACGGAAUCAGAGACAAGCAGAGCGGAAAGACAA

10 20 30 40 50

【表３５－２１】

配列番号	説明	配列
		UCCUGGACUUCCUGAAGAGCGACGGAUUCGCAAACAGAAACUUCA UGCAGCUGAUCCACGACGACAGCCUGACAUUCAAGGAAGACAUCC AGAAGGCACAGGUCAGCGGACAGGGAGACAGCCUGCACGAACACA UCGCAAACCUGGCAGGAAGCCCGGCAAUCAAGAAGGGAAUCCUGC AGACAGUCAAGGUCGUCGACGAACUGGUCAAGGUCAUGGGAAGA CACAAGCCGGAAAACAUCGUCAUCGAAAUGGCAAGAGAAAACCA GACAACACAGAAGGGACAGAAGAACAGCAGAGAAAGAAUGAAGA GAAUCGAAGAAGGAAUCAAGGAACUGGGAAGCCAGAUCCUGAAG GAACACCCGGUCGAAAACACACAGCUGCAGAACGAAAAGCUGUAC CUGUACUACCUGCAGAACGGAAGAGACAUGUACGUCGACCAGGA ACUGGACAUCAACAGACUGAGCGACUACGACGUCGACCACAUCGU CCCGCAGAGCUUCCUGAAGGACGACAGCAUCGACAACAAGGUCCU GACAAGAAGCGACAAGAACAGAGGAAAGAGCGACAACGUCCCGA GCGAAGAAGUCGUCAAGAAGAUGAAGAACUACUGGAGACAGCUG CUGAACGCAAAGCUGAUCACACAGAGAAAGUUCGACAACCUGACA AAGGCAGAGAGAGGAGGACUGAGCGAACUGGACAAGGCAGGAUU CAUCAAGAGACAGCUGGUCGAAACAAGACAGAUCACAAAGCACG UCGCACAGAUCCUGGACAGCAGAAUGAACACAAAGUACGACGAA AACGACAAGCUGAUCAGAGAAGUCAAGGUCAUCACACUGAAGAG CAAGCUGGUCAGCGACUUCAGAAAGGACUUCCAGUUCUACAAGG UCAGAGAAAUCAACAACUACCACCACGCACACGACGCAUACCUGA ACGCAGUCGUCGGAACAGCACUGAUCAAGAAGUACCCGAAGCUGG AAAGCGAAUUCGUCUACGGAGACUACAAGGUCUACGACGUCAGA AAGAUGAUCGCAAAGAGCGAACAGGAAAUCGGAAAGGCAACAGC AAAGUACUUCUUCUACAGCAACAUCAUGAACUUCUUCAAGACAG AAAUCACACUGGCAAACGGAGAAAUCAGAAAGAGACCGCUGAUC GAAACAAACGGAGAAACAGGAGAAAUCGUCUGGGACAAGGGAAG AGACUUCGCAACAGUCAGAAAGGUCCUGAGCAUGCCGCAGGUCAA CAUCGUCAAGAAGACAGAAGUCCAGACAGGAGGAUUCAGCAAGG AAAGCAUCCUGCCGAAGAGAAACAGCGACAAGCUGAUCGCAAGA AAGAAGGACUGGGACCCGAAGAAGUACGGAGGAUUCGACAGCCC GACAGUCGCAUACAGCGUCCUGGUCGUCGCAAAGGUCGA

【表３５－２２】

配列番号	説明	配列
		AAAGGGAAAGAGCAAGAAGCUGAAGAGCGUCAAGGAACUGC UGGGAAUCACAAUCAUGGAAAGAAGCAGCUUCGAAAAGAACC CGAUCGACUUCCUGGAAGCAAAGGGAUACAAGGAAGUCAAGA AGGACCUGAUCAUCAAGCUGCCGAAGUACAGCCUGUUCGAAC UGGAAAACGGAAGAAAGAGAAUGCUGGCAAGCGCAGGAGAA CUGCAGAAGGGAAACGAACUGGCACUGCCGAGCAAGUACGUC AACUUCCUGUACCUGGCAAGCCACUACGAAAAGCUGAAGGGA AGCCCGGAAGACAACGAACAGAAGCAGCUGUUCGUCGAACAG CACAAGCACUACCUGGACGAAAUCAUCGAACAGAUCAGCGAA UUCAGCAAGAGAGUCAUCCUGGCAGACGCAAACCUGGACAAG GUCCUGAGCGCAUACAACAAGCACAGAGACAAGCCGAUCAGA GAACAGGCAGAAAACAUCAUCCACCUGUUCACACUGACAAAC CUGGGAGCACCGGCAGCAUUCAAGUACUUCGACACAACAAUC GACAGAAAGAGAUACACAAGCACAAAGGAAGUCCUGGACGCA ACACUGAUCCACCAGAGCAUCACAGGACUGUACGAAACAAGA AUCGAUCUGAGCCAGCUGGGAGGAGACAGCGGAGGAAGCACA AACCUGAGCGACAUCAUCGAAAAGGAAACAGGAAAGCAGCUG GUCAUCCAGGAAAGCAUCCUGAUGCUGCCGGAAGAAGUCGAA GAAGUCAUCGGAAACAAGCCGGAAAGCGACAUCCUGGUCCAC ACAGCAUACGACGAAAGCACAGACGAAAACGUCAUGCUGCUG ACAAGCGACGCACCGGAAUACAAGCCGUGGGCACUGGUCAUC CAGGACAGCAACGGAGAAAACAAGAUCAAGAUGCUGAGCGGA GGAAGCCCGAAGAAGAAGAGAAAGGUCUAAUAGUCUAGACA UCACAUUUAAAAGCAUCUCAGCCUACCAUGAGAAUAAGAGAA AGAAAAUGAAGAUCAAUAGCUUAUUCAUCUCUUUUUCUUUU UCGUUGGUGUAAAGCCAACACCCUGUCUAAAAAACAUAAAUU UCUUUAAUCAUUUUGCCUCUUUUCUCUGUGCUUCAAUUAAUA AAAAAUGGAAAGAACCUCGAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAGCGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AACCGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAU

【表３５－２３】

配列番号	説明	配列
8	BE3 のオープンリーディングフレーム	AUGAGCAGCGAAACAGGACCGGUCGCAGUCGACCCGACACUG AGAAGAAGAAUCGAACCGCACGAAUUCGAAGUCUUCUUCGAC CCGAGAGAACUGAGAAAGGAAACAUGCCUGCUGUACGAAAUC AACUGGGGAGGAAGACACAGCAUCUGGAGACACACAAGCCAG AACACAAACAAGCACGUCGAAGUCAACUUCAUCGAAAAGUUC ACAACAGAAAGAUACUUCUGCCCGAACACAAGAUGCAGCAUC ACAUGGUUCCUGAGCUGGAGCCCGUGCGGAGAAUGCAGCAGA GCAAUCACAGAAUUCCUGAGCAGAUACCCGCACGUCACACUG UUCAUCUACAUCGCAAGACUGUACCACCACGCAGACCCGAGA AACAGACAGGGACUGAGAGACCUGAUCAGCAGCGGAGUCACA AUCCAGAUCAUGACAGAACAGGAAAGCGGAUACUGCUGGAGA AACUUCGUCAACUACAGCCCGAGCAACGAAGCACACUGGCCG AGAUACCCGCACCUGUGGGUCAGACUGUACGUCCUGGAACUG UACUGCAUCAUCCUGGGACUGCCGCCGUGCCUGAACAUCCUG AGAAGAAAGCAGCCGCAGCUGACAUUCUUCACAAUCGCACUG CAGAGCUGCCACUACCAGAGACUGCCGCCGCACAUCCUGUGG GCAACAGGACUGAAGAGCGGAAGCGAAACACCGGGAACAAGC GAAAGCGCAACACCGGAAAGCGACAAGAAGUACAGCAUCGGA CUGGCCAUCGGAACAAACAGCGUCGGAUGGGCAGUCAUCACA GACGAAUACAAGGUCCCGAGCAAGAAGUUCAAGGUCCUGGGA AACACAGACAGACACAGCAUCAAGAAGAACCUGAUCGGAGCA CUGCUGUUCGACAGCGGAGAAACAGCAGAAGCAACAAGACUG AAGAGAACAGCAAGAAGAAGAUACACAAGAAGAAAGAACAG AAUCUGCUACCUGCAGGAAAUCUUCAGCAACGAAAUGGCAAA GGUCGACGACAGCUUCUUCCACAGACUGGAAGAAAGCUUCCU GGUCGAAGAAGACAAGAAGCACGAAAGACACCCGAUCUUCGG AAACAUCGUCGACGAAGUCGCAUACCACGAAAAGUACCCGAC AAUCUACCACCUGAGAAAGAAGCUGGUCGACAGCACAGACAA GGCAGACCUGAGACUGAUCUACCUGGCACUGGCACACAUGAU CAAGUUCAGAGGACACUUCCUGAUCGAAGGAGACCUGAACCC GGACAACAGCGACGUCGACAAGCUGUUCAUCCAGCUGGUCCA GACAUACAACCAGCUGUUCGAAGAAAACCCGAUCAACGCAAG CGGAGUCGACGCAAAGGCAAUCCUGAGCGCAAGACUGAGCAA GAGCAGAAGACUGGAAAACCUGAUCGCACAGCUGCCGGGAGA AAAGAAGAACGGACUGUUCGGAAACCUGAUCGCACUG

【表３５－２４】

配列番号	説明	配列
		AGCCUGGGACUGACACCGAACUUCAAGAGCAACUUCGACCUGG CAGAAGACGCAAAGCUGCAGCUGAGCAAGGACACAUACGACGA CGACCUGGACAACCUGCUGGCACAGAUCGGAGACCAGUACGCA GACCUGUUCCUGGCAGCAAAGAACCUGAGCGACGCAAUCCUGC UGAGCGACAUCCUGAGAGUCAACACAGAAAUCACAAAGGCACC GCUGAGCGCAAGCAUGAUCAAGAGAUACGACGAACACCACCAG GACCUGACACUGCUGAAGGCACUGGUCAGACAGCAGCUGCCGG AAAAGUACAAGGAAAUCUUCUUCGACCAGAGCAAGAACGGAU ACGCAGGAUACAUCGACGGAGGAGCAAGCCAGGAAGAAUUCUA CAAGUUCAUCAAGCCGAUCCUGGAAAAGAUGGACGGAACAGAA GAACUGCUGGUCAAGCUGAACAGAGAAGACCUGCUGAGAAAGC AGAGAACAUUCGACAACGGAAGCAUCCCGCACCAGAUCCACCU GGGAGAACUGCACGCAAUCCUGAGAAGACAGGAAGACUUCUAC CCGUUCCUGAAGGACAACAGAGAAAAGAUCGAAAAGAUCCUGA CAUUCAGAAUCCCGUACUACGUCGGACCGCUGGCAAGAGGAAA CAGCAGAUUCGCAUGGAUGACAAGAAAGAGCGAAGAAACAAU CACACCGUGGAACUUCGAAGAAGUCGUCGACAAGGGAGCAAGC GCACAGAGCUUCAUCGAAAGAAUGACAAACUUCGACAAGAACC UGCCGAACGAAAAGGUCCUGCCGAAGCACAGCCUGCUGUACGA AUACUUCACAGUCUACAACGAACUGACAAAGGUCAAGUACGUC ACAGAAGGAAUGAGAAAGCCGGCAUUCCUGAGCGGAGAACAG AAGAAGGCAAUCGUCGACCUGCUGUUCAAGACAAACAGAAAGG UCACAGUCAAGCAGCUGAAGGAAGACUACUUCAAGAAGAUCGA AUGCUUCGACAGCGUCGAAAUCAGCGGAGUCGAAGACAGAUUC AACGCAAGCCUGGGAACAUACCACGACCUGCUGAAGAUCAUCA AGGACAAGGACUUCCUGGACAACGAAGAAAACGAAGACAUCCU GGAAGACAUCGUCCUGACACUGACACUGUUCGAAGACAGAGAA AUGAUCGAAGAAAGACUGAAGACAUACGCACACCUGUUCGACG ACAAGGUCAUGAAGCAGCUGAAGAGAAGAAGAUACACAGGAU GGGGAAGACUGAGCAGAAAGCUGAUCAACGGAAUCAGAGACA AGCAGAGCGGAAAGACAAUCCUGGACUUCCUGAAGAGCGACGG AUUCGCAAACAGAAACUUCAUGCAGCUGAUCCACGACGACAGC CUGACAUUCAAGGAAGACAUCCAGAAGGCACAGGUCAGCGGAC AGG

【表３５－２５】

配列番号	説明	配列
		GAGACAGCCUGCACGAACACAUCGCAAACCUGGCAGGAAGCCC GGCAAUCAAGAAGGGAAUCCUGCAGACAGUCAAGGUCGUCGAC GAACUGGUCAAGGUCAUGGGAAGACACAAGCCGGAAAACAUCG UCAUCGAAAUGGCAAGAGAAAACCAGACAACACAGAAGGGACA GAAGAACAGCAGAGAAAGAAUGAAGAGAAUCGAAGAAGGAAU CAAGGAACUGGGAAGCCAGAUCCUGAAGGAACACCCGGUCGAA AACACACAGCUGCAGAACGAAAAGCUGUACCUGUACUACCUGC AGAACGGAAGAGACAUGUACGUCGACCAGGAACUGGACAUCAA CAGACUGAGCGACUACGACGUCGACCACAUCGUCCCGCAGAGC UUCCUGAAGGACGACAGCAUCGACAACAAGGUCCUGACAAGAA GCGACAAGAACAGAGGAAAGAGCGACAACGUCCCGAGCGAAGA AGUCGUCAAGAAGAUGAAGAACUACUGGAGACAGCUGCUGAA CGCAAAGCUGAUCACACAGAGAAAGUUCGACAACCUGACAAAG GCAGAGAGAGGAGGACUGAGCGAACUGGACAAGGCAGGAUUC AUCAAGAGACAGCUGGUCGAAACAAGACAGAUCACAAAGCACG UCGCACAGAUCCUGGACAGCAGAAUGAACACAAAGUACGACGA AAACGACAAGCUGAUCAGAGAAGUCAAGGUCAUCACACUGAAG AGCAAGCUGGUCAGCGACUUCAGAAAGGACUUCCAGUUCUACA AGGUCAGAGAAAUCAACAACUACCACCACGCACACGACGCAUA CCUGAACGCAGUCGUCGGAACAGCACUGAUCAAGAAGUACCCG AAGCUGGAAAGCGAAUUCGUCUACGGAGACUACAAGGUCUACG ACGUCAGAAAGAUGAUCGCAAAGAGCGAACAGGAAAUCGGAA AGGCAACAGCAAAGUACUUCUUCUACAGCAACAUCAUGAACUU CUUCAAGACAGAAAUCACACUGGCAAACGGAGAAAUCAGAAAG AGACCGCUGAUCGAAACAAACGGAGAAACAGGAGAAAUCGUCU GGGACAAGGGAAGAGACUUCGCAACAGUCAGAAAGGUCCUGA GCAUGCCGCAGGUCAACAUCGUCAAGAAGACAGAAGUCCAGAC AGGAGGAUUCAGCAAGGAAAGCAUCCUGCCGAAGAGAAACAGC GACAAGCUGAUCGCAAGAAAGAAGGACUGGGACCCGAAGAAG UACGGAGGAUUCGACAGCCCGACAGUCGCAUACAGCGUCCUGG UCGUCGCAAAGGUCGAAAAGGGAAAGAGCAAGAAGCUGAAGA GCGUCAAGGAACUGCUGGGAAUCACAAUCAUGGAAAGAAGC

【表３５－２６】

配列番号	説明	配列
		AGCUUCGAAAAGAACCCGAUCGACUUCCUGGAAGCAAAGGGA UACAAGGAAGUCAAGAAGGACCUGAUCAUCAAGCUGCCGAAG UACAGCCUGUUCGAACUGGAAAACGGAAGAAAGAGAAUGCUG GCAAGCGCAGGAGAACUGCAGAAGGGAAACGAACUGGCACUG CCGAGCAAGUACGUCAACUUCCUGUACCUGGCAAGCCACUAC GAAAAGCUGAAGGGAAGCCCGGAAGACAACGAACAGAAGCAG CUGUUCGUCGAACAGCACAAGCACUACCUGGACGAAAUCAUC GAACAGAUCAGCGAAUUCAGCAAGAGAGUCAUCCUGGCAGAC GCAAACCUGGACAAGGUCCUGAGCGCAUACAACAAGCACAGA GACAAGCCGAUCAGAGAACAGGCAGAAAACAUCAUCCACCUG UUCACACUGACAAACCUGGGAGCACCGGCAGCAUUCAAGUAC UUCGACACAACAAUCGACAGAAAGAGAUACACAAGCACAAAG GAAGUCCUGGACGCAACACUGAUCCACCAGAGCAUCACAGGA CUGUACGAAACAAGAAUCGAUCUGAGCCAGCUGGGAGGAGAC AGCGGAGGAAGCACAAACCUGAGCGACAUCAUCGAAAAGGAA ACAGGAAAGCAGCUGGUCAUCCAGGAAAGCAUCCUGAUGCUG CCGGAAGAAGUCGAAGAAGUCAUCGGAAACAAGCCGGAAAGC GACAUCCUGGUCCACACAGCAUACGACGAAAGCACAGACGAA AACGUCAUGCUGCUGACAAGCGACGCACCGGAAUACAAGCCG UGGGCACUGGUCAUCCAGGACAGCAACGGAGAAAACAAGAUC AAGAUGCUGAGCGGAGGAAGCCCGAAGAAGAAGAGAAAGGU C

【表３５－２７】

配列番号	説明	配列
9	BE3 のアミノ酸配列	MSSETGPVAVDPTLRRRIEPHEFEVFFDPRELRKETCLLYEINWGG RHSIWRHTSQNTNKHVEVNFIEKFTTERYFCPNTRCSITWFLSWSP CGECSRAITEFLSRYPHVTLFIYIARLYHHADPRNRQGLRDLISSGV TIQIMTEQESGYCWRNFVNYSPSNEAHWPRYPHLWVRLYVLELY CIILGLPPCLNILRRKQPQLTFFTIALQSCHYQRLPPHILWATGLKSG SETPGTSESATPESDKKYSIGLAIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFK VLGNTDRHSIKKNLIGALLFDSGETAEATRLKRTARRRYTRRKNRI CYLQEIFSNEMAKVDDSFFHRLEESFLVEEDKKHERHPIFGNIVDE VAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGHFLIE GDLNPDNSDVDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSARLS KSRRLENLIAQLPGEKKNGLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAK LQLSKDTYDDDLDNLLAQIGDQYADLFLAAKNLSDAILLSDILRV NTEITKAPLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQ SKNGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNREDLLR KQRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLKDNREKIEKILTFRI PYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEEVVDKGASAQSFIE RMTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKP AFLSGEQKKAIVDLLFKTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGV EDRFNASLGTYHDLLKIIKDKDFLDNEENEDILEDIVLTLTLFEDRE MIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIRDKQ SGKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQGDSL HEHIANLAGSPAIKKGILQTVKVVDELVKVMGRHKPENIVIEMAR ENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKELGSQILKEHPVENTQLQNEKL YLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVDHIVPQSFLKDDSIDNKV LTRSDKNRGKSDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNL TKAERGGLSELDKAGFIKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDE NDKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYHHAHDAYLN AVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEIGKATAK YFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDFAT VRKVLSMPQVNIVKKTEVQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWD PKKYGGFDSPTVAYSVLVVAKVEKGKSKKLKSVKELLGITIMERS SFEKNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRML

【表３５－２８】

配列番号	説明	配列
		ASAGELQKGNELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLF VEQHKHYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRDKPIRE QAENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLDATLIHQ SITGLYETRIDLSQLGGDSGGSTNLSDIIEKETGKQLVIQESILMLP EEVEEVIGNKPESDILVHTAYDESTDENVMLLTSDAPEYKPWAL VIQDSNGENKIKMLSGGSPKKKRKV
10	BE3 をコードする mRNA	GGGUCCCGCAGUCGGCGUCCAGCGGCUCUGCUUGUUCGUGU GUGUGUCGUUGCAGGCCUUAUUCGGAUCCACCAUGAGCUCA GAGACUGGCCCAGUGGCUGUGGACCCCACAUUGAGACGGCG GAUCGAGCCCCAUGAGUUUGAGGUAUUCUUCGAUCCGAGAG AGCUCCGCAAGGAGACCUGCCUGCUUUACGAAAUUAAUUGG GGGGGCCGGCACUCCAUUUGGCGACAUACAUCACAGAACAC UAACAAGCACGUCGAAGUCAACUUCAUCGAGAAGUUCACGA CAGAAAGAUAUUUCUGUCCGAACACAAGGUGCAGCAUUACC UGGUUUCUCAGCUGGAGCCCAUGCGGCGAAUGUAGUAGGGC CAUCACUGAAUUCCUGUCAAGGUAUCCCCACGUCACUCUGU UUAUUUACAUCGCAAGGCUGUACCACCACGCUGACCCCCGC AAUCGACAAGGCCUGCGGGAUUUGAUCUCUUCAGGUGUGAC UAUCCAAAUUAUGACUGAGCAGGAGUCAGGAUACUGCUGGA GAAACUUUGUGAAUUAUAGCCCGAGUAAUGAAGCCCACUGG CCUAGGUAUCCCCAUCUGUGGGUACGACUGUACGUUCUUGA ACUGUACUGCAUCAUACUGGGCCUGCCUCCUUGUCUCAACA UUCUGAGAAGGAAGCAGCCACAGCUGACAUUCUUUACCAUC GCUCUUCAGUCUUGUCAUUACCAGCGACUGCCCCCACACAU UCUCUGGGCCACCGGGUUGAAAAGCGGCAGCGAGACUCCGG GCACCUCAGAGUCCGCCACACCCGAAAGUGAUAAGAAGUAC UCAAUCGGGCUGGCCAUCGGAACUAAUUCCGUGGGUUGGGC AGUGAUCACGGAUGAAUACAAAGUGCCGUCCAAGAAGUUCA AGGUCCUGGGGAACACCGAUAGACACAGCAUCAAGAAAAAU CUCAUCGGAGCCCUGCUGUUUGACUCCGGCGAAACCGCAGA AGCGACCCGGCUCAAACGUACCGCGAGGCGACGCUACACCC GGCGGAAGAAUCGCAUCUGCUAUCUGCAAGAGAUCUUUUCG AACGAAAUGGCAAAGGUCGAC

【表３５－２９】

配列番号	説明	配列
		GACAGCUUCUUCCACCGCCUGGAAGAAUCUUUCCUGGUGGAGGAG GACAAGAAGCAUGAACGGCAUCCUAUCUUUGGAAACAUCGUCGA CGAAGUGGCGUACCACGAAAAGUACCCGACCAUCUACCAUCUGCG GAAGAAGUUGGUUGACUCAACUGACAAGGCCGACCUCAGAUUGA UCUACUUGGCCCUCGCCCAUAUGAUCAAAUUCCGCGGACACUUCC UGAUCGAAGGCGAUCUGAACCCUGAUAACUCCGACGUGGAUAAG CUUUUCAUUCAACUGGUGCAGACCUACAACCAACUGUUCGAAGAA AACCCAAUCAAUGCUAGCGGCGUCGAUGCCAAGGCCAUCCUGUCC GCCCGGCUGUCGAAGUCGCGGCGCCUCGAAAACCUGAUCGCACAG CUGCCGGGAGAGAAAAAGAACGGACUUUUCGGCAACUUGAUCGC UCUCUCACUGGGACUCACUCCCAAUUUCAAGUCCAAUUUUGACCU GGCCGAGGACGCGAAGCUGCAACUCUCAAAGGACACCUACGACGA CGACUUGGACAAUUUGCUGGCACAAAUUGGCGAUCAGUACGCGG AUCUGUUCCUUGCCGCUAAGAACCUUUCGGACGCAAUCUUGCUGU CCGAUAUCCUGCGCGUGAACACCGAAAUAACCAAAGCGCCGCUUA GCGCCUCGAUGAUUAAGCGGUACGACGAGCAUCACCAGGAUCUCA CGCUGCUCAAAGCGCUCGUGAGACAGCAACUGCCUGAAAAGUACA AGGAGAUCUUCUUCGACCAGUCCAAGAAUGGGUACGCAGGGUAC AUCGAUGGAGGCGCUAGCCAGGAAGAGUUCUAUAAGUUCAUCAA GCCAAUCCUGGAAAAGAUGGACGGAACCGAAGAACUGCUGGUCA AGCUGAACAGGGAGGAUCUGCUCCGGAAACAGAGAACCUUUGAC AACGGAUCCAUUCCCCACCAGAUCCAUCUGGGUGAGCUGCACGCC AUCUUGCGGCGCCAGGAGGACUUUUACCCAUUCCUCAAGGACAAC CGGGAAAAGAUCGAGAAAAUUCUGACGUUCCGCAUCCCGUAUUA CGUGGGCCCACUGGCGCGCGGCAAUUCGCGCUUCGCGUGGAUGAC UAGAAAAUCAGAGGAAACCAUCACUCCUUGGAAUUUCGAGGAAG UUGUGGAUAAGGGAGCUUCGGCACAAAGCUUCAUCGAACGAAUG ACCAACUUCGACAAGAAUCUCCCAAACGAGAAGGUGCUUCCUAAG CACAGCCUCCUUUACGAAUACUUCACUGUCUACAACGAACUGACU AAAGUGAAAUACGUUACUGAAGGAAUGAGGAAGCCGGCCUUUCU GUCCGGAGAACAGAAGAAAGCAAUUGUCGAUCUGCUGUUCAAGA CCAACCGCAAGGUGACCGUCAAGCAGCUUAAAGAGGACUACUUCA AGAAGAUCGAGUGUUUCGACUCAGUGGAAAUCAG

【表３５－３０】

配列番号	説明	配列
		CGGGGUGGAGGACAGAUUCAACGCUUCGCUGGGAACCUAUCAU GAUCUCCUGAAGAUCAUCAAGGACAAGGACUUCCUUGACAACG AGGAGAACGAGGACAUCCUGGAAGAUAUCGUCCUGACCUUGAC CCUUUUCGAGGAUCGCGAGAUGAUCGAGGAGAGGCUUAAGACC UACGCUCAUCUCUUCGACGAUAAGGUCAUGAAACAACUCAAGC GCCGCCGGUACACUGGUUGGGGCCGCCUCUCCCGCAAGCUGAU CAACGGUAUUCGCGAUAAACAGAGCGGUAAAACUAUCCUGGAU UUCCUCAAAUCGGAUGGCUUCGCUAAUCGUAACUUCAUGCAAU UGAUCCACGACGACAGCCUGACCUUUAAGGAGGACAUCCAAAA AGCACAAGUGUCCGGACAGGGAGACUCACUCCAUGAACACAUC GCGAAUCUGGCCGGUUCGCCGGCGAUUAAGAAGGGAAUUCUGC AAACUGUGAAGGUGGUCGACGAGCUGGUGAAGGUCAUGGGAC GGCACAAACCGGAGAAUAUCGUGAUUGAAAUGGCCCGAGAAA ACCAGACUACCCAGAAGGGCCAGAAAAACUCCCGCGAAAGGAU GAAGCGGAUCGAAGAAGGAAUCAAGGAGCUGGGCAGCCAGAU CCUGAAAGAGCACCCGGUGGAAAACACGCAGCUGCAGAACGAG AAGCUCUACCUGUACUAUUUGCAAAAUGGACGGGACAUGUACG UGGACCAAGAGCUGGACAUCAAUCGGUUGUCUGAUUACGACGU GGACCACAUCGUUCCACAGUCCUUUCUGAAGGAUGACUCGAUC GAUAACAAGGUGUUGACUCGCAGCGACAAGAACAGAGGGAAG UCAGAUAAUGUGCCAUCGGAGGAGGUCGUGAAGAAGAUGAAG AAUUACUGGCGGCAGCUCCUGAAUGCGAAGCUGAUUACCCAGA GAAAGUUUGACAAUCUCACUAAAGCCGAGCGCGGCGGACUCUC AGAGCUGGAUAAGGCUGGAUUCAUCAAACGGCAGCUGGUCGA GACUCGGCAGAUUACCAAGCACGUGGCGCAGAUCUUGGACUCC CGCAUGAACACUAAAUACGACGAGAACGAUAAGCUCAUCCGGG AAGUGAAGGUGAUUACCCUGAAAAGCAAACUUGUGUCGGACU UUCGGAAGGACUUUCAGUUUUACAAAGUGAGAGAAAUCAACA ACUACCAUCACGCGCAUGACGCAUACCUCAACGCUGUGGUCGG UACCGCCCUGAUCAAAAAGUACCCUAAACUUGAAUCGGAGUUU GUGUACGGAGACUACAAGGUCUACGACGUGAGGAAGAUGAUA GCCAAGUCCGAACAGGAAAUCGGGAAAGCAACUGCGAAAUACU UCU

【表３５－３１】

配列番号	説明	配列
		UUUACUCAAACAUCAUGAACUUUUUCAAGACUGAAAUUACGCU GGCCAAUGGAGAAAUCAGGAAGAGGCCACUGAUCGAAACUAAC GGAGAAACGGGCGAAAUCGUGUGGGACAAGGGCAGGGACUUC GCAACUGUUCGCAAAGUGCUCUCUAUGCCGCAAGUCAAUAUUG UGAAGAAAACCGAAGUGCAAACCGGCGGAUUUUCAAAGGAAU CGAUCCUCCCAAAGAGAAAUAGCGACAAGCUCAUUGCACGCAA GAAAGACUGGGACCCGAAGAAGUACGGAGGAUUCGAUUCGCCG ACUGUCGCAUACUCCGUCCUCGUGGUGGCCAAGGUGGAGAAGG GAAAGAGCAAAAAGCUCAAAUCCGUCAAAGAGCUGCUGGGGA UUACCAUCAUGGAACGAUCCUCGUUCGAGAAGAACCCGAUUGA UUUCCUCGAGGCGAAGGGUUACAAGGAGGUGAAGAAGGAUCU GAUCAUCAAACUCCCCAAGUACUCACUGUUCGAACUGGAAAAU GGUCGGAAGCGCAUGCUGGCUUCGGCCGGAGAACUCCAAAAAG GAAAUGAGCUGGCCUUGCCUAGCAAGUACGUCAACUUCCUCUA UCUUGCUUCGCACUACGAAAAACUCAAAGGGUCACCGGAAGAU AACGAACAGAAGCAGCUUUUCGUGGAGCAGCACAAGCAUUAUC UGGAUGAAAUCAUCGAACAAAUCUCCGAGUUUUCAAAGCGCGU GAUCCUCGCCGACGCCAACCUCGACAAAGUCCUGUCGGCCUAC AAUAAGCAUAGAGAUAAGCCGAUCAGAGAACAGGCCGAGAAC AUUAUCCACUUGUUCACCCUGACUAACCUGGGAGCCCCAGCCG CCUUCAAGUACUUCGAUACUACUAUCGAUCGCAAAAGAUACAC GUCCACCAAGGAAGUUCUGGACGCGACCCUGAUCCACCAAAGC AUCACUGGACUCUACGAAACUAGGAUCGAUCUGUCGCAGCUGG GUGGCGAUUCUGGUGGUUCUACUAAUCUGUCAGAUAUUAUUG AAAAGGAGACCGGUAAGCAACUGGUUAUCCAGGAAUCCAUCCU CAUGCUCCCAGAGGAGGUGGAAGAAGUCAUUGGGAACAAGCCG GAAAGCGAUAUACUCGUGCACACCGCCUACGACGAGAGCACCG ACGAGAAUGUCAUGCUUCUGACUAGCGACGCCCCUGAAUACAA GCCUUGGGCUCUGGUCAUACAGGAUAGCAACGGUGAGAACAAG AUUAAGAUGCUCUCUGGUGGUUCUCCCAAGAAGAAGAGGAAA GUCUAAUAGUCUAGCCAUCACAUUUAAAAGCAUCUCAGCCUAC CAUGAGAAUAAGAGAAAGAAAAUGAAGAUCAAUAGCUUAUUC AUCUCUUUUUCUUUUUCGUUGGUGUAAAGCCAACACCCUGUCU AAAAAACAUAAAUUUCUUUAAUCAUUUUGCCUCUUUUCUCUG UGCUUCAAUUAAUAAAAAAUGGAAAGAACCUCGAGAAAAAA

【表３５－３２】

配列番号	説明	配列
		AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGCGAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAACCGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAU
11	BE3 のオープンリーディングフレーム	AUGAGCUCAGAGACUGGCCCAGUGGCUGUGGACCCCACAUUG AGACGGCGGAUCGAGCCCCAUGAGUUUGAGGUAUUCUUCGAU CCGAGAGAGCUCCGCAAGGAGACCUGCCUGCUUUACGAAAUU AAUUGGGGGGGCCGGCACUCCAUUUGGCGACAUACAUCACAG AACACUAACAAGCACGUCGAAGUCAACUUCAUCGAGAAGUUC ACGACAGAAAGAUAUUUCUGUCCGAACACAAGGUGCAGCAUU ACCUGGUUUCUCAGCUGGAGCCCAUGCGGCGAAUGUAGUAGG GCCAUCACUGAAUUCCUGUCAAGGUAUCCCCACGUCACUCUG UUUAUUUACAUCGCAAGGCUGUACCACCACGCUGACCCCCGC AAUCGACAAGGCCUGCGGGAUUUGAUCUCUUCAGGUGUGACU AUCCAAAUUAUGACUGAGCAGGAGUCAGGAUACUGCUGGAGA AACUUUGUGAAUUAUAGCCCGAGUAAUGAAGCCCACUGGCCU AGGUAUCCCCAUCUGUGGGUACGACUGUACGUUCUUGAACUG UACUGCAUCAUACUGGGCCUGCCUCCUUGUCUCAACAUUCUG AGAAGGAAGCAGCCACAGCUGACAUUCUUUACCAUCGCUCUU CAGUCUUGUCAUUACCAGCGACUGCCCCCACACAUUCUCUGG GCCACCGGGUUGAAAAGCGGCAGCGAGACUCCGGGCACCUCA GAGUCCGCCACACCCGAAAGUGAUAAGAAGUACUCAAUCGGG CUGGCCAUCGGAACUAAUUCCGUGGGUUGGGCAGUGAUCACG GAUGAAUACAAAGUGCCGUCCAAGAAGUUCAAGGUCCUGGGG AACACCGAUAGACACAGCAUCAAGAAAAAUCUCAUCGGAGCC CUGCUGUUUGACUCCGGCGAAACCGCAGAAGCGACCCGGCUC AAACGUACCGCGAGGCGACGCUACACCCGGCGGAAGAAUCGC AUCUGCUAUCUGCAAGAGAUCUUUUCGAACGAAAUGGCAAAG GUCGACGACAGCUUCUUCCACCGCCUGGAAGAAUCUUUCCUG GUGGAGGAGGACAAGAAGCAUGAACGGCAUCCUAUCUUUGGA AACAUCGUCGACGAAGUGGCGUACCACGAAAAGUACC

【表３５－３３】

配列番号	説明	配列
		CGACCAUCUACCAUCUGCGGAAGAAGUUGGUUGACUCAACUG ACAAGGCCGACCUCAGAUUGAUCUACUUGGCCCUCGCCCAUA UGAUCAAAUUCCGCGGACACUUCCUGAUCGAAGGCGAUCUGA ACCCUGAUAACUCCGACGUGGAUAAGCUUUUCAUUCAACUGG UGCAGACCUACAACCAACUGUUCGAAGAAAACCCAAUCAAUG CUAGCGGCGUCGAUGCCAAGGCCAUCCUGUCCGCCCGGCUGU CGAAGUCGCGGCGCCUCGAAAACCUGAUCGCACAGCUGCCGG GAGAGAAAAAGAACGGACUUUUCGGCAACUUGAUCGCUCUCU CACUGGGACUCACUCCCAAUUUCAAGUCCAAUUUUGACCUGG CCGAGGACGCGAAGCUGCAACUCUCAAAGGACACCUACGACG ACGACUUGGACAAUUUGCUGGCACAAAUUGGCGAUCAGUACG CGGAUCUGUUCCUUGCCGCUAAGAACCUUUCGGACGCAAUCU UGCUGUCCGAUAUCCUGCGCGUGAACACCGAAAUAACCAAAG CGCCGCUUAGCGCCUCGAUGAUUAAGCGGUACGACGAGCAUC ACCAGGAUCUCACGCUGCUCAAAGCGCUCGUGAGACAGCAAC UGCCUGAAAAGUACAAGGAGAUCUUCUUCGACCAGUCCAAGA AUGGGUACGCAGGGUACAUCGAUGGAGGCGCUAGCCAGGAAG AGUUCUAUAAGUUCAUCAAGCCAAUCCUGGAAAAGAUGGACG GAACCGAAGAACUGCUGGUCAAGCUGAACAGGGAGGAUCUGC UCCGGAAACAGAGAACCUUUGACAACGGAUCCAUUCCCCACC AGAUCCAUCUGGGUGAGCUGCACGCCAUCUUGCGGCGCCAGG AGGACUUUUACCCAUUCCUCAAGGACAACCGGGAAAAGAUCG AGAAAAUUCUGACGUUCCGCAUCCCGUAUUACGUGGGCCCAC UGGCGCGCGGCAAUUCGCGCUUCGCGUGGAUGACUAGAAAAU CAGAGGAAACCAUCACUCCUUGGAAUUUCGAGGAAGUUGUGG AUAAGGGAGCUUCGGCACAAAGCUUCAUCGAACGAAUGACCA ACUUCGACAAGAAUCUCCCAAACGAGAAGGUGCUUCCUAAGC ACAGCCUCCUUUACGAAUACUUCACUGUCUACAACGAACUGA CUAAAGUGAAAUACGUUACUGAAGGAAUGAGGAAGCCGGCCU UUCUGUCCGGAGAACAGAAGAAAGCAAUUGUCGAUCUGCUGU UCAAGACCAACCGCAAGGUGACCGUCAAGCAGCUUAAAGAGG ACUACUUCAAGAAGAUCGAGUGUUUCGACUCAGUGGAAAUCA GCGGGGUGGAGGACAGAUUCAACGCUUCGCUGGGAACCUAUC AUGAUCUCCUGAAGAUCAUCAAGGACAAGGACUUCCUUGACA ACGAGGAGAACGAGGACAUCCUGGAAGAUAU

【表３５－３４】

配列番号	説明	配列
		CGUCCUGACCUUGACCCUUUUCGAGGAUCGCGAGAUGAUCGAGG AGAGGCUUAAGACCUACGCUCAUCUCUUCGACGAUAAGGUCAUG AAACAACUCAAGCGCCGCCGGUACACUGGUUGGGGCCGCCUCUC CCGCAAGCUGAUCAACGGUAUUCGCGAUAAACAGAGCGGUAAAA CUAUCCUGGAUUUCCUCAAAUCGGAUGGCUUCGCUAAUCGUAAC UUCAUGCAAUUGAUCCACGACGACAGCCUGACCUUUAAGGAGGA CAUCCAAAAAGCACAAGUGUCCGGACAGGGAGACUCACUCCAUG AACACAUCGCGAAUCUGGCCGGUUCGCCGGCGAUUAAGAAGGGA AUUCUGCAAACUGUGAAGGUGGUCGACGAGCUGGUGAAGGUCA UGGGACGGCACAAACCGGAGAAUAUCGUGAUUGAAAUGGCCCG AGAAAACCAGACUACCCAGAAGGGCCAGAAAAACUCCCGCGAAA GGAUGAAGCGGAUCGAAGAAGGAAUCAAGGAGCUGGGCAGCCA GAUCCUGAAAGAGCACCCGGUGGAAAACACGCAGCUGCAGAACG AGAAGCUCUACCUGUACUAUUUGCAAAAUGGACGGGACAUGUA CGUGGACCAAGAGCUGGACAUCAAUCGGUUGUCUGAUUACGACG UGGACCACAUCGUUCCACAGUCCUUUCUGAAGGAUGACUCGAUC GAUAACAAGGUGUUGACUCGCAGCGACAAGAACAGAGGGAAGU CAGAUAAUGUGCCAUCGGAGGAGGUCGUGAAGAAGAUGAAGAA UUACUGGCGGCAGCUCCUGAAUGCGAAGCUGAUUACCCAGAGAA AGUUUGACAAUCUCACUAAAGCCGAGCGCGGCGGACUCUCAGAG CUGGAUAAGGCUGGAUUCAUCAAACGGCAGCUGGUCGAGACUCG GCAGAUUACCAAGCACGUGGCGCAGAUCUUGGACUCCCGCAUGA ACACUAAAUACGACGAGAACGAUAAGCUCAUCCGGGAAGUGAA GGUGAUUACCCUGAAAAGCAAACUUGUGUCGGACUUUCGGAAG GACUUUCAGUUUUACAAAGUGAGAGAAAUCAACAACUACCAUC ACGCGCAUGACGCAUACCUCAACGCUGUGGUCGGUACCGCCCUG AUCAAAAAGUACCCUAAACUUGAAUCGGAGUUUGUGUACGGAG ACUACAAGGUCUACGACGUGAGGAAGAUGAUAGCCAAGUCCGA ACAGGAAAUCGGGAAAGCAACUGCGAAAUACUUCUUUUACUCA AACAUCAUGAACUUUUUCAAGACUGAAAUUACGCUGGCCAAUG GAGAAAUCAGGAAGAGGCCACUGAUCGAAACUAACGGAGAAAC GGGCGAAAUCGUGUGGGACAAGGGCAGGGACUUCGCAACUGUU CGCAAAGUGCUCUCUAUGC

【表３５－３５】

配列番号	説明	配列
		CGCAAGUCAAUAUUGUGAAGAAAACCGAAGUGCAAACCGGCGG AUUUUCAAAGGAAUCGAUCCUCCCAAAGAGAAAUAGCGACAAGC UCAUUGCACGCAAGAAAGACUGGGACCCGAAGAAGUACGGAGG AUUCGAUUCGCCGACUGUCGCAUACUCCGUCCUCGUGGUGGCCA AGGUGGAGAAGGGAAAGAGCAAAAAGCUCAAAUCCGUCAAAGA GCUGCUGGGGAUUACCAUCAUGGAACGAUCCUCGUUCGAGAAGA ACCCGAUUGAUUUCCUCGAGGCGAAGGGUUACAAGGAGGUGAA GAAGGAUCUGAUCAUCAAACUCCCCAAGUACUCACUGUUCGAAC UGGAAAAUGGUCGGAAGCGCAUGCUGGCUUCGGCCGGAGAACUC CAAAAAGGAAAUGAGCUGGCCUUGCCUAGCAAGUACGUCAACUU CCUCUAUCUUGCUUCGCACUACGAAAAACUCAAAGGGUCACCGG AAGAUAACGAACAGAAGCAGCUUUUCGUGGAGCAGCACAAGCA UUAUCUGGAUGAAAUCAUCGAACAAAUCUCCGAGUUUUCAAAG CGCGUGAUCCUCGCCGACGCCAACCUCGACAAAGUCCUGUCGGC CUACAAUAAGCAUAGAGAUAAGCCGAUCAGAGAACAGGCCGAG AACAUUAUCCACUUGUUCACCCUGACUAACCUGGGAGCCCCAGC CGCCUUCAAGUACUUCGAUACUACUAUCGAUCGCAAAAGAUACA CGUCCACCAAGGAAGUUCUGGACGCGACCCUGAUCCACCAAAGC AUCACUGGACUCUACGAAACUAGGAUCGAUCUGUCGCAGCUGGG UGGCGAUUCUGGUGGUUCUACUAAUCUGUCAGAUAUUAUUGAA AAGGAGACCGGUAAGCAACUGGUUAUCCAGGAAUCCAUCCUCAU GCUCCCAGAGGAGGUGGAAGAAGUCAUUGGGAACAAGCCGGAA AGCGAUAUACUCGUGCACACCGCCUACGACGAGAGCACCGACGA GAAUGUCAUGCUUCUGACUAGCGACGCCCCUGAAUACAAGCCUU GGGCUCUGGUCAUACAGGAUAGCAACGGUGAGAACAAGAUUAA GAUGCUCUCUGGUGGUUCUCCCAAGAAGAAGAGGAAAGUCUAA

10

20

30

40

50

【表３５－３６】

配列番号	説明	配列
12	BE3 のアミノ酸配列	MSSETGPVAVDPTLRRRIEPHEFEVFFDPRELRKETCLLYEINWGG RHSIWRHTSQNTNKHVEVNFIEKFTTERYFCPNTRCSITWFLSWSP CGECSRAITEFLSRYPHVTLFIYIARLYHHADPRNRQGLRDLISSGV TIQIMTEQESGYCWRNFVNYSPSNEAHWPRYPHLWVRLYVLELY CIILGLPPCLNILRRKQPQLTFFTIALQSCHYQRLPPHILWATGLKSG SETPGTSESATPESDKKYSIGLAIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFK VLGNTDRHSIKKNLIGALLFDSGETAEATRLKRTARRRYTRRKNRI CYLQEIFSNEMAKVDDSFFHRLEESFLVEEDKKHERHPIFGNIVDE VAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGHFLIE GDLNPDNSDVDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSARLS KSRRLENLIAQLPGEKKNGLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAK LQLSKDTYDDDLDNLLAQIGDQYADLFLAAKNLSDAILLSDILRV NTEITKAPLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQ SKNGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNREDLLR KQRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLKDNREKIEKILTFRI PYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEEVVDKGASAQSFIE RMTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKP AFLSGEQKKAIVDLLFKTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGV EDRFNASLGTYHDLLKIIKDKDFLDNEENEDILEDIVLTLTLFEDRE MIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIRDKQ SGKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQGDSL HEHIANLAGSPAIKKGILQTVKVVDELVKVMGRHKPENIVIEMAR ENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKELGSQILKEHPVENTQLQNEKL YLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVDHIVPQSFLKDDSIDNKV LTRSDKNRGKSDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNL TKAERGGLSELDKAGFIKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDE NDKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYHHAHDAYLN AVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEIGKATAK YFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDFAT VRKVLSMPQVNIVKKTEVQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWD PKKYGGFDSPTVAYSVLVVAKVEKGKSKKLKSVKELLGITIMERS SFEKNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRML

【表３５－３７】

配列番号	説明	配列
		ASAGELQKGNELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLF VEQHKHYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRDKPIRE QAENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLDATLIHQ SITGLYETRIDLSQLGGDSGGSTNLSDIIEKETGKQLVIQESILMLP EEVEEVIGNKPESDILVHTAYDESTDENVMLLTSDAPEYKPWAL VIQDSNGENKIKMLSGGSPKKKRKV
13	UGI をコードするmRNA	GGGAGACCCAAGCUGGCUAGCUCCCGCAGUCGGCGUCCAGC GGCUCUGCUUGUUCGUGUGUGUGUCGUUGCAGGCCUUAUUC GGAUCCGCCACCAUGGGACCGAAGAAGAAGAGAAAGGUCGG AGGAGGAAGCACAAACCUGUCGGACAUCAUCGAAAAGGAAA CAGGAAAGCAGCUGGUCAUCCAGGAAUCGAUCCUGAUGCUG CCGGAAGAAGUCGAAGAAGUCAUCGGAAACAAGCCGGAAUC GGACAUCCUGGUCCACACAGCAUACGACGAAUCGACAGACG AAAACGUCAUGCUGCUGACAUCGGACGCACCGGAAUACAAG CCGUGGGCACUGGUCAUCCAGGACUCGAACGGAGAAAACAA GAUCAAGAUGCUGUGAUAGUCUAGACAUCACAUUUAAAAGC AUCUCAGCCUACCAUGAGAAUAAGAGAAAGAAAAUGAAGAU CAAUAGCUUAUUCAUCUCUUUUUCUUUUUCGUUGGUGUAAA GCCAACACCCUGUCUAAAAAACAUAAAUUUCUUUAAUCAUU UUGCCUCUUUUCUCUGUGCUUCAAUUAAUAAAAAAUGGAAA GAACCUCGAGUCUAG
14	UGI のオープンリーディングフレーム	AUGGGACCGAAGAAGAAGAGAAAGGUCGGAGGAGGAAGCA CAAACCUGUCGGACAUCAUCGAAAAGGAAACAGGAAAGCAG CUGGUCAUCCAGGAAUCGAUCCUGAUGCUGCCGGAAGAAGU CGAAGAAGUCAUCGGAAACAAGCCGGAAUCGGACAUCCUGG UCCACACAGCAUACGACGAAUCGACAGACGAAAACGUCAUG CUGCUGACAUCGGACGCACCGGAAUACAAGCCGUGGGCACU GGUCAUCCAGGACUCGAACGGAGAAAACAAGAUCAAGAUGC UGUGA
15	UGI のアミノ酸配列	MTNLSDIIEKETGKQLVIQESILMLPEEVEEVIGNKPESDILVHTA YDESTDENVMLLTSDAPEYKPWALVIQDSNGENKIKMLSGGSKR TADGSEFESPKKKRKVE

【表３５－３８】

配列番号	説明	配列
16	2 つの UGI を有する BC22 をコードする mRNA	GGGAAGCUCAGAAUAAACGCUCAACUUUGGCCGGAUCUGCC ACCAUGGAGGCCUCCCCCGCCUCCGGCCCCCGGCACCUGAUG GACCCCCACAUCUUCACCUCCAACUUCAACAACGGCAUCGGC CGGCACAAGACCUACCUGUGCUACGAGGUGGAGCGGCUGGA CAACGGCACCUCCGUGAAGAUGGACCAGCACCGGGGCUUCC UGCACAACCAGGCCAAGAACCUGCUGUGCGGCUUCUACGGC CGGCACGCCGAGCUGCGGUUCCUGGACCUGGUGCCCUCCCU GCAGCUGGACCCCGCCCAGAUCUACCGGGUGACCUGGUUCA UCUCCUGGUCCCCCUGCUUCUCCUGGGGCUGCGCCGGCGAG GUGCGGGCCUUCCUGCAGGAGAACACCCACGUGCGGCUGCG GAUCUUCGCCGCCCGGAUCUACGACUACGACCCCCUGUACA AGGAGGCCCUGCAGAUGCUGCGGGACGCCGGCGCCCAGGUG UCCAUCAUGACCUACGACGAGUUCAAGCACUGCUGGGACAC CUUCGUGGACCACCAGGGCUGCCCCUUCCAGCCCUGGGACG GCCUGGACGAGCACUCCCAGGCCCUGUCCGGCCGGCUGCGG GCCAUCCUGCAGAACCAGGGCAACUCCGGCUCCGAGACCCCC GGCACCUCCGAGUCCGCCACCCCCGAGUCCGACAAGAAGUA CUCCAUCGGCCUGGCCAUCGGCACCAACUCCGUGGGCUGGG CCGUGAUCACCGACGAGUACAAGGUGCCCUCCAAGAAGUUC AAGGUGCUGGGCAACACCGACCGGCACUCCAUCAAGAAGAA CCUGAUCGGCGCCCUGCUGUUCGACUCCGGCGAGACCGCCG AGGCCACCCGGCUGAAGCGGACCGCCCGGCGGCGGUACACC CGGCGGAAGAACCGGAUCUGCUACCUGCAGGAGAUCUUCUC CAACGAGAUGGCCAAGGUGGACGACUCCUUCUUCCACCGGC UGGAGGAGUCCUUCCUGGUGGAGGAGGACAAGAAGCACGAG CGGCACCCCAUCUUCGGCAACAUCGUGGACGAGGUGGCCUA CCACGAGAAGUACCCCACCAUCUACCACCUGCGGAAGAAGC UGGUGGACUCCACCGACAAGGCCGACCUGCGGCUGAUCUAC CUGGCCCUGGCCCACAUGAUCAAGUUCCGGGGCCACUUCCU GAUCGAGGGCGACCUGAACCCCGACAACUCCGACGUGGACA AGCUGUUCAUCCAGCUGGUGCAGACCUACAACCAGCUGUUC GAGGAGAACCCCAUCAACGCCUCCGGCGUGGACGCCAAGGC CAUCCUGUCCGCCCGGCUGUCCAAGUCCCGGCGGCUGGAGA ACCUGAUCGCCCAGCUGCCCGGCGAGAAGAAGAACGGCCUG UUCGGCAACCUGAUCGCCCUGUCCCUGGGCCUGACCCCCAAC UUCAAGUCCAACUUCGACCUGGCCGAGGACG

【表３５－３９】

配列番号	説明	配列
		CCAAGCUGCAGCUGUCCAAGGACACCUACGACGACGACCUGGA CAACCUGCUGGCCCAGAUCGGCGACCAGUACGCCGACCUGUUC CUGGCCGCCAAGAACCUGUCCGACGCCAUCCUGCUGUCCGACA UCCUGCGGGUGAACACCGAGAUCACCAAGGCCCCCCUGUCCGC CUCCAUGAUCAAGCGGUACGACGAGCACCACCAGGACCUGACC CUGCUGAAGGCCCUGGUGCGGCAGCAGCUGCCCGAGAAGUACA AGGAGAUCUUCUUCGACCAGUCCAAGAACGGCUACGCCGGCUA CAUCGACGGCGGCGCCUCCCAGGAGGAGUUCUACAAGUUCAUC AAGCCCAUCCUGGAGAAGAUGGACGGCACCGAGGAGCUGCUGG UGAAGCUGAACCGGGAGGACCUGCUGCGGAAGCAGCGGACCUU CGACAACGGCUCCAUCCCCCACCAGAUCCACCUGGGCGAGCUG CACGCCAUCCUGCGGCGGCAGGAGGACUUCUACCCCUUCCUGA AGGACAACCGGGAGAAGAUCGAGAAGAUCCUGACCUUCCGGAU CCCCUACUACGUGGGCCCCCUGGCCCGGGGCAACUCCCGGUUC GCCUGGAUGACCCGGAAGUCCGAGGAGACCAUCACCCCCUGGA ACUUCGAGGAGGUGGUGGACAAGGGCGCCUCCGCCCAGUCCUU CAUCGAGCGGAUGACCAACUUCGACAAGAACCUGCCCAACGAG AAGGUGCUGCCCAAGCACUCCCUGCUGUACGAGUACUUCACCG UGUACAACGAGCUGACCAAGGUGAAGUACGUGACCGAGGGCAU GCGGAAGCCCGCCUUCCUGUCCGGCGAGCAGAAGAAGGCCAUC GUGGACCUGCUGUUCAAGACCAACCGGAAGGUGACCGUGAAGC AGCUGAAGGAGGACUACUUCAAGAAGAUCGAGUGCUUCGACUC CGUGGAGAUCUCCGGCGUGGAGGACCGGUUCAACGCCUCCCUG GGCACCUACCACGACCUGCUGAAGAUCAUCAAGGACAAGGACU UCCUGGACAACGAGGAGAACGAGGACAUCCUGGAGGACAUCGU GCUGACCCUGACCCUGUUCGAGGACCGGGAGAUGAUCGAGGAG CGGCUGAAGACCUACGCCCACCUGUUCGACGACAAGGUGAUGA AGCAGCUGAAGCGGCGGCGGUACACCGGCUGGGGCCGGCUGUC CCGGAAGCUGAUCAACGGCAUCCGGGACAAGCAGUCCGGCAAG ACCAUCCUGGACUUCCUGAAGUCCGACGGCUUCGCCAACCGGA ACUUCAUGCAGCUGAUCCACGACGACUCCCUGACCUUCAAGGA GGACAUCCAGAAGGCCCAGGUGUCCGGCCAGGGCGACUCCCUG CACGAGCACAUCGCCAACCUGGCCGGCUCCCCCGCCAUCAAGA AGGGCAUCCUGCAGACCGUGAAGGUGGUGGACGAGCUGGUGA AGGUG

10 20 30 40 50

【表３５－４０】

配列番号	説明	配列
		AUGGGCCGGCACAAGCCCGAGAACAUCGUGAUCGAGAUGGCCC GGGAGAACCAGACCACCCAGAAGGGCCAGAAGAACUCCCGGGA GCGGAUGAAGCGGAUCGAGGAGGGCAUCAAGGAGCUGGGCUCC CAGAUCCUGAAGGAGCACCCCGUGGAGAACACCCAGCUGCAGA ACGAGAAGCUGUACCUGUACUACCUGCAGAACGGCCGGGACAU GUACGUGGACCAGGAGCUGGACAUCAACCGGCUGUCCGACUAC GACGUGGACCACAUCGUGCCCCAGUCCUUCCUGAAGGACGACU CCAUCGACAACAAGGUGCUGACCCGGUCCGACAAGAACCGGGG CAAGUCCGACAACGUGCCCUCCGAGGAGGUGGUGAAGAAGAUG AAGAACUACUGGCGGCAGCUGCUGAACGCCAAGCUGAUCACCC AGCGGAAGUUCGACAACCUGACCAAGGCCGAGCGGGGCGGCCU GUCCGAGCUGGACAAGGCCGGCUUCAUCAAGCGGCAGCUGGUG GAGACCCGGCAGAUCACCAAGCACGUGGCCCAGAUCCUGGACU CCCGGAUGAACACCAAGUACGACGAGAACGACAAGCUGAUCCG GGAGGUGAAGGUGAUCACCCUGAAGUCCAAGCUGGUGUCCGAC UUCCGGAAGGACUUCCAGUUCUACAAGGUGCGGGAGAUCAACA ACUACCACCACGCCCACGACGCCUACCUGAACGCCGUGGUGGG CACCGCCCUGAUCAAGAAGUACCCCAAGCUGGAGUCCGAGUUC GUGUACGGCGACUACAAGGUGUACGACGUGCGGAAGAUGAUC GCCAAGUCCGAGCAGGAGAUCGGCAAGGCCACCGCCAAGUACU UCUUCUACUCCAACAUCAUGAACUUCUUCAAGACCGAGAUCAC CCUGGCCAACGGCGAGAUCCGGAAGCGGCCCCUGAUCGAGACC AACGGCGAGACCGGCGAGAUCGUGUGGGACAAGGGCCGGGACU UCGCCACCGUGCGGAAGGUGCUGUCCAUGCCCCAGGUGAACAU CGUGAAGAAGACCGAGGUGCAGACCGGCGGCUUCUCCAAGGAG UCCAUCCUGCCCAAGCGGAACUCCGACAAGCUGAUCGCCCGGA AGAAGGACUGGGACCCCAAGAAGUACGGCGGCUUCGACUCCCC CACCGUGGCCUACUCCGUGCUGGUGGUGGCCAAGGUGGAGAAG GGCAAGUCCAAGAAGCUGAAGUCCGUGAAGGAGCUGCUGGGCA UCACCAUCAUGGAGCGGUCCUCCUUCGAGAAGAACCCCAUCGA CUUCCUGGAGGCCAAGGGCUACAAGGAGGUGAAGAAGGACCUG AUCAUCAAGCUGCCCAAGUACUCCCUGUUCGAGCUGGAGAACG GCCGGAAGCGGAUGCUGGCCUCCGCCGGCGAGCUGCAGAAGGG CAACG

【表３５－４１】

配列番号	説明	配列
		AGCUGGCCCUGCCCUCCAAGUACGUGAACUUCCUGUACCUGG CCUCCCACUACGAGAAGCUGAAGGGCUCCCCCGAGGACAACG AGCAGAAGCAGCUGUUCGUGGAGCAGCACAAGCACUACCUGG ACGAGAUCAUCGAGCAGAUCUCCGAGUUCUCCAAGCGGGUGA UCCUGGCCGACGCCAACCUGGACAAGGUGCUGUCCGCCUACA ACAAGCACCGGGACAAGCCCAUCCGGGAGCAGGCCGAGAACA UCAUCCACCUGUUCACCCUGACCAACCUGGGCGCCCCCGCCGC CUUCAAGUACUUCGACACCACCAUCGACCGGAAGCGGUACAC CUCCACCAAGGAGGUGCUGGACGCCACCCUGAUCCACCAGUC CAUCACCGGCCUGUACGAGACCCGGAUCGACCUGUCCCAGCU GGGCGGCGACUCCGGCGGCUCCGGCGGCUCCGGCGGCUCCAC CAACCUGUCCGACAUCAUCGAGAAGGAGACCGGCAAGCAGCU GGUGAUCCAGGAGUCCAUCCUGAUGCUGCCCGAGGAGGUGGA GGAGGUGAUCGGCAACAAGCCCGAGUCCGACAUCCUGGUGCA CACCGCCUACGACGAGUCCACCGACGAGAACGUGAUGCUGCU GACCUCCGACGCCCCCGAGUACAAGCCCUGGGCCCUGGUGAU CCAGGACUCCAACGGCGAGAACAAGAUCAAGAUGCUGUCCGG CGGCUCCGGCGGCUCCGGCGGCUCCACCAACCUGUCCGACAU CAUCGAGAAGGAGACCGGCAAGCAGCUGGUGAUCCAGGAGUC CAUCCUGAUGCUGCCCGAGGAGGUGGAGGAGGUGAUCGGCAA CAAGCCCGAGUCCGACAUCCUGGUGCACACCGCCUACGACGA GUCCACCGACGAGAACGUGAUGCUGCUGACCUCCGACGCCCC CGAGUACAAGCCCUGGGCCCUGGUGAUCCAGGACUCCAACGG CGAGAACAAGAUCAAGAUGCUGUCCGGCGGCUCCAAGCGGAC CGCCGACGGCUCCGAGUUCGAGCCCAAGAAGAAGCGGAAGGU GUGAUAGCUAGCACCAGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCU CUAAGCUACAUAAUACCAACUUACACUUUACAAAAUGUUGUC CCCCAAAAUGUAGCCAUUCGUAUCUGCUCCUAAUAAAAAGAA AGUUUCUUCACAUUCUCUCGAGAAAAAAAAAAAAUGGAAAA AAAAAAAACGGAAAAAAAAAAAAGGUAAAAAAAAAAAAUAU AAAAAAAAAAAACAUAAAAAAAAAAAAACGAAAAAAAAAAAA CGUAAAAAAAAAAAAACUCAAAAAAAAAAAAGAUAAAAAAAA AAAACCUAAAAAAAAAAAAUGUAAAAAAAAAAAAGGGAAAA AAAAAAAACGCAAAAAAAAAAAACACAAAAAAAAAAAU

【表３５－４２】

配列番号	説明	配列
		GCAAAAAAAAAAAAUCGAAAAAAAAAAAAAUCUAAAAAAAAAA AAACGAAAAAAAAAAAAACCCAAAAAAAAAAAAAGACAAAAAA AAAAAAUAGAAAAAAAAAAAAGUUAAAAAAAAAAAAACUGAA AAAAAAAAAAUUUAAAAAAAAAAAAAUCUAG
17	2 つの UGI を有する BC22 のオープンリーディングフレーム	AUGGAGGCCUCCCCCGCCUCCGGCCCCCGGCACCUGAUGGACC CCCACAUCUUCACCUCCAACUUCAACAACGGCAUCGGCCGGC ACAAGACCUACCUGUGCUACGAGGUGGAGCGGCUGGACAACG GCACCUCCGUGAAGAUGGACCAGCACCGGGGCUUCCUGCACA ACCAGGCCAAGAACCUGCUGUGCGGCUUCUACGGCCGGCACG CCGAGCUGCGGUUCCUGGACCUGGUGCCCUCCCUGCAGCUGG ACCCCGCCCAGAUCUACCGGGUGACCUGGUUCAUCUCCUGGU CCCCCUGCUUCUCCUGGGGCUGCGCCGGCGAGGUGCGGGCCU UCCUGCAGGAGAACACCCACGUGCGGCUGCGGAUCUUCGCCG CCCGGAUCUACGACUACGACCCCCUGUACAAGGAGGCCCUGC AGAUGCUGCGGGACGCCGGCGCCCAGGUGUCCAUCAUGACCU ACGACGAGUUCAAGCACUGCUGGGACACCUUCGUGGACCACC AGGGCUGCCCCUUCCAGCCCUGGGACGGCCUGGACGAGCACU CCCAGGCCCUGUCCGGCCGGCUGCGGGCCAUCCUGCAGAACC AGGGCAACUCCGGCUCCGAGACCCCCGGCACCUCCGAGUCCG CCACCCCCGAGUCCGACAAGAAGUACUCCAUCGGCCUGGCCA UCGGCACCAACUCCGUGGGCUGGGCCGUGAUCACCGACGAGU ACAAGGUGCCCUCCAAGAAGUUCAAGGUGCUGGGCAACACCG ACCGGCACUCCAUCAAGAAGAACCUGAUCGGCGCCCUGCUGU UCGACUCCGGCGAGACCGCCGAGGCCACCCGGCUGAAGCGGA CCGCCCGGCGGCGGUACACCCGGCGGAAGAACCGGAUCUGCU ACCUGCAGGAGAUCUUCUCCAACGAGAUGGCCAAGGUGGACG ACUCCUUCUUCCACCGGCUGGAGGAGUCCUUCCUGGUGGAGG AGGACAAGAAGCACGAGCGGCACCCCAUCUUCGGCAACAUCG UGGACGAGGUGGCCUACCACGAGAAGUACCCCACCAUCUACC ACCUGCGGAAGAAGCUGGUGGACUCCACCGACAAGGCCGACC UGCGGCUGAUCUACCUGGCCCUGGCCCACAUGAUCAAGUUCC GGGGCCACUUCCUGAUCGAGGGCGACCUGAACCCCGACAACU CCGACGUGGACAAGCUGUUCAUCCAGCUGGUGCAGACCUACA ACCAGCUGUUCGAGGAGAACCCCAUCAACGCCUCCGGCGUGG ACGCCAAGGCCAUCCUGUCCGCCCGGCUGUCCAAGUCCCGGC GGCUGGAGAACCUGAUCGCCCAGCUGCCCGGCGAGAAGAAG

【表３５－４３】

配列番号	説明	配列
		AACGGCCUGUUCGGCAACCUGAUCGCCCUGUCCCUGGGCCUGAC CCCCAACUUCAAGUCCAACUUCGACCUGGCCGAGGACGCCAAGC UGCAGCUGUCCAAGGACACCUACGACGACGACCUGGACAACCUG CUGGCCCAGAUCGGCGACCAGUACGCCGACCUGUUCCUGGCCGC CAAGAACCUGUCCGACGCCAUCCUGCUGUCCGACAUCCUGCGGG UGAACACCGAGAUCACCAAGGCCCCCCUGUCCGCCUCCAUGAUC AAGCGGUACGACGAGCACCACCAGGACCUGACCCUGCUGAAGGC CCUGGUGCGGCAGCAGCUGCCCGAGAAGUACAAGGAGAUCUUCU UCGACCAGUCCAAGAACGGCUACGCCGGCUACAUCGACGGCGGC GCCUCCCAGGAGGAGUUCUACAAGUUCAUCAAGCCCAUCCUGGA GAAGAUGGACGGCACCGAGGAGCUGCUGGUGAAGCUGAACCGG GAGGACCUGCUGCGGAAGCAGCGGACCUUCGACAACGGCUCCAU CCCCCACCAGAUCCACCUGGGCGAGCUGCACGCCAUCCUGCGGC GGCAGGAGGACUUCUACCCCUUCCUGAAGGACAACCGGGAGAAG AUCGAGAAGAUCCUGACCUUCCGGAUCCCCUACUACGUGGGCCC CCUGGCCCGGGGCAACUCCCGGUUCGCCUGGAUGACCCGGAAGU CCGAGGAGACCAUCACCCCCUGGAACUUCGAGGAGGUGGUGGAC AAGGGCGCCUCCGCCCAGUCCUUCAUCGAGCGGAUGACCAACUU CGACAAGAACCUGCCCAACGAGAAGGUGCUGCCCAAGCACUCCC UGCUGUACGAGUACUUCACCGUGUACAACGAGCUGACCAAGGUG AAGUACGUGACCGAGGGCAUGCGGAAGCCCGCCUUCCUGUCCGG CGAGCAGAAGAAGGCCAUCGUGGACCUGCUGUUCAAGACCAACC GGAAGGUGACCGUGAAGCAGCUGAAGGAGGACUACUUCAAGAA GAUCGAGUGCUUCGACUCCGUGGAGAUCUCCGGCGUGGAGGACC GGUUCAACGCCUCCCCUGGGCACCUACCACGACCUGCUGAAGAUC AUCAAGGACAAGGACUUCCUGGACAACGAGGAGAACGAGGACA UCCUGGAGGACAUCGUGCUGACCCUGACCCUGUUCGAGGACCGG GAGAUGAUCGAGGAGCGGCUGAAGACCUACGCCCACCUGUUCGA CGACAAGGUGAUGAAGCAGCUGAAGCGGCGGCGGUACACCGGCU GGGGCCGGCUGUCCCGGAAGCUGAUCAACGGCAUCCGGGACAAG CAGUCCGGCAAGACCAUCCUGGACUUCCUGAAGUCCGACGGCUU CGCCAACCGGAACUUCAUGCAGCUGAUCCACGACGACUCCCUGA CCUUCAAGGAGGACAUCCAG

【表３５－４４】

配列番号	説明	配列
		AAGGCCCAGGUGUCCGGCCAGGGCGACUCCCUGCACGAGCACA UCGCCAACCUGGCCGGCUCCCCCGCCAUCAAGAAGGGCAUCCU GCAGACCGUGAAGGUGGUGGACGAGCUGGUGAAGGUGAUGGG CCGGCACAAGCCCGAGAACAUCGUGAUCGAGAUGGCCCGGGAG AACCAGACCACCCAGAAGGGCCAGAAGAACUCCCGGGAGCGGA UGAAGCGGAUCGAGGAGGGCAUCAAGGAGCUGGGCUCCCAGAU CCUGAAGGAGCACCCCGUGGAGAACACCCAGCUGCAGAACGAG AAGCUGUACCUGUACUACCUGCAGAACGGCCGGGACAUGUACG UGGACCAGGAGCUGGACAUCAACCGGCUGUCCGACUACGACGU GGACCACAUCGUGCCCCAGUCCUUCCUGAAGGACGACUCCAUC GACAACAAGGUGCUGACCCGGUCCGACAAGAACCGGGGCAAGU CCGACAACGUGCCCUCCGAGGAGGUGGUGAAGAAGAUGAAGAA CUACUGGCGGCAGCUGCUGAACGCCAAGCUGAUCACCCAGCGG AAGUUCGACAACCUGACCAAGGCCGAGCGGGGCGGCCUGUCCG AGCUGGACAAGGCCGGCUUCAUCAAGCGGCAGCUGGUGGAGAC CCGGCAGAUCACCAAGCACGUGGCCCAGAUCCUGGACUCCCGG AUGAACACCAAGUACGACGAGAACGACAAGCUGAUCCGGGAGG UGAAGGUGAUCACCCUGAAGUCCAAGCUGGUGUCCGACUUCCG GAAGGACUUCCAGUUCUACAAGGUGCGGGAGAUCAACAACUAC CACCACGCCCACGACGCCUACCUGAACGCCGUGGUGGGCACCG CCCUGAUCAAGAAGUACCCCAAGCUGGAGUCCGAGUUCGUGUA CGGCGACUACAAGGUGUACGACGUGCGGAAGAUGAUCGCCAAG UCCGAGCAGGAGAUCGGCAAGGCCACCGCCAAGUACUUCUUCU ACUCCAACAUCAUGAACUUCUUCAAGACCGAGAUCACCCUGGC CAACGGCGAGAUCCGGAAGCGGCCCCUGAUCGAGACCAACGGC GAGACCGGCGAGAUCGUGUGGGACAAGGGCCGGGACUUCGCCA CCGUGCGGAAGGUGCUGUCCAUGCCCCAGGUGAACAUCGUGAA GAAGACCGAGGUGCAGACCGGCGGCUUCUCCAAGGAGUCCAUC CUGCCCAAGCGGAACUCCGACAAGCUGAUCGCCCGGAAGAAGG ACUGGGACCCCAAGAAGUACGGCGGCUUCGACUCCCCCACCGU GGCCUACUCCGUGCUGGUGGUGGCCAAGGUGGAGAAGGGCAAG UCCAAGAAGCUGAAGUCCGUGAAGGAGCUGCUGGGCAUCACCA UCAUGGA

【表３５－４５】

配列番号	説明	配列
		GCGGUCCUCCUUCGAGAAGAACCCCAUCGACUUCCUGGAGGC CAAGGGCUACAAGGAGGUGAAGAAGGACCUGAUCAUCAAGCU GCCCAAGUACUCCCUGUUCGAGCUGGAGAACGGCCGGAAGCG GAUGCUGGCCUCCGCCGGCGAGCUGCAGAAGGGCAACGAGCU GGCCCUGCCCUCCAAGUACGUGAACUUCCUGUACCUGGCCUC CCACUACGAGAAGCUGAAGGGCUCCCCCGAGGACAACGAGCA GAAGCAGCUGUUCGUGGAGCAGCACAAGCACUACCUGGACGA GAUCAUCGAGCAGAUCUCCGAGUUCUCCAAGCGGGUGAUCCU GGCCGACGCCAACCUGGACAAGGUGCUGUCCGCCUACAACAA GCACCGGGACAAGCCCAUCCGGGAGCAGGCCGAGAACAUCAU CCACCUGUUCACCCUGACCAACCUGGGCGCCCCCGCCGCCUUC AAGUACUUCGACACCACCAUCGACCGGAAGCGGUACACCUCC ACCAAGGAGGUGCUGGACGCCACCCUGAUCCACCAGUCCAUC ACCGGCCUGUACGAGACCCGGAUCGACCUGUCCCAGCUGGGC GGCGACUCCGGCGGCUCCGGCGGCUCCGGCGGCUCCACCAAC CUGUCCGACAUCAUCGAGAAGGAGACCGGCAAGCAGCUGGUG AUCCAGGAGUCCAUCCUGAUGCUGCCCGAGGAGGUGGAGGAG GUGAUCGGCAACAAGCCCGAGUCCGACAUCCUGGUGCACACC GCCUACGACGAGUCCACCGACGAGAACGUGAUGCUGCUGACC UCCGACGCCCCCGAGUACAAGCCCUGGGCCCUGGUGAUCCAG GACUCCAACGGCGAGAACAAGAUCAAGAUGCUGUCCGGCGGC UCCGGCGGCUCCGGCGGCUCCACCAACCUGUCCGACAUCAUC GAGAAGGAGACCGGCAAGCAGCUGGUGAUCCAGGAGUCCAUC CUGAUGCUGCCCGAGGAGGUGGAGGAGGUGAUCGGCAACAAG CCCGAGUCCGACAUCCUGGUGCACACCGCCUACGACGAGUCC ACCGACGAGAACGUGAUGCUGCUGACCUCCGACGCCCCCGAG UACAAGCCCUGGGCCCUGGUGAUCCAGGACUCCAACGGCGAG AACAAGAUCAAGAUGCUGUCCGGCGGCUCCAAGCGGACCGCC GACGGCUCCGAGUUCGAGCCCAAGAAGAAGCGGAAGGUGUGA UAG

【表３５－４６】

配列番号	説明	配列
18	2つのUGIを有するBC22のアミノ酸配列	MEASPASGPRHLMDPHIFTSNFNNGIGRHKTYLCYEVERLDNGTSV KMDQHRGFLHNQAKNLLCGFYGRHAELRFLDLVPSLQLDPAQIYR VTWFISWSPCFSWGCAGEVRAFLQENTHVRLRIFAARIYDYDPLYK EALQMLRDAGAQVSIMTYDEFKHCWDTFVDHQGCPFQPWDGLDE HSQALSGRLRAILQNQGNSGSETPGTSESATPESDKKYSIGLAIGTNS VGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKKNLIGALLFDSGETAEA TRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEMAKVDDSFFHRLEESFLVE EDKKHERHPIFGNIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIY LALAHMIKFRGHFLIEGDLNPDNSDVDKLFIQLVQTYNQLFEENPIN ASGVDAKAILSARLSKSRRLENLIAQLPGEKKNGLFGNLIALSLGLTP NFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLDNLLAQIGDQYADLFLAAKN LSDAILLSDILRVNTEITKAPLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQ LPEKYKEIFFDQSKNGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEEL LVKLNREDLLRKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLKDN REKIEKILTFRIPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEEVVD KGASAQSFIERMTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKVKY VTEGMRKPAFLSGEQKKAIVDLLFKTNRKVTVKQLKEDYFKKIECF DSVEISGVEDRFNASLGTYHDLLKIIKDKDFLDNEENEDILEDIVLTL TLFEDREMIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLIN GIRDKQSGKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSG QGDSLHEHIANLAGSPAIKKGILQTVKVVDELVKVMGRHKPENIVIE MARENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKELGSQILKEHPVENTQLQN EKLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVDHIVPQSFLKDDSIDN KVLTRSDKNRGKSDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDN LTKAERGGLSELDKAGFIKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDE NDKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYHHAHDAYLNA VVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEIGKATAKYF FYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDFATVRK VLSMPQVNIVKKTEVQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKY GGFDSPTVAYSVLVVAKVEKGKSKKLKSVKELLGITIMERSSFEKNP IDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLASAGELQKGNE LALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVEQHKHYLDEIIEQ ISEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRDKPIREQAENIIHLFTLTNLGA PAAF

【表３５－４７】

配列番号	説明	配列
		KYFDTTIDRKRYTSTKEVLDATLIHQSITGLYETRIDLSQLGGDSGGS GGSGGSTNLSDIIEKETGKQLVIQESILMLPEEVEEVIGNKPESDILVH TAYDESTDENVMLLTSDAPEYKPWALVIQDSNGENKIKMLSGGSG GSGGSTNLSDIIEKETGKQLVIQESILMLPEEVEEVIGNKPESDILVHT AYDESTDENVMLLTSDAPEYKPWALVIQDSNGENKIKMLSGGSKRT ADGSEFEPKKKRKV

【表３５－４８】

配列番号	説明	配列
19	BE4MAX タンパク質をコードするmRNA	GGGAAGCUCAGAAUAAACGCUCAACUUUGGCCGGAUCUGCC ACCAUGAAGCGGACCGCCGACGGCUCCGAGUUCGAGUCCCC CAAGAAGAAGCGGAAGGUGUCCUCCGAGACCGGCCCCGUGG CCGUGGACCCCACCCUGCGGCGGCGGAUCGAGCCCCACGAG UUCGAGGUGUUCUUCGACCCCCGGGAGCUGCGGAAGGAGAC CUGCCUGCUGUACGAGAUCAACUGGGGCGGCCGGCACUCCA UCUGGCGGCACACCUCCCAGAACACCAACAAGCACGUGGAG GUGAACUUCAUCGAGAAGUUCACCACCGAGCGGUACUUCUG CCCCAACACCCGGUGCUCCAUCACCUGGUUCCUGUCCUGGUC CCCCUGCGGCGAGUGCUCCCGGGCCAUCACCGAGUUCCUGU CCCGGUACCCCCACGUGACCCUGUUCAUCUACAUCGCCCGGC UGUACCACCACGCCGACCCCCGGAACCGGCAGGGCCUGCGG GACCUGAUCUCCUCCGGCGUGACCAUCCAGAUCAUGACCGA GCAGGAGUCCGGCUACUGCUGGCGGAACUUCGUGAACUACU CCCCCUCCAACGAGGCCCACUGGCCCCGGUACCCCCACCUGU GGGUGCGGCUGUACGUGCUGGAGCUGUACUGCAUCAUCCUG GGCCUGCCCCCCUGCCUGAACAUCCUGCGGCGGAAGCAGCCC CAGCUGACCUUCUUCACCAUCGCCCUGCAGUCCUGCCACUAC CAGCGGCUGCCCCCCCACAUCCUGUGGGCCACCGGCCUGAAG UCCGGCGGCUCCUCCGGCGGCUCCUCCGGCUCCGAGACCCCC GGCACCUCCGAGUCCGCCACCCCCGAGUCCUCCGGCGGCUCC UCCGGCGGCUCCGACAAGAAGUACUCCAUCGGCCUGGCCAU CGGCACCAACUCCGUGGGCUGGGCCGUGAUCACCGACGAGU ACAAGGUGCCCUCCAAGAAGUUCAAGGUGCUGGGCAACACC GACCGGCACUCCAUCAAGAAGAACCUGAUCGGCGCCCUGCU GUUCGACUCCGGCGAGACCGCCGAGGCCACCCGGCUGAAGC GGACCGCCCGGCGGCGGUACACCCGGCGGAAGAACCGGAUC UGCUACCUGCAGGAGAUCUUCUCCAACGAGAUGGCCAAGGU GGACGACUCCUUCUUCCACCGGCUGGAGGAGUCCUUCCUGG UGGAGGAGGACAAGAAGCACGAGCGGCACCCCAUCUUCGGC AACAUCGUGGACGAGGUGGCCUACCACGAGAAGUACCCCAC CAUCUACCACCUGCGGAAGAAGCUGGUGGACUCCACCGACA AGGCCGACCUGCGGCUGAUCUACCUGGCCCUGGCCCACAUG AUCAAGUUCCGGGGCCACUUCCUGA

【表３５－４９】

配列番号	説明	配列
		UCGAGGGCGACCUGAACCCCGACAACUCCGACGUGGACAAGC UGUUCAUCCAGCUGGUGCAGACCUACAACCAGCUGUUCGAGG AGAACCCCAUCAACGCCUCCGGCGUGGACGCCAAGGCCAUCC UGUCCGCCCGGCUGUCCAAGUCCCGGCGGCUGGAGAACCUGA UCGCCCAGCUGCCCGGCGAGAAGAAGAACGGCCUGUUCGGCA ACCUGAUCGCCCUGUCCCUGGGCCUGACCCCCAACUUCAAGU CCAACUUCGACCUGGCCGAGGACGCCAAGCUGCAGCUGUCCA AGGACACCUACGACGACGACCUGGACAACCUGCUGGCCCAGA UCGGCGACCAGUACGCCGACCUGUUCCUGGCCGCCAAGAACC UGUCCGACGCCAUCCUGCUGUCCGACAUCCUGCGGGUGAACA CCGAGAUCACCAAGGCCCCCCUGUCCGCCUCCAUGAUCAAGC GGUACGACGAGCACCACCAGGACCUGACCCUGCUGAAGGCCC UGGUGCGGCAGCAGCUGCCCGAGAAGUACAAGGAGAUCUUCU UCGACCAGUCCAAGAACGGCUACGCCGGCUACAUCGACGGCG GCGCCUCCCAGGAGGAGUUCUACAAGUUCAUCAAGCCCAUCC UGGAGAAGAUGGACGGCACCGAGGAGCUGCUGGUGAAGCUGA ACCGGGAGGACCUGCUGCGGAAGCAGCGGACCUUCGACAACG GCUCCAUCCCCCACCAGAUCCACCUGGGCGAGCUGCACGCCA UCCUGCGGCGGCAGGAGGACUUCUACCCCUUCCUGAAGGACA ACCGGGAGAAGAUCGAGAAGAUCCUGACCUUCCGGAUCCCCU ACUACGUGGGCCCCCUGGCCCGGGGCAACUCCCGGUUCGCCU GGAUGACCCGGAAGUCCGAGGAGACCAUCACCCCCUGGAACU UCGAGGAGGUGGUGGACAAGGGCGCCUCCGCCCAGUCCUUCA UCGAGCGGAUGACCAACUUCGACAAGAACCUGCCCAACGAGA AGGUGCUGCCCAAGCACUCCCUGCUGUACGAGUACUUCACCG UGUACAACGAGCUGACCAAGGUGAAGUACGUGACCGAGGGCA UGCGGAAGCCCGCCUUCCUGUCCGGCGAGCAGAAGAAGGCCA UCGUGGACCUGCUGUUCAAGACCAACCGGAAGGUGACCGUGA AGCAGCUGAAGGAGGACUACUUCAAGAAGAUCGAGUGCUUCG ACUCCGUGGAGAUCUCCGGCGUGGAGGACCGGUUCAACGCCU CCCUGGGCACCUACCACGACCUGCUGAAGAUCAUCAAGGACA AGGACUUCCUGGACAACGAGGAGAACGAGGACAUCCUGGAGG ACAUCGUGCUGACCCUGACCCUGUUCGAGGACCGGGAGAUGA UCGAGGAGCGGCUGAAGACCUACGCCCACCUGUUCGACGACA AGGUGAUGAAGCAGCUGAAGCGGCGGCGGUACACCGGCU

【表３５－５０】

配列番号	説明	配列
		GGGGCCGGCUGUCCCGGAAGCUGAUCAACGGCAUCCGGGACAA GCAGUCCGGCAAGACCAUCCUGGACUUCCUGAAGUCCGACGGC UUCGCCAACCGGAACUUCAUGCAGCUGAUCCACGACGACUCCC UGACCUUCAAGGAGGACAUCCAGAAGGCCCAGGUGUCCGGCCA GGGCGACUCCCUGCACGAGCACAUCGCCAACCUGGCCGGCUCC CCCGCCAUCAAGAAGGGCAUCCUGCAGACCGUGAAGGUGGUGG ACGAGCUGGUGAAGGUGAUGGGCCGGCACAAGCCCGAGAACAU CGUGAUCGAGAUGGCCCGGGAGAACCAGACCACCCAGAAGGGC CAGAAGAACUCCCGGGAGCGGAUGAAGCGGAUCGAGGAGGGCA UCAAGGAGCUGGGCUCCCAGAUCCUGAAGGAGCACCCCGUGGA GAACACCCAGCUGCAGAACGAGAAGCUGUACCUGUACUACCUG CAGAACGGCCGGGACAUGUACGUGGACCAGGAGCUGGACAUCA ACCGGCUGUCCGACUACGACGUGGACCACAUCGUGCCCCAGUC CUUCCUGAAGGACGACUCCAUCGACAACAAGGUGCUGACCCGG UCCGACAAGAACCGGGGCAAGUCCGACAACGUGCCCUCCGAGG AGGUGGUGAAGAAGAUGAAGAACUACUGGCGGCAGCUGCUGA ACGCCAAGCUGAUCACCCAGCGGAAGUUCGACAACCUGACCAA GGCCGAGCGGGGCGGCCUGUCCGAGCUGGACAAGGCCGGCUUC AUCAAGCGGCAGCUGGUGGAGACCCGGCAGAUCACCAAGCACG UGGCCCAGAUCCUGGACUCCCGGAUGAACACCAAGUACGACGA GAACGACAAGCUGAUCCGGGAGGUGAAGGUGAUCACCCUGAAG UCCAAGCUGGUGUCCGACUUCCGGAAGGACUUCCAGUUCUACA AGGUGCGGGAGAUCAACAACUACCACCACGCCCACGACGCCUA CCUGAACGCCGUGGUGGGCACCGCCCUGAUCAAGAAGUACCCC AAGCUGGAGUCCGAGUUCGUGUACGGCGACUACAAGGUGUACG ACGUGCGGAAGAUGAUCGCCAAGUCCGAGCAGGAGAUCGGCAA GGCCACCGCCAAGUACUUCUUCUACUCCAACAUCAUGAACUUC UUCAAGACCGAGAUCACCCUGGCCAACGGCGAGAUCCGGAAGC GGCCCCUGAUCGAGACCAACGGCGAGACCGGCGAGAUCGUGUG GGACAAGGGCCGGGACUUCGCCACCGUGCGGAAGGUGCUGUCC AUGCCCCAGGUGAACAUCGUGAAGAAGACCGAGGUGCAGACCG GCGGCUUCUCCAAGGAGUCCAUCCUGCCCAAGCGGAACUCCGA CAAGCUGAUCGCCCGGAAGAAGGACUGGGACCCCAAGAAGUAC GGCGGC

【表３５－５１】

配列番号	説明	配列
		UUCGACUCCCCCACCGUGGCCUACUCCGUGCUGGUGGUGGCC AAGGUGGAGAAGGGCAAGUCCAAGAAGCUGAAGUCCGUGAA GGAGCUGCUGGGCAUCACCAUCAUGGAGCGGUCCUCCUUCGA GAAGAACCCCAUCGACUUCCUGGAGGCCAAGGGCUACAAGGA GGUGAAGAAGGACCUGAUCAUCAAGCUGCCCAAGUACUCCCU GUUCGAGCUGGAGAACGGCCGGAAGCGGAUGCUGGCCUCCGC CGGCGAGCUGCAGAAGGGCAACGAGCUGGCCCUGCCCUCCAA GUACGUGAACUUCCUGUACCUGGCCUCCCACUACGAGAAGCU GAAGGGCUCCCCCGAGGACAACGAGCAGAAGCAGCUGUUCGU GGAGCAGCACAAGCACUACCUGGACGAGAUCAUCGAGCAGAU CUCCGAGUUCUCCAAGCGGGUGAUCCUGGCCGACGCCAACCU GGACAAGGUGCUGUCCGCCUACAACAAGCACCGGGACAAGCC CAUCCGGGAGCAGGCCGAGAACAUCAUCCACCUGUUCACCCU GACCAACCUGGGCGCCCCCGCCGCCUUCAAGUACUUCGACAC CACCAUCGACCGGAAGCGGUACACCUCCACCAAGGAGGUGCU GGACGCCACCCUGAUCCACCAGUCCAUCACCGGCCUGUACGA GACCCGGAUCGACCUGUCCCAGCUGGGCGGCGACUCCGGCGG CUCCGGCGGCUCCGGCGGCUCCACCAACCUGUCCGACAUCAU CGAGAAGGAGACCGGCAAGCAGCUGGUGAUCCAGGAGUCCAU CCUGAUGCUGCCCGAGGAGGUGGAGGAGGUGAUCGGCAACAA GCCCGAGUCCGACAUCCUGGUGCACACCGCCUACGACGAGUC CACCGACGAGAACGUGAUGCUGCUGACCUCCGACGCCCCCGA GUACAAGCCCUGGGCCCUGGUGAUCCAGGACUCCAACGGCGA GAACAAGAUCAAGAUGCUGUCCGGCGGCUCCGGCGGCUCCGG CGGCUCCACCAACCUGUCCGACAUCAUCGAGAAGGAGACCGG CAAGCAGCUGGUGAUCCAGGAGUCCAUCCUGAUGCUGCCCGA GGAGGUGGAGGAGGUGAUCGGCAACAAGCCCGAGUCCGACAU CCUGGUGCACACCGCCUACGACGAGUCCACCGACGAGAACGU GAUGCUGCUGACCUCCGACGCCCCCGAGUACAAGCCCUGGGC CCUGGUGAUCCAGGACUCCAACGGCGAGAACAAGAUCAAGAU GCUGUCCGGCGGCUCCAAGCGGACCGCCGACGGCUCCGAGUU CGAGCCCAAGAAGAAGCGGAAGGUGUGAUAGCUAGCACCAGC CUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCUAAGCUACAUAAUACCA ACUUACACUUUACAAAAUGUUGUCCCCCAAAAUGUAGCCAUU CGUAUCUGCUCCUAAUAAAAAGAAAGUUUCUUCACAUU

【表３５－５２】

配列番号	説明	配列
		CUCUCGAGAAAAAAAAAAAAUGGAAAAAAAAAAAACGGAA AAAAAAAAAAGGUAAAAAAAAAAAAUAUAAAAAAAAAAAAA CAUAAAAAAAAAAAAACGAAAAAAAAAAAACGUAAAAAAAAA AAAACUCAAAAAAAAAAAAAGAUAAAAAAAAAAAAAACCUAAA AAAAAAAAAUGUAAAAAAAAAAAAAGGGAAAAAAAAAAAAC GCAAAAAAAAAAAAACACAAAAAAAAAAAAAUGCAAAAAAAA AAAAUCGAAAAAAAAAAAAAUCUAAAAAAAAAAAAAACGAAAA AAAAAAAACCCAAAAAAAAAAAAAGACAAAAAAAAAAAAUA GAAAAAAAAAAAAAGUUAAAAAAAAAAAAACUGAAAAAAAAA AAAUUUAAAAAAAAAAAAUCUAG
20	BE4MAX タンパク質のオープンリーディングフレーム	AUGAAGCGGACCGCCGACGGCUCCGAGUUCGAGUCCCCCAA GAAGAAGCGGAAGGUGUCCUCCGAGACCGGCCCCGUGGCCG UGGACCCCACCCUGCGGCGGCGGAUCGAGCCCCACGAGUUC GAGGUGUUCUUCGACCCCCGGGAGCUGCGGAAGGAGACCUG CCUGCUGUACGAGAUCAACUGGGGCGGCCGGCACUCCAUCU GGCGGCACACCUCCCAGAACACCAACAAGCACGUGGAGGUG AACUUCAUCGAGAAGUUCACCACCGAGCGGUACUUCUGCCC CAACACCCGGUGCUCCAUCACCUGGUUCCUGUCCUGGUCCCC CUGCGGCGAGUGCUCCCGGGCCAUCACCGAGUUCCUGUCCC GGUACCCCCACGUGACCCUGUUCAUCUACAUCGCCCGGCUG UACCACCACGCCGACCCCCGGAACCGGCAGGGCCUGCGGGAC CUGAUCUCCUCCGGCGUGACCAUCCAGAUCAUGACCGAGCA GGAGUCCGGCUACUGCUGGCGGAACUUCGUGAACUACUCCC CCUCCAACGAGGCCCACUGGCCCCGGUACCCCCACCUGUGGG UGCGGCUGUACGUGCUGGAGCUGUACUGCAUCAUCCUGGGC CUGCCCCCCUGCCUGAACAUCCUGCGGCGGAAGCAGCCCCAG CUGACCUUCUUCACCAUCGCCCUGCAGUCCUGCCACUACCAG CGGCUGCCCCCCCACAUCCUGUGGGCCACCGGCCUGAAGUCC GGCGGCUCCUCCGGCGGCUCCUCCGGCUCCGAGACCCCCGGC ACCUCCGAGUCCGCCACCCCCGAGUCCUCCGGCGGCUCCUCC GGCGGCUCCGACAAGAAGUACUCCAUCGGCCUGGCCAUCGG CACCAACUCCGUGGGCUGGGCCGUGAUCACCGACGAGUACA AGGUGCCCUCCAAGAAGUUCAAGGUGCUGGGCAACACCGAC CGGCACUCCAUCAAGAAGAACCUGAUCGGCGCCCUGCUGUU CGACUCCGGCGAGACCGCCGAGGCCACCCGGCUGAAGCGGA CCGCCCGGCGGCGGUACA

【表３５－５３】

配列番号	説明	配列
		CCCGGCGGAAGAACCGGAUCUGCUACCUGCAGGAGAUCUUCU CCAACGAGAUGGCCAAGGUGGACGACUCCUUCUUCCACCGGC UGGAGGAGUCCUUCCUGGUGGAGGAGGACAAGAAGCACGAGC GGCACCCCAUCUUCGGCAACAUCGUGGACGAGGUGGCCUACC ACGAGAAGUACCCCACCAUCUACCACCUGCGGAAGAAGCUGG UGGACUCCACCGACAAGGCCGACCUGCGGCUGAUCUACCUGG CCCUGGCCCACAUGAUCAAGUUCCGGGGCCACUUCCUGAUCG AGGGCGACCUGAACCCCGACAACUCCGACGUGGACAAGCUGU UCAUCCAGCUGGUGCAGACCUACAACCAGCUGUUCGAGGAGA ACCCCAUCAACGCCUCCGGCGUGGACGCCAAGGCCAUCCUGU CCGCCCGGCUGUCCAAGUCCCGGCGGCUGGAGAACCUGAUCG CCCAGCUGCCCGGCGAGAAGAAGAACGGCCUGUUCGGCAACC UGAUCGCCCUGUCCCUGGGCCUGACCCCCAACUUCAAGUCCA ACUUCGACCUGGCCGAGGACGCCAAGCUGCAGCUGUCCAAGG ACACCUACGACGACGACCUGGACAACCUGCUGGCCCAGAUCG GCGACCAGUACGCCGACCUGUUCCUGGCCGCCAAGAACCUGU CCGACGCCAUCCUGCUGUCCGACAUCCUGCGGGUGAACACCG AGAUCACCAAGGCCCCCCUGUCCGCCUCCAUGAUCAAGCGGU ACGACGAGCACCACCAGGACCUGACCCUGCUGAAGGCCCUGG UGCGGCAGCAGCUGCCCGAGAAGUACAAGGAGAUCUUCUUCG ACCAGUCCAAGAACGGCUACGCCGGCUACAUCGACGGCGGCG CCUCCCAGGAGGAGUUCUACAAGUUCAUCAAGCCCAUCCUGG AGAAGAUGGACGGCACCGAGGAGCUGCUGGUGAAGCUGAACC GGGAGGACCUGCUGCGGAAGCAGCGGACCUUCGACAACGGCU CCAUCCCCCACCAGAUCCACCUGGGCGAGCUGCACGCCAUCCU GCGGCGGCAGGAGGACUUCUACCCCUUCCUGAAGGACAACCG GGAGAAGAUCGAGAAGAUCCUGACCUUCCGGAUCCCCUACUA CGUGGGCCCCCUGGCCCGGGGCAACUCCCGGUUCGCCUGGAU GACCCGGAAGUCCGAGGAGACCAUCACCCCCUGGAACUUCGA GGAGGUGGUGGACAAGGGCGCCUCCGCCCAGUCCUUCAUCGA GCGGAUGACCAACUUCGACAAGAACCUGCCCAACGAGAAGGU GCUGCCCAAGCACUCCCUGCUGUACGAGUACUUCACCGUGUA CAACGAGCUGACCAAGGUGAAGUACGUGACCGAGGGCAUGCG GAAGCCCGCCUUCCUGUCCGGCGAGCAGAAGAAGGCCA

【表３５－５４】

配列番号	説明	配列
		UCGUGGACCUGCUGUUCAAGACCAACCGGAAGGUGACCGUGA AGCAGCUGAAGGAGGACUACUUCAAGAAGAUCGAGUGCUUCG ACUCCGUGGAGAUCUCCGGCGUGGAGGACCGGUUCAACGCCU CCCUGGGCACCUACCACGACCUGCUGAAGAUCAUCAAGGACA AGGACUUCCUGGACAACGAGGAGAACGAGGACAUCCUGGAGG ACAUCGUGCUGACCCUGACCCUGUUCGAGGACCGGGAGAUGA UCGAGGAGCGGCUGAAGACCUACGCCCACCUGUUCGACGACA AGGUGAUGAAGCAGCUGAAGCGGCGGCGGUACACCGGCUGGG GCCGGCUGUCCCGGAAGCUGAUCAACGGCAUCCGGGACAAGC AGUCCGGCAAGACCAUCCUGGACUUCCUGAAGUCCGACGGCU UCGCCAACCGGAACUUCAUGCAGCUGAUCCACGACGACUCCC UGACCUUCAAGGAGGACAUCCAGAAGGCCCAGGUGUCCGGCC AGGGCGACUCCCUGCACGAGCACAUCGCCAACCUGGCCGGCU CCCCCGCCAUCAAGAAGGGCAUCCUGCAGACCGUGAAGGUGG UGGACGAGCUGGUGAAGGUGAUGGGCCGGCACAAGCCCGAGA ACAUCGUGAUCGAGAUGGCCCGGGAGAACCAGACCACCCAGA AGGGCCAGAAGAACUCCCGGGAGCGGAUGAAGCGGAUCGAGG AGGGCAUCAAGGAGCUGGGCUCCCAGAUCCUGAAGGAGCACC CCGUGGAGAACACCCAGCUGCAGAACGAGAAGCUGUACCUGU ACUACCUGCAGAACGGCCGGGACAUGUACGUGGACCAGGAGC UGGACAUCAACCGGCUGUCCGACUACGACGUGGACCACAUCG UGCCCCAGUCCUUCCUGAAGGACGACUCCAUCGACAACAAGG UGCUGACCCGGUCCGACAAGAACCGGGGCAAGUCCGACAACG UGCCCUCCGAGGAGGUGGUGAAGAAGAUGAAGAACUACUGGC GGCAGCUGCUGAACGCCAAGCUGAUCACCCAGCGGAAGUUCG ACAACCUGACCAAGGCCGAGCGGGGCGGCCUGUCCGAGCUGG ACAAGGCCGGCUUCAUCAAGCGGCAGCUGGUGGAGACCCGGC AGAUCACCAAGCACGUGGCCCAGAUCCUGGACUCCCGGAUGA ACACCAAGUACGACGAGAACGACAAGCUGAUCCGGGAGGUGA AGGUGAUCACCCUGAAGUCCAAGCUGGUGUCCGACUUCCGGA AGGACUUCCAGUUCUACAAGGUGCGGGAGAUCAACAACUACC ACCACGCCCACGACGCCUACCUGAACGCCGUGGUGGGCACCG CCCUGAUCAAGAAGUACCCCAAGCUGGAGUCCGAGUUCGUGU ACGGCGACUACAAGGUGUACGACGUGCGGAAGAUG

【表３５－５５】

配列番号	説明	配列
		AUCGCCAAGUCCGAGCAGGAGAUCGGCAAGGCCACCGCCAA GUACUUCUUCUACUCCAACAUCAUGAACUUCUUCAAGACCG AGAUCACCCUGGCCAACGGCGAGAUCCGGAAGCGGCCCCUG AUCGAGACCAACGGCGAGACCGGCGAGAUCGUGUGGGACAA GGGCCGGGACUUCGCCACCGUGCGGAAGGUGCUGUCCAUGC CCCAGGUGAACAUCGUGAAGAAGACCGAGGUGCAGACCGGC GGCUUCUCCAAGGAGUCCAUCCUGCCCAAGCGGAACUCCGA CAAGCUGAUCGCCCGGAAGAAGGACUGGGACCCCAAGAAGU ACGGCGGCUUCGACUCCCCCACCGUGGCCUACUCCGUGCUG GUGGUGGCCAAGGUGGAGAAGGGCAAGUCCAAGAAGCUGAA GUCCGUGAAGGAGCUGCUGGGCAUCACCAUCAUGGAGCGGU CCUCCUUCGAGAAGAACCCCAUCGACUUCCUGGAGGCCAAG GGCUACAAGGAGGUGAAGAAGGACCUGAUCAUCAAGCUGCC CAAGUACUCCCUGUUCGAGCUGGAGAACGGCCGGAAGCGGA UGCUGGCCUCCGCCGGCGAGCUGCAGAAGGGCAACGAGCUG GCCCUGCCCUCCAAGUACGUGAACUUCCUGUACCUGGCCUC CCACUACGAGAAGCUGAAGGGCUCCCCCGAGGACAACGAGC AGAAGCAGCUGUUCGUGGAGCAGCACAAGCACUACCUGGAC GAGAUCAUCGAGCAGAUCUCCGAGUUCUCCAAGCGGGUGAU CCUGGCCGACGCCAACCUGGACAAGGUGCUGUCCGCCUACA ACAAGCACCGGGACAAGCCCAUCCGGGAGCAGGCCGAGAAC AUCAUCCACCUGUUCACCCUGACCAACCUGGGCGCCCCCGCC GCCUUCAAGUACUUCGACACCACCAUCGACCGGAAGCGGUA CACCUCCACCAAGGAGGUGCUGGACGCCACCCUGAUCCACC AGUCCAUCACCGGCCUGUACGAGACCCGGAUCGACCUGUCC CAGCUGGGCGGCGACUCCGGCGGCUCCGGCGGCUCCGGCGG CUCCACCAACCUGUCCGACAUCAUCGAGAAGGAGACCGGCA AGCAGCUGGUGAUCCAGGAGUCCAUCCUGAUGCUGCCCGAG GAGGUGGAGGAGGUGAUCGGCAACAAGCCCGAGUCCGACAU CCUGGUGCACACCGCCUACGACGAGUCCACCGACGAGAACG UGAUGCUGCUGACCUCCGACGCCCCCGAGUACAAGCCCUGG GCCCUGGUGAUCCAGGACUCCAACGGCGAGAACAAGAUCAA GAUGCUGUCCGGCGGCUCCGGCGGCUCCGGCGGCUCCACCA ACCUGUCCGACAUCAUCGAGAAGGAGACCGGCAAGCAGCUG GUGAUCCAGGAGUCCAUCCUGAUGCUGCCCG

【表３５－５６】

配列番号	説明	配列
		AGGAGGUGGAGGAGGUGAUCGGCAACAAGCCCGAGUCCGACAU CCUGGUGCACACCGCCUACGACGAGUCCACCGACGAGAACGUG AUGCUGCUGACCUCCGACGCCCCCGAGUACAAGCCCUGGGCCC UGGUGAUCCAGGACUCCAACGGCGAGAACAAGAUCAAGAUGCU GUCCGGCGGCUCCAAGCGGACCGCCGACGGCUCCGAGUUCGAG CCCAAGAAGAAGCGGAAGGUGUGAUAG
21	BE4MAX タンパク質のアミノ酸配列	MKRTADGSEFESPKKKRKVSSETGPVAVDPTLRRRIEPHEFEVFFDP RELRKETCLLYEINWGGRHSIWRHTSQNTNKHVEVNFIEKFTTERYF CPNTRCSITWFLSWSPCGECSRAITEFLSRYPHVTLFIYIARLYHHAD PRNRQGLRDLISSGVTIQIMTEQESGYCWRNFVNYSPSNEAHWPRY PHLWVRLYVLELYCIILGLPPCLNILRRKQPQLTFFTIALQSCHYQRL PPHILWATGLKSGGSSGGSSGSETPGTSESATPESSGGSSGGSDKKYS IGLAIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKKNLIGALLF DSGETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEMAKVDDSFFH RLEESFLVEEDKKHERHPIFGNIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDST DKADLRLIYLALAHMIKFRGHFLIEGDLNPDNSDVDKLFIQLVQTYN QLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRRLENLIAQLPGEKKNGLFGN LIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLDNLLAQIGDQY ADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITKAPLSASMIKRYDEHHQDLT LLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSKNGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPIL EKMDGTEELLVKLNREDLLRKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQE DFYPFLKDNREKIEKILTFRIPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITP WNFEEVVDKGASAQSFIERMTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVY NELTKVKYVTEGMRKPAFLSGEQKKAIVDLLFKTNRKVTVKQLKE DYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDLLKIIKDKDFLDNEENE DILEDIVLTLTLFEDREMIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGW GRLSRKLINGIRDKQSGKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKE DIQKAQVSGQGDSLHEHIANLAGSPAIKKGILQTVKVVDELVKVMG RHKPENIVIEMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKELGSQILKEH PVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVDHIVPQ SFLKDDSIDNKVLTRSDKNRGKSDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNA KLITQRKFDNLTKAERGGLSELDKAGFIKRQLVETRQITKHVAQILD SRMNTKYDENDKLI

【表３５－５７】

配列番号	説明	配列
		REVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYHHAHDAYLNAVV GTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEIGKATAKYF FYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDFATV RKVLSMPQVNIVKKTEVQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWD PKKYGGFDSPTVAYSVLVVAKVEKGKSKKLKSVKELLGITIMER SSFEKNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLAS AGELQKGNELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVE QHKHYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRDKPIREQ AENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLDATLIHQS ITGLYETRIDLSQLGGDSGGSGGSGGSTNLSDIIEKETGKQLVIQE SILMLPEEVEEVIGNKPESDILVHTAYDESTDENVMLLTSDAPEY KPWALVIQDSNGENKIKMLSGGSGGSGGSTNLSDIIEKETGKQLV IQESILMLPEEVEEVIGNKPESDILVHTAYDESTDENVMLLTSDAP EYKPWALVIQDSNGENKIKMLSGGSKRTADGSEFEPKKKRKV**
22	H.サピエンス APOBEC3A デアミナーゼ(A3A)のアミノ酸配列、BC22 を参照のこと。	MEASPASGPRHLMDPHIFTSNFNNGIGRHKTYLCYEVERLDNGT SVKMDQHRGFLHNQAKNLLCGFYGRHAELRFLDLVPSLQLDPA QIYRVTWFISWSPCFSWGCAGEVRAFLQENTHVRLRIFAARIYDY DPLYKEALQMLRDAGAQVSIMTYDEFKHCWDTFVDHQGCPFQP WDGLDEHSQALSGRLRAILQNQGN
23		NOT USED
24	例示的な UGI	TNLSDIIEKETGKQLVIQESILMLPEEVEEVIGNKPESDILVHTAYD ESTDENVMLLTSDAPEYKPWALVIQDSNGENKIKML
25	例示的な XTEN	SGSETPGTSESATPES
26	例示的な XTEN	SGSETPGTSESA
27	例示的な XTEN	SGSETPGTSESATPEGGSGGS
28	例示的なリンカーのアミノ酸配列	GGGGSEAAAKEAAAK

【表３５－５８】

配列番号	説明	配列
29	例示的なリンカーのアミノ酸配列	EAAAKGGGGSGGGGS
30	例示的なリンカーのアミノ酸配列	EAAAKEAAAKEAAAK
31	例示的なリンカーのアミノ酸配列	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS
32	例示的なリンカーのアミノ酸配列	GGGGSGGGGSEAAAKEAAAK
33	例示的なリンカーのアミノ酸配列	GGGGSEAAAKGGGGSGGGGS
34	例示的なリンカーのアミノ酸配列	EAAAKEAAAKEAAAKGGGGSGGGGS
35	例示的なリンカーのアミノ酸配列	EAAAKEAAAKEAAAKEAAAK
36	例示的なリンカーのアミノ酸配列	GGGGSEAAAKEAAAKGGGGSEAAAK
37	例示的なリンカーのアミノ酸配列	EAAAKEAAAKGGGGSGGGGSGGGGS
38	例示的なリンカーのアミノ酸配列	EAAAKEAAAKGGGGSGGGGSEAAAK
39	例示的なリンカーSGGS のアミノ酸配列	SGGS
40	SV40 NLS のアミノ酸配列	PKKKRKV

【表３５－５９】

配列番号	説明	配列
41	C 末端の 7 アミノ酸として 1 つの NLS を有する Cas9 ニッカーゼ (D10A)のアミノ酸配列	MDKKYSIGLAIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKK NLIGALLFDSGETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEMA KVDDSFFHRLEESFLVEEDKKHERHPIFGNIVDEVAYHEKYPTIYH LRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGHFLIEGDLNPDNSDVD KLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRRLENLIAQL PGEKKNGLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDD LDNLLAQIGDQYADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITKAPLSAS MIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSKNGYAGYIDG GASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNREDLLRKQRTFDNGSIP HQIHLGELHAILRRQEDFYPFLKDNREKIEKILTFRIPYYVGPLARG NSRFAWMTRKSEETITPWNFEEVVDKGASAQSFIERMTNFDKNLP NEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFLSGEQKKAI VDLLFKTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTY HDLLKIIKDKDFLDNEENEDILEDIVLTLTLFEDREMIEERLKTYAH LFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIRDKQSGKTILDFLKSD GFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQGDSLHEHIANLAGSP AIKKGILQTVKVVDELVKVMGRHKPENIVIEMARENQTTQKGQK NSRERMKRIEEGIKELGSQILKEHPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRD MYVDQELDINRLSDYDVDHIVPQSFLKDDSIDNKVLTRSDKNRGK SDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGGLSE LDKAGFIKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDENDKLIREVKVI TLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYHHAHDAYLNAVVGTALIKK YPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEIGKATAKYFFYSNIMNF FKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQ VNIVKKTEVQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFDS PTVAYSVLVVAKVEKGKSKKLKSVKELLGITIMERSSFEKNPIDFL EAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLASAGELQKGNELA LPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVEQHKHYLDEIIEQI SEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRDKPIREQAENIIHLFTLTNLG APAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLDATLIHQSITGLYETRIDLSQLG GDGGGSPKKKRKV

【表３５－６０】

配列番号	説明	配列
42	表3に列挙される最小ウリジンコドンを使用したCas9ニッカーゼ(D10A)mRNAコード配列(開始コドン及び終止コドンなし、融合タンパク質コード配列に含めるのに好適)	GACAAGAAGUACAGCAUCGGACUGGCAAUCGGAACAAACAGC GUCGGAUGGGCAGUCAUCACAGACGAAUACAAGGUCCCGAGC AAGAAGUUCAAGGUCCUGGGAAACACAGACAGACACAGCAUC AAGAAGAACCUGAUCGGAGCACUGCUGUUCGACAGCGGAGAA ACAGCAGAAGCAACAAGACUGAAGAGAACAGCAAGAAGAAGA UACACAAGAAGAAAGAACAGAAUCUGCUACCUGCAGGAAAUC UUCAGCAACGAAAUGGCAAAGGUCGACGACAGCUUCUUCCAC AGACUGGAAGAAAGCUUCCUGGUCGAAGAAGACAAGAAGCAC GAAAGACACCCGAUCUUCGGAAACAUCGUCGACGAAGUCGCA UACCACGAAAAGUACCCGACAAUCUACCACCUGAGAAAGAAG CUGGUCGACAGCACAGACAAGGCAGACCUGAGACUGAUCUAC CUGGCACUGGCACACAUGAUCAAGUUCAGAGGACACUUCCUG AUCGAAGGAGACCUGAACCCGGACAACAGCGACGUCGACAAG CUGUUCAUCCAGCUGGUCCAGACAUACAACCAGCUGUUCGAA GAAAACCCGAUCAACGCAAGCGGAGUCGACGCAAAGGCAAUC CUGAGCGCAAGACUGAGCAAGAGCAGAAGACUGGAAAACCUG AUCGCACAGCUGCCGGGAGAAAAGAAGAACGGACUGUUCGGA AACCUGAUCGCACUGAGCCUGGGACUGACACCGAACUUCAAG AGCAACUUCGACCUGGCAGAAGACGCAAAGCUGCAGCUGAGC AAGGACACAUACGACGACGACCUGGACAACCUGCUGGCACAG AUCGGAGACCAGUACGCAGACCUGUUCCUGGCAGCAAAGAAC CUGAGCGACGCAAUCCUGCUGAGCGACAUCCUGAGAGUCAAC ACAGAAAUCACAAAGGCACCGCUGAGCGCAAGCAUGAUCAAG AGAUACGACGAACACCACCAGGACCUGACACUGCUGAAGGCA CUGGUCAGACAGCAGCUGCCGGAAAAGUACAAGGAAAUCUUC UUCGACCAGAGCAAGAACGGAUACGCAGGAUACAUCGACGGA GGAGCAAGCCAGGAAGAAUUCUACAAGUUCAUCAAGCCGAUC CUGGAAAAGAUGGACGGAACAGAAGAACUGCUGGUCAAGCUG AACAGAGAAGACCUGCUGAGAAAGCAGAGAACAUUCGACAAC GGAAGCAUCCCGCACCAGAUCCACCUGGGAGAACUGCACGCA AUCCUGAGAAGACAGGAAGACUUCUACCCGUUCCUGAAGGAC AACAGAGAAAAGAUCGAAAAGAUCCUGACAUUCAGAAUCCCG UACUACGUCGGACCGCUGGCAAGAGGAAACAGCAGAUUCGCA UGGAUGACAAGAAAGAGCGAAGAAACAAUCA

【表３５－６１】

配列番号	説明	配列
		CACCGUGGAACUUCGAAGAAGUCGUCGACAAGGGAGCAAGCGC ACAGAGCUUCAUCGAAAGAAUGACAAACUUCGACAAGAACCUG CCGAACGAAAAGGUCCUGCCGAAGCACAGCCUGCUGUACGAAU ACUUCACAGUCUACAACGAACUGACAAAGGUCAAGUACGUCAC AGAAGGAAUGAGAAAGCCGGCAUUCCUGAGCGGAGAACAGAA GAAGGCAAUCGUCGACCUGCUGUUCAAGACAAACAGAAAGGUC ACAGUCAAGCAGCUGAAGGAAGACUACUUCAAGAAGAUCGAA UGCUUCGACAGCGUCGAAAUCAGCGGAGUCGAAGACAGAUUCA ACGCAAGCCUGGGAACAUACCACGACCUGCUGAAGAUCAUCAA GGACAAGGACUUCCUGGACAACGAAGAAAACGAAGACAUCCUG GAAGACAUCGUCCUGACACUGACACUGUUCGAAGACAGAGAAA UGAUCGAAGAAAGACUGAAGACAUACGCACACCUGUUCGACGA CAAGGUCAUGAAGCAGCUGAAGAGAAGAAGAUACACAGGAUG GGGAAGACUGAGCAGAAAGCUGAUCAACGGAAUCAGAGACAA GCAGAGCGGAAAGACAAUCCUGGACUUCCUGAAGAGCGACGGA UUCGCAAACAGAAACUUCAUGCAGCUGAUCCACGACGACAGCC UGACAUUCAAGGAAGACAUCCAGAAGGCACAGGUCAGCGGACA GGGAGACAGCCUGCACGAACACAUCGCAAACCUGGCAGGAAGC CCGGCAAUCAAGAAGGGAAUCCUGCAGACAGUCAAGGUCGUCG ACGAACUGGUCAAGGUCAUGGGAAGACACAAGCCGGAAAACAU CGUCAUCGAAAUGGCAAGAGAAAACCAGACAACACAGAAGGGA CAGAAGAACAGCAGAGAAAGAAUGAAGAGAAUCGAAGAAGGA AUCAAGGAACUGGGAAGCCAGAUCCUGAAGGAACACCCGGUCG AAAACACACAGCUGCAGAACGAAAAGCUGUACCUGUACUACCU GCAGAACGGAAGAGACAUGUACGUCGACCAGGAACUGGACAUC AACAGACUGAGCGACUACGACGUCGACCACAUCGUCCCGCAGA GCUUCCUGAAGGACGACAGCAUCGACAACAAGGUCCUGACAAG AAGCGACAAGAACAGAGGAAAGAGCGACAACGUCCCGAGCGAA GAAGUCGUCAAGAAGAUGAAGAACUACUGGAGACAGCUGCUG AACGCAAAGCUGAUCACACAGAGAAAGUUCGACAACCUGACAA AGGCAGAGAGAGGAGGACUGAGCGAACUGGACAAGGCAGGAU UCAUCAAGAGACAGCUGGUCGAAACAAGACAGAUCACAAAGCA CGU

【表３５－６２】

配列番号	説明	配列
		CGCACAGAUCCUGGACAGCAGAAUGAACACAAAGUACGACGA AAACGACAAGCUGAUCAGAGAAGUCAAGGUCAUCACACUGAA GAGCAAGCUGGUCAGCGACUUCAGAAAGGACUUCCAGUUCUA CAAGGUCAGAGAAAUCAACAACUACCACCACGCACACGACGC AUACCUGAACGCAGUCGUCGGAACAGCACUGAUCAAGAAGUA CCCGAAGCUGGAAAGCGAAUUCGUCUACGGAGACUACAAGGU CUACGACGUCAGAAAGAUGAUCGCAAAGAGCGAACAGGAAAU CGGAAAGGCAACAGCAAAGUACUUCUUCUACAGCAACAUCAU GAACUUCUUCAAGACAGAAAUCACACUGGCAAACGGAGAAAU CAGAAAGAGACCGCUGAUCGAAACAAACGGAGAAACAGGAGA AAUCGUCUGGGACAAGGGAAGAGACUUCGCAACAGUCAGAAA GGUCCUGAGCAUGCCGCAGGUCAACAUCGUCAAGAAGACAGA AGUCCAGACAGGAGGAUUCAGCAAGGAAAGCAUCCUGCCGAA GAGAAACAGCGACAAGCUGAUCGCAAGAAAGAAGGACUGGGA CCCGAAGAAGUACGGAGGAUUCGACAGCCCGACAGUCGCAUA CAGCGUCCUGGUCGUCGCAAAGGUCGAAAAGGGAAAGAGCAA GAAGCUGAAGAGCGUCAAGGAACUGCUGGGAAUCACAAUCAU GGAAAGAAGCAGCUUCGAAAAGAACCCGAUCGACUUCCUGGA AGCAAAGGGAUACAAGGAAGUCAAGAAGGACCUGAUCAUCAA GCUGCCGAAGUACAGCCUGUUCGAACUGGAAAACGGAAGAAA GAGAAUGCUGGCAAGCGCAGGAGAACUGCAGAAGGGAAACGA ACUGGCACUGCCGAGCAAGUACGUCAACUUCCUGUACCUGGC AAGCCACUACGAAAAGCUGAAGGGAAGCCCGGAAGACAACGA ACAGAAGCAGCUGUUCGUCGAACAGCACAAGCACUACCUGGA CGAAAUCAUCGAACAGAUCAGCGAAUUCAGCAAGAGAGUCAU CCUGGCAGACGCAAACCUGGACAAGGUCCUGAGCGCAUACAA CAAGCACAGAGACAAGCCGAUCAGAGAACAGGCAGAAAACAU CAUCCACCUGUUCACACUGACAAACCUGGGAGCACCGGCAGC AUUCAAGUACUUCGACACAACAAUCGACAGAAAGAGAUACAC AAGCACAAAGGAAGUCCUGGACGCAACACUGAUCCACCAGAG CAUCACAGGACUGUACGAAACAAGAAUCGACCUGAGCCAGCU GGGAGGAGACGGAGGAGGAAGCCCGAAGAAGAAGAGAAAGG UC

10 20 30 40 50

【表３５－６３】

配列番号	説明	配列
43	Cas9 ニッカーゼのアミノ酸配列 (NLS なし)	MDKKYSIGLAIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIK KNLIGALLFDSGETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNE MAKVDDSFFHRLEESFLVEEDKKHERHPIFGNIVDEVAYHEKYP TIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGHFLIEGDLNPDN SDVDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRRLE NLIAQLPGEKKNGLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSK DTYDDDLDNLLAQIGDQYADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTEIT KAPLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSKN GYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNREDLLRKQ RTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLKDNREKIEKILTFRIP YYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEEVVDKGASAQSFIE RMTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRK PAFLSGEQKKAIVDLLFKTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEIS GVEDRFNASLGTYHDLLKIIKDKDFLDNEENEDILEDIVLTLTLFE DREMIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIR DKQSGKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSG QGDSLHEHIANLAGSPAIKKGILQTVKVVDELVKVMGRHKPENI VIEMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKELGSQILKEHPVENT QLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVDHIVPQSFL KDDSIDNKVLTRSDKNRGKSDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNA KLITQRKFDNLTKAERGGLSELDKAGFIKRQLVETRQITKHVAQI LDSRMNTKYDENDKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREIN NYHHAHDAYLNAVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMI AKSEQEIGKATAKYFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGE TGEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQVNIVKKTEVQTGGFSKESILP KRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFDSPTVAYSVLVVAKVEKGKSK KLKSVKELLGITIMERSSFEKNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKY SLFELENGRKRMLASAGELQKGNELALPSKYVNFLYLASHYEKL KGSPEDNEQKQLFVEQHKHYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKV LSAYNKHRDKPIREQAENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKR YTSTKEVLDATLIHQSITGLYETRIDLSQLGGD

【表３５－６４】

配列番号	説明	配列
44	表 3 に列挙される最小ウリジンコドンを使用した、配列番号 43 をコードする Cas9 ニッカーゼコード配列(開始コドン及び終止コドンなし、融合タンパク質コード配列に含めるのに好適)	GACAAGAAGUACAGCAUCGGACUGGCAAUCGGAACAAACAGC GUCGGAUGGGCAGUCAUCACAGACGAAUACAAGGUCCCGAGC AAGAAGUUCAAGGUCCUGGGAAACACAGACAGACACAGCAUC AAGAAGAACCUGAUCGGAGCACUGCUGUUCGACAGCGGAGAA ACAGCAGAAGCAACAAGACUGAAGAGAACAGCAAGAAGAAGA UACACAAGAAGAAAGAACAGAAUCUGCUACCUGCAGGAAAUC UUCAGCAACGAAAUGGCAAAGGUCGACGACAGCUUCUUCCAC AGACUGGAAGAAAGCUUCCUGGUCGAAGAAGACAAGAAGCAC GAAAGACACCCGAUCUUCGGAAACAUCGUCGACGAAGUCGCA UACCACGAAAAGUACCCGACAAUCUACCACCUGAGAAAGAAG CUGGUCGACAGCACAGACAAGGCAGACCUGAGACUGAUCUAC CUGGCACUGGCACACAUGAUCAAGUUCAGAGGACACUUCCUG AUCGAAGGAGACCUGAACCCGGACAACAGCGACGUCGACAAG CUGUUCAUCCAGCUGGUCCAGACAUACAACCAGCUGUUCGAA GAAAACCCGAUCAACGCAAGCGGAGUCGACGCAAAGGCAAUC CUGAGCGCAAGACUGAGCAAGAGCAGAAGACUGGAAAACCUG AUCGCACAGCUGCCGGGAGAAAAGAAGAACGGACUGUUCGGA AACCUGAUCGCACUGAGCCUGGGACUGACACCGAACUUCAAG AGCAACUUCGACCUGGCAGAAGACGCAAAGCUGCAGCUGAGC AAGGACACAUACGACGACGACCUGGACAACCUGCUGGCACAG AUCGGAGACCAGUACGCAGACCUGUUCCUGGCAGCAAAGAAC CUGAGCGACGCAAUCCUGCUGAGCGACAUCCUGAGAGUCAAC ACAGAAAUCACAAAGGCACCGCUGAGCGCAAGCAUGAUCAAG AGAUACGACGAACACCACCAGGACCUGACACUGCUGAAGGCA CUGGUCAGACAGCAGCUGCCGGAAAAGUACAAGGAAAUCUUC UUCGACCAGAGCAAGAACGGAUACGCAGGAUACAUCGACGGA GGAGCAAGCCAGGAAGAAUUCUACAAGUUCAUCAAGCCGAUC CUGGAAAAGAUGGACGGAACAGAAGAACUGCUGGUCAAGCUG AACAGAGAAGACCUGCUGAGAAAGCAGAGAACAUUCGACAAC GGAAGCAUCCCGCACCAGAUCCACCUGGGAGAACUGCACGCA AUCCUGAGAAGACAGGAAGACUUCUACCCGUUCCUGAAGGAC AACAGAGAAAAGAUCGAAAAGAUCCUGACAUUCAGAAUCCCG UACUACGUCGGACCGCUGGCAAGAGGAAACAGCAGAUUCGCA UGGAUGACAAGAAAGAGCGAAGAAACAAUCA

【表３５－６５】

配列番号	説明	配列
		CACCGUGGAACUUCGAAGAAGUCGUCGACAAGGGAGCAAGCGCA CAGAGCUUCAUCGAAAGAAUGACAAACUUCGACAAGAACCUGCC GAACGAAAAGGUCCUGCCGAAGCACAGCCUGCUGUACGAAUACU UCACAGUCUACAACGAACUGACAAAGGUCAAGUACGUCACAGAA GGAAUGAGAAAGCCGGCAUUCCUGAGCGGAGAACAGAAGAAGG CAAUCGUCGACCUGCUGUUCAAGACAAACAGAAAGGUCACAGUC AAGCAGCUGAAGGAAGACUACUUCAAGAAGAUCGAAUGCUUCG ACAGCGUCGAAAUCAGCGGAGUCGAAGACAGAUUCAACGCAAGC CUGGGAACAUACCACGACCUGCUGAAGAUCAUCAAGGACAAGGA CUUCCUGGACAACGAAGAAAACGAAGACAUCCUGGAAGACAUCG UCCUGACACUGACACUGUUCGAAGACAGAGAAAUGAUCGAAGA AAGACUGAAGACAUACGCACACCUGUUCGACGACAAGGUCAUGA AGCAGCUGAAGAGAAGAAGAUACACAGGAUGGGGAAGACUGAG CAGAAAGCUGAUCAACGGAAUCAGAGACAAGCAGAGCGGAAAG ACAAUCCUGGACUUCCUGAAGAGCGACGGAUUCGCAAACAGAAA CUUCAUGCAGCUGAUCCACGACGACAGCCUGACAUUCAAGGAAG ACAUCCAGAAGGCACAGGUCAGCGGACAGGGAGACAGCCUGCAC GAACACAUCGCAAACCUGGCAGGAAGCCCGGCAAUCAAGAAGGG AAUCCUGCAGACAGUCAAGGUCGUCGACGAACUGGUCAAGGUCA UGGGAAGACACAAGCCGGAAAACAUCGUCAUCGAAAUGGCAAG AGAAAACCAGACAACACAGAAGGGACAGAAGAACAGCAGAGAA AGAAUGAAGAGAAUCGAAGAAGGAAUCAAGGAACUGGGAAGCC AGAUCCUGAAGGAACACCCGGUCGAAAACACACAGCUGCAGAAC GAAAAGCUGUACCUGUACUACCUGCAGAACGGAAGAGACAUGU ACGUCGACCAGGAACUGGACAUCAACAGACUGAGCGACUACGAC GUCGACCACAUCGUCCCGCAGAGCUUCCUGAAGGACGACAGCAU CGACAACAAGGUCCUGACAAGAAGCGACAAGAACAGAGGAAAG AGCGACAACGUCCCGAGCGAAGAAGUCGUCAAGAAGAUGAAGA ACUACUGGAGACAGCUGCUGAACGCAAAGCUGAUCACACAGAGA AAGUUCGACAACCUGACAAAGGCAGAGAGAGGAGGACUGAGCG AACUGGACAAGGCAGGAUUCAUCAAGAGACAGCUGGUCGAAAC AAGACAGAUCACAAAGCACGU

【表３５－６６】

配列番号	説明	配列
		CGCACAGAUCCUGGACAGCAGAAUGAACACAAAGUACGACGA AAACGACAAGCUGAUCAGAGAAGUCAAGGUCAUCACACUGAA GAGCAAGCUGGUCAGCGACUUCAGAAAGGACUUCCAGUUCUA CAAGGUCAGAGAAAUCAACAACUACCACCACGCACACGACGC AUACCUGAACGCAGUCGUCGGAACAGCACUGAUCAAGAAGUA CCCGAAGCUGGAAAGCGAAUUCGUCUACGGAGACUACAAGGU CUACGACGUCAGAAAGAUGAUCGCAAAGAGCGAACAGGAAAU CGGAAAGGCAACAGCAAAGUACUUCUUCUACAGCAACAUCAU GAACUUCUUCAAGACAGAAAUCACACUGGCAAACGGAGAAAU CAGAAAGAGACCGCUGAUCGAAACAAACGGAGAAACAGGAGA AAUCGUCUGGGACAAGGGAAGAGACUUCGCAACAGUCAGAAA GGUCCUGAGCAUGCCGCAGGUCAACAUCGUCAAGAAGACAGA AGUCCAGACAGGAGGAUUCAGCAAGGAAAGCAUCCUGCCGAA GAGAAACAGCGACAAGCUGAUCGCAAGAAAGAAGGACUGGGA CCCGAAGAAGUACGGAGGAUUCGACAGCCCGACAGUCGCAUA CAGCGUCCUGGUCGUCGCAAAGGUCGAAAAGGGAAAGAGCAA GAAGCUGAAGAGCGUCAAGGAACUGCUGGGAAUCACAAUCAU GGAAAGAAGCAGCUUCGAAAAGAACCCGAUCGACUUCCUGGA AGCAAAGGGAUACAAGGAAGUCAAGAAGGACCUGAUCAUCAA GCUGCCGAAGUACAGCCUGUUCGAACUGGAAAACGGAAGAAA GAGAAUGCUGGCAAGCGCAGGAGAACUGCAGAAGGGAAACGA ACUGGCACUGCCGAGCAAGUACGUCAACUUCCUGUACCUGGC AAGCCACUACGAAAAGCUGAAGGGAAGCCCGGAAGACAACGA ACAGAAGCAGCUGUUCGUCGAACAGCACAAGCACUACCUGGA CGAAAUCAUCGAACAGAUCAGCGAAUUCAGCAAGAGAGUCAU CCUGGCAGACGCAAACCUGGACAAGGUCCUGAGCGCAUACAA CAAGCACAGAGACAAGCCGAUCAGAGAACAGGCAGAAAACAU CAUCCACCUGUUCACACUGACAAACCUGGGAGCACCGGCAGC AUUCAAGUACUUCGACACAACAAUCGACAGAAAGAGAUACAC AAGCACAAAGGAAGUCCUGGACGCAACACUGAUCCACCAGAG CAUCACAGGACUGUACGAAACAAGAAUCGACCUGAGCCAGCU GGGAGGAGAC

【表３５－６７】

配列番号	説明	配列
45	C末端アミノ酸として2つの核局在化シグナルを有するCas9ニッカーゼのアミノ酸配列	DKKYSIGLAIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKK NLIGALLFDSGETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEM AKVDDSFFHRLEESFLVEEDKKHERHPIFGNIVDEVAYHEKYPTI YHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGHFLIEGDLNPDNS DVDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRRLEN LIAQLPGEKKNGLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKD TYDDDLDNLLAQIGDQYADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITK APLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSKNG YAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNREDLLRKQR TFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLKDNREKIEKILTFRIPY YVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEEVVDKGASAQSFIER MTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKP AFLSGEQKKAIVDLLFKTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISG VEDRFNASLGTYHDLLKIIKDKDFLDNEENEDILEDIVLTLTLFED REMIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIRD KQSGKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQ GDSLHEHIANLAGSPAIKKGILQTVKVVDELVKVMGRHKPENIVI EMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKELGSQILKEHPVENTQ LQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVDHIVPQSFLK DDSIDNKVLTRSDKNRGKSDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKL ITQRKFDNLTKAERGGLSELDKAGFIKRQLVETRQITKHVAQILD SRMNTKYDENDKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINN YHHAHDAYLNAVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIA KSEQEIGKATAKYFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGET GEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQVNIVKKTEVQTGGFSKESILPK RNSDKLIARKKDWDPKKYGGFDSPTVAYSVLVVAKVEKGKSKK LKSVKELLGITIMERSSFEKNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYS LFELENGRKRMLASAGELQKGNELALPSKYVNFLYLASHYEKLK GSPEDNEQKQLFVEQHKHYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLS AYNKHRDKPIREQAENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYT STKEVLDATLIHQSITGLYETRIDLSQLGGDGSGSPKKKRKVDGS PKKKRKVDSG

【表３５－６８】

配列番号	説明	配列
46	表3に列挙される最小ウリジンコドンを使用した、配列番号45をコードするCas9ニッカーゼコード配列(開始コドン及び終止コドンなし、融合タンパク質コード配列に含めるのに好適)	GACAAGAAGUACAGCAUCGGACUGGCAAUCGGAACAAACAGC GUCGGAUGGGCAGUCAUCACAGACGAAUACAAGGUCCCGAGC AAGAAGUUCAAGGUCCUGGGAAACACAGACAGACACAGCAUC AAGAAGAACCUGAUCGGAGCACUGCUGUUCGACAGCGGAGAA ACAGCAGAAGCAACAAGACUGAAGAGAACAGCAAGAAGAAGA UACACAAGAAGAAAGAACAGAAUCUGCUACCUGCAGGAAAUC UUCAGCAACGAAAUGGCAAAGGUCGACGACAGCUUCUUCCAC AGACUGGAAGAAAGCUUCCUGGUCGAAGAAGACAAGAAGCAC GAAAGACACCCGAUCUUCGGAAACAUCGUCGACGAAGUCGCA UACCACGAAAAGUACCCGACAAUCUACCACCUGAGAAAGAAG CUGGUCGACAGCACAGACAAGGCAGACCUGAGACUGAUCUAC CUGGCACUGGCACACAUGAUCAAGUUCAGAGGACACUUCCUG AUCGAAGGAGACCUGAACCCGGACAACAGCGACGUCGACAAG CUGUUCAUCCAGCUGGUCCAGACAUACAACCAGCUGUUCGAA GAAAACCCGAUCAACGCAAGCGGAGUCGACGCAAAGGCAAUC CUGAGCGCAAGACUGAGCAAGAGCAGAAGACUGGAAAACCUG AUCGCACAGCUGCCGGGAGAAAAGAAGAACGGACUGUUCGGA AACCUGAUCGCACUGAGCCUGGGACUGACACCGAACUUCAAG AGCAACUUCGACCUGGCAGAAGACGCAAAGCUGCAGCUGAGC AAGGACACAUACGACGACGACCUGGACAACCUGCUGGCACAG AUCGGAGACCAGUACGCAGACCUGUUCCUGGCAGCAAAGAAC CUGAGCGACGCAAUCCUGCUGAGCGACAUCCUGAGAGUCAAC ACAGAAAUCACAAAGGCACCGCUGAGCGCAAGCAUGAUCAAG AGAUACGACGAACACCACCAGGACCUGACACUGCUGAAGGCA CUGGUCAGACAGCAGCUGCCGGAAAAGUACAAGGAAAUCUUC UUCGACCAGAGCAAGAACGGAUACGCAGGAUACAUCGACGGA GGAGCAAGCCAGGAAGAAUUCUACAAGUUCAUCAAGCCGAUC CUGGAAAAGAUGGACGGAACAGAAGAACUGCUGGUCAAGCUG AACAGAGAAGACCUGCUGAGAAAGCAGAGAACAUUCGACAAC GGAAGCAUCCCGCACCAGAUCCACCUGGGAGAACUGCACGCA AUCCUGAGAAGACAGGAAGACUUCUACCCGUUCCUGAAGGAC AACAGAGAAAAGAUCGAAAAGAUCCUGACAUUCAGAAUCCCG UACUACGUCGGACCGCUGGCAAGAGGAAACAG

【表３５－６９】

配列番号	説明	配列
		CAGAUUCGCAUGGAUGACAAGAAAGAGCGAAGAAACAAUCAC ACCGUGGAACUUCGAAGAAGUCGUCGACAAGGGAGCAAGCGCA CAGAGCUUCAUCGAAAGAAUGACAAACUUCGACAAGAACCUGC CGAACGAAAAGGUCCUGCCGAAGCACAGCCUGCUGUACGAAUA CUUCACAGUCUACAACGAACUGACAAAGGUCAAGUACGUCACA GAAGGAAUGAGAAAGCCGGCAUUCCUGAGCGGAGAACAGAAG AAGGCAAUCGUCGACCUGCUGUUCAAGACAAACAGAAAGGUCA CAGUCAAGCAGCUGAAGGAAGACUACUUCAAGAAGAUCGAAU GCUUCGACAGCGUCGAAAUCAGCGGAGUCGAAGACAGAUUCAA CGCAAGCCUGGGAACAUACCACGACCUGCUGAAGAUCAUCAAG GACAAGGACUUCCUGGACAACGAAGAAAACGAAGACAUCCUGG AAGACAUCGUCCUGACACUGACACUGUUCGAAGACAGAGAAAU GAUCGAAGAAAGACUGAAGACAUACGCACACCUGUUCGACGAC AAGGUCAUGAAGCAGCUGAAGAGAAGAAGAUACACAGGAUGG GGAAGACUGAGCAGAAAGCUGAUCAACGGAAUCAGAGACAAG CAGAGCGGAAAGACAAUCCUGGACUUCCUGAAGAGCGACGGAU UCGCAAACAGAAACUUCAUGCAGCUGAUCCACGACGACAGCCU GACAUUCAAGGAAGACAUCCAGAAGGCACAGGUCAGCGGACAG GGAGACAGCCUGCACGAACACAUCGCAAACCUGGCAGGAAGCC CGGCAAUCAAGAAGGGAAUCCUGCAGACAGUCAAGGUCGUCGA CGAACUGGUCAAGGUCAUGGGAAGACACAAGCCGGAAAACAUC GUCAUCGAAAUGGCAAGAGAAAACCAGACAACACAGAAGGGAC AGAAGAACAGCAGAGAAAGAAUGAAGAGAAUCGAAGAAGGAA UCAAGGAACUGGGAAGCCAGAUCCUGAAGGAACACCCGGUCGA AAACACACAGCUGCAGAACGAAAAGCUGUACCUGUACUACCUG CAGAACGGAAGAGACAUGUACGUCGACCAGGAACUGGACAUCA ACAGACUGAGCGACUACGACGUCGACCACAUCGUCCCGCAGAG CUUCCUGAAGGACGACAGCAUCGACAACAAGGUCCUGACAAGA AGCGACAAGAACAGAGGAAAGAGCGACAACGUCCCGAGCGAAG AAGUCGUCAAGAAGAUGAAGAACUACUGGAGACAGCUGCUGA ACGCAAAGCUGAUCACACAGAGAAAGUUCGACAACCUGACAAA GGCAGAGAGAGGAGGACUGAGCGAACUGGACAAGGCAGGAUU CAUCAAGAGACAGCUGGUCGAAACAAGACAGAUCACAAAGCAC GUCGCACAGAUCCUGGACAGCAGAAUGAACACAAAGUACGACG A

【表３５－７０】

配列番号	説明	配列
		AAACGACAAGCUGAUCAGAGAAGUCAAGGUCAUCACACUGAAG AGCAAGCUGGUCAGCGACUUCAGAAAGGACUUCCAGUUCUACA AGGUCAGAGAAAUCAACAACUACCACCACGCACACGACGCAUA CCUGAACGCAGUCGUCGGAACAGCACUGAUCAAGAAGUACCCG AAGCUGGAAAGCGAAUUCGUCUACGGAGACUACAAGGUCUACG ACGUCAGAAAGAUGAUCGCAAAGAGCGAACAGGAAAUCGGAA AGGCAACAGCAAAGUACUUCUUCUACAGCAACAUCAUGAACUU CUUCAAGACAGAAAUCACACUGGCAAACGGAGAAAUCAGAAAG AGACCGCUGAUCGAAACAAACGGAGAAACAGGAGAAAUCGUCU GGGACAAGGGAAGAGACUUCGCAACAGUCAGAAAGGUCCUGA GCAUGCCGCAGGUCAACAUCGUCAAGAAGACAGAAGUCCAGAC AGGAGGAUUCAGCAAGGAAAGCAUCCUGCCGAAGAGAAACAGC GACAAGCUGAUCGCAAGAAAGAAGGACUGGGACCCGAAGAAG UACGGAGGAUUCGACAGCCCGACAGUCGCAUACAGCGUCCUGG UCGUCGCAAAGGUCGAAAAGGGAAAGAGCAAGAAGCUGAAGA GCGUCAAGGAACUGCUGGGAAUCACAAUCAUGGAAAGAAGCA GCUUCGAAAAGAACCCGAUCGACUUCCUGGAAGCAAAGGGAUA CAAGGAAGUCAAGAAGGACCUGAUCAUCAAGCUGCCGAAGUAC AGCCUGUUCGAACUGGAAAACGGAAGAAAGAGAAUGCUGGCA AGCGCAGGAGAACUGCAGAAGGGAAACGAACUGGCACUGCCGA GCAAGUACGUCAACUUCCUGUACCUGGCAAGCCACUACGAAAA GCUGAAGGGAAGCCCGGAAGACAACGAACAGAAGCAGCUGUUC GUCGAACAGCACAAGCACUACCUGGACGAAAUCAUCGAACAGA UCAGCGAAUUCAGCAAGAGAGUCAUCCUGGCAGACGCAAACCU GGACAAGGUCCUGAGCGCAUACAACAAGCACAGAGACAAGCCG AUCAGAGAACAGGCAGAAAACAUCAUCCACCUGUUCACACUGA CAAACCUGGGAGCACCGGCAGCAUUCAAGUACUUCGACACAAC AAUCGACAGAAAGAGAUACACAAGCACAAAGGAAGUCCUGGAC GCAACACUGAUCCACCAGAGCAUCACAGGACUGUACGAAACAA GAAUCGACCUGAGCCAGCUGGGAGGAGACGGAAGCGGAAGCCC GAAGAAGAAGAGAAAGGUCGACGGAAGCCCGAAGAAGAAGAG AAAGGUCGACAGCGGA

【表３５－７１】

配列番号	説明	配列
47	表４の低Aコドンを使用したCas9ニッカーゼORFで、開始コドン及び終止コドンあり	ATGGACAAGAAGTACTCCATCGGCCTGGCCATCGGCACCAACT CCGTGGGCTGGGCCGTGATCACCGACGAGTACAAGGTGCCCTC CAAGAAGTTCAAGGTGCTGGGCAACACCGACCGGCACTCCATC AAGAAGAACCTGATCGGCGCCCTGCTGTTCGACTCCGGCGAGA CCGCCGAGGCCACCCGGCTGAAGCGGACCGCCCGGCGGCGGTA CACCCGGCGGAAGAACCGGATCTGCTACCTGCAGGAGATCTTC TCCAACGAGATGGCCAAGGTGGACGACTCCTTCTTCCACCGGC TGGAGGAGTCCTTCCTGGTGGAGGAGGACAAGAAGCACGAGCG GCACCCCATCTTCGGCAACATCGTGGACGAGGTGGCCTACCAC GAGAAGTACCCCACCATCTACCACCTGCGGAAGAAGCTGGTGG ACTCCACCGACAAGGCCGACCTGCGGCTGATCTACCTGGCCCT GGCCCACATGATCAAGTTCCGGGGCCACTTCCTGATCGAGGGC GACCTGAACCCCGACAACTCCGACGTGGACAAGCTGTTCATCC AGCTGGTGCAGACCTACAACCAGCTGTTCGAGGAGAACCCCAT CAACGCCTCCGGCGTGGACGCCAAGGCCATCCTGTCCGCCCGG CTGTCCAAGTCCCGGCGGCTGGAGAACCTGATCGCCCAGCTGC CCGGCGAGAAGAAGAACGGCCTGTTCGGCAACCTGATCGCCCT GTCCCTGGGCCTGACCCCCAACTTCAAGTCCAACTTCGACCTGG CCGAGGACGCCAAGCTGCAGCTGTCCAAGGACACCTACGACGA CGACCTGGACAACCTGCTGGCCCAGATCGGCGACCAGTACGCC GACCTGTTCCTGGCCGCCAAGAACCTGTCCGACGCCATCCTGCT GTCCGACATCCTGCGGGTGAACACCGAGATCACCAAGGCCCCC CTGTCCGCCTCCATGATCAAGCGGTACGACGAGCACCACCAGG ACCTGACCCTGCTGAAGGCCCTGGTGCGGCAGCAGCTGCCCGA GAAGTACAAGGAGATCTTCTTCGACCAGTCCAAGAACGGCTAC GCCGGCTACATCGACGGCGGCGCCTCCCAGGAGGAGTTCTACA AGTTCATCAAGCCCATCCTGGAGAAGATGGACGGCACCGAGGA GCTGCTGGTGAAGCTGAACCGGGAGGACCTGCTGCGGAAGCAG CGGACCTTCGACAACGGCTCCATCCCCCACCAGATCCACCTGG GCGAGCTGCACGCCATCCTGCGGCGGCAGGAGGACTTCTACCC CTTCCTGAAGGACAACCGGGAGAAGATCGAGAAGATCCTGACC TTCCGGATCCCCTACTACGTGGGCCCCCTGGCCCGGGGCAACTC CCGGTTCGCCTGGATGACCCGGAAGTCCGAGGAGACCA

【表３５－７２】

配列番号	説明	配列
		TCACCCCCTGGAACTTCGAGGAGGTGGTGGACAAGGGCGCCTC CGCCCAGTCCTTCATCGAGCGGATGACCAACTTCGACAAGAAC CTGCCCAACGAGAAGGTGCTGCCCAAGCACTCCCTGCTGTACG AGTACTTCACCGTGTACAACGAGCTGACCAAGGTGAAGTACGT GACCGAGGGCATGCGGAAGCCCGCCTTCCTGTCCGGCGAGCAG AAGAAGGCCATCGTGGACCTGCTGTTCAAGACCAACCGGAAGG TGACCGTGAAGCAGCTGAAGGAGGACTACTTCAAGAAGATCGA GTGCTTCGACTCCGTGGAGATCTCCGGCGTGGAGGACCGGTTC AACGCCTCCCTGGGCACCTACCACGACCTGCTGAAGATCATCA AGGACAAGGACTTCCTGGACAACGAGGAGAACGAGGACATCCT GGAGGACATCGTGCTGACCCTGACCCTGTTCGAGGACCGGGAG ATGATCGAGGAGCGGCTGAAGACCTACGCCCACCTGTTCGACG ACAAGGTGATGAAGCAGCTGAAGCGGCGGCGGTACACCGGCTG GGGCCGGCTGTCCCGGAAGCTGATCAACGGCATCCGGGACAAG CAGTCCGGCAAGACCATCCTGGACTTCCTGAAGTCCGACGGCT TCGCCAACCGGAACTTCATGCAGCTGATCCACGACGACTCCCT GACCTTCAAGGAGGACATCCAGAAGGCCCAGGTGTCCGGCCAG GGCGACTCCCTGCACGAGCACATCGCCAACCTGGCCGGCTCCC CCGCCATCAAGAAGGGCATCCTGCAGACCGTGAAGGTGGTGGA CGAGCTGGTGAAGGTGATGGGCCGGCACAAGCCCGAGAACATC GTGATCGAGATGGCCCGGGAGAACCAGACCACCCAGAAGGGC CAGAAGAACTCCCGGGAGCGGATGAAGCGGATCGAGGAGGGC ATCAAGGAGCTGGGCTCCCAGATCCTGAAGGAGCACCCCGTGG AGAACACCCAGCTGCAGAACGAGAAGCTGTACCTGTACTACCT GCAGAACGGCCGGGACATGTACGTGGACCAGGAGCTGGACATC AACCGGCTGTCCGACTACGACGTGGACCACATCGTGCCCCAGT CCTTCCTGAAGGACGACTCCATCGACAACAAGGTGCTGACCCG GTCCGACAAGAACCGGGGCAAGTCCGACAACGTGCCCTCCGAG GAGGTGGTGAAGAAGATGAAGAACTACTGGCGGCAGCTGCTGA ACGCCAAGCTGATCACCCAGCGGAAGTTCGACAACCTGACCAA GGCCGAGCGGGGCGGCCTGTCCGAGCTGGACAAGGCCGGCTTC ATCAAGCGGCAGCTGGTGGAGACCCGGCAGATCACCAAGCACG TGGCCCAGATCCTGGACTCCCGGATGAACACCAAGTACGACGA GAACGACAAGCTGATCCGGGAGGTGAAGGTGATCACCCTGAAG TCCAAGCTGGTGTCCGACTTCCGGAAGGACTTCCA

【表３５－７３】

配列番号	説明	配列
		GTTCTACAAGGTGCGGGAGATCAACAACTACCACCACGCCCACGA CGCCTACCTGAACGCCGTGGTGGGCACCGCCCTGATCAAGAAGTA CCCCAAGCTGGAGTCCGAGTTCGTGTACGGCGACTACAAGGTGTA CGACGTGCGGAAGATGATCGCCAAGTCCGAGCAGGAGATCGGCA AGGCCACCGCCAAGTACTTCTTCTACTCCAACATCATGAACTTCTT CAAGACCGAGATCACCCTGGCCAACGGCGAGATCCGGAAGCGGC CCCTGATCGAGACCAACGGCGAGACCGGCGAGATCGTGTGGGACA AGGGCCGGGACTTCGCCACCGTGCGGAAGGTGCTGTCCATGCCCC AGGTGAACATCGTGAAGAAGACCGAGGTGCAGACCGGCGGCTTCT CCAAGGAGTCCATCCTGCCCAAGCGGAACTCCGACAAGCTGATCG CCCGGAAGAAGGACTGGGACCCCAAGAAGTACGGCGGCTTCGACT CCCCCACCGTGGCCTACTCCGTGCTGGTGGTGGCCAAGGTGGAGA AGGGCAAGTCCAAGAAGCTGAAGTCCGTGAAGGAGCTGCTGGGC ATCACCATCATGGAGCGGTCCTCCTTCGAGAAGAACCCCATCGAC TTCCTGGAGGCCAAGGGCTACAAGGAGGTGAAGAAGGACCTGATC ATCAAGCTGCCCAAGTACTCCCTGTTCGAGCTGGAGAACGGCCGG AAGCGGATGCTGGCCTCCGCCGGCGAGCTGCAGAAGGGCAACGA GCTGGCCCTGCCCTCCAAGTACGTGAACTTCCTGTACCTGGCCTCC CACTACGAGAAGCTGAAGGGCTCCCCCGAGGACAACGAGCAGAA GCAGCTGTTCGTGGAGCAGCACAAGCACTACCTGGACGAGATCAT CGAGCAGATCTCCGAGTTCTCCAAGCGGGTGATCCTGGCCGACGC CAACCTGGACAAGGTGCTGTCCGCCTACAACAAGCACCGGGACAA GCCCATCCGGGAGCAGGCCGAGAACATCATCCACCTGTTCACCCT GACCAACCTGGGCGCCCCCGCCGCCTTCAAGTACTTCGACACCAC CATCGACCGGAAGCGGTACACCTCCACCAAGGAGGTGCTGGACGC CACCCTGATCCACCAGTCCATCACCGGCCTGTACGAGACCCGGAT CGACCTGTCCCAGCTGGGCGGCGACGGCGGCGGCTCCCCCAAGAA GAAGCGGAAGGTGTGA

【表３５－７４】

配列番号	説明	配列
48	表４の低Aコドンを使用したCas9ニッカーゼORFで、開始コドン及び終止コドンあり、NLSなし	ATGGACAAGAAGTACTCCATCGGCCTGGCCATCGGCACCAACT CCGTGGGCTGGGCCGTGATCACCGACGAGTACAAGGTGCCCTC CAAGAAGTTCAAGGTGCTGGGCAACACCGACCGGCACTCCATC AAGAAGAACCTGATCGGCGCCCTGCTGTTCGACTCCGGCGAGA CCGCCGAGGCCACCCGGCTGAAGCGGACCGCCCGGCGGCGGTA CACCCGGCGGAAGAACCGGATCTGCTACCTGCAGGAGATCTTC TCCAACGAGATGGCCAAGGTGGACGACTCCTTCTTCCACCGGC TGGAGGAGTCCTTCCTGGTGGAGGAGGACAAGAAGCACGAGCG GCACCCCATCTTCGGCAACATCGTGGACGAGGTGGCCTACCAC GAGAAGTACCCCACCATCTACCACCTGCGGAAGAAGCTGGTGG ACTCCACCGACAAGGCCGACCTGCGGCTGATCTACCTGGCCCT GGCCCACATGATCAAGTTCCGGGGCCACTTCCTGATCGAGGGC GACCTGAACCCCGACAACTCCGACGTGGACAAGCTGTTCATCC AGCTGGTGCAGACCTACAACCAGCTGTTCGAGGAGAACCCCAT CAACGCCTCCGGCGTGGACGCCAAGGCCATCCTGTCCGCCCGG CTGTCCAAGTCCCGGCGGCTGGAGAACCTGATCGCCCAGCTGC CCGGCGAGAAGAAGAACGGCCTGTTCGGCAACCTGATCGCCCT GTCCCTGGGCCTGACCCCCAACTTCAAGTCCAACTTCGACCTGG CCGAGGACGCCAAGCTGCAGCTGTCCAAGGACACCTACGACGA CGACCTGGACAACCTGCTGGCCCAGATCGGCGACCAGTACGCC GACCTGTTCCTGGCCGCCAAGAACCTGTCCGACGCCATCCTGCT GTCCGACATCCTGCGGGTGAACACCGAGATCACCAAGGCCCCC CTGTCCGCCTCCATGATCAAGCGGTACGACGAGCACCACCAGG ACCTGACCCTGCTGAAGGCCCTGGTGCGGCAGCAGCTGCCCGA GAAGTACAAGGAGATCTTCTTCGACCAGTCCAAGAACGGCTAC GCCGGCTACATCGACGGCGGCGCCTCCCAGGAGGAGTTCTACA AGTTCATCAAGCCCATCCTGGAGAAGATGGACGGCACCGAGGA GCTGCTGGTGAAGCTGAACCGGGAGGACCTGCTGCGGAAGCAG CGGACCTTCGACAACGGCTCCATCCCCCACCAGATCCACCTGG GCGAGCTGCACGCCATCCTGCGGCGGCAGGAGGACTTCTACCC CTTCCTGAAGGACAACCGGGAGAAGATCGAGAAGATCCTGACC TTCCGGATCCCCTACTACGTGGGCCCCCTGGCCCGGGGCAACTC CCGGTTCGCCTGGATGACCCGGAAGTCCGAGGAGACCA

【表３５－７５】

配列番号	説明	配列
		TCACCCCCTGGAACTTCGAGGAGGTGGTGGACAAGGGCGCCTCC GCCCAGTCCTTCATCGAGCGGATGACCAACTTCGACAAGAACCT GCCCAACGAGAAGGTGCTGCCCAAGCACTCCCTGCTGTACGAGT ACTTCACCGTGTACAACGAGCTGACCAAGGTGAAGTACGTGACC GAGGGCATGCGGAAGCCCGCCTTCCTGTCCGGCGAGCAGAAGAA GGCCATCGTGGACCTGCTGTTCAAGACCAACCGGAAGGTGACCG TGAAGCAGCTGAAGGAGGACTACTTCAAGAAGATCGAGTGCTTC GACTCCGTGGAGATCTCCGGCGTGGAGGACCGGTTCAACGCCTC CCTGGGCACCTACCACGACCTGCTGAAGATCATCAAGGACAAGG ACTTCCTGGACAACGAGGAGAACGAGGACATCCTGGAGGACATC GTGCTGACCCTGACCCTGTTCGAGGACCGGGAGATGATCGAGGA GCGGCTGAAGACCTACGCCCACCTGTTCGACGACAAGGTGATGA AGCAGCTGAAGCGGCGGCGGTACACCGGCTGGGGCCGGCTGTCC CGGAAGCTGATCAACGGCATCCGGGACAAGCAGTCCGGCAAGA CCATCCTGGACTTCCTGAAGTCCGACGGCTTCGCCAACCGGAACT TCATGCAGCTGATCCACGACGACTCCCTGACCTTCAAGGAGGAC ATCCAGAAGGCCCAGGTGTCCGGCCAGGGCGACTCCCTGCACGA GCACATCGCCAACCTGGCCGGCTCCCCCGCCATCAAGAAGGGCA TCCTGCAGACCGTGAAGGTGGTGGACGAGCTGGTGAAGGTGATG GGCCGGCACAAGCCCGAGAACATCGTGATCGAGATGGCCCGGG AGAACCAGACCACCCAGAAGGGCCAGAAGAACTCCCGGGAGCG GATGAAGCGGATCGAGGAGGGCATCAAGGAGCTGGGCTCCCAG ATCCTGAAGGAGCACCCCGTGGAGAACACCCAGCTGCAGAACGA GAAGCTGTACCTGTACTACCTGCAGAACGGCCGGGACATGTACG TGGACCAGGAGCTGGACATCAACCGGCTGTCCGACTACGACGTG GACCACATCGTGCCCCAGTCCTTCCTGAAGGACGACTCCATCGA CAACAAGGTGCTGACCCGGTCCGACAAGAACCGGGGCAAGTCCG ACAACGTGCCCTCCGAGGAGGTGGTGAAGAAGATGAAGAACTA CTGGCGGCAGCTGCTGAACGCCAAGCTGATCACCCAGCGGAAGT TCGACAACCTGACCAAGGCCGAGCGGGGCGGCCTGTCCGAGCTG GACAAGGCCGGCTTCATCAAGCGGCAGCTGGTGGAGACCCGGCA GATCACCAAGCACGTGGCCCAGATCCTGGACTCCCGGATGAACA CCAAGTACGACGAGAACGACAAGCTGATCCGGGAGGTGAAGGT GATCA

【表３５－７６】

配列番号	説明	配列
		CCCTGAAGTCCAAGCTGGTGTCCGACTTCCGGAAGGACTTCCAGTT CTACAAGGTGCGGGAGATCAACAACTACCACCACGCCCACGACGCC TACCTGAACGCCGTGGTGGGCACCGCCCTGATCAAGAAGTACCCCA AGCTGGAGTCCGAGTTCGTGTACGGCGACTACAAGGTGTACGACGT GCGGAAGATGATCGCCAAGTCCGAGCAGGAGATCGGCAAGGCCAC CGCCAAGTACTTCTTCTACTCCAACATCATGAACTTCTTCAAGACCG AGATCACCCTGGCCAACGGCGAGATCCGGAAGCGGCCCCTGATCGA GACCAACGGCGAGACCGGCGAGATCGTGTGGGACAAGGGCCGGGA CTTCGCCACCGTGCGGAAGGTGCTGTCCATGCCCCAGGTGAACATC GTGAAGAAGACCGAGGTGCAGACCGGCGGCTTCTCCAAGGAGTCC ATCCTGCCCAAGCGGAACTCCGACAAGCTGATCGCCCGGAAGAAGG ACTGGGACCCCAAGAAGTACGGCGGCTTCGACTCCCCCACCGTGGC CTACTCCGTGCTGGTGGTGGCCAAGGTGGAGAAGGGCAAGTCCAAG AAGCTGAAGTCCGTGAAGGAGCTGCTGGGCATCACCATCATGGAGC GGTCCTCCTTCGAGAAGAACCCCATCGACTTCCTGGAGGCCAAGGG CTACAAGGAGGTGAAGAAGGACCTGATCATCAAGCTGCCCAAGTAC TCCCTGTTCGAGCTGGAGAACGGCCGGAAGCGGATGCTGGCCTCCG CCGGCGAGCTGCAGAAGGGCAACGAGCTGGCCCTGCCCTCCAAGTA CGTGAACTTCCTGTACCTGGCCTCCCACTACGAGAAGCTGAAGGGC TCCCCCGAGGACAACGAGCAGAAGCAGCTGTTCGTGGAGCAGCAC AAGCACTACCTGGACGAGATCATCGAGCAGATCTCCGAGTTCTCCA AGCGGGTGATCCTGGCCGACGCCAACCTGGACAAGGTGCTGTCCGC CTACAACAAGCACCGGGACAAGCCCATCCGGGAGCAGGCCGAGAA CATCATCCACCTGTTCACCCTGACCAACCTGGGCGCCCCCGCCGCCT TCAAGTACTTCGACACCACCATCGACCGGAAGCGGTACACCTCCAC CAAGGAGGTGCTGGACGCCACCCTGATCCACCAGTCCATCACCGGC CTGTACGAGACCCGGATCGACCTGTCCCAGCTGGGCGGCGACTGA

【表３５－７７】

配列番号	説明	配列
49	表4の低Aコドンを使用したCas9ニッカーゼORFで、2つのC末端NLS配列あり、開始コドン及び終止コドンあり	ATGGACAAGAAGTACTCCATCGGCCTGGCCATCGGCACCAAC TCCGTGGGCTGGGCCGTGATCACCGACGAGTACAAGGTGCCC TCCAAGAAGTTCAAGGTGCTGGGCAACACCGACCGGCACTCC ATCAAGAAGAACCTGATCGGCGCCCTGCTGTTCGACTCCGGC GAGACCGCCGAGGCCACCCGGCTGAAGCGGACCGCCCGGCGG CGGTACACCCGGCGGAAGAACCGGATCTGCTACCTGCAGGAG ATCTTCTCCAACGAGATGGCCAAGGTGGACGACTCCTTCTTCC ACCGGCTGGAGGAGTCCTTCCTGGTGGAGGAGGACAAGAAGC ACGAGCGGCACCCCATCTTCGGCAACATCGTGGACGAGGTGG CCTACCACGAGAAGTACCCCACCATCTACCACCTGCGGAAGA AGCTGGTGGACTCCACCGACAAGGCCGACCTGCGGCTGATCT ACCTGGCCCTGGCCCACATGATCAAGTTCCGGGGCCACTTCCT GATCGAGGGCGACCTGAACCCCGACAACTCCGACGTGGACAA GCTGTTCATCCAGCTGGTGCAGACCTACAACCAGCTGTTCGAG GAGAACCCCATCAACGCCTCCGGCGTGGACGCCAAGGCCATC CTGTCCGCCCGGCTGTCCAAGTCCCGGCGGCTGGAGAACCTG ATCGCCCAGCTGCCCGGCGAGAAGAAGAACGGCCTGTTCGGC AACCTGATCGCCCTGTCCCTGGGCCTGACCCCCAACTTCAAGT CCAACTTCGACCTGGCCGAGGACGCCAAGCTGCAGCTGTCCA AGGACACCTACGACGACGACCTGGACAACCTGCTGGCCCAGA TCGGCGACCAGTACGCCGACCTGTTCCTGGCCGCCAAGAACC TGTCCGACGCCATCCTGCTGTCCGACATCCTGCGGGTGAACAC CGAGATCACCAAGGCCCCCCTGTCCGCCTCCATGATCAAGCG GTACGACGAGCACCACCAGGACCTGACCCTGCTGAAGGCCCT GGTGCGGCAGCAGCTGCCCGAGAAGTACAAGGAGATCTTCTT CGACCAGTCCAAGAACGGCTACGCCGGCTACATCGACGGCGG CGCCTCCCAGGAGGAGTTCTACAAGTTCATCAAGCCCATCCTG GAGAAGATGGACGGCACCGAGGAGCTGCTGGTGAAGCTGAA CCGGGAGGACCTGCTGCGGAAGCAGCGGACCTTCGACAACGG CTCCATCCCCCACCAGATCCACCTGGGCGAGCTGCACGCCATC CTGCGGCGGCAGGAGGACTTCTACCCCTTCCTGAAGGACAAC CGGGAGAAGATCGAGAAGATCCTGACCTTCCGGATCCCCTAC TACGTGGGCCCCCTGGCCCGGGGCAACTCCCGGTTCGCCTGG ATGACCCGGAAGTCCGAGGAGACCA

【表３５－７８】

配列番号	説明	配列
		TCACCCCCTGGAACTTCGAGGAGGTGGTGGACAAGGGCGCCTC CGCCCAGTCCTTCATCGAGCGGATGACCAACTTCGACAAGAAC CTGCCCAACGAGAAGGTGCTGCCCAAGCACTCCCTGCTGTACG AGTACTTCACCGTGTACAACGAGCTGACCAAGGTGAAGTACGT GACCGAGGGCATGCGGAAGCCCGCCTTCCTGTCCGGCGAGCAG AAGAAGGCCATCGTGGACCTGCTGTTCAAGACCAACCGGAAGG TGACCGTGAAGCAGCTGAAGGAGGACTACTTCAAGAAGATCGA GTGCTTCGACTCCGTGGAGATCTCCGGCGTGGAGGACCGGTTC AACGCCTCCCTGGGCACCTACCACGACCTGCTGAAGATCATCA AGGACAAGGACTTCCTGGACAACGAGGAGAACGAGGACATCCT GGAGGACATCGTGCTGACCCTGACCCTGTTCGAGGACCGGGAG ATGATCGAGGAGCGGCTGAAGACCTACGCCCACCTGTTCGACG ACAAGGTGATGAAGCAGCTGAAGCGGCGGCGGTACACCGGCTG GGGCCGGCTGTCCCGGAAGCTGATCAACGGCATCCGGGACAAG CAGTCCGGCAAGACCATCCTGGACTTCCTGAAGTCCGACGGCT TCGCCAACCGGAACTTCATGCAGCTGATCCACGACGACTCCCT GACCTTCAAGGAGGACATCCAGAAGGCCCAGGTGTCCGGCCAG GGCGACTCCCTGCACGAGCACATCGCCAACCTGGCCGGCTCCC CCGCCATCAAGAAGGGCATCCTGCAGACCGTGAAGGTGGTGGA CGAGCTGGTGAAGGTGATGGGCCGGCACAAGCCCGAGAACATC GTGATCGAGATGGCCCGGGAGAACCAGACCACCCAGAAGGGC CAGAAGAACTCCCGGGAGCGGATGAAGCGGATCGAGGAGGGC ATCAAGGAGCTGGGCTCCCAGATCCTGAAGGAGCACCCCGTGG AGAACACCCAGCTGCAGAACGAGAAGCTGTACCTGTACTACCT GCAGAACGGCCGGGACATGTACGTGGACCAGGAGCTGGACATC AACCGGCTGTCCGACTACGACGTGGACCACATCGTGCCCCAGT CCTTCCTGAAGGACGACTCCATCGACAACAAGGTGCTGACCCG GTCCGACAAGAACCGGGGCAAGTCCGACAACGTGCCCTCCGAG GAGGTGGTGAAGAAGATGAAGAACTACTGGCGGCAGCTGCTGA ACGCCAAGCTGATCACCCAGCGGAAGTTCGACAACCTGACCAA GGCCGAGCGGGGCGGCCTGTCCGAGCTGGACAAGGCCGGCTTC ATCAAGCGGCAGCTGGTGGAGACCCGGCAGATCACCAAGCACG TGGCCCAGATCCTGGACTCCCGGATGAACACCAAGTACGACGA GAACGACAAGCTGATCCGGGAGGTGAAGGTGATCACCCTGAAG TCCAAGCTGGTGTCCGACTTCCGGAAGGACTTCCA

【表３５－７９】

配列番号	説明	配列
		GTTCTACAAGGTGCGGGAGATCAACAACTACCACCACGCCCACGA CGCCTACCTGAACGCCGTGGTGGGCACCGCCCTGATCAAGAAGTA CCCCAAGCTGGAGTCCGAGTTCGTGTACGGCGACTACAAGGTGTA CGACGTGCGGAAGATGATCGCCAAGTCCGAGCAGGAGATCGGCA AGGCCACCGCCAAGTACTTCTTCTACTCCAACATCATGAACTTCTT CAAGACCGAGATCACCCTGGCCAACGGCGAGATCCGGAAGCGGC CCCTGATCGAGACCAACGGCGAGACCGGCGAGATCGTGTGGGACA AGGGCCGGGACTTCGCCACCGTGCGGAAGGTGCTGTCCATGCCCC AGGTGAACATCGTGAAGAAGACCGAGGTGCAGACCGGCGGCTTCT CCAAGGAGTCCATCCTGCCCAAGCGGAACTCCGACAAGCTGATCG CCCGGAAGAAGGACTGGGACCCCAAGAAGTACGGCGGCTTCGACT CCCCCACCGTGGCCTACTCCGTGCTGGTGGTGGCCAAGGTGGAGA AGGGCAAGTCCAAGAAGCTGAAGTCCGTGAAGGAGCTGCTGGGC ATCACCATCATGGAGCGGTCCTCCTTCGAGAAGAACCCCATCGAC TTCCTGGAGGCCAAGGGCTACAAGGAGGTGAAGAAGGACCTGATC ATCAAGCTGCCCAAGTACTCCCTGTTCGAGCTGGAGAACGGCCGG AAGCGGATGCTGGCCTCCGCCGGCGAGCTGCAGAAGGGCAACGA GCTGGCCCTGCCCTCCAAGTACGTGAACTTCCTGTACCTGGCCTCC CACTACGAGAAGCTGAAGGGCTCCCCCGAGGACAACGAGCAGAA GCAGCTGTTCGTGGAGCAGCACAAGCACTACCTGGACGAGATCAT CGAGCAGATCTCCGAGTTCTCCAAGCGGGTGATCCTGGCCGACGC CAACCTGGACAAGGTGCTGTCCGCCTACAACAAGCACCGGGACAA GCCCATCCGGGAGCAGGCCGAGAACATCATCCACCTGTTCACCCT GACCAACCTGGGCGCCCCCGCCGCCTTCAAGTACTTCGACACCAC CATCGACCGGAAGCGGTACACCTCCACCAAGGAGGTGCTGGACGC CACCCTGATCCACCAGTCCATCACCGGCCTGTACGAGACCCGGAT CGACCTGTCCCAGCTGGGCGGCGACGGCTCCGGCTCCCCCAAGAA GAAGCGGAAGGTGGACGGCTCCCCCAAGAAGAAGCGGAAGGTGG ACTCCGGCTGA

【表３５－８０】

配列番号	説明	配列
50	表4の低A/Uコドンを使用したCas9ニッカーゼORFで、開始コドン及び終止コドンあり	ATGGACAAGAAGTACAGCATCGGCCTGGCCATCGGCACCAACA GCGTGGGCTGGGCCGTGATCACCGACGAGTACAAGGTGCCCAG CAAGAAGTTCAAGGTGCTGGGCAACACCGACCGGCACAGCATC AAGAAGAACCTGATCGGCGCCCTGCTGTTCGACAGCGGCGAGA CCGCCGAGGCCACCCGGCTGAAGCGGACCGCCCGGCGGCGGTA CACCCGGCGGAAGAACCGGATCTGCTACCTGCAGGAGATCTTC AGCAACGAGATGGCCAAGGTGGACGACAGCTTCTTCCACCGGC TGGAGGAGAGCTTCCTGGTGGAGGAGGACAAGAAGCACGAGC GGCACCCCATCTTCGGCAACATCGTGGACGAGGTGGCCTACCA CGAGAAGTACCCCACCATCTACCACCTGCGGAAGAAGCTGGTG GACAGCACCGACAAGGCCGACCTGCGGCTGATCTACCTGGCCC TGGCCCACATGATCAAGTTCCGGGGCCACTTCCTGATCGAGGG CGACCTGAACCCCGACAACAGCGACGTGGACAAGCTGTTCATC CAGCTGGTGCAGACCTACAACCAGCTGTTCGAGGAGAACCCCA TCAACGCCAGCGGCGTGGACGCCAAGGCCATCCTGAGCGCCCG GCTGAGCAAGAGCCGGCGGCTGGAGAACCTGATCGCCCAGCTG CCCGGCGAGAAGAAGAACGGCCTGTTCGGCAACCTGATCGCCC TGAGCCTGGGCCTGACCCCCAACTTCAAGAGCAACTTCGACCT GGCCGAGGACGCCAAGCTGCAGCTGAGCAAGGACACCTACGA CGACGACCTGGACAACCTGCTGGCCCAGATCGGCGACCAGTAC GCCGACCTGTTCCTGGCCGCCAAGAACCTGAGCGACGCCATCC TGCTGAGCGACATCCTGCGGGTGAACACCGAGATCACCAAGGC CCCCCTGAGCGCCAGCATGATCAAGCGGTACGACGAGCACCAC CAGGACCTGACCCTGCTGAAGGCCCTGGTGCGGCAGCAGCTGC CCGAGAAGTACAAGGAGATCTTCTTCGACCAGAGCAAGAACGG CTACGCCGGCTACATCGACGGCGGCGCCAGCCAGGAGGAGTTC TACAAGTTCATCAAGCCCATCCTGGAGAAGATGGACGGCACCG AGGAGCTGCTGGTGAAGCTGAACCGGGAGGACCTGCTGCGGAA GCAGCGGACCTTCGACAACGGCAGCATCCCCCACCAGATCCAC CTGGGCGAGCTGCACGCCATCCTGCGGCGGCAGGAGGACTTCT ACCCCTTCCTGAAGGACAACCGGGAGAAGATCGAGAAGATCCT GACCTTCCGGATCCCCTACTACGTGGGCCCCCTGGCCCGGGGC AACAGCCGGTTCGCCTGGATGACCCGGAAGAGCGAGGAGA

【表３５－８１】

配列番号	説明	配列
		CCATCACCCCCTGGAACTTCGAGGAGGTGGTGGACAAGGGCGCC AGCGCCCAGAGCTTCATCGAGCGGATGACCAACTTCGACAAGAA CCTGCCCAACGAGAAGGTGCTGCCCAAGCACAGCCTGCTGTACG AGTACTTCACCGTGTACAACGAGCTGACCAAGGTGAAGTACGTG ACCGAGGGCATGCGGAAGCCCGCCTTCCTGAGCGGCGAGCAGAA GAAGGCCATCGTGGACCTGCTGTTCAAGACCAACCGGAAGGTGA CCGTGAAGCAGCTGAAGGAGGACTACTTCAAGAAGATCGAGTGC TTCGACAGCGTGGAGATCAGCGGCGTGGAGGACCGGTTCAACGC CAGCCTGGGCACCTACCACGACCTGCTGAAGATCATCAAGGACA AGGACTTCCTGGACAACGAGGAGAACGAGGACATCCTGGAGGA CATCGTGCTGACCCTGACCCTGTTCGAGGACCGGGAGATGATCG AGGAGCGGCTGAAGACCTACGCCCACCTGTTCGACGACAAGGTG ATGAAGCAGCTGAAGCGGCGGCGGTACACCGGCTGGGGCCGGCT GAGCCGGAAGCTGATCAACGGCATCCGGGACAAGCAGAGCGGC AAGACCATCCTGGACTTCCTGAAGAGCGACGGCTTCGCCAACCG GAACTTCATGCAGCTGATCCACGACGACAGCCTGACCTTCAAGG AGGACATCCAGAAGGCCCAGGTGAGCGGCCAGGGCGACAGCCT GCACGAGCACATCGCCAACCTGGCCGGCAGCCCCGCCATCAAGA AGGGCATCCTGCAGACCGTGAAGGTGGTGGACGAGCTGGTGAAG GTGATGGGCCGGCACAAGCCCGAGAACATCGTGATCGAGATGGC CCGGGAGAACCAGACCACCCAGAAGGGCCAGAAGAACAGCCGG GAGCGGATGAAGCGGATCGAGGAGGGCATCAAGGAGCTGGGCA GCCAGATCCTGAAGGAGCACCCCGTGGAGAACACCCAGCTGCAG AACGAGAAGCTGTACCTGTACTACCTGCAGAACGGCCGGGACAT GTACGTGGACCAGGAGCTGGACATCAACCGGCTGAGCGACTACG ACGTGGACCACATCGTGCCCCAGAGCTTCCTGAAGGACGACAGC ATCGACAACAAGGTGCTGACCCGGAGCGACAAGAACCGGGGCA AGAGCGACAACGTGCCCAGCGAGGAGGTGGTGAAGAAGATGAA GAACTACTGGCGGCAGCTGCTGAACGCCAAGCTGATCACCCAGC GGAAGTTCGACAACCTGACCAAGGCCGAGCGGGGCGGCCTGAG CGAGCTGGACAAGGCCGGCTTCATCAAGCGGCAGCTGGTGGAGA CCCGGCAGATCACCAAGCACGTGGCCCAGATCCTGGACAGCCGG ATGAACACCAAGTACGACGAGAACGACAAGCTGATCCGGGAGG TGAAGG

【表３５－８２】

配列番号	説明	配列
		TGATCACCCTGAAGAGCAAGCTGGTGAGCGACTTCCGGAAGGAC TTCCAGTTCTACAAGGTGCGGGAGATCAACAACTACCACCACGC CCACGACGCCTACCTGAACGCCGTGGTGGGCACCGCCCTGATCA AGAAGTACCCCAAGCTGGAGAGCGAGTTCGTGTACGGCGACTAC AAGGTGTACGACGTGCGGAAGATGATCGCCAAGAGCGAGCAGG AGATCGGCAAGGCCACCGCCAAGTACTTCTTCTACAGCAACATC ATGAACTTCTTCAAGACCGAGATCACCCTGGCCAACGGCGAGAT CCGGAAGCGGCCCCTGATCGAGACCAACGGCGAGACCGGCGAG ATCGTGTGGGACAAGGGCCGGGACTTCGCCACCGTGCGGAAGGT GCTGAGCATGCCCCAGGTGAACATCGTGAAGAAGACCGAGGTGC AGACCGGCGGCTTCAGCAAGGAGAGCATCCTGCCCAAGCGGAAC AGCGACAAGCTGATCGCCCGGAAGAAGGACTGGGACCCCAAGA AGTACGGCGGCTTCGACAGCCCCACCGTGGCCTACAGCGTGCTG GTGGTGGCCAAGGTGGAGAAGGGCAAGAGCAAGAAGCTGAAGA GCGTGAAGGAGCTGCTGGGCATCACCATCATGGAGCGGAGCAGC TTCGAGAAGAACCCCATCGACTTCCTGGAGGCCAAGGGCTACAA GGAGGTGAAGAAGGACCTGATCATCAAGCTGCCCAAGTACAGCC TGTTCGAGCTGGAGAACGGCCGGAAGCGGATGCTGGCCAGCGCC GGCGAGCTGCAGAAGGGCAACGAGCTGGCCCTGCCCAGCAAGT ACGTGAACTTCCTGTACCTGGCCAGCCACTACGAGAAGCTGAAG GGCAGCCCCGAGGACAACGAGCAGAAGCAGCTGTTCGTGGAGC AGCACAAGCACTACCTGGACGAGATCATCGAGCAGATCAGCGAG TTCAGCAAGCGGGTGATCCTGGCCGACGCCAACCTGGACAAGGT GCTGAGCGCCTACAACAAGCACCGGGACAAGCCCATCCGGGAGC AGGCCGAGAACATCATCCACCTGTTCACCCTGACCAACCTGGGC GCCCCCGCCGCCTTCAAGTACTTCGACACCACCATCGACCGGAA GCGGTACACCAGCACCAAGGAGGTGCTGGACGCCACCCTGATCC ACCAGAGCATCACCGGCCTGTACGAGACCCGGATCGACCTGAGC CAGCTGGGCGGCGACGGCGGCGGCAGCCCCAAGAAGAAGCGGA AGGTGTGA

【表３５－８３】

配列番号	説明	配列
51	表4の低A/Uコドンを使用したCas9ニッカーゼORFで、2つのC末端NLS配列あり、開始コドン及び終止コドンあり	ATGGACAAGAAGTACAGCATCGGCCTGGCCATCGGCACCAAC AGCGTGGGCTGGGCCGTGATCACCGACGAGTACAAGGTGCCC AGCAAGAAGTTCAAGGTGCTGGGCAACACCGACCGGCACAGC ATCAAGAAGAACCTGATCGGCGCCCTGCTGTTCGACAGCGGC GAGACCGCCGAGGCCACCCGGCTGAAGCGGACCGCCCGGCGG CGGTACACCCGGCGGAAGAACCGGATCTGCTACCTGCAGGAG ATCTTCAGCAACGAGATGGCCAAGGTGGACGACAGCTTCTTC CACCGGCTGGAGGAGAGCTTCCTGGTGGAGGAGGACAAGAA GCACGAGCGGCACCCCATCTTCGGCAACATCGTGGACGAGGT GGCCTACCACGAGAAGTACCCCACCATCTACCACCTGCGGAA GAAGCTGGTGGACAGCACCGACAAGGCCGACCTGCGGCTGAT CTACCTGGCCCTGGCCCACATGATCAAGTTCCGGGGCCACTTC CTGATCGAGGGCGACCTGAACCCCGACAACAGCGACGTGGAC AAGCTGTTCATCCAGCTGGTGCAGACCTACAACCAGCTGTTCG AGGAGAACCCCATCAACGCCAGCGGCGTGGACGCCAAGGCCA TCCTGAGCGCCCGGCTGAGCAAGAGCCGGCGGCTGGAGAACC TGATCGCCCAGCTGCCCGGCGAGAAGAAGAACGGCCTGTTCG GCAACCTGATCGCCCTGAGCCTGGGCCTGACCCCCAACTTCAA GAGCAACTTCGACCTGGCCGAGGACGCCAAGCTGCAGCTGAG CAAGGACACCTACGACGACGACCTGGACAACCTGCTGGCCCA GATCGGCGACCAGTACGCCGACCTGTTCCTGGCCGCCAAGAA CCTGAGCGACGCCATCCTGCTGAGCGACATCCTGCGGGTGAA CACCGAGATCACCAAGGCCCCCCTGAGCGCCAGCATGATCAA GCGGTACGACGAGCACCACCAGGACCTGACCCTGCTGAAGGC CCTGGTGCGGCAGCAGCTGCCCGAGAAGTACAAGGAGATCTT CTTCGACCAGAGCAAGAACGGCTACGCCGGCTACATCGACGG CGGCGCCAGCCAGGAGGAGTTCTACAAGTTCATCAAGCCCAT CCTGGAGAAGATGGACGGCACCGAGGAGCTGCTGGTGAAGCT GAACCGGGAGGACCTGCTGCGGAAGCAGCGGACCTTCGACAA CGGCAGCATCCCCCACCAGATCCACCTGGGCGAGCTGCACGC CATCCTGCGGCGGCAGGAGGACTTCTACCCCTTCCTGAAGGA CAACCGGGAGAAGATCGAGAAGATCCTGACCTTCCGGATCCC CTACTACGTGGGCCCCCTGGCCCGGG

【表３５－８４】

配列番号	説明	配列
		GCAACAGCCGGTTCGCCTGGATGACCCGGAAGAGCGAGGAGA CCATCACCCCCTGGAACTTCGAGGAGGTGGTGGACAAGGGCGC CAGCGCCCAGAGCTTCATCGAGCGGATGACCAACTTCGACAAG AACCTGCCCAACGAGAAGGTGCTGCCCAAGCACAGCCTGCTGT ACGAGTACTTCACCGTGTACAACGAGCTGACCAAGGTGAAGTA CGTGACCGAGGGCATGCGGAAGCCCGCCTTCCTGAGCGGCGAG CAGAAGAAGGCCATCGTGGACCTGCTGTTCAAGACCAACCGGA AGGTGACCGTGAAGCAGCTGAAGGAGGACTACTTCAAGAAGAT CGAGTGCTTCGACAGCGTGGAGATCAGCGGCGTGGAGGACCGG TTCAACGCCAGCCTGGGCACCTACCACGACCTGCTGAAGATCA TCAAGGACAAGGACTTCCTGGACAACGAGGAGAACGAGGACA TCCTGGAGGACATCGTGCTGACCCTGACCCTGTTCGAGGACCG GGAGATGATCGAGGAGCGGCTGAAGACCTACGCCCACCTGTTC GACGACAAGGTGATGAAGCAGCTGAAGCGGCGGCGGTACACC GGCTGGGGCCGGCTGAGCCGGAAGCTGATCAACGGCATCCGGG ACAAGCAGAGCGGCAAGACCATCCTGGACTTCCTGAAGAGCGA CGGCTTCGCCAACCGGAACTTCATGCAGCTGATCCACGACGAC AGCCTGACCTTCAAGGAGGACATCCAGAAGGCCCAGGTGAGCG GCCAGGGCGACAGCCTGCACGAGCACATCGCCAACCTGGCCGG CAGCCCCGCCATCAAGAAGGGCATCCTGCAGACCGTGAAGGTG GTGGACGAGCTGGTGAAGGTGATGGGCCGGCACAAGCCCGAG AACATCGTGATCGAGATGGCCCGGGAGAACCAGACCACCCAGA AGGGCCAGAAGAACAGCCGGGAGCGGATGAAGCGGATCGAGG AGGGCATCAAGGAGCTGGGCAGCCAGATCCTGAAGGAGCACC CCGTGGAGAACACCCAGCTGCAGAACGAGAAGCTGTACCTGTA CTACCTGCAGAACGGCCGGGACATGTACGTGGACCAGGAGCTG GACATCAACCGGCTGAGCGACTACGACGTGGACCACATCGTGC CCCAGAGCTTCCTGAAGGACGACAGCATCGACAACAAGGTGCT GACCCGGAGCGACAAGAACCGGGGCAAGAGCGACAACGTGCC CAGCGAGGAGGTGGTGAAGAAGATGAAGAACTACTGGCGGCA GCTGCTGAACGCCAAGCTGATCACCCAGCGGAAGTTCGACAAC CTGACCAAGGCCGAGCGGGGCGGCCTGAGCGAGCTGGACAAG GCCGGCTTCATCAAGCGGCAGCTGGTGGAGACCCGGCAGATCA CCAAGCACGTGGCCCAGATCCTGGACAGCCGGATGAACACCAA GTACGACGAGAACGACAAGCTGATCCGGGAGGTGAAGG

10

20

30

40

50

【表３５－８５】

配列番号	説明	配列
		TGATCACCCTGAAGAGCAAGCTGGTGAGCGACTTCCGGAAGGA CTTCCAGTTCTACAAGGTGCGGGAGATCAACAACTACCACCAC GCCCACGACGCCTACCTGAACGCCGTGGTGGGCACCGCCCTGA TCAAGAAGTACCCCAAGCTGGAGAGCGAGTTCGTGTACGGCGA CTACAAGGTGTACGACGTGCGGAAGATGATCGCCAAGAGCGAG CAGGAGATCGGCAAGGCCACCGCCAAGTACTTCTTCTACAGCA ACATCATGAACTTCTTCAAGACCGAGATCACCCTGGCCAACGG CGAGATCCGGAAGCGGCCCCTGATCGAGACCAACGGCGAGACC GGCGAGATCGTGTGGGACAAGGGCCGGGACTTCGCCACCGTGC GGAAGGTGCTGAGCATGCCCCAGGTGAACATCGTGAAGAAGAC CGAGGTGCAGACCGGCGGCTTCAGCAAGGAGAGCATCCTGCCC AAGCGGAACAGCGACAAGCTGATCGCCCGGAAGAAGGACTGG GACCCCAAGAAGTACGGCGGCTTCGACAGCCCCACCGTGGCCT ACAGCGTGCTGGTGGTGGCCAAGGTGGAGAAGGGCAAGAGCA AGAAGCTGAAGAGCGTGAAGGAGCTGCTGGGCATCACCATCAT GGAGCGGAGCAGCTTCGAGAAGAACCCCATCGACTTCCTGGAG GCCAAGGGCTACAAGGAGGTGAAGAAGGACCTGATCATCAAG CTGCCCAAGTACAGCCTGTTCGAGCTGGAGAACGGCCGGAAGC GGATGCTGGCCAGCGCCGGCGAGCTGCAGAAGGGCAACGAGC TGGCCCTGCCCAGCAAGTACGTGAACTTCCTGTACCTGGCCAGC CACTACGAGAAGCTGAAGGGCAGCCCCGAGGACAACGAGCAG AAGCAGCTGTTCGTGGAGCAGCACAAGCACTACCTGGACGAGA TCATCGAGCAGATCAGCGAGTTCAGCAAGCGGGTGATCCTGGC CGACGCCAACCTGGACAAGGTGCTGAGCGCCTACAACAAGCAC CGGGACAAGCCCATCCGGGAGCAGGCCGAGAACATCATCCACC TGTTCACCCTGACCAACCTGGGCGCCCCCGCCGCCTTCAAGTAC TTCGACACCACCATCGACCGGAAGCGGTACACCAGCACCAAGG AGGTGCTGGACGCCACCCTGATCCACCAGAGCATCACCGGCCT GTACGAGACCCGGATCGACCTGAGCCAGCTGGGCGGCGACGGC AGCGGCAGCCCCAAGAAGAAGCGGAAGGTGGACGGCAGCCCC AAGAAGAAGCGGAAGGTGGACAGCGGCTGA

10 20 30 40 50

【表３５－８６】

配列番号	説明	配列
52	表４の低A/Uコドンを使用したCas9ニッカーゼORFで、開始コドン及び終止コドンあり、NLSなし	ATGGACAAGAAGTACAGCATCGGCCTGGCCATCGGCACCAACA GCGTGGGCTGGGCCGTGATCACCGACGAGTACAAGGTGCCCAG CAAGAAGTTCAAGGTGCTGGGCAACACCGACCGGCACAGCATC AAGAAGAACCTGATCGGCGCCCTGCTGTTCGACAGCGGCGAGA CCGCCGAGGCCACCCGGCTGAAGCGGACCGCCCGGCGGCGGTA CACCCGGCGGAAGAACCGGATCTGCTACCTGCAGGAGATCTTC AGCAACGAGATGGCCAAGGTGGACGACAGCTTCTTCCACCGGC TGGAGGAGAGCTTCCTGGTGGAGGAGGACAAGAAGCACGAGC GGCACCCCATCTTCGGCAACATCGTGGACGAGGTGGCCTACCA CGAGAAGTACCCCACCATCTACCACCTGCGGAAGAAGCTGGTG GACAGCACCGACAAGGCCGACCTGCGGCTGATCTACCTGGCCC TGGCCCACATGATCAAGTTCCGGGGCCACTTCCTGATCGAGGG CGACCTGAACCCCGACAACAGCGACGTGGACAAGCTGTTCATC CAGCTGGTGCAGACCTACAACCAGCTGTTCGAGGAGAACCCCA TCAACGCCAGCGGCGTGGACGCCAAGGCCATCCTGAGCGCCCG GCTGAGCAAGAGCCGGCGGCTGGAGAACCTGATCGCCCAGCTG CCCGGCGAGAAGAAGAACGGCCTGTTCGGCAACCTGATCGCCC TGAGCCTGGGCCTGACCCCCAACTTCAAGAGCAACTTCGACCT GGCCGAGGACGCCAAGCTGCAGCTGAGCAAGGACACCTACGA CGACGACCTGGACAACCTGCTGGCCCAGATCGGCGACCAGTAC GCCGACCTGTTCCTGGCCGCCAAGAACCTGAGCGACGCCATCC TGCTGAGCGACATCCTGCGGGTGAACACCGAGATCACCAAGGC CCCCCTGAGCGCCAGCATGATCAAGCGGTACGACGAGCACCAC CAGGACCTGACCCTGCTGAAGGCCCTGGTGCGGCAGCAGCTGC CCGAGAAGTACAAGGAGATCTTCTTCGACCAGAGCAAGAACGG CTACGCCGGCTACATCGACGGCGGCGCCAGCCAGGAGGAGTTC TACAAGTTCATCAAGCCCATCCTGGAGAAGATGGACGGCACCG AGGAGCTGCTGGTGAAGCTGAACCGGGAGGACCTGCTGCGGAA GCAGCGGACCTTCGACAACGGCAGCATCCCCCACCAGATCCAC CTGGGCGAGCTGCACGCCATCCTGCGGCGGCAGGAGGACTTCT ACCCCTTCCTGAAGGACAACCGGGAGAAGATCGAGAAGATCCT GACCTTCCGGATCCCCTACTACGTGGGCCCCCTGGCCCGGG

【表３５－８７】

配列番号	説明	配列
		GCAACAGCCGGTTCGCCTGGATGACCCGGAAGAGCGAGGAGACC ATCACCCCCTGGAACTTCGAGGAGGTGGTGGACAAGGGCGCCAGC GCCCAGAGCTTCATCGAGCGGATGACCAACTTCGACAAGAACCTG CCCAACGAGAAGGTGCTGCCCAAGCACAGCCTGCTGTACGAGTAC TTCACCGTGTACAACGAGCTGACCAAGGTGAAGTACGTGACCGAG GGCATGCGGAAGCCCGCCTTCCTGAGCGGCGAGCAGAAGAAGGC CATCGTGGACCTGCTGTTCAAGACCAACCGGAAGGTGACCGTGAA GCAGCTGAAGGAGGACTACTTCAAGAAGATCGAGTGCTTCGACAG CGTGGAGATCAGCGGCGTGGAGGACCGGTTCAACGCCAGCCTGGG CACCTACCACGACCTGCTGAAGATCATCAAGGACAAGGACTTCCT GGACAACGAGGAGAACGAGGACATCCTGGAGGACATCGTGCTGA CCCTGACCCTGTTCGAGGACCGGGAGATGATCGAGGAGCGGCTGA AGACCTACGCCCACCTGTTCGACGACAAGGTGATGAAGCAGCTGA AGCGGCGGCGGTACACCGGCTGGGGCCGGCTGAGCCGGAAGCTG ATCAACGGCATCCGGGACAAGCAGAGCGGCAAGACCATCCTGGA CTTCCTGAAGAGCGACGGCTTCGCCAACCGGAACTTCATGCAGCT GATCCACGACGACAGCCTGACCTTCAAGGAGGACATCCAGAAGGC CCAGGTGAGCGGCCAGGGCGACAGCCTGCACGAGCACATCGCCA ACCTGGCCGGCAGCCCCGCCATCAAGAAGGGCATCCTGCAGACCG TGAAGGTGGTGGACGAGCTGGTGAAGGTGATGGGCCGGCACAAG CCCGAGAACATCGTGATCGAGATGGCCCGGGAGAACCAGACCACC CAGAAGGGCCAGAAGAACAGCCGGGAGCGGATGAAGCGGATCGA GGAGGGCATCAAGGAGCTGGGCAGCCAGATCCTGAAGGAGCACC CCGTGGAGAACACCCAGCTGCAGAACGAGAAGCTGTACCTGTACT ACCTGCAGAACGGCCGGGACATGTACGTGGACCAGGAGCTGGAC ATCAACCGGCTGAGCGACTACGACGTGGACCACATCGTGCCCCAG AGCTTCCTGAAGGACGACAGCATCGACAACAAGGTGCTGACCCGG AGCGACAAGAACCGGGGCAAGAGCGACAACGTGCCCAGCGAGGA GGTGGTGAAGAAGATGAAGAACTACTGGCGGCAGCTGCTGAACG CCAAGCTGATCACCCAGCGGAAGTTCGACAACCTGACCAAGGCCG AGCGGGGCGGCCTGAGCGAGCTGGACAAGGCCGGCTTCATCAAGC GGCAGCTGGTGGAGACCCGGCAGATCACCAAGCACGTGGCCCAG ATCCTGGACAGCCGGATGAACACCAAGTACGACGAGAACGACAA GCTGATCCGGGAGGTGAAGG

【表３５－８８】

配列番号	説明	配列
		TGATCACCCTGAAGAGCAAGCTGGTGAGCGACTTCCGGAAGGAC TTCCAGTTCTACAAGGTGCGGGAGATCAACAACTACCACCACGC CCACGACGCCTACCTGAACGCCGTGGTGGGCACCGCCCTGATCA AGAAGTACCCCAAGCTGGAGAGCGAGTTCGTGTACGGCGACTAC AAGGTGTACGACGTGCGGAAGATGATCGCCAAGAGCGAGCAGG AGATCGGCAAGGCCACCGCCAAGTACTTCTTCTACAGCAACATC ATGAACTTCTTCAAGACCGAGATCACCCTGGCCAACGGCGAGAT CCGGAAGCGGCCCCTGATCGAGACCAACGGCGAGACCGGCGAG ATCGTGTGGGACAAGGGCCGGGACTTCGCCACCGTGCGGAAGGT GCTGAGCATGCCCCAGGTGAACATCGTGAAGAAGACCGAGGTGC AGACCGGCGGCTTCAGCAAGGAGAGCATCCTGCCCAAGCGGAAC AGCGACAAGCTGATCGCCCGGAAGAAGGACTGGGACCCCAAGA AGTACGGCGGCTTCGACAGCCCCACCGTGGCCTACAGCGTGCTG GTGGTGGCCAAGGTGGAGAAGGGCAAGAGCAAGAAGCTGAAGA GCGTGAAGGAGCTGCTGGGCATCACCATCATGGAGCGGAGCAGC TTCGAGAAGAACCCCATCGACTTCCTGGAGGCCAAGGGCTACAA GGAGGTGAAGAAGGACCTGATCATCAAGCTGCCCAAGTACAGCC TGTTCGAGCTGGAGAACGGCCGGAAGCGGATGCTGGCCAGCGCC GGCGAGCTGCAGAAGGGCAACGAGCTGGCCCTGCCCAGCAAGT ACGTGAACTTCCTGTACCTGGCCAGCCACTACGAGAAGCTGAAG GGCAGCCCCGAGGACAACGAGCAGAAGCAGCTGTTCGTGGAGC AGCACAAGCACTACCTGGACGAGATCATCGAGCAGATCAGCGAG TTCAGCAAGCGGGTGATCCTGGCCGACGCCAACCTGGACAAGGT GCTGAGCGCCTACAACAAGCACCGGGACAAGCCCATCCGGGAGC AGGCCGAGAACATCATCCACCTGTTCACCCTGACCAACCTGGGC GCCCCCGCCGCCTTCAAGTACTTCGACACCACCATCGACCGGAA GCGGTACACCAGCACCAAGGAGGTGCTGGACGCCACCCTGATCC ACCAGAGCATCACCGGCCTGTACGAGACCCGGATCGACCTGAGC CAGCTGGGCGGCGACTGA

【表３５－８９】

配列番号	説明	配列
53	表４の低Aコドンを使用したCas9ニッカーゼORF(開始コドン及び終止コドンなし、融合タンパク質コード配列に含めるのに好適)	GACAAGAAGTACTCCATCGGCCTGGCCATCGGCACCAACTCCG TGGGCTGGGCCGTGATCACCGACGAGTACAAGGTGCCCTCCAA GAAGTTCAAGGTGCTGGGCAACACCGACCGGCACTCCATCAAG AAGAACCTGATCGGCGCCCTGCTGTTCGACTCCGGCGAGACCG CCGAGGCCACCCGGCTGAAGCGGACCGCCCGGCGGCGGTACAC CCGGCGGAAGAACCGGATCTGCTACCTGCAGGAGATCTTCTCC AACGAGATGGCCAAGGTGGACGACTCCTTCTTCCACCGGCTGG AGGAGTCCTTCCTGGTGGAGGAGGACAAGAAGCACGAGCGGC ACCCCATCTTCGGCAACATCGTGGACGAGGTGGCCTACCACGA GAAGTACCCCACCATCTACCACCTGCGGAAGAAGCTGGTGGAC TCCACCGACAAGGCCGACCTGCGGCTGATCTACCTGGCCCTGG CCCACATGATCAAGTTCCGGGGCCACTTCCTGATCGAGGGCGA CCTGAACCCCGACAACTCCGACGTGGACAAGCTGTTCATCCAG CTGGTGCAGACCTACAACCAGCTGTTCGAGGAGAACCCCATCA ACGCCTCCGGCGTGGACGCCAAGGCCATCCTGTCCGCCCGGCT GTCCAAGTCCCGGCGGCTGGAGAACCTGATCGCCCAGCTGCCC GGCGAGAAGAAGAACGGCCTGTTCGGCAACCTGATCGCCCTGT CCCTGGGCCTGACCCCCAACTTCAAGTCCAACTTCGACCTGGCC GAGGACGCCAAGCTGCAGCTGTCCAAGGACACCTACGACGACG ACCTGGACAACCTGCTGGCCCAGATCGGCGACCAGTACGCCGA CCTGTTCCTGGCCGCCAAGAACCTGTCCGACGCCATCCTGCTGT CCGACATCCTGCGGGTGAACACCGAGATCACCAAGGCCCCCCT GTCCGCCTCCATGATCAAGCGGTACGACGAGCACCACCAGGAC CTGACCCTGCTGAAGGCCCTGGTGCGGCAGCAGCTGCCCGAGA AGTACAAGGAGATCTTCTTCGACCAGTCCAAGAACGGCTACGC CGGCTACATCGACGGCGGCGCCTCCCAGGAGGAGTTCTACAAG TTCATCAAGCCCATCCTGGAGAAGATGGACGGCACCGAGGAGC TGCTGGTGAAGCTGAACCGGGAGGACCTGCTGCGGAAGCAGCG GACCTTCGACAACGGCTCCATCCCCCACCAGATCCACCTGGGC GAGCTGCACGCCATCCTGCGGCGGCAGGAGGACTTCTACCCCT TCCTGAAGGACAACCGGGAGAAGATCGAGAAGATCCTGACCTT CCGGATCCCCTACTACGTGGGCCCCCTGGCCCGGGGCAACTC

【表３５－９０】

配列番号	説明	配列
		CCGGTTCGCCTGGATGACCCGGAAGTCCGAGGAGACCATCACCC CCTGGAACTTCGAGGAGGTGGTGGACAAGGGCGCCTCCGCCCAG TCCTTCATCGAGCGGATGACCAACTTCGACAAGAACCTGCCCAA CGAGAAGGTGCTGCCCAAGCACTCCCTGCTGTACGAGTACTTCA CCGTGTACAACGAGCTGACCAAGGTGAAGTACGTGACCGAGGGC ATGCGGAAGCCCGCCTTCCTGTCCGGCGAGCAGAAGAAGGCCAT CGTGGACCTGCTGTTCAAGACCAACCGGAAGGTGACCGTGAAGC AGCTGAAGGAGGACTACTTCAAGAAGATCGAGTGCTTCGACTCC GTGGAGATCTCCGGCGTGGAGGACCGGTTCAACGCCTCCCTGGG CACCTACCACGACCTGCTGAAGATCATCAAGGACAAGGACTTCC TGGACAACGAGGAGAACGAGGACATCCTGGAGGACATCGTGCT GACCCTGACCCTGTTCGAGGACCGGGAGATGATCGAGGAGCGGC TGAAGACCTACGCCCACCTGTTCGACGACAAGGTGATGAAGCAG CTGAAGCGGCGGCGGTACACCGGCTGGGGCCGGCTGTCCCGGAA GCTGATCAACGGCATCCGGGACAAGCAGTCCGGCAAGACCATCC TGGACTTCCTGAAGTCCGACGGCTTCGCCAACCGGAACTTCATGC AGCTGATCCACGACGACTCCCTGACCTTCAAGGAGGACATCCAG AAGGCCCAGGTGTCCGGCCAGGGCGACTCCCTGCACGAGCACAT CGCCAACCTGGCCGGCTCCCCCGCCATCAAGAAGGGCATCCTGC AGACCGTGAAGGTGGTGGACGAGCTGGTGAAGGTGATGGGCCG GCACAAGCCCGAGAACATCGTGATCGAGATGGCCCGGGAGAAC CAGACCACCCAGAAGGGCCAGAAGAACTCCCGGGAGCGGATGA AGCGGATCGAGGAGGGCATCAAGGAGCTGGGCTCCCAGATCCTG AAGGAGCACCCCGTGGAGAACACCCAGCTGCAGAACGAGAAGC TGTACCTGTACTACCTGCAGAACGGCCGGGACATGTACGTGGAC CAGGAGCTGGACATCAACCGGCTGTCCGACTACGACGTGGACCA CATCGTGCCCCAGTCCTTCCTGAAGGACGACTCCATCGACAACA AGGTGCTGACCCGGTCCGACAAGAACCGGGGCAAGTCCGACAAC GTGCCCTCCGAGGAGGTGGTGAAGAAGATGAAGAACTACTGGCG GCAGCTGCTGAACGCCAAGCTGATCACCCAGCGGAAGTTCGACA ACCTGACCAAGGCCGAGCGGGGCGGCCTGTCCGAGCTGGACAAG GCCGGCTTCATCAAGCGGCAGCTGGTGGAGACCCGGCAGATCAC CAAGCACGTGGCCCAGATCCTGGACTCCCGGATGAACACCAAGT ACGACGAGAACGACAAGCTGATCCGGGAGGTGAAGGTGATCAC CCTGAAGTCCAAGCTGGTGTCCGACTTCCGGAAGGACTTCCAGTT CT

【表３５－９１】

配列番号	説明	配列
		ACAAGGTGCGGGAGATCAACAACTACCACCACGCCCACGACGCC TACCTGAACGCCGTGGTGGGCACCGCCCTGATCAAGAAGTACCC CAAGCTGGAGTCCGAGTTCGTGTACGGCGACTACAAGGTGTACG ACGTGCGGAAGATGATCGCCAAGTCCGAGCAGGAGATCGGCAA GGCCACCGCCAAGTACTTCTTCTACTCCAACATCATGAACTTCTT CAAGACCGAGATCACCCTGGCCAACGGCGAGATCCGGAAGCGG CCCCTGATCGAGACCAACGGCGAGACCGGCGAGATCGTGTGGGA CAAGGGCCGGGACTTCGCCACCGTGCGGAAGGTGCTGTCCATGC CCCAGGTGAACATCGTGAAGAAGACCGAGGTGCAGACCGGCGG CTTCTCCAAGGAGTCCATCCTGCCCAAGCGGAACTCCGACAAGC TGATCGCCCGGAAGAAGGACTGGGACCCCAAGAAGTACGGCGG CTTCGACTCCCCCACCGTGGCCTACTCCGTGCTGGTGGTGGCCAA GGTGGAGAAGGGCAAGTCCAAGAAGCTGAAGTCCGTGAAGGAG CTGCTGGGCATCACCATCATGGAGCGGTCCTCCTTCGAGAAGAA CCCCATCGACTTCCTGGAGGCCAAGGGCTACAAGGAGGTGAAGA AGGACCTGATCATCAAGCTGCCCAAGTACTCCCTGTTCGAGCTG GAGAACGGCCGGAAGCGGATGCTGGCCTCCGCCGGCGAGCTGCA GAAGGGCAACGAGCTGGCCCTGCCCTCCAAGTACGTGAACTTCC TGTACCTGGCCTCCCACTACGAGAAGCTGAAGGGCTCCCCCGAG GACAACGAGCAGAAGCAGCTGTTCGTGGAGCAGCACAAGCACT ACCTGGACGAGATCATCGAGCAGATCTCCGAGTTCTCCAAGCGG GTGATCCTGGCCGACGCCAACCTGGACAAGGTGCTGTCCGCCTA CAACAAGCACCGGGACAAGCCCATCCGGGAGCAGGCCGAGAAC ATCATCCACCTGTTCACCCTGACCAACCTGGGCGCCCCCGCCGCC TTCAAGTACTTCGACACCACCATCGACCGGAAGCGGTACACCTC CACCAAGGAGGTGCTGGACGCCACCCTGATCCACCAGTCCATCA CCGGCCTGTACGAGACCCGGATCGACCTGTCCCAGCTGGGCGGC GACGGCGGCGGCTCCCCCAAGAAGAAGCGGAAGGTG

【表３５－９２】

配列番号	説明	配列
54	表４の低Aコドンを使用したCas9ニッカーゼORF(NLSなし、開始コドン及び終止コドンなし、融合タンパク質コード配列に含めるのに好適)	GACAAGAAGTACTCCATCGGCCTGGCCATCGGCACCAACTCC GTGGGCTGGGCCGTGATCACCGACGAGTACAAGGTGCCCTCC AAGAAGTTCAAGGTGCTGGGCAACACCGACCGGCACTCCATC AAGAAGAACCTGATCGGCGCCCTGCTGTTCGACTCCGGCGAG ACCGCCGAGGCCACCCGGCTGAAGCGGACCGCCCGGCGGCGG TACACCCGGCGGAAGAACCGGATCTGCTACCTGCAGGAGATC TTCTCCAACGAGATGGCCAAGGTGGACGACTCCTTCTTCCACC GGCTGGAGGAGTCCTTCCTGGTGGAGGAGGACAAGAAGCACG AGCGGCACCCCATCTTCGGCAACATCGTGGACGAGGTGGCCT ACCACGAGAAGTACCCCACCATCTACCACCTGCGGAAGAAGC TGGTGGACTCCACCGACAAGGCCGACCTGCGGCTGATCTACC TGGCCCTGGCCCACATGATCAAGTTCCGGGGCCACTTCCTGAT CGAGGGCGACCTGAACCCCGACAACTCCGACGTGGACAAGCT GTTCATCCAGCTGGTGCAGACCTACAACCAGCTGTTCGAGGA GAACCCCATCAACGCCTCCGGCGTGGACGCCAAGGCCATCCT GTCCGCCCGGCTGTCCAAGTCCCGGCGGCTGGAGAACCTGAT CGCCCAGCTGCCCGGCGAGAAGAAGAACGGCCTGTTCGGCAA CCTGATCGCCCTGTCCCTGGGCCTGACCCCCAACTTCAAGTCC AACTTCGACCTGGCCGAGGACGCCAAGCTGCAGCTGTCCAAG GACACCTACGACGACGACCTGGACAACCTGCTGGCCCAGATC GGCGACCAGTACGCCGACCTGTTCCTGGCCGCCAAGAACCTG TCCGACGCCATCCTGCTGTCCGACATCCTGCGGGTGAACACCG AGATCACCAAGGCCCCCCTGTCCGCCTCCATGATCAAGCGGT ACGACGAGCACCACCAGGACCTGACCCTGCTGAAGGCCCTGG TGCGGCAGCAGCTGCCCGAGAAGTACAAGGAGATCTTCTTCG ACCAGTCCAAGAACGGCTACGCCGGCTACATCGACGGCGGCG CCTCCCAGGAGGAGTTCTACAAGTTCATCAAGCCCATCCTGGA GAAGATGGACGGCACCGAGGAGCTGCTGGTGAAGCTGAACCG GGAGGACCTGCTGCGGAAGCAGCGGACCTTCGACAACGGCTC CATCCCCCACCAGATCCACCTGGGCGAGCTGCACGCCATCCTG CGGCGGCAGGAGGACTTCTACCCCTTCCTGAAGGACAACCGG GAGAAGATCGAGAAGATCCTGACCTTCCGGATCCCCTACTAC GTGGGCCCCCTGGCCCGGGGCAACTC

【表３５－９３】

配列番号	説明	配列
		CCGGTTCGCCTGGATGACCCGGAAGTCCGAGGAGACCATCACCC CCTGGAACTTCGAGGAGGTGGTGGACAAGGGCGCCTCCGCCCAG TCCTTCATCGAGCGGATGACCAACTTCGACAAGAACCTGCCCAA CGAGAAGGTGCTGCCCAAGCACTCCCTGCTGTACGAGTACTTCA CCGTGTACAACGAGCTGACCAAGGTGAAGTACGTGACCGAGGGC ATGCGGAAGCCCGCCTTCCTGTCCGGCGAGCAGAAGAAGGCCAT CGTGGACCTGCTGTTCAAGACCAACCGGAAGGTGACCGTGAAGC AGCTGAAGGAGGACTACTTCAAGAAGATCGAGTGCTTCGACTCC GTGGAGATCTCCGGCGTGGAGGACCGGTTCAACGCCTCCCTGGG CACCTACCACGACCTGCTGAAGATCATCAAGGACAAGGACTTCC TGGACAACGAGGAGAACGAGGACATCCTGGAGGACATCGTGCT GACCCTGACCCTGTTCGAGGACCGGGAGATGATCGAGGAGCGGC TGAAGACCTACGCCCACCTGTTCGACGACAAGGTGATGAAGCAG CTGAAGCGGCGGCGGTACACCGGCTGGGGCCGGCTGTCCCGGAA GCTGATCAACGGCATCCGGGACAAGCAGTCCGGCAAGACCATCC TGGACTTCCTGAAGTCCGACGGCTTCGCCAACCGGAACTTCATGC AGCTGATCCACGACGACTCCCTGACCTTCAAGGAGGACATCCAG AAGGCCCAGGTGTCCGGCCAGGGCGACTCCCTGCACGAGCACAT CGCCAACCTGGCCGGCTCCCCCGCCATCAAGAAGGGCATCCTGC AGACCGTGAAGGTGGTGGACGAGCTGGTGAAGGTGATGGGCCG GCACAAGCCCGAGAACATCGTGATCGAGATGGCCCGGGAGAAC CAGACCACCCAGAAGGGCCAGAAGAACTCCCGGGAGCGGATGA AGCGGATCGAGGAGGGCATCAAGGAGCTGGGCTCCCAGATCCTG AAGGAGCACCCCGTGGAGAACACCCAGCTGCAGAACGAGAAGC TGTACCTGTACTACCTGCAGAACGGCCGGGACATGTACGTGGAC CAGGAGCTGGACATCAACCGGCTGTCCGACTACGACGTGGACCA CATCGTGCCCCAGTCCTTCCTGAAGGACGACTCCATCGACAACA AGGTGCTGACCCGGTCCGACAAGAACCGGGGCAAGTCCGACAAC GTGCCCTCCGAGGAGGTGGTGAAGAAGATGAAGAACTACTGGCG GCAGCTGCTGAACGCCAAGCTGATCACCCAGCGGAAGTTCGACA ACCTGACCAAGGCCGAGCGGGGCGGCCTGTCCGAGCTGGACAAG GCCGGCTTCATCAAGCGGCAGCTGGTGGAGACCCGGCAGATCAC CAAGCACGTGGCCCAGATCCTGGACTCCCGGATGAACACCAAGT ACGACGAGAACGACAAGCTGATCCGGGAGGTGAAGGTGATCAC CCTGAAGTCCAAGCTGGTGTCCGACTTCCGGAAGGACTTCCAGTT CT

【表３５－９４】

配列番号	説明	配列
		ACAAGGTGCGGGAGATCAACAACTACCACCACGCCCACGACGC CTACCTGAACGCCGTGGTGGGCACCGCCCTGATCAAGAAGTAC CCCAAGCTGGAGTCCGAGTTCGTGTACGGCGACTACAAGGTGT ACGACGTGCGGAAGATGATCGCCAAGTCCGAGCAGGAGATCGG CAAGGCCACCGCCAAGTACTTCTTCTACTCCAACATCATGAACT TCTTCAAGACCGAGATCACCCTGGCCAACGGCGAGATCCGGAA GCGGCCCCTGATCGAGACCAACGGCGAGACCGGCGAGATCGTG TGGGACAAGGGCCGGGACTTCGCCACCGTGCGGAAGGTGCTGT CCATGCCCCAGGTGAACATCGTGAAGAAGACCGAGGTGCAGAC CGGCGGCTTCTCCAAGGAGTCCATCCTGCCCAAGCGGAACTCC GACAAGCTGATCGCCCGGAAGAAGGACTGGGACCCCAAGAAG TACGGCGGCTTCGACTCCCCCACCGTGGCCTACTCCGTGCTGGT GGTGGCCAAGGTGGAGAAGGGCAAGTCCAAGAAGCTGAAGTC CGTGAAGGAGCTGCTGGGCATCACCATCATGGAGCGGTCCTCC TTCGAGAAGAACCCCATCGACTTCCTGGAGGCCAAGGGCTACA AGGAGGTGAAGAAGGACCTGATCATCAAGCTGCCCAAGTACTC CCTGTTCGAGCTGGAGAACGGCCGGAAGCGGATGCTGGCCTCC GCCGGCGAGCTGCAGAAGGGCAACGAGCTGGCCCTGCCCTCCA AGTACGTGAACTTCCTGTACCTGGCCTCCCACTACGAGAAGCTG AAGGGCTCCCCCGAGGACAACGAGCAGAAGCAGCTGTTCGTGG AGCAGCACAAGCACTACCTGGACGAGATCATCGAGCAGATCTC CGAGTTCTCCAAGCGGGTGATCCTGGCCGACGCCAACCTGGAC AAGGTGCTGTCCGCCTACAACAAGCACCGGGACAAGCCCATCC GGGAGCAGGCCGAGAACATCATCCACCTGTTCACCCTGACCAA CCTGGGCGCCCCCGCCGCCTTCAAGTACTTCGACACCACCATCG ACCGGAAGCGGTACACCTCCACCAAGGAGGTGCTGGACGCCAC CCTGATCCACCAGTCCATCACCGGCCTGTACGAGACCCGGATC GACCTGTCCCAGCTGGGCGGCGAC

【表３５－９５】

配列番号	説明	配列
55	表４の低Ａコドンを使用したCas9ニッカーゼORFで、２つのＣ末端NLS配列あり(開始コドン及び終止コドンなし、融合タンパク質コード配列に含めるのに好適)	GACAAGAAGTACTCCATCGGCCTGGCCATCGGCACCAACTCCG TGGGCTGGGCCGTGATCACCGACGAGTACAAGGTGCCCTCCAA GAAGTTCAAGGTGCTGGGCAACACCGACCGGCACTCCATCAAG AAGAACCTGATCGGCGCCCTGCTGTTCGACTCCGGCGAGACCG CCGAGGCCACCCGGCTGAAGCGGACCGCCCGGCGGCGGTACAC CCGGCGGAAGAACCGGATCTGCTACCTGCAGGAGATCTTCTCC AACGAGATGGCCAAGGTGGACGACTCCTTCTTCCACCGGCTGG AGGAGTCCTTCCTGGTGGAGGAGGACAAGAAGCACGAGCGGC ACCCCATCTTCGGCAACATCGTGGACGAGGTGGCCTAC CACGAGAAGTACCCCACCATCTACCACCTGCGGAAGAAGCTGG TGGACTCCACCGACAAGGCCGACCTGCGGCTGATCTACCTGGC CCTGGCCCACATGATCAAGTTCCGGGGCCACTTCCTGATCGAG GGCGACCTGAACCCCGACAACTCCGACGTGGACAAGCTGTTCA TCCAGCTGGTGCAGACCTACAACCAGCTGTTCGAGGAGAACCC CATCAACGCCTCCGGCGTGGACGCCAAGGCCATCCTGTCCGCC CGGCTGTCCAAGTCCCGGCGGCTGGAGAACCTGATCGCCCAGC TGCCCGGCGAGAAGAAGAACGGCCTGTTCGGCAACCTGATCGC CCTGTCCCTGGGCCTGACCCCCAACTTCAAGTCCAACTTCGACC TGGCCGAGGACGCCAAGCTGCAGCTGTCCAAGGACACCTACGA CGACGACCTGGACAACCTGCTGGCCCAGATCGGCGACCAGTAC GCCGACCTGTTCCTGGCCGCCAAGAACCTGTCCGACGCCATCCT GCTGTCCGACATCCTGCGGGTGAACACCGAGATCACCAAGGCC CCCCTGTCCGCCTCCATGATCAAGCGGTACGACGAGCACCACC AGGACCTGACCCTGCTGAAGGCCCTGGTGCGGCAGCAGCTGCC CGAGAAGTACAAGGAGATCTTCTTCGACCAGTCCAAGAACGGC TACGCCGGCTACATCGACGGCGGCGCCTCCCAGGAGGAGTTCT ACAAGTTCATCAAGCCCATCCTGGAGAAGATGGACGGCACCGA GGAGCTGCTGGTGAAGCTGAACCGGGAGGACCTGCTGCGGAAG CAGCGGACCTTCGACAACGGCTCCATCCCCCACCAGATCCACC TGGGCGAGCTGCACGCCATCCTGCGGCGGCAGGAGGACTTCTA CCCCTTCCTGAAGGACAACCGGGAGAAGATCGAGAAGATCCTG ACCTTCCGGATCCCCTACTACGTGGGCCCCCTGGCCCGGGGCA ACTCCCGGTTCGCCTGGATGACCCGGAAGTCCGAGGAGACCAT CACCCCCTGGAACTTCGAGGAGGTGGTGGACAAGGGCGCCTCC GCCCAGTCCTTCATCGAGCGGATGACCAACTTCGACAAGAA

【表３５－９６】

配列番号	説明	配列
		CCTGCCCAACGAGAAGGTGCTGCCCAAGCACTCCCTGCTGTAC GAGTACTTCACCGTGTACAACGAGCTGACCAAGGTGAAGTACG TGACCGAGGGCATGCGGAAGCCCGCCTTCCTGTCCGGCGAGCA GAAGAAGGCCATCGTGGACCTGCTGTTCAAGACCAACCGGAAG GTGACCGTGAAGCAGCTGAAGGAGGACTACTTCAAGAAGATCG AGTGCTTCGACTCCGTGGAGATCTCCGGCGTGGAGGACCGGTT CAACGCCTCCCTGGGCACCTACCACGACCTGCTGAAGATCATC AAGGACAAGGACTTCCTGGACAACGAGGAGAACGAGGACATC CTGGAGGACATCGTGCTGACCCTGACCCTGTTCGAGGACCGGG AGATGATCGAGGAGCGGCTGAAGACCTACGCCCACCTGTTCGA CGACAAGGTGATGAAGCAGCTGAAGCGGCGGCGGTACACCGG CTGGGGCCGGCTGTCCCGGAAGCTGATCAACGGCATCCGGGAC AAGCAGTCCGGCAAGACCATCCTGGACTTCCTGAAGTCCGACG GCTTCGCCAACCGGAACTTCATGCAGCTGATCCACGACGACTC CCTGACCTTCAAGGAGGACATCCAGAAGGCCCAGGTGTCCGGC CAGGGCGACTCCCTGCACGAGCACATCGCCAACCTGGCCGGCT CCCCCGCCATCAAGAAGGGCATCCTGCAGACCGTGAAGGTGGT GGACGAGCTGGTGAAGGTGATGGGCCGGCACAAGCCCGAGAA CATCGTGATCGAGATGGCCCGGGAGAACCAGACCACCCAGAAG GGCCAGAAGAACTCCCGGGAGCGGATGAAGCGGATCGAGGAG GGCATCAAGGAGCTGGGCTCCCAGATCCTGAAGGAGCACCCCG TGGAGAACACCCAGCTGCAGAACGAGAAGCTGTACCTGTACTA CCTGCAGAACGGCCGGGACATGTACGTGGACCAGGAGCTGGAC ATCAACCGGCTGTCCGACTACGACGTGGACCACATCGTGCCCC AGTCCTTCCTGAAGGACGACTCCATCGACAACAAGGTGCTGAC CCGGTCCGACAAGAACCGGGGCAAGTCCGACAACGTGCCCTCC GAGGAGGTGGTGAAGAAGATGAAGAACTACTGGCGGCAGCTG CTGAACGCCAAGCTGATCACCCAGCGGAAGTTCGACAACCTGA CCAAGGCCGAGCGGGGCGGCCTGTCCGAGCTGGACAAGGCCG GCTTCATCAAGCGGCAGCTGGTGGAGACCCGGCAGATCACCAA GCACGTGGCCCAGATCCTGGACTCCCGGATGAACACCAAGTAC GACGAGAACGACAAGCTGATCCGGGAGGTGAAGGTGATCACCC TGAAGTCCAAGCTGGTGTCCGACTTCCGGAAGGACTTCCAGTTC TACAAGGTGCGGGAGATCAACAACTACCACCACGCCCACGACG CCTACCTGAACGCCGTGGTGGGCACCGCCCTGATCAAGAAGTA CCCCAAGCTGGAGTCCGAGTTCGTGTACGGCGACTACAA

【表３５－９７】

配列番号	説明	配列
		GGTGTACGACGTGCGGAAGATGATCGCCAAGTCCGAGCAGGAGAT CGGCAAGGCCACCGCCAAGTACTTCTTCTACTCCAACATCATGAAC TTCTTCAAGACCGAGATCACCCTGGCCAACGGCGAGATCCGGAAGC GGCCCCTGATCGAGACCAACGGCGAGACCGGCGAGATCGTGTGGG ACAAGGGCCGGGACTTCGCCACCGTGCGGAAGGTGCTGTCCATGCC CCAGGTGAACATCGTGAAGAAGACCGAGGTGCAGACCGGCGGCTT CTCCAAGGAGTCCATCCTGCCCAAGCGGAACTCCGACAAGCTGATC GCCCGGAAGAAGGACTGGGACCCCAAGAAGTACGGCGGCTTCGAC TCCCCCACCGTGGCCTACTCCGTGCTGGTGGTGGCCAAGGTGGAGA AGGGCAAGTCCAAGAAGCTGAAGTCCGTGAAGGAGCTGCTGGGCA TCACCATCATGGAGCGGTCCTCCTTCGAGAAGAACCCCATCGACTT CCTGGAGGCCAAGGGCTACAAGGAGGTGAAGAAGGACCTGATCAT CAAGCTGCCCAAGTACTCCCTGTTCGAGCTGGAGAACGGCCGGAAG CGGATGCTGGCCTCCGCCGGCGAGCTGCAGAAGGGCAACGAGCTG GCCCTGCCCTCCAAGTACGTGAACTTCCTGTACCTGGCCTCCCACTA CGAGAAGCTGAAGGGCTCCCCCGAGGACAACGAGCAGAAGCAGCT GTTCGTGGAGCAGCACAAGCACTACCTGGACGAGATCATCGAGCAG ATCTCCGAGTTCTCCAAGCGGGTGATCCTGGCCGACGCCAACCTGG ACAAGGTGCTGTCCGCCTACAACAAGCACCGGGACAAGCCCATCCG GGAGCAGGCCGAGAACATCATCCACCTGTTCACCCTGACCAACCTG GGCGCCCCCGCCGCCTTCAAGTACTTCGACACCACCATCGACCGGA AGCGGTACACCTCCACCAAGGAGGTGCTGGACGCCACCCTGATCCA CCAGTCCATCACCGGCCTGTACGAGACCCGGATCGACCTGTCCCAG CTGGGCGGCGACGGCTCCGGCTCCCCCAAGAAGAAGCGGAAGGTG GACGGCTCCCCCAAGAAGAAGCGGAAGGTGGACTCCGGC

【表３５－９８】

配列番号	説明	配列
56	表 4 の低 A/U コドンを使用した Cas9 ニッカーゼ ORF(開始コドン及び終止コドンなし、融合タンパク質コード配列に含めるのに好適)	GACAAGAAGTACAGCATCGGCCTGGCCATCGGCACCAACAGC GTGGGCTGGGCCGTGATCACCGACGAGTACAAGGTGCCCAGC AAGAAGTTCAAGGTGCTGGGCAACACCGACCGGCACAGCATC AAGAAGAACCTGATCGGCGCCCTGCTGTTCGACAGCGGCGAG ACCGCCGAGGCCACCCGGCTGAAGCGGACCGCCCGGCGGCGG TACACCCGGCGGAAGAACCGGATCTGCTACCTGCAGGAGATC TTCAGCAACGAGATGGCCAAGGTGGACGACAGCTTCTTCCAC CGGCTGGAGGAGAGCTTCCTGGTGGAGGAGGACAAGAAGCA CGAGCGGCACCCCATCTTCGGCAACATCGTGGACGAGGTGGC CTACCACGAGAAGTACCCCACCATCTACCACCTGCGGAAGAA GCTGGTGGACAGCACCGACAAGGCCGACCTGCGGCTGATCTA CCTGGCCCTGGCCCACATGATCAAGTTCCGGGGCCACTTCCTG ATCGAGGGCGACCTGAACCCCGACAACAGCGACGTGGACAAG CTGTTCATCCAGCTGGTGCAGACCTACAACCAGCTGTTCGAGG AGAACCCCATCAACGCCAGCGGCGTGGACGCCAAGGCCATCC TGAGCGCCCGGCTGAGCAAGAGCCGGCGGCTGGAGAACCTGA TCGCCCAGCTGCCCGGCGAGAAGAAGAACGGCCTGTTCGGCA ACCTGATCGCCCTGAGCCTGGGCCTGACCCCCAACTTCAAGA GCAACTTCGACCTGGCCGAGGACGCCAAGCTGCAGCTGAGCA AGGACACCTACGACGACGACCTGGACAACCTGCTGGCCCAGA TCGGCGACCAGTACGCCGACCTGTTCCTGGCCGCCAAGAACC TGAGCGACGCCATCCTGCTGAGCGACATCCTGCGGGTGAACA CCGAGATCACCAAGGCCCCCCTGAGCGCCAGCATGATCAAGC GGTACGACGAGCACCACCAGGACCTGACCCTGCTGAAGGCCC TGGTGCGGCAGCAGCTGCCCGAGAAGTACAAGGAGATCTTCT TCGACCAGAGCAAGAACGGCTACGCCGGCTACATCGACGGCG GCGCCAGCCAGGAGGAGTTCTACAAGTTCATCAAGCCCATCC TGGAGAAGATGGACGGCACCGAGGAGCTGCTGGTGAAGCTGA ACCGGGAGGACCTGCTGCGGAAGCAGCGGACCTTCGACAACG GCAGCATCCCCCACCAGATCCACCTGGGCGAGCTGCACGCCA TCCTGCGGCGGCAGGAGGACTTCTACCCCTTCCTGAAGGACA ACCGGGAGAAGATCGAGAAGATCCTGACCTTCCGGATCCCCT ACTACGTGGGCCCCCTGGCCCGGGGCAACAGCCGGTTCGCCT GGATGACCCGGAAGAGCGAGGAGACCATCACCCCCTGGAACT TCGAGGAGGTGGTGGACAAGGGCGC

【表３５－９９】

配列番号	説明	配列
		CAGCGCCCAGAGCTTCATCGAGCGGATGACCAACTTCGACAAGAAC CTGCCCAACGAGAAGGTGCTGCCCAAGCACAGCCTGCTGTACGAGT ACTTCACCGTGTACAACGAGCTGACCAAGGTGAAGTACGTGACCGA GGGCATGCGGAAGCCCGCCTTCCTGAGCGGCGAGCAGAAGAAGGC CATCGTGGACCTGCTGTTCAAGACCAACCGGAAGGTGACCGTGAAG CAGCTGAAGGAGGACTACTTCAAGAAGATCGAGTGCTTCGACAGCG TGGAGATCAGCGGCGTGGAGGACCGGTTCAACGCCAGCCTGGGCAC CTACCACGACCTGCTGAAGATCATCAAGGACAAGGACTTCCTGGAC AACGAGGAGAACGAGGACATCCTGGAGGACATCGTGCTGACCCTG ACCCTGTTCGAGGACCGGGAGATGATCGAGGAGCGGCTGAAGACCT ACGCCCACCTGTTCGACGACAAGGTGATGAAGCAGCTGAAGCGGCG GCGGTACACCGGCTGGGGCCGGCTGAGCCGGAAGCTGATCAACGG CATCCGGGACAAGCAGAGCGGCAAGACCATCCTGGACTTCCTGAAG AGCGACGGCTTCGCCAACCGGAACTTCATGCAGCTGATCCACGACG ACAGCCTGACCTTCAAGGAGGACATCCAGAAGGCCCAGGTGAGCG GCCAGGGCGACAGCCTGCACGAGCACATCGCCAACCTGGCCGGCA GCCCCGCCATCAAGAAGGGCATCCTGCAGACCGTGAAGGTGGTGGA CGAGCTGGTGAAGGTGATGGGCCGGCACAAGCCCGAGAACATCGT GATCGAGATGGCCCGGGAGAACCAGACCACCCAGAAGGGCCAGAA GAACAGCCGGGAGCGGATGAAGCGGATCGAGGAGGGCATCAAGGA GCTGGGCAGCCAGATCCTGAAGGAGCACCCCGTGGAGAACACCCA GCTGCAGAACGAGAAGCTGTACCTGTACTACCTGCAGAACGGCCGG GACATGTACGTGGACCAGGAGCTGGACATCAACCGGCTGAGCGACT ACGACGTGGACCACATCGTGCCCCAGAGCTTCCTGAAGGACGACAG CATCGACAACAAGGTGCTGACCCGGAGCGACAAGAACCGGGGCAA GAGCGACAACGTGCCCAGCGAGGAGGTGGTGAAGAAGATGAAGAA CTACTGGCGGCAGCTGCTGAACGCCAAGCTGATCACCCAGCGGAAG TTCGACAACCTGACCAAGGCCGAGCGGGGCGGCCTGAGCGAGCTG GACAAGGCCGGCTTCATCAAGCGGCAGCTGGTGGAGACCCGGCAG ATCACCAAGCACGTGGCCCAGATCCTGGACAGCCGGATGAACACCA AGTACGACGAGAACGACAAGCTGATCCGGGAGGTGAAGGTGATCA CCCTGAAGAGCAAGCTGGTGAGCGACTTCCGGAAGGACTTCCAGTT CTACAAGGTGCGGGAGATCAACAACTACCACCACGCCCACGACGCC TACCTGAACGCCGTGGTGGGCACCGCCCTGA

【表３５－１００】

配列番号	説明	配列
		TCAAGAAGTACCCCAAGCTGGAGAGCGAGTTCGTGTACGGCGACT ACAAGGTGTACGACGTGCGGAAGATGATCGCCAAGAGCGAGCAG GAGATCGGCAAGGCCACCGCCAAGTACTTCTTCTACAGCAACATC ATGAACTTCTTCAAGACCGAGATCACCCTGGCCAACGGCGAGATC CGGAAGCGGCCCCTGATCGAGACCAACGGCGAGACCGGCGAGAT CGTGTGGGACAAGGGCCGGGACTTCGCCACCGTGCGGAAGGTGCT GAGCATGCCCCAGGTGAACATCGTGAAGAAGACCGAGGTGCAGA CCGGCGGCTTCAGCAAGGAGAGCATCCTGCCCAAGCGGAACAGCG ACAAGCTGATCGCCCGGAAGAAGGACTGGGACCCCAAGAAGTAC GGCGGCTTCGACAGCCCCACCGTGGCCTACAGCGTGCTGGTGGTG GCCAAGGTGGAGAAGGGCAAGAGCAAGAAGCTGAAGAGCGTGAA GGAGCTGCTGGGCATCACCATCATGGAGCGGAGCAGCTTCGAGAA GAACCCCATCGACTTCCTGGAGGCCAAGGGCTACAAGGAGGTGAA GAAGGACCTGATCATCAAGCTGCCCAAGTACAGCCTGTTCGAGCT GGAGAACGGCCGGAAGCGGATGCTGGCCAGCGCCGGCGAGCTGC AGAAGGGCAACGAGCTGGCCCTGCCCAGCAAGTACGTGAACTTCC TGTACCTGGCCAGCCACTACGAGAAGCTGAAGGGCAGCCCCGAGG ACAACGAGCAGAAGCAGCTGTTCGTGGAGCAGCACAAGCACTACC TGGACGAGATCATCGAGCAGATCAGCGAGTTCAGCAAGCGGGTGA TCCTGGCCGACGCCAACCTGGACAAGGTGCTGAGCGCCTACAACA AGCACCGGGACAAGCCCATCCGGGAGCAGGCCGAGAACATCATC CACCTGTTCACCCTGACCAACCTGGGCGCCCCCGCCGCCTTCAAGT ACTTCGACACCACCATCGACCGGAAGCGGTACACCAGCACCAAGG AGGTGCTGGACGCCACCCTGATCCACCAGAGCATCACCGGCCTGT ACGAGACCCGGATCGACCTGAGCCAGCTGGGCGGCGACGGCGGC GGCAGCCCCAAGAAGAAGCGGAAGGTG

【表３５－１０１】

配列番号	説明	配列
57	表4の低A/Uコドンを使用したCas9ニッカーゼORFで、2つのC末端NLS配列あり(開始コドン及び終止コドンなし、融合タンパク質コード配列に含めるのに好適)	GACAAGAAGTACAGCATCGGCCTGGCCATCGGCACCAACAGC GTGGGCTGGGCCGTGATCACCGACGAGTACAAGGTGCCCAGC AAGAAGTTCAAGGTGCTGGGCAACACCGACCGGCACAGCATC AAGAAGAACCTGATCGGCGCCCTGCTGTTCGACAGCGGCGAG ACCGCCGAGGCCACCCGGCTGAAGCGGACCGCCCGGCGGCGG TACACCCGGCGGAAGAACCGGATCTGCTACCTGCAGGAGATC TTCAGCAACGAGATGGCCAAGGTGGACGACAGCTTCTTCCAC CGGCTGGAGGAGAGCTTCCTGGTGGAGGAGGACAAGAAGCA CGAGCGGCACCCCATCTTCGGCAACATCGTGGACGAGGTGGC CTACCACGAGAAGTACCCCACCATCTACCACCTGCGGAAGAA GCTGGTGGACAGCACCGACAAGGCCGACCTGCGGCTGATCTA CCTGGCCCTGGCCCACATGATCAAGTTCCGGGGCCACTTCCTG ATCGAGGGCGACCTGAACCCCGACAACAGCGACGTGGACAAG CTGTTCATCCAGCTGGTGCAGACCTACAACCAGCTGTTCGAGG AGAACCCCATCAACGCCAGCGGCGTGGACGCCAAGGCCATCC TGAGCGCCCGGCTGAGCAAGAGCCGGCGGCTGGAGAACCTGA TCGCCCAGCTGCCCGGCGAGAAGAAGAACGGCCTGTTCGGCA ACCTGATCGCCCTGAGCCTGGGCCTGACCCCCAACTTCAAGA GCAACTTCGACCTGGCCGAGGACGCCAAGCTGCAGCTGAGCA AGGACACCTACGACGACGACCTGGACAACCTGCTGGCCCAGA TCGGCGACCAGTACGCCGACCTGTTCCTGGCCGCCAAGAACC TGAGCGACGCCATCCTGCTGAGCGACATCCTGCGGGTGAACA CCGAGATCACCAAGGCCCCCCTGAGCGCCAGCATGATCAAGC GGTACGACGAGCACCACCAGGACCTGACCCTGCTGAAGGCCC TGGTGCGGCAGCAGCTGCCCGAGAAGTACAAGGAGATCTTCT TCGACCAGAGCAAGAACGGCTACGCCGGCTACATCGACGGCG GCGCCAGCCAGGAGGAGTTCTACAAGTTCATCAAGCCCATCC TGGAGAAGATGGACGGCACCGAGGAGCTGCTGGTGAAGCTGA ACCGGGAGGACCTGCTGCGGAAGCAGCGGACCTTCGACAACG GCAGCATCCCCCACCAGATCCACCTGGGCGAGCTGCACGCCA TCCTGCGGCGGCAGGAGGACTTCTACCCCTTCCTGAAGGACA ACCGGGAGAAGATCGAGAAGATCCTGACCTTCCGGATCCCCT ACTACGTGGGCCCCCTGGCCCGGGGCAACAGCCGGTTCGCCT GGATGACCCGGAAGAGCGAGGAGACCATCACCCCCTGGAACT TCGAGGAGGTGGTGGACAAGGGCGC

【表３５－１０２】

配列番号	説明	配列
		CAGCGCCCAGAGCTTCATCGAGCGGATGACCAACTTCGACAAG AACCTGCCCAACGAGAAGGTGCTGCCCAAGCACAGCCTGCTGT ACGAGTACTTCACCGTGTACAACGAGCTGACCAAGGTGAAGTA CGTGACCGAGGGCATGCGGAAGCCCGCCTTCCTGAGCGGCGAG CAGAAGAAGGCCATCGTGGACCTGCTGTTCAAGACCAACCGGA AGGTGACCGTGAAGCAGCTGAAGGAGGACTACTTCAAGAAGAT CGAGTGCTTCGACAGCGTGGAGATCAGCGGCGTGGAGGACCGG TTCAACGCCAGCCTGGGCACCTACCACGACCTGCTGAAGATCA TCAAGGACAAGGACTTCCTGGACAACGAGGAGAACGAGGACA TCCTGGAGGACATCGTGCTGACCCTGACCCTGTTCGAGGACCG GGAGATGATCGAGGAGCGGCTGAAGACCTACGCCCACCTGTTC GACGACAAGGTGATGAAGCAGCTGAAGCGGCGGCGGTACACC GGCTGGGGCCGGCTGAGCCGGAAGCTGATCAACGGCATCCGGG ACAAGCAGAGCGGCAAGACCATCCTGGACTTCCTGAAGAGCGA CGGCTTCGCCAACCGGAACTTCATGCAGCTGATCCACGACGAC AGCCTGACCTTCAAGGAGGACATCCAGAAGGCCCAGGTGAGCG GCCAGGGCGACAGCCTGCACGAGCACATCGCCAACCTGGCCGG CAGCCCCGCCATCAAGAAGGGCATCCTGCAGACCGTGAAGGTG GTGGACGAGCTGGTGAAGGTGATGGGCCGGCACAAGCCCGAG AACATCGTGATCGAGATGGCCCGGGAGAACCAGACCACCCAGA AGGGCCAGAAGAACAGCCGGGAGCGGATGAAGCGGATCGAGG AGGGCATCAAGGAGCTGGGCAGCCAGATCCTGAAGGAGCACC CCGTGGAGAACACCCAGCTGCAGAACGAGAAGCTGTACCTGTA CTACCTGCAGAACGGCCGGGACATGTACGTGGACCAGGAGCTG GACATCAACCGGCTGAGCGACTACGACGTGGACCACATCGTGC CCCAGAGCTTCCTGAAGGACGACAGCATCGACAACAAGGTGCT GACCCGGAGCGACAAGAACCGGGGCAAGAGCGACAACGTGCC CAGCGAGGAGGTGGTGAAGAAGATGAAGAACTACTGGCGGCA GCTGCTGAACGCCAAGCTGATCACCCAGCGGAAGTTCGACAAC CTGACCAAGGCCGAGCGGGGCGGCCTGAGCGAGCTGGACAAG GCCGGCTTCATCAAGCGGCAGCTGGTGGAGACCCGGCAGATCA CCAAGCACGTGGCCCAGATCCTGGACAGCCGGATGAACACCAA GTACGACGAGAACGACAAGCTGATCCGGGAGGTGAAGGTGATC ACCCTGAAGAGCAAGCTGGTGAGCGACTTCCGGAAGGACTTCC AGTTCTACAAGGTGCGGGAGATCAACAACTACCACCAC

【表３５－１０３】

配列番号	説明	配列
		GCCCACGACGCCTACCTGAACGCCGTGGTGGGCACCGCCCTGAT CAAGAAGTACCCCAAGCTGGAGAGCGAGTTCGTGTACGGCGACT ACAAGGTGTACGACGTGCGGAAGATGATCGCCAAGAGCGAGCA GGAGATCGGCAAGGCCACCGCCAAGTACTTCTTCTACAGCAACA TCATGAACTTCTTCAAGACCGAGATCACCCTGGCCAACGGCGAG ATCCGGAAGCGGCCCCTGATCGAGACCAACGGCGAGACCGGCG AGATCGTGTGGGACAAGGGCCGGGACTTCGCCACCGTGCGGAAG GTGCTGAGCATGCCCCAGGTGAACATCGTGAAGAAGACCGAGGT GCAGACCGGCGGCTTCAGCAAGGAGAGCATCCTGCCCAAGCGGA ACAGCGACAAGCTGATCGCCCGGAAGAAGGACTGGGACCCCAA GAAGTACGGCGGCTTCGACAGCCCCACCGTGGCCTACAGCGTGC TGGTGGTGGCCAAGGTGGAGAAGGGCAAGAGCAAGAAGCTGAA GAGCGTGAAGGAGCTGCTGGGCATCACCATCATGGAGCGGAGCA GCTTCGAGAAGAACCCCATCGACTTCCTGGAGGCCAAGGGCTAC AAGGAGGTGAAGAAGGACCTGATCATCAAGCTGCCCAAGTACA GCCTGTTCGAGCTGGAGAACGGCCGGAAGCGGATGCTGGCCAGC GCCGGCGAGCTGCAGAAGGGCAACGAGCTGGCCCTGCCCAGCA AGTACGTGAACTTCCTGTACCTGGCCAGCCACTACGAGAAGCTG AAGGGCAGCCCCGAGGACAACGAGCAGAAGCAGCTGTTCGTGG AGCAGCACAAGCACTACCTGGACGAGATCATCGAGCAGATCAGC GAGTTCAGCAAGCGGGTGATCCTGGCCGACGCCAACCTGGACAA GGTGCTGAGCGCCTACAACAAGCACCGGGACAAGCCCATCCGGG AGCAGGCCGAGAACATCATCCACCTGTTCACCCTGACCAACCTG GGCGCCCCCGCCGCCTTCAAGTACTTCGACACCACCATCGACCG GAAGCGGTACACCAGCACCAAGGAGGTGCTGGACGCCACCCTGA TCCACCAGAGCATCACCGGCCTGTACGAGACCCGGATCGACCTG AGCCAGCTGGGCGGCGACGGCAGCGGCAGCCCCAAGAAGAAGC GGAAGGTGGACGGCAGCCCCAAGAAGAAGCGGAAGGTGGACAG CGGC

【表３５－１０４】

配列番号	説明	配列
58	表4の低A/Uコドンを使用したCas9ニッカーゼORF(NLSなし、開始コドン及び終止コドンなし、融合タンパク質コード配列に含めるのに好適)	GACAAGAAGTACAGCATCGGCCTGGCCATCGGCACCAACAGCG TGGGCTGGGCCGTGATCACCGACGAGTACAAGGTGCCCAGCAA GAAGTTCAAGGTGCTGGGCAACACCGACCGGCACAGCATCAAG AAGAACCTGATCGGCGCCCTGCTGTTCGACAGCGGCGAGACCG CCGAGGCCACCCGGCTGAAGCGGACCGCCCGGCGGCGGTACAC CCGGCGGAAGAACCGGATCTGCTACCTGCAGGAGATCTTCAGC AACGAGATGGCCAAGGTGGACGACAGCTTCTTCCACCGGCTGG AGGAGAGCTTCCTGGTGGAGGAGGACAAGAAGCACGAGCGGC ACCCCATCTTCGGCAACATCGTGGACGAGGTGGCCTACCACGA GAAGTACCCCACCATCTACCACCTGCGGAAGAAGCTGGTGGAC AGCACCGACAAGGCCGACCTGCGGCTGATCTACCTGGCCCTGG CCCACATGATCAAGTTCCGGGGCCACTTCCTGATCGAGGGCGA CCTGAACCCCGACAACAGCGACGTGGACAAGCTGTTCATCCAG CTGGTGCAGACCTACAACCAGCTGTTCGAGGAGAACCCCATCA ACGCCAGCGGCGTGGACGCCAAGGCCATCCTGAGCGCCCGGCT GAGCAAGAGCCGGCGGCTGGAGAACCTGATCGCCCAGCTGCCC GGCGAGAAGAAGAACGGCCTGTTCGGCAACCTGATCGCCCTGA GCCTGGGCCTGACCCCCAACTTCAAGAGCAACTTCGACCTGGC CGAGGACGCCAAGCTGCAGCTGAGCAAGGACACCTACGACGA CGACCTGGACAACCTGCTGGCCCAGATCGGCGACCAGTACGCC GACCTGTTCCTGGCCGCCAAGAACCTGAGCGACGCCATCCTGC TGAGCGACATCCTGCGGGTGAACACCGAGATCACCAAGGCCCC CCTGAGCGCCAGCATGATCAAGCGGTACGACGAGCACCACCAG GACCTGACCCTGCTGAAGGCCCTGGTGCGGCAGCAGCTGCCCG AGAAGTACAAGGAGATCTTCTTCGACCAGAGCAAGAACGGCTA CGCCGGCTACATCGACGGCGGCGCCAGCCAGGAGGAGTTCTAC AAGTTCATCAAGCCCATCCTGGAGAAGATGGACGGCACCGAGG AGCTGCTGGTGAAGCTGAACCGGGAGGACCTGCTGCGGAAGCA GCGGACCTTCGACAACGGCAGCATCCCCCACCAGATCCACCTG GGCGAGCTGCACGCCATCCTGCGGCGGCAGGAGGACTTCTACC CCTTCCTGAAGGACAACCGGGAGAAGATCGAGAAGATCCTGAC CTTCCGGATCCCCTACTACGTGGGCCCCCTGGCCCGGGGCAAC AGCCGGTTCGCCTGGATGACCCGGAAGAGCGAGGAGACCATCA CCCCCTGGAACTTCGAGGAGGTGGTGGACAAGGGCGCCAGCGC CCAGAGCTTCATCGAGCGGATGACCAACTTCGACAAG

【表３５－１０５】

配列番号	説明	配列
		AACCTGCCCAACGAGAAGGTGCTGCCCAAGCACAGCCTGCTGTAC GAGTACTTCACCGTGTACAACGAGCTGACCAAGGTGAAGTACGTG ACCGAGGGCATGCGGAAGCCCGCCTTCCTGAGCGGCGAGCAGAA GAAGGCCATCGTGGACCTGCTGTTCAAGACCAACCGGAAGGTGAC CGTGAAGCAGCTGAAGGAGGACTACTTCAAGAAGATCGAGTGCTT CGACAGCGTGGAGATCAGCGGCGTGGAGGACCGGTTCAACGCCA GCCTGGGCACCTACCACGACCTGCTGAAGATCATCAAGGACAAGG ACTTCCTGGACAACGAGGAGAACGAGGACATCCTGGAGGACATCG TGCTGACCCTGACCCTGTTCGAGGACCGGGAGATGATCGAGGAGC GGCTGAAGACCTACGCCCACCTGTTCGACGACAAGGTGATGAAGC AGCTGAAGCGGCGGCGGTACACCGGCTGGGGCCGGCTGAGCCGG AAGCTGATCAACGGCATCCGGGACAAGCAGAGCGGCAAGACCAT CCTGGACTTCCTGAAGAGCGACGGCTTCGCCAACCGGAACTTCAT GCAGCTGATCCACGACGACAGCCTGACCTTCAAGGAGGACATCCA GAAGGCCCAGGTGAGCGGCCAGGGCGACAGCCTGCACGAGCACA TCGCCAACCTGGCCGGCAGCCCCGCCATCAAGAAGGGCATCCTGC AGACCGTGAAGGTGGTGGACGAGCTGGTGAAGGTGATGGGCCGG CACAAGCCCGAGAACATCGTGATCGAGATGGCCCGGGAGAACCA GACCACCCAGAAGGGCCAGAAGAACAGCCGGGAGCGGATGAAGC GGATCGAGGAGGGCATCAAGGAGCTGGGCAGCCAGATCCTGAAG GAGCACCCCGTGGAGAACACCCAGCTGCAGAACGAGAAGCTGTA CCTGTACTACCTGCAGAACGGCCGGGACATGTACGTGGACCAGGA GCTGGACATCAACCGGCTGAGCGACTACGACGTGGACCACATCGT GCCCCAGAGCTTCCTGAAGGACGACAGCATCGACAACAAGGTGCT GACCCGGAGCGACAAGAACCGGGGCAAGAGCGACAACGTGCCCA GCGAGGAGGTGGTGAAGAAGATGAAGAACTACTGGCGGCAGCTG CTGAACGCCAAGCTGATCACCCAGCGGAAGTTCGACAACCTGACC AAGGCCGAGCGGGGCGGCCTGAGCGAGCTGGACAAGGCCGGCTT CATCAAGCGGCAGCTGGTGGAGACCCGGCAGATCACCAAGCACGT GGCCCAGATCCTGGACAGCCGGATGAACACCAAGTACGACGAGA ACGACAAGCTGATCCGGGAGGTGAAGGTGATCACCCTGAAGAGC AAGCTGGTGAGCGACTTCCGGAAGGACTTCCAGTTCTACAAGGTG CGGGAGATCAACAACTACCACCACGCCCACGACGCCTACCTGAAC GCCGTGGTGGGCACCGCCCTGATCAAGAAGTACCCCAAGCTGGAG AGCGAGTTCGTGTACGGCGA

【表３５－１０６】

配列番号	説明	配列
		CTACAAGGTGTACGACGTGCGGAAGATGATCGCCAAGAGCG AGCAGGAGATCGGCAAGGCCACCGCCAAGTACTTCTTCTAC AGCAACATCATGAACTTCTTCAAGACCGAGATCACCCTGGCC AACGGCGAGATCCGGAAGCGGCCCCTGATCGAGACCAACGG CGAGACCGGCGAGATCGTGTGGGACAAGGGCCGGGACTTCG CCACCGTGCGGAAGGTGCTGAGCATGCCCCAGGTGAACATC GTGAAGAAGACCGAGGTGCAGACCGGCGGCTTCAGCAAGGA GAGCATCCTGCCCAAGCGGAACAGCGACAAGCTGATCGCCC GGAAGAAGGACTGGGACCCCAAGAAGTACGGCGGCTTCGAC AGCCCCACCGTGGCCTACAGCGTGCTGGTGGTGGCCAAGGT GGAGAAGGGCAAGAGCAAGAAGCTGAAGAGCGTGAAGGAG CTGCTGGGCATCACCATCATGGAGCGGAGCAGCTTCGAGAA GAACCCCATCGACTTCCTGGAGGCCAAGGGCTACAAGGAGG TGAAGAAGGACCTGATCATCAAGCTGCCCAAGTACAGCCTG TTCGAGCTGGAGAACGGCCGGAAGCGGATGCTGGCCAGCGC CGGCGAGCTGCAGAAGGGCAACGAGCTGGCCCTGCCCAGCA AGTACGTGAACTTCCTGTACCTGGCCAGCCACTACGAGAAGC TGAAGGGCAGCCCCGAGGACAACGAGCAGAAGCAGCTGTTC GTGGAGCAGCACAAGCACTACCTGGACGAGATCATCGAGCA GATCAGCGAGTTCAGCAAGCGGGTGATCCTGGCCGACGCCA ACCTGGACAAGGTGCTGAGCGCCTACAACAAGCACCGGGAC AAGCCCATCCGGGAGCAGGCCGAGAACATCATCCACCTGTT CACCCTGACCAACCTGGGCGCCCCCGCCGCCTTCAAGTACTT CGACACCACCATCGACCGGAAGCGGTACACCAGCACCAAGG AGGTGCTGGACGCCACCCTGATCCACCAGAGCATCACCGGC CTGTACGAGACCCGGATCGACCTGAGCCAGCTGGGCGGCGA C
59	例示的な NLS1	LAAKRSRTT
60	例示的な NLS2	QAAKRSRTT
61	例示的な NLS3	PAPAKRERTT
62	例示的な NLS4	QAAKRPRTT
63	例示的な NLS5	RAAKRPRTT
64	例示的な NLS6	AAAKRSWSMAA
65	例示的な NLS7	AAAKRVWSMAF
66	例示的な NLS8	AAAKRSWSMAF
67	例示的な NLS9	AAAKRKYFAA

【表３５－１０７】

配列番号	説明	配列
68	例示的なNLS10	RAAKRKAFAA
69	例示的なNLS11	RAAKRKYFAV
70	代替的なSV40 NLS	PKKKRRV
71	ヌクレオプラスミンNLS	KRPAATKKAGQAKKKK
72	例示的なリンカーのアミノ酸配列	GGS
73	例示的なリンカーのアミノ酸配列	GGGGS
74	例示的なリンカーのアミノ酸配列	EAAAK
75	例示的なリンカーのアミノ酸配列	SEGSA
76	例示的なリンカーのアミノ酸配列	SEGSAGTST
77	例示的なリンカーのアミノ酸配列	GGGGSGGGGS
78	例示的なリンカーのアミノ酸配列	GGGGSEAAAK
79	例示的なリンカーのアミノ酸配列	EAAAKGGGGS
80	例示的なリンカーのアミノ酸配列	EAAAKEAAAK

【表３５－１０８】

配列番号	説明	配列
81	例示的なリンカーのアミノ酸配列	SEGSAGTSTESEGSA
82	例示的なリンカーのアミノ酸配列	GGGGSGGGGSGGGGS
83	例示的なリンカーのアミノ酸配列	GGGGSGGGGSEAAAK
84	例示的なリンカーのアミノ酸配列	GGGGSEAAAKGGGGS
85	例示的なリンカーのアミノ酸配列	EAAAKGGGGSEAAAK
86	例示的なリンカーのアミノ酸配列	EAAAKEAAAKGGGGS
87	例示的なリンカーのアミノ酸配列	SEGSAGTSTESEGSAGTSTE
88	例示的なリンカーのアミノ酸配列	GGGGSGGGGSGGGGSEAAAK
89	例示的なリンカーのアミノ酸配列	GGGGSGGGGSEAAAKGGGGS
90	例示的なリンカーのアミノ酸配列	GGGGSEAAAKGGGGSEAAAK
91	例示的なリンカーのアミノ酸配列	GGGGSEAAAKEAAAKGGGGS
92	例示的なリンカーのアミノ酸配列	GGGGSEAAAKEAAAKEAAAK

【表３５－１０９】

配列番号	説明	配列
93	例示的なリンカーのアミノ酸配列	EAAAKGGGGSGGGGSGGGGS
94	例示的なリンカーのアミノ酸配列	EAAAKGGGGSGGGGSEAAAK
95	例示的なリンカーのアミノ酸配列	EAAAKGGGGSEAAAKGGGGS
96	例示的なリンカーのアミノ酸配列	EAAAKGGGGSEAAAKEAAAK
97	例示的なリンカーのアミノ酸配列	EAAAKEAAAKGGGGSGGGGS
98	例示的なリンカーのアミノ酸配列	EAAAKEAAAKGGGGSEAAAK
99	例示的なリンカーのアミノ酸配列	EAAAKEAAAKEAAAKGGGGS
100	例示的なリンカーのアミノ酸配列	SEGSAGTSTESEGSAGTSTESEGSA
101	例示的なリンカーのアミノ酸配列	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS
102	例示的なリンカーのアミノ酸配列	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEAAAK
103	例示的なリンカーのアミノ酸配列	GGGGSGGGGSGGGGSEAAAKGGGGS
104	例示的なリンカーのアミノ酸配列	GGGGSGGGGSGGGGSEAAAKEAAAK

【表３５－１１０】

配列番号	説明	配列
105	例示的なリンカーのアミノ酸配列	GGGGSGGGGSEAAAKGGGGSGGGGS
106	例示的なリンカーのアミノ酸配列	GGGGSGGGGSEAAAKGGGGSEAAAK
107	例示的なリンカーのアミノ酸配列	GGGGSGGGGSEAAAKEAAAKGGGGS
108	例示的なリンカーのアミノ酸配列	GGGGSGGGGSEAAAKEAAAKEAAAK
109	例示的なリンカーのアミノ酸配列	GGGGSEAAAKGGGGSGGGGSGGGGS
110	例示的なリンカーのアミノ酸配列	GGGGSEAAAKGGGGSGGGGSEAAAK
111	例示的なリンカーのアミノ酸配列	GGGGSEAAAKGGGGSEAAAKGGGGS
112	例示的なリンカーのアミノ酸配列	GGGGSEAAAKGGGGSEAAAKEAAAK
113	例示的なリンカーのアミノ酸配列	GGGGSEAAAKEAAAKGGGGSGGGGS
114	例示的なリンカーのアミノ酸配列	GGGGSEAAAKEAAAKEAAAKGGGGS
115	例示的なリンカーのアミノ酸配列	GGGGSEAAAKEAAAKEAAAKEAAAK
116	例示的なリンカーのアミノ酸配列	EAAAKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS

【表３５－１１１】

配列番号	説明	配列
117	例示的なリンカーのアミノ酸配列	EAAAKGGGGSGGGGSGGGGSEAAAK
118	例示的なリンカーのアミノ酸配列	EAAAKGGGGSGGGGSEAAAKGGGGS
119	例示的なリンカーのアミノ酸配列	EAAAKGGGGSGGGGSEAAAKEAAAK
120	例示的なリンカーのアミノ酸配列	EAAAKGGGGSEAAAKGGGGSGGGGS
121	例示的なリンカーのアミノ酸配列	EAAAKGGGGSEAAAKGGGGSEAAAK
122	例示的なリンカーのアミノ酸配列	EAAAKGGGGSEAAAKEAAAKGGGGS
123	例示的なリンカーのアミノ酸配列	EAAAKGGGGSEAAAKEAAAKEAAAK
124	例示的なリンカーのアミノ酸配列	EAAAKEAAAKGGGGSEAAAKGGGGS
125	例示的なリンカーのアミノ酸配列	EAAAKEAAAKGGGGSEAAAKEAAAK
126	例示的なリンカーのアミノ酸配列	EAAAKEAAAKEAAAKGGGGSEAAAK
127	例示的なリンカーのアミノ酸配列	EAAAKEAAAKEAAAKEAAAKGGGGS
128	例示的なリンカーのアミノ酸配列	EAAAKEAAAKEAAAKEAAAKEAAAK

【表３５－１１２】

配列番号	説明	配列
129	例示的なリンカーのアミノ酸配列	GTKDSTKDIPETPSKD
130	例示的なリンカーのアミノ酸配列	GRDVRQPEVKEEKPES
131	例示的なリンカーのアミノ酸配列	EGKSSGSGSESKSTAG
132	例示的なリンカーのアミノ酸配列	TPGSPAGSPTSTEEGT
133	例示的なリンカーのアミノ酸配列	GSEPATSGSETPGTST
134	APOBEC3A-Nme2D16A をコードする例示的な mRNA	GGGAAGCUCAGAAUAAACGCUCAACUUUGGCCGGAUCUGC CACCAUGGAGGCCUCCCCCGCCUCCGGCCCCCGGCACCUGA UGGACCCCCACAUCUUCACCUCCAACUUCAACAACGGCAUC GGCCGGCACAAGACCUACCUGUGCUACGAGGUGGAGCGGC UGGACAACGGCACCUCCGUGAAGAUGGACCAGCACCGGGG CUUCCUGCACAACCAGGCCAAGAACCUGCUGUGCGGCUUCU ACGGCCGGCACGCCGAGCUGCGGUUCCUGGACCUGGUGCCC UCCCUGCAGCUGGACCCCGCCCAGAUCUACCGGGUGACCUG GUUCAUCUCCUGGUCCCCCUGCUUCUCCUGGGGCUGCGCCG GCGAGGUGCGGGCCUUCCUGCAGGAGAACACCCACGUGCG GCUGCGGAUCUUCGCCGCCCGGAUCUACGACUACGACCCCC UGUACAAGGAGGCCCUGCAGAUGCUGCGGGACGCCGGCGC CCAGGUGUCCAUCAUGACCUACGACGAGUUCAAGCACUGC UGGGACACCUUCGUGGACCACCAGGGCUGCCCCUUCCAGCC CUGGGACGGCCUGGACGAGCACUCCCAGGCCCUGUCCGGCC GGCUGCGGGCCAUCCUGCAGAACCAGGGCAACUCCGGCUCC GAGACCCCCGGCACCUCCGAGUCCGCCACCCCCGAGUCCGC AGCGUUCAAACCAAAUCCCAUCAACUACAUCCUGGGCCUG GCCAUCGGCAUCGCCUCCGUGGGCU

【表３５－１１３】

配列番号	説明	配列
		GGGCCAUGGUGGAGAUCGACGAGGAGGAGAACCCCAUCCGGCUG AUCGACCUGGGCGUGCGGGUGUUCGAGCGGGCCGAGGUGCCCAAG ACCGGCGACUCCCUGGCCAUGGCCCGGCGGCUGGCCCGGUCCGUG CGGCGGCUGACCCGGCGGCGGGCCCACCGGCUGCUGCGGGCCCGG CGGCUGCUGAAGCGGGAGGGCGUGCUGCAGGCCGCCGACUUCGAC GAGAACGGCCUGAUCAAGUCCCUGCCCAACACCCCCUGGCAGCUG CGGGCCGCCGCCCUGGACCGGAAGCUGACCCCCCUGGAGUGGUCC GCCGUGCUGCUGCACCUGAUCAAGCACCGGGGCUACCUGUCCCAG CGGAAGAACGAGGGCGAGACCGCCGACAAGGAGCUGGGCGCCCUG CUGAAGGGCGUGGCCAACAACGCCCACGCCCUGCAGACCGGCGAC UUCCGGACCCCCGCCGAGCUGGCCCUGAACAAGUUCGAGAAGGAG UCCGGCCACAUCCGGAACCAGCGGGGCGACUACUCCCACACCUUC UCCCGGAAGGACCUGCAGGCCGAGCUGAUCCUGCUGUUCGAGAAG CAGAAGGAGUUCGGCAACCCCCACGUGUCCGGCGGCCUGAAGGAG GGCAUCGAGACCCUGCUGAUGACCCAGCGGCCCGCCCUGUCCGGC GACGCCGUGCAGAAGAUGCUGGGCCACUGCACCUUCGAGCCCGCC GAGCCCAAGGCCGCCAAGAACACCUACACCGCCGAGCGGUUCAUC UGGCUGACCAAGCUGAACAACCUGCGGAUCCUGGAGCAGGGCUCC GAGCGGCCCCUGACCGACACCGAGCGGGCCACCCUGAUGGACGAG CCCUACCGGAAGUCCAAGCUGACCUACGCCCAGGCCCGGAAGCUG CUGGGCCUGGAGGACACCGCCUUCUUCAAGGGCCUGCGGUACGGC AAGGACAACGCCGAGGCCUCCACCCUGAUGGAGAUGAAGGCCUAC CACGCCAUCUCCCGGGCCCUGGAGAAGGAGGGCCUGAAGGACAAG AAGUCCCCCCUGAACCUGUCCUCCGAGCUGCAGGACGAGAUCGGC ACCGCCUUCUCCCUGUUCAAGACCGACGAGGACAUCACCGGCCGG CUGAAGGACCGGGUGCAGCCCGAGAUCCUGGAGGCCCUGCUGAAG CACAUCUCCUUCGACAAGUUCGUGCAGAUCUCCCUGAAGGCCCUG CGGCGGAUCGUGCCCCUGAUGGAGCAGGGCAAGCGGUACGACGAG GCCUGCGCCGAGAUCUACGGCGACCACUACGGCAAGAAGAACACC GAGGAGAAGAUCUACCUGCCCCCCAUCCCCGCCGACGAGAUCCGG AACCCCGUGGUGCUGCGGGCCCUGUCCCAGGCCCGGAAGGUGAUC AACGGCGUGGUGCGGCGGUACGGCUCCCCCGCCCGGAUCCACAUC GAGACCGCCCGGGAGGUGGGCAAGUCCUUCAAGGACCGGAAGGA GAUCGAGAAGCGGCAGGAGGAGAACCGG

【表３５－１１４】

配列番号	説明	配列
		AAGGACCGGGAGAAGGCCGCCGCCAAGUUCCGGGAGUACUUCCCC AACUUCGUGGGCGAGCCCAAGUCCAAGGACAUCCUGAAGCUGCGG CUGUACGAGCAGCAGCACGGCAAGUGCCUGUACUCCGGCAAGGAG AUCAACCUGGUGCGGCUGAACGAGAAGGGCUACGUGGAGAUCGA CCACGCCCUGCCCUUCUCCCGGACCUGGGACGACUCCUUCAACAA CAAGGUGCUGGUGCUGGGCUCCGAGAACCAGAACAAGGGCAACCA GACCCCCUACGAGUACUUCAACGGCAAGGACAACUCCCGGGAGUG GCAGGAGUUCAAGGCCCGGGUGGAGACCUCCCGGUUCCCCCGGUC CAAGAAGCAGCGGAUCCUGCUGCAGAAGUUCGACGAGGACGGCU UCAAGGAGUGCAACCUGAACGACACCCGGUACGUGAACCGCUUCC UGUGCCAGUUCGUGGCCGACCACAUCCUGCUGACCGGCAAGGGCA AGCGGCGGGUGUUCGCCUCCAACGGCCAGAUCACCAACCUGCUGC GGGGCUUCUGGGGCCUGCGGAAGGUGCGGGCCGAGAACGACCGGC ACCACGCCCUGGACGCCGUGGUGGUGGCCUGCUCCACCGUGGCCA UGCAGCAGAAGAUCACCCGGUUCGUGCGGUACAAGGAGAUGAAC GCCUUCGACGGCAAGACCAUCGACAAGGAGACCGGCAAGGUGCUG CACCAGAAGACCCACUUCCCCCAGCCCUGGGAGUUCUUCGCCCAG GAGGUGAUGAUCCGGGUGUUCGGCAAGCCCGACGGCAAGCCCGAG UUCGAGGAGGCCGACACCCCCGAGAAGCUGCGGACCCUGCUGGCC GAGAAGCUGUCCUCCCCGGCCCGAGGCCGUGCACGAGUACGUGACC CCCCUGUUCGUGUCCCGGGCCCCCAACCGGAAGAUGUCCGGCGCC CACAAGGACACCCUGCGGUCCGCCAAGCGGUUCGUGAAGCACAAC GAGAAGAUCUCCGUGAAGCGGGUGUGGCUGACCGAGAUCAAGCU GGCCGACCUGGAGAACAUGGUGAACUACAAGAACGGCCGGGAGA UCGAGCUGUACGAGGCCCUGAAGGCCCGGCUGGAGGCCUACGGCG GCAACGCCAAGCAGGCCUUCGACCCCAAGGACAACCCCUUCUACA AGAAGGGCGGCCAGCUGGUGAAGGCCGUGCGGGUGGAGAAGACC CAGGAGUCCGGCGUGCUGCUGAACAAGAAGAACGCCUACACCAUC GCCGACAACGGCGACAUGGUGCGGGUGGACGUGUUCUGCAAGGU GGACAAGAAGGGCAAGAACCAGUACUUCAUCGUGCCCAUCUACGC CUGGCAGGUGGCCGAGAACAUCCUGCCCGACAUCGACUGCAAGGG CUACCGGAUCGACGACACCCUACACCUUCUGCUUCUCCCUGCACAA GUACGACCUGAUCGCCUUCCAGAAGGACGAGAAGUCCAAGGUGG AGUUCGCCUACUACAUCAACUGCGACUCCUCCAACGGCCGGUUCU ACCUGGCCUGGCACGACAAGGGCUCCA

【表３５－１１５】

配列番号	説明	配列
		AGGAGCAGCAGUUCCGGAUCUCCACCCAGAACCUGGUGCUGAU CCAGAAGUACCAGGUGAACGAGCUGGGCAAGGAGAUCCGGCCC UGCCGGCUGAAGAAGCGGCCCCCCGUGCGGUCCGGAAAGCGGA CCGCCGACGGCUCCGAGUUCGAGUCCCCCAAGAAGAAGCGGAA GGUGGAGUAGUGACUAGCACCAGCCUCAAGAACACCCGAAUGG AGUCUCUAAGCUACAUAAUACCAACUUACACUUUACAAAAUGU UGUCCCCCAAAAUGUAGCCAUUCGUAUCUGCUCCUAAUAAAAA GAAAGUUUCUUCACAUUCU
135	APOBEC3A-Nme2D16Aの例示的なオープンリーディングフレーム	AUGGAGGCCUCCCCCGCCUCCGGCCCCCGGCACCUGAUGGACCC CCACAUCUUCACCUCCAACUUCAACAACGGCAUCGGCCGGCAC AAGACCUACCUGUGCUACGAGGUGGAGCGGCUGGACAACGGCA CCUCCGUGAAGAUGGACCAGCACCGGGGCUUCCUGCACAACCA GGCCAAGAACCUGCUGUGCGGCUUCUACGGCCGGCACGCCGAG CUGCGGUUCCUGGACCUGGUGCCCUCCCUGCAGCUGGACCCCG CCCAGAUCUACCGGGUGACCUGGUUCAUCUCCUGGUCCCCCUG CUUCUCCUGGGGCUGCGCCGGCGAGGUGCGGGCCUUCCUGCAG GAGAACACCCACGUGCGGCUGCGGAUCUUCGCCGCCCGGAUCU ACGACUACGACCCCCUGUACAAGGAGGCCCUGCAGAUGCUGCG GGACGCCGGCGCCCAGGUGUCCAUCAUGACCUACGACGAGUUC AAGCACUGCUGGGACACCUUCGUGGACCACCAGGGCUGCCCCU UCCAGCCCUGGGACGGCCUGGACGAGCACUCCCAGGCCCUGUC CGGCCGGCUGCGGGCCAUCCUGCAGAACCAGGGCAACUCCGGC UCCGAGACCCCCGGCACCUCCGAGUCCGCCACCCCCGAGUCCGC AGCGUUCAAACCAAAUCCCAUCAACUACAUCCUGGGCCUGGCC AUCGGCAUCGCCUCCGUGGGCUGGGCCAUGGUGGAGAUCGACG AGGAGGAGAACCCCAUCCGGCUGAUCGACCUGGGCGUGCGGGU GUUCGAGCGGGCCGAGGUGCCCAAGACCGGCGACUCCCUGGCC AUGGCCCGGCGGCUGGCCCGGUCCGUGCGGCGGCUGACCCGGC GGCGGGCCCACCGGCUGCUGCGGGCCCGGCGGCUGCUGAAGCG GGAGGGCGUGCUGCAGGCCGCCGACUUCGACGAGAACGGCCUG AUCAAGUCCCUGCCCAACACCCCCUGGCAGCUGCGGGCCGCCG CCCUGGACCGGAAGCUGACCCCCCUGGAGUGGUCCGCCGUGCU GCUGCACCUGAUCAAG

【表３５－１１６】

配列番号	説明	配列
		CACCGGGGCUACCUGUCCCAGCGGAAGAACGAGGGCGAGACCG CCGACAAGGAGCUGGGCGCCCUGCUGAAGGGCGUGGCCAACAA CGCCCACGCCCUGCAGACCGGCGACUUCCGGACCCCCGCCGAGC UGGCCCUGAACAAGUUCGAGAAGGAGUCCGGCCACAUCCGGAA CCAGCGGGGCGACUACUCCCACACCUUCUCCCGGAAGGACCUG CAGGCCGAGCUGAUCCUGCUGUUCGAGAAGCAGAAGGAGUUCG GCAACCCCCACGUGUCCGGCGGCCUGAAGGAGGGCAUCGAGAC CCUGCUGAUGACCCAGCGGCCCGCCCUGUCCGGCGACGCCGUG CAGAAGAUGCUGGGCCACUGCACCUUCGAGCCCGCCGAGCCCA AGGCCGCCAAGAACACCUACACCGCCGAGCGGUUCAUCUGGCU GACCAAGCUGAACAACCUGCGGAUCCUGGAGCAGGGCUCCGAG CGGCCCCUGACCGACACCGAGCGGGCCACCCUGAUGGACGAGC CCUACCGGAAGUCCAAGCUGACCUACGCCCAGGCCCGGAAGCU GCUGGGCCUGGAGGACACCGCCUUCUUCAAGGGCCUGCGGUAC GGCAAGGACAACGCCGAGGCCUCCACCCUGAUGGAGAUGAAGG CCUACCACGCCAUCUCCCGGGCCCUGGAGAAGGAGGGCCUGAA GGACAAGAAGUCCCCCCUGAACCUGUCCUCCGAGCUGCAGGAC GAGAUCGGCACCGCCUUCUCCCUGUUCAAGACCGACGAGGACA UCACCGGCCGGCUGAAGGACCGGGUGCAGCCCGAGAUCCUGGA GGCCCUGCUGAAGCACAUCUCCUUCGACAAGUUCGUGCAGAUC UCCCUGAAGGCCCUGCGGCGGAUCGUGCCCCUGAUGGAGCAGG GCAAGCGGUACGACGAGGCCUGCGCCGAGAUCUACGGCGACCA CUACGGCAAGAAGAACACCGAGGAGAAGAUCUACCUGCCCCCC AUCCCCGCCGACGAGAUCCGGAACCCCGUGGUGCUGCGGGCCC UGUCCCAGGCCCGGAAGGUGAUCAACGGCGUGGUGCGGCGGUA CGGCUCCCCCGCCCGGAUCCACAUCGAGACCGCCCGGGAGGUG GGCAAGUCCUUCAAGGACCGGAAGGAGAUCGAGAAGCGGCAGG AGGAGAACCGGAAGGACCGGGAGAAGGCCGCCGCCAAGUUCCG GGAGUACUUCCCCAACUUCGUGGGCGAGCCCAAGUCCAAGGAC AUCCUGAAGCUGCGGCUGUACGAGCAGCAGCACGGCAAGUGCC UGUACUCCGGCAAGGAGAUCAACCUGGUGCGGCUGAACGAGAA GGGCUACGUGGAGAUCGACCACGCCCUGCCCUUCUCCCGGACC UGGGACGACUCCUUCAACAACAAGGUGCUGGUGCUGGGCUCCG AGAACCAGAACAAGGGCAACCAGACCCCCUACGAGUACUUCAA CGGCAAGGACAACUCCCGGGAGUGGCAGGAGUUCAAGGCCCGG GUGG

【表３５－１１７】

配列番号	説明	配列
		AGACCUCCCGGUUCCCCCGGUCCAAGAAGCAGCGGAUCCUGCUG CAGAAGUUCGACGAGGACGGCUUCAAGGAGUGCAACCUGAACGA CACCCGGUACGUGAACCGCUUCCUGUGCCAGUUCGUGGCCGACC ACAUCCUGCUGACCGGCAAGGGCAAGCGGCGGGUGUUCGCCUCC AACGGCCAGAUCACCAACCUGCUGCGGGGCUUCUGGGGCCUGCG GAAGGUGCGGGCCGAGAACGACCGGCACCACGCCCUGGACGCCG UGGUGGUGGCCUGCUCCACCGUGGCCAUGCAGCAGAAGAUCACC CGGUUCGUGCGGUACAAGGAGAUGAACGCCUUCGACGGCAAGAC CAUCGACAAGGAGACCGGCAAGGUGCUGCACCAGAAGACCCACU UCCCCCAGCCCUGGGAGUUCUUCGCCCAGGAGGUGAUGAUCCGG GUGUUCGGCAAGCCCGACGGCAAGCCCGAGUUCGAGGAGGCCGA CACCCCCGAGAAGCUGCGGACCCUGCUGGCCGAGAAGCUGUCCU CCCGGCCCGAGGCCGUGCACGAGUACGUGACCCCCCUGUUCGUG UCCCGGGCCCCCAACCGGAAGAUGUCCGGCGCCCACAAGGACAC CCUGCGGUCCGCCAAGCGGUUCGUGAAGCACAACGAGAAGAUCU CCGUGAAGCGGGUGUGGCUGACCGAGAUCAAGCUGGCCGACCUG GAGAACAUGGUGAACUACAAGAACGGCCGGGAGAUCGAGCUGU ACGAGGCCCUGAAGGCCCGGCUGGAGGCCUACGGCGGCAACGCC AAGCAGGCCUUCGACCCCAAGGACAACCCCUUCUACAAGAAGGG CGGCCAGCUGGUGAAGGCCGUGCGGGUGGAGAAGACCCAGGAGU CCGGCGUGCUGCUGAACAAGAAGAACGCCUACACCAUCGCCGAC AACGGCGACAUGGUGCGGGUGGACGUGUUCUGCAAGGUGGACA AGAAGGGCAAGAACCAGUACUUCAUCGUGCCCAUCUACGCCUGG CAGGUGGCCGAGAACAUCCUGCCCGACAUCGACUGCAAGGGCUA CCGGAUCGACGACUCCUACACCUUCUGCUUCUCCCUGCACAAGU ACGACCUGAUCGCCUUCCAGAAGGACGAGAAGUCCAAGGUGGAG UUCGCCUACUACAUCAACUGCGACUCCUCCAACGGCCGGUUCUA CCUGGCCUGGCACGACAAGGGCUCCAAGGAGCAGCAGUUCCGGA UCUCCACCCAGAACCUGGUGCUGAUCCAGAAGUACCAGGUGAAC GAGCUGGGCAAGGAGAUCCGGCCCUGCCGGCUGAAGAAGCGGCC CCCCGUGCGGUCCGGAAAGCGGACCGCCGACGGCUCCGAGUUCG AGUCCCCCAAGAAGAAGCGGAAGGUGGAGUAG

10 20 30 40 50

【表３５－１１８】

配列番号	説明	配列
136	APOBEC3A-Nme2D16Aの例示的なアミノ酸配列	MEASPASGPRHLMDPHIFTSNFNNGIGRHKTYLCYEVERLDNGT SVKMDQHRGFLHNQAKNLLCGFYGRHAELRFLDLVPSLQLDPA QIYRVTWFISWSPCFSWGCAGEVRAFLQENTHVRLRIFAARIYDY DPLYKEALQMLRDAGAQVSIMTYDEFKHCWDTFVDHQGCPFQP WDGLDEHSQALSGRLRAILQNQGNSGSETPGTSESATPESAAFKP NPINYILGLAIGIASVGWAMVEIDEEENPIRLIDLGVRVFERAEVP KTGDSLAMARRLARSVRRLTRRRAHRLLRARRLLKREGVLQAA DFDENGLIKSLPNTPWQLRAAALDRKLTPLEWSAVLLHLIKHRG YLSQRKNEGETADKELGALLKGVANNAHALQTGDFRTPAELAL NKFEKESGHIRNQRGDYSHTFSRKDLQAELILLFEKQKEFGNPHV SGGLKEGIETLLMTQRPALSGDAVQKMLGHCTFEPAEPKAAKNT YTAERFIWLTKLNNLRILEQGSERPLTDTERATLMDEPYRKSKLT YAQARKLLGLEDTAFFKGLRYGKDNAEASTLMEMKAYHAISRA LEKEGLKDKKSPLNLSSELQDEIGTAFSLFKTDEDITGRLKDRVQ PEILEALLKHISFDKFVQISLKALRRIVPLMEQGKRYDEACAEIYG DHYGKKNTEEKIYLPPIPADEIRNPVVLRALSQARKVINGVVRRY GSPARIHIETAREVGKSFKDRKEIEKRQEENRKDREKAAAKFREY FPNFVGEPKSKDILKLRLYEQQHGKCLYSGKEINLVRLNEKGYV EIDHALPFSRTWDDSFNNKVLVLGSENQNKGNQTPYEYFNGKD NSREWQEFKARVETSRFPRSKKQRILLQKFDEDGFKECNLNDTR YVNRFLCQFVADHILLTGKGKRRVFASNGQITNLLRGFWGLRKV RAENDRHHALDAVVVACSTVAMQQKITRFVRYKEMNAFDGKTI DKETGKVLHQKTHFPQPWEFFAQEVMIRVFGKPDGKPEFEEADT PEKLRTLLAEKLSSRPEAVHEYVTPLFVSRAPNRKMSGAHKDTL RSAKRFVKHNEKISVKRVWLTEIKLADLENMVNYKNGREIELYE ALKARLEAYGGNAKQAFDPKDNPFYKKGGQLVKAVRVEKTQE SGVLLNKKNAYTIADNGDMVRVDVFCKVDKKGKNQYFIVPIYA WQVAENILPDIDCKGYRIDDSYTFCFSLHKYDLIAFQKDEKSKVE FAYYINCDSSNGRFYLAWHDKGSKEQQFRISTQNLVLIQKYQVN ELGKEIRPCRLKKRPPVRSGKRTADGSEFESPKKKRKVE*

【表３５－１１９】

配列番号	説明	配列
137	APOBEC3A-Nme2D16Aをコードする例示的なmRNA	GGGAAGCUCAGAAUAAACGCUCAACUUUGGCCGGAUCUGCCA CCAUGGACGGCUCCGGCGGCGGCUCCCCCAAGAAGAAGCGGA AGGUGGAGGACAAGCGGCCCGCCGCCACCAAGAAGGCCGGCC AGGCCAAGAAGAAGAAGGGCGGCUCCGGCGGCGGCGAGGCCU CCCCCGCCUCCGGCCCCCGGCACCUGAUGGACCCCCACAUCUU CACCUCCAACUUCAACAACGGCAUCGGCCGGCACAAGACCUA CCUGUGCUACGAGGUGGAGCGGCUGGACAACGGCACCUCCGU GAAGAUGGACCAGCACCGGGGCUUCCUGCACAACCAGGCCAA GAACCUGCUGUGCGGCUUCUACGGCCGGCACGCCGAGCUGCG GUUCCUGGACCUGGUGCCCUCCCUGCAGCUGGACCCCGCCCA GAUCUACCGGGUGACCUGGUUCAUCUCCUGGUCCCCCUGCUU CUCCUGGGGCUGCGCCGGCGAGGUGCGGGCCUUCCUGCAGGA GAACACCCACGUGCGGCUGCGGAUCUUCGCCGCCCGGAUCUA CGACUACGACCCCCUGUACAAGGAGGCCCUGCAGAUGCUGCG GGACGCCGGCGCCCAGGUGUCCAUCAUGACCUACGACGAGUU CAAGCACUGCUGGGACACCUUCGUGGACCACCAGGGCUGCCC CUUCCAGCCCUGGGACGGCCUGGACGAGCACUCCCAGGCCCU GUCCGGCCGGCUGCGGGCCAUCCUGCAGAACCAGGGCAACUC CGGCUCCGAGACCCCCGGCACCUCCGAGUCCGCCACCCCCGAG UCCGCAGCGUUCAAACCAAAUCCCAUCAACUACAUCCUGGGC CUGGCCAUCGGCAUCGCCUCCGUGGGCUGGGCCAUGGUGGAG AUCGACGAGGAGGAGAACCCCAUCCGGCUGAUCGACCUGGGC GUGCGGGUGUUCGAGCGGGCCGAGGUGCCCAAGACCGGCGAC UCCCUGGCCAUGGCCCGGCGGCUGGCCCGGUCCGUGCGGCGG CUGACCCGGCGGCGGGCCCACCGGCUGCUGCGGGCCCGGCGG CUGCUGAAGCGGGAGGGCGUGCUGCAGGCCGCCGACUUCGAC GAGAACGGCCUGAUCAAGUCCCUGCCCAACACCCCCUGGCAG CUGCGGGCCGCCGCCCUGGACCGGAAGCUGACCCCCCUGGAG UGGUCCGCCGUGCUGCUGCACCUGAUCAAGCACCGGGGCUAC CUGUCCCAGCGGAAGAACGAGGGCGAGACCGCCGACAAGGAG CUGGGCGCCCUGCUGAAGGGCGUGGCCAACAACGCCCACGCC CUGCAGACCGGCGACUUCCGGACCCCCGCCGAGCUGGCCCUG AACAAGUUCGAGAAGGAGUCCGGCCACAUCCGGAACCAGCGG GGCGACUACUCCCACACCUUCUCCCGGAAGGACCUGCAGGCC

【表３５－１２０】

配列番号	説明	配列
		GAGCUGAUCCUGCUGUUCGAGAAGCAGAAGGAGUUCGGCAACC CCCACGUGUCCGGCGGCCUGAAGGAGGGCAUCGAGACCCUGCU GAUGACCCAGCGGCCCGCCCUGUCCGGCGACGCCGUGCAGAAG AUGCUGGGCCACUGCACCUUCGAGCCCGCCGAGCCCAAGGCCG CCAAGAACACCUACACCGCCGAGCGGUUCAUCUGGCUGACCAA GCUGAACAACCUGCGGAUCCUGGAGCAGGGCUCCGAGCGGCCC CUGACCGACACCGAGCGGGCCACCCUGAUGGACGAGCCCUACC GGAAGUCCAAGCUGACCUACGCCCAGGCCCGGAAGCUGCUGGG CCUGGAGGACACCGCCUUCUUCAAGGGCCUGCGGUACGGCAAG GACAACGCCGAGGCCUCCACCCUGAUGGAGAUGAAGGCCUACC ACGCCAUCUCCCGGGCCCUGGAGAAGGAGGGCCUGAAGGACAA GAAGUCCCCCCUGAACCUGUCCUCCGAGCUGCAGGACGAGAUC GGCACCGCCUUCUCCCUGUUCAAGACCGACGAGGACAUCACCG GCCGGCUGAAGGACCGGGUGCAGCCCGAGAUCCUGGAGGCCCU GCUGAAGCACAUCUCCUUCGACAAGUUCGUGCAGAUCUCCCUG AAGGCCCUGCGGCGGAUCGUGCCCCUGAUGGAGCAGGGCAAGC GGUACGACGAGGCCUGCGCCGAGAUCUACGGCGACCACUACGG CAAGAAGAACACCGAGGAGAAGAUCUACCUGCCCCCCAUCCCC GCCGACGAGAUCCGGAACCCCGUGGUGCUGCGGGCCCUGUCCC AGGCCCGGAAGGUGAUCAACGGCGUGGUGCGGCGGUACGGCUC CCCCGCCCGGAUCCACAUCGAGACCGCCCGGGAGGUGGGCAAG UCCUUCAAGGACCGGAAGGAGAUCGAGAAGCGGCAGGAGGAG AACCGGAAGGACCGGGAGAAGGCCGCCGCCAAGUUCCGGGAGU ACUUCCCCAACUUCGUGGGCGAGCCCAAGUCCAAGGACAUCCU GAAGCUGCGGCUGUACGAGCAGCAGCACGGCAAGUGCCUGUAC UCCGGCAAGGAGAUCAACCUGGUGCGGCUGAACGAGAAGGGCU ACGUGGAGAUCGACCACGCCCUGCCCUUCUCCCGGACCUGGGA CGACUCCUUCAACAACAAGGUGCUGGUGCUGGGCUCCGAGAAC CAGAACAAGGGCAACCAGACCCCCUACGAGUACUUCAACGGCA AGGACAACUCCCGGGAGUGGCAGGAGUUCAAGGCCCGGGUGGA GACCUCCCGGUUCCCCCGGUCCAAGAAGCAGCGGAUCCUGCUG CAGAAGUUCGACGAGGACGGCUUCAAGGAGUGCAACCUGAACG ACACCCGGUACGUGAACCGCUUCCUGUGCCAGUUCGUGGCCGA CCACAUCCUGCUGACCGGCAAGGGCAAGCGGCGGGUGUUCGCC UCCAACGGCCAGAUCACCAACCUGCUGCGGGGCUUCUGGGGCC UGCGGA

【表３５－１２１】

配列番号	説明	配列
		AGGUGCGGGCCGAGAACGACCGGCACCACGCCCUGGACGCCGUG GUGGUGGCCUGCUCCACCGUGGCCAUGCAGCAGAAGAUCACCCG GUUCGUGCGGUACAAGGAGAUGAACGCCUUCGACGGCAAGACCA UCGACAAGGAGACCGGCAAGGUGCUGCACCAGAAGACCCACUUC CCCCAGCCCUGGGAGUUCUUCGCCCAGGAGGUGAUGAUCCGGGU GUUCGGCAAGCCCGACGGCAAGCCCGAGUUCGAGGAGGCCGACA CCCCCGAGAAGCUGCGGACCCUGCUGGCCGAGAAGCUGUCCUCC CGGCCCGAGGCCGUGCACGAGUACGUGACCCCCCUGUUCGUGUC CCGGGCCCCCAACCGGAAGAUGUCCGGCGCCCACAAGGACACCC UGCGGUCCGCCAAGCGGUUCGUGAAGCACAACGAGAAGAUCUCC GUGAAGCGGGUGUGGCUGACCGAGAUCAAGCUGGCCGACCUGGA GAACAUGGUGAACUACAAGAACGGCCGGGAGAUCGAGCUGUAC GAGGCCCUGAAGGCCCGGCUGGAGGCCUACGGCGGCAACGCCAA GCAGGCCUUCGACCCCAAGGACAACCCCUUCUACAAGAAGGGCG GCCAGCUGGUGAAGGCCGUGCGGGUGGAGAAGACCCAGGAGUCC GGCGUGCUGCUGAACAAGAAGAACGCCUACACCAUCGCCGACAA CGGCGACAUGGUGCGGGUGGACGUGUUCUGCAAGGUGGACAAG AAGGGCAAGAACCAGUACUUCAUCGUGCCCAUCUACGCCUGGCA GGUGGCCGAGAACAUCCUGCCCGACAUCGACUGCAAGGGCUACC GGAUCGACGACUCCUACACCUUCUGCUUCUCCCUGCACAAGUAC GACCUGAUCGCCUUCCAGAAGGACGAGAAGUCCAAGGUGGAGUU CGCCUACUACAUCAACUGCGACUCCUCCAACGGCCGGUUCUACC UGGCCUGGCACGACAAGGGCUCCAAGGAGCAGCAGUUCCGGAUC UCCACCCAGAACCUGGUGCUGAUCCAGAAGUACCAGGUGAACGA GCUGGGCAAGGAGAUCCGGCCCUGCCGGCUGAAGAAGCGGCCCC CCGUGCGGUCCGGAAAGCGGACCGCCGACGGCUCCGAGUUCGAG UCCCCCAAGAAGAAGCGGAAGGUGGAGUAGUGACUAGCACCAGC CUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCUAAGCUACAUAAUACCAAC UUACACUUUACAAAAUGUUGUCCCCCAAAAUGUAGCCAUUCGUA UCUGCUCCUAAUAAAAAGAAAGUUUCUUCACAUUCU

10 20 30 40 50

【表３５－１２２】

配列番号	説明	配列
138	APOBEC3A-Nme2D16Aの例示的なオープンリーディングフレーム	AUGGACGGCUCCGGCGGCGGCUCCCCCAAGAAGAAGCGGAAG GUGGAGGACAAGCGGCCCGCCGCCACCAAGAAGGCCGGCCAG GCCAAGAAGAAGAAGGGCGGCUCCGGCGGCGGCGAGGCCUCC CCCGCCUCCGGCCCCCGGCACCUGAUGGACCCCCACAUCUUCA CCUCCAACUUCAACAACGGCAUCGGCCGGCACAAGACCUACC UGUGCUACGAGGUGGAGCGGCUGGACAACGGCACCUCCGUGA AGAUGGACCAGCACCGGGGCUUCCUGCACAACCAGGCCAAGA ACCUGCUGUGCGGCUUCUACGGCCGGCACGCCGAGCUGCGGU UCCUGGACCUGGUGCCCUCCCUGCAGCUGGACCCCGCCCAGA UCUACCGGGUGACCUGGUUCAUCUCCUGGUCCCCCUGCUUCU CCUGGGGCUGCGCCGGCGAGGUGCGGGCCUUCCUGCAGGAGA ACACCCACGUGCGGCUGCGGAUCUUCGCCGCCCGGAUCUACG ACUACGACCCCCUGUACAAGGAGGCCCUGCAGAUGCUGCGGG ACGCCGGCGCCCAGGUGUCCAUCAUGACCUACGACGAGUUCA AGCACUGCUGGGACACCUUCGUGGACCACCAGGGCUGCCCCU UCCAGCCCUGGGACGGCCUGGACGAGCACUCCCAGGCCCUGU CCGGCCGGCUGCGGGCCAUCCUGCAGAACCAGGGCAACUCCG GCUCCGAGACCCCCGGCACCUCCGAGUCCGCCACCCCCGAGUC CGCAGCGUUCAAACCAAAUCCCAUCAACUACAUCCUGGGCCU GGCCAUCGGCAUCGCCUCCGUGGGCUGGGCCAUGGUGGAGAU CGACGAGGAGGAGAACCCCAUCCGGCUGAUCGACCUGGGCGU GCGGGUGUUCGAGCGGGCCGAGGUGCCCAAGACCGGCGACUC CCUGGCCAUGGCCCGGCGGCUGGCCCGGUCCGUGCGGCGGCU GACCCGGCGGCGGGCCCACCGGCUGCUGCGGGCCCGGCGGCU GCUGAAGCGGGAGGGCGUGCUGCAGGCCGCCGACUUCGACGA GAACGGCCUGAUCAAGUCCCUGCCCAACACCCCCUGGCAGCU GCGGGCCGCCGCCCUGGACCGGAAGCUGACCCCCCUGGAGUG GUCCGCCGUGCUGCUGCACCUGAUCAAGCACCGGGGCUACCU GUCCCAGCGGAAGAACGAGGGCGAGACCGCCGACAAGGAGCU GGGCGCCCUGCUGAAGGGCGUGGCCAACAACGCCCACGCCCU GCAGACCGGCGACUUCCGGACCCCCGCCGAGCUGGCCCUGAA CAAGUUCGAGAAGGAGUCCGGCCACAUCCGGAACCAGCGGGG CGACUACUCCCACACCUUCUCCCGGAAGGACCUGCAGGCCGA GCUGAUCCUGCUGUUCGAGAAGCAGAAGGAGUUCGGCAACCC CCACGUGUCCGGCGGCCUGAAGGAGGGCAUCGAGACCCUGCU

【表３５－１２３】

配列番号	説明	配列
		GAUGACCCAGCGGCCCGCCCUGUCCGGCGACGCCGUGCAGAAGA UGCUGGGCCACUGCACCUUCGAGCCCGCCGAGCCCAAGGCCGCC AAGAACACCUACACCGCCGAGCGGUUCAUCUGGCUGACCAAGCU GAACAACCUGCGGAUCCUGGAGCAGGGCUCCGAGCGGCCCCUGA CCGACACCGAGCGGGCCACCCUGAUGGACGAGCCCUACCGGAAG UCCAAGCUGACCUACGCCCAGGCCCGGAAGCUGCUGGGCCUGGA GGACACCGCCUUCUUCAAGGGCCUGCGGUACGGCAAGGACAACG CCGAGGCCUCCACCCUGAUGGAGAUGAAGGCCUACCACGCCAUC UCCCGGGCCCUGGAGAAGGAGGGCCUGAAGGACAAGAAGUCCCC CCUGAACCUGUCCUCCGAGCUGCAGGACGAGAUCGGCACCGCCU UCUCCCUGUUCAAGACCGACGAGGACAUCACCGGCCGGCUGAAG GACCGGGUGCAGCCCGAGAUCCUGGAGGCCCUGCUGAAGCACAU CUCCUUCGACAAGUUCGUGCAGAUCUCCCUGAAGGCCCUGCGGC GGAUCGUGCCCCUGAUGGAGCAGGGCAAGCGGUACGACGAGGCC UGCGCCGAGAUCUACGGCGACCACUACGGCAAGAAGAACACCGA GGAGAAGAUCUACCUGCCCCCCAUCCCCGCCGACGAGAUCCGGA ACCCCGUGGUGCUGCGGGCCCUGUCCCAGGCCCGGAAGGUGAUC AACGGCGUGGUGCGGCGGUACGGCUCCCCCGCCCGGAUCCACAU CGAGACCGCCCGGGAGGUGGGCAAGUCCUUCAAGGACCGGAAGG AGAUCGAGAAGCGGCAGGAGGAGAACCGGAAGGACCGGGAGAA GGCCGCCGCCAAGUUCCGGGAGUACUUCCCCAACUUCGUGGGCG AGCCCAAGUCCAAGGACAUCCUGAAGCUGCGGCUGUACGAGCAG CAGCACGGCAAGUGCCUGUACUCCGGCAAGGAGAUCAACCUGGU GCGGCUGAACGAGAAGGGCUACGUGGAGAUCGACCACGCCCUGC CCUUCUCCCGGACCUGGGACGACUCCUUCAACAACAAGGUGCUG GUGCUGGGCUCCGAGAACCAGAACAAGGGCAACCAGACCCCCUA CGAGUACUUCAACGGCAAGGACAACUCCCGGGAGUGGCAGGAGU UCAAGGCCCGGGUGGAGACCUCCCGGUUCCCCCGGUCCAAGAAG CAGCGGAUCCUGCUGCAGAAGUUCGACGAGGACGGCUUCAAGGA GUGCAACCUGAACGACACCCGGUACGUGAACCGCUUCCUGUGCC AGUUCGUGGCCGACCACAUCCUGCUGACCGGCAAGGGCAAGCGG CGGGUGUUCGCCUCCAACGGCCAGAUCACCAACCUGCUGCGGGG CUUCUGGGGCCUGCGGAAGGUGCGGGCCGAGAACGACCGGCACC ACGCCCUGGACGCCGUGGUGGUGGCCUGCUCCACCGUGGCCAUG CAGCAGAAGAUCACC

【表３５－１２４】

配列番号	説明	配列
		CGGUUCGUGCGGUACAAGGAGAUGAACGCCUUCGACGGCAAGACC AUCGACAAGGAGACCGGCAAGGUGCUGCACCAGAAGACCCACUUC CCCCAGCCCUGGGAGUUCUUCGCCCAGGAGGUGAUGAUCCGGGUG UUCGGCAAGCCCGACGGCAAGCCCGAGUUCGAGGAGGCCGACACC CCCGAGAAGCUGCGGACCCUGCUGGCCGAGAAGCUGUCCUCCCGG CCCGAGGCCGUGCACGAGUACGUGACCCCCCUGUUCGUGUCCCGG GCCCCCAACCGGAAGAUGUCCGGCGCCCACAAGGACACCCUGCGG UCCGCCAAGCGGUUCGUGAAGCACAACGAGAAGAUCUCCGUGAAG CGGGUGUGGCUGACCGAGAUCAAGCUGGCCGACCUGGAGAACAU GGUGAACUACAAGAACGGCCGGGAGAUCGAGCUGUACGAGGCCC UGAAGGCCCGGCUGGAGGCCUACGGCGGCAACGCCAAGCAGGCCU UCGACCCCAAGGACAACCCCUUCUACAAGAAGGGCGGCCAGCUGG UGAAGGCCGUGCGGGUGGAGAAGACCCAGGAGUCCGGCGUGCUG CUGAACAAGAAGAACGCCUACACCAUCGCCGACAACGGCGACAUG GUGCGGGUGGACGUGUUCUGCAAGGUGGACAAGAAGGGCAAGAA CCAGUACUUCAUCGUGCCCAUCUACGCCUGGCAGGUGGCCGAGAA CAUCCUGCCCGACAUCGACUGCAAGGGCUACCGGAUCGACGACUC CUACACCUUCUGCUUCUCCCUGCACAAGUACGACCUGAUCGCCUU CCAGAAGGACGAGAAGUCCAAGGUGGAGUUCGCCUACUACAUCA ACUGCGACUCCUCCAACGGCCGGUUCUACCUGGCCUGGCACGACA AGGGCUCCAAGGAGCAGCAGUUCCGGAUCUCCACCCAGAACCUGG UGCUGAUCCAGAAGUACCAGGUGAACGAGCUGGGCAAGGAGAUC CGGCCCUGCCGGCUGAAGAAGCGGCCCCCCGUGCGGUCCGGAAAG CGGACCGCCGACGGCUCCGAGUUCGAGUCCCCCAAGAAGAAGCGG AAGGUGGAGUAG

10

20

30

40

50

【表３５－１２５】

配列番号	説明	配列
139	APOBEC3A-Nme2D16Aの例示的なアミノ酸配列	MDGSGGGSPKKKRKVEDKRPAATKKAGQAKKKKGGSGGGEASP ASGPRHLMDPHIFTSNFNNGIGRHKTYLCYEVERLDNGTSVKMDQ HRGFLHNQAKNLLCGFYGRHAELRFLDLVPSLQLDPAQIYRVTWF ISWSPCFSWGCAGEVRAFLQENTHVRLRIFAARIYDYDPLYKEAL QMLRDAGAQVSIMTYDEFKHCWDTFVDHQGCPFQPWDGLDEHS QALSGRLRAILQNQGNSGSETPGTSESATPESAAFKPNPINYILGLA IGIASVGWAMVEIDEEENPIRLIDLGVRVFERAEVPKTGDSLAMAR RLARSVRRLTRRRAHRLLRARRLLKREGVLQAADFDENGLIKSLP NTPWQLRAAALDRKLTPLEWSAVLLHLIKHRGYLSQRKNEGETA DKELGALLKGVANNAHALQTGDFRTPAELALNKFEKESGHIRNQR GDYSHTFSRKDLQAELILLFEKQKEFGNPHVSGGLKEGIETLLMTQ RPALSGDAVQKMLGHCTFEPAEPKAAKNTYTAERFIWLTKLNNLR ILEQGSERPLTDTERATLMDEPYRKSKLTYAQARKLLGLEDTAFFK GLRYGKDNAEASTLMEMKAYHAISRALEKEGLKDKKSPLNLSSEL QDEIGTAFSLFKTDEDITGRLKDRVQPEILEALLKHISFDKFVQISLK ALRRIVPLMEQGKRYDEACAEIYGDHYGKKNTEEKIYLPPIPADEI RNPVVLRALSQARKVINGVVRRYGSPARIHIETAREVGKSFKDRK EIEKRQEENRKDREKAAAKFREYFPNFVGEPKSKDILKLRLYEQQH GKCLYSGKEINLVRLNEKGYVEIDHALPFSRTWDDSFNNKVLVLG SENQNKGNQTPYEYFNGKDNSREWQEFKARVETSRFPRSKKQRIL LQKFDEDGFKECNLNDTRYVNRFLCQFVADHILLTGKGKRRVFAS NGQITNLLRGFWGLRKVRAENDRHHALDAVVVACSTVAMQQKIT RFVRYKEMNAFDGKTIDKETGKVLHQKTHFPQPWEFFAQEVMIR VFGKPDGKPEFEEADTPEKLRTLLAEKLSSRPEAVHEYVTPLFVSR APNRKMSGAHKDTLRSAKRFVKHNEKISVKRVWLTEIKLADLEN MVNYKNGREIELYEALKARLEAYGGNAKQAFDPKDNPFYKKGG QLVKAVRVEKTQESGVLLNKKNAYTIADNGDMVRVDVFCKVDK KGKNQYFIVPIYAWQVAENILPDIDCKGYRIDDSYTFCFSLHKYDLI AFQKDEKSKVEFAYYINCDSSNGRFYLAWHDKGSKEQQFRISTQN LVLIQKYQVNELGKEIRPCRLKKRPPVRSGKRTADGSEFESPKKKR KVE*

【表３５－１２６】

配列番号	説明	配列
140	APOBEC3A-Nme2D16Aをコードする例示的なmRNA	GGGAAGCUCAGAAUAAACGCUCAACUUUGGCCGGAUCUGCCAC CAUGGACGGCUCCGGCGGCGGCUCCCCCAAGAAGAAGCGGAAG GUGGAGGACAAGCGGCCCGCCGCCACCAAGAAGGCCGGCCAGG CCAAGAAGAAGAAGGGCGGCUCCGGCGGCGGCGAGGCCUCCCC CGCCUCCGGCCCCCGGCACCUGAUGGACCCCCACAUCUUCACCU CCAACUUCAACAACGGCAUCGGCCGGCACAAGACCUACCUGUG CUACGAGGUGGAGCGGCUGGACAACGGCACCUCCGUGAAGAUG GACCAGCACCGGGGCUUCCUGCACAACCAGGCCAAGAACCUGC UGUGCGGCUUCUACGGCCGGCACGCCGAGCUGCGGUUCCUGGA CCUGGUGCCCUCCCUGCAGCUGGACCCCGCCCAGAUCUACCGG GUGACCUGGUUCAUCUCCUGGUCCCCCUGCUUCUCCUGGGGCU GCGCCGGCGAGGUGCGGGCCUUCCUGCAGGAGAACACCCACGU GCGGCUGCGGAUCUUCGCCGCCCGGAUCUACGACUACGACCCC CUGUACAAGGAGGCCCUGCAGAUGCUGCGGGACGCCGGCGCCC AGGUGUCCAUCAUGACCUACGACGAGUUCAAGCACUGCUGGGA CACCUUCGUGGACCACCAGGGCUGCCCCUUCCAGCCCUGGGAC GGCCUGGACGAGCACUCCCAGGCCCUGUCCGGCCGGCUGCGGG CCAUCCUGCAGAACCAGGGCAACUCCGGCUCCGAGACCCCCGG CACCUCCGAGUCCGCCACCCCCGAGUCCGCAGCGUUCAAACCA AAUCCCAUCAACUACAUCCUGGGCCUGGCCAUCGGCAUCGCCU CCGUGGGCUGGGCCAUGGUGGAGAUCGACGAGGAGGAGAACCC CAUCCGGCUGAUCGACCUGGGCGUGCGGGUGUUCGAGCGGGCC GAGGUGCCCAAGACCGGCGACUCCCUGGCCAUGGCCCGGCGGC UGGCCCGGUCCGUGCGGCGGCUGACCCGGCGGCGGGCCCACCG GCUGCUGCGGGCCCGGCGGCUGCUGAAGCGGGAGGGCGUGCUG CAGGCCGCCGACUUCGACGAGAACGGCCUGAUCAAGUCCCUGC CCAACACCCCCUGGCAGCUGCGGGCCGCCGCCCUGGACCGGAA GCUGACCCCCCUGGAGUGGUCCGCCGUGCUGCUGCACCUGAUC AAGCACCGGGGCUACCUGUCCCAGCGGAAGAACGAGGGCGAGA CCGCCGACAAGGAGCUGGGCGCCCUGCUGAAGGGCGUGGCCAA CAACGCCCACGCCCUGCAGACCGGCGACUUCCGGACCCCCGCCG AGCUGGCCCUG

【表３５－１２７】

配列番号	説明	配列
		AACAAGUUCGAGAAGGAGUCCGGCCACAUCCGGAACCAGCGGGGCG ACUACUCCCACACCUUCUCCCGGAAGGACCUGCAGGCCGAGCUGAU CCUGCUGUUCGAGAAGCAGAAGGAGUUCGGCAACCCCCACGUGUCC GGCGGCCUGAAGGAGGGCAUCGAGACCCUGCUGAUGACCCAGCGGC CCGCCCUGUCCGGCGACGCCGUGCAGAAGAUGCUGGGCCACUGCAC CUUCGAGCCCGCCGAGCCCAAGGCCGCCAAGAACACCUACACCGCC GAGCGGUUCAUCUGGCUGACCAAGCUGAACAACCUGCGGAUCCUGG AGCAGGGCUCCGAGCGGCCCCUGACCGACACCGAGCGGGCCACCCU GAUGGACGAGCCCUACCGGAAGUCCAAGCUGACCUACGCCCAGGCC CGGAAGCUGCUGGGCCUGGAGGACACCGCCUUCUUCAAGGGCCUGC GGUACGGCAAGGACAACGCCGAGGCCUCCACCCUGAUGGAGAUGAA GGCCUACCACGCCAUCUCCCGGGCCCUGGAGAAGGAGGGCCUGAAG GACAAGAAGUCCCCCCUGAACCUGUCCUCCGAGCUGCAGGACGAGA UCGGCACCGCCUUCUCCCUGUUCAAGACCGACGAGGACAUCACCGG CCGGCUGAAGGACCGGGUGCAGCCCGAGAUCCUGGAGGCCCUGCUG AAGCACAUCUCCUUCGACAAGUUCGUGCAGAUCUCCCUGAAGGCCC UGCGGCGGAUCGUGCCCCUGAUGGAGCAGGGCAAGCGGUACGACG AGGCCUGCGCCGAGAUCUACGGCGACCACUACGGCAAGAAGAACAC CGAGGAGAAGAUCUACCUGCCCCCCAUCCCCGCCGACGAGAUCCGG AACCCCGUGGUGCUGCGGGCCCUGUCCCAGGCCCGGAAGGUGAUCA ACGGCGUGGUGCGGCGGUACGGCUCCCCCGCCCGGAUCCACAUCGA GACCGCCCGGGAGGUGGGCAAGUCCUUCAAGGACCGGAAGGAGAU CGAGAAGCGGCAGGAGGAGAACCGGAAGGACCGGGAGAAGGCCGC CGCCAAGUUCCGGGAGUACUUCCCCAACUUCGUGGGCGAGCCCAAG UCCAAGGACAUCCUGAAGCUGCGGCUGUACGAGCAGCAGCACGGCA AGUGCCUGUACUCCGGCAAGGAGAUCAACCUGGUGCGGCUGAACG AGAAGGGCUACGUGGAGAUCGACCACGCCCUGCCCUUCUCCCGGAC CUGGGACGACUCCUUCAACAACAAGGUGCUGGUGCUGGGCUCCGAG AACCAGAACAAGGGCAACCAGACCCCCUACGAGUACUUCAACGGCA AGGACAACUCCCGGGAGUGGCAGGAGUUCAAGGCCCGGGUGGAGA CCUCCCGGUUCCCCCGGUCCAAGAAGCAGCGGAUCCUGCUGCAGAA GUUCGACGAGGACGGCUUCAAGGAGUGCAACCUGAACGACACCCGG UACGUGAACCGCUUCCUGUGCCAGUUCGUGGCCGACCACAUCCUGC UGACCGGCAAGGGCAAGCGGCGGGUGUUCGCCUCCAACG

【表３５－１２８】

配列番号	説明	配列
		GCCAGAUCACCAACCUGCUGCGGGGCUUCUGGGGCCUGCGGAA GGUGCGGGCCGAGAACGACCGGCACCACGCCCUGGACGCCGUG GUGGUGGCCUGCUCCACCGUGGCCAUGCAGCAGAAGAUCACCC GGUUCGUGCGGUACAAGGAGAUGAACGCCUUCGACGGCAAGAC CAUCGACAAGGAGACCGGCAAGGUGCUGCACCAGAAGACCCAC UUCCCCCAGCCCUGGGAGUUCUUCGCCCAGGAGGUGAUGAUCC GGGUGUUCGGCAAGCCCGACGGCAAGCCCGAGUUCGAGGAGGC CGACACCCCCGAGAAGCUGCGGACCCUGCUGGCCGAGAAGCUG UCCUCCCGGCCCGAGGCCGUGCACGAGUACGUGACCCCCCUGU UCGUGUCCCGGGCCCCCAACCGGAAGAUGUCCGGCGCCCACAA GGACACCCUGCGGUCCGCCAAGCGGUUCGUGAAGCACAACGAG AAGAUCUCCGUGAAGCGGGUGUGGCUGACCGAGAUCAAGCUGG CCGACCUGGAGAACAUGGUGAACUACAAGAACGGCCGGGAGAU CGAGCUGUACGAGGCCCUGAAGGCCCGGCUGGAGGCCUACGGC GGCAACGCCAAGCAGGCCUUCGACCCCAAGGACAACCCCUUCU ACAAGAAGGGCGGCCAGCUGGUGAAGGCCGUGCGGGUGGAGA AGACCCAGGAGUCCGGCGUGCUGCUGAACAAGAAGAACGCCUA CACCAUCGCCGACAACGGCGACAUGGUGCGGGUGGACGUGUUC UGCAAGGUGGACAAGAAGGGCAAGAACCAGUACUUCAUCGUGC CCAUCUACGCCUGGCAGGUGGCCGAGAACAUCCUGCCCGACAU CGACUGCAAGGGCUACCGGAUCGACGACUCCUACACCUUCUGC UUCUCCCUGCACAAGUACGACCUGAUCGCCUUCCAGAAGGACG AGAAGUCCAAGGUGGAGUUCGCCUACUACAUCAACUGCGACUC CUCCAACGGCCGGUUCUACCUGGCCUGGCACGACAAGGGCUCC AAGGAGCAGCAGUUCCGGAUCUCCACCCAGAACCUGGUGCUGA UCCAGAAGUACCAGGUGAACGAGCUGGGCAAGGAGAUCCGGCC CUGCCGGCUGAAGAAGCGGCCCCCCGUGCGGGAGGACAAGCGG CCCGCCGCCACCAAGAAGGCCGGCCAGGCCAAGAAGAAGAAGU ACCCCUACGACGUGCCCGACUACGCCGGCUACCCCUACGACGU GCCCGACUACGCCGGCUCCUACCCCUACGACGUGCCCGACUAC GCCGCCGCCCCCGCCGCCAAGAAGAAGAAGCUGGACUAGCUAG UGACUAGCACCAGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCUAAG CUACAUAAUACCAACUUACACUUUACAAAAUGUUGUCCCCCAA AAUGUAGCCAUUCGUAUCUGCUCCUAAUAAAAAGAAAGUUUC UUCACAUUCU

【表３５－１２９】

配列番号	説明	配列
141	APOBEC3A-Nme2D16Aの例示的なオープンリーディングフレーム	AUGGACGGCUCCGGCGGCGGCUCCCCCAAGAAGAAGCGGAAG GUGGAGGACAAGCGGCCCGCCGCCACCAAGAAGGCCGGCCAG GCCAAGAAGAAGAAGGGCGGCUCCGGCGGCGGCGAGGCCUCC CCCGCCUCCGGCCCCCGGCACCUGAUGGACCCCCACAUCUUCA CCUCCAACUUCAACAACGGCAUCGGCCGGCACAAGACCUACC UGUGCUACGAGGUGGAGCGGCUGGACAACGGCACCUCCGUGA AGAUGGACCAGCACCGGGGCUUCCUGCACAACCAGGCCAAGA ACCUGCUGUGCGGCUUCUACGGCCGGCACGCCGAGCUGCGGU UCCUGGACCUGGUGCCCUCCCUGCAGCUGGACCCCGCCCAGA UCUACCGGGUGACCUGGUUCAUCUCCUGGUCCCCCUGCUUCU CCUGGGGCUGCGCCGGCGAGGUGCGGGCCUUCCUGCAGGAGA ACACCCACGUGCGGCUGCGGAUCUUCGCCGCCCGGAUCUACG ACUACGACCCCCUGUACAAGGAGGCCCUGCAGAUGCUGCGGG ACGCCGGCGCCCAGGUGUCCAUCAUGACCUACGACGAGUUCA AGCACUGCUGGGACACCUUCGUGGACCACCAGGGCUGCCCCU UCCAGCCCUGGGACGGCCUGGACGAGCACUCCCAGGCCCUGU CCGGCCGGCUGCGGGCCAUCCUGCAGAACCAGGGCAACUCCG GCUCCGAGACCCCCGGCACCUCCGAGUCCGCCACCCCCGAGUC CGCAGCGUUCAAACCAAAUCCCAUCAACUACAUCCUGGGCCU GGCCAUCGGCAUCGCCUCCGUGGGCUGGGCCAUGGUGGAGAU CGACGAGGAGGAGAACCCCAUCCGGCUGAUCGACCUGGGCGU GCGGGUGUUCGAGCGGGCCGAGGUGCCCAAGACCGGCGACUC CCUGGCCAUGGCCCGGCGGCUGGCCCGGUCCGUGCGGCGGCU GACCCGGCGGCGGGCCCACCGGCUGCUGCGGGCCCGGCGGCU GCUGAAGCGGGAGGGCGUGCUGCAGGCCGCCGACUUCGACGA GAACGGCCUGAUCAAGUCCCUGCCCAACACCCCCUGGCAGCU GCGGGCCGCCGCCCUGGACCGGAAGCUGACCCCCCUGGAGUG GUCCGCCGUGCUGCUGCACCUGAUCAAGCACCGGGGCUACCU GUCCCAGCGGAAGAACGAGGGCGAGACCGCCGACAAGGAGCU GGGCGCCCUGCUGAAGGGCGUGGCCAACAACGCCCACGCCCU GCAGACCGGCGACUUCCGGACCCCCGCCGAGCUGGCCCUGAA CAAGUUCGAGAAGGAGUCCGGCCACAUCCGGAACCAGCGGGG

【表３５－１３０】

配列番号	説明	配列
		CGACUACUCCCACACCUUCUCCCGGAAGGACCUGCAGGCCGAG CUGAUCCUGCUGUUCGAGAAGCAGAAGGAGUUCGGCAACCCCC ACGUGUCCGGCGGCCUGAAGGAGGGCAUCGAGACCCUGCUGAU GACCCAGCGGCCCGCCCUGUCCGGCGACGCCGUGCAGAAGAUG CUGGGCCACUGCACCUUCGAGCCCGCCGAGCCCAAGGCCGCCA AGAACACCUACACCGCCGAGCGGUUCAUCUGGCUGACCAAGCU GAACAACCUGCGGAUCCUGGAGCAGGGCUCCGAGCGGCCCCUG ACCGACACCGAGCGGGCCACCCUGAUGGACGAGCCCUACCGGA AGUCCAAGCUGACCUACGCCCAGGCCCGGAAGCUGCUGGGCCU GGAGGACACCGCCUUCUUCAAGGGCCUGCGGUACGGCAAGGAC AACGCCGAGGCCUCCACCCUGAUGGAGAUGAAGGCCUACCACG CCAUCUCCCGGGCCCUGGAGAAGGAGGGCCUGAAGGACAAGAA GUCCCCCCUGAACCUGUCCUCCGAGCUGCAGGACGAGAUCGGC ACCGCCUUCUCCCUGUUCAAGACCGACGAGGACAUCACCGGCC GGCUGAAGGACCGGGUGCAGCCCGAGAUCCUGGAGGCCCUGCU GAAGCACAUCUCCUUCGACAAGUUCGUGCAGAUCUCCCUGAAG GCCCUGCGGCGGAUCGUGCCCCUGAUGGAGCAGGGCAAGCGGU ACGACGAGGCCUGCGCCGAGAUCUACGGCGACCACUACGGCAA GAAGAACACCGAGGAGAAGAUCUACCUGCCCCCCAUCCCCGCC GACGAGAUCCGGAACCCCGUGGUGCUGCGGGCCCUGUCCCAGG CCCGGAAGGUGAUCAACGGCGUGGUGCGGCGGUACGGCUCCCC CGCCCGGAUCCACAUCGAGACCGCCCGGGAGGUGGGCAAGUCC UUCAAGGACCGGAAGGAGAUCGAGAAGCGGCAGGAGGAGAAC CGGAAGGACCGGGAGAAGGCCGCCGCCAAGUUCCGGGAGUACU UCCCCAACUUCGUGGGCGAGCCCAAGUCCAAGGACAUCCUGAA GCUGCGGCUGUACGAGCAGCAGCACGGCAAGUGCCUGUACUCC GGCAAGGAGAUCAACCUGGUGCGGCUGAACGAGAAGGGCUACG UGGAGAUCGACCACGCCCUGCCCUUCUCCCGGACCUGGGACGA CUCCUUCAACAACAAGGUGCUGGUGCUGGGCUCCGAGAACCAG AACAAGGGCAACCAGACCCCCUACGAGUACUUCAACGGCAAGG ACAACUCCCGGGAGUGGCAGGAGUUCAAGGCCCGGGUGGAGAC CUCCCGGUUCCCCCGGUCCAAGAAGCAGCGGAUCCUGCUGCAG AAGUUCGACGAGGACGGCUUCAAGGAGUGCAACCUGAACGACA CCCGGUACGUGAACCGCUUCCUGUGCCAGUUCGUGGCCGACCA CAUCCUGCUGACCGGCAAGGGCAAGCGGCGGGUGUUCGCCUCC AACGGC

【表３５－１３１】

配列番号	説明	配列
		CAGAUCACCAACCUGCUGCGGGGCUUCUGGGGCCUGCGGAAGGU GCGGGCCGAGAACGACCGGCACCACGCCCUGGACGCCGUGGUGG UGGCCUGCUCCACCGUGGCCAUGCAGCAGAAGAUCACCCGGUUC GUGCGGUACAAGGAGAUGAACGCCUUCGACGGCAAGACCAUCGA CAAGGAGACCGGCAAGGUGCUGCACCAGAAGACCCACUUCCCCC AGCCCUGGGAGUUCUUCGCCCAGGAGGUGAUGAUCCGGGUGUUC GGCAAGCCCGACGGCAAGCCCGAGUUCGAGGAGGCCGACACCCC CGAGAAGCUGCGGACCCUGCUGGCCGAGAAGCUGUCCUCCCGGC CCGAGGCCGUGCACGAGUACGUGACCCCCCUGUUCGUGUCCCGG GCCCCCAACCGGAAGAUGUCCGGCGCCCACAAGGACACCCUGCG GUCCGCCAAGCGGUUCGUGAAGCACAACGAGAAGAUCUCCGUGA AGCGGGUGUGGCUGACCGAGAUCAAGCUGGCCGACCUGGAGAAC AUGGUGAACUACAAGAACGGCCGGGAGAUCGAGCUGUACGAGG CCCUGAAGGCCCGGCUGGAGGCCUACGGCGGCAACGCCAAGCAG GCCUUCGACCCCAAGGACAACCCCUUCUACAAGAAGGGCGGCCA GCUGGUGAAGGCCGUGCGGGUGGAGAAGACCCAGGAGUCCGGCG UGCUGCUGAACAAGAAGAACGCCUACACCAUCGCCGACAACGGC GACAUGGUGCGGGUGGACGUGUUCUGCAAGGUGGACAAGAAGG GCAAGAACCAGUACUUCAUCGUGCCCAUCUACGCCUGGCAGGUG GCCGAGAACAUCCUGCCCGACAUCGACUGCAAGGGCUACCGGAU CGACGACUCCUACACCUUCUGCUUCUCCCUGCACAAGUACGACC UGAUCGCCUUCCAGAAGGACGAGAAGUCCAAGGUGGAGUUCGCC UACUACAUCAACUGCGACUCCUCCAACGGCCGGUUCUACCUGGC CUGGCACGACAAGGGCUCCAAGGAGCAGCAGUUCCGGAUCUCCA CCCAGAACCUGGUGCUGAUCCAGAAGUACCAGGUGAACGAGCUG GGCAAGGAGAUCCGGCCCUGCCGGCUGAAGAAGCGGCCCCCCGU GCGGGAGGACAAGCGGCCCGCCGCCACCAAGAAGGCCGGCCAGG CCAAGAAGAAGAAGUACCCCUACGACGUGCCCGACUACGCCGGC UACCCCUACGACGUGCCCGACUACGCCGGCUCCUACCCCUACGA CGUGCCCGACUACGCCGCCGCCCCCGCCGCCAAGAAGAAGAAGC UGGACU

【表３５－１３２】

配列番号	説明	配列
142	APOBEC3A-Nme2D16Aの例示的なアミノ酸配列	MDGSGGGSPKKKRKVEDKRPAATKKAGQAKKKKGGSGGGEAS PASGPRHLMDPHIFTSNFNNGIGRHKTYLCYEVERLDNGTSVKM DQHRGFLHNQAKNLLCGFYGRHAELRFLDLVPSLQLDPAQIYRV TWFISWSPCFSWGCAGEVRAFLQENTHVRLRIFAARIYDYDPLY KEALQMLRDAGAQVSIMTYDEFKHCWDTFVDHQGCPFQPWDG LDEHSQALSGRLRAILQNQGNSGSETPGTSESATPESAAFKPNPIN YILGLAIGIASVGWAMVEIDEEENPIRLIDLGVRVFERAEVPKTGD SLAMARRLARSVRRLTRRRAHRLLRARRLLKREGVLQAADFDE NGLIKSLPNTPWQLRAAALDRKLTPLEWSAVLLHLIKHRGYLSQ RKNEGETADKELGALLKGVANNAHALQTGDFRTPAELALNKFE KESGHIRNQRGDYSHTFSRKDLQAELILLFEKQKEFGNPHVSGGL KEGIETLLMTQRPALSGDAVQKMLGHCTFEPAEPKAAKNTYTAE RFIWLTKLNNLRILEQGSERPLTDTERATLMDEPYRKSKLTYAQA RKLLGLEDTAFFKGLRYGKDNAEASTLMEMKAYHAISRALEKE GLKDKKSPLNLSSELQDEIGTAFSLFKTDEDITGRLKDRVQPEILE ALLKHISFDKFVQISLKALRRIVPLMEQGKRYDEACAEIYGDHYG KKNTEEKIYLPPIPADEIRNPVVLRALSQARKVINGVVRRYGSPA RIHIETAREVGKSFKDRKEIEKRQEENRKDREKAAAKFREYFPNF VGEPKSKDILKLRLYEQQHGKCLYSGKEINLVRLNEKGYVEIDH ALPFSRTWDDSFNNKVLVLGSENQNKGNQTPYEYFNGKDNSRE WQEFKARVETSRFPRSKKQRILLQKFDEDGFKECNLNDTRYVNR FLCQFVADHILLTGKGKRRVFASNGQITNLLRGFWGLRKVRAEN DRHHALDAVVVACSTVAMQQKITRFVRYKEMNAFDGKTIDKET GKVLHQKTHFPQPWEFFAQEVMIRVFGKPDGKPEFEEADTPEKL RTLLAEKLSSRPEAVHEYVTPLFVSRAPNRKMSGAHKDTLRSAK RFVKHNEKISVKRVWLTEIKLADLENMVNYKNGREIELYEALKA RLEAYGGNAKQAFDPKDNPFYKKGGQLVKAVRVEKTQESGVLL NKKNAYTIADNGDMVRVDVFCKVDKKGKNQYFIVPIYAWQVA ENILPDIDCKGYRIDDSYTFCFSLHKYDLIAFQKDEKSKVEFAYYI NCDSSNGRFYLAWHDKGSKEQQFRISTQNLVLIQKYQVNELGKE IRPCRLKKRPPVREDKRPAATKKAGQAKKKKYPYDVPDYAGYP YDVPDYAGSYPYDVPDYAAAPAAKKKKLD

【表３５－１３３】

配列番号	説明	配列
143	APOBEC3A-NME2D16Aをコードする例示的なmRNA	GGGAAGCUCAGAAUAAACGCUCAACUUUGGCCGGAUCUGCC ACCAUGGACGGCUCCGGCGGCGGCUCCCCCAAGAAGAAGCG GAAGGUGGAGGACAAGCGGCCCGCCGCCACCAAGAAGGCCG GCCAGGCCAAGAAGAAGAAGGGCGGCUCCGGCGGCGGCGAG GCCUCCCCCGCCUCCGGCCCCCGGCACCUGAUGGACCCCCAC AUCUUCACCUCCAACUUCAACAACGGCAUCGGCCGGCACAA GACCUACCUGUGCUACGAGGUGGAGCGGCUGGACAACGGCA CCUCCGUGAAGAUGGACCAGCACCGGGGCUUCCUGCACAAC CAGGCCAAGAACCUGCUGUGCGGCUUCUACGGCCGGCACGC CGAGCUGCGGUUCCUGGACCUGGUGCCCUCCCUGCAGCUGG ACCCCGCCCAGAUCUACCGGGUGACCUGGUUCAUCUCCUGG UCCCCCUGCUUCUCCUGGGGCUGCGCCGGCGAGGUGCGGGC CUUCCUGCAGGAGAACACCCACGUGCGGCUGCGGAUCUUCG CCGCCCGGAUCUACGACUACGACCCCCUGUACAAGGAGGCC CUGCAGAUGCUGCGGGACGCCGGCGCCCAGGUGUCCAUCAU GACCUACGACGAGUUCAAGCACUGCUGGGACACCUUCGUGG ACCACCAGGGCUGCCCCUUCCAGCCCUGGGACGGCCUGGAC GAGCACUCCCAGGCCCUGUCCGGCCGGCUGCGGGCCAUCCU GCAGAACCAGGGCAACUCCGGCUCCGAGACCCCCGGCACCUC CGAGUCCGCCACCCCCGAGUCCGCAGCGUUCAAACCAAAUCC CAUCAACUACAUCCUGGGCCUGGCCAUCGGCAUCGCCUCCG UGGGCUGGGCCAUGGUGGAGAUCGACGAGGAGGAGAACCCC AUCCGGCUGAUCGACCUGGGCGUGCGGGUGUUCGAGCGGGC CGAGGUGCCCAAGACCGGCGACUCCCUGGCCAUGGCCCGGC GGCUGGCCCGGUCCGUGCGGCGGCUGACCCGGCGGCGGGCC CACCGGCUGCUGCGGGCCCGGCGGCUGCUGAAGCGGGAGGG CGUGCUGCAGGCCGCCGACUUCGACGAGAACGGCCUGAUCA AGUCCCUGCCCAACACCCCCUGGCAGCUGCGGGCCGCCGCCC UGGACCGGAAGCUGACCCCCCUGGAGUGGUCCGCCGUGCUG CUGCACCUGAUCAAGCACCGGGGCUACCUGUCCCAGCGGAA GAACGAGGGCGAGACCGCCGACAAGGAGCUGGGCGCCCUGC UGAAGGGCGUGGCCAACAACGCCCACGCCCUGCAGACCGGC GACUUCCGGACCCCCGCCGAGCUGGCCCUGAACAAGUUCGA GAAGGAGUCCGGCCACAUCCGGAACCAGCGG

【表３５－１３４】

配列番号	説明	配列
		GGCGACUACUCCCACACCUUCUCCCGGAAGGACCUGCAGGCCGA GCUGAUCCUGCUGUUCGAGAAGCAGAAGGAGUUCGGCAACCCCC ACGUGUCCGGCGGCCUGAAGGAGGGCAUCGAGACCCUGCUGAUG ACCCAGCGGCCCGCCCUGUCCGGCGACGCCGUGCAGAAGAUGCU GGGCCACUGCACCUUCGAGCCCGCCGAGCCCAAGGCCGCCAAGA ACACCUACACCGCCGAGCGGUUCAUCUGGCUGACCAAGCUGAAC AACCUGCGGAUCCUGGAGCAGGGCUCCGAGCGGCCCCUGACCGA CACCGAGCGGGCCACCCUGAUGGACGAGCCCUACCGGAAGUCCA AGCUGACCUACGCCCAGGCCCGGAAGCUGCUGGGCCUGGAGGAC ACCGCCUUCUUCAAGGGCCUGCGGUACGGCAAGGACAACGCCGA GGCCUCCACCCUGAUGGAGAUGAAGGCCUACCACGCCAUCUCCC GGGCCCUGGAGAAGGAGGGCCUGAAGGACAAGAAGUCCCCCCUG AACCUGUCCUCCGAGCUGCAGGACGAGAUCGGCACCGCCUUCUC CCUGUUCAAGACCGACGAGGACAUCACCGGCCGGCUGAAGGACC GGGUGCAGCCCGAGAUCCUGGAGGCCCUGCUGAAGCACAUCUCC UUCGACAAGUUCGUGCAGAUCUCCCUGAAGGCCCUGCGGCGGAU CGUGCCCCUGAUGGAGCAGGGCAAGCGGUACGACGAGGCCUGCG CCGAGAUCUACGGCGACCACUACGGCAAGAAGAACACCGAGGAG AAGAUCUACCUGCCCCCCAUCCCCGCCGACGAGAUCCGGAACCC CGUGGUGCUGCGGGCCCUGUCCCAGGCCCGGAAGGUGAUCAACG GCGUGGUGCGGCGGUACGGCUCCCCCGCCCGGAUCCACAUCGAG ACCGCCCGGGAGGUGGGCAAGUCCUUCAAGGACCGGAAGGAGAU CGAGAAGCGGCAGGAGGAGAACCGGAAGGACCGGGAGAAGGCC GCCGCCAAGUUCCGGGAGUACUUCCCCAACUUCGUGGGCGAGCC CAAGUCCAAGGACAUCCUGAAGCUGCGGCUGUACGAGCAGCAGC ACGGCAAGUGCCUGUACUCCGGCAAGGAGAUCAACCUGGUGCGG CUGAACGAGAAGGGCUACGUGGAGAUCGACCACGCCCUGCCCUU CUCCCGGACCUGGGACGACUCCUUCAACAACAAGGUGCUGGUGC UGGGCUCCGAGAACCAGAACAAGGGCAACCAGACCCCCUACGAG UACUUCAACGGCAAGGACAACUCCCGGGAGUGGCAGGAGUUCAA GGCCCGGGUGGAGACCUCCCGGUUCCCCCGGUCCAAGAAGCAGC GGAUCCUGCUGCAGAAGUUCGACGAGGACGGCUUCAAGGAGUGC AACCUGAACGACACCCGGUACGUGAACCGCUUCCUGUGCCAGUU CGUGGCCGACCACAUCCUGCUGACCGGCAAGGGCAAGCGGCGGG UGUUCGCCUCCAACGGCCAGAUCACCAACCUGCUGCGGGGCUUC UGGGGCCUGCGGA

【表３５－１３５】

配列番号	説明	配列
		AGGUGCGGGCCGAGAACGACCGGCACCACGCCCUGGACGCCGU GGUGGUGGCCUGCUCCACCGUGGCCAUGCAGCAGAAGAUCACC CGGUUCGUGCGGUACAAGGAGAUGAACGCCUUCGACGGCAAGA CCAUCGACAAGGAGACCGGCAAGGUGCUGCACCAGAAGACCCA CUUCCCCCAGCCCUGGGAGUUCUUCGCCCAGGAGGUGAUGAUC CGGGUGUUCGGCAAGCCCGACGGCAAGCCCGAGUUCGAGGAGG CCGACACCCCCGAGAAGCUGCGGACCCUGCUGGCCGAGAAGCU GUCCUCCCGGCCCGAGGCCGUGCACGAGUACGUGACCCCCCUG UUCGUGUCCCGGGCCCCCAACCGGAAGAUGUCCGGCGCCCACA AGGACACCCUGCGGUCCGCCAAGCGGUUCGUGAAGCACAACGA GAAGAUCUCCGUGAAGCGGGUGUGGCUGACCGAGAUCAAGCUG GCCGACCUGGAGAACAUGGUGAACUACAAGAACGGCCGGGAGA UCGAGCUGUACGAGGCCCUGAAGGCCCGGCUGGAGGCCUACGG CGGCAACGCCAAGCAGGCCUUCGACCCCAAGGACAACCCCUUC UACAAGAAGGGCGGCCAGCUGGUGAAGGCCGUGCGGGUGGAG AAGACCCAGGAGUCCGGCGUGCUGCUGAACAAGAAGAACGCCU ACACCAUCGCCGACAACGGCGACAUGGUGCGGGUGGACGUGUU CUGCAAGGUGGACAAGAAGGGCAAGAACCAGUACUUCAUCGUG CCCAUCUACGCCUGGCAGGUGGCCGAGAACAUCCUGCCCGACA UCGACUGCAAGGGCUACCGGAUCGACGACUCCUACACCUUCUG CUUCUCCCUGCACAAGUACGACCUGAUCGCCUUCCAGAAGGAC GAGAAGUCCAAGGUGGAGUUCGCCUACUACAUCAACUGCGACU CCUCCAACGGCCGGUUCUACCUGGCCUGGCACGACAAGGGCUC CAAGGAGCAGCAGUUCCGGAUCUCCACCCAGAACCUGGUGCUG AUCCAGAAGUACCAGGUGAACGAGCUGGGCAAGGAGAUCCGGC CCUGCCGGCUGAAGAAGCGGCCCCCCGUGCGGUAGUGACUAGC ACCAGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCUAAGCUACAUAA UACCAACUUACACUUUACAAAAUGUUGUCCCCCAAAAUGUAGC CAUUCGUAUCUGCUCCUAAUAAAAAGAAAGUUUCUUCACAUUC U

【表３５－１３６】

配列番号	説明	配列
144	APOBEC3A-Nme2D16Aの例示的なオープンリーディングフレーム	AUGGACGGCUCCGGCGGCGGCUCCCCCAAGAAGAAGCGGAAG GUGGAGGACAAGCGGCCCGCCGCCACCAAGAAGGCCGGCCAG GCCAAGAAGAAGAAGGGCGGCUCCGGCGGCGGCGAGGCCUCC CCCGCCUCCGGCCCCCGGCACCUGAUGGACCCCCACAUCUUCA CCUCCAACUUCAACAACGGCAUCGGCCGGCACAAGACCUACC UGUGCUACGAGGUGGAGCGGCUGGACAACGGCACCUCCGUGA AGAUGGACCAGCACCGGGGCUUCCUGCACAACCAGGCCAAGA ACCUGCUGUGCGGCUUCUACGGCCGGCACGCCGAGCUGCGGU UCCUGGACCUGGUGCCCUCCCUGCAGCUGGACCCCGCCCAGA UCUACCGGGUGACCUGGUUCAUCUCCUGGUCCCCCUGCUUCU CCUGGGGCUGCGCCGGCGAGGUGCGGGCCUUCCUGCAGGAGA ACACCCACGUGCGGCUGCGGAUCUUCGCCGCCCGGAUCUACG ACUACGACCCCCUGUACAAGGAGGCCCUGCAGAUGCUGCGGG ACGCCGGCGCCCAGGUGUCCAUCAUGACCUACGACGAGUUCA AGCACUGCUGGGACACCUUCGUGGACCACCAGGGCUGCCCCU UCCAGCCCUGGGACGGCCUGGACGAGCACUCCCAGGCCCUGU CCGGCCGGCUGCGGGCCAUCCUGCAGAACCAGGGCAACUCCG GCUCCGAGACCCCCGGCACCUCCGAGUCCGCCACCCCCGAGUC CGCAGCGUUCAAACCAAAUCCCAUCAACUACAUCCUGGGCCU GGCCAUCGGCAUCGCCUCCGUGGGCUGGGCCAUGGUGGAGAU CGACGAGGAGGAGAACCCCAUCCGGCUGAUCGACCUGGGCGU GCGGGUGUUCGAGCGGGCCGAGGUGCCCAAGACCGGCGACUC CCUGGCCAUGGCCCGGCGGCUGGCCCGGUCCGUGCGGCGGCU GACCCGGCGGCGGGCCCACCGGCUGCUGCGGGCCCGGCGGCU GCUGAAGCGGGAGGGCGUGCUGCAGGCCGCCGACUUCGACGA GAACGGCCUGAUCAAGUCCCUGCCCAACACCCCCUGGCAGCU GCGGGCCGCCGCCCUGGACCGGAAGCUGACCCCCCUGGAGUG GUCCGCCGUGCUGCUGCACCUGAUCAAGCACCGGGGCUACCU GUCCCAGCGGAAGAACGAGGGCGAGACCGCCGACAAGGAGCU GGGCGCCCUGCUGAAGGGCGUGGCCAACAACGCCCACGCCCU GCAGACCGGCGACUUCCGGACCCCCGCCGAGCUGGCCCUGAA CAAGUUCGAGAAGGAGUCCGGCCACAUCCGGAACCAGCGGGG CGACUACUCCCACACCUUCUCCCGGAAGGACCUGCAGGCCGA GCUGAUCCUGCUGUUCGAGAAGCAGAAGGAGUUCGGCAACCC

【表３５－１３７】

配列番号	説明	配列
		CCACGUGUCCGGCGGCCUGAAGGAGGGCAUCGAGACCCUGCUG AUGACCCAGCGGCCCGCCCUGUCCGGCGACGCCGUGCAGAAGA UGCUGGGCCACUGCACCUUCGAGCCCGCCGAGCCCAAGGCCGC CAAGAACACCUACACCGCCGAGCGGUUCAUCUGGCUGACCAAG CUGAACAACCUGCGGAUCCUGGAGCAGGGCUCCGAGCGGCCCC UGACCGACACCGAGCGGGCCACCCUGAUGGACGAGCCCUACCG GAAGUCCAAGCUGACCUACGCCCAGGCCCGGAAGCUGCUGGGC CUGGAGGACACCGCCUUCUUCAAGGGCCUGCGGUACGGCAAGG ACAACGCCGAGGCCUCCACCCUGAUGGAGAUGAAGGCCUACCA CGCCAUCUCCCGGGCCCUGGAGAAGGAGGGCCUGAAGGACAAG AAGUCCCCCCUGAACCUGUCCUCCGAGCUGCAGGACGAGAUCG GCACCGCCUUCUCCCUGUUCAAGACCGACGAGGACAUCACCGG CCGGCUGAAGGACCGGGUGCAGCCCGAGAUCCUGGAGGCCCUG CUGAAGCACAUCUCCUUCGACAAGUUCGUGCAGAUCUCCCUGA AGGCCCUGCGGCGGAUCGUGCCCCUGAUGGAGCAGGGCAAGCG GUACGACGAGGCCUGCGCCGAGAUCUACGGCGACCACUACGGC AAGAAGAACACCGAGGAGAAGAUCUACCUGCCCCCCAUCCCCG CCGACGAGAUCCGGAACCCCGUGGUGCUGCGGGCCCUGUCCCA GGCCCGGAAGGUGAUCAACGGCGUGGUGCGGCGGUACGGCUCC CCCGCCCGGAUCCACAUCGAGACCGCCCGGGAGGUGGGCAAGU CCUUCAAGGACCGGAAGGAGAUCGAGAAGCGGCAGGAGGAGA ACCGGAAGGACCGGGAGAAGGCCGCCGCCAAGUUCCGGGAGUA CUUCCCCAACUUCGUGGGCGAGCCCAAGUCCAAGGACAUCCUG AAGCUGCGGCUGUACGAGCAGCAGCACGGCAAGUGCCUGUACU CCGGCAAGGAGAUCAACCUGGUGCGGCUGAACGAGAAGGGCUA CGUGGAGAUCGACCACGCCCUGCCCUUCUCCCGGACCUGGGAC GACUCCUUCAACAACAAGGUGCUGGUGCUGGGCUCCGAGAACC AGAACAAGGGCAACCAGACCCCCUACGAGUACUUCAACGGCAA GGACAACUCCCGGGAGUGGCAGGAGUUCAAGGCCCGGGUGGAG ACCUCCCGGUUCCCCCGGUCCAAGAAGCAGCGGAUCCUGCUGC AGAAGUUCGACGAGGACGGCUUCAAGGAGUGCAACCUGAACGA CACCCGGUACGUGAACCGCUUCCUGUGCCAGUUCGUGGCCGAC CACAUCCUGCUGACCGGCAAGGGCAAGCGGCGGGUGUUCGCCU CCAACGGCCAGAUCACCAACCUGCUGCGGGGCUUCUGGGGCCU GCGGAAGGUGCGGGCCGAGAACGACCGGCACCACGCCCUGGAC GCCGUG

【表３５－１３８】

配列番号	説明	配列
		GUGGUGGCCUGCUCCACCGUGGCCAUGCAGCAGAAGAUCACCC GGUUCGUGCGGUACAAGGAGAUGAACGCCUUCGACGGCAAGAC CAUCGACAAGGAGACCGGCAAGGUGCUGCACCAGAAGACCCAC UUCCCCCAGCCCUGGGAGUUCUUCGCCCAGGAGGUGAUGAUCC GGGUGUUCGGCAAGCCCGACGGCAAGCCCGAGUUCGAGGAGGC CGACACCCCCGAGAAGCUGCGGACCCUGCUGGCCGAGAAGCUG UCCUCCCGGCCCGAGGCCGUGCACGAGUACGUGACCCCCCUGU UCGUGUCCCGGGCCCCCAACCGGAAGAUGUCCGGCGCCCACAA GGACACCCUGCGGUCCGCCAAGCGGUUCGUGAAGCACAACGAG AAGAUCUCCGUGAAGCGGGUGUGGCUGACCGAGAUCAAGCUGG CCGACCUGGAGAACAUGGUGAACUACAAGAACGGCCGGGAGAU CGAGCUGUACGAGGCCCUGAAGGCCCGGCUGGAGGCCUACGGC GGCAACGCCAAGCAGGCCUUCGACCCCAAGGACAACCCCUUCU ACAAGAAGGGCGGCCAGCUGGUGAAGGCCGUGCGGGUGGAGA AGACCCAGGAGUCCGGCGUGCUGCUGAACAAGAAGAACGCCUA CACCAUCGCCGACAACGGCGACAUGGUGCGGGUGGACGUGUUC UGCAAGGUGGACAAGAAGGGCAAGAACCAGUACUUCAUCGUGC CCAUCUACGCCUGGCAGGUGGCCGAGAACAUCCUGCCCGACAU CGACUGCAAGGGCUACCGGAUCGACGACUCCUACACCUUCUGC UUCUCCCUGCACAAGUACGACCUGAUCGCCUUCCAGAAGGACG AGAAGUCCAAGGUGGAGUUCGCCUACUACAUCAACUGCGACUC CUCCAACGGCCGGUUCUACCUGGCCUGGCACGACAAGGGCUCC AAGGAGCAGCAGUUCCGGAUCUCCACCCAGAACCUGGUGCUGA UCCAGAAGUACCAGGUGAACGAGCUGGGCAAGGAGAUCCGGCC CUGCCGGCUGAAGAAGCGGCCCCCCGUGCGGUAG

10

20

30

40

50

【表３５－１３９】

配列番号	説明	配列
145	APOBEC3A-Nme2D16Aの例示的なアミノ酸配列	MDGSGGGSPKKKRKVEDKRPAATKKAGQAKKKKGGSGGGEAS PASGPRHLMDPHIFTSNFNNGIGRHKTYLCYEVERLDNGTSVKM DQHRGFLHNQAKNLLCGFYGRHAELRFLDLVPSLQLDPAQIYRV TWFISWSPCFSWGCAGEVRAFLQENTHVRLRIFAARIYDYDPLY KEALQMLRDAGAQVSIMTYDEFKHCWDTFVDHQGCPFQPWDG LDEHSQALSGRLRAILQNQGNSGSETPGTSESATPESAAFKPNPIN YILGLAIGIASVGWAMVEIDEEENPIRLIDLGVRVFERAEVPKTGD SLAMARRLARSVRRLTRRRAHRLLRARRLLKREGVLQAADFDE NGLIKSLPNTPWQLRAAALDRKLTPLEWSAVLLHLIKHRGYLSQ RKNEGETADKELGALLKGVANNAHALQTGDFRTPAELALNKFE KESGHIRNQRGDYSHTFSRKDLQAELILLFEKQKEFGNPHVSGGL KEGIETLLMTQRPALSGDAVQKMLGHCTFEPAEPKAAKNTYTAE RFIWLTKLNNLRILEQGSERPLTDTERATLMDEPYRKSKLTYAQA RKLLGLEDTAFFKGLRYGKDNAEASTLMEMKAYHAISRALEKE GLKDKKSPLNLSSELQDEIGTAFSLFKTDEDITGRLKDRVQPEILE ALLKHISFDKFVQISLKALRRIVPLMEQGKRYDEACAEIYGDHYG KKNTEEKIYLPPIPADEIRNPVVLRALSQARKVINGVVRRYGSPA RIHIETAREVGKSFKDRKEIEKRQEENRKDREKAAAKFREYFPNF VGEPKSKDILKLRLYEQQHGKCLYSGKEINLVRLNEKGYVEIDH ALPFSRTWDDSFNNKVLVLGSENQNKGNQTPYEYFNGKDNSRE WQEFKARVETSRFPRSKKQRILLQKFDEDGFKECNLNDTRYVNR FLCQFVADHILLTGKGKRRVFASNGQITNLLRGFWGLRKVRAEN DRHHALDAVVVACSTVAMQQKITRFVRYKEMNAFDGKTIDKET GKVLHQKTHFPQPWEFFAQEVMIRVFGKPDGKPEFEEADTPEKL RTLLAEKLSSRPEAVHEYVTPLFVSRAPNRKMSGAHKDTLRSAK RFVKHNEKISVKRVWLTEIKLADLENMVNYKNGREIELYEALKA RLEAYGGNAKQAFDPKDNPFYKKGGQLVKAVRVEKTQESGVLL NKKNAYTIADNGDMVRVDVFCKVDKKGKNQYFIVPIYAWQVA ENILPDIDCKGYRIDDSYTFCFSLHKYDLIAFQKDEKSKVEFAYYI NCDSSNGRFYLAWHDKGSKEQQFRISTQNLVLIQKYQVNELGKE IRPCRLKKRPPVR*

【表３５－１４０】

配列番号	説明	配列
146	NLS-NLS-APOBEC3A-L070-Nme2D16Aの例示的なアミノ酸配列	MDGSGGGSPKKKRKVEDKRPAATKKAGQAKKKKGGSGGGEASP ASGPRHLMDPHIFTSNFNNGIGRHKTYLCYEVERLDNGTSVKMDQ HRGFLHNQAKNLLCGFYGRHAELRFLDLVPSLQLDPAQIYRVTWF ISWSPCFSWGCAGEVRAFLQENTHVRLRIFAARIYDYDPLYKEAL QMLRDAGAQVSIMTYDEFKHCWDTFVDHQGCPFQPWDGLDEHS QALSGRLRAILQNQGNGTKDSTKDIPETPSKDAAFKPNPINYILGLA IGIASVGWAMVEIDEEENPIRLIDLGVRVFERAEVPKTGDSLAMAR RLARSVRRLTRRRAHRLLRARRLLKREGVLQAADFDENGLIKSLP NTPWQLRAAALDRKLTPLEWSAVLLHLIKHRGYLSQRKNEGETA DKELGALLKGVANNAHALQTGDFRTPAELALNKFEKESGHIRNQR GDYSHTFSRKDLQAELILLFEKQKEFGNPHVSGGLKEGIETLLMTQ RPALSGDAVQKMLGHCTFEPAEPKAAKNTYTAERFIWLTKLNNLR ILEQGSERPLTDTERATLMDEPYRKSKLTYAQARKLLGLEDTAFFK GLRYGKDNAEASTLMEMKAYHAISRALEKEGLKDKKSPLNLSSEL QDEIGTAFSLFKTDEDITGRLKDRVQPEILEALLKHISFDKFVQISLK ALRRIVPLMEQGKRYDEACAEIYGDHYGKKNTEEKIYLPPIPADEI RNPVVLRALSQARKVINGVVRRYGSPARIHIETAREVGKSFKDRK EIEKRQEENRKDREKAAAKFREYFPNFVGEPKSKDILKLRLYEQQH GKCLYSGKEINLVRLNEKGYVEIDHALPFSRTWDDSFNNKVLVLG SENQNKGNQTPYEYFNGKDNSREWQEFKARVETSRFPRSKKQRIL LQKFDEDGFKECNLNDTRYVNRFLCQFVADHILLTGKGKRRVFAS NGQITNLLRGFWGLRKVRAENDRHHALDAVVVACSTVAMQQKIT RFVRYKEMNAFDGKTIDKETGKVLHQKTHFPQPWEFFAQEVMIR VFGKPDGKPEFEEADTPEKLRTLLAEKLSSRPEAVHEYVTPLFVSR APNRKMSGAHKDTLRSAKRFVKHNEKISVKRVWLTEIKLADLEN MVNYKNGREIELYEALKARLEAYGGNAKQAFDPKDNPFYKKGG QLVKAVRVEKTQESGVLLNKKNAYTIADNGDMVRVDVFCKVDK KGKNQYFIVPIYAWQVAENILPDIDCKGYRIDDSYTFCFSLHKYDLI AFQKDEKSKVEFAYYINCDSSNGRFYLAWHDKGSKEQQFRISTQN LVLIQKYQVNELGKEIRPCRLKKRPPVR

【表３５－１４１】

配列番号	説明	配列
147	BC22-Nme2D16A (Nme2 BC22n)をコードするmRNA	GGGAAGCUCAGAAUAAACGCUCAACUUUGGCCGGAUCUGCCAC CAUGGACGGCUCCGGCGGCGGCUCCCCCAAGAAGAAGCGGAAG GUGGAGGACAAGCGGCCCGCCGCCACCAAGAAGGCCGGCCAGG CCAAGAAGAAGAAGGGCGGCUCCGGCGGCGGCGAGGCCUCCCC CGCCUCCGGCCCCCGGCACCUGAUGGACCCCCACAUCUUCACCU CCAACUUCAACAACGGCAUCGGCCGGCACAAGACCUACCUGUG CUACGAGGUGGAGCGGCUGGACAACGGCACCUCCGUGAAGAUG GACCAGCACCGGGGCUUCCUGCACAACCAGGCCAAGAACCUGC UGUGCGGCUUCUACGGCCGGCACGCCGAGCUGCGGUUCCUGGA CCUGGUGCCCUCCCUGCAGCUGGACCCCGCCCAGAUCUACCGG GUGACCUGGUUCAUCUCCUGGUCCCCCUGCUUCUCCUGGGGCU GCGCCGGCGAGGUGCGGGCCUUCCUGCAGGAGAACACCCACGU GCGGCUGCGGAUCUUCGCCGCCCGGAUCUACGACUACGACCCC CUGUACAAGGAGGCCCUGCAGAUGCUGCGGGACGCCGGCGCCC AGGUGUCCAUCAUGACCUACGACGAGUUCAAGCACUGCUGGGA CACCUUCGUGGACCACCAGGGCUGCCCCUUCCAGCCCUGGGAC GGCCUGGACGAGCACUCCCAGGCCCUGUCCGGCCGGCUGCGGG CCAUCCUGCAGAACCAGGGCAACUCCGGCUCCGAGACCCCCGG CACCUCCGAGUCCGCCACCCCCGAGUCCGCAGCGUUCAAACCA AAUCCCAUCAACUACAUCCUGGGCCUGGCCAUCGGCAUCGCCU CCGUGGGCUGGGCCAUGGUGGAGAUCGACGAGGAGGAGAACCC CAUCCGGCUGAUCGACCUGGGCGUGCGGGUGUUCGAGCGGGCC GAGGUGCCCAAGACCGGCGACUCCCUGGCCAUGGCCCGGCGGC UGGCCCGGUCCGUGCGGCGGCUGACCCGGCGGCGGGCCCACCG GCUGCUGCGGGCCCGGCGGCUGCUGAAGCGGGAGGGCGUGCUG CAGGCCGCCGACUUCGACGAGAACGGCCUGAUCAAGUCCCUGC CCAACACCCCCUGGCAGCUGCGGGCCGCCGCCCUGGACCGGAA GCUGACCCCCCUGGAGUGGUCCGCCGUGCUGCUGCACCUGAUC AAGCACCGGGGCUACCUGUCCCAGCGGAAGAACGAGGGCGAGA CCGCCGACAAGGAGCUGGGCGCCCUGCUGAAGGGCGUGGCCAA CAACGCCCACGCCCUGCAGACCGGCGACUUCCGGACCCCCGCCG AGCUGGCCCUGAACAAGUUCGAGAAGGAGUCCGGCCACAUCCG GAACCAGCGGGGCGACUACUCCCACACCUUCUCCCGGAAGGAC CUGCAGGCCGAGCUGAUCCUGCUGUUCGAGAAGCAGAAGGAGU UCGGCAA

【表３５－１４２】

配列番号	説明	配列
		CCCCCACGUGUCCGGCGGCCUGAAGGAGGGCAUCGAGACCCUG CUGAUGACCCAGCGGCCCGCCCUGUCCGGCGACGCCGUGCAGA AGAUGCUGGGCCACUGCACCUUCGAGCCCGCCGAGCCCAAGGC CGCCAAGAACACCUACACCGCCGAGCGGUUCAUCUGGCUGACC AAGCUGAACAACCUGCGGAUCCUGGAGCAGGGCUCCGAGCGGC CCCUGACCGACACCGAGCGGGCCACCCUGAUGGACGAGCCCUA CCGGAAGUCCAAGCUGACCUACGCCCAGGCCCGGAAGCUGCUG GGCCUGGAGGACACCGCCUUCUUCAAGGGCCUGCGGUACGGCA AGGACAACGCCGAGGCCUCCACCCUGAUGGAGAUGAAGGCCUA CCACGCCAUCUCCCGGGCCCUGGAGAAGGAGGGCCUGAAGGAC AAGAAGUCCCCCCUGAACCUGUCCUCCGAGCUGCAGGACGAGA UCGGCACCGCCUUCUCCCUGUUCAAGACCGACGAGGACAUCAC CGGCCGGCUGAAGGACCGGGUGCAGCCCGAGAUCCUGGAGGCC CUGCUGAAGCACAUCUCCUUCGACAAGUUCGUGCAGAUCUCCC UGAAGGCCCUGCGGCGGAUCGUGCCCCUGAUGGAGCAGGGCAA GCGGUACGACGAGGCCUGCGCCGAGAUCUACGGCGACCACUAC GGCAAGAAGAACACCGAGGAGAAGAUCUACCUGCCCCCCAUCC CCGCCGACGAGAUCCGGAACCCCGUGGUGCUGCGGGCCCUGUC CCAGGCCCGGAAGGUGAUCAACGGCGUGGUGCGGCGGUACGGC UCCCCCGCCCGGAUCCACAUCGAGACCGCCCGGGAGGUGGGCA AGUCCUUCAAGGACCGGAAGGAGAUCGAGAAGCGGCAGGAGG AGAACCGGAAGGACCGGGAGAAGGCCGCCGCCAAGUUCCGGGA GUACUUCCCCAACUUCGUGGGCGAGCCCAAGUCCAAGGACAUC CUGAAGCUGCGGCUGUACGAGCAGCAGCACGGCAAGUGCCUGU ACUCCGGCAAGGAGAUCAACCUGGUGCGGCUGAACGAGAAGGG CUACGUGGAGAUCGACCACGCCCUGCCCUUCUCCCGGACCUGG GACGACUCCUUCAACAACAAGGUGCUGGUGCUGGGCUCCGAGA ACCAGAACAAGGGCAACCAGACCCCCUACGAGUACUUCAACGG CAAGGACAACUCCCGGGAGUGGCAGGAGUUCAAGGCCCGGGUG GAGACCUCCCGGUUCCCCCGGUCCAAGAAGCAGCGGAUCCUGC UGCAGAAGUUCGACGAGGACGGCUUCAAGGAGUGCAACCUGAA CGACACCCGGUACGUGAACCGCUUCCUGUGCCAGUUCGUGGCC GACCACAUCCUGCUGACCGGCAAGGGCAAGCGGCGGGUGUUCG CCUCCAACGGCCAGAUCACCAACCUGCUGCGGGGCUUCUGGGG CCUGCGGAAGGUGCGGGCCGAGAACGACCGGCACCACGCCCUG GACGCCGUGGUGGUGGCCUGCUCCACCGUGGCCAUGCAGCAGA AGAUCA

10 20 30 40 50

【表３５－１４３】

配列番号	説明	配列
		CCCGGUUCGUGCGGUACAAGGAGAUGAACGCCUUCGACGGCA AGACCAUCGACAAGGAGACCGGCAAGGUGCUGCACCAGAAGA CCCACUUCCCCCAGCCCUGGGAGUUCUUCGCCCAGGAGGUGA UGAUCCGGGUGUUCGGCAAGCCCGACGGCAAGCCCGAGUUCG AGGAGGCCGACACCCCCGAGAAGCUGCGGACCCUGCUGGCCG AGAAGCUGUCCUCCCGGCCCGAGGCCGUGCACGAGUACGUGA CCCCCCUGUUCGUGUCCCGGGCCCCCAACCGGAAGAUGUCCG GCGCCCACAAGGACACCCUGCGGUCCGCCAAGCGGUUCGUGA AGCACAACGAGAAGAUCUCCGUGAAGCGGGUGUGGCUGACCG AGAUCAAGCUGGCCGACCUGGAGAACAUGGUGAACUACAAGA ACGGCCGGGAGAUCGAGCUGUACGAGGCCCUGAAGGCCCGGC UGGAGGCCUACGGCGGCAACGCCAAGCAGGCCUUCGACCCCA AGGACAACCCCUUCUACAAGAAGGGCGGCCAGCUGGUGAAGG CCGUGCGGGUGGAGAAGACCCAGGAGUCCGGCGUGCUGCUGA ACAAGAAGAACGCCUACACCAUCGCCGACAACGGCGACAUGG UGCGGGUGGACGUGUUCUGCAAGGUGGACAAGAAGGGCAAG AACCAGUACUUCAUCGUGCCCAUCUACGCCUGGCAGGUGGCC GAGAACAUCCUGCCCGACAUCGACUGCAAGGGCUACCGGAUC GACGACUCCUACACCUUCUGCUUCUCCCUGCACAAGUACGAC CUGAUCGCCUUCCAGAAGGACGAGAAGUCCAAGGUGGAGUUC GCCUACUACAUCAACUGCGACUCCUCCAACGGCCGGUUCUAC CUGGCCUGGCACGACAAGGGCUCCAAGGAGCAGCAGUUCCGG AUCUCCACCCAGAACCUGGUGCUGAUCCAGAAGUACCAGGUG AACGAGCUGGGCAAGGAGAUCCGGCCCUGCCGGCUGAAGAAG CGGCCCCCCGUGCGGUAGUGACUAGCACCAGCCUCAAGAACA CCCGAAUGGAGUCUCUAAGCUACAUAAUACCAACUUACACUU UACAAAAUGUUGUCCCCCAAAAUGUAGCCAUUCGUAUCUGCU CCUAAUAAAAAGAAAGUUUCUUCACAUUCUCUCGAGAAAAAA AAAAAAUGGAAAAAAAAAAAACGGAAAAAAAAAAAAGGUAAA AAAAAAAAAUAUAAAAAAAAAAAACAUAAAAAAAAAAAAACGA AAAAAAAAAAACGUAAAAAAAAAAAAACUCAAAAAAAAAAAG AUAAAAAAAAAAAAACCUAAAAAAAAAAAAAUGUAAAAAAAAA AAAGGGAAAAAAAAAAAACGCAAAAAAAAAAAAACACAAAAAA AAAAAAUGCAAAAAAAAAAAAUCGAAAAAAAAAAAAUCUAA AAAAAAAAAACGAAAAAAAAAAAAACCCAAAAAAAAAAAAGA CAAAAAAAAAAAAUAGAAAAAAAAAAAGUUAAAAAAAAAAA ACUGAAAAAAAAAAAAUUUAAAAAAAAAAAAUCUAG

【表３５－１４４】

配列番号	説明	配列
148	リンカーL070を有する塩基エディタのアミノ酸配列	MEASPASGPRHLMDPHIFTSNFNNGIGRHKTYLCYEVERLDNGTS VKMDQHRGFLHNQAKNLLCGFYGRHAELRFLDLVPSLQLDPAQI YRVTWFISWSPCFSWGCAGEVRAFLQENTHVRLRIFAARIYDYDP LYKEALQMLRDAGAQVSIMTYDEFKHCWDTFVDHQGCPFQPWD GLDEHSQALSGRLRAILQNQGNGTKDSTKDIPETPSKDDKKYSIGL AIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKKNLIGALLFDS GETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEMAKVDDSFFHR LEESFLVEEDKKHERHPIFGNIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDST DKADLRLIYLALAHMIKFRGHFLIEGDLNPDNSDVDKLFIQLVQTY NQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRRLENLIAQLPGEKKNGLF GNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLDNLLAQIG DQYADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITKAPLSASMIKRYDEHH QDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSKNGYAGYIDGGASQEEFYK FIKPILEKMDGTEELLVKLNREDLLRKQRTFDNGSIPHQIHLGELHA ILRRQEDFYPFLKDNREKIEKILTFRIPYYVGPLARGNSRFAWMTR KSEETITPWNFEEVVDKGASAQSFIERMTNFDKNLPNEKVLPKHSL LYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFLSGEQKKAIVDLLFKTNRK VTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDLLKIIKDK DFLDNEENEDILEDIVLTLTLFEDREMIEERLKTYAHLFDDKVMKQ LKRRRYTGWGRLSRKLINGIRDKQSGKTILDFLKSDGFANRNFMQ LIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQGDSLHEHIANLAGSPAIKKGILQTV KVVDELVKVMGRHKPENIVIEMARENQTTQKGQKNSRERMKRIE EGIKELGSQILKEHPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDI NRLSDYDVDHIVPQSFLKDDSIDNKVLTRSDKNRGKSDNVPSEEV VKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGGLSELDKAGFIKR QLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDENDKLIREVKVITLKSKLVSD FRKDFQFYKVREINNYHHAHDAYLNAVVGTALIKKYPKLESEFVY GDYKVYDVRKMIAKSEQEIGKATAKYFFYSNIMNFFKTEITLANG EIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQVNIVKKTEVQ TGGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFDSPTVAYSVLVV AKVEKGKSKKLKSVKELLGITIMERSSFEKNPIDFLEAKGYKEVKK DLIIKLPKYSLFELENGRKRMLASAGELQKGNELALPSKYVNFLYL ASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVEQHKHYLDEIIEQISEFSKRVILADA NLDKVLSAYNKHRDKPIREQAENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTI DRKRYTSTKEVLDATLIHQSITGLYETRIDLSQLGGDGGGSPKKKR KV

【表３５－１４５】

配列番号	説明	配列
149	D16A Nme2Cas9 ニッカーゼのアミノ酸配列	MAAFKPNPINYILGLAIGIASVGWAMVEIDEEENPIRLIDLGVRVF ERAEVPKTGDSLAMARRLARSVRRLTRRRAHRLLRARRLLKRE GVLQAADFDENGLIKSLPNTPWQLRAAALDRKLTPLEWSAVLLH LIKHRGYLSQRKNEGETADKELGALLKGVANNAHALQTGDFRT PAELALNKFEKESGHIRNQRGDYSHTFSRKDLQAELILLFEKQKE FGNPHVSGGLKEGIETLLMTQRPALSGDAVQKMLGHCTFEPAEP KAAKNTYTAERFIWLTKLNNLRILEQGSERPLTDTERATLMDEP YRKSKLTYAQARKLLGLEDTAFFKGLRYGKDNAEASTLMEMKA YHAISRALEKEGLKDKKSPLNLSSELQDEIGTAFSLFKTDEDITGR LKDRVQPEILEALLKHISFDKFVQISLKALRRIVPLMEQGKRYDE ACAEIYGDHYGKKNTEEKIYLPPIPADEIRNPVVLRALSQARKVI NGVVRRYGSPARIHIETAREVGKSFKDRKEIEKRQEENRKDREK AAAKFREYFPNFVGEPKSKDILKLRLYEQQHGKCLYSGKEINLV RLNEKGYVEIDHALPFSRTWDDSFNNKVLVLGSENQNKGNQTP YEYFNGKDNSREWQEFKARVETSRFPRSKKQRILLQKFDEDGFK ECNLNDTRYVNRFLCQFVADHILLTGKGKRRVFASNGQITNLLR GFWGLRKVRAENDRHHALDAVVVACSTVAMQQKITRFVRYKE MNAFDGKTIDKETGKVLHQKTHFPQPWEFFAQEVMIRVFGKPD GKPEFEEADTPEKLRTLLAEKLSSRPEAVHEYVTPLFVSRAPNRK MSGAHKDTLRSAKRFVKHNEKISVKRVWLTEIKLADLENMVNY KNGREIELYEALKARLEAYGGNAKQAFDPKDNPFYKKGGQLVK AVRVEKTQESGVLLNKKNAYTIADNGDMVRVDVFCKVDKKGK NQYFIVPIYAWQVAENILPDIDCKGYRIDDSYTFCFSLHKYDLIAF QKDEKSKVEFAYYINCDSSNGRFYLAWHDKGSKEQQFRISTQNL VLIQKYQVNELGKEIRPCRLKKRPPVR

【表３５－１４６】

配列番号	説明	配列
150	D16A Nme2Cas9 ニッカーゼのコード配列	GCTGCTTTTAAGCCTAATCCTATTAATTATATTCTTGGTCTTGCT ATTGGTATTGCTTCTGTTGGTTGGGCTATGGTTGAGATTGATGA GGAGGAGAATCCTATTCGTCTTATTGATCTTGGTGTTCGTGTTTT TGAGCGTGCTGAGGTTCCTAAGACTGGTGATTCTCTTGCTATGG CTCGTCGTCTTGCTCGTTCTGTTCGTCGTCTTACTCGTCGTCGTG CTCATCGTCTTCTTCGTGCTCGTCGTCTTCTTAAGCGTGAGGGTG TTCTTCAGGCTGCTGATTTTGATGAGAATGGTCTTATTAAGTCT CTTCCTAATACTCCTTGGCAGCTTCGTGCTGCTGCTCTTGATCGT AAGCTTACTCCTCTTGAGTGGTCTGCTGTTCTTCTTCATCTTATT AAGCATCGTGGTTATCTTTCTCAGCGTAAGAATGAGGGTGAGA CTGCTGATAAGGAGCTTGGTGCTCTTCTTAAGGGTGTTGCTAAT AATGCTCATGCTCTTCAGACTGGTGATTTTCGTACTCCTGCTGA GCTTGCTCTTAATAAGTTTGAGAAGGAGTCTGGTCATATTCGTA ATCAGCGTGGTGATTATTCTCATACTTTTTCTCGTAAGGATCTTC AGGCTGAGCTTATTCTTCTTTTTGAGAAGCAGAAGGAGTTTGGT AATCCTCATGTTTCTGGTGGTCTTAAGGAGGGTATTGAGACTCT TCTTATGACTCAGCGTCCTGCTCTTTCTGGTGATGCTGTTCAGA AGATGCTTGGTCATTGTACTTTTGAGCCTGCTGAGCCTAAGGCT GCTAAGAATACTTATACTGCTGAGCGTTTTATTTGGCTTACTAA GCTTAATAATCTTCGTATTCTTGAGCAGGGTTCTGAGCGTCCTC TTACTGATACTGAGCGTGCTACTCTTATGGATGAGCCTTATCGT AAGTCTAAGCTTACTTATGCTCAGGCTCGTAAGCTTCTTGGTCT TGAGGATACTGCTTTTTTTAAGGGTCTTCGTTATGGTAAGGATA ATGCTGAGGCTTCTACTCTTATGGAGATGAAGGCTTATCATGCT ATTTCTCGTGCTCTTGAGAAGGAGGGTCTTAAGGATAAGAAGT CTCCTCTTAATCTTTCTTCTGAGCTTCAGGATGAGATTGGTACTG CTTTTTCTCTTTTTAAGACTGATGAGGATATTACTGGTCGTCTTA AGGATCGTGTTCAGCCTGAGATTCTTGAGGCTCTTCTTAAGCAT ATTTCTTTTGATAAGTTTGTTCAGATTTCTCTTAAGGCTCTTCGT CGTATTGTTCCTCTTATGGAGCAGGGTAAGCGTTATGATGAGGC TTGTGCTGAGATTTATGGTGATCATTATGGTAAGAAGAATACTG AGGAGAAGATTTATCTTCCTCCTATTCCTGCTGATGAGATTCGT AATCCTGTTGTTCTTCGTGCTCTTTCTCAGGCTCGTAAGGT

【表３５－１４７】

配列番号	説明	配列
		TATTAATGGTGTTGTTCGTCGTTATGGTTCTCCTGCTCGTATTCATAT TGAGACTGCTCGTGAGGTTGGTAAGTCTTTTAAGGATCGTAAGGAG ATTGAGAAGCGTCAGGAGGAGAATCGTAAGGATCGTGAGAAGGCT GCTGCTAAGTTTCGTGAGTATTTTCCTAATTTTGTTGGTGAGCCTAA GTCTAAGGATATTCTTAAGCTTCGTCTTTATGAGCAGCAGCATGGTA AGTGTCTTTATTCTGGTAAGGAGATTAATCTTGTTCGTCTTAATGAG AAGGGTTATGTTGAGATTGATCATGCTCTTCCTTTTTCTCGTACTTG GGATGATTCTTTTAATAATAAGGTTCTTGTTCTTGGTTCTGAGAATC AGAATAAGGGTAATCAGACTCCTTATGAGTATTTTAATGGTAAGGA TAATTCTCGTGAGTGGCAGGAGTTTAAGGCTCGTGTTGAGACTTCTC GTTTTCCTCGTTCTAAGAAGCAGCGTATTCTTCTTCAGAAGTTTGAT GAGGATGGTTTTAAGGAGTGTAATCTTAATGATACTCGTTATGTTAA TCGTTTTCTTTGTCAGTTTGTTGCTGATCATATTCTTCTTACTGGTAA GGGTAAGCGTCGTGTTTTTGCTTCTAATGGTCAGATTACTAATCTTC TTCGTGGTTTTTGGGGTCTTCGTAAGGTTCGTGCTGAGAATGATCGT CATCATGCTCTTGATGCTGTTGTTGTTGCTTGTTCTACTGTTGCTATG CAGCAGAAGATTACTCGTTTTGTTCGTTATAAGGAGATGAATGCTTT TGATGGTAAGACTATTGATAAGGAGACTGGTAAGGTTCTTCATCAG AAGACTCATTTTCCTCAGCCTTGGGAGTTTTTTGCTCAGGAGGTTAT GATTCGTGTTTTTGGTAAGCCTGATGGTAAGCCTGAGTTTGAGGAG GCTGATACTCCTGAGAAGCTTCGTACTCTTCTTGCTGAGAAGCTTTC TTCTCGTCCTGAGGCTGTTCATGAGTATGTTACTCCTCTTTTTGTTTC TCGTGCTCCTAATCGTAAGATGTCTGGTGCTCATAAGGATACTCTTC GTTCTGCTAAGCGTTTTGTTAAGCATAATGAGAAGATTTCTGTTAAG CGTGTTTGGCTTACTGAGATTAAGCTTGCTGATCTTGAGAATATGGT TAATTATAAGAATGGTCGTGAGATTGAGCTTTATGAGGCTCTTAAG GCTCGTCTTGAGGCTTATGGTGGTAATGCTAAGCAGGCTTTTGATCC TAAGGATAATCCTTTTTATAAGAAGGGTGGTCAGCTTGTTAAGGCT GTTCGTGTTGAGAAGACTCAGGAGTCTGGTGTTCTTCTTAATAAGAA GAATGCTTATACTATTGCTGATAATGGTGATATGGTTCGTGTTGATG TTTTTTGTAAGGTTGATAAGAAGGGTAAGAATCAGTATTTTATTGTT CCTATTTATGCTTGGCAGGTTGCTGAGAATATTCTTCCTGATATTGA TTGTAAGGGTTATCGTATTGATGATTCTTATACTTTTTGTTTTTCTCT TCATAAGTATGATCTTATTGCTTTTCAGAAGGATGAGAAGTCTAAG GTTGAGTTTGCTTATTATATTAATTGTGATTCTTCT

【表３５－１４８】

配列番号	説明	配列
		AATGGTCGTTTTTATCTTGCTTGGCATGATAAGGGTTCTAAGGA GCAGCAGTTTCGTATTTCTACTCAGAATCTTGTTCTTATTCAGA AGTATCAGGTTAATGAGCTTGGTAAGGAGATTCGTCCTTGTCGT CTTAAGAAGCGTCCTCCTGTTCGT
151	D16A Nme2Cas9 ニッカーゼのコード配列	GCCGCCTTCAAGCCCAACCCCATCAACTACATCCTGGGCCTGGC CATCGGCATCGCCTCCGTGGGCTGGGCCATGGTGGAGATCGAC GAGGAGGAGAACCCCATCCGGCTGATCGACCTGGGCGTGCGGG TGTTCGAGCGGGCCGAGGTGCCCAAGACCGGCGACTCCCTGGC CATGGCCCGGCGGCTGGCCCGGTCCGTGCGGCGGCTGACCCGG CGGCGGGCCCACCGGCTGCTGCGGGCCCGGCGGCTGCTGAAGC GGGAGGGCGTGCTGCAGGCCGCCGACTTCGACGAGAACGGCCT GATCAAGTCCCTGCCCAACACCCCCTGGCAGCTGCGGGCCGCC GCCCTGGACCGGAAGCTGACCCCCCTGGAGTGGTCCGCCGTGC TGCTGCACCTGATCAAGCACCGGGGCTACCTGTCCCAGCGGAA GAACGAGGGCGAGACCGCCGACAAGGAGCTGGGCGCCCTGCT GAAGGGCGTGGCCAACAACGCCCACGCCCTGCAGACCGGCGAC TTCCGGACCCCCGCCGAGCTGGCCCTGAACAAGTTCGAGAAGG AGTCCGGCCACATCCGGAACCAGCGGGGCGACTACTCCCACAC CTTCTCCCGGAAGGACCTGCAGGCCGAGCTGATCCTGCTGTTCG AGAAGCAGAAGGAGTTCGGCAACCCCCACGTGTCCGGCGGCCT GAAGGAGGGCATCGAGACCCTGCTGATGACCCAGCGGCCCGCC CTGTCCGGCGACGCCGTGCAGAAGATGCTGGGCCACTGCACCT TCGAGCCCGCCGAGCCCAAGGCCGCCAAGAACACCTACACCGC CGAGCGGTTCATCTGGCTGACCAAGCTGAACAACCTGCGGATC CTGGAGCAGGGCTCCGAGCGGCCCCTGACCGACACCGAGCGGG CCACCCTGATGGACGAGCCCTACCGGAAGTCCAAGCTGACCTA CGCCCAGGCCCGGAAGCTGCTGGGCCTGGAGGACACCGCCTTC TTCAAGGGCCTGCGGTACGGCAAGGACAACGCCGAGGCCTCCA CCCTGATGGAGATGAAGGCCTACCACGCCATCTCCCGGGCCCT GGAGAAGGAGGGCCTGAAGGACAAGAAGTCCCCCCTGAACCT GTCCTCCGAGCTGCAGGACGAGATCGGCACCGCCTTCTCCCTGT TCAAGACCGACGAGGACATCACCGGCCGGCTGAAGGACCGGGT GCAGCCCGAGATCCTGGAGGCCCTGCTGAAGCACATCTCCTTC GACAAGTTCGTGCAGATCTCCCTGAAGGCCCTGCGGCGGATCG TGCCCCTGATGGAGCAGGGCAAGCGGTACGACGAGGCCTGCGC CGAGATCTACGGCGACCACTACGGCAAGAAGAACACCG

【表３５－１４９】

配列番号	説明	配列
		AGGAGAAGATCTACCTGCCCCCCATCCCCGCCGACGAGATCCGGA ACCCCGTGGTGCTGCGGGCCCTGTCCCAGGCCCGGAAGGTGATCA ACGGCGTGGTGCGGCGGTACGGCTCCCCCGCCCGGATCCACATCG AGACCGCCCGGGAGGTGGGCAAGTCCTTCAAGGACCGGAAGGAG ATCGAGAAGCGGCAGGAGGAGAACCGGAAGGACCGGGAGAAGGC CGCCGCCAAGTTCCGGGAGTACTTCCCCAACTTCGTGGGCGAGCC CAAGTCCAAGGACATCCTGAAGCTGCGGCTGTACGAGCAGCAGCA CGGCAAGTGCCTGTACTCCGGCAAGGAGATCAACCTGGTGCGGCT GAACGAGAAGGGCTACGTGGAGATCGACCACGCCCTGCCCTTCTC CCGGACCTGGGACGACTCCTTCAACAACAAGGTGCTGGTGCTGGG CTCCGAGAACCAGAACAAGGGCAACCAGACCCCCTACGAGTACTT CAACGGCAAGGACAACTCCCGGGAGTGGCAGGAGTTCAAGGCCC GGGTGGAGACCTCCCGGTTCCCCCGGTCCAAGAAGCAGCGGATCC TGCTGCAGAAGTTCGACGAGGACGGCTTCAAGGAGTGCAACCTGA ACGACACCCGGTACGTGAACCGGTTCCTGTGCCAGTTCGTGGCCG ACCACATCCTGCTGACCGGCAAGGGCAAGCGGCGGGTGTTCGCCT CCAACGGCCAGATCACCAACCTGCTGCGGGGCTTCTGGGGCCTGC GGAAGGTGCGGGCCGAGAACGACCGGCACCACGCCCTGGACGCC GTGGTGGTGGCCTGCTCCACCGTGGCCATGCAGCAGAAGATCACC CGGTTCGTGCGGTACAAGGAGATGAACGCCTTCGACGGCAAGACC ATCGACAAGGAGACCGGCAAGGTGCTGCACCAGAAGACCCACTTC CCCCAGCCCTGGGAGTTCTTCGCCCAGGAGGTGATGATCCGGGTG TTCGGCAAGCCCGACGGCAAGCCCGAGTTCGAGGAGGCCGACACC CCCGAGAAGCTGCGGACCCTGCTGGCCGAGAAGCTGTCCTCCCGG CCCGAGGCCGTGCACGAGTACGTGACCCCCCTGTTCGTGTCCCGG GCCCCCAACCGGAAGATGTCCGGCGCCCACAAGGACACCCTGCGG TCCGCCAAGCGGTTCGTGAAGCACAACGAGAAGATCTCCGTGAAG CGGGTGTGGCTGACCGAGATCAAGCTGGCCGACCTGGAGAACATG GTGAACTACAAGAACGGCCGGGAGATCGAGCTGTACGAGGCCCTG AAGGCCCGGCTGGAGGCCTACGGCGGCAACGCCAAGCAGGCCTTC GACCCCAAGGACAACCCCTTCTACAAGAAGGGCGGCCAGCTGGTG AAGGCCGTGCGGGTGGAGAAGACCCAGGAGTCCGGCGTGCTGCTG AACAAGAAGAACGCCTACACCATCGCCGACAACGGCGACATGGT GCGGGTGGACGTGTTCTGCAAGGTGGACAAGAAGGGCAAGAACC AGTACTTCATCGTGC

【表３５－１５０】

配列番号	説明	配列
		CCATCTACGCCTGGCAGGTGGCCGAGAACATCCTGCCCGACATC GACTGCAAGGGCTACCGGATCGACGACTCCTACACCTTCTGCTTC TCCCTGCACAAGTACGACCTGATCGCCTTCCAGAAGGACGAGAA GTCCAAGGTGGAGTTCGCCTACTACATCAACTGCGACTCCTCCAA CGGCCGGTTCTACCTGGCCTGGCACGACAAGGGCTCCAAGGAGC AGCAGTTCCGGATCTCCACCCAGAACCTGGTGCTGATCCAGAAG TACCAGGTGAACGAGCTGGGCAAGGAGATCCGGCCCTGCCGGCT GAAGAAGCGGCCCCCCGTGCGG

【表３５－１５１】

配列番号	説明	配列
152	D16A Nme2Cas9 ニッカーゼのコード配列	GCCGCCTTCAAGCCCAACCCCATCAACTACATCCTGGGCCTGG CCATCGGCATCGCCTCCGTGGGCTGGGCCATGGTGGAGATCG ACGAGGAGGAGAACCCCATCCGGCTGATCGACCTGGGCGTGC GGGTGTTCGAGCGGGCCGAGGTGCCCAAGACCGGCGACTCCC TGGCCATGGCCCGGCGGCTGGCCCGGTCCGTGCGGCGGCTGA CCCGGCGGCGGGCCCACCGGCTGCTGCGGGCCCGGCGGCTGC TGAAGCGGGAGGGCGTGCTGCAGGCCGCCGACTTCGACGAGA ACGGCCTGATCAAGTCCCTGCCCAACACCCCCTGGCAGCTGC GGGCCGCCGCCCTGGACCGGAAGCTGACCCCCCTGGAGTGGT CCGCCGTGCTGCTGCACCTGATCAAGCACCGGGGCTACCTGTC CCAGCGGAAGAACGAGGGCGAGACCGCCGACAAGGAGCTGG GCGCCCTGCTGAAGGGCGTGGCCAACAACGCCCACGCCCTGC AGACCGGCGACTTCCGGACCCCCGCCGAGCTGGCCCTGAACA AGTTCGAGAAGGAGTCCGGCCACATCCGGAACCAGCGGGGCG ACTACTCCCACACCTTCTCCCGGAAGGACCTGCAGGCCGAGCT GATCCTGCTGTTCGAGAAGCAGAAGGAGTTCGGCAACCCCCA CGTGTCCGGCGGCCTGAAGGAGGGCATCGAGACCCTGCTGAT GACCCAGCGGCCCGCCCTGTCCGGCGACGCCGTGCAGAAGAT GCTGGGCCACTGCACCTTCGAGCCCGCCGAGCCCAAGGCCGC CAAGAACACCTACACCGCCGAGCGGTTCATCTGGCTGACCAA GCTGAACAACCTGCGGATCCTGGAGCAGGGCTCCGAGCGGCC CCTGACCGACACCGAGCGGGCCACCCTGATGGACGAGCCCTA CCGGAAGTCCAAGCTGACCTACGCCCAGGCCCGGAAGCTGCT GGGCCTGGAGGACACCGCCTTCTTCAAGGGCCTGCGGTACGG CAAGGACAACGCCGAGGCCTCCACCCTGATGGAGATGAAGGC CTACCACGCCATCTCCCGGGCCCTGGAGAAGGAGGGCCTGAA GGACAAGAAGTCCCCCCTGAACCTGTCCTCCGAGCTGCAGGA CGAGATCGGCACCGCCTTCTCCCTGTTCAAGACCGACGAGGA CATCACCGGCCGGCTGAAGGACCGGGTGCAGCCCGAGATCCT GGAGGCCCTGCTGAAGCACATCTCCTTCGACAAGTTCGTGCA GATCTCCCTGAAGGCCCTGCGGCGGATCGTGCCCCTGATGGA GCAGGGCAAGCGGTACGACGAGGCCTGCGCCGAGATCTACGG CGACCACTACGGCAAGAAGAACACCGAGGAGAAGATCTACCT GCCCCCCATCCCCGCCGACGAGATCCG

【表３５－１５２】

配列番号	説明	配列
		GAACCCCGTGGTGCTGCGGGCCCTGTCCCAGGCCCGGAAGGTGAT CAACGGCGTGGTGCGGCGGTACGGCTCCCCCGCCCGGATCCACAT CGAGACCGCCCGGGAGGTGGGCAAGTCCTTCAAGGACCGGAAGG AGATCGAGAAGCGGCAGGAGGAGAACCGGAAGGACCGGGAGAA GGCCGCCGCCAAGTTCCGGGAGTACTTCCCCAACTTCGTGGGCGA GCCCAAGTCCAAGGACATCCTGAAGCTGCGGCTGTACGAGCAGCA GCACGGCAAGTGCCTGTACTCCGGCAAGGAGATCAACCTGGTGCG GCTGAACGAGAAGGGCTACGTGGAGATCGACCACGCCCTGCCCTT CTCCCGGACCTGGGACGACTCCTTCAACAACAAGGTGCTGGTGCT GGGCTCCGAGAACCAGAACAAGGGCAACCAGACCCCCTACGAGT ACTTCAACGGCAAGGACAACTCCCGGGAGTGGCAGGAGTTCAAGG CCCGGGTGGAGACCTCCCGGTTCCCCCGGTCCAAGAAGCAGCGGA TCCTGCTGCAGAAGTTCGACGAGGACGGCTTCAAGGAGTGCAACC TGAACGACACCCGGTACGTGAACCGGTTCCTGTGCCAGTTCGTGG CCGACCACATCCTGCTGACCGGCAAGGGCAAGCGGCGGGTGTTCG CCTCCAACGGCCAGATCACCAACCTGCTGCGGGGCTTCTGGGGCC TGCGGAAGGTGCGGGCCGAGAACGACCGGCACCACGCCCTGGAC GCCGTGGTGGTGGCCTGCTCCACCGTGGCCATGCAGCAGAAGATC ACCCGGTTCGTGCGGTACAAGGAGATGAACGCCTTCGACGGCAAG ACCATCGACAAGGAGACCGGCAAGGTGCTGCACCAGAAGACCCA CTTCCCCCAGCCCTGGGAGTTCTTCGCCCAGGAGGTGATGATCCGG GTGTTCGGCAAGCCCGACGGCAAGCCCGAGTTCGAGGAGGCCGAC ACCCCCGAGAAGCTGCGGACCCTGCTGGCCGAGAAGCTGTCCTCC CGGCCCGAGGCCGTGCACGAGTACGTGACCCCCCTGTTCGTGTCC CGGGCCCCCAACCGGAAGATGTCCGGCGCCCACAAGGACACCCTG CGGTCCGCCAAGCGGTTCGTGAAGCACAACGAGAAGATCTCCGTG AAGCGGGTGTGGCTGACCGAGATCAAGCTGGCCGACCTGGAGAAC ATGGTGAACTACAAGAACGGCCGGGAGATCGAGCTGTACGAGGC CCTGAAGGCCCGGCTGGAGGCCTACGGCGGCAACGCCAAGCAGG CCTTCGACCCCAAGGACAACCCCTTCTACAAGAAGGGCGGCCAGC TGGTGAAGGCCGTGCGGGTGGAGAAGACCCAGGAGTCCGGCGTG CTGCTGAACAAGAAGAACGCCTACACCATCGCCGACAACGGCGAC ATGGTGCGGGTGGACGTGTTCTGCAAGGTGGACAAGAAGGGCAA GAACCAGTACTTCATCGTGCCCATCTACGCCTGGCAGGTGGCCGA GAACATCCTGCCCGACAT

【表３５－１５３】

配列番号	説明	配列
		CGACTGCAAGGGCTACCGGATCGACGACTCCTACACCTTCTGCT TCTCCCTGCACAAGTACGACCTGATCGCCTTCCAGAAGGACGA GAAGTCCAAGGTGGAGTTCGCCTACTACATCAACTGCGACTCCT CCAACGGCCGGTTCTACCTGGCCTGGCACGACAAGGGCTCCAA GGAGCAGCAGTTCCGGATCTCCACCCAGAACCTGGTGCTGATC CAGAAGTACCAGGTGAACGAGCTGGGCAAGGAGATCCGGCCCT GCCGGCTGAAGAAGCGGCCCCCCGTGCGG
153	D16A Nme2Cas9 ニッカーゼのオープンリーディングフレーム	ATGGCTGCTTTTAAGCCTAATCCTATTAATTATATTCTTGGTCTT GCTATTGGTATTGCTTCTGTTGGTTGGGCTATGGTTGAGATTGA TGAGGAGGAGAATCCTATTCGTCTTATTGATCTTGGTGTTCGTG TTTTTGAGCGTGCTGAGGTTCCTAAGACTGGTGATTCTCTTGCT ATGGCTCGTCGTCTTGCTCGTTCTGTTCGTCGTCTTACTCGTCGT CGTGCTCATCGTCTTCTTCGTGCTCGTCGTCTTCTTAAGCGTGAG GGTGTTCTTCAGGCTGCTGATTTTGATGAGAATGGTCTTATTAA GTCTCTTCCTAATACTCCTTGGCAGCTTCGTGCTGCTGCTCTTGA TCGTAAGCTTACTCCTCTTGAGTGGTCTGCTGTTCTTCTTCATCT TATTAAGCATCGTGGTTATCTTTCTCAGCGTAAGAATGAGGGTG AGACTGCTGATAAGGAGCTTGGTGCTCTTCTTAAGGGTGTTGCT AATAATGCTCATGCTCTTCAGACTGGTGATTTTCGTACTCCTGC TGAGCTTGCTCTTAATAAGTTTGAGAAGGAGTCTGGTCATATTC GTAATCAGCGTGGTGATTATTCTCATACTTTTTCTCGTAAGGAT CTTCAGGCTGAGCTTATTCTTCTTTTTGAGAAGCAGAAGGAGTT TGGTAATCCTCATGTTTCTGGTGGTCTTAAGGAGGGTATTGAGA CTCTTCTTATGACTCAGCGTCCTGCTCTTTCTGGTGATGCTGTTC AGAAGATGCTTGGTCATTGTACTTTTGAGCCTGCTGAGCCTAAG GCTGCTAAGAATACTTATACTGCTGAGCGTTTTATTTGGCTTAC TAAGCTTAATAATCTTCGTATTCTTGAGCAGGGTTCTGAGCGTC CTCTTACTGATACTGAGCGTGCTACTCTTATGGATGAGCCTTAT CGTAAGTCTAAGCTTACTTATGCTCAGGCTCGTAAGCTTCTTGG TCTTGAGGATACTGCTTTTTTTAAGGGTCTTCGTTATGGTAAGG ATAATGCTGAGGCTTCTACTCTTATGGAGATGAAGGCTTATCAT GCTATTTCTCGTGCTCTTGAGAAGGAGGGTCTTAAGGATAAGA AGTCTCCTCTTAATCTTTCTTCTGAGCTTCAGGATGAGATTGGT ACTGCTTTTTCTCTTTTTAAGACTGATGAGGATATTACTGGTCGT CTTAAGGATCGTGTTCAGCCTGAGATTCTTGAGGCTCTTCT

【表３５－１５４】

配列番号	説明	配列
		TAAGCATATTTCTTTTGATAAGTTTGTTCAGATTTCTCTTAAGGCT CTTCGTCGTATTGTTCCTCTTATGGAGCAGGGTAAGCGTTATGAT GAGGCTTGTGCTGAGATTTATGGTGATCATTATGGTAAGAAGAA TACTGAGGAGAAGATTTATCTTCCTCCTATTCCTGCTGATGAGAT TCGTAATCCTGTTGTTCTTCGTGCTCTTTCTCAGGCTCGTAAGGTT ATTAATGGTGTTGTTCGTCGTTATGGTTCTCCTGCTCGTATTCATA TTGAGACTGCTCGTGAGGTTGGTAAGTCTTTTAAGGATCGTAAGG AGATTGAGAAGCGTCAGGAGGAGAATCGTAAGGATCGTGAGAA GGCTGCTGCTAAGTTTCGTGAGTATTTTCCTAATTTTGTTGGTGA GCCTAAGTCTAAGGATATTCTTAAGCTTCGTCTTTATGAGCAGCA GCATGGTAAGTGTCTTTATTCTGGTAAGGAGATTAATCTTGTTCG TCTTAATGAGAAGGGTTATGTTGAGATTGATCATGCTCTTCCTTT TTCTCGTACTTGGGATGATTCTTTTAATAATAAGGTTCTTGTTCTT GGTTCTGAGAATCAGAATAAGGGTAATCAGACTCCTTATGAGTA TTTTAATGGTAAGGATAATTCTCGTGAGTGGCAGGAGTTTAAGG CTCGTGTTGAGACTTCTCGTTTTCCTCGTTCTAAGAAGCAGCGTA TTCTTCTTCAGAAGTTTGATGAGGATGGTTTTAAGGAGTGTAATC TTAATGATACTCGTTATGTTAATCGTTTTCTTTGTCAGTTTGTTGC TGATCATATTCTTCTTACTGGTAAGGGTAAGCGTCGTGTTTTTGC TTCTAATGGTCAGATTACTAATCTTCTTCGTGGTTTTTGGGGTCTT CGTAAGGTTCGTGCTGAGAATGATCGTCATCATGCTCTTGATGCT GTTGTTGTTGCTTGTTCTACTGTTGCTATGCAGCAGAAGATTACT CGTTTTGTTCGTTATAAGGAGATGAATGCTTTTGATGGTAAGACT ATTGATAAGGAGACTGGTAAGGTTCTTCATCAGAAGACTCATTTT CCTCAGCCTTGGGAGTTTTTTGCTCAGGAGGTTATGATTCGTGTT TTTGGTAAGCCTGATGGTAAGCCTGAGTTTGAGGAGGCTGATAC TCCTGAGAAGCTTCGTACTCTTCTTGCTGAGAAGCTTTCTTCTCGT CCTGAGGCTGTTCATGAGTATGTTACTCCTCTTTTTGTTTCTCGTG CTCCTAATCGTAAGATGTCTGGTGCTCATAAGGATACTCTTCGTT CTGCTAAGCGTTTTGTTAAGCATAATGAGAAGATTTCTGTTAAGC GTGTTTGGCTTACTGAGATTAAGCTTGCTGATCTTGAGAATATGG TTAATTATAAGAATGGTCGTGAGATTGAGCTTTATGAGGCTCTTA AGGCTCGTCTTGAGGCTTATGGTGGTAATGCTAAGCAGGCTTTTG ATCCTAAGGATAATCCTTTTTATAAGAAGGGTGGTCAGCTTGTTA AGGCTGTTCGTGTTGAGAAGACTCAGGAGTCTGGTGTTCTTCTTA ATAAGA

【表３５－１５５】

配列番号	説明	配列
		AGAATGCTTATACTATTGCTGATAATGGTGATATGGTTCGTGTT GATGTTTTTTGTAAGGTTGATAAGAAGGGTAAGAATCAGTATTT TATTGTTCCTATTTATGCTTGGCAGGTTGCTGAGAATATTCTTCC TGATATTGATTGTAAGGGTTATCGTATTGATGATTCTTATACTTT TTGTTTTTCTCTTCATAAGTATGATCTTATTGCTTTTCAGAAGGA TGAGAAGTCTAAGGTTGAGTTTGCTTATTATATTAATTGTGATT CTTCTAATGGTCGTTTTTATCTTGCTTGGCATGATAAGGGTTCTA AGGAGCAGCAGTTTCGTATTTCTACTCAGAATCTTGTTCTTATT CAGAAGTATCAGGTTAATGAGCTTGGTAAGGAGATTCGTCCTT GTCGTCTTAAGAAGCGTCCTCCTGTTCGTUGA
154	D16A Nme2Cas9 ニッカーゼのオープンリーディングフレーム	ATGGCCGCCTTCAAGCCCAACCCCATCAACTACATCCTGGGCCT GGCCATCGGCATCGCCTCCGTGGGCTGGGCCATGGTGGAGATC GACGAGGAGGAGAACCCCATCCGGCTGATCGACCTGGGCGTGC GGGTGTTCGAGCGGGCCGAGGTGCCCAAGACCGGCGACTCCCT GGCCATGGCCCGGCGGCTGGCCCGGTCCGTGCGGCGGCTGACC CGGCGGCGGGCCCACCGGCTGCTGCGGGCCCGGCGGCTGCTGA AGCGGGAGGGCGTGCTGCAGGCCGCCGACTTCGACGAGAACG GCCTGATCAAGTCCCTGCCCAACACCCCCTGGCAGCTGCGGGC CGCCGCCCTGGACCGGAAGCTGACCCCCCTGGAGTGGTCCGCC GTGCTGCTGCACCTGATCAAGCACCGGGGCTACCTGTCCCAGC GGAAGAACGAGGGCGAGACCGCCGACAAGGAGCTGGGCGCCC TGCTGAAGGGCGTGGCCAACAACGCCCACGCCCTGCAGACCGG CGACTTCCGGACCCCCGCCGAGCTGGCCCTGAACAAGTTCGAG AAGGAGTCCGGCCACATCCGGAACCAGCGGGGCGACTACTCCC ACACCTTCTCCCGGAAGGACCTGCAGGCCGAGCTGATCCTGCT GTTCGAGAAGCAGAAGGAGTTCGGCAACCCCCACGTGTCCGGC GGCCTGAAGGAGGGCATCGAGACCCTGCTGATGACCCAGCGGC CCGCCCTGTCCGGCGACGCCGTGCAGAAGATGCTGGGCCACTG CACCTTCGAGCCCGCCGAGCCCAAGGCCGCCAAGAACACCTAC ACCGCCGAGCGGTTCATCTGGCTGACCAAGCTGAACAACCTGC GGATCCTGGAGCAGGGCTCCGAGCGGCCCCTGACCGACACCG

【表３５－１５６】

配列番号	説明	配列
		AGCGGGCCACCCTGATGGACGAGCCCTACCGGAAGTCCAAGCTG ACCTACGCCCAGGCCCGGAAGCTGCTGGGCCTGGAGGACACCGC CTTCTTCAAGGGCCTGCGGTACGGCAAGGACAACGCCGAGGCCT CCACCCTGATGGAGATGAAGGCCTACCACGCCATCTCCCGGGCC CTGGAGAAGGAGGGCCTGAAGGACAAGAAGTCCCCCCTGAACCT GTCCTCCGAGCTGCAGGACGAGATCGGCACCGCCTTCTCCCTGTT CAAGACCGACGAGGACATCACCGGCCGGCTGAAGGACCGGGTG CAGCCCGAGATCCTGGAGGCCCTGCTGAAGCACATCTCCTTCGA CAAGTTCGTGCAGATCTCCCTGAAGGCCCTGCGGCGGATCGTGC CCCTGATGGAGCAGGGCAAGCGGTACGACGAGGCCTGCGCCGA GATCTACGGCGACCACTACGGCAAGAAGAACACCGAGGAGAAG ATCTACCTGCCCCCCATCCCCGCCGACGAGATCCGGAACCCCGT GGTGCTGCGGGCCCTGTCCCAGGCCCGGAAGGTGATCAACGGCG TGGTGCGGCGGTACGGCTCCCCCGCCCGGATCCACATCGAGACC GCCCGGGAGGTGGGCAAGTCCTTCAAGGACCGGAAGGAGATCG AGAAGCGGCAGGAGGAGAACCGGAAGGACCGGGAGAAGGCCGC CGCCAAGTTCCGGGAGTACTTCCCCAACTTCGTGGGCGAGCCCA AGTCCAAGGACATCCTGAAGCTGCGGCTGTACGAGCAGCAGCAC GGCAAGTGCCTGTACTCCGGCAAGGAGATCAACCTGGTGCGGCT GAACGAGAAGGGCTACGTGGAGATCGACCACGCCCTGCCCTTCT CCCGGACCTGGGACGACTCCTTCAACAACAAGGTGCTGGTGCTG GGCTCCGAGAACCAGAACAAGGGCAACCAGACCCCCTACGAGT ACTTCAACGGCAAGGACAACTCCCGGGAGTGGCAGGAGTTCAAG GCCCGGGTGGAGACCTCCCGGTTCCCCCGGTCCAAGAAGCAGCG GATCCTGCTGCAGAAGTTCGACGAGGACGGCTTCAAGGAGTGCA ACCTGAACGACACCCGGTACGTGAACCGGTTCCTGTGCCAGTTC GTGGCCGACCACATCCTGCTGACCGGCAAGGGCAAGCGGCGGGT GTTCGCCTCCAACGGCCAGATCACCAACCTGCTGCGGGGCTTCTG GGGCCTGCGGAAGGTGCGGGCCGAGAACGACCGGCACCACGCC CTGGACGCCGTGGTGGTGGCCTGCTCCACCGTGGCCATGCAGCA GAAGATCACCCGGTTCGTGCGGTACAAGGAGATGAACGCCTTCG ACGGCAAGACCATCGACAAGGAGACCGGCAAGGTGCTGCACCA GAAGACCCACTTCCCCCAGCCCTGGGAGTTCTTCGCCCAGGAGG TGATGATCCGGGTGTTCGGCAAGCCCGACGGCAAGCCCGAGTTC GAGGAGGCCGACACCCCCGAGAAGCTGCGGACCCTGCTGGCCGA GAAGCTGTC

【表３５－１５７】

配列番号	説明	配列
		CTCCCGGCCCGAGGCCGTGCACGAGTACGTGACCCCCCTGTTC GTGTCCCGGGCCCCCAACCGGAAGATGTCCGGCGCCCACAAGG ACACCCTGCGGTCCGCCAAGCGGTTCGTGAAGCACAACGAGAA GATCTCCGTGAAGCGGGTGTGGCTGACCGAGATCAAGCTGGCC GACCTGGAGAACATGGTGAACTACAAGAACGGCCGGGAGATC GAGCTGTACGAGGCCCTGAAGGCCCGGCTGGAGGCCTACGGCG GCAACGCCAAGCAGGCCTTCGACCCCAAGGACAACCCCTTCTA CAAGAAGGGCGGCCAGCTGGTGAAGGCCGTGCGGGTGGAGAA GACCCAGGAGTCCGGCGTGCTGCTGAACAAGAAGAACGCCTAC ACCATCGCCGACAACGGCGACATGGTGCGGGTGGACGTGTTCT GCAAGGTGGACAAGAAGGGCAAGAACCAGTACTTCATCGTGCC CATCTACGCCTGGCAGGTGGCCGAGAACATCCTGCCCGACATC GACTGCAAGGGCTACCGGATCGACGACTCCTACACCTTCTGCTT CTCCCTGCACAAGTACGACCTGATCGCCTTCCAGAAGGACGAG AAGTCCAAGGTGGAGTTCGCCTACTACATCAACTGCGACTCCTC CAACGGCCGGTTCTACCTGGCCTGGCACGACAAGGGCTCCAAG GAGCAGCAGTTCCGGATCTCCACCCAGAACCTGGTGCTGATCC AGAAGTACCAGGTGAACGAGCTGGGCAAGGAGATCCGGCCCTG CCGGCTGAAGAAGCGGCCCCCCGTGCGGUGA

10

20

30

40

50

【表３５－１５８】

配列番号	説明	配列
155	D16A Nme2Cas9 ニッカーゼのオープンリーディングフレーム	ATGGCCGCCTTCAAGCCCAACCCCATCAACTACATCCTGGGCCT GGCCATCGGCATCGCCTCCGTGGGCTGGGCCATGGTGGAGATC GACGAGGAGGAGAACCCCATCCGGCTGATCGACCTGGGCGTGC GGGTGTTCGAGCGGGCCGAGGTGCCCAAGACCGGCGACTCCCT GGCCATGGCCCGGCGGCTGGCCCGGTCCGTGCGGCGGCTGACC CGGCGGCGGGCCCACCGGCTGCTGCGGGCCCGGCGGCTGCTGA AGCGGGAGGGCGTGCTGCAGGCCGCCGACTTCGACGAGAACG GCCTGATCAAGTCCCTGCCCAACACCCCCTGGCAGCTGCGGGC CGCCGCCCTGGACCGGAAGCTGACCCCCCTGGAGTGGTCCGCC GTGCTGCTGCACCTGATCAAGCACCGGGGCTACCTGTCCCAGC GGAAGAACGAGGGCGAGACCGCCGACAAGGAGCTGGGCGCCC TGCTGAAGGGCGTGGCCAACAACGCCCACGCCCTGCAGACCGG CGACTTCCGGACCCCCGCCGAGCTGGCCCTGAACAAGTTCGAG AAGGAGTCCGGCCACATCCGGAACCAGCGGGGCGACTACTCCC ACACCTTCTCCCGGAAGGACCTGCAGGCCGAGCTGATCCTGCT GTTCGAGAAGCAGAAGGAGTTCGGCAACCCCCACGTGTCCGGC GGCCTGAAGGAGGGCATCGAGACCCTGCTGATGACCCAGCGGC CCGCCCTGTCCGGCGACGCCGTGCAGAAGATGCTGGGCCACTG CACCTTCGAGCCCGCCGAGCCCAAGGCCGCCAAGAACACCTAC ACCGCCGAGCGGTTCATCTGGCTGACCAAGCTGAACAACCTGC GGATCCTGGAGCAGGGCTCCGAGCGGCCCCTGACCGACACCGA GCGGGCCACCCTGATGGACGAGCCCTACCGGAAGTCCAAGCTG ACCTACGCCCAGGCCCGGAAGCTGCTGGGCCTGGAGGACACCG CCTTCTTCAAGGGCCTGCGGTACGGCAAGGACAACGCCGAGGC CTCCACCCTGATGGAGATGAAGGCCTACCACGCCATCTCCCGG GCCCTGGAGAAGGAGGGCCTGAAGGACAAGAAGTCCCCCCTG AACCTGTCCTCCGAGCTGCAGGACGAGATCGGCACCGCCTTCT CCCTGTTCAAGACCGACGAGGACATCACCGGCCGGCTGAAGGA CCGGGTGCAGCCCGAGATCCTGGAGGCCCTGCTGAAGCACATC TCCTTCGACAAGTTCGTGCAGATCTCCCTGAAGGCCCTGCGGCG GATCGTGCCCCTGATGGAGCAGGGCAAGCGGTACGACGAGGCC TGCGCCGAGATCTACGGCGACCACTACGGCAAGAAGAACACCG AGGAGAAGATCTACCTGCCCCCCATCCCCGCCGACGAGATCCG GAACCCCGTGGTGCTGCGGGCCCTGTCCCAGGCCCGGAAGG

【表３５－１５９】

配列番号	説明	配列
		TGATCAACGGCGTGGTGCGGCGGTACGGCTCCCCCGCCCGGATCC ACATCGAGACCGCCCGGGAGGTGGGCAAGTCCTTCAAGGACCGGA AGGAGATCGAGAAGCGGCAGGAGGAGAACCGGAAGGACCGGGA GAAGGCCGCCGCCAAGTTCCGGGAGTACTTCCCCAACTTCGTGGG CGAGCCCAAGTCCAAGGACATCCTGAAGCTGCGGCTGTACGAGCA GCAGCACGGCAAGTGCCTGTACTCCGGCAAGGAGATCAACCTGGT GCGGCTGAACGAGAAGGGCTACGTGGAGATCGACCACGCCCTGCC CTTCTCCCGGACCTGGGACGACTCCTTCAACAACAAGGTGCTGGT GCTGGGCTCCGAGAACCAGAACAAGGGCAACCAGACCCCCTACG AGTACTTCAACGGCAAGGACAACTCCCGGGAGTGGCAGGAGTTCA AGGCCCGGGTGGAGACCTCCCGGTTCCCCCGGTCCAAGAAGCAGC GGATCCTGCTGCAGAAGTTCGACGAGGACGGCTTCAAGGAGTGCA ACCTGAACGACACCCGGTACGTGAACCGGTTCCTGTGCCAGTTCG TGGCCGACCACATCCTGCTGACCGGCAAGGGCAAGCGGCGGGTGT TCGCCTCCAACGGCCAGATCACCAACCTGCTGCGGGGCTTCTGGG GCCTGCGGAAGGTGCGGGCCGAGAACGACCGGCACCACGCCCTG GACGCCGTGGTGGTGGCCTGCTCCACCGTGGCCATGCAGCAGAAG ATCACCCGGTTCGTGCGGTACAAGGAGATGAACGCCTTCGACGGC AAGACCATCGACAAGGAGACCGGCAAGGTGCTGCACCAGAAGAC CCACTTCCCCCAGCCCTGGGAGTTCTTCGCCCAGGAGGTGATGATC CGGGTGTTCGGCAAGCCCGACGGCAAGCCCGAGTTCGAGGAGGCC GACACCCCCGAGAAGCTGCGGACCCTGCTGGCCGAGAAGCTGTCC TCCCGGCCCGAGGCCGTGCACGAGTACGTGACCCCCCTGTTCGTGT CCCGGGCCCCCAACCGGAAGATGTCCGGCGCCCACAAGGACACCC TGCGGTCCGCCAAGCGGTTCGTGAAGCACAACGAGAAGATCTCCG TGAAGCGGGTGTGGCTGACCGAGATCAAGCTGGCCGACCTGGAGA ACATGGTGAACTACAAGAACGGCCGGGAGATCGAGCTGTACGAG GCCCTGAAGGCCCGGCTGGAGGCCTACGGCGGCAACGCCAAGCA GGCCTTCGACCCCAAGGACAACCCCTTCTACAAGAAGGGCGGCCA GCTGGTGAAGGCCGTGCGGGTGGAGAAGACCCAGGAGTCCGGCG TGCTGCTGAACAAGAAGAACGCCTACACCATCGCCGACAACGGCG ACATGGTGCGGGTGGACGTGTTCTGCAAGGTGGACAAGAAGGGCA AGAACCAGTACTTCATCGTGCCCATCTACGCCTGGCAGGTGGCCG AGAACATCCTGCCCGACATCGACTGCAAGGGCTACCGGATCGACG ACTCCTACACCTTCTGCTTCTCCCTGCACAAGTACGACCTGATCGC CTTCCAGAAGGACG

【表３５－１６０】

配列番号	説明	配列
		AGAAGTCCAAGGTGGAGTTCGCCTACTACATCAACTGCGACTC CTCCAACGGCCGGTTCTACCTGGCCTGGCACGACAAGGGCTCC AAGGAGCAGCAGTTCCGGATCTCCACCCAGAACCTGGTGCTGA TCCAGAAGTACCAGGTGAACGAGCTGGGCAAGGAGATCCGGCC CTGCCGGCTGAAGAAGCGGCCCCCCGTGCGGUAA
156	Cas9 アミノ酸配列	MDKKYSIGLDIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKK NLIGALLFDSGETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEMA KVDDSFFHRLEESFLVEEDKKHERHPIFGNIVDEVAYHEKYPTIYH LRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGHFLIEGDLNPDNSDVD KLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRRLENLIAQL PGEKKNGLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDD LDNLLAQIGDQYADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITKAPLSAS MIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSKNGYAGYIDG GASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNREDLLRKQRTFDNGSIP HQIHLGELHAILRRQEDFYPFLKDNREKIEKILTFRIPYYVGPLARG NSRFAWMTRKSEETITPWNFEEVVDKGASAQSFIERMTNFDKNLP NEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFLSGEQKKAI VDLLFKTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTY HDLLKIIKDKDFLDNEENEDILEDIVLTLTLFEDREMIEERLKTYAH LFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIRDKQSGKTILDFLKSD GFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQGDSLHEHIANLAGSP AIKKGILQTVKVVDELVKVMGRHKPENIVIEMARENQTTQKGQK NSRERMKRIEEGIKELGSQILKEHPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRD MYVDQELDINRLSDYDVDHIVPQSFLKDDSIDNKVLTRSDKNRGK SDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGGLSE LDKAGFIKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDENDKLIREVKVI TLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYHHAHDAYLNAVVGTALIKK YPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEIGKATAKYFFYSNIMNF FKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQ VNIVKKTEVQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFDS PTVAYSVLVVAKVEKGKSKKLKSVKELLGITIMERSSFEKNPIDFL EAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLASAGELQKGNELA LPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVEQHKHYLDEIIEQI SEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRDKPIREQAENIIHLFTLTNLG APAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLDATLIHQSITGLYETRIDLSQLG GDGGGSPKKKRKV

【表３５－１６１】

配列番号	説明	配列
157	mRNA C によってコードされる Nme2Cas9 のアミノ酸配列	MTGAAFKPNPINYILGLDIGIASVGWAMVEIDEEENPIRLIDLGVRV FERAEVPKTGDSLAMARRLARSVRRLTRRRAHRLLRARRLLKREG VLQAADFDENGLIKSLPNTPWQLRAAALDRKLTPLEWSAVLLHLI KHRGYLSQRKNEGETADKELGALLKGVANNAHALQTGDFRTPAE LALNKFEKESGHIRNQRGDYSHTFSRKDLQAELILLFEKQKEFGNP HVSGGLKEGIETLLMTQRPALSGDAVQKMLGHCTFEPAEPKAAK NTYTAERFIWLTKLNNLRILEQGSERPLTDTERATLMDEPYRKSKL TYAQARKLLGLEDTAFFKGLRYGKDNAEASTLMEMKAYHAISRA LEKEGLKDKKSPLNLSSELQDEIGTAFSLFKTDEDITGRLKDRVQPE ILEALLKHISFDKFVQISLKALRRIVPLMEQGKRYDEACAEIYGDH YGKKNTEEKIYLPPIPADEIRNPVVLRALSQARKVINGVVRRYGSP ARIHIETAREVGKSFKDRKEIEKRQEENRKDREKAAAKFREYFPNF VGEPKSKDILKLRLYEQQHGKCLYSGKEINLVRLNEKGYVEIDHA LPFSRTWDDSFNNKVLVLGSENQNKGNQTPYEYFNGKDNSREWQ EFKARVETSRFPRSKKQRILLQKFDEDGFKECNLNDTRYVNRFLC QFVADHILLTGKGKRRVFASNGQITNLLRGFWGLRKVRAENDRH HALDAVVVACSTVAMQQKITRFVRYKEMNAFDGKTIDKETGKVL HQKTHFPQPWEFFAQEVMIRVFGKPDGKPEFEEADTPEKLRTLLA EKLSSRPEAVHEYVTPLFVSRAPNRKMSGAHKDTLRSAKRFVKHN EKISVKRVWLTEIKLADLENMVNYKNGREIELYEALKARLEAYGG NAKQAFDPKDNPFYKKGGQLVKAVRVEKTQESGVLLNKKNAYTI ADNGDMVRVDVFCKVDKKGKNQYFIVPIYAWQVAENILPDIDCK GYRIDDSYTFCFSLHKYDLIAFQKDEKSKVEFAYYINCDSSNGRFY LAWHDKGSKEQQFRISTQNLVLIQKYQVNELGKEIRPCRLKKRPP VRSGKRTADGSEFESPKKKRKVE

【表３５－１６２】

配列番号	説明	配列
158	mRNA H によってコードされる Nme2Cas9 のアミノ酸配列	MAAFKPNPINYILGLDIGIASVGWAMVEIDEEENPIRLIDLGVRVFE RAEVPKTGDSLAMARRLARSVRRLTRRRAHRLLRARRLLKREGV LQAADFDENGLIKSLPNTPWQLRAAALDRKLTPLEWSAVLLHLIK HRGYLSQRKNEGETADKELGALLKGVANNAHALQTGDFRTPAEL ALNKFEKESGHIRNQRGDYSHTFSRKDLQAELILLFEKQKEFGNPH VSGGLKEGIETLLMTQRPALSGDAVQKMLGHCTFEPAEPKAAKNT YTAERFIWLTKLNNLRILEQGSERPLTDTERATLMDEPYRKSKLTY AQARKLLGLEDTAFFKGLRYGKDNAEASTLMEMKAYHAISRALE KEGLKDKKSPLNLSSELQDEIGTAFSLFKTDEDITGRLKDRVQPEIL EALLKHISFDKFVQISLKALRRIVPLMEQGKRYDEACAEIYGDHYG KKNTEEKIYLPPIPADEIRNPVVLRALSQARKVINGVVRRYGSPARI HIETAREVGKSFKDRKEIEKRQEENRKDREKAAAKFREYFPNFVG EPKSKDILKLRLYEQQHGKCLYSGKEINLVRLNEKGYVEIDHALPF SRTWDDSFNNKVLVLGSENQNKGNQTPYEYFNGKDNSREWQEFK ARVETSRFPRSKKQRILLQKFDEDGFKECNLNDTRYVNRFLCQFV ADHILLTGKGKRRVFASNGQITNLLRGFWGLRKVRAENDRHHAL DAVVVACSTVAMQQKITRFVRYKEMNAFDGKTIDKETGKVLHQK THFPQPWEFFAQEVMIRVFGKPDGKPEFEEADTPEKLRTLLAEKLS SRPEAVHEYVTPLFVSRAPNRKMSGAHKDTLRSAKRFVKHNEKIS VKRVWLTEIKLADLENMVNYKNGREIELYEALKARLEAYGGNAK QAFDPKDNPFYKKGGQLVKAVRVEKTQESGVLLNKKNAYTIADN GDMVRVDVFCKVDKSGGGSPKKKRKVSGGSGKNQYFIVPIYAWQ VAENILPDIDCKGYRIDDSYTFCFSLHKYDLIAFQKDEKSKVEFAY YINCDSSNGRFYLAWHDKGSKEQQFRISTQNLVLIQKYQVNELGK EIRPCRLKKRPPVR

【表３５－１６３】

配列番号	説明	配列
159	mRNA I によってコードされる Nme2Cas9 のアミノ酸配列	MVPKKKRKVAAFKPNPINYILGLDIGIASVGWAMVEIDEEENPIRLI DLGVRVFERAEVPKTGDSLAMARRLARSVRRLTRRRAHRLLRAR RLLKREGVLQAADFDENGLIKSLPNTPWQLRAAALDRKLTPLEWS AVLLHLIKHRGYLSQRKNEGETADKELGALLKGVANNAHALQTG DFRTPAELALNKFEKESGHIRNQRGDYSHTFSRKDLQAELILLFEK QKEFGNPHVSGGLKEGIETLLMTQRPALSGDAVQKMLGHCTFEPA EPKAAKNTYTAERFIWLTKLNNLRILEQGSERPLTDTERATLMDEP YRKSKLTYAQARKLLGLEDTAFFKGLRYGKDNAEASTLMEMKAY HAISRALEKEGLKDKKSPLNLSSELQDEIGTAFSLFKTDEDITGRLK DRVQPEILEALLKHISFDKFVQISLKALRRIVPLMEQGKRYDEACA EIYGDHYGKKNTEEKIYLPPIPADEIRNPVVLRALSQARKVINGVV RRYGSPARIHIETAREVGKSFKDRKEIEKRQEENRKDREKAAAKFR EYFPNFVGEPKSKDILKLRLYEQQHGKCLYSGKEINLVRLNEKGY VEIDHALPFSRTWDDSFNNKVLVLGSENQNKGNQTPYEYFNGKD NSREWQEFKARVETSRFPRSKKQRILLQKFDEDGFKECNLNDTRY VNRFLCQFVADHILLTGKGKRRVFASNGQITNLLRGFWGLRKVRA ENDRHHALDAVVVACSTVAMQQKITRFVRYKEMNAFDGKTIDKE TGKVLHQKTHFPQPWEFFAQEVMIRVFGKPDGKPEFEEADTPEKL RTLLAEKLSSRPEAVHEYVTPLFVSRAPNRKMSGAHKDTLRSAKR FVKHNEKISVKRVWLTEIKLADLENMVNYKNGREIELYEALKARL EAYGGNAKQAFDPKDNPFYKKGGQLVKAVRVEKTQESGVLLNK KNAYTIADNGDMVRVDVFCKVDKKGKNQYFIVPIYAWQVAENIL PDIDCKGYRIDDSYTFCFSLHKYDLIAFQKDEKSKVEFAYYINCDS SNGRFYLAWHDKGSKEQQFRISTQNLVLIQKYQVNELGKEIRPCR LKKRPPVRYPYDVPDYAAAPAAKKKKLD

【表３５－１６４】

配列番号	説明	配列
160	mRNA J によってコードされる Nme2Cas9 のアミノ酸配列	MAAFKPNPINYILGLDIGIASVGWAMVEIDEEENPIRLIDLGVRVFE RAEVPKTGDSLAMARRLARSVRRLTRRRAHRLLRARRLLKREGV LQAADFDENGLIKSLPNTPWQLRAAALDRKLTPLEWSAVLLHLIK HRGYLSQRKNEGETADKELGALLKGVANNAHALQTGDFRTPAEL ALNKFEKESGHIRNQRGDYSHTFSRKDLQAELILLFEKQKEFGNPH VSGGLKEGIETLLMTQRPALSGDAVQKMLGHCTFEPAEPKAAKNT YTAERFIWLTKLNNLRILEQGSERPLTDTERATLMDEPYRKSKLTY AQARKLLGLEDTAFFKGLRYGKDNAEASTLMEMKAYHAISRALE KEGLKDKKSPLNLSSELQDEIGTAFSLFKTDEDITGRLKDRVQPEIL EALLKHISFDKFVQISLKALRRIVPLMEQGKRYDEACAEIYGDHYG KKNTEEKIYLPPIPADEIRNPVVLRALSQARKVINGVVRRYGSPARI HIETAREVGKSFKDRKEIEKRQEENRKDREKAAAKFREYFPNFVG EPKSKDILKLRLYEQQHGKCLYSGKEINLVRLNEKGYVEIDHALPF SRTWDDSFNNKVLVLGSENQNKGNQTPYEYFNGKDNSREWQEFK ARVETSRFPRSKKQRILLQKFDEDGFKECNLNDTRYVNRFLCQFV ADHILLTGKGKRRVFASNGQITNLLRGFWGLRKVRAENDRHHAL DAVVVACSTVAMQQKITRFVRYKEMNAFDGKTIDKETGKVLHQK THFPQPWEFFAQEVMIRVFGKPDGKPEFEEADTPEKLRTLLAEKLS SRPEAVHEYVTPLFVSRAPNRKMSGAHKDTLRSAKRFVKHNEKIS VKRVWLTEIKLADLENMVNYKNGREIELYEALKARLEAYGGNAK QAFDPKDNPFYKKGGQLVKAVRVEKTQESGVLLNKKNAYTIADN GDMVRVDVFCKVDKKGKNQYFIVPIYAWQVAENILPDIDCKGYRI DDSYTFCFSLHKYDLIAFQKDEKSKVEFAYYINCDSSNGRFYLAW HDKGSKEQQFRISTQNLVLIQKYQVNELGKEIRPCRLKKRPPVR

【表３５－１６５】

配列番号	説明	配列
161	mRNA K によってコードされる Nme2Cas9 のアミノ酸配列	MAAFKPNPINYILGLDIGIASVGWAMVEIDEEENPIRLIDLGVRVFE RAEVPKTGDSLAMARRLARSVRRLTRRRAHRLLRARRLLKREGV LQAADFDENGLIKSLPNTPWQLRAAALDRKLTPLEWSAVLLHLIK HRGYLSQRKNEGETADKELGALLKGVANNAHALQTGDFRTPAEL ALNKFEKESGHIRNQRGDYSHTFSRKDLQAELILLFEKQKEFGNPH VSGGLKEGIETLLMTQRPALSGDAVQKMLGHCTFEPAEPKAAKNT YTAERFIWLTKLNNLRILEQGSERPLTDTERATLMDEPYRKSKLTY AQARKLLGLEDTAFFKGLRYGKDNAEASTLMEMKAYHAISRALE KEGLKDKKSPLNLSSELQDEIGTAFSLFKTDEDITGRLKDRVQPEIL EALLKHISFDKFVQISLKALRRIVPLMEQGKRYDEACAEIYGDHYG KKNTEEKIYLPPIPADEIRNPVVLRALSQARKVINGVVRRYGSPARI HIETAREVGKSFKDRKEIEKRQEENRKDREKAAAKFREYFPNFVG EPKSKDILKLRLYEQQHGKCLYSGKEINLVRLNEKGYVEIDHALPF SRTWDDSFNNKVLVLGSENQNKGNQTPYEYFNGKDNSREWQEFK ARVETSRFPRSKKQRILLQKFDEDGFKECNLNDTRYVNRFLCQFV ADHILLTGKGKRRVFASNGQITNLLRGFWGLRKVRAENDRHHAL DAVVVACSTVAMQQKITRFVRYKEMNAFDGKTIDKETGKVLHQK THFPQPWEFFAQEVMIRVFGKPDGKPEFEEADTPEKLRTLLAEKLS SRPEAVHEYVTPLFVSRAPNRKMSGAHKDTLRSAKRFVKHNEKIS VKRVWLTEIKLADLENMVNYKNGREIELYEALKARLEAYGGNAK QAFDPKDNPFYKKGGQLVKAVRVEKTQESGVLLNKKNAYTIADN GDMVRVDVFCKVDKKGKNQYFIVPIYAWQVAENILPDIDCKGYRI DDSYTFCFSLHKYDLIAFQKDEKSKVEFAYYINCDSSNGRFYLAW HDKGSKEQQFRISTQNLVLIQKYQVNELGKEIRPCRLKKRPPVR

【表３５－１６６】

配列番号	説明	配列
162	mRNA Lによってコードされる Nme2Cas9 のアミノ酸配列	MDGSGGGSPKKKRKVGGSGGGAAFKPNPINYILGLDIGIASVGW AMVEIDEEENPIRLIDLGVRVFERAEVPKTGDSLAMARRLARSVR RLTRRRAHRLLRARRLLKREGVLQAADFDENGLIKSLPNTPWQL RAAALDRKLTPLEWSAVLLHLIKHRGYLSQRKNEGETADKELG ALLKGVANNAHALQTGDFRTPAELALNKFEKESGHIRNQRGDYS HTFSRKDLQAELILLFEKQKEFGNPHVSGGLKEGIETLLMTQRPA LSGDAVQKMLGHCTFEPAEPKAAKNTYTAERFIWLTKLNNLRIL EQGSERPLTDTERATLMDEPYRKSKLTYAQARKLLGLEDTAFFK GLRYGKDNAEASTLMEMKAYHAISRALEKEGLKDKKSPLNLSSE LQDEIGTAFSLFKTDEDITGRLKDRVQPEILEALLKHISFDKFVQIS LKALRRIVPLMEQGKRYDEACAEIYGDHYGKKNTEEKIYLPPIPA DEIRNPVVLRALSQARKVINGVVRRYGSPARIHIETAREVGKSFK DRKEIEKRQEENRKDREKAAAKFREYFPNFVGEPKSKDILKLRLY EQQHGKCLYSGKEINLVRLNEKGYVEIDHALPFSRTWDDSFNNK VLVLGSENQNKGNQTPYEYFNGKDNSREWQEFKARVETSRFPRS KKQRILLQKFDEDGFKECNLNDTRYVNRFLCQFVADHILLTGKG KRRVFASNGQITNLLRGFWGLRKVRAENDRHHALDAVVVACST VAMQQKITRFVRYKEMNAFDGKTIDKETGKVLHQKTHFPQPWE FFAQEVMIRVFGKPDGKPEFEEADTPEKLRTLLAEKLSSRPEAVH EYVTPLFVSRAPNRKMSGAHKDTLRSAKRFVKHNEKISVKRVW LTEIKLADLENMVNYKNGREIELYEALKARLEAYGGNAKQAFDP KDNPFYKKGGQLVKAVRVEKTQESGVLLNKKNAYTIADNGDM VRVDVFCKVDKKGKNQYFIVPIYAWQVAENILPDIDCKGYRIDD SYTFCFSLHKYDLIAFQKDEKSKVEFAYYINCDSSNGRFYLAWH DKGSKEQQFRISTQNLVLIQKYQVNELGKEIRPCRLKKRPPVR

【表３５－１６７】

配列番号	説明	配列
163	mRNA M によってコードされる、HiBiT タグを有する Nme2Cas9 のアミノ酸配列	MDGSGGGSPKKKRKVGGSGGGAAFKPNPINYILGLDIGIASVGWA MVEIDEEENPIRLIDLGVRVFERAEVPKTGDSLAMARRLARSVRRL TRRRAHRLLRARRLLKREGVLQAADFDENGLIKSLPNTPWQLRAA ALDRKLTPLEWSAVLLHLIKHRGYLSQRKNEGETADKELGALLKG VANNAHALQTGDFRTPAELALNKFEKESGHIRNQRGDYSHTFSRK DLQAELILLFEKQKEFGNPHVSGGLKEGIETLLMTQRPALSGDAVQ KMLGHCTFEPAEPKAAKNTYTAERFIWLTKLNNLRILEQGSERPLT DTERATLMDEPYRKSKLTYAQARKLLGLEDTAFFKGLRYGKDNA EASTLMEMKAYHAISRALEKEGLKDKKSPLNLSSELQDEIGTAFSL FKTDEDITGRLKDRVQPEILEALLKHISFDKFVQISLKALRRIVPLM EQGKRYDEACAEIYGDHYGKKNTEEKIYLPPIPADEIRNPVVLRAL SQARKVINGVVRRYGSPARIHIETAREVGKSFKDRKEIEKRQEENR KDREKAAAKFREYFPNFVGEPKSKDILKLRLYEQQHGKCLYSGKE INLVRLNEKGYVEIDHALPFSRTWDDSFNNKVLVLGSENQNKGNQ TPYEYFNGKDNSREWQEFKARVETSRFPRSKKQRILLQKFDEDGF KECNLNDTRYVNRFLCQFVADHILLTGKGKRRVFASNGQITNLLR GFWGLRKVRAENDRHHALDAVVVACSTVAMQQKITRFVRYKEM NAFDGKTIDKETGKVLHQKTHFPQPWEFFAQEVMIRVFGKPDGKP EFEEADTPEKLRTLLAEKLSSRPEAVHEYVTPLFVSRAPNRKMSGA HKDTLRSAKRFVKHNEKISVKRVWLTEIKLADLENMVNYKNGREI ELYEALKARLEAYGGNAKQAFDPKDNPFYKKGGQLVKAVRVEK TQESGVLLNKKNAYTIADNGDMVRVDVFCKVDKKGKNQYFIVPI YAWQVAENILPDIDCKGYRIDDSYTFCFSLHKYDLIAFQKDEKSKV EFAYYINCDSSNGRFYLAWHDKGSKEQQFRISTQNLVLIQKYQVN ELGKEIRPCRLKKRPPVRSESATPESVSGWRLFKKIS

【表３５－１６８】

配列番号	説明	配列
164	mRNA N によってコードされる Nme2Cas9 のアミノ酸配列	MDGSGGGSPKKKRKVGGSGGGAAFKPNPINYILGLDIGIASVGW AMVEIDEEENPIRLIDLGVRVFERAEVPKTGDSLAMARRLARSVR RLTRRRAHRLLRARRLLKREGVLQAADFDENGLIKSLPNTPWQL RAAALDRKLTPLEWSAVLLHLIKHRGYLSQRKNEGETADKELG ALLKGVANNAHALQTGDFRTPAELALNKFEKESGHIRNQRGDYS HTFSRKDLQAELILLFEKQKEFGNPHVSGGLKEGIETLLMTQRPA LSGDAVQKMLGHCTFEPAEPKAAKNTYTAERFIWLTKLNNLRIL EQGSERPLTDTERATLMDEPYRKSKLTYAQARKLLGLEDTAFFK GLRYGKDNAEASTLMEMKAYHAISRALEKEGLKDKKSPLNLSSE LQDEIGTAFSLFKTDEDITGRLKDRVQPEILEALLKHISFDKFVQIS LKALRRIVPLMEQGKRYDEACAEIYGDHYGKKNTEEKIYLPPIPA DEIRNPVVLRALSQARKVINGVVRRYGSPARIHIETAREVGKSFK DRKEIEKRQEENRKDREKAAAKFREYFPNFVGEPKSKDILKLRLY EQQHGKCLYSGKEINLVRLNEKGYVEIDHALPFSRTWDDSFNNK VLVLGSENQNKGNQTPYEYFNGKDNSREWQEFKARVETSRFPRS KKQRILLQKFDEDGFKECNLNDTRYVNRFLCQFVADHILLTGKG KRRVFASNGQITNLLRGFWGLRKVRAENDRHHALDAVVVACST VAMQQKITRFVRYKEMNAFDGKTIDKETGKVLHQKTHFPQPWE FFAQEVMIRVFGKPDGKPEFEEADTPEKLRTLLAEKLSSRPEAVH EYVTPLFVSRAPNRKMSGAHKDTLRSAKRFVKHNEKISVKRVW LTEIKLADLENMVNYKNGREIELYEALKARLEAYGGNAKQAFDP KDNPFYKKGGQLVKAVRVEKTQESGVLLNKKNAYTIADNGDM VRVDVFCKVDKKGKNQYFIVPIYAWQVAENILPDIDCKGYRIDD SYTFCFSLHKYDLIAFQKDEKSKVEFAYYINCDSSNGRFYLAWH DKGSKEQQFRISTQNLVLIQKYQVNELGKEIRPCRLKKRPPVRSG KRTADGSGGGSPAAKKKKLD

【表３５－１６９】

配列番号	説明	配列
165	mRNA O によってコードされる Nme2Cas9 のアミノ酸配列	MDGSGGGSPKKKRKVEDKRPAATKKAGQAKKKKGGSGGGAAFK PNPINYILGLDIGIASVGWAMVEIDEEENPIRLIDLGVRVFERAEVP KTGDSLAMARRLARSVRRLTRRRAHRLLRARRLLKREGVLQAAD FDENGLIKSLPNTPWQLRAAALDRKLTPLEWSAVLLHLIKHRGYL SQRKNEGETADKELGALLKGVANNAHALQTGDFRTPAELALNKF EKESGHIRNQRGDYSHTFSRKDLQAELILLFEKQKEFGNPHVSGGL KEGIETLLMTQRPALSGDAVQKMLGHCTFEPAEPKAAKNTYTAER FIWLTKLNNLRILEQGSERPLTDTERATLMDEPYRKSKLTYAQARK LLGLEDTAFFKGLRYGKDNAEASTLMEMKAYHAISRALEKEGLK DKKSPLNLSSELQDEIGTAFSLFKTDEDITGRLKDRVQPEILEALLK HISFDKFVQISLKALRRIVPLMEQGKRYDEACAEIYGDHYGKKNTE EKIYLPPIPADEIRNPVVLRALSQARKVINGVVRRYGSPARIHIETA REVGKSFKDRKEIEKRQEENRKDREKAAAKFREYFPNFVGEPKSK DILKLRLYEQQHGKCLYSGKEINLVRLNEKGYVEIDHALPFSRTW DDSFNNKVLVLGSENQNKGNQTPYEYFNGKDNSREWQEFKARVE TSRFPRSKKQRILLQKFDEDGFKECNLNDTRYVNRFLCQFVADHIL LTGKGKRRVFASNGQITNLLRGFWGLRKVRAENDRHHALDAVVV ACSTVAMQQKITRFVRYKEMNAFDGKTIDKETGKVLHQKTHFPQ PWEFFAQEVMIRVFGKPDGKPEFEEADTPEKLRTLLAEKLSSRPEA VHEYVTPLFVSRAPNRKMSGAHKDTLRSAKRFVKHNEKISVKRV WLTEIKLADLENMVNYKNGREIELYEALKARLEAYGGNAKQAFD PKDNPFYKKGGQLVKAVRVEKTQESGVLLNKKNAYTIADNGDM VRVDVFCKVDKKGKNQYFIVPIYAWQVAENILPDIDCKGYRIDDS YTFCFSLHKYDLIAFQKDEKSKVEFAYYINCDSSNGRFYLAWHDK GSKEQQFRISTQNLVLIQKYQVNELGKEIRPCRLKKRPPVR

【表３５－１７０】

配列番号	説明	配列
166	mRNA P によってコードされる、HiBiT タグを有する Nme2Cas9 のアミノ酸配列	MDGSGGGSPKKKRKVEDKRPAATKKAGQAKKKKGGSGGGAAFK PNPINYILGLDIGIASVGWAMVEIDEEENPIRLIDLGVRVFERAEVP KTGDSLAMARRLARSVRRLTRRRAHRLLRARRLLKREGVLQAAD FDENGLIKSLPNTPWQLRAAALDRKLTPLEWSAVLLHLIKHRGYL SQRKNEGETADKELGALLKGVANNAHALQTGDFRTPAELALNKF EKESGHIRNQRGDYSHTFSRKDLQAELILLFEKQKEFGNPHVSGGL KEGIETLLMTQRPALSGDAVQKMLGHCTFEPAEPKAAKNTYTAER FIWLTKLNNLRILEQGSERPLTDTERATLMDEPYRKSKLTYAQARK LLGLEDTAFFKGLRYGKDNAEASTLMEMKAYHAISRALEKEGLK DKKSPLNLSSELQDEIGTAFSLFKTDEDITGRLKDRVQPEILEALLK HISFDKFVQISLKALRRIVPLMEQGKRYDEACAEIYGDHYGKKNTE EKIYLPPIPADEIRNPVVLRALSQARKVINGVVRRYGSPARIHIETA REVGKSFKDRKEIEKRQEENRKDREKAAAKFREYFPNFVGEPKSK DILKLRLYEQQHGKCLYSGKEINLVRLNEKGYVEIDHALPFSRTW DDSFNNKVLVLGSENQNKGNQTPYEYFNGKDNSREWQEFKARVE TSRFPRSKKQRILLQKFDEDGFKECNLNDTRYVNRFLCQFVADHIL LTGKGKRRVFASNGQITNLLRGFWGLRKVRAENDRHHALDAVVV ACSTVAMQQKITRFVRYKEMNAFDGKTIDKETGKVLHQKTHFPQ PWEFFAQEVMIRVFGKPDGKPEFEEADTPEKLRTLLAEKLSSRPEA VHEYVTPLFVSRAPNRKMSGAHKDTLRSAKRFVKHNEKISVKRV WLTEIKLADLENMVNYKNGREIELYEALKARLEAYGGNAKQAFD PKDNPFYKKGGQLVKAVRVEKTQESGVLLNKKNAYTIADNGDM VRVDVFCKVDKKGKNQYFIVPIYAWQVAENILPDIDCKGYRIDDS YTFCFSLHKYDLIAFQKDEKSKVEFAYYINCDSSNGRFYLAWHDK GSKEQQFRISTQNLVLIQKYQVNELGKEIRPCRLKKRPPVRSESATP ESVSGWRLFKKIS

【表３５－１７１】

配列番号	説明	配列
167	mRNA Q によってコードされる Nme2Cas9 のアミノ酸配列	MDGSGGGSEDKRPAATKKAGQAKKKKGGSGGGAAFKPNPINYIL GLDIGIASVGWAMVEIDEEENPIRLIDLGVRVFERAEVPKTGDSLA MARRLARSVRRLTRRRAHRLLRARRLLKREGVLQAADFDENGLI KSLPNTPWQLRAAALDRKLTPLEWSAVLLHLIKHRGYLSQRKNEG ETADKELGALLKGVANNAHALQTGDFRTPAELALNKFEKESGHIR NQRGDYSHTFSRKDLQAELILLFEKQKEFGNPHVSGGLKEGIETLL MTQRPALSGDAVQKMLGHCTFEPAEPKAAKNTYTAERFIWLTKL NNLRILEQGSERPLTDTERATLMDEPYRKSKLTYAQARKLLGLED TAFFKGLRYGKDNAEASTLMEMKAYHAISRALEKEGLKDKKSPL NLSSELQDEIGTAFSLFKTDEDITGRLKDRVQPEILEALLKHISFDKF VQISLKALRRIVPLMEQGKRYDEACAEIYGDHYGKKNTEEKIYLPP IPADEIRNPVVLRALSQARKVINGVVRRYGSPARIHIETAREVGKSF KDRKEIEKRQEENRKDREKAAAKFREYFPNFVGEPKSKDILKLRL YEQQHGKCLYSGKEINLVRLNEKGYVEIDHALPFSRTWDDSFNNK VLVLGSENQNKGNQTPYEYFNGKDNSREWQEFKARVETSRFPRS KKQRILLQKFDEDGFKECNLNDTRYVNRFLCQFVADHILLTGKGK RRVFASNGQITNLLRGFWGLRKVRAENDRHHALDAVVVACSTVA MQQKITRFVRYKEMNAFDGKTIDKETGKVLHQKTHFPQPWEFFA QEVMIRVFGKPDGKPEFEEADTPEKLRTLLAEKLSSRPEAVHEYVT PLFVSRAPNRKMSGAHKDTLRSAKRFVKHNEKISVKRVWLTEIKL ADLENMVNYKNGREIELYEALKARLEAYGGNAKQAFDPKDNPFY KKGGQLVKAVRVEKTQESGVLLNKKNAYTIADNGDMVRVDVFC KVDKKGKNQYFIVPIYAWQVAENILPDIDCKGYRIDDSYTFCFSLH KYDLIAFQKDEKSKVEFAYYINCDSSNGRFYLAWHDKGSKEQQFR ISTQNLVLIQKYQVNELGKEIRPCRLKKRPPVR

【表３５－１７２】

配列番号	説明	配列
168	Nme2Cas9 をコードする mRNA C	GGGAAGCUCAGAAUAAACGCUCAACUUUGGCCGGAUCUGCCA CCAUGACCGGUGCCGCCUUCAAGCCCAACCCCAUCAACUACA UCCUGGGCCUGGACAUCGGCAUCGCCUCCGUGGGCUGGGCCA UGGUGGAGAUCGACGAGGAGGAGAACCCCAUCCGGCUGAUCG ACCUGGGCGUGCGGGUGUUCGAGCGGGCCGAGGUGCCCAAGA CCGGCGACUCCCCUGGCCAUGGCCCGGCGGCUGGCCCGGUCCG UGCGGCGGCUGACCCGGCGGCGGGCCCACCGGCUGCUGCGGG CCCGGCGGCUGCUGAAGCGGGAGGGCGUGCUGCAGGCCGCCG ACUUCGACGAGAACGGCCUGAUCAAGUCCCUGCCCAACACCC CCUGGCAGCUGCGGGCCGCCGCCCUGGACCGGAAGCUGACCC CCCUGGAGUGGUCCGCCGUGCUGCUGCACCUGAUCAAGCACC GGGGCUACCUGUCCCAGCGGAAGAACGAGGGCGAGACCGCCG ACAAGGAGCUGGGCGCCCUGCUGAAGGGCGUGGCCAACAACG CCCACGCCCUGCAGACCGGCGACUUCCGGACCCCCGCCGAGCU GGCCCUGAACAAGUUCGAGAAGGAGUCCGGCCACAUCCGGAA CCAGCGGGGCGACUACUCCCACACCUUCUCCCGGAAGGACCU GCAGGCCGAGCUGAUCCUGCUGUUCGAGAAGCAGAAGGAGUU CGGCAACCCCCACGUGUCCGGCGGCCUGAAGGAGGGCAUCGA GACCCUGCUGAUGACCCAGCGGCCCGCCCUGUCCGGCGACGC CGUGCAGAAGAUGCUGGGCCACUGCACCUUCGAGCCCGCCGA GCCCAAGGCCGCCAAGAACACCUACACCGCCGAGCGGUUCAU CUGGCUGACCAAGCUGAACAACCUGCGGAUCCUGGAGCAGGG CUCCGAGCGGCCCCUGACCGACACCGAGCGGGCCACCCUGAU GGACGAGCCCUACCGGAAGUCCAAGCUGACCUACGCCCAGGC CCGGAAGCUGCUGGGCCUGGAGGACACCGCCUUCUUCAAGGG CCUGCGGUACGGCAAGGACAACGCCGAGGCCUCCACCCUGAU GGAGAUGAAGGCCUACCACGCCAUCUCCCGGGCCCUGGAGAA GGAGGGCCUGAAGGACAAGAAGUCCCCCCUGAACCUGUCCUC CGAGCUGCAGGACGAGAUCGGCACCGCCUUCUCCCUGUUCAA GACCGACGAGGACAUCACCGGCCGGCUGAAGGACCGGGUGCA GCCCGAGAUCCUGGAGGCCCUGCUGAAGCACAUCUCCUUCGA CAAGUUCGUGCAGAUCUCCCUGAAGGCCCUGCGGCGGAUC

【表３５－１７３】

配列番号	説明	配列
		GUGCCCCUGAUGGAGCAGGGCAAGCGGUACGACGAGGCCUGCG CCGAGAUCUACGGCGACCACUACGGCAAGAAGAACACCGAGGA GAAGAUCUACCUGCCCCCCAUCCCCGCCGACGAGAUCCGGAAC CCCGUGGUGCUGCGGGCCCUGUCCCAGGCCCGGAAGGUGAUCA ACGGCGUGGUGCGGCGGUACGGCUCCCCCGCCCGGAUCCACAU CGAGACCGCCCGGGAGGUGGGCAAGUCCUUCAAGGACCGGAAG GAGAUCGAGAAGCGGCAGGAGGAGAACCGGAAGGACCGGGAG AAGGCCGCCGCCAAGUUCCGGGAGUACUUCCCCAACUUCGUGG GCGAGCCCAAGUCCAAGGACAUCCUGAAGCUGCGGCUGUACGA GCAGCAGCACGGCAAGUGCCUGUACUCCGGCAAGGAGAUCAAC CUGGUGCGGCUGAACGAGAAGGGCUACGUGGAGAUCGACCACG CCCUGCCCUUCUCCCGGACCUGGGACGACUCCUUCAACAACAA GGUGCUGGUGCUGGGCUCCGAGAACCAGAACAAGGGCAACCAG ACCCCCUACGAGUACUUCAACGGCAAGGACAACUCCCGGGAGU GGCAGGAGUUCAAGGCCCGGGUGGAGACCUCCCGGUUCCCCCG GUCCAAGAAGCAGCGGAUCCUGCUGCAGAAGUUCGACGAGGAC GGCUUCAAGGAGUGCAACCUGAACGACACCCGGUACGUGAACC GCUUCCUGUGCCAGUUCGUGGCCGACCACAUCCUGCUGACCGG CAAGGGCAAGCGGCGGGUGUUCGCCUCCAACGGCCAGAUCACC AACCUGCUGCGGGGCUUCUGGGGCCUGCGGAAGGUGCGGGCCG AGAACGACCGGCACCACGCCCUGGACGCCGUGGUGGUGGCCUG CUCCACCGUGGCCAUGCAGCAGAAGAUCACCCGGUUCGUGCGG UACAAGGAGAUGAACGCCUUCGACGGCAAGACCAUCGACAAGG AGACCGGCAAGGUGCUGCACCAGAAGACCCACUUCCCCCAGCC CUGGGAGUUCUUCGCCCAGGAGGUGAUGAUCCGGGUGUUCGGC AAGCCCGACGGCAAGCCCGAGUUCGAGGAGGCCGACACCCCCG AGAAGCUGCGGACCCUGCUGGCCGAGAAGCUGUCCUCCCGGCC CGAGGCCGUGCACGAGUACGUGACCCCCCUGUUCGUGUCCCGG GCCCCCAACCGGAAGAUGUCCGGCGCCCACAAGGACACCCUGC GGUCCGCCAAGCGGUUCGUGAAGCACAACGAGAAGAUCUCCGU GAAGCGGGUGUGGCUGACCGAGAUCAAGCUGGCCGACCUGGAG AACAUGGUGAACUACAAGAACGGCCGGGAGAUCGAGCUGUACG AGGCCCUGAAGGCCCGGCUGGAGGCCUACGGCGGCAACGCCAA GCAGGCCUUCGACCCCAAGGACAACCCCUUCUACAAGAAGGGC GGCCA

【表３５－１７４】

配列番号	説明	配列
		GCUGGUGAAGGCCGUGCGGGUGGAGAAGACCCAGGAGUCCGG CGUGCUGCUGAACAAGAAGAACGCCUACACCAUCGCCGACAA CGGCGACAUGGUGCGGGUGGACGUGUUCUGCAAGGUGGACAA GAAGGGCAAGAACCAGUACUUCAUCGUGCCCAUCUACGCCUG GCAGGUGGCCGAGAACAUCCUGCCCGACAUCGACUGCAAGGG CUACCGGAUCGACGACUCCUACACCUUCUGCUUCUCCCUGCA CAAGUACGACCUGAUCGCCUUCCAGAAGGACGAGAAGUCCAA GGUGGAGUUCGCCUACUACAUCAACUGCGACUCCUCCAACGG CCGGUUCUACCUGGCCUGGCACGACAAGGGCUCCAAGGAGCA GCAGUUCCGGAUCUCCACCCAGAACCUGGUGCUGAUCCAGAA GUACCAGGUGAACGAGCUGGGCAAGGAGAUCCGGCCCUGCCG GCUGAAGAAGCGGCCCCCCGUGCGGUCCGGAAAGCGGACCGC CGACGGCUCCGAGUUCGAGUCCCCCAAGAAGAAGCGGAAGGU GGAGUAGCUAGCACCAGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCU CUAAGCUACAUAAUACCAACUUACACUUUACAAAAUGUUGUC CCCCAAAAUGUAGCCAUUCGUAUCUGCUCCUAAUAAAAAGAA AGUUUCUUCACAUUCUCUCGAGAAAAAAAAAAAAUGGAAAA AAAAAAAACGGAAAAAAAAAAAAGGUAAAAAAAAAAAAUAU AAAAAAAAAAAACAUAAAAAAAAAAAAACGAAAAAAAAAAAA CGUAAAAAAAAAAAACUCAAAAAAAAAAAAGAUAAAAAAAA AAAACCUAAAAAAAAAAAAUGUAAAAAAAAAAAAGGGAAAA AAAAAAAACGCAAAAAAAAAAAACACAAAAAAAAAAAAUGC AAAAAAAAAAAAUCGAAAAAAAAAAAAUCUAAAAAAAAAAA ACGAAAAAAAAAAAACCCAAAAAAAAAAAAGACAAAAAAAA AAAAUAGAAAAAAAAAAAGUUAAAAAA

【表３５－１７５】

配列番号	説明	配列
169	Nme2Cas9 をコードする mRNA H	GGGaagctcagaataaacgctcaactttggccggatctgccacCATGGCCGCCTTCAAG CCCAACCCCATCAACTACATCCTGGGCCTGGACATCGGCATCG CCTCCGTGGGCTGGGCCATGGTGGAGATCGACGAGGAGGAGAA CCCCATCCGGCTGATCGACCTGGGCGTGCGGGTGTTCGAGCGG GCCGAGGTGCCCAAGACCGGCGACTCCCTGGCCATGGCCCGGC GGCTGGCCCGGTCCGTGCGGCGGCTGACCCGGCGGCGGGCCCA CCGGCTGCTGCGGGCCCGGCGGCTGCTGAAGCGGGAGGGCGTG CTGCAGGCCGCCGACTTCGACGAGAACGGCCTGATCAAGTCCC TGCCCAACACCCCCTGGCAGCTGCGGGCCGCCGCCCTGGACCG GAAGCTGACCCCCCTGGAGTGGTCCGCCGTGCTGCTGCACCTG ATCAAGCACCGGGGCTACCTGTCCCAGCGGAAGAACGAGGGCG AGACCGCCGACAAGGAGCTGGGCGCCCTGCTGAAGGGCGTGGC CAACAACGCCCACGCCCTGCAGACCGGCGACTTCCGGACCCCC GCCGAGCTGGCCCTGAACAAGTTCGAGAAGGAGTCCGGCCACA TCCGGAACCAGCGGGGCGACTACTCCCACACCTTCTCCCGGAA GGACCTGCAGGCCGAGCTGATCCTGCTGTTCGAGAAGCAGAAG GAGTTCGGCAACCCCCACGTGTCCGGCGGCCTGAAGGAGGGCA TCGAGACCCTGCTGATGACCCAGCGGCCCGCCCTGTCCGGCGA CGCCGTGCAGAAGATGCTGGGCCACTGCACCTTCGAGCCCGCC GAGCCCAAGGCCGCCAAGAACACCTACACCGCCGAGCGGTTCA TCTGGCTGACCAAGCTGAACAACCTGCGGATCCTGGAGCAGGG CTCCGAGCGGCCCCTGACCGACACCGAGCGGGCCACCCTGATG GACGAGCCCTACCGGAAGTCCAAGCTGACCTACGCCCAGGCCC GGAAGCTGCTGGGCCTGGAGGACACCGCCTTCTTCAAGGGCCT GCGGTACGGCAAGGACAACGCCGAGGCCTCCACCCTGATGGAG ATGAAGGCCTACCACGCCATCTCCCGGGCCCTGGAGAAGGAGG GCCTGAAGGACAAGAAGTCCCCCCTGAACCTGTCCTCCGAGCT GCAGGACGAGATCGGCACCGCCTTCTCCCTGTTCAAGACCGAC GAGGACATCACCGGCCGGCTGAAGGACCGGGTGCAGCCCGAG ATCCTGGAGGCCCTGCTGAAGCACATCTCCTTCGACAAGTTCGT GCAGATCTCCCTGAAGGCCCTGCGGCGGATCGTGCCCCTGATG GAGCAGGGCAAGCGGTACGACGAGGCCTGCGCCGAGATCTAC GGCGACCACTACGGCAAGAAGAACACCGAGGAGAAG

【表３５－１７６】

配列番号	説明	配列
		ATCTACCTGCCCCCCATCCCCGCCGACGAGATCCGGAACCCCGT GGTGCTGCGGGCCCTGTCCCAGGCCCGGAAGGTGATCAACGGCG TGGTGCGGCGGTACGGCTCCCCCGCCCGGATCCACATCGAGACC GCCCGGGAGGTGGGCAAGTCCTTCAAGGACCGGAAGGAGATCG AGAAGCGGCAGGAGGAGAACCGGAAGGACCGGGAGAAGGCCGC CGCCAAGTTCCGGGAGTACTTCCCCAACTTCGTGGGCGAGCCCA AGTCCAAGGACATCCTGAAGCTGCGGCTGTACGAGCAGCAGCAC GGCAAGTGCCTGTACTCCGGCAAGGAGATCAACCTGGTGCGGCT GAACGAGAAGGGCTACGTGGAGATCGACCACGCCCTGCCCTTCT CCCGGACCTGGGACGACTCCTTCAACAACAAGGTGCTGGTGCTG GGCTCCGAGAACCAGAACAAGGGCAACCAGACCCCCTACGAGT ACTTCAACGGCAAGGACAACTCCCGGGAGTGGCAGGAGTTCAAG GCCCGGGTGGAGACCTCCCGGTTCCCCCGGTCCAAGAAGCAGCG GATCCTGCTGCAGAAGTTCGACGAGGACGGCTTCAAGGAGTGCA ACCTGAACGACACCCGGTACGTGAACCGGTTCCTGTGCCAGTTC GTGGCCGACCACATCCTGCTGACCGGCAAGGGCAAGCGGCGGGT GTTCGCCTCCAACGGCCAGATCACCAACCTGCTGCGGGGCTTCTG GGGCCTGCGGAAGGTGCGGGCCGAGAACGACCGGCACCACGCC CTGGACGCCGTGGTGGTGGCCTGCTCCACCGTGGCCATGCAGCA GAAGATCACCCGGTTCGTGCGGTACAAGGAGATGAACGCCTTCG ACGGCAAGACCATCGACAAGGAGACCGGCAAGGTGCTGCACCA GAAGACCCACTTCCCCCAGCCCTGGGAGTTCTTCGCCCAGGAGG TGATGATCCGGGTGTTCGGCAAGCCCGACGGCAAGCCCGAGTTC GAGGAGGCCGACACCCCCGAGAAGCTGCGGACCCTGCTGGCCGA GAAGCTGTCCTCCCGGCCCGAGGCCGTGCACGAGTACGTGACCC CCCTGTTCGTGTCCCGGGCCCCCAACCGGAAGATGTCCGGCGCC CACAAGGACACCCTGCGGTCCGCCAAGCGGTTCGTGAAGCACAA CGAGAAGATCTCCGTGAAGCGGGTGTGGCTGACCGAGATCAAGC TGGCCGACCTGGAGAACATGGTGAACTACAAGAACGGCCGGGA GATCGAGCTGTACGAGGCCCTGAAGGCCCGGCTGGAGGCCTACG GCGGCAACGCCAAGCAGGCCTTCGACCCCAAGGACAACCCCTTC TACAAGAAGGGCGGCCAGCTGGTGAAGGCCGTGCGGGTGGAGA AGACCCAGGAGTCCGGCGTGCTGCTGAACAAGAAGAACGCCTAC ACCATCGCCGACAACGGCGACATGGTGCGGGTGGACGTGTTCTG CAAGGT

【表３５－１７７】

配列番号	説明	配列
		GGACAAGTCCGGCGGCGGCTCCCCCAAGAAGAAGCGGAAGGTGT CCGGCGGCTCCGGCAAGAACCAGTACTTCATCGTGCCCATCTACG CCTGGCAGGTGGCCGAGAACATCCTGCCCGACATCGACTGCAAGG GCTACCGGATCGACGACTCCTACACCTTCTGCTTCTCCCTGCACAA GTACGACCTGATCGCCTTCCAGAAGGACGAGAAGTCCAAGGTGGA GTTCGCCTACTACATCAACTGCGACTCCTCCAACGGCCGGTTCTAC CTGGCCTGGCACGACAAGGGCTCCAAGGAGCAGCAGTTCCGGATC TCCACCCAGAACCTGGTGCTGATCCAGAAGTACCAGGTGAACGAG CTGGGCAAGGAGATCCGGCCCTGCCGGCTGAAGAAGCGGCCCCCC GTGCGGTAGCTAGCaccagcctcaagaacacccgaatggagtctctaagctacataataccaact tacactttacaaaatgttgtcccccaaaatgtagccattcgtatctgctcctaataaaaagaaagtttcttcacattct CTCGAGAAAAAAAAAAAATGGAAAAAAAAAAAAACGGAAAAAAA AAAAAGGTAAAAAAAAAAAATATAAAAAAAAAAAAACATAAAAA AAAAAAACGAAAAAAAAAAAACGTAAAAAAAAAAAAACTCAAAA AAAAAAAAGATAAAAAAAAAAAACCTAAAAAAAAAAAATGTAAA AAAAAAAAAGGGAAAAAAAAAAAACGCAAAAAAAAAAAACACA AAAAAAAAAAATGCAAAAAAAAAAAATCGAAAAAAAAAAAATCT AAAAAAAAAAAACGAAAAAAAAAAAACCCAAAAAAAAAAAAGA CAAAAAAAAAAAATAGAAAAAAAAAAAAGTTAAAAAAAAAAAA CTGAAAAAAAAAAATTTAAAAAAAAAAAT

10

20

30

40

50

【表３５－１７８】

配列番号	説明	配列
170	Nme2Cas9 をコードするmRNA I	GGGaagctcagaataaacgctcaactttggccggatctgccacCATGGTGCCCAAGAA GAAGCGGAAGGTGGCCGCCTTCAAGCCCAACCCCATCAACTAC ATCCTGGGCCTGGACATCGGCATCGCCTCCGTGGGCTGGGCCA TGGTGGAGATCGACGAGGAGGAGAACCCCATCCGGCTGATCGA CCTGGGCGTGCGGGTGTTCGAGCGGGCCGAGGTGCCCAAGACC GGCGACTCCCTGGCCATGGCCCGGCGGCTGGCCCGGTCCGTGC GGCGGCTGACCCGGCGGCGGGCCCACCGGCTGCTGCGGGCCCG GCGGCTGCTGAAGCGGGAGGGCGTGCTGCAGGCCGCCGACTTC GACGAGAACGGCCTGATCAAGTCCCTGCCCAACACCCCCTGGC AGCTGCGGGCCGCCGCCCTGGACCGGAAGCTGACCCCCCTGGA GTGGTCCGCCGTGCTGCTGCACCTGATCAAGCACCGGGGCTAC CTGTCCCAGCGGAAGAACGAGGGCGAGACCGCCGACAAGGAG CTGGGCGCCCTGCTGAAGGGCGTGGCCAACAACGCCCACGCCC TGCAGACCGGCGACTTCCGGACCCCCGCCGAGCTGGCCCTGAA CAAGTTCGAGAAGGAGTCCGGCCACATCCGGAACCAGCGGGGC GACTACTCCCACACCTTCTCCCGGAAGGACCTGCAGGCCGAGC TGATCCTGCTGTTCGAGAAGCAGAAGGAGTTCGGCAACCCCCA CGTGTCCGGCGGCCTGAAGGAGGGCATCGAGACCCTGCTGATG ACCCAGCGGCCCGCCCTGTCCGGCGACGCCGTGCAGAAGATGC TGGGCCACTGCACCTTCGAGCCCGCCGAGCCCAAGGCCGCCAA GAACACCTACACCGCCGAGCGGTTCATCTGGCTGACCAAGCTG AACAACCTGCGGATCCTGGAGCAGGGCTCCGAGCGGCCCCTGA CCGACACCGAGCGGGCCACCCTGATGGACGAGCCCTACCGGAA GTCCAAGCTGACCTACGCCCAGGCCCGGAAGCTGCTGGGCCTG GAGGACACCGCCTTCTTCAAGGGCCTGCGGTACGGCAAGGACA ACGCCGAGGCCTCCACCCTGATGGAGATGAAGGCCTACCACGC CATCTCCCGGGCCCTGGAGAAGGAGGGCCTGAAGGACAAGAA GTCCCCCCTGAACCTGTCCTCCGAGCTGCAGGACGAGATCGGC ACCGCCTTCTCCCTGTTCAAGACCGACGAGGACATCACCGGCC GGCTGAAGGACCGGGTGCAGCCCGAGATCCTGGAGGCCCTGCT GAAGCACATCTCCTTCGACAAGTTCGTGCAGATCTCCCTGAAGG CCCTGCGGCGGATCGTGCCCCTGATGGAGCAGGGCAAGCGG

【表３５－１７９】

配列番号	説明	配列
		TACGACGAGGCCTGCGCCGAGATCTACGGCGACCACTACGGCA AGAAGAACACCGAGGAGAAGATCTACCTGCCCCCCATCCCCGC CGACGAGATCCGGAACCCCGTGGTGCTGCGGGCCCTGTCCCAG GCCCGGAAGGTGATCAACGGCGTGGTGCGGCGGTACGGCTCCC CCGCCCGGATCCACATCGAGACCGCCCGGGAGGTGGGCAAGTC CTTCAAGGACCGGAAGGAGATCGAGAAGCGGCAGGAGGAGAA CCGGAAGGACCGGGAGAAGGCCGCCGCCAAGTTCCGGGAGTA CTTCCCCAACTTCGTGGGCGAGCCCAAGTCCAAGGACATCCTG AAGCTGCGGCTGTACGAGCAGCAGCACGGCAAGTGCCTGTACT CCGGCAAGGAGATCAACCTGGTGCGGCTGAACGAGAAGGGCTA CGTGGAGATCGACCACGCCCTGCCCTTCTCCCGGACCTGGGAC GACTCCTTCAACAACAAGGTGCTGGTGCTGGGCTCCGAGAACC AGAACAAGGGCAACCAGACCCCCTACGAGTACTTCAACGGCAA GGACAACTCCCGGGAGTGGCAGGAGTTCAAGGCCCGGGTGGAG ACCTCCCGGTTCCCCCGGTCCAAGAAGCAGCGGATCCTGCTGC AGAAGTTCGACGAGGACGGCTTCAAGGAGTGCAACCTGAACGA CACCCGGTACGTGAACCGGTTCCTGTGCCAGTTCGTGGCCGACC ACATCCTGCTGACCGGCAAGGGCAAGCGGCGGGTGTTCGCCTC CAACGGCCAGATCACCAACCTGCTGCGGGGCTTCTGGGGCCTG CGGAAGGTGCGGGCCGAGAACGACCGGCACCACGCCCTGGAC GCCGTGGTGGTGGCCTGCTCCACCGTGGCCATGCAGCAGAAGA TCACCCGGTTCGTGCGGTACAAGGAGATGAACGCCTTCGACGG CAAGACCATCGACAAGGAGACCGGCAAGGTGCTGCACCAGAA GACCCACTTCCCCCAGCCCTGGGAGTTCTTCGCCCAGGAGGTG ATGATCCGGGTGTTCGGCAAGCCCGACGGCAAGCCCGAGTTCG AGGAGGCCGACACCCCCGAGAAGCTGCGGACCCTGCTGGCCGA GAAGCTGTCCTCCCGGCCCGAGGCCGTGCACGAGTACGTGACC CCCCTGTTCGTGTCCCGGGCCCCCAACCGGAAGATGTCCGGCG CCCACAAGGACACCCTGCGGTCCGCCAAGCGGTTCGTGAAGCA CAACGAGAAGATCTCCGTGAAGCGGGTGTGGCTGACCGAGATC AAGCTGGCCGACCTGGAGAACATGGTGAACTACAAGAACGGCC GGGAGATCGAGCTGTACGAGGCCCTGAAGGCCCGGCTGGAGGC CTACGGCGGCAACGCCAAGCAGGCCTTCGACCCCAAGGACAAC CCCTTCTACAAGAAGGGCGGCCAGCTGGTGAAGGCCGTGCGGG TGGAGAAGACCCAGGAGTCCGGCGTGCTGCTGAACAAGAAGA ACGCCTACACCATCGCCGACAACGGCGACATGGTG

【表３５－１８０】

配列番号	説明	配列
		CGGGTGGACGTGTTCTGCAAGGTGGACAAGAAGGGCAAGAACC AGTACTTCATCGTGCCCATCTACGCCTGGCAGGTGGCCGAGAAC ATCCTGCCCGACATCGACTGCAAGGGCTACCGGATCGACGACTC CTACACCTTCTGCTTCTCCCTGCACAAGTACGACCTGATCGCCTT CCAGAAGGACGAGAAGTCCAAGGTGGAGTTCGCCTACTACATCA ACTGCGACTCCTCCAACGGCCGGTTCTACCTGGCCTGGCACGAC AAGGGCTCCAAGGAGCAGCAGTTCCGGATCTCCACCCAGAACCT GGTGCTGATCCAGAAGTACCAGGTGAACGAGCTGGGCAAGGAG ATCCGGCCCTGCCGGCTGAAGAAGCGGCCCCCCGTGCGGTACCC CTACGACGTGCCCGACTACGCCGCCGCCCCCGCCGCCAAGAAGA AGAAGCTGGACTAGCTAGCaccagcctcaagaacacccgaatggagtctctaagctaca taataccaacttacactttacaaaatgttgtcccccaaaatgtagccattcgtatctgctcctaataaaaagaaa gtttcttcacattctCTCGAGAAAAAAAAAAAATGGAAAAAAAAAAAACG GAAAAAAAAAAAAGGTAAAAAAAAAAAAATATAAAAAAAAAAA ACATAAAAAAAAAAAACGAAAAAAAAAAAACGTAAAAAAAAA AAACTCAAAAAAAAAAAAGATAAAAAAAAAAAACCTAAAAAAA AAAAATGTAAAAAAAAAAAAGGGAAAAAAAAAAAACGCAAAA AAAAAAAACACAAAAAAAAAAAATGCAAAAAAAAAAAATCGA AAAAAAAAAAATCTAAAAAAAAAAAAACGAAAAAAAAAAAACCC AAAAAAAAAAAAGACAAAAAAAAAAAATAGAAAAAAAAAAAA GTTAAAAAAAAAAAACTGAAAAAAAAAAAATTTAAAAAAAAAA AAT

10 20 30 40 50

【表３５－１８１】

配列番号	説明	配列
171	Nme2Cas9 をコードする mRNA J	GGGAAGCUCAGAAUAAACGCUCAACUUUGGCCGGAUCUGCCA CCAUGGUGCCCAAGAAGAAGCGGAAGGUGGAGGACAAGCGGC CCGCCGCCACCAAGAAGGCCGGCCAGGCCAAGAAGAAGAAGA UGGCCGCCUUCAAGCCCAACCCCAUCAACUACAUCCUGGGCC UGGACAUCGGCAUCGCCUCCGUGGGCUGGGCCAUGGUGGAGA UCGACGAGGAGGAGAACCCCAUCCGGCUGAUCGACCUGGGCG UGCGGGUGUUCGAGCGGGCCGAGGUGCCCAAGACCGGCGACU CCCUGGCCAUGGCCCGGCGGCUGGCCCGGUCCGUGCGGCGGC UGACCCGGCGGCGGGCCCACCGGCUGCUGCGGGCCCGGCGGC UGCUGAAGCGGGAGGGCGUGCUGCAGGCCGCCGACUUCGACG AGAACGGCCUGAUCAAGUCCCUGCCCAACACCCCCUGGCAGC UGCGGGCCGCCGCCCUGGACCGGAAGCUGACCCCCCUGGAGU GGUCCGCCGUGCUGCUGCACCUGAUCAAGCACCGGGGCUACC UGUCCCAGCGGAAGAACGAGGGCGAGACCGCCGACAAGGAGC UGGGCGCCCUGCUGAAGGGCGUGGCCAACAACGCCCACGCCC UGCAGACCGGCGACUUCCGGACCCCCGCCGAGCUGGCCCUGA ACAAGUUCGAGAAGGAGUCCGGCCACAUCCGGAACCAGCGGG GCGACUACUCCCACACCUUCUCCCGGAAGGACCUGCAGGCCG AGCUGAUCCUGCUGUUCGAGAAGCAGAAGGAGUUCGGCAACC CCCACGUGUCCGGCGGCCUGAAGGAGGGCAUCGAGACCCUGC UGAUGACCCAGCGGCCCGCCCUGUCCGGCGACGCCGUGCAGA AGAUGCUGGGCCACUGCACCUUCGAGCCCGCCGAGCCCAAGG CCGCCAAGAACACCUACACCGCCGAGCGGUUCAUCUGGCUGA CCAAGCUGAACAACCUGCGGAUCCUGGAGCAGGGCUCCGAGC GGCCCCUGACCGACACCGAGCGGGCCACCCUGAUGGACGAGC CCUACCGGAAGUCCAAGCUGACCUACGCCCAGGCCCGGAAGC UGCUGGGCCUGGAGGACACCGCCUUCUUCAAGGGCCUGCGGU ACGGCAAGGACAACGCCGAGGCCUCCACCCUGAUGGAGAUGA AGGCCUACCACGCCAUCUCCCGGGCCCUGGAGAAGGAGGGCC UGAAGGACAAGAAGUCCCCCCUGAACCUGUCCUCCGAGCUGC AGGACGAGAUCGGCACCGCCUUCUCCCUGUUCAAGACCGACG AGGACAUCACCGGCCGGCUGAAGGACCGGGUGCAGCCCGA

【表３５－１８２】

配列番号	説明	配列
		GAUCCUGGAGGCCCUGCUGAAGCACAUCUCCUUCGACAAGUU CGUGCAGAUCUCCCUGAAGGCCCUGCGGCGGAUCGUGCCCCU GAUGGAGCAGGGCAAGCGGUACGACGAGGCCUGCGCCGAGAU CUACGGCGACCACUACGGCAAGAAGAACACCGAGGAGAAGAU CUACCUGCCCCCCAUCCCCGCCGACGAGAUCCGGAACCCCGUG GUGCUGCGGGCCCUGUCCCAGGCCCGGAAGGUGAUCAACGGC GUGGUGCGGCGGUACGGCUCCCCCGCCCGGAUCCACAUCGAG ACCGCCCGGGAGGUGGGCAAGUCCUUCAAGGACCGGAAGGAG AUCGAGAAGCGGCAGGAGGAGAACCGGAAGGACCGGGAGAAG GCCGCCGCCAAGUUCCGGGAGUACUUCCCCAACUUCGUGGGC GAGCCCAAGUCCAAGGACAUCCUGAAGCUGCGGCUGUACGAG CAGCAGCACGGCAAGUGCCUGUACUCCGGCAAGGAGAUCAAC CUGGUGCGGCUGAACGAGAAGGGCUACGUGGAGAUCGACCAC GCCCUGCCCUUCUCCCGGACCUGGGACGACUCCUUCAACAAC AAGGUGCUGGUGCUGGGCUCCGAGAACCAGAACAAGGGCAAC CAGACCCCCUACGAGUACUUCAACGGCAAGGACAACUCCCGG GAGUGGCAGGAGUUCAAGGCCCGGGUGGAGACCUCCCGGUUC CCCCGGUCCAAGAAGCAGCGGAUCCUGCUGCAGAAGUUCGAC GAGGACGGCUUCAAGGAGUGCAACCUGAACGACACCCGGUAC GUGAACCGGUUCCUGUGCCAGUUCGUGGCCGACCACAUCCUG CUGACCGGCAAGGGCAAGCGGCGGGUGUUCGCCUCCAACGGC CAGAUCACCAACCUGCUGCGGGGCUUCUGGGGCCUGCGGAAG GUGCGGGCCGAGAACGACCGGCACCACGCCCUGGACGCCGUG GUGGUGGCCUGCUCCACCGUGGCCAUGCAGCAGAAGAUCACC CGGUUCGUGCGGUACAAGGAGAUGAACGCCUUCGACGGCAAG ACCAUCGACAAGGAGACCGGCAAGGUGCUGCACCAGAAGACC CACUUCCCCCAGCCCUGGGAGUUCUUCGCCCAGGAGGUGAUG AUCCGGGUGUUCGGCAAGCCCGACGGCAAGCCCGAGUUCGAG GAGGCCGACACCCCCGAGAAGCUGCGGACCCUGCUGGCCGAG AAGCUGUCCUCCCGGCCCGAGGCCGUGCACGAGUACGUGACC CCCCUGUUCGUGUCCCGGGCCCCCAACCGGAAGAUGUCCGGC GCCCACAAGGACACCCUGCGGUCCGCCAAGCGGUUCGUGAAG CACAACGAGAAGAUCUCCGUGAAGCGGGUGUGGCUGACCGAG AUCAAGCUGGCCGACCUGGAGAACAUGGUGAACUACAAGAAC GGCCGGGAGAUCGAGCUGUACGAGGCCCUGAAGGCCCGGCUG GAGGCCUACGGCGGCAACGCCAAGCAGGCCUUCGACCCC

【表３５－１８３】

配列番号	説明	配列
		AAGGACAACCCCUUCUACAAGAAGGGCGGCCAGCUGGUGAAGG CCGUGCGGGUGGAGAAGACCCAGGAGUCCGGCGUGCUGCUGAA CAAGAAGAACGCCUACACCAUCGCCGACAACGGCGACAUGGUG CGGGUGGACGUGUUCUGCAAGGUGGACAAGAAGGGCAAGAAC CAGUACUUCAUCGUGCCCAUCUACGCCUGGCAGGUGGCCGAGA ACAUCCUGCCCGACAUCGACUGCAAGGGCUACCGGAUCGACGA CUCCUACACCUUCUGCUUCUCCCUGCACAAGUACGACCUGAUC GCCUUCCAGAAGGACGAGAAGUCCAAGGUGGAGUUCGCCUACU ACAUCAACUGCGACUCCUCCAACGGCCGGUUCUACCUGGCCUG GCACGACAAGGGCUCCAAGGAGCAGCAGUUCCGGAUCUCCACC CAGAACCUGGUGCUGAUCCAGAAGUACCAGGUGAACGAGCUGG GCAAGGAGAUCCGGCCCUGCCGGCUGAAGAAGCGGCCCCCCGU GCGGGAGGACAAGCGGCCCGCCGCCACCAAGAAGGCCGGCCAG GCCAAGAAGAAGAAGUACCCCUACGACGUGCCCGACUACGCCG GCUACCCCUACGACGUGCCCGACUACGCCGGCUCCUACCCCUAC GACGUGCCCGACUACGCCGCCGCCCCCGCCGCCAAGAAGAAGA AGCUGGACUAGCUAGCACCAGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAG UCUCUAAGCUACAUAAUACCAACUUACACUUUACAAAAUGUUG UCCCCCAAAAUGUAGCCAUUCGUAUCUGCUCCUAAUAAAAAGA AAGUUUCUUCACAUUCUCUCGAGAAAAAAAAAAAAUGGAAAA AAAAAAAACGGAAAAAAAAAAAAGGUAAAAAAAAAAAAUAUA AAAAAAAAAAACAUAAAAAAAAAAAAACGAAAAAAAAAAAACG UAAAAAAAAAAAACUCAAAAAAAAAAAAAGAUAAAAAAAAAAA ACCUAAAAAAAAAAAAAUGUAAAAAAAAAAAAGGGAAAAAAAA AAAACGCAAAAAAAAAAAACACAAAAAAAAAAAAUGCAAAAA AAAAAAAUCGAAAAAAAAAAAAUCUAAAAAAAAAAAACGAAA AAAAAAAAACCCAAAAAAAAAAAAGACAAAAAAAAAAAAUAG AAAAAAAAAAAAGUUAAAAAAAAAAAACUGAAAAAAAAAAAA UUUAAAAAAAAAAAAUCUAG

【表３５－１８４】

配列番号	説明	配列
172	Nme2Cas9 をコードする mRNA K	GGGaagctcagaataaacgctcaactttggccggatctgccacCatggccgccttcaagcccaaccc catcaactacatcctgggcctggacatcggcatcgcctccgtgggctgggccatggtggagatcgacga ggaggagaaccccatccggctgatcgacctgggcgtgcgggtgttcgagcgggccgaggtgcccaag accggcgactccctggccatggcccggcggctggcccggtccgtgcggcggctgacccggcggcgg gcccaccggctgctgcgggcccggcggctgctgaagcgggagggcgtgctgcaggccgccgacttc gacgagaacggcctgatcaagtccctgcccaacacccccctggcagctgcgggccgccgccctggacc ggaagctgacccccctggagtggtccgccgtgctgctgcacctgatcaagcaccggggctacctgtccc agcggaagaacgagggcgagaccgccgacaaggagctgggcgccctgctgaagggcgtggccaac aacgcccacgccctgcagaccggcgacttccggacccccgccgagctggccctgaacaagttcgaga aggagtccggccacatccggaaccagcggggcgactactcccacaccttctcccggaaggacctgcag gccgagctgatcctgctgttcgagaagcagaaggagttcggcaaccccccacgtgtccggcggcctgaa ggagggcatcgagaccctgctgatgacccagcggcccgccctgtccggcgacgccgtgcagaagatg ctgggccactgcaccttcgagcccgccgagcccaaggccgccaagaacacctacaccgccgagcggt tcatctggctgaccaagctgaacaacctgcggatcctggagcagggctccgagcggcccctgaccgac accgagcgggccaccctgatggacgagccctaccggaagtccaagctgacctacgcccaggcccgga agctgctgggcctggaggacaccgccttcttcaagggcctgcggtacggcaaggacaacgccgaggc ctccaccctgatggagatgaaggcctaccacgccatctcccgggccctggagaaggagggcctgaagg acaagaagtccccccctgaacctgtcctccgagctgcaggacgagatcggcaccgccttctccctgttcaa gaccgacgaggacatcaccggccggctgaaggaccgggtgcagcccgagatcctggaggccctgct gaagcacatctccttcgacaagttcgtgcagatctccctgaaggccctgcggcggatcgtgcccctgatg gagcagggcaagcggtacgacgaggcctgcgccgagatctacggcgaccactacggcaagaagaac accgaggagaagatctacctgccccccatccccgccgacgagatccggaaccccgtggtgctgcggg ccctgtcccaggcccggaaggtgatcaacggcgtggtgcggcggtacggctcccccgcccggatcca catcgagaccgcccgggaggtgggcaagtccttcaaggaccggaaggagatcgagaagcggcagga ggagaaccggaaggaccgggagaaggccgccgccaagttccgggagtacttccccaacttcgtgggc gagcccaagtccaaggacatcctgaagctgcggctgtacgagcagcagcacggcaagtgcctgtactc cggcaaggagatcaacctggtgcggctgaacgagaagggctacgtggagatcgaccacgccctgccc ttctcccggacctgggacgactccttcaacaacaaggtgctggtgctgggctccgagaaccagaacaag ggcaaccagacccctacgagtacttcaacggcaaggacaactcccgggagtggcaggagttcaagg cccgggtggagacctcccggttcccccggtccaagaagcagcggatcctgctgcagaagttcgacgag gacggcttcaaggagtgcaacctgaacgacacccggtacgtgaaccggttcctgtgccagttcgtggcc gaccacatcctgctgaccggcaagggcaagcggcgggtgttcgcctccaacggccagatcaccaacct gctgcggggcttctggggcctgcggaaggtgcgggccgagaacgaccggcaccacgccct

【表３５－１８５】

配列番号	説明	配列
		ggacgccgtggtggtggcctgctccaccgtggccatgcagcagaagatcacccggttcgtgcggtacaagga gatgaacgccttcgacggcaagaccatcgacaaggagaccggcaaggtgctgcaccagaagacccacttccc ccagccctgggagttcttcgcccaggaggtgatgatccgggtgttcggcaagcccgacggcaagcccgagttc gaggaggccgacacccccgagaagctgcggaccctgctggccgagaagctgtcctcccggcccgaggccgt gcacgagtacgtgacccccctgttcgtgtcccgggcccccaaccggaagatgtccggcgcccacaaggacac cctgcggtccgccaagcggttcgtgaagcacaacgagaagatctccgtgaagcgggtgtggctgaccgagatc aagctggccgacctggagaacatggtgaactacaagaacggccgggagatcgagctgtacgaggccctgaag gcccggctggaggcctacggcggcaacgccaagcaggccttcgaccccaaggacaacccccttctacaagaa gggcggccagctggtgaaggccgtgcgggtggagaagacccaggagtccggcgtgctgctgaacaagaag aacgcctacaccatcgccgacaacggcgacatggtgcgggtggacgtgttctgcaaggtggacaagaagggc aagaaccagtacttcatcgtgcccatctacgcctggcaggtggccgagaacatcctgcccgacatcgactgcaa gggctaccggatcgacgactcctacaccttctgcttctccctgcacaagtacgacctgatcgccttccagaagga cgagaagtccaaggtggagttcgcctactacatcaactgcgactcctccaacggccggttctacctggcctggca cgacaagggctccaaggagcagcagttccggatctccacccagaacctggtgctgatccagaagtaccaggtg aacgagctgggcaaggagatccggccctgccggctgaagaagcggccccccgtgcggTCCGGAAA GCGGACCGCCGACGGCTCCGGAGGAGGAAGCCCCAAGAAGAAGCG GAAGGTGtagctagcaccagcctcaagaacacccgaatggagtctctaagctacataataccaacttacac tttacaaaatgttgtcccccaaaatgtagccattcgtatctgctcctaataaaaagaaagtttcttcacattctctcgag AAAAAAAAAAAATGGAAAAAAAAAAAACGGAAAAAAAAAAAAGG TAAAAAAAAAAAATATAAAAAAAAAAAACATAAAAAAAAAAAAC GAAAAAAAAAAAACGTAAAAAAAAAAACTCAAAAAAAAAAAGAT AAAAAAAAAAAACCTAAAAAAAAAAAATGTAAAAAAAAAAAGG GAAAAAAAAAAAACGCAAAAAAAAAAAACACAAAAAAAAAAAAT GCAAAAAAAAAAAATCGAAAAAAAAAAAATCTAAAAAAAAAAA CGAAAAAAAAAAAACCCAAAAAAAAAAAAGACAAAAAAAAAAA TAGAAAAAAAAAAAGTTAAAAAAAAAAAACTGAAAAAAAAAAA TTTAAAAAAAAAAAT

【表３５－１８６】

配列番号	説明	配列
173	Nme2Cas9 をコードするmRNA L	GGGaagctcagaataaacgctcaactttggccggatctgccacCatgGACGGCTCCGGCG GCGGCTCCCCCAAGAAGAAGCGGAAGGTGGGCGGCTCCGGCG GCGGCgccgccttcaagcccaaccccatcaactacatcctgggcctggacatcggcatcgcctccgt gggctgggccatggtggagatcgacgaggaggagaaccccatccggctgatcgacctgggcgtgcgg gtgttcgagcgggccgaggtgcccaagaccggcgactccctggccatggcccggcggctggcccggt ccgtgcggcggctgacccggcggcgggcccaccggctgctgcgggcccggcggctgctgaagcgg gagggcgtgctgcaggccgccgacttcgacgagaacggcctgatcaagtccctgcccaacacccctg gcagctgcgggccgccgcccctggaccggaagctgacccccctggagtggtccgccgtgctgctgcac ctgatcaagcaccggggctacctgtcccagcggaagaacgagggcgagaccgccgacaaggagctg ggcgccctgctgaagggcgtggccaacaacgcccacgccctgcagaccggcgacttccggacccccg ccgagctggccctgaacaagttcgagaaggagtccggccacatccggaaccagcggggcgactactc ccacaccttctcccggaaggacctgcaggccgagctgatcctgctgttcgagaagcagaaggagttcgg caaccccacgtgtccggcggcctgaaggagggcatcgagaccctgctgatgacccagcggcccgcc ctgtccggcgacgccgtgcagaagatgctgggccactgcaccttcgagcccgccgagcccaaggccg ccaagaacacctacaccgccgagcggttcatctggctgaccaagctgaacaacctgcggatcctggagc agggctccgagcggcccctgaccgacaccgagcgggccaccctgatggacgagccctaccggaagt ccaagctgacctacgcccaggcccggaagctgctgggcctggaggacaccgccttcttcaagggcctg cggtacggcaaggacaacgccgaggcctccaccctgatggagatgaaggcctaccacgccatctcccg ggccctggagaaggagggcctgaaggacaagaagtccccccctgaacctgtcctccgagctgcaggac gagatcggcaccgccttctccctgttcaagaccgacgaggacatcaccggccggctgaaggaccgggt gcagcccgagatcctggaggccctgctgaagcacatctccttcgacaagttcgtgcagatctccctgaag gccctgcggcggatcgtgcccctgatggagcagggcaagcggtacgacgaggcctgcgccgagatct acggcgaccactacggcaagaagaacaccgaggagaagatctacctgccccccatccccgccgacga gatccggaaccccgtggtgctgcgggccctgtcccaggcccggaaggtgatcaacggcgtggtgcgg cggtacggctcccccgcccggatccacatcgagaccgcccgggaggtgggcaagtccttcaaggacc ggaaggagatcgagaagcggcaggaggagaaccggaaggaccgggagaaggccgccgccaagttc cgggagtacttccccaacttcgtgggcgagcccaagtccaaggacatcctgaagctgcggctgtacgag cagcagcacggcaagtgcctgtactccggcaaggagatcaacctggtgcggctgaacgagaagggct acgtggagatcgaccacgccctgcccttctcccggacctgggacgactccttcaacaacaaggtgctggt gctgggctccgagaaccagaacaagggcaaccagacccctacgagtacttcaacggcaaggacaac tcccgggagtggcaggagttcaaggcccgggtggagacctcccggttcccccggtccaagaagcagc ggatcctgctgcagaagttcgacgaggacggcttcaaggagtgcaacctgaacgacacccggtacgtg aaccggttcctgtgccagttcgtggccgaccacatcctgctgaccggcaagggcaagcgg

【表３５－１８７】

配列番号	説明	配列
		cgggtgttcgcctccaacggccagatcaccaacctgctgcggggcttctggggcctgcggaaggtgcgg gccgagaacgaccggcaccacgccctggacgccgtggtggtggcctgctccaccgtggccatgcagca gaagatcacccggttcgtgcggtacaaggagatgaacgccttcgacggcaagaccatcgacaaggagac cggcaaggtgctgcaccagaagacccacttcccccagccctgggagttcttcgcccaggaggtgatgatc cgggtgttcggcaagcccgacggcaagcccgagttcgaggaggccgacacccccgagaagctgcggac cctgctggccgagaagctgtcctcccggcccgaggccgtgcacgagtacgtgacccccctgttcgtgtccc gggcccccaaccggaagatgtccggcgcccacaaggacaccctgcggtccgccaagcggttcgtgaag cacaacgagaagatctccgtgaagcgggtgtggctgaccgagatcaagctggccgacctggagaacatg gtgaactacaagaacggccgggagatcgagctgtacgaggccctgaaggcccggctggaggcctacgg cggcaacgccaagcaggccttcgaccccaaggacaaccccttctacaagaagggcggccagctggtgaa ggccgtgcgggtggagaagacccaggagtccggcgtgctgctgaacaagaagaacgcctacaccatcg ccgacaacggcgacatggtgcgggtggacgtgttctgcaaggtggacaagaagggcaagaaccagtact tcatcgtgcccatctacgcctggcaggtggccgagaacatcctgcccgacatcgactgcaagggctaccg gatcgacgactcctacaccttctgcttctccctgcacaagtacgacctgatcgccttccagaaggacgagaa gtccaaggtggagttcgcctactacatcaactgcgactcctccaacggccggttctacctggcctggcacga caagggctccaaggagcagcagttccggatctccacccagaacctggtgctgatccagaagtaccaggtg aacgagctgggcaaggagatccggccctgccggctgaagaagcggcccccccgtgcggtagctagcacc agcctcaagaacacccgaatggagtctctaagctacataataccaacttacactttacaaaatgttgtcccccca aaatgtagccattcgtatctgctcctaataaaaagaaagtttcttcacattctctcgagAAAAAAAAA AAATGGAAAAAAAAAAAACGGAAAAAAAAAAAAGGTAAAAAA AAAAAATATAAAAAAAAAAAACATAAAAAAAAAAAACGAAAA AAAAAAAACGTAAAAAAAAAAAACTCAAAAAAAAAAAGATAAA AAAAAAAAACCTAAAAAAAAAAAATGTAAAAAAAAAAAAGGG AAAAAAAAAAAACGCAAAAAAAAAAAACACAAAAAAAAAAAA TGCAAAAAAAAAAAATCGAAAAAAAAAAAATCTAAAAAAAAAA AACGAAAAAAAAAAAACCCAAAAAAAAAAAAGACAAAAAAAA AAAATAGAAAAAAAAAAAGTTAAAAAAAAAAAACTGAAAAAAA AAAAATTTAAAAAAAAAAAAT

10

20

30

40

50

【表３５－１８８】

配列番号	説明	配列
174	HiBiT タグを有する Nme2Cas9 をコードする mRNA M	GGGAAGCUCAGAAUAAACGCUCAACUUUGGCCGGAUCUGCCA CCAUGGACGGCUCCGGCGGCGGCUCCCCCAAGAAGAAGCGGA AGGUGGGCGGCUCCGGCGGCGGCGCCGCCUUCAAGCCCAACC CCAUCAACUACAUCCUGGGCCUGGACAUCGGCAUCGCCUCCG UGGGCUGGGCCAUGGUGGAGAUCGACGAGGAGGAGAACCCCA UCCGGCUGAUCGACCUGGGCGUGCGGGUGUUCGAGCGGGCCG AGGUGCCCAAGACCGGCGACUCCCUGGCCAUGGCCCGGCGGC UGGCCCGGUCCGUGCGGCGGCUGACCCGGCGGCGGGCCCACC GGCUGCUGCGGGCCCGGCGGCUGCUGAAGCGGGAGGGCGUGC UGCAGGCCGCCGACUUCGACGAGAACGGCCUGAUCAAGUCCC UGCCCAACACCCCCUGGCAGCUGCGGGCCGCCGCCCUGGACCG GAAGCUGACCCCCCUGGAGUGGUCCGCCGUGCUGCUGCACCU GAUCAAGCACCGGGGCUACCUGUCCCAGCGGAAGAACGAGGG CGAGACCGCCGACAAGGAGCUGGGCGCCCUGCUGAAGGGCGU GGCCAACAACGCCCACGCCCUGCAGACCGGCGACUUCCGGAC CCCCGCCGAGCUGGCCCUGAACAAGUUCGAGAAGGAGUCCGG CCACAUCCGGAACCAGCGGGGCGACUACUCCCACACCUUCUC CCGGAAGGACCUGCAGGCCGAGCUGAUCCUGCUGUUCGAGAA GCAGAAGGAGUUCGGCAACCCCCACGUGUCCGGCGGCCUGAA GGAGGGCAUCGAGACCCUGCUGAUGACCCAGCGGCCCGCCCU GUCCGGCGACGCCGUGCAGAAGAUGCUGGGCCACUGCACCUU CGAGCCCGCCGAGCCCAAGGCCGCCAAGAACACCUACACCGCC GAGCGGUUCAUCUGGCUGACCAAGCUGAACAACCUGCGGAUC CUGGAGCAGGGCUCCGAGCGGCCCCUGACCGACACCGAGCGG GCCACCCUGAUGGACGAGCCCUACCGGAAGUCCAAGCUGACC UACGCCCAGGCCCGGAAGCUGCUGGGCCUGGAGGACACCGCC UUCUUCAAGGGCCUGCGGUACGGCAAGGACAACGCCGAGGCC UCCACCCUGAUGGAGAUGAAGGCCUACCACGCCAUCUCCCGG GCCCUGGAGAAGGAGGGCCUGAAGGACAAGAAGUCCCCCCUG AACCUGUCCUCCGAGCUGCAGGACGAGAUCGGCACCGCCUUC UCCCUGUUCAAGACCGACGAGGACAUCACCGGCCGGCUGAAG GACCGGGUGCAGCCCGAGAUCCUGGAGGCCCUGCUGAAGCAC AUCUCCUUCGACAAGUUCGUGCAGAUCUCCCUGAAGGCC

【表３５－１８９】

配列番号	説明	配列
		CUGCGGCGGAUCGUGCCCCUGAUGGAGCAGGGCAAGCGGUACG ACGAGGCCUGCGCCGAGAUCUACGGCGACCACUACGGCAAGAA GAACACCGAGGAGAAGAUCUACCUGCCCCCCAUCCCCGCCGAC GAGAUCCGGAACCCCGUGGUGCUGCGGGCCCUGUCCCAGGCCC GGAAGGUGAUCAACGGCGUGGUGCGGCGGUACGGCUCCCCCGC CCGGAUCCACAUCGAGACCGCCCGGGAGGUGGGCAAGUCCUUC AAGGACCGGAAGGAGAUCGAGAAGCGGCAGGAGGAGAACCGG AAGGACCGGGAGAAGGCCGCCGCCAAGUUCCGGGAGUACUUCC CCAACUUCGUGGGCGAGCCCAAGUCCAAGGACAUCCUGAAGCU GCGGCUGUACGAGCAGCAGCACGGCAAGUGCCUGUACUCCGGC AAGGAGAUCAACCUGGUGCGGCUGAACGAGAAGGGCUACGUG GAGAUCGACCACGCCCUGCCCUUCUCCCGGACCUGGGACGACU CCUUCAACAACAAGGUGCUGGUGCUGGGCUCCGAGAACCAGAA CAAGGGCAACCAGACCCCCUACGAGUACUUCAACGGCAAGGAC AACUCCCGGGAGUGGCAGGAGUUCAAGGCCCGGGUGGAGACCU CCCGGUUCCCCCGGUCCAAGAAGCAGCGGAUCCUGCUGCAGAA GUUCGACGAGGACGGCUUCAAGGAGUGCAACCUGAACGACACC CGGUACGUGAACCGGUUCCUGUGCCAGUUCGUGGCCGACCACA UCCUGCUGACCGGCAAGGGCAAGCGGCGGGUGUUCGCCUCCAA CGGCCAGAUCACCAACCUGCUGCGGGGCUUCUGGGGCCUGCGG AAGGUGCGGGCCGAGAACGACCGGCACCACGCCCUGGACGCCG UGGUGGUGGCCUGCUCCACCGUGGCCAUGCAGCAGAAGAUCAC CCGGUUCGUGCGGUACAAGGAGAUGAACGCCUUCGACGGCAAG ACCAUCGACAAGGAGACCGGCAAGGUGCUGCACCAGAAGACCC ACUUCCCCCAGCCCUGGGAGUUCUUCGCCCAGGAGGUGAUGAU CCGGGUGUUCGGCAAGCCCGACGGCAAGCCCGAGUUCGAGGAG GCCGACACCCCCGAGAAGCUGCGGACCCUGCUGGCCGAGAAGC UGUCCUCCCGGCCCGAGGCCGUGCACGAGUACGUGACCCCCCU GUUCGUGUCCCGGGCCCCCAACCGGAAGAUGUCCGGCGCCCAC AAGGACACCCUGCGGUCCGCCAAGCGGUUCGUGAAGCACAACG AGAAGAUCUCCGUGAAGCGGGUGUGGCUGACCGAGAUCAAGCU GGCCGACCUGGAGAACAUGGUGAACUACAAGAACGGCCGGGAG AUCGAGCUGUACGAGGCCCUGAAGGCCCGGCUGGAGGCCUACG GCGGCAACGCCAAGCAGGCCUUCGACCCCAAGGACAACCCCUU CUACAAGAAGGGCGGCCAGCUGGUGAAGGCCGUGCGGGUGGAG AAGAC

【表３５－１９０】

配列番号	説明	配列
		CCAGGAGUCCGGCGUGCUGCUGAACAAGAAGAACGCCUACACC AUCGCCGACAACGGCGACAUGGUGCGGGUGGACGUGUUCUGCA AGGUGGACAAGAAGGGCAAGAACCAGUACUUCAUCGUGCCCAU CUACGCCUGGCAGGUGGCCGAGAACAUCCUGCCCGACAUCGAC UGCAAGGGCUACCGGAUCGACGACUCCUACACCUUCUGCUUCU CCCUGCACAAGUACGACCUGAUCGCCUUCCAGAAGGACGAGAA GUCCAAGGUGGAGUUCGCCUACUACAUCAACUGCGACUCCUCC AACGGCCGGUUCUACCUGGCCUGGCACGACAAGGGCUCCAAGG AGCAGCAGUUCCGGAUCUCCACCCAGAACCUGGUGCUGAUCCA GAAGUACCAGGUGAACGAGCUGGGCAAGGAGAUCCGGCCCUGC CGGCUGAAGAAGCGGCCCCCCGUGCGGUCCGAGUCCGCCACCC CCGAGUCCGUGUCCGGCUGGCGGCUGUUCAAGAAGAUCUCCUA GCUAGCACCAGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCUAAGCU ACAUAAUACCAACUUACACUUUACAAAAUGUUGUCCCCCAAAA UGUAGCCAUUCGUAUCUGCUCCUAAUAAAAAGAAAGUUUCUUC ACAUUCUCUCGAGAAAAAAAAAAAAUGGAAAAAAAAAAAACG GAAAAAAAAAAAAGGUAAAAAAAAAAAAUAUAAAAAAAAAAA ACAUAAAAAAAAAAAAACGAAAAAAAAAAAACGUAAAAAAAAA AAACUCAAAAAAAAAAAAGAUAAAAAAAAAAAACCUAAAAAA AAAAAAUGUAAAAAAAAAAAAGGGAAAAAAAAAAAACGCAAA AAAAAAAAACACAAAAAAAAAAAAUGCAAAAAAAAAAAAUCG AAAAAAAAAAAAUCUAAAAAAAAAAAAACGAAAAAAAAAAAAC CCAAAAAAAAAAAAGACAAAAAAAAAAAAUAGAAAAAAAAAA AAGUUAAAAAAAAAAAACUGAAAAAAAAAAAAUUUAAAAAAA AAAAAUCUAG

10

20

30

40

50

【表３５－１９１】

配列番号	説明	配列
175	Nme2Cas9 をコードする mRNA N	GGGAAGCUCAGAAUAAACGCUCAACUUUGGCCGGAUCUGCCA CCAUGGACGGCUCCGGCGGCGGCUCCCCCAAGAAGAAGCGGA AGGUGGGCGGCUCCGGCGGCGGCGCCGCCUUCAAGCCCAACC CCAUCAACUACAUCCUGGGCCUGGACAUCGGCAUCGCCUCCG UGGGCUGGGCCAUGGUGGAGAUCGACGAGGAGGAGAACCCCA UCCGGCUGAUCGACCUGGGCGUGCGGGUGUUCGAGCGGGCCG AGGUGCCCAAGACCGGCGACUCCCUGGCCAUGGCCCGGCGGC UGGCCCGGUCCGUGCGGCGGCUGACCCGGCGGCGGGCCCACC GGCUGCUGCGGGCCCGGCGGCUGCUGAAGCGGGAGGGCGUGC UGCAGGCCGCCGACUUCGACGAGAACGGCCUGAUCAAGUCCC UGCCCAACACCCCCUGGCAGCUGCGGGCCGCCGCCCUGGACCG GAAGCUGACCCCCCUGGAGUGGUCCGCCGUGCUGCUGCACCU GAUCAAGCACCGGGGCUACCUGUCCCAGCGGAAGAACGAGGG CGAGACCGCCGACAAGGAGCUGGGCGCCCUGCUGAAGGGCGU GGCCAACAACGCCCACGCCCUGCAGACCGGCGACUUCCGGAC CCCCGCCGAGCUGGCCCUGAACAAGUUCGAGAAGGAGUCCGG CCACAUCCGGAACCAGCGGGGCGACUACUCCCACACCUUCUC CCGGAAGGACCUGCAGGCCGAGCUGAUCCUGCUGUUCGAGAA GCAGAAGGAGUUCGGCAACCCCCACGUGUCCGGCGGCCUGAA GGAGGGCAUCGAGACCCUGCUGAUGACCCAGCGGCCCGCCCU GUCCGGCGACGCCGUGCAGAAGAUGCUGGGCCACUGCACCUU CGAGCCCGCCGAGCCCAAGGCCGCCAAGAACACCUACACCGCC GAGCGGUUCAUCUGGCUGACCAAGCUGAACAACCUGCGGAUC CUGGAGCAGGGCUCCGAGCGGCCCCUGACCGACACCGAGCGG GCCACCCUGAUGGACGAGCCCUACCGGAAGUCCAAGCUGACC UACGCCCAGGCCCGGAAGCUGCUGGGCCUGGAGGACACCGCC UUCUUCAAGGGCCUGCGGUACGGCAAGGACAACGCCGAGGCC UCCACCCUGAUGGAGAUGAAGGCCUACCACGCCAUCUCCCGG GCCCUGGAGAAGGAGGGCCUGAAGGACAAGAAGUCCCCCCUG AACCUGUCCUCCGAGCUGCAGGACGAGAUCGGCACCGCCUUC UCCCUGUUCAAGACCGACGAGGACAUCACCGGCCGGCUGAAG GACCGGGUGCAGCCCGAGAUCCUGGAGGCCCUGCUGAAGCAC AUCUCCUUCGACAAGUUCGUGCAGAUCUCCCUGAAGGCC

【表３５－１９２】

配列番号	説明	配列
		CUGCGGCGGAUCGUGCCCCUGAUGGAGCAGGGCAAGCGGUACG ACGAGGCCUGCGCCGAGAUCUACGGCGACCACUACGGCAAGAA GAACACCGAGGAGAAGAUCUACCUGCCCCCCAUCCCCGCCGAC GAGAUCCGGAACCCCGUGGUGCUGCGGGCCCUGUCCCAGGCCC GGAAGGUGAUCAACGGCGUGGUGCGGCGGUACGGCUCCCCCGC CCGGAUCCACAUCGAGACCGCCCGGGAGGUGGGCAAGUCCUUC AAGGACCGGAAGGAGAUCGAGAAGCGGCAGGAGGAGAACCGG AAGGACCGGGAGAAGGCCGCCGCCAAGUUCCGGGAGUACUUCC CCAACUUCGUGGGCGAGCCCAAGUCCAAGGACAUCCUGAAGCU GCGGCUGUACGAGCAGCAGCACGGCAAGUGCCUGUACUCCGGC AAGGAGAUCAACCUGGUGCGGCUGAACGAGAAGGGCUACGUG GAGAUCGACCACGCCCUGCCCUUCUCCCGGACCUGGGACGACU CCUUCAACAACAAGGUGCUGGUGCUGGGCUCCGAGAACCAGAA CAAGGGCAACCAGACCCCCUACGAGUACUUCAACGGCAAGGAC AACUCCCGGGAGUGGCAGGAGUUCAAGGCCCGGGUGGAGACCU CCCGGUUCCCCCGGUCCAAGAAGCAGCGGAUCCUGCUGCAGAA GUUCGACGAGGACGGCUUCAAGGAGUGCAACCUGAACGACACC CGGUACGUGAACCGGUUCCUGUGCCAGUUCGUGGCCGACCACA UCCUGCUGACCGGCAAGGGCAAGCGGCGGGUGUUCGCCUCCAA CGGCCAGAUCACCAACCUGCUGCGGGGCUUCUGGGGCCUGCGG AAGGUGCGGGCCGAGAACGACCGGCACCACGCCCUGGACGCCG UGGUGGUGGCCUGCUCCACCGUGGCCAUGCAGCAGAAGAUCAC CCGGUUCGUGCGGUACAAGGAGAUGAACGCCUUCGACGGCAAG ACCAUCGACAAGGAGACCGGCAAGGUGCUGCACCAGAAGACCC ACUUCCCCCAGCCCUGGGAGUUCUUCGCCCAGGAGGUGAUGAU CCGGGUGUUCGGCAAGCCCGACGGCAAGCCCGAGUUCGAGGAG GCCGACACCCCCGAGAAGCUGCGGACCCUGCUGGCCGAGAAGC UGUCCUCCCGGCCCGAGGCCGUGCACGAGUACGUGACCCCCCU GUUCGUGUCCCGGGCCCCCAACCGGAAGAUGUCCGGCGCCCAC AAGGACACCCUGCGGUCCGCCAAGCGGUUCGUGAAGCACAACG AGAAGAUCUCCGUGAAGCGGGUGUGGCUGACCGAGAUCAAGCU GGCCGACCUGGAGAACAUGGUGAACUACAAGAACGGCCGGGAG AUCGAGCUGUACGAGGCCCUGAAGGCCCGGCUGGAGGCCUACG GCGGCAACGCCAAGCAGGCCUUCGACCCCAAGGACAACCCCUU CUACAAGAAGGGCGGCCAGCUGGUGAAGGCCGUGCGGGUGGAG AAGAC

【表３５－１９３】

配列番号	説明	配列
		CCAGGAGUCCGGCGUGCUGCUGAACAAGAAGAACGCCUACACCA UCGCCGACAACGGCGACAUGGUGCGGGUGGACGUGUUCUGCAAG GUGGACAAGAAGGGCAAGAACCAGUACUUCAUCGUGCCCAUCUA CGCCUGGCAGGUGGCCGAGAACAUCCUGCCCGACAUCGACUGCA AGGGCUACCGGAUCGACGACUCCUACACCUUCUGCUUCUCCCUG CACAAGUACGACCUGAUCGCCUUCCAGAAGGACGAGAAGUCCAA GGUGGAGUUCGCCUACUACAUCAACUGCGACUCCUCCAACGGCC GGUUCUACCUGGCCUGGCACGACAAGGGCUCCAAGGAGCAGCAG UUCCGGAUCUCCACCCAGAACCUGGUGCUGAUCCAGAAGUACCA GGUGAACGAGCUGGGCAAGGAGAUCCGGCCCUGCCGGCUGAAGA AGCGGCCCCCCGUGCGGUCCGGAAAGCGGACCGCCGACGGCUCC GGAGGAGGAAGCCCCGCCGCCAAGAAGAAGAAGCUGGACUAGCU AGCACCAGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCUAAGCUACAU AAUACCAACUUACACUUUACAAAAUGUUGUCCCCCAAAAUGUAG CCAUUCGUAUCUGCUCCUAAUAAAAAGAAAGUUUCUUCACAUUC UCUCGAGAAAAAAAAAAAAAUGGAAAAAAAAAAAAACGGAAAAAA AAAAAAGGUAAAAAAAAAAAAUAUAAAAAAAAAAAAACAUAAAA AAAAAAAACGAAAAAAAAAAAACGUAAAAAAAAAAAAACUCAAA AAAAAAAAGAUAAAAAAAAAAAACCUAAAAAAAAAAAAAUGUAA AAAAAAAAAAGGGAAAAAAAAAAAACGCAAAAAAAAAAAAACAC AAAAAAAAAAAAAUGCAAAAAAAAAAAAAUCGAAAAAAAAAAAAU CUAAAAAAAAAAAAACGAAAAAAAAAAAAACCCAAAAAAAAAAAA GACAAAAAAAAAAAAAUAGAAAAAAAAAAAGUUAAAAAAAAAAA ACUGAAAAAAAAAAAAAUUUAAAAAAAAAAAAUCUAG

【表３５－１９４】

配列番号	説明	配列
176	Nme2Cas9をコードするmRNA O	GGGAAGCUCAGAAUAAACGCUCAACUUUGGCCGGAUCUGCCA CCAUGGACGGCUCCGGCGGCGGCUCCCCCAAGAAGAAGCGGA AGGUGGAGGACAAGCGGCCCGCCGCCACCAAGAAGGCCGGCC AGGCCAAGAAGAAGAAGGGCGGCUCCGGCGGCGGCGCCGCCU UCAAGCCCAACCCCAUCAACUACAUCCUGGGCCUGGACAUCG GCAUCGCCUCCGUGGGCUGGGCCAUGGUGGAGAUCGACGAGG AGGAGAACCCCAUCCGGCUGAUCGACCUGGGCGUGCGGGUGU UCGAGCGGGCCGAGGUGCCCAAGACCGGCGACUCCCUGGCCA UGGCCCGGCGGCUGGCCCGGUCCGUGCGGCGGCUGACCCGGC GGCGGGCCCACCGGCUGCUGCGGGCCCGGCGGCUGCUGAAGC GGGAGGGCGUGCUGCAGGCCGCCGACUUCGACGAGAACGGCC UGAUCAAGUCCCUGCCCAACACCCCCUGGCAGCUGCGGGCCG CCGCCCUGGACCGGAAGCUGACCCCCCUGGAGUGGUCCGCCG UGCUGCUGCACCUGAUCAAGCACCGGGGCUACCUGUCCCAGC GGAAGAACGAGGGCGAGACCGCCGACAAGGAGCUGGGCGCCC UGCUGAAGGGCGUGGCCAACAACGCCCACGCCCUGCAGACCG GCGACUUCCGGACCCCCGCCGAGCUGGCCCUGAACAAGUUCG AGAAGGAGUCCGGCCACAUCCGGAACCAGCGGGGCGACUACU CCCACACCUUCUCCCGGAAGGACCUGCAGGCCGAGCUGAUCC UGCUGUUCGAGAAGCAGAAGGAGUUCGGCAACCCCCACGUGU CCGGCGGCCUGAAGGAGGGCAUCGAGACCCUGCUGAUGACCC AGCGGCCCGCCCUGUCCGGCGACGCCGUGCAGAAGAUGCUGG GCCACUGCACCUUCGAGCCCGCCGAGCCCAAGGCCGCCAAGA ACACCUACACCGCCGAGCGGUUCAUCUGGCUGACCAAGCUGA ACAACCUGCGGAUCCUGGAGCAGGGCUCCGAGCGGCCCCUGA CCGACACCGAGCGGGCCACCCUGAUGGACGAGCCCUACCGGA AGUCCAAGCUGACCUACGCCCAGGCCCGGAAGCUGCUGGGCC UGGAGGACACCGCCUUCUUCAAGGGCCUGCGGUACGGCAAGG ACAACGCCGAGGCCUCCACCCUGAUGGAGAUGAAGGCCUACC ACGCCAUCUCCCGGGCCCUGGAGAAGGAGGGCCUGAAGGACA AGAAGUCCCCCCUGAACCUGUCCUCCGAGCUGCAGGACGAGA UCGGCACCGCCUUCUCCCUGUUCAAGACCGACGAGGACAUCA

【表３５－１９５】

配列番号	説明	配列
		CCGGCCGGCUGAAGGACCGGGUGCAGCCCGAGAUCCUGGAGGC CCUGCUGAAGCACAUCUCCUUCGACAAGUUCGUGCAGAUCUCC CUGAAGGCCCUGCGGCGGAUCGUGCCCCUGAUGGAGCAGGGCA AGCGGUACGACGAGGCCUGCGCCGAGAUCUACGGCGACCACUA CGGCAAGAAGAACACCGAGGAGAAGAUCUACCUGCCCCCCAUC CCCGCCGACGAGAUCCGGAACCCCGUGGUGCUGCGGGCCCUGU CCCAGGCCCGGAAGGUGAUCAACGGCGUGGUGCGGCGGUACGG CUCCCCCGCCCGGAUCCACAUCGAGACCGCCCGGGAGGUGGGC AAGUCCUUCAAGGACCGGAAGGAGAUCGAGAAGCGGCAGGAG GAGAACCGGAAGGACCGGGAGAAGGCCGCCGCCAAGUUCCGGG AGUACUUCCCCAACUUCGUGGGCGAGCCCAAGUCCAAGGACAU CCUGAAGCUGCGGCUGUACGAGCAGCAGCACGGCAAGUGCCUG UACUCCGGCAAGGAGAUCAACCUGGUGCGGCUGAACGAGAAGG GCUACGUGGAGAUCGACCACGCCCUGCCCUUCUCCCGGACCUG GGACGACUCCUUCAACAACAAGGUGCUGGUGCUGGGCUCCGAG AACCAGAACAAGGGCAACCAGACCCCCUACGAGUACUUCAACG GCAAGGACAACUCCCGGGAGUGGCAGGAGUUCAAGGCCCGGGU GGAGACCUCCCGGUUCCCCCGGUCCAAGAAGCAGCGGAUCCUG CUGCAGAAGUUCGACGAGGACGGCUUCAAGGAGUGCAACCUGA ACGACACCCGGUACGUGAACCGGUUCCUGUGCCAGUUCGUGGC CGACCACAUCCUGCUGACCGGCAAGGGCAAGCGGCGGGUGUUC GCCUCCAACGGCCAGAUCACCAACCUGCUGCGGGGCUUCUGGG GCCUGCGGAAGGUGCGGGCCGAGAACGACCGGCACCACGCCCU GGACGCCGUGGUGGUGGCCUGCUCCACCGUGGCCAUGCAGCAG AAGAUCACCCGGUUCGUGCGGUACAAGGAGAUGAACGCCUUCG ACGGCAAGACCAUCGACAAGGAGACCGGCAAGGUGCUGCACCA GAAGACCCACUUCCCCCAGCCCUGGGAGUUCUUCGCCCAGGAG GUGAUGAUCCGGGUGUUCGGCAAGCCCGACGGCAAGCCCGAGU UCGAGGAGGCCGACACCCCCGAGAAGCUGCGGACCCUGCUGGC CGAGAAGCUGUCCUCCCGGCCCGAGGCCGUGCACGAGUACGUG ACCCCCCUGUUCGUGUCCCGGGCCCCCAACCGGAAGAUGUCCG GCGCCCACAAGGACACCCUGCGGUCCGCCAAGCGGUUCGUGAA GCACAACGAGAAGAUCUCCGUGAAGCGGGUGUGGCUGACCGAG AUCAAGCUGGCCGACCUGGAGAACAUGGUGAACUACAAGAACG GCCGGGAGAUCGAGCUGUACGAGGCCCUGAAGGCCCGGCUGGA GGCCUACGGCGGCAACGCCAAGCAGGCCUUCGACCCCAAGGAC AACCC

【表３５－１９６】

配列番号	説明	配列
		CUUCUACAAGAAGGGCGGCCAGCUGGUGAAGGCCGUGCGGGUGG AGAAGACCCAGGAGUCCGGCGUGCUGCUGAACAAGAAGAACGCC UACACCAUCGCCGACAACGGCGACAUGGUGCGGGUGGACGUGUU CUGCAAGGUGGACAAGAAGGGCAAGAACCAGUACUUCAUCGUGC CCAUCUACGCCUGGCAGGUGGCCGAGAACAUCCUGCCCGACAUC GACUGCAAGGGCUACCGGAUCGACGACUCCUACACCUUCUGCUU CUCCCUGCACAAGUACGACCUGAUCGCCUUCCAGAAGGACGAGA AGUCCAAGGUGGAGUUCGCCUACUACAUCAACUGCGACUCCUCC AACGGCCGGUUCUACCUGGCCUGGCACGACAAGGGCUCCAAGGA GCAGCAGUUCCGGAUCUCCACCCAGAACCUGGUGCUGAUCCAGA AGUACCAGGUGAACGAGCUGGGCAAGGAGAUCCGGCCCUGCCGG CUGAAGAAGCGGCCCCCCGUGCGGUAGCUAGCACCAGCCUCAAG AACACCCGAAUGGAGUCUCUAAGCUACAUAAUACCAACUUACAC UUUACAAAAUGUUGUCCCCCAAAAUGUAGCCAUUCGUAUCUGCU CCUAAUAAAAAGAAAGUUUCUUCACAUUCUCUCGAGAAAAAAA AAAAAUGGAAAAAAAAAAAACGGAAAAAAAAAAAAGGUAAAAA AAAAAAAUAUAAAAAAAAAAAAACAUAAAAAAAAAAAAACGAAAA AAAAAAAACGUAAAAAAAAAAAACUCAAAAAAAAAAAGAUAAA AAAAAAAAACCUAAAAAAAAAAAAAUGUAAAAAAAAAAAAGGGA AAAAAAAAAAACGCAAAAAAAAAAAAACACAAAAAAAAAAAAUG CAAAAAAAAAAAAUCGAAAAAAAAAAAAUCUAAAAAAAAAAAA CGAAAAAAAAAAAACCCAAAAAAAAAAAAGACAAAAAAAAAAA AUAGAAAAAAAAAAAGUUAAAAAAAAAAAACUGAAAAAAAAAA AAUUUAAAAAAAAAAAAUCUAG

【表３５－１９７】

配列番号	説明	配列
177	HiBiT タグを有する Nme2Cas9 をコードする mRNA P	GGGAAGCUCAGAAUAAACGCUCAACUUUGGCCGGAUCUGCC ACCAUGGACGGCUCCGGCGGCGGCUCCCCCAAGAAGAAGCG GAAGGUGGAGGACAAGCGGCCCGCCGCCACCAAGAAGGCCG GCCAGGCCAAGAAGAAGAAGGGCGGCUCCGGCGGCGGCGCC GCCUUCAAGCCCAACCCCAUCAACUACAUCCUGGGCCUGGA CAUCGGCAUCGCCUCCGUGGGCUGGGCCAUGGUGGAGAUCG ACGAGGAGGAGAACCCCAUCCGGCUGAUCGACCUGGGCGUG CGGGUGUUCGAGCGGGCCGAGGUGCCCAAGACCGGCGACUC CCUGGCCAUGGCCCGGCGGCUGGCCCGGUCCGUGCGGCGGC UGACCCGGCGGCGGGCCCACCGGCUGCUGCGGGCCCGGCGG CUGCUGAAGCGGGAGGGCGUGCUGCAGGCCGCCGACUUCGA CGAGAACGGCCUGAUCAAGUCCCUGCCCAACACCCCCUGGC AGCUGCGGGCCGCCGCCCUGGACCGGAAGCUGACCCCCCUG GAGUGGUCCGCCGUGCUGCUGCACCUGAUCAAGCACCGGGG CUACCUGUCCCAGCGGAAGAACGAGGGCGAGACCGCCGACA AGGAGCUGGGCGCCCUGCUGAAGGGCGUGGCCAACAACGCC CACGCCCUGCAGACCGGCGACUUCCGGACCCCCGCCGAGCUG GCCCUGAACAAGUUCGAGAAGGAGUCCGGCCACAUCCGGAA CCAGCGGGGCGACUACUCCCACACCUUCUCCCGGAAGGACC UGCAGGCCGAGCUGAUCCUGCUGUUCGAGAAGCAGAAGGAG UUCGGCAACCCCCACGUGUCCGGCGGCCUGAAGGAGGGCAU CGAGACCCUGCUGAUGACCCAGCGGCCCGCCCUGUCCGGCG ACGCCGUGCAGAAGAUGCUGGGCCACUGCACCUUCGAGCCC GCCGAGCCCAAGGCCGCCAAGAACACCUACACCGCCGAGCG GUUCAUCUGGCUGACCAAGCUGAACAACCUGCGGAUCCUGG AGCAGGGCUCCGAGCGGCCCCUGACCGACACCGAGCGGGCC ACCCUGAUGGACGAGCCCUACCGGAAGUCCAAGCUGACCUA CGCCCAGGCCCGGAAGCUGCUGGGCCUGGAGGACACCGCCU UCUUCAAGGGCCUGCGGUACGGCAAGGACAACGCCGAGGCC UCCACCCUGAUGGAGAUGAAGGCCUACCACGCCAUCUCCCG GGCCCUGGAGAAGGAGGGCCUGAAGGACAAGAAGUCCCCCC UGAACCUGUCCUCCGAGCUGCAGGACGAGAUCGGCACCGCC UUCUCCCUGUUCAAGACCGACGAGGACAUCA

10 20 30 40 50

【表３５－１９８】

配列番号	説明	配列
		CCGGCCGGCUGAAGGACCGGGUGCAGCCCGAGAUCCUGGAGGCC CUGCUGAAGCACAUCUCCUUCGACAAGUUCGUGCAGAUCUCCCU GAAGGCCCUGCGGCGGAUCGUGCCCCUGAUGGAGCAGGGCAAGC GGUACGACGAGGCCUGCGCCGAGAUCUACGGCGACCACUACGGC AAGAAGAACACCGAGGAGAAGAUCUACCUGCCCCCCAUCCCCGC CGACGAGAUCCGGAACCCCGUGGUGCUGCGGGCCCUGUCCCAGG CCCGGAAGGUGAUCAACGGCGUGGUGCGGCGGUACGGCUCCCCC GCCCGGAUCCACAUCGAGACCGCCCGGGAGGUGGGCAAGUCCUU CAAGGACCGGAAGGAGAUCGAGAAGCGGCAGGAGGAGAACCGG AAGGACCGGGAGAAGGCCGCCGCCAAGUUCCGGGAGUACUUCCC CAACUUCGUGGGCGAGCCCAAGUCCAAGGACAUCCUGAAGCUGC GGCUGUACGAGCAGCAGCACGGCAAGUGCCUGUACUCCGGCAAG GAGAUCAACCUGGUGCGGCUGAACGAGAAGGGCUACGUGGAGA UCGACCACGCCCUGCCCUUCUCCCGGACCUGGGACGACUCCUUC AACAACAAGGUGCUGGUGCUGGGCUCCGAGAACCAGAACAAGGG CAACCAGACCCCCUACGAGUACUUCAACGGCAAGGACAACUCCC GGGAGUGGCAGGAGUUCAAGGCCCGGGUGGAGACCUCCCGGUUC CCCCGGUCCAAGAAGCAGCGGAUCCUGCUGCAGAAGUUCGACGA GGACGGCUUCAAGGAGUGCAACCUGAACGACACCCGGUACGUGA ACCGGUUCCUGUGCCAGUUCGUGGCCGACCACAUCCUGCUGACC GGCAAGGGCAAGCGGCGGGUGUUCGCCUCCAACGGCCAGAUCAC CAACCUGCUGCGGGGCUUCUGGGGCCUGCGGAAGGUGCGGGCCG AGAACGACCGGCACCACGCCCUGGACGCCGUGGUGGUGGCCUGC UCCACCGUGGCCAUGCAGCAGAAGAUCACCCGGUUCGUGCGGUA CAAGGAGAUGAACGCCUUCGACGGCAAGACCAUCGACAAGGAGA CCGGCAAGGUGCUGCACCAGAAGACCCACUUCCCCCAGCCCUGG GAGUUCUUCGCCCAGGAGGUGAUGAUCCGGGUGUUCGGCAAGCC CGACGGCAAGCCCGAGUUCGAGGAGGCCGACACCCCCGAGAAGC UGCGGACCCUGCUGGCCGAGAAGCUGUCCUCCCGGCCCGAGGCC GUGCACGAGUACGUGACCCCCCUGUUCGUGUCCCGGGCCCCCAA CCGGAAGAUGUCCGGCGCCCACAAGGACACCCUGCGGUCCGCCA AGCGGUUCGUGAAGCACAACGAGAAGAUCUCCGUGAAGCGGGU GUGGCUGACCGAGAUCAAGCUGGCCGACCUGGAGAACAUGGUGA ACUACAAGAACGGCCGGGAGAUCGAGCUGUACGAGGCCCUGAAG GCCCGGCUGGAGGCCUA

【表３５－１９９】

配列番号	説明	配列
		CGGCGGCAACGCCAAGCAGGCCUUCGACCCCAAGGACAACCCC UUCUACAAGAAGGGCGGCCAGCUGGUGAAGGCCGUGCGGGUGG AGAAGACCCAGGAGUCCGGCGUGCUGCUGAACAAGAAGAACGC CUACACCAUCGCCGACAACGGCGACAUGGUGCGGGUGGACGUG UUCUGCAAGGUGGACAAGAAGGGCAAGAACCAGUACUUCAUCG UGCCCAUCUACGCCUGGCAGGUGGCCGAGAACAUCCUGCCCGA CAUCGACUGCAAGGGCUACCGGAUCGACGACUCCUACACCUUC UGCUUCUCCCUGCACAAGUACGACCUGAUCGCCUUCCAGAAGG ACGAGAAGUCCAAGGUGGAGUUCGCCUACUACAUCAACUGCGA CUCCUCCAACGGCCGGUUCUACCUGGCCUGGCACGACAAGGGC UCCAAGGAGCAGCAGUUCCGGAUCUCCACCCAGAACCUGGUGC UGAUCCAGAAGUACCAGGUGAACGAGCUGGGCAAGGAGAUCCG GCCCUGCCGGCUGAAGAAGCGGCCCCCCGUGCGGUCCGAGUCC GCCACCCCCGAGUCCGUGUCCGGCUGGCGGCUGUUCAAGAAGA UCUCCUAGCUAGCACCAGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCU CUAAGCUACAUAAUACCAACUUACACUUUACAAAAUGUUGUCC CCCAAAAUGUAGCCAUUCGUAUCUGCUCCUAAUAAAAAGAAAG UUUCUUCACAUUCUCUCGAGAAAAAAAAAAAAUGGAAAAAAA AAAAACGGAAAAAAAAAAAAGGUAAAAAAAAAAAAUAUAAAA AAAAAAAACAUAAAAAAAAAAAAACGAAAAAAAAAAAACGUAA AAAAAAAAAACUCAAAAAAAAAAAAAGAUAAAAAAAAAAAACC UAAAAAAAAAAAAUGUAAAAAAAAAAAAGGGAAAAAAAAAAA ACGCAAAAAAAAAAAACACAAAAAAAAAAAAUGCAAAAAAAA AAAAUCGAAAAAAAAAAAAUCUAAAAAAAAAAAACGAAAAAA AAAAAACCCAAAAAAAAAAAAGACAAAAAAAAAAAAUAGAAA AAAAAAAAAGUUAAAAAAAAAAAACUGAAAAAAAAAAAAUUU AAAAAAAAAAAAUCUAG

【表３５－２００】

配列番号	説明	配列
178	Nme2Cas9 をコードするmRNA Q	GGGAAGCUCAGAAUAAACGCUCAACUUUGGCCGGAUCUGCCA CCAUGGACGGCUCCGGCGGCGGCUCCCCCAAGAAGAAGCGGA AGGUGGGCGGCUCCGGCGGCGGCGCCGCCUUCAAGCCCAACC CCAUCAACUACAUCCUGGGCCUGGACAUCGGCAUCGCCUCCG UGGGCUGGGCCAUGGUGGAGAUCGACGAGGAGGAGAACCCCA UCCGGCUGAUCGACCUGGGCGUGCGGGUGUUCGAGCGGGCCG AGGUGCCCAAGACCGGCGACUCCCUGGCCAUGGCCCGGCGGC UGGCCCGGUCCGUGCGGCGGCUGACCCGGCGGCGGGCCCACC GGCUGCUGCGGGCCCGGCGGCUGCUGAAGCGGGAGGGCGUGC UGCAGGCCGCCGACUUCGACGAGAACGGCCUGAUCAAGUCCC UGCCCAACACCCCCUGGCAGCUGCGGGCCGCCGCCCUGGACCG GAAGCUGACCCCCCUGGAGUGGUCCGCCGUGCUGCUGCACCU GAUCAAGCACCGGGGCUACCUGUCCCAGCGGAAGAACGAGGG CGAGACCGCCGACAAGGAGCUGGGCGCCCUGCUGAAGGGCGU GGCCAACAACGCCCACGCCCUGCAGACCGGCGACUUCCGGAC CCCCGCCGAGCUGGCCCUGAACAAGUUCGAGAAGGAGUCCGG CCACAUCCGGAACCAGCGGGGCGACUACUCCCACACCUUCUC CCGGAAGGACCUGCAGGCCGAGCUGAUCCUGCUGUUCGAGAA GCAGAAGGAGUUCGGCAACCCCCACGUGUCCGGCGGCCUGAA GGAGGGCAUCGAGACCCUGCUGAUGACCCAGCGGCCCGCCCU GUCCGGCGACGCCGUGCAGAAGAUGCUGGGCCACUGCACCUU CGAGCCCGCCGAGCCCAAGGCCGCCAAGAACACCUACACCGCC GAGCGGUUCAUCUGGCUGACCAAGCUGAACAACCUGCGGAUC CUGGAGCAGGGCUCCGAGCGGCCCCUGACCGACACCGAGCGG GCCACCCUGAUGGACGAGCCCUACCGGAAGUCCAAGCUGACC UACGCCCAGGCCCGGAAGCUGCUGGGCCUGGAGGACACCGCC UUCUUCAAGGGCCUGCGGUACGGCAAGGACAACGCCGAGGCC UCCACCCUGAUGGAGAUGAAGGCCUACCACGCCAUCUCCCGG GCCCUGGAGAAGGAGGGCCUGAAGGACAAGAAGUCCCCCCUG AACCUGUCCUCCGAGCUGCAGGACGAGAUCGGCACCGCCUUC UCCCUGUUCAAGACCGACGAGGACAUCACCGGCCGGCUGAAG GACCGGGUGCAGCCCGAGAUCCUGGAGGCCCUGCUGAAGCAC AUCUCCUUCGACAAGUUCGUGCAGAUCUCCCUGAAGGCCCUG CGGCGGAUCGUGCCCCUGAUGGAGCAGGGCAAGCGGUAC

【表３５－２０１】

配列番号	説明	配列
		GACGAGGCCUGCGCCGAGAUCUACGGCGACCACUACGGCAAGAAG AACACCGAGGAGAAGAUCUACCUGCCCCCCAUCCCCGCCGACGAG AUCCGGAACCCCGUGGUGCUGCGGGCCCUGUCCCAGGCCCGGAAG GUGAUCAACGGCGUGGUGCGGCGGUACGGCUCCCCCGCCCGGAUC CACAUCGAGACCGCCCGGGAGGUGGGCAAGUCCUUCAAGGACCGG AAGGAGAUCGAGAAGCGGCAGGAGGAGAACCGGAAGGACCGGGA GAAGGCCGCCGCCAAGUUCCGGGAGUACUUCCCCAACUUCGUGGG CGAGCCCAAGUCCAAGGACAUCCUGAAGCUGCGGCUGUACGAGCA GCAGCACGGCAAGUGCCUGUACUCCGGCAAGGAGAUCAACCUGGU GCGGCUGAACGAGAAGGGCUACGUGGAGAUCGACCACGCCCUGCC CUUCUCCCGGACCUGGGACGACUCCUUCAACAACAAGGUGCUGGU GCUGGGCUCCGAGAACCAGAACAAGGGCAACCAGACCCCCUACGA GUACUUCAACGGCAAGGACAACUCCCGGGAGUGGCAGGAGUUCA AGGCCCGGGUGGAGACCUCCCGGUUCCCCCGGUCCAAGAAGCAGC GGAUCCUGCUGCAGAAGUUCGACGAGGACGGCUUCAAGGAGUGC AACCUGAACGACACCCGGUACGUGAACCGGUUCCUGUGCCAGUUC GUGGCCGACCACAUCCUGCUGACCGGCAAGGGCAAGCGGCGGGUG UUCGCCUCCAACGGCCAGAUCACCAACCUGCUGCGGGGCUUCUGG GGCCUGCGGAAGGUGCGGGCCGAGAACGACCGGCACCACGCCCUG GACGCCGUGGUGGUGGCCUGCUCCACCGUGGCCAUGCAGCAGAAG AUCACCCGGUUCGUGCGGUACAAGGAGAUGAACGCCUUCGACGGC AAGACCAUCGACAAGGAGACCGGCAAGGUGCUGCACCAGAAGACC CACUUCCCCCAGCCCUGGGAGUUCUUCGCCCAGGAGGUGAUGAUC CGGGUGUUCGGCAAGCCCGACGGCAAGCCCGAGUUCGAGGAGGCC GACACCCCCGAGAAGCUGCGGACCCUGCUGGCCGAGAAGCUGUCC UCCCGGCCCGAGGCCGUGCACGAGUACGUGACCCCCCUGUUCGUG UCCCGGGCCCCCAACCGGAAGAUGUCCGGCGCCCACAAGGACACC CUGCGGUCCGCCAAGCGGUUCGUGAAGCACAACGAGAAGAUCUCC GUGAAGCGGGUGUGGCUGACCGAGAUCAAGCUGGCCGACCUGGA GAACAUGGUGAACUACAAGAACGGCCGGGAGAUCGAGCUGUACG AGGCCCUGAAGGCCCGGCUGGAGGCCUACGGCGGCAACGCCAAGC AGGCCUUCGACCCCAAGGACAACCCCUUCUACAAGAAGGGCGGCC AGCUGGUGAAGGCCGUGCGGGUGGAGAAGACCCAGGAGUCCGGC GUGCUGCUGAACAAGAAGAACGCCUACACCAUCGCCGACAACGGC GACAUGGUGCGGGUGGACGUGUUCUG

【表３５－２０２】

配列番号	説明	配列
		CAAGGUGGACAAGAAGGGCAAGAACCAGUACUUCAUCGUGCCCA UCUACGCCUGGCAGGUGGCCGAGAACAUCCUGCCCGACAUCGAC UGCAAGGGCUACCGGAUCGACGACUCCUACACCUUCUGCUUCUC CCUGCACAAGUACGACCUGAUCGCCUUCCAGAAGGACGAGAAGU CCAAGGUGGAGUUCGCCUACUACAUCAACUGCGACUCCUCCAAC GGCCGGUUCUACCUGGCCUGGCACGACAAGGGCUCCAAGGAGCA GCAGUUCCGGAUCUCCACCCAGAACCUGGUGCUGAUCCAGAAGU ACCAGGUGAACGAGCUGGGCAAGGAGAUCCGGCCCUGCCGGCUG AAGAAGCGGCCCCCCGUGCGGUAGCUAGCACCAGCCUCAAGAAC ACCCGAAUGGAGUCUCUAAGCUACAUAAUACCAACUUACACUUU ACAAAAUGUUGUCCCCCAAAAUGUAGCCAUUCGUAUCUGCUCCU AAUAAAAAGAAAGUUUCUUCACAUUCUCUCGAGAAAAAAAAAA AAUGGAAAAAAAAAAAACGGAAAAAAAAAAAAAGGUAAAAAAAA AAAAUAUAAAAAAAAAAAAACAUAAAAAAAAAAAAACGAAAAAAA AAAAACGUAAAAAAAAAAAAACUCAAAAAAAAAAAGAUAAAAAA AAAAAACCUAAAAAAAAAAAAAUGUAAAAAAAAAAAAGGGAAAA AAAAAAAACGCAAAAAAAAAAAACACAAAAAAAAAAAAUGCAA AAAAAAAAAAUCGAAAAAAAAAAAAUCUAAAAAAAAAAAACGA AAAAAAAAAAACCCAAAAAAAAAAAAGACAAAAAAAAAAAAUA GAAAAAAAAAAAGUUAAAAAAAAAAAACUGAAAAAAAAAAAAU UUAAAAAAAAAAAAUCUAG

【表３５－２０３】

配列番号	説明	配列
179	Nme2Cas9 塩基エディターをコードする mRNAS	GGGAAGCUCAGAAUAAACGCUCAACUUUGGCCGGAUCUGCCA CCAUGGACGGCUCCGGCGGCGGCUCCCCCAAGAAGAAGCGGA AGGUGGAGGACAAGCGGCCCGCCGCCACCAAGAAGGCCGGCC AGGCCAAGAAGAAGAAGGGCGGCUCCGGCGGCGGCGAGGCCU CCCCCGCCUCCGGCCCCCGGCACCUGAUGGACCCCCACAUCUU CACCUCCAACUUCAACAACGGCAUCGGCCGGCACAAGACCUA CCUGUGCUACGAGGUGGAGCGGCUGGACAACGGCACCUCCGU GAAGAUGGACCAGCACCGGGGCUUCCUGCACAACCAGGCCAA GAACCUGCUGUGCGGCUUCUACGGCCGGCACGCCGAGCUGCG GUUCCUGGACCUGGUGCCCUCCCUGCAGCUGGACCCCGCCCA GAUCUACCGGGUGACCUGGUUCAUCUCCUGGUCCCCCUGCUU CUCCUGGGGCUGCGCCGGCGAGGUGCGGGCCUUCCUGCAGGA GAACACCCACGUGCGGCUGCGGAUCUUCGCCGCCCGGAUCUA CGACUACGACCCCCUGUACAAGGAGGCCCUGCAGAUGCUGCG GGACGCCGGCGCCCAGGUGUCCAUCAUGACCUACGACGAGUU CAAGCACUGCUGGGACACCUUCGUGGACCACCAGGGCUGCCC CUUCCAGCCCUGGGACGGCCUGGACGAGCACUCCCAGGCCCU GUCCGGCCGGCUGCGGGCCAUCCUGCAGAACCAGGGCAACUC CGGCUCCGAGACCCCCGGCACCUCCGAGUCCGCCACCCCCGAG UCCGCAGCGUUCAAACCAAAUCCCAUCAACUACAUCCUGGGC CUGGCCAUCGGCAUCGCCUCCGUGGGCUGGGCCAUGGUGGAG AUCGACGAGGAGGAGAACCCCAUCCGGCUGAUCGACCUGGGC GUGCGGGUGUUCGAGCGGGCCGAGGUGCCCAAGACCGGCGAC UCCCUGGCCAUGGCCCGGCGGCUGGCCCGGUCCGUGCGGCGG CUGACCCGGCGGCGGGCCCACCGGCUGCUGCGGGCCCGGCGG CUGCUGAAGCGGGAGGGCGUGCUGCAGGCCGCCGACUUCGAC GAGAACGGCCUGAUCAAGUCCCUGCCCAACACCCCCUGGCAG CUGCGGGCCGCCGCCCUGGACCGGAAGCUGACCCCCCUGGAG UGGUCCGCCGUGCUGCUGCACCUGAUCAAGCACCGGGGCUAC CUGUCCCAGCGGAAGAACGAGGGCGAGACCGCCGACAAGGAG CUGGGCGCCCUGCUGAAGGGCGUGGCCAACAACGCCCACGCC CUGCAGACCGGCGACUUCCGGACCCCCGCCGAGCUGGCCCUG AACAAGUUCGAGAAGGAGUCCGGCCACAUCCGGAACCAGCGG GGCGACUACUCCCACACCUUCUCCCGGAAGGACCUGCAGGCC

【表３５－２０４】

配列番号	説明	配列
		GAGCUGAUCCUGCUGUUCGAGAAGCAGAAGGAGUUCGGCAACCCC CACGUGUCCGGCGGCCUGAAGGAGGGCAUCGAGACCCUGCUGAUG ACCCAGCGGCCCGCCCUGUCCGGCGACGCCGUGCAGAAGAUGCUG GGCCACUGCACCUUCGAGCCCGCCGAGCCCAAGGCCGCCAAGAAC ACCUACACCGCCGAGCGGUUCAUCUGGCUGACCAAGCUGAACAAC CUGCGGAUCCUGGAGCAGGGCUCCGAGCGGCCCCUGACCGACACC GAGCGGGCCACCCUGAUGGACGAGCCCUACCGGAAGUCCAAGCUG ACCUACGCCCAGGCCCGGAAGCUGCUGGGCCUGGAGGACACCGCC UUCUUCAAGGGCCUGCGGUACGGCAAGGACAACGCCGAGGCCUCC ACCCUGAUGGAGAUGAAGGCCUACCACGCCAUCUCCCGGGCCCUG GAGAAGGAGGGCCUGAAGGACAAGAAGUCCCCCCUGAACCUGUCC UCCGAGCUGCAGGACGAGAUCGGCACCGCCUUCUCCCUGUUCAAG ACCGACGAGGACAUCACCGGCCGGCUGAAGGACCGGGUGCAGCCC GAGAUCCUGGAGGCCCUGCUGAAGCACAUCUCCUUCGACAAGUUC GUGCAGAUCUCCCUGAAGGCCCUGCGGCGGAUCGUGCCCCUGAUG GAGCAGGGCAAGCGGUACGACGAGGCCUGCGCCGAGAUCUACGGC GACCACUACGGCAAGAAGAACACCGAGGAGAAGAUCUACCUGCCC CCCAUCCCCGCCGACGAGAUCCGGAACCCCGUGGUGCUGCGGGCC CUGUCCCAGGCCCGGAAGGUGAUCAACGGCGUGGUGCGGCGGUAC GGCUCCCCCGCCCGGAUCCACAUCGAGACCGCCCGGGAGGUGGGC AAGUCCUUCAAGGACCGGAAGGAGAUCGAGAAGCGGCAGGAGGA GAACCGGAAGGACCGGGAGAAGGCCGCCGCCAAGUUCCGGGAGUA CUUCCCCAACUUCGUGGGCGAGCCCAAGUCCAAGGACAUCCUGAA GCUGCGGCUGUACGAGCAGCAGCACGGCAAGUGCCUGUACUCCGG CAAGGAGAUCAACCUGGUGCGGCUGAACGAGAAGGGCUACGUGG AGAUCGACCACGCCCUGCCCUUCUCCCGGACCUGGGACGACUCCU UCAACAACAAGGUGCUGGUGCUGGGCUCCGAGAACCAGAACAAG GGCAACCAGACCCCCUACGAGUACUUCAACGGCAAGGACAACUCC CGGGAGUGGCAGGAGUUCAAGGCCCGGGUGGAGACCUCCCGGUUC CCCCGGUCCAAGAAGCAGCGGAUCCUGCUGCAGAAGUUCGACGAG GACGGCUUCAAGGAGUGCAACCUGAACGACACCCGGUACGUGAAC CGCUUCCUGUGCCAGUUCGUGGCCGACCACAUCCUGCUGACCGGC AAGGGCAAGCGGCGGGUGUUCGCCUCCAACGGCCAGAUCACCAAC CUGCUGCGGGGCUUCUGGGGCCUGCGGA

【表３５－２０５】

配列番号	説明	配列
		AGGUGCGGGCCGAGAACGACCGGCACCACGCCCUGGACGCCGUG GUGGUGGCCUGCUCCACCGUGGCCAUGCAGCAGAAGAUCACCCG GUUCGUGCGGUACAAGGAGAUGAACGCCUUCGACGGCAAGACCA UCGACAAGGAGACCGGCAAGGUGCUGCACCAGAAGACCCACUUC CCCCAGCCCUGGGAGUUCUUCGCCCAGGAGGUGAUGAUCCGGGU GUUCGGCAAGCCCGACGGCAAGCCCGAGUUCGAGGAGGCCGACA CCCCCGAGAAGCUGCGGACCCUGCUGGCCGAGAAGCUGUCCUCC CGGCCCGAGGCCGUGCACGAGUACGUGACCCCCCUGUUCGUGUC CCGGGCCCCCAACCGGAAGAUGUCCGGCGCCCACAAGGACACCC UGCGGUCCGCCAAGCGGUUCGUGAAGCACAACGAGAAGAUCUCC GUGAAGCGGGUGUGGCUGACCGAGAUCAAGCUGGCCGACCUGGA GAACAUGGUGAACUACAAGAACGGCCGGGAGAUCGAGCUGUAC GAGGCCCUGAAGGCCCGGCUGGAGGCCUACGGCGGCAACGCCAA GCAGGCCUUCGACCCCAAGGACAACCCCUUCUACAAGAAGGGCG GCCAGCUGGUGAAGGCCGUGCGGGUGGAGAAGACCCAGGAGUCC GGCGUGCUGCUGAACAAGAAGAACGCCUACACCAUCGCCGACAA CGGCGACAUGGUGCGGGUGGACGUGUUCUGCAAGGUGGACAAG AAGGGCAAGAACCAGUACUUCAUCGUGCCCAUCUACGCCUGGCA GGUGGCCGAGAACAUCCUGCCCGACAUCGACUGCAAGGGCUACC GGAUCGACGACUCCUACACCUUCUGCUUCUCCCUGCACAAGUAC GACCUGAUCGCCUUCCAGAAGGACGAGAAGUCCAAGGUGGAGUU CGCCUACUACAUCAACUGCGACUCCUCCAACGGCCGGUUCUACC UGGCCUGGCACGACAAGGGCUCCAAGGAGCAGCAGUUCCGGAUC UCCACCCAGAACCUGGUGCUGAUCCAGAAGUACCAGGUGAACGA GCUGGGCAAGGAGAUCCGGCCCUGCCGGCUGAAGAAGCGGCCCC CCGUGCGGUAGUGACUAGCACCAGCCUCAAGAACACCCGAAUGG AGUCUCUAAGCUACAUAAUACCAACUUACACUUUACAAAAUGUU GUCCCCCAAAAUGUAGCCAUUCGUAUCUGCUCCUAAUAAAAAGA AAGUUUCUUCACAUUCUCUCGAGAAAAAAAAAAAAAUGGAAAAA AAAAAAACGGAAAAAAAAAAAGGUAAAAAAAAAAAAAUAUAAAA AAAAAAACAUAAAAAAAAAAAACGAAAAAAAAAAAACGUAAAA AAAAAAAACUCAAAAAAAAAAAGAUAAAAAAAAAAAACCUAAA AAAAAAAAAUGUAAAAAAAAAAAAGGGAAAAAAAAAAACGCAA AAAAAAAAAACACAAAA

【表３５－２０６】

配列番号	説明	配列
		AAAAAAAAUGCAAAAAAAAAAAAUCGAAAAAAAAAAAAUCU AAAAAAAAAAAAACGAAAAAAAAAAAAACCCAAAAAAAAAAAAA GACAAAAAAAAAAAAAUAGAAAAAAAAAAAAGUUAAAAAAAAAA AAACUGAAAAAAAAAAAAAUUUAAAAAAAAAAAAAUCUAG
180	mRNA C によってコードされる Nme2Cas9 のオープンリーディングフレーム	atgaccggtgccgccttcaagcccaaccccatcaactacatcctgggcctggacatcggcatcgcctccg tgggctgggccatggtggagatcgacgaggaggagaaccccatccggctgatcgacctgggcgtgcg ggtgttcgagcgggccgaggtgcccaagaccggcgactccctggccatggcccggcggctggcccg gtccgtgcggcggctgacccggcggcgggcccaccggctgctgcgggcccggcggctgctgaagcg ggagggcgtgctgcaggccgccgacttcgacgagaacggcctgatcaagtccctgcccaacaccccct ggcagctgcgggccgccgccctggaccggaagctgacccccctggagtggtccgccgtgctgctgca cctgatcaagcaccggggctacctgtcccagcggaagaacgagggcgagaccgccgacaaggagct gggcgccctgctgaagggcgtggccaacaacgcccacgccctgcagaccggcgacttccggaccccc gccgagctggccctgaacaagttcgagaaggagtccggccacatccggaaccagcggggcgactact cccacaccttctcccggaaggacctgcaggccgagctgatcctgctgttcgagaagcagaaggagttcg gcaacccccacgtgtccggcggcctgaaggagggcatcgagaccctgctgatgacccagcggcccgc cctgtccggcgacgccgtgcagaagatgctgggccactgcaccttcgagcccgccgagcccaaggcc gccaagaacacctacaccgccgagcggttcatctggctgaccaagctgaacaacctgcggatcctgga gcagggctccgagcggcccctgaccgacaccgagcgggccaccctgatggacgagccctaccggaa gtccaagctgacctacgcccaggcccggaagctgctgggcctggaggacaccgccttcttcaagggcc tgcggtacggcaaggacaacgccgaggcctccaccctgatggagatgaaggcctaccacgccatctcc cgggccctggagaaggagggcctgaaggacaagaagtccccccctgaacctgtcctccgagctgcagg acgagatcggcaccgccttctccctgttcaagaccgacgaggacatcaccggccggctgaaggaccgg gtgcagcccgagatcctggaggccctgctgaagcacatctccttcgacaagttcgtgcagatctccctga aggccctgcggcggatcgtgcccctgatggagcagggcaagcggtacgacgaggcctgcgccgagat ctacggcgaccactacggcaagaagaacaccgaggagaagatctacctgccccccatccccgccgac gagatccggaaccccgtggtgctgcgggccctgtcccaggcccggaaggtgatcaacggcgtggtgc ggcggtacggctccccgcccggatccacatcgagaccgcccgggaggtgggcaagtccttcaagga ccggaaggagatcgagaagcggcaggaggagaaccggaaggaccgggagaaggccgccgccaag ttccgggagtacttccccaacttcgtgggcgagcccaagtccaaggacatcctgaagctgcggctgtacg agcagcagcacggcaagtgcctgtactccggcaaggagatcaacctggtgcggctgaacgagaaggg ctacgtggagatcgaccacgccctgcccttctcccggacctgggacgactccttcaacaacaaggtgctg gtgctgggctccgagaaccagaacaagggcaaccagaccccctacgagtacttcaacggcaaggaca actcccgggagtggcaggagttcaaggcccgggtggagacctcccggttcccccggtccaag

10

20

30

40

50

【表３５－２０７】

配列番号	説明	配列
		aagcagcggatcctgctgcagaagttcgacgaggacggcttcaaggagtgcaacctgaacgacacccggta cgtgaaccgcttcctgtgccagttcgtggccgaccacatcctgctgaccggcaagggcaagcggcgggtgtt cgcctccaacggccagatcaccaacctgctgcggggcttctggggcctgcggaaggtgcgggccgagaac gaccggcaccacgccctggacgccgtggtggtggcctgctccaccgtggccatgcagcagaagatcaccc ggttcgtgcggtacaaggagatgaacgccttcgacggcaagaccatcgacaaggagaccggcaaggtgct gcaccagaagacccacttcccccagccctgggagttcttcgcccaggaggtgatgatccgggtgttcggcaa gcccgacggcaagcccgagttcgaggaggccgacacccccgagaagctgcggaccctgctggccgagaa gctgtcctcccggcccgaggccgtgcacgagtacgtgacccccctgttcgtgtcccgggcccccaaccgga agatgtccggcgcccacaaggacaccctgcggtccgccaagcggttcgtgaagcacaacgagaagatctcc gtgaagcgggtgtggctgaccgagatcaagctggccgacctggagaacatggtgaactacaagaacggcc gggagatcgagctgtacgaggccctgaaggcccggctggaggcctacggcggcaacgccaagcaggcct tcgaccccaaggacaaccccttctacaagaagggcggccagctggtgaaggccgtgcgggtggagaagac ccaggagtccggcgtgctgctgaacaagaagaacgcctacaccatcgccgacaacggcgacatggtgcgg gtggacgtgttctgcaaggtggacaagaagggcaagaaccagtacttcatcgtgcccatctacgcctggcag gtggccgagaacatcctgcccgacatcgactgcaagggctaccggatcgacgactcctacaccttctgcttct ccctgcacaagtacgacctgatcgccttccagaaggacgagaagtccaaggtggagttcgcctactacatcaa ctgcgactcctccaacggccggttctacctggcctggcacgacaagggctccaaggagcagcagttccggat ctccacccagaacctggtgctgatccagaagtaccaggtgaacgagctgggcaaggagatccggccctgcc ggctgaagaagcggcccccgtgcggtccggaaagcggaccgccgacggctccgagttcgagtccccca agaagaagcggaaggtggagtag

10

20

30

40

50

【表３５－２０８】

配列番号	説明	配列
181	mRNA H によってコードされる Nme2Cas9 のオープンリーディングフレーム	ATGGCCGCCTTCAAGCCCAACCCCATCAACTACATCCTGGGCCTG GACATCGGCATCGCCTCCGTGGGCTGGGCCATGGTGGAGATCGA CGAGGAGGAGAACCCCATCCGGCTGATCGACCTGGGCGTGCGGG TGTTCGAGCGGGCCGAGGTGCCCAAGACCGGCGACTCCCTGGCC ATGGCCCGGCGGCTGGCCCGGTCCGTGCGGCGGCTGACCCGGCG GCGGGCCCACCGGCTGCTGCGGGCCCGGCGGCTGCTGAAGCGGG AGGGCGTGCTGCAGGCCGCCGACTTCGACGAGAACGGCCTGATC AAGTCCCTGCCCAACACCCCCTGGCAGCTGCGGGCCGCCGCCCT GGACCGGAAGCTGACCCCCCTGGAGTGGTCCGCCGTGCTGCTGC ACCTGATCAAGCACCGGGGCTACCTGTCCCAGCGGAAGAACGAG GGCGAGACCGCCGACAAGGAGCTGGGCGCCCTGCTGAAGGGCG TGGCCAACAACGCCCACGCCCTGCAGACCGGCGACTTCCGGACC CCCGCCGAGCTGGCCCTGAACAAGTTCGAGAAGGAGTCCGGCCA CATCCGGAACCAGCGGGGCGACTACTCCCACACCTTCTCCCGGA AGGACCTGCAGGCCGAGCTGATCCTGCTGTTCGAGAAGCAGAAG GAGTTCGGCAACCCCCACGTGTCCGGCGGCCTGAAGGAGGGCAT CGAGACCCTGCTGATGACCCAGCGGCCCGCCCTGTCCGGCGACG CCGTGCAGAAGATGCTGGGCCACTGCACCTTCGAGCCCGCCGAG CCCAAGGCCGCCAAGAACACCTACACCGCCGAGCGGTTCATCTG GCTGACCAAGCTGAACAACCTGCGGATCCTGGAGCAGGGCTCCG AGCGGCCCCTGACCGACACCGAGCGGGCCACCCTGATGGACGAG CCCTACCGGAAGTCCAAGCTGACCTACGCCCAGGCCCGGAAGCT GCTGGGCCTGGAGGACACCGCCTTCTTCAAGGGCCTGCGGTACG GCAAGGACAACGCCGAGGCCTCCACCCTGATGGAGATGAAGGCC TACCACGCCATCTCCCGGGCCCTGGAGAAGGAGGGCCTGAAGGA CAAGAAGTCCCCCCTGAACCTGTCCTCCGAGCTGCAGGACGAGA TCGGCACCGCCTTCTCCCTGTTCAAGACCGACGAGGACATCACC GGCCGGCTGAAGGACCGGGTGCAGCCCGAGATCCTGGAGGCCCT GCTGAAGCACATCTCCTTCGACAAGTTCGTGCAGATCTCCCTGAA GGCCCTGCGGCGGATCGTGCCCCTGATGGAGCAGGGCAAGCGGT ACGACGAGGCCTGCGCCGAGATCTACGGCGACCACTACGGCAAG AAGAACACCGAGGAGAAGATCTACCTGCCCCCCATCCCCGCCGA CGAGATC

【表３５－２０９】

配列番号	説明	配列
		CGGAACCCCGTGGTGCTGCGGGCCCTGTCCCAGGCCCGGAAGGTG ATCAACGGCGTGGTGCGGCGGTACGGCTCCCCCGCCCGGATCCAC ATCGAGACCGCCCGGGAGGTGGGCAAGTCCTTCAAGGACCGGAA GGAGATCGAGAAGCGGCAGGAGGAGAACCGGAAGGACCGGGAG AAGGCCGCCGCCAAGTTCCGGGAGTACTTCCCCAACTTCGTGGGC GAGCCCAAGTCCAAGGACATCCTGAAGCTGCGGCTGTACGAGCAG CAGCACGGCAAGTGCCTGTACTCCGGCAAGGAGATCAACCTGGTG CGGCTGAACGAGAAGGGCTACGTGGAGATCGACCACGCCCTGCCC TTCTCCCGGACCTGGGACGACTCCTTCAACAACAAGGTGCTGGTG CTGGGCTCCGAGAACCAGAACAAGGGCAACCAGACCCCCTACGA GTACTTCAACGGCAAGGACAACTCCCGGGAGTGGCAGGAGTTCAA GGCCCGGGTGGAGACCTCCCGGTTCCCCCGGTCCAAGAAGCAGCG GATCCTGCTGCAGAAGTTCGACGAGGACGGCTTCAAGGAGTGCAA CCTGAACGACACCCGGTACGTGAACCGGTTCCTGTGCCAGTTCGT GGCCGACCACATCCTGCTGACCGGCAAGGGCAAGCGGCGGGTGTT CGCCTCCAACGGCCAGATCACCAACCTGCTGCGGGGCTTCTGGGG CCTGCGGAAGGTGCGGGCCGAGAACGACCGGCACCACGCCCTGG ACGCCGTGGTGGTGGCCTGCTCCACCGTGGCCATGCAGCAGAAGA TCACCCGGTTCGTGCGGTACAAGGAGATGAACGCCTTCGACGGCA AGACCATCGACAAGGAGACCGGCAAGGTGCTGCACCAGAAGACC CACTTCCCCCAGCCCTGGGAGTTCTTCGCCCAGGAGGTGATGATCC GGGTGTTCGGCAAGCCCGACGGCAAGCCCGAGTTCGAGGAGGCCG ACACCCCCGAGAAGCTGCGGACCCTGCTGGCCGAGAAGCTGTCCT CCCGGCCCGAGGCCGTGCACGAGTACGTGACCCCCCTGTTCGTGT CCCGGGCCCCCAACCGGAAGATGTCCGGCGCCCACAAGGACACCC TGCGGTCCGCCAAGCGGTTCGTGAAGCACAACGAGAAGATCTCCG TGAAGCGGGTGTGGCTGACCGAGATCAAGCTGGCCGACCTGGAGA ACATGGTGAACTACAAGAACGGCCGGGAGATCGAGCTGTACGAG GCCCTGAAGGCCCGGCTGGAGGCCTACGGCGGCAACGCCAAGCA GGCCTTCGACCCCAAGGACAACCCCTTCTACAAGAAGGGCGGCCA GCTGGTGAAGGCCGTGCGGGTGGAGAAGACCCAGGAGTCCGGCG TGCTGCTGAACAAGAAGAACGCCTACACCATCGCCGACAACGGCG ACATGGTGCGGGTGGACGTGTTCTGCAAGGTGGACAAGTCCGGCG GCGGCTCCCCCAAGAAGAAGCGGAAGGTGTCCGGCGGCTCCGGCA AGAACCAGTACTTCATCGTGCCCATCTACGCCTGGCAGGTGGCCG AGAACATCCTGCCCGAC

【表３５－２１０】

配列番号	説明	配列
		ATCGACTGCAAGGGCTACCGGATCGACGACTCCTACACCTTCT GCTTCTCCCTGCACAAGTACGACCTGATCGCCTTCCAGAAGGAC GAGAAGTCCAAGGTGGAGTTCGCCTACTACATCAACTGCGACT CCTCCAACGGCCGGTTCTACCTGGCCTGGCACGACAAGGGCTC CAAGGAGCAGCAGTTCCGGATCTCCACCCAGAACCTGGTGCTG ATCCAGAAGTACCAGGTGAACGAGCTGGGCAAGGAGATCCGGC CCTGCCGGCTGAAGAAGCGGCCCCCCGTGCGGTAG
182	mRNA I によってコードされる Nme2Cas9 のオープンリーディングフレーム	ATGGTGCCCAAGAAGAAGCGGAAGGTGGCCGCCTTCAAGCCCA ACCCCATCAACTACATCCTGGGCCTGGACATCGGCATCGCCTCC GTGGGCTGGGCCATGGTGGAGATCGACGAGGAGGAGAACCCC ATCCGGCTGATCGACCTGGGCGTGCGGGTGTTCGAGCGGGCCG AGGTGCCCAAGACCGGCGACTCCCTGGCCATGGCCCGGCGGCT GGCCCGGTCCGTGCGGCGGCTGACCCGGCGGCGGGCCCACCGG CTGCTGCGGGCCCGGCGGCTGCTGAAGCGGGAGGGCGTGCTGC AGGCCGCCGACTTCGACGAGAACGGCCTGATCAAGTCCCTGCC CAACACCCCCTGGCAGCTGCGGGCCGCCGCCCTGGACCGGAAG CTGACCCCCCTGGAGTGGTCCGCCGTGCTGCTGCACCTGATCAA GCACCGGGGCTACCTGTCCCAGCGGAAGAACGAGGGCGAGAC CGCCGACAAGGAGCTGGGCGCCCTGCTGAAGGGCGTGGCCAAC AACGCCCACGCCCTGCAGACCGGCGACTTCCGGACCCCCGCCG AGCTGGCCCTGAACAAGTTCGAGAAGGAGTCCGGCCACATCCG GAACCAGCGGGGCGACTACTCCCACACCTTCTCCCGGAAGGAC CTGCAGGCCGAGCTGATCCTGCTGTTCGAGAAGCAGAAGGAGT TCGGCAACCCCCACGTGTCCGGCGGCCTGAAGGAGGGCATCGA GACCCTGCTGATGACCCAGCGGCCCGCCCTGTCCGGCGACGCC GTGCAGAAGATGCTGGGCCACTGCACCTTCGAGCCCGCCGAGC CCAAGGCCGCCAAGAACACCTACACCGCCGAGCGGTTCATCTG GCTGACCAAGCTGAACAACCTGCGGATCCTGGAGCAGGGCTCC GAGCGGCCCCTGACCGACACCGAGCGGGCCACCCTGATGGACG AGCCCTACCGGAAGTCCAAGCTGACCTACGCCCAGGCCCGGAA GCTGCTGGGCCTGGAGGACACCGCCTTCTTCAAGGGCCTGCGG TACGGCAAGGACAACGCCGAGGCCTCCACCCTGATGGAGATGA AGGCCTACCACGCCATCTCCCGGGCCCTGGAGAAGGAGGGCCT GAAGGACAAGAAGTCCCCCCTGAACCTGTCCTCCGAGC

【表３５－２１１】

配列番号	説明	配列
		TGCAGGACGAGATCGGCACCGCCTTCTCCCTGTTCAAGACCGACGA GGACATCACCGGCCGGCTGAAGGACCGGGTGCAGCCCGAGATCCTG GAGGCCCTGCTGAAGCACATCTCCTTCGACAAGTTCGTGCAGATCT CCCTGAAGGCCCTGCGGCGGATCGTGCCCCTGATGGAGCAGGGCAA GCGGTACGACGAGGCCTGCGCCGAGATCTACGGCGACCACTACGGC AAGAAGAACACCGAGGAGAAGATCTACCTGCCCCCCATCCCCGCCG ACGAGATCCGGAACCCCGTGGTGCTGCGGGCCCTGTCCCAGGCCCG GAAGGTGATCAACGGCGTGGTGCGGCGGTACGGCTCCCCCGCCCGG ATCCACATCGAGACCGCCCGGGAGGTGGGCAAGTCCTTCAAGGACC GGAAGGAGATCGAGAAGCGGCAGGAGGAGAACCGGAAGGACCGG GAGAAGGCCGCCGCCAAGTTCCGGGAGTACTTCCCCAACTTCGTGG GCGAGCCCAAGTCCAAGGACATCCTGAAGCTGCGGCTGTACGAGCA GCAGCACGGCAAGTGCCTGTACTCCGGCAAGGAGATCAACCTGGTG CGGCTGAACGAGAAGGGCTACGTGGAGATCGACCACGCCCTGCCCT TCTCCCGGACCTGGGACGACTCCTTCAACAACAAGGTGCTGGTGCT GGGCTCCGAGAACCAGAACAAGGGCAACCAGACCCCCTACGAGTA CTTCAACGGCAAGGACAACTCCCGGGAGTGGCAGGAGTTCAAGGCC CGGGTGGAGACCTCCCGGTTCCCCCGGTCCAAGAAGCAGCGGATCC TGCTGCAGAAGTTCGACGAGGACGGCTTCAAGGAGTGCAACCTGAA CGACACCCGGTACGTGAACCGGTTCCTGTGCCAGTTCGTGGCCGAC CACATCCTGCTGACCGGCAAGGGCAAGCGGCGGGTGTTCGCCTCCA ACGGCCAGATCACCAACCTGCTGCGGGGCTTCTGGGGCCTGCGGAA GGTGCGGGCCGAGAACGACCGGCACCACGCCCTGGACGCCGTGGT GGTGGCCTGCTCCACCGTGGCCATGCAGCAGAAGATCACCCGGTTC GTGCGGTACAAGGAGATGAACGCCTTCGACGGCAAGACCATCGAC AAGGAGACCGGCAAGGTGCTGCACCAGAAGACCCACTTCCCCCAGC CCTGGGAGTTCTTCGCCCAGGAGGTGATGATCCGGGTGTTCGGCAA GCCCGACGGCAAGCCCGAGTTCGAGGAGGCCGACACCCCCGAGAA GCTGCGGACCCTGCTGGCCGAGAAGCTGTCCTCCCGGCCCGAGGCC GTGCACGAGTACGTGACCCCCCTGTTCGTGTCCCGGGCCCCCAACC GGAAGATGTCCGGCGCCCACAAGGACACCCTGCGGTCCGCCAAGCG GTTCGTGAAGCACAACGAGAAGATCTCCGTGAAGCGGGTGTGGCTG ACCGAGATCAAGCTGGCCGACCTGGAGAACATGGTGAACTACAAG AACGGCCGGGAGATCGAGCTGTACGAG

【表３５－２１２】

配列番号	説明	配列
		GCCCTGAAGGCCCGGCTGGAGGCCTACGGCGGCAACGCCAAGCA GGCCTTCGACCCCAAGGACAACCCCTTCTACAAGAAGGGCGGCCA GCTGGTGAAGGCCGTGCGGGTGGAGAAGACCCAGGAGTCCGGCG TGCTGCTGAACAAGAAGAACGCCTACACCATCGCCGACAACGGCG ACATGGTGCGGGTGGACGTGTTCTGCAAGGTGGACAAGAAGGGCA AGAACCAGTACTTCATCGTGCCCATCTACGCCTGGCAGGTGGCCG AGAACATCCTGCCCGACATCGACTGCAAGGGCTACCGGATCGACG ACTCCTACACCTTCTGCTTCTCCCTGCACAAGTACGACCTGATCGC CTTCCAGAAGGACGAGAAGTCCAAGGTGGAGTTCGCCTACTACAT CAACTGCGACTCCTCCAACGGCCGGTTCTACCTGGCCTGGCACGA CAAGGGCTCCAAGGAGCAGCAGTTCCGGATCTCCACCCAGAACCT GGTGCTGATCCAGAAGTACCAGGTGAACGAGCTGGGCAAGGAGA TCCGGCCCTGCCGGCTGAAGAAGCGGCCCCCCGTGCGGTACCCCT ACGACGTGCCCGACTACGCCGCCGCCCCCGCCGCCAAGAAGAAGA AGCTGGACTAG
183	mRNA Jによってコードされる Nme2Cas9のオープンリーディングフレーム	ATGGCCGCCTTCAAGCCCAACCCCATCAACTACATCCTGGGCCTG GACATCGGCATCGCCTCCGTGGGCTGGGCCATGGTGGAGATCGAC GAGGAGGAGAACCCCATCCGGCTGATCGACCTGGGCGTGCGGGTG TTCGAGCGGGCCGAGGTGCCCAAGACCGGCGACTCCCTGGCCATG GCCCGGCGGCTGGCCCGGTCCGTGCGGCGGCTGACCCGGCGGCGG GCCCACCGGCTGCTGCGGGCCCGGCGGCTGCTGAAGCGGGAGGGC GTGCTGCAGGCCGCCGACTTCGACGAGAACGGCCTGATCAAGTCC CTGCCCAACACCCCCTGGCAGCTGCGGGCCGCCGCCCTGGACCGG AAGCTGACCCCCCTGGAGTGGTCCGCCGTGCTGCTGCACCTGATC AAGCACCGGGGCTACCTGTCCCAGCGGAAGAACGAGGGCGAGAC CGCCGACAAGGAGCTGGGCGCCCTGCTGAAGGGCGTGGCCAACA ACGCCCACGCCCTGCAGACCGGCGACTTCCGGACCCCCGCCGAGC TGGCCCTGAACAAGTTCGAGAAGGAGTCCGGCCACATCCGGAACC AGCGGGGCGACTACTCCCACACCTTCTCCCGGAAGGACCTGCAGG CCGAGCTGATCCTGCTGTTCGAGAAGCAGAAGGAGTTCGGCAACC CCCACGTGTCCGGCGGCCTGAAGGAGGGCATCGAGACCCTGCTGA TGACCCAGCGGCCCGCCCTGTCCGGCGACGCCGTGCAGAAGATGC TGGGCCACTGCACCTTCGAGCCCGCCGAGCCCAAGGCCGCCAAGA ACACCTACACCGCCGAGCGGTTCATCTGGCTGACCAAGCTGAACA ACCTGCGGATCCTGGAGCAGGGCTCCGAGCGGCCCCTGACCGACA CCGAGCGGGCCACCCTGATGGACGAGCCCTACCGGAAGTCCAAGC T

【表３５－２１３】

配列番号	説明	配列
		GACCTACGCCCAGGCCCGGAAGCTGCTGGGCCTGGAGGACACCG CCTTCTTCAAGGGCCTGCGGTACGGCAAGGACAACGCCGAGGCC TCCACCCTGATGGAGATGAAGGCCTACCACGCCATCTCCCGGGC CCTGGAGAAGGAGGGCCTGAAGGACAAGAAGTCCCCCCTGAAC CTGTCCTCCGAGCTGCAGGACGAGATCGGCACCGCCTTCTCCCTG TTCAAGACCGACGAGGACATCACCGGCCGGCTGAAGGACCGGGT GCAGCCCGAGATCCTGGAGGCCCTGCTGAAGCACATCTCCTTCG ACAAGTTCGTGCAGATCTCCCTGAAGGCCCTGCGGCGGATCGTG CCCCTGATGGAGCAGGGCAAGCGGTACGACGAGGCCTGCGCCGA GATCTACGGCGACCACTACGGCAAGAAGAACACCGAGGAGAAG ATCTACCTGCCCCCCATCCCCGCCGACGAGATCCGGAACCCCGT GGTGCTGCGGGCCCTGTCCCAGGCCCGGAAGGTGATCAACGGCG TGGTGCGGCGGTACGGCTCCCCCGCCCGGATCCACATCGAGACC GCCCGGGAGGTGGGCAAGTCCTTCAAGGACCGGAAGGAGATCG AGAAGCGGCAGGAGGAGAACCGGAAGGACCGGGAGAAGGCCGC CGCCAAGTTCCGGGAGTACTTCCCCAACTTCGTGGGCGAGCCCA AGTCCAAGGACATCCTGAAGCTGCGGCTGTACGAGCAGCAGCAC GGCAAGTGCCTGTACTCCGGCAAGGAGATCAACCTGGTGCGGCT GAACGAGAAGGGCTACGTGGAGATCGACCACGCCCTGCCCTTCT CCCGGACCTGGGACGACTCCTTCAACAACAAGGTGCTGGTGCTG GGCTCCGAGAACCAGAACAAGGGCAACCAGACCCCCTACGAGT ACTTCAACGGCAAGGACAACTCCCGGGAGTGGCAGGAGTTCAAG GCCCGGGTGGAGACCTCCCGGTTCCCCCGGTCCAAGAAGCAGCG GATCCTGCTGCAGAAGTTCGACGAGGACGGCTTCAAGGAGTGCA ACCTGAACGACACCCGGTACGTGAACCGGTTCCTGTGCCAGTTC GTGGCCGACCACATCCTGCTGACCGGCAAGGGCAAGCGGCGGGT GTTCGCCTCCAACGGCCAGATCACCAACCTGCTGCGGGGCTTCTG GGGCCTGCGGAAGGTGCGGGCCGAGAACGACCGGCACCACGCC CTGGACGCCGTGGTGGTGGCCTGCTCCACCGTGGCCATGCAGCA GAAGATCACCCGGTTCGTGCGGTACAAGGAGATGAACGCCTTCG ACGGCAAGACCATCGACAAGGAGACCGGCAAGGTGCTGCACCA GAAGACCCACTTCCCCCAGCCCTGGGAGTTCTTCGCCCAGGAGG TGATGATCCGGGTGTTCGGCAAGCCCGACGGCAAGCCCGAGTTC GAGGAGGCCGACACCCCCGAGAAGCTGCGGACCCTGCTGGCCGA GAAGCTGTCCTCCCGGCCCGAGGCCGTGCACGAGTACGTGACCC CCCTGTTCGTGTCCCGGGCCCCCAACCGGAAGATGTCCGGCGCC CACAAGG

10

20

30

40

50

【表３５－２１４】

配列番号	説明	配列
		ACACCCTGCGGTCCGCCAAGCGGTTCGTGAAGCACAACGAGAAGA TCTCCGTGAAGCGGGTGTGGCTGACCGAGATCAAGCTGGCCGACC TGGAGAACATGGTGAACTACAAGAACGGCCGGGAGATCGAGCTG TACGAGGCCCTGAAGGCCCCGGCTGGAGGCCTACGGCGGCAACGCC AAGCAGGCCTTCGACCCCAAGGACAACCCCTTCTACAAGAAGGGC GGCCAGCTGGTGAAGGCCGTGCGGGTGGAGAAGACCCAGGAGTC CGGCGTGCTGCTGAACAAGAAGAACGCCTACACCATCGCCGACAA CGGCGACATGGTGCGGGTGGACGTGTTCTGCAAGGTGGACAAGAA GGGCAAGAACCAGTACTTCATCGTGCCCATCTACGCCTGGCAGGT GGCCGAGAACATCCTGCCCGACATCGACTGCAAGGGCTACCGGAT CGACGACTCCTACACCTTCTGCTTCTCCCTGCACAAGTACGACCTG ATCGCCTTCCAGAAGGACGAGAAGTCCAAGGTGGAGTTCGCCTAC TACATCAACTGCGACTCCTCCAACGGCCGGTTCTACCTGGCCTGGC ACGACAAGGGCTCCAAGGAGCAGCAGTTCCGGATCTCCACCCAGA ACCTGGTGCTGATCCAGAAGTACCAGGTGAACGAGCTGGGCAAGG AGATCCGGCCCTGCCGGCTGAAGAAGCGGCCCCCCGTGCGG
184	mRNA K によってコードされる Nme2Cas9 のオープンリーディングフレーム	atggccgccttcaagcccaaccccatcaactacatcctgggcctggacatcggcatcgcctccgtgggctgg gccatggtggagatcgacgaggaggagaaccccatccggctgatcgacctgggcgtgcgggtgttcgagc gggccgaggtgcccaagaccggcgactccctggccatggcccggcggctggcccggtccgtgcggcggc tgacccggcggcgggcccaccggctgctgcgggcccggcggctgctgaagcgggagggcgtgctgcag gccgccgacttcgacgagaacggcctgatcaagtccctgcccaacacccccctggcagctgcgggccgccg ccctggaccggaagctgacccccctggagtggtccgccgtgctgctgcacctgatcaagcaccggggctac ctgtcccagcggaagaacgagggcgagaccgccgacaaggagctgggcgccctgctgaagggcgtggcc aacaacgcccacgccctgcagaccggcgacttccggacccccgccgagctggccctgaacaagttcgaga aggagtccggccacatccggaaccagcggggcgactactcccacaccttctcccggaaggacctgcaggc cgagctgatcctgctgttcgagaagcagaaggagttcggcaaccccccacgtgtccggcggcctgaaggagg gcatcgagaccctgctgatgacccagcggcccgccctgtccggcgacgccgtgcagaagatgctgggcca ctgcaccttcgagcccgccgagcccaaggccgccaagaacacctacaccgccgagcggttcatctggctga ccaagctgaacaacctgcggatcctggagcagggctccgagcggcccctgaccgacaccgagcgggcca ccctgatggacgagccctaccggaagtccaagctgacctacgcccaggcccggaagctgctgggcctgga ggacaccgccttcttcaagggcctgcggtacggcaaggacaacgccgaggcctccaccctgatggagatga aggcctaccacgccatctcccgggccctggagaaggagggcctgaaggacaagaagtccccccctgaacct gtcctccgagctgcaggacg

【表３５－２１５】

配列番号	説明	配列
		agatcggcaccgccttctccctgttcaagaccgacgaggacatcaccggccggctgaaggaccgggtgcag cccgagatcctggaggccctgctgaagcacatctccttcgacaagttcgtgcagatctccctgaaggccctgc ggcggatcgtgcccctgatggagcagggcaagcggtacgacgaggcctgcgccgagatctacggcgacc actacggcaagaagaacaccgaggagaagatctacctgccccccatccccgccgacgagatccggaaccc cgtggtgctgcgggccctgtcccaggcccggaaggtgatcaacggcgtggtgcggcggtacggctccccc gcccggatccacatcgagaccgcccgggaggtgggcaagtccttcaaggaccggaaggagatcgagaag cggcaggaggagaaccggaaggaccgggagaaggccgccgccaagttccgggagtacttccccaacttc gtgggcgagcccaagtccaaggacatcctgaagctgcggctgtacgagcagcagcacggcaagtgcctgta ctccggcaaggagatcaacctggtgcggctgaacgagaagggctacgtggagatcgaccacgccctgccct tctcccggacctgggacgactccttcaacaacaaggtgctggtgctgggctccgagaaccagaacaagggc aaccagacccctacgagtacttcaacggcaaggacaactcccgggagtggcaggagttcaaggcccgggt ggagacctcccggttcccccggtccaagaagcagcggatcctgctgcagaagttcgacgaggacggcttca aggagtgcaacctgaacgacacccggtacgtgaaccggttcctgtgccagttcgtggccgaccacatcctgct gaccggcaagggcaagcggcgggtgttcgcctccaacggccagatcaccaacctgctgcggggcttctgg ggcctgcggaaggtgcgggccgagaacgaccggcaccacgccctggacgccgtggtggtggcctgctcc accgtggccatgcagcagaagatcacccggttcgtgcggtacaaggagatgaacgccttcgacggcaagac catcgacaaggagaccggcaaggtgctgcaccagaagacccacttcccccagccctgggagttcttcgccc aggaggtgatgatccgggtgttcggcaagcccgacggcaagcccgagttcgaggaggccgacaccccga gaagctgcggaccctgctggccgagaagctgtcctcccggcccgaggccgtgcacgagtacgtgaccccc ctgttcgtgtcccgggcccccaaccggaagatgtccggcgcccacaaggacaccctgcggtccgccaagcg gttcgtgaagcacaacgagaagatctccgtgaagcgggtgtggctgaccgagatcaagctggccgacctgg agaacatggtgaactacaagaacggccgggagatcgagctgtacgaggccctgaaggcccggctggaggc ctacggcggcaacgccaagcaggccttcgaccccaaggacaaccccttctacaagaagggcggccagctg gtgaaggccgtgcgggtggagaagacccaggagtccggcgtgctgctgaacaagaagaacgcctacacca tcgccgacaacggcgacatggtgcgggtggacgtgttctgcaaggtggacaagaagggcaagaaccagta cttcatcgtgcccatctacgcctggcaggtggccgagaacatcctgcccgacatcgactgcaagggctaccg gatcgacgactcctacaccttctgcttctccctgcacaagtacgacctgatcgccttccagaaggacgagaagt ccaaggtggagttcgcctactacatcaactgcgactcctccaacggccggttctacctggcctggcacgacaa gggctccaaggagcagcagttccggatctccacccagaacctggtgctgatccagaagtaccaggtgaacg agctgggcaaggagatccggccctgccggctgaagaagcggccccccgtgcgg

【表３５－２１６】

配列番号	説明	配列
185	mRNA Lによってコードされる Nme2Cas9のオープンリーディングフレーム	atgGACGGCTCCGGCGGCGGCTCCCCCAAGAAGAAGCGGAAGGTG GGCGGCTCCGGCGGCGGCgccgccttcaagcccaaccccatcaactacatcctgggcctg gacatcggcatcgcctccgtgggctgggccatggtggagatcgacgaggaggagaaccccatccggctg atcgacctgggcgtgcgggtgttcgagcgggccgaggtgcccaagaccggcgactccctggccatggcc cggcggctggcccggtccgtgcggcggctgacccggcggcgggcccaccggctgctgcgggcccggc ggctgctgaagcgggagggcgtgctgcaggccgccgacttcgacgagaacggcctgatcaagtccctgc ccaacacccccctggcagctgcgggccgccgccctggaccggaagctgacccccctggagtggtccgcc gtgctgctgcacctgatcaagcaccggggctacctgtcccagcggaagaacgagggcgagaccgccga caaggagctgggcgccctgctgaagggcgtggccaacaacgcccacgccctgcagaccggcgacttcc ggacccccgccgagctggccctgaacaagttcgagaaggagtccggccacatccggaaccagcggggc gactactcccacaccttctcccggaaggacctgcaggccgagctgatcctgctgttcgagaagcagaagg agttcggcaaccccccacgtgtccggcggcctgaaggagggcatcgagaccctgctgatgacccagcggc ccgccctgtccggcgacgccgtgcagaagatgctgggccactgcaccttcgagcccgccgagcccaagg ccgccaagaacacctacaccgccgagcggttcatctggctgaccaagctgaacaacctgcggatcctgga gcagggctccgagcggcccctgaccgacaccgagcgggccaccctgatggacgagccctaccggaagt ccaagctgacctacgcccaggcccggaagctgctgggcctggaggacaccgccttcttcaagggcctgc ggtacggcaaggacaacgccgaggcctccaccctgatggagatgaaggcctaccacgccatctcccggg ccctggagaaggagggcctgaaggacaagaagtccccccctgaacctgtcctccgagctgcaggacgaga tcggcaccgccttctccctgttcaagaccgacgaggacatcaccggccggctgaaggaccgggtgcagc ccgagatcctggaggccctgctgaagcacatctccttcgacaagttcgtgcagatctccctgaaggccctgc ggcggatcgtgcccctgatggagcagggcaagcggtacgacgaggcctgcgccgagatctacggcgac cactacggcaagaagaacaccgaggagaagatctacctgccccccatccccgccgacgagatccggaac cccgtggtgctgcgggccctgtcccaggcccggaaggtgatcaacggcgtggtgcggcggtacggctcc cccgcccggatccacatcgagaccgcccgggaggtgggcaagtccttcaaggaccggaaggagatcga gaagcggcaggaggagaaccggaaggaccgggagaaggccgccgccaagttccgggagtacttcccc aacttcgtgggcgagcccaagtccaaggacatcctgaagctgcggctgtacgagcagcagcacggcaag tgcctgtactccggcaaggagatcaacctggtgcggctgaacgagaagggctacgtggagatcgaccac gccctgcccttctcccggacctgggacgactccttcaacaacaaggtgctggtgctgggctccgagaacca gaacaagggcaaccagacccccctacgagtacttcaacggcaaggacaactcccgggagtggcaggagtt caaggcccgggtggagacctcccggttcccccggtccaagaagcagcggatcctgctgcagaagttcga cgaggacggcttcaaggagtgcaacctgaacgacacccggtacgtgaaccggttcctgtgccagttcgtg gccgaccacatcctgctgaccggcaagggcaagcggcgggtgttcgcctccaacggccagatcaccaac ctgctgcggggcttctggggcctgcggaaggtgcgggccgagaacgaccggcaccacgccctggacgc cgtggtggtg

【表３５－２１７】

配列番号	説明	配列
		gcctgctccaccgtggccatgcagcagaagatcacccggttcgtgcggtacaaggagatgaacgccttcgac ggcaagaccatcgacaaggagaccggcaaggtgctgcaccagaagacccacttcccccagccctgggagt tcttcgcccaggaggtgatgatccgggtgttcggcaagcccgacggcaagcccgagttcgaggaggccgac acccccgagaagctgcggaccctgctggccgagaagctgtcctcccggcccgaggccgtgcacgagtacg tgacccccctgttcgtgtcccgggcccccaaccggaagatgtccggcgcccacaaggacaccctgcggtcc gccaagcggttcgtgaagcacaacgagaagatctccgtgaagcgggtgtggctgaccgagatcaagctggc cgacctggagaacatggtgaactacaagaacggccgggagatcgagctgtacgaggccctgaaggcccgg ctggaggcctacggcggcaacgccaagcaggccttcgaccccaaggacaacccccttctacaagaagggcg gccagctggtgaaggccgtgcgggtggagaagacccaggagtccggcgtgctgctgaacaagaagaacg cctacaccatcgccgacaacggcgacatggtgcgggtggacgtgttctgcaaggtggacaagaagggcaa gaaccagtacttcatcgtgcccatctacgcctggcaggtggccgagaacatcctgcccgacatcgactgcaa gggctaccggatcgacgactcctacaccttctgcttctccctgcacaagtacgacctgatcgccttccagaagg acgagaagtccaaggtggagttcgcctactacatcaactgcgactcctccaacggccggttctacctggcctg gcacgacaagggctccaaggagcagcagttccggatctccacccagaacctggtgctgatccagaagtacc aggtgaacgagctgggcaaggagatccggccctgccggctgaagaagcggcccccccgtgcggtag
186	mRNA M によってコードされる、HiBiT タグを有する Nme2Cas9 のオープンリーディングフレーム	ATGGACGGCTCCGGCGGCGGCTCCCCCAAGAAGAAGCGGAAGGT GGGCGGCTCCGGCGGCGGCGCCGCCTTCAAGCCCAACCCCATCAA CTACATCCTGGGCCTGGACATCGGCATCGCCTCCGTGGGCTGGGC CATGGTGGAGATCGACGAGGAGGAGAACCCCATCCGGCTGATCGA CCTGGGCGTGCGGGTGTTCGAGCGGGCCGAGGTGCCCAAGACCGG CGACTCCCTGGCCATGGCCCGGCGGCTGGCCCGGTCCGTGCGGCG GCTGACCCGGCGGCGGGCCCACCGGCTGCTGCGGGCCCGGCGGCT GCTGAAGCGGGAGGGCGTGCTGCAGGCCGCCGACTTCGACGAGA ACGGCCTGATCAAGTCCCTGCCCAACACCCCCTGGCAGCTGCGGG CCGCCGCCCTGGACCGGAAGCTGACCCCCCTGGAGTGGTCCGCCG TGCTGCTGCACCTGATCAAGCACCGGGGCTACCTGTCCCAGCGGA AGAACGAGGGCGAGACCGCCGACAAGGAGCTGGGCGCCCTGCTG AAGGGCGTGGCCAACAACGCCCACGCCCTGCAGACCGGCGACTTC CGGACCCCCGCCGAGCTGGCCCTGAACAAGTTCGAGAAGGAGTCC GGCCACATCCGGAACCAGCGGGGCGACTACTCCCACACCTTCTCC CGGAAGGACCTGCAGGCCGAGCTGATCCTGCTGTTCGAGAAGCAG AAGGAGTTCGGCAACCCCCACGTGTCCGGCGGCCTGAAGGAGGGC ATCGAGACCCTGCTGATGACCCAGCGGCCCGCCCTGTCCGGCGAC GCCG

【表３５－２１８】

配列番号	説明	配列
		TGCAGAAGATGCTGGGCCACTGCACCTTCGAGCCCGCCGAGCCC AAGGCCGCCAAGAACACCTACACCGCCGAGCGGTTCATCTGGCT GACCAAGCTGAACAACCTGCGGATCCTGGAGCAGGGCTCCGAGC GGCCCCTGACCGACACCGAGCGGGCCACCCTGATGGACGAGCCC TACCGGAAGTCCAAGCTGACCTACGCCCAGGCCCGGAAGCTGCT GGGCCTGGAGGACACCGCCTTCTTCAAGGGCCTGCGGTACGGCA AGGACAACGCCGAGGCCTCCACCCTGATGGAGATGAAGGCCTAC CACGCCATCTCCCGGGCCCTGGAGAAGGAGGGCCTGAAGGACAA GAAGTCCCCCCTGAACCTGTCCTCCGAGCTGCAGGACGAGATCG GCACCGCCTTCTCCCTGTTCAAGACCGACGAGGACATCACCGGC CGGCTGAAGGACCGGGTGCAGCCCGAGATCCTGGAGGCCCTGCT GAAGCACATCTCCTTCGACAAGTTCGTGCAGATCTCCCTGAAGG CCCTGCGGCGGATCGTGCCCCTGATGGAGCAGGGCAAGCGGTAC GACGAGGCCTGCGCCGAGATCTACGGCGACCACTACGGCAAGAA GAACACCGAGGAGAAGATCTACCTGCCCCCCATCCCCGCCGACG AGATCCGGAACCCCGTGGTGCTGCGGGCCCTGTCCCAGGCCCGG AAGGTGATCAACGGCGTGGTGCGGCGGTACGGCTCCCCCGCCCG GATCCACATCGAGACCGCCCGGGAGGTGGGCAAGTCCTTCAAGG ACCGGAAGGAGATCGAGAAGCGGCAGGAGGAGAACCGGAAGGA CCGGGAGAAGGCCGCCGCCAAGTTCCGGGAGTACTTCCCCAACT TCGTGGGCGAGCCCAAGTCCAAGGACATCCTGAAGCTGCGGCTG TACGAGCAGCAGCACGGCAAGTGCCTGTACTCCGGCAAGGAGAT CAACCTGGTGCGGCTGAACGAGAAGGGCTACGTGGAGATCGACC ACGCCCTGCCCTTCTCCCGGACCTGGGACGACTCCTTCAACAACA AGGTGCTGGTGCTGGGCTCCGAGAACCAGAACAAGGGCAACCA GACCCCCTACGAGTACTTCAACGGCAAGGACAACTCCCGGGAGT GGCAGGAGTTCAAGGCCCGGGTGGAGACCTCCCGGTTCCCCCGG TCCAAGAAGCAGCGGATCCTGCTGCAGAAGTTCGACGAGGACGG CTTCAAGGAGTGCAACCTGAACGACACCCGGTACGTGAACCGGT TCCTGTGCCAGTTCGTGGCCGACCACATCCTGCTGACCGGCAAG GGCAAGCGGCGGGTGTTCGCCTCCAACGGCCAGATCACCAACCT GCTGCGGGGCTTCTGGGGCCTGCGGAAGGTGCGGGCCGAGAACG ACCGGCACCACGCCCTGGACGCCGTGGTGGTGGCCTGCTCCACC GTGGCCATGCAGCAGAAGATCACCCGGTTCGTGCGGTACAAGGA GAT

【表３５－２１９】

配列番号	説明	配列
		GAACGCCTTCGACGGCAAGACCATCGACAAGGAGACCGGCAAGG TGCTGCACCAGAAGACCCACTTCCCCCAGCCCTGGGAGTTCTTCGC CCAGGAGGTGATGATCCGGGTGTTCGGCAAGCCCGACGGCAAGCC CGAGTTCGAGGAGGCCGACACCCCCGAGAAGCTGCGGACCCTGCT GGCCGAGAAGCTGTCCTCCCGGCCCGAGGCCGTGCACGAGTACGT GACCCCCCTGTTCGTGTCCCGGGCCCCCAACCGGAAGATGTCCGG CGCCCACAAGGACACCCTGCGGTCCGCCAAGCGGTTCGTGAAGCA CAACGAGAAGATCTCCGTGAAGCGGGTGTGGCTGACCGAGATCAA GCTGGCCGACCTGGAGAACATGGTGAACTACAAGAACGGCCGGG AGATCGAGCTGTACGAGGCCCTGAAGGCCCGGCTGGAGGCCTACG GCGGCAACGCCAAGCAGGCCTTCGACCCCAAGGACAACCCCTTCT ACAAGAAGGGCGGCCAGCTGGTGAAGGCCGTGCGGGTGGAGAAG ACCCAGGAGTCCGGCGTGCTGCTGAACAAGAAGAACGCCTACACC ATCGCCGACAACGGCGACATGGTGCGGGTGGACGTGTTCTGCAAG GTGGACAAGAAGGGCAAGAACCAGTACTTCATCGTGCCCATCTAC GCCTGGCAGGTGGCCGAGAACATCCTGCCCGACATCGACTGCAAG GGCTACCGGATCGACGACTCCTACACCTTCTGCTTCTCCCTGCACA AGTACGACCTGATCGCCTTCCAGAAGGACGAGAAGTCCAAGGTGG AGTTCGCCTACTACATCAACTGCGACTCCTCCAACGGCCGGTTCTA CCTGGCCTGGCACGACAAGGGCTCCAAGGAGCAGCAGTTCCGGAT CTCCACCCAGAACCTGGTGCTGATCCAGAAGTACCAGGTGAACGA GCTGGGCAAGGAGATCCGGCCCTGCCGGCTGAAGAAGCGGCCCCC CGTGCGGTCCGAGTCCGCCACCCCCGAGTCCGTGTCCGGCTGGCG GCTGTTCAAGAAGATCTCCTAG

【表３５－２２０】

配列番号	説明	配列
187	mRNA N によってコードされる Nme2Cas9 のオープンリーディングフレーム	atgGACGGCTCCGGCGGCGGCTCCCCCAAGAAGAAGCGGAAGGT GGGCGGCTCCGGCGGCGGCgccgccttcaagcccaaccccatcaactacatcctgggc ctggacatcggcatcgcctccgtgggctgggccatggtggagatcgacgaggaggagaaccccatccg gctgatcgacctgggcgtgcgggtgttcgagcgggccgaggtgcccaagaccggcgactccctggcc atggcccggcggctggcccggtccgtgcggcggctgacccggcggcgggcccaccggctgctgcgg gcccggcggctgctgaagcgggagggcgtgctgcaggccgccgacttcgacgagaacggcctgatca agtccctgcccaacacccccctggcagctgcgggccgccgccctggaccggaagctgacccccctgga gtggtccgccgtgctgctgcacctgatcaagcaccggggctacctgtcccagcggaagaacgagggcg agaccgccgacaaggagctgggcgccctgctgaagggcgtggccaacaacgcccacgccctgcaga ccggcgacttccggacccccgccgagctggccctgaacaagttcgagaaggagtccggccacatccg gaaccagcggggcgactactcccacaccttctcccggaaggacctgcaggccgagctgatcctgctgtt cgagaagcagaaggagttcggcaacccccacgtgtccggcggcctgaaggagggcatcgagaccctg ctgatgacccagcggcccgccctgtccggcgacgccgtgcagaagatgctgggccactgcaccttcga gcccgccgagcccaaggccgccaagaacacctacaccgccgagcggttcatctggctgaccaagctg aacaacctgcggatcctggagcagggctccgagcggcccctgaccgacaccgagcgggccaccctga tggacgagccctaccggaagtccaagctgacctacgcccaggcccggaagctgctgggcctggagga caccgccttcttcaagggcctgcggtacggcaaggacaacgccgaggcctccaccctgatggagatga aggcctaccacgccatctcccgggccctggagaaggagggcctgaaggacaagaagtccccctgaa cctgtcctccgagctgcaggacgagatcggcaccgccttctccctgttcaagaccgacgaggacatcac cggccggctgaaggaccgggtgcagcccgagatcctggaggccctgctgaagcacatctccttcgaca agttcgtgcagatctccctgaaggccctgcggcggatcgtgcccctgatggagcagggcaagcggtac gacgaggcctgcgccgagatctacggcgaccactacggcaagaagaacaccgaggagaagatctacc tgccccccatccccgccgacgagatccggaaccccgtggtgctgcgggccctgtcccaggcccggaa ggtgatcaacggcgtggtgcggcggtacggctcccccgcccggatccacatcgagaccgcccgggag gtgggcaagtccttcaaggaccggaaggagatcgagaagcggcaggaggagaaccggaaggaccg ggagaaggccgccgccaagttccgggagtacttccccaacttcgtgggcgagcccaagtccaaggaca tcctgaagctgcggctgtacgagcagcagcacggcaagtgcctgtactccggcaaggagatcaacctg gtgcggctgaacgagaagggctacgtggagatcgaccacgccctgcccttctcccggacctgggacga ctccttcaacaacaaggtgctggtgctgggctccgagaaccagaacaagggcaaccagacccccctacg agtacttcaacggcaaggacaactcccgggagtggcaggagttcaaggcccgggtggagacctcccg gttcccccggtccaagaagcagcggatcctgctgcagaagttcgacgaggacggcttcaaggagtgca acctgaacgacacccggtacgtgaaccggttcctgtgccagttcgtggccgaccacatcctgctgaccg gcaagggcaagcggcgggtgttcgcctccaacggccagatcaccaacctgctgcgggg

【表３５－２２１】

配列番号	説明	配列
		cttctggggcctgcggaaggtgcgggccgagaacgaccggcaccacgccctggacgccgtggtggtgg cctgctccaccgtggccatgcagcagaagatcacccggttcgtgcggtacaaggagatgaacgccttcga cggcaagaccatcgacaaggagaccggcaaggtgctgcaccagaagacccacttcccccagccctggg agttcttcgcccaggaggtgatgatccgggtgttcggcaagcccgacggcaagcccgagttcgaggaggc cgacacccccgagaagctgcggaccctgctggccgagaagctgtcctcccggcccgaggccgtgcacg agtacgtgacccccctgttcgtgtcccgggcccccaaccggaagatgtccggcgcccacaaggacaccct gcggtccgccaagcggttcgtgaagcacaacgagaagatctccgtgaagcgggtgtggctgaccgagat caagctggccgacctggagaacatggtgaactacaagaacggccgggagatcgagctgtacgaggccct gaaggcccggctggaggcctacggcggcaacgccaagcaggccttcgaccccaaggacaaccccttct acaagaagggcggccagctggtgaaggccgtgcgggtggagaagacccaggagtccggcgtgctgctg aacaagaagaacgcctacaccatcgccgacaacggcgacatggtgcgggtggacgtgttctgcaaggtg gacaagaagggcaagaaccagtacttcatcgtgcccatctacgcctggcaggtggccgagaacatcctgc ccgacatcgactgcaagggctaccggatcgacgactcctacaccttctgcttctccctgcacaagtacgacc tgatcgccttccagaaggacgagaagtccaaggtggagttcgcctactacatcaactgcgactcctccaac ggccggttctacctggcctggcacgacaagggctccaaggagcagcagttccggatctccacccagaacc tggtgctgatccagaagtaccaggtgaacgagctgggcaaggagatccggccctgccggctgaagaagc ggccccccgtgcggTCCGGAAAGCGGACCGCCGACGGCTCCGGAGGAG GAAGCCCCGCCGCCAAGAAGAAGAAGCTGGACtag

【表３５－２２２】

配列番号	説明	配列
188	mRNA O によってコードされる Nme2Cas9 のオープンリーディングフレーム	atgGACGGCTCCGGCGGCGGCTCCCCCAAGAAGAAGCGGAAGG TGGAGGACAAGCGGCCCGCCGCCACCAAGAAGGCCGGCCAG GCCAAGAAGAAGAAGGGCGGCTCCGGCGGCGGCgccgccttcaagcc caaccccatcaactacatcctgggcctggacatcggcatcgcctccgtgggctgggccatggtggag atcgacgaggaggagaaccccatccggctgatcgacctgggcgtgcgggtgttcgagcgggccga ggtgcccaagaccggcgactccctggccatggcccggcggctggcccggtccgtgcggcggctga cccggcggcgggcccaccggctgctgcgggcccggcggctgctgaagcgggagggcgtgctgca ggccgccgacttcgacgagaacggcctgatcaagtccctgcccaacacccccctggcagctgcgggc cgccgccctggaccggaagctgacccccctggagtggtccgccgtgctgctgcacctgatcaagcac cggggctacctgtcccagcggaagaacgagggcgagaccgccgacaaggagctgggcgccctgct gaagggcgtggccaacaacgcccacgccctgcagaccggcgacttccggacccccgccgagctgg ccctgaacaagttcgagaaggagtccggccacatccggaaccagcggggcgactactcccacacctt ctcccggaaggacctgcaggccgagctgatcctgctgttcgagaagcagaaggagttcggcaacccc cacgtgtccggcggcctgaaggagggcatcgagaccctgctgatgacccagcggcccgccctgtcc ggcgacgccgtgcagaagatgctgggccactgcaccttcgagcccgccgagcccaaggccgccaa gaacacctacaccgccgagcggttcatctggctgaccaagctgaacaacctgcggatcctggagcag ggctccgagcggccccctgaccgacaccgagcgggccaccctgatggacgagccctaccggaagtc caagctgacctacgcccaggcccggaagctgctgggcctggaggacaccgccttcttcaagggcctg cggtacggcaaggacaacgccgaggcctccaccctgatggagatgaaggcctaccacgccatctcc cgggccctggagaaggagggcctgaaggacaagaagtccccccctgaacctgtcctccgagctgcag gacgagatcggcaccgccttctccctgttcaagaccgacgaggacatcaccggccggctgaaggac cgggtgcagcccgagatcctggaggccctgctgaagcacatctccttcgacaagttcgtgcagatctc cctgaaggccctgcggcggatcgtgcccctgatggagcagggcaagcggtacgacgaggcctgcg ccgagatctacggcgaccactacggcaagaagaacaccgaggagaagatctacctgccccccatcc ccgccgacgagatccggaaccccgtggtgctgcgggccctgtcccaggcccggaaggtgatcaacg gcgtggtgcggcggtacggctccccccgcccggatccacatcgagaccgcccgggaggtgggcaag tccttcaaggaccggaaggagatcgagaagcggcaggaggagaaccggaaggaccgggagaagg ccgccgccaagttccgggagtacttccccaacttcgtgggcgagcccaagtccaaggacatcctgaa gctgcggctgtacgagcagcagcacggcaagtgcctgtactccggcaaggagatcaacctggtgcg gctgaacgagaagggctacgtggagatcgaccacgccctgcccttctcccggacctgggacgactcc ttcaacaacaaggtgctggtgctgggctccgagaacca

【表３５－２２３】

配列番号	説明	配列
		gaacaagggcaaccagacccccctacgagtacttcaacggcaaggacaactcccgggagtggcaggagttc aaggcccgggtggagacctcccggttcccccggtccaagaagcagcggatcctgctgcagaagttcgacga ggacggcttcaaggagtgcaacctgaacgacacccggtacgtgaaccggttcctgtgccagttcgtggccga ccacatcctgctgaccggcaagggcaagcggcgggtgttcgcctccaacggccagatcaccaacctgctgc ggggcttctggggcctgcggaaggtgcgggccgagaacgaccggcaccacgccctggacgccgtggtgg tggcctgctccaccgtggccatgcagcagaagatcacccggttcgtgcggtacaaggagatgaacgccttcg acggcaagaccatcgacaaggagaccggcaaggtgctgcaccagaagacccacttcccccagccctggga gttcttcgcccaggaggtgatgatccgggtgttcggcaagcccgacggcaagcccgagttcgaggaggccg acacccccgagaagctgcggaccctgctggccgagaagctgtcctcccggcccgaggccgtgcacgagta cgtgacccccctgttcgtgtcccgggcccccaaccggaagatgtccggcgcccacaaggacaccctgcggt ccgccaagcggttcgtgaagcacaacgagaagatctccgtgaagcgggtgtggctgaccgagatcaagctg gccgacctggagaacatggtgaactacaagaacggccgggagatcgagctgtacgaggccctgaaggccc ggctggaggcctacggcggcaacgccaagcaggccttcgaccccaaggacaaccccttctacaagaaggg cggccagctggtgaaggccgtgcgggtggagaagacccaggagtccggcgtgctgctgaacaagaagaa cgcctacaccatcgccgacaacggcgacatggtgcgggtggacgtgttctgcaaggtggacaagaagggc aagaaccagtacttcatcgtgcccatctacgcctggcaggtggccgagaacatcctgcccgacatcgactgca agggctaccggatcgacgactcctacaccttctgcttctccctgcacaagtacgacctgatcgccttccagaag gacgagaagtccaaggtggagttcgcctactacatcaactgcgactcctccaacggccggttctacctggcct ggcacgacaagggctccaaggagcagcagttccggatctccacccagaacctggtgctgatccagaagtac caggtgaacgagctgggcaaggagatccggccctgccggctgaagaagcggcccccccgtgcggtag

【表３５－２２４】

配列番号	説明	配列
189	mRNA P によってコードされる、HiBiT タグを有する Nme2Cas9 のオープンリーディングフレーム	atgGACGGCTCCGGCGGCGGCTCCCCCAAGAAGAAGCGGAAGG TGGAGGACAAGCGGCCCGCCGCCACCAAGAAGGCCGGCCAG GCCAAGAAGAAGAAGGGCGGCTCCGGCGGCGGCGCCGCCTTC AAGCCCAACCCCATCAACTACATCCTGGGCCTGGACATCGGC ATCGCCTCCGTGGGCTGGGCCATGGTGGAGATCGACGAGGAG GAGAACCCCATCCGGCTGATCGACCTGGGCGTGCGGGTGTTC GAGCGGGCCGAGGTGCCCAAGACCGGCGACTCCCTGGCCATG GCCCGGCGGCTGGCCCGGTCCGTGCGGCGGCTGACCCGGCGG CGGGCCCACCGGCTGCTGCGGGCCCGGCGGCTGCTGAAGCGG GAGGGCGTGCTGCAGGCCGCCGACTTCGACGAGAACGGCCTG ATCAAGTCCCTGCCCAACACCCCCTGGCAGCTGCGGGCCGCC GCCCTGGACCGGAAGCTGACCCCCCTGGAGTGGTCCGCCGTG CTGCTGCACCTGATCAAGCACCGGGGCTACCTGTCCCAGCGG AAGAACGAGGGCGAGACCGCCGACAAGGAGCTGGGCGCCCT GCTGAAGGGCGTGGCCAACAACGCCCACGCCCTGCAGACCGG CGACTTCCGGACCCCCGCCGAGCTGGCCCTGAACAAGTTCGA GAAGGAGTCCGGCCACATCCGGAACCAGCGGGGCGACTACTC CCACACCTTCTCCCGGAAGGACCTGCAGGCCGAGCTGATCCT GCTGTTCGAGAAGCAGAAGGAGTTCGGCAACCCCCACGTGTC CGGCGGCCTGAAGGAGGGCATCGAGACCCTGCTGATGACCCA GCGGCCCGCCCTGTCCGGCGACGCCGTGCAGAAGATGCTGGG CCACTGCACCTTCGAGCCCGCCGAGCCCAAGGCCGCCAAGAA CACCTACACCGCCGAGCGGTTCATCTGGCTGACCAAGCTGAA CAACCTGCGGATCCTGGAGCAGGGCTCCGAGCGGCCCCTGAC CGACACCGAGCGGGCCACCCTGATGGACGAGCCCTACCGGAA GTCCAAGCTGACCTACGCCCAGGCCCGGAAGCTGCTGGGCCT GGAGGACACCGCCTTCTTCAAGGGCCTGCGGTACGGCAAGGA CAACGCCGAGGCCTCCACCCTGATGGAGATGAAGGCCTACCA CGCCATCTCCCGGGCCCTGGAGAAGGAGGGCCTGAAGGACAA GAAGTCCCCCCTGAACCTGTCCTCCGAGCTGCAGGACGAGAT CGGCACCGCCTTCTCCCTGTTCAAGA

【表３５－２２５】

配列番号	説明	配列
		CCGACGAGGACATCACCGGCCGGCTGAAGGACCGGGTGCAGCCC GAGATCCTGGAGGCCCTGCTGAAGCACATCTCCTTCGACAAGTTC GTGCAGATCTCCCTGAAGGCCCTGCGGCGGATCGTGCCCCTGATG GAGCAGGGCAAGCGGTACGACGAGGCCTGCGCCGAGATCTACGG CGACCACTACGGCAAGAAGAACACCGAGGAGAAGATCTACCTGC CCCCCATCCCCGCCGACGAGATCCGGAACCCCGTGGTGCTGCGGG CCCTGTCCCAGGCCCGGAAGGTGATCAACGGCGTGGTGCGGCGGT ACGGCTCCCCCGCCCGGATCCACATCGAGACCGCCCGGGAGGTGG GCAAGTCCTTCAAGGACCGGAAGGAGATCGAGAAGCGGCAGGAG GAGAACCGGAAGGACCGGGAGAAGGCCGCCGCCAAGTTCCGGGA GTACTTCCCCAACTTCGTGGGCGAGCCCAAGTCCAAGGACATCCT GAAGCTGCGGCTGTACGAGCAGCAGCACGGCAAGTGCCTGTACTC CGGCAAGGAGATCAACCTGGTGCGGCTGAACGAGAAGGGCTACG TGGAGATCGACCACGCCCTGCCCTTCTCCCGGACCTGGGACGACT CCTTCAACAACAAGGTGCTGGTGCTGGGCTCCGAGAACCAGAACA AGGGCAACCAGACCCCCTACGAGTACTTCAACGGCAAGGACAACT CCCGGGAGTGGCAGGAGTTCAAGGCCCGGGTGGAGACCTCCCGGT TCCCCCGGTCCAAGAAGCAGCGGATCCTGCTGCAGAAGTTCGACG AGGACGGCTTCAAGGAGTGCAACCTGAACGACACCCGGTACGTGA ACCGGTTCCTGTGCCAGTTCGTGGCCGACCACATCCTGCTGACCGG CAAGGGCAAGCGGCGGGTGTTCGCCTCCAACGGCCAGATCACCAA CCTGCTGCGGGGCTTCTGGGGCCTGCGGAAGGTGCGGGCCGAGAA CGACCGGCACCACGCCCTGGACGCCGTGGTGGTGGCCTGCTCCAC CGTGGCCATGCAGCAGAAGATCACCCGGTTCGTGCGGTACAAGGA GATGAACGCCTTCGACGGCAAGACCATCGACAAGGAGACCGGCA AGGTGCTGCACCAGAAGACCCACTTCCCCCAGCCCTGGGAGTTCT TCGCCCAGGAGGTGATGATCCGGGTGTTCGGCAAGCCCGACGGCA AGCCCGAGTTCGAGGAGGCCGACACCCCCGAGAAGCTGCGGACCC TGCTGGCCGAGAAGCTGTCCTCCCGGCCCGAGGCCGTGCACGAGT ACGTGACCCCCCTGTTCGTGTCCCGGGCCCCCAACCGGAAGATGT CCGGCGCCCACAAGGACACCCTGCGGTCCGCCAAGCGGTTCGTGA AGCACAACGAGAAGATCTCCGTGAAGCGGGTGTGGCTGACCGAG ATCAAGCTGGCCGACCTGGAGAACATGGTGAACTACAAGAACGGC CGGGAGATCGAGCTGTACGAGGCCCTGAAGGCCCGGCTGGAGGCC TACGGCGGCAACGCCAAGCAGGCCTTCGACCCCAAGGACAACCCC TTCTACAAGAAG

【表３５－２２６】

配列番号	説明	配列
		GGCGGCCAGCTGGTGAAGGCCGTGCGGGTGGAGAAGACCCAG GAGTCCGGCGTGCTGCTGAACAAGAAGAACGCCTACACCATCG CCGACAACGGCGACATGGTGCGGGTGGACGTGTTCTGCAAGGT GGACAAGAAGGGCAAGAACCAGTACTTCATCGTGCCCATCTAC GCCTGGCAGGTGGCCGAGAACATCCTGCCCGACATCGACTGCA AGGGCTACCGGATCGACGACTCCTACACCTTCTGCTTCTCCCTG CACAAGTACGACCTGATCGCCTTCCAGAAGGACGAGAAGTCCA AGGTGGAGTTCGCCTACTACATCAACTGCGACTCCTCCAACGG CCGGTTCTACCTGGCCTGGCACGACAAGGGCTCCAAGGAGCAG CAGTTCCGGATCTCCACCCAGAACCTGGTGCTGATCCAGAAGT ACCAGGTGAACGAGCTGGGCAAGGAGATCCGGCCCTGCCGGCT GAAGAAGCGGCCCCCCGTGCGGTCCGAGTCCGCCACCCCCGAG TCCGTGTCCGGCTGGCGGCTGTTCAAGAAGATCTCCTAG
190	mRNA Q によってコードされる Nme2Cas9 のオープンリーディングフレーム	atgGACGGCTCCGGCGGCGGCTCCGAGGACAAGCGGCCCGCCGC CACCAAGAAGGCCGGCCAGGCCAAGAAGAAGAAGGGCGGCTC CGGCGGCGGCgccgccttcaagcccaaccccatcaactacatcctgggcctggacatcggcat cgcctccgtgggctgggccatggtggagatcgacgaggaggagaaccccatccggctgatcgacctg ggcgtgcgggtgttcgagcgggccgaggtgcccaagaccggcgactccctggccatggcccggcgg ctggcccggtccgtgcggcggctgacccggcggcgggcccaccggctgctgcgggcccggcggctg ctgaagcgggagggcgtgctgcaggccgccgacttcgacgagaacggcctgatcaagtccctgccca acacccccctggcagctgcgggccgccgccctggaccggaagctgacccccctggagtggtccgccgt gctgctgcacctgatcaagcaccggggctacctgtcccagcggaagaacgagggcgagaccgccgac aaggagctgggcgccctgctgaagggcgtggccaacaacgcccacgccctgcagaccggcgacttcc ggacccccgccgagctggccctgaacaagttcgagaaggagtccggccacatccggaaccagcgggg gcgactactcccacaccttctcccggaaggacctgcaggccgagctgatcctgctgttcgagaagcaga aggagttcggcaacccccacgtgtccggcggcctgaaggagggcatcgagaccctgctgatgaccca gcggcccgccctgtccggcgacgccgtgcagaagatgctgggccactgcaccttcgagcccgccgag cccaaggccgccaagaacacctacaccgccgagcggttcatctggctgaccaagctgaacaacctgcg gatcctggagcagggctccgagcggcccctgaccgacaccgagcgggccaccctgatggacgagcc ctaccggaagtccaagctgacctacgcccaggcccggaagctgctgggcctggaggacaccgccttctt caagggcctgcggtacggcaaggacaacgccgaggcctccaccctgatggagatgaaggcctaccac gccatctcccgggccctggagaaggagggcctgaaggacaagaagtccccctgaacctgtcctccga gctgcaggacgagatcggcaccgccttctccctgttcaagaccgacgaggacatcaccggccggctg

【表３５－２２７】

配列番号	説明	配列
		aaggaccgggtgcagcccgagatcctggaggccctgctgaagcacatctccttcgacaagttcgtgcagat ctccctgaaggccctgcggcggatcgtgcccctgatggagcagggcaagcggtacgacgaggcctgcg ccgagatctacggcgaccactacggcaagaagaacaccgaggagaagatctacctgccccccatccccg ccgacgagatccggaaccccgtggtgctgcgggccctgtcccaggcccggaaggtgatcaacggcgtg gtgcggcggtacggctcccccgcccggatccacatcgagaccgcccgggaggtgggcaagtccttcaag gaccggaaggagatcgagaagcggcaggaggagaaccggaaggaccgggagaaggccgccgccaa gttccgggagtacttccccaacttcgtgggcgagcccaagtccaaggacatcctgaagctgcggctgtacg agcagcagcacggcaagtgcctgtactccggcaaggagatcaacctggtgcggctgaacgagaagggct acgtggagatcgaccacgccctgcccttctcccggacctgggacgactccttcaacaacaaggtgctggtg ctgggctccgagaaccagaacaagggcaaccagacccccctacgagtacttcaacggcaaggacaactcc cgggagtggcaggagttcaaggcccgggtggagacctcccggttcccccggtccaagaagcagcggat cctgctgcagaagttcgacgaggacggcttcaaggagtgcaacctgaacgacacccggtacgtgaaccg gttcctgtgccagttcgtggccgaccacatcctgctgaccggcaagggcaagcggcgggtgttcgcctcca acggccagatcaccaacctgctgcggggcttctggggcctgcggaaggtgcgggccgagaacgaccgg caccacgccctggacgccgtggtggtggcctgctccaccgtggccatgcagcagaagatcacccggttcg tgcggtacaaggagatgaacgccttcgacggcaagaccatcgacaaggagaccggcaaggtgctgcacc agaagacccacttcccccagccctgggagttcttcgcccaggaggtgatgatccgggtgttcggcaagccc gacggcaagcccgagttcgaggaggccgacacccccgagaagctgcggaccctgctggccgagaagct gtcctcccggcccgaggccgtgcacgagtacgtgacccccctgttcgtgtcccgggcccccaaccggaa gatgtccggcgcccacaaggacaccctgcggtccgccaagcggttcgtgaagcacaacgagaagatctc cgtgaagcgggtgtggctgaccgagatcaagctggccgacctggagaacatggtgaactacaagaacgg ccgggagatcgagctgtacgaggccctgaaggcccggctggaggcctacggcggcaacgccaagcag gccttcgaccccaaggacaaccccttctacaagaagggcggccagctggtgaaggccgtgcgggtggag aagacccaggagtccggcgtgctgctgaacaagaagaacgcctacaccatcgccgacaacggcgacatg gtgcgggtggacgtgttctgcaaggtggacaagaagggcaagaaccagtacttcatcgtgcccatctacgc ctggcaggtggccgagaacatcctgcccgacatcgactgcaagggctaccggatcgacgactcctacacc ttctgcttctccctgcacaagtacgacctgatcgccttccagaaggacgagaagtccaaggtggagttcgcc tactacatcaactgcgactcctccaacggccggttctacctggcctggcacgacaagggctccaaggagca gcagttccggatctccacccagaacctggtgctgatccagaagtaccaggtgaacgagctgggcaaggag atccggccctgccggctgaagaagcggcccccccgtgcggtag

【表３５－２２８】

配列番号	説明	配列
191	Nme1Cas9クリバーゼの例示的なアミノ酸配列	MAAFKPNSINYILGLDIGIASVGWAMVEIDEEENPIRLIDLGVRVFER AEVPKTGDSLAMARRLARSVRRLTRRRAHRLLRTRRLLKREGVLQ AANFDENGLIKSLPNTPWQLRAAALDRKLTPLEWSAVLLHLIKHRG YLSQRKNEGETADKELGALLKGVAGNAHALQTGDFRTPAELALNK FEKESGHIRNQRSDYSHTFSRKDLQAELILLFEKQKEFGNPHVSGGL KEGIETLLMTQRPALSGDAVQKMLGHCTFEPAEPKAAKNTYTAERF IWLTKLNNLRILEQGSERPLTDTERATLMDEPYRKSKLTYAQARKL LGLEDTAFFKGLRYGKDNAEASTLMEMKAYHAISRALEKEGLKDK KSPLNLSPELQDEIGTAFSLFKTDEDITGRLKDRIQPEILEALLKHISF DKFVQISLKALRRIVPLMEQGKRYDEACAEIYGDHYGKKNTEEKIY LPPIPADEIRNPVVLRALSQARKVINGVVRRYGSPARIHIETAREVGK SFKDRKEIEKRQEENRKDREKAAAKFREYFPNFVGEPKSKDILKLRL YEQQHGKCLYSGKEINLGRLNEKGYVEIDHALPFSRTWDDSFNNKV LVLGSENQNKGNQTPYEYFNGKDNSREWQEFKARVETSRFPRSKK QRILLQKFDEDGFKERNLNDTRYVNRFLCQFVADRMRLTGKGKKR VFASNGQITNLLRGFWGLRKVRAENDRHHALDAVVVACSTVAMQ QKITRFVRYKEMNAFDGKTIDKETGEVLHQKTHFPQPWEFFAQEV MIRVFGKPDGKPEFEEADTLEKLRTLLAEKLSSRPEAVHEYVTPLFV SRAPNRKMSGQGHMETVKSAKRLDEGVSVLRVPLTQLKLKDLEKM VNREREPKLYEALKARLEAHKDDPAKAFAEPFYKYDKAGNRTQQV KAVRVEQVQKTGVWVRNHNGIADNATMVRVDVFEKGDKYYLVPI YSWQVAKGILPDRAVVQGKDEEDWQLIDDSFNFKFSLHPNDLVEVI TKKARMFGYFASCHRGTGNINIRIHDLDHKIGKNGILEGIGVKTALS FQKYQIDELGKEIRPCRLKKRPPVR

【表３５－２２９】

配列番号	説明	配列
192	Nme1Cas9 クリバーゼをコードする例示的なコード配列	GCTGCTTTTAAGCCTAATTCTATTAATTATATTCTTGGTCTTGAT ATTGGTATTGCTTCTGTTGGTTGGGCTATGGTTGAGATTGATGA GGAGGAGAATCCTATTCGTCTTATTGATCTTGGTGTTCGTGTTTT TGAGCGTGCTGAGGTTCCTAAGACTGGTGATTCTCTTGCTATGG CTCGTCGTCTTGCTCGTTCTGTTCGTCGTCTTACTCGTCGTCGTG CTCATCGTCTTCTTCGTACTCGTCGTCTTCTTAAGCGTGAGGGTG TTCTTCAGGCTGCTAATTTTGATGAGAATGGTCTTATTAAGTCT CTTCCTAATACTCCTTGGCAGCTTCGTGCTGCTGCTCTTGATCGT AAGCTTACTCCTCTTGAGTGGTCTGCTGTTCTTCTTCATCTTATT AAGCATCGTGGTTATCTTTCTCAGCGTAAGAATGAGGGTGAGA CTGCTGATAAGGAGCTTGGTGCTCTTCTTAAGGGTGTTGCTGGT AATGCTCATGCTCTTCAGACTGGTGATTTTCGTACTCCTGCTGA GCTTGCTCTTAATAAGTTTGAGAAGGAGTCTGGTCATATTCGTA ATCAGCGTTCTGATTATTCTCATACTTTTTCTCGTAAGGATCTTC AGGCTGAGCTTATTCTTCTTTTTGAGAAGCAGAAGGAGTTTGGT AATCCTCATGTTTCTGGTGGTCTTAAGGAGGGTATTGAGACTCT TCTTATGACTCAGCGTCCTGCTCTTTCTGGTGATGCTGTTCAGA AGATGCTTGGTCATTGTACTTTTGAGCCTGCTGAGCCTAAGGCT GCTAAGAATACTTATACTGCTGAGCGTTTTATTTGGCTTACTAA GCTTAATAATCTTCGTATTCTTGAGCAGGGTTCTGAGCGTCCTC TTACTGATACTGAGCGTGCTACTCTTATGGATGAGCCTTATCGT AAGTCTAAGCTTACTTATGCTCAGGCTCGTAAGCTTCTTGGTCT TGAGGATACTGCTTTTTTTAAGGGTCTTCGTTATGGTAAGGATA ATGCTGAGGCTTCTACTCTTATGGAGATGAAGGCTTATCATGCT ATTTCTCGTGCTCTTGAGAAGGAGGGTCTTAAGGATAAGAAGT CTCCTCTTAATCTTTCTCCTGAGCTTCAGGATGAGATTGGTACT GCTTTTTCTCTTTTTAAGACTGATGAGGATATTACTGGTCGTCTT AAGGATCGTATTCAGCCTGAGATTCTTGAGGCTCTTCTTAAGCA TATTTCTTTTGATAAGTTTGTTCAGATTTCTCTTAAGGCTCTTCG TCGTATTGTTCCTCTTATGGAGCAGGGTAAGCGTTATGATGAGG CTTGTGCTGAGATTTATGGTGATCATTATGGTAAGAAGAATACT GAGGAGAAGATTTATCTTCCTCCTATTCCTGCTGATGAGATTCG TAATCCTGTTGTTCTTCGTGCTCTTTCTCAGGCTCGTAAGGTT

【表３５－２３０】

配列番号	説明	配列
		ATTAATGGTGTTGTTCGTCGTTATGGTTCTCCTGCTCGTATTCATAT TGAGACTGCTCGTGAGGTTGGTAAGTCTTTTAAGGATCGTAAGGA GATTGAGAAGCGTCAGGAGGAGAATCGTAAGGATCGTGAGAAGG CTGCTGCTAAGTTTCGTGAGTATTTTCCTAATTTTGTTGGTGAGCCT AAGTCTAAGGATATTCTTAAGCTTCGTCTTTATGAGCAGCAGCATG GTAAGTGTCTTTATTCTGGTAAGGAGATTAATCTTGGTCGTCTTAA TGAGAAGGGTTATGTTGAGATTGATCATGCTCTTCCTTTTTCTCGT ACTTGGGATGATTCTTTTAATAATAAGGTTCTTGTTCTTGGTTCTGA GAATCAGAATAAGGGTAATCAGACTCCTTATGAGTATTTTAATGG TAAGGATAATTCTCGTGAGTGGCAGGAGTTTAAGGCTCGTGTTGA GACTTCTCGTTTTCCTCGTTCTAAGAAGCAGCGTATTCTTCTTCAG AAGTTTGATGAGGATGGTTTTAAGGAGCGTAATCTTAATGATACTC GTTATGTTAATCGTTTTCTTTGTCAGTTTGTTGCTGATCGTATGCGT CTTACTGGTAAGGGTAAGAAGCGTGTTTTTGCTTCTAATGGTCAGA TTACTAATCTTCTTCGTGGTTTTTGGGGTCTTCGTAAGGTTCGTGCT GAGAATGATCGTCATCATGCTCTTGATGCTGTTGTTGTTGCTTGTT CTACTGTTGCTATGCAGCAGAAGATTACTCGTTTTGTTCGTTATAA GGAGATGAATGCTTTTGATGGTAAGACTATTGATAAGGAGACTGG TGAGGTTCTTCATCAGAAGACTCATTTTCCTCAGCCTTGGGAGTTT TTTGCTCAGGAGGTTATGATTCGTGTTTTTGGTAAGCCTGATGGTA AGCCTGAGTTTGAGGAGGCTGATACTCTTGAGAAGCTTCGTACTCT TCTTGCTGAGAAGCTTTCTTCTCGTCCTGAGGCTGTTCATGAGTAT GTTACTCCTCTTTTTGTTTCTCGTGCTCCTAATCGTAAGATGTCTGG TCAGGGTCATATGGAGACTGTTAAGTCTGCTAAGCGTCTTGATGA GGGTGTTTCTGTTCTTCGTGTTCCTCTTACTCAGCTTAAGCTTAAGG ATCTTGAGAAGATGGTTAATCGTGAGCGTGAGCCTAAGCTTTATG AGGCTCTTAAGGCTCGTCTTGAGGCTCATAAGGATGATCCTGCTAA GGCTTTTGCTGAGCCTTTTTATAAGTATGATAAGGCTGGTAATCGT ACTCAGCAGGTTAAGGCTGTTCGTGTTGAGCAGGTTCAGAAGACT GGTGTTTGGGTTCGTAATCATAATGGTATTGCTGATAATGCTACTA TGGTTCGTGTTGATGTTTTTGAGAAGGGTGATAAGTATTATCTTGT TCCTATTTATTCTTGGCAGGTTGCTAAGGGTATTCTTCCTGATCGTG CTGTTGTTCAGGGTAAGGATGAGGAGGATTGGCAGCTTATTGATG ATTCTTTTAATTTTAAGTTTTCTC

【表３５－２３１】

配列番号	説明	配列
		TTCATCCTAATGATCTTGTTGAGGTTATTACTAAGAAGGCTCGT ATGTTTGGTTATTTTGCTTCTTGTCATCGTGGTACTGGTAATATT AATATTCGTATTCATGATCTTGATCATAAGATTGGTAAGAATGG TATTCTTGAGGGTATTGGTGTTAAGACTGCTCTTTCTTTTCAGAA GTATCAGATTGATGAGCTTGGTAAGGAGATTCGTCCTTGTCGTC TTAAGAAGCGTCCTCCTGTTCGT
193	Nme1Cas9 クリバーゼをコードする例示的なコード配列	GCCGCCTTCAAGCCCAACTCCATCAACTACATCCTGGGCCTGGA CATCGGCATCGCCTCCGTGGGCTGGGCCATGGTGGAGATCGAC GAGGAGGAGAACCCCATCCGGCTGATCGACCTGGGCGTGCGGG TGTTCGAGCGGGCCGAGGTGCCCAAGACCGGCGACTCCCTGGC CATGGCCCGGCGGCTGGCCCGGTCCGTGCGGCGGCTGACCCGG CGGCGGGCCCACCGGCTGCTGCGGACCCGGCGGCTGCTGAAGC GGGAGGGCGTGCTGCAGGCCGCCAACTTCGACGAGAACGGCCT GATCAAGTCCCTGCCCAACACCCCCTGGCAGCTGCGGGCCGCC GCCCTGGACCGGAAGCTGACCCCCCTGGAGTGGTCCGCCGTGC TGCTGCACCTGATCAAGCACCGGGGCTACCTGTCCCAGCGGAA GAACGAGGGCGAGACCGCCGACAAGGAGCTGGGCGCCCTGCT GAAGGGCGTGGCCGGCAACGCCCACGCCCTGCAGACCGGCGAC TTCCGGACCCCCGCCGAGCTGGCCCTGAACAAGTTCGAGAAGG AGTCCGGCCACATCCGGAACCAGCGGTCCGACTACTCCCACAC CTTCTCCCGGAAGGACCTGCAGGCCGAGCTGATCCTGCTGTTCG AGAAGCAGAAGGAGTTCGGCAACCCCCACGTGTCCGGCGGCCT GAAGGAGGGCATCGAGACCCTGCTGATGACCCAGCGGCCCGCC CTGTCCGGCGACGCCGTGCAGAAGATGCTGGGCCACTGCACCT TCGAGCCCGCCGAGCCCAAGGCCGCCAAGAACACCTACACCGC CGAGCGGTTCATCTGGCTGACCAAGCTGAACAACCTGCGGATC CTGGAGCAGGGCTCCGAGCGGCCCCTGACCGACACCGAGCGGG CCACCCTGATGGACGAGCCCTACCGGAAGTCCAAGCTGACCTA CGCCCAGGCCCGGAAGCTGCTGGGCCTGGAGGACACCGCCTTC TTCAAGGGCCTGCGGTACGGCAAGGACAACGCCGAGGCCTCCA CCCTGATGGAGATGAAGGCCTACCACGCCATCTCCCGGGC

【表３５－２３２】

配列番号	説明	配列
		CCTGGAGAAGGAGGGCCTGAAGGACAAGAAGTCCCCCCTGAACCT GTCCCCCGAGCTGCAGGACGAGATCGGCACCGCCTTCTCCCTGTTC AAGACCGACGAGGACATCACCGGCCGGCTGAAGGACCGGATCCAG CCCGAGATCCTGGAGGCCCTGCTGAAGCACATCTCCTTCGACAAGT TCGTGCAGATCTCCCTGAAGGCCCTGCGGCGGATCGTGCCCCTGAT GGAGCAGGGCAAGCGGTACGACGAGGCCTGCGCCGAGATCTACGG CGACCACTACGGCAAGAAGAACACCGAGGAGAAGATCTACCTGCC CCCCATCCCCGCCGACGAGATCCGGAACCCCGTGGTGCTGCGGGCC CTGTCCCAGGCCCGGAAGGTGATCAACGGCGTGGTGCGGCGGTACG GCTCCCCCGCCCGGATCCACATCGAGACCGCCCGGGAGGTGGGCAA GTCCTTCAAGGACCGGAAGGAGATCGAGAAGCGGCAGGAGGAGAA CCGGAAGGACCGGGAGAAGGCCGCCGCCAAGTTCCGGGAGTACTT CCCCAACTTCGTGGGCGAGCCCAAGTCCAAGGACATCCTGAAGCTG CGGCTGTACGAGCAGCAGCACGGCAAGTGCCTGTACTCCGGCAAGG AGATCAACCTGGGCCGGCTGAACGAGAAGGGCTACGTGGAGATCG ACCACGCCCTGCCCTTCTCCCGGACCTGGGACGACTCCTTCAACAAC AAGGTGCTGGTGCTGGGCTCCGAGAACCAGAACAAGGGCAACCAG ACCCCCTACGAGTACTTCAACGGCAAGGACAACTCCCGGGAGTGGC AGGAGTTCAAGGCCCGGGTGGAGACCTCCCGGTTCCCCCGGTCCAA GAAGCAGCGGATCCTGCTGCAGAAGTTCGACGAGGACGGCTTCAAG GAGCGGAACCTGAACGACACCCGGTACGTGAACCGGTTCCTGTGCC AGTTCGTGGCCGACCGGATGCGGCTGACCGGCAAGGGCAAGAAGC GGGTGTTCGCCTCCAACGGCCAGATCACCAACCTGCTGCGGGGCTT CTGGGGCCTGCGGAAGGTGCGGGCCGAGAACGACCGGCACCACGC CCTGGACGCCGTGGTGGTGGCCTGCTCCACCGTGGCCATGCAGCAG AAGATCACCCGGTTCGTGCGGTACAAGGAGATGAACGCCTTCGACG GCAAGACCATCGACAAGGAGACCGGCGAGGTGCTGCACCAGAAGA CCCACTTCCCCCAGCCCTGGGAGTTCTTCGCCCAGGAGGTGATGATC CGGGTGTTCGGCAAGCCCGACGGCAAGCCCGAGTTCGAGGAGGCC GACACCCTGGAGAAGCTGCGGACCCTGCTGGCCGAGAAGCTGTCCT CCCGGCCCGAGGCCGTGCACGAGTACGTGACCCCCCTGTTCGTGTC CCGGGCCCCCAACCGGAAGATGTCCGGCCAGGGCCACATGGAGAC CGTGAAGTCCGCCAAGCGGCTGGACGAGGGCGTGTCCGTGCTGCGG GTGCCCCTGACCCAGCTGAAGCTGAAGGACCTGGAGAAGATGGTGA ACCGGGAGCGGGAGCCCAAGCTGTACGAG

【表３５－２３３】

配列番号	説明	配列
		GCCCTGAAGGCCCGGCTGGAGGCCCACAAGGACGACCCCGCCAA GGCCTTCGCCGAGCCCTTCTACAAGTACGACAAGGCCGGCAACC GGACCCAGCAGGTGAAGGCCGTGCGGGTGGAGCAGGTGCAGAA GACCGGCGTGTGGGTGCGGAACCACAACGGCATCGCCGACAACG CCACCATGGTGCGGGTGGACGTGTTCGAGAAGGGCGACAAGTAC TACCTGGTGCCCATCTACTCCTGGCAGGTGGCCAAGGGCATCCTG CCCGACCGGGCCGTGGTGCAGGGCAAGGACGAGGAGGACTGGC AGCTGATCGACGACTCCTTCAACTTCAAGTTCTCCCTGCACCCCA ACGACCTGGTGGAGGTGATCACCAAGAAGGCCCGGATGTTCGGC TACTTCGCCTCCTGCCACCGGGGCACCGGCAACATCAACATCCG GATCCACGACCTGGACCACAAGATCGGCAAGAACGGCATCCTGG AGGGCATCGGCGTGAAGACCGCCCTGTCCTTCCAGAAGTACCAG ATCGACGAGCTGGGCAAGGAGATCCGGCCCTGCCGGCTGAAGAA GCGGCCCCCCGTGCGG
194	Nme1Cas9クリバーゼをコードする例示的なコード配列	GCAGCATTCAAACCAAACTCAATCAACTACATCCTAGGACTAGA CATCGGAATCGCATCAGTAGGATGAGCAATGGTAGAAATCGACG AAGAAGAAAACCCAATCCGACTAATCGACCTAGGAGTACGAGTA TTCGAACGAGCAGAAGTACCAAAAACAGGAGACTCACTAGCAAT GGCACGACGACTAGCACGATCAGTACGACGACTAACACGACGAC GAGCACACCGACTACTACGAACACGACGACTACTAAAACGAGA AGGAGTACTACAAGCAGCAAACTTCGACGAAAACGGACTAATCA AATCACTACCAAACACACCATGACAACTACGAGCAGCAGCACTA GACCGAAAACTAACACCACTAGAATGATCAGCAGTACTACTACA CCTAATCAAACACCGAGGATACCTATCACAACGAAAAAACGAAG GAGAAACAGCAGACAAAGAACTAGGAGCACTACTAAAAGGAGT AGCAGGAAACGCACACGCACTACAAACAGGAGACTTCCGAACA CCAGCAGAACTAGCACTAAACAAATTCGAAAAAGAATCAGGAC ACATCCGAAACCAACGATCAGACTACTCACACACATTCTCACGA AAAGACCTACAAGCAGAACTAATCCTACTATTCGAAAAACAAAA AGAATTCGGAAACCCACACGTATCAGGAGGACTAAAAGAAGGA ATCGAAACACTACTAATGACACA

【表３５－２３４】

配列番号	説明	配列
		ACGACCAGCACTATCAGGAGACGCAGTACAAAAAATGCTAGGA CACTGCACATTCGAACCAGCAGAACCAAAAGCAGCAAAAAACA CATACACAGCAGAACGATTCATCTGACTAACAAAACTAAACAAC CTACGAATCCTAGAACAAGGATCAGAACGACCACTAACAGACAC AGAACGAGCAACACTAATGGACGAACCATACCGAAAATCAAAA CTAACATACGCACAAGCACGAAAACTACTAGGACTAGAAGACAC AGCATTCTTCAAAGGACTACGATACGGAAAAGACAACGCAGAA GCATCAACACTAATGGAAATGAAAGCATACCACGCAATCTCACG AGCACTAGAAAAAGAAGGACTAAAAGACAAAAAATCACCACTA AACCTATCACCAGAACTACAAGACGAAATCGGAACAGCATTCTC ACTATTCAAAACAGACGAAGACATCACAGGACGACTAAAAGAC CGAATCCAACCAGAAATCCTAGAAGCACTACTAAAACACATCTC ATTCGACAAATTCGTACAAATCTCACTAAAAGCACTACGACGAA TCGTACCACTAATGGAACAAGGAAAACGATACGACGAAGCATGC GCAGAAATCTACGGAGACCACTACGGAAAAAAAAACACAGAAG AAAAAATCTACCTACCACCAATCCCAGCAGACGAAATCCGAAAC CCAGTAGTACTACGAGCACTATCACAAGCACGAAAAGTAATCAA CGGAGTAGTACGACGATACGGATCACCAGCACGAATCCACATCG AAACAGCACGAGAAGTAGGAAAATCATTCAAAGACCGAAAAGA AATCGAAAAACGACAAGAAGAAAACCGAAAAGACCGAGAAAAA GCAGCAGCAAAATTCCGAGAATACTTCCCAAACTTCGTAGGAGA ACCAAAATCAAAAGACATCCTAAAACTACGACTATACGAACAAC AACACGGAAAATGCCTATACTCAGGAAAAGAAATCAACCTAGG ACGACTAAACGAAAAAGGATACGTAGAAATCGACCACGCACTA CCATTCTCACGAACATGAGACGACTCATTCAACAACAAAGTACT AGTACTAGGATCAGAAAACCAAAACAAAGGAAACCAAACACCA TACGAATACTTCAACGGAAAAGACAACTCACGAGAATGACAAG AATTCAAAGCACGAGTAGAAACATCACGATTCCCACGATCAAAA AAACAACGAATCCTACTACAAAAATTCGACGAAGACGGATTCAA AGAACGAAACCTAAACGACACACGATACGTAAACCGATTCCTAT GCCAATTCGTAGCAGACCGAATGCGACTAACAGGAAAAGGAAA AAAACGAGTATTCGCATCAAACGGACAAATCACAAACCTACTAC GAGGATTCTGAGGACTACGAAAAGTACGAGCAGAAAACGACCG ACACCACGCACTAGACGCAGTAGTAGTAGCATGCTCAACAGTAG CAATGCAACAAAAAATCACACGATTCGTACGATACAAAGAAATG AACGCATTCGACGGAAAAACAATCGACAAAGAAACAGGAGAAG T

【表３５－２３５】

配列番号	説明	配列
		ACTACACCAAAAAACACACTTCCCACAACCATGAGAATTCTTCGC ACAAGAAGTAATGATCCGAGTATTCGGAAAACCAGACGGAAAAC CAGAATTCGAAGAAGCAGACACACTAGAAAAACTACGAACACTA CTAGCAGAAAAACTATCATCACGACCAGAAGCAGTACACGAATAC GTAACACCACTATTCGTATCACGAGCACCAAACCGAAAAATGTCA GGACAAGGACACATGGAAACAGTAAAATCAGCAAAACGACTAGA CGAAGGAGTATCAGTACTACGAGTACCACTAACACAACTAAAACT AAAAGACCTAGAAAAAATGGTAAACCGAGAACGAGAACCAAAAC TATACGAAGCACTAAAAGCACGACTAGAAGCACACAAAGACGAC CCAGCAAAAGCATTCGCAGAACCATTCTACAAATACGACAAAGCA GGAAACCGAACACAACAAGTAAAAGCAGTACGAGTAGAACAAGT ACAAAAAACAGGAGTATGAGTACGAAACCACAACGGAATCGCAG ACAACGCAACAATGGTACGAGTAGACGTATTCGAAAAAGGAGAC AAATACTACCTAGTACCAATCTACTCATGACAAGTAGCAAAAGGA ATCCTACCAGACCGAGCAGTAGTACAAGGAAAAGACGAAGAAGA CTGACAACTAATCGACGACTCATTCAACTTCAAATTCTCACTACAC CCAAACGACCTAGTAGAAGTAATCACAAAAAAAGCACGAATGTTC GGATACTTCGCATCATGCCACCGAGGAACAGGAAACATCAACATC CGAATCCACGACCTAGACCACAAAATCGGAAAAAACGGAATCCTA GAAGGAATCGGAGTAAAAACAGCACTATCATTCCAAAAATACCAA ATCGACGAACTAGGAAAAGAAATCCGACCATGCCGACTAAAAAA ACGACCACCAGTACGA

【表３５－２３６】

配列番号	説明	配列
195	Nme1Cas9 クリバーゼの例示的なオープンリーディングフレーム	ATGGCTGCTTTTAAGCCTAATTCTATTAATTATATTCTTGGTCTT GATATTGGTATTGCTTCTGTTGGTTGGGCTATGGTTGAGATTGA TGAGGAGGAGAATCCTATTCGTCTTATTGATCTTGGTGTTCGTG TTTTTGAGCGTGCTGAGGTTCCTAAGACTGGTGATTCTCTTGCT ATGGCTCGTCGTCTTGCTCGTTCTGTTCGTCGTCTTACTCGTCGT CGTGCTCATCGTCTTCTTCGTACTCGTCGTCTTCTTAAGCGTGAG GGTGTTCTTCAGGCTGCTAATTTTGATGAGAATGGTCTTATTAA GTCTCTTCCTAATACTCCTTGGCAGCTTCGTGCTGCTGCTCTTGA TCGTAAGCTTACTCCTCTTGAGTGGTCTGCTGTTCTTCTTCATCT TATTAAGCATCGTGGTTATCTTTCTCAGCGTAAGAATGAGGGTG AGACTGCTGATAAGGAGCTTGGTGCTCTTCTTAAGGGTGTTGCT GGTAATGCTCATGCTCTTCAGACTGGTGATTTTCGTACTCCTGC TGAGCTTGCTCTTAATAAGTTTGAGAAGGAGTCTGGTCATATTC GTAATCAGCGTTCTGATTATTCTCATACTTTTTCTCGTAAGGATC TTCAGGCTGAGCTTATTCTTCTTTTTGAGAAGCAGAAGGAGTTT GGTAATCCTCATGTTTCTGGTGGTCTTAAGGAGGGTATTGAGAC TCTTCTTATGACTCAGCGTCCTGCTCTTTCTGGTGATGCTGTTCA GAAGATGCTTGGTCATTGTACTTTTGAGCCTGCTGAGCCTAAGG CTGCTAAGAATACTTATACTGCTGAGCGTTTTATTTGGCTTACT AAGCTTAATAATCTTCGTATTCTTGAGCAGGGTTCTGAGCGTCC TCTTACTGATACTGAGCGTGCTACTCTTATGGATGAGCCTTATC GTAAGTCTAAGCTTACTTATGCTCAGGCTCGTAAGCTTCTTGGT CTTGAGGATACTGCTTTTTTTAAGGGTCTTCGTTATGGTAAGGA TAATGCTGAGGCTTCTACTCTTATGGAGATGAAGGCTTATCATG CTATTTCTCGTGCTCTTGAGAAGGAGGGTCTTAAGGATAAGAA GTCTCCTCTTAATCTTTCTCCTGAGCTTCAGGATGAGATTGGTA CTGCTTTTTCTCTTTTTAAGACTGATGAGGATATTACTGGTCGTC TTAAGGATCGTATTCAGCCTGAGATTCTTGAGGCTCTTCTTAAG CATATTTCTTTTGATAAGTTTGTTCAGATTTCTCTTAAGGCTCTT CGTCGTATTGTTCCTCTTATGGAGCAGGGTAAGCGTTATGATGA GGCTTGTGCTGAGATTTATGGTGATCATTATGGTAAGAA

【表３５－２３７】

配列番号	説明	配列
		GAATACTGAGGAGAAGATTTATCTTCCTCCTATTCCTGCTGATG AGATTCGTAATCCTGTTGTTCTTCGTGCTCTTTCTCAGGCTCGTA AGGTTATTAATGGTGTTGTTCGTCGTTATGGTTCTCCTGCTCGTA TTCATATTGAGACTGCTCGTGAGGTTGGTAAGTCTTTTAAGGAT CGTAAGGAGATTGAGAAGCGTCAGGAGGAGAATCGTAAGGAT CGTGAGAAGGCTGCTGCTAAGTTTCGTGAGTATTTTCCTAATTT TGTTGGTGAGCCTAAGTCTAAGGATATTCTTAAGCTTCGTCTTT ATGAGCAGCAGCATGGTAAGTGTCTTTATTCTGGTAAGGAGATT AATCTTGGTCGTCTTAATGAGAAGGGTTATGTTGAGATTGATCA TGCTCTTCCTTTTTCTCGTACTTGGGATGATTCTTTTAATAATAA GGTTCTTGTTCTTGGTTCTGAGAATCAGAATAAGGGTAATCAGA CTCCTTATGAGTATTTTAATGGTAAGGATAATTCTCGTGAGTGG CAGGAGTTTAAGGCTCGTGTTGAGACTTCTCGTTTTCCTCGTTCT AAGAAGCAGCGTATTCTTCTTCAGAAGTTTGATGAGGATGGTTT TAAGGAGCGTAATCTTAATGATACTCGTTATGTTAATCGTTTTC TTTGTCAGTTTGTTGCTGATCGTATGCGTCTTACTGGTAAGGGT AAGAAGCGTGTTTTTGCTTCTAATGGTCAGATTACTAATCTTCT TCGTGGTTTTTGGGGTCTTCGTAAGGTTCGTGCTGAGAATGATC GTCATCATGCTCTTGATGCTGTTGTTGTTGCTTGTTCTACTGTTG CTATGCAGCAGAAGATTACTCGTTTTGTTCGTTATAAGGAGATG AATGCTTTTGATGGTAAGACTATTGATAAGGAGACTGGTGAGG TTCTTCATCAGAAGACTCATTTTCCTCAGCCTTGGGAGTTTTTTG CTCAGGAGGTTATGATTCGTGTTTTTGGTAAGCCTGATGGTAAG CCTGAGTTTGAGGAGGCTGATACTCTTGAGAAGCTTCGTACTCT TCTTGCTGAGAAGCTTTCTTCTCGTCCTGAGGCTGTTCATGAGT ATGTTACTCCTCTTTTTGTTTCTCGTGCTCCTAATCGTAAGATGT CTGGTCAGGGTCATATGGAGACTGTTAAGTCTGCTAAGCGTCTT GATGAGGGTGTTTCTGTTCTTCGTGTTCCTCTTACTCAGCTTAAG CTTAAGGATCTTGAGAAGATGGTTAATCGTGAGCGTGAGCCTA AGCTTTATGAGGCTCTTAAGGCTCGTCTTGAGGCTCATAAGGAT GATCCTGCTAAGGCTTTTGCTGAGCCTTTTTATAAGTATGATAA GGCTGGTAATCGTACTCAGCAGGTTAAGGCTGTTCGTGTTGAGC AGGTTCAGAAGACTGGTGTTTGGGTTCGTAATCATAATGGTATT GCTGATAATGCTACTATGGTTCGTGTTGATGTTTTTGAGAAGGG TGATAAGTATTATCTTGTTCCTATTTATTCTTGGCAGG

【表３５－２３８】

配列番号	説明	配列
		TTGCTAAGGGTATTCTTCCTGATCGTGCTGTTGTTCAGGGTAAGG ATGAGGAGGATTGGCAGCTTATTGATGATTCTTTTAATTTTAAGT TTTCTCTTCATCCTAATGATCTTGTTGAGGTTATTACTAAGAAGG CTCGTATGTTTGGTTATTTTGCTTCTTGTCATCGTGGTACTGGTAA TATTAATATTCGTATTCATGATCTTGATCATAAGATTGGTAAGAA TGGTATTCTTGAGGGTATTGGTGTTAAGACTGCTCTTTCTTTTCAG AAGTATCAGATTGATGAGCTTGGTAAGGAGATTCGTCCTTGTCGT CTTAAGAAGCGTCCTCCTGTTCGTUGA
196	Nme1Cas9クリバーゼの例示的なオープンリーディングフレーム	ATGGCCGCCTTCAAGCCCAACTCCATCAACTACATCCTGGGCCTG GACATCGGCATCGCCTCCGTGGGCTGGGCCATGGTGGAGATCGA CGAGGAGGAGAACCCCATCCGGCTGATCGACCTGGGCGTGCGGG TGTTCGAGCGGGCCGAGGTGCCCAAGACCGGCGACTCCCTGGCC ATGGCCCGGCGGCTGGCCCGGTCCGTGCGGCGGCTGACCCGGCG GCGGGCCCACCGGCTGCTGCGGACCCGGCGGCTGCTGAAGCGGG AGGGCGTGCTGCAGGCCGCCAACTTCGACGAGAACGGCCTGATC AAGTCCCTGCCCAACACCCCCTGGCAGCTGCGGGCCGCCGCCCT GGACCGGAAGCTGACCCCCCTGGAGTGGTCCGCCGTGCTGCTGC ACCTGATCAAGCACCGGGGCTACCTGTCCCAGCGGAAGAACGAG GGCGAGACCGCCGACAAGGAGCTGGGCGCCCTGCTGAAGGGCG TGGCCGGCAACGCCCACGCCCTGCAGACCGGCGACTTCCGGACC CCCGCCGAGCTGGCCCTGAACAAGTTCGAGAAGGAGTCCGGCCA CATCCGGAACCAGCGGTCCGACTACTCCCACACCTTCTCCCGGA AGGACCTGCAGGCCGAGCTGATCCTGCTGTTCGAGAAGCAGAAG GAGTTCGGCAACCCCCACGTGTCCGGCGGCCTGAAGGAGGGCAT CGAGACCCTGCTGATGACCCAGCGGCCCGCCCTGTCCGGCGACG CCGTGCAGAAGATGCTGGGCCACTGCACCTTCGAGCCCGCCGAG CCCAAGGCCGCCAAGAACACCTACACCGCCGAGCGGTTCATCTG GCTGACCAAGCTGAACAACCTGCGGATCCTGGAGCAGGGCTCCG AGCGGCCCCTGACCGACACCGAGCGGGCCACCCTGATGGACGAG CCCTACCGGAAGTCCAAGCTGACCTACGCCCAGGCCCGGAAGCT GCTGGGCCTGGAGGACACCG

【表３５－２３９】

配列番号	説明	配列
		CCTTCTTCAAGGGCCTGCGGTACGGCAAGGACAACGCCGAGGCC TCCACCCTGATGGAGATGAAGGCCTACCACGCCATCTCCCGGGC CCTGGAGAAGGAGGGCCTGAAGGACAAGAAGTCCCCCCTGAAC CTGTCCCCCGAGCTGCAGGACGAGATCGGCACCGCCTTCTCCCTG TTCAAGACCGACGAGGACATCACCGGCCGGCTGAAGGACCGGAT CCAGCCCGAGATCCTGGAGGCCCTGCTGAAGCACATCTCCTTCG ACAAGTTCGTGCAGATCTCCCTGAAGGCCCTGCGGCGGATCGTG CCCCTGATGGAGCAGGGCAAGCGGTACGACGAGGCCTGCGCCGA GATCTACGGCGACCACTACGGCAAGAAGAACACCGAGGAGAAG ATCTACCTGCCCCCCATCCCCGCCGACGAGATCCGGAACCCCGT GGTGCTGCGGGCCCTGTCCCAGGCCCGGAAGGTGATCAACGGCG TGGTGCGGCGGTACGGCTCCCCCGCCCGGATCCACATCGAGACC GCCCGGGAGGTGGGCAAGTCCTTCAAGGACCGGAAGGAGATCG AGAAGCGGCAGGAGGAGAACCGGAAGGACCGGGAGAAGGCCGC CGCCAAGTTCCGGGAGTACTTCCCCAACTTCGTGGGCGAGCCCA AGTCCAAGGACATCCTGAAGCTGCGGCTGTACGAGCAGCAGCAC GGCAAGTGCCTGTACTCCGGCAAGGAGATCAACCTGGGCCGGCT GAACGAGAAGGGCTACGTGGAGATCGACCACGCCCTGCCCTTCT CCCGGACCTGGGACGACTCCTTCAACAACAAGGTGCTGGTGCTG GGCTCCGAGAACCAGAACAAGGGCAACCAGACCCCCTACGAGT ACTTCAACGGCAAGGACAACTCCCGGGAGTGGCAGGAGTTCAAG GCCCGGGTGGAGACCTCCCGGTTCCCCCGGTCCAAGAAGCAGCG GATCCTGCTGCAGAAGTTCGACGAGGACGGCTTCAAGGAGCGGA ACCTGAACGACACCCGGTACGTGAACCGGTTCCTGTGCCAGTTC GTGGCCGACCGGATGCGGCTGACCGGCAAGGGCAAGAAGCGGG TGTTCGCCTCCAACGGCCAGATCACCAACCTGCTGCGGGGCTTCT GGGGCCTGCGGAAGGTGCGGGCCGAGAACGACCGGCACCACGC CCTGGACGCCGTGGTGGTGGCCTGCTCCACCGTGGCCATGCAGC AGAAGATCACCCGGTTCGTGCGGTACAAGGAGATGAACGCCTTC GACGGCAAGACCATCGACAAGGAGACCGGCGAGGTGCTGCACC AGAAGACCCACTTCCCCCAGCCCTGGGAGTTCTTCGCCCAGGAG GTGATGATCCGGGTGTTCGGCAAGCCCGACGGCAAGCCCGAGTT CGAGGAGGCCGACACCCTGGAGAAGCTGCGGACCCTGCTGGCCG AGAAGCTGTCCTCCCGGCCCGAGGCCGTGCACGAGTACGTGACC CCCCT

【表３５－２４０】

配列番号	説明	配列
		GTTCGTGTCCCGGGCCCCCAACCGGAAGATGTCCGGCCAGGGCCA CATGGAGACCGTGAAGTCCGCCAAGCGGCTGGACGAGGGCGTGTC CGTGCTGCGGGTGCCCCTGACCCAGCTGAAGCTGAAGGACCTGGA GAAGATGGTGAACCGGGAGCGGGAGCCCAAGCTGTACGAGGCCC TGAAGGCCCGGCTGGAGGCCCACAAGGACGACCCCGCCAAGGCCT TCGCCGAGCCCTTCTACAAGTACGACAAGGCCGGCAACCGGACCC AGCAGGTGAAGGCCGTGCGGGTGGAGCAGGTGCAGAAGACCGGC GTGTGGGTGCGGAACCACAACGGCATCGCCGACAACGCCACCATG GTGCGGGTGGACGTGTTCGAGAAGGGCGACAAGTACTACCTGGTG CCCATCTACTCCTGGCAGGTGGCCAAGGGCATCCTGCCCGACCGG GCCGTGGTGCAGGGCAAGGACGAGGAGGACTGGCAGCTGATCGA CGACTCCTTCAACTTCAAGTTCTCCCTGCACCCCAACGACCTGGTG GAGGTGATCACCAAGAAGGCCCGGATGTTCGGCTACTTCGCCTCC TGCCACCGGGGCACCGGCAACATCAACATCCGGATCCACGACCTG GACCACAAGATCGGCAAGAACGGCATCCTGGAGGGCATCGGCGT GAAGACCGCCCTGTCCTTCCAGAAGTACCAGATCGACGAGCTGGG CAAGGAGATCCGGCCCTGCCGGCTGAAGAAGCGGCCCCCCGTGCG GUGA

【表３５－２４１】

配列番号	説明	配列
197	Nme1Cas9クリバーゼの例示的なオープンリーディングフレーム	ATGGCAGCATTCAAACCAAACTCAATCAACTACATCCTAGGACT AGACATCGGAATCGCATCAGTAGGATGAGCAATGGTAGAAATCG ACGAAGAAGAAAACCCAATCCGACTAATCGACCTAGGAGTACG AGTATTCGAACGAGCAGAAGTACCAAAAACAGGAGACTCACTA GCAATGGCACGACGACTAGCACGATCAGTACGACGACTAACACG ACGACGAGCACACCGACTACTACGAACACGACGACTACTAAAAC GAGAAGGAGTACTACAAGCAGCAAACTTCGACGAAAACGGACT AATCAAATCACTACCAAACACACCATGACAACTACGAGCAGCAG CACTAGACCGAAAACTAACACCACTAGAATGATCAGCAGTACTA CTACACCTAATCAAACACCGAGGATACCTATCACAACGAAAAAA CGAAGGAGAAACAGCAGACAAAGAACTAGGAGCACTACTAAAA GGAGTAGCAGGAAACGCACACGCACTACAAACAGGAGACTTCC GAACACCAGCAGAACTAGCACTAAACAAATTCGAAAAAGAATC AGGACACATCCGAAACCAACGATCAGACTACTCACACACATTCT CACGAAAAGACCTACAAGCAGAACTAATCCTACTATTCGAAAAA CAAAAAGAATTCGGAAACCCACACGTATCAGGAGGACTAAAAG AAGGAATCGAAACACTACTAATGACACAACGACCAGCACTATCA GGAGACGCAGTACAAAAAATGCTAGGACACTGCACATTCGAACC AGCAGAACCAAAAGCAGCAAAAAACACATACACAGCAGAACGA TTCATCTGACTAACAAAACTAAACAACCTACGAATCCTAGAACA AGGATCAGAACGACCACTAACAGACACAGAACGAGCAACACTA ATGGACGAACCATACCGAAAATCAAAACTAACATACGCACAAGC ACGAAAACTACTAGGACTAGAAGACACAGCATTCTTCAAAGGAC TACGATACGGAAAAGACAACGCAGAAGCATCAACACTAATGGA AATGAAAGCATACCACGCAATCTCACGAGCACTAGAAAAAGAA GGACTAAAAGACAAAAAATCACCACTAAACCTATCACCAGAACT ACAAGACGAAATCGGAACAGCATTCTCACTATTCAAAACAGACG AAGACATCACAGGACGACTAAAAGACCGAATCCAACCAGAAAT CCTAGAAGCACTACTAAAACACATCTCATTCGACAAATTCGTAC AAATCTCACTAAAAGCACTACGACGAATCGTACCACTAATGGAA CAAGG

【表３５－２４２】

配列番号	説明	配列
		AAAACGATACGACGAAGCATGCGCAGAAATCTACGGAGACCACT ACGGAAAAAAAAACACAGAAGAAAAAATCTACCTACCACCAATC CCAGCAGACGAAATCCGAAACCCAGTAGTACTACGAGCACTATCA CAAGCACGAAAAGTAATCAACGGAGTAGTACGACGATACGGATC ACCAGCACGAATCCACATCGAAACAGCACGAGAAGTAGGAAAAT CATTCAAAGACCGAAAAGAAATCGAAAAACGACAAGAAGAAAAC CGAAAAGACCGAGAAAAAGCAGCAGCAAAATTCCGAGAATACTT CCCAAACTTCGTAGGAGAACCAAAATCAAAAGACATCCTAAAACT ACGACTATACGAACAACAACACGGAAAATGCCTATACTCAGGAAA AGAAATCAACCTAGGACGACTAAACGAAAAAGGATACGTAGAAA TCGACCACGCACTACCATTCTCACGAACATGAGACGACTCATTCA ACAACAAAGTACTAGTACTAGGATCAGAAAACCAAAACAAAGGA AACCAAACACCATACGAATACTTCAACGGAAAAGACAACTCACGA GAATGACAAGAATTCAAAGCACGAGTAGAAACATCACGATTCCCA CGATCAAAAAAACAACGAATCCTACTACAAAAATTCGACGAAGAC GGATTCAAAGAACGAAACCTAAACGACACACGATACGTAAACCG ATTCCTATGCCAATTCGTAGCAGACCGAATGCGACTAACAGGAAA AGGAAAAAAACGAGTATTCGCATCAAACGGACAAATCACAAACC TACTACGAGGATTCTGAGGACTACGAAAAGTACGAGCAGAAAAC GACCGACACCACGCACTAGACGCAGTAGTAGTAGCATGCTCAACA GTAGCAATGCAACAAAAAATCACACGATTCGTACGATACAAAGAA ATGAACGCATTCGACGGAAAAACAATCGACAAAGAAACAGGAGA AGTACTACACCAAAAAACACACTTCCCACAACCATGAGAATTCTT CGCACAAGAAGTAATGATCCGAGTATTCGGAAAACCAGACGGAA AACCAGAATTCGAAGAAGCAGACACACTAGAAAAACTACGAACA CTACTAGCAGAAAAACTATCATCACGACCAGAAGCAGTACACGAA TACGTAACACCACTATTCGTATCACGAGCACCAAACCGAAAAATG TCAGGACAAGGACACATGGAAACAGTAAAATCAGCAAAACGACT AGACGAAGGAGTATCAGTACTACGAGTACCACTAACACAACTAAA ACTAAAAGACCTAGAAAAAATGGTAAACCGAGAACGAGAACCAA AACTATACGAAGCACTAAAAGCACGACTAGAAGCACACAAAGAC GACCCAGCAAAAGCATTCGCAGAACCATTCTACAAATACGACAAA GCAGGAAACCGAACACAACAAGTAAAAGCAGTACGAGTAGAACA AGTACAAAAAACAGGAGTATGAGTACGAAACCACAACGGAATCG CAGACAACGCAACAATGGTACGAGTAGACGTATTCGAAAAAGGA GACAAATACTACCT

【表３５－２４３】

配列番号	説明	配列
		AGTACCAATCTACTCATGACAAGTAGCAAAAGGAATCCTACCAG ACCGAGCAGTAGTACAAGGAAAAGACGAAGAAGACTGACAACT AATCGACGACTCATTCAACTTCAAATTCTCACTACACCCAAACGA CCTAGTAGAAGTAATCACAAAAAAAGCACGAATGTTCGGATACT TCGCATCATGCCACCGAGGAACAGGAAACATCAACATCCGAATC CACGACCTAGACCACAAAATCGGAAAAAACGGAATCCTAGAAG GAATCGGAGTAAAAACAGCACTATCATTCCAAAAATACCAAATC GACGAACTAGGAAAAGAAATCCGACCATGCCGACTAAAAAAAC GACCACCAGTACGAUAA
198	Nme1Cas9 HNH ニッカーゼの例示的なアミノ酸配列	MAAFKPNSINYILGLDIGIASVGWAMVEIDEEENPIRLIDLGVRVFER AEVPKTGDSLAMARRLARSVRRLTRRRAHRLLRTRRLLKREGVLQ AANFDENGLIKSLPNTPWQLRAAALDRKLTPLEWSAVLLHLIKHRG YLSQRKNEGETADKELGALLKGVAGNAHALQTGDFRTPAELALNK FEKESGHIRNQRSDYSHTFSRKDLQAELILLFEKQKEFGNPHVSGGL KEGIETLLMTQRPALSGDAVQKMLGHCTFEPAEPKAAKNTYTAERF IWLTKLNNLRILEQGSERPLTDTERATLMDEPYRKSKLTYAQARKL LGLEDTAFFKGLRYGKDNAEASTLMEMKAYHAISRALEKEGLKDK KSPLNLSPELQDEIGTAFSLFKTDEDITGRLKDRIQPEILEALLKHISF DKFVQISLKALRRIVPLMEQGKRYDEACAEIYGDHYGKKNTEEKIY LPPIPADEIRNPVVLRALSQARKVINGVVRRYGSPARIHIETAREVGK SFKDRKEIEKRQEENRKDREKAAAKFREYFPNFVGEPKSKDILKLRL YEQQHGKCLYSGKEINLGRLNEKGYVEIDAALPFSRTWDDSFNNKV LVLGSENQNKGNQTPYEYFNGKDNSREWQEFKARVETSRFPRSKK QRILLQKFDEDGFKERNLNDTRYVNRFLCQFVADRMRLTGKGKKR VFASNGQITNLLRGFWGLRKVRAENDRHHALDAVVVACSTVAMQ QKITRFVRYKEMNAFDGKTIDKETGEVLHQKTHFPQPWEFFAQEV MIRVFGKPDGKPEFEEADTLEKLRTLLAEKLSSRPEAVHEYVTPLFV SRAPNRKMSGQGHMETVKSAKRLDEGVSVLRVPLTQLKLKDLEKM VNREREPKLYEALKARLEAHKDDPAKAFAEPFYKYDKAGNRTQQV KAVRVEQVQKTGVWVRNHNGIADNATMVRVDVFEKGDKYYLVPI YSWQVAKGILPDRAVVQGKDEEDWQLIDDSFNFKFSLHPNDLVEVI TKKARMFGYFASCHRGTGNINIRIHDLDHKIGKNGILEGIGVKTALS FQKYQIDELGKEIRPCRLKKRPPVR

【表３５－２４４】

配列番号	説明	配列
199	Nme1Cas9 HNH ニッカーゼをコードする例示的なコード配列	GCTGCTTTTAAGCCTAATTCTATTAATTATATTCTTGGTCTTGAT ATTGGTATTGCTTCTGTTGGTTGGGCTATGGTTGAGATTGATGA GGAGGAGAATCCTATTCGTCTTATTGATCTTGGTGTTCGTGTTTT TGAGCGTGCTGAGGTTCCTAAGACTGGTGATTCTCTTGCTATGG CTCGTCGTCTTGCTCGTTCTGTTCGTCGTCTTACTCGTCGTCGTG CTCATCGTCTTCTTCGTACTCGTCGTCTTCTTAAGCGTGAGGGTG TTCTTCAGGCTGCTAATTTTGATGAGAATGGTCTTATTAAGTCT CTTCCTAATACTCCTTGGCAGCTTCGTGCTGCTGCTCTTGATCGT AAGCTTACTCCTCTTGAGTGGTCTGCTGTTCTTCTTCATCTTATT AAGCATCGTGGTTATCTTTCTCAGCGTAAGAATGAGGGTGAGA CTGCTGATAAGGAGCTTGGTGCTCTTCTTAAGGGTGTTGCTGGT AATGCTCATGCTCTTCAGACTGGTGATTTTCGTACTCCTGCTGA GCTTGCTCTTAATAAGTTTGAGAAGGAGTCTGGTCATATTCGTA ATCAGCGTTCTGATTATTCTCATACTTTTTCTCGTAAGGATCTTC AGGCTGAGCTTATTCTTCTTTTTGAGAAGCAGAAGGAGTTTGGT AATCCTCATGTTTCTGGTGGTCTTAAGGAGGGTATTGAGACTCT TCTTATGACTCAGCGTCCTGCTCTTTCTGGTGATGCTGTTCAGA AGATGCTTGGTCATTGTACTTTTGAGCCTGCTGAGCCTAAGGCT GCTAAGAATACTTATACTGCTGAGCGTTTTATTTGGCTTACTAA GCTTAATAATCTTCGTATTCTTGAGCAGGGTTCTGAGCGTCCTC TTACTGATACTGAGCGTGCTACTCTTATGGATGAGCCTTATCGT AAGTCTAAGCTTACTTATGCTCAGGCTCGTAAGCTTCTTGGTCT TGAGGATACTGCTTTTTTTAAGGGTCTTCGTTATGGTAAGGATA ATGCTGAGGCTTCTACTCTTATGGAGATGAAGGCTTATCATGCT ATTTCTCGTGCTCTTGAGAAGGAGGGTCTTAAGGATAAGAAGT CTCCTCTTAATCTTTCTCCTGAGCTTCAGGATGAGATTGGTACT GCTTTTTCTCTTTTTAAGACTGATGAGGATATTACTGGTCGTCTT AAGGATCGTATTCAGCCTGAGATTCTTGAGGCTCTTCTTAAGCA TATTTCTTTTGATAAGTTTGTTCAGATTTCTCTTAAGGCTCTTCG TCGTATTGTTCCTCTTATGGAGCAGGGTAAGCGTTATGATGAGG CTTGTGCTGAGATTTATGGTGATCATTATGGTAAGAAGAATACT GAGGAGAAGATTTATCTTCCTCCTATTCCTGCTGATGAGATT

【表３５－２４５】

配列番号	説明	配列
		CGTAATCCTGTTGTTCTTCGTGCTCTTTCTCAGGCTCGTAAGGTTAT TAATGGTGTTGTTCGTCGTTATGGTTCTCCTGCTCGTATTCATATTG AGACTGCTCGTGAGGTTGGTAAGTCTTTTAAGGATCGTAAGGAGA TTGAGAAGCGTCAGGAGGAGAATCGTAAGGATCGTGAGAAGGCT GCTGCTAAGTTTCGTGAGTATTTTCCTAATTTTGTTGGTGAGCCTA AGTCTAAGGATATTCTTAAGCTTCGTCTTTATGAGCAGCAGCATGG TAAGTGTCTTTATTCTGGTAAGGAGATTAATCTTGGTCGTCTTAAT GAGAAGGGTTATGTTGAGATTGATGCTGCTCTTCCTTTTTCTCGTA CTTGGGATGATTCTTTTAATAATAAGGTTCTTGTTCTTGGTTCTGAG AATCAGAATAAGGGTAATCAGACTCCTTATGAGTATTTTAATGGT AAGGATAATTCTCGTGAGTGGCAGGAGTTTAAGGCTCGTGTTGAG ACTTCTCGTTTTCCTCGTTCTAAGAAGCAGCGTATTCTTCTTCAGA AGTTTGATGAGGATGGTTTTAAGGAGCGTAATCTTAATGATACTCG TTATGTTAATCGTTTTCTTTGTCAGTTTGTTGCTGATCGTATGCGTC TTACTGGTAAGGGTAAGAAGCGTGTTTTTGCTTCTAATGGTCAGAT TACTAATCTTCTTCGTGGTTTTTGGGGTCTTCGTAAGGTTCGTGCTG AGAATGATCGTCATCATGCTCTTGATGCTGTTGTTGTTGCTTGTTCT ACTGTTGCTATGCAGCAGAAGATTACTCGTTTTGTTCGTTATAAGG AGATGAATGCTTTTGATGGTAAGACTATTGATAAGGAGACTGGTG AGGTTCTTCATCAGAAGACTCATTTTCCTCAGCCTTGGGAGTTTTT TGCTCAGGAGGTTATGATTCGTGTTTTTGGTAAGCCTGATGGTAAG CCTGAGTTTGAGGAGGCTGATACTCTTGAGAAGCTTCGTACTCTTC TTGCTGAGAAGCTTTCTTCTCGTCCTGAGGCTGTTCATGAGTATGT TACTCCTCTTTTTGTTTCTCGTGCTCCTAATCGTAAGATGTCTGGTC AGGGTCATATGGAGACTGTTAAGTCTGCTAAGCGTCTTGATGAGG GTGTTTCTGTTCTTCGTGTTCCTCTTACTCAGCTTAAGCTTAAGGAT CTTGAGAAGATGGTTAATCGTGAGCGTGAGCCTAAGCTTTATGAG GCTCTTAAGGCTCGTCTTGAGGCTCATAAGGATGATCCTGCTAAGG CTTTTGCTGAGCCTTTTTATAAGTATGATAAGGCTGGTAATCGTAC TCAGCAGGTTAAGGCTGTTCGTGTTGAGCAGGTTCAGAAGACTGG TGTTTGGGTTCGTAATCATAATGGTATTGCTGATAATGCTACTATG GTTCGTGTTGATGTTTTTGAGAAGGGTGATAAGTATTATCTTGTTC CTATTTATTCTTGGCAGGTTGCTAAGGGTATTCTTCCTGATCGTGCT GTTGTTCAGGGTAAGGATGAGGAGGATTGGCAGCTTATTGATGAT TCTTTTAATTTTAAGTTTTCTCTTCATCCTAATGATCTTGTTGAGGT TATTACTAAGAAGGCTCGT

【表３５－２４６】

配列番号	説明	配列
		ATGTTTGGTTATTTTGCTTCTTGTCATCGTGGTACTGGTAATATT AATATTCGTATTCATGATCTTGATCATAAGATTGGTAAGAATGG TATTCTTGAGGGTATTGGTGTTAAGACTGCTCTTTCTTTTCAGAA GTATCAGATTGATGAGCTTGGTAAGGAGATTCGTCCTTGTCGTC TTAAGAAGCGTCCTCCTGTTCGT
200	Nme1Cas9 HNH ニッカーゼをコードする例示的なコード配列	GCCGCCTTCAAGCCCAACTCCATCAACTACATCCTGGGCCTGGA CATCGGCATCGCCTCCGTGGGCTGGGCCATGGTGGAGATCGAC GAGGAGGAGAACCCCATCCGGCTGATCGACCTGGGCGTGCGGG TGTTCGAGCGGGCCGAGGTGCCCAAGACCGGCGACTCCCTGGC CATGGCCCGGCGGCTGGCCCGGTCCGTGCGGCGGCTGACCCGG CGGCGGGCCCACCGGCTGCTGCGGACCCGGCGGCTGCTGAAGC GGGAGGGCGTGCTGCAGGCCGCCAACTTCGACGAGAACGGCCT GATCAAGTCCCTGCCCAACACCCCCTGGCAGCTGCGGGCCGCC GCCCTGGACCGGAAGCTGACCCCCCTGGAGTGGTCCGCCGTGC TGCTGCACCTGATCAAGCACCGGGGCTACCTGTCCCAGCGGAA GAACGAGGGCGAGACCGCCGACAAGGAGCTGGGCGCCCTGCT GAAGGGCGTGGCCGGCAACGCCCACGCCCTGCAGACCGGCGAC TTCCGGACCCCCGCCGAGCTGGCCCTGAACAAGTTCGAGAAGG AGTCCGGCCACATCCGGAACCAGCGGTCCGACTACTCCCACAC CTTCTCCCGGAAGGACCTGCAGGCCGAGCTGATCCTGCTGTTCG AGAAGCAGAAGGAGTTCGGCAACCCCCACGTGTCCGGCGGCCT GAAGGAGGGCATCGAGACCCTGCTGATGACCCAGCGGCCCGCC CTGTCCGGCGACGCCGTGCAGAAGATGCTGGGCCACTGCACCT TCGAGCCCGCCGAGCCCAAGGCCGCCAAGAACACCTACACCGC CGAGCGGTTCATCTGGCTGACCAAGCTGAACAACCTGCGGATC CTGGAGCAGGGCTCCGAGCGGCCCCTGACCGACACCGAGCGGG CCACCCTGATGGACGAGCCCTACCGGAAGTCCAAGCTGACCTA CGCCCAGGCCCGGAAGCTGCTGGGCCTGGAGGACACCGCCTTC TTCAAGGGCCTGCGGTACGGCAAGGACAACGCCGAGGCCTCCA CCCTGATGGAGATGAAGGCCTACCACGCCATCTCCCGGGCCCT GGAGAAGGAGGGCCTGAAGGACAAGAAGTCCCCCCTGAA

【表３５－２４７】

配列番号	説明	配列
		CCTGTCCCCCGAGCTGCAGGACGAGATCGGCACCGCCTTCTCCCT GTTCAAGACCGACGAGGACATCACCGGCCGGCTGAAGGACCGG ATCCAGCCCGAGATCCTGGAGGCCCTGCTGAAGCACATCTCCTTC GACAAGTTCGTGCAGATCTCCCTGAAGGCCCTGCGGCGGATCGT GCCCCTGATGGAGCAGGGCAAGCGGTACGACGAGGCCTGCGCCG AGATCTACGGCGACCACTACGGCAAGAAGAACACCGAGGAGAA GATCTACCTGCCCCCCATCCCCGCCGACGAGATCCGGAACCCCG TGGTGCTGCGGGCCCTGTCCCAGGCCCGGAAGGTGATCAACGGC GTGGTGCGGCGGTACGGCTCCCCCGCCCGGATCCACATCGAGAC CGCCCGGGAGGTGGGCAAGTCCTTCAAGGACCGGAAGGAGATC GAGAAGCGGCAGGAGGAGAACCGGAAGGACCGGGAGAAGGCC GCCGCCAAGTTCCGGGAGTACTTCCCCAACTTCGTGGGCGAGCC CAAGTCCAAGGACATCCTGAAGCTGCGGCTGTACGAGCAGCAGC ACGGCAAGTGCCTGTACTCCGGCAAGGAGATCAACCTGGGCCGG CTGAACGAGAAGGGCTACGTGGAGATCGACGCCGCCCTGCCCTT CTCCCGGACCTGGGACGACTCCTTCAACAACAAGGTGCTGGTGC TGGGCTCCGAGAACCAGAACAAGGGCAACCAGACCCCCTACGA GTACTTCAACGGCAAGGACAACTCCCGGGAGTGGCAGGAGTTCA AGGCCCGGGTGGAGACCTCCCGGTTCCCCCGGTCCAAGAAGCAG CGGATCCTGCTGCAGAAGTTCGACGAGGACGGCTTCAAGGAGCG GAACCTGAACGACACCCGGTACGTGAACCGGTTCCTGTGCCAGT TCGTGGCCGACCGGATGCGGCTGACCGGCAAGGGCAAGAAGCG GGTGTTCGCCTCCAACGGCCAGATCACCAACCTGCTGCGGGGCT TCTGGGGCCTGCGGAAGGTGCGGGCCGAGAACGACCGGCACCAC GCCCTGGACGCCGTGGTGGTGGCCTGCTCCACCGTGGCCATGCA GCAGAAGATCACCCGGTTCGTGCGGTACAAGGAGATGAACGCCT TCGACGGCAAGACCATCGACAAGGAGACCGGCGAGGTGCTGCA CCAGAAGACCCACTTCCCCCAGCCCTGGGAGTTCTTCGCCCAGG AGGTGATGATCCGGGTGTTCGGCAAGCCCGACGGCAAGCCCGAG TTCGAGGAGGCCGACACCCTGGAGAAGCTGCGGACCCTGCTGGC CGAGAAGCTGTCCTCCCGGCCCGAGGCCGTGCACGAGTACGTGA CCCCCCTGTTCGTGTCCCGGGCCCCCAACCGGAAGATGTCCGGCC AGGGCCACATGGAGACCGTGAAGTCCGCCAAGCGGCTGGACGA GGGCGTGTCCGTGCTGCGGGTGCCCCTGACCCAGCTGAAGCTGA AGGACCTGGAGAAGATGGTGAACCGGGAGCGGGAGCCCAAGCT GTACGAGGCCCTGAAGGCCCGGCTGGAGGCCCACAAGGACGAC CCCGCC

【表３５－２４８】

配列番号	説明	配列
		AAGGCCTTCGCCGAGCCCTTCTACAAGTACGACAAGGCCGGCAAC CGGACCCAGCAGGTGAAGGCCGTGCGGGTGGAGCAGGTGCAGAA GACCGGCGTGTGGGTGCGGAACCACAACGGCATCGCCGACAACGC CACCATGGTGCGGGTGGACGTGTTCGAGAAGGGCGACAAGTACTA CCTGGTGCCCATCTACTCCTGGCAGGTGGCCAAGGGCATCCTGCCC GACCGGGCCGTGGTGCAGGGCAAGGACGAGGAGGACTGGCAGCT GATCGACGACTCCTTCAACTTCAAGTTCTCCCTGCACCCCAACGAC CTGGTGGAGGTGATCACCAAGAAGGCCCGGATGTTCGGCTACTTC GCCTCCTGCCACCGGGGCACCGGCAACATCAACATCCGGATCCAC GACCTGGACCACAAGATCGGCAAGAACGGCATCCTGGAGGGCATC GGCGTGAAGACCGCCCTGTCCTTCCAGAAGTACCAGATCGACGAG CTGGGCAAGGAGATCCGGCCCTGCCGGCTGAAGAAGCGGCCCCCC GTGCGG

10

20

30

40

50

【表３５－２４９】

配列番号	説明	配列
201	Nme1Cas9 HNH ニッカーゼをコードする例示的なコード配列	GCAGCATTCAAACCAAACTCAATCAACTACATCCTAGGACTAG ACATCGGAATCGCATCAGTAGGATGAGCAATGGTAGAAATCGA CGAAGAAGAAAACCCAATCCGACTAATCGACCTAGGAGTACGA GTATTCGAACGAGCAGAAGTACCAAAAACAGGAGACTCACTAG CAATGGCACGACGACTAGCACGATCAGTACGACGACTAACACG ACGACGAGCACACCGACTACTACGAACACGACGACTACTAAAA CGAGAAGGAGTACTACAAGCAGCAAACTTCGACGAAAACGGA CTAATCAAATCACTACCAAACACACCATGACAACTACGAGCAG CAGCACTAGACCGAAAACTAACACCACTAGAATGATCAGCAGT ACTACTACACCTAATCAAACACCGAGGATACCTATCACAACGA AAAAACGAAGGAGAAACAGCAGACAAAGAACTAGGAGCACTA CTAAAAGGAGTAGCAGGAAACGCACACGCACTACAAACAGGA GACTTCCGAACACCAGCAGAACTAGCACTAAACAAATTCGAAA AAGAATCAGGACACATCCGAAACCAACGATCAGACTACTCACA CACATTCTCACGAAAAGACCTACAAGCAGAACTAATCCTACTA TTCGAAAAACAAAAAGAATTCGGAAACCCACACGTATCAGGAG GACTAAAAGAAGGAATCGAAACACTACTAATGACACAACGACC AGCACTATCAGGAGACGCAGTACAAAAAATGCTAGGACACTGC ACATTCGAACCAGCAGAACCAAAAGCAGCAAAAAACACATAC ACAGCAGAACGATTCATCTGACTAACAAAACTAAACAACCTAC GAATCCTAGAACAAGGATCAGAACGACCACTAACAGACACAG AACGAGCAACACTAATGGACGAACCATACCGAAAATCAAAACT AACATACGCACAAGCACGAAAACTACTAGGACTAGAAGACAC AGCATTCTTCAAAGGACTACGATACGGAAAAGACAACGCAGAA GCATCAACACTAATGGAAATGAAAGCATACCACGCAATCTCAC GAGCACTAGAAAAAGAAGGACTAAAAGACAAAAAATCACCAC TAAACCTATCACCAGAACTACAAGACGAAATCGGAACAGCATT CTCACTATTCAAAACAGACGAAGACATCACAGGACGACTAAAA GACCGAATCCAACCAGAAATCCTAGAAGCACTACTAAAACACA TCTCATTCGACAAATTCGTACAAATCTCACTAAAAGCACTACGA CGAATCGTACCACTAATGGAACAAGGAAAACGATACGACGAA GCATGCGCAGAAATCTACGGAGACCACTACGG

【表３５－２５０】

配列番号	説明	配列
		AAAAAAAAACACAGAAGAAAAAATCTACCTACCACCAATCCCAG CAGACGAAATCCGAAACCCAGTAGTACTACGAGCACTATCACAAG CACGAAAAGTAATCAACGGAGTAGTACGACGATACGGATCACCA GCACGAATCCACATCGAAACAGCACGAGAAGTAGGAAAATCATTC AAAGACCGAAAAGAAATCGAAAAACGACAAGAAGAAAACCGAA AAGACCGAGAAAAAGCAGCAGCAAAATTCCGAGAATACTTCCCA AACTTCGTAGGAGAACCAAAATCAAAAGACATCCTAAAACTACGA CTATACGAACAACAACACGGAAAATGCCTATACTCAGGAAAAGA AATCAACCTAGGACGACTAAACGAAAAAGGATACGTAGAAATCG ACGCAGCACTACCATTCTCACGAACATGAGACGACTCATTCAACA ACAAAGTACTAGTACTAGGATCAGAAAACCAAAACAAAGGAAAC CAAACACCATACGAATACTTCAACGGAAAAGACAACTCACGAGA ATGACAAGAATTCAAAGCACGAGTAGAAACATCACGATTCCCACG ATCAAAAAAACAACGAATCCTACTACAAAAATTCGACGAAGACG GATTCAAAGAACGAAACCTAAACGACACACGATACGTAAACCGAT TCCTATGCCAATTCGTAGCAGACCGAATGCGACTAACAGGAAAAG GAAAAAAACGAGTATTCGCATCAAACGGACAAATCACAAACCTAC TACGAGGATTCTGAGGACTACGAAAAGTACGAGCAGAAAACGAC CGACACCACGCACTAGACGCAGTAGTAGTAGCATGCTCAACAGTA GCAATGCAACAAAAAATCACACGATTCGTACGATACAAAGAAATG AACGCATTCGACGGAAAAACAATCGACAAAGAAACAGGAGAAGT ACTACACCAAAAAACACACTTCCCACAACCATGAGAATTCTTCGC ACAAGAAGTAATGATCCGAGTATTCGGAAAACCAGACGGAAAAC CAGAATTCGAAGAAGCAGACACACTAGAAAAACTACGAACACTA CTAGCAGAAAAACTATCATCACGACCAGAAGCAGTACACGAATAC GTAACACCACTATTCGTATCACGAGCACCAAACCGAAAAATGTCA GGACAAGGACACATGGAAACAGTAAAATCAGCAAAACGACTAGA CGAAGGAGTATCAGTACTACGAGTACCACTAACACAACTAAAACT AAAAGACCTAGAAAAAATGGTAAACCGAGAACGAGAACCAAAAC TATACGAAGCACTAAAAGCACGACTAGAAGCACACAAAGACGAC CCAGCAAAAGCATTCGCAGAACCATTCTACAAATACGACAAAGCA GGAAACCGAACACAACAAGTAAAAGCAGTACGAGTAGAACAAGT ACAAAAAACAGGAGTATGAGTACGAAACCACAACGGAATCGCAG ACAACGCAACAATGGTACGAGTAGACGTATTCGAAAAAGGAGAC AAATACTACCTAGTAC

【表３５－２５１】

配列番号	説明	配列
		CAATCTACTCATGACAAGTAGCAAAAGGAATCCTACCAGACCGA GCAGTAGTACAAGGAAAAGACGAAGAAGACTGACAACTAATCG ACGACTCATTCAACTTCAAATTCTCACTACACCCAAACGACCTAG TAGAAGTAATCACAAAAAAAGCACGAATGTTCGGATACTTCGCA TCATGCCACCGAGGAACAGGAAACATCAACATCCGAATCCACGA CCTAGACCACAAAATCGGAAAAAACGGAATCCTAGAAGGAATC GGAGTAAAAACAGCACTATCATTCCAAAAATACCAAATCGACGA ACTAGGAAAAGAAATCCGACCATGCCGACTAAAAAAACGACCA CCAGTACGA
202	Nme1Cas9 HNH ニッカーゼの例示的なオープンリーディングフレーム	ATGGCTGCTTTTAAGCCTAATTCTATTAATTATATTCTTGGTCTTG ATATTGGTATTGCTTCTGTTGGTTGGGCTATGGTTGAGATTGATG AGGAGGAGAATCCTATTCGTCTTATTGATCTTGGTGTTCGTGTTT TTGAGCGTGCTGAGGTTCCTAAGACTGGTGATTCTCTTGCTATGG CTCGTCGTCTTGCTCGTTCTGTTCGTCGTCTTACTCGTCGTCGTGC TCATCGTCTTCTTCGTACTCGTCGTCTTCTTAAGCGTGAGGGTGTT CTTCAGGCTGCTAATTTTGATGAGAATGGTCTTATTAAGTCTCTT CCTAATACTCCTTGGCAGCTTCGTGCTGCTGCTCTTGATCGTAAG CTTACTCCTCTTGAGTGGTCTGCTGTTCTTCTTCATCTTATTAAGC ATCGTGGTTATCTTTCTCAGCGTAAGAATGAGGGTGAGACTGCTG ATAAGGAGCTTGGTGCTCTTCTTAAGGGTGTTGCTGGTAATGCTC ATGCTCTTCAGACTGGTGATTTTCGTACTCCTGCTGAGCTTGCTCT TAATAAGTTTGAGAAGGAGTCTGGTCATATTCGTAATCAGCGTTC TGATTATTCTCATACTTTTTCTCGTAAGGATCTTCAGGCTGAGCTT ATTCTTCTTTTTGAGAAGCAGAAGGAGTTTGGTAATCCTCATGTT TCTGGTGGTCTTAAGGAGGGTATTGAGACTCTTCTTATGACTCAG CGTCCTGCTCTTTCTGGTGATGCTGTTCAGAAGATGCTTGGTCAT TGTACTTTTGAGCCTGCTGAGCCTA

【表３５－２５２】

配列番号	説明	配列
		AGGCTGCTAAGAATACTTATACTGCTGAGCGTTTTATTTGGCTTA CTAAGCTTAATAATCTTCGTATTCTTGAGCAGGGTTCTGAGCGTC CTCTTACTGATACTGAGCGTGCTACTCTTATGGATGAGCCTTATC GTAAGTCTAAGCTTACTTATGCTCAGGCTCGTAAGCTTCTTGGTC TTGAGGATACTGCTTTTTTTAAGGGTCTTCGTTATGGTAAGGATA ATGCTGAGGCTTCTACTCTTATGGAGATGAAGGCTTATCATGCTA TTTCTCGTGCTCTTGAGAAGGAGGGTCTTAAGGATAAGAAGTCTC CTCTTAATCTTTCTCCTGAGCTTCAGGATGAGATTGGTACTGCTTT TTCTCTTTTTAAGACTGATGAGGATATTACTGGTCGTCTTAAGGA TCGTATTCAGCCTGAGATTCTTGAGGCTCTTCTTAAGCATATTTCT TTTGATAAGTTTGTTCAGATTTCTCTTAAGGCTCTTCGTCGTATTG TTCCTCTTATGGAGCAGGGTAAGCGTTATGATGAGGCTTGTGCTG AGATTTATGGTGATCATTATGGTAAGAAGAATACTGAGGAGAAG ATTTATCTTCCTCCTATTCCTGCTGATGAGATTCGTAATCCTGTTG TTCTTCGTGCTCTTTCTCAGGCTCGTAAGGTTATTAATGGTGTTGT TCGTCGTTATGGTTCTCCTGCTCGTATTCATATTGAGACTGCTCGT GAGGTTGGTAAGTCTTTTAAGGATCGTAAGGAGATTGAGAAGCG TCAGGAGGAGAATCGTAAGGATCGTGAGAAGGCTGCTGCTAAGT TTCGTGAGTATTTTCCTAATTTTGTTGGTGAGCCTAAGTCTAAGG ATATTCTTAAGCTTCGTCTTTATGAGCAGCAGCATGGTAAGTGTC TTTATTCTGGTAAGGAGATTAATCTTGGTCGTCTTAATGAGAAGG GTTATGTTGAGATTGATGCTGCTCTTCCTTTTTCTCGTACTTGGGA TGATTCTTTTAATAATAAGGTTCTTGTTCTTGGTTCTGAGAATCA GAATAAGGGTAATCAGACTCCTTATGAGTATTTTAATGGTAAGG ATAATTCTCGTGAGTGGCAGGAGTTTAAGGCTCGTGTTGAGACTT CTCGTTTTCCTCGTTCTAAGAAGCAGCGTATTCTTCTTCAGAAGT TTGATGAGGATGGTTTTAAGGAGCGTAATCTTAATGATACTCGTT ATGTTAATCGTTTTCTTTGTCAGTTTGTTGCTGATCGTATGCGTCT TACTGGTAAGGGTAAGAAGCGTGTTTTTGCTTCTAATGGTCAGAT TACTAATCTTCTTCGTGGTTTTTGGGGTCTTCGTAAGGTTCGTGCT GAGAATGATCGTCATCATGCTCTTGATGCTGTTGTTGTTGCTTGT TCTACTGTTGCTATGCAGCAGAAGATTACTCGTTTTGTTCGTTAT AAGGAGATGAATGCTTTTGATGGTAAGACTATTGATAAGGAGAC TGGTGAGGTTCTTCATCAGAAGACTCATTTTCCTCAGCCTTGGGA GTTTTTTGCTCAGGAGGTTATGATTCGTGTTTTTGGTAAGCCTGA TGGTAAGCCTGAGTTTGAGGAGGCTGATACTCTTGAGAAGCTTC GT

【表３５－２５３】

配列番号	説明	配列
		ACTCTTCTTGCTGAGAAGCTTTCTTCTCGTCCTGAGGCTGTTCATG AGTATGTTACTCCTCTTTTTGTTTCTCGTGCTCCTAATCGTAAGATG TCTGGTCAGGGTCATATGGAGACTGTTAAGTCTGCTAAGCGTCTTG ATGAGGGTGTTTCTGTTCTTCGTGTTCCTCTTACTCAGCTTAAGCTT AAGGATCTTGAGAAGATGGTTAATCGTGAGCGTGAGCCTAAGCTT TATGAGGCTCTTAAGGCTCGTCTTGAGGCTCATAAGGATGATCCTG CTAAGGCTTTTGCTGAGCCTTTTTATAAGTATGATAAGGCTGGTAA TCGTACTCAGCAGGTTAAGGCTGTTCGTGTTGAGCAGGTTCAGAA GACTGGTGTTTGGGTTCGTAATCATAATGGTATTGCTGATAATGCT ACTATGGTTCGTGTTGATGTTTTTGAGAAGGGTGATAAGTATTATC TTGTTCCTATTTATTCTTGGCAGGTTGCTAAGGGTATTCTTCCTGAT CGTGCTGTTGTTCAGGGTAAGGATGAGGAGGATTGGCAGCTTATT GATGATTCTTTTAATTTTAAGTTTTCTCTTCATCCTAATGATCTTGT TGAGGTTATTACTAAGAAGGCTCGTATGTTTGGTTATTTTGCTTCTT GTCATCGTGGTACTGGTAATATTAATATTCGTATTCATGATCTTGA TCATAAGATTGGTAAGAATGGTATTCTTGAGGGTATTGGTGTTAAG ACTGCTCTTTCTTTTCAGAAGTATCAGATTGATGAGCTTGGTAAGG AGATTCGTCCTTGTCGTCTTAAGAAGCGTCCTCCTGTTCGTUGA

【表３５－２５４】

配列番号	説明	配列
203	Nme1Cas9 HNH ニッカーゼの例示的なオープンリーディングフレーム	ATGGCCGCCTTCAAGCCCAACTCCATCAACTACATCCTGGGCCT GGACATCGGCATCGCCTCCGTGGGCTGGGCCATGGTGGAGATC GACGAGGAGGAGAACCCCATCCGGCTGATCGACCTGGGCGTGC GGGTGTTCGAGCGGGCCGAGGTGCCCAAGACCGGCGACTCCCT GGCCATGGCCCGGCGGCTGGCCCGGTCCGTGCGGCGGCTGACC CGGCGGCGGGCCCACCGGCTGCTGCGGACCCGGCGGCTGCTGA AGCGGGAGGGCGTGCTGCAGGCCGCCAACTTCGACGAGAACG GCCTGATCAAGTCCCTGCCCAACACCCCCTGGCAGCTGCGGGC CGCCGCCCTGGACCGGAAGCTGACCCCCCTGGAGTGGTCCGCC GTGCTGCTGCACCTGATCAAGCACCGGGGCTACCTGTCCCAGC GGAAGAACGAGGGCGAGACCGCCGACAAGGAGCTGGGCGCCC TGCTGAAGGGCGTGGCCGGCAACGCCCACGCCCTGCAGACCGG CGACTTCCGGACCCCCGCCGAGCTGGCCCTGAACAAGTTCGAG AAGGAGTCCGGCCACATCCGGAACCAGCGGTCCGACTACTCCC ACACCTTCTCCCGGAAGGACCTGCAGGCCGAGCTGATCCTGCT GTTCGAGAAGCAGAAGGAGTTCGGCAACCCCCACGTGTCCGGC GGCCTGAAGGAGGGCATCGAGACCCTGCTGATGACCCAGCGGC CCGCCCTGTCCGGCGACGCCGTGCAGAAGATGCTGGGCCACTG CACCTTCGAGCCCGCCGAGCCCAAGGCCGCCAAGAACACCTAC ACCGCCGAGCGGTTCATCTGGCTGACCAAGCTGAACAACCTGC GGATCCTGGAGCAGGGCTCCGAGCGGCCCCTGACCGACACCGA GCGGGCCACCCTGATGGACGAGCCCTACCGGAAGTCCAAGCTG ACCTACGCCCAGGCCCGGAAGCTGCTGGGCCTGGAGGACACCG CCTTCTTCAAGGGCCTGCGGTACGGCAAGGACAACGCCGAGGC CTCCACCCTGATGGAGATGAAGGCCTACCACGCCATCTCCCGG GCCCTGGAGAAGGAGGGCCTGAAGGACAAGAAGTCCCCCCTG AACCTGTCCCCCGAGCTGCAGGACGAGATCGGCACCGCCTTCT CCCTGTTCAAGACCGACGAGGACATCACCGGCCGGCTGAAGGA CCGGATCCAGCCCGAGATCCTGGAGGCCCTGCTGAAGCACATC TCCTTCGACAAGTTCGTGCAGATCTCCCTGAAGGCCCTGCGGCG GATCGTGCCCCTGATGGAGCAGGGCAAGCGGTACGACGAGGCC TGCGCCGAGATCTACGGCGACCACTACGGCAAGAAGAACAC

【表３５－２５５】

配列番号	説明	配列
		CGAGGAGAAGATCTACCTGCCCCCCATCCCCGCCGACGAGATCC GGAACCCCGTGGTGCTGCGGGCCCTGTCCCAGGCCCGGAAGGTG ATCAACGGCGTGGTGCGGCGGTACGGCTCCCCCGCCCGGATCCA CATCGAGACCGCCCGGGAGGTGGGCAAGTCCTTCAAGGACCGGA AGGAGATCGAGAAGCGGCAGGAGGAGAACCGGAAGGACCGGGA GAAGGCCGCCGCCAAGTTCCGGGAGTACTTCCCCAACTTCGTGG GCGAGCCCAAGTCCAAGGACATCCTGAAGCTGCGGCTGTACGAG CAGCAGCACGGCAAGTGCCTGTACTCCGGCAAGGAGATCAACCT GGGCCGGCTGAACGAGAAGGGCTACGTGGAGATCGACGCCGCC CTGCCCTTCTCCCGGACCTGGGACGACTCCTTCAACAACAAGGTG CTGGTGCTGGGCTCCGAGAACCAGAACAAGGGCAACCAGACCCC CTACGAGTACTTCAACGGCAAGGACAACTCCCGGGAGTGGCAGG AGTTCAAGGCCCGGGTGGAGACCTCCCGGTTCCCCCGGTCCAAG AAGCAGCGGATCCTGCTGCAGAAGTTCGACGAGGACGGCTTCAA GGAGCGGAACCTGAACGACACCCGGTACGTGAACCGGTTCCTGT GCCAGTTCGTGGCCGACCGGATGCGGCTGACCGGCAAGGGCAAG AAGCGGGTGTTCGCCTCCAACGGCCAGATCACCAACCTGCTGCG GGGCTTCTGGGGCCTGCGGAAGGTGCGGGCCGAGAACGACCGGC ACCACGCCCTGGACGCCGTGGTGGTGGCCTGCTCCACCGTGGCC ATGCAGCAGAAGATCACCCGGTTCGTGCGGTACAAGGAGATGAA CGCCTTCGACGGCAAGACCATCGACAAGGAGACCGGCGAGGTGC TGCACCAGAAGACCCACTTCCCCCAGCCCTGGGAGTTCTTCGCCC AGGAGGTGATGATCCGGGTGTTCGGCAAGCCCGACGGCAAGCCC GAGTTCGAGGAGGCCGACACCCTGGAGAAGCTGCGGACCCTGCT GGCCGAGAAGCTGTCCTCCCGGCCCGAGGCCGTGCACGAGTACG TGACCCCCCTGTTCGTGTCCCGGGCCCCCAACCGGAAGATGTCCG GCCAGGGCCACATGGAGACCGTGAAGTCCGCCAAGCGGCTGGAC GAGGGCGTGTCCGTGCTGCGGGTGCCCCTGACCCAGCTGAAGCT GAAGGACCTGGAGAAGATGGTGAACCGGGAGCGGGAGCCCAAG CTGTACGAGGCCCTGAAGGCCCGGCTGGAGGCCCACAAGGACGA CCCCGCCAAGGCCTTCGCCGAGCCCTTCTACAAGTACGACAAGG CCGGCAACCGGACCCAGCAGGTGAAGGCCGTGCGGGTGGAGCA GGTGCAGAAGACCGGCGTGTGGGTGCGGAACCACAACGGCATC GCCGACAACGCCACCATGGTGCGGGTGGACGTGTTCGAGAAGGG CGACAAGTACTACCTGGTGCCCATCTACTCCTGGCAGGTGG

【表３５－２５６】

配列番号	説明	配列
		CCAAGGGCATCCTGCCCGACCGGGCCGTGGTGCAGGGCAAGGA CGAGGAGGACTGGCAGCTGATCGACGACTCCTTCAACTTCAAG TTCTCCCTGCACCCCAACGACCTGGTGGAGGTGATCACCAAGA AGGCCCGGATGTTCGGCTACTTCGCCTCCTGCCACCGGGGCACC GGCAACATCAACATCCGGATCCACGACCTGGACCACAAGATCG GCAAGAACGGCATCCTGGAGGGCATCGGCGTGAAGACCGCCCT GTCCTTCCAGAAGTACCAGATCGACGAGCTGGGCAAGGAGATC CGGCCCTGCCGGCTGAAGAAGCGGCCCCCCGTGCGGUGA
204	Nme1Cas9 HNH ニッカーゼの例示的なオープンリーディングフレーム	ATGGCAGCATTCAAACCAAACTCAATCAACTACATCCTAGGAC TAGACATCGGAATCGCATCAGTAGGATGAGCAATGGTAGAAAT CGACGAAGAAGAAAACCCAATCCGACTAATCGACCTAGGAGTA CGAGTATTCGAACGAGCAGAAGTACCAAAAACAGGAGACTCAC TAGCAATGGCACGACGACTAGCACGATCAGTACGACGACTAAC ACGACGACGAGCACACCGACTACTACGAACACGACGACTACTA AAACGAGAAGGAGTACTACAAGCAGCAAACTTCGACGAAAAC GGACTAATCAAATCACTACCAAACACACCATGACAACTACGAG CAGCAGCACTAGACCGAAAACTAACACCACTAGAATGATCAGC AGTACTACTACACCTAATCAAACACCGAGGATACCTATCACAA CGAAAAAACGAAGGAGAAACAGCAGACAAAGAACTAGGAGCA CTACTAAAAGGAGTAGCAGGAAACGCACACGCACTACAAACA GGAGACTTCCGAACACCAGCAGAACTAGCACTAAACAAATTCG AAAAAGAATCAGGACACATCCGAAACCAACGATCAGACTACTC ACACACATTCTCACGAAAAGACCTACAAGCAGAACTAATCCTA CTATTCGAAAAACAAAAAGAATTCGGAAACCCACACGTATCAG GAGGACTAAAAGAAGGAATCGAAACACTACTAATGACACAAC GACCAGCACTATCAGGAGACGCAGTACAAAAAATGCTAGGACA CTGCACATTCGAACCAGCAGAACCAAAAGCAGCAAAAAACAC ATACACAGCAGAACGATTCATCTGACTAACAAAACTAAACAAC CTACGAATCCTAGAACAAGGATCAGAACGACCACTAACAGACA CAGAACGAGCAACACTAATGGACGAACCATACCG

【表３５－２５７】

配列番号	説明	配列
		AAAATCAAAACTAACATACGCACAAGCACGAAAACTACTAGGA CTAGAAGACACAGCATTCTTCAAAGGACTACGATACGGAAAAGA CAACGCAGAAGCATCAACACTAATGGAAATGAAAGCATACCAC GCAATCTCACGAGCACTAGAAAAAGAAGGACTAAAAGACAAAA AATCACCACTAAACCTATCACCAGAACTACAAGACGAAATCGGA ACAGCATTCTCACTATTCAAAACAGACGAAGACATCACAGGACG ACTAAAAGACCGAATCCAACCAGAAATCCTAGAAGCACTACTAA AACACATCTCATTCGACAAATTCGTACAAATCTCACTAAAAGCA CTACGACGAATCGTACCACTAATGGAACAAGGAAAACGATACGA CGAAGCATGCGCAGAAATCTACGGAGACCACTACGGAAAAAAA AACACAGAAGAAAAAATCTACCTACCACCAATCCCAGCAGACGA AATCCGAAACCCAGTAGTACTACGAGCACTATCACAAGCACGAA AAGTAATCAACGGAGTAGTACGACGATACGGATCACCAGCACGA ATCCACATCGAAACAGCACGAGAAGTAGGAAAATCATTCAAAG ACCGAAAAGAAATCGAAAAACGACAAGAAGAAAACCGAAAAGA CCGAGAAAAAGCAGCAGCAAAATTCCGAGAATACTTCCCAAACT TCGTAGGAGAACCAAAATCAAAAGACATCCTAAAACTACGACTA TACGAACAACAACACGGAAAATGCCTATACTCAGGAAAAGAAA TCAACCTAGGACGACTAAACGAAAAAGGATACGTAGAAATCGA CGCAGCACTACCATTCTCACGAACATGAGACGACTCATTCAACA ACAAAGTACTAGTACTAGGATCAGAAAACCAAAACAAAGGAAA CCAAACACCATACGAATACTTCAACGGAAAAGACAACTCACGAG AATGACAAGAATTCAAAGCACGAGTAGAAACATCACGATTCCCA CGATCAAAAAAACAACGAATCCTACTACAAAAATTCGACGAAGA CGGATTCAAAGAACGAAACCTAAACGACACACGATACGTAAACC GATTCCTATGCCAATTCGTAGCAGACCGAATGCGACTAACAGGA AAAGGAAAAAAACGAGTATTCGCATCAAACGGACAAATCACAA ACCTACTACGAGGATTCTGAGGACTACGAAAAGTACGAGCAGAA AACGACCGACACCACGCACTAGACGCAGTAGTAGTAGCATGCTC AACAGTAGCAATGCAACAAAAAATCACACGATTCGTACGATACA AAGAAATGAACGCATTCGACGGAAAAACAATCGACAAAGAAAC AGGAGAAGTACTACACCAAAAAACACACTTCCCACAACCATGAG AATTCTTCGCACAAGAAGTAATGATCCGAGTATTCGGAAAACCA GACGGAAAACCAGAATTCGAAGAAGCAGACACACTAGAAAAAC TACGAACACTACTAGCAGAAAAACTATCATCACGACCAGAAGCA GTACACGAATACGTAACACCACTATTCGTATCACGAGCACCAAA CCGAAAAATGTCAGGACAAGGACACATGGAAACAGTAAAA

【表３５－２５８】

配列番号	説明	配列
		TCAGCAAAACGACTAGACGAAGGAGTATCAGTACTACGAGTACC ACTAACACAACTAAAACTAAAAGACCTAGAAAAAATGGTAAAC CGAGAACGAGAACCAAAACTATACGAAGCACTAAAAGCACGAC TAGAAGCACACAAAGACGACCCAGCAAAAGCATTCGCAGAACC ATTCTACAAATACGACAAAGCAGGAAACCGAACACAACAAGTA AAAGCAGTACGAGTAGAACAAGTACAAAAAACAGGAGTATGAG TACGAAACCACAACGGAATCGCAGACAACGCAACAATGGTACG AGTAGACGTATTCGAAAAAGGAGACAAATACTACCTAGTACCAA TCTACTCATGACAAGTAGCAAAAGGAATCCTACCAGACCGAGCA GTAGTACAAGGAAAAGACGAAGAAGACTGACAACTAATCGACG ACTCATTCAACTTCAAATTCTCACTACACCCAAACGACCTAGTAG AAGTAATCACAAAAAAAGCACGAATGTTCGGATACTTCGCATCA TGCCACCGAGGAACAGGAAACATCAACATCCGAATCCACGACCT AGACCACAAAATCGGAAAAAACGGAATCCTAGAAGGAATCGGA GTAAAAACAGCACTATCATTCCAAAAATACCAAATCGACGAACT AGGAAAAGAAATCCGACCATGCCGACTAAAAAAACGACCACCA GTACGAUAA

【表３５－２５９】

配列番号	説明	配列
205	Nme2Cas9クリバーゼの例示的なアミノ酸配列	MAAFKPNPINYILGLDIGIASVGWAMVEIDEEENPIRLIDLGVRVFER AEVPKTGDSLAMARRLARSVRRLTRRRAHRLLRARRLLKREGVLQ AADFDENGLIKSLPNTPWQLRAAALDRKLTPLEWSAVLLHLIKHRG YLSQRKNEGETADKELGALLKGVANNAHALQTGDFRTPAELALNK FEKESGHIRNQRGDYSHTFSRKDLQAELILLFEKQKEFGNPHVSGGL KEGIETLLMTQRPALSGDAVQKMLGHCTFEPAEPKAAKNTYTAERF IWLTKLNNLRILEQGSERPLTDTERATLMDEPYRKSKLTYAQARKL LGLEDTAFFKGLRYGKDNAEASTLMEMKAYHAISRALEKEGLKDK KSPLNLSSELQDEIGTAFSLFKTDEDITGRLKDRVQPEILEALLKHISF DKFVQISLKALRRIVPLMEQGKRYDEACAEIYGDHYGKKNTEEKIY LPPIPADEIRNPVVLRALSQARKVINGVVRRYGSPARIHIETAREVGK SFKDRKEIEKRQEENRKDREKAAAKFREYFPNFVGEPKSKDILKLRL YEQQHGKCLYSGKEINLVRLNEKGYVEIDHALPFSRTWDDSFNNKV LVLGSENQNKGNQTPYEYFNGKDNSREWQEFKARVETSRFPRSKK QRILLQKFDEDGFKECNLNDTRYVNRFLCQFVADHILLTGKGKRRV FASNGQITNLLRGFWGLRKVRAENDRHHALDAVVVACSTVAMQQ KITRFVRYKEMNAFDGKTIDKETGKVLHQKTHFPQPWEFFAQEVMI RVFGKPDGKPEFEEADTPEKLRTLLAEKLSSRPEAVHEYVTPLFVSR APNRKMSGAHKDTLRSAKRFVKHNEKISVKRVWLTEIKLADLENM VNYKNGREIELYEALKARLEAYGGNAKQAFDPKDNPFYKKGGQLV KAVRVEKTQESGVLLNKKNAYTIADNGDMVRVDVFCKVDKKGKN QYFIVPIYAWQVAENILPDIDCKGYRIDDSYTFCFSLHKYDLIAFQKD EKSKVEFAYYINCDSSNGRFYLAWHDKGSKEQQFRISTQNLVLIQK YQVNELGKEIRPCRLKKRPPVR

【表３５－２６０】

配列番号	説明	配列
206	Nme2Cas9 クリバーゼをコードする例示的なコード配列	GCTGCTTTTAAGCCTAATCCTATTAATTATATTCTTGGTCTTGAT ATTGGTATTGCTTCTGTTGGTTGGGCTATGGTTGAGATTGATGA GGAGGAGAATCCTATTCGTCTTATTGATCTTGGTGTTCGTGTTTT TGAGCGTGCTGAGGTTCCTAAGACTGGTGATTCTCTTGCTATGG CTCGTCGTCTTGCTCGTTCTGTTCGTCGTCTTACTCGTCGTCGTG CTCATCGTCTTCTTCGTGCTCGTCGTCTTCTTAAGCGTGAGGGTG TTCTTCAGGCTGCTGATTTTGATGAGAATGGTCTTATTAAGTCT CTTCCTAATACTCCTTGGCAGCTTCGTGCTGCTGCTCTTGATCGT AAGCTTACTCCTCTTGAGTGGTCTGCTGTTCTTCTTCATCTTATT AAGCATCGTGGTTATCTTTCTCAGCGTAAGAATGAGGGTGAGA CTGCTGATAAGGAGCTTGGTGCTCTTCTTAAGGGTGTTGCTAAT AATGCTCATGCTCTTCAGACTGGTGATTTTCGTACTCCTGCTGA GCTTGCTCTTAATAAGTTTGAGAAGGAGTCTGGTCATATTCGTA ATCAGCGTGGTGATTATTCTCATACTTTTTCTCGTAAGGATCTTC AGGCTGAGCTTATTCTTCTTTTTGAGAAGCAGAAGGAGTTTGGT AATCCTCATGTTTCTGGTGGTCTTAAGGAGGGTATTGAGACTCT TCTTATGACTCAGCGTCCTGCTCTTTCTGGTGATGCTGTTCAGA AGATGCTTGGTCATTGTACTTTTGAGCCTGCTGAGCCTAAGGCT GCTAAGAATACTTATACTGCTGAGCGTTTTATTTGGCTTACTAA GCTTAATAATCTTCGTATTCTTGAGCAGGGTTCTGAGCGTCCTC TTACTGATACTGAGCGTGCTACTCTTATGGATGAGCCTTATCGT AAGTCTAAGCTTACTTATGCTCAGGCTCGTAAGCTTCTTGGTCT TGAGGATACTGCTTTTTTTAAGGGTCTTCGTTATGGTAAGGATA ATGCTGAGGCTTCTACTCTTATGGAGATGAAGGCTTATCATGCT ATTTCTCGTGCTCTTGAGAAGGAGGGTCTTAAGGATAAGAAGT CTCCTCTTAATCTTTCTTCTGAGCTTCAGGATGAGATTGGTACTG CTTTTTCTCTTTTTAAGACTGATGAGGATATTACTGGTCGTCTTA AGGATCGTGTTCAGCCTGAGATTCTTGAGGCTCTTCTTAAGCAT ATTTCTTTTGATAAGTTTGTTCAGATTTCTCTTAAGGCTCTTCGT CGTATTGTTCCTCTTATGGAGCAGGGTAAGCGTTATGATGAGGC TTGTGCTGAGATTTATGGTGATCATTATGGTAAGAAGAATACTG AGGAGAAGATTTATCTTCCTCCTATTCCTGCTGATGAGATTCGT AATCCTGTTGTTCTTCGTGCTCTTTCTCAGGCTCGTAAGGTTATT AATGGTGTTGTTCGTCGTTATGGTTCTCCTGCTCGTATTCA

【表３５－２６１】

配列番号	説明	配列
		TATTGAGACTGCTCGTGAGGTTGGTAAGTCTTTTAAGGATCGTAAG GAGATTGAGAAGCGTCAGGAGGAGAATCGTAAGGATCGTGAGAA GGCTGCTGCTAAGTTTCGTGAGTATTTTCCTAATTTTGTTGGTGAG CCTAAGTCTAAGGATATTCTTAAGCTTCGTCTTTATGAGCAGCAGC ATGGTAAGTGTCTTTATTCTGGTAAGGAGATTAATCTTGTTCGTCT TAATGAGAAGGGTTATGTTGAGATTGATCATGCTCTTCCTTTTTCT CGTACTTGGGATGATTCTTTTAATAATAAGGTTCTTGTTCTTGGTTC TGAGAATCAGAATAAGGGTAATCAGACTCCTTATGAGTATTTTAA TGGTAAGGATAATTCTCGTGAGTGGCAGGAGTTTAAGGCTCGTGT TGAGACTTCTCGTTTTCCTCGTTCTAAGAAGCAGCGTATTCTTCTTC AGAAGTTTGATGAGGATGGTTTTAAGGAGTGTAATCTTAATGATA CTCGTTATGTTAATCGTTTTCTTTGTCAGTTTGTTGCTGATCATATT CTTCTTACTGGTAAGGGTAAGCGTCGTGTTTTTGCTTCTAATGGTC AGATTACTAATCTTCTTCGTGGTTTTTGGGGTCTTCGTAAGGTTCGT GCTGAGAATGATCGTCATCATGCTCTTGATGCTGTTGTTGTTGCTT GTTCTACTGTTGCTATGCAGCAGAAGATTACTCGTTTTGTTCGTTA TAAGGAGATGAATGCTTTTGATGGTAAGACTATTGATAAGGAGAC TGGTAAGGTTCTTCATCAGAAGACTCATTTTCCTCAGCCTTGGGAG TTTTTTGCTCAGGAGGTTATGATTCGTGTTTTTGGTAAGCCTGATG GTAAGCCTGAGTTTGAGGAGGCTGATACTCCTGAGAAGCTTCGTA CTCTTCTTGCTGAGAAGCTTTCTTCTCGTCCTGAGGCTGTTCATGA GTATGTTACTCCTCTTTTTGTTTCTCGTGCTCCTAATCGTAAGATGT CTGGTGCTCATAAGGATACTCTTCGTTCTGCTAAGCGTTTTGTTAA GCATAATGAGAAGATTTCTGTTAAGCGTGTTTGGCTTACTGAGATT AAGCTTGCTGATCTTGAGAATATGGTTAATTATAAGAATGGTCGTG AGATTGAGCTTTATGAGGCTCTTAAGGCTCGTCTTGAGGCTTATGG TGGTAATGCTAAGCAGGCTTTTGATCCTAAGGATAATCCTTTTTAT AAGAAGGGTGGTCAGCTTGTTAAGGCTGTTCGTGTTGAGAAGACT CAGGAGTCTGGTGTTCTTCTTAATAAGAAGAATGCTTATACTATTG CTGATAATGGTGATATGGTTCGTGTTGATGTTTTTTGTAAGGTTGA TAAGAAGGGTAAGAATCAGTATTTTATTGTTCCTATTTATGCTTGG CAGGTTGCTGAGAATATTCTTCCTGATATTGATTGTAAGGGTTATC GTATTGATGATTCTTATACTTTTTGTTTTTCTCTTCATAAGTATGAT CTTATTGCTTTTCAGAAGGATGAG

【表３５－２６２】

配列番号	説明	配列
		AAGTCTAAGGTTGAGTTTGCTTATTATATTAATTGTGATTCTTCTA ATGGTCGTTTTTATCTTGCTTGGCATGATAAGGGTTCTAAGGAGC AGCAGTTTCGTATTTCTACTCAGAATCTTGTTCTTATTCAGAAGT ATCAGGTTAATGAGCTTGGTAAGGAGATTCGTCCTTGTCGTCTTA AGAAGCGTCCTCCTGTTCGT
207	Nme2Cas9クリバーゼをコードする例示的なコード配列	GCCGCCTTCAAGCCCAACCCCATCAACTACATCCTGGGCCTGGA CATCGGCATCGCCTCCGTGGGCTGGGCCATGGTGGAGATCGACG AGGAGGAGAACCCCATCCGGCTGATCGACCTGGGCGTGCGGGTG TTCGAGCGGGCCGAGGTGCCCAAGACCGGCGACTCCCTGGCCAT GGCCCGGCGGCTGGCCCGGTCCGTGCGGCGGCTGACCCGGCGGC GGGCCCACCGGCTGCTGCGGGCCCGGCGGCTGCTGAAGCGGGAG GGCGTGCTGCAGGCCGCCGACTTCGACGAGAACGGCCTGATCAA GTCCCTGCCCAACACCCCCTGGCAGCTGCGGGCCGCCGCCCTGG ACCGGAAGCTGACCCCCCTGGAGTGGTCCGCCGTGCTGCTGCAC CTGATCAAGCACCGGGGCTACCTGTCCCAGCGGAAGAACGAGGG CGAGACCGCCGACAAGGAGCTGGGCGCCCTGCTGAAGGGCGTG GCCAACAACGCCCACGCCCTGCAGACCGGCGACTTCCGGACCCC CGCCGAGCTGGCCCTGAACAAGTTCGAGAAGGAGTCCGGCCACA TCCGGAACCAGCGGGGCGACTACTCCCACACCTTCTCCCGGAAG GACCTGCAGGCCGAGCTGATCCTGCTGTTCGAGAAGCAGAAGGA GTTCGGCAACCCCCACGTGTCCGGCGGCCTGAAGGAGGGCATCG AGACCCTGCTGATGACCCAGCGGCCCGCCCTGTCCGGCGACGCC GTGCAGAAGATGCTGGGCCACTGCACCTTCGAGCCCGCCGAGCC CAAGGCCGCCAAGAACACCTACACCGCCGAGCGGTTCATCTGGC TGACCAAGCTGAACAACCTGCGGATCCTGGAGCAGGGCTCCGAG CGGCCCCTGACCGACACCGAGC

【表３５－２６３】

配列番号	説明	配列
		GGGCCACCCTGATGGACGAGCCCTACCGGAAGTCCAAGCTGACCT ACGCCCAGGCCCGGAAGCTGCTGGGCCTGGAGGACACCGCCTTCT TCAAGGGCCTGCGGTACGGCAAGGACAACGCCGAGGCCTCCACCC TGATGGAGATGAAGGCCTACCACGCCATCTCCCGGGCCCTGGAGA AGGAGGGCCTGAAGGACAAGAAGTCCCCCCTGAACCTGTCCTCCG AGCTGCAGGACGAGATCGGCACCGCCTTCTCCCTGTTCAAGACCG ACGAGGACATCACCGGCCGGCTGAAGGACCGGGTGCAGCCCGAG ATCCTGGAGGCCCTGCTGAAGCACATCTCCTTCGACAAGTTCGTGC AGATCTCCCTGAAGGCCCTGCGGCGGATCGTGCCCCTGATGGAGC AGGGCAAGCGGTACGACGAGGCCTGCGCCGAGATCTACGGCGAC CACTACGGCAAGAAGAACACCGAGGAGAAGATCTACCTGCCCCCC ATCCCCGCCGACGAGATCCGGAACCCCGTGGTGCTGCGGGCCCTG TCCCAGGCCCGGAAGGTGATCAACGGCGTGGTGCGGCGGTACGGC TCCCCCGCCCGGATCCACATCGAGACCGCCCGGGAGGTGGGCAAG TCCTTCAAGGACCGGAAGGAGATCGAGAAGCGGCAGGAGGAGAA CCGGAAGGACCGGGAGAAGGCCGCCGCCAAGTTCCGGGAGTACTT CCCCAACTTCGTGGGCGAGCCCAAGTCCAAGGACATCCTGAAGCT GCGGCTGTACGAGCAGCAGCACGGCAAGTGCCTGTACTCCGGCAA GGAGATCAACCTGGTGCGGCTGAACGAGAAGGGCTACGTGGAGA TCGACCACGCCCTGCCCTTCTCCCGGACCTGGGACGACTCCTTCAA CAACAAGGTGCTGGTGCTGGGCTCCGAGAACCAGAACAAGGGCA ACCAGACCCCCTACGAGTACTTCAACGGCAAGGACAACTCCCGGG AGTGGCAGGAGTTCAAGGCCCGGGTGGAGACCTCCCGGTTCCCCC GGTCCAAGAAGCAGCGGATCCTGCTGCAGAAGTTCGACGAGGACG GCTTCAAGGAGTGCAACCTGAACGACACCCGGTACGTGAACCGGT TCCTGTGCCAGTTCGTGGCCGACCACATCCTGCTGACCGGCAAGG GCAAGCGGCGGGTGTTCGCCTCCAACGGCCAGATCACCAACCTGC TGCGGGGCTTCTGGGGCCTGCGGAAGGTGCGGGCCGAGAACGACC GGCACCACGCCCTGGACGCCGTGGTGGTGGCCTGCTCCACCGTGG CCATGCAGCAGAAGATCACCCGGTTCGTGCGGTACAAGGAGATGA ACGCCTTCGACGGCAAGACCATCGACAAGGAGACCGGCAAGGTG CTGCACCAGAAGACCCACTTCCCCCAGCCCTGGGAGTTCTTCGCCC AGGAGGTGATGATCCGGGTGTTCGGCAAGCCCGACGGCAAGCCCG AGTTCGAGGAGGCCGACACCCCCGAGAAGCTGCGGACCCTGCTGG CCGAGAAGCTGTC

【表３５－２６４】

配列番号	説明	配列
		CTCCCGGCCCGAGGCCGTGCACGAGTACGTGACCCCCCTGTTCGTG TCCCGGGCCCCCAACCGGAAGATGTCCGGCGCCCACAAGGACACCC TGCGGTCCGCCAAGCGGTTCGTGAAGCACAACGAGAAGATCTCCGT GAAGCGGGTGTGGCTGACCGAGATCAAGCTGGCCGACCTGGAGAA CATGGTGAACTACAAGAACGGCCGGGAGATCGAGCTGTACGAGGC CCTGAAGGCCCGGCTGGAGGCCTACGGCGGCAACGCCAAGCAGGC CTTCGACCCCAAGGACAACCCCTTCTACAAGAAGGGCGGCCAGCTG GTGAAGGCCGTGCGGGTGGAGAAGACCCAGGAGTCCGGCGTGCTG CTGAACAAGAAGAACGCCTACACCATCGCCGACAACGGCGACATG GTGCGGGTGGACGTGTTCTGCAAGGTGGACAAGAAGGGCAAGAAC CAGTACTTCATCGTGCCCATCTACGCCTGGCAGGTGGCCGAGAACA TCCTGCCCGACATCGACTGCAAGGGCTACCGGATCGACGACTCCTA CACCTTCTGCTTCTCCCTGCACAAGTACGACCTGATCGCCTTCCAGA AGGACGAGAAGTCCAAGGTGGAGTTCGCCTACTACATCAACTGCGA CTCCTCCAACGGCCGGTTCTACCTGGCCTGGCACGACAAGGGCTCC AAGGAGCAGCAGTTCCGGATCTCCACCCAGAACCTGGTGCTGATCC AGAAGTACCAGGTGAACGAGCTGGGCAAGGAGATCCGGCCCTGCC GGCTGAAGAAGCGGCCCCCCGTGCGG

【表３５－２６５】

配列番号	説明	配列
208	Nme2Cas9 クリバーゼをコードする例示的なコード配列	GCAGCATTCAAACCAAACCCAATCAACTACATCCTAGGACTAG ACATCGGAATCGCATCAGTAGGATGAGCAATGGTAGAAATCGA CGAAGAAGAAAACCCAATCCGACTAATCGACCTAGGAGTACGA GTATTCGAACGAGCAGAAGTACCAAAAACAGGAGACTCACTAG CAATGGCACGACGACTAGCACGATCAGTACGACGACTAACACG ACGACGAGCACACCGACTACTACGAGCACGACGACTACTAAAA CGAGAAGGAGTACTACAAGCAGCAGACTTCGACGAAAACGGA CTAATCAAATCACTACCAAACACACCATGACAACTACGAGCAG CAGCACTAGACCGAAAACTAACACCACTAGAATGATCAGCAGT ACTACTACACCTAATCAAACACCGAGGATACCTATCACAACGA AAAAACGAAGGAGAAACAGCAGACAAAGAACTAGGAGCACTA CTAAAAGGAGTAGCAAACAACGCACACGCACTACAAACAGGA GACTTCCGAACACCAGCAGAACTAGCACTAAACAAATTCGAAA AAGAATCAGGACACATCCGAAACCAACGAGGAGACTACTCAC ACACATTCTCACGAAAAGACCTACAAGCAGAACTAATCCTACT ATTCGAAAAACAAAAAGAATTCGGAAACCCACACGTATCAGGA GGACTAAAAGAAGGAATCGAAACACTACTAATGACACAACGA CCAGCACTATCAGGAGACGCAGTACAAAAAATGCTAGGACACT GCACATTCGAACCAGCAGAACCAAAAGCAGCAAAAAACACAT ACACAGCAGAACGATTCATCTGACTAACAAAACTAAACAACCT ACGAATCCTAGAACAAGGATCAGAACGACCACTAACAGACAC AGAACGAGCAACACTAATGGACGAACCATACCGAAAATCAAA ACTAACATACGCACAAGCACGAAAACTACTAGGACTAGAAGAC ACAGCATTCTTCAAAGGACTACGATACGGAAAAGACAACGCAG AAGCATCAACACTAATGGAAATGAAAGCATACCACGCAATCTC ACGAGCACTAGAAAAAGAAGGACTAAAAGACAAAAAATCACC ACTAAACCTATCATCAGAACTACAAGACGAAATCGGAACAGCA TTCTCACTATTCAAAACAGACGAAGACATCACAGGACGACTAA AAGACCGAGTACAACCAGAAATCCTAGAAGCACTACTAAAACA CATCTCATTCGACAAATTCGTACAAATCTCACTAAAAGCACTAC GACGAATCGTACCACTAATGGAACAAGGAAAAC

【表３５－２６６】

配列番号	説明	配列
		GATACGACGAAGCATGCGCAGAAATCTACGGAGACCACTACGGA AAAAAAAACACAGAAGAAAAAATCTACCTACCACCAATCCCAGC AGACGAAATCCGAAACCCAGTAGTACTACGAGCACTATCACAAGC ACGAAAAGTAATCAACGGAGTAGTACGACGATACGGATCACCAG CACGAATCCACATCGAAACAGCACGAGAAGTAGGAAAATCATTCA AAGACCGAAAAGAAATCGAAAAACGACAAGAAGAAAACCGAAA AGACCGAGAAAAAGCAGCAGCAAAATTCCGAGAATACTTCCCAA ACTTCGTAGGAGAACCAAAATCAAAAGACATCCTAAAACTACGAC TATACGAACAACAACACGGAAAATGCCTATACTCAGGAAAAGAA ATCAACCTAGTACGACTAAACGAAAAAGGATACGTAGAAATCGAC CACGCACTACCATTCTCACGAACATGAGACGACTCATTCAACAAC AAAGTACTAGTACTAGGATCAGAAAACCAAAACAAAGGAAACCA AACACCATACGAATACTTCAACGGAAAAGACAACTCACGAGAATG ACAAGAATTCAAAGCACGAGTAGAAACATCACGATTCCCACGATC AAAAAAACAACGAATCCTACTACAAAAATTCGACGAAGACGGATT CAAAGAATGCAACCTAAACGACACACGATACGTAAACCGATTCCT ATGCCAATTCGTAGCAGACCACATCCTACTAACAGGAAAAGGAAA ACGACGAGTATTCGCATCAAACGGACAAATCACAAACCTACTACG AGGATTCTGAGGACTACGAAAAGTACGAGCAGAAAACGACCGAC ACCACGCACTAGACGCAGTAGTAGTAGCATGCTCAACAGTAGCAA TGCAACAAAAAATCACACGATTCGTACGATACAAAGAAATGAACG CATTCGACGGAAAAACAATCGACAAAGAAACAGGAAAAGTACTA CACCAAAAAACACACTTCCCACAACCATGAGAATTCTTCGCACAA GAAGTAATGATCCGAGTATTCGGAAAACCAGACGGAAAACCAGA ATTCGAAGAAGCAGACACACCAGAAAAACTACGAACACTACTAG CAGAAAAACTATCATCACGACCAGAAGCAGTACACGAATACGTAA CACCACTATTCGTATCACGAGCACCAAACCGAAAAATGTCAGGAG CACACAAAGACACACTACGATCAGCAAAACGATTCGTAAAACACA ACGAAAAAATCTCAGTAAAACGAGTATGACTAACAGAAATCAAA CTAGCAGACCTAGAAAACATGGTAAACTACAAAAACGGACGAGA AATCGAACTATACGAAGCACTAAAAGCACGACTAGAAGCATACG GAGGAAACGCAAAACAAGCATTCGACCCAAAAGACAACCCATTCT ACAAAAAAGGAGGACAACTAGTAAAAGCAGTACGAGTAGAAAAA ACACAAGAATCAGGAGTACTACTAAACAAAAAAAACGCATACAC AATCGCAGACAACGGAGACATGGTACGAGTAGACGTATTCTGCAA AGTAGACAAA

【表３５－２６７】

配列番号	説明	配列
		AAAGGAAAAAACCAATACTTCATCGTACCAATCTACGCATGAC AAGTAGCAGAAAACATCCTACCAGACATCGACTGCAAAGGATA CCGAATCGACGACTCATACACATTCTGCTTCTCACTACACAAAT ACGACCTAATCGCATTCCAAAAAGACGAAAAATCAAAAGTAGA ATTCGCATACTACATCAACTGCGACTCATCAAACGGACGATTCT ACCTAGCATGACACGACAAAGGATCAAAAGAACAACAATTCCG AATCTCAACACAAAACCTAGTACTAATCCAAAAATACCAAGTA AACGAACTAGGAAAAGAAATCCGACCATGCCGACTAAAAAAA CGACCACCAGTACGA
209	Nme2Cas9クリバーゼの例示的なオープンリーディングフレーム	ATGGCTGCTTTTAAGCCTAATCCTATTAATTATATTCTTGGTCTT GATATTGGTATTGCTTCTGTTGGTTGGGCTATGGTTGAGATTGA TGAGGAGGAGAATCCTATTCGTCTTATTGATCTTGGTGTTCGTG TTTTTGAGCGTGCTGAGGTTCCTAAGACTGGTGATTCTCTTGCT ATGGCTCGTCGTCTTGCTCGTTCTGTTCGTCGTCTTACTCGTCGT CGTGCTCATCGTCTTCTTCGTGCTCGTCGTCTTCTTAAGCGTGAG GGTGTTCTTCAGGCTGCTGATTTTGATGAGAATGGTCTTATTAA GTCTCTTCCTAATACTCCTTGGCAGCTTCGTGCTGCTGCTCTTGA TCGTAAGCTTACTCCTCTTGAGTGGTCTGCTGTTCTTCTTCATCT TATTAAGCATCGTGGTTATCTTTCTCAGCGTAAGAATGAGGGTG AGACTGCTGATAAGGAGCTTGGTGCTCTTCTTAAGGGTGTTGCT AATAATGCTCATGCTCTTCAGACTGGTGATTTTCGTACTCCTGC TGAGCTTGCTCTTAATAAGTTTGAGAAGGAGTCTGGTCATATTC GTAATCAGCGTGGTGATTATTCTCATACTTTTTCTCGTAAGGAT CTTCAGGCTGAGCTTATTCTTCTTTTTGAGAAGCAGAAGGAGTT TGGTAATCCTCATGTTTCTGGTGGTCTTAAGGAGGGTATTGAGA CTCTTCTTATGACTCAGCGTCCTGCTCTTTCTGGTGATGCTGTTC AGAAGATGCTTGGTCATTGTACTTTTGAGCCTGCTGAGCCTAAG GCTGCTAAGAATACTTATACTGCTGAGCGTTTTATTTGGCTTAC TAAGCTTAATAATCTTCGTATTCTTGAGCAGGGTTCTGAGCGTC CTCTTACTGATACTGAGCGTGCTACTCTTATGGATGAGCCTTAT CGTAAGTCTAAGCTTACTTATGCTCAGGCTCGTAAGCTTCTTGG TCTTGAGGATACTGCTTTTTTTAAGGGTCTTCGTTATGGTAAGG ATAATGCTGAGGCTTCTACTCTTATGGAGATGAAGGCTTATCAT GCTATTTCTCGTGCTCTTGAGAAGGAGGGTCTTAAGGATAAGA AGTCTCCTCTTAATCTTTCTTCTGAGCTTCAGGATGAGATTG

【表３５－２６８】

配列番号	説明	配列
		GTACTGCTTTTTCTCTTTTTAAGACTGATGAGGATATTACTGGTC GTCTTAAGGATCGTGTTCAGCCTGAGATTCTTGAGGCTCTTCTTA AGCATATTTCTTTTGATAAGTTTGTTCAGATTTCTCTTAAGGCTCT TCGTCGTATTGTTCCTCTTATGGAGCAGGGTAAGCGTTATGATGA GGCTTGTGCTGAGATTTATGGTGATCATTATGGTAAGAAGAATA CTGAGGAGAAGATTTATCTTCCTCCTATTCCTGCTGATGAGATTC GTAATCCTGTTGTTCTTCGTGCTCTTTCTCAGGCTCGTAAGGTTAT TAATGGTGTTGTTCGTCGTTATGGTTCTCCTGCTCGTATTCATATT GAGACTGCTCGTGAGGTTGGTAAGTCTTTTAAGGATCGTAAGGA GATTGAGAAGCGTCAGGAGGAGAATCGTAAGGATCGTGAGAAG GCTGCTGCTAAGTTTCGTGAGTATTTTCCTAATTTTGTTGGTGAG CCTAAGTCTAAGGATATTCTTAAGCTTCGTCTTTATGAGCAGCAG CATGGTAAGTGTCTTTATTCTGGTAAGGAGATTAATCTTGTTCGT CTTAATGAGAAGGGTTATGTTGAGATTGATCATGCTCTTCCTTTT TCTCGTACTTGGGATGATTCTTTTAATAATAAGGTTCTTGTTCTTG GTTCTGAGAATCAGAATAAGGGTAATCAGACTCCTTATGAGTAT TTTAATGGTAAGGATAATTCTCGTGAGTGGCAGGAGTTTAAGGC TCGTGTTGAGACTTCTCGTTTTCCTCGTTCTAAGAAGCAGCGTAT TCTTCTTCAGAAGTTTGATGAGGATGGTTTTAAGGAGTGTAATCT TAATGATACTCGTTATGTTAATCGTTTTCTTTGTCAGTTTGTTGCT GATCATATTCTTCTTACTGGTAAGGGTAAGCGTCGTGTTTTTGCT TCTAATGGTCAGATTACTAATCTTCTTCGTGGTTTTTGGGGTCTTC GTAAGGTTCGTGCTGAGAATGATCGTCATCATGCTCTTGATGCTG TTGTTGTTGCTTGTTCTACTGTTGCTATGCAGCAGAAGATTACTC GTTTTGTTCGTTATAAGGAGATGAATGCTTTTGATGGTAAGACTA TTGATAAGGAGACTGGTAAGGTTCTTCATCAGAAGACTCATTTTC CTCAGCCTTGGGAGTTTTTTGCTCAGGAGGTTATGATTCGTGTTT TTGGTAAGCCTGATGGTAAGCCTGAGTTTGAGGAGGCTGATACT CCTGAGAAGCTTCGTACTCTTCTTGCTGAGAAGCTTTCTTCTCGT CCTGAGGCTGTTCATGAGTATGTTACTCCTCTTTTTGTTTCTCGTG CTCCTAATCGTAAGATGTCTGGTGCTCATAAGGATACTCTTCGTT CTGCTAAGCGTTTTGTTAAGCATAATGAGAAGATTTCTGTTAAGC GTGTTTGGCTTACTGAGATTAAGCTTGCTGATCTTGAGAATATGG TTAATTATAAGAATGGTCGTGAGATTGAGCTTTATGAGGCTCTTA AGGCTCGTCTTGAGGCTTATGGTGGTAATGCTAAGCAGGCTTTTG ATCCTAAG

【表３５－２６９】

配列番号	説明	配列
		GATAATCCTTTTTATAAGAAGGGTGGTCAGCTTGTTAAGGCTGT TCGTGTTGAGAAGACTCAGGAGTCTGGTGTTCTTCTTAATAAGA AGAATGCTTATACTATTGCTGATAATGGTGATATGGTTCGTGTT GATGTTTTTTGTAAGGTTGATAAGAAGGGTAAGAATCAGTATTT TATTGTTCCTATTTATGCTTGGCAGGTTGCTGAGAATATTCTTCC TGATATTGATTGTAAGGGTTATCGTATTGATGATTCTTATACTTT TTGTTTTTCTCTTCATAAGTATGATCTTATTGCTTTTCAGAAGGA TGAGAAGTCTAAGGTTGAGTTTGCTTATTATATTAATTGTGATT CTTCTAATGGTCGTTTTTATCTTGCTTGGCATGATAAGGGTTCTA AGGAGCAGCAGTTTCGTATTTCTACTCAGAATCTTGTTCTTATT CAGAAGTATCAGGTTAATGAGCTTGGTAAGGAGATTCGTCCTT GTCGTCTTAAGAAGCGTCCTCCTGTTCGTUGA
210	Nme2Cas9 クリバーゼの例示的なオープンリーディングフレーム	ATGGCCGCCTTCAAGCCCAACCCCATCAACTACATCCTGGGCCT GGACATCGGCATCGCCTCCGTGGGCTGGGCCATGGTGGAGATC GACGAGGAGGAGAACCCCATCCGGCTGATCGACCTGGGCGTGC GGGTGTTCGAGCGGGCCGAGGTGCCCAAGACCGGCGACTCCCT GGCCATGGCCCGGCGGCTGGCCCGGTCCGTGCGGCGGCTGACC CGGCGGCGGGCCCACCGGCTGCTGCGGGCCCGGCGGCTGCTGA AGCGGGAGGGCGTGCTGCAGGCCGCCGACTTCGACGAGAACG GCCTGATCAAGTCCCTGCCCAACACCCCCTGGCAGCTGCGGGC CGCCGCCCTGGACCGGAAGCTGACCCCCCTGGAGTGGTCCGCC GTGCTGCTGCACCTGATCAAGCACCGGGGCTACCTGTCCCAGC GGAAGAACGAGGGCGAGACCGCCGACAAGGAGCTGGGCGCCC TGCTGAAGGGCGTGGCCAACAACGCCCACGCCCTGCAGACCGG CGACTTCCGGACCCCCGCCGAGCTGGCCCTGAACAAGTTCGAG AAGGAGTCCGGCCACATCCGGAACCAGCGGGGCGACTACTCCC ACACCTTCTCCCGGAAGGACCTGCAGGCCGAGCTGATCCTGCT GTTCGAGAAGCAGAAGGAGTTCGGCAACCCCCACGTGTCCGGC GGCCTGAAGGAGGGCATCGAGACCCTGCTGATGACCCAGCGGC CCGCCCTGTCCGGCGACGCCGTGCAGAAGATGCTGGGCCACTG CACCTTCGAGCCCGCCGAGCCCAAGGCCGCCAAGAACACCTAC ACCGCCGAGCGGTTCATCTGGCTGACCAAGCTGAACAACCTGC GGATCCTGGAGCAGGGCTCCGAGCGGCCCCTGACCGACACCGA GCGGGCCACCCTGATGGACGAGCCCTACCGGAAGTCCAAGCTG ACCTACGCCCAGGCCCGGAAGCTGCTGGGCCTGGAGGACACC

【表３５－２７０】

配列番号	説明	配列
		GCCTTCTTCAAGGGCCTGCGGTACGGCAAGGACAACGCCGAGGC CTCCACCCTGATGGAGATGAAGGCCTACCACGCCATCTCCCGGG CCCTGGAGAAGGAGGGCCTGAAGGACAAGAAGTCCCCCCTGAA CCTGTCCTCCGAGCTGCAGGACGAGATCGGCACCGCCTTCTCCCT GTTCAAGACCGACGAGGACATCACCGGCCGGCTGAAGGACCGG GTGCAGCCCGAGATCCTGGAGGCCCTGCTGAAGCACATCTCCTT CGACAAGTTCGTGCAGATCTCCCTGAAGGCCCTGCGGCGGATCG TGCCCCTGATGGAGCAGGGCAAGCGGTACGACGAGGCCTGCGCC GAGATCTACGGCGACCACTACGGCAAGAAGAACACCGAGGAGA AGATCTACCTGCCCCCCATCCCCGCCGACGAGATCCGGAACCCC GTGGTGCTGCGGGCCCTGTCCCAGGCCCGGAAGGTGATCAACGG CGTGGTGCGGCGGTACGGCTCCCCCGCCCGGATCCACATCGAGA CCGCCCGGGAGGTGGGCAAGTCCTTCAAGGACCGGAAGGAGATC GAGAAGCGGCAGGAGGAGAACCGGAAGGACCGGGAGAAGGCC GCCGCCAAGTTCCGGGAGTACTTCCCCAACTTCGTGGGCGAGCC CAAGTCCAAGGACATCCTGAAGCTGCGGCTGTACGAGCAGCAGC ACGGCAAGTGCCTGTACTCCGGCAAGGAGATCAACCTGGTGCGG CTGAACGAGAAGGGCTACGTGGAGATCGACCACGCCCTGCCCTT CTCCCGGACCTGGGACGACTCCTTCAACAACAAGGTGCTGGTGC TGGGCTCCGAGAACCAGAACAAGGGCAACCAGACCCCCTACGA GTACTTCAACGGCAAGGACAACTCCCGGGAGTGGCAGGAGTTCA AGGCCCGGGTGGAGACCTCCCGGTTCCCCCGGTCCAAGAAGCAG CGGATCCTGCTGCAGAAGTTCGACGAGGACGGCTTCAAGGAGTG CAACCTGAACGACACCCGGTACGTGAACCGGTTCCTGTGCCAGT TCGTGGCCGACCACATCCTGCTGACCGGCAAGGGCAAGCGGCGG GTGTTCGCCTCCAACGGCCAGATCACCAACCTGCTGCGGGGCTTC TGGGGCCTGCGGAAGGTGCGGGCCGAGAACGACCGGCACCACG CCCTGGACGCCGTGGTGGTGGCCTGCTCCACCGTGGCCATGCAG CAGAAGATCACCCGGTTCGTGCGGTACAAGGAGATGAACGCCTT CGACGGCAAGACCATCGACAAGGAGACCGGCAAGGTGCTGCAC CAGAAGACCCACTTCCCCCAGCCCTGGGAGTTCTTCGCCCAGGA GGTGATGATCCGGGTGTTCGGCAAGCCCGACGGCAAGCCCGAGT TCGAGGAGGCCGACACCCCCGAGAAGCTGCGGACCCTGCTGGCC GAGAAGCTGTCCTCCCGGCCCGAGGCCGTGCACGAGTACGTGAC CCCCCTGTTCGTGTCCCGGGCCCCCAACCGGAAGATGTCCGGCG CCCACAAGGACACCCTGCGGTCCGCCAAGCGGTTCGTGAAGCAC AACGAGAA

【表３５－２７１】

配列番号	説明	配列
		GATCTCCGTGAAGCGGGTGTGGCTGACCGAGATCAAGCTGGCCGA CCTGGAGAACATGGTGAACTACAAGAACGGCCGGGAGATCGAGC TGTACGAGGCCCTGAAGGCCCGGCTGGAGGCCTACGGCGGCAACG CCAAGCAGGCCTTCGACCCCAAGGACAACCCCTTCTACAAGAAGG GCGGCCAGCTGGTGAAGGCCGTGCGGGTGGAGAAGACCCAGGAG TCCGGCGTGCTGCTGAACAAGAAGAACGCCTACACCATCGCCGAC AACGGCGACATGGTGCGGGTGGACGTGTTCTGCAAGGTGGACAAG AAGGGCAAGAACCAGTACTTCATCGTGCCCATCTACGCCTGGCAG GTGGCCGAGAACATCCTGCCCGACATCGACTGCAAGGGCTACCGG ATCGACGACTCCTACACCTTCTGCTTCTCCCTGCACAAGTACGACC TGATCGCCTTCCAGAAGGACGAGAAGTCCAAGGTGGAGTTCGCCT ACTACATCAACTGCGACTCCTCCAACGGCCGGTTCTACCTGGCCTG GCACGACAAGGGCTCCAAGGAGCAGCAGTTCCGGATCTCCACCCA GAACCTGGTGCTGATCCAGAAGTACCAGGTGAACGAGCTGGGCAA GGAGATCCGGCCCTGCCGGCTGAAGAAGCGGCCCCCCGTGCGGUG A
211	Nme2Cas9クリバーゼの例示的なオープンリーディングフレーム	ATGGCAGCATTCAAACCAAACCCAATCAACTACATCCTAGGACTA GACATCGGAATCGCATCAGTAGGATGAGCAATGGTAGAAATCGAC GAAGAAGAAAACCCAATCCGACTAATCGACCTAGGAGTACGAGT ATTCGAACGAGCAGAAGTACCAAAAACAGGAGACTCACTAGCAA TGGCACGACGACTAGCACGATCAGTACGACGACTAACACGACGAC GAGCACACCGACTACTACGAGCACGACGACTACTAAAACGAGAA GGAGTACTACAAGCAGCAGACTTCGACGAAAACGGACTAATCAA ATCACTACCAAACACACCATGACAACTACGAGCAGCAGCACTAGA CCGAAAACTAACACCACTAGAATGATCAGCAGTACTACTACACCT AATCAAACACCGAGGATACCTATCACAACGAAAAAACGAAGGAG AAACAGCAGACAAAGAACTAGGAGCACTACTAAAAGGAGTAGCA AACAACGCACACGCACTACAAACAGGAGACTTCCGAACACCAGC AGAACTAGCACTAAACAAATTCGAAAAAGAATCAGGACACATCC GAAACCAACGAGGAGACTACTCACACACATTCTCACGAAAAGACC TACAAGCAGAACTAATCCTACTATTCGAAAAACAAAAAGAATTCG GAAACCCACACGTATCAGGAGGACTAAAAGAAGGAATCGAAACA CTACTAATGACACAACGACCAGCACTATCAGGAGACGCAGTACAA AAAATG

【表３５－２７２】

配列番号	説明	配列
		CTAGGACACTGCACATTCGAACCAGCAGAACCAAAAGCAGCAAAA AACACATACACAGCAGAACGATTCATCTGACTAACAAAACTAAACA ACCTACGAATCCTAGAACAAGGATCAGAACGACCACTAACAGACA CAGAACGAGCAACACTAATGGACGAACCATACCGAAAATCAAAAC TAACATACGCACAAGCACGAAAACTACTAGGACTAGAAGACACAG CATTCTTCAAAGGACTACGATACGGAAAAGACAACGCAGAAGCATC AACACTAATGGAAATGAAAGCATACCACGCAATCTCACGAGCACTA GAAAAAGAAGGACTAAAAGACAAAAAATCACCACTAAACCTATCA TCAGAACTACAAGACGAAATCGGAACAGCATTCTCACTATTCAAAA CAGACGAAGACATCACAGGACGACTAAAAGACCGAGTACAACCAG AAATCCTAGAAGCACTACTAAAACACATCTCATTCGACAAATTCGT ACAAATCTCACTAAAAGCACTACGACGAATCGTACCACTAATGGAA CAAGGAAAACGATACGACGAAGCATGCGCAGAAATCTACGGAGAC CACTACGGAAAAAAAAACACAGAAGAAAAAATCTACCTACCACCA ATCCCAGCAGACGAAATCCGAAACCCAGTAGTACTACGAGCACTAT CACAAGCACGAAAAGTAATCAACGGAGTAGTACGACGATACGGAT CACCAGCACGAATCCACATCGAAACAGCACGAGAAGTAGGAAAAT CATTCAAAGACCGAAAAGAAATCGAAAAACGACAAGAAGAAAACC GAAAAGACCGAGAAAAAGCAGCAGCAAAATTCCGAGAATACTTCC CAAACTTCGTAGGAGAACCAAAATCAAAAGACATCCTAAAACTACG ACTATACGAACAACAACACGGAAAATGCCTATACTCAGGAAAAGA AATCAACCTAGTACGACTAAACGAAAAAGGATACGTAGAAATCGA CCACGCACTACCATTCTCACGAACATGAGACGACTCATTCAACAAC AAAGTACTAGTACTAGGATCAGAAAACCAAAACAAAGGAAACCAA ACACCATACGAATACTTCAACGGAAAAGACAACTCACGAGAATGA CAAGAATTCAAAGCACGAGTAGAAACATCACGATTCCCACGATCAA AAAAACAACGAATCCTACTACAAAAATTCGACGAAGACGGATTCA AAGAATGCAACCTAAACGACACACGATACGTAAACCGATTCCTATG CCAATTCGTAGCAGACCACATCCTACTAACAGGAAAAGGAAAACG ACGAGTATTCGCATCAAACGGACAAATCACAAACCTACTACGAGGA TTCTGAGGACTACGAAAAGTACGAGCAGAAAACGACCGACACCAC GCACTAGACGCAGTAGTAGTAGCATGCTCAACAGTAGCAATGCAAC AAAAAATCACACGATTCGTACGATACAAAGAAATGAACGCATTCGA CGGAAAAACAATCGACAAAGAAACAGGA

【表３５－２７３】

配列番号	説明	配列
		AAAGTACTACACCAAAAAACACACTTCCCACAACCATGAGAATTCT TCGCACAAGAAGTAATGATCCGAGTATTCGGAAAACCAGACGGAA AACCAGAATTCGAAGAAGCAGACACACCAGAAAAACTACGAACAC TACTAGCAGAAAAACTATCATCACGACCAGAAGCAGTACACGAATA CGTAACACCACTATTCGTATCACGAGCACCAAACCGAAAAATGTCA GGAGCACACAAAGACACACTACGATCAGCAAAACGATTCGTAAAA CACAACGAAAAAATCTCAGTAAAACGAGTATGACTAACAGAAATC AAACTAGCAGACCTAGAAAACATGGTAAACTACAAAAACGGACGA GAAATCGAACTATACGAAGCACTAAAAGCACGACTAGAAGCATAC GGAGGAAACGCAAAACAAGCATTCGACCCAAAAGACAACCCATTC TACAAAAAAGGAGGACAACTAGTAAAAGCAGTACGAGTAGAAAAA ACACAAGAATCAGGAGTACTACTAAACAAAAAAAACGCATACACA ATCGCAGACAACGGAGACATGGTACGAGTAGACGTATTCTGCAAAG TAGACAAAAAAGGAAAAAACCAATACTTCATCGTACCAATCTACGC ATGACAAGTAGCAGAAAACATCCTACCAGACATCGACTGCAAAGG ATACCGAATCGACGACTCATACACATTCTGCTTCTCACTACACAAAT ACGACCTAATCGCATTCCAAAAAGACGAAAAATCAAAAGTAGAATT CGCATACTACATCAACTGCGACTCATCAAACGGACGATTCTACCTA GCATGACACGACAAAGGATCAAAAGAACAACAATTCCGAATCTCA ACACAAAACCTAGTACTAATCCAAAAATACCAAGTAAACGAACTAG GAAAAGAAATCCGACCATGCCGACTAAAAAAACGACCACCAGTAC GAUAA

【表３５－２７４】

配列番号	説明	配列
212	Nme3Cas9クリバーゼの例示的なアミノ酸配列	MAAFKPNPINYILGLDIGIASVGWAMVEIDEEENPIRLIDLGVRVFER AEVPKTGDSLAMARRLARSVRRLTRRRAHRLLRARRLLKREGVLQ AADFDENGLIKSLPNTPWQLRAAALDRKLTPLEWSAVLLHLIKHRG YLSQRKNEGETADKELGALLKGVADNAHALQTGDFRTPAELALNK FEKECGHIRNQRGDYSHTFSRKDLQAELNLLFEKQKEFGNPHVSGG LKEGIETLLMTQRPALSGDAVQKMLGHCTFEPAEPKAAKNTYTAER FIWLTKLNNLRILEQGSERPLTDTERATLMDEPYRKSKLTYAQARKL LSLEDTAFFKGLRYGKDNAEASTLMEMKAYHTISRALEKEGLKDK KSPLNLSPELQDEIGTAFSLFKTDEDITGRLKDRIQPEILEALLKHISF DKFVQISLKALRRIVPLMEQGKRYDEACAEIYGDHYGKKNTEEKIY LPPIPADEIRNPVVLRALSQARKVINGVVRRYGSPARIHIETAREVGK SFKDRKEIEKRQEENRKDREKAAAKFREYFPNFVGEPKSKDILKLRL YEQQHGKCLYSGKEINLGRLNEKGYVEIDHALPFSRTWDDSFNNKV LVLGSENQNKGNQTPYEYFNGKDNSREWQEFKARVETSRFPRSKK QRILLQKFDEDGFKERNLNDTRYVNRFLCQFVADRMRLTGKGKKR VFASNGQITNLLRGFWGLRKVRAENDRHHALDAVVVACSTVAMQ QKITRFVRYKEMNAFDGKTIDKETGEVLHQKTHFPQPWEFFAQEV MIRVFGKPDGKPEFEEADTPEKLRTLLAEKLSSRPEAVHEYVTPLFV SRAPNRKMSGQGHMETVKSAKRLDEGVSVLRVPLTQLKLKDLEKM VNREREPKLYEALKARLEAHKDDPAKAFAEPFYKYDKAGNRTQQV KAVRVEQVQKTGVWVRNHNGIADNATMVRVDVFEKGDKYYLVPI YSWQVAKGILPDRAVVAYADEEDWTVIDESFRFKFVLYSNDLIKVQ LKKDSFLGYFSGLDRATGAISLREHDLEKSKGKDGMHRIGVKTALS FQKYQIDEMGKEIRPCRLKKRPPVR

【表３５－２７５】

配列番号	説明	配列
213	Nme3Cas9 クリバーゼをコードする例示的なコード配列	GCTGCTTTTAAGCCTAATCCTATTAATTATATTCTTGGTCTTGAT ATTGGTATTGCTTCTGTTGGTTGGGCTATGGTTGAGATTGATGA GGAGGAGAATCCTATTCGTCTTATTGATCTTGGTGTTCGTGTTTT TGAGCGTGCTGAGGTTCCTAAGACTGGTGATTCTCTTGCTATGG CTCGTCGTCTTGCTCGTTCTGTTCGTCGTCTTACTCGTCGTCGTG CTCATCGTCTTCTTCGTGCTCGTCGTCTTCTTAAGCGTGAGGGTG TTCTTCAGGCTGCTGATTTTGATGAGAATGGTCTTATTAAGTCT CTTCCTAATACTCCTTGGCAGCTTCGTGCTGCTGCTCTTGATCGT AAGCTTACTCCTCTTGAGTGGTCTGCTGTTCTTCTTCATCTTATT AAGCATCGTGGTTATCTTTCTCAGCGTAAGAATGAGGGTGAGA CTGCTGATAAGGAGCTTGGTGCTCTTCTTAAGGGTGTTGCTGAT AATGCTCATGCTCTTCAGACTGGTGATTTTCGTACTCCTGCTGA GCTTGCTCTTAATAAGTTTGAGAAGGAGTGTGGTCATATTCGTA ATCAGCGTGGTGATTATTCTCATACTTTTTCTCGTAAGGATCTTC AGGCTGAGCTTAATCTTCTTTTTGAGAAGCAGAAGGAGTTTGGT AATCCTCATGTTTCTGGTGGTCTTAAGGAGGGTATTGAGACTCT TCTTATGACTCAGCGTCCTGCTCTTTCTGGTGATGCTGTTCAGA AGATGCTTGGTCATTGTACTTTTGAGCCTGCTGAGCCTAAGGCT GCTAAGAATACTTATACTGCTGAGCGTTTTATTTGGCTTACTAA GCTTAATAATCTTCGTATTCTTGAGCAGGGTTCTGAGCGTCCTC TTACTGATACTGAGCGTGCTACTCTTATGGATGAGCCTTATCGT AAGTCTAAGCTTACTTATGCTCAGGCTCGTAAGCTTCTTTCTCTT GAGGATACTGCTTTTTTTAAGGGTCTTCGTTATGGTAAGGATAA TGCTGAGGCTTCTACTCTTATGGAGATGAAGGCTTATCATACTA TTTCTCGTGCTCTTGAGAAGGAGGGTCTTAAGGATAAGAAGTCT CCTCTTAATCTTTCTCCTGAGCTTCAGGATGAGATTGGTACTGC TTTTTCTCTTTTTAAGACTGATGAGGATATTACTGGTCGTCTTAA GGATCGTATTCAGCCTGAGATTCTTGAGGCTCTTCTTAAGCATA TTTCTTTTGATAAGTTTGTTCAGATTTCTCTTAAGGCTCTTCGTC GTATTGTTCCTCTTATGGAGCAGGGTAAGCGTTATGATGAGGCT TGTGCTGAGATTTATGGTGATCATTATGGTAAGAAGAATACTGA GGAGAAGATTTATCTTCCTCCTATTCCTGCTGATGAGATTCGTA ATCCTGTTGTTCTTCGTGCTCTTTCTCAGGCTCGTAAGGTTATTA ATGGTGTTGTTCGTCGTTATGGTTCTCCTGCTCGTATTCATATTG AGACTGCTCGTGAGGTTGGTAAGTCTTTTAAGGATCGTAAGGA GATTGAGAAGCGTCAGGAGGAGAATCGTAAGGATCGTGAGAA GGCTGCTGCTAAGTTTCGTGAGTATTTTCCTAATTTTGTT

【表３５－２７６】

配列番号	説明	配列
		GGTGAGCCTAAGTCTAAGGATATTCTTAAGCTTCGTCTTTATGAGC AGCAGCATGGTAAGTGTCTTTATTCTGGTAAGGAGATTAATCTTGG TCGTCTTAATGAGAAGGGTTATGTTGAGATTGATCATGCTCTTCCT TTTTCTCGTACTTGGGATGATTCTTTTAATAATAAGGTTCTTGTTCT TGGTTCTGAGAATCAGAATAAGGGTAATCAGACTCCTTATGAGTA TTTTAATGGTAAGGATAATTCTCGTGAGTGGCAGGAGTTTAAGGCT CGTGTTGAGACTTCTCGTTTTCCTCGTTCTAAGAAGCAGCGTATTC TTCTTCAGAAGTTTGATGAGGATGGTTTTAAGGAGCGTAATCTTAA TGATACTCGTTATGTTAATCGTTTTCTTTGTCAGTTTGTTGCTGATC GTATGCGTCTTACTGGTAAGGGTAAGAAGCGTGTTTTTGCTTCTAA TGGTCAGATTACTAATCTTCTTCGTGGTTTTTGGGGTCTTCGTAAG GTTCGTGCTGAGAATGATCGTCATCATGCTCTTGATGCTGTTGTTG TTGCTTGTTCTACTGTTGCTATGCAGCAGAAGATTACTCGTTTTGTT CGTTATAAGGAGATGAATGCTTTTGATGGTAAGACTATTGATAAG GAGACTGGTGAGGTTCTTCATCAGAAGACTCATTTTCCTCAGCCTT GGGAGTTTTTTGCTCAGGAGGTTATGATTCGTGTTTTTGGTAAGCC TGATGGTAAGCCTGAGTTTGAGGAGGCTGATACTCCTGAGAAGCT TCGTACTCTTCTTGCTGAGAAGCTTTCTTCTCGTCCTGAGGCTGTTC ATGAGTATGTTACTCCTCTTTTTGTTTCTCGTGCTCCTAATCGTAAG ATGTCTGGTCAGGGTCATATGGAGACTGTTAAGTCTGCTAAGCGTC TTGATGAGGGTGTTTCTGTTCTTCGTGTTCCTCTTACTCAGCTTAAG CTTAAGGATCTTGAGAAGATGGTTAATCGTGAGCGTGAGCCTAAG CTTTATGAGGCTCTTAAGGCTCGTCTTGAGGCTCATAAGGATGATC CTGCTAAGGCTTTTGCTGAGCCTTTTTATAAGTATGATAAGGCTGG TAATCGTACTCAGCAGGTTAAGGCTGTTCGTGTTGAGCAGGTTCAG AAGACTGGTGTTTGGGTTCGTAATCATAATGGTATTGCTGATAATG CTACTATGGTTCGTGTTGATGTTTTTGAGAAGGGTGATAAGTATTA TCTTGTTCCTATTTATTCTTGGCAGGTTGCTAAGGGTATTCTTCCTG ATCGTGCTGTTGTTGCTTATGCTGATGAGGAGGATTGGACTGTTAT TGATGAGTCTTTTCGTTTTAAGTTTGTTCTTTATTCTAATGATCTTA TTAAGGTTCAGCTTAAGAAGGATTCTTTTCTTGGTTATTTTTCTGGT CTTGATCGTGCTACTGGTGCTATTTCTCTTCGTGAGCATGATCTTG AGAAGTCTAAGGGTAA

【表３５－２７７】

配列番号	説明	配列
		GGATGGTATGCATCGTATTGGTGTTAAGACTGCTCTTTCTTTTC AGAAGTATCAGATTGATGAGATGGGTAAGGAGATTCGTCCTTG TCGTCTTAAGAAGCGTCCTCCTGTTCGT
214	Nme3Cas9 クリバーゼをコードする例示的なコード配列	GCCGCCTTCAAGCCCAACCCCATCAACTACATCCTGGGCCTGG ACATCGGCATCGCCTCCGTGGGCTGGGCCATGGTGGAGATCGA CGAGGAGGAGAACCCCATCCGGCTGATCGACCTGGGCGTGCGG GTGTTCGAGCGGGCCGAGGTGCCCAAGACCGGCGACTCCCTGG CCATGGCCCGGCGGCTGGCCCGGTCCGTGCGGCGGCTGACCCG GCGGCGGGCCCACCGGCTGCTGCGGGCCCGGCGGCTGCTGAAG CGGGAGGGCGTGCTGCAGGCCGCCGACTTCGACGAGAACGGCC TGATCAAGTCCCTGCCCAACACCCCCTGGCAGCTGCGGGCCGC CGCCCTGGACCGGAAGCTGACCCCCCTGGAGTGGTCCGCCGTG CTGCTGCACCTGATCAAGCACCGGGGCTACCTGTCCCAGCGGA AGAACGAGGGCGAGACCGCCGACAAGGAGCTGGGCGCCCTGC TGAAGGGCGTGGCCGACAACGCCCACGCCCTGCAGACCGGCGA CTTCCGGACCCCCGCCGAGCTGGCCCTGAACAAGTTCGAGAAG GAGTGCGGCCACATCCGGAACCAGCGGGGCGACTACTCCCACA CCTTCTCCCGGAAGGACCTGCAGGCCGAGCTGAACCTGCTGTTC GAGAAGCAGAAGGAGTTCGGCAACCCCCACGTGTCCGGCGGCC TGAAGGAGGGCATCGAGACCCTGCTGATGACCCAGCGGCCCGC CCTGTCCGGCGACGCCGTGCAGAAGATGCTGGGCCACTGCACC TTCGAGCCCGCCGAGCCCAAGGCCGCCAAGAACACCTACACCG CCGAGCGGTTCATCTGGCTGACCAAGCTGAACAACCTGCGGAT CCTGGAGCAGGGCTCCGAGCGGCCCCTGACCGACACCGAGCGG GCCACCCTGATGGACGAGCCCTACCGGAAGTCCAAGCTGACCT ACGCCCAGGCCCGGAAGCTGCTGTCCCTGGAGGACACCGCCTT CTTCAAGGGCCTGCGGTACGGCAAGGACAACGCCGAGGCCTCC ACCCTGATGGAGATGAAGGCCTACCACACCATCTCCCGGGC

【表３５－２７８】

配列番号	説明	配列
		CCTGGAGAAGGAGGGCCTGAAGGACAAGAAGTCCCCCCTGAACCTG TCCCCCGAGCTGCAGGACGAGATCGGCACCGCCTTCTCCCTGTTCAA GACCGACGAGGACATCACCGGCCGGCTGAAGGACCGGATCCAGCCC GAGATCCTGGAGGCCCTGCTGAAGCACATCTCCTTCGACAAGTTCGT GCAGATCTCCCTGAAGGCCCTGCGGCGGATCGTGCCCCTGATGGAGC AGGGCAAGCGGTACGACGAGGCCTGCGCCGAGATCTACGGCGACCA CTACGGCAAGAAGAACACCGAGGAGAAGATCTACCTGCCCCCCATCC CCGCCGACGAGATCCGGAACCCCGTGGTGCTGCGGGCCCTGTCCCAG GCCCGGAAGGTGATCAACGGCGTGGTGCGGCGGTACGGCTCCCCCGC CCGGATCCACATCGAGACCGCCCGGGAGGTGGGCAAGTCCTTCAAGG ACCGGAAGGAGATCGAGAAGCGGCAGGAGGAGAACCGGAAGGACC GGGAGAAGGCCGCCGCCAAGTTCCGGGAGTACTTCCCCAACTTCGTG GGCGAGCCCAAGTCCAAGGACATCCTGAAGCTGCGGCTGTACGAGCA GCAGCACGGCAAGTGCCTGTACTCCGGCAAGGAGATCAACCTGGGCC GGCTGAACGAGAAGGGCTACGTGGAGATCGACCACGCCCTGCCCTTC TCCCGGACCTGGGACGACTCCTTCAACAACAAGGTGCTGGTGCTGGG CTCCGAGAACCAGAACAAGGGCAACCAGACCCCCTACGAGTACTTCA ACGGCAAGGACAACTCCCGGGAGTGGCAGGAGTTCAAGGCCCGGGT GGAGACCTCCCGGTTCCCCCGGTCCAAGAAGCAGCGGATCCTGCTGC AGAAGTTCGACGAGGACGGCTTCAAGGAGCGGAACCTGAACGACAC CCGGTACGTGAACCGGTTCCTGTGCCAGTTCGTGGCCGACCGGATGC GGCTGACCGGCAAGGGCAAGAAGCGGGTGTTCGCCTCCAACGGCCA GATCACCAACCTGCTGCGGGGCTTCTGGGGCCTGCGGAAGGTGCGGG CCGAGAACGACCGGCACCACGCCCTGGACGCCGTGGTGGTGGCCTGC TCCACCGTGGCCATGCAGCAGAAGATCACCCGGTTCGTGCGGTACAA GGAGATGAACGCCTTCGACGGCAAGACCATCGACAAGGAGACCGGC GAGGTGCTGCACCAGAAGACCCACTTCCCCCAGCCCTGGGAGTTCTT CGCCCAGGAGGTGATGATCCGGGTGTTCGGCAAGCCCGACGGCAAGC CCGAGTTCGAGGAGGCCGACACCCCCGAGAAGCTGCGGACCCTGCTG GCCGAGAAGCTGTCCTCCCGGCCCGAGGCCGTGCACGAGTACGTGAC CCCCCTGTTCGTGTCCCGGGCCCCCAACCGGAAGATGTCCGGCCAGG GCCACATGGAGACCGTGAAGTCCGCCAAGCGGCTGGACGAGGGCGT GTCCGTGCTGCGGGTGCCCCTGACCCAGCTGAAGCTGAAGGACCTGG AGAAGATGGTGAACCGGGAGCGGGAGCCCAAGCTGTACGAG

【表３５－２７９】

配列番号	説明	配列
		GCCCTGAAGGCCCGGCTGGAGGCCCACAAGGACGACCCCGCCAAG GCCTTCGCCGAGCCCTTCTACAAGTACGACAAGGCCGGCAACCGGA CCCAGCAGGTGAAGGCCGTGCGGGTGGAGCAGGTGCAGAAGACCG GCGTGTGGGTGCGGAACCACAACGGCATCGCCGACAACGCCACCAT GGTGCGGGTGGACGTGTTCGAGAAGGGCGACAAGTACTACCTGGTG CCCATCTACTCCTGGCAGGTGGCCAAGGGCATCCTGCCCGACCGGG CCGTGGTGGCCTACGCCGACGAGGAGGACTGGACCGTGATCGACGA GTCCTTCCGGTTCAAGTTCGTGCTGTACTCCAACGACCTGATCAAGG TGCAGCTGAAGAAGGACTCCTTCCTGGGCTACTTCTCCGGCCTGGA CCGGGCCACCGGCGCCATCTCCCTGCGGGAGCACGACCTGGAGAAG TCCAAGGGCAAGGACGGCATGCACCGGATCGGCGTGAAGACCGCC CTGTCCTTCCAGAAGTACCAGATCGACGAGATGGGCAAGGAGATCC GGCCCTGCCGGCTGAAGAAGCGGCCCCCCGTGCGG
215	Nme3Cas9 クリバーゼをコードする例示的なコード配列	GCAGCATTCAAACCAAACCCAATCAACTACATCCTAGGACTAGACA TCGGAATCGCATCAGTAGGATGAGCAATGGTAGAAATCGACGAAG AAGAAAACCCAATCCGACTAATCGACCTAGGAGTACGAGTATTCGA ACGAGCAGAAGTACCAAAAACAGGAGACTCACTAGCAATGGCACG ACGACTAGCACGATCAGTACGACGACTAACACGACGACGAGCACA CCGACTACTACGAGCACGACGACTACTAAAACGAGAAGGAGTACT ACAAGCAGCAGACTTCGACGAAAACGGACTAATCAAATCACTACCA AACACACCATGACAACTACGAGCAGCAGCACTAGACCGAAAACTA ACACCACTAGAATGATCAGCAGTACTACTACACCTAATCAAACACC GAGGATACCTATCACAACGAAAAAACGAAGGAGAAACAGCAGACA AAGAACTAGGAGCACTACTAAAAGGAGTAGCAGACAACGCACACG CACTACAAACAGGAGACTTCCGAACACCAGCAGAACTAGCACTAA ACAAATTC

【表３５－２８０】

配列番号	説明	配列
		GAAAAAGAATGCGGACACATCCGAAACCAACGAGGAGACTACTCA CACACATTCTCACGAAAAGACCTACAAGCAGAACTAAACCTACTAT TCGAAAAACAAAAAGAATTCGGAAACCCACACGTATCAGGAGGAC TAAAAGAAGGAATCGAAACACTACTAATGACACAACGACCAGCAC TATCAGGAGACGCAGTACAAAAAATGCTAGGACACTGCACATTCGA ACCAGCAGAACCAAAAGCAGCAAAAAACACATACACAGCAGAACG ATTCATCTGACTAACAAAACTAAACAACCTACGAATCCTAGAACAA GGATCAGAACGACCACTAACAGACACAGAACGAGCAACACTAATG GACGAACCATACCGAAAATCAAAACTAACATACGCACAAGCACGA AAACTACTATCACTAGAAGACACAGCATTCTTCAAAGGACTACGAT ACGGAAAAGACAACGCAGAAGCATCAACACTAATGGAAATGAAAG CATACCACACAATCTCACGAGCACTAGAAAAAGAAGGACTAAAAG ACAAAAAATCACCACTAAACCTATCACCAGAACTACAAGACGAAAT CGGAACAGCATTCTCACTATTCAAAACAGACGAAGACATCACAGGA CGACTAAAAGACCGAATCCAACCAGAAATCCTAGAAGCACTACTAA AACACATCTCATTCGACAAATTCGTACAAATCTCACTAAAAGCACT ACGACGAATCGTACCACTAATGGAACAAGGAAAACGATACGACGA AGCATGCGCAGAAATCTACGGAGACCACTACGGAAAAAAAAACAC AGAAGAAAAAATCTACCTACCACCAATCCCAGCAGACGAAATCCG AAACCCAGTAGTACTACGAGCACTATCACAAGCACGAAAAGTAATC AACGGAGTAGTACGACGATACGGATCACCAGCACGAATCCACATCG AAACAGCACGAGAAGTAGGAAAATCATTCAAAGACCGAAAAGAAA TCGAAAAACGACAAGAAGAAAACCGAAAAGACCGAGAAAAAGCA GCAGCAAAATTCCGAGAATACTTCCCAAACTTCGTAGGAGAACCAA AATCAAAAGACATCCTAAAACTACGACTATACGAACAACAACACG GAAAATGCCTATACTCAGGAAAAGAAATCAACCTAGGACGACTAA ACGAAAAAGGATACGTAGAAATCGACCACGCACTACCATTCTCACG AACATGAGACGACTCATTCAACAACAAAGTACTAGTACTAGGATCA GAAAACCAAAACAAAGGAAACCAAACACCATACGAATACTTCAAC GGAAAAGACAACTCACGAGAATGACAAGAATTCAAAGCACGAGTA GAAACATCACGATTCCCACGATCAAAAAAACAACGAATCCTACTAC AAAAATTCGACGAAGACGGATTCAAAGAACGAAACCTAAACGACA CACGATACGTAAACCGATTCCTATGCCAATTCGTAGCAGACCGAAT GCGACTAACAGGAAAAGGAAAAAAACGAGTATTCGCATCAAACGG ACAAATCACAAACCTACTACGAGGAT

【表３５－２８１】

配列番号	説明	配列
		TCTGAGGACTACGAAAAGTACGAGCAGAAAACGACCGACACCACG CACTAGACGCAGTAGTAGTAGCATGCTCAACAGTAGCAATGCAACA AAAAATCACACGATTCGTACGATACAAAGAAATGAACGCATTCGAC GGAAAAACAATCGACAAAGAAACAGGAGAAGTACTACACCAAAAA ACACACTTCCCACAACCATGAGAATTCTTCGCACAAGAAGTAATGA TCCGAGTATTCGGAAAACCAGACGGAAAACCAGAATTCGAAGAAG CAGACACACCAGAAAAACTACGAACACTACTAGCAGAAAAACTAT CATCACGACCAGAAGCAGTACACGAATACGTAACACCACTATTCGT ATCACGAGCACCAAACCGAAAAATGTCAGGACAAGGACACATGGA AACAGTAAAATCAGCAAAACGACTAGACGAAGGAGTATCAGTACT ACGAGTACCACTAACACAACTAAAACTAAAAGACCTAGAAAAAAT GGTAAACCGAGAACGAGAACCAAAACTATACGAAGCACTAAAAGC ACGACTAGAAGCACACAAAGACGACCCAGCAAAAGCATTCGCAGA ACCATTCTACAAATACGACAAAGCAGGAAACCGAACACAACAAGT AAAAGCAGTACGAGTAGAACAAGTACAAAAAACAGGAGTATGAGT ACGAAACCACAACGGAATCGCAGACAACGCAACAATGGTACGAGT AGACGTATTCGAAAAAGGAGACAAATACTACCTAGTACCAATCTAC TCATGACAAGTAGCAAAAGGAATCCTACCAGACCGAGCAGTAGTA GCATACGCAGACGAAGAAGACTGAACAGTAATCGACGAATCATTCC GATTCAAATTCGTACTATACTCAAACGACCTAATCAAAGTACAACT AAAAAAAGACTCATTCCTAGGATACTTCTCAGGACTAGACCGAGCA ACAGGAGCAATCTCACTACGAGAACACGACCTAGAAAAATCAAAA GGAAAAGACGGAATGCACCGAATCGGAGTAAAAACAGCACTATCA TTCCAAAAATACCAAATCGACGAAATGGGAAAAGAAATCCGACCA TGCCGACTAAAAAAACGACCACCAGTACGA

【表３５－２８２】

配列番号	説明	配列
216	Nme3Cas9クリバーゼの例示的なオープンリーディングフレーム	ATGGCTGCTTTTAAGCCTAATCCTATTAATTATATTCTTGGTCTTG ATATTGGTATTGCTTCTGTTGGTTGGGCTATGGTTGAGATTGATG AGGAGGAGAATCCTATTCGTCTTATTGATCTTGGTGTTCGTGTTT TTGAGCGTGCTGAGGTTCCTAAGACTGGTGATTCTCTTGCTATGG CTCGTCGTCTTGCTCGTTCTGTTCGTCGTCTTACTCGTCGTCGTGC TCATCGTCTTCTTCGTGCTCGTCGTCTTCTTAAGCGTGAGGGTGTT CTTCAGGCTGCTGATTTTGATGAGAATGGTCTTATTAAGTCTCTT CCTAATACTCCTTGGCAGCTTCGTGCTGCTGCTCTTGATCGTAAG CTTACTCCTCTTGAGTGGTCTGCTGTTCTTCTTCATCTTATTAAGC ATCGTGGTTATCTTTCTCAGCGTAAGAATGAGGGTGAGACTGCTG ATAAGGAGCTTGGTGCTCTTCTTAAGGGTGTTGCTGATAATGCTC ATGCTCTTCAGACTGGTGATTTTCGTACTCCTGCTGAGCTTGCTCT TAATAAGTTTGAGAAGGAGTGTGGTCATATTCGTAATCAGCGTG GTGATTATTCTCATACTTTTTCTCGTAAGGATCTTCAGGCTGAGC TTAATCTTCTTTTTGAGAAGCAGAAGGAGTTTGGTAATCCTCATG TTTCTGGTGGTCTTAAGGAGGGTATTGAGACTCTTCTTATGACTC AGCGTCCTGCTCTTTCTGGTGATGCTGTTCAGAAGATGCTTGGTC ATTGTACTTTTGAGCCTGCTGAGCCTAAGGCTGCTAAGAATACTT ATACTGCTGAGCGTTTTATTTGGCTTACTAAGCTTAATAATCTTC GTATTCTTGAGCAGGGTTCTGAGCGTCCTCTTACTGATACTGAGC GTGCTACTCTTATGGATGAGCCTTATCGTAAGTCTAAGCTTACTT ATGCTCAGGCTCGTAAGCTTCTTTCTCTTGAGGATACTGCTTTTTT TAAGGGTCTTCGTTATGGTAAGGATAATGCTGAGGCTTCTACTCT TATGGAGATGAAGGCTTATCATACTATTTCTCGTGCTCTTGAGAA GGAGGGTCTTAAGGATAAGAAGTCTCCTCTTAATCTTTCTCCTGA GCTTCAGGATGAGATTGGTACTGCTTTTTCTCTTTTTAAGACTGA TGAGGATATTACTGGT

【表３５－２８３】

配列番号	説明	配列
		CGTCTTAAGGATCGTATTCAGCCTGAGATTCTTGAGGCTCTTCTTAA GCATATTTCTTTTGATAAGTTTGTTCAGATTTCTCTTAAGGCTCTTCG TCGTATTGTTCCTCTTATGGAGCAGGGTAAGCGTTATGATGAGGCTT GTGCTGAGATTTATGGTGATCATTATGGTAAGAAGAATACTGAGGA GAAGATTTATCTTCCTCCTATTCCTGCTGATGAGATTCGTAATCCTG TTGTTCTTCGTGCTCTTTCTCAGGCTCGTAAGGTTATTAATGGTGTTG TTCGTCGTTATGGTTCTCCTGCTCGTATTCATATTGAGACTGCTCGTG AGGTTGGTAAGTCTTTTAAGGATCGTAAGGAGATTGAGAAGCGTCA GGAGGAGAATCGTAAGGATCGTGAGAAGGCTGCTGCTAAGTTTCGT GAGTATTTTCCTAATTTTGTTGGTGAGCCTAAGTCTAAGGATATTCT TAAGCTTCGTCTTTATGAGCAGCAGCATGGTAAGTGTCTTTATTCTG GTAAGGAGATTAATCTTGGTCGTCTTAATGAGAAGGGTTATGTTGA GATTGATCATGCTCTTCCTTTTTCTCGTACTTGGGATGATTCTTTTAA TAATAAGGTTCTTGTTCTTGGTTCTGAGAATCAGAATAAGGGTAATC AGACTCCTTATGAGTATTTTAATGGTAAGGATAATTCTCGTGAGTGG CAGGAGTTTAAGGCTCGTGTTGAGACTTCTCGTTTTCCTCGTTCTAA GAAGCAGCGTATTCTTCTTCAGAAGTTTGATGAGGATGGTTTTAAG GAGCGTAATCTTAATGATACTCGTTATGTTAATCGTTTTCTTTGTCA GTTTGTTGCTGATCGTATGCGTCTTACTGGTAAGGGTAAGAAGCGTG TTTTTGCTTCTAATGGTCAGATTACTAATCTTCTTCGTGGTTTTTGGG GTCTTCGTAAGGTTCGTGCTGAGAATGATCGTCATCATGCTCTTGAT GCTGTTGTTGTTGCTTGTTCTACTGTTGCTATGCAGCAGAAGATTAC TCGTTTTGTTCGTTATAAGGAGATGAATGCTTTTGATGGTAAGACTA TTGATAAGGAGACTGGTGAGGTTCTTCATCAGAAGACTCATTTTCCT CAGCCTTGGGAGTTTTTTGCTCAGGAGGTTATGATTCGTGTTTTTGG TAAGCCTGATGGTAAGCCTGAGTTTGAGGAGGCTGATACTCCTGAG AAGCTTCGTACTCTTCTTGCTGAGAAGCTTTCTTCTCGTCCTGAGGC TGTTCATGAGTATGTTACTCCTCTTTTTGTTTCTCGTGCTCCTAATCG TAAGATGTCTGGTCAGGGTCATATGGAGACTGTTAAGTCTGCTAAG CGTCTTGATGAGGGTGTTTCTGTTCTTCGTGTTCCTCTTACTCAGCTT AAGCTTAAGGATCTTGAGAAGATGGTTAATCGTGAGCGTGAGCCTA AGCTTTATGAGGCTCTTAAGGCTCGTCTTGAGGCTCATAAGGATGAT CCTGCTAAGGCTTTTGCTGAGCCTTTTTATAAGTATGATAAGGCTGG TAATCGTACTCAGCAGGTTAAGGCTGTTCGTG

【表３５－２８４】

配列番号	説明	配列
		TTGAGCAGGTTCAGAAGACTGGTGTTTGGGTTCGTAATCATAATG GTATTGCTGATAATGCTACTATGGTTCGTGTTGATGTTTTTGAGAA GGGTGATAAGTATTATCTTGTTCCTATTTATTCTTGGCAGGTTGCT AAGGGTATTCTTCCTGATCGTGCTGTTGTTGCTTATGCTGATGAGG AGGATTGGACTGTTATTGATGAGTCTTTTCGTTTTAAGTTTGTTCTT TATTCTAATGATCTTATTAAGGTTCAGCTTAAGAAGGATTCTTTTC TTGGTTATTTTTCTGGTCTTGATCGTGCTACTGGTGCTATTTCTCTT CGTGAGCATGATCTTGAGAAGTCTAAGGGTAAGGATGGTATGCAT CGTATTGGTGTTAAGACTGCTCTTTCTTTTCAGAAGTATCAGATTG ATGAGATGGGTAAGGAGATTCGTCCTTGTCGTCTTAAGAAGCGTC CTCCTGTTCGTUGA
217	Nme3Cas9クリバーゼの例示的なオープンリーディングフレーム	ATGGCCGCCTTCAAGCCCAACCCCATCAACTACATCCTGGGCCTG GACATCGGCATCGCCTCCGTGGGCTGGGCCATGGTGGAGATCGAC GAGGAGGAGAACCCCATCCGGCTGATCGACCTGGGCGTGCGGGTG TTCGAGCGGGCCGAGGTGCCCAAGACCGGCGACTCCCTGGCCATG GCCCGGCGGCTGGCCCGGTCCGTGCGGCGGCTGACCCGGCGGCGG GCCCACCGGCTGCTGCGGGCCCGGCGGCTGCTGAAGCGGGAGGGC GTGCTGCAGGCCGCCGACTTCGACGAGAACGGCCTGATCAAGTCC CTGCCCAACACCCCCTGGCAGCTGCGGGCCGCCGCCCTGGACCGG AAGCTGACCCCCCTGGAGTGGTCCGCCGTGCTGCTGCACCTGATC AAGCACCGGGGCTACCTGTCCCAGCGGAAGAACGAGGGCGAGAC CGCCGACAAGGAGCTGGGCGCCCTGCTGAAGGGCGTGGCCGACA ACGCCCACGCCCTGCAGACCGGCGACTTCCGGACCCCCGCCGAGC TGGCCCTGAACAAGTTCGAGAAGGAGTGCGGCCACATCCGGAACC AGCGGGGCGACTACTCCCACACCTTCTCCCGGAAGGACCTGCAGG CCGAGCTGAACCTGCTGTTCGAGAAGCAGAAGGAGTTCGGCAACC CCCACGTGTCCG

【表３５－２８５】

配列番号	説明	配列
		GCGGCCTGAAGGAGGGCATCGAGACCCTGCTGATGACCCAGCGGC CCGCCCTGTCCGGCGACGCCGTGCAGAAGATGCTGGGCCACTGCA CCTTCGAGCCCGCCGAGCCCAAGGCCGCCAAGAACACCTACACCG CCGAGCGGTTCATCTGGCTGACCAAGCTGAACAACCTGCGGATCC TGGAGCAGGGCTCCGAGCGGCCCCTGACCGACACCGAGCGGGCCA CCCTGATGGACGAGCCCTACCGGAAGTCCAAGCTGACCTACGCCC AGGCCCGGAAGCTGCTGTCCCTGGAGGACACCGCCTTCTTCAAGG GCCTGCGGTACGGCAAGGACAACGCCGAGGCCTCCACCCTGATGG AGATGAAGGCCTACCACACCATCTCCCGGGCCCTGGAGAAGGAGG GCCTGAAGGACAAGAAGTCCCCCCTGAACCTGTCCCCCGAGCTGC AGGACGAGATCGGCACCGCCTTCTCCCTGTTCAAGACCGACGAGG ACATCACCGGCCGGCTGAAGGACCGGATCCAGCCCGAGATCCTGG AGGCCCTGCTGAAGCACATCTCCTTCGACAAGTTCGTGCAGATCTC CCTGAAGGCCCTGCGGCGGATCGTGCCCCTGATGGAGCAGGGCAA GCGGTACGACGAGGCCTGCGCCGAGATCTACGGCGACCACTACGG CAAGAAGAACACCGAGGAGAAGATCTACCTGCCCCCCATCCCCGC CGACGAGATCCGGAACCCCGTGGTGCTGCGGGCCCTGTCCCAGGC CCGGAAGGTGATCAACGGCGTGGTGCGGCGGTACGGCTCCCCCGC CCGGATCCACATCGAGACCGCCCGGGAGGTGGGCAAGTCCTTCAA GGACCGGAAGGAGATCGAGAAGCGGCAGGAGGAGAACCGGAAG GACCGGGAGAAGGCCGCCGCCAAGTTCCGGGAGTACTTCCCCAAC TTCGTGGGCGAGCCCAAGTCCAAGGACATCCTGAAGCTGCGGCTG TACGAGCAGCAGCACGGCAAGTGCCTGTACTCCGGCAAGGAGATC AACCTGGGCCGGCTGAACGAGAAGGGCTACGTGGAGATCGACCA CGCCCTGCCCTTCTCCCGGACCTGGGACGACTCCTTCAACAACAAG GTGCTGGTGCTGGGCTCCGAGAACCAGAACAAGGGCAACCAGACC CCCTACGAGTACTTCAACGGCAAGGACAACTCCCGGGAGTGGCAG GAGTTCAAGGCCCGGGTGGAGACCTCCCGGTTCCCCCGGTCCAAG AAGCAGCGGATCCTGCTGCAGAAGTTCGACGAGGACGGCTTCAAG GAGCGGAACCTGAACGACACCCGGTACGTGAACCGGTTCCTGTGC CAGTTCGTGGCCGACCGGATGCGGCTGACCGGCAAGGGCAAGAA GCGGGTGTTCGCCTCCAACGGCCAGATCACCAACCTGCTGCGGGG CTTCTGGGGCCTGCGGAAGGTGCGGGCCGAGAACGACCGGCACCA CGCCCTGGACGCCGTGGTGGTGGCCTGCTCCACCGTGGCCATGCA GCAGAAGATCACCCGGTTCGTGCGGTACAAGGAGATGAACGCCTT CGACGGCAAGA

【表３５－２８６】

配列番号	説明	配列
		CCATCGACAAGGAGACCGGCGAGGTGCTGCACCAGAAGACCCACT TCCCCCAGCCCTGGGAGTTCTTCGCCCAGGAGGTGATGATCCGGG TGTTCGGCAAGCCCGACGGCAAGCCCGAGTTCGAGGAGGCCGACA CCCCCGAGAAGCTGCGGACCCTGCTGGCCGAGAAGCTGTCCTCCC GGCCCGAGGCCGTGCACGAGTACGTGACCCCCCTGTTCGTGTCCC GGGCCCCCAACCGGAAGATGTCCGGCCAGGGCCACATGGAGACC GTGAAGTCCGCCAAGCGGCTGGACGAGGGCGTGTCCGTGCTGCGG GTGCCCCTGACCCAGCTGAAGCTGAAGGACCTGGAGAAGATGGTG AACCGGGAGCGGGAGCCCAAGCTGTACGAGGCCCTGAAGGCCCG GCTGGAGGCCCACAAGGACGACCCCGCCAAGGCCTTCGCCGAGCC CTTCTACAAGTACGACAAGGCCGGCAACCGGACCCAGCAGGTGAA GGCCGTGCGGGTGGAGCAGGTGCAGAAGACCGGCGTGTGGGTGC GGAACCACAACGGCATCGCCGACAACGCCACCATGGTGCGGGTGG ACGTGTTCGAGAAGGGCGACAAGTACTACCTGGTGCCCATCTACT CCTGGCAGGTGGCCAAGGGCATCCTGCCCGACCGGGCCGTGGTGG CCTACGCCGACGAGGAGGACTGGACCGTGATCGACGAGTCCTTCC GGTTCAAGTTCGTGCTGTACTCCAACGACCTGATCAAGGTGCAGCT GAAGAAGGACTCCTTCCTGGGCTACTTCTCCGGCCTGGACCGGGC CACCGGCGCCATCTCCCTGCGGGAGCACGACCTGGAGAAGTCCAA GGGCAAGGACGGCATGCACCGGATCGGCGTGAAGACCGCCCTGTC CTTCCAGAAGTACCAGATCGACGAGATGGGCAAGGAGATCCGGCC CTGCCGGCTGAAGAAGCGGCCCCCCGTGCGGUGA

【表３５－２８７】

配列番号	説明	配列
218	Nme3Cas9 クリバーゼの例示的なオープンリーディングフレーム	ATGGCAGCATTCAAACCAAACCCAATCAACTACATCCTAGGAC TAGACATCGGAATCGCATCAGTAGGATGAGCAATGGTAGAAAT CGACGAAGAAGAAAACCCAATCCGACTAATCGACCTAGGAGTA CGAGTATTCGAACGAGCAGAAGTACCAAAAACAGGAGACTCAC TAGCAATGGCACGACGACTAGCACGATCAGTACGACGACTAAC ACGACGACGAGCACACCGACTACTACGAGCACGACGACTACTA AAACGAGAAGGAGTACTACAAGCAGCAGACTTCGACGAAAAC GGACTAATCAAATCACTACCAAACACACCATGACAACTACGAG CAGCAGCACTAGACCGAAAACTAACACCACTAGAATGATCAGC AGTACTACTACACCTAATCAAACACCGAGGATACCTATCACAA CGAAAAAACGAAGGAGAAACAGCAGACAAAGAACTAGGAGCA CTACTAAAAGGAGTAGCAGACAACGCACACGCACTACAAACA GGAGACTTCCGAACACCAGCAGAACTAGCACTAAACAAATTCG AAAAAGAATGCGGACACATCCGAAACCAACGAGGAGACTACT CACACACATTCTCACGAAAAGACCTACAAGCAGAACTAAACCT ACTATTCGAAAAACAAAAAGAATTCGGAAACCCACACGTATCA GGAGGACTAAAAGAAGGAATCGAAACACTACTAATGACACAA CGACCAGCACTATCAGGAGACGCAGTACAAAAAATGCTAGGAC ACTGCACATTCGAACCAGCAGAACCAAAAGCAGCAAAAAACA CATACACAGCAGAACGATTCATCTGACTAACAAAACTAAACAA CCTACGAATCCTAGAACAAGGATCAGAACGACCACTAACAGAC ACAGAACGAGCAACACTAATGGACGAACCATACCGAAAATCA AAACTAACATACGCACAAGCACGAAAACTACTATCACTAGAAG ACACAGCATTCTTCAAAGGACTACGATACGGAAAAGACAACGC AGAAGCATCAACACTAATGGAAATGAAAGCATACCACACAATC TCACGAGCACTAGAAAAAGAAGGACTAAAAGACAAAAAATCA CCACTAAACCTATCACCAGAACTACAAGACGAAATCGGAACAG CATTCTCACTATTCAAAACAGACGAAGACATCACAGGACGACT AAAAGACCGAATCCAACCAGAAATCCTAGAAGCACTACTAAAA CACATCTCATTCGACAAATTCGTACAAATCTCACTAAAAGCACT ACGACGAATCGTACCACTAATGGAACAAGGAAAACGATACGAC GAAGCATGCGCAGAAATCTACGGAGACCACTA

【表３５－２８８】

配列番号	説明	配列
		CGGAAAAAAAAACACAGAAGAAAAAATCTACCTACCACCAATCCC AGCAGACGAAATCCGAAACCCAGTAGTACTACGAGCACTATCACAA GCACGAAAAGTAATCAACGGAGTAGTACGACGATACGGATCACCA GCACGAATCCACATCGAAACAGCACGAGAAGTAGGAAAATCATTC AAAGACCGAAAAGAAATCGAAAAACGACAAGAAGAAAACCGAAA AGACCGAGAAAAAGCAGCAGCAAAATTCCGAGAATACTTCCCAAA CTTCGTAGGAGAACCAAAATCAAAAGACATCCTAAAACTACGACTA TACGAACAACAACACGGAAAATGCCTATACTCAGGAAAAGAAATC AACCTAGGACGACTAAACGAAAAAGGATACGTAGAAATCGACCAC GCACTACCATTCTCACGAACATGAGACGACTCATTCAACAACAAAG TACTAGTACTAGGATCAGAAAACCAAAACAAAGGAAACCAAACAC CATACGAATACTTCAACGGAAAAGACAACTCACGAGAATGACAAG AATTCAAAGCACGAGTAGAAACATCACGATTCCCACGATCAAAAAA ACAACGAATCCTACTACAAAAATTCGACGAAGACGGATTCAAAGA ACGAAACCTAAACGACACACGATACGTAAACCGATTCCTATGCCAA TTCGTAGCAGACCGAATGCGACTAACAGGAAAAGGAAAAAAACGA GTATTCGCATCAAACGGACAAATCACAAACCTACTACGAGGATTCT GAGGACTACGAAAAGTACGAGCAGAAAACGACCGACACCACGCAC TAGACGCAGTAGTAGTAGCATGCTCAACAGTAGCAATGCAACAAAA AATCACACGATTCGTACGATACAAAGAAATGAACGCATTCGACGGA AAAACAATCGACAAAGAAACAGGAGAAGTACTACACCAAAAAACA CACTTCCCACAACCATGAGAATTCTTCGCACAAGAAGTAATGATCC GAGTATTCGGAAAACCAGACGGAAAACCAGAATTCGAAGAAGCAG ACACACCAGAAAAACTACGAACACTACTAGCAGAAAAACTATCATC ACGACCAGAAGCAGTACACGAATACGTAACACCACTATTCGTATCA CGAGCACCAAACCGAAAAATGTCAGGACAAGGACACATGGAAACA GTAAAATCAGCAAAACGACTAGACGAAGGAGTATCAGTACTACGA GTACCACTAACACAACTAAAACTAAAAGACCTAGAAAAAATGGTA AACCGAGAACGAGAACCAAAACTATACGAAGCACTAAAAGCACGA CTAGAAGCACACAAAGACGACCCAGCAAAAGCATTCGCAGAACCA TTCTACAAATACGACAAAGCAGGAAACCGAACACAACAAGTAAAA GCAGTACGAGTAGAACAAGTACAAAAAACAGGAGTATGAGTACGA AACCACAACGGAATCGCAGACAACGCAACAATGGTACGAGTAGAC GTATTCGAAAAAGGAGACAAATACTACCTAGTACCAATCTACTCAT GACAAGTAGCAAAAGGAATCCTACCAGA

【表３５－２８９】

配列番号	説明	配列
		CCGAGCAGTAGTAGCATACGCAGACGAAGAAGACTGAACAGT AATCGACGAATCATTCCGATTCAAATTCGTACTATACTCAAACG ACCTAATCAAAGTACAACTAAAAAAAGACTCATTCCTAGGATA CTTCTCAGGACTAGACCGAGCAACAGGAGCAATCTCACTACGA GAACACGACCTAGAAAAATCAAAAGGAAAAGACGGAATGCAC CGAATCGGAGTAAAAACAGCACTATCATTCCAAAAATACCAAA TCGACGAAATGGGAAAAGAAATCCGACCATGCCGACTAAAAA AACGACCACCAGTACGAUAA
219	Nme3Cas9 HNH ニッカーゼの例示的なアミノ酸配列	MAAFKPNPINYILGLDIGIASVGWAMVEIDEEENPIRLIDLGVRVFE RAEVPKTGDSLAMARRLARSVRRLTRRRAHRLLRARRLLKREGV LQAADFDENGLIKSLPNTPWQLRAAALDRKLTPLEWSAVLLHLIK HRGYLSQRKNEGETADKELGALLKGVADNAHALQTGDFRTPAEL ALNKFEKECGHIRNQRGDYSHTFSRKDLQAELNLLFEKQKEFGNP HVSGGLKEGIETLLMTQRPALSGDAVQKMLGHCTFEPAEPKAAK NTYTAERFIWLTKLNNLRILEQGSERPLTDTERATLMDEPYRKSKL TYAQARKLLSLEDTAFFKGLRYGKDNAEASTLMEMKAYHTISRA LEKEGLKDKKSPLNLSPELQDEIGTAFSLFKTDEDITGRLKDRIQPEI LEALLKHISFDKFVQISLKALRRIVPLMEQGKRYDEACAEIYGDHY GKKNTEEKIYLPPIPADEIRNPVVLRALSQARKVINGVVRRYGSPA RIHIETAREVGKSFKDRKEIEKRQEENRKDREKAAAKFREYFPNFV GEPKSKDILKLRLYEQQHGKCLYSGKEINLGRLNEKGYVEIDAALP FSRTWDDSFNNKVLVLGSENQNKGNQTPYEYFNGKDNSREWQEF KARVETSRFPRSKKQRILLQKFDEDGFKERNLNDTRYVNRFLCQF VADRMRLTGKGKKRVFASNGQITNLLRGFWGLRKVRAENDRHH ALDAVVVACSTVAMQQKITRFVRYKEMNAFDGKTIDKETGEVLH QKTHFPQPWEFFAQEVMIRVFGKPDGKPEFEEADTPEKLRTLLAE KLSSRPEAVHEYVTPLFVSRAPNRKMSGQGHMETVKSAKRLDEG VSVLRVPLTQLKLKDLEKMVNREREPKLYEALKARLEAHKDDPA KAFAEPFYKYDKAGNRTQQVKAVRVEQVQKTGVWVRNHNGIAD NATMVRVDVFEKGDKYYLVPIYSWQVAKGILPDRAVVAYADEED WTVIDESFRFKFVLYSNDLIKVQLKKDSFLGYFSGLDRATGAISLR EHDLEKSKGKDGMHRIGVKTALSFQKYQIDEMGKEIRPCRLKKRP PVR

【表３５－２９０】

配列番号	説明	配列
220	Nme3Cas9 HNH ニッカーゼをコードする例示的なコード配列	GCTGCTTTTAAGCCTAATCCTATTAATTATATTCTTGGTCTTGAT ATTGGTATTGCTTCTGTTGGTTGGGCTATGGTTGAGATTGATGA GGAGGAGAATCCTATTCGTCTTATTGATCTTGGTGTTCGTGTTTT TGAGCGTGCTGAGGTTCCTAAGACTGGTGATTCTCTTGCTATGG CTCGTCGTCTTGCTCGTTCTGTTCGTCGTCTTACTCGTCGTCGTG CTCATCGTCTTCTTCGTGCTCGTCGTCTTCTTAAGCGTGAGGGTG TTCTTCAGGCTGCTGATTTTGATGAGAATGGTCTTATTAAGTCT CTTCCTAATACTCCTTGGCAGCTTCGTGCTGCTGCTCTTGATCGT AAGCTTACTCCTCTTGAGTGGTCTGCTGTTCTTCTTCATCTTATT AAGCATCGTGGTTATCTTTCTCAGCGTAAGAATGAGGGTGAGA CTGCTGATAAGGAGCTTGGTGCTCTTCTTAAGGGTGTTGCTGAT AATGCTCATGCTCTTCAGACTGGTGATTTTCGTACTCCTGCTGA GCTTGCTCTTAATAAGTTTGAGAAGGAGTGTGGTCATATTCGTA ATCAGCGTGGTGATTATTCTCATACTTTTTCTCGTAAGGATCTTC AGGCTGAGCTTAATCTTCTTTTTGAGAAGCAGAAGGAGTTTGGT AATCCTCATGTTTCTGGTGGTCTTAAGGAGGGTATTGAGACTCT TCTTATGACTCAGCGTCCTGCTCTTTCTGGTGATGCTGTTCAGA AGATGCTTGGTCATTGTACTTTTGAGCCTGCTGAGCCTAAGGCT GCTAAGAATACTTATACTGCTGAGCGTTTTATTTGGCTTACTAA GCTTAATAATCTTCGTATTCTTGAGCAGGGTTCTGAGCGTCCTC TTACTGATACTGAGCGTGCTACTCTTATGGATGAGCCTTATCGT AAGTCTAAGCTTACTTATGCTCAGGCTCGTAAGCTTCTTTCTCTT GAGGATACTGCTTTTTTTAAGGGTCTTCGTTATGGTAAGGATAA TGCTGAGGCTTCTACTCTTATGGAGATGAAGGCTTATCATACTA TTTCTCGTGCTCTTGAGAAGGAGGGTCTTAAGGATAAGAAGTCT CCTCTTAATCTTTCTCCTGAGCTTCAGGATGAGATTGGTACTGC TTTTTCTCTTTTTAAGACTGATGAGGATATTACTGGTCGTCTTAA GGATCGTATTCAGCCTGAGATTCTTGAGGCTCTTCTTAAGCATA TTTCTTTTGATAAGTTTGTTCAGATTTCTCTTAAGGCTCTTCGTC GTATTGTTCCTCTTATGGAGCAGGGTAAGCGTTATGATGAGGCT TGTGCTGAGATTTATGGTGATCATTATGGTAAGAAGAATACTGA GGAGAAGATTTATCTTCCTCCTATTCCTGCTGATGAGAT

【表３５－２９１】

配列番号	説明	配列
		TCGTAATCCTGTTGTTCTTCGTGCTCTTTCTCAGGCTCGTAAGGTTA TTAATGGTGTTGTTCGTCGTTATGGTTCTCCTGCTCGTATTCATATT GAGACTGCTCGTGAGGTTGGTAAGTCTTTTAAGGATCGTAAGGAG ATTGAGAAGCGTCAGGAGGAGAATCGTAAGGATCGTGAGAAGGC TGCTGCTAAGTTTCGTGAGTATTTTCCTAATTTTGTTGGTGAGCCTA AGTCTAAGGATATTCTTAAGCTTCGTCTTTATGAGCAGCAGCATGG TAAGTGTCTTTATTCTGGTAAGGAGATTAATCTTGGTCGTCTTAAT GAGAAGGGTTATGTTGAGATTGATGCTGCTCTTCCTTTTTCTCGTA CTTGGGATGATTCTTTTAATAATAAGGTTCTTGTTCTTGGTTCTGAG AATCAGAATAAGGGTAATCAGACTCCTTATGAGTATTTTAATGGT AAGGATAATTCTCGTGAGTGGCAGGAGTTTAAGGCTCGTGTTGAG ACTTCTCGTTTTCCTCGTTCTAAGAAGCAGCGTATTCTTCTTCAGA AGTTTGATGAGGATGGTTTTAAGGAGCGTAATCTTAATGATACTCG TTATGTTAATCGTTTTCTTTGTCAGTTTGTTGCTGATCGTATGCGTC TTACTGGTAAGGGTAAGAAGCGTGTTTTTGCTTCTAATGGTCAGAT TACTAATCTTCTTCGTGGTTTTTGGGGTCTTCGTAAGGTTCGTGCTG AGAATGATCGTCATCATGCTCTTGATGCTGTTGTTGTTGCTTGTTCT ACTGTTGCTATGCAGCAGAAGATTACTCGTTTTGTTCGTTATAAGG AGATGAATGCTTTTGATGGTAAGACTATTGATAAGGAGACTGGTG AGGTTCTTCATCAGAAGACTCATTTTCCTCAGCCTTGGGAGTTTTT TGCTCAGGAGGTTATGATTCGTGTTTTTGGTAAGCCTGATGGTAAG CCTGAGTTTGAGGAGGCTGATACTCCTGAGAAGCTTCGTACTCTTC TTGCTGAGAAGCTTTCTTCTCGTCCTGAGGCTGTTCATGAGTATGT TACTCCTCTTTTTGTTTCTCGTGCTCCTAATCGTAAGATGTCTGGTC AGGGTCATATGGAGACTGTTAAGTCTGCTAAGCGTCTTGATGAGG GTGTTTCTGTTCTTCGTGTTCCTCTTACTCAGCTTAAGCTTAAGGAT CTTGAGAAGATGGTTAATCGTGAGCGTGAGCCTAAGCTTTATGAG GCTCTTAAGGCTCGTCTTGAGGCTCATAAGGATGATCCTGCTAAGG CTTTTGCTGAGCCTTTTTATAAGTATGATAAGGCTGGTAATCGTAC TCAGCAGGTTAAGGCTGTTCGTGTTGAGCAGGTTCAGAAGACTGG TGTTTGGGTTCGTAATCATAATGGTATTGCTGATAATGCTACTATG GTTCGTGTTGATGTTTTTGAGAAGGGTGATAAGTATTATCTTGTTC CTATTTATTCTTGGCAGGTTGCTAAGGGTATTCTTCCTGATCGTGCT GTTGTTGCTTATGCTGATGAGGAGGATTGGACTGTTATTGATGAGT CTTTTCGTTTTAAGTTTGTTCTTTATTCTAATGATCTTATTAAGGTT CAGCTTAAGAAG

【表３５－２９２】

配列番号	説明	配列
		GATTCTTTTCTTGGTTATTTTTCTGGTCTTGATCGTGCTACTGGT GCTATTTCTCTTCGTGAGCATGATCTTGAGAAGTCTAAGGGTAA GGATGGTATGCATCGTATTGGTGTTAAGACTGCTCTTTCTTTTC AGAAGTATCAGATTGATGAGATGGGTAAGGAGATTCGTCCTTG TCGTCTTAAGAAGCGTCCTCCTGTTCGT
221	Nme3Cas9 HNH ニッカーゼをコードする例示的なコード配列	GCCGCCTTCAAGCCCAACCCCATCAACTACATCCTGGGCCTGG ACATCGGCATCGCCTCCGTGGGCTGGGCCATGGTGGAGATCGA CGAGGAGGAGAACCCCATCCGGCTGATCGACCTGGGCGTGCGG GTGTTCGAGCGGGCCGAGGTGCCCAAGACCGGCGACTCCCTGG CCATGGCCCGGCGGCTGGCCCGGTCCGTGCGGCGGCTGACCCG GCGGCGGGCCCACCGGCTGCTGCGGGCCCGGCGGCTGCTGAAG CGGGAGGGCGTGCTGCAGGCCGCCGACTTCGACGAGAACGGCC TGATCAAGTCCCTGCCCAACACCCCCTGGCAGCTGCGGGCCGC CGCCCTGGACCGGAAGCTGACCCCCCTGGAGTGGTCCGCCGTG CTGCTGCACCTGATCAAGCACCGGGGCTACCTGTCCCAGCGGA AGAACGAGGGCGAGACCGCCGACAAGGAGCTGGGCGCCCTGC TGAAGGGCGTGGCCGACAACGCCCACGCCCTGCAGACCGGCGA CTTCCGGACCCCCGCCGAGCTGGCCCTGAACAAGTTCGAGAAG GAGTGCGGCCACATCCGGAACCAGCGGGGCGACTACTCCCACA CCTTCTCCCGGAAGGACCTGCAGGCCGAGCTGAACCTGCTGTTC GAGAAGCAGAAGGAGTTCGGCAACCCCCACGTGTCCGGCGGCC TGAAGGAGGGCATCGAGACCCTGCTGATGACCCAGCGGCCCGC CCTGTCCGGCGACGCCGTGCAGAAGATGCTGGGCCACTGCACC TTCGAGCCCGCCGAGCCCAAGGCCGCCAAGAACACCTACACCG CCGAGCGGTTCATCTGGCTGACCAAGCTGAACAACCTGCGGAT CCTGGAGCAGGGCTCCGAGCGGCCCCTGACCGACACCGAGCGG GCCACCCTGATGGACGAGCCCTACCGGAAGTCCAAGCTGAC

【表３５－２９３】

配列番号	説明	配列
		CTACGCCCAGGCCCGGAAGCTGCTGTCCCTGGAGGACACCGCCTT CTTCAAGGGCCTGCGGTACGGCAAGGACAACGCCGAGGCCTCCAC CCTGATGGAGATGAAGGCCTACCACACCATCTCCCGGGCCCTGGA GAAGGAGGGCCTGAAGGACAAGAAGTCCCCCCTGAACCTGTCCCC CGAGCTGCAGGACGAGATCGGCACCGCCTTCTCCCTGTTCAAGAC CGACGAGGACATCACCGGCCGGCTGAAGGACCGGATCCAGCCCG AGATCCTGGAGGCCCTGCTGAAGCACATCTCCTTCGACAAGTTCGT GCAGATCTCCCTGAAGGCCCTGCGGCGGATCGTGCCCCTGATGGA GCAGGGCAAGCGGTACGACGAGGCCTGCGCCGAGATCTACGGCG ACCACTACGGCAAGAAGAACACCGAGGAGAAGATCTACCTGCCCC CCATCCCCGCCGACGAGATCCGGAACCCCGTGGTGCTGCGGGCCC TGTCCCAGGCCCGGAAGGTGATCAACGGCGTGGTGCGGCGGTACG GCTCCCCCGCCCGGATCCACATCGAGACCGCCCGGGAGGTGGGCA AGTCCTTCAAGGACCGGAAGGAGATCGAGAAGCGGCAGGAGGAG AACCGGAAGGACCGGGAGAAGGCCGCCGCCAAGTTCCGGGAGTA CTTCCCCAACTTCGTGGGCGAGCCCAAGTCCAAGGACATCCTGAA GCTGCGGCTGTACGAGCAGCAGCACGGCAAGTGCCTGTACTCCGG CAAGGAGATCAACCTGGGCCGGCTGAACGAGAAGGGCTACGTGG AGATCGACGCCGCCCTGCCCTTCTCCCGGACCTGGGACGACTCCTT CAACAACAAGGTGCTGGTGCTGGGCTCCGAGAACCAGAACAAGG GCAACCAGACCCCCTACGAGTACTTCAACGGCAAGGACAACTCCC GGGAGTGGCAGGAGTTCAAGGCCCGGGTGGAGACCTCCCGGTTCC CCCGGTCCAAGAAGCAGCGGATCCTGCTGCAGAAGTTCGACGAGG ACGGCTTCAAGGAGCGGAACCTGAACGACACCCGGTACGTGAACC GGTTCCTGTGCCAGTTCGTGGCCGACCGGATGCGGCTGACCGGCA AGGGCAAGAAGCGGGTGTTCGCCTCCAACGGCCAGATCACCAACC TGCTGCGGGGCTTCTGGGGCCTGCGGAAGGTGCGGGCCGAGAACG ACCGGCACCACGCCCTGGACGCCGTGGTGGTGGCCTGCTCCACCG TGGCCATGCAGCAGAAGATCACCCGGTTCGTGCGGTACAAGGAGA TGAACGCCTTCGACGGCAAGACCATCGACAAGGAGACCGGCGAG GTGCTGCACCAGAAGACCCACTTCCCCCAGCCCTGGGAGTTCTTCG CCCAGGAGGTGATGATCCGGGTGTTCGGCAAGCCCGACGGCAAGC CCGAGTTCGAGGAGGCCGACACCCCCGAGAAGCTGCGGACCCTGC TGGCCGAGAAGCTGTCCTCCCGGCCCGAGGCCGTGCACGAGTACG TGACCCCCCTGTTCGTGTCCCGGGCCCCCAACCGGAAGATGTCCG GCCAGGGCCACA

10

20

30

40

50

【表３５－２９４】

配列番号	説明	配列
		TGGAGACCGTGAAGTCCGCCAAGCGGCTGGACGAGGGCGTGTCCGT GCTGCGGGTGCCCCTGACCCAGCTGAAGCTGAAGGACCTGGAGAAG ATGGTGAACCGGGAGCGGGAGCCCAAGCTGTACGAGGCCCTGAAG GCCCGGCTGGAGGCCCACAAGGACGACCCCGCCAAGGCCTTCGCCG AGCCCTTCTACAAGTACGACAAGGCCGGCAACCGGACCCAGCAGGT GAAGGCCGTGCGGGTGGAGCAGGTGCAGAAGACCGGCGTGTGGGT GCGGAACCACAACGGCATCGCCGACAACGCCACCATGGTGCGGGT GGACGTGTTCGAGAAGGGCGACAAGTACTACCTGGTGCCCATCTAC TCCTGGCAGGTGGCCAAGGGCATCCTGCCCGACCGGGCCGTGGTGG CCTACGCCGACGAGGAGGACTGGACCGTGATCGACGAGTCCTTCCG GTTCAAGTTCGTGCTGTACTCCAACGACCTGATCAAGGTGCAGCTG AAGAAGGACTCCTTCCTGGGCTACTTCTCCGGCCTGGACCGGGCCA CCGGCGCCATCTCCCTGCGGGAGCACGACCTGGAGAAGTCCAAGGG CAAGGACGGCATGCACCGGATCGGCGTGAAGACCGCCCTGTCCTTC CAGAAGTACCAGATCGACGAGATGGGCAAGGAGATCCGGCCCTGC CGGCTGAAGAAGCGGCCCCCCGTGCGG

【表３５－２９５】

配列番号	説明	配列
222	Nme3Cas9 HNH ニッカーゼをコードする例示的なコード配列	GCAGCATTCAAACCAAACCCAATCAACTACATCCTAGGACTAG ACATCGGAATCGCATCAGTAGGATGAGCAATGGTAGAAATCGA CGAAGAAGAAAACCCAATCCGACTAATCGACCTAGGAGTACGA GTATTCGAACGAGCAGAAGTACCAAAAACAGGAGACTCACTAG CAATGGCACGACGACTAGCACGATCAGTACGACGACTAACACG ACGACGAGCACACCGACTACTACGAGCACGACGACTACTAAAA CGAGAAGGAGTACTACAAGCAGCAGACTTCGACGAAAACGGA CTAATCAAATCACTACCAAACACACCATGACAACTACGAGCAG CAGCACTAGACCGAAAACTAACACCACTAGAATGATCAGCAGT ACTACTACACCTAATCAAACACCGAGGATACCTATCACAACGA AAAAACGAAGGAGAAACAGCAGACAAAGAACTAGGAGCACTA CTAAAAGGAGTAGCAGACAACGCACACGCACTACAAACAGGA GACTTCCGAACACCAGCAGAACTAGCACTAAACAAATTCGAAA AAGAATGCGGACACATCCGAAACCAACGAGGAGACTACTCAC ACACATTCTCACGAAAAGACCTACAAGCAGAACTAAACCTACT ATTCGAAAAACAAAAAGAATTCGGAAACCCACACGTATCAGGA GGACTAAAAGAAGGAATCGAAACACTACTAATGACACAACGA CCAGCACTATCAGGAGACGCAGTACAAAAAATGCTAGGACACT GCACATTCGAACCAGCAGAACCAAAAGCAGCAAAAAACACAT ACACAGCAGAACGATTCATCTGACTAACAAAACTAAACAACCT ACGAATCCTAGAACAAGGATCAGAACGACCACTAACAGACAC AGAACGAGCAACACTAATGGACGAACCATACCGAAAATCAAA ACTAACATACGCACAAGCACGAAAACTACTATCACTAGAAGAC ACAGCATTCTTCAAAGGACTACGATACGGAAAAGACAACGCAG AAGCATCAACACTAATGGAAATGAAAGCATACCACACAATCTC ACGAGCACTAGAAAAAGAAGGACTAAAAGACAAAA

【表３５－２９６】

配列番号	説明	配列
		AATCACCACTAAACCTATCACCAGAACTACAAGACGAAATCGGAAC AGCATTCTCACTATTCAAAACAGACGAAGACATCACAGGACGACTA AAAGACCGAATCCAACCAGAAATCCTAGAAGCACTACTAAAACAC ATCTCATTCGACAAATTCGTACAAATCTCACTAAAAGCACTACGAC GAATCGTACCACTAATGGAACAAGGAAAACGATACGACGAAGCAT GCGCAGAAATCTACGGAGACCACTACGGAAAAAAAAACACAGAAG AAAAAATCTACCTACCACCAATCCCAGCAGACGAAATCCGAAACCC AGTAGTACTACGAGCACTATCACAAGCACGAAAAGTAATCAACGG AGTAGTACGACGATACGGATCACCAGCACGAATCCACATCGAAACA GCACGAGAAGTAGGAAAATCATTCAAAGACCGAAAAGAAATCGAA AAACGACAAGAAGAAAACCGAAAAGACCGAGAAAAAGCAGCAGC AAAATTCCGAGAATACTTCCCAAACTTCGTAGGAGAACCAAAATCA AAAGACATCCTAAAACTACGACTATACGAACAACAACACGGAAAA TGCCTATACTCAGGAAAAGAAATCAACCTAGGACGACTAAACGAA AAAGGATACGTAGAAATCGACGCAGCACTACCATTCTCACGAACAT GAGACGACTCATTCAACAACAAAGTACTAGTACTAGGATCAGAAAA CCAAAACAAAGGAAACCAAACACCATACGAATACTTCAACGGAAA AGACAACTCACGAGAATGACAAGAATTCAAAGCACGAGTAGAAAC ATCACGATTCCCACGATCAAAAAAACAACGAATCCTACTACAAAAA TTCGACGAAGACGGATTCAAAGAACGAAACCTAAACGACACACGA TACGTAAACCGATTCCTATGCCAATTCGTAGCAGACCGAATGCGAC TAACAGGAAAAGGAAAAAAACGAGTATTCGCATCAAACGGACAAA TCACAAACCTACTACGAGGATTCTGAGGACTACGAAAAGTACGAGC AGAAAACGACCGACACCACGCACTAGACGCAGTAGTAGTAGCATG CTCAACAGTAGCAATGCAACAAAAAATCACACGATTCGTACGATAC AAAGAAATGAACGCATTCGACGGAAAAACAATCGACAAAGAAACA GGAGAAGTACTACACCAAAAAACACACTTCCCACAACCATGAGAAT TCTTCGCACAAGAAGTAATGATCCGAGTATTCGGAAAACCAGACGG AAAACCAGAATTCGAAGAAGCAGACACACCAGAAAAACTACGAAC ACTACTAGCAGAAAAACTATCATCACGACCAGAAGCAGTACACGA ATACGTAACACCACTATTCGTATCACGAGCACCAAACCGAAAAATG TCAGGACAAGGACACATGGAAACAGTAAAATCAGCAAAACGACTA GACGAAGGAGTATCAGTACTACGAGTACCACTAACACAACTAAAAC TAAAAGACCTAGAAAAAATGGTAAACCGA

【表３５－２９７】

配列番号	説明	配列
		GAACGAGAACCAAAACTATACGAAGCACTAAAAGCACGACTAGAAG CACACAAAGACGACCCAGCAAAAGCATTCGCAGAACCATTCTACAA ATACGACAAAGCAGGAAACCGAACACAACAAGTAAAAGCAGTACGA GTAGAACAAGTACAAAAAACAGGAGTATGAGTACGAAACCACAACG GAATCGCAGACAACGCAACAATGGTACGAGTAGACGTATTCGAAAA AGGAGACAAATACTACCTAGTACCAATCTACTCATGACAAGTAGCAA AAGGAATCCTACCAGACCGAGCAGTAGTAGCATACGCAGACGAAGA AGACTGAACAGTAATCGACGAATCATTCCGATTCAAATTCGTACTAT ACTCAAACGACCTAATCAAAGTACAACTAAAAAAAGACTCATTCCTA GGATACTTCTCAGGACTAGACCGAGCAACAGGAGCAATCTCACTACG AGAACACGACCTAGAAAAATCAAAAGGAAAAGACGGAATGCACCGA ATCGGAGTAAAAACAGCACTATCATTCCAAAAATACCAAATCGACGA AATGGGAAAAGAAATCCGACCATGCCGACTAAAAAAACGACCACCA GTACGA
223	Nme3Cas9 HNHニッカーゼの例示的なオープンリーディングフレーム	ATGGCTGCTTTTAAGCCTAATCCTATTAATTATATTCTTGGTCTTGATA TTGGTATTGCTTCTGTTGGTTGGGCTATGGTTGAGATTGATGAGGAGG AGAATCCTATTCGTCTTATTGATCTTGGTGTTCGTGTTTTTGAGCGTGC TGAGGTTCCTAAGACTGGTGATTCTCTTGCTATGGCTCGTCGTCTTGC TCGTTCTGTTCGTCGTCTTACTCGTCGTCGTGCTCATCGTCTTCTTCGT GCTCGTCGTCTTCTTAAGCGTGAGGGTGTTCTTCAGGCTGCTGATTTT GATGAGAATGGTCTTATTAAGTCTCTTCCTAATACTCCTTGGCAGCTT CGTGCTGCTGCTCTTGATCGTAAGCTTACTCCTCTTGAGTGGTCTGCT GTTCTTCTTCATCTTATTAAGCATCGTGGTTATCTTTCTCAGCGTAAGA ATGAGGGTGAGACTGCTGATAAGGAGCTTGGTGCTCTTCTTAAGGGT GTTGCTGATAATGCTCATGCTCTTCAGACTGGTGATTTTCGTACTCCT GCTGAGCTTGCTCTTAATAAGTTTGAGAAGGAGTGTGGTCATATTCGT AATCAGCGTGGTGATTATTCTCATACTTTTTCTCGTAAGGATCTTCAG GCTGAGCTTAATCTTCTTTTTGAGAAGCAGAAGGAGTTTGGTAATCCT CATGTTTCTGGTGGTCTTAAGGAGGGTATTGAGACTCTTCTTATGACT CAGCGTCCTGCTCTTTCTGGTGATGCTGTTCAGAAGATGCTTGGTCAT TGTACTTTTGAGCCTGCTGAGCCTAAGGCTGCTAAGAATACTTATACT GCTGAGCGTTTTATTTGGCTT

【表３５－２９８】

配列番号	説明	配列
		ACTAAGCTTAATAATCTTCGTATTCTTGAGCAGGGTTCTGAGCGTC CTCTTACTGATACTGAGCGTGCTACTCTTATGGATGAGCCTTATCG TAAGTCTAAGCTTACTTATGCTCAGGCTCGTAAGCTTCTTTCTCTTG AGGATACTGCTTTTTTTAAGGGTCTTCGTTATGGTAAGGATAATGC TGAGGCTTCTACTCTTATGGAGATGAAGGCTTATCATACTATTTCT CGTGCTCTTGAGAAGGAGGGTCTTAAGGATAAGAAGTCTCCTCTT AATCTTTCTCCTGAGCTTCAGGATGAGATTGGTACTGCTTTTTCTCT TTTTAAGACTGATGAGGATATTACTGGTCGTCTTAAGGATCGTATT CAGCCTGAGATTCTTGAGGCTCTTCTTAAGCATATTTCTTTTGATA AGTTTGTTCAGATTTCTCTTAAGGCTCTTCGTCGTATTGTTCCTCTT ATGGAGCAGGGTAAGCGTTATGATGAGGCTTGTGCTGAGATTTAT GGTGATCATTATGGTAAGAAGAATACTGAGGAGAAGATTTATCTT CCTCCTATTCCTGCTGATGAGATTCGTAATCCTGTTGTTCTTCGTGC TCTTTCTCAGGCTCGTAAGGTTATTAATGGTGTTGTTCGTCGTTATG GTTCTCCTGCTCGTATTCATATTGAGACTGCTCGTGAGGTTGGTAA GTCTTTTAAGGATCGTAAGGAGATTGAGAAGCGTCAGGAGGAGAA TCGTAAGGATCGTGAGAAGGCTGCTGCTAAGTTTCGTGAGTATTTT CCTAATTTTGTTGGTGAGCCTAAGTCTAAGGATATTCTTAAGCTTC GTCTTTATGAGCAGCAGCATGGTAAGTGTCTTTATTCTGGTAAGGA GATTAATCTTGGTCGTCTTAATGAGAAGGGTTATGTTGAGATTGAT GCTGCTCTTCCTTTTTCTCGTACTTGGGATGATTCTTTTAATAATAA GGTTCTTGTTCTTGGTTCTGAGAATCAGAATAAGGGTAATCAGACT CCTTATGAGTATTTTAATGGTAAGGATAATTCTCGTGAGTGGCAGG AGTTTAAGGCTCGTGTTGAGACTTCTCGTTTTCCTCGTTCTAAGAA GCAGCGTATTCTTCTTCAGAAGTTTGATGAGGATGGTTTTAAGGAG CGTAATCTTAATGATACTCGTTATGTTAATCGTTTTCTTTGTCAGTT TGTTGCTGATCGTATGCGTCTTACTGGTAAGGGTAAGAAGCGTGTT TTTGCTTCTAATGGTCAGATTACTAATCTTCTTCGTGGTTTTTGGGG TCTTCGTAAGGTTCGTGCTGAGAATGATCGTCATCATGCTCTTGAT GCTGTTGTTGTTGCTTGTTCTACTGTTGCTATGCAGCAGAAGATTA CTCGTTTTGTTCGTTATAAGGAGATGAATGCTTTTGATGGTAAGAC TATTGATAAGGAGACTGGTGAGGTTCTTCATCAGAAGACTCATTTT CCTCAGCCTTGGGAGTTTTTTGCTCAGGAGGTTATGATTCGTGTTT TTGGTAAGCCTGATGGTAAGCCTGAGTTTGAGGAGGCTGATACTC CTGAGAAGCTTCGTACTCTTCTTGCTGAGAAGCTTTCTTCTCGTCCT GAGGCTGTTCAT

【表３５－２９９】

配列番号	説明	配列
		GAGTATGTTACTCCTCTTTTTGTTTCTCGTGCTCCTAATCGTAAGATG TCTGGTCAGGGTCATATGGAGACTGTTAAGTCTGCTAAGCGTCTTGA TGAGGGTGTTTCTGTTCTTCGTGTTCCTCTTACTCAGCTTAAGCTTAA GGATCTTGAGAAGATGGTTAATCGTGAGCGTGAGCCTAAGCTTTAT GAGGCTCTTAAGGCTCGTCTTGAGGCTCATAAGGATGATCCTGCTA AGGCTTTTGCTGAGCCTTTTTATAAGTATGATAAGGCTGGTAATCGT ACTCAGCAGGTTAAGGCTGTTCGTGTTGAGCAGGTTCAGAAGACTG GTGTTTGGGTTCGTAATCATAATGGTATTGCTGATAATGCTACTATG GTTCGTGTTGATGTTTTTGAGAAGGGTGATAAGTATTATCTTGTTCC TATTTATTCTTGGCAGGTTGCTAAGGGTATTCTTCCTGATCGTGCTG TTGTTGCTTATGCTGATGAGGAGGATTGGACTGTTATTGATGAGTCT TTTCGTTTTAAGTTTGTTCTTTATTCTAATGATCTTATTAAGGTTCAG CTTAAGAAGGATTCTTTTCTTGGTTATTTTTCTGGTCTTGATCGTGCT ACTGGTGCTATTTCTCTTCGTGAGCATGATCTTGAGAAGTCTAAGGG TAAGGATGGTATGCATCGTATTGGTGTTAAGACTGCTCTTTCTTTTC AGAAGTATCAGATTGATGAGATGGGTAAGGAGATTCGTCCTTGTCG TCTTAAGAAGCGTCCTCCTGTTCGTUGA
224	Nme3Cas9 HNHニッカーゼの例示的なオープンリーディングフレーム	ATGGCCGCCTTCAAGCCCAACCCCATCAACTACATCCTGGGCCTGG ACATCGGCATCGCCTCCGTGGGCTGGGCCATGGTGGAGATCGACGA GGAGGAGAACCCCATCCGGCTGATCGACCTGGGCGTGCGGGTGTTC GAGCGGGCCGAGGTGCCCAAGACCGGCGACTCCCTGGCCATGGCCC GGCGGCTGGCCCGGTCCGTGCGGCGGCTGACCCGGCGGCGGGCCCA CCGGCTGCTGCGGGCCCGGCGGCTGCTGAAGCGGGAGGGCGTGCTG CAGGCCGCCGACTTCGACGAGAACGGCCTGATCAAGTCCCTGCCCA ACACCCCCTGGCAGCTGCGGGCCGCCGCCCTGGACCGGAAGCTGAC CCCCCTGGAGTGGTCCGCCGTGCTGCTGCACCTGATCAAGCACCGG GGCTACCTGTCCCAGCGGAAGAACGAGGGCGAGACCGCCGACAAG GAGCTGGGCGCCCTGCTGAAGGGCGTGGCCGACAACGCCCACGCCC TGCAGACCGGCGACTTCCGGACCCCCGCCGAGCTGGCCCTGAACAA GTTCGAGAAGGAGTGCGGCCACATCCGGAACCAGCGGGGCGACTA CTCCCACACCTTCTCCCGGAAGGACCTGCAGGCCGAGCTGAACCTG CTGTTCGAGAAGCAGAAGGAGTTCGGCAACCCCCACGTGTCCGGCG GCCTGAAGGAGGGCATCGAGACCCTGCTGATGACCCAGCGGCCCGC CCTGTCCGGCGACGCCGTGCAGAAGATGCTGGGCCAC

【表３５－３００】

配列番号	説明	配列
		TGCACCTTCGAGCCCGCCGAGCCCAAGGCCGCCAAGAACACCTA CACCGCCGAGCGGTTCATCTGGCTGACCAAGCTGAACAACCTGC GGATCCTGGAGCAGGGCTCCGAGCGGCCCCTGACCGACACCGAG CGGGCCACCCTGATGGACGAGCCCTACCGGAAGTCCAAGCTGAC CTACGCCCAGGCCCGGAAGCTGCTGTCCCTGGAGGACACCGCCT TCTTCAAGGGCCTGCGGTACGGCAAGGACAACGCCGAGGCCTCC ACCCTGATGGAGATGAAGGCCTACCACACCATCTCCCGGGCCCT GGAGAAGGAGGGCCTGAAGGACAAGAAGTCCCCCCTGAACCTG TCCCCCGAGCTGCAGGACGAGATCGGCACCGCCTTCTCCCTGTTC AAGACCGACGAGGACATCACCGGCCGGCTGAAGGACCGGATCC AGCCCGAGATCCTGGAGGCCCTGCTGAAGCACATCTCCTTCGAC AAGTTCGTGCAGATCTCCCTGAAGGCCCTGCGGCGGATCGTGCC CCTGATGGAGCAGGGCAAGCGGTACGACGAGGCCTGCGCCGAG ATCTACGGCGACCACTACGGCAAGAAGAACACCGAGGAGAAGA TCTACCTGCCCCCCATCCCCGCCGACGAGATCCGGAACCCCGTG GTGCTGCGGGCCCTGTCCCAGGCCCGGAAGGTGATCAACGGCGT GGTGCGGCGGTACGGCTCCCCCGCCCGGATCCACATCGAGACCG CCCGGGAGGTGGGCAAGTCCTTCAAGGACCGGAAGGAGATCGA GAAGCGGCAGGAGGAGAACCGGAAGGACCGGGAGAAGGCCGCC GCCAAGTTCCGGGAGTACTTCCCCAACTTCGTGGGCGAGCCCAA GTCCAAGGACATCCTGAAGCTGCGGCTGTACGAGCAGCAGCACG GCAAGTGCCTGTACTCCGGCAAGGAGATCAACCTGGGCCGGCTG AACGAGAAGGGCTACGTGGAGATCGACGCCGCCCTGCCCTTCTC CCGGACCTGGGACGACTCCTTCAACAACAAGGTGCTGGTGCTGG GCTCCGAGAACCAGAACAAGGGCAACCAGACCCCCTACGAGTAC TTCAACGGCAAGGACAACTCCCGGGAGTGGCAGGAGTTCAAGGC CCGGGTGGAGACCTCCCGGTTCCCCCGGTCCAAGAAGCAGCGGA TCCTGCTGCAGAAGTTCGACGAGGACGGCTTCAAGGAGCGGAAC CTGAACGACACCCGGTACGTGAACCGGTTCCTGTGCCAGTTCGT GGCCGACCGGATGCGGCTGACCGGCAAGGGCAAGAAGCGGGTG TTCGCCTCCAACGGCCAGATCACCAACCTGCTGCGGGGCTTCTGG GGCCTGCGGAAGGTGCGGGCCGAGAACGACCGGCACCACGCCCT GGACGCCGTGGTGGTGGCCTGCTCCACCGTGGCCATGCAGCAGA AGATCACCCGGTTCGTGCGGTACAAGGAGATGAACGCCTTCGAC GGCAAGACCATCGACAAGGAGACCGGCGAGGTGCTGCACCAGA AGACCCACTTCCCCCAGCCCTGGGAGTTCTTCGCCCAGGAGGTG ATGAT

【表３５－３０１】

配列番号	説明	配列
		CCGGGTGTTCGGCAAGCCCGACGGCAAGCCCGAGTTCGAGGAGGC CGACACCCCCGAGAAGCTGCGGACCCTGCTGGCCGAGAAGCTGTC CTCCCGGCCCGAGGCCGTGCACGAGTACGTGACCCCCCTGTTCGT GTCCCGGGCCCCCAACCGGAAGATGTCCGGCCAGGGCCACATGGA GACCGTGAAGTCCGCCAAGCGGCTGGACGAGGGCGTGTCCGTGCT GCGGGTGCCCCTGACCCAGCTGAAGCTGAAGGACCTGGAGAAGAT GGTGAACCGGGAGCGGGAGCCCAAGCTGTACGAGGCCCTGAAGG CCCGGCTGGAGGCCCACAAGGACGACCCCGCCAAGGCCTTCGCCG AGCCCTTCTACAAGTACGACAAGGCCGGCAACCGGACCCAGCAGG TGAAGGCCGTGCGGGTGGAGCAGGTGCAGAAGACCGGCGTGTGG GTGCGGAACCACAACGGCATCGCCGACAACGCCACCATGGTGCGG GTGGACGTGTTCGAGAAGGGCGACAAGTACTACCTGGTGCCCATC TACTCCTGGCAGGTGGCCAAGGGCATCCTGCCCGACCGGGCCGTG GTGGCCTACGCCGACGAGGAGGACTGGACCGTGATCGACGAGTCC TTCCGGTTCAAGTTCGTGCTGTACTCCAACGACCTGATCAAGGTGC AGCTGAAGAAGGACTCCTTCCTGGGCTACTTCTCCGGCCTGGACC GGGCCACCGGCGCCATCTCCCTGCGGGAGCACGACCTGGAGAAGT CCAAGGGCAAGGACGGCATGCACCGGATCGGCGTGAAGACCGCC CTGTCCTTCCAGAAGTACCAGATCGACGAGATGGGCAAGGAGATC CGGCCCTGCCGGCTGAAGAAGCGGCCCCCCGTGCGGUGA

【表３５－３０２】

配列番号	説明	配列
225	Nme3Cas9 HNH ニッカーゼの例示的なオープンリーディングフレーム	ATGGCAGCATTCAAACCAAACCCAATCAACTACATCCTAGGAC TAGACATCGGAATCGCATCAGTAGGATGAGCAATGGTAGAAAT CGACGAAGAAGAAAACCCAATCCGACTAATCGACCTAGGAGTA CGAGTATTCGAACGAGCAGAAGTACCAAAAACAGGAGACTCAC TAGCAATGGCACGACGACTAGCACGATCAGTACGACGACTAAC ACGACGACGAGCACACCGACTACTACGAGCACGACGACTACTA AAACGAGAAGGAGTACTACAAGCAGCAGACTTCGACGAAAAC GGACTAATCAAATCACTACCAAACACACCATGACAACTACGAG CAGCAGCACTAGACCGAAAACTAACACCACTAGAATGATCAGC AGTACTACTACACCTAATCAAACACCGAGGATACCTATCACAA CGAAAAAACGAAGGAGAAACAGCAGACAAAGAACTAGGAGCA CTACTAAAAGGAGTAGCAGACAACGCACACGCACTACAAACA GGAGACTTCCGAACACCAGCAGAACTAGCACTAAACAAATTCG AAAAAGAATGCGGACACATCCGAAACCAACGAGGAGACTACT CACACACATTCTCACGAAAAGACCTACAAGCAGAACTAAACCT ACTATTCGAAAAACAAAAAGAATTCGGAAACCCACACGTATCA GGAGGACTAAAAGAAGGAATCGAAACACTACTAATGACACAA CGACCAGCACTATCAGGAGACGCAGTACAAAAAATGCTAGGAC ACTGCACATTCGAACCAGCAGAACCAAAAGCAGCAAAAAACA CATACACAGCAGAACGATTCATCTGACTAACAAAACTAAACAA CCTACGAATCCTAGAACAAGGATCAGAACGACCACTAACAGAC ACAGAACGAGCAACACTAATGGACGAACCATACCGAAAATCA AAACTAACATACGCACAAGCACGAAAACTACTATCACTAGAAG ACACAGCATTCTTCAAAGGACTACGATACGGAAAAGACAACGC AGAAGCATCAACACTAATGGAAATGAAAGCATACCACACAATC TCACGAGCACTAGAAAAAGAAGGACTAAAAGACAAAAAATCA CCACTAAACCTATCACCAGAACTACAAGACGAAATCGGAACAG CATTCTCACTATTCAAAACAGACGAAGACATCACAGGACGACT AAAAGACCGAATCCAACCAGAAATCCTAGAAGCACTACTAAAA CACATCTCATTCGACAAATTCGTACAAATCTCACTAAAAGCACT ACGACGAATCGTACCACTAATGGAACAAGGAAAACGATACGAC GAAGCATGCGCAGAAATCTACGGAGACCACTACGGAAAAAAA AACACAGAAGAAAAAATCTACCTACCACCAATCCCAGCAGACG AAATCCGAAACCCAGTAGTACTACGAGCACTATCACAAGCACG AAAAGTAATCAACGGAGTAGTACGACGATAC

【表３５－３０３】

配列番号	説明	配列
		GGATCACCAGCACGAATCCACATCGAAACAGCACGAGAAGTAGGAA AATCATTCAAAGACCGAAAAGAAATCGAAAAACGACAAGAAGAAAA CCGAAAAGACCGAGAAAAAGCAGCAGCAAAATTCCGAGAATACTTC CCAAACTTCGTAGGAGAACCAAAATCAAAAGACATCCTAAAACTACG ACTATACGAACAACAACACGGAAAATGCCTATACTCAGGAAAAGAA ATCAACCTAGGACGACTAAACGAAAAAGGATACGTAGAAATCGACG CAGCACTACCATTCTCACGAACATGAGACGACTCATTCAACAACAAA GTACTAGTACTAGGATCAGAAAACCAAAACAAAGGAAACCAAACAC CATACGAATACTTCAACGGAAAAGACAACTCACGAGAATGACAAGA ATTCAAAGCACGAGTAGAAACATCACGATTCCCACGATCAAAAAAAC AACGAATCCTACTACAAAAATTCGACGAAGACGGATTCAAAGAACG AAACCTAAACGACACACGATACGTAAACCGATTCCTATGCCAATTCG TAGCAGACCGAATGCGACTAACAGGAAAAGGAAAAAAACGAGTATT CGCATCAAACGGACAAATCACAAACCTACTACGAGGATTCTGAGGAC TACGAAAAGTACGAGCAGAAAACGACCGACACCACGCACTAGACGC AGTAGTAGTAGCATGCTCAACAGTAGCAATGCAACAAAAAATCACAC GATTCGTACGATACAAAGAAATGAACGCATTCGACGGAAAAACAAT CGACAAAGAAACAGGAGAAGTACTACACCAAAAAACACACTTCCCA CAACCATGAGAATTCTTCGCACAAGAAGTAATGATCCGAGTATTCGG AAAACCAGACGGAAAACCAGAATTCGAAGAAGCAGACACACCAGAA AAACTACGAACACTACTAGCAGAAAAACTATCATCACGACCAGAAG CAGTACACGAATACGTAACACCACTATTCGTATCACGAGCACCAAAC CGAAAAATGTCAGGACAAGGACACATGGAAACAGTAAAATCAGCAA AACGACTAGACGAAGGAGTATCAGTACTACGAGTACCACTAACACA ACTAAAACTAAAAGACCTAGAAAAAATGGTAAACCGAGAACGAGAA CCAAAACTATACGAAGCACTAAAAGCACGACTAGAAGCACACAAAG ACGACCCAGCAAAAGCATTCGCAGAACCATTCTACAAATACGACAAA GCAGGAAACCGAACACAACAAGTAAAAGCAGTACGAGTAGAACAAG TACAAAAAACAGGAGTATGAGTACGAAACCACAACGGAATCGCAGA CAACGCAACAATGGTACGAGTAGACGTATTCGAAAAAGGAGACAAA TACTACCTAGTACCAATCTACTCATGACAAGTAGCAAAAGGAATCCT ACCAGACCGAGCAGTAGTAGCATACGCAGACGAAGAAGACTGAACA GT

【表３５－３０４】

配列番号	説明	配列
		AATCGACGAATCATTCCGATTCAAATTCGTACTATACTCAAACG ACCTAATCAAAGTACAACTAAAAAAAGACTCATTCCTAGGATA CTTCTCAGGACTAGACCGAGCAACAGGAGCAATCTCACTACGA GAACACGACCTAGAAAAATCAAAAGGAAAAGACGGAATGCAC CGAATCGGAGTAAAAACAGCACTATCATTCCAAAAATACCAAA TCGACGAAATGGGAAAAGAAATCCGACCATGCCGACTAAAAA AACGACCACCAGTACGAUAA
226	例示的なSpyCas9 sgRNA-1	GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCC GUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGC
227	ガイド配列の3’末端に続く例示的なヌクレオチド配列	GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCC GUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU
228	例示的な修飾SpyCas9 モチーフ	mN*mN*mN*NNNNNNNNNNNNNNNNNGUUUUAGAmGmCmUm AmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUU AUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmC mGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
229	例示的な修飾SpyCas9 保存部分モチーフ	(mN*3N17GUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAA GUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmA mAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmG mC
230	例示的な修飾SpyCas9 保存部分モチーフ	(mN*3N17GUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAA GUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmA mAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmG mCmU
231	例示的な修飾SpyCas9 保存部分モチーフ	(mN*3N17GUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAA GUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCG G*mU*mG*mC
232	例示的な修飾SpyCas9 保存部分モチーフ	(mN*3N17GUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAA GUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAAAUGGCACCGAGUC GG*mU*mG*mC
233	例示的な修飾SpyCas9 保存部分モチーフ	(mN*3N17GUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAA GUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmAmAmUmGmGmC mAmCmCmGmAmGmUmCmGmG*mU*mG*mC

【表３５－３０５】

配列番号	説明	配列
234	例示的な修飾SpyCas9保存部分モチーフ	(mN*3N17GUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
235	例示的な修飾SpyCas9保存部分モチーフ	(mN*3N17GUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmCmGmAmAmAmGmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmG*mU*mG*mC
236	例示的な修飾SpyCas9保存部分モチーフ	(mN*3N17GUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGU*mG*mC*mU
237	例示的な修飾SpyCas9保存部分モチーフ	(mN*3N17GUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGmUmGmC*mU
238	例示的な修飾SpyCas9保存部分モチーフ	(mN*3N17GUUUfUAGmAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCmAmAGUfUmAfAmAfAmUAmAmGmGmCmUmAGUmCmCGUfUAmUmCAmCmGmAmAmAmGmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmU*mG*mC*mU
239	例示的な修飾SpyCas9保存部分モチーフ	(mN*3N17GUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGmU*mG*mC*mU
240	例示的な修飾SpyCas9保存部分モチーフ	(mN*3N17GUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmC
241	例示的な修飾SpyCas9保存部分モチーフ	(mN*3N17GUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU
242	例示的な修飾SpyCas9保存部分モチーフ	(mN*3N17GUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
243	例示的なNmeCas9 sgRNA-1	GUUGUAGCUCCCUUUCUCAUUUCGGAAACGAAAUGAGAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCUGAAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCCCUUAAAGCUUCUGCUUUAAGGGGCAUCGUUUA

【表３５－３０６】

配列番号	説明	配列
244	例示的な非修飾保存部分ヌクレオチド配列	GUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU
245	例示的な非修飾保存部分ヌクレオチド配列	GUUGUAGCUCCCUGGAAACCCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUUUAUU
246	例示的な修飾保存部分モチーフ	GUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGCmAmAmCmGCUCUmGmCCmUmUmCmUGmGCmAmUC*mG*mU*mU
247	例示的な修飾保存部分モチーフ	GUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU
248	例示的な修飾保存部分モチーフ	mN*mNNNNNNNNmNNNmNNNNNNNNNNNNmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGCmAmAmCmGCUCUmGmCCmUmUmCmUGmGCmAmUC*mG*mU*mU
249	例示的な修飾保存部分モチーフ	(N)20-25GUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGCmAmAmCmGCUCUmGmCCmUmUmCmUGmGCmAmUC*mG*mU*mU
250	例示的な修飾保存部分モチーフ	mN*mN*mN*mNmNNNmNmNNmNNmNNNNNmNNNNmNNNmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU
251	G000562	CCAAUAUCAGGAGACUAGGA
252	G013515	CCAUCGUAAGCAAACCUUAG
253	G013519	GCAAGGAGAGAGAUGGCUCC
254	G013520	GAGAGAUGGCUCCAGGAAAU
255	G013523	GGUGACACACCCCCAUUUCC
256	G013533	AGACCCAAUAUCAGGAGACU

【表３５－３０７】

配列番号	説明	配列
257	G013543	UGUCCCUAGUGGCCCCACUG
258	G013559	CCGGCCCUGGGAAUAUAAGG
259	G013562	AAUAUAAGGUGGUCCCAGCU
260	G013563	AUAUAAGGUGGUCCCAGCUC
261	G013564	UAUAAGGUGGUCCCAGCUCG
262	G013565	GGAUCCUGUGUCCCCGAGCU
263	G013582	CCUGUCAUGGCAUCUUCCAG
264	G013584	CCCUGGAAGAUGCCAUGACA
265	G000562(例示的な全配列)	CCAAUAUCAGGAGACUAGGAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGC AAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGU GGCACCGAGUCGGUGCUUUU
266	G013515(例示的な全配列)	CCAUCGUAAGCAAACCUUAGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGC AAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGU GGCACCGAGUCGGUGCUUUU
267	G013519(例示的な全配列)	GCAAGGAGAGAGAUGGCUCCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGC AAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGU GGCACCGAGUCGGUGCUUUU
268	G013520(例示的な全配列)	GAGAGAUGGCUCCAGGAAAUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGC AAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGU GGCACCGAGUCGGUGCUUUU
269	G013523(例示的な全配列)	GGUGACACACCCCCAUUUCCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGC AAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGU GGCACCGAGUCGGUGCUUUU
270	G013533(例示的な全配列)	AGACCCAAUAUCAGGAGACUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGC AAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGU GGCACCGAGUCGGUGCUUUU
271	G013543(例示的な全配列)	UGUCCCUAGUGGCCCCACUGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGC AAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGU GGCACCGAGUCGGUGCUUUU
272	G013559(例示的な全配列)	CCGGCCCUGGGAAUAUAAGGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGC AAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGU GGCACCGAGUCGGUGCUUUU
273	G013562(例示的な全配列)	AAUAUAAGGUGGUCCCAGCUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGC AAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGU GGCACCGAGUCGGUGCUUUU

【表３５－３０８】

配列番号	説明	配列
274	G013563(例示的な全配列)	AUAUAAGGUGGUCCCAGCUCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU
275	G013564(例示的な全配列)	UAUAAGGUGGUCCCAGCUCGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU
276	G013565(例示的な全配列)	GGAUCCUGUGUCCCCGAGCUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU
277	G013582(例示的な全配列)	CCUGUCAUGGCAUCUUCCAGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU
278	G013584(例示的な全配列)	CCCUGGAAGAUGCCAUGACAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU
279	G000562(例示的な修飾配列)	mC*mC*mA*AUAUCAGGAGACUAGGAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
280	G013515(例示的な修飾配列)	mC*mC*mA*UCGUAAGCAAACCUUAGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
281	G013519(例示的な修飾配列)	mG*mC*mA*AGGAGAGAGAUGGCUCCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
282	G013520(例示的な修飾配列)	mG*mA*mG*AGAUGGCUCCAGGAAAUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
283	G013523(例示的な修飾配列)	mG*mG*mU*GACACACCCCCAUUUCCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU

【表３５－３０９】

配列番号	説明	配列
284	G013533(例示的な修飾配列)	mA*mG*mA*CCCAAUAUCAGGAGACUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
285	G013543(例示的な修飾配列)	mU*mG*mU*CCCUAGUGGCCCCACUGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
286	G013559(例示的な修飾配列)	mC*mC*mG*GCCCUGGGAAUAUAAGGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
287	G013562(例示的な修飾配列)	mA*mA*mU*AUAAGGUGGUCCCAGCUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
288	G013563(例示的な修飾配列)	mA*mU*mA*UAAGGUGGUCCCAGCUCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
289	G013564(例示的な修飾配列)	mU*mA*mU*AAGGUGGUCCCAGCUCGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
290	G013565(例示的な修飾配列)	mG*mG*mA*UCCUGUGUCCCCGAGCUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
291	G013582(例示的な修飾配列)	mC*mC*mU*GUCAUGGCAUCUUCCAGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
292	G013584(例示的な修飾配列)	mC*mC*mC*UGGAAGAUGCCAUGACAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU

【表３５－３１０】

配列番号	説明	配列
293	Cas9 のオープンリーディングフレーム	AUGGACAAGAAGUACAGCAUCGGACUGGACAUCGGAACAAA CAGCGUCGGAUGGGCAGUCAUCACAGACGAAUACAAGGUCC CGAGCAAGAAGUUCAAGGUCCUGGGAAACACAGACAGACAC AGCAUCAAGAAGAACCUGAUCGGAGCACUGCUGUUCGACAG CGGAGAAACAGCAGAAGCAACAAGACUGAAGAGAACAGCAA GAAGAAGAUACACAAGAAGAAAGAACAGAAUCUGCUACCUG CAGGAAAUCUUCAGCAACGAAAUGGCAAAGGUCGACGACAG CUUCUUCCACAGACUGGAAGAAAGCUUCCUGGUCGAAGAAG ACAAGAAGCACGAAAGACACCCGAUCUUCGGAAACAUCGUC GACGAAGUCGCAUACCACGAAAAGUACCCGACAAUCUACCA CCUGAGAAAGAAGCUGGUCGACAGCACAGACAAGGCAGACC UGAGACUGAUCUACCUGGCACUGGCACACAUGAUCAAGUUC AGAGGACACUUCCUGAUCGAAGGAGACCUGAACCCGGACAA CAGCGACGUCGACAAGCUGUUCAUCCAGCUGGUCCAGACAU ACAACCAGCUGUUCGAAGAAAACCCGAUCAACGCAAGCGGA GUCGACGCAAAGGCAAUCCUGAGCGCAAGACUGAGCAAGAG CAGAAGACUGGAAAACCUGAUCGCACAGCUGCCGGGAGAAA AGAAGAACGGACUGUUCGGAAACCUGAUCGCACUGAGCCUG GGACUGACACCGAACUUCAAGAGCAACUUCGACCUGGCAGA AGACGCAAAGCUGCAGCUGAGCAAGGACACAUACGACGACG ACCUGGACAACCUGCUGGCACAGAUCGGAGACCAGUACGCA GACCUGUUCCUGGCAGCAAAGAACCUGAGCGACGCAAUCCU GCUGAGCGACAUCCUGAGAGUCAACACAGAAAUCACAAAGG CACCGCUGAGCGCAAGCAUGAUCAAGAGAUACGACGAACAC CACCAGGACCUGACACUGCUGAAGGCACUGGUCAGACAGCA GCUGCCGGAAAAGUACAAGGAAAUCUUCUUCGACCAGAGCA AGAACGGAUACGCAGGAUACAUCGACGGAGGAGCAAGCCAG GAAGAAUUCUACAAGUUCAUCAAGCCGAUCCUGGAAAAGAU GGACGGAACAGAAGAACUGCUGGUCAAGCUGAACAGAGAAG ACCUGCUGAGAAAGCAGAGAACAUUCGACAACGGAAGCAUC CCGCACCAGAUCCACCUGGGAGAACUGCACGCAAUCCUGAG AAGACAGGAAGACUUCUACCCGUUCCUGAAGGACAACAGAG AAAAGAUCGAAAAGAUCCUGACAUUCAGAAUCCCGUACUAC GUCGGACCGCUGGCAAGAGGAAACAGCAGAUUCGCAUGGAU GACAAGAAAGAGCGAAGAAACAAUCACACCGUGGAACUUCG AAGAAGUCGUCGACAAGGGAGCAAGCGCACAGAGCUUCAUC GAAAGAAUGACAAACUUCGACAA

【表３５－３１１】

配列番号	説明	配列
		GAACCUGCCGAACGAAAAGGUCCUGCCGAAGCACAGCCUGCUG UACGAAUACUUCACAGUCUACAACGAACUGACAAAGGUCAAGU ACGUCACAGAAGGAAUGAGAAAGCCGGCAUUCCUGAGCGGAGA ACAGAAGAAGGCAAUCGUCGACCUGCUGUUCAAGACAAACAGA AAGGUCACAGUCAAGCAGCUGAAGGAAGACUACUUCAAGAAG AUCGAAUGCUUCGACAGCGUCGAAAUCAGCGGAGUCGAAGACA GAUUCAACGCAAGCCUGGGAACAUACCACGACCUGCUGAAGAU CAUCAAGGACAAGGACUUCCUGGACAACGAAGAAAACGAAGAC AUCCUGGAAGACAUCGUCCUGACACUGACACUGUUCGAAGACA GAGAAAUGAUCGAAGAAAGACUGAAGACAUACGCACACCUGU UCGACGACAAGGUCAUGAAGCAGCUGAAGAGAAGAAGAUACA CAGGAUGGGGAAGACUGAGCAGAAAGCUGAUCAACGGAAUCA GAGACAAGCAGAGCGGAAAGACAAUCCUGGACUUCCUGAAGAG CGACGGAUUCGCAAACAGAAACUUCAUGCAGCUGAUCCACGAC GACAGCCUGACAUUCAAGGAAGACAUCCAGAAGGCACAGGUCA GCGGACAGGGAGACAGCCUGCACGAACACAUCGCAAACCUGGC AGGAAGCCCGGCAAUCAAGAAGGGAAUCCUGCAGACAGUCAAG GUCGUCGACGAACUGGUCAAGGUCAUGGGAAGACACAAGCCGG AAAACAUCGUCAUCGAAAUGGCAAGAGAAAACCAGACAACACA GAAGGGACAGAAGAACAGCAGAGAAAGAAUGAAGAGAAUCGA AGAAGGAAUCAAGGAACUGGGAAGCCAGAUCCUGAAGGAACA CCCGGUCGAAAACACACAGCUGCAGAACGAAAAGCUGUACCUG UACUACCUGCAGAACGGAAGAGACAUGUACGUCGACCAGGAAC UGGACAUCAACAGACUGAGCGACUACGACGUCGACCACAUCGU CCCGCAGAGCUUCCUGAAGGACGACAGCAUCGACAACAAGGUC CUGACAAGAAGCGACAAGAACAGAGGAAAGAGCGACAACGUCC CGAGCGAAGAAGUCGUCAAGAAGAUGAAGAACUACUGGAGAC AGCUGCUGAACGCAAAGCUGAUCACACAGAGAAAGUUCGACAA CCUGACAAAGGCAGAGAGAGGAGGACUGAGCGAACUGGACAA GGCAGGAUUCAUCAAGAGACAGCUGGUCGAAACAAGACAGAUC ACAAAGCACGUCGCACAGAUCCUGGACAGCAGAAUGAACACAA AGUACGACGAAAACGACAAGCUGAUCAGAGAAGUCAAGGUCA UCACACUGAAGAGCAAGCUGGUCAGCGACUUCAGAAAGGACUU CCAGUUCUACAAGGUCAGAGAAAUCAACAACUACCACCACGCA CACGACGCAUACCUGAACGCAGUCGUCGGAACAGCACUGAUCA A

【表３５－３１２】

配列番号	説明	配列
		GAAGUACCCGAAGCUGGAAAGCGAAUUCGUCUACGGAGACUACA AGGUCUACGACGUCAGAAAGAUGAUCGCAAAGAGCGAACAGGA AAUCGGAAAGGCAACAGCAAAGUACUUCUUCUACAGCAACAUCA UGAACUUCUUCAAGACAGAAAUCACACUGGCAAACGGAGAAAUC AGAAAGAGACCGCUGAUCGAAACAAACGGAGAAACAGGAGAAA UCGUCUGGGACAAGGGAAGAGACUUCGCAACAGUCAGAAAGGU CCUGAGCAUGCCGCAGGUCAACAUCGUCAAGAAGACAGAAGUCC AGACAGGAGGAUUCAGCAAGGAAAGCAUCCUGCCGAAGAGAAA CAGCGACAAGCUGAUCGCAAGAAAGAAGGACUGGGACCCGAAGA AGUACGGAGGAUUCGACAGCCCGACAGUCGCAUACAGCGUCCUG GUCGUCGCAAAGGUCGAAAAGGGAAAGAGCAAGAAGCUGAAGA GCGUCAAGGAACUGCUGGGAAUCACAAUCAUGGAAAGAAGCAG CUUCGAAAAGAACCCGAUCGACUUCCUGGAAGCAAAGGGAUACA AGGAAGUCAAGAAGGACCUGAUCAUCAAGCUGCCGAAGUACAGC CUGUUCGAACUGGAAAACGGAAGAAAGAGAAUGCUGGCAAGCG CAGGAGAACUGCAGAAGGGAAACGAACUGGCACUGCCGAGCAAG UACGUCAACUUCCUGUACCUGGCAAGCCACUACGAAAAGCUGAA GGGAAGCCCGGAAGACAACGAACAGAAGCAGCUGUUCGUCGAAC AGCACAAGCACUACCUGGACGAAAUCAUCGAACAGAUCAGCGAA UUCAGCAAGAGAGUCAUCCUGGCAGACGCAAACCUGGACAAGGU CCUGAGCGCAUACAACAAGCACAGAGACAAGCCGAUCAGAGAAC AGGCAGAAAACAUCAUCCACCUGUUCACACUGACAAACCUGGGA GCACCGGCAGCAUUCAAGUACUUCGACACAACAAUCGACAGAAA GAGAUACACAAGCACAAAGGAAGUCCUGGACGCAACACUGAUCC ACCAGAGCAUCACAGGACUGUACGAAACAAGAAUCGACCUGAGC CAGCUGGGAGGAGACGGAGGAGGAAGCCCGAAGAAGAAGAGAA AGGUCUAG

【表３５－３１３】

配列番号	説明	配列
294	Cas9 のアミノ酸配列	MDKKYSIGLDIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKKN LIGALLFDSGETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEMAKV DDSFFHRLEESFLVEEDKKHERHPIFGNIVDEVAYHEKYPTIYHLRK KLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGHFLIEGDLNPDNSDVDKLFIQ LVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRRLENLIAQLPGEKK NGLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLDNLLA QIGDQYADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITKAPLSASMIKRYDEH HQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSKNGYAGYIDGGASQEEFYK FIKPILEKMDGTEELLVKLNREDLLRKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAI LRRQEDFYPFLKDNREKIEKILTFRIPYYVGPLARGNSRFAWMTRKS EETITPWNFEEVVDKGASAQSFIERMTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYE YFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFLSGEQKKAIVDLLFKTNRKVTV KQLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDLLKIIKDKDFLD NEENEDILEDIVLTLTLFEDREMIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRR YTGWGRLSRKLINGIRDKQSGKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSL TFKEDIQKAQVSGQGDSLHEHIANLAGSPAIKKGILQTVKVVDELVK VMGRHKPENIVIEMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKELGSQIL KEHPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVDHI VPQSFLKDDSIDNKVLTRSDKNRGKSDNVPSEEVVKKMKNYWRQL LNAKLITQRKFDNLTKAERGGLSELDKAGFIKRQLVETRQITKHVA QILDSRMNTKYDENDKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREIN NYHHAHDAYLNAVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIA KSEQEIGKATAKYFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEI VWDKGRDFATVRKVLSMPQVNIVKKTEVQTGGFSKESILPKRNSDK LIARKKDWDPKKYGGFDSPTVAYSVLVVAKVEKGKSKKLKSVKEL LGITIMERSSFEKNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRK RMLASAGELQKGNELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQ LFVEQHKHYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRDKPIRE QAENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLDATLIHQSI TGLYETRIDLSQLGGDGGGSPKKKRKV

【表３５－３１４】

配列番号	説明	配列
295	Cas9 のオープンリーディングフレーム	AUGGACAAGAAGUACUCCAUCGGCCUGGACAUCGGCACCAAC UCCGUGGGCUGGGCCGUGAUCACCGACGAGUACAAGGUGCCC UCCAAGAAGUUCAAGGUGCUGGGCAACACCGACCGGCACUCC AUCAAGAAGAACCUGAUCGGCGCCCUGCUGUUCGACUCCGGC GAGACCGCCGAGGCCACCCGGCUGAAGCGGACCGCCCGGCGG CGGUACACCCGGCGGAAGAACCGGAUCUGCUACCUGCAGGAG AUCUUCUCCAACGAGAUGGCCAAGGUGGACGACUCCUUCUUC CACCGGCUGGAGGAGUCCUUCCUGGUGGAGGAGGACAAGAAG CACGAGCGGCACCCCAUCUUCGGCAACAUCGUGGACGAGGUG GCCUACCACGAGAAGUACCCCACCAUCUACCACCUGCGGAAG AAGCUGGUGGACUCCACCGACAAGGCCGACCUGCGGCUGAUC UACCUGGCCCUGGCCCACAUGAUCAAGUUCCGGGGCCACUUC CUGAUCGAGGGCGACCUGAACCCCGACAACUCCGACGUGGAC AAGCUGUUCAUCCAGCUGGUGCAGACCUACAACCAGCUGUUC GAGGAGAACCCCAUCAACGCCUCCGGCGUGGACGCCAAGGCC AUCCUGUCCGCCCGGCUGUCCAAGUCCCGGCGGCUGGAGAAC CUGAUCGCCCAGCUGCCCGGCGAGAAGAAGAACGGCCUGUUC GGCAACCUGAUCGCCCUGUCCCUGGGCCUGACCCCCAACUUC AAGUCCAACUUCGACCUGGCCGAGGACGCCAAGCUGCAGCUG UCCAAGGACACCUACGACGACGACCUGGACAACCUGCUGGCC CAGAUCGGCGACCAGUACGCCGACCUGUUCCUGGCCGCCAAG AACCUGUCCGACGCCAUCCUGCUGUCCGACAUCCUGCGGGUG AACACCGAGAUCACCAAGGCCCCCCUGUCCGCCUCCAUGAUC AAGCGGUACGACGAGCACCACCAGGACCUGACCCUGCUGAAG GCCCUGGUGCGGCAGCAGCUGCCCGAGAAGUACAAGGAGAUC UUCUUCGACCAGUCCAAGAACGGCUACGCCGGCUACAUCGAC GGCGGCGCCUCCCAGGAGGAGUUCUACAAGUUCAUCAAGCCC AUCCUGGAGAAGAUGGACGGCACCGAGGAGCUGCUGGUGAAG CUGAACCGGGAGGACCUGCUGCGGAAGCAGCGGACCUUCGAC AACGGCUCCAUCCCCCACCAGAUCCACCUGGGCGAGCUGCAC GCCAUCCUGCGGCGGCAGGAGGACUUCUACCCCUUCCUGAAG GACAACCGGGAGAAGAUCGAGAAGAUCCUGACCUUCCGGAUC CCCUACUACGUGGGCCCCCUGGCCCGGGGCAACUCCCGGU

【表３５－３１５】

配列番号	説明	配列
		UCGCCUGGAUGACCCGGAAGUCCGAGGAGACCAUCACCCCCUG GAACUUCGAGGAGGUGGUGGACAAGGGCGCCUCCGCCCAGUCC UUCAUCGAGCGGAUGACCAACUUCGACAAGAACCUGCCCAACG AGAAGGUGCUGCCCAAGCACUCCCUGCUGUACGAGUACUUCAC CGUGUACAACGAGCUGACCAAGGUGAAGUACGUGACCGAGGGC AUGCGGAAGCCCGCCUUCCUGUCCGGCGAGCAGAAGAAGGCCA UCGUGGACCUGCUGUUCAAGACCAACCGGAAGGUGACCGUGAA GCAGCUGAAGGAGGACUACUUCAAGAAGAUCGAGUGCUUCGAC UCCGUGGAGAUCUCCGGCGUGGAGGACCGGUUCAACGCCUCCC UGGGCACCUACCACGACCUGCUGAAGAUCAUCAAGGACAAGGA CUUCCUGGACAACGAGGAGAACGAGGACAUCCUGGAGGACAUC GUGCUGACCCUGACCCUGUUCGAGGACCGGGAGAUGAUCGAGG AGCGGCUGAAGACCUACGCCCACCUGUUCGACGACAAGGUGAU GAAGCAGCUGAAGCGGCGGCGGUACACCGGCUGGGGCCGGCUG UCCCGGAAGCUGAUCAACGGCAUCCGGGACAAGCAGUCCGGCA AGACCAUCCUGGACUUCCUGAAGUCCGACGGCUUCGCCAACCG GAACUUCAUGCAGCUGAUCCACGACGACUCCCUGACCUUCAAG GAGGACAUCCAGAAGGCCCAGGUGUCCGGCCAGGGCGACUCCC UGCACGAGCACAUCGCCAACCUGGCCGGCUCCCCCGCCAUCAA GAAGGGCAUCCUGCAGACCGUGAAGGUGGUGGACGAGCUGGU GAAGGUGAUGGGCCGGCACAAGCCCGAGAACAUCGUGAUCGAG AUGGCCCGGGAGAACCAGACCACCCAGAAGGGCCAGAAGAACU CCCGGGAGCGGAUGAAGCGGAUCGAGGAGGGCAUCAAGGAGCU GGGCUCCCAGAUCCUGAAGGAGCACCCCGUGGAGAACACCCAG CUGCAGAACGAGAAGCUGUACCUGUACUACCUGCAGAACGGCC GGGACAUGUACGUGGACCAGGAGCUGGACAUCAACCGGCUGUC CGACUACGACGUGGACCACAUCGUGCCCCAGUCCUUCCUGAAG GACGACUCCAUCGACAACAAGGUGCUGACCCGGUCCGACAAGA ACCGGGGCAAGUCCGACAACGUGCCCUCCGAGGAGGUGGUGAA GAAGAUGAAGAACUACUGGCGGCAGCUGCUGAACGCCAAGCUG AUCACCCAGCGGAAGUUCGACAACCUGACCAAGGCCGAGCGGG GCGGCCUGUCCGAGCUGGACAAGGCCGGCUUCAUCAAGCGGCA GCUGGUGGAGACCCGGCAGAUCACCAAGCACGUGGCCCAGAUC CUGGACUCCCGGAUGAACACCAAGUACGACGAGAACGACAAGC UGAUCCGGGAGGUGAAGGUGAUCACCCUGAAGUCCAAGCUGGU GUCCGACUUCCGGAAGGACUUCCAGUUCUACAAGGUGCGGGAG AUC

【表３５－３１６】

配列番号	説明	配列
		AACAACUACCACCACGCCCACGACGCCUACCUGAACGCCGUGGU GGGCACCGCCCUGAUCAAGAAGUACCCCAAGCUGGAGUCCGAGU UCGUGUACGGCGACUACAAGGUGUACGACGUGCGGAAGAUGAU CGCCAAGUCCGAGCAGGAGAUCGGCAAGGCCACCGCCAAGUACU UCUUCUACUCCAACAUCAUGAACUUCUUCAAGACCGAGAUCACC CUGGCCAACGGCGAGAUCCGGAAGCGGCCCCUGAUCGAGACCAA CGGCGAGACCGGCGAGAUCGUGUGGGACAAGGGCCGGGACUUCG CCACCGUGCGGAAGGUGCUGUCCAUGCCCCAGGUGAACAUCGUG AAGAAGACCGAGGUGCAGACCGGCGGCUUCUCCAAGGAGUCCAU CCUGCCCAAGCGGAACUCCGACAAGCUGAUCGCCCGGAAGAAGG ACUGGGACCCCAAGAAGUACGGCGGCUUCGACUCCCCCACCGUG GCCUACUCCGUGCUGGUGGUGGCCAAGGUGGAGAAGGGCAAGUC CAAGAAGCUGAAGUCCGUGAAGGAGCUGCUGGGCAUCACCAUCA UGGAGCGGUCCUCCUUCGAGAAGAACCCCAUCGACUUCCUGGAG GCCAAGGGCUACAAGGAGGUGAAGAAGGACCUGAUCAUCAAGC UGCCCAAGUACUCCCUGUUCGAGCUGGAGAACGGCCGGAAGCGG AUGCUGGCCUCCGCCGGCGAGCUGCAGAAGGGCAACGAGCUGGC CCUGCCCUCCAAGUACGUGAACUUCCUGUACCUGGCCUCCCACU ACGAGAAGCUGAAGGGCUCCCCCGAGGACAACGAGCAGAAGCAG CUGUUCGUGGAGCAGCACAAGCACUACCUGGACGAGAUCAUCGA GCAGAUCUCCGAGUUCUCCAAGCGGGUGAUCCUGGCCGACGCCA ACCUGGACAAGGUGCUGUCCGCCUACAACAAGCACCGGGACAAG CCCAUCCGGGAGCAGGCCGAGAACAUCAUCCACCUGUUCACCCU GACCAACCUGGGCGCCCCCGCCGCCUUCAAGUACUUCGACACCA CCAUCGACCGGAAGCGGUACACCUCCACCAAGGAGGUGCUGGAC GCCACCCUGAUCCACCAGUCCAUCACCGGCCUGUACGAGACCCG GAUCGACCUGUCCCAGCUGGGCGGCGACGGCGGCGGCUCCCCCA AGAAGAAGCGGAAGGUGUGA

【表３５－３１７】

配列番号	説明	配列
296	Cas9-NLS のアミノ酸配列	MDKKYSIGLDIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKK NLIGALLFDSGETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEMA KVDDSFFHRLEESFLVEEDKKHERHPIFGNIVDEVAYHEKYPTIYH LRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGHFLIEGDLNPDNSDVD KLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRRLENLIAQL PGEKKNGLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDD LDNLLAQIGDQYADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITKAPLSAS MIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSKNGYAGYIDG GASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNREDLLRKQRTFDNGSIP HQIHLGELHAILRRQEDFYPFLKDNREKIEKILTFRIPYYVGPLARG NSRFAWMTRKSEETITPWNFEEVVDKGASAQSFIERMTNFDKNLP NEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFLSGEQKKAI VDLLFKTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTY HDLLKIIKDKDFLDNEENEDILEDIVLTLTLFEDREMIEERLKTYAH LFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIRDKQSGKTILDFLKSD GFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQGDSLHEHIANLAGSP AIKKGILQTVKVVDELVKVMGRHKPENIVIEMARENQTTQKGQK NSRERMKRIEEGIKELGSQILKEHPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRD MYVDQELDINRLSDYDVDHIVPQSFLKDDSIDNKVLTRSDKNRGK SDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGGLSE LDKAGFIKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDENDKLIREVKVI TLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYHHAHDAYLNAVVGTALIKK YPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEIGKATAKYFFYSNIMNF FKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQ VNIVKKTEVQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFDS PTVAYSVLVVAKVEKGKSKKLKSVKELLGITIMERSSFEKNPIDFL EAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLASAGELQKGNELA LPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVEQHKHYLDEIIEQI SEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRDKPIREQAENIIHLFTLTNLG APAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLDATLIHQSITGLYETRIDLSQLG GDGGGSPKKKRKV

【表３５－３１８】

配列番号	説明	配列
297	TRAC G013006 切断部位を挟むホモロジーアームを有する TCR 挿入構築物-ITR を含む	TTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGG GCGACCAAAGGTCGCCCGACGCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCC TCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCC ATCACTAGGGGTTCCTagatcttgccaacataccataaacctcccattctgctaatgcccag cctaagttggggagaccactccagattccaagatgtacagtttgctttgctgggccttttttcccatgcctgcc tttactctgccagagttatattgctggggttttgaagaagatcctattaaataaaagaataagcagtattattaa gtagccctgcatttcaggtttccttgagtggcaggccaggcctggccgtgaacgttcactgaaatcatggc ctcttggccaagattgatagcttgtgcctgtccctgagtcccagtccatcacgagcagctggtttctaagatg ctatttcccgtataaagcatgagaccgtgacttgccagccccacagagccccgcccttgtccatcactggc atctggactccagcctgggttggggcaaagagggaaatgagatcatgtcctaaccctgatcctcttgtccc acagATATCCAGAACCCTGACCCTGCGGCTCCGGTGCCCGTCAGT GGGCAGAGCGCACATCGCCCACAGTCCCCGAGAAGTTGGGGGG AGGGGTCGGCAATTGAACCGGTGCCTAGAGAAGGTGGCGCGGG GTAAACTGGGAAAGTGATGTCGTGTACTGGCTCCGCCTTTTTCC CGAGGGTGGGGGAGAACCGTATATAAGTGCAGTAGTCGCCGTG AACGTTCTTTTTCGCAACGGGTTTGCCGCCAGAACACAGGTAAG TGCCGTGTGTGGTTCCCGCGGGCCTGGCCTCTTTACGGGTTATG GCCCTTGCGTGCCTTGAATTACTTCCACGCCCCTGGCTGCAGTA CGTGATTCTTGATCCCGAGCTTCGGGTTGGAAGTGGGTGGGAG AGTTCGAGGCCTTGCGCTTAAGGAGCCCCTTCGCCTCGTGCTTG AGTTGAGGCCTGGCTTGGGCGCTGGGGCCGCCGCGTGCGAATC TGGTGGCACCTTCGCGCCTGTCTCGCTGCTTTCGATAAGTCTCT AGCCATTTAAAATTTTTGATGACCTGCTGCGACGCTTTTTTTCTG GCAAGATAGTCTTGTAAATGCGGGCCAAGATgTGCACACTGGT ATTTCGGTTTTTGGGGCCGCGGGCGGCGACGGGGCCCGTGCGT CCCAGCGCACATGTTCGGCGAGGCGGGGCCTGCGAGCGCGGCC ACCGAGAATCGGACGGGGGTAGTCTCAAGCTGGCCGGCCTGCT CTGGTGCCTGGCCTCGCGCCGCCGTGTATCGCCCCGCCCTGGGC GGCAAGGCTGGCCCGGTCGGCACCAGTTGCGTGAGCGGAAAGA TGGCCGCTTCCCGGCCCTGCTGCAGGGAGCTCAAAATGGAGGA CGCGGCGCTCGGGAGAGCGGGCGGGTGAGTCACCCACACAAA GGAAAAGGGCCTTTCCGTCCTCAGCCGTCGCTTCATGTGACTCC ACGGAGTACCGGGCGCCGTCCAGGCACCTCGATTAGTTCTCGA GCTTTTGGAGTACGTCGTCTTTAGGTTGGGGGGAGG

【表３５－３１９】

配列番号	説明	配列
		GGTTTTATGCGATGGAGTTTCCCCACACTGAGTGGGTGGAGACTGA AGTTAGGCCAGCTTGGCACTTGATGTAATTCTCCTTGGAATTTGCCC TTTTTGAGTTTGGATCTTGGTTCATTCTCAAGCCTCAGACAGTGGTT CAAAGTTTTTTTCTTCCATTTCAGGTGTCGTGAtGCGGCCGCCACCAT GGCCCTGCCCGTGACCGCCCTGCTGCTGCCCCTGGCCCTGCTGCTGC ACGCCGCCCGGCCCCAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGCGGCGGCCT GGTGCAGCCCGGCGGCAGCCTGCGGCTGAGCTGCGTGGCCAGCGGC TTCACCTTCAGCAGCAACGCCATGAGCTGGGTGCGGCAGGCCCCCG GCAAGGGCCTGGAGTGGGTGAGCGCCATCAGCGGCAGCGGCGACT ACACCCACTACAGCGACAGCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCAGCCG GGACAACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGCG GGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAAGGAGGTGCCCGGC GGCCCCCTGGTGGACTTCGACAGCCGGGGCCAGGGCACCCTGGTGA CCGTGAGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCCAGGTGCAGCTGGTGGAGA GCGGCGGCGGCCTGGTGCAGCCCGGCGGCAGCCTGCGGCTGAGCTG CGTGGCCAGCGGCTTCACCTTCAGCAGCAACGCCATGAGCTGGGTG CGGCAGGCCCCCGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGAGCGCCATCAGC GGCAGCGGCGACTACACCCACTACAGCGACAGCGTGAAGGGCCGG TTCACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGA TGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAA GGAGGTGCCCGGCGGCCCCCTGGTGGACTTCGACAGCCGGGGCCAG GGCACCCTGGTGACCGTGAGCAGCACCACCACCCCCGCCCCCCGGC CCCCCACCCCCGCCCCCACCATCGCCAGCCAGCCCCTGAGCCTGCG GCCCGAGGCCTGCCGGCCCGCCGCCGGCGGCGCCGTGCACACCCGG GGCCTGGACTTCGCCTGCGACTTCTGGGTGCTGGTGGTGGTGGGCG GCGTGCTGGCCTGCTACAGCCTGCTGGTGACCGTGGCCTTCATCATC TTCTGGGTGCGGAGCAAGCGGAGCCGGCTGCTGCACAGCGACTACA TGAACATGACCCCCCGGCGGCCCGGCCCCACCCGGAAGCACTACCA GCCCTACGCCCCCCCCCCGGGACTTCGCCGCCTACCGGAGCCGGGTG AAGTTCAGCCGGAGCGCCGACGCCCCCGCCTACCAGCAGGGCCAGA ACCAGCTGTACAACGAGCTGAACCTGGGCCGGCGGGAGGAGTACG ACGTGCTGGACAAGCGGCGGGGCCGGGACCCCGAGATGGGCGGCA AGCCCCGGCGGAAGAACCCCCAGGAGGGCCTGTACAACGAGCTGC AGAAGGACAAGATGGCCGAGGCCTACAGC

【表３５－３２０】

配列番号	説明	配列
		GAGATCGGCATGAAGGGCGAGCGGCGGCGGGGCAAGGGCCACGAC GGCCTGTACCAGGGCCTGAGCACCGCCACCAAGGACACCTACGACG CCCTGCACATGCAGGCCCTGCCCCCCCGGTAATGACCTCGACTGTG CCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGCCCCTCCCCCGTGCCTTCC TTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCACTGTCCTTTCCTAATAAAATGA GGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGGG GTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATA GCAGGCATGCTGGGGATGCGGTGGGCTCTATGGCTTCTGAGGCGGA AAGAACCAGCTGGGGCTCTAGGGGGTATCCCCACTAGTCGTGTACC AGCTGAGAGACTCTAAATCCAGTGACAAGTCTGTCTGCCTATTCAC CGATTTTGATTCTCAAACAAATGTGTCACAAAGTAAGGATTCTGAT GTGTATATCACAGACAAAACTGTGCTAGACATGAGGTCTATGGACT TCAAGAGCAACAGTGCTGTGGCCTGGAGCAACAAATCTGACTTTGC ATGTGCAAACGCCTTCAACAACAGCATTATTCCAGAAGACACCTTC TTCCCCAGCCCAGgtaagggcagctttggtgccttcgcaggctgtttccttgcttcaggaatggccag gttctgcccagagctctggtcaatgatgtctaaaactcctctgattggtggtctcggccttatccattgccaccaaaa ccctcttttactaagaaacagtgagccttgttctggcagtccagagaatgacacgggaaaaaagcagatgaaga gaaggtggcaggagagggcacgtggcccagcctcagtctctAGATCTAGGAACCCCTAGTG ATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGC CGCCCGGGCAAAGCCCGGGCGTCGGGCGACCTTTGGTCGCCCGGCC TCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAA

【表３５－３２１】

配列番号	説明	配列
298	双方向SERPINA 挿入構築物	taggtcagtgaagagaagaacaaaaagcagcatattacagttagttgtcttcatcaatctttaaatatgttgtg tggtttttctctccctgtttccacagttGAGGACCCCCAGGGCGACGCCGCCCAGA AGACCGACACCAGCCACCACGACCAGGACCACCCCACCTTCAA CAAGATCACCCCCAACCTGGCCGAGTTCGCCTTCAGCCTGTACA GGCAGCTGGCCCACCAGAGCAACAGCACCAACATCTTCTTCAG CCCCGTGAGCATCGCCACCGCCTTCGCCATGCTGAGCCTGGGC ACCAAGGCCGACACCCACGACGAGATCCTGGAGGGCCTGAACT TCAACCTGACCGAGATCCCCGAGGCCCAGATCCACGAGGGCTT CCAGGAGCTGCTGAGGACCCTGAACCAGCCCGACAGCCAGCTG CAGCTGACCACCGGCAACGGCCTGTTCCTGAGCGAGGGCCTGA AGCTGGTGGACAAGTTCCTGGAGGACGTGAAGAAGCTGTACCA CAGCGAGGCCTTCACCGTGAACTTCGGCGACACCGAGGAGGCC AAGAAGCAGATCAACGACTACGTGGAGAAGGGCACCCAGGGC AAGATCGTGGACCTGGTGAAGGAGCTGGACAGGGACACCGTGT TCGCCCTGGTGAACTACATCTTCTTCAAGGGCAAGTGGGAGAG GCCCTTCGAGGTGAAGGACACCGAGGAGGAGGACTTCCACGTG GACCAGGTGACCACCGTGAAGGTGCCCATGATGAAGAGGCTGG GCATGTTCAACATCCAGCACTGCAAGAAGCTGAGCAGCTGGGT GCTGCTGATGAAGTACCTGGGCAACGCCACCGCCATCTTCTTCC TGCCCGACGAGGGCAAGCTGCAGCACCTGGAGAACGAGCTGAC CCACGACATCATCACCAAGTTCCTGGAGAACGAGGACAGGAGG AGCGCCAGCCTGCACCTGCCCAAGCTGAGCATCACCGGCACCT ACGACCTGAAGAGCGTGCTGGGCCAGCTGGGCATCACCAAGGT GTTCAGCAACGGCGCCGACCTGAGCGGCGTGACCGAGGAGGCC CCCCTGAAGCTGAGCAAGGCCGTGCACAAGGCCGTGCTGACCA TCGACGAGAAGGGCACCGAGGCCGCCGGCGCCATGTTCCTGGA GGCCATCCCCATGAGCATCCCCCCCGAGGTGAAGTTCAACAAG CCCTTCGTGTTCCTGATGATCGAGCAGAACACCAAGAGCCCCCT GTTCATGGGCAAGGTGGTGAACCCCACCCAGAAGTAACAGACA TGATAAGATACATTGATGAGTTTGGACAAACCACAACTAGAAT GCAGTGAAAAAAATGCTTTATTTGTGAAATTTGTGATGCTATTG CTTTATTTGTAACCATTATAAGCTGCAATAAACAAGTTAACAAC AACAATTGCATTCATTTTATGTTTCAGGTTCAG

【表３５－３２２】

配列番号	説明	配列
		GGGGAGGTGTGGGAGGTTTTTTggggataccccctagagccccagctggttctttccgcc tcagaagCCATAGAGCCCACCGCATCCCCAGCATGCCTGCTATTGTCT TCCCAATCCTCCCCCTTGCTGTCCTGCCCCACCCCACCCCCCAGAA TAGAATGACACCTACTCAGACAATGCGATGCAATTTCCTCATTTTA TTAGGAAAGGACAGTGGGAGTGGCACCTTCCAGGGTCAAGGAAG GCACGGGGGAGGGGCAAACAACAGATGGCTGGCAACTAGAAGGC ACAGTCGaggttaTTTTTGGGTGGGATTCACCACTTTTCCCATGAAGA GGGGAGACTTGGTATTTTGTTCAATCATTAAGAAGACAAAGGGTT TGTTGAACTTGACCTCGGGGGGGATAGACATGGGTATGGCCTCTA AAAACATGGCCCCAGCAGCTTCAGTCCCTTTCTCGTCGATGGTCAG CACAGCCTTATGCACGGCCTTGGAGAGCTTCAGGGGTGCCTCCTCT GTGACCCCGGAGAGGTCAGCCCCATTGCTGAAGACCTTAGTGATG CCCAGTTGACCCAGGACGCTCTTCAGATCATAGGTTCCAGTAATG GACAGTTTGGGTAAATGTAAGCTGGCAGACCTTCTGTCTTCATTTT CCAGGAACTTGGTGATGATATCGTGGGTGAGTTCATTTTCCAGGTG CTGTAGTTTCCCCTCATCAGGCAGGAAGAAGATGGCGGTGGCATT GCCCAGGTATTTCATCAGCAGCACCCAGCTGGACAGCTTCTTACA GTGCTGGATGTTAAACATGCCTAAACGCTTCATCATAGGCACCTTC ACGGTGGTCACCTGGTCCACGTGGAAGTCCTCTTCCTCGGTGTCCT TGACTTCAAAGGGTCTCTCCCATTTGCCTTTAAAGAAGATGTAATT CACCAGAGCAAAAACTGTGTCTCTGTCAAGCTCCTTGACCAAATC CACAATTTTCCCTTGAGTACCCTTCTCCACGTAATCGTTGATCTGTT TCTTGGCCTCTTCGGTGTCCCCGAAGTTGACAGTGAAGGCTTCTGA GTGGTACAACTTTTTAACATCCTCCAAAAACTTATCCACTAGCTTC AGGCCCTCGCTGAGGAACAGGCCATTGCCGGTGGTCAGCTGGAGC TGGCTGTCTGGCTGGTTGAGGGTACGGAGGAGTTCCTGGAAGCCT TCATGGATCTGAGCCTCCGGAATCTCCGTGAGGTTGAAATTCAGG CCCTCCAGGATTTCATCGTGAGTGTCAGCCTTGGTCCCCAGGGAGA GCATTGCAAAGGCTGTAGCGATGCTCACTGGGGAGAAGAAGATAT TGGTGCTGTTGGACTGGTGTGCCAGCTGGCGGTATAGGCTGAAGG CGAACTCAGCCAGGTTGGGGGTGATCTTGTTGAAGGTTGGGTGAT CCTGATCATGGTGGGATGTATCTGTCTTCTGGGCAGCATCTCCCTG GGGATCCTCaactgtggaaacagggagagaaaaaccacacaacatatttaaagattgatgaagacaa ctaactgtaatatgctgctttttgttcttctcttcactgaccta

【表３５－３２３】

配列番号	説明	配列
299	マウスAAVS1に対するホモロジーアームを有する鋳型A eGFP挿入構築物	tggccctggctttggcagcctgtgctgacccatgcagtcctccttaccatccctccctcgacttcccctcttc cgatgttgagcccctccagccggtcctggactttgtctccttccctgccctgccctctcctgaacctgagcc agctcccatagctcagtctggtctatctgcctggccctggccattgtcactttgcgctgccctcctctcgccc ccgagtgcccttgctgtgccgccggaactctgccctctaacgctgccgtctctctcctgagtccggaccac tttgagctctactggcttctgcgccgcctctggcccactgtttccccttcccaggcaggtcctgctttctctga cctgcattctctcccctgggcctgtgccgctttctgtctgcagcttgtggcctgggtcacctctacggctggc ccagatccttccctgccgcctccttcaggttccgtcttcctccactccctcttcccccttgctctctgctgtgttg ctgcccaaggatgctctttccggagcacttccttctcggcgctgcaccacgtgatgtcctctgagcggatc ctccccgtgtctgggtcctctccgggcatctctcctccctcacccaaccccatgccgtcttcactcgctggg ttccctttccttctccttctggggcctgtgccatctctcgtttcttaggatggccttctccgacggatgtctccc ttgcgtcccgcctccccttcttgtaggcctgcatcatcaccgtttttctggacaaccccaaagtaccccgtct ccctggctttagccacctctccatcctcttgctttctttgcctggacaccccgttctcctgtggattcgggtcac ctctcactcctttcatttgggcagctcccctaccccccttacctctctagtctgtgctagctcttccagccctag ttattaatgagtaattcatacaaaaggactcgcccctgccttggggaatcccagggaccgtcgttaaactcc cactaacgtagaacccagagatcgctgcgttcccgccccctcacccgcccgctctcgtcatcactgaggt ggagaagagcatgcgtgaggctccggtgcccgtcagtgggcagagcgcacatcgcccacagtccccg agaagttgggggggaggggtcggcaattgaaccggtgcctagagaaggtggcgcggggtaaactggga aagtgatgtcgtgtactggctccgccttttttcccgagggtgggggagaaccgtatataagtgcagtagtcg ccgtgaacgttcttttcgcaacgggtttgccgccagaacacaggtaagtgccgtgtgtggttcccgcgggg cctggcctctttacgggttatggcccttgcgtgccttgaattacttccacgcccctggctgcagtacgtgatt cttgatcccgagcttcgggttggaagtgggtgggagagttcgaggccttgcgcttaaggagccccttcgc ctcgtgcttgagttgaggcctggcttgggcgctggggccgccgcgtgcgaatctggtggcaccttcgcg cctgtctcgctgctttcgataagtctctagccatttaaaatttttgatgacctgctgcgacgcttttttctggca agatagtcttgtaaatgcgggccaaCatctgcacactggtatttcggttttggggccgcgggcggcgac ggggcccgtgcgtcccagcgcacatgttcggcgaggcggggcctgcgagcgcggccaccgagaatc ggacgggggtagtctcaagctggccggcctgctctggtgcctggcctcgcgccgccgtgtatcgccccg ccctgggcggcaaggctggcccggtcggcaccagttgcgtgagcggaaagatggccgcttcccggcc ctgctgcagggagctcaaaatggaggacgcggcgctcgggagagcgggcgggtgagtcacccacac aaaggaaaagggcctttccgtcctcagccgtcgcttcatgtgactccacggagtaccgggcgccgtcca ggcacctcgattagttctcgagcttttggagtacgtcgtctttaggttgggggggagggggttttatgcgatgga gtttccccacactgagtgggtggagactgaagttaggccagcttggcacttgatgtaattctccttggaatttt gccctttttgagtttggatcttggttcattctcaagcctcagacagtggttcaaagttttttttcttccatttcaggt gtcgtgacgctagcgctaccggactcaatctcgagctcaagcttcgaattctgcagtcgacggtaccgcg ggcccgggatccaccggtcgccaccATGgtgAGCAAGGGCGAGGAGCTGT

【表３５－３２４】

配列番号	説明	配列
		TCACCGGGGTGGTGCCCATCCTGGTCGAGCTGGACGGCGACGTAA ACGGCCACAAGTTCAGCGTGTCCGGCGAGGGCGAGGGCGATGCCA CCTACGGCAAGCTGACCCTGAAGTTCATCTGCACCACCGGCAAGC TGCCCGTGCCCTGGCCCACCCTCGTGACCACCCTGACCTACGGCGT GCAGTGCTTCAGCCGCTACCCCGACCACATGAAGCAGCACGACTT CTTCAAGTCCGCCATGCCCGAAGGCTACGTCCAGGAGCGCACCAT CTTCTTCAAGGACGACGGCAACTACAAGACCCGCGCCGAGGTGAA GTTCGAGGGCGACACCCTGGTGAACCGCATCGAGCTGAAGGGCAT CGACTTCAAGGAGGACGGCAACATCCTGGGGCACAAGCTGGAGTA CAACTACAACAGCCACAACGTCTATATCATGGCCGACAAGCAGAA GAACGGCATCAAGGTGAACTTCAAGATCCGCCACAACATCGAGGA CGGCAGCGTGCAGCTCGCCGACCACTACCAGCAGAACACCCCCAT CGGCGACGGCCCCGTGCTGCTGCCCGACAACCACTACCTGAGCAC CCAGTCCGCCCTGAGCAAAGACCCCAACGAGAAGCGCGATCACAT GGTCCTGCTGGAGTTCGTGACCGCCGCCGGGATCACTCTCGGCAT GGACGAGCTGTACAAGTAAtagcggccgcgactctagatcataatcagccataccacatttg tagaggttttacttgctttaaaaaacctcccacacctccccctgaacctgaaacataaaatgaatgcaattgttgtt gttaacttgtttattgcagcttataatggttacaaataaagcaatagcatcacaaatttcacaaataaagcatttttttc actgcattctagttgtggtttgtccaaactcatcaatgtatcttaaggcgttgggaccaccttatattcccagggcc ggttaatgtggctctggttctgggtacttttatctgtcccctccaccccacagtggggccactagggacaggatt ggtgacagaaaagccccatccttaggcctcctccttcctagtctcctgatattgggtctaaccccccacctcctgtt aggcagattccttatctggtgacacaccccatttcctggagccatctctctccttgccagaacctctaaggtttg cttacgatggagccagagaggatcctgggagggagagcttggcaggggggtgggagggaaggggggggatg cgtgacctgcccggttctcagtggccaccctgcgctaccctctcccagaacctgagctgctctgacgcggccg tctggtgcgtttcactgatcctggtgctgcagcttccttacacttcccaagaggagaagcagtttggaaaaacaa aatcagaataagttggtcctgagttctaactttggctcttcacctttctagtccccaatttatattgttcctccgtgcgt cagttttacctgtgagataaggccagtagccagccccgtcctggcagggctgtggtgaggaggggggtgtcc gtgtggaaaactccctttgtgagaatggtgcgtcctaggtgttcaccaggtcgtggccgcctctactccctttctc tttctccatccttctttccttaaagagtccccagtgctatctgggacatattcctccgcccagagcagggtcccgct tccctaaggccctgctctgggcttctgggtttgagtccttggcaagcccaggagaggcgctcaggcttccctgt ccccctttcctcgtccaccatctcatgcccctggctctcctgccccttccctacaggggttcctggctctgctcttca gactgagccccgttcccctgcatc

【表３５－３２５】

配列番号	説明	配列
300	マウスAAVS1に対するホモロジーアームを有する鋳型B eGFP挿入構築物	ccctgccctgccctctcctgaacctgagccagctcccatagctcagtctggtctatctgcctggccctggc cattgtcactttgcgctgccctcctctcgcccccgagtgcccttgctgtgccgccggaactctgccctctaa cgctgccgtctctctcctgagtccggaccactttgagctctactggcttctgcgccgcctctggcccactgtt tccccttcccaggcaggtcctgctttctctgacctgcattctctcccctgggcctgtgccgctttctgtctgca gcttgtggcctgggtcacctctacggctggcccagatccttccctgccgcctccttcaggttccgtcttcctc cactccctcttcccctttgctctctgctgtgttgctgcccaaggatgctctttccggagcacttccttctcggcg ctgcaccacgtgatgtcctctgagcggatcctccccgtgtctgggtcctctccgggcatctctcctccctca cccaaccccatgccgtcttcactcgctgggttccctttttccttctccttctggggcctgtgccatctctcgtttc ttaggatggccttctccgacggatgtctcccttgcgtcccgcctcccctttcttgtaggcctgcatcatcaccg tttttctggacaaccccaaagtaccccgtctccctggctttagccacctctccatcctcttgctttctttgcctg gacaccccgttctcctgtggattcgggtcacctctcactcctttcatttgggcagctcccctaccccccttac ctctctagtctgtgctagctcttccagccccctgtcatggcatcttccaggggtccgagagctcagctagtct tcttcctccaacccgggccccctatgtccacttcaggacagcatgtttgctgcctccagggatcctgtgtccct agttattaatgagtaattcatacaaaaggactcgcccctgccttggggaatcccagggaccgtcgttaaact cccactaacgtagaacccagagatcgctgcgttcccgccccctcacccgcccgctctcgtcatcactgag gtggagaagagcatgcgtgaggctccggtgcccgtcagtgggcagagcgcacatcgcccacagtccc cgagaagttgggggggaggggtcggcaattgaaccggtgcctagagaaggtggcgcggggtaaactgg gaaagtgatgtcgtgtactggctccgccttttcccgagggtgggggagaaccgtatataagtgcagtagt cgccgtgaacgttctttttcgcaacgggtttgccgccagaacacaggtaagtgccgtgtgtggttcccgcg ggcctggcctctttacgggttatggcccttgcgtgccttgaattacttccacgcccctggctgcagtacgtg attcttgatcccgagcttcgggttggaagtgggtgggagagttcgaggccttgcgcttaaggagcccccttc gcctcgtgcttgagttgaggcctggcttgggcgctggggccgccgcgtgcgaatctggtggcaccttcg cgcctgtctcgctgctttcgataagtctctagccatttaaaatttttgatgacctgctgcgacgctttttttctgg caagatagtcttgtaaatgcgggccaaCatctgcacactggtatttcggttttggggccgcgggcggcg acggggcccgtgcgtcccagcgcacatgttcggcgaggcggggcctgcgagcgcggccaccgagaa tcggacgggggtagtctcaagctggccggcctgctctggtgcctggcctcgcgccgccgtgtatcgccc cgccctgggcggcaaggctggcccggtcggcaccagttgcgtgagcggaaagatggccgcttcccgg ccctgctgcagggagctcaaaatggaggacgcggcgctcgggagagcgggcgggtgagtcacccac acaaaggaaaagggcctttccgtcctcagccgtcgcttcatgtgactccacggagtaccgggcgccgtc caggcacctcgattagttctcgagcttttggagtacgtcgtctttaggttgggggaggggttttatgcgatg gagtttccccacactgagtgggtggagactgaagttaggccagcttggcacttgatgtaattctccttggaa tttgccctttttgagtttggatcttggttcattctcaagcctcagacagtggttcaaagttttttct

【表３５－３２６】

配列番号	説明	配列
		tccatttcaggtgtcgtgacgctagcgctaccggactcaatctcgagctcaagcttcgaattctgcagtcgacggtac cgcgggcccgggatccaccggtcgccaccATGgtgAGCAAGGGCGAGGAGCTGTTCAC CGGGGTGGTGCCCATCCTGGTCGAGCTGGACGGCGACGTAAACGGCC ACAAGTTCAGCGTGTCCGGCGAGGGCGAGGGCGATGCCACCTACGGC AAGCTGACCCTGAAGTTCATCTGCACCACCGGCAAGCTGCCCGTGCC CTGGCCCACCCTCGTGACCACCCTGACCTACGGCGTGCAGTGCTTCA GCCGCTACCCCGACCACATGAAGCAGCACGACTTCTTCAAGTCCGCC ATGCCCGAAGGCTACGTCCAGGAGCGCACCATCTTCTTCAAGGACGA CGGCAACTACAAGACCCGCGCCGAGGTGAAGTTCGAGGGCGACACC CTGGTGAACCGCATCGAGCTGAAGGGCATCGACTTCAAGGAGGACG GCAACATCCTGGGGCACAAGCTGGAGTACAACTACAACAGCCACAA CGTCTATATCATGGCCGACAAGCAGAAGAACGGCATCAAGGTGAACT TCAAGATCCGCCACAACATCGAGGACGGCAGCGTGCAGCTCGCCGAC CACTACCAGCAGAACACCCCCATCGGCGACGGCCCCGTGCTGCTGCC CGACAACCACTACCTGAGCACCCAGTCCGCCCTGAGCAAAGACCCCA ACGAGAAGCGCGATCACATGGTCCTGCTGGAGTTCGTGACCGCCGCC GGGATCACTCTCGGCATGGACGAGCTGTACAAGTAAtagcggccgcgactcta gatcataatcagccataccacatttgtagaggttttacttgctttaaaaaacctcccacacctccccctgaacctgaaa cataaaatgaatgcaattgttgttgttaacttgtttattgcagcttataatggttacaaataaagcaatagcatcacaaatt tcacaaataaagcatttttttcactgcattctagttgtggtttgtccaaactcatcaatgtatcttaaggcgtagaaaagcc ccatccttaggcctcctccttcctagtctcctgatattgggtctaaccccacctcctgttaggcagattccttatctggt gacacacccccatttcctggagccatctctctccttgccagaacctctaaggtttgcttacgatggagccagagagg atcctgggagggagagcttggcaggggggtgggagggaaggggggggatgcgtgacctgcccggttctcagtggc caccctgcgctaccctctcccagaacctgagctgctctgacgcggccgtctggtgcgtttcactgatcctggtgctg cagcttccttacacttcccaagaggagaagcagtttggaaaaacaaaatcagaataagttggtcctgagttctaacttt ggctcttcacctttctagtccccaatttatattgttcctccgtgcgtcagttttacctgtgagataaggccagtagccagc cccgtcctggcagggctgtggtgaggaggggggtgtccgtgtggaaaactccctttgtgagaatggtgcgtcctag gtgttcaccaggtcgtggccgcctctactccctttctctttctccatccttctttccttaaagagtccccagtgctatctgg gacatattcctccgcccagagcagggtcccgcttccctaaggccctgctctgggcttctgggtttgagtccttggcaa gcccaggagaggcgctcaggcttccctgtccccctttcctcgtccaccatctcatgcccctggctctcctgcccctcc ctacaggggttcctggctctgctcttcagactgagccccgttcccctgcatccccgttcccctgcatccccctttcccct gcatcccccagaggccccaggccacctacttggcctggaccccacgagaggccaccccagccctgtctaccag gctgcct

【表３５－３２７】

配列番号	説明	配列
301	マウスAAVS1に対するホモロジーアームを有する鋳型C eGFP挿入構築物	taacgctgccgtctctctcctgagtccggaccactttgagctctactggcttctgcgccgcctctggcccac tgtttccccttcccaggcaggtcctgctttctctgacctgcattctctcccctgggcctgtgccgctttctgtct gcagcttgtggcctgggtcacctctacggctggcccagatccttccctgccgcctccttcaggttccgtctt cctccactccctcttcccccttgctctctgctgtgttgctgcccaaggatgctctttccggagcacttccttctcg gcgctgcaccacgtgatgtcctctgagcggatcctccccgtgtctgggtcctctccgggcatctctcctcc ctcacccaaccccatgccgtcttcactcgctgggttccctttttccttctccttctggggcctgtgccatctctc gtttcttaggatggccttctccgacggatgtctcccttgcgtcccgcctcccccttcttgtaggcctgcatcatc accgtttttctggacaaccccaaagtaccccgtctccctggctttagccacctctccatcctcttgctttctttg cctggacaccccgttctcctgtggattcgggtcacctctcactcctttcatttgggcagctcccctaccccccc ttacctctctagtctgtgctagctcttccagcccccctgtcatggcatcttccaggggtccgagagctcagcta gtcttcttcctccaacccgggcccctatgtccacttcaggacagcatgtttgctgcctccagggatcctgtgt ccccgagctgggaccaccttatattcccagggccggttaatgtggctctggttctgggtacttttatctgtcc cctccaccccacagtggggccactagggacaggattggtgacagaaaagccccatccttaggcctcctc ctagttattaatgagtaattcatacaaaaggactcgcccctgccttggggaatcccagggaccgtcgttaaa ctcccactaacgtagaacccagagatcgctgcgttcccgccccctcaccgcccgctctcgtcatcactg aggtggagaagagcatgcgtgaggctccggtgcccgtcagtgggcagagcgcacatcgcccacagtc cccgagaagttgggggggaggggtcggcaattgaaccggtgcctagagaaggtggcgcggggtaaact gggaaagtgatgtcgtgtactggctccgccttttcccgagggtgggggagaaccgtatataagtgcagta gtcgccgtgaacgttcttttcgcaacgggtttgccgccagaacacaggtaagtgccgtgtgtggttcccg cgggcctggcctctttacgggttatggcccttgcgtgccttgaattacttccacgcccctggctgcagtacg tgattcttgatcccgagcttcgggttggaagtgggtgggagagttcgaggccttgcgcttaaggagcccct tcgcctcgtgcttgagttgaggcctggcttgggcgctggggccgccgcgtgcgaatctggtggcaccttc gcgcctgtctcgctgctttcgataagtctctagccatttaaaatttttgatgacctgctgcgacgcttttttctg gcaagatagtcttgtaaatgcgggccaaCatctgcacactggtatttcggttttggggccgcgggcggc gacggggcccgtgcgtcccagcgcacatgttcggcgaggcggggcctgcgagcgcggccaccgaga atcggacgggggtagtctcaagctggccggcctgctctggtgcctggcctcgcgccgccgtgtatcgcc ccgccctgggcggcaaggctggcccggtcggcaccagttgcgtgagcggaaagatggccgcttcccg gccctgctgcagggagctcaaaatggaggacgcggcgctcgggagagcgggcgggtgagtcaccca cacaaaggaaaagggcctttccgtcctcagccgtcgcttcatgtgactccacggagtaccgggcgccgt ccaggcacctcgattagttctcgagcttttggagtacgtcgtctttaggttgggggggagggttttatgcgat ggagtttccccacactgagtgggtggagactgaagttaggccagcttggcacttgatgtaattctccttgga atttgccctttttgagtttggatcttggttcattctcaagcctcagacagtggttcaaagttttttct

【表３５－３２８】

配列番号	説明	配列
		tccatttcaggtgtcgtgacgctagcgctaccggactcaatctcgagctcaagcttcgaattctgcagtcgacgg taccgcgggcccgggatccaccggtcgccaccATGgtgAGCAAGGGCGAGGAGCTGT TCACCGGGGTGGTGCCCATCCTGGTCGAGCTGGACGGCGACGTAA ACGGCCACAAGTTCAGCGTGTCCGGCGAGGGCGAGGGCGATGCCA CCTACGGCAAGCTGACCCTGAAGTTCATCTGCACCACCGGCAAGC TGCCCGTGCCCTGGCCCACCCTCGTGACCACCCTGACCTACGGCGT GCAGTGCTTCAGCCGCTACCCCGACCACATGAAGCAGCACGACTT CTTCAAGTCCGCCATGCCCGAAGGCTACGTCCAGGAGCGCACCAT CTTCTTCAAGGACGACGGCAACTACAAGACCCGCGCCGAGGTGAA GTTCGAGGGCGACACCCTGGTGAACCGCATCGAGCTGAAGGGCAT CGACTTCAAGGAGGACGGCAACATCCTGGGGCACAAGCTGGAGTA CAACTACAACAGCCACAACGTCTATATCATGGCCGACAAGCAGAA GAACGGCATCAAGGTGAACTTCAAGATCCGCCACAACATCGAGGA CGGCAGCGTGCAGCTCGCCGACCACTACCAGCAGAACACCCCCAT CGGCGACGGCCCCGTGCTGCTGCCCGACAACCACTACCTGAGCAC CCAGTCCGCCCTGAGCAAAGACCCCAACGAGAAGCGCGATCACAT GGTCCTGCTGGAGTTCGTGACCGCCGCCGGGATCACTCTCGGCAT GGACGAGCTGTACAAGTAAtagcggccgcgactctagatcataatcagccataccacatttg tagaggttttacttgctttaaaaaacctcccacacctcccccctgaacctgaaacataaaatgaatgcaattgttgtt gttaacttgtttattgcagcttataatggttacaaataaagcaatagcatcacaaatttcacaaataaagcatttttttc actgcattctagttgtggtttgtccaaactcatcaatgtatcttaaggcgttacgatggagccagagaggatcctg ggagggagagcttggcaggggtgggagggaaggggggatgcgtgacctgcccggttctcagtggcca ccctgcgctaccctctcccagaacctgagctgctctgacgcggccgtctggtgcgtttcactgatcctggtgct gcagcttccttacacttcccaagaggagaagcagtttggaaaaacaaaatcagaataagttggtcctgagttcta actttggctcttcacctttctagtccccaatttatattgttcctccgtgcgtcagttttacctgtgagataaggccagt agccagccccgtcctggcagggctgtggtgaggaggggggtgtccgtgtggaaaactccctttgtgagaatg gtgcgtcctaggtgttcaccaggtcgtggccgcctctactccctttctctttctccatccttctttccttaaagagtcc ccagtgctatctgggacatattcctccgcccagagcagggtcccgcttccctaaggccctgctctgggcttctg ggtttgagtccttggcaagcccaggagaggcgctcaggcttccctgtccccttcctcgtccaccatctcatgc ccctggctctcctgccccttccctacaggggttcctggctctgctcttcagactgagccccgttcccctgcatcc ccgttcccctgcatccccctccccctgcatcccccagaggccccaggccacctacttggcctggaccccacga gaggccaccccagccctgtctaccaggctgccttttgggtggattctcctccaactgtggggtgactgcttggc aaactcactcttcggggtatcccaggaggcctggagcattggggtgggctggggttcagagaggagggattc ccttctcaggttacgtggccaagaagcaggggagc

【表３５－３２９】

配列番号	説明	配列
302	マウスAAVS1に対するホモロジーアームを有する鋳型D eGFP挿入構築物	gtttccccttcccaggcaggtcctgctttctctgacctgcattctctcccctgggcctgtgccgctttctgtctg cagcttgtggcctgggtcacctctacggctggcccagatccttccctgccgcctccttcaggttccgtcttc ctccactccctcttcccctttgctctctgctgtgttgctgcccaaggatgctctttccggagcacttccttctcgg cgctgcaccacgtgatgtcctctgagcggatcctccccgtgtctgggtcctctccgggcatctctcctccct cacccaaccccatgccgtcttcactcgctgggttccctttttccttctccttctggggcctgtgccatctctcgtt tcttaggatggccttctccgacggatgtctcccttgcgtcccgcctcccccttcttgtaggcctgcatcatcac cgtttttctggacaaccccaaagtaccccgtctccctggctttagccacctctccatcctcttgctttctttgcc tggacaccccgttctcctgtggattcgggtcacctctcactcctttcatttgggcagctcccctaccccccttta cctctctagtctgtgctagctcttccagcccccctgtcatggcatcttccaggggtccgagagctcagctagt cttcttcctccaacccgggcccctatgtccacttcaggacagcatgtttgctgcctccagggatcctgtgtcc ccgagctgggaccaccttatattcccagggccggttaatgtggctctggttctgggtacttttatctgtcccct ccaccccacagtggggccactagggacaggattggtgacagaaaagccccatccttaggcctcctccttt cctagtctcctgatattgggtctaacccccacctcctgttaggcagattccttatctggtgacacaccccta gttattaatgagtaattcatacaaaaggactcgcccctgccttggggaatcccagggaccgtcgttaaactc ccactaacgtagaacccagagatcgctgcgttcccgccccctcacccgcccgctctcgtcatcactgagg tggagaagagcatgcgtgaggctccggtgcccgtcagtgggcagagcgcacatcgcccacagtcccc gagaagttgggggggaggggtcggcaattgaaccggtgcctagagaaggtggcgcggggtaaactggg aaagtgatgtcgtgtactggctccgccttttcccgagggtgggggagaaccgtatataagtgcagtagtc gccgtgaacgttcttttcgcaacgggtttgccgccagaacacaggtaagtgccgtgtgtggttcccgcgg gcctggcctctttacgggttatggcccttgcgtgccttgaattacttccacgcccctggctgcagtacgtgat tcttgatcccgagcttcgggttggaagtgggtgggagagttcgaggccttgcgcttaaggagcccccttcg cctcgtgcttgagttgaggcctggcttgggcgctggggccgccgcgtgcgaatctggtggcaccttcgc gcctgtctcgctgctttcgataagtctctagccatttaaaatttttgatgacctgctgcgacgcttttttctggc aagatagtcttgtaaatgcgggccaaCatctgcacactggtatttcggttttggggccgcgggcggcga cggggcccgtgcgtcccagcgcacatgttcggcgaggcggggcctgcgagcgcggccaccgagaat cggacgggggtagtctcaagctggccggcctgctctggtgcctggcctcgcgccgccgtgtatcgcccc gccctgggcggcaaggctggcccggtcggcaccagttgcgtgagcggaaagatggccgcttcccggc cctgctgcagggagctcaaaatggaggacgcggcgctcgggagagcgggcgggtgagtcacccaca caaaggaaaaggggccttccgtcctcagccgtcgcttcatgtgactccacggagtaccgggcgccgtcc aggcacctcgattagttctcgagcttttggagtacgtcgtctttaggttgggggagggggttttatgcgatgg agtttccccacactgagtgggtggagactgaagttaggccagcttggcacttgatgtaattctccttggaatt tgccctttttgagtttggatcttggttcattctcaagcctcagacagtggttcaaagttttttct

【表３５－３３０】

配列番号	説明	配列
		tccatttcaggtgtcgtgacgctagcgctaccggactcaatctcgagctcaagcttcgaattctgcagtcgacggt accgcgggcccgggatccaccggtcgccaccATGgtgAGCAAGGGCGAGGAGCTGTT CACCGGGGTGGTGCCCATCCTGGTCGAGCTGGACGGCGACGTAAAC GGCCACAAGTTCAGCGTGTCCGGCGAGGGCGAGGGCGATGCCACCT ACGGCAAGCTGACCCTGAAGTTCATCTGCACCACCGGCAAGCTGCC CGTGCCCTGGCCCACCCTCGTGACCACCCTGACCTACGGCGTGCAG TGCTTCAGCCGCTACCCCGACCACATGAAGCAGCACGACTTCTTCA AGTCCGCCATGCCCGAAGGCTACGTCCAGGAGCGCACCATCTTCTT CAAGGACGACGGCAACTACAAGACCCGCGCCGAGGTGAAGTTCGA GGGCGACACCCTGGTGAACCGCATCGAGCTGAAGGGCATCGACTTC AAGGAGGACGGCAACATCCTGGGGCACAAGCTGGAGTACAACTAC AACAGCCACAACGTCTATATCATGGCCGACAAGCAGAAGAACGGC ATCAAGGTGAACTTCAAGATCCGCCACAACATCGAGGACGGCAGCG TGCAGCTCGCCGACCACTACCAGCAGAACACCCCCATCGGCGACGG CCCCGTGCTGCTGCCCGACAACCACTACCTGAGCACCCAGTCCGCC CTGAGCAAAGACCCCAACGAGAAGCGCGATCACATGGTCCTGCTGG AGTTCGTGACCGCCGCCGGGATCACTCTCGGCATGGACGAGCTGTA CAAGTAAtagcggccgcgactctagatcataatcagccataccacatttgtagaggttttacttgctttaaaa aacctcccacacctcccccgaacctgaaacataaaatgaatgcaattgttgttgttaacttgtttattgcagcttata atggttacaaataaagcaatagcatcacaaatttcacaaataaagcatttttttcactgcattctagttgtggtttgtcc aaactcatcaatgtatcttaaggcgtcggttctcagtggccaccctgcgctaccctctcccagaacctgagctgctc tgacgcggccgtctggtgcgtttcactgatcctggtgctgcagcttccttacacttcccaagaggagaagcagttt ggaaaaacaaaatcagaataagttggtcctgagttctaactttggctcttcacctttctagtccccaatttatattgttc ctccgtgcgtcagttttacctgtgagataaggccagtagccagccccgtcctggcagggctgtggtgaggaggg gggtgtccgtgtggaaaactccctttgtgagaatggtgcgtcctaggtgttcaccaggtcgtggccgcctctactc cctttctctttctccatccttctttccttaaagagtccccagtgctatctgggacatattcctccgcccagagcagggt cccgcttccctaaggccctgctctgggcttctgggtttgagtccttggcaagcccaggagaggcgctcaggcttc cctgtccccttcctcgtccaccatctcatgcccctggctctcctgccccttccctacaggggttcctggctctgctc ttcagactgagccccgttcccctgcatccccgttcccctgcatccccctccccctgcatccccccagaggccccag gccacctacttggcctggaccccacgagaggccaccccagccctgtctaccaggctgccttttgggtggattctc ctccaactgtggggtgactgcttggcaaactcactcttcggggtatcccaggaggcctggagcattggggtggg ctggggttcagagaggagggattcccttctcaggttacgtggccaagaagcaggggagctgggtttgggtcag gtctgggtgtggggtgaccagcttatgctgtttgcccaggacagcctagttttagcactgaaac

【表３５－３３１】

配列番号	説明	配列
303	マウスAAVS1に対するホモロジーアームを有する鋳型OG eGFP挿入構築物	actagtccgcgggcggccgcgctgccctcctctcgcccccgagtgcccttgctgtgccgccggaactct gccctctaacgctgccgtctctctcctgagtccggaccactttgagctctactggcttctgcgccgcctctg gcccactgtttccccttcccaggcaggtcctgctttctctgacctgcattctctcccctgggcctgtgccgctt tctgtctgcagcttgtggcctgggtcacctctacggctggcccagatccttccctgccgcctccttcaggttc cgtcttcctccactccctcttcccctttgctctctgctgtgttgctgcccaaggatgctctttccggagcacttcc ttctcggcgctgcaccacgtgatgtcctctgagcggatcctccccgtgtctgggtcctctccgggcatctct cctccctcacccaaccccatgccgtcttcactcgctgggttccctttccttctccttctggggcctgtgccat ctctcgtttcttaggatggccttctccgacggatgtctcccttgcgtcccgcctcccctttcttgtaggcctgca tcatcaccgtttttctggacaaccccaaagtaccccgtctccctggctttagccacctctccatcctcttgcttt ctttgcctggacaccccgttctcctgtggattcgggtcacctctcactcctttcatttgggcagctcccctacc ccccttacctctctagtctgtgctagctcttccagcccccctgtcatggcatcttccaggggtccgagagctca gctagtcttcttcctccaacccgggcccctatgtccacttcaggacagcatgtttgctgcctccagggatcct gtgtccccgagctgggaccaccttatattcccagggccggttaatgtggctctggttctgggtacttttatct gtcccctccaccccacagttagttattaatgagtaattcatacaaaaggactcgcccctgccttggggaatc ccagggaccgtcgttaaactcccactaacgtagaacccagagatcgctgcgttcccgccccctcacccg cccgctctcgtcatcactgaggtggagaagagcatgcgtgaggctccggtgcccgtcagtgggcagag cgcacatcgcccacagtccccgagaagttgggggggaggggtcggcaattgaaccggtgcctagagaa ggtggcgcggggtaaactgggaaagtgatgtcgtgtactggctccgccttttcccgagggtgggggag aaccgtatataagtgcagtagtcgccgtgaacgttcttttcgcaacgggtttgccgccagaacacaggta agtgccgtgtgtggttcccgcgggcctggcctctttacgggttatggcccttgcgtgccttgaattacttcca cgcccctggctgcagtacgtgattcttgatcccgagcttcgggttggaagtgggtgggagagttcgaggc cttgcgcttaaggagccccttcgcctcgtgcttgagttgaggcctggcttgggcgctggggccgccgcgt gcgaatctggtggcaccttcgcgcctgtctcgctgctttcgataagtctctagccatttaaaatttttgatgac ctgctgcgacgctttttttctggcaagatagtcttgtaaatgcgggccaacatctgcacactggtatttcggtt tttggggccgcgggcggcgacggggcccgtgcgtcccagcgcacatgttcggcgaggcggggcctg cgagcgcggccaccgagaatcggacgggggtagtctcaagctggccggcctgctctggtgcctggcct cgcgccgccgtgtatcgccccgccctgggcggcaaggctggcccggtcggcaccagttgcgtgagcg gaaagatggccgcttcccggccctgctgcagggagctcaaaatggaggacgcggcgctcgggagagc gggcgggtgagtcacccacacaaaggaaaagggcctttccgtcctcagccgtcgcttcatgtgactcca cggagtaccgggcgccgtccaggcacctcgattagttctcgagcttttggagtacgtcgtctttaggttgg ggggagggttttatgcgatggagtttccccacactgagtgggtggagactgaagttaggcc

【表３５－３３２】

配列番号	説明	配列
		agcttggcacttgatgtaattctccttggaatttgccctttttgagtttggatcttggttcattctcaagcctcagacagtggtt caaagttttttttcttccatttcaggtgtcgtgacaccggtcgccaccatggtgAGCAAGGGCGAGGAGC TGTTCACCGGGGTGGTGCCCATCCTGGTCGAGCTGGACGGCGACGTAA ACGGCCACAAGTTCAGCGTGTCCGGCGAGGGCGAGGGCGATGCCACC TACGGCAAGCTGACCCTGAAGTTCATCTGCACCACCGGCAAGCTGCCC GTGCCCTGGCCCACCCTCGTGACCACCCTGACCTACGGCGTGCAGTGC TTCAGCCGCTACCCCGACCACATGAAGCAGCACGACTTCTTCAAGTCC GCCATGCCCGAAGGCTACGTCCAGGAGCGCACCATCTTCTTCAAGGAC GACGGCAACTACAAGACCCGCGCCGAGGTGAAGTTCGAGGGCGACAC CCTGGTGAACCGCATCGAGCTGAAGGGCATCGACTTCAAGGAGGACG GCAACATCCTGGGGCACAAGCTGGAGTACAACTACAACAGCCACAAC GTCTATATCATGGCCGACAAGCAGAAGAACGGCATCAAGGTGAACTTC AAGATCCGCCACAACATCGAGGACGGCAGCGTGCAGCTCGCCGACCA CTACCAGCAGAACACCCCCATCGGCGACGGCCCCGTGCTGCTGCCCGA CAACCACTACCTGAGCACCCAGTCCGCCCTGAGCAAAGACCCCAACGA GAAGCGCGATCACATGGTCCTGCTGGAGTTCGTGACCGCCGCCGGGAT CACTCTCGGCATGGACGAGCTGTACAAGtaatagcggccgcgactctagatcataatcagc cataccacatttgtagaggttttacttgctttaaaaaacctcccacacctcccccctgaacctgaaacataaaatgaatgca attgttgttgttaacttgtttattgcagcttataatggttacaaataaagcaatagcatcacaaatttcacaaataaagcatttt tttcactgcattctagttgtggtttgtccaaactcatcaatgtatcttaaggcgttttcctggagccatctctctccttgccag aacctctaaggtttgcttacgatggagccagagaggatcctgggagggagagcttggcaggggtgggagggaag gggggggatgcgtgacctgcccggttctcagtggccaccctgcgctaccctctcccagaacctgagctgctctgacgc ggccgtctggtgcgtttcactgatcctggtgctgcagcttccttacacttcccaagaggagaagcagtttggaaaaaca aaatcagaataagttggtcctgagttctaactttggctcttcacctttctagtccccaatttatattgttcctccgtgcgtcag ttttacctgtgagataaggccagtagccagccccgtcctggcagggctgtggtgaggaggggggtgtccgtgtggaa aactccctttgtgagaatggtgcgtcctaggtgttcaccaggtcgtggccgcctctactccctttctctttctccatccttct ttccttaaagagtccccagtgctatctgggacatattcctccgcccagagcagggtcccgcttccctaaggccctgctct gggcttctgggtttgagtccttggcaagcccaggagaggcgctcaggcttccctgtccccttcctcgtccaccatctc atgcccctggctctcctgccccttccctacaggggttcctggctctgctcttcagactgagccccgttcccctgcatccc cgttcccctgcatccccctcccctgcatccccccagaggccccaggccacctacttggcctggaccccacgagaggc caccccagccctgtctaccaggctgccttttgggtggattctcctccaactgtggggtgactgcttggcaaactcactct tcggggtatcccaggaggcctggagcattggggtgggctggggttcagaggcggccgcccgcggactagt

【表３５－３３３】

配列番号	説明	配列
304	双方向NanoLuc 挿入構築物	TTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGG GCGACCAAAGGTCGCCCGACGCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCC TCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCC ATCACTAGGGGTTCCTagatctctATAACTTCGTATAGCATACATTA TACGAAGTTATATGTATGCtaggtcagtgaagagaagaacaaaaagcagcatattaca gttagttgtcttcatcaatctttaaatatgttgtgtggtttttctctccctgtttccacagtttttcttgatcatgaaaa cgccaacaaaattctgaatcggccaaagaggtataattcaggtaaattggaagagtttgttcaagggaacc ttgagagagaatgtatggaagaaaagtgtagttttgaagaagcaGTATTCACTTTGGAGG ACTTTGTCGGTGACTGGAGGCAAACCGCTGGTTATAATCTCGAC CAaGTACTGGAACAGGGCGGGGTAAGTTCCCTCTTTCAGAATTT GGGTGTAAGCGTCACACCAATCCAGCGGATTGTGTTGTCTGGA GAGAACGGACTCAAAATTGACATCCATGTTATCATTCCATATGA AGGTCTCAGTGGAGACCAAATGGGGCAGATCGAGAAGATTTTC AAGGTAGTTTACCCAGTCGACGATCACCACTTCAAAGTCATtCT CCACTATGGCACACTTGTTATCGACGGAGTAACTCCTAATATGA TTGATTACTTTGGTCGCCCGTATGAGGGCATCGCAGTGTTTGAT GGCAAAAAGATCACCGTAACAGGAACGTTGTGGAATGGGAAC AAGATAATCGACGAGAGATTGATAAATCCAGACGGGTCACTCC TGTTCAGGGTTACAATTAACGGCGTCACAGGATGGAGACTCTG TGAACGAATACTGGCCacaaatttttcactcctgaagcaggccggagacgtggaggaaaa cccagggcccgtgAGCAAGGGCGAGGAGCTGTTCACCGGGGTGGTGC CCATCCTGGTCGAGCTGGACGGCGACGTAAACGGCCACAAGTT CAGCGTGTCCGGCGAGGGCGAGGGCGATGCCACCTACGGCAAG CTGACCCTGAAGTTCATCTGCACCACCGGCAAGCTGCCCGTGCC CTGGCCCACCCTCGTGACCACCCTGACCTACGGCGTGCAGTGCT TCAGCCGCTACCCCGACCACATGAAGCAGCACGACTTCTTCAA GTCCGCCATGCCCGAAGGCTACGTCCAGGAGCGCACCATCTTC TTCAAGGACGACGGCAACTACAAGACCCGCGCCGAGGTGAAGT TCGAGGGCGACACCCTGGTGAACCGCATCGAGCTGAAGGGCAT CGACTTCAAGGAGGACGGCAACATCCTGGGGCACAAGCTGGAG TACAACTACAACAGCCACAACGTCTATATCATGGCCGACAAGC AGAAGAACGGCATCAAGGTGAACTTCAAGATCCGCC

【表３５－３３４】

配列番号	説明	配列
		ACAACATCGAGGACGGCAGCGTGCAGCTCGCCGACCACTACCAGC AGAACACCCCCATCGGCGACGGCCCCGTGCTGCTGCCCGACAACC ACTACCTGAGCACCCAGTCCGCCCTGAGCAAAGACCCCAACGAGA AGCGCGATCACATGGTCCTGCTGGAGTTCGTGACCGCCGCCGGGA TCACTCTCGGCATGGACGAGCTGTACAAGGGAGGAGGAAGCCCGA AGAAGAAGAGAAAGGTCTAAcctCGACTGTGCCTTCTAGTTGCCAG CCATCTGTTGTTTGCCCCTCCCCCGTGCCTTCCTTGACCCTGGAAG GTGCCACTCCCACTGTCCTTTCCTAATAAAATGAGGAAATTGCATC GCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGGTGGGGTGGG GCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATG CTGGGGATGCGGTGGGCTCTATGGcttctgaggcggaaagaaccagctggggctctag ggggtatccccAAAAAACCTCCCACACCTCCCCCTGAACCTGAAACATA AAATGAATGCAATTGTTGTTGTTAACTTGTTTATTGCAGCTTATAA TGGTTACAAATAAAGCAATAGCATCACAAATTTCACAAATAAAGC ATTTTTTTCACTGCATTCTAGTTGTGGTTTGTCCAAACTCATCAATG TATCTTATCATGTCTGTTACACCTTCCTCTTCTTCTTGGGGCTGCCG CCGCCCTTGTACAGCTCGTCCATGCCCAGGGTGATGCCGGCGGCG GTCACGAACTCCAGCAGCACCATGTGGTCCCTCTTCTCGTTGGGGT CCTTGCTCAGGGCGCTCTGGGTGCTCAGGTAGTGGTTGTCGGGCA GCAGCACGGGGCCGTCGCCGATGGGGGTGTTCTGCTGGTAGTGGT CGGCCAGCTGCACGCTGCCGTCCTCGATGTTGTGCCTGATCTTGAA GTTCACCTTGATGCCGTTCTTCTGCTTGTCGGCCATGATGTACACG TTGTGGCTGTTGTAGTTGTACTCCAGCTTGTGGCCCAGGATGTTGC CGTCCTCCTTGAAGTCGATGCCCTTCAGCTCGATCCTGTTCACCAG GGTGTCGCCCTCGAACTTCACCTCGGCCCTGGTCTTGTAGTTGCCG TCGTCCTTGAAGAAGATGGTCCTCTCCTGCACGTAGCCCTCGGGCA TGGCGCTCTTGAAGAAGTCGTGCTGCTTCATGTGGTCGGGGTACCT GCTGAAGCACTGCACGCCGTAGGTCAGGGTGGTCACCAGGGTGGG CCAGGGCACGGGCAGCTTGCCGGTGGTGCAGATGAACTTCAGGGT CAGCTTGCCGTAGGTGGCGTCGCCCTCGCCCTCGCCGCTCACGCTG AACTTGTGGCCGTTCACGTCGCCGTCCAGCTCCACCAGGATGGGC ACCACGCCGGTGAACAGCTCCTCGCCCTTGCTCACGGGGCCGGGG TTCTCCTCCACGTCGCCGGCCTGCTTCAGCAGGCTGAAGTTGGTGG CCAGGATCCTCTCGCACAGCCTCCAGCCGGTCACGCCGTTGATGGT CACCCTGAACAGCAGGCTGCCGTCGGGGTTGATCAGCCTCTCGTC GATGATCTTGTTGCCG

【表３５－３３５】

配列番号	説明	配列
		TTCCACAGGGTGCCGGTCACGGTGATCTTCTTGCCGTCGAACACGG CGATGCCCTCGTAGGGCCTGCCGAAGTAGTCGATCATGTTGGGGGT CACGCCGTCGATCACCAGGGTGCCGTAGTGCAGGATCACCTTGAAG TGGTGGTCGTCCACGGGGTACACCACCTTGAAAATCTTCTCGATCTG GCCCATCTGGTCGCCGCTCAGGCCCTCGTAGGGGATGATCACGTGG ATGTCGATCTTCAGGCCGTTCTCGCCGCTCAGCACGATCCTCTGGAT GGGGGTCACGCTCACGCCCAGGTTCTGGAACAGGCTGCTCACGCCG CCCTGCTCCAGCACCTGGTCCAGGTTGTAGCCGGCGGTCTGCCTCCA GTCGCCCACGAAGTCCTCCAGGGTGAACACGGCCTCCTCGAAGCTG CACTTCTCCTCCATGCACTCCCTCTCCAGGTTGCCCTGCACGAACTC CTCCAGCTTGCCGCTGTTGTACCTCTTGGGCCTGTTCAGGATCTTGT TGGCGTTCTCGTGGTCCAGGAAaactgtggaaacagggagagaaaaaccacacaacatatt taaagattgatgaagacaactaactgtaatatgctgctttttgttcttctcttcactgacctaATGTATGCAT AACTTCGTATAGCATACATTATACGAAGTTATagagatctAGGAACCCCT AGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTG AGGCCGCCCGGGCAAAGCCCGGGCGTCGGGCGACCTTTGGTCGCCC GGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAA

【表３５－３３６】

配列番号	説明	配列
305	Nme2 Cas9のオープンリーディングフレーム	AUGGAGGCCUCCCCCGCCUCCGGCCCCCGGCACCUGAUGGACCC CCACAUCUUCACCUCCAACUUCAACAACGGCAUCGGCCGGCAC AAGACCUACCUGUGCUACGAGGUGGAGCGGCUGGACAACGGCA CCUCCGUGAAGAUGGACCAGCACCGGGGCUUCCUGCACAACCA GGCCAAGAACCUGCUGUGCGGCUUCUACGGCCGGCACGCCGAG CUGCGGUUCCUGGACCUGGUGCCCUCCCUGCAGCUGGACCCCG CCCAGAUCUACCGGGUGACCUGGUUCAUCUCCUGGUCCCCCUG CUUCUCCUGGGGCUGCGCCGGCGAGGUGCGGGCCUUCCUGCAG GAGAACACCCACGUGCGGCUGCGGAUCUUCGCCGCCCGGAUCU ACGACUACGACCCCCUGUACAAGGAGGCCCUGCAGAUGCUGCG GGACGCCGGCGCCCAGGUGUCCAUCAUGACCUACGACGAGUUC AAGCACUGCUGGGACACCUUCGUGGACCACCAGGGCUGCCCCU UCCAGCCCUGGGACGGCCUGGACGAGCACUCCCAGGCCCUGUC CGGCCGGCUGCGGGCCAUCCUGCAGAACCAGGGCAACUCCGGC UCCGAGACCCCCGGCACCUCCGAGUCCGCCACCCCCGAGUCCGA CAAGAAGUACUCCAUCGGCCUGGCCAUCGGCACCAACUCCGUG GGCUGGGCCGUGAUCACCGACGAGUACAAGGUGCCCUCCAAGA AGUUCAAGGUGCUGGGCAACACCGACCGGCACUCCAUCAAGAA GAACCUGAUCGGCGCCCUGCUGUUCGACUCCGGCGAGACCGCC GAGGCCACCCGGCUGAAGCGGACCGCCCGGCGGCGGUACACCC GGCGGAAGAACCGGAUCUGCUACCUGCAGGAGAUCUUCUCCAA CGAGAUGGCCAAGGUGGACGACUCCUUCUUCCACCGGCUGGAG GAGUCCUUCCUGGUGGAGGAGGACAAGAAGCACGAGCGGCACC CCAUCUUCGGCAACAUCGUGGACGAGGUGGCCUACCACGAGAA GUACCCCACCAUCUACCACCUGCGGAAGAAGCUGGUGGACUCC ACCGACAAGGCCGACCUGCGGCUGAUCUACCUGGCCCUGGCCC ACAUGAUCAAGUUCCGGGGCCACUUCCUGAUCGAGGGCGACCU GAACCCCGACAACUCCGACGUGGACAAGCUGUUCAUCCAGCUG GUGCAGACCUACAACCAGCUGUUCGAGGAGAACCCCAUCAACG CCUCCGGCGUG

【表３５－３３７】

配列番号	説明	配列
		GACGCCAAGGCCAUCCUGUCCGCCCGGCUGUCCAAGUCCCGGCG GCUGGAGAACCUGAUCGCCCAGCUGCCCGGCGAGAAGAAGAACG GCCUGUUCGGCAACCUGAUCGCCCUGUCCCUGGGCCUGACCCCC AACUUCAAGUCCAACUUCGACCUGGCCGAGGACGCCAAGCUGCA GCUGUCCAAGGACACCUACGACGACGACCUGGACAACCUGCUGG CCCAGAUCGGCGACCAGUACGCCGACCUGUUCCUGGCCGCCAAG AACCUGUCCGACGCCAUCCUGCUGUCCGACAUCCUGCGGGUGAA CACCGAGAUCACCAAGGCCCCCCUGUCCGCCUCCAUGAUCAAGC GGUACGACGAGCACCACCAGGACCUGACCCUGCUGAAGGCCCUG GUGCGGCAGCAGCUGCCCGAGAAGUACAAGGAGAUCUUCUUCGA CCAGUCCAAGAACGGCUACGCCGGCUACAUCGACGGCGGCGCCU CCCAGGAGGAGUUCUACAAGUUCAUCAAGCCCAUCCUGGAGAAG AUGGACGGCACCGAGGAGCUGCUGGUGAAGCUGAACCGGGAGG ACCUGCUGCGGAAGCAGCGGACCUUCGACAACGGCUCCAUCCCC CACCAGAUCCACCUGGGCGAGCUGCACGCCAUCCUGCGGCGGCA GGAGGACUUCUACCCCUUCCUGAAGGACAACCGGGAGAAGAUCG AGAAGAUCCUGACCUUCCGGAUCCCCUACUACGUGGGCCCCCUG GCCCGGGGCAACUCCCGGUUCGCCUGGAUGACCCGGAAGUCCGA GGAGACCAUCACCCCCUGGAACUUCGAGGAGGUGGUGGACAAGG GCGCCUCCGCCCAGUCCUUCAUCGAGCGGAUGACCAACUUCGAC AAGAACCUGCCCAACGAGAAGGUGCUGCCCAAGCACUCCCUGCU GUACGAGUACUUCACCGUGUACAACGAGCUGACCAAGGUGAAGU ACGUGACCGAGGGCAUGCGGAAGCCCGCCUUCCUGUCCGGCGAG CAGAAGAAGGCCAUCGUGGACCUGCUGUUCAAGACCAACCGGAA GGUGACCGUGAAGCAGCUGAAGGAGGACUACUUCAAGAAGAUC GAGUGCUUCGACUCCGUGGAGAUCUCCGGCGUGGAGGACCGGUU CAACGCCUCCCUGGGCACCUACCACGACCUGCUGAAGAUCAUCA AGGACAAGGACUUCCUGGACAACGAGGAGAACGAGGACAUCCUG GAGGACAUCGUGCUGACCCUGACCCUGUUCGAGGACCGGGAGAU GAUCGAGGAGCGGCUGAAGACCUACGCCCACCUGUUCGACGACA AGGUGAUGAAGCAGCUGAAGCGGCGGCGGUACACCGGCUGGGGC CGGCUGUCCCGGAAGCUGAUCAACGGCAUCCGGGACAAGCAGUC CGGCAAGACCAUCCUGGACUUCCUGAAGUCCGACGGCUUCGCCA ACCGGAACUUCAUGCAGCUGAUCCACGACGACUCCCUGACCUUC AAGGAGGACAUCCAG

【表３５－３３８】

配列番号	説明	配列
		AAGGCCCAGGUGUCCGGCCAGGGCGACUCCCUGCACGAGCACAUCG CCAACCUGGCCGGCUCCCCCCGCCAUCAAGAAGGGCAUCCUGCAGAC CGUGAAGGUGGUGGACGAGCUGGUGAAGGUGAUGGGCCGGCACAA GCCCGAGAACAUCGUGAUCGAGAUGGCCCGGGAGAACCAGACCACC CAGAAGGGCCAGAAGAACUCCCGGGAGCGGAUGAAGCGGAUCGAG GAGGGCAUCAAGGAGCUGGGCUCCCAGAUCCUGAAGGAGCACCCCG UGGAGAACACCCAGCUGCAGAACGAGAAGCUGUACCUGUACUACCU GCAGAACGGCCGGGACAUGUACGUGGACCAGGAGCUGGACAUCAA CCGGCUGUCCGACUACGACGUGGACCACAUCGUGCCCCAGUCCUUC CUGAAGGACGACUCCAUCGACAACAAGGUGCUGACCCGGUCCGACA AGAACCGGGGCAAGUCCGACAACGUGCCCUCCGAGGAGGUGGUGA AGAAGAUGAAGAACUACUGGCGGCAGCUGCUGAACGCCAAGCUGA UCACCCAGCGGAAGUUCGACAACCUGACCAAGGCCGAGCGGGGCGG CCUGUCCGAGCUGGACAAGGCCGGCUUCAUCAAGCGGCAGCUGGUG GAGACCCGGCAGAUCACCAAGCACGUGGCCCAGAUCCUGGACUCCC GGAUGAACACCAAGUACGACGAGAACGACAAGCUGAUCCGGGAGG UGAAGGUGAUCACCCUGAAGUCCAAGCUGGUGUCCGACUUCCGGA AGGACUUCCAGUUCUACAAGGUGCGGGAGAUCAACAACUACCACCA CGCCCACGACGCCUACCUGAACGCCGUGGUGGGCACCGCCCUGAUC AAGAAGUACCCCAAGCUGGAGUCCGAGUUCGUGUACGGCGACUAC AAGGUGUACGACGUGCGGAAGAUGAUCGCCAAGUCCGAGCAGGAG AUCGGCAAGGCCACCGCCAAGUACUUCUUCUACUCCAACAUCAUGA ACUUCUUCAAGACCGAGAUCACCCUGGCCAACGGCGAGAUCCGGAA GCGGCCCCUGAUCGAGACCAACGGCGAGACCGGCGAGAUCGUGUGG GACAAGGGCCGGGACUUCGCCACCGUGCGGAAGGUGCUGUCCAUGC CCCAGGUGAACAUCGUGAAGAAGACCGAGGUGCAGACCGGCGGCU UCUCCAAGGAGUCCAUCCUGCCCAAGCGGAACUCCGACAAGCUGAU CGCCCGGAAGAAGGACUGGGACCCCAAGAAGUACGGCGGCUUCGAC UCCCCCACCGUGGCCUACUCCGUGCUGGUGGUGGCCAAGGUGGAGA AGGGCAAGUCCAAGAAGCUGAAGUCCGUGAAGGAGCUGCUGGGCA UCACCAUCAUGGAGCGGUCCUCCUUCGAGAAGAACCCCAUCGACUU CCUGGAGGCCAAGGGCUACAAGGAGGUGAAGAAGGACCUGAUCAU CAAGCUGCCCAAGUACUCCCUGUUCGAGCUGGAGAACGGCCGGAAG C

【表３５－３３９】

配列番号	説明	配列
		GGAUGCUGGCCUCCGCCGGCGAGCUGCAGAAGGGCAACGAGCUG GCCCUGCCCUCCAAGUACGUGAACUUCCUGUACCUGGCCUCCCA CUACGAGAAGCUGAAGGGCUCCCCCGAGGACAACGAGCAGAAGC AGCUGUUCGUGGAGCAGCACAAGCACUACCUGGACGAGAUCAUC GAGCAGAUCUCCGAGUUCUCCAAGCGGGUGAUCCUGGCCGACGC CAACCUGGACAAGGUGCUGUCCGCCUACAACAAGCACCGGGACA AGCCCAUCCGGGAGCAGGCCGAGAACAUCAUCCACCUGUUCACC CUGACCAACCUGGGCGCCCCCGCCGCCUUCAAGUACUUCGACAC CACCAUCGACCGGAAGCGGUACACCUCCACCAAGGAGGUGCUGG ACGCCACCCUGAUCCACCAGUCCAUCACCGGCCUGUACGAGACC CGGAUCGACCUGUCCCAGCUGGGCGGCGACGGCGGCGGCUCCCC CAAGAAGAAGCGGAAGGUGUGA
306	Sp.BC22n塩基エディターのオープンリーディングフレーム	ATGgaggccTcccccgccTccggcccccggcaccTgaTggacccccacaTcTTcaccTccAA CTTCAACAACggcATCggccggCACAAGaccTACCTGTGCTACgaggTggag cggCTGGACAACggcaccTccgTgAAGATGGACCAGCACCgggggcTTCCTG CACAACCAGgccAAGAACCTGCTGTGCggcTTCTACggccggCACgccgag CTGcggTTCCTGGACCTGgTgcccTccCTGCAGCTGGACcccgccCAGATC TACcgggTgaccTGGTTCATCTccTGGTcccccTGCTTCTccTGGggcTGCgcc ggcgaggTgcgggccTTCCTGCAGgagAACaccCACgTgcggCTGcggATCTTCg ccgcccggATCTACGACTACGACcccCTGTACAAGgaggccCTGCAGATGC TGcggGACgccggcgccCAGgTgTccATCATGaccTACGACgagTTCAAGCA CTGCTGGGACaccTTCgTgGACCACCAGggcTGCcccTTCCAGcccTGGG ACggcCTGGACgagCACTccCAGgccCTGTccggccggCTGcgggccATCCTG CAGAACCAGggcAACTccggcTccgagacccccggcaccTccgagTccgccacccccgag TccgacaagaagTacTccaTcggccTggCcaTcggcaccaacTccgTgggcTgggccgTgaTc accgacgagTacaaggTgcccTccaagaagTTcaaggTgcTgggcaacaccgaccggcacTcca TcaagaagaaccTgaTcggcgcccTgcTgTTcgacTccggcgagaccgccgaggccacccggcT gaagcggaccgcccggcggcggTacacccggcggaagaaccggaTcTgcTaccTgcaggagaTc TTcTccaacgagaTggccaaggTggacgacTccTTcTTccaccggcTggaggagTccTTccT ggTggaggaggacaagaagcacgagcggcaccccaTcTTcggcaacaTcgTggacgaggTggcc TaccacgagaagTaccccaccaTcTaccaccTgcggaagaagcTggTggacTccaccgacaaggc cgaccTgcg

【表３５－３４０】

配列番号	説明	配列
		gcTgaTcTaccTggcccTggcccacaTgaTcaagTTccggggccacTTccTgaTcgagggcgac cTgaaccccgacaacTccgacgTggacaagcTgTTcaTccagcTggTgcagaccTacaaccagcT gTTcgaggagaaccccaTcaacgccTccggcgTggacgccaaggccaTccTgTccgcccggcTgT ccaagTcccggcggcTggagaaccTgaTcgcccagcTgcccggcgagaagaagaacggccTgTTcg gcaaccTgaTcgcccTgTcccTgggccTgacccccaacTTcaagTccaacTTcgaccTggccgag gacgccaagcTgcagcTgTccaaggacaccTacgacgacgaccTggacaaccTgcTggcccagaTc ggcgaccagTacgccgaccTgTTccTggccgccaagaaccTgTccgacgccaTccTgcTgTccga caTccTgcgggTgaacaccgagaTcaccaaggcccccTgTccgccTccaTgaTcaagcggTacga cgagcaccaccaggaccTgacccTgcTgaaggcccTggTgcggcagcagcTgcccgagaagTacaa ggagaTcTTcTTcgaccagTccaagaacggcTacgccggcTacaTcgacggcggcgccTcccagg aggagTTcTacaagTTcaTcaagcccaTccTggagaagaTggacggcaccgaggagcTgcTggT gaagcTgaaccgggaggaccTgcTgcggaagcagcggaccTTcgacaacggcTccaTcccccacca gaTccaccTgggcgagcTgcacgccaTccTgcggcggcaggaggacTTcTaccccTTccTgaagg acaaccgggagaagaTcgagaagaTccTgaccTTccggaTccccTacTacgTgggcccccTggcc cggggcaacTcccggTTcgccTggaTgacccggaagTccgaggagaccaTcacccccTggaacTT cgaggaggTggTggacaagggcgccTccgcccagTccTTcaTcgagcggaTgaccaacTTcgaca agaaccTgcccaacgagaaggTgcTgcccaagcacTcccTgcTgTacgagTacTTcaccgTgTac aacgagcTgaccaaggTgaagTacgTgaccgagggcaTgcggaagcccgccTTccTgTccggcga gcagaagaaggccaTcgTggaccTgcTgTTcaagaccaaccggaaggTgaccgTgaagcagcTga aggaggacTacTTcaagaagaTcgagTgcTTcgacTccgTggagaTcTccggcgTggaggaccg gTTcaacgccTcccTgggcaccTaccacgaccTgcTgaagaTcaTcaaggacaaggacTTccTgg acaacgaggagaacgaggacaTccTggaggacaTcgTgcTgacccTgacccTgTTcgaggaccgg gagaTgaTcgaggagcggcTgaagaccTacgcccaccTgTTcgacgacaaggTgaTgaagcagcT gaagcggcggcggTacaccggcTggggccggcTgTcccggaagcTgaTcaacggcaTccgggaca agcagTccggcaagaccaTccTggacTTccTgaagTccgacggcTTcgccaaccggaacTTcaTg cagcTgaTccacgacgacTcccTgaccTTcaaggaggacaTccagaaggcccaggTgTccggccag ggcgacTcccTgcacgagcacaTcgccaaccTggccggcTcccccgccaTcaagaagggcaTccTg cagaccgTgaaggTggTggacgagcTggTgaaggTgaTgggccggcacaagcccgagaacaTcgT gaTcgagaTggcccgggagaaccagaccacccagaagggccagaagaacTcccgggagcggaTgaag cggaTcgaggagggcaTcaaggagcTgggcTcccagaTccTgaaggagcaccccgTggagaacacc cagcTgcagaacgagaagcTgTaccTgTacTaccTgcagaacggccgggacaTgTacgTggacca ggagcTggacaTcaaccggcTgTccgacTacgacgTggaccacaTcgTgccccagTccTTccTga aggacgacTccaTcgacaacaaggTgcTgacccggTccgacaagaaccggggcaagTccgacaacg TgcccTccgaggaggTggTgaagaagaTgaagaacTacTggcggcagcTgcTgaacgccaagcTg aTcacccagcggaagTTcgacaaccTgaccaaggccgagc

【表３５－３４１】

配列番号	説明	配列
		ggggcggccTgTccgagcTggacaaggccggcTTcaTcaagcggcagcTggTggagacccggca gaTcaccaagcacgTggcccagaTccTggacTcccggaTgaacaccaagTacgacgagaacgaca agcTgaTccgggaggTgaaggTgaTcacccTgaagTccaagcTggTgTccgacTTccggaagg acTTccagTTcTacaaggTgcgggagaTcaacaacTaccaccacgcccacgacgccTaccTgaac gccgTggTgggcaccgcccTgaTcaagaagTaccccaagcTggagTccgagTTcgTgTacggc gacTacaaggTgTacgacgTgcggaagaTgaTcgccaagTccgagcaggagaTcggcaaggcca ccgccaagTacTTcTTcTacTccaacaTcaTgaacTTcTTcaagaccgagaTcacccTggcca acggcgagaTccggaagcggccccTgaTcgagaccaacggcgagaccggcgagaTcgTgTggga caagggccgggacTTcgccaccgTgcggaaggTgcTgTccaTgccccaggTgaacaTcgTgaa gaagaccgaggTgcagaccggcggcTTcTccaaggagTccaTccTgcccaagcggaacTccgac aagcTgaTcgcccggaagaaggacTgggaccccaagaagTacggcggcTTcgacTcccccaccg TggccTacTccgTgcTggTggTggccaaggTggagaagggcaagTccaagaagcTgaagTccg TgaaggagcTgcTgggcaTcaccaTcaTggagcggTccTccTTcgagaagaaccccaTcgacT TccTggaggccaagggcTacaaggaggTgaagaaggaccTgaTcaTcaagcTgcccaagTacTc ccTgTTcgagcTggagaacggccggaagcggaTgcTggccTccgccggcgagcTgcagaagggc aacgagcTggcccTgcccTccaagTacgTgaacTTccTgTaccTggccTcccacTacgagaagc TgaagggcTcccccgaggacaacgagcagaagcagcTgTTcgTggagcagcacaagcacTaccT ggacgagaTcaTcgagcagaTcTccgagTTcTccaagcgggTgaTccTggccgacgccaaccT ggacaaggTgcTgTccgccTacaacaagcaccgggacaagcccaTccgggagcaggccgagaaca TcaTccaccTgTTcacccTgaccaaccTgggcgccccccgccgccTTcaagTacTTcgacaccac caTcgaccggaagcggTacaccTccaccaaggaggTgcTggacgccacccTgaTccaccagTcca Tcaccggcc TgTacgagacccggaTcgaccTgTcccagcTgggcggcgacggcggcggcTcccc caagaagaagcggaaggTgTgA

10

20

30

40

50

【表３５－３４２】

配列番号	説明	配列
307	Sp.Cas9 のオープンリーディングフレーム	aTggacaagaagTacTccaTcggccTggacaTcggcaccaacTccgTgggcTgggccgTga TcaccgacgagTacaaggTgcccTccaagaagTTcaaggTgcTgggcaacaccgaccggcac TccaTcaagaagaaccTgaTcggcgcccTgcTgTTcgacTccggcgagaccgccgaggcca cccggcTgaagcggaccgcccggcggcggTacacccggcggaagaaccggaTcTgcTaccTg caggagaTcTTcTccaacgagaTggccaaggTggacgacTccTTcTTccaccggcTggag gagTccTTccTggTggaggaggacaagaagcacgagcggcaccccaTcTTcggcaacaTcg TggacgaggTggccTaccacgagaagTaccccaccaTcTaccaccTgcggaagaagcTggT ggacTccaccgacaaggccgaccTgcggcTgaTcTaccTggcccTggcccacaTgaTcaag TTccggggccacTTccTgaTcgagggcgaccTgaaccccgacaacTccgacgTggacaagc TgTTcaTccagcTggTgcagaccTacaaccagcTgTTcgaggagaaccccaTcaacgccTc cggcgTggacgccaaggccaTccTgTccgcccggcTgTccaagTcccggcggcTggagaac cTgaTcgcccagcTgcccggcgagaagaagaacggccTgTTcggcaaccTgaTcgcccTgT cccTgggccTgacccccaacTTcaagTccaacTTcgaccTggccgaggacgccaagcTgcag cTgTccaaggacaccTacgacgacgaccTggacaaccTgcTggcccagaTcggcgaccagTa cgccgaccTgTTccTggccgccaagaaccTgTccgacgccaTccTgcTgTccgacaTccTg cgggTgaacaccgagaTcaccaaggcccccTgTccgccTccaTgaTcaagcggTacgacga gcaccaccaggaccTgacccTgcTgaaggcccTggTgcggcagcagcTgcccgagaagTaca aggagaTcTTcTTcgaccagTccaagaacggcTacgccggcTacaTcgacggcggcgccTc ccaggaggagTTcTacaagTTcaTcaagcccaTccTggagaagaTggacggcaccgaggag cTgcTggTgaagcTgaaccgggaggaccTgcTgcggaagcagcggaccTTcgacaacggcT ccaTcccccaccagaTccaccTgggcgagcTgcacgccaTccTgcggcggcaggaggacTTc TaccccTTccTgaaggacaaccgggagaagaTcgagaagaTccTgaccTTccggaTccccT acTacgTgggcccccTggcccggggcaacTcccggTTcgccTggaTgacccggaagTccga ggagaccaTcacccccTggaacTTcgaggaggTggTggacaagggcgccTccgcccagTcc TTcaTcgagcggaTgaccaacTTcgacaagaaccTgcccaacgagaaggTgcTgcccaagca cTcccTgcTgTacgagTacTTcaccgTgTacaacgagcTgaccaaggTgaagTacgTgac cgagggcaTgcggaagcccgccTTccTgTccggcgagcagaagaaggccaTcgTggaccTg cTgTTcaagaccaaccggaaggTgaccgTgaagcagcTgaaggaggacTacTTcaagaaga TcgagTgcTTcgacTccgTggagaTcTccggcgTggaggaccggTTcaacgccTcccTgg gcaccTaccacgaccTgcTgaagaTcaTcaaggacaaggacTTccTggacaacgaggagaac gaggacaTccTggaggacaTcgTgcTgacccTgacccTgTTcgaggaccgggagaTgaTc gaggagcggcTgaagaccTacgcccaccTgTTcgacgacaaggTgaTgaagcagcTgaagc ggcggcggTacaccggcTggggccggcTgTcccggaagcTgaTcaacggcaTccgggacaa gcagTccggcaagaccaTccTggacTTccTgaagTccgacggcTTcgccaaccggaacTTc aTgcagcTgaTccacgacgacTcccTgaccTTcaaggaggacaTccagaaggcccag

【表３５－３４３】

配列番号	説明	配列
		gTgTccggccagggcgacTcccTgcacgagcacaTcgccaaccTggccggcTcccccgccaTcaagaagggcaTccTgcagaccgTgaaggTggTggacgagcTggTgaaggTgaTgggccggcacaagcccgagaacaTcgTgaTcgagaTggcccgggagaaccagaccacccagaagggccagaagaacTcccgggagcggaTgaagcggaTcgaggagggcaTcaaggagcTgggcTcccagaTccTgaaggagcaccccgTggagaacacccagcTgcagaacgagaagcTgTaccTgTacTaccTgcagaacggccgggacaTgTacgTggaccaggagcTggacaTcaaccggcTgTccgacTacgacgTggaccacaTcgTgccccagTccTTccTgaaggacgacTccaTcgacaacaaggTgcTgacccggTccgacaagaaccggggcaagTccgacaacgTgcccTccgaggaggTggTgaagaagaTgaagaacTacTggcggcagcTgcTgaacgccaagcTgaTcacccagcggaagTTcgacaaccTgaccaaggccgagcggggcggccTgTccgagcTggacaaggccggcTTcaTcaagcggcagcTggTggagacccggcagaTcaccaagcacgTggcccagaTccTggacTcccggaTgaacaccaagTacgacgagaacgacaagcTgaTccgggaggTgaaggTgaTcacccTgaagTccaagcTggTgTccgacTTccggaaggacTTccagTTcTacaaggTgcgggagaTcaacaacTaccaccacgccccacgacgccTaccTgaacgccgTggTgggcaccgcccTgaTcaagaagTaccccaagcTggagTccgagTTcgTgTacggcgacTacaaggTgTacgacgTgcggaagaTgaTcgccaagTccgagcaggagaTcggcaaggccaccgccaagTacTTcTTcTacTccaacaTcaTgaacTTcTTcaagaccgagaTcacccTggccaacggcgagaTccggaagcggccccTgaTcgagaccaacggcgagaccggcgagaTcgTgTgggacaagggccgggacTTcgccaccgTgcggaaggTgcTgTccaTgccccaggTgaacaTcgTgaagaagaccgaggTgcagaccggcggcTTcTccaaggagTccaTccTgcccaagcggaacTccgacaagcTgaTcgcccggaagaaggacTgggaccccaagaagTacggcggcTTcgacTccccCaccgTggccTacTccgTgcTggTggTggccaaggTggagaagggcaagTccaagaagcTgaagTccgTgaaggagcTgcTgggcaTcaccaTcaTggagcggTccTccTTcgagaagaaccccaTcgacTTccTggaggccaagggcTacaaggaggTgaagaaggaccTgaTcaTcaagcTgcccaagTacTcccTgTTcgagcTggagaacggccggaagcggaTgcTggccTccgccggcgagcTgcagaagggcaacgagcTggcccTgcccTccaagTacgTgaacTTccTgTaccTggccTcccacTacgagaagcTgaagggcTcccccgaggacaacgagcagaagcagcTgTTcgTggagcagcacaagcacTaccTggacgagaTcaTcgagcagaTcTccgagTTcTccaagcgggTgaTccTggccgacgccaaccTggacaaggTgcTgTccgccTacaacaagcaccgggacaagcccaTccgggagcaggccgagaacaTcaTccaccTgTTcacccTgaccaaccTgggcgcccccgccgccTTcaagTacTTcgacaccaccaTcgaccggaagcggTacaccTccaccaaggaggTgcTggacgccacccTgaTccaccagTccaTcaccggccTgTacgagacccggaTcgaccTgTcccagcTgggcggcgacggcggcggcTcccccaagaagaagcggaaggTgTga	

【表３５－３４４】

配列番号	説明	配列
308	Nme2 BC22n 塩基エディターのオープンリーディングフレーム	AUGGACGGCUCCGGCGGCGGCUCCCCCAAGAAGAAGCGGAAGG UGGAGGACAAGCGGCCCGCCGCCACCAAGAAGGCCGGCCAGGC CAAGAAGAAGAAGGGCGGCUCCGGCGGCGGCGAGGCCUCCCCC GCCUCCGGCCCCCGGCACCUGAUGGACCCCCACAUCUUCACCUC CAACUUCAACAACGGCAUCGGCCGGCACAAGACCUACCUGUGC UACGAGGUGGAGCGGCUGGACAACGGCACCUCCGUGAAGAUGG ACCAGCACCGGGGCUUCCUGCACAACCAGGCCAAGAACCUGCU GUGCGGCUUCUACGGCCGGCACGCCGAGCUGCGGUUCCUGGAC CUGGUGCCCUCCCUGCAGCUGGACCCCGCCCAGAUCUACCGGG UGACCUGGUUCAUCUCCUGGUCCCCCUGCUUCUCCUGGGGCUG CGCCGGCGAGGUGCGGGCCUUCCUGCAGGAGAACACCCACGUG CGGCUGCGGAUCUUCGCCGCCCGGAUCUACGACUACGACCCCC UGUACAAGGAGGCCCUGCAGAUGCUGCGGGACGCCGGCGCCCA GGUGUCCAUCAUGACCUACGACGAGUUCAAGCACUGCUGGGAC ACCUUCGUGGACCACCAGGGCUGCCCCUUCCAGCCCUGGGACG GCCUGGACGAGCACUCCCAGGCCCUGUCCGGCCGGCUGCGGGC CAUCCUGCAGAACCAGGGCAACUCCGGCUCCGAGACCCCCGGC ACCUCCGAGUCCGCCACCCCCGAGUCCGCAGCGUUCAAACCAA AUcccaucaacuacauccugggccuggccaucggcaucgccuccguggguggcuggccauggugg agaucgacgaggaggagaaccccauccggcugaucgaccuggcgugcggguguucgagcgggc cgaggugcccaagaccggcgacucccuggccauggcccggcggcuggcccgguccgugcggcgg cugacccggcggcgggcccaccggcugcugcgggcccggcggcugcugaagcgggagggcgugc ugcaggccgccgacuucgacgagaacggccugaucaagucccugcccaacaccccuggcagcug cgggccgccgcccuggaccggaagcugacccccuggaguggucccgccgugcugcugcaccuga ucaagcaccggggcuaccugucccagcggaagaacgagggcgagaccgccgacaaggagcugggc gcccugcugaagggcguggccaacaacgcccacgcccugcagaccggcgacuuccggacccccgc cgagcuggcccugaacaaguucgagaaggaguccggccacauccggaaccagcggggcgacuacu cccacaccuucucccggaaggaccugcaggccgagcugauccugcuguucgagaagcagaaggag uucggcaacccccacguguccggcggccugaaggagggcaucgagacccugcugaugacccagcg gcccgcccuguccggcgacgccgugcagaagaugcugggccacugcaccuucgagcccgccgagc ccaaggccgccaagaacaccuacaccgccgagcgguucaucuggcugaccaagcugaacaaccugc ggauccuggagcagggcuccgagcggccccugaccgacaccgagcgggccacccugauggacgag cccuaccggaaguccaagcugaccuacgcccaggcccggaagcugcugggccuggaggacaccgc cuucuucaagggccugcgguacggcaaggacaacgccgaggccucccacccugauggagaugaag gccuaccacgccaucucccgggcccuggagaaggagggccugaaggacaagaaguccccccugaa ccuguccuccg

【表３５－３４５】

配列番号	説明	配列
		agcugcaggacgagaucggcaccgccuucucccuguucaagaccgacgaggacaucaccggccggcug aaggaccgggugcagcccgagauccuggaggcccugcugaagcacaucuccuucgacaaguucgugc agaucucccugaaggcccugcggcggaucgugccccugauggagcagggcaagcgguacgacgaggc cugcgccgagaucuacggcgaccacuacggcaagaagaacaccgaggagaagaucuaccugccccca uccccgccgacgagauccggaaccccguggugcugcgggcccuguccaggcccggaaggugaucaa cggcguggugcggcgguacggcucccccgcccggauccacaucgagaccgcccgggaggugggcaag uccuucaaggaccggaaggagaucgagaagcggcaggaggagaaccggaaggaccgggagaaggccg ccgccaaguuccgggaguacuuccccaacuucgugggcgagcccaaguccaaggacauccugaagcug cggcuguacgagcagcagcacggcaaugugccuguacuccggcaaggagaucaaccuggugcggcuga acgagaagggcuacguggagaucgaccacgcccugcccuucucccggaccuggacgacuccuucaac aacaaggugcuggugcugggcuccgagaaccagaacaagggcaaccagacccccuacgaguacuucaa cggcaaggacaacucccgggaguggcaggaguucaaggcccggguggagaccucccgguuccccgg uccaagaagcagcggauccugcugcagaaguucgacgaggacggcuucaaggaggugcaaccugaacg acacccgguacgugaaccgcuuccugugccaguucguggccgaccacauccugcugaccggcaaggg caagcggcggguguucgccuccaacggccagaucaccaaccugcugcggggcuucuggggccugcgg aaggugcgggccgagaacgaccggcaccacgcccuggacgccguggugguggccugcuccaccgugg ccaugcagcagaagaucacccgguucgugcgguacaaggagaugaacgccuucgacggcaagaccauc gacaaggagaccggcaaggugcugcaccagaagacccacuucccccagcccugggaguucuucgccca ggaggugaugauccggguguucggcaagcccgacggcaagcccgaguucgaggaggccgacaccccc gagaagcugcggacccugcuggccgagaagcuguccucccggcccgaggccgugcacgaguacguga ccccccuguucguguccc gggccccc aaccggaagauguccggcgcccacaaggacacccugcggucc gccaagcgguucgugaagcacaacgagaagaucuccgugaagcgggugguggcugaccgagaucaagc uggccgaccuggagaacauggugaacuacaagaacggccgggagaucgagcuguacgaggcccugaa ggcccggcuggaggccuacggcggcaacgccaagcaggccuucgaccccaaggacaaccccuucuaca agaagggcggccagcuggugaaggccgugcggguggagaagacccaggaguccggcgugcugcugaa caagaagaacgccuacaccaucgccgacaacggcgacauggugcggguggacguguucugcaaggug gacaagaagggcaagaaccaguacuucaucgugcccaucuacgccuggcagguggccgagaacauccu gcccgacaucgacugcaagggcuaccggaucgacgacuccuacaccuucugcuucucccugcacaagu acgaccugaucgccuuccagaaggacgagaaguccaaggugga guucgccuacuacaucaacugcgac uccuccaacggccgguucuaccuggccuggcacgacaagggcuccaaggagcagcaguuccggaucu ccacccagaaccuggugcugauccagaaguaccaggugaacgagcugggcaaggagauccggcccugc cggcugaagaagcggccccccgugcgguag

【表３５－３４６】

配列番号	説明	配列
309	ウラシルグリコシラーゼ阻害剤(UGI)のオープンリーディングフレーム	AUGACCAACCUGUCCGACAUCAUCGAGAAGGAGACCGGCAAG CAGCUGGUGAUCCAGGAGUCCAUCCUGAUGCUGCCCGAGGAG GUGGAGGAGGUGAUCGGCAACAAGCCCGAGUCCGACAUCCUG GUGCACACCGCCUACGACGAGUCCACCGACGAGAACGUGAUG CUGCUGACCUCCGACGCCCCCGAGUACAAGCCCUGGGCCCUG GUGAUCCAGGACUCCAACGGCGAGAACAAGAUCAAGAUGCUG UCCGGCGGCUCCAAGCGGACCGCCGACGGCUCCGAGUUCGAG UCCCCCAAGAAGAAGCGGAAGGUGGAGUGAUAG
310	Nme2 塩基エディターをコードするオープンリーディングフレーム	AUGGACGGCUCCGGCGGCGGCUCCCCCAAGAAGAAGCGGAAG GUGGAGGACAAGCGGCCCGCCGCCACCAAGAAGGCCGGCCAG GCCAAGAAGAAGAAGGGCGGCUCCGGCGGCGGCGAGGCCUCC CCCGCCUCCGGCCCCCGGCACCUGAUGGACCCCCACAUCUUCA CCUCCAACUUCAACAACGGCAUCGGCCGGCACAAGACCUACC UGUGCUACGAGGUGGAGCGGCUGGACAACGGCACCUCCGUGA AGAUGGACCAGCACCGGGGCUUCCUGCACAACCAGGCCAAGA ACCUGCUGUGCGGCUUCUACGGCCGGCACGCCGAGCUGCGGU UCCUGGACCUGGUGCCCUCCCUGCAGCUGGACCCCGCCCAGA UCUACCGGGUGACCUGGUUCAUCUCCUGGUCCCCCUGCUUCU CCUGGGGCUGCGCCGGCGAGGUGCGGGCCUUCCUGCAGGAGA ACACCCACGUGCGGCUGCGGAUCUUCGCCGCCCGGAUCUACG ACUACGACCCCCUGUACAAGGAGGCCCUGCAGAUGCUGCGGG ACGCCGGCGCCCAGGUGUCCAUCAUGACCUACGACGAGUUCA AGCACUGCUGGGACACCUUCGUGGACCACCAGGGCUGCCCCU UCCAGCCCUGGGACGGCCUGGACGAGCACUCCCAGGCCCUGU CCGGCCGGCUGCGGGCCAUCCUGCAGAACCAGGGCAACggcacca aggacuccaccaaggacaucccgagacccccuccaaggacGCAGCGUUCAAACCA AAUcccaucaacuacauccugggccuggccaucggcaucgccuccgugggcugggccaugg

【表３５－３４７】

配列番号	説明	配列
		uggagaucgacgaggaggagaaccccauccggcugaucgaccugggcgugcggguguucgagcgg gccgaggugcccaagaccggcgacucccuggccauggcccggcggcuggcccgguccgugcggcgg cugacccggcggcgggcccaccggcugcugcgggcccggcggcugcugaagcgggagggcgugcu gcaggccgccgacuucgacgagaacggccugaucaagucccugcccaacacccccuggcagcugcg ggccgccgcccuggaccggaagcugacccccccuggaguggcccgccgugcugcugcaccugaucaa gcaccggggcuaccugucccagcggaagaacgagggcgagaccgccgacaaggagcugggcgcccu gcugaagggcguggccaacaacgcccacgcccugcagaccggcgacuuccggacccccgccgagcu ggcccugaacaaguucgagaaggaguccggccacaucccggaaccagcggggcgacuacucccacacc uucucccggaaggaccugcaggccgagcugauccugcuguucgagaagcagaaggaguucggcaac ccccacguguccggcggccugaaggagggcaucgagacccugcugaugacccagcggcccgcccug uccggcgacgccgugcagaagaugcugggccacugcaccuucgagcccgccgagcccaaggccgcc aagaacaccuacaccgccgagcgguucaucuggcugaccaagcugaacaaccugcggauccuggag cagggcuccgagcggcccugaccgacaccgagcgggccacccugauggacgagcccuaccggaag uccaagcugaccuacgcccaggcccggaagcugcugggccuggaggacaccgccuucuucaagggc cugcgguacggcaaggacaacgccgaggccuccacccugauggagaugaaggccuaccacgccauc ucccgggcccuggagaaggagggccugaaggacaagaaguccccccugaaccuguccuccgagcug caggacgagaucggcaccgccuucucccuguucaagaccgacgaggacaucaccggccggcugaag gaccgggugcagcccgagauccuggaggcccugcugaagcacaucuccuucgacaaguucgugcag aucucccugaaggcccugcggcggaucgugccccugauggagcagggcaagcgguacgacgaggcc ugcgccgagaucuacggcgaccacuacggcaagaagaacaccgaggagaagaucuaccugccccca uccccgccgacgagauccggaaccccguggugcugcgggcccugucccaggcccggaaggugauca acggcguggugcggcgguacggcucccccgcccggauccacaucgagaccgcccgggaggugggca aguccuucaaggaccggaaggagaucgagaagcggcaggaggagaaccggaaggaccgggagaagg ccgccgccaaguuccgggaguacuucccccaacuucguggggcgagcccaaguccaaggacauccuga agcugcggcuguacgagcagcagcacggcaagugccuguacuccggcaaggagaucaaccuggugc ggcugaacgagaaagggcuacguggagaucgaccacgcccugcccuucucccggaccugggacgacu ccuucaacaacaaggugcuggugcugggcuccgagaaccagaacaagggcaaccagacccccuacga guacuucaacggcaaggacaacucccgggaguggcaggaguucaaggcccggguggagaccucccg guuccccccgguccaagaagcagcggauccugcugcagaaguucgacgaggacggcuucaaggagug caaccugaacgacacccgguacgugaaccgcuuccugugccaguucguggccgaccacauccugcu gaccggcaagggcaagcggcgggguguucgccuccaacggccagaucaccaaccugcugcggggcuu cuggggccugcggaaggugcgggccgagaacgaccggcaccacgcccuggacgccguggugguggg ccugcuccaccguggccaugcagcagaagaucacccgguucgugcgguacaaggagaugaacgccu ucgacggcaagaccaucgacaaggagaccggcaaggugcugcaccagaagacccacuucccccagcc cugggaguucuucgcccaggaggugaugauccggguguucggcaagcccgacggcaagcccgagu ucgaggaggccgacacccccgag

【表３５－３４８】

配列番号	説明	配列
		aagcugcggacccugcuggccgagaagcuguccucccggcccgaggccgugcacgaguacgugaccc cccuguucguguccccgggccccccaaccggaagauguccggcgcccacaaggacacccugcgguccgcc aagcgguucgugaagcacaacgagaagaucuccgugaagcgggugguggcugaccgagaucaagcugg ccgaccuggagaacauggugaacuacaagaacggccgggagaucgagcuguacgaggcccugaaggc ccggcuggaggccuacggcggcaacgccaagcaggccuucgaccccaaggacaaccccuucuacaaga agggcggccagcuggugaaggccgugcggguggagaagacccaggaguccggcgugcugcugaacaa gaagaacgccuacaccaucgccgacaacggcgacauggugcggguggacguguucugcaagguggac aagaagggcaagaaccaguacuucaucgugcccaucuacgccuggcagguggccgagaacauccugcc cgacaucgacugcaagggcuaccggaucgacgacuccuacaccuucugcuucucccugcacaaguacg accugaucgccuuccagaaggacgagaaguccaagguggaguucgccuacuacaucaacugcgacucc uccaacggccgguucuaccuggccuggcacgacaagggcuccaaggagcagcaguuccggaucuccac ccagaaccuggugcugauccagaaguaccaggugaacgagcugggcaaggagauccggcccugccgg cugaagaagcggccccccgugcgguag

10

20

30

40

50

【表３５－３４９】

配列番号	説明	配列
311	Nme2 塩基エディターのアミノ酸配列	MDGSGGGSPKKKRKVEDKRPAATKKAGQAKKKKGGSGGGEASPA SGPRHLMDPHIFTSNFNNGIGRHKTYLCYEVERLDNGTSVKMDQHR GFLHNQAKNLLCGFYGRHAELRFLDLVPSLQLDPAQIYRVTWFISW SPCFSWGCAGEVRAFLQENTHVRLRIFAARIYDYDPLYKEALQMLR DAGAQVSIMTYDEFKHCWDTFVDHQGCPFQPWDGLDEHSQALSGR LRAILQNQGNGTKDSTKDIPETPSKDAAFKPNPINYILGLAIGIASVG WAMVEIDEEENPIRLIDLGVRVFERAEVPKTGDSLAMARRLARSVR RLTRRRAHRLLRARRLLKREGVLQAADFDENGLIKSLPNTPWQLRA AALDRKLTPLEWSAVLLHLIKHRGYLSQRKNEGETADKELGALLK GVANNAHALQTGDFRTPAELALNKFEKESGHIRNQRGDYSHTFSRK DLQAELILLFEKQKEFGNPHVSGGLKEGIETLLMTQRPALSGDAVQ KMLGHCTFEPAEPKAAKNTYTAERFIWLTKLNNLRILEQGSERPLTD TERATLMDEPYRKSKLTYAQARKLLGLEDTAFFKGLRYGKDNAEA STLMEMKAYHAISRALEKEGLKDKKSPLNLSSELQDEIGTAFSLFKT DEDITGRLKDRVQPEILEALLKHISFDKFVQISLKALRRIVPLMEQGK RYDEACAEIYGDHYGKKNTEEKIYLPPIPADEIRNPVVLRALSQARK VINGVVRRYGSPARIHIETAREVGKSFKDRKEIEKRQEENRKDREKA AAKFREYFPNFVGEPKSKDILKLRLYEQQHGKCLYSGKEINLVRLNE KGYVEIDHALPFSRTWDDSFNNKVLVLGSENQNKGNQTPYEYFNG KDNSREWQEFKARVETSRFPRSKKQRILLQKFDEDGFKECNLNDTR YVNRFLCQFVADHILLTGKGKRRVFASNGQITNLLRGFWGLRKVRA ENDRHHALDAVVVACSTVAMQQKITRFVRYKEMNAFDGKTIDKET GKVLHQKTHFPQPWEFFAQEVMIRVFGKPDGKPEFEEADTPEKLRT LLAEKLSSRPEAVHEYVTPLFVSRAPNRKMSGAHKDTLRSAKRFVK HNEKISVKRVWLTEIKLADLENMVNYKNGREIELYEALKARLEAYG GNAKQAFDPKDNPFYKKGGQLVKAVRVEKTQESGVLLNKKNAYTI ADNGDMVRVDVFCKVDKKGKNQYFIVPIYAWQVAENILPDIDCKG YRIDDSYTFCFSLHKYDLIAFQKDEKSKVEFAYYINCDSSNGRFYLA WHDKGSKEQQFRISTQNLVLIQKYQVNELGKEIRPCRLKKRPPVR*
312	例示的な修飾 Nme ガイド sgRNA	mN*mN*mN*mNmNNNmNmNNmNNmNNNNNmNNNNmNNNmGUU GmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmC GCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU

【表３５－３５０】

配列番号	説明	配列
313	例示的な修飾 Nme ガイド sgRNA	mN*mN*mN*mNmNNNmNmNNmNNmNNNNNmNNNNmNNNmGUU GmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU* AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmC GmCmUmCmUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU
314	例示的な修飾 Nme ガイド sgRNA	mN*mN*mN*mNmNNNmNmNNmNNmNNNNNmNNNNmNNNmGUU GmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmC GmCmUmCmUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU

【表３６】

表１９．例示的なＳｐｙＣａｓ９　ｓｇＲＮＡ保存部分（配列番号２２６）

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
G	U	U	U	U	A	G	A	G	C	U	A	G	A	A	A	U	A	G	C	A	A	G	U	U	A	A	A	A	U
LS1-LS6						B1-B2			US1-US12											B2-B6				LS7-LS12				

31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60
A	A	G	G	C	U	A	G	U	C	C	G	U	U	A	U	C	A	A	C	U	U	G	A	A	A	A	A	G	U
ネクサス																		H1－1～H1－12											

61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76
G	G	C	A	C	C	G	A	G	U	C	G	G	U	G	C
N	H2－1～H2－15														

表２０．例示的なＮｍｅＣａｓ９　ｓｇＲＮＡ保存部分（配列番号４００（「例示的なＮｍｅＣａｓ９　ｓｇＲＮＡ－１」）

1-24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48
NNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNN	G	U	U	G	U	A	G	C	U	C	C	C	U	U	U	C	U	C	A	U	U	U	C	G
	下部ステム												上部ステム											
ガイド領域	リピート/アンチリピート領域																							

49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77
G	A	A	A	C	G	A	A	A	U	G	A	G	A	A	C	C	G	U	U	G	C	U	A	C	A	A	U	A
ループ				上部ステム													下部ステム											
リピート/アンチリピート領域																												

78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103	104	105	106	107	108
A	G	G	C	C	G	U	C	U	G	A	A	A	A	G	A	U	G	U	G	C	C	G	C	A	A	C	G	C	U	C
ステム									ループ				ステム（９６：ペアリングしていない）											下部ステム				バルジ		
ヘアピン**1**																								ヘアピン**2**						

109	110	111	112	113	114	115	116	117	118	119	120	121	122	123	124	125	126	127	128	129	130	131	132	133	134
U	G	C	C	C	C	U	U	A	A	A	G	C	U	U	C	U	G	C	U	U	U	A	A	G	G
上部ステム													ループ				上部ステム								
ヘアピン **2**																									

135	136	137	138	139	140	141	142	143	144	145
G	G	C	A	U	C	G	U	U	U	A
上部ステム				バルジ	下部ステム					
ヘアピン**2**									尾部	

【表３８－１】

表２１．追加の例示的なＮｍｅガイドＲＮＡ

ガイドＩＤ	標的	ガイド配列	例示的なガイドＲＮＡ完全配列	例示的なガイドＲＮＡ修飾配列	ゲノム座標（ｈｇ３８）
G013006	TRAC	CUCUCAGCUGGUACACGGCA（配列番号315）	CUCUCAGCUGGUACACGGCAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU（配列番号316）	mC*mU*mC*UCAGCUGGUACACGGCAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCnUmUmGmAmAmAmAmGmUmGmGmCmCmAmCmCmGmAmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU（配列番号317）	chr14:22547524-22547544
G013675	CIITA	CCCCCGGACGGUUCAAGCAA（配列番号318）	CCCCCGGACGGUUCAAGCAAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU（配列番号319）	mC*mC*mC*mC*CCGGACGGUUCAAGCAAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCnUmUmGmAmAmAmAmGmUmGmGmCmCmAmCmCmGmAmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU（配列番号320）	chr16:10906853-10906873
G014832	TRBC1	GGCUCUCGGAGAAUGACGAGG（配列番号321）	GGCUCUCGGAGAAUGACGAGGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU（配列番号322）	mG*mG*mC*mU*mC*UCGGAGAAUGACGAGGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCnUmUmGmAmAmAmAmGmUmGmGmCmCmAmCmCmGmAmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU（配列番号323）	chr7:142791996-142792016
G016239	TRBC1	GGCCUCGGCGCUGACGAUCUG（配列番号324）	GGCCUCGGCGCUGACGAUCUGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU（配列番号325）	mG*mG*mC*mC*CUCGGCGCUGACGAUCUGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCnUmUmGmAmAmAmAmGmUmGmGmCmCmAmCmCmGmAmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU（配列番号326）	chr7:142792047-142792067
G018995	HLA-A	ACAGCGACGCCGCGAGCCAGG（配列番号327）	ACAGCGACGCCGCGAGCCAGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU（配列番号328）	mA*mC*mA*GCGACGCCGCGAGCCAGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCnUmUmGmAmAmAmAmGmUmGmGmCmCmAmCmCmGmAmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU（配列番号329）	chr6:29942864-29942884
G021469	TRAC	AUAUCCAGAACCCUGACCCUG	AUAUCCAGAACCCUGACCCUGCCGGUUGUAGCUCCCCUGAAAC	mA*mU*mA*mUmCCAmGmAAmCCmCUGACmCCUGmCCGmGUUGmUmAmGmCUCCCCmUmG	chr14:22547505-22547529

【表３８－２】

		UGCCG（配列番号 330）	CGUUGCUACAAUAAGGCCGUC GAAAGAUGUGCCGCAACGCUC UGCCUUCUGGCAUCGUU（配列番号 331）	mAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGm GmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCm CGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGC AUCG*mU*mU（配列番号 332）	chr14:22550571-22550591
G023520	TRAC	UUCAAAACC UGUCAGUGA UU（配列番号 333）	UUCAAAACCUGUCAGUGAUUG UUUUAGAGCUAGAAAUAGCAA GUUAAAAUAAGGCUAGUCCGU UAUCACGAAAGGGCACCGAGU CGGUGCU（配列番号 334）	mU*mU*mC*AAAACCUGUCAGUGAUUGUUU UAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmC AAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACG AAAGGGCACCGAGUCGGmUmGmC*mU（配列番号 335）	chr16:10907539-10907559
G023521	CIITA	CGCCCAGGUC CUCACGUCUG（配列番号 336）	CGCCCAGGUCCUCACGUCUGG UUUUAGAGCUAGAAAUAGCAA GUUAAAAUAAGGCUAGUCCGU UAUCACGAAAGGGCACCGAGU CGGUGCU（配列番号 337）	mC*mG*mC*CCAGGUCCUCACGUCUGGUUUU AGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCA AGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGA AAGGGCACCGAGUCGGmUmGmC*mU（配列番号 338）	
G023523	HLA-A	GCUGCAGCGC ACGGGUACC A（配列番号 339）	GCUGCAGCGCACGGGUACCAG UUUUAGAGCUAGAAAUAGCAA GUUAAAAUAAGGCUAGUCCGU UAUCACGAAAGGGCACCGAGU CGGUGCU（配列番号 340）	mG*mC*mU*GCAGCGCACGGGUACCAGUUU UAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmC AAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACG AAAGGGCACCGAGUCGGmUmGmC*mU（配列番号 341）	chr6:29943529-29943549
G023524	TRBC2	CCACACCCAA AAGGCCACAC（配列番号 342）	CCACACCCAAAAGGCCACACG UUUUAGAGCUAGAAAUAGCAA GUUAAAAUAAGGCUAGUCCGU UAUCACGAAAGGGCACCGAGU CGGUGCU（配列番号 343）	mC*mC*mA*CACCCAAAAGGCCACACGUUUU AGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCA AGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGA AAGGGCACCGAGUCGGmUmGmC*mU（配列番号 344）	chr7:142801104-142801124
G026584	CIITA	UCAAAGUAC CCUACAGGA GGACCA（配列番号 345）	UCAAAGUACCCUACAGGAGGA CCAGUUGUAGCUCCCUGAAAC CGUUGCUACAAUAAGGCCGUC GAAAGAUGUGCCGCAACGCUC UGCCUUCUGGCAUCGUU（配列番号 346）	mU*mC*mA*mAmAGUmAmCCmCUmACAGGm AGGAmCCAmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmG mAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGm GmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCm CGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGC AUCG*mU*mU（配列番号 347）	chr16:10907504-10907528
G027891	TRAC	UUCAAAACC UGUCAGUGA UU（配列番号 348）	UUCAAAACCUGUCAGUGAUUG UUUUAGAGCUAGAAAUAGCAA GUUAAAAUAAGGCUAGUCCGU UAUCACGAAAGGGCACCGAGU CGGUGCU（配列番号 349）	mU*mU*mC*AAAACCUGUCAGUGAUUGUUU UAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmC AAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACG AAAGGGCACCGAGUCGGmU*mG*mC*mU（配列番号 350）	chr14:22550571-22550591
G027904	TRBC2	CCACACCCAA AAGGCCACAC	CCACACCCAAAAGGCCACACG UUUUAGAGCUAGAAAUAGCAA GUUAAAAUAAGGCUAGUCCGU	mC*mC*mA*CACCCAAAAGGCCACACGUUUU AGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCA AGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGA	chr7:142801104-142801124

【表３８－３】

		(配列番号351)	UAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGCU(配列番号352)	AAGGGCACCGAGUCGGGmU*mG*mC*mC*mU(配列番号353)	
G028535	CIITA	CGCCCAGGUCCUCACGUCUGGCUCACGUCUG(配列番号354)	CGCCCAGGUCCUCACGUCUGGUUUUAGAGGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGCU(配列番号355)	mC*mG*mC*CCAGGUCCUCACGUCUGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGCU(配列番号356)	chr16:10907539-10907559
G028536	HLA-A	GCUGCAGCGCACGGGUACCAG(配列番号357)	GCUGCAGCGCACGGGUACCAGUUUUAGAGGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGCU(配列番号358)	mG*mC*mU*GCAGCGCACGGGUACCAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGmU*mG*mC*mU	chr6:29943529-29943549
G028907	HLA-A	UCCUGCUCUAUCCACGGCGCCCGUUGUGAGCUCUAUCCACGGCGCCCGUUGUGAGCUCUAUCCACGGCGCCCGUUGUGA

【表３８－４】

		GGUC (配列番号３７０)	CGUUGCUACAAUAAGGCCGUC GAAAGAUGUGCCGCAACGCUC UGCCUUCUGGCAUCGUU (配列番号３７１)	mAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGm GmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCm CGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGC AUCG*mU*mU(配列番号３７２)	chr6:29942609-29942633
G034617	HLA-A	CACUCACCCG CCCAGGUCUG GGUC (配列番号３７０)	CACUCACCCGCCCAGGUCUGG GUCGUUGUAGCUCCCUGAAAC CGUUGCUACAAUAAGGCCGUC GAAAGAUGUGCCGCAACGCUC UGCCUUCUGGCAUCGUU (配列番号３７１)	mC*mA*mC*mUmCACmCmCGmGmCCmCAGGUm CUGGmGUCmCGUUGmUmAmGmCUCCCmUmG mAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAUAAGmG mCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmC GmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCA UCG*mU*mU (配列番号３７３)	chr14:22550574-22550598
G028943	TRAC	AAAACCUGU CAGUGAUUG GGUUCC (配列番号３７４)	AAAACCUGUCAGUGAUUGGGU UCCGUUGUAGCUCCCUGAAAC CGUUGCUACAAUAAGGCCGUC GAAAGAUGUGCCGCAACGCUC UGCCUUCUGGCAUCGUU (配列番号３７５)	mA*mA*mA*mAmCCUmGmUCmAGmUGAUUm GGGUmUCCmGmUUGmUmAmGmCUCCCmUmG mAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGm GmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCm CGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGC AUCG*mU*mU (配列番号３７６)	chr14:22550574-22550598
G034982	TRAC	AAAACCUGU CAGUGAUUG GGUUCC (配列番号３７４)	AAAACCUGUCAGUGAUUGGGU UCCGUUGUAGCUCCCUGAAAC CGUUGCUACAAUAAGGCCGUC GAAAGAUGUGCCGCAACGCUC UGCCUUCUGGCAUCGUU (配列番号３７５)	mA*mA*mA*mAmCCUmGmUCmAGmUGAUUm GGGUmUCCmGmUUGmUmAmGmCUCCCmUmG mAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAUAAGmG mCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmC GmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCA UCG*mU*mU (配列番号３７７)	chr14:22550574-22550598
G028939	TRAC	UUAGGUUCG UAUCUGUAA AACCAA (配列番号３７８)	UUAGGUUCGUAUCUGUAAAAC CAAGUUGUAGCUCCCUGAAAC CGUUGCUACAAUAAGGCCGUC GAAAGAUGUGCCGCAACGCUC UGCCUUCUGGCAUCGUU (配列番号３７９)	mU*mU*mA*mGmGUUmCmGUmAUmCUGUA mAAACmCAAmGUUGmUmAmGmCUCCCmUm GmAmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAG mGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGC mCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGG CAUCG*mU*mU(配列番号３８０)	chr14:22550544-22550568
G034981	TRAC	UUAGGUUCG UAUCUGUAA AACCAA (配列番号３７８)	UUAGGUUCGUAUCUGUAAAAC CAAGUUGUAGCUCCCUGAAAC CGUUGCUACAAUAAGGCCGUC GAAAGAUGUGCCGCAACGCUC UGCCUUCUGGCAUCGUU (配列番号３７９)	mU*mU*mA*mGmGUUmCmGUmAUmCUGUA mAAACmCAAmGUUGmUmAmGmCUCCCmUm GmAmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAUAAGm GmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCm CGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGC AUCG*mU*mU (配列番号３８１)	chr14:22550544-22550568
G028986	TRBC1	GUGUCCUACC AGCAAGGGG UCCUG (配列番号３６３)	GUGUCCUACCAGCAAGGGGUC CUGGUUGUAGCUCCCUGAAAC CGUUGCUACAAUAAGGCCGUC GAAAGAUGUGCCGCAACGCUC	mG*mU*mG*mUmCCUmAmCCmAGmCAAGGm GGUCmCUGmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmG mAmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGm GmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCm	chr7:142792690-142792714

【表３８－５】

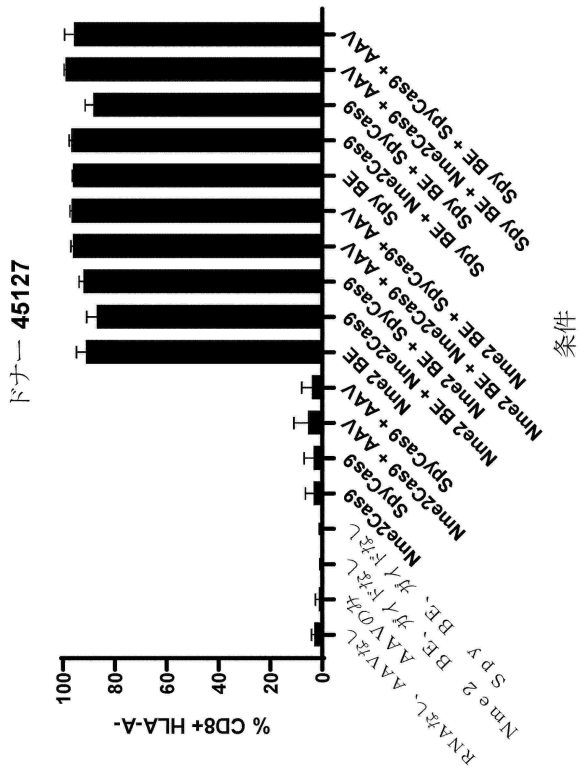
G034618	TRBC1	GUGUCCUACC AGCAAGGGG UCCUG (配列番号３６３)	UGCCUUCUGGCAUCGUU (配列番号３６４)	CGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGC AUCG*mU*mU (配列番号３６５)	chr7:142792690 -142792714
			GUGUCCUACCAGCAAGGGGUC CUGGUUGUAGCUCCCUGAAAC CGUUGCUACAAUAAGGCCGUC GAAAGAUGUGCCGCAACGCUC UGCCUUCUGGCAUCGUU (配列番号３６４)	mG*mU*mG*mU*mCCUmAmCCmAGmCAAGGm GGUCmCUGmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmG mAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAUAAGmG mCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmC GmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCA UCG*mU*mU (配列番号３８２)	
G026584	CIITA	UCAAAGUAC CCUACAGGA GGACCA (配列番号３４５)	UCAAAGUACCCUACAGGAGGA CCAGUUGUAGCUCCCUGAAAC CGUUGCUACAAUAAGGCCGUC GAAAGAUGUGCCGCAACGCUC UGCCUUCUGGCAUCGUU (配列番号３４６)	mU*mC*mA*mAmAGUmAmCCmCUmACAGGm AGGAmCCAmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmG mAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGm GmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCm CGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGC AUCG*mU*mU (配列番号３４７)	chr16:10907504 -10907528
G034201	CIITA	UCAAAGUAC CCUACAGGA GGACCA (配列番号３４５)	UCAAAGUACCCUACAGGAGGA CCAGUUGUAGCUCCCUGAAAC CGUUGCUACAAUAAGGCCGUC GAAAGAUGUGCCGCAACGCUC UGCCUUCUGGCAUCGUU (配列番号３４６)	mU*mC*mA*mAmAGUmAmCCmCUmACAGGm AGGAmCCAmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmG mAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAUAAGmG mCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmC GmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCA UCG*mU*mU (配列番号３８３)	chr16:10907504 -10907528
G029131	CIITA	AGCUGCCGU UCUGCCCAGU CCGGG (配列番号３８４)	AGCUGCCGUUCUGCCCAGUCC GGGGUUGUAGCUCCCUGAAAC CGUUGCUACAAUAAGGCCGUC GAAAGAUGUGCCGCAACGCUC UGCCUUCUGGCAUCGUU (配列番号３８５)	mA*mG*mC*mCmUmGCCmGmUUmUmCUmGCCCAm GUCCmGGmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmG mAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGm GmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCm CGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGC AUCG*mU*mU (配列番号３８６)	chr16:10906643 -10906667
G034619	CIITA	AGCUGCCGU UCUGCCCAGU CCGGG (配列番号３８４)	AGCUGCCGUUCUGCCCAGUCC GGGGUUGUAGCUCCCUGAAAC CGUUGCUACAAUAAGGCCGUC GAAAGAUGUGCCGCAACGCUC UGCCUUCUGGCAUCGUU (配列番号３８５)	mA*mG*mC*mUmGCCmGmUUmUmCUmGCCCAm GUCCmGGmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmG mAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGm mCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmC GmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCA UCG*mU*mU (配列番号３８７)	chr16:10906643 -10906667
G032794	HLA-B	UCUGGGAAA GGAGGGGAA GAUGAG (配列番号３８８)	UCUGGGAAAGGAGGGGAAGAU GAGGUUGUAGCUCCCUGAAAC CGUUGCUACAAUAAGGCCGUC GAAAGAUGUGCCGCAACGCUC UGCCUUCUGGCAUCGUU (配列番号３８９)	mU*mC*mU*mGmGGAmAmAGmGAmGGGA mAGAUmGAGmGUUGmUmAmGmCUCCCmUm GmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAG mGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGC mCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGG CAUCG*mU*mU (配列番号３９０)	chr6:31355222-31355246

【表３８－６】

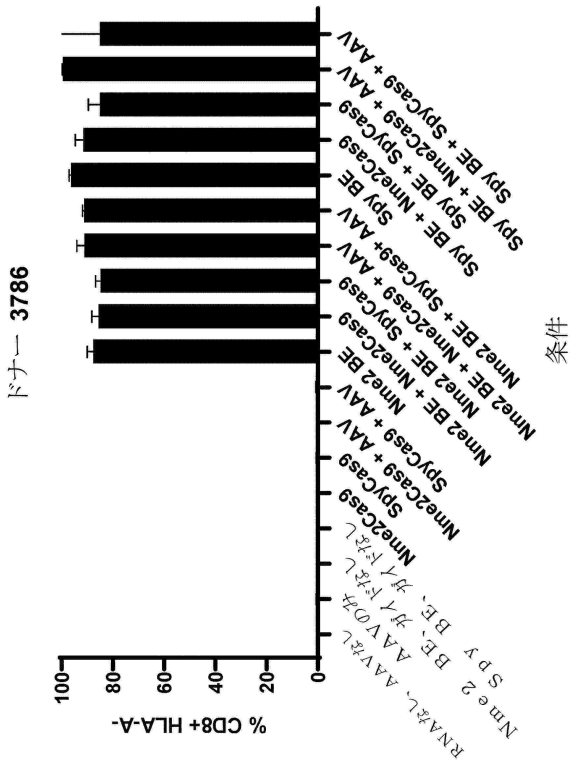
G034208	HLA-B	UCUGGGAAA GGAGGGGAA GAUGAG (配列番号３８８)	UCUGGGAAAGGAGGGGAAGAU GAGGUUGUAGCUCCCUGAAAC CGUUGCUACAAUAAGGCCGUC GAAAGAUGUGCCGCAACGCUC UGCCUUCUGGCAUCGUU (配列番号３８９)	mU*mC*mU*mGmGGAmAmAGmGAmGGGGA mAGAUmGAGmGUUGmUmAmGmCUCCCmUm GmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAUAAGm GmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCm CGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGC AUCG*mU*mU(配列番号３９１)	chr6:31355222- 31355246
G032795	HLA-B	CUCUGGGAA AGGAGGGGA AGAUGA (配列番号３９２)	CUCUGGGAAAGGAGGGGAAGA UGAGUUGUAGCUCCCUGAAAC CGUUGCUACAAUAAGGCCGUC GAAAGAUGUGCCGCAACGCUC UGCCUUCUGGCAUCGUU (配列番号３９３)	mC*mU*mC*mUmGGmAmAAmGGmAmGGGGG mAAGAmUGAmGUUGmUmAmGmCUCCCmUm GmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAUAAGm GmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCm mGmCCnuGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGC mCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGG CAUCG*mU*mU(配列番号３９４)	chr6:31355221- 31355245
G034209	HLA-B	CUCUGGGAA AGGAGGGGA AGAUGA (配列番号３９２)	CUCUGGGAAAGGAGGGGAAGA UGAGUUGUAGCUCCCUGAAAC CGUUGCUACAAUAAGGCCGUC GAAAGAUGUGCCGCAACGCUC UGCCUUCUGGCAUCGUU (配列番号３９３)	mC*mU*mC*mUmGGmAmAAmGGmAmGGGGG mAAGAmUGAmGUUGmUmAmGmCUCCCmUm GmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAUAAGm GmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCm CGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGC AUCG*mU*mU(配列番号３９５)	chr6:31355221- 31355245
G032806	HLA-B	UCCCAGAGCC GUCUUCCCAG UCCA (配列番号３９６)	UCCCAGAGCCGUCUUCCCAGU CCAGUUGUAGCUCCCUGAAAC CGUUGCUACAAUAAGGCCGUC GAAAGAUGUGCCGCAACGCUC UGCCUUCUGGCAUCGUU (配列番号３９７)	mU*mC*mC*mCmAGAmGmCCmGUmCUUCCm CAGUmCCAmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmG mAmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGm GmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCm CGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGC AUCG*mU*mU(配列番号３９８)	chr6:31355205- 31355229
G034211	HLA-B	UCCCAGAGCC GUCUUCCCAG UCCA (配列番号３９６)	UCCCAGAGCCGUCUUCCCAGU CCAGUUGUAGCUCCCUGAAAC CGUUGCUACAAUAAGGCCGUC GAAAGAUGUGCCGCAACGCUC UGCCUUCUGGCAUCGUU (配列番号３９７)	mU*mC*mC*mCmAGAmGmCCmGUmCUUCCm CAGUmCCAmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmG mAmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAUAAGmG mCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmC GmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCA UCG*mU*mU(配列番号３９９)	chr6:31355205- 31355229

【図面】

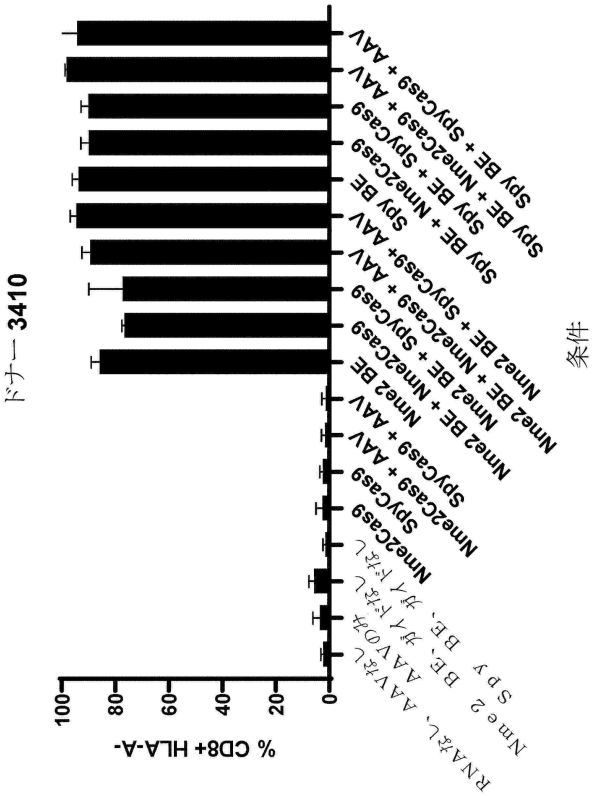
【図１Ａ】



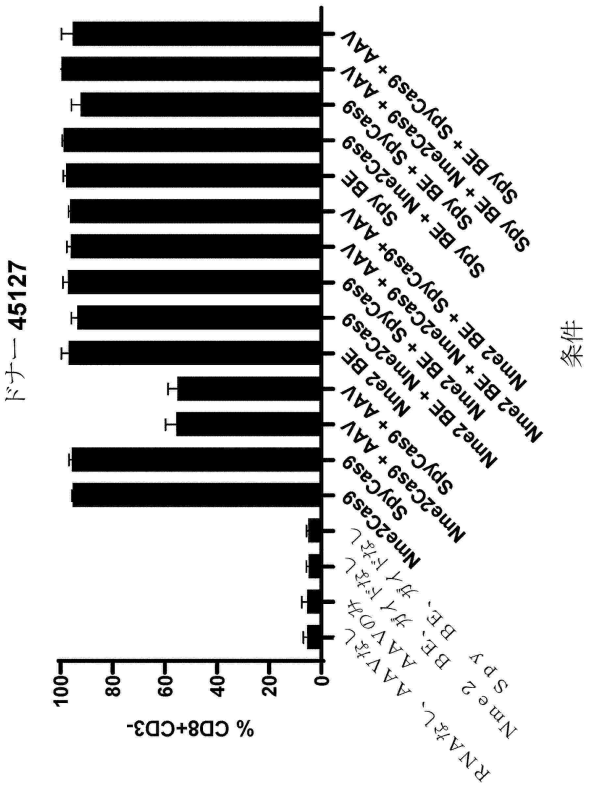
【図１Ｂ】



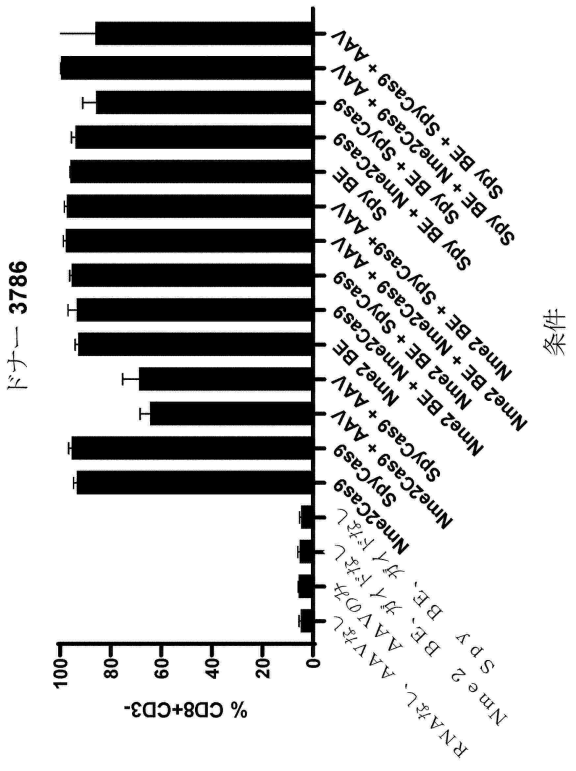
【図１Ｃ】



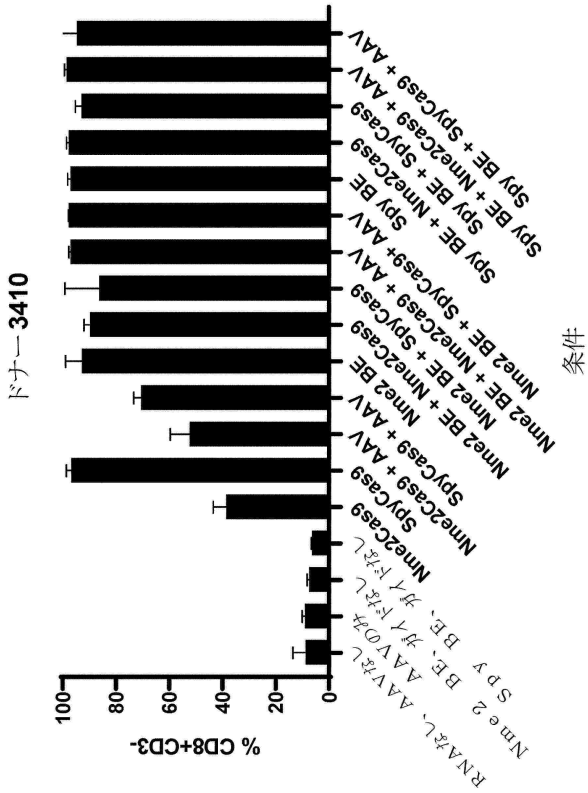
【図２Ａ】



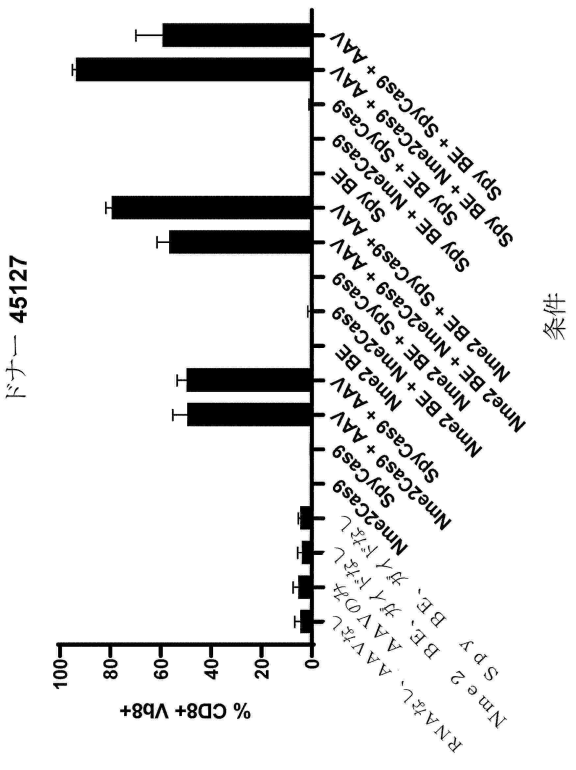
【図２Ｂ】



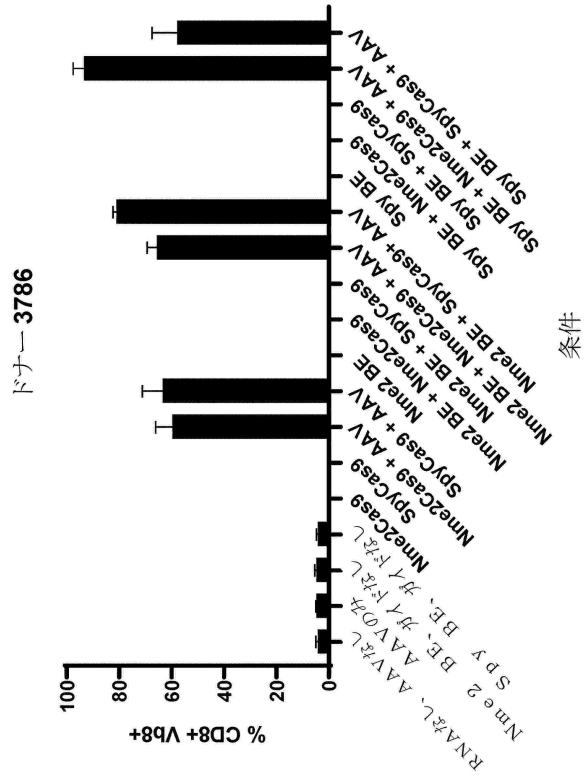
【図２Ｃ】



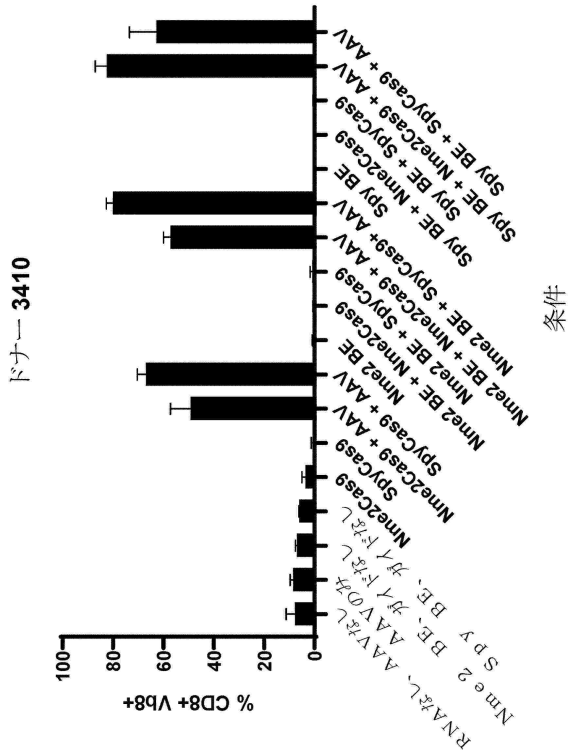
【図３Ａ】



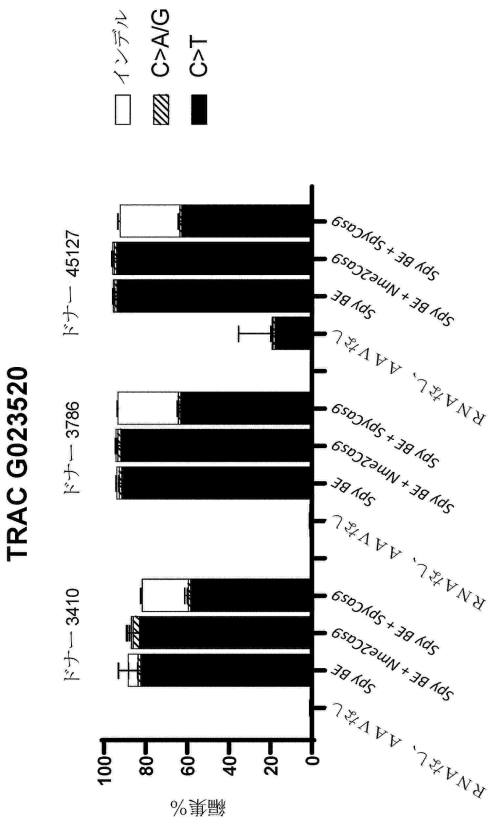
【図３Ｂ】



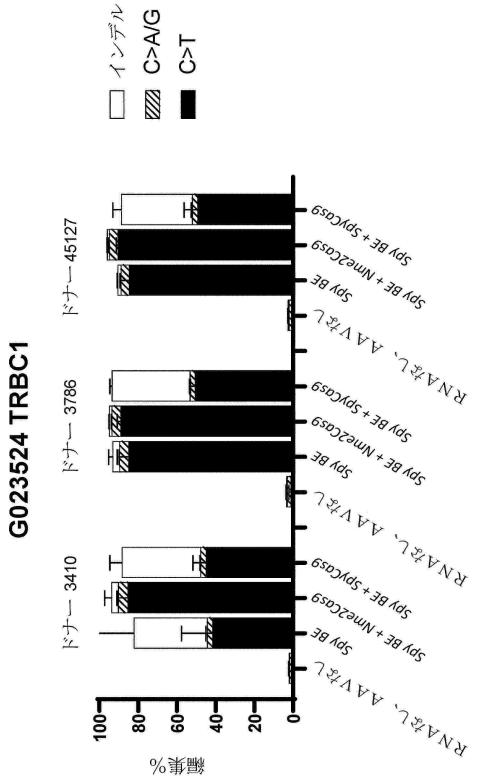
【図３Ｃ】



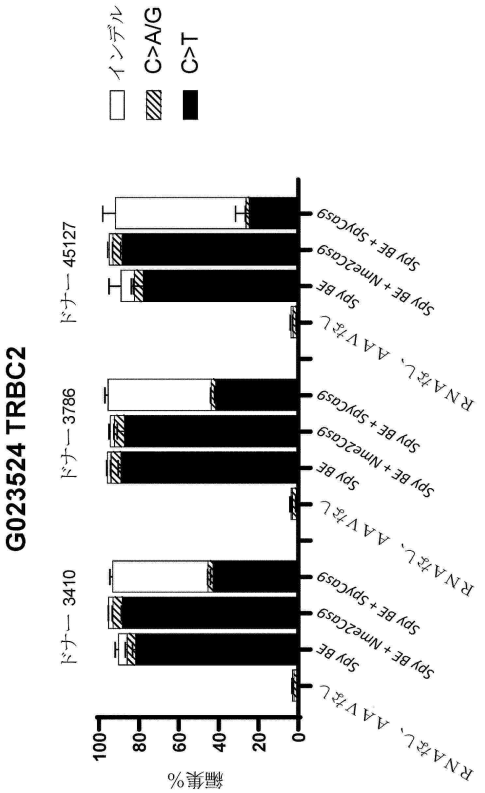
【図４Ａ】



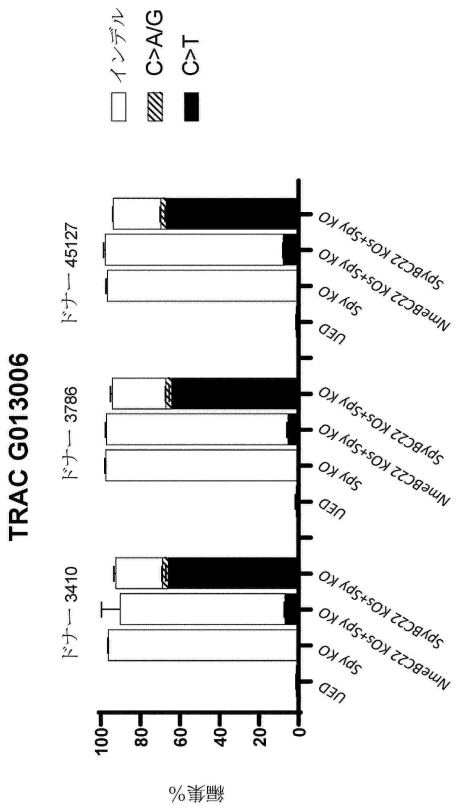
【図４Ｂ】



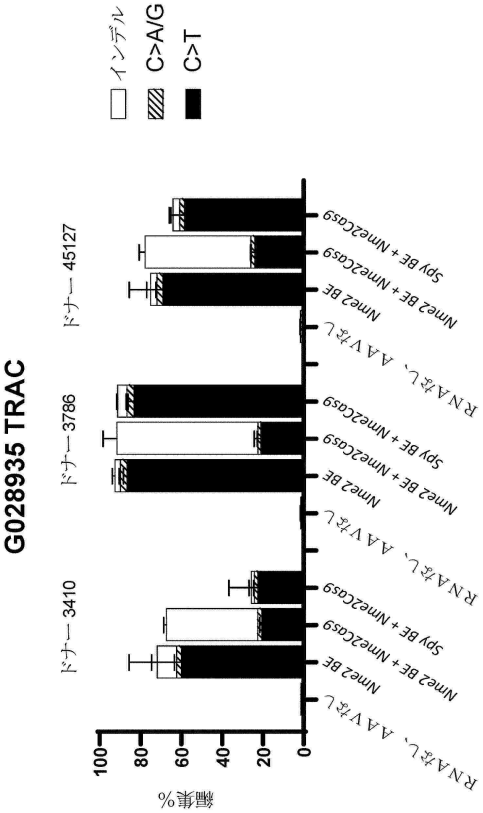
【図４Ｃ】



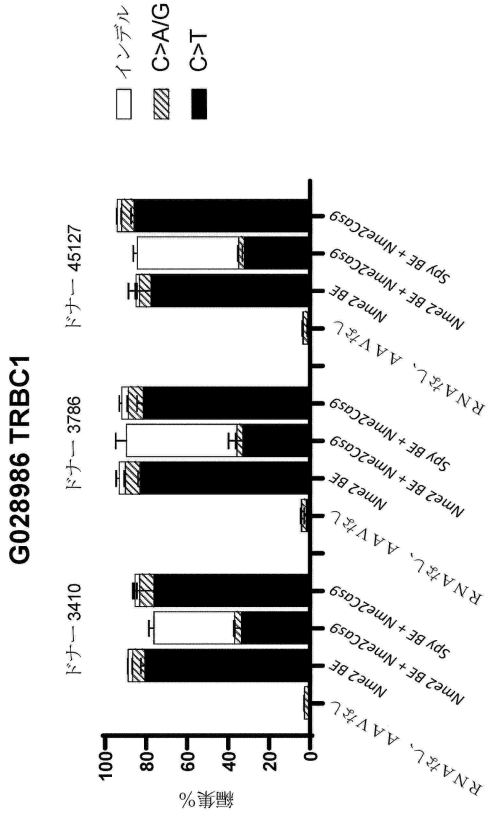
【図４Ｄ】



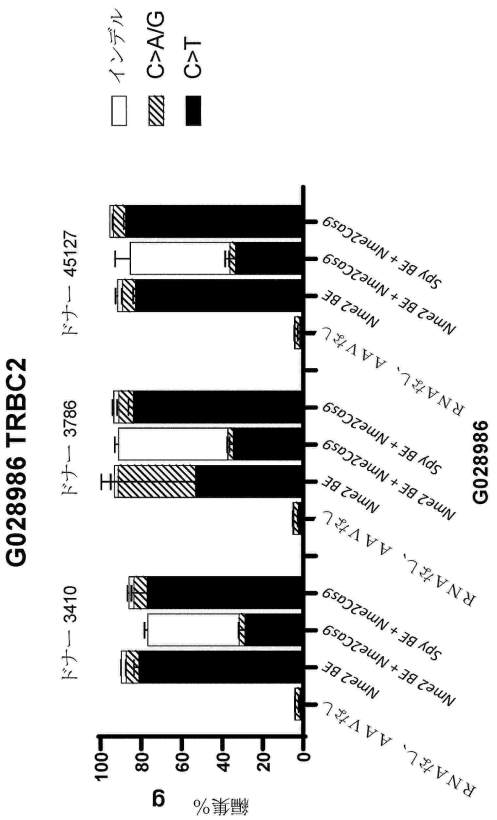
【図４Ｅ】



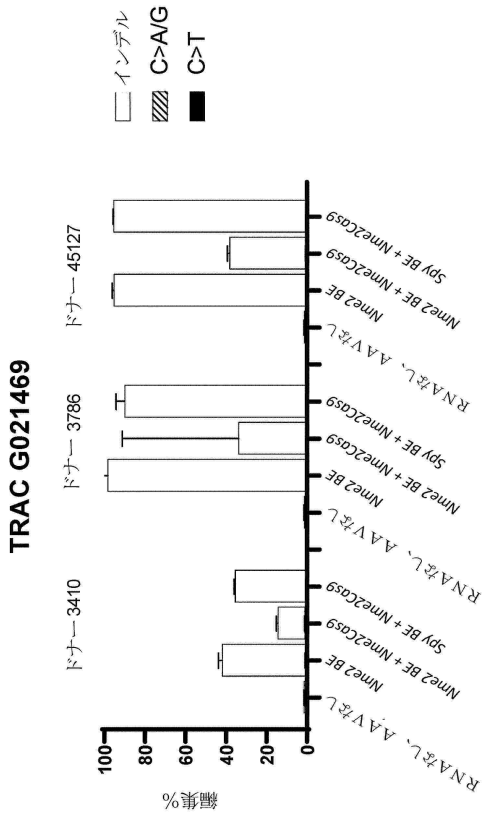
【図４Ｆ】



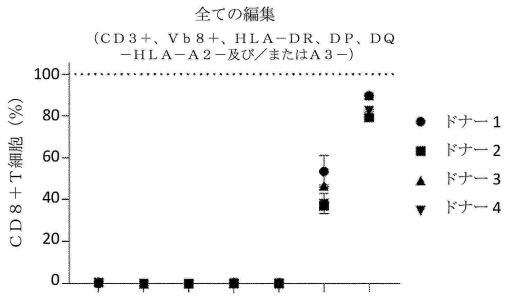
【図４Ｇ】



【図４Ｈ】

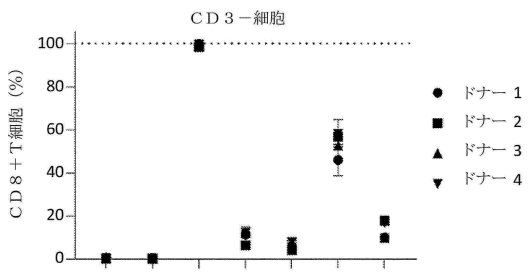


【図５Ａ】



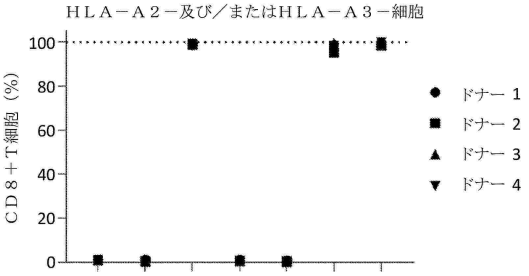
SpBC22n mRNA	-	-	+	-	-	+	+
UGI mRNA	-	-	+	-	-	+	+
TRAC G023520	-	-	+	-	-	+	+
TRBC1/2 G023524	-	-	+	-	-	+	+
CIITA G023521	-	-	+	-	-	+	+
HLA-A G023523	-	-	+	-	-	+	+
SpCas9 mRNA	-	-	-	+	-	+	-
TRAC G013006	-	-	-	+	-	+	-
Nme2 Cas9 mRNA	-	-	-	-	+	-	+
TRAC G021469	-	-	-	-	+	-	+
HD1 TCR AAV	-	+	-	+	+	+	+

【図５Ｂ】



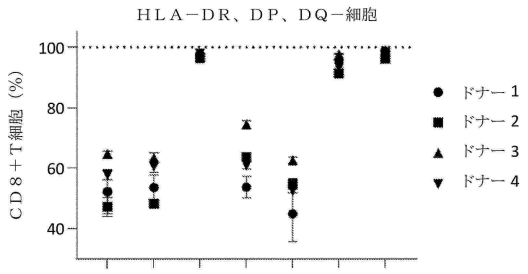
SpBC22n mRNA	-	-	+	-	-	+	+
UGI mRNA	-	-	+	-	-	+	+
TRAC G023520	-	-	+	-	-	+	+
TRBC1/2 G023524	-	-	+	-	-	+	+
CIITA G023521	-	-	+	-	-	+	+
HLA-A G023523	-	-	+	-	-	+	+
SpCas9 mRNA	-	-	-	+	-	+	-
TRAC G013006	-	-	-	+	-	+	-
Nme2 Cas9 mRNA	-	-	-	-	+	-	+
TRAC G021469	-	-	-	-	+	-	+
HD1 TCR AAV	-	+	-	+	+	+	+

【図５Ｃ】



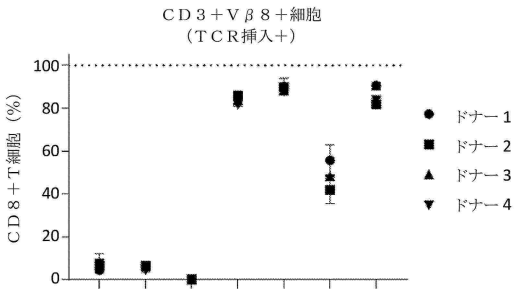
SpBC22n mRNA	-	-	+	-	-	+	+
UGI mRNA	-	-	+	-	-	+	+
TRAC G023520	-	-	+	-	-	+	+
TRBC1/2 G023524	-	-	+	-	-	+	+
CIITA G023521	-	-	+	-	-	+	+
HLA-A G023523	-	-	+	-	-	+	+
SpCas9 mRNA	-	-	-	+	-	+	-
TRAC G013006	-	-	-	+	-	+	-
Nme2 Cas9 mRNA	-	-	-	-	+	-	+
TRAC G021469	-	-	-	-	+	-	+
HD1 TCR AAV	-	+	-	+	+	+	+

【図５Ｄ】



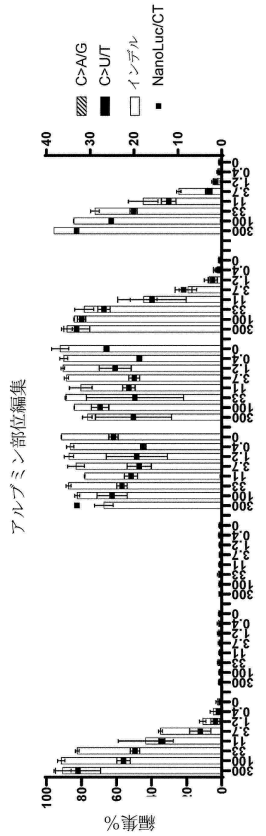
SpBC22n mRNA	-	-	+	-	-	+	+
UGI mRNA	-	-	+	-	-	+	+
TRAC G023520	-	-	+	-	-	+	+
TRBC1/2 G023524	-	-	+	-	-	+	+
CIITA G023521	-	-	+	-	-	+	+
HLA-A G023523	-	-	+	-	-	+	+
SpCas9 mRNA	-	-	-	+	-	+	-
TRAC G013006	-	-	-	+	-	+	-
Nme2 Cas9 mRNA	-	-	-	-	+	-	+
TRAC G021469	-	-	-	-	+	-	+
HD1 TCR AAV	-	+	-	+	+	+	+

【図５Ｅ】

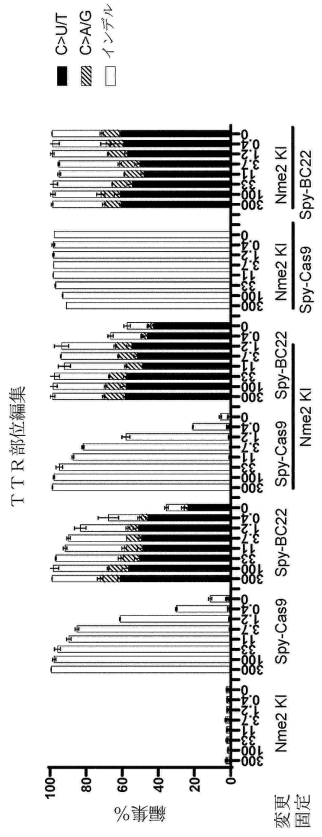


SpBC22n mRNA	-	-	+	-	-	+	+
UGI mRNA	-	-	+	-	-	+	+
TRAC G023520	-	-	+	-	-	+	+
TRBC1/2 G023524	-	-	+	-	-	+	+
CIITA G023521	-	-	+	-	-	+	+
HLA-A G023523	-	-	+	-	-	+	+
SpCas9 mRNA	-	-	-	+	-	+	-
TRAC G013006	-	-	-	+	-	+	-
Nme2 Cas9 mRNA	-	-	-	-	+	-	+
TRAC G021469	-	-	-	-	+	-	+
HD1 TCR AAV	-	+	-	+	+	+	+

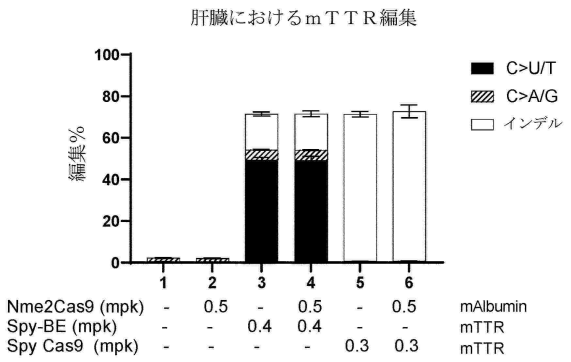
【図６Ａ】



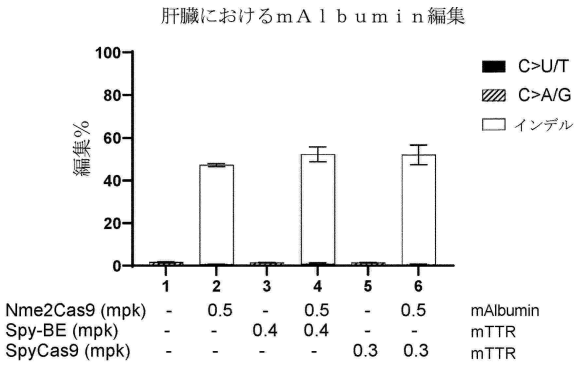
【図６Ｂ】



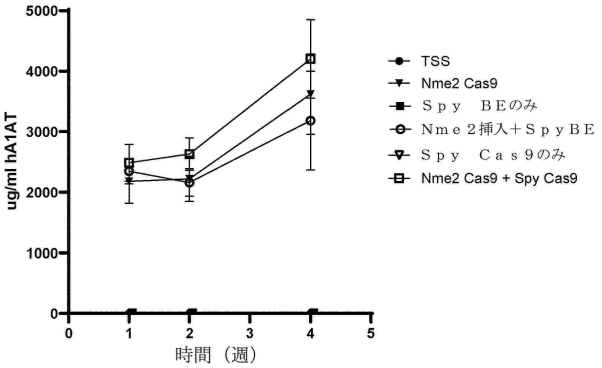
【図７Ａ】



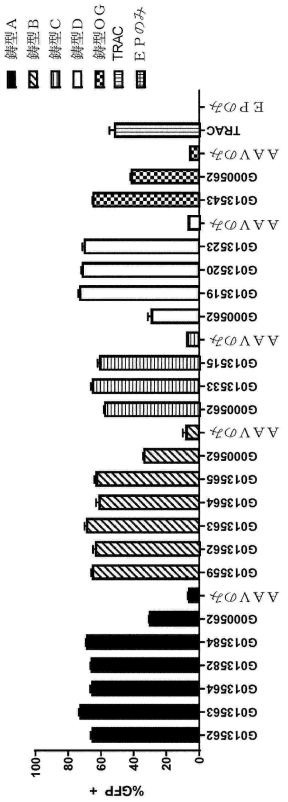
【図７Ｂ】



【図７Ｃ】



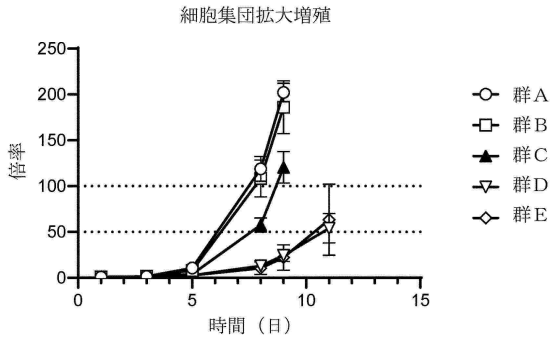
【図８Ａ】



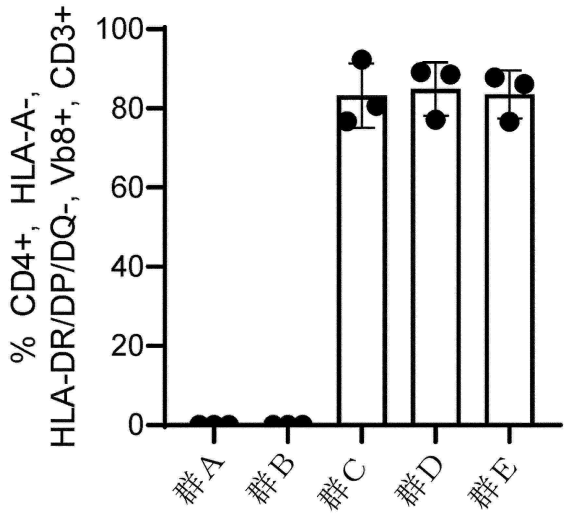
【図８Ｂ】



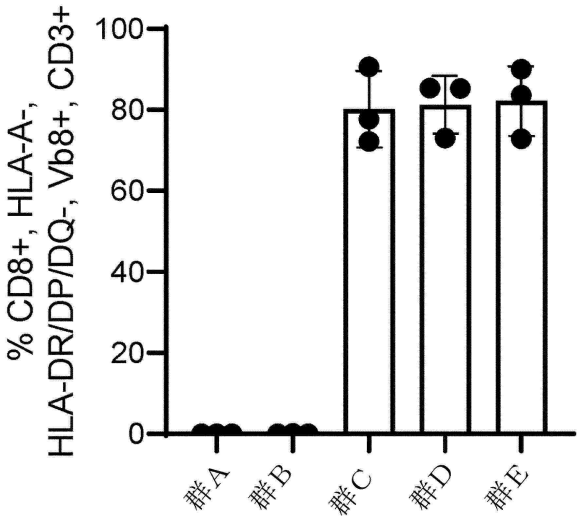
【図９】



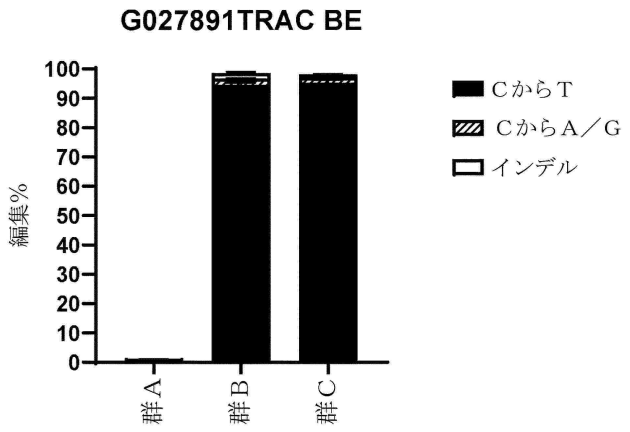
【図１０Ａ】



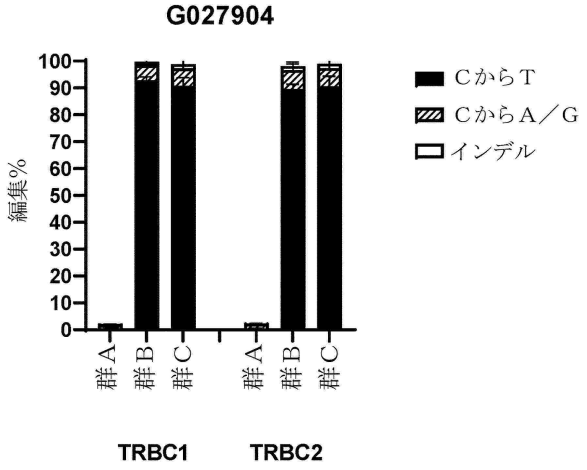
【図１０Ｂ】



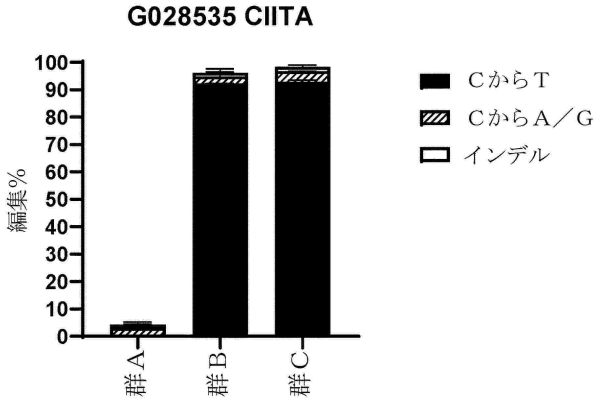
【図１１Ａ】



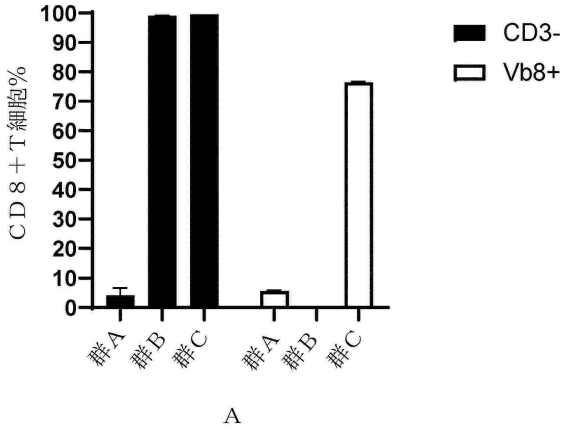
【図１１Ｂ】



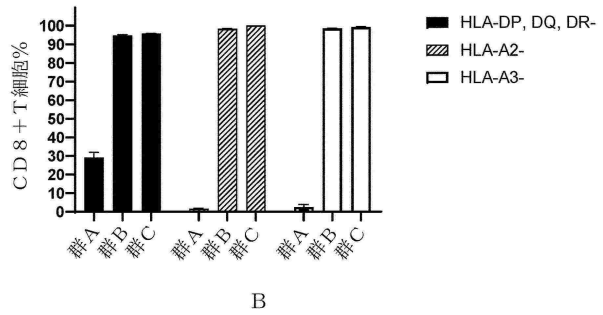
【図１１Ｃ】



【図１２Ａ】

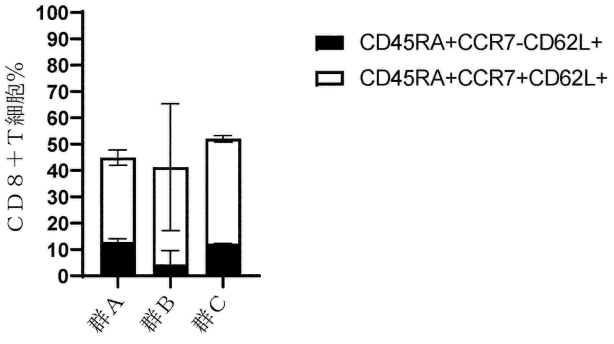


【図１２Ｂ】

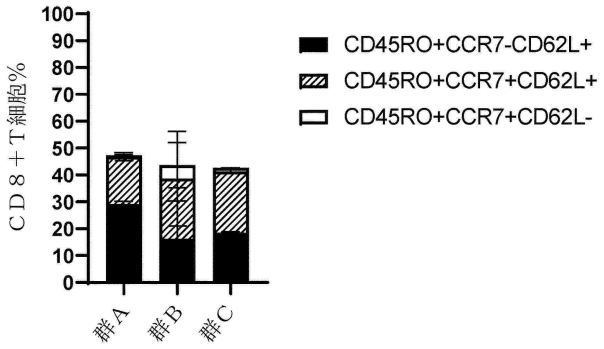


Ｂ

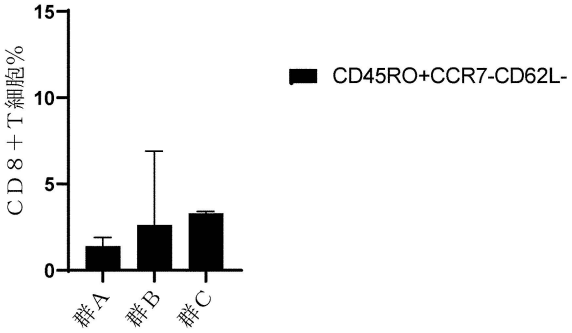
【図１３Ａ】



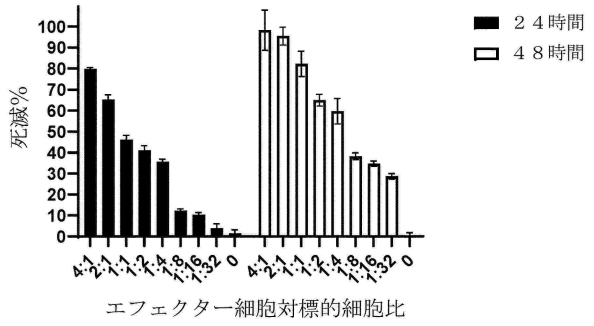
【図１３Ｂ】



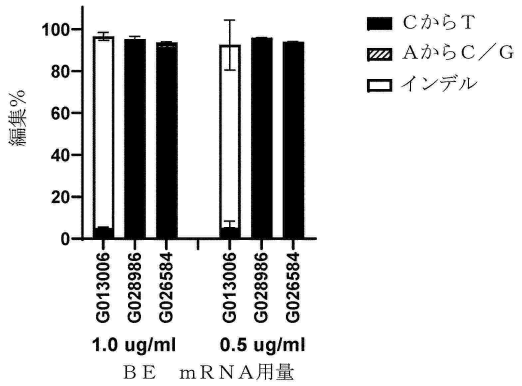
【図１３Ｃ】



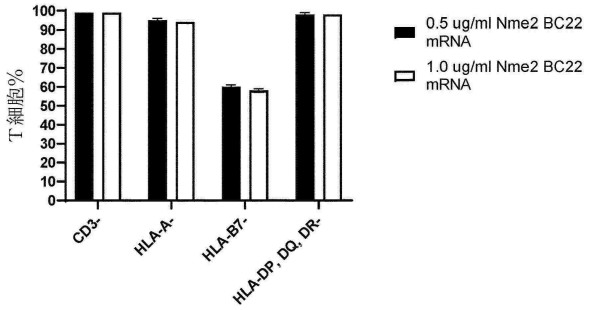
【図１４】



【図１５】



【図１６】



【配列表】

2025520367000001.xml

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/068507

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C12N15/10
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C12N

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, FSTA

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2021/222287 A2 (INTELLIA THERAPEUTICS INC [US]) 4 November 2021 (2021-11-04) the whole document, in particular the claims and [0073]	1-84
X	WO 2018/202199 A1 (INST GENETICS & DEVELOPMENTAL BIOLOGY CAS [CN] ET AL.) 8 November 2018 (2018-11-08) the whole document, in particular p. 60 and claims	1-84
X	WO 2021/217100 A1 (AADIGEN LLC [US]) 28 October 2021 (2021-10-28) the whole document in particular [0204]	1-84

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
11 September 2023	19/09/2023

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Bassias, Ioannis

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2023/068507

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

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

   a. [X] forming part of the international application as filed.

   b. [ ] furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13*ter*.1(a)).

      [ ] accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.

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

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/068507

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2020/040330 A1 (IWASHITA KAZUHIRO [JP] ET AL) 6 February 2020 (2020-02-06) the whole document, in particular [0015],[0016],[0071] and claims	1-81,84
X	US 2021/230616 A1 (GAO CAIXIA [CN] ET AL) 29 July 2021 (2021-07-29) the whole document, in particular [0267-0270] and claims	1-81,84

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2023/068507

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2021222287 A2	04-11-2021	AU 2021263745 A1	08-12-2022
		BR 112022021676 A2	31-01-2023
		CA 3181340 A1	04-11-2021
		CN 116018403 A	25-04-2023
		EP 4143304 A2	08-03-2023
		IL 297550 A	01-12-2022
		JP 2023524666 A	13-06-2023
		KR 20230017783 A	06-02-2023
		TW 202204612 A	01-02-2022
		US 2023183753 A1	15-06-2023
		WO 2021222287 A2	04-11-2021
WO 2018202199 A1	08-11-2018	CN 108795972 A	13-11-2018
		EA 201992615 A1	10-03-2020
		WO 2018202199 A1	08-11-2018
WO 2021217100 A1	28-10-2021	AU 2021261423 A1	08-12-2022
		CA 3181170 A1	28-10-2021
		CN 115916973 A	04-04-2023
		EP 4139454 A1	01-03-2023
		JP 2023516225 A	18-04-2023
		US 2023167437 A1	01-06-2023
		WO 2021217100 A1	28-10-2021
US 2020040330 A1	06-02-2020	JP 6994730 B2	04-02-2022
		JP 2018102168 A	05-07-2018
		KR 20190097260 A	20-08-2019
		US 2020040330 A1	06-02-2020
		WO 2018123134 A1	05-07-2018
US 2021230616 A1	29-07-2021	AU 2018263195 A1	19-12-2019
		BR 112019022737 A2	19-05-2020
		CA 3062475 A1	08-11-2018
		EP 3635118 A1	15-04-2020
		JP 2020518253 A	25-06-2020
		KR 20200004382 A	13-01-2020
		KR 20220137166 A	11-10-2022
		US 2021230616 A1	29-07-2021

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
Ｃ１２Ｎ	*5/0797(2010.01)*	Ｃ１２Ｎ	5/10	
Ｃ１２Ｎ	*5/0789(2010.01)*	Ｃ１２Ｎ	5/0797	
Ｃ１２Ｎ	*5/0775(2010.01)*	Ｃ１２Ｎ	5/0789	
Ｃ１２Ｎ	*5/0735(2010.01)*	Ｃ１２Ｎ	5/0775	
		Ｃ１２Ｎ	5/0735	

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

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ０２１３９，ケンブリッジ，エリー ストリート ４０ インテリア セラピューティクス，インコーポレイテッド内

(72)発明者 プロデウス，アーロン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ０２１３９，ケンブリッジ，エリー ストリート ４０ インテリア セラピューティクス，インコーポレイテッド内

(72)発明者 キリック，オズギュン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ０２１３９，ケンブリッジ，エリー ストリート ４０ インテリア セラピューティクス，インコーポレイテッド内

(72)発明者 オリヴェイラ，ルアン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ０２１３９，ケンブリッジ，エリー ストリート ４０ インテリア セラピューティクス，インコーポレイテッド内

(72)発明者 ドムブロウスキ，クリスチャン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ０２１３９，ケンブリッジ，エリー ストリート ４０ インテリア セラピューティクス，インコーポレイテッド内

Ｆターム（参考） 4B065 AA90X AB01 AC20 BA01 CA44